

第 94 回日本感染症学会学術講演会抄録（Ⅱ）

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）

シンポジウム 41

徹底討論：上気道感染症に対する抗菌薬の使い方

—開業医の立場から、専門医の立場から—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析診断学分野¹⁾、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科²⁾

柳原 克紀¹⁾ 保富 宗城²⁾

薬剤耐性菌の出現と新規抗菌薬開発の停滞は世界的な問題であり、2015 年に WHO が Global action plan on antimicrobial resistance を承認し、それを受けて本邦においても 2016 年 4 月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを作成した。これを契機として、薬剤耐性菌の抑制に向けた国家プロジェクトが動き出した。2017 年 6 月には厚生労働省から「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が公表された。この手引きでは、「感冒」を中心とするウイルス感染に対して抗菌薬使用を行わないことで、抗微生物薬を適正に使用することが推奨されている。この手引きは、「基礎疾患のない、成人および学童期以上の小児」を対象としたものであり、抗菌薬治療においてはペニシリン系抗菌薬を推奨している。しかし、実地臨床においては、基礎疾患や合併症などがあり感染症の速やかな改善や重篤化への対応が必要とされる場合や、ペニシリン系以外の抗菌薬投与を考慮しなければいけない症例も少なからず存在する。このような背景から、日本感染症学会を中心に、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」の理念に基づき、ウイルス感染による抗菌薬治療が不要な病態と細菌感染による抗菌薬治療が必要な病態を明らかにし、気道感染症に関する抗微生物薬のさらなる適正使用につなげる提言を発表した。本シンポジウムでは、日常診療における抗微生物薬の適正使用に取り組みに関して、4 人の先生方から様々な角度からご講演いただき、上気道感染症に対する抗菌薬の適正使用について、ご討論いただく予定である。抗微生物薬の適正使用について認識を深め、より深く考える良い機会になれば幸いである。

1. 開業医・日本医師会の立場から

公益社団法人日本医師会

釜 范 敏

薬剤耐性（AMR）対策の推進は、国が率先して取り組むべき課題に位置付けられるものであり、日本医師会としても、現場の医師の正しい理解のもと、抗微生物薬の適正使用を推進していくことが重要であると認識している。

2017 年 6 月、厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き 第 1 版」を公表し、急性気道感染症等に係る抗微生物薬の適正使用のための診断、治療から患者や家族の説明

等に至るまで、感染症診療に係る指針を示した。

一方、特に外来診療の現場では、受診時に予測が困難であった症状変化がその後に生じても、患者さんが必ずしも速やかに受診されるとは限らない現実を踏まえ、この手引きを機械的に適用して判断することに対する懸念や、より実臨床に即した実践的な内容を望む意見が多く寄せられた。

このような状況の中、日本感染症学会においては、「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」を公表されたが、初期治療失敗例、合併症例、重症例や病原菌の各抗菌薬に対する感受性について記載されるなど、現場の医師にとって非常に参考となる内容となっている。

本シンポジウムでは、医療現場におけるかかりつけ医が、同提言の内容を十分に理解し、診療に役立てることができるとを望むとともに、国民に対する正しいメッセージが発信され、受診される際の上手な医療のかかり方につながるように、日本医師会としての考えを述べていきたい。

2. プライマリケア医の立場から

大阪医科大学地域総合医療科学

鈴木 富雄

上気道感染症は通常多くの場合がウイルス感染と考えられ、抗菌薬は使用しないのが原則であるが、時として抗菌薬が必要な場合もある。現場での考え方として、上気道症状の型で分けると整理がしやすく、学生や研修医にも以下のように教育している。

まずは「せき・はな・のど型」と言われる 3 つの症状が経過を通じて揃っている場合、いわゆる狭義のかぜ症候群と呼ばれる病型であり、ライノウイルスが最多であるが、ウイルス感染症以外には考えにくく、抗菌薬は不要で基本的に対症療法のみで良いと考える。次に鼻汁や鼻づまりが主の「はな型」の場合には、ウイルス感染の病態から細菌性副鼻腔炎の病態に至るケースがあり、5 日以上鼻かぜが続いて一度軽快したと思った後に再び二峰性の経過を示すときには細菌性副鼻腔炎を疑い、抗菌薬の適応を考慮すべきである。次に咽頭痛が主な「のど型」の場合には、ウイルス感染以外に A 群溶連菌やその他の細菌による扁桃炎や、5 killer sore throat と呼ばれる急性喉頭蓋炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍、Ludwig's angina、Lemierre 症候群の可能性はないか、常に注意を払う必要がある。最後に咳嗽症状が主な「せき型」の場合には、アデノウイルスのような一般的なウイルス感染以外の感染症として、マイコ

プラズマ、クラミジア、百日咳などによる細菌感染や結核の可能性も頭に置いておく必要があり、痰が採取できればグラム染色や抗酸菌染色などの検鏡検査が有用性を発揮する。

本シンポジウムでは、「上気道感染症に対する抗菌薬の使い方～プライマリケア医の立場から」という演題をいただいているが、大学病院の総合診療医という立場から、臨床現場での鑑別診断のポイントを含め、診療のストラテジーに関して述べてみたい。

3. 耳鼻咽喉科領域を中心に

旭川医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

林 達哉

「AMR 対策」が人々の耳目を集めるようになって久しい。AMR は antimicrobial resistance, すなわち薬剤耐性を指す。AMR 対策とは文字通り薬剤耐性菌の抑制に向けた対策であり「薬剤耐性対策」の訳語が当てられる。具体的には抗菌薬の適正使用とワクチンの普及が2本柱であり、それ自体は特に目新しいものではない。耳鼻咽喉科領域では、2018 年改定された「小児急性中耳炎診療ガイドライン」や2010 年発表の「急性鼻・副鼻腔炎ガイドライン」は、抗菌薬の適正使用を通じた薬剤耐性菌対策を大きな使命として作成された。

「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が2016 年4 月に閣僚会議から発表された。これは2015 年 WHO 総会で採択された AMR グローバル・アクション・プランに呼応した動きであり、抗菌薬使用の削減と耐性菌分離頻度に関する具体的な数値目標を設定したことが特徴である。2017 年には「抗微生物薬適正使用の手引き」に対策がまとめられ、いくつかの感染症に対する抗菌薬使用についての基本的方針が示された。手引きを要約すると、抗菌薬を使用する際は、「適切な薬剤」を「必要な場合に限り」、「適切な量と期間」使用することが AMR 対策の肝であり、感冒をはじめとするウイルス性疾患には抗菌薬を使用しない点が強調されている。これはまさに耳鼻咽喉科のガイドラインが目指してきた方針に他ならず、耐性菌の蔓延に頭を悩ませてきたわれわれ医療者にとっても、患者にとっても非常に歓迎すべき内容である。

ガイドラインの一方の使命が耐性菌を増やさないという AMR 対策、すなわち将来の患者のための対策であるとするれば、もう一つ忘れてはならない重要な使命は目の前の患者を速やかに治癒に導くことであろう。小児急性中耳炎を例に挙げれば、ガイドラインではアモキシシリンを第一選択とし、臨床的効果と鼓膜所見から治療効果を判定し、十分な改善が得られない場合、細菌検査の結果も参考にして抗菌薬をスイッチすることが推奨されている。これは、この疾患の原因菌として重要なインフルエンザ菌、特に BLNAR というアモキシシリンによる効果が得られにくい原因菌による急性中耳炎に備えた対策である。これまでの臨床試験の結果からは、第3 世代セフェム系抗菌薬であるセフトレン・ピボキシルが必要な場面があるのである。

難治化を経験した者としてこの抗菌薬は手放すことは決して患者の利益にならないと考えているし、AMR 対策を推進する中でしばしば見られる、第3 世代セフェム系抗菌薬を標的としたネガティブキャンペーンについても、もう少し冷静に考える必要があると考えている。私自身はこの様な観点から、「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」作成に参加させていただいた。

本シンポジウムでは、急性中耳炎診療ガイドラインからその他の上気道感染症に視点を広げ、いかにして AMR 対策を実現しながら実践的に感染症診療を実現していくか、提言の執筆に参加した耳鼻咽喉科専門医の立場から考えを述べていきたい。

4. 内科感染症専門医の立場から

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

小宮 幸作

不適切な抗菌薬使用の有害事象の一つとして、薬剤耐性菌が世界的に増加していることが国際的な重要課題の一つとされており、2015 年の世界保健総会では Global action plan on antimicrobial resistance が採択された。これに基づき、本邦では2016 年4 月に薬剤耐性対策アクションプランが作成され、抗菌薬使用量や耐性菌検出率を含む成果指標が盛り込まれた。具体的な抗菌薬の使用法については、2017 年6 月に厚生労働省が「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」として公表した。この手引きでは、いわゆる「感冒」はウイルス感染であり、抗菌薬を使用しないこと、重症例など抗菌薬を必要とする場合はペニシリン系抗菌薬を使用することを推奨している。

感冒に対する抗菌薬の必要性を議論する場合、大きく二つの論点が存在する。一つは、「感冒」の定義である。ウイルス感染には抗菌薬が不要であることは周知であるが、一般的な「感冒」には様々な病態があり、細菌が関与しているものが含まれる。つまり、細菌性感染が関連する病態を的確に診断する必要がある。もう一つは、仮に細菌が関与していても必ずしも抗菌薬を必要としないことである。病態に応じた抗菌薬の必要性を考慮するために、それぞれの重症度を判定する必要がある。

2019 年9 月に、日本感染症学会・気道感染症抗菌薬適正使用委員会は、気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言を作成した。本委員会では、感染症医、耳鼻科医、小児科医、呼吸器内科医が中心となり、臨床的側面から厚生労働省による「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」をもとに、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭・扁桃炎、急性気管支炎における、より実践的な抗菌薬の適正使用について議論がなされた。各領域における抗菌薬の適応について、エビデンスレベルは十分ではないとしても、現状で考えられる適応および抗菌薬の選択について既述した。本シンポジウムでは、提言の概要とともに、実践としての抗菌薬適正使用について議論したい。

シンポジウム 42

ASP 活動に必要な知識・経験と覚悟

藤田医科大学病院医療の質・安全対策部感染対策室¹⁾、東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野²⁾

石川 清仁¹⁾ 吉田眞紀子²⁾

AMR（薬剤耐性）対策は国際的な課題であり、日本においても2016年にAMRアクションプランが公表された。その後、AMR対策の推進、とくに抗菌薬の適正使用の観点から、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の取り組みを推進するべく、2018年に抗菌薬適正使用支援加算が新設された。加算の要件として以下の4点が盛り込まれている。

- ・院内に抗菌薬適正使用支援のチームを設置する
- ・感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバック
- ・抗菌薬適正使用に係る評価を行う
- ・抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行い、抗菌薬の適正使用を推進する

抗菌薬の適正使用については、2016年に米国感染症学会（IDSA）および米国医療疫学学会（SHEA）から、抗菌薬適正使用プログラムの実践についてのガイドラインが示されている。ここには、推奨事項として、以下のものが挙げられている。

- ・抗菌薬事前許可制やフィードバックによる介入
 - ・アミノグリコシドやバンコマイシンの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラム
 - ・適切な内服抗菌薬使用の促進
 - ・抗菌薬治療期間を短くするための介入
 - ・適切な微生物検査診断
 - ・特別な患者層への抗菌薬適正使用プログラム など
- （引用：AMR 院内感染対策，AMR リファレンスセンター）

具体的にはこれらの内容について実践することになるが、実際には、多くの施設が取り組みを始めたばかりであり、ASTを設置し、医療機関内の様々な部門との調整を図りつつ、適正使用の推進に向けた活動を手探りでやっていることと思われる。

そこで、本シンポジウムでは、ASP：抗菌薬適正使用プログラムを実践している4人の演者に登壇いただき、それぞれの環境におけるASPの実践について、講演いただく。

名古屋大学病院 手塚宜行先生にはNICUでのASP実践について医師の立場からご紹介いただく。兵庫医科大学病院 高橋佳子先生には、大学病院でのASP活動について薬剤師の立場からご紹介いただく。大阪市立大学病院 山田康一先生には入院患者に対するASPの実践について、週末入院患者への取り組みを中心にご紹介いただく。住友病院 林三千雄先生には、外来患者における経口抗菌薬適正使用の実践によるASP活動をご紹介いただく。

異なる医療形態、職種、部門におけるASPの取り組みを学び、明日からの自施設での活動に生かしていただきたい。

1. 医師として必要な知識・経験と覚悟～NICUにおけるASPの実践～

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

手塚 宜行

新生児は、未熟な免疫能に加え、常在細菌叢がないことから、色々な感染症に罹患するリスクが高い。特に新生児集中治療室（NICU）に入室するような早産児では、子宮内感染症が早産の原因となること、母体からの移行抗体が少ないこと、さらに人工呼吸器や末梢静脈挿入式中心静脈用カテーテルなど多くのデバイスが必要であり、通常よりも感染症のリスクはさらに高まる。

NICUで抗菌薬適正使用支援を行うにあたり、まず現場で起こりうる感染症の理解が重要である。生後3日未満で発症する早発型敗血症（Early-onset sepsis；EOS）と生後3日以降で発症する遅発型敗血症（Late-onset sepsis；LOS）に大別される。EOSとLOSは根本的にその原因が異なるため、分けて考える必要がある。EOSは、経胎盤的や前期破水に伴い臍から上行性に病原体が子宮内へ到達し絨毛膜羊膜炎による子宮内感染、もしくは経産道分娩時に曝露された病原体による経産道感染の結果として生じるものである。*Streptococcus agalactiae* や大腸菌が主要な原因微生物で、稀にリステリア菌や大腸菌以外の腸内細菌科細菌、カンジダ属が関与する。LOSは、未熟性に伴う好中球機能低下と免疫グロブリンの血中濃度低下により、侵襲性感染症のリスクが高まるタイミングで発症する。また常在細菌叢を形成していく時期であり、その形成過程で病原性のある微生物の定着を招く場合がある。病院職員、家族、ミルクや児周囲の環境など、児と接触するものすべてのものが曝露源となり得るため、手指衛生や環境整備の重要性が強調されている。NICUでのLOSでは、コアグラージェ陰性ブドウ球菌と次いでMRSAを含む黄色ブドウ球菌が主要な原因微生物である。それ以外には*Streptococcus pyogenes* や淋菌、腸球菌、*Ureaplasma* 属、*Mycoplasma hominis* などが関与する。また忘れてはならないのが、多くは遅発性敗血症のタイミングで発症し重症度の高い単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルスによる敗血症である。

未熟性の問題から、培養検体採取は困難である。しかし困難であるがゆえに適切に培養検体を採取するタイミングとその方法を現場のスタッフと十分に共有しておく必要がある。検体提出後のエンピリック治療は、一般的にはEOSの場合はアンピシリンとアミノグリコシド、LOSの場合はバンコマイシンとアミノグリコシドが推奨されている。

2018年の新生児死亡は1,000出生当たり0.9で、世界最高水準を維持している。この一翼を担っているのが新生児集中治療室で働くスタッフの力であることは言うまでもない。彼らのたゆまぬ努力に十分応えられてはいないかもしれないが、現場での取り組みとして、名古屋大学医学部附

属病院の NICU での抗菌薬適正使用支援を紹介する。

2. 薬剤師として必要な知識・経験と覚悟～大学病院での ASP の実践～

兵庫医科大学病院薬剤部¹⁾、兵庫医科大学感染制御学²⁾

高橋 佳子¹⁾ 竹末 芳生²⁾

2018 年 4 月に抗菌薬適正使用支援加算が算定できるようになり、antimicrobial stewardship team (AST) の設置は 2018 年 62% から 2019 年 84% に増加している。さらに薬剤師の専従化が進むことが期待されたが、私立大学の報告では、薬剤師の専従化は本院で 42.9%、分院では 17.1% という結果で、看護師が専従である施設が多い結果であった。

当院は 2006 年に感染制御部が設立されたが、その当時から薬剤師は専従であった。主な業務は ICU の朝のウォーキングカンファレンスへの参加に始まり、毎日の病棟ラウンド、その病棟ラウンドでは、患者の腎機能や腎代替療法に合わせた投与量と投与方法の適正化、TDM による投与調節など抗菌薬適正使用に努めている。また、ラウンドの際には、医師と共に胸写や CT、MRI 画像などを確認、微生物検査技師にグラム染色の結果や培養の途中経過も確認し、より適正な感染症治療が出来るよう多職種で活動している。

抗菌薬使用状況を毎月報告しているが、当初は 1 日標準量を使用したと仮定した理論的使用日数(抗菌薬使用密度)での評価を行っていたが、小児や腎機能低下患者など 1 日使用量が少ない場合には正しい評価とならないため、現在では抗菌薬投与日数 (DOT) での評価を行っている。病院全体の抗菌薬使用の基本となる方針は、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬 [セフトラジウムや 4 世代セフェム系薬、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)、カルバペネム系薬、キノロン系薬] をバランスよく使用することで、antimicrobial heterogeneity index (AHI) で評価する。また AS チームが抗菌薬処方提案した症例では重症度に応じて 1～3 日間隔で回診し、その評価を行う (time out)。その活動の結果、当初カルバペネム一辺倒であったが抗菌薬の使い分けが行われ、それとともに outcome 指標である、多剤耐性菌検出率は低下し、緑膿菌における抗菌薬感受性も改善した。しかしその後、緑膿菌における抗菌薬耐性率は変動し、抗菌薬適正使用だけでなく併せて他の院内感染対策の充実も必要であることが認識された。また、TAZ/PIPC の使用量が最近増加してきたため、TAZ/PIPC 処方 24 時間以内の評価/介入 (prospective audit and feedback : PAF) を実施し、AHI も改善した。その他、予防抗菌薬マニュアルの作成など、薬剤師が関わる当院での AST 活動について報告する。

3. 入院患者に対する ASP の実践～Weekend Effect を意識して～

大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学講座¹⁾、大阪市立大学医学部附属病院感染制御部²⁾、

同 感染症内科³⁾、大阪市立大学大学院医学研究科細菌学講座⁴⁾

山田 康一¹⁾²⁾³⁾ 井本 和紀¹⁾²⁾³⁾ 桑原 学¹⁾²⁾³⁾

山入 和志¹⁾²⁾³⁾ 柴多 渉¹⁾²⁾³⁾ 湯川 理己¹⁾²⁾³⁾

吉井 直子¹⁾²⁾³⁾ 中家 清隆²⁾ 仁木 誠²⁾

金子 幸弘⁴⁾ 掛屋 弘¹⁾²⁾³⁾

【目的】血培陽性例の診療支援は入院患者における ASP の core strategy の 1 つである。当院では 2014 年からの 3 年間の AS 活動により菌血症患者の予後が改善したことを報告した (Yamada et al. J Infect Chemother. 2019 Epub ahead of print)。しかし、週末の血培陽性例の対応は不十分であった。一般的に週末入院する患者は予後不良であり、Weekend effect と呼ばれる。この現象は感染症領域でも同様とされている。週末における AS 活動の有効性に関する報告はほとんど見当たらない。今回我々は Weekend effect 対策として週末を含めた血培報告体制を変更したため、その有効性について報告する。

【方法】従来、血液培養陽性の報告は検査技師から主治医に報告され、AS チームは翌日朝のミーティングで状況を把握して診療支援を行っていた。しかし、この方法では血培陽性から支援までに Weekday は 1 日、Weekend には 3 日の間隔が空くことが問題であった。そのため 2018 年 4 月から血培陽性判明時には検査技師から感染症内科医師に報告され、その後に感染症内科医師から主治医へ連絡と提案を行うこととした。さらに Weekend effect 対策として休日にも必ず 1 名感染症内科医師が出勤し、平日と同様の業務を行った。変更前 (2017 年 10 月～2018 年 3 月) と変更後 (2018 年 4 月～9 月) の患者背景や予後について比較検討した。

【結果】血培陽性例は変更前が 134 例、変更後が 161 例であった。年齢、性別、検出菌は両群間で明らかな差はみられなかった。血培陽性 7 日後、14 日後、28 日後の死亡率は変更後に明らかに低下した [7 日後 : 11.5%→3.8% ($P<0.05$) ; 14 日後 : 16.3%→6.4% ($P<0.05$) ; 28 日後 : 18.9%→7.5% ($P<0.05$)]。また多変量解析にて 28 日後死亡に影響を与える独立した因子として「敗血症」が予後不良因子 (OR : 3.21 : 95%CI : 1.81 - 7.01 ; $P=0.0034$) で、「変更後」 (OR : 0.369 : 95%CI : 0.17 - 0.81 ; $P=0.012$) が予後良好因子であった。

【結論】血液培養結果報告方法の変更は、Weekend effect 対策に有効である可能性が示唆された。

4. 外来患者に対する ASP の実践～経口抗菌薬 (セフェム、キノロン、マクロライド) 適正化の経験～

一般財団法人住友病院感染制御部

林 三千雄

【背景】ヒトに用いられる抗菌薬使用量の 90% 以上が経口の抗菌薬である。AMR アクションプランでは経口セフェム・キノロン・マクロライドを 50% 削減する目標が立てられたが、その実現は困難となりつつある。医療機関の抗菌薬適正使用は主に入院・注射薬を対象に行われており、

外来・経口の抗菌薬に関しては十分とはいえない。こうした背景の中、当院では2016年から外来・経口の抗菌薬に対してAST活動を行ってきた。【目的】1. 当院の経口抗菌薬に対するAST活動の効果を評価する。2. AMRアクションプランの削減目標を市中急性期病院の立場から検証する。【方法】適正化プランは処方24時間以内（平日）の全例オーディット+フィードバックを中心としながら、院内指針の作成、講習会の実施、クリニカルパスへの介入、処方時アラート、採用の見直しなどの多面的な戦略で行った。オーディットは毎日1時間以内、ASTによって行われた。オーディットは第三世代経口セフェムから開始し、ニューキノロン、マクロライドと拡大した。【結果】2016年12月より第三世代経口セフェムのオーディットを開始した。処方例の64.3%がSSI予防、12.0%が皮膚感染症、7.3%が上気道感染症、6.6%が尿路感染症であった。介入により外来DOTは40.2（2015年度）から0.3（2017年度）まで減少し、最終的に小児科外来以外での第三世代経口セフェムは削除された。さらに2017年6月からニューキノロンのオーディットも開始した。SSI予防、上気道感染症、尿路感染症、下気道感染症で多く使用されていた。介入により外来DOTは35.6（2016年度）から9.1（2018年度）に減少した。さらに2018年9月よりマクロライドのオーディットを開始した。マクロライドにおいては短期処方例（処方日数が14日まで）の外来DOTは約1/4に減少したが、長期処方例（14日以上）は気管拡張症や慢性副鼻腔炎などの慢性疾患に対して使用されており介入が難しく、マクロライド全体の削減は1/3程度にとどまった。抗菌薬全体では、第三世代経口セフェムとニューキノロンの減少分の一部はペニシリン系、第一セフェムに置き換わったものの、抗菌薬の総量も減少した。【考察】急性感染症に対しては当院のAST活動は有効であった。AMR目標を達成できたのはニューキノロンだけであり、セフェムでは第三世代が大きく減少したものの第一世代が増加したため、またマクロライドは長期処方例の介入が難しかったことからAST目標に達しなかった。2018年度の外来抗菌薬のDOTの8割をマクロライドとST合剤で占めており、気管支拡張症に対するマクロライド投与などの「非感染症への抗菌薬使用」、PCPに対するST合剤の投与など「免疫不全者への予防投与」に関しての適正使用が必要と思われる。特に「マクロライドの非感染症に対する使用」に関してはガイドラインなどで一定のコンセンサスの形成が望ましいと考えた。【結語】1日1時間のAST活動で、3系統の抗菌薬の全例のオーディットが可能になり、そのフィードバックなどにより外来の抗菌薬適正使用を推進することが可能であった。

シンポジウム43

NTMシンポジウムⅠ—疫学と発症病態 なぜ慢性化するのか—

慶應義塾大学病院感染制御部¹⁾、千葉大学医学部附属病院感染制御部²⁾

長谷川直樹¹⁾ 猪狩 英俊²⁾

臨床の間では慢性難治性疾患として苦慮する非結核性抗酸菌症（Non-tuberculosis mycobacterium 症：以下NTM症）ですが、最近、非結核性抗酸菌症（Non-tuberculosis mycobacterium 症：以下NTM症）の疫学情報が明らかになってきました。Namkoongらによる日本呼吸器学会の認定施設を対象にしたアンケート研究で（回収率62%）、NTM症の罹患率はすでに排菌を伴う結核の罹患率を上ること（EID. 2016）やIzumiらのレセプト情報研究により、50歳を超えた年齢世代から急速に罹患率が増えること（Ann ATS. 2019）が報告されました。その克服のためには未だ不明な点の多い難治性、慢性化の機序を明らかにすることは極めて重要であり、本シンポジウムが企画されました。

第1演者である結核予防会複十字病院の森本耕三先生には肺NTM症の最近の動向についてご講演いただきます。近年、相次ぐ新種の発見に加え新たな分類法が提唱され、診断を含め臨床現場ではNTM症ますます難解になっています。一方、治療については肺NTM症を対象に初めて開発された吸入リボソーム化アミカシン（ALIS）が国際共同治験を経て米国では実用化されました。また、様々な新規治療法が臨床にて試用されています。一方、その慢性難治性から治療成果に生活の質などを含む患者視点の評価法などを取り入れる必要性や、日常診療における適切な患者指導についてもお話を伺います。

第2演者は北海道大学病院の鎌田啓佑先生です。迅速発育型抗酸菌の疫学と遺伝子解析を取り上げていただきます。NTMのなかでも、最近 *Mycobacterium abscessus* complex を始めとする迅速発育型抗酸菌（Rapidly Growing Mycobacteria；RGM）の存在感が増しています。RGMによる感染症のMACとは異なる点もあり、地域差や検体種別による疫学についてお話しいただきます。また実臨床では難治性に苦慮し慢性化する場面も多いと思われますが、その原因の一つである薬剤耐性について、その機序についてお話しいただきます。培地上に形成されるNTMのコロニー形態は大きくRough型とSmooth型の二つに大別され、それには細胞壁成分であるGlucopetidlipid (GPL)の有無が関連することが知られていますが、RGM感染症の慢性化とコロニー形態との関連性およびバイオフィルムに注目して検討された成果についてご発表いただきます。

第3演者は島根大学医学部の佐野千晶先生です。MACに対する免疫応答の解析を取り上げていただきます。MACはマクロファージの殺菌メカニズムに抵抗し、貪食されたマクロファージの中で胞内増殖できる通性細胞内寄生菌であることが知られています。この機能は同じ抗酸菌である結核菌も保有していますが、結核菌よりもビルレンス（virulence）が弱いMACが、免疫能がほぼ正常な宿主にも慢性感染症である肺MAC症を引き起こします。MACに対する免疫応答について、マクロファージに着目し、様々な視点から機能解析された基礎研究データをご発表いただ

きます。

第4演者は東邦大学医学部の梶原千晶先生です。肺MAC症の課題は、発症メカニズムの詳細が不明である点、病気の進行が緩やかで慢性化することです。慢性化の要因は菌側にも宿主側にもあると思われますが、梶原先生は慢性化要因としてMACに対する免疫応答が十分に機能しない点に着目し、その機序へのホストの免疫抑制性T細胞の関与に注目して進められた研究成果についてご発表いただきます。

最後に、結核予防会複十字病院の佐々木結花先生にコメントをいただきます。

本シンポジウムが参加者のNTM症の難治化、慢性化を理解する一助になれば幸いです。

1. 肺NTM症の最近の動向

公益財団法人結核予防会複十字病院臨床医学研究科

森本 耕三

2019年8月現在、いわゆる抗酸菌群(Genus *Mycobacterium*)には14亜種を含む199種が登録されている(LPSN bacterio.net)が、これは約3年で20種以上も増加していることになる。一方で抗酸菌属がゲノムおよびコア蛋白質の類似性に基づいて5つの新属に分類された(Gupta RS *et al.*, Front Microbiol.2018;9)。これに対して、多くの臨床医、細菌学者が異議を表明しており(Tortoli E *et al.*, Eur Respir J. 2019;54), *Mycobacterium abscessus* の分類と同様に議論が続いており、注視していく必要がある。臨床的には、これまで治療アウトカムが明確でなかったが、NTM-NET consensusによって臨床微生物学的視点から陰性化、再燃、再感染などの定義が明確となった(van Ingen J *et al.*, Eur Respir J. 2018;51)。今後同定義を参考としつつも妥当性に関する検証も望まれる。例えば、治療失敗の定義は治療開始12カ月後培養陽性とされているが、6カ月後の培養陰性化失敗が12カ月後の治療失敗を予測しうることが報告されている(Moon SM *et al.*, Eur Respir J. 2019;5)。肺MAC症では標準治療を12カ月以上継続できた症例では高い陰性化率が得られることが示されており(Koh WJ *et al.*, Eur Respir J.2017;50)、副作用を少なく治療を継続することが重要であることが示唆される。しかし、本邦での1年間の治療継続率は40%にまで低下していることが明らかとなっており、週3回療法の導入など、治療継続を可能にする方策の検討は急務である(Morimoto *et al.*, Res Med 投稿中)。特に副作用によるEB中止はCAM耐性化の一因であり、治療のピットフォールとなっている(Morimoto *et al.*, Ann ATS 2016;13)。治療後再発の75%が再感染であることが報告されており、感染源の特定と介入(Morimoto *et al.*, ERJ Open Res 2018;4)、GWASなどを用いた宿主因子の特定に関する研究(Namkoong H *et al.*, ATS 2019)の重要性が注目されている。吸入リポソームアミカシン(ALIS)は、はじめて肺NTM症治療のために開発された薬剤である。点滴投与に

比較して高い病変局所の濃度が得られ、バイオフィルムを通過し細胞内へ到達可能とされる。世界第3相試験(CONVERT STUDY)の結果はすでに論文発表されており(Griffith *et al.*, AJRCCM 2018;198), FDA承認を経て米国ではすでに臨床利用されている。新規治療法としてNOの吸入(Bentur L *et al.*, J cyst Fibrosis 2019;22), GM-CSF吸入(Scott JP *et al.*, Eur Respir J. 2018;51), ファージ治療(Dedrick RM *et al.*, Nat Med 2019;25)など一部は既にP2レベルまで進行しており今後の発展が期待される。近年欧米を中心に気管支拡張症への関心が高まり気管支喘息、間質性肺炎などと並ぶ分野となっている(EMBARC. <https://www.bronchiectasis.eu/>)。肺NTM症もこの一部と捉える考え方が主流となっており、肺NTM症からの緑膿菌感染、アスペルギルス症など横軸への関係性を含め検討を行っていく必要がある。

2. 迅速発育型抗酸菌の疫学と遺伝子解析

北海道大学病院内科I(呼吸器内科学分野)¹⁾、東京女子医科大学感染症科²⁾

鎌田 啓佑¹⁾²⁾ 吉田 敦²⁾

今野 哲¹⁾ 菊池 賢²⁾

1. 迅速発育型抗酸菌の疫学と遺伝子解析について近年、我が国ではNTM感染症は増加傾向にあることが報告されている。その中でも *Mycobacterium abscessus* group を始めとする迅速発育型抗酸菌(Rapidly Growing Mycobacteria; RGM)による感染症は慢性化し治療に難渋するケースが後を絶たない。2017年に報告された複数の主要検査センターの下気道検体を対象とした調査では他地域と比較して九州・沖縄地方で *M. abscessus* group による感染症が多いことが示唆されたが、*M. abscessus* group の亜種の割合や *M. abscessus* group 以外のRGM菌種に関する疫学や肺外感染症の疫学については不明な点が多い。またそもそも実際の臨床現場で菌株の遺伝子解析をどこまで行うのがベストなのかは曖昧な部分も多い。日本国内において分離されるRGM菌種の地域差や、検体種別による疫学の差異などについても我々が調査しえた範囲で紹介したい。

2. 迅速発育型抗酸菌感染症はなぜ慢性化するのか？RGM感染症で最も治療に難渋することの多い *M. abscessus* group を対象に慢性化の原因として関与している要因を考察する。最も直接的に関与している要因として抗菌薬に対して多剤耐性で難治性であることが挙げられる。この点については原因となる複数の薬剤耐性遺伝子が判明しているため疫学的な情報も交えて紹介する。また、近年、*M. abscessus* group では細胞壁構造内におけるGPL(glycopeptidolipid)の発現の有無がSmooth型とRough型という2種のコロニー形態と関与し菌株の毒性やバイオフィルム形成などに影響を与え慢性化に深く関与している可能性が指摘されていることから、このようなコロニー形態の変化にどのような遺伝子が関与しているのかも概略を解説したい。

3. MAC に対する免疫応答の解析

島根大学医学部地域医療支援学¹⁾, 国際医療福祉大学薬学部薬学科²⁾, 島根大学医学部呼吸器・臨床腫瘍学³⁾, 安田女子大学教育学部児童教育学科⁴⁾

佐野 千晶¹⁾ 多田納 豊²⁾

磯部 威³⁾ 富岡 治明⁴⁾

結核菌や *Mycobacterium avium* complex (MAC) は、通性細胞内寄生菌である抗酸菌の一種である。マクロファージ (Mφ) に貪食された MAC 菌は、マクロファージの殺菌メカニズムに抵抗し、細胞内増殖することが可能である。加えて、MAC 菌は結核菌よりもビルレンス (virulence) が弱いにもかかわらず、免疫能がほぼ正常な宿主においてでも肺 MAC 症を引き起こす。この特徴は、日本での結節・気管支拡張型の肺 MAC 症患者の増加に関連しているものと考えられる。菌のビルレンス (virulence) と宿主防御 (host defense) とのせめぎ合いといった視点から肺 MAC 症の病態を考える場合、長期間の生体内滞留性・殺菌メカニズム抵抗性を有する MAC 菌と Mφ・Th1 細胞を中心とした宿主の細胞性免疫との免疫応答についての理解が、「MAC 症がなぜ難治性かつ慢性化するのか」といった問いに対する答への糸口になると思われる。MAC 菌に対する免疫応答においては、自然免疫系>獲得免疫系、細胞性免疫>液性免疫といった順の寄与度であり、中心的役割を果たすのが貪食能を有する Mφ である。MAC 菌によって刺激を受けた Mφ は、速やかにシグナル伝達経路を活性化させ、炎症性サイトカインやケモカインなどの遺伝子発現誘導ならびに産生を行うといった免疫応答を引き起こす。近年、種々の刺激シグナルや特定の病態により、Mφ が機能的に分極化することが明らかになった。Mφ を機能から少なくとも大きく 2 つに分類する場合、細菌やウイルス感染に応答する「classically activated macrophage: M1 マクロファージ (M1-Mφ)」と、抗炎症反応、組織修復、アレルギーに関わる「alternatively activated macrophage: M2 マクロファージ (M2-Mφ)」に分けられるが、更に慢性化、線維化といった病態や疾患特異的な Mφ の多様性が注目されてきている。抗酸菌感染において、結核菌、*Mycobacterium bovis* BCG 株の感染で誘導される Mφ では、M1-Mφ に特徴的な多くの遺伝子群の発現が up-regulate される。一方で、M1-Mφ により産生される炎症メディエーターは、強い細胞毒性を示し近隣の組織に傷害をもたらす、炎症を遷延・慢性化させる。このため、こうした過剰な組織傷害反応を軽減し終息させるために、抗炎症作用を有する M2-Mφ を誘導することが有効な手段と考えられている。これまでに我々は、MAC 感染マウスの脾臓において誘導される免疫抑制性マクロファージ (MAC-Mφ) についての一連の研究を進めてきている。この MAC-Mφ は、T 細胞の TCR 刺激に対する増殖性応答、IL-2 受容体発現、および IL-2 産生に対する抑制作用を示すが、IL-6, TGF-β, 抗 IFN-γ 抗体, 抗 IL-4 抗体を添加した培養系において、正常マウスの脾由来 T 細胞から Th17 細胞を

強く誘導した。この MAC-Mφ は、M1-Mφ と M2-Mφ の中間の性質を有し MAC 感染特異的な Mφ サブセット (IL-12⁺, IL-1β^{high}, IL-6⁺, TNF-α⁺, iNOS⁺, CCR7^{high}, IL-10^{high}, Arg1, mannose receptor^{low}, Ym1^{high}, Fizz1^{low}, CD163^{high}) を示した。このように近年では、Mφ 分極化に加え、病態特異的な新規サブセットの Mφ についての研究が進んでいる。また、オートファジーやアポトーシスと抗酸菌の Mφ 内生存における関与、抗酸菌細胞内増殖とサイトカイン・ケモカインネットワークなど MAC に対する免疫応答についての解析について新たな知見が報告されている。今回のシンポジウムでは、抗酸菌感染の病態に関連していると考えられる Mφ をとりまく免疫応答について、我々の成績を含め考察したい。

4. 慢性化メカニズムの宿主側要因

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

梶原 千晶

近年、非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) による感染症が世界的に増加している。NTM とは、抗酸菌 (*Mycobacterium*) の中で結核菌群とらい菌を除いた菌群の総称であり、中でも *Mycobacterium avium* complex (MAC) は、NTM 症の原因菌の 8 割を占める。水系、土壌、家畜を含む動物の体内などの環境中に存在し、環境中の菌を取り込むことで、免疫不全者のみならず健康者への感染が成立するものと考えられている。肺 MAC 症の問題は、発症メカニズムの詳細が不明である点、病気の進行が緩やかであるにも関わらず、有効な治療法がないため患者数が蓄積し重症者が増えている点にあるとされている。

このような背景のもと、宿主因子をターゲットとした効果的な治療法の探索を目的として、マウスモデルを用いた基礎研究も試みられている。一般的に用いられている BALB/c や C57BL/6 系統のマウスに病原性を有する MAC を感染させると、免疫機能は正常であるにもかかわらず各種臓器で菌が増殖し、ヒトの病態を模したモデルとして解析が可能である。MAC 全身感染モデルマウスでは脾臓などで菌数が増え、免疫抑制機能をもつ細胞が出現し病態形成に関与することが報告されている。他方、*M. avium* を経鼻的に投与した肺 MAC 症モデルマウスにおいても肺で菌が増殖し、脾臓や肝臓、さらには胸腺といった臓器にまで播種することが確認されている。しかしこのような全身状態に陥っても体重減少は見られず、感染局所への好中球の集積やインターフェロンガンマなどの炎症性サイトカインの産生もほとんどない。この、免疫応答が発動しない現象こそが慢性化の要因であると考えられるが、免疫抑制性 T 細胞 (regulatory T 細胞: Treg 細胞) がその一端を担っている可能性が出てきた。

本発表では、免疫抑制性細胞と肺 MAC 症の病態形成との関連について概説する。

シンポジウム 44

外来・在宅での適正な注射用抗菌薬使用

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¹⁾、亀田総合病院感染症科²⁾

具 芳明¹⁾ 細川 直登²⁾

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランや抗菌薬適正使用支援加算の開始などがきっかけとなり、抗菌薬の適正使用をめざす活動が盛んになっている。多くの医療機関において抗菌薬適正使用支援チーム (AST) がその中心となっているが、その活動範囲は入院患者にとどまっている病院が多い。外来での抗菌薬適正使用にも注目が高まっているものの、感染症診断や経口抗菌薬の使い方がその中心となっている。

外来での注射用抗菌薬使用は、その頻度は必ずしも高くはないものの、入院を回避して何とか外来で感染症を治療したい場合や、入院治療に引き続いて注射用抗菌薬継続が必要な場合など、臨床的に重要な判断を要する状況で用いられることが多いものと思われる。また、重要性がますます高まっている在宅医療の場でもしばしば用いられており、より重症であったり経口摂取不可能な患者を対象に使われたりしていると考えられる。しかし、抗菌薬適正使用をめざした各医療機関の活動では、外来や在宅での注射用抗菌薬の使用は必ずしもカバーされていない。

外来・在宅での注射用抗菌薬適正使用を推進することは、外来や在宅医療における感染症診療の質の向上に直結するものであり、その実情を把握するとともに手法を検討していく必要がある。そこで本セッションでは各分野の専門家に、外来での注射用抗菌薬使用状況、外来での注射用抗菌薬の使い方、そして在宅医療における注射用抗菌薬の使い方について解説いただく予定としている。

本シンポジウムが外来・在宅での注射用抗菌薬の適正使用をめざす活動のきっかけとなることを願っている。

1. 外来で使用されている注射用抗菌薬の現状

国立国際医療研究センター、国際感染症センター、AMR 臨床リファレンスセンター

日馬 由貴

外来注射抗菌薬療法は、患者の早期退院や医療費抑制のために重要な治療法であり、先進国を中心に普及が進んでいる。日本でも徐々に普及してきていることが予想されるが、いままで国内でどのような注射用抗菌薬が、どの程度外来で使用されているかのデータはなかった。そこで、AMR 臨床リファレンスセンターでは、レセプトの支払い情報のデータ (レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB)) を用いて外来注射用抗菌薬についての情報を収集した。2017 年に外来で使用されていた注射用抗菌薬の使用量は 0.11 DID (1,000 住民・1 日あたりの標準化使用量) であり、注射用抗菌薬全体の 15% 程度を占めた。使用量は世代によって異なり、小児 (15 歳未満) で 0.05 DID、生産年齢層 (15 歳から 64 歳) で 0.08 DID、高齢者 (65 歳以上) で 0.20 DID であり、高齢者に対する使用が多かった。

外来で使用された注射用抗菌薬の 10.8% が小児に、25.3% が生産年齢層に、63.9% が高齢者に使用されていた。各年代で抗菌薬全体における外来注射用抗菌薬の占める割合をみると、小児が 24.2%、生産年齢層が 28.7%、高齢者が 12.8% と、こちらは高齢者で割合が低かった。これは、高齢者で外来注射用抗菌薬が使用されていないというよりは、高齢者で入院での静注抗菌薬使用例が多いことを反映していると考えられた。使用されていた抗菌薬はセフトリアキソンが 0.05 DID と最も多く、全体の 50% 程度を占めていた。セフトリアキソンの次に使用されていた抗菌薬は、0.008 DID とセフトリアキソンの使用量の 2 割に満たない量であったが、イセパマイシンであった。さらに、セファゾリン (0.007 DID)、クリンダマイシン (0.005 DID)、ジベカシン (0.004 DID) と続いており、種類としてはアミノグリコシド系抗菌薬が目立った。アミノグリコシド系抗菌薬が使用されていた割合は小児で高く、最もよく使用されていたイセパマイシンとジベカシンを合計した量 (0.011 DID) は、小児に使用されたセフトリアキソン (0.014 DID) の量に匹敵した。アミノグリコシド系抗菌薬の外来注射用抗菌薬としての使用は米国感染症学会のガイドラインにも記載されており、1 日 1 回の投与でよいことなど外来向きの特性もあるが、聴力障害や腎毒性など副作用も多く、やや使用しづらい薬剤である。小児での使用には、適応外使用で吸入薬として用いられているものも多いのではないかと考えられた。また、クリンダマイシンは高齢者に比べて小児と生産年齢層で使用されている割合が高く、本来は適応のないマイコプラズマ肺炎への使用も考えられた。以上のように、薬剤疫学的な観点から、いくつかの薬剤において外来注射用抗菌薬の不適正使用が推測された。外来注射用抗菌薬療法は今後、普及、発展が望まれる分野であるが、できる限りの適正使用を心がけたい。

2. 外来における注射用抗菌薬の使い方と OPAT

日本赤十字社成田赤十字病院感染症科¹⁾、亀田総合病院感染症科²⁾

馳 亮太¹⁾²⁾

OPAT (オーパット) は Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy の略で、外来静注抗菌薬療法と訳される。本来は単に外来で静注抗菌薬を投与することではなく、静注抗菌薬でしか有効な治療を行えない状態かを判断し、そうであった場合に適切な抗菌薬、治療期間を考え、治療効果をモニターしながら治療を行うという一連の治療戦略を意味する。米国や英国などでは OPAT に関するガイドラインが作成、更新されており、外来における感染症治療の手段としてその地位が確立している感があるが、日本国内では OPAT という用語や概念はあまり浸透していない。

日本国内でも外来診療において、セフトリアキソンを主とした 1 日 1 回投与の静注抗菌薬が頻用されているが、その使用が管理されている病院は稀であり、外来担当医個人の判断に基づいて使用されている場合がほとんどであると思われる。亀田総合病院で過去 5 年間 (2007 年～2012 年)

の外来でのセフトリアキソンの使用症例を後ろ向きに検討したところ、様々な診療科の外来においてセフトリアキソンが使用されていたが、約6割の症例では抗菌薬開始前に血液培養検査が提出されておらず、約3割の症例では培養検査が全く提出されていなかった。中には診断名が不明なまま、漫然とセフトリアキソンが使用されているような症例も存在した。これらのデータは、外来診療で用いられている相当数の静注抗菌薬は適切に使用されていない可能性を示唆している。

外来で注射用抗菌薬を用いる際には、使用前に血液培養を含めた適切な培養を提出して治療対象の微生物を同定する努力を行うこと、経口抗菌薬で代用可能な場合には原則として使用しないこと、そして外来診療で使用するのに適した投与経路、回数の抗菌薬を選択することを徹底したい。更に、治療中の患者の状態の変化と培養結果を日々確認して、可能になった段階で速やかに経口抗菌薬に変更することも大切である。

近年、抗菌薬適正使用推進の気運の中で、外来での経口抗菌薬の適正使用が議論される機会が多くなってきた。同様に、今後は外来の注射用抗菌薬についても適正使用を考えていく必要がある。亀田総合病院で2012年に開始したOPATのプログラムを紹介しながら、外来における適切な注射用抗菌薬の使い方について考えてみたい。

3. 在宅医療における注射用抗菌薬の選択

沖縄県立中部病院感染症内科¹⁾、日本医師会総合政策研究機構²⁾

高山 義浩¹⁾²⁾

在宅医療の推進とともに、慢性疾患を抱えながら自宅や施設に暮らす高齢者が増えてきている。発熱など体調の変化に応じる往診体制も充実し、在宅で注射用抗菌薬が投与されることも多くなってきた。

そもそも在宅医療が考慮される高齢者では、もっぱら微生物への防御能が低下しており、感染症に罹患しやすくなっている。その一方で、高齢者の症状は乏しく、訴えは曖昧で、所見がとりにくく、再現性も乏しいことが多い。つまり、熱源を明らかにして診断することが困難なこともあるが、原因不明のまま漫然と広域抗菌薬を投与することがないようにしたい。ひとつひとつを丁寧に診断し、適切な治療法を選択し、環境整備により予防していく努力が求められる。

抗菌薬投与が必要であると診断したときは、まず、在宅で治療すべきか、後方病院へ紹介すべきかを判断する。在宅医療では、急性期の治療に失敗するリスクが高く、失敗に気づくのも遅れがちとなる。よって、静脈注射が必要なほどの重症度であれば、専門家による見守りもある入院医療とすることが望ましい。

それでも、在宅医療を選択した方がよいことがある。たとえば、限られた時間をなるべく自宅で過ごしたいと考えている終末期患者は少なくない。あるいは、入院生活にどうしても適応できないでいる認知症患者も少なくない。ま

た、最初から在宅医療を選択しなくとも、入院患者の全身状態が安定してきたとき、残りの治療を在宅で行うよう調整することもある。このようなときは、すでに診断が確定しており、起因菌も同定されていることが多く、比較的安全に在宅医療へと移行させることができる。

在宅で注射用抗菌薬を選択するときには、投与期間が長期化しないように配慮する。たとえば感染巣に異物が存在しているとき、あるいは膿瘍を形成しているときは、在宅チームが疲弊するほど長期化してしまうリスクがある。また、起因菌の薬剤感受性が十分でないとき、炎症臓器へと十分に移行することが期待できないときは、在宅での抗菌薬療法が失敗するリスクがあるため在宅での治療を強行すべきではない。訪問看護師の連日訪問を可能とする特別訪問看護指示書の有効期間により、在宅での静注抗菌薬の使用については14日以内とするのが一般的と考えられる。

在宅で注射用抗菌薬を投与するには、訪問看護師に実施を依頼することが一般的である。訪問看護指示書、在宅患者訪問点滴注射指示書、そして特別訪問看護指示書を発行し、薬剤投与のほか、観察すべきポイント、医師に連絡すべき状態など、臨床経過の見守り方についても訪問看護師と入念に打ち合わせておく必要がある。

介護職が医療行為を行うことは認められていない。注射用抗菌薬の滴下速度の変更、留置針の抜去、ヘパロックはもちろん、病変部の観察や観察に基づく投薬も介護職に依頼することはできない。ただし、家族に医療関係者がいるときは、留置針の管理や発熱時の投薬を求めるなど、医療チームの一員とすることも可能である。

高齢者施設には種類が多く、サービス内容や役割、費用や入居条件なども様々である。また、看護師配置の有無や訪問診療の可否についても施設ごとに異なっており、それにより編成できるチームの内容も変わってくる。常勤の看護師がいる高齢者施設であれば、抗菌薬の投与や患者の状態観察を依頼することもできるだろう。

本講演では、急性期病院において感染症医と在宅医とを併任してきた立場から、感染症診療における在宅医療と病院医療の役割分担について検討し、在宅で注射用抗菌薬を選択する際の留意点について紹介する。

シンポジウム 45

Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) : 創薬促進を加速する新技術

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座²⁾

石井 良和¹⁾ 松元 一明²⁾

Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) は、抗菌薬のヒト体内動態を再現することができる、抗菌薬の有用性の評価に従来から利用されていた *in vitro* 血中濃度シミュレーションシステムに透析カートリッジを接続することにより構築された閉鎖系モデルである。HFIM は、閉鎖系であることから2週間以上に亘り、抗菌薬の体内動態をシミュレートして供試菌株に抗菌薬を暴露させて経時的菌数変化

や試験期間中に出現した耐性菌を分離して、その解析をすることが可能である。得られたデータから、耐性菌が出現しにくい、適切な抗菌薬の用法・用量の設定の支援をすることが可能となる。HFIM は、既に欧米では抗菌薬開発に応用されている。HFIM を応用することにより、第2相試験のうちの用法・用量設定のための臨床試験の実施数を抑制することが可能となり、開発期間と費用を削減することに繋がっている。この欧米での取り組みに関して Paul G. Ambrose 先生 (Institute for Clinical Pharmacodynamics) から解説していただく。

HFIM に用いられている透析カートリッジは高額であること、さらに HFIM は未だ標準化されていないことなど、2-コンパートメントモデルのシステムが構築されていないことなどの問題が挙げられる。濱田将風先生 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座) および板橋孝壽先生 (Meiji Seika ファルマ株式会社) からこれらの解決すべき点への取り組みをご報告いただく。

本シンポジウムが我が国における抗菌薬の開発の一助となる HFIM を知っていただく機会になるとともに、ご参加の皆様のアイデアで HFIM を応用した研究の発展に繋がることに期待している。

1. ヒト PK を忠実に再現する東邦大学版 HFIM の新薬開発に向けた活用方法

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

濱田 将風

昨今、薬剤耐性菌の増加が世界的に問題になっているが、その一方で抗菌薬の開発規模は縮小傾向にある。そこで、抗菌薬の開発ステップを短縮し、コンパクトな開発パッケージを実現する非臨床試験が求められている。非臨床の *in vitro* PK/PD 試験を行うモデルとして、近年欧米では Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) が用いられ、新規抗菌薬の開発に活用されている。新薬開発においては、HFIM を活用して抗菌薬の用法用量を検討し PK/PD ターゲット値の解析を行うことで、フェーズ II の負担を軽減し、フェーズ III への迅速な移行が可能になる。本邦では未だ HFIM が運用されておらず、我々は 2017 年度より HFIM の構築を開始した。構築にあたっては、欧米では行われていない本邦独自の取り組みを2つ行った。

まず、薬物動態の再現性を高くする取り組みを行った。従来モデルは、Blaser (*J Antimicrob Chemother* 1985) の理論に基づき、消失速度 (クリアランス) の異なる抗菌薬併用時の薬物動態を1-コンパートメントモデルで再現している。よって、2-コンパートメントモデルで再現するのが望ましいケースにおいても1-コンパートメントモデルを採用しており、PK/PD ターゲット値を過大にもしくは過小に算出する恐れがあった。そこで、我々は2-コンパートメントモデルにも対応する HFIM の構築を目指した。まず、2-コンパートメントモデルに近似した薬物動態を再現する為に、その分布相と消失相を各々1-コンパートメントモデルで再現し、それらを合成することを考案した (擬似

的2-コンパートメントモデル)。分布相から消失相への転移点は抗菌薬間で変化させる。故に、この擬似モデルにおいては、各時間帯で異なるクリアランス比を達成する必要がある。Blaser のモデルに基づいて抗菌薬 A と B (A の消失速度 > B の消失速度) の薬物動態を再現する場合、薬液槽に抗菌薬 A・B を注入し、補助薬液槽に抗菌薬 B のみを注入する。各槽は送液チューブで接続しており、薬液槽内で薬物濃度の差異が生じる仕組みとなっている。この Blaser モデルでは、クリアランス比が薬液槽と補助薬液槽の液量比で決定される。槽内の液量は変更出来ない為、このままでは異なるクリアランス比を達成することが出来ない。そこで、我々は補助薬液槽に送液チューブを1本追加することで、流量変更によるクリアランス比の変化を可能にする流路を構築した。この流路が2-コンパートメントモデルに対応していることは数式で説明可能であり、偽薬 (NaCl と L-トリプトファン) を用いた Verification では、理論値と実測値間の乖離が小さいことを確認出来た。

次に、標準化に向けた取り組みを行った。新薬開発に HFIM を活用するのであれば、いつでも・どこでも・誰でも信頼性のあるデータを得られるようにしなければならない。しかしながら、HFIM の構築方法・使用方法は施設毎で異なる部分があり、従来モデルの論文を見ると、理論値と実測値が乖離したケースが散見される。そこで、新薬の承認申請データの信頼性を確保する為に、我々は構築した HFIM の標準作業手順書 (SOP) の作成を行った。さらに、Guide to the expression of uncertainty in measurement (ISO/IEC Guide 98-3:2008) に基づいて、構築した HFIM の不確かさを評価した。不確かさとはばらつきを特徴付けるパラメータである。本ケースでは、使用するチューブポンプ・シリンジポンプ等について各々性能評価を行い、それらから不確かさの伝播則によりモデル全体の不確かさ (合成標準不確かさ) を算出した。SOP に則って HFIM を構築・使用した場合、薬物濃度がどの程度ばらつくのかを把握することが出来た。

本講演では、我々が構築した東邦大学版 HFIM の概要を紹介し、新薬開発への活用を提案する。

2. HFIM を新薬開発に活かすために

Meiji Seika ファルマ株式会社

板橋 孝壽

世界的脅威として拡大する耐性菌 (AMR) への対策として、既存抗菌薬の適正使用と抗 AMR 薬の開発促進は重要な取り組みである。Craig 博士により確立された PK/PD 理論により (Clin Invest Dis 1998)、抗菌薬の薬効を最大効率で得るために、経験的、定性的に設定されていた用法・用量は、論理的、定量的に設定することが可能となった。すなわち、抗菌薬は時間依存性または濃度依存性に分類することができ、各系統で適切な用法が明らかにされ、PK (体内動態) と PD (抗菌活性、MIC) を組み合わせた PK/PD パラメータにより、臨床効果が期待されるターゲット値を算出、設定できるようになった。レボフロキサシンの

用法が1日3回から1日1回へ変更されたのはその代表例といえる(2009年)。さらにこのPK/PD理論は新規抗菌薬開発においても活用され、その代表としてデビベネムピボキシルの開発における用法・用量設定があげられる(2009年)。

本邦では産官学協力のもと「抗菌薬のPK/PDガイドライン」が策定され、抗菌薬開発において積極的なPK/PD検討が実施されるよう標準化が行われた(2015年)。本ガイドラインの非臨床PK/PD試験は、マウス大腿感染モデルを用いた*in vivo*試験であり、1個体から得られるデータは1時点のみ、ヒトPKとの相違(半減期、タンパク結合率等)を無視できないなどの欠点がある。一方、米国および欧州では、中空糸を用いた感染モデル(Hollow Fiber Infection Model, HFIM)を用いたPK/PD検討が開発パッケージの一つとして盛り込まれてきている。HFIMは分布容積やクリアランスを任意に変化させられること、ろ過機能により*in vitro*での細菌の連続培養を可能とすることから、ヒトPKを再現でき、継時的評価も可能という長所がある。すなわち、HFIMを用いた非臨床PK/PD試験は、臨床PK/PD試験に代替する可能性を秘めている。

PK/PD検討の最終目的は、薬効に相関するPK/PDパラメータを明らかにし、そのパラメータのターゲット値を算出することであるが、HFIMで臨床を精度よくシミュレートするためには、ヒトPKを忠実に再現することがカギとなる。本シンポジウムでは、PK/PD理論を踏まえた上で、HFIMを新薬開発に活かすための取り組みについて紹介したい。

3. De-Risking Antimicrobial Development through Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : Focus on Pre-Clinical Infection Models

Institute for Clinical Pharmacodynamics, Inc.,
NY, USA

G. Ambrose Paul

Pre-clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) infection models serve as the cornerstone for discriminating among candidate antimicrobial dosing regimens for clinical drug development. These models are useful to answer three fundamental questions, specifically : how much (dose), how often (dosing interval), and how long (therapy duration) an antimicrobial agent should be administered. A strategy that employs a combination of *in vivo* and *in vitro* PK-PD infection models can not only identify likely clinically effective regimens, but also durable regimens (e.g., less likely to amplify antimicrobial drug resistance over time) and support *in vitro* susceptibility test interpretive criteria (e.g., susceptibility breakpoints). This presentation will focus how we utilize *in vivo* (e.g., mouse) and *in vitro* (one-compartment and hollow-fiber) to identify effective and durable regimens for clinical study and thereby de-risk antimicrobial

drug development.

シンポジウム 46

ファージ・シンポジウム—忘れられていた治療法の復活—

高知大学医学部眼科学教室¹⁾, 酪農学園大学獣医学類獣医生化学ユニット²⁾

松崎 茂展¹⁾ 岩野 英知²⁾

1928年アレクサンダー・フレミングは、ペニシリンを発見し、しかし自身ではその精製には成功しなかった。その後、ハワード・フローリーとエルンスト・ボリス・チェーンによりペニシリンの精製と製剤化に成功し、その結果、フレミングの最初の発見は、多くの人の命を救う世紀の発見として再評価された。このことは、ペニシリンの再発見とも呼ばれている。しかし現在においては、多くの人の命を救ってきた抗生物質が、全く効かないこともあるほど状況は変貌してきた。結核感染者は地球規模で約20億人、つまり全人口の3分の1にあたり、毎年約200万人が死んでいる(Journal of the American Medical Association 293:2793-2794 (2005))。この悲劇をもたらしているのは、抗生物質に耐性をもつ多剤耐性菌の出現である。ペニシリンは、導入されたころは大変有効で黄色ブドウ球菌をほぼ撲滅したが、今ではその95%以上がペニシリン耐性となっている。さらには、100種類以上の抗生物質の全部に耐性の細菌さえ現れている。1996年世界保健機構の事務総長中嶋宏は、「我々はいまや地球規模の感染症の瀬戸際にある。」と警告した。

そういった状況の中、細菌に感染し、細菌内で増殖し、溶菌(死滅)させるバクテリオファージ(ファージ)を利用するファージセラピーが注目されている。ファージは細菌特異的に感染し、動物細胞には感染しないため副作用が少ないこと、菌種特異性も高いことから常在細菌叢が保護されること、溶菌機序が抗生物質と異なるため薬剤耐性菌へも溶菌可能であることなどファージセラピーには抗生物質と異なる特徴的な利点がある。このファージセラピーは、1915年にFrederick W. Twort, 1917年にFelix d'Herelleによって発見されたファージを利用した細菌感染症治療法である。その後、細菌感染症への応用研究がはじまり、グルジア人のGiorgi Eliavaは、1923年にグルジア(現在のジョージア)のトビリシにエリアバ研究所を創設し、本格的なファージセラピーの応用が始まった。西側諸国では、1928年のペニシリンの発見以降、抗生物質の大量精製と開発、応用が進み、その後の冷戦により、ファージセラピーは、ソ連、ポーランド、ジョージアをはじめとする東側諸国で応用され、世界に広まることはなかった。近年、薬剤耐性菌の蔓延に伴い、再びファージセラピーが注目を集め、アメリカ、EU諸国をはじめ多くの企業が、ファージの製品化、製剤化への取り組みを始めている。このような情勢の中、日本ではまだその認知度は低い。

本シンポジウムでは、これまで世界に多くのファージ研究論文を発信してきた麻布大の内山先生(前職:高知大松

崎先生の研究室)、そして獣医療域からファージの製剤化に向けた取り組みとして私、酪農大の岩野の2人の発表により、ファージセラピーの基礎的知見から応用に向けた概略をまず講演することとした。さらに岐阜大の安藤先生、自治医大の崔先生には、次世代型の組換えファージについての先進的な取り組みをご紹介していただき、また、公衆衛生上問題となるレジオネラ菌に対するファージの分離について東邦大の青木先生より報告していただくことで、今後のファージセラピーの可能性、方向性を見据えるシンポジウムとなるように企画した。ファージの製品並びに製剤は、現状の日本では認知は低くとも、今後5年、遅くとも10年以内に必ず日本でも使用される方法であると確信しており、ぜひこの企画により情報を得て頂き、ファージセラピーの様々な基礎研究、応用研究が日本でも増えていくこと、そして「ファージセラピーの復活」を期待したい。

1. 薬剤耐性菌に対するファージセラピーの概説

麻布大学獣医学部

内山 淳平

バクテリオファージ(ファージ)とは細菌ウイルスの総称である。またファージセラピーとはファージの溶菌活性を利用した細菌感染症治療法である。ファージは1915年ならびに1917年同時期に発見された。ファージセラピーはファージ発見直後の1920年代から始まった歴史ある治療法である。1930年代には、抗菌薬としてファージは市場に流通したものの、抗生物質の登場により西側諸国では消失した。一方、東側諸国では第二次世界大戦後も、継続的に使用されてきた歴史を有する。1990年代に入り薬剤耐性菌の問題が浮上すると、西側諸国においてもファージセラピーの再考が開始された。2000年代に入り、西側諸国において、ファージの適格性や動物実験など薬剤耐性菌に対するファージセラピーの基礎的な研究が集中的になされた。2015年には米国のAMRアクションプランの中でもファージセラピーの推進が記されており、臨床応用や研究に関して新たな局面を迎えている。

現在、ファージセラピーには、ファージ自体を利用するアプローチ、エンドライシンと呼ばれるファージ自身が有しているペプチドグリカン分解酵素を利用するアプローチがある。いずれのツール(ファージとエンドライシン)とも特異性が高く、特定の標的細菌のみを除菌できる。そのため、マイクロバイームを調節する抗菌剤としてその臨床応用が期待されている。すでに海外では、実際に薬剤耐性菌による難治性感染症に対してファージセラピーの臨床試験が実施され、有効性が示されている。エンドライシンも臨床試験段階ではあるが、その安全性や有効性が認められ始めている。また、ファージセラピーの基礎的研究においては、CRISPR/Cas9システムの技術を利用して、作製した組換えファージにより標的とする薬剤耐性菌のみを除菌する技術、また、人工ファージの作製技術により宿主を簡便に改変できる技術などの夢の技術が開発された。さらに、エンドライシンはグラム陽性菌のみに有効であると

されていたが、グラム陰性細菌に有効なものも登場した。このように、近年、ファージセラピーの研究は盛り上がりを見せている。

発表者は、2003年からファージセラピー研究の過渡期を通してファージセラピーの基礎的研究を行ってきた(原著論文45報、総説4報)^{1,2}。また、これまで手付かずであったファージの分類に関しても、国際ウイルス分類委員会(ICTV)の国際チームでファージの分類を行ってきた³。本発表では、はじめにファージセラピーの歴史的背景から現在までを概説する。また、これまでの発表者のファージセラピーの基礎的研究ならびに最近のファージセラピー・ファージ研究の展開を紹介する予定である。本発表が、日本で活発にファージセラピー研究を行っている4人の新進気鋭の研究者の発表のキックオフとなればと思う。

参考文献

1. Nature, 509, S9, 2014.
2. Journal of Infection and Chemotherapy, 11 (5), 211-219, 2005.
3. Archives of Virology, 163 (4), 1125-1129, 2018.

2. ファージセラピーの実用化に向けて

酪農学園大学獣医学類獣医生化学ユニット

岩野 英知

近年、薬剤耐性菌に対抗する手段の有力な候補として、ファージセラピーが注目されている。バクテリオファージ(ファージ)は、細菌を攻撃するが、人体に無害なウイルスである。細菌はおおよそ38億年前に誕生したと言われ、そしてその後にウイルス(ファージ)も誕生したと考えられ、おおよそ30億年以上の間、細菌とファージはお互いに共進化を遂げ、あらゆる環境において選択され、共に生き残ってきたということになる。この長い年月をかけて進化してきたシステムを使用して、細菌感染症に対抗しようというのがファージセラピーである。米国では2015年に多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* の全身感染による危篤状態から、*A. baumannii* 特異的なファージを用いたファージセラピーにより生還したトム・パターソン氏の成功例が報告され、その後、世界的に様々なベンチャー企業が立ち上がり、急激に応用研究が進んでいる。しかし現状ではフェーズ2を突破している開発途中の新規ファージ製剤は1種類である。では、このファージセラピーを実用化していくには、どのような分野で、どのような疾病に対してどのようなアプローチで取り組んでいくべきであろうか?

我々は、これまで獣医療への応用を目指し、黄色ブドウ球菌によるウシ乳房炎や、緑膿菌によるウマの角膜炎に対するファージセラピーの取り組みを推進してきた。それらの感染モデルで浮き彫りにされてきたことは、ファージは、生体内に投与しても安全であること、生体内で宿主細菌に届く事ができれば、効率的に溶菌することができること、さらに、疾病によっては、予防的な投与により確実に発症を抑えることができることが明らかとなった。このことは、ファージの溶菌効果を大いに発揮させやすい症例と発揮し

にくい症例があるということになる。また、ヒトの医療と獣医療においても、診療のやり方が大きく異なる場面がある。例えば、ヒト医療や愛玩動物医療においては、それぞれの個の命が最優先される医療が必要となるが、一方でウシやブタ、鶏といった産業動物の医療においては、ある時点では淘汰という選択肢もあり、また群としての感染制御も必要とされる。動物実験レベル、またヒトに対する緊急的なファージ適用においては、多くの成功例が報告されてきているファージセラピーであるが、ファージ製剤として認可が通るものがない現状の中で、研究開発の段階からファージセラピーを実用化するための道筋を見いだすような工夫が必要ではないだろうか？

本講演では、これまで取り組んで来たデータと、その方向性について紹介し、多くのご指摘を頂きながらファージセラピーの実用化に向けた議論を行いたい。

3. 次世代バクテリオファージセラピー

岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野

安藤 弘樹

多剤耐性細菌感染症の蔓延が社会問題化するなかで、ファージセラピーに関する基礎研究・応用研究が世界的な盛り上がりを見せている。従来のファージセラピーは、自然環境から単離したファージそのものか、ファージがコードする溶菌酵素を使うというものだった。近年ではこれに加えて、遺伝学的及び合成生物学的手法によって作製された遺伝子組換えファージや、より大規模な改変を施された人工ファージを用いたファージセラピー研究が報告されている。先駆的な研究としては、バイオフィルム分解酵素を搭載した T7 ファージ (Lu and Collins, PNAS : 104 (27), 2007) や抗菌薬の作用を増強させる人工遺伝子回路を搭載した M13 ファージ (Lu and Collins, PNAS : 106 (12), 2009) がよく知られている。その他にも、CRISPR-Cas を搭載し、塩基配列特異的な殺菌を可能にしたファージ (すなわち同じファージレセプターを持つ薬剤耐性菌・病原菌と常在善玉菌に対して前者だけを特異的に殺すことができるファージ) (Citorik et al, Nat Biotech : 32 (11), 2014) や、デザインされた宿主特異性を持つ人工ファージ (Ando et al, Cell Systems : 1 (3), 2015) が報告されている。

様々なアプローチが考案され、海外スタートアップを中心とした前臨床試験や臨床試験結果が蓄積されていく中で、課題も浮き彫りになっている。グラム陰性菌由来のファージ溶液におけるエンドトキシンレベルをどのように低減するか、ファージ耐性菌にどう対処するか、投与後のファージ中和抗体にどう対処するかなどである。直近の事例として、PhagoBurn プロジェクトにおけるファージカクテル調製時のカウンターバランスの問題は喫緊の課題だと考えられる (Jault et al, Lancet Infect Dis : 19 (1), 2019)。また、改変ファージに対してはそもそも使用が認められるのか、法規制の問題も立ちはだかっている。

本演題ではこれらの課題に対してどのようなアプローチが可能なのか、私たちの取り組みも合わせてご紹介したい。

4. 狙った細菌を選択的に殺菌する殺菌キメラファージの開発

自治医科大学医学部感染・免疫学講座

崔 龍洙

薬剤耐性菌は世界規模で広がり、人類の健康を脅かしている。1928年にペニシリンが発見されて以来、100種類以上の抗菌薬が開発されてきたが、現在ほぼ全ての抗菌薬に対して耐性菌が出現している。2014年に発表されたイギリス政府のレポートによると、このまま抗菌薬への依存を続けると2050年までに耐性菌感染症で3億人が死亡し、それに伴う経済損失も約1京円になると見積もられている。このように深刻な危機に直面していることから、これまでと全く異なる新たな抗菌治療薬の開発戦略が必要である。従って、我々はRNA標的型のCRISPR-Cas13aを用いて新規殺菌技術の開発を試みた。現在我々は、CRISPR-Cas13aを大腸菌のカルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{IMP-1}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{VIM-2}*, *bla_{NDM-1}*, *bla_{KPC-2}*) やコリスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*, *mcr-2*)、志賀毒素 (*stx-1*, *stx-2*)、MRSAの*mecA* 遺伝子を標的にして認識するように設計してバクテリオファージに搭載させ、対象薬剤耐性菌や毒素産生菌を選択的に殺菌する殺菌キメラファージの合成に成功している。本シンポジウムではその結果について報告する。

5. ファージによる環境レジオネラ属菌制御に向けた取り組み

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青木弘太郎

レジオネラ感染症の原因菌であるレジオネラ属菌は、温泉および浴槽設備、超音波式加湿器、ならびに高圧洗浄機などの人工的に作られた水を扱う設備から検出される。レジオネラ属菌に汚染された設備から発生するエアロゾルがヒト呼吸器に到達し、市中肺炎を起こす。したがって、レジオネラ属菌による汚染を減らすことが、レジオネラ感染症の発生を減らす重要な方策である。ところが、それらの設備の消毒薬によるレジオネラ属菌除染が講じられているにも関わらず、レジオネラ感染症の報告数は年々増加している。

レジオネラ属菌は環境中において自由生活性アメーバ内に寄生して増殖し、それらの一部はバイオフィルムを形成している。アメーバ内あるいはバイオフィルム内に存在するレジオネラ属菌には消毒薬が十分到達できないと考えられる。したがって、浮遊しているレジオネラ菌体に比較して、アメーバ内あるいはバイオフィルム内に生息するレジオネラ属菌は消毒薬で殺菌されにくく、環境中から除菌することが困難である。2013年にモノクロラミンを用いた浴槽水の消毒がレジオネラおよびアメーバの除染に有効であったとの報告もあるが、2014年以降も依然としてレジオネラ感染症の報告は右肩上がりである。これらのことから、従来の消毒薬とは異なる原理によるレジオネラ属菌の制御手法が求められている。

バクテリオファージは細菌に感染するウイルスで、環境

中の細菌数を制御する重要な役割を果たしていると考えられている。また、ファージはバイオフィルムを形成した菌体集団に対しても強い溶菌活性を示すことが知られている。さらに、ファージは水中で安定であると考えられている。これらの特性は、ファージは消毒薬に代わる新しい環境レジオネラ属菌制御法になる可能性を示唆している。

標的菌に対するファージは、標的菌である宿主が高濃度に生息する汚水サンプルなどからのスクリーニングする方法が一般に汎用されている。これまでに、わずかであるが水サンプルからレジオネラファージのが得られたことが報告されている。しかしながら、10年以上間続報が出ていないことを鑑み、我々はレジオネラ属菌プロファージのマイトマイシンCによる誘導を試みた。

我々は、*Legionella pneumophila* 血清群 1~11 および 13 を含む 4 菌種、計 16 株の教室保存株を対象とした。マイトマイシンCを添加して培養した培養液の遠心上清をフィルター滅菌後ポリエチレングリコールにより濃縮し、溶液のレジオネラ属菌溶菌活性、すなわちファージの存在の可能性を検討した。供試菌株と総当たりでスポットテストを行った結果、複数のレジオネラ属菌に対して、溶菌活性が観察された。また、マイトマイシンC処理培養上清濃縮液のメタゲノム解析の結果、複数のサンプルでインタクトなファージゲノムが検出された。

我々のレジオネラファージにおける取り込みは、本抄録作成時点でファージを純化出来ていないために電子顕微鏡画像を取得出来ていないなど、根拠に乏しい一面が残されている。本シンポジウムでは、さらなる検討で得られたデータを含め、環境レジオネラ属菌を制御するためのレジオネラファージの可能性について議論出来れば幸いである。

シンポジウム 47

プラスミド性コリスチン耐性菌はヒトの健康に対するハザードか？

名古屋大学大学院医学研究科¹⁾、酪農学園大学動物薬教育研究センター²⁾

荒川 宜親¹⁾ 田村 豊²⁾

最近、医療におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌や多剤耐性緑膿菌などによる多剤耐性グラム陰性菌感染症の蔓延が世界的に懸念されている。これらの感染症に対してペプチド系抗生物質であるコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは有効な治療薬として最終救済薬 (antibiotic of last resort) とも呼ばれている。一方、同系統の硫酸コリスチンは半世紀に渡って家畜に対して治療用あるいは成長促進用の抗菌薬として使われており、我が国の畜産にとって重要な抗菌薬と位置づけられてきた。

これまで家畜において染色体性の突然変異によるコリスチン耐性大腸菌が認められていたが、その出現頻度は低く維持されており良く管理された動物用抗菌薬と認識されていた。ところが、2015年に中国でプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*) を保有する大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* が豚や食肉、さらには入院患者から分離され、

瞬く間に世界各国のヒトや家畜や食肉の分離株から検出される事態となり公衆衛生上問題視されるようになった。わが国でも2016年に国立感染症研究所に保存されていた薬剤耐性遺伝子データベース (GenEpid-J) を検索したところ、低率ながら病気の牛から分離された大腸菌や豚から分離されたサルモネラ属菌から *mcr-1* が検出されるとともに、健康な豚由来大腸菌から低率に *mcr-1* が検出されたことが報告された。また、別の報告によると浮腫病や下痢を呈している豚から分離された大腸菌から高率に *mcr-1* が検出されたことも報告されている。さらに最近では *mcr-1* 以外の種々のプラスミド性コリスチン耐性遺伝子が報告され、現在は *mcr-9* まで知られている。

このような背景から内閣府食品安全委員会では家畜に硫酸コリスチンを使用することにより選択されたコリスチン耐性菌の食品媒介性のヒトの健康影響評価を実施し、2017年1月に評価結果が公表した。サルモネラ属菌に関してはデータが不足していることから大腸菌をハザードに特定し、最もデータが多い *mcr-1* を中心に評価を実施したところ、リスクの程度は中等度とされた。これを受けて農林水産省は硫酸コリスチンの成長促進用である飼料添加物の指定を取り消し、治療用の動物用医薬品は第二次選択薬として規制を強化した。

2015年の *mcr-1* の検出報告以後、国内外におけるプラスミド性コリスチン耐性遺伝子を含むコリスチン耐性菌の現状や各種性状に関する研究が急速に進んでいる。そこで今回のシンポジウムでは、コリスチン耐性菌の分離状況や、その性状に関しての研究内容を紹介するとともに、世界における状況も紹介し、プラスミド性コリスチン耐性菌がヒトの健康に対するハザードになるのかという視点で議論したい。

1. 家畜・食肉・ヒトにおけるコリスチン耐性菌の分離状況

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

浅井 鉄夫

国内で家畜の飼料添加物と治療薬として約半世紀に亘って使用されてきたコリスチンは、食品安全委員会によるリスク評価 (2017年) に基づいて、農林水産省によりリスク管理措置が2018年に強化された。一連のリスク分析において、2015年に中国から報告されたプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*) は大きく影響し、ヒト、食品及び家畜分野で *mcr* に関する数多くの調査が行われている。家畜由来大腸菌では、健康な家畜由来株に比べ、病畜由来株ではコリスチン耐性を示す割合が高く、*mcr* 保有株の比率も高いことが報告されている。一方、食肉由来大腸菌では、鶏肉や豚肉から *mcr* を保有するコリスチン耐性が報告されている。また、輸入鶏肉からも報告されている。このように、日常の食生活において、コリスチン耐性菌に暴露する危険性は存在している。コリスチンはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症に対する最も有効な治療薬とされている。現在のところ、国内の家畜や

食肉由来株でカルバペネム耐性の報告はなく、また、人からのコリスチン耐性腸内細菌科細菌の分離や CRE 分離率は必ずしも高くない。しかし、コリスチン耐性を示す CRE は、海外の医療現場で急速に蔓延しており、国内の医療機関でも報告されるようになってきている。このような状況を考えると、薬剤耐性菌の実態把握をするためにサーベイランスやモニタリングを継続しながら、精度の高いリスク評価を実施することは重要な課題である。

2. *mcr* 保有プラスミドが大腸菌の性状に及ぼす影響とゲノム解析

酪農学園大学獣医学群獣医学類¹⁾、大阪安全基盤研究所²⁾、国立感染症研究所³⁾、農林水産省動物医薬品検査所⁴⁾、札幌医科大学⁵⁾、岐阜大学⁶⁾

白井 優¹⁾ 福田 昭²⁾ 鈴木 仁人³⁾
矢原 耕史³⁾ 川西 路子⁴⁾ 佐藤 豊孝⁵⁾
横田 伸一⁵⁾ 高橋 聡⁵⁾ 浅井 鉄夫⁶⁾
田村 豊¹⁾

コリスチンは、ポリペプチド系の抗生物質で、動物分野では約半世紀に亘って使用されてきた。一方、ヒト医療では、近年、増加が懸念される多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する「最終救済薬」とも称されるようになり、その重要性が増している。家畜における薬剤耐性サーベイランス (JVARM) のデータより、家畜でのコリスチン耐性大腸菌の出現率については大きな変動がなく、人の健康への影響は無視できるものと考えられていたが、2015 年 11 月、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子である *mcr-1* を保有する腸内細菌科細菌の分離報告がされ、その後、世界各地で分離報告が相次いだ。我が国では、それらの知見も含めて食品安全委員会による薬剤耐性菌に関するリスク評価 (食品健康影響評価) が行われ、その評価結果に基づき、2018 年にはコリスチンの飼料添加物としての指定を取り消し、治療用の動物用医薬品を二次選択薬に位置付けることなど、限定的使用、慎重使用のための対策が取られた。その後、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子は、*mcr-9* まで報告されているが、日本では、2016 年に病畜および健康家畜由来株から *mcr-1* が報告されて以降、*mcr-3* および *mcr-5* が報告されている。今回、それら *mcr* 保有細菌のゲノム解析を含む性状解析を行った。

まず、日本で分離された複数の *mcr* 保有大腸菌から各種腸内細菌科細菌 (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) および多剤耐性グラム陰性菌 (緑膿菌およびアシネトバクター属菌) への *mcr* 遺伝子の伝達性状を確認した。その結果、大腸菌から腸内細菌科細菌へ *mcr-1* 保有プラスミドは接合伝達し、コリスチンに対する感受性を低下させた。一方、多剤耐性グラム陰性菌への伝達は認められなかった。このことは、緑膿菌やアシネトバクター属菌へは大腸菌から *mcr-1* が伝達しない、または伝達したとしても低率であることを示唆した。

次に、*mcr* 保有プラスミドがコリスチンおよびその他の薬剤に対する感受性に及ぼす影響を明らかにすることを

目的として、異なる *mcr* 遺伝子を保有する日本で分離された複数の野外分離株をドナー (*mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-5*) として、実験室内大腸菌株に加えて野外臨床分離大腸菌および染色体性コリスチン耐性の大腸菌株への接合伝達試験を実施した。その結果、接合伝達体のコリスチンに対する感受性の変化は、伝達した *mcr* 遺伝子の型によって違いが認められ、*mcr-1* は *mcr-3* 及び *mcr-5* に比べて、コリスチンの感受性を大きく低下させた。また、*mcr-1* と *mcr-5* 保有プラスミドが伝達した接合伝達体では、コリスチン耐性のみが伝達した。一方、*mcr-3* 保有プラスミドが伝達した接合伝達株では、コリスチン耐性に加え他の抗菌薬耐性も伝達したことから、共耐性が起こりやすいことが示唆された。

最後に、日本の動物、食品および人から分離された *mcr* 遺伝子保有細菌 120 株について、耐性型、Inc 型、プラスミド長の性状について次世代シーケンシスによる解析を行った。その結果、複数の *mcr* 遺伝子を同一の株が保有しているものが存在することが明らかとなった。*mcr-1* 保有細菌について、他の薬剤に対しても耐性を示す株は存在したが、*mcr-1* 保有プラスミドと同一のプラスミド上に他の耐性遺伝子を保有するものは認められず、全てレプリコン型は IncI2 であった。また、*mcr-1* 保有プラスミドのプラスミド長については、一部を除いて全て約 60kbp であった。一方、*mcr-3* および *mcr-5* 保有プラスミドは同一のプラスミド上に、*bla*_{TEM-1B} をはじめとする他の耐性遺伝子が存在することがあり、複数の Inc 型およびプラスミド長を示した。以上の結果より、日本で分布が認められた *mcr-1* 保有プラスミドは海外で広く分布している *mcr-1* 保有プラスミドに類似していること、共選択による多剤耐性の可能性が低いことが示唆された。一方、*mcr-3* 及び *mcr-5* 保有プラスミドについては、共選択により多剤耐性を付与する可能性が示された。

3. コリスチン耐性菌の定着性と治療効果に及ぼす影響

札幌医科大学医学部微生物学講座¹⁾、酪農学園大学獣医学群食品衛生学教室²⁾、国立感染症研究所薬剤耐性研究センター³⁾、信州大学医学部検査技術学⁴⁾、ピッツバーグ大学医学部感染症内科⁵⁾、藤田医科大学感染症科・微生物学講座⁶⁾、酪農学園大学動物薬教育研究センター⁷⁾、札幌医科大学附属病院検査部⁸⁾、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座⁹⁾

佐藤 豊孝¹⁾ 小笠原徳子¹⁾ 白井 優²⁾
鈴木 仁人³⁾ 長野 則之⁴⁾ 土井 洋平⁵⁾
田村 豊⁷⁾ 高橋 聡⁸⁾ 横田 伸一¹⁾

コリスチンは多剤耐性グラム陰性菌感染症への最終選択薬である。コリスチン耐性の付与と伝達が問題となるプラスミド耐性遺伝子 (*mcr*) は腸内細菌科細菌での報告が多く、特に畜産領域から分離された大腸菌においてその保有率の高いことが知られている。一方で我々の調査では、人の臨床現場から分離されるコリスチン耐性大腸菌は 1% 未

満であり、その多くは染色体性の *pmrAB* 遺伝子の変異に起因することを明らかにしている。我々は、国内で分離された *mcr* 保有プラスミド (*IncI2_mcr-1*, *IncX4_mcr-1*, *IncP1_mcr-3*, *IncFII_mcr-5*) および *pmrAB* に認められた遺伝子変異を international high-risk clone で多剤耐性化が進行している大腸菌 O25b:H4-ST131 の臨床分離株に導入したコリスチン耐性変異株を作製し、これら変異株のマウス生体内での病原性、定着性、コリスチンの治療効果を評価した。まず初めにマウスの腹腔内投与と全身感染モデルにおける病原性の評価を行なった。ST131 の親株と *pmrB* 変異株では感染マウスは 2 日以内に全て死亡した。一方で、それ以外の全ての変異株の感染マウスでは、感染後一週間経過しても生存するマウスが認められた。特に *IncI2_mcr-1* または *IncP1_mcr-3* プラスミド導入株では感染後一週間経過しても全てのマウスが生存し続けた。以上から、*mcr* 保有プラスミド導入がマウス生体内での病原性を大きく減弱させることが明らかとなった。*IncI2_mcr-1* または *IncP1_mcr-3* プラスミド導入株では、感染 16 時間後での腹腔・肝臓での生菌数も親株より有意に少なかった。また、*mcr* 部分のみを欠損させたプラスミドを導入した株を感染させたマウスでも同様の高い生存率と低い生菌数を示したことから、これらの病原性の減弱は *mcr* の獲得ではなく、プラスミド自体の獲得によるものであることが示唆された。次に、マウス生体内における各コリスチン耐性変異株の定着性の評価を、親株にリファンピシン耐性を付与した株との競合試験で行なった。染色体性遺伝子である *pmrA* または *pmrB* の変異株では親株と同程度の定着性を示したのに対し、病原性の顕著な低下をもたらした *IncI2_mcr-1* および *IncP1_mcr-3* プラスミド導入株は親株に比較し約 0.05~0.1 倍の低い定着性を示した。最後に、マウス全身感染モデルを用いてコリスチン耐性変異株感染下でのコリスチン治療効果を評価した。親株を感染させたマウスはコリスチン投与下で一週間経過しても全て生存し続けたのに対し、染色体性遺伝子である *pmrA* または *pmrB* の変異株を感染させたマウスでは、コリスチン投与を行なっても 1 日以内にほぼ全て死亡した。*mcr-5* 保有プラスミド導入株を感染させたマウスのコリスチン投与下の生存率は 33% (2/6 匹) であり、*mcr-5* 欠損プラスミド導入株では 67% (4/6 匹) であった。本条件下の腹腔内および肝臓中での生菌数の測定では、*mcr-5* 欠損株感染マウスの肝臓で有意な生菌数の低下が認められたが、*mcr-5* 保有プラスミド導入株を含めたコリスチン耐性変異株ではコリスチン投与における生菌数の有意な低下は認められなかった。以上の結果から、大腸菌において一部のプラスミド性コリスチン耐性機構の獲得は病原性および宿主への定着性の低下をもたらすことを示唆された。一方で、染色体性コリスチン耐性の獲得は、感染宿主における病原性・定着性の維持とコリスチン治療効果の減弱をもたらすことが明らかとなり、人への健康危害を想定した場合より注意が必要であろうと考えられた。

4. 世界の視点で考えるコリスチン耐性

群馬大学大学院医学系研究科細菌学

富田 治芳

現在、多剤耐性菌として世界的に問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) に対して、比較的有效であるポリミキシン系抗菌薬コリスチンは、グラム陰性多剤耐性菌治療の last resort (最後の手段) として再評価され、今後の多剤耐性菌の治療薬として重要な役割を有するものと考えられている。これまでコリスチンは主に国内外で家畜の治療や肥育を目的に長期間用いられてきた。2015 年に中国からコリスチン耐性を付与するプラスミド性の耐性遺伝子 *mcr-1* が家畜由来大腸菌とヒト由来大腸菌から発見された以降、現在までに世界 40 カ国以上から 9 種類の *mcr* 遺伝子型が主に家畜由来株 (腸内細菌科細菌) から報告されている。中国での解析では 1980 年代に *mcr-1* 保有大腸菌が既に養鶏環境中に存在したこと、そして家畜へのコリスチン使用が開始された 2000 年代になり、急増してきたことが示されている。コリスチンが成長促進剤として用いられてきた東南アジア諸国やインドにおいて耐性菌の増加が著しく、ベトナムでは食鳥便検体からの *mcr-1* 検出率は約 60% となっている。家畜環境中からの伝達性コリスチン耐性菌分離とそのヒトへの伝播拡散の報告を受けて国内では 2018 年に家畜の成長促進剤としての使用が禁止されたが、その後も国内外の食肉からプラスミド性 *mcr* 保有株の分離が報告されている。最近では家畜環境だけでなく、野鳥やハエなどからもプラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有株が存在し、それらの生物を媒介して耐性株あるいは *mcr* 耐性遺伝子の伝播と拡散が生じていることが示されている。今後、国内外における多剤耐性グラム陰性菌感染症が増加し、ヒト臨床でのコリスチンの使用量が著しく増加した場合、家畜環境から伝播した *mcr* 遺伝子保有コリスチン耐性株がヒト環境においても選択的に増加することが予想される。国内において CRE や MDRP 等の感染症を増加させないよう感染対策を十分に講じること、および臨床におけるコリスチンの適正使用がコリスチン耐性菌の制御には重要である。またそれら多剤耐性菌の海外での状況、特に東南アジアなど近隣諸国における動向を注視し、水際対策も徹底してゆく必要がある。

シンポジウム 48

感染症 Emergency—症例報告を通して—

広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学¹⁾、慶應義塾大学医学部救急医学²⁾

志馬 伸朗¹⁾ 佐々木淳一²⁾

救急/集中治療領域において、感染症は重要な診療対象である。特に重症度や緊急度の高い感染病態に対しては、適切にこれを診断し、治療しなければ患者を失うことにつながる。一方、感染症診療/感染制御領域において、救急初療室や救命救急センター/集中治療室は、重要な診療の場である。感染症の水平伝播のリスク、耐性菌検出や感染症のリスクは、他の部署に比べて高い上、結果は重篤であ

る。したがって、救急/集中治療医には感染症的観点からの診療/研究が、感染症医/感染制御部には、救急/重症患者対応に焦点を置いた診療/研究が求められる。そしてこの両者が、常に良好な連携をとり、活動する必要がある。本シンポジウムでは、主として救急集中治療医の立場から、上記の問題にかかる反省点や困難点についても提示頂き、感染症医からの意見や助言、批判などを頂きながら今後の方向性についての建設的な議論が進むことを期待している。

1. 救急医と感染症医とのコラボレーション：ともに診療した難治性緑膿菌感染症

東北大学大学院医学系研究科救急医学分野¹⁾、東北大学病院救急科²⁾、東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野³⁾、東北大学病院総合感染症科⁴⁾

工藤 大介¹⁾²⁾ 青柳 哲史³⁾⁴⁾

救命救急センターに入院した重症患者に難治性の緑膿菌感染症を併発し、感染症専門医とともに診療した2例を経験した。【症例1】30歳女性、自動車同士の衝突事故により受傷。前医救命救急センターに搬送。両側多発肋骨骨折・血気胸などを認めた。前医で胸腔ドレーン留置、人工呼吸管理を行ったが酸素化が保てず、ECMOによる管理目的で8日目に紹介入院となった。来院後、すぐにVV-ECMOを導入。転院時より喀痰培養で緑膿菌陽性、人工呼吸器関連肺炎に対してTAZ/PIPCを投与。受傷22日目の血液培養2セットで緑膿菌陽性、24日目にはCTで肺膿瘍あり。経胸壁持続ドレナージも加えた。緑膿菌耐性化後(31日目)にはMEPM+LVFXに変更。39日目からTOBの吸入も併用した。徐々に膿瘍腔は小さくなり、50日目にECMOを離脱、65日目に抗菌薬終了し、人工呼吸管理のまま前医に転院となった。【症例2】41歳女性、自動車の火災により受傷、入院となった。熱傷面積43%(III度あり)、重症気道熱傷も合併していた。人工呼吸管理と輸液管理を行った。受傷3日目に低酸素血症に対してVV-ECMOを導入し、8日目に離脱した。7日目より創部感染に対してempiricにTAZ/PIPCを開始した。11日目から血液培養で緑膿菌陽性となり、その後22日目にTAZ/PIPC耐性となりMEPMに変更したものの血液培養陽性は続いた。入院後よりベッドサイドで複数回焼痂切除を行い、手術室でも2回の焼痂切除・分層植皮術を行ったが創部感染を制御できなかった。30日目に急激に呼吸不全が進行して死亡退院となった。【結語】救命救急センターに入院する重症患者は緑膿菌感染症を併発することがあり、しばしば治療に難渋する。また、耐性化や院内感染のリスクもある。このような症例には、救急医のみではなくて重症患者の特徴を理解した感染症医との協働による治療が必要と考えられる。

2. 病院前救急診療と救急外来部門における感染対策の実際～この症例が結核だったら？～

川崎医科大学救急医学

椎野 泰和

救急外来部門における感染対策は他の患者や医療者を守る上で極めて重要であり、特に新興感染症や輸入感染症に対する対策は、国際的なイベントを控えた本邦において急務の課題でもある。一方で一臨床医としては日常診療においては、再興感染症に対する感染対策に苦慮すること多い。今回、結果的に大きな問題とはならなかったが病院前救急診療、救急外来における感染対策について改めて考えさせられる症例を経験したので、自省と今後の課題を含めて報告する。

症例は70代後半の独居の男性。救急要請がされる6日前の新聞が郵便受けに残っていたとのことである。来院前日の夕方、一週間ぶりに家族が電話をしたところ出なかったため、翌日様子を見に行くとトイレの前でうつぶせて倒れていたとのこと。救急要請された。救急隊到着時には意識レベルJCS-20、血圧は測定不能、脈拍115/分、SpO₂は測定不能であった。階段下のトイレの前でうつぶせて倒れており、体の腹側に多数の褥瘡があり、全身尿尿まみれで創部には蛆が多数いるとのことであった。山間部でかつ重症と判断されドクターヘリが要請された。

救急車とドクターヘリとのランデブーポイントにドクターヘリが先着した後に救急車がランデブーポイントに到着した。その間に救急隊よりかなりの汚染があるとの報告があった。汚染の状況によりドクターヘリ搬送が可能かあらためて判断することとし、予防的にN95マスクを装着し患者と接触することとした。救急隊はサージカルマスクを装着した一般的な装備で搬送を行っていた。救急車内で患者接触時、意識レベルGCS E2V1M6、血圧測定不能、脈拍115/分、呼吸数30/分、SpO₂は測定不能であった。また、かなりの尿尿臭がした。褥瘡の蛆は救急隊により現場で可能な限り排除されていた。発見した家族に状況をきくと、腎癌と緑内障の既往があり、以前から咳嗽が続いていたという情報を聴取した。細かく情報を聴取する時間的余裕はなかったが、結核も考慮すべき状況と考えられた。救急車内での診察では、低血糖は認めなかったがビタミンB1製剤を投与し、全身観察で蛆が見当たらないことを確認した。気管挿管も検討したが家族が躊躇しており、リザーバー付き酸素マスクでの搬送を行うこととした。ドクターヘリ内では前方から後方へのエアフローがあり、前席に搭乗しているパイロットおよび整備士への患者由来の感染曝露の可能性は低いと言われているとはいえ明確なデータはなく感染対策に不安があることと、数日が経過しており時間的に切迫していない可能性があることから救急車で搬送を行うことも検討したが、救命救急センターまで2時間以上かかること、明らかにショック状態であり急変のリスクがあることからドクターヘリでの搬送を決定した。

当院には重症患者を診察可能な陰圧室が存在しないため、病院到着後は主に有毒ガスに対応する強制廃棄システムが整備されている初療室で、N95マスクをつけた状態で診察をおこなった。結果として肺野には明らかな結核を疑

う病変を認めず、喀痰からも抗酸菌を認めなかった。

本症例では救急隊は一般的なサージカルマスクで搬送を行ったこと、救急隊に対し適切な助言が行えなかったこと、医療者はN95マスクを装着し診察をおこなったものの結核の可能性を排除できなかったにも関わらずドクターヘリ搬送中はパイロット、整備士はその業務の内容上N95マスクが装着が困難なため装着していなかったことなど、もし本患者が結核であった場合には大きな問題となりうる症例であった。

病院前および救急外来部門での診療における感染対策には依然として大きな課題があり、特に感染力の強い新興・再興感染症、輸入感染症に対応する場合には大きな問題となりうる。救急隊、感染症専門医、救急科専門医、および感染管理に関わる全ての職種と協力して早期認知および対応ができるように継続的に取り組んでいく必要がある。

3. 感染源特定困難な重症症例の初期診療：救えなかった一例から学ぶ

薬師寺慈恵病院¹⁾、岡山大学病院高度救命救急センター²⁾

薬師寺泰匡¹⁾²⁾

【症例】56歳、男性。【現病歴】ADL自立しているが、原因不明の慢性腎不全のため8年前から近医で維持透析中。左下腿に難治性潰瘍があり皮膚科通院中。受診4日前に弟が自宅へ訪れた時にはいつもどおりの様子であった。受診日午前9時に弟が自宅へ訪れた際、呼びかけに対して反応が鈍く、呼吸困難を訴え、黒色吐物も認められたため救急要請。当院に救急搬送された。【経過】来院時意識はGCS 4-2-5で、HR：58回/分、BP：測定不能、BT：27.1℃、RR：16/分、SpO₂：98% (RA)であった。瞳孔は2.5mm/3.0mmで対光反射は両側緩慢。末梢冷感著明でチアノーゼを認めていた。両肺野でfine cracklesを聴取。来院時点での血液ガス検査では乳酸37mg/dL、pH 7.346と乳酸アシドーシスを呈していた。来院後に茶色嘔吐をし、その後呼吸状態悪化。酸素投与のみでは酸素化を維持できず気管挿管下に人工呼吸を実施。輸液を行いつつ、アドレナリンとノルアドレナリンを用いて血圧維持を行った。経過中に徐々に血糖値が低下してきたためブドウ糖投与を行い、またバスキュラーアクセスを挿入し、持続透析を開始して復温も図った。気管吸引で泡沫状の黒色痰が回収され、胸部CTでは右肺は広範囲に無気肺となり虚脱していた。両側のconsolidationと胸水を認め、感染源は肺炎と考えたが、痰のグラム染色では起炎菌の特定ができず、MEPMで治療開始。集中治療室で加療を継続した。入院後は低血糖が遷延し、復温も進まない状況であった。ノルアドレナリン1.0 μg/kg/minの等でも血圧が維持されず、収縮期血圧は50～60mmHg程度で推移。脈拍も低下し、入院日の20時すぎに死亡。肺炎からの敗血症性ショックと考えられたが、急激な経過であり、起炎菌の特定もなされていないことから病理解剖をすることとなった。解剖の結果、肺は胸壁との線維性癒着が高度で、気管支肺炎を示唆する好中球浸潤を

認めたものの、活動性の肺炎を示唆する所見に乏しかった。一方、食道粘膜が全長に壊死しており、粘膜の消失と浮腫、好中球浸潤があり、腐食性食道炎の存在が考えられた。死亡後に血液培養から黄色ブドウ球菌が検出され、化学物質による腐食性食道炎からの黄色ブドウ球菌菌血症が敗血症の原因と結論した。【考察】敗血症性ショックの中でも急激に症状が進む最重症病態であった。死後に診断がつき、また起炎菌の特定もなされ、黒色吐物の存在から上部消化管の病変に対して考察を深められなかったこと、グラム陽性球菌感染に対するVCM投与を行わなかったことが悔やまれた。黄色ブドウ球菌の抗菌薬感受性検査は行っていないが、MEPMが奏功したと言い難い経過である。重傷病態においては、気道、呼吸、循環、腎・電解質、内分泌代謝、体温管理などの全身管理と並行して、感染源を検索しなくてはならない。感染源の特定が困難である場合には経験的な治療を行うことになるが、感染臓器を特定できていない状況で抗菌薬を選択した場合、初期治療を外すこともあり、それはそのまま初期治療の遅れとなる。全身状態が不安定な状況であるからこそ、感染臓器特定のための努力を一層積極的に行うことが重要である。またどうしても感染源が特定できない場合には多剤併用で治療を行うことも必要だが、抗菌薬投与の順序を考えなければ病態改善のチャンスを逸することにつながる。

4. ARDS患者における原疾患診断と初期治療—探求する心を誇りにして—

広島大学大学院救急集中治療医学

京道人、志馬伸朗

ARDSはICU入室症例の約10%を占める (Bellani G, JAMA 2012)。ARDSは2012年にBerlin基準で定義され、胸部画像上の両側性陰影、低酸素血症があることが基準となる (The ARDS Definition Task force, JAMA 2012)。また、Common risk factorと言われる、肺炎や敗血症などの原因疾患が誘因と考えられているが、risk factorの存在は診断基準にないため、risk factorが診断できずともARDSと診断される可能性がある。ARDS患者において原疾患診断が正しくなされていない症例では初期治療が遅れる可能性がある。実際に、common risk factorがないARDS患者は、予後が悪いとの報告がある (Gibelin A, Intensive Care Med 2016)。また、原因が判明しないARDS患者ではBALの施行が推奨されているが、一般的には普及していない (Prost N, Ann. Intensive Care 2017)。当院では、ARDS症例に対して積極的にBALを含めた精査を行い、原因疾患の同定を試みている。本発表では、ARDS患者において原疾患診断及び初期治療に苦慮しながらも、救命しえた症例を報告する。

シンポジウム 49

活躍する女性感染症医—一次世代へのメッセージ—

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科¹⁾、奈良県立医科大学感染症センター²⁾

駒瀬 裕子¹⁾ 笠原 敬²⁾

感染症診療においては、以前から多職種による連携を大切にし診療を行って来た。感染症学会はある意味非常に先進的な学会であると思われる。現在専門医制度が新たに始まったが、感染症専門医として活躍していくためにはまだ多くの課題があると思われる。また医師の女性割合も更に増加する事が予測され、男女ともにプライベートもバブルも幸せな人生を送るためにはロールモデルが必要である。今回ご発表の先生方には感染症医としての過去から、現在の状況、今後の問題点まであげていただいた。学会としては感染症の知識と実践に優れた医師を育てる事が責務であるが、それに加えて、学会全体として多様性(ダイバーシティ)を認め多くの医師が活躍できる場をつくること、また学会の運営にも幅広い意見が取り入れられるように努力をしている最中である。今後の方向性を示す上で非常に興味深いセッションとなると考えている。

1. ボストン研究留学への挑戦がもたらしたこと。女性が医療界で活躍するために

長崎大学病院

山本 和子

本シンポジウムのお話をいただいたとき、私はこのような場に相応しいのか全く自信がありませんでした。しかし、これを機会に社会における男女の特性について考えるようになり、それまで気が付いていなかったことがやっと見えてきたように思います。私は2009年より米国ボストンで4年間研究留学をした際に多くの女性医師や研究者と交流を深めましたが、目覚ましく活躍して見える米国の女性達でさえ、インポスター（自己肯定ができない）症候群に悩んでいました。医療界の女性はとくに責任感が強く真面目な人が多いことも要因だと思います。I do not believe that there is one definition of success or happiness (Sheryl Sandberg, 'LEAN IN' より)：女性、そして人の成功や幸せは一つの定義では表せないということ。この考えが浸透しておらず固定観念に囚われた日本の中で、只でさえ多様な人生を歩む女性が活躍していくのは容易ではありません。医局内の女性医師の会でも少しずつ入り込んだ話ができるようになりましたが、我々が入局した頃と比較して若い先生達の問題意識がより具体化されていることに驚かされます。女性が各々の能力を発揮するためには、老若男女問わず社会全体が女性の特性を理解し、共に協力し合っていくことが必要不可欠です。具体的にどのような特性が女性の社会での活躍を留まらせているのか、逆にどのような特性を活かせば飛躍することが可能か、女性賢者 Arianna Huffington の著書 'Thrive' など参考に皆様と一緒に考えていきたいと思います。私自身も女性・人あるいは医師・研究者としてもまだまだ成長過程です。悩むことも多々ありますが、自身が持つ多面的な立場それぞれで幸せを感じています。私は佐賀医科大学を卒業し、国立国際医療センターで初期研修医としてスーパーローテートを行い、同院のエイズ治療研究開発センターでの研修で感染症学の面白さに魅了されました。後期研修は長崎医療セン

ターで主に消化器内科と呼吸器内科の診療にあたりましたが、感染症学が忘れられず、より感染症診療に多く携わる呼吸器内科を専門科として選択しました。長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の感染免疫学講座で学位を取得後、長崎大学第二内科に入局し、呼吸器科・感染症科の患者さんを主に診療してきました。中でもボストン留学は私のキャリアにとっては勿論のこと、人生にとって大きなネットワーク（同業、異業種、人種問わず世界的視野を持つ友人・同志との出会い）を得ることができました。本シンポジウムでは私自身の経験を通じて、とくに女性の海外留学への挑戦についても述べていきたいと思います。意義深いシンポジウムとなりますよう精一杯努力しますので、多くの方々にご来場いただけますようお願い申し上げます。

2. 消化器外科医から感染症医へ外科系学会との違い

防衛医科大学校医療安全・感染対策部

小林美奈子

医師国家試験合格者に占める女性医師の割合は2000年以降30%を超え、女性医師数の増加は顕著であり、平成28年の医師歯科医師薬剤師調査では、全体の21.2%を占め5人に1人は女性医師となっている。1999年に男女共同参画社会基本法が施行され、2015年8月には、国会で女性活躍推進法が成立し、女性の就業生活において活躍できる環境を整備する動きは進んでおり、様々な分野で着実にその成果が現れている。一方で医療分野、特に外科系領域において、その兆しはあまり見られていないのが現状である。日本医学会分科会123学会のアンケート調査結果では、会員数における女性割合は21.4%、専門医は15.5%、評議員は8.2%、役員は4.7%であるのに対し、日本感染症学会は2019年2月の調査では、会員数20.4%、専門医は12.1%、評議員は9.5%、役員は0%、外科系学会においては会員数は7.3%、専門医は5.9%、評議員は1.3%、役員は0.5%と外科系学会は女性医師の割合が低率である。このような状況では、学会の意思決定機構に女性の声は届き難く、女性特有の様々なライフイベントによりキャリアアップを断念せざるを得ない女性医師は外科系だけで無く内科系であっても少なからず存在すると思われる。近年は多くの学会が男女共同参画委員会等、女性医師だけで無く医師全体の働き方を考える委員会が設置されているため、外科系学会においても女性医師が快適に仕事を続けキャリアアップしていけるよう、様々なポジティブアクションが進んでいくことが望まれる。

3. 感染症医としての生き方～診療から基礎研究、そして臨床研究・治験へ～

東邦大学医学部臨床研究支援センター¹⁾、同微生物・感染症学講座²⁾、東邦大学医療センター大森病院治験・臨床研究管理部³⁾

吉澤 定子¹⁾²⁾³⁾

感染症医の主な業務内容としては、感染症診療、感染管理、学生及び研修医教育、研究の4つが挙げられる。感染症診療においては、入院患者の担当医として診療を行う場

合と感染症コンサルテーションのみ行う場合があり、また血液培養陽性患者への日々の対応がある。感染管理に関しては、抗菌薬適正使用の推進、各種耐性菌対策、アウトブレイクの徴候に対する危機管理と対応、ICT ラウンド、職業感染防止のための活動と対応、各種サーベイランス、マニュアル整備などが主な業務である。また、感染防止対策加算が付与されることも踏まえ、近年では地域的なネットワークの構築も推進されている。大学病院等の研修病院では、学生や研修医が定期的に研修し、その教育に当たりつつ、自己研鑽のために学会参加や発表、学術論文の執筆などに余念がない状況である。これらの網羅的かつ多岐に渡る業務は、本来であれば複数の人員で対処されることが望ましいが、現状としては限られた人員の中で対応されることが多く、特に医師の数は少ないことが多い。通常の診療科診療も担う際には、病院組織全体で対策を講じることが医師の健康を守るためにも必須である。さらに、女性医師の場合、日常業務終了後も家庭における家事等の業務が待っていることが多く、限られた時間の中で如何に効率的に業務を進めるか、労力の援助をどのように得ていくか、工夫が必要になってくる。厚生労働省が発足した「医師の働き方に関する検討会」では、医師の業務軽減のための一案として、他職種へ業務移管（タスクシフティング）を検討することが挙げられている。感染症診療においては医師の責務が大きいが、感染管理は近年推進されている多職種連携業務の1つであり、種々の業種のメンバーと業務を分担することで医師の業務負担軽減及び効率化が図れる可能性がある。しかしながら、他職種においても業務負担が超過している可能性があり、人員増員などの組織的な取り組みが必要と考える。一方、研究に関しては、大きく分けて基礎的研究と臨床研究が挙げられる。大学院などに所属して基礎研究に没頭することも重要であるが、「From bedside to bench, bench to bedside」として基礎と臨床を結びつける研究を実施することも可能である。その一方で、臨床研究に関しては、感染症コンサルテーションのみ行っている場合には臨床研究の実施の際に他科の協力が不可欠であることや、発生が稀であるために症例数が得られにくい場合があること、感染症の特性として発症予測がつかず発生した際には直ちに治療する必要があるため画一的な研究体制での実施が困難である場合があることなど、生活習慣病等に比べて臨床研究の実施可能性が低い現状がある。実際に、2019年9月30日時点のUMIN-CTR試験情報登録状況において、「悪性腫瘍以外、試験終了」のキーワードで検索した結果、10708件が検出されるが、そのうち感染症に関連するものは112件（1%）であった。このような現状の中、2018年4月には臨床研究法が制定され、感染症領域でしばしば認められる適応外使用（保険適用量の上限を超える使用等）による介入研究は特定臨床研究に該当する可能性が高く、さらにハードルが高くなった感がある。しかしながら、各種医療関連感染症はいずれの施設でも認める現状があり、耐性菌感染症、そして新興・再興感

染症等への新規治療薬・治療法の開発は喫緊の課題である。法と手順を正しく理解すれば、感染症領域における臨床研究・治験の実践も可能であり、今後さらなる活性化が期待される。当日は、自らの経験も紹介しながら、感染症医としての働き方について提案する予定である。

4. 旧伝染病の時代から感染症の時代を生きて

元横浜市立市民病院

相楽 裕子

男女共同参画という認識がほとんどなかった時代の市中病院での経験に基づいて自分なりのメッセージをまとめてみる。

1. 伝染病との出会い

1965年医学部卒業後、内科、小児科を経て1979年都立豊島病院感染症科に奉職。当時法定伝染病は激減、その多くは海外由来例の状況下で脱皮を図る感染症科が、専門領域を模索中の身に新しい経験ができると響いたからである。腸管出血性大腸菌など新興病原体が次々に発見された時期だった。「危険な市中感染症」である伝染病の診療を通して感染予防策を習得した。1980年ラッサ熱発生に備えて建設されたBSL4の高度安全病棟の診療班員の一人として英国の専門病院で第一線の診療現場視察に参加、1987年国内第1例を経験した。同年感染症科でHIV診療開始、翌年東京都エイズ調査団の一人として米国西海岸訪問の機会を得、診療体制を学んだ。都市立伝染病院が参加する「感染性腸炎研究会」は数少ない消化器伝染病とその他の腸炎の実態を詳細に検討、ニューキノロン薬を中心に抗菌薬臨床試験にも参加した。1999年感染症法制定の際にはこれらのデータを提供した。

2. 感染症専門医として独立

1992年横浜市立市民病院に移籍。前年新たに併設した感染症病棟運営と1994年開催の第4回国際エイズ会議の後方病院として職責を果たすよう要請された。1) HIV感染症：1993年横浜市エイズ拠点病院に指定。診療の核となる看護師には都内専門病院で月単位の研修、医師には診療現場に同行するなど、病院として感染症に対応する基礎が形成された。チーム医療によってHIVの手術や帝王切開も実施された。2) 輸入感染症：1999年感染症法制定、横浜市の第2種指定医療機関となった。病棟は1類疾患にも対応可能で、海外でベスト、エボラ出血熱、炭疽発生時にはその都度スタッフとミーティングを重ね、具体的な予防策を整備した。日常診療では2類感染症以外に海外帰り発熱・下痢に対応していたので、夜間・休日に対応する救急部には連携を密にし連携した。3) SARSと第1種感染症指定医療機関：2003年WHOアラート直後から患者が来院、病院全体で対応、2004年第1種に指定された。2006年フィリピン帰りの狂犬病にも病名の恐怖に臆せず対応してくれたスタッフに感謝した。

3. 学んだこと・伝えたいこと

感染対策の基本は正しい情報提供、職員への安全対策を含む感染予防策と平時の訓練と考え体制整備に努めた。多

くの協力者の支えがなければ成し得ないことだった。根本にあるのは人との交流重視と諦めない心です。

シンポジウム 50

“30 分の壁”を破る次世代感染症診断法

岡山大学病院感染症内科¹⁾、国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科²⁾

草野 展周¹⁾ 長沢 光章²⁾

従来から行われている感染症診断（微生物検査）は、培養法と生化学的性状を利用した同定検査、ディスク拡散法や微量液体希釈法による薬剤感受性検査が中心で、臨床への報告に2日から1週間程度を要していた。その後、増幅法による遺伝子検査を用いた抗酸菌検査などが開発され、日常検査に導入されたが2時間程度を要している。しかし、感染症診断および治療には早期の検査結果が不可欠であり、溶連菌やインフルエンザウイルスなど一部の感染症診断には直接検体を用いた抗原検出法が開発され、日常診療に導入されている。更に、遺伝子検査の多項目同時検査や全自動化、質量分析法、イムノクロマトグラフィー法など新たな技術を用いた迅速診断法も開発されてきている。

今回のシンポジウムでは、外来患者や緊急患者に有用なその場で出来る、待てる診断法として検査時間を30分以内と設定し、次世代の感染症診断法として4名の先生方に今後の展望、有用性および課題などを報告していただく。

最初に、「革新的技術 Review」として賀来敬仁先生（長崎大学病院）に、今後の感染症診断において導入される可能性がある最新の解析技術や自動機器を用いた迅速微生物検査について講演いただく。次いで、矢野寿一先生（奈良県立医科大学）には「遺伝子診断法」による各種微生物および薬剤耐性遺伝子の検出の最新情報と感染症診断への導入について講演いただく。また、伊藤明広先生（倉敷中央病院）には「クロマトグラフィー法」としてイムノクロマトグラフィー法を用いた迅速診断キットについて呼吸器感染症を中心に日常診療におけるより有用な使用法について講演いただく。最後に、狩野繁之先生（国立国際医療研究センター）には次世代のマラリア診断法として開発された「フローサイトメトリー法によるマラリア診断」について講演いただく。

1. 革新的技術 Review

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

賀来 敬仁¹⁾²⁾ 柳原 克紀¹⁾²⁾

近年、微生物検査分野でプロテオミクスや遺伝子の解析技術が臨床応用され、従来から行われている分離培養法や生化学的同定法よりも早期に原因微生物を同定することが可能となってきた。特に、Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS) は導入にかかるコストが高いが、ランニングコストが安く、簡便な操作で迅速に多くの菌種を同定できるなどのメリットがあるため、多くの医療機関に導入されている。菌種の同定については、MALDI TOF/MS の普

及によって以前よりも迅速に判定できるようになったが、薬剤耐性の有無については迅速化されていない。しかし、MALDI-TOF/MS を用いた薬剤耐性の検出法が確立されれば、微生物のさらなる迅速化が可能となる。また、新たな原理を用いた、菌種同定・薬剤感受性装置も登場しており、今後日本に導入されることが期待される。また、海外に比べて導入が遅れていた多項目を同時に測定可能な全自動遺伝子検査についても、いくつかの試薬が保険適用となったため、これから本格的に普及してくると考えられる。遺伝子検査については自動化だけでなく、15~20分で結果が得られ point-of-care testing として活用できる遺伝子検査機器・試薬が海外では導入されている。

本講演では、これから日本でも導入される可能性がある迅速化された微生物検査について、自施設での検討も含めて報告し、臨床現場での活用法について考えたい。

2. 遺伝子診断法

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

矢野 寿一

近年、PCR 法をはじめとする遺伝子検査による感染症の迅速診断法が急速に進歩をとげている。遺伝子検査は、原因菌の同定や病原因子、薬剤耐性遺伝子の検出に威力を発揮しており、感染症の迅速診断と治療方針の決定に貢献している。

PCR 法は感染症診断において多くの施設で実施されている検査法であろう。PCR 法は特定の遺伝子領域を増幅する方法として用いられているが、マルチプレックス PCR 法のように1つの反応チューブに複数組のプライマーを含め、一度に複数の遺伝子増幅を行う方法も臨床応用されている。PCR 法はサーマルサイクラーが用いられるが、さらに蛍光測定器を一体化し、定量解析を可能としたリアルタイム PCR 法も普及している。核酸量が多い場合、測定途中でも増幅が確認出来る。

PCR 法は3段階あるいは2段階の反応温度を周期的に繰り返す必要があるが、LAMP 法は、一定の温度で反応が進行し短時間で高感度に特定の遺伝子を増幅することが出来る。結核菌、マイコプラズマ、レジオネラ、百日咳菌などを検出する試薬キットが保険収載されている。リアルタイム PCR 法同様、核酸量が多い場合は10数分での検出も可能である。上記の方法は、核酸の抽出、増幅、検出を別々に実施する必要があるが、近年、それら全てを行う全自動遺伝子検査システムの開発、普及が進んでいる。すでに数社から販売されており、これらは病態別に想定される病原微生物を網羅的に検出する特徴を有しており、さらに、関連する薬剤耐性遺伝子も同時に検索するシステムを有する装置もある。検査には2~3時間を要するが、今後、普及していくことが期待される。

遺伝子検査は感染症原因菌の同定にも用いられている。例えば細菌が保有する16S rRNA 遺伝子を増幅し、その塩基配列を決定することで菌種の同定が可能である。菌種の同定が困難である場合に実施されることが多いが、菌が

発育しない場合でも、検体から直接、本検査を実施し原因菌が同定される場合もあり、感染性心内膜炎など長期で抗菌薬療法が必要な症例などへの診療支援につながる。本検査は数時間から1日程度を要するが、原因菌が推定される場合に菌種特異的な16S rRNA 遺伝子を増幅できれば、数時間で検出可能である。

さらに近年、次世代シーケンサーが普及してきている。現在のところ、高い費用と長時間を要することから研究面での使用がほとんどである。今後、感染症診療への導入がすすむと、菌種の同定、耐性遺伝子の検索、耐性遺伝子検索からの感受性予想、ゲノムタイピングによる医療関連感染の状況など、多くの情報が得られることになる。

遺伝子検査による診断技術の向上は、適切な治療、入院期間の短縮、医療関連感染予防、医療業務の縮小など、医療費の削減効果につながる事が指摘されており、今後のさらなる発展、導入が期待される。

3. クロマトグラフィー法

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

伊藤 明広、石田 直

感染症の抗菌薬治療において、可能な限り感染臓器における起炎菌同定を行い、起炎菌に対する標的治療を行うことが望ましいが、検体採取の問題や感度の問題等にて起炎菌同定に至らない場合も多い。特に肺炎の起炎菌同定において、良質な喀痰採取を行うことが重要であるが、うまく検体が採取できなかったり、培養結果の解釈が困難であったりと、起炎菌同定に苦慮する場合も少なくない。また、菌の検出までに数日を要するため、迅速診断を行うことができないという問題点もある。

そのような検体採取や迅速性の問題点を改善した検査法として、イムノクロマトグラフィー法（IC法）を用いた迅速診断検査法が日常診療で用いられている。IC法の原理であるが、まずは採取した検体（あるいは検体と試薬の混合液）を検査キットに滴下し、次に検体とキット上の標識抗体が免疫複合体を形成し、その免疫複合体がキット上を移動して途中の捕捉抗体によりトラップされ、最終的にトラップされた免疫複合体の標識物を目視により判定する検査法である。IC法の長所として、1. 特別な器具を必要とせず、簡便な操作で検査が可能、2. 高価や大型な機械が不要、3. 少量の検体量で検査が可能、4. 短時間（5～15分程度）で結果が判明、5. キットの多くが室温保存可能で簡便等があげられる。一方短所としては、1. 単項目の測定しかできないキットが多い、2. 定量判定が不可能、3. 目視による判定のため個人による判定誤差が存在する、4. 測定時間を厳守する必要がある等があげられる。

IC法により診断可能な病原微生物としては、インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス等の各種ウイルス感染症やマイコプラズマ、肺炎球菌、レジオネラ等がある。いずれも呼吸器感染症においては重要な病原微生物であり、以前より日常診療においてIC法による迅速

診断キットを使用した診療が行われている。

マイコプラズマ感染症においては、喀痰採取が困難であること、抗体価での診断は偽陽性の問題やベア血清の場合抗体価上昇に時間を要するなどの問題から迅速診断が困難であった。しかし、近年IC法によるマイコプラズマ迅速診断キットが使用可能となり、マイコプラズマ感染症の迅速診断ならびに標的治療が可能となっている。また、重症肺炎の重要な起炎菌である肺炎球菌とレジオネラにおいては、以前よりIC法による尿中抗原迅速診断キットが使用されており、特に肺炎診療においては重要な検査法の一つとなっている。

IC法における最近の話題としては、L7/L12というリボソームタンパク質を新しい抗原検査のターゲットとしてキットが開発されていることがあげられる。L7/L12はすべての細菌が保有し、菌種ごとに特異的なアミノ酸配列を有しているという特徴があり、現在マイコプラズマ感染症とレジオネラ感染症におけるキットが使用可能となっている。中でも、従来のレジオネラ尿中抗原検査においては *Legionella pneumophila* serogroup 1 の抗原のみ検出可能であるため、レジオネラ尿中抗原検査陰性であったとしてもレジオネラ感染症は否定できないという問題があった。しかしながら、L7/L12をターゲット抗原とした迅速診断キットは *L. pneumophila* serogroup 1 以外のレジオネラ属菌による感染症も理論上検出可能なため、これまで診断不可能であったレジオネラ肺炎の診断における今後の有用性が期待される。

本シンポジウムでは、現在日常診療において使用されているIC法を用いた迅速診断キットについて、上記で述べた呼吸器感染症を中心にこれまでに報告されたデータ等を紹介しながら日常診療におけるより有用な使用方法について考えてみたい。

4. フローサイトメトリー法によるマラリア診断の可能性

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

狩野 繁之

マラリアは、エイズ、結核とともに世界3大感染症の1つで、年間患者数は2.19億人、死亡者数は43.5万人、特にその61%が5歳未満の子供たちであると報告されている（World Malaria Report 2018）。流行地からマラリアを排除（eliminate）するためには、適切な診断・治療法の開発こそが、我々が取り組むべき喫緊の課題である。

マラリアの検査法として、WHOは顕微鏡検査法および迅速診断法（Rapid Diagnostic test：RDT）を推奨している。また日本国内では“感染症法”に従い、顕微鏡検査法またはPCR法でマラリア原虫またはそのDNAが陽性で、医師がマラリアと診断した場合には、直ちに保健所長を通じて都道府県知事に届け出なければならない。顕微鏡検査法は、安価で高度なインフラが不要である一方、熟練した観察能力をもつ顕微鏡技師が必要である。また顕微鏡検査

者によって原虫種の判断や寄生率の結果にバラつきが生じるときがある。さらには、寄生率が低い原虫血症の場合、原虫検出時間が“30分の壁”を切るのは難しい。RDT法は、名にし負う様に20分以内に迅速に診断可能なキットで、簡便に使用ができ、外国では安価に入手できる。さらに熱帯熱マラリアと他のマラリアとのおよその鑑別もできる。しかし定性検査であるために、治療効果のモニタリングはできない。また市販のRDTキットが多種あるものの、どれも検出感度は優秀な顕微鏡技師の観察能力に及ばない。

新たに半導体レーザーを用いたフローサイトメトリー法の応用によって、研究用ではあるがマラリア原虫等の感染赤血球を測定して定量表示することが可能な自動血球分析装置が開発された(シスメックス株式会社)。同装置は、CBC項目も同時に測定することができる。加えて、マラリア原虫の赤内型各成熟ステージの分類情報や、マラリア原虫種を示唆する情報も提供可能だ。測定は通常の血球分析装置と同様に全自動で行われるため、高度なスキルを必要とせず、約1分という極めて短い時間で測定結果を得ることができる。特に熱帯熱マラリア原虫寄生赤血球の検出感度は、一般の顕微鏡技師の観察能力を超える。このようにフローサイトメトリー法は、既存のマラリア検査法の課題をクリアした次世代マラリア診断に利用できる可能性がある。

シンポジウム 51

NTM シンポジウム II—治療：効果的な治療を目指して—

福岡大学医学部呼吸器内科学¹⁾、新潟大学大学院
医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野²⁾

藤田 昌樹¹⁾ 菊地 利明²⁾

非結核性抗酸菌 (NTM) 症の薬物治療として、クラリスロマイシンを主薬とする多剤併用療法が標準治療として推奨されています。しかし、その臨床的效果が期待される患者は7割程度と、決して満足できる治療成績ではありません。そのような治療成績にもかかわらず、治療は最低1年間と長期に及び、また一旦治療が成功しても再発再燃する例をしばしば経験いたします。このような現状を踏まえ、本シンポジウムでは4人の演者にご登壇いただき、より効果的な治療を考えてみたいと思います。三木誠先生(仙台赤十字病院)には、肺NTM症の抗菌化学療法について、実地臨床での現状をまとめていただきます。その上で、南條友央太先生(順天堂大学)には、主薬であるクラリスロマイシンに対する反応性が、患者によって異なる機構を考察していただきます。塩沢綾子先生(東邦大学)には、現行の薬物標準治療を代替、あるいは補完する治療法の可能性を解説していただきます。山崎善隆先生(長野県立信州医療センター)には、肺NTM症に対するAST活動をご紹介していただきます。最後に、これらのご講演に対するコメントを、渡辺彰先生(東北文化学園大学)にお願いする予定です。本シンポジウムを通じて、ご参加される先生

方の肺NTM症の薬物治療に対するご理解がより一層深まり、より効果的な治療法の開発へとつながることを期待しております。

1. 肺非結核性抗酸菌症 (肺NTM症) に対する抗菌薬療法の実践

仙台赤十字病院呼吸器内科

三木 誠

肺NTM症の基礎知識

本邦の結核罹患率は(人口10万対)12.3(平成30年)まで減少したが、これとは対称的に肺NTM症患者数は増加の一途をたどっている。これは世界的な傾向で、非結核性抗酸菌は広く環境中(水、土壌)に生息しており、住居の気密性向上や地球温暖化などが原因として考えられているが、正確な理由は不明である。肺NTM症の起因菌の9割は *Mycobacterium avium complex* (MAC) で、*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* などがこれに続く。

肺MAC症の現時点での各国の標準(ルーチン)治療

肺MAC症のスペクトラムは広く、自然軽快する症例、寛解・増悪を繰り返す症例、難治・進行性で死に至る症例が存在するため、現場では治療開始時期の決定に悩むことが少なくない。主な病型は、結節・気管支拡張型(NB型)、と線維空洞型(FC型)の2種類で、後者は予後が悪いことから積極的に治療を行うべきである。その他の病型には、過敏性肺炎型と全身播種型がある。

米 国 (Am J Respir Crit Care Med 175: 367-416, 2007), 日本(結核 87: 83-86, 2012), ドイツ (Pneumologie 70: 250-276, 2016), 英 国 (Thorax 72: ii1-ii64, 2017) の各国のガイドライン・指針では、標準治療としてクラリスロマイシンをキードラッグとする3剤併用抗菌療法(CAM, EB, RFP)が推奨されている。本邦では連日投与しか行っていないが、海外では間欠投与も推奨されている。治療終了時期についても決定的な判断基準が存在せず、各ガイドラインでも若干異なっているのが実情である。

肺MAC症の戦略的治療

3剤併用抗菌療法(CAM, EB, RFP)の効果が乏しい際には、アミノグリコシド、ニューキノロン(STFX, MFLX)の追加または入れ替えが行われるが完治は難しい。治癒せず難治化する症例で空洞が局限している場合には、肺切除術による外科治療を組み合わせた集学的治療が提案されている。

その他の肺NTM症に対する標準(ルーチン)治療

肺 *M.kansasii* 症は肺NTM症の中で薬剤に対する感受性が最も良好であり、3剤(INH, RFP, EB)12カ月間投与でほとんどが治癒する。比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療では、*Mycobacterium szulgai* 症はRFP, INH, EBを菌陰性化後1年間投与、*Mycobacterium fortuitum* 症にはニューキノロン系を含む感受性薬を少なくとも2剤以上併用を菌陰性化後1年間投与が推奨されている。これ以外の菌種については化学療法レジメンおよび

投与期間は確立されていない（結核 86：923-932, 2011）。*M. abscessus* 症はNTM 症の中で最も難治であり、標準的な抗結核薬はすべて無効である。クラリスロマイシン・シプロフロキサシン・ドキシサイクリンの経口薬3剤に、最初の4週間はセフォキシチン（日本未発売）（もしくはイミペネム）とアミカシンの注射薬2剤を併用して治療を行ったとしても喀痰の菌陰性化率は42%（10例/24例）にとどまるとの報告がある（Am J Respir Crit Care Med 183：405-410, 2011）。

比較的稀な菌種による肺NTM 症に関しても、今後症例を集積して最適治療法を確立しなければならないと考えられる。

2. クラリスロマイシンに対する heterogeneity

順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科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呼吸器センター内科³⁾

南條友央太¹⁾²⁾ 伊藤 愛^{2,3)} 館田 一博²⁾

非結核性抗酸菌（NTM）による呼吸器感染症は近年重要な問題となっており、特にその中で *Mycobacterium avium* complex（MAC）によるものが約8割を占めるとされている。MAC に対する標準的治療としては、CAM + RFP + EB の3剤併用療法が基本となっているが、これは、RCT に基づいたレジメンではなく、HIV 感染合併MAC 感染症の治療からフィードバックされたものである。また、MAC に対する薬剤感受性試験ではCAM が薬剤感受性試験の成績と臨床応答との関連が証明されている薬剤で、実臨床でも重要視されている。しかし、感受性検査の成績と治療の奏功が必ずしも一致しないことがみられているのも現実である。そこで、我々は東邦大学医療センター大森病院の臨床分離株24株と理化学研究所からの購入株4株の *M. avium* を用い、MIC と MBC の成績の乖離の検討と一部の株で7H10 固形培地を用いてCAM における population analysis を行った。*M. avium* では、薬剤耐性遺伝子を持たず、CAM にMIC 感性であっても、高濃度域で発育する population を少量認めた。興味深いことにCAM 4μg/mL の濃度で発育した株を再度 population analysis を行くと、CAM に暴露していない株と類似の population を示し、再び同じような heterogeneity を示していた。実際、MIC では感受性と判断されたものの中にこのような株が混じっており、このような株の heterogeneity がCAM の薬剤感受性試験成績と臨床応答との関連性を狂わせている可能性が推測された。*M. avium* による肺感染症の難治性の原因の一つとして population analysis の観点より説明できればと考えている。

3. 肺NTM 症に対する代替/併用療法の可能性

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

塩沢 綾子、梶原 千晶、館田 一博

肺NTM 症の中で本邦において最も罹患率の高い肺MAC 症は、現行の治療薬では完治が困難であり、薬物治療期間が長期にわたること、また副作用の出現により徐々

に使用できる薬剤が絞られてくるという問題が頻発する。新しい一手を模索する中で、宿主との関連が密接なNTM のような病原体に関しては宿主免疫に着目した新規抗菌薬以外の薬剤の活躍にも期待をしたい。薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの観点からも望ましい方向性と考えられる。既に現在効果が検討されている種々の薬剤のうち、当教室での検討例も含めていくつか抜粋してご紹介する。■活性型ビタミンD3 vitamin D の欠乏自体が結核の発病や感染に関わる危険因子であることは知られているところである。抗菌ペプチドの1種である cathelicidin はマクロファージの vitamin D 受容体の発現が増強することで増産される。また、のちに cathelicidin の作用の場となるオートファゴソームを形成するオートファジーを誘導する効果ももつことが知られている。■補中益気湯補中益気湯は血清中のIFN-γを増加させる効果を含め多様な免疫修飾作用が報告されている。Enomoto らの行った肺MAC 症患者の継続療法に本剤を追加した準ランダム化比較試験では、喀痰中菌量の増加抑制、胸部X線写真所見の改善、栄養状態の改善がみられていた。■クルクミンには、M2型にマクロファージの分極を誘導する作用が知られている。また、結核菌での検討ではあるがTNF-α、IL-6の発現増強を阻害する効果も知られており、感染に伴う過剰な炎症による組織障害を抑制する働きを持つ。一方で殺菌に重要なアポトーシス誘導とオートファジー誘導能ももつとされている。■N-アセチルシステイン（NAC）NACは微生物に対しては抗酸化作用やバイオフィーム形成阻害等の多彩な作用を持つ。結核菌における検討では、*vitro* での直接的殺菌作用の報告もあるが、NACの抗酸化作用による過剰な炎症性サイトカインの抑制によって考えられるイソニアジドやリファンピシンとの相乗効果の報告がある。*M. avium* においては感染したマクロファージ内で食胞に誘導される Kelch-like ECH-associated protein 1（細胞内酸化ストレスで誘導されるタンパクであり、TNF-αなどの炎症性サイトカイン産生に抑制的に働く）がNACの抗酸化作用で抑制されるという報告がある。当研究室の検討ではNACの宿主細胞への作用として、抗菌ペプチドの一種であるβDefensin-2の産生を誘導し、その結果菌数が *vitro* および *vivo* で減少することを見出した。

4. 非結核性抗酸菌症治療におけるAST 活動の意義と課題

長野県立信州医療センター感染症センター

山崎 善隆

2018年度の診療報酬改定において抗菌薬適正使用支援加算が新設された。病院内に抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を設置して感染症治療の早期モニタリングとフィードバック、微生物検査・臨床検査の利用の適正化、抗菌薬適正使用に係る評価、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行うことにより診療報酬が得られるようになった。多職種がチームになって感染症に対して適切な抗菌薬治療を推進することが重要である。本シンポジウムのテーマ

である非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis: NTM 症) は診療マニュアルが出版され、治療法、治療期間が明確化してきた。一方で、本症に併発する疾患、体力など様々な因子により治療効果は様々で、診療にあたる医師は治療方針に迷うことがある。そこで AST と連携することにより長期の抗菌薬多剤併用療法が適正に遂行できるように支援する体制作りが有用かも知れない。肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) は報告数が増加し重要な感染症となっている。Mycobacterium avium complex (MAC) が 80% を占め、他に Mycobacterium kansasii などが存在する。現時点で肺 MAC 症の治療は多剤併用療法が主となっている。肺 MAC 症は結節気管支拡張型と線維空洞型に大別され、さらに非結核性抗酸菌症診療マニュアル (日本結核病学会編 2015 年) によると、診断後すぐ治療すべき症例と経過観察としてもいい症例とに分けられ、治療開始のタイミングは明快になった。非専門医や AST スタッフと治療方針の共有がしやすくなった。CAM, リファンピシン (RFP), エタンプトール (EB) の併用療法を一般的に 2 年間程度継続するため、その内服コンプライアンスを保つことが必須である。また、副反応として、薬疹、肝機能障害などの他、EB ではまれに内服開始数カ月後に視神経障害や末梢神経障害が知られる。早期に中止しないと不可逆的な障害を残すので、慎重な外来フォローが求められる。また、EB を中断した場合には、ニューキノロン系抗菌薬を代用し、臨床効果が報告されているが、さらに臨床的なエビデンスの確立が必要である。副反応による薬剤中止、CAM 単剤、CAM+RFP、CAM+キノロン系抗菌薬、など不十分なレジメを継続した場合に CAM 耐性菌に変化して、生命予後不良となると報告されている。それぞれの薬剤の変更や中止も慎重に行う必要がある。AST スタッフを取り込んで、薬剤 (特にキノロン系抗菌薬) や細菌の情報をサーベイランスしていくことは有用かも知れない。さらに M. abscessus の治療に関して、imipenem/cilastatin (IPM/CS), AMK 点滴 や faropenen (FRPM) 内服を併用した治療が行われるが、いずれも保険適応になっていないことや多剤耐性腸内細菌の出現が危惧されることなど、治療の継続には薬剤師や臨床検査技師による多職種スタッフの協力が欠かせない。肺 NTM 症を治療するには長期にわたる抗菌薬治療は必須である。最近、薬剤耐性 (AMR) 対策が広まり、抗菌薬適正使用に関心が高まっている。抗酸菌治療に精通した専門医が AST に関わる多職種スタッフと積極的に肺 NTM 症の診療に関する情報を発信して知ってもらうことが重要である。また AST の薬剤師から PK/PD に基づく最適投与量の設定、副反応の早期発見に、細菌検査技師から CAM 耐性や多剤耐性腸内細菌などのサーベイランス結果にそれぞれ注視してもらい、適切な AMR 対策を構築する時期がやってくることを期待する。

シンポジウム 52

透析患者における感染症の特徴と対策

信楽園病院呼吸器内科¹⁾、武蔵野赤十字病院腎臓内科²⁾

川崎 聡¹⁾ 安藤 亮一²⁾

日本透析医学会が毎年発表する「わが国の慢性透析療法の現況」によると、わが国の透析患者は、2017 年末時点で 33 万人を超え、今後さらに増加することが予想されている。世界的にみても人口 100 万人当たりの透析患者数は (2015 年)、一位の台湾 (3,185 人) に次いで第二位 (2464 人) に該当し、まさに透析先進国である。このうち年間約 3 万人が死亡するが、感染症がその死因の第二位を占め、導入年内に限った死亡原因では 25.9% と最も多い。他の主な原因が減少する中、唯一増加傾向の現状に直面している。

この要因として、「透析患者の高齢化」「透析期間の長期化」などの背景が関連していることに疑いの余地はない。年末患者平均年齢は、1988 年に 52.9 歳だったものが、2017 年で 68.4 歳にまで年々上昇し、10 年以上の透析歴を有する患者割合も 17.0% から 27.8% まで増加した。これは、透析医療に携わる先生方の継続的な努力による「成功」を示す数字といえるが、さらなる改善のためには、感染症に対するより一層のアプローチが必要と考えられている。

これらの現状をふまえ、透析患者における感染症の現状を分析し、今後の対策を考えるシンポジウムを今回開催するに至った。竜崎崇和先生からは、透析患者に生じる感染症の全体像とその要因について解説いただく。最も頻度が高く死因に直結しうる血流感染と呼吸器感染の実態について、各々森兼啓太先生と進藤有一郎先生から独自のデータも踏まえながら解説いただく。最後に、他国に比べてまだまだ頻度の低い腎移植について、感染症の視点から、その利点や相違点を伊藤健太先生に解説いただく。

また本シンポジウムは、日本透析医学会と日本感染症学会の合同開催の形式をとることで、お互いの視点から論じ合い、今後の新たな方向性を示す礎となることを期待する。まさに本学会長である館田一博先生が示してくださった「学祭化」の流れにも合致するシンポジウムとしたい。

1. 透析患者における感染症の現況とその要因

東京都済生会中央病院腎臓内科

竜崎 崇和, 吉藤 歩

透析技術の進歩により、透析患者の予後は著明に改善したが、日本透析医学会の「わが国の慢性透析療法の現況 (2017 年 12 月 31 日現在)」によれば、透析患者の合併症としての感染症は死亡原因の 21.1% を占め、心不全に続いて、死亡原因の第 2 位で増加傾向にある。また、透析導入患者の導入年内の死亡原因は感染症が 25.9% と最も多い。透析患者の易感染性の原因としてはシャントや腹膜透析カテーテルなどの解剖学的、生理学的因子の障害、好中球、単球、マクロファージなどの食細胞機能低下、T リンパ球や B リンパ球などの異常により免疫不全の状態と

なっていることが挙げられる。この免疫不全の状態は、尿毒症性物質の蓄積や腎性貧血などの腎機能低下による要因の他、低栄養状態、酸化ストレス、副甲状腺機能亢進、亜鉛やビタミンなどの必須物質の欠乏、ダイアライザーの生体不適合、エンドトキシン、鉄過剰などによって引き起こされると考えられている。透析患者の感染症の死亡の原因として頻度が高いものとして、肺炎(46%)、敗血症(41.5%)が挙げられる。透析患者の肺炎は医療・介護関連肺炎の中に位置づけられており、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、緑膿菌などの耐性菌による肺炎も少なくない。また、結核発症率も10~25倍と高く、透析導入後1年以内の発症の頻度が高いことが知られており、呼吸器感染症においては疑うことが重要となる。また、バスキュラーアクセス感染症に起因する敗血症の割合が高い。原因菌としては黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌が多いため、全身に播種巣を形成する症例を多く経験する。透析患者では、全員が本感染症の高リスクであり、常に鑑別として挙げ、血液培養を実施後、適切な抗菌薬を、適切な量で、適切な期間投与することが合併症を減らすために重要となる。腹膜透析(PD)患者では腹膜透析関連腹膜炎による重篤な合併症がある。PD患者の約16%で死亡の直接的な原因となりうるものであり、早期の診断が重要である。ブドウ球菌や腸内細菌などの原因菌に加え、近年では、非結核性抗酸菌による腹膜炎の報告も増加しており、診断に難渋する症例も少なくない。その他、近年、注目しておくべき感染症としてC型肝炎(HCV)およびHIVが挙げられる。透析患者ではHCV感染率が高いこと、HCV感染透析患者は非透析患者よりも予後不良であることが知られていた。近年、direct acting antiviral (DAA) 製剤の普及により著明な治療効果改善がもたらされ、HCV合併患者の予後改善が見込めるようになってきた。一方、HIVについては、HIV患者の予後改善により、HIV感染者の慢性腎臓病・透析患者の増加が指摘されている。依然として、透析施設でのHIV患者の受け入れ体制が十分ではなく、早急な対応が課題となっている。われわれは透析患者が易感染状態にあることを認識し、日々の透析療法において、早期の診断、治療の重要性は言うまでもないが、ワクチンを含めた感染防御能の向上、感染症を合併する患者への環境整備も充実させ、透析患者の生命予後改善に全力を注いでいく必要がある。

2. バスキュラーアクセス関連感染サーベイランスからみえてくる血流感染の実態

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部¹⁾、透析関連感染サーベイランス研究会²⁾

森兼 啓太¹⁾²⁾

血液透析患者は多くの要因から易感染性であり、バスキュラーアクセス(以下VA)に関連した細菌感染症や菌血症の危険性に晒されている。しかし、本邦は大規模なサーベイランスシステムが存在しないため、VAに関連した感染症の頻度や起因菌の疫学および感染症発生に関するリスク因子は明らかにされていない。そこで2007年に透析関

連感染サーベイランスシステムを構築し、継続してデータを収集してきた。

2008年3月から2017年12月までに45施設から収集した、延べ透析回数2,663,322回のデータを解析した。VA種類別感染率は1,000透析回数あたりシャント0.05、動脈表在化0.16、グラフト0.60、カフ型カテーテル(以下カフ型)1.45、非カフ型カテーテル(以下非カフ型)9.15であった。シャントはその他全てのVA種類に対し有意に低い感染率を示し、非カフ型はその他すべてのVA種類に対し有意に高い感染率を示した。全てのVA種類において感染率は年々減少し、特に非カフ型の感染率は2008年に比べて2017年は半分以下であった。

シャント感染の分離菌はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が71%を占め、グラフト・カフ型感染においてはMRSAが最も多かった。非カフ型・カフ型を使用中の糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて感染の相対リスクが1.42(95%CI:1.15-1.76)であった。非カフ型患者において挿入部位がソケイ部の場合は内頸に比べて感染の相対リスクが1.30(95%CI:1.01-1.67)、カテーテルの挿入目的が透析導入の場合はアクセストラブルに比べて感染の相対リスクが1.62(95%CI:1.14-2.29)と、いずれも有意に高かった。

これらのことから、非カフ型の感染リスクの高さは明らかであり、VA感染防止の観点からは極力使用しないようにすべきである。使用する場合、糖尿病患者は感染の兆候により注意し、鼠径部のカテーテル留置は避け、透析導入目的での使用を避けるための実務改善が望まれる。

3. 呼吸器感染症の実態と対策

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

進藤有一郎

【はじめに】透析患者の呼吸器感染症は非アクセス関連感染症(Non-access-related infections)の中に分類される。透析を受けている末期腎不全(end-stage renal disease(ESRD))の患者は、糖尿病を合併していることが多いことや尿毒症毒素の滞留ために免疫抑制状態になっていると考えられる。

透析患者の非アクセス関連感染症の中で重要な疾患には、上気道・下気道呼吸器感染症、HIV感染症、ムーコルなどによる中枢神経系感染症、肝炎・Clostridioides(Clostridium) difficile 感染症などの消化器系感染症、膀胱膿症などの泌尿生殖器系感染症、蜂窩織炎、骨髓炎、結核が含まれる。高度耐性菌による感染症もときに問題になる。

呼吸器感染症は透析患者の感染関連死の中では第2位を占める。透析患者を管理するうえで呼吸器感染症を理解することが非常に重要になる。この中で、透析患者の重要な呼吸器感染症としては肺炎に代表される下気道呼吸器感染症と結核である。

【下気道呼吸器感染症】上気道感染症(鼻副鼻腔炎、咽頭炎)は一般人口と比較すると、末期腎不全患者はとりわけ

上気道感染を来しやすいわけではない。しかし、気管支炎、肺炎などの下気道呼吸器感染症は重要である。過去の報告によると、透析患者が1年間、5年間で入院する確率は9%、36%であった。また、別の観察研究では、肺炎の発症率は21イベント/100患者年であり、90%は入院を要し、入院後の30日死亡割合は10.7%であったと報告されており、この死亡割合は肺炎患者全体と比べると高い。

肺炎患者において、血液透析・腹膜透析をしていることは、MRSAなどの耐性菌のリスクになっている。さらに、透析患者が一度肺炎になると、肺炎後12カ月間での再入院割合が明らかに上昇すると報告されている。この2度目以降の肺炎になった際は、「前入院歴」、「抗菌薬の前使用歴」、「透析中」の少なくとも3つの耐性菌リスク因子を有することになり、広域抗菌薬の使用も考慮する必要があるため初期抗菌薬選択は慎重に行うべきである。

【結核】結核も透析患者において重要な感染症である。110名の透析患者を12年間追跡した過去の研究では、発症割合は24%であったと報告されており、うち70%は肺結核であり、30%は肺外結核であった。透析患者は溢水による心不全も来しやすく胸水貯留がよくみられるが、片側優位の胸水例では結核性胸膜炎を鑑別疾患に入れて診断する必要がある。透析患者の結核に対して早期の治療で患者予後は良好で再発もなかったとの報告もあるが、高齢の透析患者においては約30%の死亡割合になっているとも報告されている。

【おわりに】上記のように透析患者の非アクセス関連感染症の中での肺炎や結核などの呼吸器感染症を理解することは患者管理をするうえで重要である。本発表では、自験例の結果にも触れながら、本邦における透析患者における呼吸器感染症へのベストアプローチを考えていきたい。

4. 透析 vs 腎移植～感染症の視点から～

静岡県立総合病院臨床検査科¹⁾、静岡県立総合病院腎臓内科²⁾

伊藤 健太¹⁾²⁾

わが国では年間約4万人が新規に腎代替療法(血液透析、腹膜透析、腎移植)を開始する。透析患者の死因の第2位、腎移植レシピエントの死因の第1位が感染症である。また、共に死因のトップ3は感染症、がん、心疾患であり、これらで死因の約半数を占める。両者の診療において目指す先は同じで長期予後を改善することである。それには上記死因のリスクを総合的に下げることが必要不可欠であり、その点において感染症は重要な立ち位置を持つ。

透析患者、腎移植レシピエントは共に、感染症、がん、心血管疾患のリスクが高い。感染症は腎機能が低下するほど増加する。両者共に感染症死の原因として呼吸器感染症、敗血症、菌血症が約80%を占める。感染症罹患後の死亡率は透析患者の方が腎移植レシピエントよりも高く、血液透析患者と腹膜透析患者では同等である。感染症死は腎移植レシピエントでは年々減少傾向であるが、透析患者では概ね増減無く横ばいである。感染巣に関しては透析患者で

は透析手技に関連したものが多く、特に腹膜透析患者でその傾向が強い。腎移植レシピエントでは移植後の経過期間によらず尿路が多い。がんにおいては、透析患者では泌尿器系、腎移植レシピエントでは皮膚や泌尿器系を代表として発生リスクが高い。また両者ともがんによる死亡リスクも高い。心血管疾患は腎機能が低下するほど増加する。そのため特に透析患者でリスクが高い。

さらに、感染症とがん、心血管疾患は相互に関連性がある。我が国におけるがんの発生、死亡の原因の内、約20%が感染症である。一部のウイルスや細菌の感染によりがんが発生する。それに加えて敗血症罹患後にはがんが増加する可能性がある。一方、がんは感染症の発生、死亡リスクの増加と関係する。感染症罹患後には心血管疾患も増加しその悪影響は長期に及ぶ。その上一部の抗菌薬は心血管疾患のリスク因子である可能性がある。一方、うっ血性心不全は肺炎発生のリスク因子である。がん患者では心血管疾患、心血管疾患の誘因疾患(高血圧症、糖尿病、脂質異常症)の発生リスクが高い。

透析患者と腎移植レシピエントの感染症診療において共通して大切なことは、両者が持つ差異を整理し発症した感染症に上手く対応すること、前述したような感染症とがん、心血管疾患との関連性を意識し可能な限り感染症を回避する手を打つことである。具体的には、生活指導、ワクチン、抗菌薬予防内服、計画的な腎代替療法導入が挙げられる。一方、異なる点もある。特に腎移植レシピエントの診療においては、ドナーならびに移植腎生着という要素を考慮しなくてはならない。前者においては、移植前評価で感染症が見つかった場合に、移植可能かどうか判断し、移植可能であればその時期の決定、また移植後のリスクを見定める必要がある。また後者に対しては、感染症そのものはもちろん、拒絶反応や使用薬剤なども悪影響を与えうる。

透析患者、腎移植レシピエントは感染症、がん、心血管疾患いずれのリスクも高い集団である。感染症の視点で両者の診療を俯瞰すると、理解しておくべき多少の差異はあるものの長期予後の改善を見据えていることは同じである。そのためには両者の感染症の特徴を整理し、発症した患者に対してその管理を充実させることはもちろん大切である。しかしそれだけでは片手落ちであり、感染症の発症そのものを回避させることが欠かせない。感染症の回避は感染症自体の予後の回避につながり、さらに長期的には感染症と深く関連しているがんや心血管疾患、移植腎生着に対する悪影響を総合的に減らすことにもつながる。それらにより最終的には透析患者、腎移植レシピエントの長期予後が一層改善すると考えている。

シンポジウム 53

木も見て、森も見る～経口抗菌薬の特性を生かす Antimicrobial Stewardship～

関東労災病院感染症内科¹⁾、杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室²⁾

本郷 偉元¹⁾ 西 圭史²⁾

感染症診療に Antimicrobial Stewardship (AS) という概念が生じ、Antimicrobial Stewardship Program (ASP) の必要性が認められてかなりの年月が経つ。

われわれ医療従事者や国民は、この言葉に相応しい行動をとれてきたであろうか。Stewardship とは、「与えられし恵みとわざに対して、人がなすべき応答」であり、神から委ねられた恵みを責任をもって管理し、その恵みに応えることのできる管理人になることとされる。すなわち公共財として存在する抗菌薬を今だけではなく、今後も使い続けられるように管理する能力を備えることに他ならない。

今さえ良ければ、自分（の患者）さえ良ければ、と考えがちな時代かもしれない。

しかし、そのような考えを改める方策をさらに積極的に提案する時期になってきた。新規抗菌薬の開発が滞る一方、近年、注意が促される薬剤耐性菌名を頻繁に目にすることに危機感を覚える。数十年、いや数年先の感染症診療になるかもしれないが、今現在の行動が大きな影響を与えることは既に予想されている。また個々の抗菌薬、特定の抗菌薬を管理することが重要であることは言うまでもないが、使用されている全ての抗菌薬、あらゆる診療科、いかなる場面においても、その管理が行き届いたものでなければ、果たすべき本来の目的からは遠ざかってしまう。

静注抗菌薬については、使用に際して多様な方策をとることによって、「耐性菌の感受性が改善する、入院期間が短縮する」といったアウトカムの報告が見受けられる。しかし、現在本邦で使用されている抗菌薬の 90% 以上が経口抗菌薬であり、外来で処方されているにも関わらず、これらの観点に対しての支援を十分に実施できているとは言えない。

そこで、本シンポジウムでは、「木を見て森も見る」をテーマにした。時間軸としての木とは今であり、森とは近い将来と遠い未来であり、今だけをしのぐのではなく今後も見据える視点から考えてみたい。与えられし恵みとしての木とは、本シンポジウムでは個々の経口抗菌薬であり、森とはこれらを活用する臨床の場であろう。院内だけに囚われることなく外来における支援も考えなければならない。

木に例えた経口抗菌薬の中でも広域であるが故、使用の大部分を占めるのはセファロスポリン系薬とニューキノロン系薬だが、バイオアベイラビリティは相反する特徴を有する。これら薬剤に対する支援をいかに行うかについて各抗菌薬の特性を踏まえ講演をいただく。また、森に例えた臨床の場において、近年、口腔内常在菌による疾患が口腔内だけでなく全身疾患にまで関与することが重要視されている歯科領域、そして外来における抗菌薬サーベイランスや感染症が疑われる在宅患者への対応などについて保険薬局の立場から講演いただく。4 人の演者の先生方と参加の方々として改めて Antimicrobial Stewardship について考えてみたい。

1. セファロスポリン系薬への支援

武蔵野赤十字病院薬剤部¹⁾、武蔵野赤十字病院感染管理室²⁾

加藤 智之¹⁾²⁾

セファロスポリン系薬、特に経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬は、その有用性等について議論が多くなされている。我が国におけるこれら同系統薬の今後の動向は非常に興味深い。

2015 年の世界保健機関総会において、薬剤耐性 (AMR, antimicrobial resistance) は我々人類の生命を脅かす世界共通の問題として、グローバルアクションプランが採択された。そして加盟各国は、自国の行動計画策定が求められ、各々の対策が講じられることとなった。我が国では AMR 対策アクションプランが決定され、抗微生物剤の適正使用の項目の中で、2013 年を対象とした 2020 年に向けての成果指標が示された。経口抗菌薬では、セファロスポリン系薬などの使用量を 50% 減少、という具体的な数値が示されている。

また 2018 年 4 月には、抗菌薬適正使用支援加算が新設され、これにより抗菌薬適正使用支援チーム (AST, antimicrobial stewardship team) の活動は、これまで以上に活発に行われることとなり、AST 介入に伴う抗菌薬の適正使用はさらに推進されていくことが期待される。多くの施設が静注抗菌薬、特に広域スペクトラム薬やユニークな性質を持つ特定の静注抗菌薬をモニタリング対象として AST 介入を行っていると思われる。しかしながら、我が国の抗菌薬の多くは外来で処方されている経口薬である。つまり、経口抗菌薬の適正使用は AST の重要介入プログラムの一つといえる。その中で、時に様々な評価が謳われる経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用すべき状況を明確にすることは、今後の重要課題であろう。

AMR 対策アクションプランでは使用量減を指標とされたが、経口抗菌薬の適正使用支援の真の目的について、本シンポジウムでは議論していきたい。

“No action today, no cure tomorrow.” 個々の抗菌薬の有用性を示し、抗菌薬適正使用という大きな課題に向けた支援とは何か、それを再考する一助となれば幸いである。

2. ニューキノロン系薬への支援

慶應義塾大学病院感染制御部

池谷 修

AMR (薬剤耐性) 対策として、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が各医療機関で組織され、それらの活動に対して診療報酬が認められるようになって 2 年が経過しようとしている。国内の AST 活動の主なフィールドは、入院中の患者を対象とする注射用抗菌薬に対する介入である。一方、AMR 臨床リファレンスセンターの全国抗菌薬販売量サーベイランスによると 2018 年の住民 1,000 人/日当たりの抗菌薬使用量 (Defined Daily Dose) は、92.3% が経口抗菌薬であり、注射用抗菌薬の使用量は抗菌薬全体の 7.7% であることが報告されている。この数字からも本シ

ンポジウムのメインテーマである経口抗菌薬の特徴を生かしつつも不要な抗菌薬使用を減らす取り組みが極めて重要であることが理解できる。これまで国内外で静注広域抗菌薬の届出制や許可制の導入効果については、数多く報告されているが、経口のフルオロキノロン系 (FQs) 抗菌薬に関する検討は少ない。慶應義塾大学病院では、広域抗菌薬である FQs 系抗菌薬に対して、注射薬のみでなく経口薬についても届出制を導入し、長期投与例には AST の介入を行っている。経口 NQs 抗菌薬への介入内容は、2017 年 8 月より届出制を導入し、届出に基づき 10 日以上長期使用例に対して AST によるカルテ内容の確認、NQs 使用の妥当性の確認、およびフィードバックである。導入効果を検証する目的で導入前後の 1 年間の毎月の抗菌薬使用量の変化を集計した。その結果、経口 FQs の届出制導入前後 1 年間の月間使用量 (数字はいずれも mean $\pm$ S.D.) は、10,946.2 $\pm$ 504.4 錠から 81,884 $\pm$ 1090.4 錠 (25.2% 減少) へ、投与患者数も 681.8 $\pm$ 34.9 人から 543.8 $\pm$ 51.7 人 (20.2% 減少) へ、いずれも統計学的に有意に減少していた ($p < 0.01$)。これらの結果は、経口抗菌薬における届出制導入が、当該抗菌薬の使用量、および使用患者数を有意に減少させることから経口抗菌薬適正使用の一手段となることが示唆している。診療科別に減少率を見ると形成外科 (-66.4%)、歯科口腔外科 (-46.0%)、耳鼻咽喉科 (-42.3%) などであった。NQs 以外の経口ペニシリン系薬 (β ラクタマーゼ阻害剤配合剤を含む) や、経口第一世代セファロスポリン系薬など、より適切な抗菌薬が選択肢として挙げられる疾患領域では NQs の使用量減少率が高かった。一方で、患者数が年々増加し、かつ他の代替薬のない非結核性抗酸菌 (NTM) や、一部の炎症性腸疾患における選択的消化管除菌 (selective digestive decontamination: SDD) などでは、大幅な使用量の減少は見られなかった。これらの疾患に対しては、むしろ NQs の使用が推奨され、適正な使用への妨げとならないような制度設計も重要と考えられた。また、NQs など処方頻度が高い薬剤への介入に関しては、注射用抗菌薬への介入と異なり、疾患別に介入方針を予め決めておくなど効率的な運用も制度を持続させる上で必要となる。本シンポジウムでは、経口 NQs 系薬に対する届出制の実施と、その届出内容に基づく長期投与症例に対する介入の実際と、その効果について紹介しつつ経口抗菌薬の特徴を生かす Antimicrobial Stewardship についてディスカッションを行う。

3. 歯科領域における支援

東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部¹⁾、同 AST²⁾、同 総合診療科³⁾、同 検査部⁴⁾

沖島 里恵¹⁾²⁾ 小林 英文¹⁾

高橋 祐太^{2,4)} 砂川 光宏^{2,3)}

口腔内には、*Streptococcus*、*Bacteroides*、*Porphyromonas*、*Fusobacterium*、*Prevotella*、*Neisseria*、*Viridans Streptococcus* 等多数の常在菌が存在する。菌性感染症ではこれらの細菌が原因菌となるため、ペニシリン系抗菌薬

および β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬となる。しかし、現在の歯科臨床では第 3 世代経口セフェム系抗菌薬の使用が多く、特に開業歯科医院においてその使用頻度が高い傾向にある。菌性感染症治療の基本は外来での外科的治療であり、腫脹、疼痛といった臨床症状が軽度の感染性疾患を対象とした初期治療時には抗菌薬を使用することは少ない。一方、歯科領域での抗菌薬使用の特徴として、拔牙等処置時の予防的使用が日常的に行われている。その予防抗菌薬が、長い間、臨床経験に基づいた経口抗菌薬としてセフェム系が選択されてきたことが第 3 世代セフェム系の使用頻度が高いことの要因であると言える。JAID/JSC 感染症治療ガイドラインに菌性感染症の項が掲載されたのは 2014 年、薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが掲げられたのが 2016 年であり、これらに従って、歯科領域でも抗菌薬適正使用は今後進むものと思われる。さらに、術後感染症予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインが刊行されたが、歯科領域の下顎埋伏智歯拔牙については、術前単回から術後 48 時間使用、そして心内膜炎、SSI のリスク因子がない拔牙について抗菌薬の使用は推奨しないという概念が歯科医師に受け入れられるためにはエビデンスを示すことや啓発活動が必要であると考えられる。

当院は外来歯科診療が中心の病院であるため、経口抗菌薬の使用量が多く、歯科医師に対して適正使用を早急に推進する必要がある。2015 年から外来の経口抗菌薬の使用量調査を本格的に行ってきた。歯科診療の内容により細分化されている当院では診療科によって抗菌薬の処方傾向が異なっており、ペニシリン系を多く使用する診療科と第 3 世代セフェム系を多く使用する診療科が存在することが判明した。そこで、第 3 世代セフェム系からペニシリン系 (主に AMPC) への使用薬剤変更に取り組み、AMR アクションプランに基づく抗菌薬適正使用マニュアルのアップデートとその推進活動を行い、これまでに一定の成果を得てきた。現在、予防目的および治療目的の抗菌薬投与期間の適正化、十分な投与量の周知等、次なる課題への対策を検討中である。

また、国公立大学感染対策協議会の歯科医療部会サーベイランス作業部会でのアンケートおよび経口抗菌薬使用量調査の結果から、全国の大学病院歯科における抗菌薬使用の動向をおおよそ把握することができた。2016 年の下顎埋伏智歯時の予防抗菌薬についてのアンケートでは、術前投与する施設は 5/45 (11%) でペニシリン系の使用が多く、術前投与しない施設は 28/45 (62%) で第 3 世代セフェム系の使用が多いという結果となった。さらにいずれの施設も 60% 以上に術後投与があり、経口抗菌薬適正使用について課題が多く存在した。最新の調査結果を含め、歯科領域における経口抗菌薬適正使用にどのような支援が必要かについて考察したい。

4. 保険薬局における支援～市中が病棟という視点～

薬樹株式会社在宅グループ

坪内理恵子

日本における抗微生物薬使用量については、処方販売量を基にした研究において、人口千人当たりの抗菌薬の1日使用量のうち92.4%が経口抗菌薬と報告されています。

これらの多くは、外来診療で用いられ、保険薬局も業務としてその適正使用に関わることになります。

保険薬局では、感染症に関わらず、その疾患において患者が処方された薬を十分な理解のもと、正しく最後まで使用することを支援することが基本業務であり、最大業務となっています。

従って感染症においても、個々の症例についてその病態を把握し、抗菌薬の適正使用を推進し、早く感染症治療が完了するよう支援するとともに、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの目標にある「国民に対する薬剤耐性の知識、理解に関する普及啓発・教育活動の推進」の役割も担うことになります。

しかし現在まで、保険薬局では処方箋を応需した時点では、感染症治療時に起炎菌がわからず、処方意図が読み取れないことがほとんどです。その中で、患者の基礎情報から、出された抗菌薬の処方設計が適正かどうかのコンサルテーションを行う事、アドヒアランスとコンプライアンス獲得を目指す事、再受診した場合の抗菌薬の再評価が薬剤師の役割となっています。

このような目標を推進する中で、今期の診療報酬改定では特に小児の場合、薬剤服用歴管理指導料を算定する上で、抗菌薬の適正使用に関する普及啓発が努力規定として算定要件に追加されました。

また、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、抗微生物薬使用量の動向調査・監視が目標として掲げられています。そこで経口抗菌薬の投与量を市中で調査することにより、抗菌薬の使用の偏在や適正使用状況を解析して、地域の抗菌薬使用のサーベイランスを図り、抗菌薬使用の適正化の資料とする後ろ向きの調査を、当社店舗の処方データより試みました。

一方、保険薬局では在宅医療への介入も求められています。在宅医療では療養担当規則の改訂で、抗菌薬注射薬の使用が認められ、感染症治療の場面が増えました。このような在宅現場では、入院中の感染治療情報を共有し、退院後に同様の疾患で再入院しないように、また施設入居者では保菌者を増やさないように、感染管理のリレーションを行う事を我々は目指しています。治療においては外来同様の視点に加え、A-DROPやq-SOFAスコアを計算して重症度を判定することで、脆弱な在宅患者の病態変化を観察し、医師への報告に繋げて早期治療のきっかけ作りをしています。

セルフメディケーションの場合は、使用する人の自己の健康状態に対する理解度や症状等を考慮した医薬品使用の可否判断と、さらに必要に応じた速やかな受診勧奨が薬剤師の役割となっています。

今回は、介入事例紹介を交えて提示し、また抗菌薬使用

量調査については結果を報告いたします。

シンポジウム 54

Diagnostic Stewardship で求められる臨床微生物学的知識と経験

東邦大学看護学部感染制御学¹⁾、東京女子医科大学感染制御科²⁾、東京女子医科大学病院総合感染症・感染制御部²⁾

小林 寅喆¹⁾ 満田 年宏²⁾

Diagnostic Stewardship について、WHO の Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) マニュアル内で「治療上の決定を導く微生物診断の適切な使用を改善するための調整されたガイダンスと介入。検体の収集を含む適切でタイムリーな診断検査、病原体の同定、結果の正確でタイムリーな報告を促進して、患者の治療を導く必要がある。」と書かれている。本来、Diagnostic Stewardship は感染症診断に寄与する画像診断等も含める診断支援という広義の意味合いをもつものと考えるが、今回のシンポジウムでは臨床微生物検査診断支援を中心とした内容で企画を行った。すなわち感染症診療や抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）の実践にあたり、臨床微生物検査室には適切な検体採取の支援や迅速検査、迅速報告、適時報告など適切な診断支援としての Diagnostic Stewardship について考える機会とした。

本シンポジウムでは、感染症診療・診断に関わる4人の先生方に、Diagnostic Stewardship についてそれぞれの立場から講演いただくことにしている。

まず、総論として鹿島病院感染症診療支援センターの菅野治重先生からは感染症専門医として現在の感染症診断法を整理して迅速検査、中速検査、遅速検査と分類し、その特徴と新しい検査法が病原体診断にどのような変化をもたらすのかを教示いただく。次に東邦大学大森医療センターの佐々木雅一先生から臨床微生物検査室からの Diagnostic Stewardship として、感染症診断につながる情報の能動的なアウトプットにより適切な感染症治療に結びつく、各場面に応じた具体的な活動について発表していただく。後半の各論では大分大学医学部医療安全管理医学講座の平松和史先生より院内感染対策の視点から考える Diagnostic Stewardship として AMR 対策における抗菌薬適正使用と各種耐性菌の検出、その迅速、的確な報告と周知について講演いただく。また、院内感染対策において細菌だけでなく、真菌やウイルスを含めた病原体の検出と迅速な報告についてもお話しいただく予定である。最後に、順天堂大学医学部附属順天堂医院の長南正佳先生には血液培養性例への迅速対応をもとにしたグラム染色および直接法による感受性検査の診療支援と感染症ポケットマニュアルの活用などの Diagnostic Stewardship に対する取り組みなどを紹介していただく予定である。

今回のシンポジウムが新しい時代への感染症診療に対する Diagnostic Stewardship として、本学会の会員ならびに聴者に有益な企画となることを期待している。

1. 効率的な感染症診療の進め方

鹿島病院感染症診療支援センター

菅野 治重

【はじめに】遺伝子検査など感染症の病原体診断に関する新しい検査法が次々と登場し、その一部は既に臨床に応用され始めている。しかし新しい検査は保険承認されていないものが多く、高額な機器を必要とするものもあり、日本では結核菌に対する検査などを除いてあまり普及していない。しかし新しい検査法の登場は従来の病原体診断法を大きく進化させる可能性があり、積極的に活用していく努力が感染症専門医と微生物検査室に求められている。講演では現在の感染症の診断法を整理し、新しい検査法が病原体診断にどのような変化をもたらすかについて考察する。

【現在の感染症診断】感染症の診断は、現病歴、既往歴、旅行歴、臨床症状などの患者情報と、レントゲンやCTなどの画像検査、臨床検査値などに基いて医師は感染症の存在と種類を推定し、初期治療を開始する。この段階で利用できる微生物検査はグラム染色などの顕微鏡検査と免疫学的抗原抗体検査のみである。培養同定検査や薬剤感受性検査は結果を得るまでに通常3日以上要するため初期治療には利用できない。数時間以内に結果が得られる遺伝子検査もあるが現在は特定の微生物しか検出できない。

【微生物検査の分類】微生物検査は検査時間から、迅速検査、中速検査、遅速検査に分類する。迅速検査はさらに外来診療では1時間以内、入院診療では1日以内に結果が得られるものとする。中速検査は3日以内に結果が得られるもの、遅速検査は結果を得るまでに4日以上要するものとする。正確な感染症診療を行うためには迅速検査から得られる情報の質を高め、その後の検査を組み立てていくことが重要である。このため最初に顕微鏡検査を発展させる必要がある。

【私が行っている感染症診療】感染症を疑う患者を診察した時は病原体検出に適切な検体を採取し、直ちに検体を検査室に運び、グラム染色など顕微鏡検査の結果を待つ。グラム染色標本から得られる情報は、感染症の特徴と病期、予想される原因微生物、抗菌薬投与例では投与した抗菌薬の治療効果、などである。次に顕微鏡検査の結果に基づいて追加する検査を検査室に指示する。医師自身がグラム染色標本を診ることが重要である。患者によっては抗原抗体検査も利用する。

【期待される新しい検査法】検査室では質量分析法による微生物の同定法が徐々に普及しているが、血液以外は分離培養を必要とするため中速検査の域をでない。分離培養の必要なく病原体を検出できる可能性を持つ新しい検査法として注目されるのがナノポアシーケンスである。既に血液と尿における病原体検出について報告があるが、多量の常在菌が存在する検体から病原体を検出できる技術が開発されれば分離培養は不要になり、迅速検査で病原体の菌種まで特定できる可能性がある。

2. 臨床微生物検査技師の立場からみた Diagnostic Stewardship 業務

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

佐々木雅一

診断は医師が行うもので、臨床検査技師は正しく診断を行うための臨床検査データを提供することが主な役割であり、これは今も昔も変わるものではない。しかし、微生物検査室では起因菌の相談が寄せられることは日常的であり、例えば喀痰のグラム染色所見の間合せで、推定起炎菌について医師とディスカッションすることは珍しくない。血液培養陽性時にも同様であり、連絡時に医師から患者情報を引き出しながらのディスカッションにおいて診断に繋がるケースも少なくない。このように感染症の起因菌を推定することで診断支援することは以前から行われてきた。そして、さらに診断支援を積極的に進める考え方が Diagnostic Stewardship である。つまり、受動的に相談をうけるのではなく、診断に繋がる情報を能動的にアウトプットすることで治療に結びつけることが Diagnostic Stewardship である。その目的は適切な治療に結びつけることであり、正しい診断が AST の支援に繋がる。

本セッションにおいて、臨床検査技師が考える Diagnostic Stewardship についての 5W1H、Who（だれが）When（いつ）、Where（どこで）、What（なにを）、Why（なぜ）、How（どのように）Who（どのような患者に）、When（いつ）、Where（臓器）、What（なにを）、Why（なぜ）、How（どのように）について紹介したい。

3. 院内感染対策の視点から考える Diagnostic Stewardship

大分大学医学部医療安全管理医学講座

平松 和史

感染症に対する診療を進めていく上では速やかに原因微生物を特定し、薬剤感受性試験の結果などから最も効果的な治療を行うことが重要である。そのためには適切な検査検体の採取や得られた検体の保存、移送、さらに検査室内での検査、そして検査結果をわかりやすく表示するといった一連の検査プロセスが重要である。こうした微生物検査の様々な過程を、より適正に行うようにしていくことが Diagnostic Stewardship の本質であると言える。一般に Diagnostic Stewardship は AMR 対策の一環である抗菌薬の適正使用やサーベイランスデータの正確性向上を目的に行われる。抗菌薬の適正使用の推進は、院内感染対策活動の重要な柱の一つである。抗菌薬適正使用の活動には様々な取り組みがあるが、感染症のなかでも最も重要な病態である敗血症の早期かつ適切な診断を推進するために血液培養の実施率や複数セット率向上に向けた活動などを感染制御部が行っている。さらに血液培養における検体の採取量の適正化や採取のタイミングを AST ラウンドなどを通して啓発することで、原因菌診断の精度を向上させる取り組みも実施している。また検査結果の表示も重要であり、当院においては薬剤感受性結果を CLSI のブレイクポイントと

共に PK-PD ブレイクポイントや日本化学療法学会のブレイクポイントも併せて表示するシステムを構築し、抗菌薬の適正使用の一助となるような工夫をしている。一方で、院内での感染予防対策を行う上でも Diagnostic Stewardship は重要である。空気感染する結核菌の病原体検出とその迅速な報告は、感染対策を迅速に実施するためにきわめて重要である。また各種耐性菌の検出も接触感染対策を実施していく上でも重要であり、MRSA や MDRP などの耐性菌の検出情報は迅速、的確に医師や看護師に伝達される仕組みが必要である。さらに細菌だけでなく、真菌やウイルスを含めた感染対策が必要な病原体の検出と迅速な報告が必要とされている。本シンポジウムにおいては、院内感染対策活動の視点から Diagnostic Stewardship のあり方や本院における取り組みを紹介し、Diagnostic Stewardship に必要な臨床微生物学的知識や経験を共有したい。

4. 微生物検査室と多職種が協働した感染症の診断支援

順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部

長南 正佳

Diagnostic Stewardship は現時点では診断支援と邦訳されるが、感染症の診療方針決定を支援するため協働した取り組みが概念とされている。感染症に対する治療方針の決定には、感染巣から適切なタイミングと方法によって採取した検体を、正しく検査し、検査結果が適切なタイミングかつ内容で報告しているかが重要である。

本シンポジウムでは、感染症の診断支援に対する当院の取り組みを紹介したい。

1. 検査オーダーに対する診断支援

当院における微生物検査のオーダーは、感染臓器の選択から関連の検体を選択できるようになっており、感染症診断の思考に沿った手順でオーダーできるようにしている。また、カルバペネム系薬の使用は重症感染症の治療目的とみなし、薬剤部と協力して血液培養の実施をモニタリングし、未実施の場合には検査を促している。この取り組みにより、血液培養の実施率は 80% 以上で推移している。血管カテーテルの検査がオーダーされた場合は、血液培養もオーダーされているかを確認し、単独オーダーの場合は検査結果の意義付けに必要であることを説明している。

2. 検査および結果報告に対する診断支援

当院では、2006 年から血液培養陽性例の 24 時間報告を行っている。当直担当技師を対象に検査のトレーニングを行い、Gram 染色結果の報告、分離培養および直接法による薬剤感受性検査を実施している。24 時間報告の結果、血液培養検査は他の検体より早く結果が出ることが認識され、検体数が増加している。血液培養陽性例は毎日感染症専門医と協力してレビューとフォローアップを行っている。

一般的な検体の塗抹検査は、Gram 染色による形態から可能な限り菌種または菌属レベルまでを即日報告している。

培養検査結果の報告では、検出菌の臨床的意義を加えて

報告している。すなわち、疫学から常在菌の可能性が高い菌種は、特定のマークを付け、薬剤感受性検査を省略するコメントを付している。逆に感染症法上の届出が必要、カルバペネマーゼ産生または多剤耐性、院内感染対策上重要な菌の検出はパニック値に相当するとして、電話連絡することを事前に診療側に知らせている。

3. 感染症の迅速な診断に繋げるための支援

当院では 2008 年に感染症専門医、各診療科医師、薬剤部、臨床検査部からなる抗菌薬委員会を組織した。委員会では 2009 年から感染症ポケットマニュアルを配付しているが、臨床検査部（微生物検査室）からは主要感染症の起炎微生物のデータとアンチバイオグラムを提供している。主要感染症の起炎微生物は、本マニュアルの中の臓器別経験的治療の各項目に起炎菌として盛り込まれ、培養検査結果が判明するまでの治療を支えるエビデンスとなり、さらに前項の検体の Gram 染色結果を加えることで起炎微生物と治療方針の決定のガイドとなっている。

以上、感染症の診断支援に対する当院の取り組みを述べた。シンポジウム当日は実例を交えながらディスカッションしてみたいと考えている。

シンポジウム 55

理論と実践で繋ぐ感染対策—文化として育み、サイエンスに高める—

大阪医科大学附属病院¹⁾、東京慈恵会医科大学附属病院感染対策部²⁾

浮村 聡¹⁾ 中澤 靖²⁾

病院でのアウトブレイクの原因となる病原体はウイルス、細菌、真菌、寄生虫等多岐にわたる。感染対策担当者は標準予防策など基本的な感染対策の理論を理解しつつ、様々な病原体に対する科学的な知識を得て、対策を立案・実践する必要がある。更に我々に求められる使命は、実践の中で遭遇した疑問点や新しい知見を元に科学的な考察を加え、同様なアウトブレイクの早期の終息や発生の予防に役立てて行くことである。本シンポジウムでは「理論と実践で繋ぐ感染対策」と題して 4 つのテーマでのご講演と特別コメントを拝聴する。

最もアウトブレイクとして報告される MRSA をはじめとする耐性菌については様々なエビデンスがあるが、最初に県別の各種耐性菌の分離率と薬剤、医療サービス、社会環境、自然条件、食品などのカテゴリーに分け、何がその分離率に関与するかという観点から発表していただく。ワンヘルスの視点で考察していただけるよい機会になるであろう。近年、アウトブレイクが散見される CRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）の対策では、エビデンスの不十分なところもある。隔離解除の基準もその一つであり、焦点を絞った議論が期待される。ウイルス感染症としてノロウイルスは報告が多いが、対応の遅れや食品を介した伝播によって、大規模なアウトブレイクに至る重要な病原体である。感染経路を熟知した迅速な対策の実践が求められる病原体として我々が学ぶ点は多い。トコジラミのケース

は、普段遭遇しない病原体に対しても速やかにコントロールできた見習うべき事例である。清掃担当者のスピークアップが検出の糸口なることがあり、そのような気づきが生かされる組織文化の醸成も感染対策には重要である。

本シンポジウムは感染対策をサイエンス、文化など様々な視点から考え直すよい機会となると思われる。参加者の活発な議論を期待する。

1. 多剤耐性菌の分離頻度の地域的特徴—MRSA, VRE, PRSP, 第三世代セファロスポリン耐性大腸菌, フルオロキノロン耐性大腸菌—

弘前大学大学院医学科臨床検査医学講座

萱場 広之

【はじめに】2012年に地域医療圏を含めた医療施設の連携による感染制御が重要であるとの観点から感染制御対策加算の改訂が行われ、基幹施設と関連施設が連動した医療関連感染対策が進められている。多剤耐性菌の蔓延と抗菌薬の新規開発の停滞は世界的な問題である。地域医療圏における多剤耐性菌の分離頻度には、抗菌薬の使用状況や感染対策の活動性の他に、気候的条件、医療施設の状態、人口密度、生活環境、衛生など多くの因子が影響する可能性が報告されている。今回、我が国で公開されている情報データベースを利用し、MRSA, VRE, PRSP, 第三世代セファロスポリン耐性大腸菌, フルオロキノロン耐性大腸菌について、その地域分布の特徴を調べるとともに、菌ごとにみられる地域分布の特徴に影響している可能性のある因子について、社会的な条件、自然条件、医療サービス面、感染制御の側面など、多方面から検討を加えてみたので、紹介する。また、青森県の地域医療圏内における多剤耐性菌に関連する問題についても触れてみたい。

【方法】青森県内の細菌検査情報は青森県細菌検査情報ネットワーク（通称：MINA）、各県の耐性菌分離率はJANIS（2017年分データ）、薬剤販売量（2016年データ）はAMRリファレンスセンターから取得した。さらに、各県の一定当たり人口あたりの医師数、看護師数、気温、湿度、人口密度、世帯収入、世帯構成、腸内細菌に影響すると報告されている食品の消費量などは関連するウェブサイトで公開されている情報から抽出した。また、県別ICD数など、政府機関で取扱いがない一部の情報についてはICD制度協議会などの専門機関から情報の提供を受けた。各耐性菌において分離率に影響すると考えられる因子は、薬剤、医療サービス、社会環境、自然条件、食品などのカテゴリーに分類し、各耐性菌において分離率に影響するという報告、あるいはその可能性があると考えたものを選択し、各県分離率との相関を単回帰分析で検討した。さらに単回帰分析で統計学的に有意と判定された因子について重回帰分析を行った。都道府県数は47であることから、重回帰分析では非独立変数は3~4とし、単回帰分析で5つ以上の有意な因子がある場合には、各カテゴリーから最もp値の小さいものを選んだ。

【結果と考察】全体に影響が大きいと思われたのは抗菌薬

の使用量であった。反対に我々が努力している感染制御や、医療体制については明らかな影響は検出できなかった。今回の検討では手指衛生アルコールジェルなどの各県別使用量データは取得できておらず、検討できなかった因子の中に有力なものが残されている可能性がある。PRSPでは気温や喫煙などのライフスタイルの因子が単回帰分析で有意であった。MRSAでは、抗菌薬の使用や入院期間の長さが単回帰分析で有意であり、院内での伝播リスクが示唆された。第三世代セファロスポリン耐性大腸菌では、食品による影響の可能性が示され、納豆や昆布など乳酸菌の増加と関連する食品は負の相関を示した。多剤耐性の腸内細菌の定着や腸管内での遺伝子伝達に腸内細菌叢が関与するという報告もあり、興味深い結果であった。フルオロキノロン耐性大腸菌でも食品の影響も示唆されたが、フルオロキノロン消費量の影響が大きかった。VREはメトロポリタンエリアで分離率が高い傾向があり、単回帰分析では外国人観光客滞在日数との関連が示唆された。

【結論】今回の分析には限界があり、今回の結果をもって多剤耐性菌の地域差を説明するのは難しい。しかし、多剤耐性菌によって、各々の拡散の状況やそれに影響する因子に特徴があることが示唆された。また、医療施設内のみの感染制御による多剤耐性菌拡散防止には限界があり、社会全体の組織、市民レベルでの感染制御文化の醸成が必要であると考えられる。

2. CPEアウトブレイクの経験～そして、いつ隔離解除するのか～

東邦大学医療センター大森病院感染管理部

宮崎 泰斗

当院では2017年に小児病棟を中心としたCPEのアウトブレイクを経験した。病棟内の環境培養にて病室等のシンク13カ所からCPEを検出し、これが原因と推定されたため、シンクの清掃・消毒や交換・撤去ならびにアクティブサーベイランス・集団隔離・接触感染予防策の徹底などの対策を行った。アウトブレイクは覚知から約2カ月間で終息したが、その後の環境培養でも6カ月後に6カ所、1年後は7カ所のシンクからCPEが検出され、環境からの排除は困難である事が確認された。アウトブレイク終息後に新規の保菌患者は出現しなかったが、その後も保菌のまま長期の入院継続や入退院の繰り返しが必要であった患者が複数存在したため、保菌者をいつまで隔離すべきかが、その後の問題となった。アウトブレイク期間中の同病棟において4名の感染症患者、15名の保菌患者を認め、菌種は*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter farmeri*, *Escherichia coli*と様々であったが、全てIMP-1遺伝子を搭載する相同性の高いプラスミドを保持していた。病棟内環境由来のCPEからも同様のプラスミドが検出された。この19症例の背景は男女比9:10、年齢中央値3歳、人工肛門3例（15.8%）、経管栄養8例（42.1%）、検出検体は血液4例、尿4例、便18例であっ

た。初回の検出から6カ月時点で保菌が確認された者は検査を実施し得た7例中3例(42.9%)、12カ月時点では10例中2例(20.0%)、24カ月時点では3例中0例(0.0%)であった。12カ月時点で保菌が確認された2名は人工肛門が造設されていたが、うち1例は24カ月時点で培養陰性化を認めた。これらの経過から、保菌率は時間の経過とともに減少する可能性がある事、人工肛門(またはこれに至る消化管疾患)は保菌が長期化するリスク因子の一つとなる可能性がある事が想起された。その他、アウトブレイク期間の直前に同病棟への入院歴があった患者の一部からもスクリーニングにてCPEが検出され、他院で陽性となった後に転入した1名を含め、同病棟に関連するCPE保菌/感染者数は2017年において27名に達した。当院では暫定的な隔離解除基準として、週をまたぎ連続する3回以上の便培養にて陰性、かつ最終陽性日から1年間以上(最低6カ月以上)が経過する事を目安として運用を行った。これにより隔離解除に至った患者は8名、うち経過が追えた者は4名であるが、隔離解除後にスクリーニングを含め再び培養陽性になった者は認めなかった。過去の報告においてCPEの保菌は数カ月～数年に及ぶと報告されており隔離解除は慎重にならざるを得ないが、長期間の隔離にはデメリットも存在する。CPE保菌者の最適な隔離解除基準について検討を進めていく必要がある。

3. ノロウイルスの感染対策

獨協医科大学埼玉医療センター

本田なつ絵

ノロウイルス感染症は糞口感染によって広がり急性胃腸炎として発症する。国内で発生した食中毒の約半数はノロウイルスが原因とされている。また870人の入院患者のうち160人に下痢、嘔吐等の症状が出現し全病棟で院内アウトブレイクが起こった国内の事例は、当該病院で提供された食事が原因とするノロウイルスによる食中毒と断定されたことも記憶に新しい。さらに食中毒以外にも、感染者の吐物や便を適切に処理できなかったことにより環境が汚染され、病院や介護施設、学校、クルーズ船など閉鎖された環境でアウトブレイクを起こすことが知られている。ノロウイルスの感染対策が難しい点は、汚染された食品や環境などに含まれたごく少量のウイルスによって感染が成立すること、不顕性感染者からもウイルスが排出され感染を起こすこと、アルコールが効きにくいことであり、環境が吐物などで汚染された場合には次亜塩素酸ナトリウムなどで消毒することが必要となる。

ヒトにしか感染しないことや多様性によりその生態は未だ解明されていないことが多く、認可された抗ウイルス薬やワクチンもない。Genotype GII.4は世界中のアウトブレイクの主流を占めヒト-ヒト感染を起こしやすいとされているが、その伝播力の強さはヒトの赤血球や腸管上皮細胞に発現している血液型抗原(HBGA)への結合力の強さとの関連性が示唆されている。また免疫不全患者では、症状やウイルス排出期間が免疫正常者とは異なることなども報

告されている。さらに組織や細胞への指向性、ヒトの免疫応答、宿主の腸管フローラとの関連性なども研究されている。

本発表では、これらの病原性や伝播力に関する最新の知見をふまえながら、治療や予防を含めた感染対策について考察する。

4. トコジラミ-忍び寄る吸血昆虫の脅威とその対策-

信州大学医学部附属病院感染制御室

金井信一郎

トコジラミは南京虫とも言われ、かつては日本の住宅でもありふれていたが、DDTの使用により、前回の東京オリンピック頃にはほとんどみられなくなっていた。しかし、近年になって海外から薬剤抵抗性トコジラミが持ち込まれるようになり、インバウンド政策もあいまってトコジラミの被害は増加するばかりである。旅行者の荷物に紛れて拡散していくので、まずはホテルや旅館などの宿泊施設が被害にあいやすく、そこから住宅に拡散していく。医療機関の被害も増えてきており、いざという時に適切な対応ができるようにしておかねばならない。

トコジラミはシラミと名付けられているが、実際はカメムシの仲間である。昼間はベッドや壁などあらゆる隙間に隠れているが、暗くなると徘徊して、吸血行為を行う。B型肝炎などの感染症を媒介したという報告はされていないが、数回刺されるとアレルギー症状で刺された場所にかゆみと発赤、丘疹が出現する。場合によれば夜も眠れないくらいかゆくすることもある。症状だけでは診断確定は困難で、同時に虫体や脱皮殻、血糞などのトコジラミの存在を証明する必要がある。トコジラミの存在が証明された場合、既に被害が拡大している可能性があり、速やかな被害状況の確認と汚染源の駆除を行う必要がある。場合によっては高額な物品の廃棄も検討しなければならない。トコジラミの存在はベッド周りで確認されることが多いので、シーツ交換や清掃をするスタッフを教育し、検出力を高めておくことが重要である。

日本で拡散しているトコジラミの多くが一般的に使用されているピレスロイド系の殺虫剤に抵抗性を示すため、原則としてピレスロイド系薬を使用することはできない。ピレスロイド系の燻煙剤を使用すると殺虫には至らないが、忌避効果はあるので、トコジラミの生息範囲を広げてしまう可能性がある。有効な殺虫剤として、有機リン系やカーバメート系薬があり、市販の殺虫剤も存在するが、自施設だけで対処せずに信頼のおける害虫駆除業者(PCO: pest control operator)に相談し駆除する方が無難である。

当院では2017年に稀なツバメトコジラミの4病棟にわたるアウトブレイク事例を経験した。被害病棟の入院制限をする事態になったが、感染症アウトブレイク対応の実戦経験がある感染制御部門が関与することにより、すみやかに原因を特定、除去することができ、アウトブレイクを終息させることができた。医療機関での虫や鳥の対策は通常、施設管理部門で行われていることが多い。施設管理に感染

制御部門も積極的に関与していただきたい。

シンポジウム 56

日本で、世界で活躍する感染症医

—キャリアをどう積むか、活動の幅をどう広げるか—

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、富山大学
附属病院感染症科²⁾

青木 洋介¹⁾ 山本 善裕²⁾

我が国における感染症専門医数は、ようやく 1500 名程度まで増加してきた。しかしながら、適正数は 3,000~4,000 名と考えられており、日本感染症学会として、スピード感を持って感染症専門医の質を保ちながら（できれば質を上げながら）、専門医数を増加させていかなければならない。感染症医は様々なキャリア形成があるのが特徴であるが、医学生や若手医師に対しては逆に分かりにくいと思われているのが現状である。そこで今回、日本で、世界で活躍している 4 名の先生方に様々なキャリアをもつ感染症医の代表としてご登壇頂き、ご自身のキャリア形成を、医学生や若手医師へのメッセージも込めてご講演頂くシンポジウムを企画した。

防衛医科大学校の加來浩器先生からは「自衛隊医官から実地疫学専門家へ」と題して、藤田医科大学の土井洋平先生からは「Physician scientist としての感染症科医」と題して、Sapporo Medical Academy の岸田直樹先生からは「少子高齢化人口減少・耐性菌に立ち向かう！ 感染症コンサルタントの挑戦」と題して、内閣官房の野田博之先生からは「行政で感染症対策に携わる」と題して、ご自身のキャリアをどう積み上げてきたか、またどのようにして活動の幅を広げてきたかなどを先生方の想いを込めてご講演頂く予定である。本シンポジウムが感染症医を 1 人でも多く輩出できる契機になれば幸いである。

1. 自衛隊医官から実地疫学専門家へ

防衛医科大学校防衛医学研究センター¹⁾、広域感染症疫学・制御研究部門²⁾

加來 浩器¹⁾²⁾

1988 年 3 月に防衛医大を卒業後、陸上自衛隊に入隊し、約 2 カ月間、福岡県（久留米）にある幹部候補生学校に入校しました。その後の 2 年間の初任研修では、1 年目に外科、内科を半年ずつ、2 年目には消化器内科（肝臓内科）を半年、のこりは精神科、放射線科、産婦人科を選択研修しました。肝臓内科では当時、非 A 非 B 型肝炎として扱われていた C 型肝炎の診断や治療に関する研究に携わりました。ウイルス性肝炎は、感染症を理解するのにはとても理想的な疾患です。病原体であるウイルスの抗原や遺伝子の検査、臓器障害としての肝逸脱酵素、免疫反応としての抗体をモニターすることができるからです。1994 年 8 月に配属となった広島県（海田市）の駐屯地医務室では、隊員に対する診療、疾病予防のための対策、食品衛生を含む感染症アウトブレイク時の対応に加えて、隊員の精強化のための健康増進にも取り組みました。1996 年 8 月に東京（三宿）の陸上自衛隊衛生学校で教官として赴任した際

には、この時の経験が多いに役に立ちました。この時期に、防衛庁（現在は防衛省）が PKO や国際緊急援助隊などの国際協力事業を推進するために設けた米国とタイ王国での熱帯医学研修を受ける機会を得ました。その成果を生かす場として、1997 年 10 月から自衛隊中央病院において旅行医学外来が開設されました。1998 年 8 月からは、陸上幕僚監部衛生部（当時は六本木）において感染症対策、環境衛生・食品衛生の担当部局の責任者として勤務しました。ここでは部隊での患者発生動向の監視、予算の獲得と執行に加えて、突如として問題となったテボドンミサイル対応、バイオテロ・化学テロへの備え、初めてのホンジュラス国際緊急援助活動、感染症法施行に伴う自衛隊の規則の改正などの行政対応に携わりました。2000 年 9 月からは、国立感染症研究所（新宿）での実地疫学専門家養成コース（FETP-J）に 2 期生として入所し、さまざまな自治体の皆さんと一緒に感染症対応を行う機会を得ました。なかでも、茨城県の県北地区で発生した麻疹アウトブレイク事例では、市・県・国が一体となって対策にあたりました。そしてその疫学解析の結果は、麻疹ワクチンの接種回数が 1 回から 2 回へと変更になるきっかけとなりました。また仙台市で発生した B 型肝炎のアウトブレイク事例では、東北大学、仙台市医師会の先生方とともに、実地疫学調査と感染制御との連携によって感染収束に持ち込むことができました。2002 年に再び衛生学校での教官として勤務することになりますが、感染症疫学を用いた感染制御法、国際協力事業にかかわる熱帯医学に関する教育、臨床検査技師の育成などに携わりました。2004 年 12 月に発生したインドネシア沖津波災害では、国際緊急援助隊の応急医療チーム隊長として、現場での医療ニーズの把握、本隊到着後の活動拠点の選定、UNICEF の麻疹ワクチンキャンペーンへの協力などを行いました。その際には JICA との連携を図りながら、国立感染症研究所の先生方からの支援を得て成功裡に活動を終えることができました。このような経験を経て、2006 年から長年勤務していた防衛省を退職し、東北大学で新規に立ち上がった感染症クライシス人材育成プログラム（TICMID）の主任として勤務することになりました。この間、東北地区での 5 つのクライシス分野（医療関連感染、輸入感染症、新興・再興感染症、災害と感染症、食品衛生）に関する職種横断的な研修を計画し、実施しました。2008 年 11 月から母校である防衛医科大学校の国際感染症学講座、2012 年からは防衛医学研究センター感染症疫学対策研究官、2016 年から現職として勤務しております。このように私の経歴は、臨床医を目指していた当初かすると、行政、教育、研究の分野へと変化していますが、現在も感染症危機管理に関する仕事を続けています。

2. Physician scientist としての感染症科医

藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科¹⁾、
ピッツバーグ大学医学部感染症内科²⁾

土井 洋平¹⁾²⁾

医学研究を本業とする医師は、日本でも米国でも希少種

となっている。その原因としては、安定した教員ポジションの不足、競争の激しさ、経済面での不利など、様々な原因が考えられる。しかしヒトに有用な医学研究を展開するためには、実臨床を理解した医師の参画は必ず必要である。このような考え方から、米国では physician scientist を育成するための様々な取り組みが行われている。physician scientist とは直訳すると研究医のことであり、医師としての臨床経験がありつつも、基礎医学研究を本職とする医師を指す。本講演では、演者自身の体験を踏まえつつ、米国での physician scientist のあり方を紹介する。

3. 少子高齢化人口減少・耐性菌に立ち向かう！—感染症コンサルタントの挑戦—

北海道大学社会医学分野衛生学教室¹⁾, Sapporo Medical Academy²⁾, 北海道科学大学薬学部³⁾

岸田 直樹¹⁾²⁾³⁾

薬剤耐性菌の拡大は、世界的な公衆衛生上の驚異とされている。WHO の報告では、2050 年には約 1,000 万人が耐性菌関連死となることが予測されている。日本も MRSA や VRE といった薬剤耐性グラム陽性球菌に加え、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターといった薬剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が広がり、現在も医療機関において大きな問題となっている。日本においても薬剤耐性菌対策として 2020 年を目標に抗菌薬の使用量減少目標に加え、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率、緑膿菌のカルバペネム耐性率、などの減少目標が具体的に設定されており、各病院がその目標達成に向け必死だ。しかし、耐性菌に関わる専門職として感染対策看護師 (ICN) や感染対策医師 (ICD)、感染制御専門薬剤師 (ICPS) などいるが、日本において抗菌薬適正使用に専門的に関わる中心的存在かつリーダーシップを担う存在である感染症専門医は少ない。日本では 300 床規模以上の医療機関には感染症専門医が常勤で勤務しているべきと感染症学会から提示されているが、300 床以上の医療機関は約 1,500 施設あり、1 施設に数名の専門医が必要としても病院に勤務する感染症専門医の人数は 3,000~4,000 人程度が適正と考えられている。2019 年 7 月の時点で認定者数は 1,491 名であり、圧倒的に数が少ない。専門医の資格を持っていても、感染症医として活動できている医師は少なくともその半数以下と予測される。米国では 2018 年の感染症専門医有効資格者数は 9,102 人となっており、人口に対する感染症専門医の数は倍上いる。そこに日本が迎えている未曾有の少子高齢化人口減少という他国よりも極めて大きな程度で起こっている社会変化がある。この影響もあり、医療を受ける機会の多くかつその感染症にかかりやすい高齢者がますます増加するにも関わらず、それを支える働き手はほとんどの産業でも不足が予測されている。この様な日本がもつ背景から、耐性菌拡大に関する対策として他国にない日本の実情にあったスタイルでコンサルタントとして複数病院に感染症専門医が関わる必要があると考えた。感染症専門医がコンサルタントとして複数病院に関わることで、耐性菌を減ら

すスピードに加速をつけられることは、耐性菌の世界的驚異の拡大となっている現状でかつ感染症専門医が少ない地域では一つの戦略となると考えた。介入のアプローチとしては、臨床感染症教育、症例コンサルテーションが含まれるバンドルアプローチを踏まえたプログラム介入を試みている。このような挑戦をしているいち感染症医のキャリアをまだまだ途中段階ではあるが、ご紹介させていただく機会をいただき、大変感謝いたします。初期研修を修了後、総合内科後期研修・医学教育フェローシップ→感染症科フェロー→急性期総合病院総合内科・感染症科を経由して上記コンサルト介入を試みている経緯やその介入の成果だけではなく、感染症コンサルタントとして介入をつづけながら、未曾有の少子高齢化人口減少・耐性菌に立ち向かうべく北海道大学医学院公衆衛生修士課程 (MPH) を修了し、現在は北海道大学大学院社会医学博士課程で感染症疫学と人口学の数理モデル研究をさせていただいている。また、耐性菌対策で重要な風邪診療における抗菌薬適正使用の教育として薬学部において教育を展開させていただいていることなど、感染症医としての日々の活動やどのようなキャリアを積んできたかなど介入のデータを交えてご紹介したい。繰り返しになるが、こんな私、まだ感染症医として特に研究者として、日々勉強している道半ばの学生です。

4. 行政で感染症対策に携わる

内閣官房新型インフルエンザ等対策室

野田 博之

医師が選ぶうの仕事は多様性に富んでいる。医師の選ぶうの仕事としては、例えば医師の需要推計では、臨床以外にも、医育機関や産業医、行政機関、国際協力、製薬業界等の様々な仕事が挙げられているが、そのように様々な仕事が存在する中でも、医系技官は医師 32 万人の中のたった 0.1% を占めるに過ぎない希少な存在である。ただし、臨床医であっても、医学者であっても、医系技官であっても、医師は医学を司る者でもあり、医学を司る者である以上、「煉瓦工場のカオス」(Forscher BK. Science. 1963 年)の寓話にあるように、「何を積み上げるのか?」という問いに向かいあっていく必要があることは言うまでもない。私がこれまでに携わってきた役割に、どのようにすれば、なることができるかと問われれば答えることは難しい。そもそも特定の役職になることは偶然によるところが大きい。行政に携わることになったことも、感染症対策に携わることになったことも、全ては偶然から始まっている。しかしながら、「何になりたいのか?」(役職)ではなく「何をしたいのか?」(仕事)に焦点を当てるのであれば、偶然に出会う確率を上げることが可能となる。私は大学の卒業時に仕事を選ぶにあたり、「したい仕事」「できる仕事」「すべき仕事」の 3 つの視点から仕事を分析して進路を選択した。「したい仕事」とは希望の視点、「できる仕事」とは能力の視点、「すべき仕事」とは要請の視点から見た仕事の分類であり、これらの 3 つの全てを満たす仕事に巡ることができれば幸せである。しかしながら、給与の発生す

る職業は、3つ目の「すべき仕事」である場合のみであり、その存在は社会や時代によって変化する外部要因として操作は不可能である。すなわち、社会や時代の変化でその「すべき仕事」自体がなくなってしまうこともありえる。一方で、能力の視点である「できる仕事」は内部要因として、唯一操作可能な仕事ではあるが、その拡大には時間を要し、また、場合によっては、ある種の仕事につかなければその領域の拡大が困難な場合もある。将来像である「したい仕事」を目指して、その領域に必要な「できる仕事」を増やせるように、その時々状況に合わせて「すべき仕事」に取り組んでいくことが一つの解決策となる。私は、「したい仕事」を「公衆衛生とは何か」という根源を見つけ、体系化したい。」という希望の視点に基づき「したい仕事」を設定し、そこから、「地域での公衆衛生活動」「疫学調査・分析」「政策分析・立案」の3つが必要な能力として、「できる仕事」にしていくことを考えた。そして、その能力を獲得できる職業でもある「すべき仕事」として、地域の公衆衛生医及び大学・行政の疫学者、政策担当者として働いてきた。「煉瓦工場のカオス」は事実と法則についての寓話であったが、仕事を選ぶ上でも、「何を積み上げるのか？」という問いに向かいあっていくことが重要である。私はこれまでに、初代の国際感染症対策室長の他、国際感染症対策調整室の企画官等を務めてきたが、これらについては社会や時代の要請を受けて「すべき仕事」があるとして設置された役職であり、これらの役職につけたことは偶然に過ぎない。近年、国際感染症対策の分野は、国の行政における重要性が大きくなってきている。特に、上記の国際感染症に係る役職の新設の他にも、感染症危機管理専門家 (Infectious Disease Emergency Specialist: IDES) の養成やその派遣等、国際感染症対策に係る人材育成の推進が進められている。現在、国際感染症対策の分野は、「すべき仕事」として確実に広がっている。医師が選ぶべき仕事は多様性に富んでいる。医師は、医学を司る者としてと同時に、将来像を目指す中でも、「何を積み上げるのか？」という問いに向かいあっていく必要がある。

シンポジウム 57

MRSA 感染症に対する抗菌薬療法—効果的な抗菌薬の選択を目指して—

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室¹⁾、群馬大学医学部附属病院感染制御部²⁾

藤村 茂¹⁾ 徳江 豊²⁾

2019年7月に日本化学療法学会・日本感染症学会よりMRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版が公表された。主な改正ポイントは、新しく発売されたオキサゾリジノン系薬テジゾリドの位置づけを明確にすることにある。本剤の適応症は皮膚・軟部組織感染症が主となっており、現時点で肺炎などの呼吸器感染症や菌血症などは未承認となっている。わが国の抗MRSA薬は、従来のバンコマイシンやダプトマイシン、リネゾリドなどを加え、計6薬剤になったが、その薬剤選択には、作用機序、薬物動態、組織移行

性、特徴的な副作用などを考慮する必要がある。近年、薬剤師によるTDMの実施により患者個々に合わせた抗MRSA薬の投与設計がなされ、主治医への処方提案など感染症治療に薬剤師が参画するAntimicrobial Stewardship Team (AST) 活動が取り入れられるようになった。感染症の分野では、こうしたチーム医療の拡がりて抗菌薬が適正に使用される傾向にあるが、その一方で課題も見えてきている。MRSA 感染症に対し最初を選択する薬剤に偏りがみられることである。多くの施設では、発売当初よりTDM測定キットや解析ソフトが充実しているグリコペプチド系薬のバンコマイシンに使用が偏り、アルベカシンはほとんど使用されない。また薬価の問題から、高額な新薬より、安価な後発医薬品を選択する傾向にあるのも事実である。本シンポジウムでは、MRSA 感染症に対するFirst choiceとして、バンコマイシンの選択を北里大学の高橋孝先生より、ダプトマイシンを愛知医科大学の小泉祐介先生、リネゾリドなどのオキサゾリジノン系薬を神戸大学の大路剛先生よりそれぞれの立場で述べていただく。この他に抗MRSA薬以外にMRSAに抗菌力を示す他の薬剤を併用する考え方を埼玉医科大学の小野大輔先生より述べていただく予定になっている。シンポジウムの最後には、特別発言として、前MRSA 感染症の診療ガイドライン作成委員長で、同委員会顧問の昭和大学の二木芳人先生よりMRSA 感染症治療薬選択に関する考え方を総括していただく。本シンポジウムでは、新たに抗MRSA薬に加わったテジゾリドを含め、その適正使用を考えるために問題を提起し、その解決に向けて、ご参加の先生方と討論していきたいと考えている。

1. “取りあえずバンコマイシン”

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室

高橋 孝

「MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版2019」(2019年7月一部改訂 [整形外科領域感染症]) が日本化学療法学会・日本感染症学会/MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会より公表された。第一版が刊行されて以降、本ガイドラインは臨床医にとって常に治療薬を決定する重要な道標となっている。今回の改訂の背景には、新規抗MRSA薬であるテジゾリドが選択肢に追加されたことがある。即ち、臨床医は抗MRSA薬として6薬剤を選択できる状況にある。このような点を考慮して、本シンポジウム「MRSA 感染症に対する抗菌薬療法—効果的な抗菌薬の選択を目指して—」が企画されたものと推察する。それでは、なぜ、臨床医は“取りあえずバンコマイシン(VCM)”を選択するのであろうか。その理由として、VCMが保有する特性が関わっているものと思われる。VCMは、我が国において多くの適応症(肺炎・肺膿瘍・膿胸、敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷および手術創の二次感染、骨髓炎・関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎、MRSAまたはMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症)を有している。特に、肺炎・肺膿瘍・膿胸や外傷・熱傷および手術創

の二次感染などに対して VCM は強い推奨度・高いエビデンスレベルを提供している。さらに、VCM は、薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) の実施が保険適応となっている薬剤のひとつでもある。診療現場で測定すべき TDM 項目として、血中濃度トラフ値 (血液透析症例では開始する直前の血中濃度) が用いられる。即ち、臨床的・細菌学的効果を目指して血中トラフ値が 10~20 μ g/mL、副作用 (腎毒性など) の発生を防止する目的として同値が <20 μ g/mL となることを目標としている。実際、院内の薬剤部では、VCM 投与 (用法・用量) の設計を薬物動態母集団平均のデータに基づいた予測トラフ値に測定トラフ値を加えることで、初期投与設計⇒修正投与設計へと調整している。しかしながら、“取りあえず VCM” を選択投与したものの、幾つかの理由により、他の抗 MRSA 薬へと変更投与に至った症例に少なからず遭遇することも事実である。また、VCM 低感受性株が存在する点も無視できない。VCM による治療であれ、他の抗 MRSA 薬による治療であれ、併用療法であれ、(1) 個々の症例に対して最大限の治療効果を導き、(2) 副作用をできるだけ最小限にとどめ、(3) いち早く MRSA 感染症治療が完了することが理想となる。本シンポジウムでは、司会者・他の演者・特別コメンテーター・参加者との活発なディスカッションを通じて、今一度、効果的な抗 MRSA 薬の選択を目指したいと思っている。

2. “いえいえ、ダブトマイシン First”

愛知医科大学病院感染症科¹⁾、愛知医科大学病院感染制御部²⁾

小泉 祐介¹⁾ 塩田 有史²⁾ 浅井 信博¹⁾²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾ 三嶋 廣繁¹⁾²⁾

環状リボペプチド系薬剤ダブトマイシンは、グラム陽性菌の細胞膜に結合し膜電位の脱分極を引き起こす殺菌的薬剤で、濃度依存的に作用する。日本化学療法学会「MRSA の治療ガイドライン」でも、菌血症、感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症、骨・関節感染症では第一選択薬であり、腹腔内感染症、中枢神経感染症、尿路感染症、発熱性好中球減少症患者の経験的治療においては第二選択薬と記載されている。

MRSA 感染症においては、播種性病変、バイオフィーム形成、持続菌血症などの様々な難治化要因もあり、その治療にあたっては考慮すべき点が多々ある。特にグリコペプチド系薬剤が、1) 腎機能の良好な若年患者や Augmented Renal Clearance の状況で十分なトラフ値を達成できない場合や、2) 良好な血中濃度でも治療経過不良である場合、3) 逆に腎機能低下例で更なる臓器不全を避けたい場合など、選択しづらい局面が少なからず経験されることから、愛知医科大学病院では適応があれば MRSA 感染症に対して積極的にダブトマイシンを使用している。当院で処方される抗 MRSA 薬のうちダブトマイシンの使用割合は AUD 比率で 30% 台 (2016 年) から 50% 前後 (2018 年) に増加しつつあるが、全例ルーチンで使用されること

はなく、各薬剤の特性と患者背景、病態に関して一例一例、考察と議論を尽くして最適な薬剤を選択している。ダブトマイシン選択におけるロジックの骨子は、1) 組織移行性 (中枢神経系と肺膿瘍など完成された肺病変を除き幅広い感染症が本剤の治療対象)、2) 即効性 (診断・治療開始が大幅に遅れた感染症、一刻を争う重症感染症、発熱性好中球減少症なども治療対象)、3) 抗バイオフィーム効果 (カテーテル保持例、心内膜炎、ペースメーカー症例なども対象)、4) 臓器障害の少なさ (グリコペプチドで不可逆的な腎障害が想定される症例なども対象) の 4 点である。また、当科で行った動物実験 (Chemotherapy 2018; 63: 13-9)、臨床データ (J Infect Chemother 2017; 23: 161-4) を基に、投与開始日から即効性を最大限に発揮するために Loading dose として初日のみ 8mg/kg/day 以上を投与ののち維持量を 6mg/kg/day として投与し、重症度に応じて適宜増減している。一方で、高 CK 血症、好酸球関連有害事象など、時に副作用が問題となり、マネジメント上注意を要する。

抗菌薬全般に関して Heterogeneity を維持することが、全ての薬剤の感受性を守る観点から重要であることは論を待たない。このためダブトマイシンの長所と限界を知り、正しい適応症例を選別することは適正な ASP を推進する上で意義深い。本セッションでは要望タイトル通り「いえいえ、ダブトマイシン First」の視点から、本薬剤の最新知見をレビューし、当院の使用症例の蓄積から見えてきたダブトマイシン投与の利点と問題点について報告し、ディスカッションの礎としたい。

3. オキサゾリジノン First-MRSA 感染症にオキサゾリジンを選択するセッティングとは

神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

大路 剛

感染症治療の現場において抗菌薬を選択する場面には 2 通りある。大きく分けるとすでに感染症の原因微生物の同定がついている場合の Definitive therapy、感染臓器候補および原因微生物候補が決まっている場合の Empiric therapy の 2 通りのパターンがある。前者の場合では標的は MRSA が決定している。この場合、MRSA 感染症の標的臓器ごとの各抗菌薬の有効性および、副作用によって優先度が決定される。前者の観点のみから絶対的にオキサゾリジノン抗菌薬を優先的に選択することは少ないが、標的臓器が肺、浅部手術部位感染症を含む皮膚軟部組織感染症や糖尿病や血行障害からくる下肢壊疽などがあげられる。でバンコマイシンが使用しにくい (グリコペプチドアレルギー、腎機能を特に保護したいなど) 場合は選択肢に上がる。この場合はオキサゾリジノン系抗菌薬メリットとしては内服可能であることであり、デメリットとしては血小板減少と副作用と薬剤価格となる。後者では MRSA を原因微生物として想定する感染臓器として頻度の高い Catheter bloodstream infection: CRBSI、喀痰から多くの GPC が

検鏡されている肺炎、これらの場合で特に早期から MRSA カバーを行いたい場合は前者の他薬剤とのメリットデメリットを考慮しつつ使用することもある。感染臓器ごとの各 MRSA 薬との比較試験の結果も含め、これらのメリットデメリットを勘案して治療薬を選択していく必要がある。

4. やっぱり併用療法でしょう

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

小野 大輔

MRSA 感染症においては、早期の抗菌薬投与や異物除去・ドレナージが治療成功のために重要であるが、それらが適切に行われていても治療に失敗してしまう難治例が少なくなく、その死亡率は依然として高い。難治例の治療成績を少しでも上げる方策のひとつとして、抗菌薬の併用療法があり、新規の抗 MRSA 薬開発とは別の視点として、以前から注目されてきた。抗菌薬の併用療法には、新規の抗菌薬開発でかかる多大な費用と時間を省くことができる利点もある。

抗菌薬併用の有効性を考える際には、併用薬を加えることによるプラスの作用とマイナスの作用のトータルバランスを考えることが重要である。抗菌活性の増強効果などプラスの作用を期待して併用療法を選択したにも関わらず、逆に併用薬による有害事象や拮抗作用などによって、結果として単剤治療よりも治療成績が下がってしまうことも少なくない。

これまで多くの抗菌薬の組合せが検討されてきたが、現時点までで有効性が疑問視されているものが多い。しかし一方、その有効性が再評価されているものもある。有効性が疑問視されているものの例としては、抗 MRSA 薬同士の併用、ゲンタマイシン併用、人工物感染症以外でのリファンピシン併用などが挙げられる。

一方で有効性が再評価されているものの例としては、βラクタム系薬の併用がある。本来抗 MRSA 活性がないとされる βラクタム系薬であるが、*in vitro* で抗 MRSA 薬と併用した際の抗菌活性増強効果について多くの報告がなされてきた。加えて、MRSA 持続菌血症患者を対象として、抗 MRSA 薬と βラクタム系薬の併用療法の有効性を検討した臨床研究も行われている。臨床研究の結果としては、併用群の方が非併用群に比べて、血液培養陰性化までの期間が短い、死亡率は両群間で変わりがないとするものが多い。しかし、死亡率が併用群で有意に低かったとする小規模な臨床研究もあり、特定の適用対象においては、βラクタム系薬の併用は有用である可能性がある。また、現時点では本邦で使用できないが、抗 MRSA 活性のあるセフェム系抗菌薬であるセフトロリンが併用薬として有効であるとする臨床研究もあり、新しい併用薬の組合せについても今後の検討が待たれる。

以上のように、古くもあり、新しくもある MRSA 感染症に対する併用療法について、本シンポジウムで、最新の

知見や私見も交えて考えていきたい。

シンポジウム 58

生物学的製剤と呼吸器感染症

JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科¹⁾、
東京医科歯科大学医療イノベーション推進センター・医学部附属病院臨床試験管理センター²⁾

徳田 均¹⁾ 小池 竜司²⁾

関節リウマチ (RA) などの難治性免疫性炎症性疾患の治療に生物学的製剤が導入されて 16 年になる。その画期的治療効果から、続々と新たな製剤が開発され医療の場に導入されつつあり、2019 年 9 月時点でその数は 20 を超え、更に増加する趨勢である。その作用機序も多彩となり、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞共刺激分子阻害薬に加え、近年 IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬が主に皮膚科領域に導入され、その他多くの難治性疾患の治療にそれぞれ特異的に作用する製剤が開発・導入され、有効性を発揮しつつある。

しかしこれら生物学的製剤が標的とするサイトカイン、分子の多くは、宿主の自然免疫、獲得免疫において重要な役割を果たしていることから、これらのブロックが宿主の感染防御免疫の低下をもたらし、感染症が多発するのではないかとの懸念は当初より持たれていた。

これまでの各薬剤の臨床試験や市販後全例調査、real world の調査・研究を通じて、生物学的製剤の有害事象として、頻度からも重篤度からも感染症が最も重要であり、その中でも呼吸器感染症が最も頻度が高くかつ重要であるということが明らかにされている。呼吸器感染症はしばしば重篤化し、入院治療を要し、時に致死的であり、これら難治性疾患の治療遂行上、悪性腫瘍と並んで最も重大な合併症と言える。

一口に呼吸器感染症といっても細菌感染症、抗酸菌感染症、真菌感染症など多彩であり、それぞれに診断方法、治療方法が異なる。また生物学的製剤投与下での特有の問題がある事も明らかとなってきた。

これらの問題は、従来主に RA 及びその周縁疾患について知見が蓄積されてきた。それを踏まえ診断、治療、予防に一定の進歩が達成された。その結果例えば結核症については、近年著しく発生が減少しており、これはまさに対策が奏功したからに他ならない。しかし細菌性肺炎による死亡は深刻化するなど、更に対応は工夫される必要がある。

今、RA 以外の疾患への生物学的製剤の利用が広まる中、RA で得られた知見がそのままそれらの疾患に当てはまるのかどうか大きな問題として浮上してきている。炎症性腸疾患、乾癬性疾患などについて有害事象としての呼吸器感染症にはこれまで余り議論が蓄積されて来なかった。報告例が未だ少ないため全貌が見えてきていない状況である。しかし欧米では特に炎症性腸疾患について重大な懸念が表明されており、これらの疾患が急増する我が国においても近い将来同様の事態になる事は十分予想される。

呼吸器感染症の発生には、対象患者の年齢、併用されて

いる免疫抑制剤の量・期間、肺の基礎疾患（気道病変、間質性肺炎）などが関与する事が知られている。結核については患者の年齢層の結核既感染率も重要である。これらがRA以外の疾患についてどうなのかは未だ十分に検討されているとは言えない。また新しい作用機序の薬剤、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬については、これらのサイトカインが感染防御免疫の中で担っている重要な役割からすれば呼吸器感染の多発は十分に懸念される。これら薬剤の作用機序別の考察も十分とは言えない。

ともあれ、生物学的製剤の使用は対象疾患を拡大して着実に広まりつつあり、RAについての議論の深化と、RA以外の疾患についての実態の把握、そして対応法の検討がいままに求められている。

1. 細菌性肺炎

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

進藤有一郎

【はじめに】

生物学的製剤は近年、関節リウマチだけに限らず、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、若年性特発性関節炎、尋常性乾癬など様々な免疫疾患に適応が拡大されている。

代表的な生物学的製剤には、サイトカインまたはその受容体を標的とする製剤（TNF阻害薬、IL-6受容体阻害薬、IL-12/23阻害薬）、細胞表面機能分子を標的とする製剤（T細胞共刺激分子阻害薬、B細胞阻害薬）、そしてJAK阻害剤が含まれる。このように、生物学的製剤は抑制する免疫機序に違いがあり、これに伴い副作用としての感染症の病原体も異なってくる。

【免疫不全患者における肺炎】

通常、肺炎を診断することは日常臨床において比較的難しいことが多いが、免疫抑制状態にある患者はそうではない。胸部画像所見も多彩になり、今診療している患者の病態が感染性疾患によるものか、非感染性によるものか、非感染性であれば原疾患そのものの肺病変か、薬剤性肺障害か…など考慮すべき病態が複雑となる。

細菌性肺炎に関して、国内外に肺炎診療ガイドラインは多く存在するが、ピットフォールになっているのが免疫不全患者である。すなわち、免疫不全患者を除いてクリニカル・クエスションに対する推奨が記述されていることが多い。しかし生物学的製剤の適応拡大に伴いこれらの製剤使用下での肺炎患者が増加し、「免疫不全患者における肺炎」は国際的にも現在大きなトピックになっている。

そこで、生物学的製剤使用下において呼吸器感染症診療をする場合、とくに細菌性肺炎を考える場合に以下のステップが重要と考える：

1) 診断：どうアプローチする？ 鑑別疾患として何を考える？

2) 細菌性肺炎として治療する場合、初期抗菌薬は何を選ぶ？

3) 抗菌治療が奏効しない場合 (Non-responding pneumo-

nia) の対応はどうする？

【おわりに】

本発表では、自験例、国内外の報告、エキスパートが議論している問題点などに触れながら、上記3つの対応についてどのようにするべきかを議論し、増加傾向にある生物学的製剤使用下において呼吸器感染症患者の診療のスキルアップを考えていきたい。

2. 生物学的製剤とニューモシスチス肺炎

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

田坂 定智

ニューモシスチス肺炎（PCP）は細胞性免疫が障害されている患者に発症する日和見感染症であり、AIDSの指標疾患として本邦で最も多い疾患である。本症の原因微生物である *Pneumocystis jirovecii* は真菌の一種であり、ヒトの肺内でI型肺胞上皮に付着して存在している。近年の検討により、*P. jirovecii* が健常者を含む一般人口の気道・肺内に広く定着していることが明らかになっている。細胞性免疫の障害されている患者では定着した *P. jirovecii* が肺内で増殖し、肺胞マクロファージなどの免疫担当細胞がこれを認識し、免疫反応が惹起されてPCPを発症する。PCPにおける肺組織傷害が主に宿主側の免疫反応によるものであるため、関節リウマチ（RA）をはじめとする非HIV患者とAIDS患者とではPCPの病像が異なる。非HIV患者のPCPは発症がより急性で、強い酸素化障害を伴うことが多い。その一方で肺内の菌量はAIDS患者に発症したPCPに比べて少ないとされ、鏡検による菌体の検出が困難な場合が多い。

2000年以降本邦でもTNF阻害薬などの生物学的製剤が導入され、投与中のPCPの発症が報告されるようになった。英国の疫学調査ではHIV感染のないPCP患者の増加が示され、とくに膠原病や免疫抑制療法下の患者でPCPが増加していた。国内の市販後調査では生物学的製剤使用例の0.2~0.4%でPCP発症が見られたが、セルトリズマブペグルの国内第III相試験ではプラセボ群と実薬群とでPCP発症率に差がなかった。生物学的製剤がPCPの発症率に及ぼす影響については、さらなる検討が必要である。インフリキシマブの市販後調査によれば、PCPの発症時期は投与開始後1~2カ月の間に集中し、平均70日であった。これは、シクロホスファミドなどの古典的免疫抑制薬で投与期間に比例してリスクが増大するのとは異なっている。エタネルセプトの市販後調査ではPCPを発症した患者の24%が死亡し、他の生物学的製剤でもPCP発症後の死亡率は10~30%程度と比較的高いことが報告されており、いったんPCPを発症すると重症化しやすいことが示唆される。

生物学的製剤投与中のPCPの診断や治療については、それ以外の非HIV患者と大きな違いはないが、非HIV患者のPCPは急激な経過で重症化しやすいことを念頭に置くべきである。とくにRA患者のPCPでは炎症反応が強いいため、治療にあたっては早期に十分量の副腎皮質ステロイ

ド薬の投与が必要になる。

生物学的製剤や他の免疫抑制療法を受ける患者が増加する一方で、予防投薬については具体的な適応や投与期間に関するコンセンサスがない。また PCP 終息後に生物学的製剤の再開が可能かについても現時点でエビデンスがない。再開に当たっては ST 合剤などの予防投薬が必須と考えられるので、予防が安全に継続できることが確認できた時点でリスク・ベネフィットを考慮して検討すべきであろう。

P. jirovecii は空気感染によりヒト-ヒト間で伝播する可能性があり、集団発生事例の報告も相次いでいる。また PCP 患者や保菌者の周囲の空気中から *Pneumocystis* DNA が検出され、感染源となる可能性も示されている。このため少なくとも PCP を発症している患者と細胞性免疫不全の患者を同室にすることは避けるべきと考えられるが、病院としての感染対策は各病院の特性（移植医療実施の有無や免疫不全患者の比率など）を考慮して講じるべきである。

PCP については多くの新しい知見が得られているものの、解決すべき課題は依然多い。一方、生物学的製剤については、標的となる分子や適応症が多岐にわたり、バイオシミラーを含む薬剤数も増加している。今後 PCP の診療経験のない医師が PCP に遭遇する機会も増えることが予想され、非専門医向けの教育ツールなどの整備が必要になると考えられる。

3. 結核

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

大野 秀明

結核症は、かつてわが国では国民病と言われたほど猛威を振るったが、昭和 20 年代以降罹患率、死亡率とも順調に減少してきた。平成に入ってみても、平成 12 年（2000 年）では罹患率（人口 10 万対）31.0 であったが、平成 30 年（2018 年）には 12.3 と、20 年年弱の期間で 1/3 近いレベルまで減少した。欧米の先進諸国と比較すると、日本の結核罹患率は依然高いレベルであるが、ようやく欧米の背中が見えてきた感がある。また、2020 年の東京オリンピックをにらみ、官民挙げて低蔓延国化を目指し結核に対して徹底した対策をとることが示された（改訂版ストップ結核ジャパンアクションプラン）が、達成は難しくともその目標に近づきつつある。

結核症は、*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）による感染症であり、その感染防御において細胞性免疫能が主役をなすのは周知のとおりである。その細胞性免疫において、interferon gamma (IFN- γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin 12 (IL-12)、IL-17 などのサイトカインが防御的に作用することが明らかとなっている。一般的な結核症の病理像をみると類上皮細胞肉芽腫や乾酪壊死、ラングハンス巨細胞などが認められるが、この肉芽腫は菌を封じ込め、病態が進展するのを防御しようとする生

体の反応と理解されている。そして、この肉芽腫の形成・維持に大きな役割を果たすのが IFN- γ 、TNF- α などのサイトカインである。従って、この防御経路に何らかの障害があると、結核菌に対する抵抗性が失われ、感染・発病が容易に起こることが伺える。

結核症のリスク因子をみると、細胞性免疫が顕著に障害される HIV 感染が最も発病リスクが高いとされ、既感染の健常者の発病危険度を 1 とした場合、HIV 感染者においては相対危険度は 100 を超えると言われる。また、他のリスク因子をみると血液透析、臓器移植（免疫抑制剤使用）、糖尿病、生物学的製剤使用、副腎皮質ステロイド使用、珪肺、低体重、喫煙があげられ、細胞性免疫能の低下を来すものが大部分である。

リスク因子のうち、生物学的製剤は免疫性炎症性疾患を対象に使用される治療薬であり、この免疫性炎症性疾患には関節リウマチ（RA）、強直性脊椎炎、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）、ベーチェット病、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症などがある。なかでも RA においては、生物学的製剤でも TNF 阻害薬が極めて重要な位置を占める治療薬となっている。取りも直さず、TNF- α の作用を阻害することにより、体内で起こる炎症反応を抑え、骨関節破壊の沈静化を目的としたものである。現在の所、RA に対してインフリキシマブ、エタネルセプトなど 5 薬剤が臨床の場で使用されているが、2001 年に TNF 阻害薬投与による結核発病について報告された *N Engl J Med* の論文発表を基に、TNF 阻害薬投与に合併する結核症が広く認識されるようになった。

我が国においても、RA 症例を対象にした TNF 阻害薬と結核症発病についての全国的な疫学調査研究が既に行われている。当初は TNF 阻害薬投与例での結核発病もしばし認められたようであるが、潜在性結核感染症の診断法の進歩や抗結核薬の予防投与の普及によりその頻度は低下している。

生物学的製剤はそれまで難治とされた多くに疾患にとって福音ともいえるべき効果をもたらすことができたが、同時に種々の日和見感染症の合併も懸念しなければならなかった。

本シンポジウムでは生物学的製剤と結核について文献的な報告をもとに概説したい。

4. 非結核性抗酸菌症

慶應義塾大学医学部感染症学教室

長谷川直樹

生物学的製剤はホストの免疫機構の異常により惹起される疾患の免疫機能を調節することにより、疾患の活動性を制御し劇的な臨床効果を発揮し、様々な疾患に対して多種類の生物学的製剤が実用化されている。一方、TNF 阻害剤などの生物学的製剤はホストの炎症性サイトカインや抗原提示細胞と T 細胞の共刺激分子を抑制し病態の改善をもたらす一方でマクロファージ、好中球の活性化やリンパ球の機能を抑制するため、感染症の合併頻度を高めること

が知られている。感染症の中でも呼吸器感染症は頻度が高いことが知られているが、中で人には病原性の低い環境常在菌である非結核性抗酸菌症を合併することは注目すべき点である。特に2011年の米国からの抗TNF製剤使用例の市販後調査にて致死例を含む重症NTM症の合併例が示された報告は衝撃的であった。それを受け、我が国では原則NTMを合併している関節リウマチ(RA)には生物学的製剤の使用は禁忌となったが、その後我が国においてNTM合併RAへの抗TNF製剤使用例が集積され、我が国では致死的な例はなく、無事に生物学的製剤を投与されている例のあることが報告された。これらの報告を受け、RAでは本疾患の罹患率が約2倍になり、生物学的製剤を使用するとさらにそのリスクが約10倍に上昇することが知られてはいるものの、日本呼吸器病学会編集の「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手に引き2014」では、肺NTM症の起 因 菌 種 (MAC, *Mycobacterium kansasii*), 病型 (結節・気管支拡張型), 全身状態 (貧血, 低アルブミン結核がない, BMI 18.5kg/m²以上など), 服薬状態, MAC症に対するkey薬剤であるクラリスロマイシンに耐性のないこと, などの条件を満たせば、生物学的製剤の投与を考慮して良いとされた。これらの点に関連して、当院のリウマチ・膠原病内科でのRAに対する生物学的使用例の検討を通して、生物学的製剤使用と肺非結核性抗酸菌症について紹介しながらその診断、治療などについてお話をしたい。一方、RAそのものが、肺NTM症に類似した気道病変を呈することが多く、30~40%の症例で気管支拡張症を呈するとされている。近年、呼吸器疾患の一大カテゴリーとして非嚢胞性線維症における気管支拡張症が注目され、欧州では国境を越えてレジストリー研究が勧められており、非結核性抗酸菌症やRAなどがBEの原因疾患として捉えられるようになってきた。このような観点からは非結核性抗酸菌症、RAと生物学的製剤との関連性を考慮する上で、生物学的製剤とBEとの関連性、という視点で病態を考察する必要性もあると考えられる。最近の日本呼吸器学会の認定施設818カ所を対象に実施されたアンケート調査(回収率62%)によれば我が国の肺NTM症の罹患率は著増しており、排菌を認める結核を上回っていることが指摘された。非結核性抗酸菌は水系、土壌などの自然環境の常在菌であり、人への病原性は高くなく、また人から人への感染性は無く、その増加の原因は不明であるが、抗酸菌検査の進歩や認知度の高まりによる診断機会の増加などの他に、人口高齢化や免疫抑制や調整作用を有する薬剤の普及による発病者の増加も寄与している可能性も否定できない。また、炎症性疾患に用いられるTNF阻害剤以外の生物学的製剤と肺NTM症との関連性については不明の点が多いが、昨今使用頻度が著増している抗腫瘍免疫効果を高めるために癌で用いられる分子標的薬による免疫修飾作用と抗酸菌感染症、特にNTM症との関連性についても今後注目される。本シンポジウムでは、生物学的製剤使用例における非結核性抗酸菌症の診断、治療を含め、適切な臨

床的アプローチ法について皆さんと考えたい。

シンポジウム 59

糸状真菌症診断のピットフォールと新たな展開

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾,
東邦大学医学部病院病理学講座²⁾

渡辺 哲¹⁾ 澁谷 和俊²⁾

深在性真菌症、特に糸状真菌による感染症の診断は難しい。理由のひとつとして、現状の培養検査、血清検査、遺伝子検査の検査性能が必ずしも良好でないことが挙げられよう。それに加えて臨床経過も非特異的であり、さらに画像診断においては慢性呼吸器疾患をベースにした肺真菌症の場合、既存の肺病変による所見との鑑別が困難であることが多い。一方で深在性真菌症は治療開始の遅れが予後の悪化につながる事が報告されており、いわゆる危険因子を有する患者の場合、主治医は常に発症の可能性を念頭に置き診療をおこなう必要がある。ただし、抗真菌薬は副作用や薬物相互作用を有するものも多く、また医療経済の観点からも可能な限り診断確度の高い患者に限定した投与を行うのが理想である。本シンポジウムでは培養検査、血清診断法、遺伝子診断法、診断のための外科的アプローチの4つの診断方法について、それぞれのエキスパートより現状と問題点、診断性能を向上させるための工夫、今後の展望等についてお話しいただく。ここで共有された知見が、一人でも多くの深在性真菌症患者を救うことに繋がれば幸いである。

1. 培養法における工夫と注意点

国立感染症研究所真菌部

梅山 隆, 名木 稔, 阿部 雅広
犬飼 達也, 東 祥嗣, 壇辻百合香
中山 靖子, 山越 智, 上野 圭吾
高塚 翔吾, 橋本 ゆき, 星野 泰隆
福山 まり, 小川 伸子, 宮崎 義継

「臨床検体からの真菌の分離培養は難しい」と言われている。糸状菌の培養陽性率は通常低く、抗真菌薬治療が開始されているとさらに困難を極める。胞子を形成する糸状菌であれば、検査室内汚染のリスクも増大する。とはいえ、菌株分離によって得られる利益は大きく、菌種同定を確実にできるだけでなく、抗真菌薬感受性試験が可能になり、適切な治療を選択できる。

深在性真菌症に使用可能な抗真菌薬は抗細菌薬に比べてまだ極端に少なく、治療の選択幅が狭い。予後改善のための適切な治療のためには、抗真菌薬のスペクトルの熟知と菌種に対応した的確な治療薬の選択が必要になる。しかし、アスペルギルス属を中心とした糸状菌で薬剤耐性問題が拡大中である。例えば、アスペルギルス属では、隠蔽種・近縁種などと呼ばれる菌種が薬剤耐性の観点で問題とされ始めている。近年の遺伝学的系統解析の進歩により新種として同定された *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus viridinitans*, *Aspergillus felis* などは、いくつかの抗真菌薬に対して低感受性を示し、難治性であることが多い。フサリウ

ム属、スケドスポリウム属、ムーコルの中にはほぼ全てのクラスの抗真菌薬に耐性を示す菌種もあり、菌種が特定されないまま誤った治療薬を投与すると、治療失敗やブレイクスルー感染を引き起こす結果となる。菌種同定・感受性試験により予後の改善に繋がるのが期待されるので、積極的に培養を行うことを推奨する。

ただし、コクシジオイデス症などのBSL3対応が必要な地域流行性真菌症の診断においては、バイオセーフティの観点から最も重要なことは「気軽に培養してはならない」ことである。検査室などで培養を行い、コロニーが発育したシャーレのフタを不用意に開けるなどすると、胞子が空中に舞い上がり感染の危険性が増大する。実際にそういった検査室での事故が世界各地で起こっている。まず、疾患を疑うことが重要であり、海外渡航歴の聴取が必須である。疑いがある場合は、独自に非培養的手法を用いた検査を行うか、培養は専門の施設に依頼する必要があると考える。

国立感染症研究所真菌部では、診断困難な真菌症疑いの菌株・臨床検体を全国から受け入れ、同定・感受性試験の支援を行っている。真菌症の病原菌として重要な糸状菌は、分離培養や遺伝子検査による診断が難しく菌種同定が困難な場合も少なくない。本シンポジウムでは、これまでの真菌検査で培ってきた経験を基に、検体処理・培養条件などの工夫や糸状菌を培養する上での注意点について紹介したい。

2. 新しい血清診断法

大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

掛屋 弘

肺アスペルギルス症は主に血液疾患やステロイド・免疫抑制薬使用、既存の肺疾患に関連して発症する。そのスクリーニングには、血清ガラクトマンナン（GM）抗原が利用されている。血液領域ではGM抗原の感度・特異度は優れる（79%、82%）という報告もあるが、病態によって結果は様々である。さらに抗真菌薬の予防投与がされている場合はさらに感度が落ちる可能性も示唆されている。近年は気管支肺胞洗浄液（BALF）のGM抗原検出は血清より感度が高く、その有用性が期待されている。一方、GMとは異なる新たなターゲット（JF5）を検出する免疫クロマト法を利用した血清診断の開発も報告されている。

ムーコル症は主に血液疾患や悪性腫瘍、重症の糖尿病患者などに発症する。疾患の頻度が少なく、その検査法に限られるうえに、患者の全身状態が不良であることから高侵襲検査の実施が難しい場合も多く、低侵襲で高感度の検査法が求められている。現在、海外を中心に末梢血を対象とした遺伝子診断法の成功例も報告されているが、血清診断法の臨床応用も期待される。当教室では本学細菌学教室、国立感染症研究所・真菌部と共同して、ムーコル症の血清診断法を開発中である。ムーコル症の原因真菌として最も多い *Rhizopus oryzae* より、シグナルシーケンス・トラップ法を用いて細胞表面もしくは細胞外に分泌される蛋白の中から特異蛋白（protein RSA；*Rhizopus*-specific an-

tigen）を選出し、ELISA法でRSAを検出する手法を開発した。*R. oryzae* 感染マウスの血清や肺胞洗浄液中に感染1日目より検出できることを確認した。現在、ヒト臨床検体で解析を行っているが、臨床での実用化のためには、確定症例を中心としたさらなるデータの蓄積を必要としている。症例は限られるが、RSA抗原検出を試みた症例を含めて報告する。

3. 遺伝子診断法の現状と今後の展望

長崎大学病院呼吸器内科¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学²⁾

宮崎 泰可¹⁾²⁾

真菌症に限らず、微生物学的検査の基本は、病巣から菌を分離培養して同定することである。しかし、検出感度が低く、結果の判明までに時間を要する。これらの欠点を補うために、以前から遺伝子学的診断法の開発が進められているが、糸状菌感染症の診断ツールとしては未だ一般普及していない。真菌遺伝子の一部を増幅するPCR法は、検出能が高く、臨床検体から直接検出できれば、分離培養よりも迅速性に優れる。一方、死菌や腐生菌、環境菌の混入でも陽性となり得るため、結果の解釈には注意を要する。糸状真菌症における遺伝子診断は、血液検体や気管支肺胞洗浄液を用いたアスペルギルスのPCRが最も進んでおり、他にもムーコルや panfungal PCR も開発されている。

臨床的有用性を考えると、症状や画像所見に加え、これら遺伝子診断と血清診断を組み合わせることで早期診断の精度が向上する。また、PCR法は陰性適中率が高いため、除外診断に有用であり、不要な抗真菌薬使用を抑えることができる。従って、遺伝子診断は、ハイリスク患者群における侵襲性真菌症のスクリーニング検査として臨床的有用性が期待される。ただし、目的に応じた診断クライテリアの設定が必要である（例えば、複数回陽性を診断クライテリアにすると必然的に感度は落ちるが特異度は高くなる）。最近発表されたメタ解析の結果をみると、有病率16.3%の集団で侵襲性アスペルギルス症の診断に血液検体のPCRを用いた場合、1回陽性では、感度79.2%、特異度79.6%、2回連続陽性を診断基準とした場合、感度59.6%、特異度95.1%であった。

また、病理標本からの遺伝子検出も有用な補助診断法のひとつである。定量 real-time PCR や次世代シーケンスを用いた遺伝子診断法も開発されており、菌種の同定のみならず、病原因子や薬剤耐性遺伝子の検出、mycobiome の解析など、いまだ研究レベルではあるものの、今後の発展が期待される。一方、遺伝子診断を自施設で行うには機器の整備、手技の習得、コストなどの問題があり、普及されるには未だ多くのハードルが残されている。本シンポジウムでは、糸状菌感染症に対する遺伝子診断法の現状と今後の展望についてまとめてみたい。

4. 診断のための外科的アプローチの意義

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳

侵襲性糸状真菌感染症の診断はβ-D グルカンやアスペルギルス抗原などの血清マーカー、特徴的な画像所見（ハロサインや逆ハロサイン）を組み合わせて以前より容易に行えるようになってきた。しかし、血清マーカーや画像所見には偽陽性・偽陰性といった限界があることに加え、ムコール症などでは、依然として有用な血清マーカーが確立していないといった問題が残っている。そのため、生検や手術といった侵襲的な外科的アプローチにより真菌感染症の疑われる組織を積極的に採取することが正確な診断には求められる。外科的アプローチは病巣を取り除くことによる治療効果が期待できるだけでなく、原因真菌とその薬剤感受性を明らかにすることで最適な抗真菌薬の選択を可能にする。しかし、侵襲性糸状真菌感染症を来す患者は、基礎疾患に急性白血病などの血液疾患を有することが多く、それに合併する血小板減少症や凝固障害がしばしば外科的アプローチの妨げとなる。本セッションでは、自験例を通して外科的アプローチによる診断の有用性について述べる事に加え、手術や生検の適応症例を選ぶ際の注意点についても解説する。

シンポジウム 60

三学会ジョイントシンポジウム「敗血症への対策」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野¹⁾、国立成育医療研究センター集中治療科²⁾

柳原 克紀¹⁾ 中川 聡²⁾

敗血症(Sepsis)は、日本版敗血症診療ガイドライン 2016 で「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と定義されている。以前は、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)を導く感染症が敗血症とされていたが、感染症による臓器障害の進展を早期に発見し、早期に阻止することを目的として定義が変更された。敗血症の診療については、集中治療や救急を専門とする医師が中心となって行っているが、感染症を原因とした病態であることから感染症の診断や治療、予防については感染症専門医も関与していく必要があると考えられる。敗血症については、病態としての認知度はあるものの、定義や適切な治療法について熟知している医師は多くないのが現状である。また、医師以外の医療従事者や一般人には敗血症という病態はほとんど知られていない。このような現状をふまえ、日本集中治療医学会、日本救急医学会、日本感染症学会の3学会が連携して日本敗血症連盟(Japan Sepsis Alliance, JaSA)を結成し、各学会でジョイントシンポジウムを開催している。

本シンポジウムでは、まず国立成育医療研究センターの中川聡先生にJaSAの結成と活動についてお話ししていただく。日本救急医学会の小倉裕司先生(大阪大学)に世界および日本における敗血症の現状をお話ししていただく。また、日本集中治療医学会の薬師寺泰匡先生(薬師寺慈恵病院)には医療現場で行われている敗血症の診断と治療に

についてお話ししていただく。日本感染症学会からは、賀来敬仁先生(長崎大学)に敗血症の早期診断・治療に有効な検査について、川村英樹先生(鹿児島大学)には敗血症の予防についてお話ししていただく。

本シンポジウムで敗血症についての最新の知見について理解を深めるだけでなく、今後も日本感染症学会としてJaSAの活動に協力していくため、敗血症診療への感染症専門医の関わり方について考える機会になれば幸いである。

1. 日本敗血症連盟(Japan Sepsis Alliance; JaSA)の結成と活動

日本敗血症連盟¹⁾、国立成育医療研究センター集中治療科²⁾

中川 聡¹⁾²⁾

敗血症は、罹患者が多く死亡率が高いにもかかわらず、一般市民においても、また医療従事者間でも十分に認識されていない疾患である。日本の死亡統計での敗血症死亡は1万人余りであるが、米国などの疫学研究からは年間10万人程度の敗血症関連死が日本で発生している可能性がある。

敗血症は、先進国のみならず発展途上国も含む全世界的な問題である。この問題を解決することを目的に、世界敗血症連盟(Global Sepsis Alliance)が2010年に結成された。敗血症診療においては、Surviving Sepsis Campaign(SSC) Guidelinesが有名である。SSCという団体がガイドラインなどを作成してアカデミックに活動するのに対して、GSAは、「敗血症」の概念を社会に普及させ、さらには政府機関とも連携し政策医療に反映させ、世界的な敗血症診療の改善を目的にしている。すなわち、敗血症が抱える課題を解決するのに、アカデミックな部分をSSCが担当し、その周辺部分をGSAが担当するという構図である。GSAは、一般市民への「敗血症」認知向上を目的に「世界敗血症デー」を2012年に制定した(毎年9月13日)。

日本では、この2012年の「世界敗血症デー」制定という動きに追従すべく、日本集中治療医学会が、同年9月に敗血症に関するメディアセミナーを開催した。日本集中治療医学会は、その翌年から、世界敗血症デーを日本でも本格的に展開している。

GSAは、「敗血症は全世界的に解決すべき健康課題である」という決議採択を、長年にわたり世界保健機関(WHO)へ働きかけてきた。WHOは2017年の総会で正式にこの決議を採択した。その結果、世界中の国や機関に、敗血症を政策課題として認知し、各国での対策を講じるように命じた。

わが国での敗血症に関する社会的活動は、日本集中治療医学会単独から、日本救急医学会との2合同合同へ、さらには、日本感染症学会をも交えての3学会合同と発展した。この3学会が日本敗血症連盟(Japan Sepsis Alliance; JaSA)を2019年に結成した。JaSAが目指すのは、予防、早期診断、早期治療、重症患者に対しての集中治療、生存

者の後遺症対策、長期支援といった包括的な敗血症対策の確立である。これを達成するためには、医療従事者のみの活動にとどまらず、一般市民への情報発信をしつつ、市民からの支援を得る体制づくりが必要である。また、政策につながる基礎的な情報を整え、その結果としてよりよい診療体制確立のため政府機関とも連携することも必須だと考えている。

2. 世界と日本における敗血症の疫学研究：sepsis registry からのメッセージ

Japan Sepsis Alliance

小倉 裕司, 中川 聡, 柳原 克紀
松嶋 麻子, 井上 茂亮, 井上 貴昭
志馬 伸朗, 中田 孝明, 藤島清太郎
松田 直之, 福家 良太, 薬師寺泰匡
釧持 雄二, 斎藤 浩輝, 狩野 謙一
館 昌美, 川村 英樹, 館田 一博
西村 匡司, 田中 裕

Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) や日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) の普及などに伴い、国内外で敗血症が注目されている。米国の国家規模のデータベースを用いた後方視的検証などでは、敗血症患者数の増加と死亡率の低下が特徴的である。また、長期予後を観察した sepsis 研究の systematic review では、3~5 年後には生存患者の 21~54% が死亡し、QOL の低下が長期間続くことも明らかとなった。

敗血症の疫学データからメッセージをどのように読み解くか？日本の主な疫学研究から考察する。

1. 日本集中治療医学会では、Sepsis Registry 委員会において 2007 年 10 月から 3 カ月間、severe sepsis および septic shock 患者を調査し、47 施設 266 例（平均年齢 67 歳）を解析した。主な感染部位は、腹腔内、呼吸器、カテーテル・血流、軟部組織、尿路の順であり、起炎菌は上位から MRSA 41 例、*Escherichia coli* 36 例、*Klebsiella pneumoniae* 28 例、*Pseudomonas aeruginosa* 28 例、MSSA 24 例であった。急性期 DIC 症例は全体の 47.4% で ICU 死亡率も 61.1% と高率であった。（日本集中治療医学会雑誌 2013）

2. 日本救急医学会では、2010~2011 年にかけて Sepsis Registry 委員会において第 1 回目の敗血症疫学研究を学会主導で行い、委員会 15 施設で治療した severe sepsis (sepsis-2) 624 例（平均年齢 69 才）を登録・解析した。診断日における平均 APACHE II スコア 23.4, SOFA スコア 8.6 であり、病院死亡率は 29.5% であった。severe sepsis 診断日の septic shock, DIC の存在は、重要な転帰規定因子として死亡率を倍増させることが明らかとなり、共存症の存在は、特に晩期死亡に関連する重要因子であることが示唆された。（J Infect C hemother 2014）

3. 日本救急医学会では、多施設共同試験委員会において 2 回目の敗血症疫学研究（FORECAST Sepsis 研究）を実施した。2016~2017 年の 1 年間、59 施設で治療した severe sepsis 1184 例（年齢中央値 73 才）を登録・解析した。

診断日における APACHE II スコア 23, SOFA スコア 9（ともに中央値）であり、病院死亡率は 23.4% であった。うち、敗血症性ショックは全 severe sepsis 患者の 62.9% を占め、病院死亡率は 27.9% であった。他国のデータに比べ高齢化が顕著であり、敗血症診療における SSCG3 時間バンドルの遵守率や各種支持療法の使用率は比較的高かった。一般化推定方程式モデルにより、転帰規定因子として年齢、併存症、感染部位、臓器障害重症度が抽出された。（Crit Care 2018）

4. JaSA（日本敗血症連盟）では、DPC（診療群分類包括評価）データを用いた敗血症の疫学研究を進めており、今後より網羅的な敗血症患者の情報収集が期待される。

敗血症の疫学研究は、敗血症診療の実態を知り、診療面のレベルアップを図るために不可欠と考えられる。全国レベルで質の高い網羅的な疫学研究を継続的にを行い、敗血症患者の特徴や治療・転帰の推移を明らかにすることが重要である。

3. 医療現場で行われている敗血症の診断と治療について

薬師寺慈恵病院¹⁾、岡山大学病院高度救命救急センター²⁾

薬師寺泰匡¹⁾²⁾

Surviving Sepsis Campaign Guideline 2016 以来、敗血症は「感染に起因する種々の生体反応の結果、臓器障害に至る現象」とであると認識されている。治療は感染症のコントロールと、臓器障害へのサポートが中心になる。つまり、感染症治療と全身管理の 2 本柱である。治療の遅れは予後悪化に繋がるため、早期に発見し、治療介入に繋げなくてはならない。救急の現場では、敗血症の診断と、病態の把握、治療をほぼ同時に行なっていくことになる。

診断については、感染症の同定をしつつ、臓器障害の進行を見抜く必要がある。感染症をいかに疑うかという点が最も難しいが、ガイドラインでも明確に規定されているわけではなく、急性に発症した感染防御反応や、局所の炎症所見などを頼りにする他ない。臓器障害については、臓器障害の度合いを測る目的に作成された SOFA スコアが、敗血症診断のためのツールとしてガイドラインで提示された。しかし、SOFA スコアはそもそも集中治療室において使用されるものであり、集中治療室以外で敗血症を疑うためのツールとして quick SOFA (qSOFA) が現場で活用されている。qSOFA は何らかの感染症が疑われる状況で、「意識変容=GCS15 未満」「収縮期血圧 100mmHg 以下」「呼吸数 22/分以上」のうち 2 項目を満たすかどうかを判断するもので、これを満たす場合には敗血症を強く疑い、集中治療室での治療を念頭において対応することとなる。

敗血症が疑われる場合、バイタルサインから敗血症を認知した場合には、1 時間以内の抗菌薬投与を念頭に、全救急医療スタッフで集中的に介入する必要がある。身体診察、超音波検査を駆使してある程度の感染巣を同定しつつ、静

脈ルート確保、血液ガス検査検体確保、細菌検査検体確保を迅速に行わなければならない。感染巣については、肺、尿路、腹腔内、軟部組織が4大原因として知られており、これらの部位については、最低限検索する必要があるだろう。画像検査による情報の補強を行い、グラム染色の施行により起炎菌の同定をすると良い。すべてを完遂しつつ初回抗菌薬を1時間以内に投与し、迅速な菌体ドレナージにつなげることが重要である。

全身管理においては、初期輸液への反応性をみつつ、カテコラミンの必要性を的確に判断しなければならない。カテコラミン開始判断の遅れは、そのまま過剰輸液につながり、また循環状態が維持されない状態で患者を放置することにつながる。循環状態の把握には乳酸が有用である。敗血症性ショックの定義は「十分な輸液負荷にも関わらず、平均動脈圧 65mmHg を維持するために血管収縮薬投与を必要とし、かつ血清乳酸値 2mmol/L を超えるもの」とされている。乳酸を計時的に評価し、乳酸クリアランスが不良である場合にはカテコラミン投与をすることとなる。第一選択はノルアドレナリンである。中心静脈確保に時間がかかるようであれば、ノルアドレナリンを末梢からの投与する事への安全性も示唆されており、検討するべきである。初期診療でやらなくてはならないことを適切に組み合わせ、最短時間で最良の治療へつなげたい。

4. 敗血症の早期診断・治療に活用できる検査

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

賀来 敬仁¹⁾²⁾ 柳原 克紀¹⁾²⁾

敗血症は、「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義され、敗血症の診療では原因となる感染症を診断し適切な抗菌薬を投与することは重要である。感染症の診断では、病歴、身体所見、画像所見などから感染部位を推定し、適切に検体を採取して微生物検査を行うことが必要となる。感染症の治療では適切な抗菌薬をすることが重要であるが、敗血症を合併した症例においては抗菌薬投与が遅れると死亡率が上がる事が報告されている。そのため、迅速に感染症の原因微生物を推定もしくは同定することが求められている。原因微生物を推定する迅速検査としてグラム染色や抗原検査があるが、菌種同定や薬剤感受性の判定まではできない。また、質量分析(MALDI-TOF/MS)の登場によって、菌種の同定については以前よりも迅速化されたが、薬剤感受性の判定はできない。そのような現状から、現在は入院歴や抗菌薬投与歴などの患者背景から薬剤耐性菌による感染症の可能性が高いかを判断している。しかし、基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌や市中感染型MRSA(CA-MRSA)など健康人からも検出される薬剤耐性菌が増加し、今後はカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)の拡散も懸念されている。このような背景から、迅速に薬剤耐性菌を知りたいというニーズは高まっており、MALDI-TOF/MSや全自動遺伝子検査システムなどを用いて迅速に薬剤耐性

菌を検出する方法が開発されている。また、新たな原理を用いた菌種同定・薬剤感受性装置も開発されてきており、今後日本に導入されることが期待される。本講演では、我々が行なってきた検討やこれまでの報告をもとに、敗血症の診療に活用できる検査について考えたい。

5. 敗血症の予防

鹿児島大学病院感染制御部

川村 英樹

2017年に開催された第70回世界保健総会において、敗血症の予防・診断・臨床管理の改善が決議された。ここでは、加盟各国に対し敗血症の原因となりうる多くの感染症は、適切な手指衛生、ワクチン、衛生管理の改善などによって予防可能であり、感染症予防に関する既存戦略を強化し、新たな戦略の開発を求めている。

市中では尿路感染症や皮膚軟部組織感染症に加え、肺炎球菌・インフルエンザ菌(Hib)を原因病原体とする肺炎・髄膜炎などが敗血症の原因疾患としてあげられ、これら病原体に対するワクチンや、二次性細菌性感染症を予防するインフルエンザワクチンの接種の推進は敗血症の予防に有用と考えられる。また黄色ブドウ球菌ワクチンも開発が進められており、今後の臨床応用が期待される。

医療関連感染に伴う敗血症の病態は重症で管理が難しく、死亡率が高いことを考慮すること、医療機関においては、カテーテル関連血流感染症・手術部位感染症などの医療関連感染症対策、手指衛生をはじめとした標準予防策や経路別予防策の厳守は敗血症の予防という観点からも重要である。

この決議ではWHOの薬剤耐性に関する世界行動計画に基づく、抗微生物薬の適切な使用の促進のための努力を継続することも求めている。敗血症や敗血症性ショックにおいては迅速な抗菌薬投与が推奨されるが、一方非感染性疾患に対する使用など抗菌薬適正使用活動推進の点からの懸念もIDSAから示されている(CID; 66: 1631-35)。敗血症の適正治療と抗菌薬適正使用との整合性と、薬剤耐性菌感染症予防の推進も重要な課題である。

ここでは敗血症への対策をすすめる中で、感染制御という視点から敗血症予防に関する新たな戦略について考察したい。

第2回臨床研究促進助成中間報告

我が国に居住する南米出身者のシャーガス病罹患状況調査と、診療支援体制の構築

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⁾

今井 一男^{1,2)}

シャーガス病は *Trypanosoma cruzi* 原虫によって引き起こされる人獣共通感染症で、主に中南米で流行する慢性感染原虫疾患である。古典的概念では、シャーガス病は *T. cruzi* を媒介するサシガメの生息地域である中南米に局限して発生する疾患と考えられていた。しかしながら、南米で感染した多くの慢性期患者が、非流行国である欧米・日

本にも多数存在することが明らかとなり、以後、日本では日系移民1世・2世や、中南米出身の移住者が国内で重篤な合併症で発症し、シャーガス病と診断される症例が後をたたない。さらに、国内における母子感染による非サシガメ媒介性シャーガス病の報告も存在しており、シャーガス病に対する公衆衛生対策が喫緊の課題である。

しかしながら、国内におけるシャーガス病対策は現時点で十分とは言えない。現時点で正確な国内患者の発生状況や罹患率に関する調査は行われていない。更に検査・治療体制の整備は全く手付かずの状態であり、国内では、一部の限られた研究機関でのみ検査が実施可能である。我が国で潜在的に拡大が懸念される母子感染などの非サシガメ媒介性シャーガス病を封じ込めるためには、安定して実施できる検査体制の整備が必要である。しかも、慢性感染症である本疾患患者は、自覚症状なく致死の合併症へと進行するため、欧米諸国で行われるアクティブ・スクリーニングが我が国でも必要である。

そこで、本研究では中南米出身者におけるシャーガス病の罹患状況を明らかにし、適切な検査方法を確立するとともに、我が国のシャーガス病対策に資する基礎的データベースを構築することを目的とした。

シャーガス病罹患率調査については、2種類の方法でアプローチを行っていく。まずは、日本感染症学会のネットワークを活用して、慢性感染の可能性のある南米移民病院受診者の血液検体・臨床情報の収集を行う。診断はELISA及びIFAを用いた抗体検査法で実施し、real-time PCR法による血中 *T. cruzi* 量の定量、血液培養による原虫株分離を実施していく。

また長崎大学、NPO法人、各国大使館と連携協力し、日本国内の中核都市においてアクティブ・スクリーニングを実施し、南米出身者におけるシャーガス病罹患率を明らかにする。同時に実施するアンケート調査により、シャーガス病に対する疾病イメージを調査し、適切な患者アプローチの方法および支援策について検討する。

適切な検査方法確立のために、上記の方法で収集した臨床検体を用いて、入手可能な検査キットの基礎的検証を実施すると共に、持続可能な検査法供給のために安価なin-house検査キットの開発を行うことで、適切な診断方法を確立し、検査法ごとの有用性を明らかにする。

本研究により国内におけるシャーガス病の罹患率、慢性合併症などの臨床症状を明らかにすることができ、適切な患者支援の発展が期待できる。さらに、各検査法における基礎的情報を収集することで、今後の持続・安定的な検査体制の構築につなげることが可能である。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告

1. 第7回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業委員会報告—耳鼻咽喉科領域—

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会¹⁾、奈良県立医科大学微生物感染症学講座²⁾、ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科³⁾、順天堂大学医学部耳

鼻咽喉科学教室⁴⁾、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科⁵⁾、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科⁶⁾、東北文化学園大学医療福祉学部抗感染薬開発研究部門⁷⁾、国際医療福祉大学医学部感染症学講座⁸⁾

矢野 寿一¹⁾²⁾ 鈴木 賢二¹⁾³⁾ 池田 勝久¹⁾⁴⁾

黒野 祐一¹⁾⁵⁾ 保富 宗城¹⁾⁶⁾ 渡辺 彰¹⁾⁷⁾

松本 哲哉¹⁾⁸⁾ 高橋義三郎¹⁾

第7回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業として、耳鼻咽喉科領域全国規模のサーベイランスに取り組んだので、その検討結果を報告する。

【目的】成人および小児の耳鼻咽喉科領域感染症主要6疾患患者より分離された原因菌の検出頻度および各種抗菌薬に対する感受性を検討する。

【対象】平成27年12月～平成29年6月に、全国50施設を受診した急性中耳炎（6歳以下の小児のみ）、慢性中耳炎急性増悪、急性鼻副鼻腔炎、慢性鼻副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍（20歳以上の成人のみ）を対象とした。術後症例は除いた。同一患者からの検体採取は原則1回とした。感受性測定の対象はグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus pyogenes*、*Staphylococcus pneumoniae*、グラム陰性菌では *Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Pseudomonas aeruginosa*、急性ならびに慢性鼻副鼻腔炎および扁桃周囲膿瘍では嫌気性菌(*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.など)とした。

【方法】菌の同定と臨床分離株に対する各薬剤のMICは、北里大学抗感染薬研究センターにて一括測定した。各種抗菌薬に対する感受性につき、菌種別にMIC分布を集計し、MIC50、MIC90を算出し解析した。また *S. pneumoniae* については血清型別も検討した。合わせて患者背景の種々の項目につき検討した。

【結果】50施設736症例の検体から1268株が検出された。疾患別には急性中耳炎158株、慢性中耳炎急性増悪153株、急性鼻副鼻腔炎265株、慢性鼻副鼻腔炎急性増悪173株、急性扁桃炎318株、扁桃周囲膿瘍201株であった。それらの詳細につき報告する。

2. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告 2017年小児科領域感染症

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

石和田稔彦

小児の呼吸器感染症、侵襲性感染症より分離された原因菌に対する各種抗菌薬の感受性を測定し、患者背景別、地域別の分離菌分布及び感受性推移を経年的に検討することを目的として2017年にサーベイランスを実施した。

対象は、研究期間に研究協力施設において、15歳以下の小児呼吸器感染症（気管支炎、肺炎）、髄膜炎、敗血症患者から分離された病原細菌とした。対象菌種は、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus aga-*

lactiae, *Escherichia coli* の 6 菌種に限定した。抗菌薬感受性測定は、CLSI (微量液体希釈法) により、代表的な 32 薬剤 (全ての菌種共通測定は 12 薬剤) に対する感受性を北里大学感染制御研究センターにて一括測定した。*H. influenzae* については、PCR 法にて b 型株の確認を、*H. influenzae*, *M. catarrhalis* については、ニトロセフィン法で β -lactamase 産生の有無を確認した。

研究期間中に全国 18 施設より 968 株が集中検査機関に送付され、最終的に 931 株の薬剤感受性測定が可能であった。本委員会報告では、今回の薬剤感受性の結果を報告すると共に、過去のサーベイランスと比較した結果についても報告を行う。

一般演題 (口演) : English セッション 1 (AMR1)

O1-001. A multifaceted intervention to improve oral antimicrobial prescription at an emergency department

東京都立多摩総合医療センター¹⁾, 順天堂大学大学院微生物学講座²⁾

Goto Manaka¹⁾ Tagashira Yasuaki¹⁾⁽²⁾ Honda Hitoshi¹⁾

【Objectives】Antimicrobials are commonly prescribed in the emergency department (ED). Decreasing unnecessary prescriptions and increasing standardized prescribing practices and decrease the rate of antimicrobial resistance.

【Methods】We performed a multifaceted intervention and a before-after study of patients discharged with oral antimicrobial agents in the ED. The proportion of appropriate discharge antimicrobial prescriptions and the rate of antimicrobial prescriptions per 1,000 visits were evaluated between pre-intervention period (January 2016 to December 2016) and ASP implementation period (October 2018 to September 2019).

【Results】The mean monthly prescription rate decreased from 42.7 to 37.7 per 1,000 visits ($P < 0.01$), and the proportion of appropriate prescriptions increased from 47.7% (742/1,555) to 79.9% (1,023/1,280) ($P < 0.01$) from the pre-intervention to the intervention period.

【Conclusion】A multifaceted intervention decreased unnecessary prescription and also improved physicians' antimicrobial prescriptions.

O1-002. Oral Carriage of AMR Bacteria in a Long Term Care Facility's Residents—Prevalence and Risk Factors

Project Research Center for Nosocomial Infectious Diseases, Hiroshima University¹⁾, Department of Antimicrobial Resistance, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences²⁾, Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases³⁾, Department of Advanced Prosthodontics,

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences⁴⁾, Clinical Laboratory, Hiroshima University Hospital⁵⁾, Department of Oral Epidemiology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences⁶⁾, Department of Infectious Diseases, Hiroshima University Hospital⁷⁾

Mi LE Nguyen Tra¹⁾⁽²⁾ Shizuo Kayama¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Mineka Yoshikawa⁴⁾

Toshinori Hara¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾ Seiya Kashiya¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾ Junzo Hisatsune¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Keiko Tsuruda⁶⁾ Makoto Onodera¹⁾⁽⁵⁾ Hiroki Ohge¹⁾⁽⁷⁾

Kazuhiro Tsuga⁴⁾ Motoyuki Sugai¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

【Objectives】We studied the prevalence, risk factors, phenotypic characteristics, and molecular epidemiology of oral colonization of antimicrobial resistant bacteria (ARB) in long-term care facility (LTCF) residents.

【Methods】ARB from oral swabs of 98 LTCF residents were analyzed for antimicrobial susceptibility, biofilm formation, antimicrobial-resistance genes. Results : Forty-six ARB were detected in 33% residents : *Acinetobacter baumannii* (10%), *Stenotrophomonas maltophilia* (6%), *Chryseobacterium indologenes* (5%), *Escherichia coli* (4%), and *Pseudomonas aeruginosa* (4%). All *E. coli* isolates carried *bla*_{CTX-M-9} and belonged to O25 : H4 ST131 fimH30. Six of 10 *A. baumannii* strains had identical molecular characteristics and were high biofilm producers. One *P. aeruginosa* isolate showed remarkable biofilm production, harbored *bla*_{IMP-1} integron, conferred resistance to all β -lactams and derived from endemic clones in Japan. Cerebral disorders and gastric feeding tube were recognized as risk factors for ARB colonization.

【Conclusion】Oral colonization of ARB was common among LTCF residents. Infection control and dissemination prevention should be administered to diminish the propagation of resistant bacteria in LTCFs.

O1-003. Reduced AMR rates in *Staphylococcus intermedius* group and Enterobacteriaceae isolates from companion animals

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室¹⁾, 栗田動物病院²⁾, サンリツセルコバ検査センター臨床検査部³⁾, 村田動物病院⁴⁾

高橋 孝¹⁾ 栗田 吾郎²⁾

露木 勇三³⁾ 村田 佳輝⁴⁾

【Objective】We aimed to determine changes of AMR rates in *Staphylococcus intermedius* group (SIG) and Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, and *Proteus mirabilis*) isolates from companion animals in an animal hospital before/after antimicrobial use restriction.

【Methods】Our study spanned a 4.5-year period (2014 to June 2018) during which antimicrobial use restriction

(that of 2-generation/3-generation cephalosporins and fluoroquinolones) was started in 2016.

【Results】 Abundance of methicillin-resistant SIG isolates from the hospital dropped from 41.5% to 9.3%, and that of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli* isolates dropped from 29.5% to 9.5%. Antimicrobial susceptibility testing showed significantly reduced rates of AMR to enrofloxacin and levofloxacin in SIG isolates and to cefazolin in *E. coli* isolates after the restriction. We confirmed the low rates of ESBL-producing *Klebsiella* spp. and *P. mirabilis* strains in 2018.

【Conclusion】 Our data suggest that the restriction is an effective tool for reducing AMR rates. These findings will be relevant in guiding antimicrobial restriction approaches in other animal hospitals and clinics.

O1-004. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48-like carbapenemase in a patient with percutaneous transhepatic biliary drainage

帝京大学医学部微生物学講座¹⁾, 帝京大学医学部附属病院²⁾

西田 智¹⁾ 上田たかね¹⁾ 祖母井庸之¹⁾
永川 茂¹⁾ 佐藤 義則¹⁾ 石垣しのぶ²⁾
古川 泰司²⁾ 斧 康雄¹⁾

Aim : To examine the antibiotic susceptibility and drug-resistance genes of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated along with *Stenotrophomonas maltophilia* and *P. aeruginosa* from a patient who underwent percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) for obstructive jaundice caused by intrahepatic cholangiocarcinoma while abroad.

Methods : MALDI Biotyper and MicroScan Walk-Away were used for bacterial species identification and antibiotic susceptibility test, respectively.

Results : Seven gram-negative bacilli species were isolated from the peritoneal drain and PTBD drain of a patient with a history of PTBD surgery in India. Two *E. coli* strains were isolated from the peritoneal drain and three from the PTBD effluent, and all were piperacillin-tazobactam resistant. One of the two strains from the peritoneal drain was imipenem-intermediate resistant. All five strains had carbapenemase activity according to the carbapenem inactivation method and were positive for carbapenemase and ESBL genes, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{CTX-M-1} and *bla*_{TEM}, according to multiplex PCR.

Conclusion : Surveillance screening of patients with a medical history abroad can help prevent the introduction of multidrug-resistant bacteria.

非学会員共同研究者 : 浅原美和

O1-005. 取下げ

O1-006. Complete genome of methicillin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* and staphylococcal cassette chromosome *mec*

Department of Microbiology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan¹⁾, Department of Clinical Laboratory, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Japan²⁾, Center of Excellence for Infection Control Science, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan³⁾, Department of Clinical Laboratory, St. Luke's International Hospital, Japan⁴⁾

Shibuya Rie¹⁾²⁾ Uehara Yuki³⁾⁴⁾ Baba Tadashi³⁾
Kirikae Teruo¹⁾ Hiramatsu Keiichi³⁾

【Objectives】 *Staphylococcus lugdunensis* is known to exhibit severe symptoms similar to that of *Staphylococcus aureus*. However, *S. lugdunensis* is often regarded as skin contamination, leading to few available detailed reports. However, as the number of methicillin-resistant *S. lugdunensis* (MRSL) around the world is increasing, MRSL will be a public concern. The aim of this study is to unveil mechanisms of virulence and drug resistance of a MRSL strain by its complete genome sequencing to determine virulence associated factors and drug resistance genes.

【Methods】 In this study, MRSL JICS135, isolated from blood cultures of septic patients were subjected to a whole genome analysis using the next-generation sequencer.

【Results】 JICS135 possessed the staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). However, as containing the three *ccr* complexes, the SCC*mec* could not be determined by using current typing methods. In addition, the SCC*mec* of this MRSL strain had two genes for adhesive matrix molecules (MSCRAMMs).

【Conclusion】 The MSCRAMM-like proteins may be involved in adhesion, which is important for bacterial high virulence. Of the two, one is considered to be derived from *S. aureus* whereas the other from *S. epidermidis*. The MRSL are thought to have evolved to carry virulence factors that are horizontally acquired from related bacteria. Increasing numbers of MRSL have been reported in Japan and other countries. In the future, strains carrying virulence factors such as JICS135 may cause a clinical problem. This presentation has been published in the Scientific Reports.

O1-007. 取下げ

O1-008. 取下げ

O1-009. 取下げ

O1-010. 取下げ

O1-011. 取下げ

O1-012. 取下げ

O1-013. TRC 法を用いた新規インフルエンザ診断法についての検討

長崎原爆病院呼吸器内科¹⁾, 長崎大学大学院病態解析・診断学²⁾, 同 呼吸器内科学³⁾, 同 臨床感染症学⁴⁾

橋口 浩二¹⁾ 賀来 敬仁²⁾ 森永 芳智²⁾
高園 貴弘³⁾ 宮崎 泰可³⁾ 泉川 公一⁴⁾
迎 寛³⁾ 柳原 克紀²⁾

【目的】Transcription reverse-transcription concerted reaction (TRC 法) は, 一定温度で RNA を増幅・検出できる迅速かつ高感度な遺伝子検査法である。今回, 現在開発中でインフルエンザを 15 分で検出可能な試薬の検討を行った。

【方法】2018 年 1 月～5 月と 2018 年 12 月-2019 年 3 月の 2 シーズンに当科でインフルエンザ抗原検査を実施した 15 歳以上の 188 症例を対象とした。2019 年 1 月-3 月に関しては鼻咽頭拭い液に加えうがい液を採取し長崎大学病院検査部で TRC 法の測定を行い, 残余検体を用いて東ソー株式会社で RT-PCR 法での測定を行った。不一致検体についてはシーケンスによる塩基配列決定を行った。

【結果】鼻咽頭ぬぐい液では, 抗原検査法では 71 例 (37.8%) が陽性, TRC 法では 75 例 (40.0%) が陽性であった。RT-PCR 法との判定一致率は抗原検査法が 94.7% であったのに対して, TRC 法では 100.0% であった。RT-PCR 法と TRC 法が不一致であったのは 3 例で, いずれも TRC 法が陽性で RT-PCR 法が陰性であった。シーケンス法で 2 例ともインフルエンザ A 型が検出されたため, RT-PCR 法の偽陰性と考えられた。うがい液では, TRC 法で 35 例 (36.5%), RT-PCR 法で 37 例 (38.5%) が陽性であり, 判定一致率は 97.9% であった。不一致の 2 例についてはシーケンス法で 2 例ともインフルエンザ A 型が検出されたため, TRC 法の偽陰性と考えられた。

【結論】今回, インフルエンザ診断における, TRC 法の有用性を検討した。TRC 法は抗原検査法や RT-PCR 法と比較し, 高感度にインフルエンザを検出した。

O1-014. 国立病院機構 DPC・レセプトデータを使用したインフルエンザの重症度評価

国立病院機構三重病院臨床研究部

谷口 清州

インフルエンザの流行は毎シーズンが異なるものであり, サーベイランス上必要なことは, 流行の規模と共にその重症度と医療機関へのインパクトである。流行規模については定点サーベイランス, 重症度については入院サーベイランスが行われているが, これには分母情報がないため, 正確な重症度の評価には結びつかず, 重症度が低くとも流行が大きければ入院例は増加する。

国立病院機構が通常業務として全国の所管病院からレセプト・DPC データを集約し, その後データベースとして保存している, Medical Information Analysis Databank (以

下 MIA) を使用して臨床的なインフルエンザの重症度, 医療機関へのインパクト (負荷) を評価した。

研究に必要な倫理的プロセスをクリアした後, 2012/13, 2013/14, 2014/15 シーズンと, 3 シーズンのデータについて, 個人情報情報を削除した形で, 入院例ラインリスティングデータと外来・入院集計データを抽出・集計・解析した。解析の結果, 全病院を対象としても, 地域の基幹的医療機関となっている医療機関に絞っても傾向は変わらないことが判明したため, 実際の解析は基幹的医療機関のみとした。インフルエンザ患者外来受診者数, 入院数はシーズンによって異なっているものの, 感染症発生動向調査データと同様の傾向を示した。インフルエンザ入院例における, 酸素使用率, 人工呼吸器使用率, 死亡退院割合は, これらの 3 シーズンでは大きく異なっていなかった。これらのデータは, インフルエンザによる入院数はシーズン毎に変化するものの, その重症度の変化によるものではなく, 流行の大きさに影響されていることが示された。

このサーベイランスでは, 医師が診療上入力した電子カルテデータを使用するため, 新たな負担は発生せず, これらのデータを集積することにより, パンデミック発生時には, 季節性インフルエンザと比較することによってリスクアセスメントを行うことが期待できる。

(非学会員共同研究者: 桑名市総合医療センター 光嶋紳悟, 国立病院機構総合研究センター 堀口裕正)

O1-015. 取下げ

O1-016. 取下げ

O1-017. インフルエンザウイルス PA タンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を有する最小断片の高度発現法の確立

久留米大学医学部医学教育研究センター¹⁾, 同 感染制御学講座²⁾

柏木 孝仁¹⁾²⁾ 原 好勇²⁾ 渡邊 浩²⁾

【目的】インフルエンザウイルスの PA はエンドヌクレアーゼ活性 (EN) を持つ。近年 PA 阻害薬であるバロキサビル・マルボキサビル (BXM) が開発された。すでに抵抗株の出現が報告され, 薬剤耐性化が問題となっている。耐性化機序を解明するためには, 簡便な実験系が必要である。PA の EN 最小断片を作成し, 試験管内実験系を用いることが最も単純であるが, これまでに最小断片の作成を様々な試みたが成功しなかった。そこで, 断片作成系に PA 阻害薬を添加し, 最小断片を得られるか試みた。

【方法】A/Vietnam/1194/04 (H5N1) 由来 PA の N 末 188 アミノ酸部位を発現するバキュロウイルス (VPA188H) を作成した。また, PA の EN 活性中心変異体 (D108A) を発現するバキュロウイルス (VPA188H Mut) を作成した。

【結果】VPA188H と VPA188H Mut を Passage 0 (P0) から, Passage 2 (P2) まで SF21 細胞で継代したが, VPA188H からの PA 断片の発現は確認できなかった。BXM の活性体であるバロキサビル酸 (BXA: 塩野義製薬 (株) 提供) 100nM を培地に加えたところ, VPA188H においても,

高いPA断片の発現が確認でき、またBXA濃度依存的に発現量が高まった。【結論】VPA188H MutはBXAなしにPA断片を発現することから、PAのEN活性がバキュロウイルスの増殖またはPA断片の発現に抑制的に働いていたことが考えられる。今後は、このEN活性の最小部位を含むPA断片を用いて、EN活性の詳細な機能解析を行う。

O1-018. 無筋症性皮膚筋炎加療中に発症した播種性 *Mycobacterium abscessus* 症の1例

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検査部²⁾

堀江 健太¹⁾ 末盛浩一郎¹⁾ 村上 忍²⁾
松本 拓也¹⁾ 宮本 仁志²⁾ 長谷川 均¹⁾
竹中 克斗¹⁾

【症例】58歳女性。X-1年5月より無筋症性皮膚筋炎と診断され、タクロリムス及びメチルプレドニゾロンを内服中であつた。うつ病を合併し、他院でリハビリ入院していたが、X年1月上旬に転倒し右臀部打撲と同部位の疼痛、血腫を認めた。以後も改善せず、蜂窩織炎としてシタフロキサシン100mg/日を7日間投与された。しかしながら、改善なく全身状態も悪化してきたため、X年2月に当科に転院した。CT検査では右臀部腫脹と周囲の脂肪織濃度上昇がみられ、日和見患者の蜂窩織炎としてメロベネムを開始した。血液培養及び皮膚びらん部の培養から抗酸菌が検出され、発育速度およびPCR検査結果から非結核性抗酸菌症の迅速発育菌が想定された。以上から第5病日より抗菌薬をイミベネム/シラスタチン (IPM/CS)、アミカシン (AMK)、アジスロマイシン (AZM) 3剤療法に変更した。その後、質量分析装置で *Mycobacterium abscessus* と同定されたため AZM をクラリスロマイシン (CAM) に変更した。以後、蜂窩織炎は改善したが皮膚びらん部から抗酸菌検出は持続した。第21病日より精神症状に対して内服中の薬剤による悪性症候群により全身状態が悪化し、第24病日に永眠した。

【考察】*M. abscessus* は我が国の非結核性抗酸菌症の起因菌として *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii* に次いで多いとされ、本症例のような日和見患者で発症することがある。治療は多剤併用療法が推奨されており、初期治療薬として IPM/CS, CAM, AZM, AMK, セフォキシチンなどが挙げられるが確立した治療法は存在していない。当院の自験例では肺が感染臓器として多く、主に担癌患者や免疫抑制剤使用患者で発症しており、治療法は無治療から多剤併用まで様々であつた。播種性 *M. abscessus* 症は比較的稀であり、日和見患者において *M. abscessus* 症を鑑別に挙げ早期診断治療に努めることの重要性を示唆する貴重な症例と考えられたため報告する。

O1-019. Good 症候群患者における播種性 *Mycobacterium abscessus* 感染症の1例

大阪市立大学医学部附属病院第二内科¹⁾、大阪市

立大学医学部附属病院感染症内科²⁾、同 呼吸器内科³⁾、大阪市立大学大学院医学研究科細菌学⁴⁾

羽鹿由里子¹⁾ 井本 和紀²⁾³⁾ 桑原 学²⁾³⁾
山入 和志²⁾ 柴多 渉²⁾ 山田 康一²⁾
金子 幸弘⁴⁾ 掛屋 弘²⁾

【症例】57歳男性、主訴は発熱・腰痛。重症筋無力症と Good 症候群に対し神経内科でプレドニゾロン11mg、タクロリムス3mgを用いて治療中であつた。約4週間前より腰痛を自覚し緩徐に増悪した。また2週間前より湿性咳嗽が出現し、38℃の発熱も認めたため精査加療目的に入院となった。画像所見で脊椎炎・腸腰筋膿瘍・肺野病変を認め、喀痰・血液・尿・便・脊椎組織培養より *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* が陽性となった。播種性 NTM 症と診断され治療目的で当科に転科となった。

抗菌薬のうち AMK は神経筋遮断作用があり、呼吸抑制など重症筋無力症の悪化の可能性があるため選択しなかつた。また CAM はタクロリムス水和物の血中濃度に影響を与えるため、その作用のない AZM を選択した。よって、IPM/CS, LVFX, AZM, MINO の4剤にて治療開始したが、改善傾向を認めなかつた。外科的搔爬も困難であつたため、LZD を追加し抗菌薬治療を継続するも、膿瘍の増大を認めた。血液培養は陰性化したものの、全身状態は悪化傾向であり家族と相談の上、抗菌薬治療は継続しつつ best supportive care へ移行した。第44病日より酸素化の悪化、血圧低下を認め第49病日に永眠された。永眠2時間後、病理解剖を行った。既知の病変の他にダグラス窩にも膿瘍を認めた。脊椎炎部とダグラス窩膿瘍部は共に壊死していた。

【考察】Good 症候群とは胸腺腫に伴う免疫不全のことである。Good 症候群では機序不明ながら抗酸菌感染症は稀であると報告されている。NTM 感染症は免疫抑制患者でより発症しやすく、中でも *M. abscessus* group は抗菌薬に対する反応性が悪く治療に難渋する。播種性 NTM 症は HIV 陽性患者や抗インターフェロン-γ抗体陽性患者での報告が多い。本症例ではこれらは陰性であり、免疫抑制薬による細胞性免疫の低下に、Good 症候群そのものによる細胞性免疫の低下が加わり播種性 NTM 症に至ったと考えた。抗 INF-γ 中和抗体陰性かつ HIV 陰性の、Good 症候群と免疫抑制剤の内服を背景とした播種性 NTM 症の稀な1例であつた。

O1-020. 取下げ

O1-021. FDG-PET にて多発骨病変がみられた播種性非結核性抗酸菌症の1例

名古屋医療センター総合内科

濱田 博史、林 雅

【症例】76歳 男性

【主訴】左頸部腫脹

【現病歴】20xx年4月下旬に頸部の違和感あり近医受診したところ、左胸鎖関節の軽度腫脹を指摘された。NSAIDs 内服も症状改善なく同年5月にかけて腫脹の悪化を認め

た。6月に入ってから、発熱が持続し6月19日に当院に紹介受診となった。

【経過】造影CTでも皮下膿瘍および骨融解像を認め、関節炎、皮下膿瘍を想定し膿瘍の穿刺を行ったが診断がつかず、FDG-PETを撮影したところ多発骨病変を認めた。骨髓生検および胸骨の穿刺抗酸菌培養で *Mycobacterium avium* が陽性となり、また後日血液培養の抗酸菌培養も陽転化したため播種性MAC症の診断となった。その後は化学療法を行い現在加療中である。

【考察】播種性MAC感染症は非結核性抗酸菌の中の *M. avium* もしくは *Mycobacterium intracellulare* に起因する感染症で、肺外NTM症の中ではもっとも頻度が高い。

AIDSなどの免疫不全患者で散見されるが、近年では健康成人での発症もあり、抗IFN- γ 自己中和抗体が陽性となる症例が報告されている。当症例でも抗IFN- γ 自己中和抗体陽性であった。診断は細菌の検出がgold standardだが補助としてPET-CT検査が有用である可能性が高く原因不明の骨病変の鑑別に抗酸菌症も考慮する。

(非学会員容堂研究者：白石和寛、杉山圭司、河合峻雅、丹羽 梓、安藤 諭)

O1-022. 全身への播種がみられた皮膚非結核性抗酸菌症の1例

石川県立中央病院皮膚科¹⁾、同 免疫感染症科²⁾
越後 岳士¹⁾ 渡邊 珠代²⁾

【症例】58歳女。職業：調理師（素手で冷凍された魚を触ることがある）。10年前から関節リウマチ（RA）に対し、プレドニゾロン、メトトレキサート内服などで加療中。3カ月前に左手に発赤が出現し、上肢や下腿などに新生・拡大してきた。体温37.1℃。左II指～手背～前腕尺側に皮下瘻孔を形成した軽い熱感を伴う暗紅色腫脹。他の手指や右手、下腿、足などにも発赤腫脹や皮下硬結が多発。皮膚病理組織：中心に壊死を伴う肉芽腫、抗酸菌染色 陽性、蛍光塗抹（2+）、GFK 5号、抗酸菌培養（8週まで）陰性、結核菌・MAC DNA（PCR）陰性。血液検査：白血球数8,300/ μ L（リンパ球数200/ μ L）、CRP1.46mg/dL。血液抗酸菌培養 陰性、T-SPOT 陰性、キャピリアMAC抗体陰性。CTにて内臓病変はなし。メトトレキサート中止の上、クラリスロマイシン800mg、リファンピシン450mg、エタンブトール750mgの3剤併用療法と温熱療法を行った。徐々に紅色結節は縮小傾向を示したが、特に左手～前腕を中心に四肢の紅色結節の新生を繰り返し、可及的に切開・排膿を繰り返した。抗菌薬治療開始から1年以上経過しているが、まだ完治していない。

【考察】職場で接触した魚から利き手の左手に感染し、免疫抑制状態のため全身の皮膚に播種したと考えられた。繰り返し培養を行ったにもかかわらず菌種の同定ができなかったが、耐性菌予防の観点から多剤併用治療を行った。本邦の皮膚非結核性抗酸菌症（NTM）の起因菌は *Mycobacterium marinum* が最多であり、魚類を扱う人に多いということも合致する。また、カナダの追跡調査で、RA患者

では非RA患者よりも肺外NTMの発生率が高く、その起因菌は *Mycobacterium chelonae* が多かった。本症例においてもこの2つの菌を念頭に治療を行った。

O1-023. 生体腎移植後、免疫抑制剤内服中に *Mycobacterium chelonae* 呼吸器感染症を発症したと考えられる1例

大阪市立総合医療センター感染症内科

福岡 里紗、中川 裕太、森田 諒
山根 和彦、小西 啓司、麻岡 大裕
中河 秀憲、白野 倫徳、後藤 哲志

【症例】76歳男性。10年前に生体腎移植を行い、以降メルブレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどを内服している。2か月間続く湿性咳嗽を主訴にX月近医を受診した。胸部CTで両肺下葉、右肺中葉に気管支拡張と壁肥厚、スリガラス影と粒状影を認めた。喀痰抗酸菌塗抹は陽性、TaqMan PCR TB/MACは陰性であり、非結核性抗酸菌症疑いの精査目的で当院紹介となった。当院でも数回にわたり喀痰抗酸菌塗抹検査を施行しX+5月、TaqMan PCR TB/MACは陰性、DNA-DNAハイブリダイゼーション法で *Mycobacterium chelonae* と同定された。腎移植後で免疫抑制剤を内服中という患者背景を考慮し、X+7月imipenem/cilastatin, amikacin, clarithromycinの3剤で初期治療を行った。湿性咳嗽は徐々に改善し、治療開始19日目の胸部CTで陰影は著明に改善していた。初期治療を4週間行い、以後はclarithromycin, levofloxacinで維持療法を行っていたが維持療法を7か月施行した時点で無症候性のQT延長症候群を認め治療を中止し、外来で症状観察と喀痰検査を継続している。治療中止6か月の時点で症状の再燃はなく経過している。

【考察】我が国で分離される非結核性抗酸菌は *Mycobacterium avium* complexが約80%、*Mycobacterium kansasii*が約10%、その他が稀少菌種で *M. chelonae* を含むRapidly Growing Mycobacteria (RGM)は増加傾向にある。一般的には外傷後の創部感染などの皮膚軟部組織感染症の原因となることが多い菌であるが、稀ながらも呼吸器感染症の原因となることがある。こうした稀少なRGMの感染臓器別の有効な治療に関して一定の見解はなく、今後検討が必要と考えられる。

O1-024. 多発血管炎性肉芽腫症の治療経過中に発症した播種性 *Mycobacterium marinum* 感染症の1例

藤田医科大学医学部リウマチ・膠原病内科

長縄 達明、西野 譲、深谷 修作
吉田 俊治、安岡 秀剛

【症例】70歳、男性。

【主訴】両手関節痛。

【現病歴】X年1月に当科入院し、肥厚性硬膜炎を伴う多発血管炎性肉芽腫症と診断した。ステロイドパルス療法、後療法としてPSL 60mg/日で加療し退院した。以後漸減しPSL 20mg/日で加療中であった。経過中ステロイド性糖尿病も併発した。同年6月にCRPが陽転し、両手関節

痛を自覚し、MRIで両手伸筋腱鞘滑膜炎、多発する四肢皮下結節を認めたため当科入院した。

【経過】四肢皮下結節は一部自壊し潰瘍を認めた。右手背と右下腿部の生検検体はいずれも抗酸菌陽性で、抗酸菌培養の結果、*Mycobacterium marinum*が同定された。職業が漁師であることはこれを支持した。播種性*M. marinum*感染症として3剤併用療法を開始し、四肢皮下膿瘍と腱鞘滑膜炎は改善した。

【考察】本例は原病との鑑別を要したが、最終的に稀な抗酸菌感染症であると明らかとなった。本菌は免疫抑制患者において稀に播種性の皮下膿瘍並びに腱鞘滑膜炎等の深部感染を来し重症化することがあるとされる。職業歴を含む詳細な病歴聴取と適切な微生物学的検査が鑑別のために必要であった。

O1-025. AIDS患者での結核の初期悪化との鑑別を要した *Mycobacterium kyorinense* の肝膿瘍

神戸大学医学部附属病院感染症内科

津村 明子, 荒川 悠, 飯島 健太
海老沢 馨, 西村 翔, 大路 剛
岩田健太郎

【症例】初診時CD4 10/μL, ウイルス量770,000copy/mLの67歳HIV患者。Tenofovir/emtricitabine + raltegravirでART開始後7日目に発熱を認めたため入院となった。入院25日目に喀痰培養から結核菌が発育したため塗抹陰性の肺結核として標準4剤で治療開始した。入院後に間欠的な発熱が続き、精査で肝に腫瘤性病変を認めたため、赤痢アメーバによる肝膿瘍を疑いmetronidazoleで治療したが不応性で増大傾向を認めたため入院60日目に肝生検を施行した。生検検体の抗酸菌塗抹陽性となったがTb-PCRは陰性で、その時点では非結核性の抗酸菌症に加えて結核の死菌や初期悪化の可能性も考えられたが、間欠的な発熱を除けば臨床的に安定していたため、結核治療のみ継続した。培養17日目に抗酸菌が発育したがキャピリアTb陰性であり、最終的にhsp65遺伝子解析で*Mycobacterium kyorinense*と同定され、感受性検査に従ってclarithromycin + levofloxacin + ethambutolで治療開始、その後肝腫瘤は縮小傾向となった。

【考察】当症例では肝生検で抗酸菌塗抹陽性となった時点では結核の初期悪化か、結核以外の抗酸菌感染なのか鑑別を要したが、最終的には*M. kyorinense*と同定された。*M. kyorinense*は2009年に日本で初めて報告された遅発育性抗酸菌であるが、同菌による感染の多くは肺及びリンパ節病変であり、肝病変は過去に報告がない。非結核性抗酸菌は菌種によって治療が大幅に異なるため、今回の症例のように、たとえAIDS患者であっても臨床的に経過が安定していれば、菌種及び感受性同定後の治療開始も選択肢となる。

O1-026. 骨転移との鑑別に苦慮した抗IFN-γ抗体陽性 *Mycobacterium scrofulaceum* の1例

磐田市立総合病院呼吸器内科

村野 萌子, 中井 省吾, 右藤 智啓
佐藤 潤, 妹川 史朗

【症例】症例は70歳女性。側弯症と高血圧を指摘されていたが、その他の疾患を指摘されたことはなかった。X-1年11月より右肩の痛みが出現し、12月より右股関節の痛みが出現したため前医を受診した。CTで右肩甲骨、右臼蓋、左恥骨、仙骨に骨溶解像と病的骨折を認め悪性腫瘍の骨転移が疑われたが、仙骨からの骨生検では悪性細胞は見られなかった。生検した骨の抗酸菌塗抹が陽性となったため抗酸菌感染症が疑われ、X年2月に当院に紹介となった。胸部CTで右中葉に結節影を認めたため、同部位からの気管支洗浄を施行した。気管支洗浄液と生検した骨のいずれからでも*Mycobacterium scrofulaceum*が培養されたため、播種性非結核性抗酸菌症と診断した。後日新潟大学に測定を依頼したところ血清抗IFN-γ抗体が陽性であった。イソニアジド、リファンピシン、クラリスロマイシン、エサンブトールの4剤で治療を開始したところ肺病変は縮小したが、骨病変は不変な部分と改善している部分を認めた。

【考察】*M. scrofulaceum*は頻度の少ない抗酸菌だが、播種性抗酸菌症の起炎菌となることがある。免疫不全などの明らかな基礎疾患を認めない症例では、画像上悪性腫瘍の骨転移との鑑別が困難であるが抗酸菌感染症の可能性も考慮するとともに、その際には抗IFN-γ抗体の存在にも留意する必要がある。

O1-027. 取下げ

O1-028. 取下げ

O1-029. 嗅神経芽細胞腫がACTH産生腫瘍へ形質転換し、小細胞癌と鑑別を要したノカルジア肺炎の1例

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

小林 慧悟, 朝倉 崇徳, 石井 誠

【背景】ノカルジア肺炎は、細胞性免疫不全患者の日和見感染症として発症し、時に肺癌様の画像を呈する。異所性ACTH症候群(EAS)は細胞性免疫を抑制し、その原因疾患は小細胞肺癌(SCLC)が多い。

【症例】52歳女性。10年前に嗅神経芽細胞腫(ONB)と診断、治療され、残存病変を経過観察していた。進行する下肢のしびれで当院を受診し、コルチゾール・ACTH高値と臨床症状からクッシング症候群が疑われ精査の方針となった。1カ月後、吸気時の左胸痛を主訴に救急外来を受診した。胸部CTで左下葉浸潤影と新規の右中葉肺結節を認めた。ProGRPが著明高値であり、小細胞肺癌(SCLC)に伴う異所性ACTH症候群(EAS)と考えた。しかし、気管支鏡検査では悪性所見を認めず、気管支肺胞洗浄液から*Nocardia cyriacigeorgica*が検出された。ST合剤により肺病変は著明に改善した。ソマトスタチン受容体シンチグラフィーではONB病変に一致して強い集積を認めた。10年前のONB切除検体ではACTHの免疫染色が陰性であったことから、経過観察中にONBがACTH産生腫瘍へ形質転換したことによりEASを発症したと考えられた。

【考察】ノカルジア肺炎は、細胞性免疫不全患者の日和見感染症として発症し、時に肺癌様の画像を呈する。EASは細胞性免疫を抑制し、その原因疾患はSCLCが多い。ONBは一般的にホルモンを産生しないが、本症例のように形質転換によりACTHを産生しうる。EASに合併する肺病変は肺癌とともにノカルジア症を含む日和見感染症の鑑別が重要である。

O1-030. 取下げ

O1-031. 取下げ

O1-032. 取下げ

O1-033. 取下げ

O1-034. 取下げ

O1-035. 健常人に発症した市中型 *Acinetobacter* 肺炎の1例

大分市医師会立アルメイダ病院総合診療科¹⁾、大分大学医学部附属病院総合内科・総合診療科²⁾

西水 翔子¹⁾ 塩田 星児¹⁾ 宮 英士²⁾

【症例】56歳女性 主訴：発熱、現病歴：X-6日に37.9℃と咽頭痛、湿性咳嗽があり、前医でCAMを処方されたが、39度台の発熱が持続し、X日に肺炎が疑われ、加療目的に当科入院した。既往歴：小児喘息、肺炎（3回）、生活歴：喫煙歴なし、海外渡航歴・ベットの飼育歴なし、入院時現症：意識清明、血圧136/78mmHg、脈拍105/分、呼吸数26/分、SpO₂ 97% (room air)、体温37.4℃、右胸部にcoarse crackleあり、心雑音なし。入院時検査所見：白血球数9,750/μL、CRP 14.37mg/dL。胸部X線検査で右下肺野に浸潤影を、胸部単純CT検査では右中葉に無気肺を認め、右下葉に浸潤影、すりガラス影を認めた。入院後経過：A-DROP 0点のCAPと診断し、CTRX 2g/dayで加療を開始した。その後も38度台の発熱と全身倦怠感、湿性咳嗽は続いた。喀痰培養から *Acinetobacter baumannii* が検出された。起病菌と判断してLVFX 500mg/dayに変更した。その後は徐々に解熱し、全身倦怠感も改善した。入院14日目には白血球数3,850/μL、CRP 0.43mg/dLと改善し、症状も安定した。抗菌薬加療は計14日間で終了し、入院15日目に自宅退院した。

【考察】本症例は生来健康な成人女性が市中型 *A. baumannii* 肺炎を発症した非常に稀な症例である。また、市中型 *A. baumannii* 肺炎は重症化することが多いが、本症例では全身倦怠感や発熱が持続するものの、呼吸状態は安定しており、軽症の経過となった。我々が調べた範囲では本邦における市中型 *A. baumannii* 肺炎で基礎疾患もなく軽症で治癒した報告例はなかった。今後、気候変動により本邦でも *A. baumannii* の市中感染は増える可能性があり、軽症の症例で症状改善に乏しい場合でグラム陰性桿菌を認めた場合は *A. baumannii* 市中肺炎を鑑別に入れる必要がある。

(非学会員共同研究者：鴛海太郎、高倉 健)

O1-036. 取下げ

O1-037. 取下げ

O1-038. 原発性肺癌における潜在性結核感染症スクリーニングの意義

横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター¹⁾、横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学²⁾

神巻 千聡¹⁾ 小林 信明²⁾ 増本 菜美²⁾

平馬 暢之¹⁾ 牛尾 良太¹⁾ 寺西 周平²⁾

渡邊 弘樹²⁾ 山本 昌樹¹⁾ 工藤 誠¹⁾

金子 猛²⁾

【目的】高齢化社会の進展に伴い、癌患者の結核再燃リスクの増加が懸念される中で、癌の化学療法に用いられる免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 使用後に結核を発症した症例が報告された。ICIは肺癌治療における重要な薬剤であり、本剤の開始前における肺癌患者の潜在結核感染症 (LTBI) 診療の必要性について検討する。

【方法】2017年11月からの2年間に横浜市立大学附属市民総合医療センターで肺癌と診断された症例、横浜市立大学附属病院にて肺癌に対してICI投与がされた症例で、経過中にT-SPOT.TBが検査された症例対象とした。診療録より、患者背景、検査結果、経過中の結核発症等について後方視的に検討した。Interferon-gamma release assay (IGRA) としてT-SPOT.TBを使用し、陽性例をLTBIと判断した。一般集団として既報の自施設における全体のT-SPOT結果を用いて、統計学的に検討を行った。

【結果】登録した336例のT-SPOTの結果は、陽性/判定保留/陰性=40例 (12%) /15例 (4%) /278例 (83%)であった。既報の一般集団と比較して陽性率に差を認めなかった。148例が化学療法による治療を受け、そのうちICIの投与が行われた症例は65例であった。LTBIに対する治療を行った症例はなく、また、結核を発病した症例も認めなかった。

【結論】肺癌症例におけるLTBIの有病率は一般と比して高くなく、LTBIから活動性結核を来した肺癌症例は認めなかった。今後のICI使用に際して、LTBIの診断、治療の必要性についてはさらなる検討が必要である。

O1-039. 抗酸菌症診断におけるインターフェロンγ遊離試験 (IGRA) の臨床的意義

金沢医科大学臨床感染症学¹⁾、金沢医科大学病院薬剤部²⁾、同 中央臨床検査部³⁾、同 抗菌薬適正使用支援チーム⁴⁾

飯沼 由嗣¹⁾³⁾⁴⁾ 多賀 允俊²⁾⁴⁾

西田 祥啓²⁾⁴⁾ 村 竜輝³⁾

【目的】抗酸菌症診断におけるインターフェロンγ遊離試験 (IGRA) の意義について評価解析する。

【方法】金沢医科大学病院において2017年1月～2019年8月の間に、喀痰等臨床検体から抗酸菌が培養または核酸増幅検査で検出された症例で、IGRA (T-SPOT.TB、以下T-SPOT) が実施されている症例。抗酸菌陽性患者におけるT-SPOTの診断性能および乖離例の検討を行った。

【結果】対象患者は、138例。検出菌は、*Mycobacterium tu-*

berculosis (MTB) (n=7), *Mycobacterium complex* (n=83), *Mycobacterium gordonae* (n=7), *Mycobacterium abscessus* (n=4), その他 (n=6), 同定不能非結核性抗酸菌 (NTM) (n=31) であった。MTB 検出 7 例中 6 例は T-SPOT 陽性, 1 例は判定保留であった。MTB 以外検出 131 例中, T-SPOT 陽性 17 例, 判定保留 1 例, 陰性 113 例となった。判定保留を陽性とした場合, 活動性結核診断における T-SPOT の感度は 100%, 特異度は 86%, 陽性予測率は 28%, 陰性予測率は 100% となった。NTM 陽性 T-SPOT 陽性 17 例の平均年齢は 78 才と高齢であり, このうち *M. gordonae* 検出 3 例, 陳旧性肺結核は 5 例 (うち 1 例 *M. gordonae* 検出), その他 10 例は LTBI と推測された。

【結論】抗酸菌症が疑われる症例において, T-SPOT の陰性結果は, 活動性結核の除外に有用と考えられる。一方, 陽性例では活動性結核の他に *M. gordonae* 感染症や LTBI の可能性もあり, 特に高齢者における陽性時の判定には精査および慎重な経過観察が必要と考えられた。

O1-040. 取下げ

O1-041. サルコイドーシスとの鑑別に難渋した粟粒結核の 1 例

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター総合内科

林 雅, 濱田 博史

【症例】44 歳, フィリピン人女性。X-4 日前に左下腹部痛が出現し, X-2 日に近医を受診した。同日, 精査目的のため他院を受診し, 骨盤内炎症性疾患 (PID) 疑いのためレボフロキサシン内服加療となった。X 日から発熱, 両下腿痛が出現したため, 再度近医を受診した。血液検査で炎症反応高値を認めたため, 当院紹介となった。明らかな熱源は同定できず, 熱源精査のため入院となった。X+4 日に両足底, 両手掌に紅色丘疹が多数出現し, 同日皮膚生検を行った。生検結果からは結節性紅斑と診断された。X+12 日に造影 CT 検査で縦隔のリンパ節腫脹を認めたため, X+14 日に気管支鏡下針生検 (TBNA) を施行した。病理結果から肉芽腫病変を認めたが, Ziehl-Neelsen 染色は陰性だった。X+17 日に眼底に混濁, 白斑所見および強膜炎を認め, 両足関節炎所見もあったことからサルコイドーシスが疑われた。ツベルクリン反応陰性, インターフェロン γ 遊離試験 (T-SPOT 検査およびクオンティフェロン検査) 判定不能の結果となった。X+28 日に心窩部痛が出現し, CT で新規に両肺の粒状影を認めた。結核の除外はできなかったため, 暫定的に X+29 日より抗結核薬を開始した。X+30 日に血液検査で肝障害, 黄疸の悪化を認めたため, サルコイドーシスの治療に準じてステロイド加療併用開始した。X+5 日での血清 ACE 値は正常だったが, X+31 日再検で上昇していた。また, 抗結核薬開始直前での T-SPOT 検査は陰性だった。X+39 日に TBNA 検体の抗酸菌培養から結核菌を同定されたため, サルコイドーシスは否定的と考えた。その後ステロイドは漸減終了となり,

X+28 日の喀痰培養からも結核菌が同定されたため粟粒結核と診断された。

【考察】粟粒結核における T-SPOT 検査偽陰性は 13.1% と報告はあるが, 偽陰性となりうる背景因子は認めず, サルコイドーシスと類似する多彩な症状を呈したことより診断に苦慮した。

O1-042. 当院で経験した稀な結核症の 4 例

松山赤十字病院呼吸器内科

牧野 英記, 兼定 晴香, 甲田 拓之

【症例 1】59 才男性。尋常性乾癬に対し, 抗 TNF- α 製剤投与中であった。手指に皮膚硬結が出現した。皮膚生検では肉芽腫や抗酸菌はなかったが, 肉眼所見と QFT 陽転化から臨床的に皮膚結核と診断され 3 剤加療開始された。その後皮膚所見の悪化があり再検したところ, 抗酸菌蛍光染色 1+ (G4 号相当), TB-TRC 陽性と判明し, 皮膚結核と診断された。

【症例 2】65 才女性。肉眼的血尿にて泌尿器科へ紹介。膀胱鏡検査で悪性細胞や抗酸菌は検出されなかったが肉芽腫性病変を有していた。尿抗酸菌蛍光染色 1+ (G4 号相当), TB-TRC 陽性で膀胱結核と診断された。肺尖部に陳旧性胸膜炎の所見あり。QFT 陽性。

【症例 3】62 才男性。胃陥凹性病変の生検から肉芽腫および抗酸菌染色陽性の菌体が検出された。再検の胃粘膜生検培養で TB-TRC 陽性となり胃結核と診断された。QFT 陽性。

【症例 4】80 才女性。末期腎不全 (透析中), 糖尿病, 認知症, 寝たきりであった。MSSA 敗血症で加療中に, CT で子宮留膿腫を指摘された。子宮内容物の抗酸菌蛍光染色 2+ (G5 号相当), TB-TRC 陽性。結核性子宮留膿腫と診断された。IGRA 未検査。全症例で肺病変の合併はなかった。

【考察】結核症は肺結核の頻度が多いが, 全身臓器への播種を来しうる。その症状は多彩であり, 非特異的な症状しか呈さないことも多く, 疑わないと診断ができない。稀な結核の診断においては, 肉芽腫や IGRA が診断の一助となる。

(非学会員共同研究者: 田口禎浩, 梶原浩太郎, 兼松貴則)

O1-043. 取下げ

O1-044. 先行する基礎疾患により Performance status が悪化した高齢者の結核の治療と予後の検討

大分医療センター呼吸器内科¹⁾, 国立病院機構東京病院臨床研究部²⁾, 同 呼吸器センター³⁾

城 幸督¹⁾ 鈴木 真穂²⁾ 鈴木 純子³⁾

川島 正裕³⁾ 永井 英明²⁾³⁾

【背景】2019 年の結核登録率は 11.5/10 万人対と近年は減少傾向が持続している。一方で 90 歳以上の超高齢患者が増加している。高齢者結核の問題点は結核診断時に基礎疾患の影響で Performance status (PS) が悪く, 標準治療の経口投与が困難となることである。そのような場合他にどのような治療選択をするかという明確な基準はない。基

礎疾患により PS が悪化した高齢結核患者の治療及び転帰を後方視的に検討し、治療方針を決定する因子を明らかにする。

【方法】2015 年 4 月から 2017 年 3 月までに国立病院機構東京病院に結核の診断で入院となった 65 歳以上の高齢者の中で基礎疾患により日常生活自立度が B または C と判定された 121 名の患者を対象とした。121 名を結核治療導入時の薬剤投与経路毎（経口、経腸、経静脈）に分類し、その背景や予後を検討した。

【結果】治療内容は経口経腸ともに HRE が最多であった。経静脈的投与は HLS が 24 名、HL2 名、LS1 名であった。経口投与群は 79 名で 28 名（35.4%）が死亡退院した。経腸投与群は 15 名で 6 名（40.0%）が死亡退院、経静脈的投与群は 27 名で 22 名（81.5%）が死亡退院した。

PS 不良、呼吸不全や合併症を伴う患者の割合が多い経静脈的投与群の予後は不良で平均生存期間は 21 日であった。他の 2 群と有意差を認めた。経口—経静脈 $p < 0.01$ 、経腸—経静脈 $p = 0.0123$ 。経静脈的投与群の中で治療成功したのは途中から標準治療の経口投与へ移行した 2 名であった。

【結論】PS 不良患者の中でも合併症の影響で導入を余儀なくされる経静脈的治療の適応患者の予後は特に厳しい。その患者背景と治療の長期化を鑑みると経静脈的治療の役割は単独で治療成功を目指すものではなく、可逆的な合併症を克服し、標準治療へ移行するまでの代替療法と考えるのが適切である。不可逆的な状態で経静脈的治療から離脱できない状況では患者の予後を考慮し、積極的な治療ではなく緩和治療へ移行していくことも考慮されてよいと考えられた。

O1-045. 当院における 4 年間の *Mycobacterium avium* complex (MAC) を除く非結核性抗酸菌の検討

磐田市立総合病院呼吸器内科

右藤 智啓, 村野 萌子, 中井 省吾

佐藤 潤, 妹川 史郎

【背景と目的】近年非結核性抗酸菌症が増加傾向にあるといわれているが、当院でも同様の傾向がみられる。当院における MAC を除く非結核性抗酸菌の検出例に関して検討した。

【方法】2015 年 4 月から 2019 年 3 月までに当院で施行した細菌培養検査から MAC を除く非結核性抗酸菌が検出された症例に関して後方視的に診療録をもとに検討した。

【結果】4 年間で検出された MAC を除く非結核性抗酸菌は 59 例で、男性 34 例、女性 15 例で、年齢中央値は 78 歳であった。年度毎に検出された全抗酸菌に占める割合は 3.8% から 15.4% と経時的に上昇していた。菌種は *Mycobacterium abscessus* と *Mycobacterium goodii* がそれぞれ 11 例（19%）と最多で、次いで *Mycobacterium kansasii* が 8 例（14%）であった。気道からの検体が 57 例（97%）で、複数回検出または気管支洗浄液で培養されたものは 20 例（35%）であった。滑膜、関節液からの培養

が 1 例ずつみられた。治療導入されたのは 12 例（20%）で *M. abscessus* が 6 例と最も多かった。滑膜、関節液から検出された症例はいずれも治療されていた（*Mycobacterium malmonense*, *Mycobacterium szulgai*）。

【結論】気道検体から検出された *M. abscessus* や骨、軟部組織から検出された抗酸菌は治療に至る症例が多いが、偶発的に検出された症例も多い。臨床的に有意菌であるか判断し、治療適応を検討する必要がある。

O1-046. 肺 *Non-tuberculous mycobacteria* 症診断におけるブラシ擦過の有用性の検討

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）¹⁾、同 びまん性肺疾患研究先端統合講座²⁾

ト部 尚久¹⁾ 坂本 晋¹⁾ 三好 嗣臣¹⁾

磯部 和順¹⁾ 本間 栄²⁾ 岸 一馬¹⁾

【目的】肺 *Non-tuberculous mycobacteria* 症（肺 NTM 症）の診断のための気管支鏡検査によるブラシ擦過の有用性を検討する。

【対象と方法】2017 年 12 月から 2019 年 7 月の間に臨床的に肺 NTM 症が疑われ、気管支鏡検査を行った 55 症例（年齢 67.7 ± 9.9 歳、男/女 = 9/46）を対象とした。検査は、病変が最も多く存在する領域に、1：生食 20mL で洗浄（Pre 検体）、2：同部位でブラシ擦過を 10 秒程度行った後、生食 20mL で再度洗浄した（Post 検体）。ブラシ擦過の前後の気管支洗浄液を別々に培養し、NTM の培養陽性率を比較した。

【結果】気管支洗浄液検体から NTM を検出した症例は 31 例（56.4%）[*Mycobacterium avium* 23 例/*Mycobacterium intracellulare* 5 例/*Mycobacterium abscessus* 2 例/*Mycobacterium goodii* 1 例] であった。Pre 検体陽性症例は 29 例（52.7%）/Post 検体陽性症例は 22 例（40%）であった。Post 検体のみ陽性症例は 2 例（3.6%）であった。ブラシ擦過を追加することで、止血剤使用を必要とする出血を 3 例（5.5%）で認めた。

【結論】ブラシ擦過を追加することで肺 NTM 症の培養陽性率は 3.6% 上昇した。

（非学会員共同研究者：清水宏繁）

O1-047. 肺 *Mycobacterium abscessus* 症の治療成績

福岡大学病院呼吸器内科

藤田 昌樹, 温 麟太郎, 中尾 明

串間 尚子, 松本 武格

【目的】*Mycobacterium abscessus* は非結核性抗酸菌症では症例は少ないが、進行性であり治療に難渋する。今回、肺 *M. abscessus* 症 5 症例を経験したので報告する。

【方法】2011 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日まで当科に入院し治療を行った肺 *M. abscessus* 症 5 症例を後ろ向きに検討した。肺 *M. abscessus* 症の診断は日本結核病学会の診断基準に則った。

【結果】年齢の中央値は 78 歳、全例女性であった。治療は導入療法として、IPM/CS+AMK+CAM を 1 カ月投与しているが、全例とも一時臨床症状、画像とも改善が得られ

た。しかし喀痰陰性化は得られていない。維持療法としてはCAM単剤療法を行った3例中2例が増悪していた。CAM+RFP+STFX, CAM+STFXを使用した2症例では病態は安定したが、喀痰陰性化は得られていない。病状の進行のため、クロファミジン追加投与を2症例へ行ったが、改善は認められなかった。トブラマイシン追加吸入を行った2例では、1例は奏効したが、もう1例は有害事象(咳嗽)のため、病状の進行は抑えるまで投与できなかった。

【結論】当院で経験した肺 *M. abscessus* 症の治療では5例中3例で安定化が得られた。当院でも治療に難渋している事が明らかになった。

O1-048. 取下げ

O1-049. 取下げ

O1-050. 免疫抑制剤投与中に発症した非結核性抗酸菌症の検討

川崎医科大学呼吸器内科

小橋 吉博, 田中 仁美, 八十川直哉
阿部 公亮, 吉岡 大介, 加藤 茂樹
小賀 徹

【目的】免疫抑制剤投与中に非結核性抗酸菌症を発症する症例に遭遇することが多いため、こうした症例の臨床像を検討した。【対象と方法】対象は、過去11年間に当院で診断しえた肺非結核性抗酸菌症310例の中で基礎疾患に対して、免疫抑制剤投与中に非結核性抗酸菌症を発症した34例とした。これらの症例に臨床的検討を行った。

【結果】対象34例の平均年齢は70.6歳、男性16例、女性18例であった。基礎疾患の内訳では慢性関節リウマチが17例と最も多くみられていた。投与されていた免疫抑制剤としては、副腎皮質ステロイド薬が32例、生物学的製剤は8例であった。発見動機は経過観察中における画像の異常所見が多く、診断は喀痰で多くなされていた。検査所見では、MACが原因菌であった29例中16例(55%)でMAC抗体価が陽性と低率であった。原因菌は *Mycobacterium avium* 15例、*Mycobacterium intracellulare* 14例が大半を占めていた。画像所見は、病変が両側で片側肺に収まる症例が多く、病型として結節・気管支拡張型が多くみられていた。治療は27例(79%)に施行され、24例にはCAMを含む多剤併用療法が行われていた。しかし、治療が完遂できたのは21例で有効はうち9例(43%)と不良であった。転帰は、経過が追えた症例のうち12例が他の感染症や基礎疾患の増悪等により死亡していた。

【考察】今回の検討で、検査所見や画像所見も非典型的なパターンを呈する症例も多いことから、臨床検体に対する抗酸菌検査を積極的に行い、早期に診断、治療を導入していくことが重要と思われる。

(非学会員共同研究者：頼住 昇, 黒瀬 浩史)

O1-051. 入院加療を要した小児のライノウイルス感染症40例の臨床的特徴の検討

公立昭和病院小児科¹⁾, 栄研化学株式会社応用技

術研究所²⁾, 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター³⁾

大場 邦弘¹⁾ 仙波 晶平²⁾ 影山 努³⁾

【目的】近年、ライノウイルス(HRV)が細気管支炎や肺炎の原因となる可能性が指摘されている。そこで、新規迅速遺伝子検査を用いて当院でHRVを同定した小児入院例の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】2016年3月～2019年9月に、栄研化学が開発した複数の呼吸器感染ウイルスを30分以内に同時検出できるMultiplex LAMP法で同定され入院加療した小児RV感染症40例を対象に、性別・年齢・早産既往・基礎疾患・sick contact・入院病日・入院理由・呼吸器診断名・胸部聴診所見・入院時白血球数と分画・CRP値・発熱期間・酸素投与日数・人工呼吸器管理について後方視的に検討した。

【結果】HRV単独検出群22例(年齢中央値:生後4.5カ月)、重複検出群(RSV・HBoV・hMPV・HAdV)18例(年齢中央値:生後8カ月)であった。呼吸障害以外の理由(上気道炎+哺乳不良など)での入院例が重複群よりも単独群で有意に多く、早産既往・下気道炎・酸素投与日数は単独群よりも重複群で有意に多かった。人工呼吸器管理は単独群2例(共に基礎疾患あり)、重複群4例(基礎疾患なし3例全てRSV、基礎疾患あり1例hMPV+HAdV)であった。喉頭気管分離術を受けている症例の気管吸引液からHRVを単独検出した。

【考察】小児ではHRV感染が下気道炎を引き起こし、入院加療を要する症例が存在することが明らかとなった。重複感染例では治療期間が長くなり、特にRSVとの重複では一部の症例で重症化する可能性が考えられた。予後予測のためにHRVを診断する意義は大きい。

O1-052. 取下げ

O1-053. 成人ヒトボカウイルス関連肺炎の2例

坂総合病院呼吸器内科¹⁾, 仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター²⁾, 東北大学医学系研究科災害国際研究所災害感染症学分野³⁾

矢島 剛洋¹⁾²⁾³⁾ 佐藤 幸佑¹⁾ 神宮 大輔¹⁾
生方 智¹⁾ 庄司 淳¹⁾ 高橋 洋¹⁾
西村 秀一²⁾ 児玉 栄一³⁾

【緒言】鼻咽頭拭い液におけるヒトボカウイルスPCRが陽性となり、その他の起炎菌およびウイルスが確認されなかった成人肺炎の2例を経験した。

【症例1】83歳男性、塵肺、慢性呼吸不全2型のため往診管理中。小児接触歴なし。5月より咽頭痛、湿性咳嗽があり、両側肺炎で入院した。初診時から体温正常であった。喀痰はGeckler 5群であったが貪食像はなく、口腔内常在菌のみ分離された。胸部CTでは、両肺に浸潤影と粒状影が散在し、気管支壁肥厚も認められた。同意を得て初診日に鼻咽頭拭い液を採取し、各種病原体を積極的に検索したが、ヒトボカウイルスPCRのみ陽性であった。第13病日に退院した。

【症例2】72歳男性、呼吸器疾患の既往なし。小児接触歴

なし。12月より微熱、湿性咳嗽があり、右肺炎で入院した。微熱が5日間継続したが、呼吸不全は認められなかった。喀痰はGeckler 4群であったが、有意な起炎菌は分離されなかった。胸部CTでは、右上中葉に浸潤影と粒状影が混在し、右下葉気管支壁肥厚も見られた。第12病日に退院した。

【考察】ヒトボカウイルスは、2005年にスウェーデンで初めて発見されたパルボウイルス科ボカウイルス属に属するDNAウイルスである。世界中に広く分布し、大半が5歳までに初感染する。北海道の小児下気道感染症症例における検出率は5.7%と報告されており、1~7月にかけて多いという季節性が認められる。また、成人急性下気道感染症におけるヒトボカウイルス検出率は0.7%と報告されている。冬から春にかけて多く見られ、他のウイルスとの混合感染率が5割を占める。CT所見は、浸潤影やすりガラス様陰影、気管支壁肥厚、リンパ節腫大など多彩である。予後良好であるが、基礎疾患を有する症例や免疫不全例では重症化、死亡例も報告されているため注意すべきである。

O1-054. 取下げ

O1-055. 取下げ

O1-056. 肺炎マイコプラズマの流行が小児肺炎の入院医療に与える影響

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野²⁾

矢幅 美鈴¹⁾ 山岸 一貴¹⁾ 高柳 晋¹⁾

谷口 俊文¹⁾ 石和田稔彦²⁾ 猪狩 英俊¹⁾

【背景】2011-2012年マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの流行が入院医療機関に与える影響については十分分析されていない。

【目的】小児の入院加療を要する肺炎患者に肺炎マイコプラズマの流行が与えた影響をナショナルデータベース(NDB)を用いて検討する。【方法】2011-2014年のNDBサンプリングデータ(毎年10月の入院患者の10%のランダムサンプリングデータ)を使用した。このうち40070, 40080, 40081, 40090のDPCコードの登録があり、入院当日または翌日に抗菌薬を開始している患者を抽出した。これを2011-2012年(流行期)及び2013-2014年(非流行期)の2群に分けて検討した。

【結果】患者数に関しては流行期は非流行期の1.6倍であり、特に7歳以降では増加が著しかった(7歳:2.5倍, 8歳:3.2倍, 9歳:4.1倍, 10-14歳:3.5倍)。治癒までの期間は変わらなかった(流行期:5.91日, 非流行期:5.98日, $p=0.27$)。抗菌薬の選択についてマクロライド、テトラサイクリン、キノロンの使用割合を調べたところ、流行期は非流行期と比較しテトラサイクリンの使用割合が多かった(流行期:27.4%, 非流行期:11.9%)。この傾向は、5歳未満ではあまり目立たないが、6歳以上で顕著であった(6~9歳, 流行期:43.4%, 非流行期:26%, 10-14歳, 流行期:68.1%, 非流行期:47.4%)。

【結論】2011-2012年のマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの流行は主に就学児の入院患者数を増加させた。また抗菌薬ではテトラサイクリンの使用割合を増加させたが、その傾向は特に就学児以降で目立った。

O1-057. 取下げ

O1-058. 取下げ

O1-059. 取下げ

O1-060. Google Cloud Platform サービスにある Deep learning を用いた喀痰グラム染色像の画像認識モデル作成の試み

県立広島病院

谷口 智宏

【目的】Google Cloud Platform サービスにある画像認識アプリ(AutoML Vision)を用いて、喀痰グラム染色像の起炎菌を推定できるかを明らかにする。

【方法】当科に肺炎で入院した患者の中から、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、*Moraxella catarrhalis* が喀痰培養で検出された症例を選択した。診療で既に撮影してあった喀痰グラム染色写真と、保存してあったスライドを用いて新たにデジタルカメラで撮影した写真の中から、典型的なグラム染色像を1菌種につき100枚ずつ選択し、Google Cloud Platform サービスにあるAutoML Visionにアップロードした。教師あり学習によるDeep learningで画像認識モデルを作成し、その性能を評価した。

【結果】肺炎球菌(N=100)、インフルエンザ桿菌(N=100)、*Moraxella* (N=100)をAutoML Visionでモデルを作成した。陽性的中率(Precision)と感度(Recall)をプロットしたPR曲線の局面下面積(AUC)98.2%で、感度88.4%、陽性的中率95.8%であった。菌種別の感度と陽性的中率は、肺炎球菌で83.3%と100%、インフルエンザ桿菌で100%と100%、*Moraxella*で83.3%と83.3%であった。

【結論】喀痰グラム染色における典型的な起炎菌3種類を、1菌種につき100枚選択してDeep learningさせるだけで、高い識別力を持つモデルとなった。菌種と写真の枚数をさらに増やせば、汎用性の高い画像認識モデルを構築できる可能性がある。

O1-061. 取下げ

O1-062. 誤嚥性肺炎患者における肺炎再発熱のリスク因子

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学¹⁾、小野市民病院内科²⁾

濱尾 信叔¹⁾ 伊藤 功朗¹⁾²⁾ 小西 聡史¹⁾²⁾

白田 全弘¹⁾ 大井 一成¹⁾ 安友 佳朗²⁾

平井 豊博¹⁾

【背景】誤嚥性肺炎患者は再発熱を認めやすく、再発熱は入院期間の延長やADL低下を引き起こす。しかし誤嚥性肺炎再発熱のリスクについて、既報は散見されるが不十分な点が多かった。

【目的】今回、誤嚥性肺炎患者における肺炎再燃のリスク因子を明らかにするため検討を行った。

【方法】2002年6月～2012年12月に小野市民病院に誤嚥性肺炎で入院した患者を対象とした。誤嚥性肺炎の定義は、誤嚥リスクを1つ以上有する肺炎症例とした。再発熱の定義は、入院後37℃以下に解熱したのちに、再度37℃以上の発熱を認めた症例とした。

【結果】期間中に767人の誤嚥性肺炎患者が入院した。単変量解析では、年齢、施設入所、食道癌、寝たきり、胃管挿入、嘔吐後の肺炎発症、脈拍、白血球数、低Albが30日以内の再発熱と有意な相関を認めた ($p < 0.05$)。多変量解析では、年齢、食道癌、胃管挿入、低Alb血症が独立した30日以内再発熱のリスク因子となった ($p < 0.05$)。

【考察】年齢は既報でも肺炎再燃のリスク因子と報告されており今回の結果と矛盾しなかった。食道癌は13.00と高いオッズ比を示したが、7例中5例が術後症例であり、解剖学的変化が誤嚥の反復を引き起こしていると考えられた。今回示されたリスク因子をもつ患者では、誤嚥性肺炎を反復する可能性が高く、誤嚥予防が特に必要な患者因子と考えられた。

【結論】誤嚥性肺炎再燃のリスクとして、年齢、食道癌、胃管挿入、低Alb血症が有意な因子として示された。

(非学会員共同研究者：門脇誠三、田辺直也、月野光博)

O1-063. 取下げ

O2-001. 取下げ

O2-002. 取下げ

O2-003. Acquisition of antimicrobial-resistant variants in repeated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Kobe University Graduate School of Health Sciences Department of Biophysics¹⁾, Kobe University Hospital Department of Infection Control and Prevention²⁾, Kobe Tokiwa University Division of Health Science, Department of Medical Technology³⁾, Kobe Institute of Health Department of Infectious Diseases⁴⁾, Kobe University Hospital Department of Clinical Laboratory⁵⁾, Kobe University Graduate School of Health Sciences Department of Public Health⁶⁾, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine Division of Urology, Department of Organ Therapeutics⁷⁾

Kayo Osawa¹⁾²⁾³⁾ Noriko Nakanishi⁴⁾ Mari Kusuki²⁾⁵⁾

Katsumi Shigemura²⁾⁶⁾⁷⁾ Takayuki Miyara²⁾

【Objectives】*Pseudomonas aeruginosa*, responsible for serious nosocomial-acquired infections, possesses intrinsic antibiotic resistance mechanisms and commonly exhibits multidrug resistance. We report the evolving resistance profiles of strains isolated from the sputum of a patient being treated for repeated *P. aeruginosa* infections.

【Methods】Strains isolated from the patient were identified using a MALDI Biotyper and the minimal inhibitory

concentrations (MICs) of 6 antibiotics were determined using an E-test. These isolates were detected SNPs by Whole genome sequencing and performed the efflux pump expression by qRT-PCR.

【Results】A total of 41 core SNPs were detected among the six isolates obtained over a 2-month period. Among them, five SNPs detected were common mutations in three drug-resistant isolates. The expression levels of the *mexA* gene in the three isolates, harboring a mutated *mexR* gene and showing antimicrobial resistance, were found to be approximately 10-fold higher than that of one susceptible isolate without mutated *mexR* gene ($p < 0.05$).

【Conclusion】We revealed a key single nucleotide polymorphisms in the *mexR* gene

O2-004. 取下げ

O2-005. 取下げ

O2-006. Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

Keio University School of Medicine¹⁾, NIH/NIAID²⁾, Japan Society for the Promotion of Science³⁾, NTM/GWAS study group⁴⁾

Namkoong Ho¹⁾ NTM/GWAS study group researchers⁴⁾

【Rationale】Nontuberculous mycobacteria (NTM) is a chronic progressive lung disease caused by environmental mycobacteria. Although epidemiological data indicate potential genetic predisposition, its nature remains unclear.

【Objectives】We aimed to identify host susceptible genes for *Mycobacterium avium* complex (MAC), the most common NTM pathogen.

【Methods】This genome-wide association study (GWAS) was conducted in Japanese patients with pulmonary MAC and healthy controls, followed by genotyping of candidate single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in another Japanese cohort. For verification by Korean and European ancestry, we performed SNP genotyping.

【Results】The GWAS discovery set included 475 pulmonary MAC cases and 417 controls. Both GWAS and replication analysis of 591 pulmonary MAC cases and 718 controls revealed the strongest association with chromosome 16p21, particularly with rs109592 ($p = 1.64 \times 10^{-13}$, odds ratio = 0.54), which is in an intronic region of the calcineurin like EF-hand protein 2 (CHP2). Expression quantitative trait loci analysis demonstrated its association with lung CHP2 expression. CHP2 was expressed in the lung tissue in pulmonary MAC disease. This SNP was associated with the nodular bronchiectasis subtype. This SNP was also significantly associated with the disease in Korean ($p = 2.18 \times 10^{-12}$, odds ratio = 0.54) and Euro-

pean ($p = 5.12E-03$, odds ratio = 0.63) ancestry.

【Conclusions】 We identified rs109592 at the CHP2 locus as a susceptibility marker for pulmonary MAC disease.

O2-007. 取下げ

O2-008. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection due to *Mycobacterium goodii* in a breast cancer patient

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital¹⁾, Department of Infection Prevention and Control, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Cen²⁾, Department of Mycobacterium Reference and Research, The Research Institute of Tuberculosis, Anti-tuberculosis Association³⁾, Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital⁴⁾

Kudo Yuka¹⁾ Fukushima Kazuaki¹⁾ Horiuchi Masao²⁾

Mitarai Satoshi³⁾ Sekiya Noritaka^{2,4)}

【Case study】 A 65-year-old female with a history of breast cancer was admitted to our hospital for four weeks of persistent fever and non-productive cough. She had a central venous port catheter for chemotherapy. The computed tomography (CT) scan revealed multiple bilateral subpleural lung nodules. Blood and catheter tip cultures grew gram-positive, acid-fast bacilli within seven days of incubation. The findings of echocardiography and ophthalmology evaluation were unremarkable. The isolates were identified as *Mycobacterium goodii* by a reference laboratory. After initiating empiric therapy for imipenem, amikacin and clarithromycin, her fever subsided, and lung nodules decreased in size on the repeated CT scan four weeks after the treatment. Based on the antimicrobial susceptibilities, minocycline and levofloxacin were used orally after six weeks of initial therapy. She continued antimicrobials for twelve months without recurrence.

【Consideration】 *M. goodii* belongs to *Mycobacterium smegmatis* group recognized as a rare emerging pathogen in nosocomial infections. Device-related infections, such as surgical site infections, post-trauma and cardiac implantable electronic devices infection are one of the common manifestations of *M. goodii* infection. However, catheter-related bloodstream infection with septic pulmonary emboli is rare. In addition to surgical debridement and removal of contaminated material, adequate duration of antimicrobial therapy is essential. Antimicrobial susceptibility testing could be useful for optimizing the potentially complex treatment of *M. goodii* infections.

O2-009. 取下げ

O2-010. 取下げ

O2-011. 取下げ

O2-012. 取下げ

O2-013. 取下げ

O2-014. 取下げ

O2-015. 取下げ

O2-016. HIV感染者における発癌—当院18年間の固形腫瘍について—

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾, 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²⁾

林 阿英¹⁾ 古賀 道子²⁾ 池内 和彦¹⁾
菊地 正²⁾ 安達 英輔¹⁾ 堤 武也²⁾
四柳 宏^{1,2)}

【背景】 HIV感染者の高齢化に伴い予後を規定する大きな問題の1つに発癌がある。当院におけるHIV感染者の固形腫瘍およびその転帰について検討した。

【方法】 2002年1月から2019年9月までに当院外来を受診したHIV感染者を対象とし、診療録から後方視的に解析した。

【結果】 対象は876人（MSM 642人、血友病23人）、エイズ関連腫瘍を除く悪性腫瘍（境界型含）の発生は50例（多重腫瘍9人含）で、血液腫瘍10例（ホジキンリンパ腫5、白血病4、その他1）、固形腫瘍40例であった。内訳は、結腸直腸癌7、食道癌4、胃癌4、咽喉頭部癌4、肺癌4、前立腺癌4、肛門部癌3、膀胱癌2、卵巣精巣癌2、その他6であった。発生時期は、前期：2002～2010年9例（腫瘍死3例、33%）、後期：2011～2019年31例（腫瘍死9例、29%）であった。癌診断時の年齢中央値前期54歳、後期57歳、HIVウイルス抑制率（<50コピー/mL達成率）前期55.6%、後期96.6%であった。腫瘍死（12例）は肺癌3、咽喉頭部癌3、胃癌、食道癌2、結腸直腸癌1、その他3であり、結腸直腸癌は腫瘍死1例を除き、7例は後期に属し根治できた。

【考察】 近年、HIV感染者のウイルス抑制率上昇の中、非エイズ関連固形腫瘍の早期発見が重要である。

O2-017. 当院HIV感染者における胆石・腎結石の合併とその要因

奈良県立医科大学健康管理センター¹⁾, 奈良県立医科大学感染症センター²⁾, 南奈良総合医療センター感染症内科³⁾

古西 満^{1,2)} 宇野 健司^{2,3)} 菱矢 直邦^{2,3)}
小川 拓³⁾ 笠松 丈人³⁾ 古川龍太郎³⁾
奥田 菜緒³⁾ 西村 知子³⁾ 平位 暢康³⁾
今北菜津子³⁾ 福盛 達也³⁾ 笠原 敬³⁾

【目的】 HIV感染症の予後改善に伴ってHIV感染者の臨床経過は長期化し、その経過中にさまざまな合併症を認めることが指摘されている。これまでの臨床経験からHIV感染者では胆石・腎結石の合併率が高い印象があるが、わが国でのまとまった検討はまだ少ない。そこで、当院通院中

の HIV 感染者での胆石・腎結石の合併状況を検討する。

【方法】2014 年から 2018 年に腹部超音波検査を実施した HIV 感染者 105 名（年齢中央値 48 歳，男性 95 名・女性 10 名）を対象とした。胆石・腎結石の保有率を調査し，胆石・腎結石保有者と非保有者で臨床的特徴を比較し，合併要因を後方視的に評価した。

【結果】胆石は 18 名（17.1%），腎結石は 14 名（13.3%）に認めた。胆石保有者は高齢，抗 HIV 治療歴が長期で，アタザナビル（ATV）の使用率が高かった。また body mass index（BMI）が高く，高血圧・脂質異常症の合併が多かった。腎結石保有者は ATV の使用率が高く，糖尿病・高尿酸血症の合併が多かった。

【結論】人間ドックでの胆石保有率は 4.5～6.6%，腎結石保有率は 4.3～7.4% と報告されており，HIV 感染者の保有率は高いことが明らかになった。合併要因は ATV の使用だけではなく，生活習慣病も関連していた。今後は ATV が使用されることは少ないが，HIV 感染症の長期合併症に生活習慣病は重要であり，胆石・腎結石の合併にも注意を要することが示唆された。

O2-018. 取下げ

O2-019. エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩での HIV 曝露前予防国際共同試験プール解析：腎機能と服薬遵守の関連

ギリアド・サイエンシズ株式会社

平吹 悠介

【目的】エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩（FTC/TDF）による HIV 曝露前予防（PrEP）は，HIV-1 感染リスクを低減させるが，一部で腎関連の有害事象（AE）も報告されている。今回，PrEP の服薬遵守と腎安全性の関係を評価するため，国際共同試験のプール解析を実施した。

【方法】FTC/TDF による PrEP の 7 つの非盲検試験より，テノホビル二リン酸（TFV-DP）の乾燥血液スポット（DBS）分析結果を収集し，服薬遵守状況を評価した。DBS に基づく服薬遵守状況別の腎関連 AE 発現率をポアソン回帰分析により算出した。

【結果】FTC/TDF による PrEP を受けた 2,823 例の 99% は男性間性交渉者（MSM）であった。PrEP 投与期間中央値は 8.4 ヶ月であった。計 157 例（5.6%）において PrEP 開始後 1 年以内に腎関連 AE が報告され，腎関連 AE の 100 患者・年あたりの発現率 [IR, 95% 信頼区間 (CI)] は全体で 1.90 (1.15～3.15) であり，週あたりの服用錠剤数が 2 錠未満，2～3 錠及び 4 錠以上の被験者でそれぞれ 0.60 (0.26～1.40)，1.58 (0.75～3.30) 及び 3.90 (2.24～6.76) であった。

【結論】MSM における FTC/TDF による PrEP について，今回の解析により，服薬遵守が良好な被験者は腎関連 AE 又はクレアチニン上昇が生じやすいことが示された。この結果より，FTC/TDF による PrEP 施行中は腎機能評価を行うことが重要と考えられる。

（非学会員共同研究者：Li Tao, Scott McCallister, Lindsey Smith, Robertino Mera, David Magnuson）

O2-020. 抗 HIV 薬レジメンの forgiveness：様々な服薬遵守状況を模擬した *in vitro* viral breakthrough 試験における 2 剤併用と 3 剤併用の比較

ギリアド・サイエンシズ株式会社メディカルアフェアーズ統括部

原田 圭輔

【目的】現在のガイドラインでは主にインテグラーゼ阻害薬（INSTI）1 剤と核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）2 剤の 3 剤併用療法が推奨される一方で，最近の臨床試験では 2 剤療法（INSTI と NRTI 各 1 剤）の有効性が報告された。本試験は，3 剤併用と 2 剤併用の regimen forgiveness（服薬遵守不良な場合の寛容度）を比較するため，様々な服薬遵守状況を模擬した *in vitro* 試験で viral breakthrough（VB）及び耐性発現の有無を評価した。加えて，minority な既存耐性変異が与える影響についても評価した。

【方法】MT-2 細胞に野生型 HIV-1（IIIb）又は低レベル（0～4%）の M184V を有する HIV-1（xxLAI）感染させ，bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide（BIC + FTC + TAF）又は dolutegravir + lamivudine（DTG + 3TC）処置下で 5 週間培養し，細胞変性効果を指標として VB の有無を観察した。薬物濃度は臨床トラフ濃度（Cmin）又は 1～3 回連続の服薬忘れを模擬した Cmin（Cmin-1～3 dose）で一定に維持した。出現した HIV 耐性変異は遺伝子解析した。

【結果】野生型 HIV-1 感染において，BIC + FTC + TAF 処置下では Cmin 及び Cmin-2 dose で VB は認められなかったが，DTG + 3TC 処置下では Cmin で 9/48 well，Cmin-2 dose で 47/48 well の VB が認められた。VB 発生時の HIV-1 配列には INSTI 及び NRTI に対する耐性変異が確認された。また，低レベルの M184V を有する HIV-1 感染において，BIC + FTC + TAF 処置下では VB は認められなかったが，DTG + 3TC 処置下では VB 及び高レベルの M184V が認められ，INSTI 耐性変異が確認された well も認められた。

【結論】*In vitro* 試験ではあるが，BIC/FTC/TAF 3 剤併用は DTG/3TC 2 剤併用と比較して長期的に HIV-1 複製及び耐性発現を抑制した。服薬遵守不良になりがちな実臨床では 3 剤併用が重要と考えられる。

（非学会員共同研究者：Andrew Mulato, Stephen Yant, Rima Acosta, Tomas Cihlar, Kirsten White）

O2-021. ドルテグラビル（DTG）+FTC（F）/TAF 又は +F/TDF から 3 成分配合単剤ビクテグラビル（B）/F/TAF への切替

ギリアド・サイエンシズ株式会社

中瀬 彩子

【目的】DTG+F/TAF 又は +F/TDF から B/F/TAF への切替による安全性と有効性を評価した。

【方法】本第 3 相二重盲検試験は，DTG+F/TAF 又は +F/

TDFにより HIV-1 RNA<50 c/mL (抑制状態) の患者を、B/F/TAF 投与群 (I 群) 又は DTG+F/TAF 投与群 (II 群) に無作為割付した。NRTI, NNRTI, PI への既存耐性又はその疑いがある患者は対象とし、INSTI への耐性を有する患者は除外した。主要評価項目は、48 週時点の HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL (非抑制状態) の被験者割合とした。非劣性はマージンを 4% とし、95% 信頼区間で評価した。安全性は AE 及び臨床検査値で評価した。

【結果】I 群 284 例、II 群 281 例中、24% が NRTI に対する耐性を有し、K65R 又は 3 種類以上の TAM が 5% に、M184V/I を含む変異が 14% にみられた。48 週時点の非抑制状態の被験者割合は I 群で 0.4%、II 群で 1.1% と非劣性であった。試験実施下での新たな耐性発現はなく、NRTI 耐性を有する被験者の何れにも、非抑制状態はみられなかった。AE は上咽頭炎や下痢、上気道感染が多く、各群の 2% が AE により治験薬投与を中止した。

【結論】NRTI 耐性変異の有無を問わず、48 週時点で両群共に高いウイルス抑制率がみられ、B/F/TAF への切替群は DTG+F/TAF 群に対し非劣性であった。

(非学会員共同研究者：Paul E. Sax, Jurgen Rockstroh, Anne F. Luetkemeyer, Yazdan Yasdanpanah, Hui Liu, Rima Acosta, Sean E. Collins, Diana Brainard, Hal Martin)

O2-022. 既存の核酸系逆転写酵素阻害剤耐性に対する抑制効果：B/F/TAF への切替え (4030 試験)

ギリアド・サイエンシズ株式会社

渡邊 泰子

【目的】ウイルス抑制下の HIV-1 患者 (565 例) を、DTG+F/TDF 又は DTG+F/TAF から B/F/TAF 又は DTG+F/TAF へ切替た第 III 相無作為化二重盲検試験において、FDA snap shot による 48 週時の結果を既存耐性変異別に解析した。NRTI, NNRTI, PI 耐性 (NRTI-R, NNRTI-R, PI-R) を有する患者を対象とし、INSTI 耐性 (INSTI-R) は除外した。

【方法】血漿中 HIV-1 RNA 遺伝子型及び proviral DNA 遺伝子型を解析し、NRTI-R を 3 群 (1 群：K65R/E/N 又はチミジンアナログ変異 (TAM) 3 種以上、2 群：その他 NRTI-R, 3 群：NRTI-R なし) に分類した。HIV-1 RNA 量 50 c/mL 未満へ抑制されなかった場合、耐性解析を行った。

【結果】過去の遺伝子型データがある患者は 50% (285/565), proviral DNA 遺伝子データがある患者は 69% (391/565) だった。NRTI-R が検出された患者は 25% (118/470) であり、1 群：5% (30/565), 2 群：19% (108/565) だった。M184V/I は 17% (81/565) で認められた。全群においてウイルス抑制が 48 週時まで継続された。耐性解析を実施した 3 例で治験薬に対する耐性は認めなかった。

【結論】NRTI-R を有する患者で、B/F/TAF 又は DTG+F/TAF への切替え後 48 週時までウイルス抑制された。両レジメンともウイルス学的失敗率は低く、治験薬に対する耐

性は認めなかった。

(非学会員共同研究者：Rima Acosta, Madeleine Willkom, Kristen Andreatta, Hui Liu, Ross Martin, Silvia Chang, Aiyappa Parvangada, Hal Martin, Sean Collins, Kirsten L. White)

O2-023. 抗 HIV 薬の 3 剤治療から 2 剤治療への変更例の検討

大阪市立総合医療センター感染症内科

小西 啓司, 中河 秀憲, 中川 裕太
福岡 里紗, 森田 諒, 山根 和彦
麻岡 大裕, 白野 倫徳, 後藤 哲志

【背景】HIV 感染症治療はキードラッグ 1 剤+バックボーン 2 剤を組み合わせた 3 剤併用治療 (3DR) が基本であるが、近年 2 剤レジメン (2DR) の有用性が報告されている。

【方法】大阪市立総合医療センター感染症内科で 2019 年 6 月以降に抗 HIV 薬を 3DR から 2DR へ変更した患者のうち 2020 年 6 月 30 日までに変更後の血液検査を施行した 18 歳以上の患者を対象に、2DR の抗ウイルス効果や副作用などを検討した。変更する条件としては HIV-RNA 量が直近 3 カ月以上 50 copies/mL 未満であること、HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性は除くとし、患者に説明の上同意が得られた症例を対象とした。HIV-RNA 量、CD4 陽性 T リンパ球数、HBV-DNA 量、血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量、シスタチン C、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、体重、HbA1c、骨型 ALP、TRACP-5b (骨吸収マーカー) について、変更前後で有意な差が見られるかを Wilcoxon signed-rank test を用いて検定を行なった。

【結果】対象は男性 11 例で、変更時の年齢中央値は 43 歳、CD4 陽性 T リンパ球数の中央値は 327 cells/ μ L、HIV-RNA はすべて検出感度未満であった。変更前の抗 HIV 薬は DTG+TAF/FTC が 5 例、ABC/3TC/DTG が 4 例、RAL+TAF/FTC が 2 例であり、変更後は DTG+3TC が 10 例、DTG+RPV が 1 例であった。2 剤変更後もウイルス学的失敗は 1 例も認めず、2DR 変更後の副作用の訴えはなかった。HIV 関連マーカー・腎臓・脂質代謝・糖尿病・骨代謝マーカーに有意な変化は認めなかった。

【考察】2DR に切り替えた後もウイルス学的失敗は認めず、2DR の抗ウイルス効果が従来の ART と比べて同等であるとする既報と合致し、日本人においても 2DR を問題なく導入できる可能性が示唆された。2DR は薬物相互作用が少なく、安全性、コスト面に優れており、3DR と比較して 2DR の方が腎臓、インスリン抵抗性、骨代謝、脂質へ良い影響を与えたとの報告もある。AIDS 発症例や高ウイルス量の症例の治療成績など不足しているデータが存在しているが、HBV 感染合併例やアドヒアランス不良患者を除いた適切な症例を選別すれば 2DR は良い治療薬の選択肢と考えられる。

O2-024. 治療開始後も意識障害が遷延した出血性病変を伴った HIV 感染者のトキソプラズマ脳炎

川崎市立川崎病院感染症内科¹⁾、慶應義塾大学医学部感染症学教室²⁾

細田 智弘¹⁾ 坂本 光男¹⁾ 三木田 馨²⁾

【緒言】出血性病変を伴うトキソプラズマ脳炎(Toxoplasma encephalitis: TE)の報告は少ない。HIV に合併する TE の多くは治療開始後 2 週間以内に臨床症状や画像所見の改善を認める。今回我々は、出血性病変を伴い、治療開始後も意識障害遷延し、CT 所見の改善が遅れた TE を経験したので報告する。

【症例】ブラジルで出生して約 20 年前に来日した 47 歳男性。2 週間前に他者から手指の筋力低下を指摘された。入院前日に自宅で倒れているところを発見され、前医に救急搬送された。頭部 CT では右側脳室前角のリング状造影効果を伴った腫瘍と両側大脳皮質に複数の出血性病変、頭部 MRI ではこれらの病変以外に左視床や両側大脳皮質に複数の虚血性病変を認めた。HIV スクリーニング検査陽性が判明し当院に転院した。来院時、GCS E1V1M5 の意識障害を認めた。CD4 67/μL, HIV1-RNA 5.6×10^5 copies/mL。ピリメサミン・スルファジアジンで TE に対して経験的治療を開始した。後日血清トキソプラズマ IgG 陽性、髄液トキソプラズマ PCR 検査陽性から TE と診断した。意識障害や CT の出血性病変は治療 3 週目まで増悪し、4 週目以降に改善したが左片麻痺と右不全麻痺が残存した。治療 3 週目に CT で新たに出現した出血性病変は、入院時の MRI では虚血性変化として検出されていた。6 週間の TE の初期治療後に抗 HIV 薬を開始した。TE に対しては維持治療を継続し、治療 17 週目に退院した。考察：出血を伴う TE では、前病変である虚血性病変が遅れて出血した場合、治療開始後に CT 所見が悪化したようにみえることがある。上行性網様体賦活系に出血性病変を認める場合、通常の TE よりも意識障害の改善が遅れることがある。

【結語】出血性病変を伴う TE では、治療 2 週後の CT 所見の悪化や意識障害の遷延といった非典型的な経過を辿りうる。

(非学会員共同研究者：長崎弘和)

O2-025. HIV 合併頸部リンパ節結核の 2 例

東京医科大学病院臨床検査医学科

村松 崇、一木 昭人、近澤 悠志
備後 真登、関谷 綾子、横田 和久
四本美保子、萩原 剛、天野 景裕
木内 英

【症例 1】30 代女性。CD4 数 87/μL, HIV-RNA 1,100,000 コピー/mL。抗結核薬 4 剤による治療を開始し、症状は改善した。抗結核薬開始 25 日目に抗 HIV 両方 (TDF/FTC + RAL) を開始した。抗 HIV 療法を開始 1 週経過した頃より発熱と右頸部リンパ節腫脹が増悪し、免疫再構築症候群 (IRIS) と考え、プレドニゾン 0.5mg/kg/day も開始したが改善乏しく 1mg/kg/day に増量するもリンパ節は

自壊し排膿を認めた。治療は継続し CT 上リンパ節腫脹が改善したことを確認して 11 カ月で抗結核薬治療は終了とした。症状なく経過したが 9 年後に左頸部リンパ節腫脹を認め、排膿がみられ培養は陰性であった。

【症例 2】40 代男性。CD4 数 47/μL, HIV-RNA 140,000 コピー/mL。抗結核薬 4 剤 (HERZ) を開始した。治療開始後発熱が 1 週ほど持続したが、徐々に改善した。早期の抗 HIV 療法を検討したが、ご本人の強い希望により延期し、結核治療 86 日目に抗 HIV 療法 (TDF/FTC + DTG) を開始しリファンピシンはリファブチンに変更し合計 12 カ月で治療は終了した。5 年以上診療を継続しているが、IRIS は認めていない。

【考察】早期治療が推奨されている現在においても、結核合併の HIV 症例では免疫再構築症候群の懸念があり、治療方針について議論がある。各種報告から早期 ART による生命予後の改善が示され、結核合併例においても早期 ART が欧米のガイドラインでは推奨されている。今回の 2 症例とも比較的早期に ART を開始しており、生命予後は良好である。しかし免疫再構築症候群によるリンパ節腫脹と自壊による排膿は難治性の潰瘍となった。IRIS を早期に発見しステロイドを適切な時期に使用することや、症例によっては ART 開始時期も慎重に検討する必要性が示唆された。

O2-026. HIV 陽性、多発腹腔内リンパ節腫大を主訴に来院し、超音波内視鏡下穿刺吸引法にて確定診断し得た結核性リンパ節炎の一例

堺市立総合医療センター総合内科・感染症内科

村田 賢哉、小川 吉彦

【症例】32 年前から日本で生活している 57 歳フィリピン人女性。約半年前から疲労感を自覚しやすくなった。易疲労感は持続し、約 3 カ月前から 38 度台の発熱を伴うようになった。約 1 カ月前から上腹部痛も自覚。精査の結果、多発腹腔内リンパ節腫大を指摘された。血液検査で HIV スクリーニング陽性と判明し、双方の精査加療目的に入院となった。CD4 陽性 T 細胞 12 個/μL, HIV ウイルス 1.2×10^6 copies/mL。造影 CT 検査にて肺野に活動性病変を認めず、肝門部及び脾頭部周囲に内部低吸収な腫大リンパ節を認め、他にも腹腔内腫大リンパ節の散在を認めた。第 3 病日超音波内視鏡下穿刺吸引法 (以下、EUS-FNA とする) によるリンパ節生検の結果、穿刺液の LAMP-TB 陽性から結核性リンパ節炎の確定診断に至った。第 4 病日から RBT, INH, EB, PZA で治療開始。第 6 病日には解熱した。肝障害などの副作用の発現なく抗結核薬による治療を継続でき、第 15 病日には IRIS 予防として PSL 40mg 併用下に抗 HIV 薬 TDF/FTC + DTG を開始した。

【考察】腹腔内リンパ節の生検方法として経皮経肝生検や EUS-FNA、外科的生検が考えられる。HIV 患者における外科的生検は CD4 陽性 T 細胞数が死亡率増加との独立した関連があると報告されている。EUS-FNA で得られた検体の PCR が正確な診断に利用できることも示されている。

本症例のように CD4 低値の患者では可能な限り低侵襲な検査を選ぶ必要があり、EUS-FNA は重要な検査方法の 1 つだと考えられた。

O2-027. HIV 感染症に伴う日和見合併症と非日和見悪性腫瘍の動向

長崎大学病院感染制御教育センター¹⁾、長崎県五島中央病院呼吸器内科²⁾、明石医療センター総合内科³⁾、長崎大学病院呼吸器内科⁴⁾、北松中央病院内科⁵⁾、市立大村市民病院内科⁶⁾、国立国際医療研究センター病院⁷⁾

田中 健之¹⁾ 大島 一浩²⁾ 河野 圭^{1,3)}
田代 将人¹⁾ 田中 章貴¹⁾ 西條 知見⁴⁾
塚本 美鈴⁵⁾ 安岡 彰⁶⁾ 照屋 勝治⁷⁾
泉川 公一¹⁾

【目的】日本の HIV 感染症の日和見合併症と非日和見悪性腫瘍の動向を分析すること。

【方法】日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班（研究代表者 国立国際医療研究センター照屋勝治）の調査報告である。HIV 拠点病院 383 施設に調査票を送付し、2017 年に診断した AIDS 指標疾患と非日和見悪性腫瘍の診療情報に関して回答を依頼した。1995 年から 2016 年までの蓄積データがあるため、合わせて解析を行った。

【結果】日和見感染症は HIV 診療拠点 381 病院に調査票を送付し、211 病院から回答を得た（回答率 55.4%）。総症例数は 320 例で 2012 年から減少傾向である。厚生労働省エイズ動向委員会によると AIDS 患者数を元に計算した症例捕捉率は 78.6% であった。発症疾患はニューモシスチス肺炎が 38.9% で、次にカンジダ症が 13.5%、サイトメガロウイルス感染症が 13.1% と続いた。日和見合併症症例では ART 早期導入（診断から 14 日目までに ART 開始）にて予後が不良となる解析結果であった。非日和見悪性腫瘍は HIV 診療拠点病院を対象（381 施設）にアンケート調査を行った。197 施設より回答があった（回答率 51.7%）。患者数は経年的に増加傾向にある。これまでの累積疾患頻度は肺癌、大腸癌、胃癌、肝臓癌、肛門部腫瘍の順であった。悪性腫瘍発症年齢分布では日和見感染症よりも高齢を占める割合が多かった。

【結論】HIV 感染症に伴う日和見感染症および非日和見悪性腫瘍の実態調査を継続的に行った。国内唯一の蓄積データとして高齢化に伴う HIV 感染者の合併症動向変化の調査を今後も継続する意義があると考えた。

O2-028. A 群連鎖球菌感染マウスモデルにおける排膿散の抗感染効果

名古屋市立大学大学院医学研究科細菌学分野

南 正明

【目的】急性扁桃炎の起因菌の A 群連鎖球菌の薬剤耐性化が世界的に広がっており、新規治療法の開発が望まれている。排膿散は急性扁桃炎に適応のある漢方薬である。今回

抗菌薬以外の治療探索のため貪食能の観点からマウス A 群連鎖球菌感染モデルに対する排膿散の効果について検討した。

【方法】ICR 系雌性マウスに A 群連鎖球菌 1,529 株を経鼻投与した。排膿散エキスを感染前日より感染後 3 日まで経口投与し、3 日後の鼻腔洗浄液中の菌数を比較した。また排膿散から構成生薬の桔梗、枳実、芍薬をそれぞれ除いた 1 抜きエキス剤でも、同条件での実験を行った。更に各種濃度の排膿散及び 1 抜きエキス剤をマウスに 5 日間内服させた後の腹腔内マクロファージと A 群連鎖球菌を共培養して、細菌数を評価することで、排膿散エキス剤投与によるマクロファージの細菌貪食能を評価した【結果】排膿散エキス剤投与のマウスでは、感染後の鼻腔洗浄液内の A 群連鎖球菌は著しく減少していた。また排膿散から桔梗を除いたエキス剤では有意な細菌数の減少を認めなかった。排膿散エキス剤投与マウス腹腔内マクロファージとの共培養では細菌数が著明に減少していた。しかし排膿散から桔梗を除いたエキス剤では有意な細菌数の減少を認めなかった。

【考察】排膿散は A 群連鎖球菌感染マウスモデルにおいて、マクロファージの貪食能を活性化させることによる抗感染効果があり、特に桔梗に重要な役割があることが示唆された。

O2-029. 劇症型 A 群レンサ球菌感染制御におけるシーケンシャル・センシング機構の役割

国立感染症研究所免疫部¹⁾、邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾、国立感染症研究所細菌第一部³⁾、大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野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⁾

松村 隆之¹⁾ 吉澤 定子²⁾ 池辺 忠義³⁾
山崎 晶⁴⁾ 阿戸 学⁵⁾

【目的】我々は以前、劇症型 A 群レンサ球菌（GAS）感染マウスモデルにおいて宿主防御能を有する IFN- γ 産生未熟骨髄系細胞（ γ IMCs）を発見したが、その防御機構には不明な点が多かった。本研究では γ IMCs による IFN- γ 産生機構を明らかにすることを目的とした。

【方法および結果】マウス感染モデルにおいて劇症型感染の感染後期に血中 IL-6 産生量が増大し、その主要な産生細胞が γ IMCs であることが示された。IL-6 欠損マウスへの養子細胞移植実験の結果、 γ IMCs 由来の IL-6 が劇症型 GAS 感染における宿主防御に必須であることが示唆された。野生型 γ IMCs と IL-6 欠損 γ IMCs の相違点について検証を重ねた結果、IL-6 欠損 γ IMCs において C 型レクチンの 1 つ Mincle の発現が顕著に減少していることが見出された。また、 γ IMCs 由来の IL-6 が Mincle 発現を増強する一方で、 γ IMCs 由来の IL-6 産生は TLR2 依存的であり、IFN- γ 産生は Mincle 依存的であった。野生型マウスへの養子細胞移植実験の結果、IFN- γ 産生能を欠如した γ IMCs には劇症型 GAS 感染に対する宿主防御能が認められない

ことが判明した。

【結論】 γ IMCsにおいてTLR2によるGASの感知によりIL-6が誘導され、オートクラインおよびパラクラインによって、IL-6が γ IMCs上のMincleを発現増強させることが明らかとなった。本研究により、 γ IMCsにおけるIFN- γ 産生機構として、TLR2およびMincleによるGASのシークエンシャル・センシング機構が見出された。

O2-030. 酸化鉄ナノ粒子を用いた新規肺炎球菌ワクチンの作製とその感染防御効果

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

岩岡 大貴¹⁾ 中平 絢子¹⁾ 佐藤 光^{1,2)}
笠松 純^{1,2)} 石井 恵子¹⁾ 川上 和義^{1,2)}

【目的】肺炎球菌感染予防のために莢膜多糖ワクチンが接種されているが、血清型に影響されない次世代ワクチンの開発が望まれている。本研究は、Pneumococcal surface proteinA (PspA)と抗原提示細胞による優れた取り込みと所属リンパ節への移行が期待される酸化鉄ナノ粒子を結合させたナノ粒子ワクチンの感染防御効果を解析した。

【方法】肺炎球菌血清型3 (WU2株)を使用した。C57BL/6Jマウスに本ワクチンを1週間に1回経気道投与し、3回目の投与から1週間後に血清と気管支肺胞洗浄液(BALF)を回収し、PspA特異的抗体価を測定した。アジュバントとしてCpG1826を投与しその効果も確認した。本ワクチンを投与後にWU2株を経気道感染させ、3日後の肺内生菌数を調べた。

【結果と考察】本ワクチンを投与することで、PspA単独群と比較して、血清中の特異的IgG1、BALF中のIgG1、IgA抗体産生が飛躍的に増加した。IgG産生がTh2型にシフトしていたがIgE産生はみられなかった。CpG1826を併用することで血清中のTh1型IgG2a産生が増加した。本ワクチン投与群では、感染3日後の肺内生菌数の顕著な減少を示した。以上の結果から、PspA酸化鉄ナノ粒子ワクチン投与により、粘膜及び全身での抗体産生が誘導され、感染防御効果が賦与されることが明らかとなった。

O2-031. 肺炎球菌感染防御及び好中球応答におけるMincleの役割

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⁾、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²⁾

城間 龍平¹⁾ 石塚 茂宜¹⁾ 佐藤 光²⁾
笠松 純²⁾ 石井 恵子¹⁾ 川上 和義^{1,2)}

【目的】我々は、C型レクチン受容体(CLR)のDectin-2が好中球の貪食制御を介して肺炎球菌感染防御に関与すること、感染局所への好中球集積には寄与しないことを報告した。本研究では、CLRの共通アダプター分子CARD9と、Mincle欠損の影響を解析した。【方法】C57BL/6(WT)、Mincle遺伝子欠損(KO)(大阪大 山崎晶教授より供与)およびCARD9KOマウス(鹿児島大 原博満教授より供与)

に肺炎球菌血清型3株(URF918, WU2)を経気道感染させ、1)感染3日目の肺内生菌数、2)12時間後の気管支肺胞洗浄液(BALF)の好中球数、3)好中球による貪食、および4)BALFの肺炎球菌血清型3(PPS3)特異的IgG3、インターフェロン γ (IFN- γ)濃度を解析した。【結果】肺内生菌数は、CARD9KO及びMincleKOで有意に増加した。BALF好中球数はCARD9KOで有意に減少し、MincleKOで減少する傾向を示した。肺炎球菌に対する好中球貪食率及びBALFのPPS3特異的IgG3、IFN- γ 産生はCARD9KO及びMincleKOで有意に減少または減少傾向を示した。【考察】CARD9は肺炎球菌感染時に好中球集積と貪食を介して感染防御に関与し、Mincleは好中球集積への関与は限定的であるが、貪食を介して感染防御に関与する可能性が明らかになった。

O2-032. 取下げ

O2-033. ヒト早発性老化症候群モデルマウスを用いた *Acinetobacter baumannii* 感染に対する免疫応答の解析

帝京大学医学部微生物学講座

佐藤 義則、永川 茂、西田 智
上田たかね、祖母井庸之、斧 康雄

【目的】高齢者への *Acinetobacter baumannii* (AB) の感染は、急速に重症化し致死率も高い。本研究では、高齢者におけるAB感染重症化機序を明らかにするため、老化表現型を示すヒト早発性老化症候群モデルマウス(klothoマウス)を用いたAB感染に対する免疫応答を解析した。

【方法】6週齢のklothoマウス(WTおよびKO)(日本クレア)にLB培地で一晚培養したAB(ATCC 19606, 10⁸ cfu)を尾静脈から接種後、マウスの体重変化と生存率、肺における菌数変化、免疫細胞数、サイトカイン発現量を経時的に解析した。

【結果】WTマウスの体重は、感染2日目まで減少したが、その後は回復した。KOマウスでは感染1日目に一時的に増加したがその後は減少し、生存率は約56%だった。WTマウスの肺の菌数は、経時的に減少し、感染7日目には検出されなかった。一方、KOマウスでは継続して検出された。また感染後のKOマウスの肺では、好中球や好酸球、間質マクロファージの誘導が一過性にみられ、MCP-1、IL-1 β 、MIP-2の発現誘導が、WTマウスに比べ有意に高かった。

【結論】AB感染klothoマウスの肺では、免疫細胞と炎症性サイトカインが一過性に誘導されたが、菌の排除がされにくく持続感染し、致死に至ることが明らかとなった。高齢者のAB感染では、肺炎の治療と肺で生き延びる菌に対する抗菌薬治療を効果的に行うことが重要である。

O2-034. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* による VAP マウスモデルに対する新規抗菌薬シデロフォアセファロsporinの有効性評価

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

太田 賢治¹⁾ 賀来 敬仁^{1,2)}

森永 芳智^{1,2)} 柳原 克紀^{1,2)}

【背景・目的】新規注射用抗菌薬シデロフォアセファロスポリン（セフィデロコル，CFDC）はβラクタマーゼに対し安定であり，多剤耐性グラム陰性菌に対し高い抗菌活性を示す．今回，多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRab) 人工呼吸器関連肺炎（VAP）マウスモデルを用いてCFDCの有効性を評価した．【方法】使用菌株に対するCFDCとメロペネム（MEPM）のMICを微量液体希釈法で測定した．cyclophosphamideを投与したddYマウス（6週齢，雄）に5mm長のチューブを気管内留置した後， 5×10^5 cell/mouseの菌液を経気道投与した．感染3時間後から抗菌薬投与（腹腔内）したマウスの血漿中濃度推移からTime>MICを算出し，投与量を決定した．治療実験では，感染120時間後の生存率（n=4），感染48時間後の肺内生菌数（n=7，8）を測定，比較した．【結果】MIC（mg/L）はCFDC 0.5，MEPM 128であった．投与量は，CFDC 57.8mg/kg 2回/日（Time>MIC 70%），MEPM 560mg/kg 2回/日（Time>MIC 30%）を用いた．治療実験では，無治療群の生存率25%に対し，両治療群とも全マウスが生存した．感染48時間後の肺内生菌数（log₁₀CFU/lung±SEM）は無治療群 8.68 ± 0.31 ，CFDC群 5.59 ± 0.63 ，MEPM群 4.25 ± 0.37 であり，両治療群とも有意に菌数を低下させた（vs. CFDC $p < 0.001$ ，vs. MEPM $p < 0.0001$ ）．【考察】MDRab-VAPマウスモデルに対するCFDCの有効性が示された．CFDCは多剤耐性グラム陰性菌呼吸器感染症に対する有効な治療薬となりうる．

O2-035. 取下げ

O2-036. 取下げ

O2-037. ヒト好中球機能に及ぼす Galectin-8 の影響

帝京大学医学部微生物学

永川 茂，祖母井庸之，上田たかね

佐藤 義則，西田 智，斧 康雄

【目的】ガレクチンは，レクチンファミリーで炎症や免疫反応に関与していることが知られている．ガレクチンの一つであるGalectin-8のヒト好中球の機能に及ぼす影響について検討した．

【方法】健常成人の末梢血より好中球浮遊液を調整して用いた．好中球浮遊液にGalectin-8を添加し，37℃ 60分間保温後，ルミノール存在下，fMLPやPMA，zymosan，薬剤耐性菌やカンジダで刺激して化学発光（CL）を測定した．Galectin-8の遊走能は，48穴マイクロケモタキシス・チャンバー（Neuro Probe）とTaxiiscan法を用いIL-8と比較した．細胞膜抗原は，Galectin-8を添加し，37℃ 60分間保温後，PAMPS・FcR・ケモカイン受容体に対する蛍光標識抗体で細胞膜抗原を染色してFACSを用いて測定した．

【成績】Galectin-8の遊走活性は，5μg/mLから増強し，その効果は濃度依存的であった．CL活性は，fMLP刺激した場合1μg/mL以上で，Zymosanや病原菌で刺激した場合1~5μg/mL以上で濃度依存的に増強がみられた．細胞

膜抗原は，Galectin-8で処理すると無処置と比較してCR3であるCD11b/Mac-1抗原の発現量は増加した．

【結論】Galectin-8は，好中球の遊走能や活性酸素産生能を亢進させた．さらに，CD11b/Mac-1抗原量を増加させ貪食活性（オプソニン）に対して効果を示すと考えられる．Galectin-8が細菌や真菌の感染防御に関与する可能性があることを示唆している．

O2-038. クリプトコックス感染の自然免疫時相におけるメモリー，エフェクターT細胞からのIFN-γ産生

東北大学大学院医学部医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾，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²⁾，新潟大学研究推進機構超域学術院健康寿命医療科学³⁾

中畑 那奈¹⁾ 梅木 彩¹⁾ 佐藤 光²⁾笠松 純²⁾ 山本 秀輝³⁾ 石井 恵子¹⁾川上 和義^{1,2)}

【目的】クリプトコックス感染防御では，Th1免疫応答でのIFN-γが重要な役割を担う．我々は，初期IFN-γ産生がメモリーフェノタイプを有するCD8+ T（MPT）細胞によって担われ，C型レクチン受容体（CLR）のアダプター分子CARD9が関与することを報告した．本研究では，MPT細胞の詳細とCLRの役割について解析を行った．【方法】*Cryptococcus neoformans*（B3501株）をC57BL/6（WT）マウスの気管内に感染させ，3日後に肺内白血球中の各種T細胞サブセットにおけるIFN-γ産生を解析した．CLRとしてDectin-1，Dectin-2，Mincle，CARD9を欠損した（KO）マウス（東京理科大 岩倉洋一郎教授，大阪大 山崎晶教授，鹿児島大 原博満教授より供与）を用いて影響を解析した．【結果・考察】感染3日後の肺でメモリーT（Tm）細胞とエフェクターT（Teff）細胞からのIFN-γ産生が確認され，WTと比較してCARD9KOで有意に減少し，CD4+T細胞よりもCD8+T細胞でより顕著であった．これらの多くは組織常在型Tm細胞のマーカーであるCD69を発現していた．CD69+Tm細胞とTeff細胞がクリプトコックス感染早期での主要なIFN-γ産生細胞であり，CARD9欠損がこれらを抑制したことから，その上流の何らかのCLRの関与が示唆された．

O2-039. クリプトコックス感染防御における Tight junction タンパク質欠損の影響

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⁾，新潟大学研究推進機構超域学術院健康寿命医療科学分野²⁾，東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野³⁾

佐藤 光¹⁾ 笠松 純¹⁾ 山本 秀輝²⁾石井 恵子³⁾ 川上 和義^{1,2)}

【目的】Claudinsは肺でのTight junctionを構成する主要なタンパク質であるが，感染症との関連では報告されていない．*Cryptococcus neoformans*（Cn）は莢膜を持った

酵母型真菌であり、細胞性免疫低下で重篤な脳髄膜炎を引き起こす。本研究では Cn 感染防御における Claudin-4, 18 の関与について検討した。

【方法】Claudin-4, 18KO マウス及び野生型 (WT) マウスを用いた (大阪大学 月田早智子教授より供与)。Cn として B3501 株を用いた。気管内に 1×10^6 CFU/マウスを感染させ、肺・脳内生菌数、BALF・肺ホモジネート中のサイトカインを測定した。感染後の肺は病理学的に、肺内白血球はフローサイトメトリーを用いて解析した。

【結果と考察】Claudin-18KO マウスでは WT マウスに比べ以下の所見が得られた。1) 肺・脳での菌排除が低下、2) 肺での肉芽腫形成が低下、3) BALF 中のタンパク量が増加、4) IFN- γ 産生が低下、5) BALF 中の CD3⁺CD4⁺T 細胞及び NK 細胞が減少した。Claudin-4KO マウスでは影響がみられなかった。以上の結果から、Claudin-18 は Cn 感染防御で重要な機能を担っている可能性が示唆された。

O2-040. 取下げ

O2-041. ステロイド投与下マウスモデルを用いた腸管からの *Candida auris* 播種と腸内細菌叢の関連に関する解析

国立感染症研究所真菌部

阿部 雅広, 東 祥嗣, 宮崎 義継

【背景】近年、世界的に問題となっている *Candida auris* も、他のカンジダ属同様に腸管への定着・播種が生じると推察されるが、この領域の研究報告は存在しない。本研究では、ステロイド投与下の腸管からの *C. auris* 播種マウスモデルを用い、投与抗菌薬を複数設定し、腸内細菌叢が播種に与える影響を解析した。【方法】野生型 C57BL/6J マウスに *C. auris* 感染 1 週間前より抗菌薬入り飲料水を与え、腸管除菌を行なった後、*C. auris* (CDC 株: CAU0382 株) を胃内接種し、腸管内に定着を生じさせた。与える抗菌薬は A) Cocktail 群 (vancomycin + metronidazole + kanamycin/gentamicin + colistin), B) GP 群 (A - vancomycin), C) GN 群 (vancomycin + metronidazole) の 3 群とした。また、胃内接種前日より 3 日間 cortisone acetate を皮下注射し、免疫抑制を生じさせた上で、感染 7 日・14 日後の肝臓・腎臓・便中真菌数を測定し、臓器への播種・腸管内定着を評価した。【結果】便中真菌量は、感染 7 日・14 日後のいずれも、Cocktail 群で最も多く、GP 群、GN 群の順で少ない結果であった。また、感染 7 日後では GN 群で他群より有意に臓器への播種が少なかった一方で、GP 群と Cocktail 群では播種の程度は同等であった。【結論】*C. auris* は広域抗菌薬投与下のステロイド免疫抑制条件にて腸管から各臓器へ播種するが、グラム陰性菌が残存する条件下で *C. auris* の腸管内定着が抑制され、播種が少なくなる可能性が示唆された。

非学会員共同研究者: 名木稔

O2-042. 取下げ

O2-043. 取下げ

O2-044. 当院における海外渡航者外来の現状

富山大学附属病院感染症科

上野 亨敏, 川筋 仁史, 宮嶋 友希

河合 暦美, 酒巻 一平, 山本 善裕

【目的】邦人海外渡航者数や外国人訪日旅行者数は増加傾向にあり北陸地方においても熱帯病・輸入感染症の診療機会は増加すると予想される。地方における海外渡航者の診療において、現状を認識し課題を明らかにするため調査した。

【方法】2012 年 9 月から 2019 年 12 月までの海外渡航後に当院を直接または紹介受診した症例の主訴、渡航先、最終診断名などを後方視的に分析した。

【結果】65 例が受診し、16 例 (27%) が他の医療機関からの紹介受診だった。渡航先は東南アジア 35 例 (53.8%) が最多だった。主訴は発熱が 33 例 (56%) と最も多かった。最終診断としては旅行者下痢症が 17 例 (26.2%) と最も多く、デング熱 5 例 (7.7%) が続いた。熱帯熱マラリアと三日熱マラリアは 1 例ずつだった。虫刺症や黄色ブドウ球菌菌血症など海外渡航に関係なく発症する症例も含まれていた。受診した症例のうち、トラベルクリニックなどを渡航前に受診した症例は少数だった。

【結論】北陸地方においても海外渡航後受診する症例の特徴は他の地域と似通っていた。当院はデング熱やマラリアの迅速検査を常備し熱帯病治療薬研究班薬剤使用機関でもあるが、他の医療機関からの紹介数が少なく地域医療機関との連携強化が課題だと思われる。また、地方においてトラベルクリニックは認知されておらず数も少ないが、プレトラベルでの受診についても地域に啓発していく必要がある。

O2-045. 取下げ

O2-046. 日本紅斑熱の重症化予測因子～当院における死亡 5 症例の特徴から～

上天草市立上天草総合病院内科

和田 正文, 溝部 孝則

日本紅斑熱は発熱・紅斑・刺し口を 3 主徴としたマダニ媒介性疾患である。当疾患は医療者の知識不足と患者側の情報不足が診断・治療の遅れとなり、重症化し死亡することがある。当院は多発地域に立地し、2006 年より 160 例 (死亡 5 例) を経験した。死亡例の特徴から日本紅斑熱の重症化予測因子を検討した。死亡例は 70～90 代の高齢女性で、うち 4 名が当疾患を認知していなかった。倦怠感や発熱が必須、食欲低下・血圧低下・意識障害・尿量低下・関節痛で受診し、刺し口は 1 名、紅斑は 3 名が確認できた。

診断は死亡のためペア抗体価検査が実施できず、血液における PCR 検査の陽性で確定した。治療は 4 名が MINO + LVFX 併用、1 名が MINO もしくは NQ 系の薬剤が使用されていなかった。血液検査は Plt 数が 5 万/ μ L 以下、Alb 値が 2.5～3.3g/dL と著明に低下し、Cr 値が 1.8mg/dL 以上、CRP 値が 15mg/dL 以上と他の日本紅斑熱患者と比し高値であり、CPK 値は 2 名が 2,600mEq/L 以上の高値

であった。

発病から5~7日以上治療なく経過している症例は合併症を併発し、重症化していた。初診時に紅斑がはっきりしなかったため臨床診断と治療開始が遅れていた。特にPlt 5万/ μ L以下・Cr値1.8mg/dL以上・Alb低下・CRP高値・高齢・女性が共通点であり、重症化の予測因子になりうると考えられた。治療開始の遅れが重要な因子になるため、いかに早期に疑いMINOの投与をできるかがターニングポイントとなる。当院では多症例の経験よりMINOを10日以上、中等症以上と思われた場合はNQ系抗菌剤を併用した。治療開始から4~5日目までに解熱傾向となり、CRPの数値を指標に経過をみた。再燃を疑う症例がありCRP1未満まで確実に投与している最初に携わるのは問診する看護師であるため、最も指導に力を入れている。来院時熱源不明の場合、紅斑・野山の散策・普段の作業歴・多発地区等の有無を確認し、早期の診断率を上げている。重症化を防ぐためには住民や医療機関の疾患認知を広める事が重要である。

O2-047. 当科で経験した日本紅斑熱、死亡症例の検討

伊勢赤十字病院感染症内科

坂部 茂俊, 田中 宏幸

中西 雄紀, 豊嶋 弘一

背景: 当科では2006年から2019年9月までに228例の成人日本紅斑熱症例を経験し、7例が死亡、2例に病理解剖を施行した。昨年の本総会で、直近の132例に原則併用療法(MINO+NQ)とPPI投与をおこない死亡率は1%未満であったと報告した。しかし2019年にも全国から死亡報告が相次ぐ。方法: 当院死亡例の背景、経過から死亡要因を検討する。結果: 7例(女性5例)の平均年齢は76.6 $\pm$ 8.2才で、すべてPCR法で診断されておりMINO+NQ投与がなされていた。精神疾患をもつものが3例あった。2例は重症のため他院から治療中に転院した。直接死因は急性期の多臓器不全3例(入院3日以内に死亡)、上部消化管出血2例、上部消化管出血+急性呼吸窮迫症候群1例で、1例は急性期に急性電撃性感染性紫斑病、MRSAによる感染性心内膜炎を合併し70日目に衰弱死した。消化管出血を生じた3例中2例にNSAIDsが投与されていた。発症から治療開始までの期間は5.7 $\pm$ 2.4日、医療機関による治療のdelayが3.3 $\pm$ 2.8日あった。入院時または治療開始時のSOFA scoreは8.3 $\pm$ 5.1、急性期DIC scoreは5.1 $\pm$ 2.5だった。考察: 見逃しが目立ち早期治療の重要性が示唆されるものの、delayは3日以内が5例と案外短く初診時に過不足ない治療を開始することが重要である。結論: 死亡例は急激に多臓器不全をきたすものの、合併症によるものに大別される。消化管出血予防が重要な課題である。

O2-048. 取下げ

O2-049. 取下げ

O2-050. 長崎大学病院感染症内科における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)9症例の後方的検討

長崎大学臨床研修教育センター¹⁾、長崎労災病院

総合内科²⁾、長崎大学病院感染症内科³⁾、長崎大学医歯薬学総合大学院生命医科学域⁴⁾、長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野⁵⁾、長崎大学病院呼吸器内科⁶⁾、長崎大学医歯薬学総合大学院臨床感染症学分野⁷⁾、長崎大学病院感染制御教育センター⁸⁾

中山 裕貴¹⁾ 小泉 陽介²⁾ 松井 昂介³⁾⁽⁵⁾

高橋 健介³⁾⁽⁵⁾ 山梨 啓友³⁾⁽⁵⁾ 泉田 真生⁴⁾⁽⁵⁾

山本 和子⁶⁾⁽⁷⁾ 泉川 公一⁷⁾⁽⁸⁾ 有吉 紅也³⁾⁽⁵⁾

【背景】SFTSは我が国では西日本を中心に発生し、当院でも年間1、2例の入院症例がある。重症化因子として基礎疾患、神経症状、出血症状の合併などが報告されており、死亡率は約14.6-17.8%である。特に死亡群では発症時のウイルス量が生存群と比較して高いことが知られている。

【目的】当科で経験したSFTS症例をウイルス量に基づいて後方的検討を行う。

【方法】2014年7月から2020年5月までに長崎大学病院感染症内科を受診し、SFTSと確定診断された9名の患者を高ウイルス血症群と低ウイルス血症群に分類し、年齢、症状、検査結果、合併症、治療等についてカルテ記載に基づく後方的検討を行った。

【結果】対象は61歳から82歳までの成人9例(男性6名、女性3名)で、うち5例は免疫不全因子を有した。初回ウイルス量の中央値は1.8 $\times$ 10⁶ copies/mL、平均在院日数は26日だった。転帰は8例が軽快退院したが、1例が死亡した。濃厚血小板輸血単位、輸血投与期間はピーク時のウイルス量が高いほど増加する傾向があった。高ウイルス血症群は白血球数低下が出現しやすく、血球貪食症候群や菌血症の合併率が高かった。

【結論】1.0 $\times$ 10⁷ copies/mL以上の高ウイルス血症群では輸血抵抗性の血小板減少症、血球貪食症候群の高い合併率、好中球数とリンパ球数の減少に伴う免疫不全が特徴だった。一方で高ウイルス血症でも比較的経過が良好な症例もあり、ウイルス量と重症度の関連は必ずしもなかった。

O2-051. 取下げ

O2-052. 取下げ

O2-053. 取下げ

O2-054. 成人パルボウイルスB19感染症7例の血液学的・臨床的特徴の検討

公立玉名中央病院感染症内科

宮川 寿一

【目的】パルボウイルスB19(PVB19)は小児では伝染性紅斑を来とし、4~6年の流行周期を持つ。成人PVB19感染症は小児と異なり、全身症状が多彩であるとされる。今回、成人PVB19感染症7例の血液学特徴および臨床学的特徴を検討した。

【方法】2019年5月22日~9月10日に当院で成人PVB19感染症と診断した7名。男性1名、女性6名。年齢は33歳~86歳(中央値45歳)。全例で血清PVB19-IgM抗体陽性を確認した。小児との接触は6名で確認された。

【結果】全例で血小板減少と網状赤血球の減少を来し、白血球減少は6名(85.7%)、貧血は4名(57.1%)で認められた。また、7名中4名(57.1%)で肝機能障害を来し、肝機能障害の改善には数週間から約1カ月必要とした。補体価を測定した4名中3名(75.0%)で低下を認めた。臨床症状では、発熱は全例、皮疹は5名(71.4%)、関節痛は4名(57.1%)、頭痛は3名(42.9%)で認められたが、浮腫は認められなかった。86歳の症例は脳症を来し、発症より7日目に永眠された。

【考察】PVB19は飛沫感染や接触感染後約7日目にウイルス血症を来し、約2週間で伝染性紅斑が出現し、さらには、妊婦での胎児水腫、急性糸球体腎炎、および先天性球状赤血球症などの溶血性貧血患者でaplastic crisis(急性赤芽球癆)を来す。発熱者で、白血球数、血小板数および網状赤血球減少を認めた場合はPVB19感染を考慮すべきと考えられた。また、PVB19感染者における皮疹や関節痛は免疫複合体の関与が示唆されており、今回検討した症例の75%で補体価の低下を認め、診断の補助になると考えられた。原因不明の脳炎・脳症の約4%にPVB19が関与しているとの報告があり、PVB19流行期の脳炎・脳症例ではPVB19感染症の可能性を考慮すべきと考えられた。

O2-055. Multiplex real time RT-PCRで診断した成人ヒトメタニューモウイルス感染の検討

日本赤十字社長崎原爆諫早病院¹⁾、長崎大学第二内科²⁾、同 熱帯医学研究所ウイルス学分野³⁾、長崎大学⁴⁾

福島喜代康¹⁾ 久保 亨¹⁾ 近藤 晃¹⁾
松竹 豊司¹⁾ 迎 寛²⁾ 森田 公一³⁾
河野 茂⁴⁾

【目的】急性呼吸器感染症の原因ウイルスのひとつであるヒトメタニューモウイルス(hmpv)は小児を中心に感染し流行する。成人のhmpv感染症は稀であるが老人施設での流行も報告されている。今回、日赤長崎原爆諫早病院でmultiplex real-time RT-PCR検査(mPCR)で診断したhmpvの成人感染例を検討した。

【対象および方法】対象は急性呼吸器感染症を呈し日赤長崎原爆諫早病院を受診した成人症例。喀痰や咽頭・鼻腔ぬぐい液などを用いてmPCRによりhmpvを含む呼吸器系ウイルスを同定した。肺炎疑いでは胸部CT撮影も施行した。

【結果】2014年3月～2019年8月にhmpvが検出された52例は男23例、女29例；平均65.4歳であった。月別では4月12例(23.1%)と最も多かった。次は、1月、7月が6例、3月と5月が5例と春に多い傾向であったが通年でみられた。胸部CT施行例は44例(84.6%)で気管支壁肥厚が35例(79.5%)、すりガラス影・斑状影・consolidationなどが38例(86.4%)に見られた。hmpv+coronaウイルスなどの複数ウイルス感染は8例にみられ、肺炎球菌などの細菌感染合併例は白血球増多、好中球増多、CRP高値

でSpO₂低下(呼吸不全)があった。

【考察】院内感染や集団感染を呈する成人hmpv感染の早期診断に成人でのhmpv迅速キット・PCR検査の保険適応および抗hmpv薬の開発を切望する。

O2-056. HTLV-1感染症と動脈硬化日本人高齢者における検討

長崎大学病院総合診療科¹⁾、長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野²⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野³⁾

山梨 啓友¹⁾²⁾ 柳原 克紀³⁾

【目的】HTLV-1感染症は全世界で約500-1,000万人が罹患する疾患であり、成人T細胞白血病など幅広い疾患群との関連があるが、動脈硬化性疾患との関連については明らかではない。本研究の目的は、無症候性HTLV-1感染症と頸動脈内膜中膜複合体厚(CIMT)との関連を明らかにすることである。

【方法】長崎県五島市におけるコホート研究データを用いたコホート内症例対照研究である。対象は、2014-2017年に健康診査を受診した60歳以上の成人2184名とした。HTLV-1測定方法は、CLEIA法で行い、リアルタイムRT-PCRとウエスタンブロット法(WB法)で確定検査を行った。CIMTは、頸動脈超音波画像を用いて左右の総頸動脈部の平均厚を評価した。

【結果】対象者2,184名のうち、HTLV-1陽性者401名および年齢性別マッチングを行ったHTLV-1陰性者401名を解析対象とした。平均CIMTはHTLV-1感染者において $0.74 \pm 0.14\text{mm}$ であり、対照群 $0.72 \pm 0.13\text{mm}$ ($p=0.02$)と比して有意に高かった。多変量線形解析では動脈硬化リスク因子調整後も、HTLV-1感染と平均CIMTは標準偏回帰係数0.07($p=0.027$)と有意な正の相関を認めた。

【結論】HTLV-1抗体陽性率の高い地域の高齢者集団において、HTLV-1感染症はCIMTで評価した動脈硬化と関連があった。HTLV-1感染症のスクリーニングはウイルス伝播心血管系リスクの制御に有用であることが示唆された。

(非学会員共同研究者：前田隆浩)

O2-057. フィリピンでのアウトブレイクに関連し、帰国後発症したデング熱の1例

香川県立中央病院消化器内科¹⁾、同 感染症科²⁾、国立感染症研究所ウイルス第一部³⁾

原田 圭¹⁾ 横田 恭子²⁾
林 昌宏³⁾ 西條 政幸³⁾

【症例】40代女性(20歳頃にフィリピンから日本に移住)。

【主訴】発熱、関節痛、後眼窩痛。

【現病歴】2019年6月フィリピンのIloilo島に8日間滞在。帰国後4日目に39℃の発熱が出現し、近医夜間診療所を受診。翌日に精査目的に当院紹介となった。

【来院後経過】症状、渡航歴からデング熱を疑った。血清のNS1抗原は陰性。チクングニア熱、ジカ熱のPCRも施行したが陰性であった。外来で対症療法を行ったが、血小

板低下が出現，発熱，全身倦怠感が持続し，発症後4日目に入院となった。入院後の聞き取りで，デング熱が現地で流行しているとの情報を得たためPCR検査を行ったところデングウイルス（DENV）3型を検出し診断が確定した。第2病日には解熱したが，経過中，Pltは5.8万/μLまで低下し，肝酵素の上昇も認めた。対症療法で改善し第12病日退院。経過中，軽度の腹部不快や消化器症状は認めたが，出血傾向や血圧の変動は認めなかった。ウイルスの系統解析で，フィリピンに由来する株と判明。急性期血清でのDENV IgM（-），IgG（+）でありDENVの感染の既往が示唆された。

【考察】本症例は2019年7月にフィリピンが全国にデング熱のアウトブレイクを宣言する前の症例であり，詳細な病歴聴取により診断に至った。香川県のデング熱の発生状況は2015年から2020年9月までで本症例の1件のみであり，近年の国際化に伴い日本でまだ話題となっていない海外でのアウトブレイクに関連した症例に，地方でも遭遇する可能性があると考えられ，積極的な情報収集の必要性が強く示唆された。

O2-058. マレーシア帰国後に発症したデング熱の2例：早期診断と感染対策

下関市立市民病院研修医¹⁾，同 外科・呼吸器外科²⁾

長瀬 智信¹⁾ 大谷 和広²⁾ 吉田 順一²⁾

【症例】＜症例1＞39歳男性。マレーシア滞在日数9日。帰国後5日に高熱，鼻汁，関節痛を発症し，2つの医療機関受診を経て帰国後8日に当院紹介入院となった。前医の検査で，インフルエンザ抗原とマラリア原虫は陰性。当院入院時，全身皮膚紅潮あり，ターニケット試験陰性，C反応性蛋白（CRP）0.42mg/dL，白血球数2850/μL，各種培養検査は陰性。経過中にターニケット試験陽性，デング熱抗原陽性で，保存療法と感染対策を施行。＜症例2＞44歳女性。マレーシア滞在日数60日。帰国後3日に高熱，頭痛，関節痛を発症し，前医の検査で，インフルエンザ抗原陰性。来院時，ターニケット試験陰性，CRP 0.53mg/dL，白血球数3950/μL，各種培養検査は陰性。デング熱の可能性を考え，2日後に再診。再診時に点状出血，ターニケット試験陽性で，抗原検査を行いデング熱と確定。前例と同様に入院加療。

【考察】デング熱の輸入症例は増加傾向だが，症状（発熱，頭痛など）や血液検査（白血球数減少など）から診断することは困難である。一方，デング熱の国内感染を防ぐために早期発見と感染対策が重要である。

両症例とも流行地滞在歴，白血球数減少，皮疹から，デング熱抗原検査を行政依頼し，確定診断に至った。症例2は初診時，白血球数正常，ターニケット試験陰性であったが流行地滞在歴からデング熱を疑い経過を追うことで白血球数減少，ターニケット試験陽性となり，デング熱の早期診断につながった。ターニケット試験はデング熱診断の一助として有用であったが，発症初期には陰性のこともある

ため留意すべきと考えられた。感染対策として，防蚊と針刺し防止に努めた。

経過を追うことで，早期診断できる可能性があり，ターニケット試験は診断の一助として有用であった。また防蚊を含む感染対策が必要と思われた。

O2-059. 発熱なく遷延する関節痛を主訴に受診したチクングニヤウイルス感染症（CVI）の一例

東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター

佐々木陽典，柏木 克仁，小松 史哉
竹内 泰三，佐藤 高広，熊手 絵璃
前田 正，宮崎 泰斗

【諸言】CVIは本邦では稀な感染症だが，関節症状を主訴に受診することからリウマチ性疾患と誤診されやすい。遺伝子変異によりヒトスジシマカによっても媒介され，西半球でも爆発的に流行した。本邦でも遭遇機会が増加すると思われるため，筆頭著者の症例報告*を参考に報告する。* Journal of General and Family Medicine 2015；16（3）：204-207. DOI：10.14442/jgfm.16.3_204

【症例提示】生来健康な25歳男性。1カ月以上持続する全身の関節痛を主訴に受診。2カ月前にダンス修行の為にジャマイカに4週間滞在した。滞在中に皮疹が出現したが数日で軽快した。発熱はなかったが，皮疹消退後から全身の関節痛が持続した。帰国後に複数の医療機関を受診したが，診断がつかず当科を受診。詳細な診察を行なったが関節炎所見なく，診察・血液検査は正常だった。旅行歴からチクングニヤ熱を疑ったが発熱がなく，慢性的関節痛であることから可能性が低いと判断した。その後に，遷延性関節痛がCVIに特徴的であることを知り，専門医療機関へIgM抗体測定を依頼したところ，陽性となり，診断に至った。解熱鎮痛薬により3カ月後には症状は軽快した。

【考察】CVIは本邦では稀な疾患であり，一過性発熱の後に遷延性の関節症状を呈する二峰性経過を辿り，多くの患者が，関節症状を主訴に医療機関を受診することからリウマチ性疾患と誤診されることがある（発熱・皮疹は主訴ではない！）。慢性化危険因子として，≥40歳，変形性関節症，発症時の重症度が知られている。ウイルスが遺伝子変異によりヒトスジシマカによっても媒介され，西半球でも爆発的に流行したことから，今後は本邦でも遭遇の機会が増加すると思われ，特徴的な二峰性経過，遷延性関節症状の認識が診断のために重要と考えられる。

O2-060. 末梢血塗抹検査が陰性だった熱帯熱マラリアの2例

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩，佐々木裕明，堀内 弘司
宮田 順之，立川 夏夫

【症例1】20歳代日本人女性。マラリア予防薬の使用なし。コンゴ民主国共和国渡航後に発熱し，翌日に受診。末梢血塗抹検査（BF）ではマラリア原虫を認めず，マラリア迅速検査（RDT）（Premier Medical Corporation）では熱帯

熱マラリアと判定された。同日より artemether・lumefantrine 合剤を開始。翌日の BF では輪状体を疑う虫体を認めたが(感染率 0.1% 未満), LAMP 法は陰性であった。その後症状は軽快し, 入院 8 日目に退院。退院後 PCR 法によって熱帯熱マラリアが確認された。

【症例 2】40 歳代日本人男性。マラリア予防薬の使用なし。中央アフリカ渡航後に発熱し, 使用期限切れの artemether・lumefantrine 合剤を 3 回内服した。症状が改善しないため発熱 3 日目に当院を受診。BF ではマラリア原虫を認めず, RDT では熱帯熱マラリアと判定された。入院後 artemether・lumefantrine 等にて治療開始。症状は緩徐に軽快し, 入院 8 日目に退院。LAMP 法によって熱帯熱マラリアが検出された。

【考察】マラリア診断の基本は BF での虫体の確認であり, 感度も優れている (4-20 虫体/μL) が, 検査には熟練を要する。RDT は資源の限られた状況での代替検査として使用されており, BF に比べて感度は劣るとされている (100 虫体/μL 以上)。しかし, 今回の 2 例のように本邦のような症例数が少ない地域においても RDT の有用性は高く, 臨床使用に向けた環境整備が重要と考えられた。

O2-061. 取下げ

O2-062. 取下げ

O2-063. 取下げ

O2-064. 取下げ

O3-001. 当院で経験した麻疹アウトブレイクータラレバで考える症例報告一

東葛病院小児科¹⁾, 東葛病院感染対策室²⁾

種市 哲吉¹⁾²⁾

【症例】11 か月男児。主訴は発熱, 鼻汁, 咳嗽。現病歴は X-13 日に A 病院で RS ウイルス感染症と診断され 2 日後に解熱した。X-1 日に体幹, 顔面に紅斑出現し, X 日に発熱があり, 鼻汁, 咳嗽が続くため, 当院の救急外来を受診した。トリアージでは発疹がないと判断されていたが, 診察時に発疹を認め風疹疑いと診断された。X+1 日に A 病院の小児科受診し, PCR で麻疹と診断された。保健所の調査により, X-13 日に A 病院を受診した際に麻疹患者と接触したことが判明した。麻疹アウトブレイクと判断し, 当院救急外来で暴露した患者リストを作成した。また, 入院患者が発生した際の病棟への搬送時のマニュアルを作成した。その後も当院では小児 2 症例, 成人 1 症例の麻疹患者が発生した。小児 2 症例は姉妹で, 姉は 1 歳以上であったが家族の方針で MR ワクチン未接種であった。妹は 6 か月未満だったため, IVIG を提案したが自宅療養を選択された。成人症例も含めていずれも当院受診時に接触していた。終息宣言までに当院の存在する松戸保健所管内では 20 症例の麻疹患者が発生した。【考察】麻疹発生時は 1 症例からの対応, 接触者の追跡および緊急接種推奨が重要である。事前に麻疹が疑われる症例との接触について情報の共有があったら, 外来受診時の初動について問題がなかったら感染の拡大が防げたのか院内感染対策を見直す契機と

なった。今後もワクチン接種の啓蒙に加え, 院内感染の予防が必要である。

O3-002. 取下げ

O3-003. 取下げ

O3-004. 取下げ

O3-005. 診断, 治療に難渋した蜂窩織炎の 1 例

東邦大学医療センター大森病院総合診療急病センター感染症科

柏木 克仁

広域抗菌薬使用で改善しない蜂窩織炎であり, 皮膚生検施行したところ皮膚結核の診断となった症例である。

蜂窩織炎判明後, 感染増悪の懸念を考え, ミコフェノール, シクロスポリンについては中止としステロイドのみ投与とした。その後喀痰培養でも塗抹陰性・PCR 陽性であり, 最終的に 36 日目に血液培養で抗酸菌陽性, 皮膚病理でも抗酸菌染色陽性となり, 粟粒結核・皮膚結核の診断となった。治療については 19 日目から INH+RFP+EB+PZA で治療開始としたものの, EB による腎障害, RFP による薬剤熱・薬疹を生じた。入院 36 日目から甲状腺腫脹を生じ切開排膿したところ甲状腺結核も併発した。下記 4 剤に内服変更 (INH+RBT+PZA+LVFX) としたものの, RBT による薬剤熱を生じ, 減感作療法 25mg から開始したものの発熱出現。一度断念し, INH+RBT+LVFX+TH としたものの投与 10 日目で発熱出現。再度 RBT12.5 mg から開始することで, 投与可能となった。最終的に 46 日目で血液培養, 47 日目で喀痰培養, 90 日目で血液培養陰性を確認した。左下腿膿瘍については結核の抗原性免疫応答で治癒まで時間がかかった。最終的に 147 日目に 4 剤治療を終了し, その後 INH+RFB に変更の上, 全加療 1 年間で治療終了とした。今回の症例では発症 10 年前に結核患者との濃厚接触があり, 腎移植後の免疫抑制剤+ステロイド加療により高度な細胞性免疫状態となっていた。粟粒結核の一病変として, 皮膚結核まず顕在化したものの, 甲状腺膿瘍や肺病変の悪化については, 感染契機に免疫抑制剤を中止したことが影響したと考えた。感染症の際は免疫抑制剤については中止・減量することが一般的であるものの, 免疫が賦活し免疫再構築症候群 (IRIS) に類似した状態となり得る。HIV 感染症では, 結核合併の場合ある程度加療後に抗 HIV 薬開始を行わないと重篤な IRIS 症状を引き起こすことが知られている。近年多くの生物製剤や免疫抑制剤が使用されており, 現在明確な減量基準などはないものの今回の症例を通じて今後症例を重ね検討する必要があると思われる。

O3-006. 脳出血に敗血症を併発し, 初期の抗菌薬治療期間が不十分であったため後日脳膿瘍合併が疑われた症例

日本医科大学多摩永山病院高度救命救急センター¹⁾, 日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部²⁾, 日本医科大学多摩永山病院初期臨床研修医³⁾, 日本医科大学付属病院高度救命救急センター⁴⁾

工藤 小織¹⁾ 望月 徹²⁾

佐藤 路子³⁾ 久野 将宗⁴⁾

【症例】基礎疾患の無い26歳女性。訪問した家族の呼名に反応が無く当院救命救急センターに搬送。来院時GCS4(E1V1M2)、瞳孔右6mm/左4mm、対光反射無し、除脳硬直、血圧測定不能、脈拍130回/分、呼吸数20回/分、SaO₂100% (10L/分リザーバマスク)、体温38.5℃。頭部CTで右巨大皮質下出血と著明な正中偏位あり、初療室にて穿頭血腫除去、その後手術室で開頭血腫除去、外減圧術。手術前に血液含む各種培養提出。手術時静脈奇形疑う異常血管を凝固一部切除。術前にCEZ、術後CTRを1週間投与し、経過良好、意識は改善し左不全麻痺が残った。1か月後突然の発熱、頭痛あり、頭部CTで脳浮腫を伴うmass lesion、造影でring enhanceを認めた。膿瘍ドレナージ、人工硬膜除去、大腿筋膜採取硬膜形成術施行後、経過良好だったが発熱再燃し、造影CTで膿瘍壁が再び増強され再度膿瘍洗浄ドレナージ。術後の広域抗菌薬治療で再発無く軽快転院となった。【考察】敗血症治療は10-14日間以上の抗菌薬投与期間、頭蓋内感染症には髄液移行を考慮し高用量投与が推奨される。本症例は初期の抗菌薬治療が1週間で中止にて中枢の重症感染症を招いた可能性が示唆された。今後は、耐性菌誘導リスクを考慮しつつ広域かつ必要な用量と投与期間の初期抗菌薬治療を啓発する必要があると考えた。

O3-007. 開口障害から破傷風を想起し治療を行ったが最終的に顎関節症と考えられた一例

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

小林 勇仁、高橋 英明、町田 征己
坂上 真希、渡邊 裕介、藤田 裕晃
佐藤 聡子、長 盛親、福島 慎二
中村 造、渡邊 秀裕

【症例】25歳女性。入院4日前より咽頭痛、咳嗽、奥歯周囲の違和感に引き続き、微熱や開口障害、頸部のこわばりが出現したため当院へ紹介された。開口は2横指程度で、頭頸部造影CTで特記所見を認めず、外傷歴はないものの破傷風を否定できないと判断し、入院のうえ抗破傷風免疫グロブリン、破傷風トキソイドを投与、PCG静注を開始した。トキソイド接種歴は不明であったが、後に家族への聴取で4回の定期接種歴が判明した。入院後、開口障害の進行や全身状態の悪化はみられず、口腔外科の診察で顎関節症の診断となり、生活習慣指導やNSAIDsで症状は改善し入院10日目に退院となった。

【考察】破傷風は特異的な検査がなく臨床診断が主であり、外傷歴が明確でないケースも存在し、時に診断が難しい。しかし治療の遅れは病勢の進行や死亡率の上昇につながるため、疑った時点で早期に治療を開始する必要がある。破傷風の鑑別診断としての顎関節症は先行文献などでも記載が多くはないが、開口障害というワードから鑑別診断に挙がり得るものであり、また、顎関節症の有病率の高さからも、認識はしておくべきと考えられる。本症例の初診時に破傷風の否定は困難であり、やむなく治療を行ったが、一

方で、年齢・性別・病歴や開口障害の性質といった情報から両者を鑑別することはそれほど難しくないとも考えられた。感染症診療の観点からは、開口障害というワードより即座に破傷風を想起しがちであるが、患者背景を考慮の上、顎関節症を含めた鑑別診断を十分に検討することも重要である。

O3-008. 繰り返す不明熱で診断に難渋した腭頭十二指腸切除術後胆管炎の一例

東京医科大学病院初期臨床研修医¹⁾、同 感染制御部・感染症科²⁾

福島 絢奈¹⁾ 町田 征己²⁾ 小林 勇仁²⁾
高橋 英明²⁾ 土屋 真希²⁾ 佐藤 聡子²⁾
渡邊 裕介²⁾ 藤田 裕晃²⁾ 中村 造²⁾
渡邊 秀裕²⁾

【症例】患者は発熱、全身倦怠感が主訴の71歳の男性である。X-5年に膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)のため他院で膵頭十二指腸切除術(PD)を施行された。その後、頻回に発熱を認めるも身体所見、各種検査所見に乏しく、担当医より胆管炎は否定的と評価されていた。不明熱として当院へ紹介され、X年5月5日に発熱、全身倦怠感が出現し入院となった。不明熱の精査として血液検査、尿検査、各種培養、超音波検査、造影CT、Gaシンチグラフィ、内視鏡検査を行ったが、有意な所見は得られなかった。前立腺の圧痛症状は入院中継続して確認され、慢性前立腺炎と判断し抗菌薬で合計16日間加療後、5月21日に退院となった。しかし、8月16日に再度発熱と腹部の違和感が出現したため、再入院となった。再入院時の身体所見では腹部の違和感を認め、血液検査と造影CT検査を施行したが明らかな所見は認めなかった。同日の血液培養より*Escherichia coli*が検出され、胆管炎を疑いERCPを施行し、胆管空腸吻合部狭窄を認め胆管炎の診断となった。ERCPで同部位にステントを留置し、抗菌薬加療を継続の上8月25日に退院となった。

【考察】PD後胆管炎は不明熱化しうるため、診断に難渋することがある。所見が乏しい場合に胆管炎のリスクをもつ患者が発熱を認めた場合は、胆管狭窄の評価を超音波検査やCT検査のみではなくMRCPやERCPも行うことを考慮する必要があるかもしれない。血液培養の繰り返しの採取は診断、治療に大きな役割を果たす。

O3-009. 肝移植後免疫抑制状態における血液中マイクロバイオーマダイナミズムの解析

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学¹⁾、名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野²⁾

奥村 俊彦¹⁾ 堀場 千尋²⁾ 武内 俊¹⁾
鈴木 高子¹⁾ 鳥居 ゆか¹⁾ 川田 潤一¹⁾
伊藤 嘉規¹⁾

【目的】肝移植後患者の血液中マイクロバイオーマについて解析し、免疫抑制の程度や急性細胞性拒絶(ACR)発症予測バイオマーカーとしての臨床応用の可能性を検討した。

【方法】当院における2016-18年の肝移植レシピエント51例(111検体)において、移植後1週間以内(P-1wと表記)の保存血漿、および一部の症例では3-5週間後(P-4w)/7-9週間後(P-8w)/血液培養陽性時の検体を後方視的に収集し、DNAを抽出して次世代シーケンス(NGS)解析を行った。NGSデータ解析は独自に開発したパイプライン(PATHDET;特願済)を用いた。各微生物の相対優占度(relative abundance: RA)、多様度指数を算出し、移植後の経過における血液中微生物叢の変化やACRの有無による血液中微生物叢の相違を検討した。また、血液培養陽性時の検体を用いて、感染症診断におけるNGSの有用性を検証した。

【結果】解析結果から、一部の微生物は移植後経過でRAに有意な変化が見られた。特にAnelloviridae(主にTorquetenovirus)のRAはP-1w、P-4w、P-8wでそれぞれ0.01、0.11、0.16と大きな上昇が見られた。EnterobacteriaceaeのRAはP-1wにおいて有意に高かった。P-1wの検体では、P-8wと比較して、多様度が有意に高かった。移植からの時間経過や抗微生物薬の使用が、血液中微生物叢の構成と関連していた。ACRの有無に関連して、ACR群においてEnterobacteriaceaeのRAが有意に低く、多様度が高かった。血液培養陽性時に採取した16検体中14検体では、血液培養と同じ細菌が検出され、うち8検体では高いRAで検出された。

【結論】肝移植後は血液中微生物叢が変動し、Enterobacteriaceaeと微生物叢の多様度はACR発症予測バイオマーカーとなる可能性がある。NGSは感染症診断において臨床応用できると考えられた。

【非学会員共同研究者】亀井秀弥、小倉靖弘(名古屋大学医学部附属病院移植外科)、荻朋男(名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野)

O3-010. 取下げ

O3-011. 取下げ

O3-012. 取下げ

O3-013. *Clostridioides difficile* 菌血症を伴う劇症型偽膜性腸炎を救命し得た要因の検討

飯塚病院総合診療科¹⁾、国立感染症研究所細菌第二部²⁾、飯塚病院感染症科³⁾

岩佐 和樹¹⁾ 加藤 はる²⁾

妹尾 充敏²⁾ 的野多加志³⁾

【緒語】中毒性巨大結腸症ならびに*Clostridioides difficile* 菌血症を伴う致死率の高い劇症型偽膜性腸炎に対する内科的治療が奏効し、救命し得た一例を経験したので報告する。

【症例】脳梗塞に対して抗血小板薬ならびにランソプラゾールを長期内服中かつ末期腎不全で血液透析中の84歳男性。シャント再建術目的に入院し、入院13-23日目に肺炎でCTRXの使用歴あり。入院29日目に発熱、腹痛、血圧低下を伴う大量の血便を認め、出血性直腸潰瘍と診断した。腹部画像検査、内視鏡検査、糞便中毒素検出検査結果から、中毒性巨大結腸症を伴う劇症型偽膜性腸炎と診断した。さらに、血液

培養から*C. difficile*が検出され、MNZ点滴注射、高用量VCM内服、VCM注腸の加療を開始した。加療が奏功し計2週間で治療を終了した。発症60日後に誤嚥性肺炎により死の転帰となったが、再発は認めなかった。便検体から検出された菌株は、GeneXpert解析により、*tcdB*陽性、*cdt*陰性で、PCR-ribotype 027(RT027)に認められる*tcdC*の変異は検出されなかった。血液由来菌株は、*toxin A*陽性、*toxin B*陽性、binary toxin陰性、RT018”と同定された。

【考察】まず、患者背景因子として、高齢かつ脳梗塞や末期腎不全の基礎疾患があり、直腸潰瘍が並存していたことより、稀な菌血症に至ったと考えられる。しかし、発症早期に適切な診断・治療を行なったことで救命し得たと考える。また、微生物学的には、本症例はRT027を含むbinary toxin陽性株による感染ではなかった。しかし、RT018株は感染や重症化との関連性も報告されており、RT018/RT018”株は日本の医療機関で院内伝播しやすいタイプであることは注目に値する。

【結語】*C. difficile*菌血症は稀であり、死亡率は高い。本症例を救命し得た要因として、高齢かつ並存疾患により、劇症型偽膜性腸炎に至ったが、早期診断・治療により救命し得たと考える。

O3-014. 取下げ

O3-015. 取下げ

O3-016. 当院における*Clostridioides difficile* 腸炎の現状

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院感染症科

岩田 直也、濱田 健輔、瀬野 陽平

内原 嘉仁、山本 真義、藤田 昌昭

井上 大生、丸毛 聡、羽田 敦子

【背景・目的】欧米でNAP1/B1/027株の流行が問題となり、海外ではvancomycin(VCM)が治療の第一選択となったが、本邦ではmetronidazole(MNZ)が第一選択であり、治療選択については議論の余地がある。今回当院における*Clostridioides difficile*(CD)腸炎の現状を把握し、疾患の傾向や治療選択・妥当性について検討した。

【方法】2013年1月から2018年7月にクロストリジウムディフィシルキット(アボットダイアグノスティクスメディカル株式会社)を用いて、下痢症状(3行/日以上、Bristol Stool Scale 5以上の便)を認め、毒素の有無に関わらずCD抗原陽性であったものを治療対象とし、患者背景や原因抗菌薬、一次治療および二次治療の選択・改善率・再発率・死亡率などについて後方視的に検討した。

【結果】CD腸炎と診断された患者は96名、男女比は47:49で年齢中央値は72歳(3-95)、84人(87.5%)にCD腸炎発症8週間以内の抗菌薬投与歴を認めた。抗菌薬投与からCD腸炎発症までの期間中央値は9日(1-66)であった。一次治療はMNZ内服73名、VCM内服10名で、残り11人は自然軽快が得られた。MNZ群とVCM群の患者背景に有意差は認めず、改善率(%) (89.0 vs 90.0)や再発率

(%) (1.4 vs 0), 死亡率 (%) (2.7 vs 0) にも有意差はなかった。一次治療無効群 8 人の二次治療は MNZ 単剤 1 人, VCM 単剤 4 人, 2 剤併用 1 人, 不明 2 人であった。MNZ を選択した 1 人は死亡したが, VCM 単剤及び 2 剤併用の 5 人は改善して再発も認めなかった。

【考察・結語】既報では, CD 抗原陽性・毒素陰性例の中で, 分離培養から毒素が検出される例を少なからず認め, 有症状の例は CD 腸炎として対応が必要な場合がある。そうした症例を含めた本検討では, CD 腸炎の一次治療として MNZ は有効だが, 二次治療では VCM が望ましいという結果であり, これは実臨床に即したデータと考える。

(非学会員共同研究者: 大橋倫子, 菊谷明広, 山本和代, 中島俊樹, 上村 良)

O3-017. 取下げ

O3-018. 当院における *Clostridioides difficile* 感染症治療薬の使用状況および臨床効果に関する後方視的検討

東邦大学医療センター大森病院薬剤部¹⁾, 同 感染管理部²⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座³⁾, 同 臨床研究支援センター⁴⁾, 東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター⁵⁾, 同 臨床検査部⁶⁾

大谷真理子¹⁾²⁾ 吉澤 定子³⁾⁴⁾ 宮崎 泰斗²⁾⁵⁾
熊手 絵璃²⁾⁵⁾ 村上日奈子²⁾⁶⁾ 前田 正²⁾⁵⁾
石井 良和²⁾³⁾ 館田 一博²⁾³⁾

【目的】本研究では, 東邦大学医療センター大森病院 (以下, 当院) における CDI 治療薬の使用状況を調査するとともに, 我が国で用いられているガイドライン (日本化学療法学会/日本感染症学会) 及び重症度分類の適切性を評価することを目的とする。

【方法】2015 年 4 月～2019 年 3 月に当院で施行された CD トキシン検査が初回陽性かつ CDI 治療薬が開始された 2 歳以上の入院患者 137 名を対象とし, 後方視的なカルテ調査を行った。なお, CDI 治療薬の臨床効果及び重症度分類の適切性に関する検討では, CDI 治療薬が変更された患者及び MNZ 注が開始された患者を除く 119 名を対象とし, CDI 再発率及び 30 日死亡率を評価項目とした。

【結果】初期治療薬の内訳は, 経口 MNZ, VCM 及び MNZ 注でそれぞれ 59.9%, 36.5% 及び 3.6% であり, 経口 MNZ の使用が最も多く, FDX の使用はなかった。いずれの重症度分類を用いても, VCM 群及び経口 MNZ 群の重症度に有意差を認めなかった。CDI 再発率及び 30 日死亡率は, VCM 群及び経口 MNZ 群で有意差を認めなかった ($p > 0.05$)。30 日以内の死亡例 10 例のうち, Zar らの基準では重症が 9 例と最も多かったが, MN 基準では中等症が 6 例と最も多かった。30 日死亡率は重症度に応じて上昇する傾向が認められた。

【結論】VCM 群と経口 MNZ 群で CDI 再発率及び 30 日死亡率に有意差は認められず, 重症度別の比較でも有意差は認められなかった。Zar らの基準と MN 基準の比較では, Zar らの基準の方がより重症と判断されやすく, MN 基準

では中等症の割合が多くなる傾向が認められた。いずれの基準においても重症例における経口 MNZ の臨床効果は, VCM と差を認めなかった。本研究は後ろ向き研究であり, 症例数も限られていることから, 今後前向き研究等の更なる検討が必要であると考え。

(研究協力者: 西澤健司)

O3-019. 直接糞便からの *Clostridioides difficile* 毒素遺伝子検出の有用性についての評価

広島大学病院診療支援部臨床検査部門¹⁾, 同 検査部²⁾, 同 泌尿器科³⁾, 広島大学トランスレーショナルリサーチセンター⁴⁾, 広島大学病院感染症科⁵⁾

原 稔典¹⁾²⁾ 木場由美子¹⁾²⁾ 田寺加代子¹⁾²⁾
長岡 里枝¹⁾²⁾ 北川 浩樹⁵⁾ 野村 俊仁⁵⁾
大森慶太郎⁵⁾ 北野 弘之³⁾⁵⁾ 繁本 憲文⁴⁾⁵⁾
檜山 誠也¹⁾²⁾ 横崎 典哉²⁾ 大毛 宏喜⁵⁾

【目的】Glutamate Dehydrogenase (GDH) 陽性/Toxin 陰性, GDH 陰性/Toxin 陰性の中に, どの程度 *Clostridioides difficile* 毒素遺伝子陽性が存在するかを検証し遺伝子検査の有用性について評価した。

【方法および対象】2018 年 11 月から 2019 年 7 月末までに当院で GDH/Toxin 検出を目的として採取された Bristol stool scale ≥ 5 の糞便残余検体 208 検体を対象に行った。検討内容は, C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE (COMPLETE) による GDH/Toxin の検出, *C. difficile* 分離培養, 直接糞便より GENECUBE による *tcdB* 遺伝子検出 (NAAT 検査), 分離菌株より毒素遺伝子検査 (real-time PCR 法) を行った。

【結果】糞便 208 検体中, 27 例が *tcdB* 遺伝子陽性であった。そのうち, COMPLETE の結果は, GDH 陽性/Toxin 陽性: 6 例, GDH 陽性/Toxin 陰性: 23 例, GDH 陰性/Toxin 陰性: 179 例であった。GDH 陽性/Toxin 陰性の中に *tcdB* 遺伝子陽性が 14/23 (60.9%) 例存在し, GDH 陰性/Toxin 陰性の中に *tcdB* 遺伝子陽性が, 9/179 (5.0%) 例存在した。酵素免疫測定法による直接糞便検査で Toxin 陽性となったのは, 毒素遺伝子保有株の 6/27 (22.2%) であった。real-time PCR の結果 (38 株), $A^+B^+CDT^+$ は 1 株, $A^+B^+CDT^-$ は 20 株, $A^-B^+CDT^-$ は 6 株, $A^-B^-CDT^-$ は 11 株であり, $A^+B^+CDT^+$ の 1 株は, 野生株であった。

【結語】GDH 陽性/Toxin 陰性や GDH 陰性/Toxin 陰性の中にも, *tcdB* 陽性が存在することが示唆された。そのため, NAAT 検査は酵素免疫測定法の Toxin 検出感度を迅速に補うことが可能である。

O3-020. 当院における溶血性連鎖球菌菌血症の臨床的検討

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 広島佐賀大学医学部附属病院検査部²⁾

岡 祐介¹⁾ 浦上 宗治¹⁾ 濱田 洋平¹⁾
於保 恵²⁾ 草場 耕二²⁾ 青木 洋介¹⁾

【目的】溶血性連鎖球菌感染症は急速に進行し, 重篤経過をたどることも多い疾患であり早期の適切な抗菌薬開始が

重要となる疾患である。今回当院における連鎖球菌血症の患者背景や疫学を明らかにすることで初期抗菌薬をより最適化することを目的に検討を行った。

【方法】2009年4月から2019年3月の10年間に佐賀大学医学部附属病院で、β溶血性連鎖球菌血症と診断された計77例を対象とし、原因菌や背景因子について後方視的に検討した。

【結果】平均年齢は69.9歳。男性43例（平均71.2歳）、女性34例（平均68.2歳）市中が52例、医療関連が25例であった。原因菌としては *Streptococcus agalactiae* (GBS) が31例と最も多く、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* が29例であった。*Streptococcus pyogenes* (GAS) が17例であった。複数菌血症は3例で見られた。基礎疾患は固形癌が16例、白血病2例、糖尿病14例、肝硬変が3例であった。感染巣は23例が皮膚軟部組織感染、5例が呼吸器感染症、4例が尿路感染症であった。31例は侵入門戸不明であった。抗菌薬の前投与は不明が9例、使用なしが67例、中止が1例であり抗菌薬使用中の陽性例はなかった。

【結論】β連鎖球菌血症の症例では基礎疾患として糖尿病患者、糖尿病の割合が高かった。侵入門戸としては皮膚軟部組織感染の頻度が高いが感染巣が推定できない場合も多数見られた。抗菌薬投与中での陽性例はなく、市中発症も多いことから外来での抗菌薬処方前の血液培養の採取の周知などがより重要になると考える。

O3-021. 取下げ

O3-022. 取下げ

O3-023. 伴侶動物由来 *Streptococcus agalactiae* における疫学特性・薬剤耐性に関する特徴：人由来株との比較解析

感染制御科学府・感染症学研究室¹⁾、北里生命科学研究所・感染症学研究室²⁾、サンリツセルコバ検査センター・臨床検査部³⁾

前田 貴広¹⁾ 福島 康仁¹⁾ 吉田 春乃¹⁾
後藤美江子²⁾ 露木 勇三³⁾ 高橋 孝¹⁾

【目的】*Streptococcus agalactiae* (GBS) は、伴侶動物（犬/猫）・他の動物・人などより分離される常在菌であるが、時に重篤な感染症を惹起し得る。近年、伴侶動物と人との距離が近くなり、薬剤耐性（AMR）の伝播も危惧される。そこで、本研究では伴侶動物（CA）由来株と人（H）由来株との間の疫学特性・AMRに関する類似性あるいは相違性を明確にすることを目的とした。

【方法】GBS非侵襲性（Ni）株は侵襲性株（無菌的検体由来）と定着株（膿・尿由来）の両者に属さないものと定めた。動物検査センターや人医療機関より分離されたCA21株（Ni 20株/定着1株）及びH50株（Ni 15株/定着35株）を対象として、(1) 荚膜遺伝子型（Cps）の分布・(2) tetracycline (TC) 系薬 macrolide/lincosamide (ML) 系薬耐性に係る耐性遺伝子の保有をPCR法により、(3) 薬剤感受性結果を微量液体希釈法（CLSI document M100-S22に

準拠）により確認した。Fisherの直接確率を用いて有意差検定を行った。

【結果】(1) Cpsの分布は両群において有意差は見られなかった。(2) TC耐性遺伝子の保有率はCA-Ni株において有意に高かった。また、TC/ML耐性遺伝子の保有率もCA-Ni株において有意に高かった。(3) levofloxacin耐性率はH-Ni株において有意に高く、一方、minocycline耐性率はCA-Ni株において有意に高かった。

【結論】本研究によりCA-Ni株とH-Ni株との間のAMRに関する相違性が明らかとなった。今後、さらなる比較解析を進めて行く。

O3-024. 肺炎球菌結合型ワクチン導入8年後における小児由来肺炎球菌の血清型とペニシリン結合タンパク質（PBP）遺伝子変異の分布状況

札幌医科大学医学部衛生学講座

川口谷充代、小林 宣道

【目的】小児に対する肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）導入後、ワクチン非含有血清型による肺炎球菌感染症の増加とその薬剤耐性が臨床問題となっている。本研究では肺炎球菌結合型ワクチン導入8年後における小児外来患者由来肺炎球菌の血清型分布とペニシリン結合タンパク質（PBP）遺伝子変異の分布状況について報告する。

【方法】2018年7月-2019年1月に、北海道内の医療機関で分離された小児非侵襲性感染症由来肺炎球菌460株を対象に、血清型の判別（連続多重PCR法等）、3種のペニシリン結合蛋白（PBP）遺伝子（*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*）変異の検出、ペニシリン（PCG）に対する薬剤感受性試験を実施した。MICブレイクポイントはCLSIの感受性分類（経口）を用い、0.06μg/mL以下を感受性（PSSP）、0.12~1μg/mLを中等度耐性（PISP）、2μg/mL以上を耐性（PRSP）とした。

【結果】全菌株中、95%が非PCV13含有血清型で、血清型群15と35B、23Aで全体の57.6%を占めていた。ペニシリン非感受性率は37.7%（2.2%；PRSP、35.2%；PISP）で、その多く（95.9%）が血清型15A、35B、23Aであった。遺伝子変異から見た耐性菌は、*pbp2x*のみの変異が44.8%と多く、21.7%が3種類のPBP遺伝子変異を持ち、82.8%が少なくとも一つの遺伝子変異を持っていた。

【結論】優勢な血清型におけるペニシリン非感受性の傾向が高いことが明らかとなったことから、継続的な調査が本菌感染対策上必要であると考えられた。

O3-025. ミャンマーで分離された肺炎球菌のゲノム情報に基づいた分子疫学解析

大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室

山口 雅也、川端 重忠

【目的】肺炎球菌は、肺炎の主な原因菌の一つである。本研究では、これまでに肺炎球菌の分子疫学情報が報告されていない、ミャンマー国における肺炎球菌のゲノム配列を解読し、荚膜型や耐性遺伝子の分布を検索した。

【方法】ミャンマー国のヤンゴン小児病院における急性呼

吸器感染症の患児 300 症例のうち、60 症例から分離された *mitis* 群レンサ球菌について、Mi-seq および Hi-seq 2500 システムを用いてゲノム解読を行い、Average Nucleotide Identity 解析にて菌種の同定を行った。得られたリードについて、seroBA プログラムおよび ARIBA プログラムを用いて、ショートリードデータからのデータベースへのマッピングによる解析で、莢膜型、抗菌薬耐性遺伝子の分布ならびに MLST を決定した。また、Prokka プログラムによって得られたアノテーション情報と Roary プログラムを用いて、パンゲノム解析を行った。

【結果】Average Nucleotide Identity 解析の結果、60 株中 58 株が肺炎球菌で、2 株が *Streptococcus mitis* であることが示唆された。莢膜型は 19F 型がもっとも多く 11 株、ついで 6E 型が 7 株存在し、他に 15 種類の莢膜型が散発的に認められた。また、5 株が untypable に分類された。次に、マクロライド耐性遺伝子が 22 株で、テトラサイクリン耐性遺伝子が 37 株で検出された。さらにペニシリン耐性に関わる点変異群が 57 株で検出された一方で、 β -ラクタマーゼは検出されなかった。MLST 解析の結果、45 株が 39 種類の型に分類され、11 株が 8 種類の新規の型に分類された。また、パンゲノム解析の結果、58 株の持つ遺伝子が 5,125 種類の遺伝子に分類された。そのうち、1,268 遺伝子がコア遺伝子に、3,857 遺伝子がアクセサリ遺伝子に分類された。

【結論】以上の結果から、ミャンマー国において、肺炎球菌の耐性化が進んでいるとともに、遺伝的背景が多様化していることが示唆された。

O3-026. 侵襲性肺炎球菌感染症の患者および菌株の地域特性の分析

飯塚病院感染症科

山手 亮佑, 的野多加志

【目的】高齢化率約 31% (全国平均約 27%) という高齢化の進んだ飯塚医療圏に位置する当院において、IPD の患者や菌株に関する地域特性を探るべく解析を行った。

【方法】2014 年 1 月～2019 年 7 月の間、飯塚病院で診断した 15 歳以上の IPD 患者の患者特性 (年齢, 性別, PPSV23 接種歴), 転帰, セロタイプを分析した。また、死亡群と生存群に分け 2 群間比較をおこなった。

【結果】IPD 発症者 68 名の年齢中央値は 75 歳 (65 歳以上の割合は 74%) であり、男性 49%, PPSV23 接種率は 34%, 院内死亡率は 21% であった。また、解析株 (n=60) のうち、PPSV23 に含まれる血清型の菌株の割合は 78%, 血清型分布は 12F (12 株), 19A (8 株), 10A (5 株) の順に多かった。さらに、死亡群 (n=14) は生存群 (n=54) と比較して悪性腫瘍の割合が多かった [6/14 (43%) vs. 9/54 (16.6%), p=0.04]。

【結論】国内サーベランスデータと比較し、当院の IPD 発症者の年齢や死亡率, セロタイプ分布は同水準であったが、PPSV23 に含まれるセロタイプの菌株の割合が多い傾向にあった。よって、当医療圏は PPSV23 接種のさらなる啓

発が必要であると考ええる。

O3-027. 取下げ

O3-028. 取下げ

O3-029. *Streptococcus pneumoniae* 菌血症 (莢膜型 33B) を契機に診断された分類不能型免疫不全 (CVID) の一例

筑波メディカルセンター病院感染症内科¹⁾, 筑波メディカルセンター病院総合診療科²⁾, 筑波大学附属病院血液内科³⁾

竹内 優都¹⁾ 鈴木 広道¹⁾ 劉 彦伯²⁾
孫 瑜²⁾ 小原 直³⁾

【症例】気管支喘息の既往のある 36 歳男性。来院 5 日からの発熱持続で当院を紹介受診した。発熱以外に症状や有意な所見はなく、解熱鎮痛薬処方で経過観察としたが、その後も 1 週間発熱が持続した。再診時に血液培養を採取し、培養開始 10 時間で 2 セットからグラム陽性双球菌を検出し、翌日にコロニー性状及びオプトヒン感受性試験より *Streptococcus pneumoniae* を同定した。CT 所見上、両側上顎洞・篩骨洞・前頭洞に液体貯留の他、有意な所見は認められなかった。血液培養陽性日より入院加療とし、セフトリアキソン 2g を 1 回、2 日目以降はアンピシリン 2g を 6 時間おきに点滴静注し計 14 日間の治療で軽快退院となった。血液検査で IgG 392mg/dL と低値であり、最終的に分類不能型免疫不全 (CVID) と診断した。国立感染症研究所における菌株解析により、莢膜型 33B 型 (ST2754) と判明し国内初分離株であった。

【考察】明らかな原発巣不明の肺炎球菌菌血症を契機に CVID の診断に至った一例を経験した。一般的な細菌による感染症でも、非典型例の場合には背景因子に対する適切な精査を行う必要があると考えられた。

O3-030. 取下げ

O3-031. 尿中肺炎球菌抗原迅速検査が肺炎の治療戦略に与える影響とその意義について

天理よろづ相談所病院

山中 良輔, 佐田 竜一, 明保 洋之

目的 尿中肺炎球菌抗原迅速検査 (以下 Urinary antigen test; UAT) のルーティン使用については臨床的利点の評価が十分でないため、UAT の臨床的意義について検討を行なった。方法 2017 年 1 月から 2018 年 5 月の間に当院外来を受診した 18 歳以上の患者のうち、UAT 陽性 184 例を対象とした。喀痰培養で肺炎球菌のみ同定された群 (A 群) と、肺炎球菌未検出・肺炎球菌の有無に関わらず複数菌を検出・培養未提出患者の合計群 (B 群) を比較し、抗菌薬選択について比較検討をした。また、UAT 陽性だが最終的に肺炎以外の診断がついた群 (C 群) についても検討した。結果 肺炎球菌のみを標的とした狭域抗菌薬 (PCG, ABPC, AMPC) の使用は A 群の初期抗菌薬 2 例 (5.9%), 最終的な抗菌薬 3 例 (8.8%), de-escalation1 例 (2.9%), B 群の初期抗菌薬 2 例 (1.8%), 最終的な抗菌薬 4 例 (3.6%), de-escalation2 例 (1.8%) であり、両群間

で有意差は認めなかった。C 群は 34 名で、肺以外に感染の focus がありかつ起因菌が肺炎球菌以外であった症例は 17 例 (50%, UAT 陽性例全体の 9.2%), うち尿路感染 12 例, 胆嚢炎 2 例, 菌血症 3 例であった。結論 UAT の結果は、当院において肺炎治療戦略に影響を与えていない。また、UAT 陽性でも別疾患の可能性が 10% 程度ある。

O3-032. 取下げ

O3-033. 当院通院中の HIV 患者における市中 MRSA (USA300) による皮膚軟部組織感染症のアウトブレイク

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学¹⁾, 順天堂大学医学部微生物学²⁾, 聖路加国際病院臨床検査部³⁾, 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⁴⁾

篠原 浩¹⁾ 上原 由紀²⁾³⁾ 照屋 勝治⁴⁾

菊池 嘉⁴⁾ 岡 慎一⁴⁾

【背景】HIV 感染はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による皮膚軟部組織感染症 (SSTI) のリスク因子である。北米では USA300 クローンが 2000 年ごろより急激に広がり、市中関連 MRSA の主たるクローンとなっているが、米国大陸以外では USA300 クローンは小規模な伝播を示すに過ぎない。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 (ACC) 外来では、2014 年を境に黄色ブドウ球菌による SSTI に占める MRSA 検出率が顕著に増加した (2010~2013 年 22.2% (2/9 例) → 2014-2016 年 94.7% (18/19 例))。この事象の細菌学的な因子を探索するため、ACC 外来における HIV 患者の SSTI 症例から検出された MRSA の分子疫学解析を行った。

【方法】2016 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日の間に、ACC 外来において診療を受けた 20 歳以上の HIV 患者で、MRSA による SSTI を発症した症例を対象とした。検出された MRSA について全ゲノムシーケンスを行い、MLST を用いた subtyping, 毒素因子解析および系統樹解析を含めた分子疫学解析を行った。

【結果】解析対象となった MRSA は 28 株で、うち 23 株が ST8-SCCmecIVa・PVL (+)・ACME (+) で、USA300 代表株を対照とした系統樹解析の結果、これら 23 株は USA300 クローンと考えられた。年齢の中央値は 41 歳、22/23 例 (96%) が MSM であった。23 例全てが抗レトロウイルス治療中で、22/23 例 (95%) が HIV ウイルス量 ≤ 50 copies/mL, CD4 数 $< 200/\mu\text{L}$ の症例は 2/22 例 (9%) であった。SSTI の病型は膿瘍が 18/23 例 (78%) で最多であった。12/23 例 (52%) で入院治療されていたが、菌血症合併例・死亡例は認めなかった。系統樹解析の結果、22/23 株は国外で分離された USA300 クローンとは異なる同一の clade 内に含まれていた。

【結論】本検討により、2014 年以降 ACC 外来で観測された HIV 患者の SSTI 原因菌に占める MRSA の急増は、USA300 クローンによるものと示唆された。系統樹解析の結果、今回分離された USA300 株はほぼ全てが国外で分離された株と異なる clade に含まれ、日本の HIV 陽性 MSM

の間で伝播が認められている可能性が示唆された。

O3-034. HIV 感染者における Panton-Valentine leukocidin 陽性 MRSA 感染症についての検討

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

池内 和彦, 安達 英輔, 鈴木 正人

林 阿英, 古賀 道子, 堤 武也

四柳 宏

【目的】米国で流行する市中感染型 MRSA の多くが PVL を産生する強毒な USA300 株で、男性間性交渉歴のある男性 (MSM) はリスクだが、本邦での報告は稀である。近年、当院に通院中の HIV 感染者において PVL 陽性 MRSA 感染症が増加しており報告する。

【方法】2009~2019 年の間に保菌を除き MRSA が分離された HIV 感染者について診療録を用いて後方視的に検討した。保存されている菌株の PVL 遺伝子、耐性遺伝子、POT 法による解析を行った。

【結果】MRSA 感染症は 17 名で、初検出は 2009~2013 年 0 名、2014 年以降 2, 2, 1, 2, 4, 6 名と増加傾向だった。菌株が保存されていた 13 名すべて PVL 陽性で、MIC は EM: > 8 , CLDM: < 0.25 , MINO: < 0.5 , LVFX: 4, ST: < 10 で、全例 D test 陰性, *ermA* 陰性, *ermC* 陰性, *msrA* 陽性だった。POT 値は 14 名中 13 名が 106-77-113 で USA300 株と一致していた。13 名は全て男性、年齢中央値は 38 (25-54 歳), CD4 数中央値は 429 (117-1046/ μL) だった。12 名が MSM で、10 名に梅毒既往が見られた。合併症は AIDS 関連リンパ腫が 2 名、糖尿病などの免疫不全疾患はなかった。13 名で 19 回の感染があり (市中 18 回)、全例が膿瘍や潰瘍を伴う皮膚軟部組織感染症で、4 回再発した症例では毎回異なる場所に感染を起こした。重症例はフルニエ壊疽 1 例、カテーテル刺入部膿瘍・血流感染症・続発性 MRSA 肺炎・肺膿瘍が 1 例 (死亡) だった。

【結論】HIV 感染者における PVL 陽性 MRSA の流行が疑われる。

O3-035. CA-MRSA (USA300) による血栓性静脈炎、菌血症、心内膜炎および肺塞栓を呈し重症化した HIV 感染者の一例

東京医科大学病院臨床検査医学科¹⁾, 同 感染制御部²⁾

原田 侑子¹⁾ 関谷 綾子¹⁾ 宮下 竜伊¹⁾

一木 昭人¹⁾ 近澤 悠志¹⁾ 村松 崇¹⁾

中村 造²⁾ 四本美保子¹⁾ 萩原 剛¹⁾

天野 景裕¹⁾ 福武 勝幸¹⁾ 木内 英¹⁾

米国では CA-MRSA (USA300) の感染が広がっているが、日本における報告は少ない。今回 HIV 感染者で USA300 による菌血症、血栓性静脈炎、心内膜炎および敗血症性肺塞栓を呈した症例を経験した。

【症例】30 歳代、日本人男性。15 年前に HIV 感染症と診断、近年は抗 HIV 薬によりコントロール良好であった。入院 3 日前より発熱や食欲不振が出現、体温 40.1 度、血圧 112/58mmHg、脈拍 117 回/分、眼瞼結膜に点状出血、眼

底に Roth 斑, 足底に Janeway 発疹を認めた。両大腿部や背部にアトピー様発疹, 右臀部にびらんを伴っていた。造影 CT にて両肺に空洞を伴う多発浸潤影と右腎静脈に直径 2cm 大の血栓を認めた。CTRX 2g/day で加療開始。第 1 病日の血液培養でブドウ球菌が検出され VCM に変更した。繰り返す心エコーで明らかな疣贅はなかった。第 3 病日の血液培養も陽性であったため、CLDM 1.8g/日を追加。第 7 病日に血液培養の陰転化を確認し、第 13 病日の造影 CT で腎静脈内血栓の消失と肺病変の縮小を確認した。MRSA の MIC 値は VCM 2, DAP 0.5, LZD 2, CLDM ≤ 0.5 ($\mu\text{g/mL}$)。PVL 陽性かつ SCCmec IVa 型であり USA 300 の特徴を備えていた。血液培養の陰転化から 42 日間の VCM 投与を継続し肺病変は改善した。

【考察】USA300 の国内報告は少ないが、近年 HIV 感染者において PVL 陽性 MRSA 感染症の流行が疑われる。本症例では右臀部のびらんや背部のアトピー様発疹が MRSA の侵入門戸となり、菌血症を引き起こし血栓性静脈炎の発症に至ったのではないかと考えた。全身への炎症の波及が強く多彩で重篤な病態を呈し、かつ VCM の MIC 値は $2\mu\text{g/mL}$ であり臨床症状に注意しながら慎重に投与を継続した。経過中に CLDM およびヘパリンを併用し治療することで軽快した。HIV 感染者におけるブドウ球菌感染では USA300 を念頭におく必要がある。

O3-036. MRSA 菌血症における CLDM 感受性の年次推移と予後との関連性

広島大学病院感染症科薬剤部

大森慶太郎, 北野 弘之, 久保 有子
繁本 憲文, 大毛 宏喜

【目的】従来からの院内感染型 MRSA にかわり市中感染型 MRSA のジェノタイプを持つ MRSA が院内環境でも増えていることが報告されている。当院における MRSA の CLDM 感受性の年次推移と、感受性と予後の関連性について検討する。

【方法】2009 年 1 月から 2019 年 6 月まで血液培養で MRSA が陽性となった症例のうち、初回 MRSA 検出時の CLDM 感受性変化と死亡率など予後との関連を評価した。CLDM 感受性の有無は、MIC ≤ 0.5 を感受性、MIC ≥ 1 を非感受性とした。

【結果】対象症例は 190 例で、男性 120 例/女性 70 例、市中関連が 15 例、院内関連が 175 例、CLDM 感受性率は 40% で、年代別では 2009-2011 年が 32.9%, 2012-2015 年が 37.7%, 2016-2019 年が 51.7% と上昇傾向で、3 群間で差が見られた ($p=0.03$)。院内発症 180 例では 2009-2011 年が 32.4%, 2012-2015 年が 36.7%, 2016-2019 年が 48.1% と感受性率は上昇傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.11$)。CLDM 感受性群 vs 非感受性群の 30 日死亡率は 15.9% vs 34.3% ($p<0.01$)、90 日死亡率は 31.8% vs 52.5% ($p<0.01$) でいずれも CLDM 感受性群で死亡率が低かった。30 日死亡と関連する因子について、多変量解析を行うと、慢性肺疾患、血液悪性腫瘍、転移性固形癌の併存、

Pitt bacteremia score 高値、CLDM 非感受性が独立した因子であった。

【結論】CLDM 感受性率は経年的に上昇していた。CLDM 感受性群は非感受性群に比べ死亡率が低値で、MIC 値に基づく CLDM 感受性評価は、死亡リスクを予測する上で有用な可能性がある。

O3-037. ケアミックス病院より検出された MRSA の分子疫学解析

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野¹⁾, 原土井病院総合診療科²⁾, 九州大学病院総合診療科³⁾

加勢田富士子¹⁾²⁾³⁾ 森永 芳智¹⁾ 太田 賢治¹⁾
賀来 敬仁¹⁾ 坂本 啓¹⁾ 村田 昌之³⁾
林 純²⁾ 柳原 克紀¹⁾

【目的】本邦の MRSA は、かつては院内感染型といわれる多剤耐性の SCCmec II 型が流行していたが、近年では市中感染型といわれる非 β ラクタム系薬に感受性が保たれた SCCmec IV 型が市中のみならず院内環境にも広まっている。ただしこれらは大学病院を中心とした急性期病院からの報告が大半である。今回介護老人福祉施設からの入院が多いケアミックス病院で検出される MRSA の分子疫学解析を行い、細菌学的特徴を明らかにする。

【方法】対象は 2018 年 7 月から 2019 年 4 月までに原土井病院より検出された MRSA145 株。MRSA の SCCmec 型、*tst*, *sea*, *seb*, *sec*, *pvl* を PCR 法により測定し、結果に応じてグループ分けを行い、その中より複数株抽出して MLST を行った。

【結果】MRSA145 株のうち、SCCmec IV 型が 105 株 (72.4%), I 型が 25 株 (17.2%), II 型が 14 株 (9.7%) だった。SCCmec IV 型 105 株のうち、*sea* のみ陽性が 86 株 (81.9%) で、これらは CC (clonal complex) 1 に属しており、キノロン耐性であった。*pvl* 陽性は 1 株のみ (*tst* +, ST22) だった。SCCmec I 型 25 株は病原性遺伝子の保有なく、ST8 に属していた。SCCmec II 型 14 株は *seb* + ST 764 が 9 株、*tst* + *sec* + ST5 で New York/Japan clone と推測されるものが 4 株だった。

【結論】ケアミックス病院における院内感染型 MRSA では *sea* + CC1 SCCmec IV 型が主流となっており、臨床的、細菌学的特徴の評価が必要である。

【方法】2009 年 1 月から 2019 年 6 月まで血液培養で MRSA が陽性となった症例のうち、初回 MRSA 検出時の CLDM 感受性変化と死亡率など予後との関連を評価した。CLDM 感受性の有無は、MIC ≤ 0.5 を感受性、MIC ≥ 1 を非感受性とした。

【結果】対象症例は 190 例で、男性 120 例/女性 70 例、市中関連が 15 例、院内関連が 175 例、CLDM 感受性率は 40% で、年代別では 2009-2011 年が 32.9%, 2012-2015 年が 37.7%, 2016-2019 年が 51.7% と上昇傾向で、3 群間で差が見られた ($p=0.03$)。院内発症 180 例では 2009-2011 年が 32.4%, 2012-2015 年が 36.7%, 2016-2019 年が 48.1% と

感受性率は上昇傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.11$)。CLDM 感受性群 vs 非感受性群の 30 日死亡率は 15.9% vs 34.3% ($p<0.01$)、90 日死亡率は 31.8% vs 52.5% ($p<0.01$) でいずれも CLDM 感受性群で死亡率が低かった。30 日死亡と関連する因子について、多変量解析を行うと、慢性肺疾患、血液悪性腫瘍、転移性固形癌の併存、Pitt bacteremia score 高値、CLDM 非感受性が独立した因子であった。

【結論】CLDM 感受性率は経年的に上昇していた。CLDM 感受性群は非感受性群に比べ死亡率が低値で、MIC 値に基づく CLDM 感受性評価は、死亡リスクを予測する上で有用な可能性がある。

O3-038. 重症呼吸不全治療中に発症し、バンコマイシン耐性化した MRSA 持続菌血症の 1 例

公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科¹⁾、公立陶生病院感染症内科²⁾

伊東 友憲¹⁾ 武藤 義和²⁾ 横山 俊樹¹⁾
松田 俊明¹⁾ 片岡 健介¹⁾ 木村 智樹¹⁾

症例は 81 歳女性。既往に関節リウマチ (RA) があり、メトトレキサート 8mg/日、プレドニゾロン 7.5mg/日内服中であった。3 週間続く食思不振があり近医受診したところ、高 CRP 血症を指摘され当院紹介となった。初診時より重症呼吸不全および、胸部 CT で両側びまん性すりガラス陰影、血中 β -D グルカン異常高値、気管支鏡検査にて *Pneumocystis jirovecii* PCR 陽性、肺胞洗浄液の細胞分画リンパ球優位、を認めたため、鑑別としてニューモシスチス肺炎、薬剤性肺障害、RA 関連間質性肺炎急性増悪を考慮し、入院の上 ST 合剤、広域抗菌薬、ステロイドパルス療法を導入し経過安定した。その後ステロイド漸減中に発熱を認め、血液培養で MRSA が検出されたためバンコマイシン (VCM) を開始となった。しかし VCM 導入後 10 日間経過しても血液培養の陰性化を得られず、全身精査で硬膜外膿瘍を認めたがドレナージ困難であったためダプトマイシン (DAP) に変更し治療継続とした。しかしその後も菌血症は持続し、DAP 開始 10 日後の血液培養から検出された MRSA が VCM および DAP 耐性化を認めたため、リネゾリドに変更したところ血液培養陰性化を得た。しかし第 138 病日に他疾患にて永眠となった。MRSA の長期持続菌血症の治療経過中に VCM および DAP の感受性が共に低下する例は極めて稀であり文献的考察を加えて報告する。

非学会員共同研究者：大井肇、山野泰彦、近藤康博

O3-039. 取下げ

O3-040. 取下げ

O3-041. *Robinsoniella peoriensis* 血液培養より同定された一例の報告

西島病院脳神経外科¹⁾、横浜市立大学附属病院感染制御部²⁾

鈴木 景子¹⁾ 加藤 英明²⁾

【背景】*Robinsoniella peoriensis* は偏性嫌気性有芽胞グラ

ム陽性桿菌であり、国内外を通じて報告が少ない。今回、*R. peoriensis* が血液培養より同定された症例を経験したので報告する。【症例】69 歳男性。ウイルス性髄膜炎の既往があり、抗痙攣薬および低用量のステロイドを内服中。他院入院中に痙攣重積となり、当院に転院。血液培養から MRSA と *Bacillus cereus* を検出しピペラシリン・タゾバクタム、バンコマイシンによる治療を行った。陰性確認目的の血液培養を採取したところ、MRSA は検出されなかったが、嫌気ボトルからグラム陽性桿菌を検出。微量液体希釈法では菌同定ができず、岐阜大学生命科学総合研究支援センターに依頼、*R. peoriensis* と同定された。患者は CO₂ ナルコーシスのため第 16 日病日に永眠。【考察】*R. peoriensis* は 2003 年に初めて報告され、広く動物の消化管に存在し、菌血症、皮膚軟部組織感染症、人工物感染症等を起こす。国内で商業ベースで使用されている生化学的同定キットでは同定不能である。これまでの報告及び本症例では 16S rRNA の塩基配列の解析によって同定されている。既報では環境からの外因性、腸管常在菌からの内因性感染双方が考えられている。細菌学的に近い性質を示す菌として *Clostridium* 属が知られており、これまで *Clostridium* 属として報告されていた症例の中に *R. peoriensis* による症例が含まれている可能性がある。文献的考察を加えて報告する。

O3-042. 当院での嫌気性グラム陽性球菌菌血症の検討

富山大学附属病院感染症科

川筋 仁史、上野 亨敏、宮嶋 友希
河合 暦美、酒巻 一平、山本 善裕

【背景】嫌気性グラム陽性球菌 (GPAC) は、口腔、上気道、消化管、膣などに常在し、臨床材料から分離される嫌気性菌の 20~30% を占める一方、嫌気性菌菌血症全体に占める割合はわずか 7% であり、菌血症の報告は少なく、GPAC 菌血症の臨床像については国内外での知見が限られている。

【方法】2009 年 9 月から 2019 年 9 月までの 10 年間で富山大学附属病院に入院し、血液培養より GPAC が同定された 17 例を対象とした。診療録を用いて臨床情報を収集し、*Parvimonas micra* 菌血症 (PM 群) とその他の GPAC 菌血症 (non-PM 群) に分け、臨床的特徴を後方視的に検討した。

【結果】PM 群 10 例、non-PM 群は 7 例であり、non-PM 群の内訳は *Ruminococcus* 属 3 例、*Peptoniphilus* 属 2 例、*Fingoldia* 属 1 例、*Anaerococcus* 属 1 例であった。発症時年齢中央値は各群いずれも 65 歳であり、性別、院内発症、複数菌感染の有無、敗血症性ショック、SOFA score、在院日数、死亡率で両群に差はなかったが、PM 群の患者背景として悪性腫瘍が少なく、Charlson 指数が有意に低い一方 (中央値 2 vs 7, $p=0.028$)、菌血症発症時の Pitt bacteremia score が高い傾向にあった (中央値 1.5 vs 0, $p=0.05$)。

【考察】PM 菌血症は基礎疾患がない症例にも認められ、

30% は単一菌菌血症であった。敗血症性ショックを呈した単一菌菌血症症例も散見され、PM 以外の GPAC 菌血症に比べ重症度が高いことが示唆された。今後症例を追加し更なる検討が必要である。

O3-043. 劇症型溶連菌感染症において創部・口腔内・血液培養から遺伝子学的に同一の菌を検出した 1 例

愛仁会高槻病院救急総合診療科¹⁾、愛媛大学医学部附属病院救急科²⁾

豊島 千絵¹⁾ 邑田 悟²⁾

【症例】42 歳、男性。下腿の疼痛・腫脹を訴えて来院し、経過観察を目的に入院加療中であった。X 月 X 日の朝、歩行した際から呼吸困難感が出現した。酸素吸入でも改善せず、ショックを呈したため、精査・加療目的に転科となった。既往歴・内服歴に特記すべきものはない。診察時に左下腿に水疱を伴う皮疹を認め、その範囲は時間経過に伴い拡大した。その水疱からは迅速検査にて A 群 β 溶連菌が検出されたため、劇症型溶連菌感染症と診断し集中治療室で集学的加療を行った。加療開始時の観察で、咽頭には潰瘍が認められた。この潰瘍のぬぐい液から得られた溶連菌を光学顕微鏡で観察したところ創部と形態が一致する菌体が認められた。その為、同定を目的に培養を行った。その結果、口腔内から得られた唾液、創部、血液それぞれからパルスフィールド法で同一の遺伝子を示す A 群 β 溶連菌が検出された。

【考察】劇症型溶連菌感染症において感染の起原因菌となる菌株の由来は未だ明らかになっていない。本症例において、劇症型溶連菌感染症において菌血症の原因菌と体内の異なる部位から得られた菌が同一の遺伝子パターンを示したことから、劇症型溶連菌感染症の原因となる菌は体内由来である可能性が示唆された。これまでに類似の症例は報告されておらず、今後の報告が期待される。

O3-044. Streptococcal toxic shock syndrome を呈した G 群連鎖球菌菌血症を契機に急性骨髄性白血病の診断に至った 1 例

虎の門病院臨床感染症科

岸田 季之、小倉 翔
木村 宗芳、荒岡 秀樹

【症例】生来健康な 32 歳男性。入院 2 日前に咽頭違和感、鼻閉、倦怠感が出現し、入院前日に発熱、全身の筋肉痛、関節痛を自覚した。入院当日 40℃ の発熱があり前医受診、血圧低下、汎血球減少、炎症反応上昇を認め、重症感染症の精査・加療目的に当院へ紹介となった。診察の結果、高体温、血圧低下、紅斑、臓器障害を認め、STSS を疑い抗菌薬投与と全身管理を開始した。翌日になり、入院時に採取した血液培養から連鎖球菌が発育し、G 群連鎖球菌による菌血症・STSS と診断した。本菌の感染症は基礎疾患のない患者には稀であることと、汎血球減少を認めることから基礎疾患の検索を目的として骨髄生検を施行した。その結果、急性骨髄性白血病と診断され、血液内科へ転科となり、臍帯血移植の方針となった。

【考察】STSS を呈した G 群連鎖球菌菌血症を契機に急性骨髄性白血病の診断に至った一例を経験した。本菌による感染症は健康な若年成人に発症することは稀とされる。また、これまで G 群連鎖球菌による感染症は皮膚軟部組織のバリア機構の破綻により発症すると考えられてきたが、近年 G 群連鎖球菌菌血症の報告件数は増加傾向にあり、本例のような悪性疾患のほかに糖尿病や多飲歴が発症のリスクとなることが明らかになっている。さらに、A 群連鎖球菌の病原因子の一つである M 蛋白をコードする遺伝子である *emm* 遺伝子は G 群連鎖球菌も保有していることが知られており、侵襲性感染症を発症しやすいことが報告されている。したがって、基礎疾患を指摘されていない若年患者の重症 G 群連鎖球菌菌血症を診断した際には新規の基礎疾患の検索を考慮すべきである。

O3-045. 取下げ

O3-046. 取下げ

O3-047. 当院において *Staphylococcus lugdunensis* が血液培養から生えた際、真の菌血症の割合は 6.8% である

天理よろづ相談所病院感染症管理センター¹⁾、天理よろづ相談所病院臨床検査部²⁾、天理医療大学臨床検査学科³⁾

佐田 竜一¹⁾ 蓑田 紗希¹⁾ 大野 裕貴^{2,3)}

【目的】*Staphylococcus lugdunensis* 菌血症は重篤化しうるが、血液培養から検出された際のコンタミネーションの頻度について定まった見解はない。

【方法】2015 年 1 月 1 日から 2019 年 9 月 30 日の間に当院で血液培養から *S. lugdunensis* が同定された 44 症例について、真の菌血症の割合を検討した。「真の菌血症」の定義は「*S. lugdunensis* が 1 本以上陽性で、且つ血液培養採取時に、血液培養を取得するに至った他の病態（感染症/非感染症に関わらず）がなく、且つ適切な抗菌薬選択・治療期間で治療されたもの」とした。「コンタミネーション」の定義は、「*S. lugdunensis* が 1 本以上陽性ではあるが、別の明確な原因があり、且つ *S. lugdunensis* に対する適切な抗菌薬選択・治療期間で治療されていないもの」とした。どちらにも当てはまらないものを「不明」とした。

【結果】44 例に重複はなかった。「真の菌血症」と定義された患者はわずか 3 名（6.8%）で、カテーテル感染が 1 例、感染性心内膜炎疑い 1 例、菌血症 + 背部膿瘍 1 例であった。「コンタミネーション」は 37 例で、そのうち 11 例（29.7%）は非感染症例であった。「不明」は 4 名であった。

【結論】当院において *S. lugdunensis* が血液培養から検出された際の真の菌血症の割合は、過去の報告と比べ著しく低い。

O3-048. vanD5 遺伝子を有するバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の分離と解析

（独）国立病院機構名古屋医療センター臨床検査科¹⁾、大阪健康安全基盤研究所²⁾、大阪薬科大学感染制御学研究室³⁾

寺田さと子¹⁾ 河原 隆二²⁾ 駒野 淳³⁾

【症例】79歳女性。2017年12月自宅で転倒、体動困難のため当院に緊急搬送となった。腰部圧迫骨折とあわせて再発性胆管癌及び肝膿瘍を認め入院加療となった。入院時、38℃台の発熱とCRP 26.0 mg/dLなどの検査所見を認めた。血液・膿瘍培養から複数菌種が分離されたため、MPEM、MTZ、ABPC/SBTの投与を開始した。その後、分離菌種の変化に伴い抗菌薬はVCM等に順次変更した。2018年4月、膿瘍培養からVCM耐性 *Enterococcus faecium* が分離された（以下IPHb306）。遺伝子解析によりIPHb306は染色体DNA上にvanD5遺伝子クラスターを保有すること、ddI遺伝子に点変異を有すること、ST203に属することが明らかになった。感受性試験でVCMのMICは128 µg/mLであった。また、TEICには感受性であった。増殖曲線分析は、VCM耐性が誘導性であることが示唆された。【考察】本症例は北米及びヨーロッパ以外でvanD5遺伝子型VCM耐性 *E. faecium* 株を分離した最初の報告である。日本でのVREの分離率は他国と比較して低い水準だが、*E. faecium* ST203は国内の病院でも検出されている。vanD5遺伝子型 *E. faecium* ST203は、わが国の医療関連感染において脅威となる可能性があり、今後とも監視が必要である。

非学会員共同研究者：大阪健康安全基盤研究所 原田哲也、横田正春、川津健太郎；名古屋医療センター 三浦みちえ、土屋貴子、足立香織、浅香敏之

O3-049. 取下げ

O3-050. Praziquantel で駆虫を行った日本住血吸虫症の一例

堺市立総合医療センター感染症内科・総合内科
小川 吉彦

Case study：28歳女性、インドネシア・ミンダナオ島出身。2年前に日本人男性と結婚し、以降日本での生活を行っている。挙児希望あり、不妊治療を行う目的で前医を受診。その際に血液検査でHBs抗原陽性を指摘されたため、当院消化器内科受診した。初診時肝逸脱酵素は正常範囲内であった。腹部エコーを施行したところ、網目状の高エコーを肝臓内に認め、日本住血吸虫が疑われたため当科に紹介受診となった。腹部CTでは門脈領域に沿った線状の高信号域を認めた。便の虫卵検査は陰性であった。東京医科歯科大学国際環境寄生病学教室に依頼し、血清の日本住血吸虫に対しての抗体検査を行っていただいたところ陽性であった。患者に過去駆虫歴がないことから、本人と相談の上、Praziquantelによる内服加療を行った。Consideration：日本住血吸虫は、本邦では1978年を最後に国内発症例は認めていない。一方でインドネシア・フィリピン・中国といった諸外国ではいまだ感染症症例の報告が多い寄生虫疾患である。便からの虫卵検出もなく、明らかな臓器障害を伴ってはならず、治療の可否を考慮するところではあったが、患者が若年でありまた治療を希望されたため、駆虫に踏み切った。本症例は極めて特徴的な画像所見

を認めることから疑うことが可能な疾患であるため、流行地域の把握とその画像的特徴を知っておくことが肝要である。

O3-051. トリクラベンダゾールが有効であった肝蛭症の1例

鳥取大学医学部付属病院感染症内科¹⁾、国立国際医療研究センター国際感染症センター²⁾、宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野³⁾

松田 梨沙¹⁾ 北浦 剛¹⁾ 土居 歩¹⁾
西川ゆかり¹⁾ 赤松 是伸¹⁾ 岡本 亮¹⁾
岡田 健作¹⁾ 中本 成紀¹⁾ 忽那 賢志²⁾
丸山 治彦³⁾ 千酌 浩樹¹⁾

【症例】80歳男性。1ヶ月続く食思不振、倦怠感を主訴に20XX-1年12月近医を受診、腹部CTで肝に多発する低吸収域、腹水を指摘された。20XX年1月に前医を紹介受診。WBC 12,500/µL (Eo 56%)、CRP 6.15 mg/dL、ALP 741 U/L、γ-GTP 87 U/Lと上昇を認め、肝膿瘍、腫瘍性病変等を考慮され精査が行われたがいずれも否定的であり、宮崎医科大学寄生虫学教室での寄生虫抗体スクリーニング検査および免疫学的検査にて肝蛭症と診断された。2月中旬よりプラジカンテル内服による治療が開始されたが、倦怠感、好酸球増多はいずれも持続し、無効と判断された。国内未承認薬であるトリクラベンダゾールでの治療目的に当科紹介となり、6月中旬に当院入院。トリクラベンダゾール(10mg/kg 単回)を内服後、経過観察を行ったが明らかな有害事象は認めず、入院5日目に退院となった。退院2ヶ月後の外来受診時には自覚症状はほぼ消失、好酸球数及び胆道系酵素も明らかな改善を認めた。引き続き経過観察を継続する方針である。

【考察】肝蛭症は世界中で広く見られるが、本邦での報告は年間数例に満たない稀な疾患である。治療の第一選択薬とされるトリクラベンダゾールは国内未承認であるため使用が困難であり、国内で入手可能な薬剤であるプラジカンテルは無効例が多いことから治療に難渋する場合がある。トリクラベンダゾールの安全性と有効性のデータ蓄積が必要と考えられる。

O3-052. 糞線虫症関連髄膜炎に関する疫学的検討

東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター¹⁾、沖縄県立中部病院内科²⁾、県立広島病院総合診療科・感染症科³⁾、堺咲花病院総合内科・感染症科⁴⁾

佐々木陽典¹⁾²⁾ 谷口 智宏²⁾³⁾
草薙 実史²⁾⁴⁾ 椎木 創一²⁾

【諸言】糞線虫症の合併症として腸内細菌による髄膜炎・敗血症が注目されており、COVID-19へのステロイド使用にも懸念が示されている(JAMA. DOI: 10.1001/jama.2020.13170)。これを踏まえ、最新の知見を加えて2013年に行われた研究結果を報告する(Infection DOI: 10.1007/s15010-013-0483-2)【目的と方法】糞線虫症に関連した細菌性髄膜炎について、糞線虫症とHTLV-1の有病

率が高い沖縄の施設である沖縄県立中部病院に1990-2010年までに入院した糞線虫関連髄膜炎患者を対象に検討した。

【結果】21人述べ34例が抽出された。年齢中央値58歳、男：女11：21で、再発5/21人だった。髄液・血液培養陽性率は45.5%で、血液培養では*Klebsiella pneumonia* 7例、*Streptococcus gallolyticus* 5例、大腸菌3例が検出され、髄液培養では*K. pneumonia* 5例、*S. gallolyticus* 5例、大腸菌2例が検出された。16/21人(76.2%)でHTLV-1陽性だった。アベンダゾール治療例で再発が多く、イベルメクチン治療例に再発はなかった。死亡：6例(18.2%)、軽快：27/33例(81.8%)だった。

【結論】本研究により、・糞線虫症・HTLV-1感染症合併によるリスク上昇、・「培養陰性化膿性髄膜炎」という疾患概念、・*S. gallolyticus*の原因菌としての重要性、・糞線虫症流行地域でのGPC髄膜炎へのデキサメタゾン投与のリスク、が示された。

最近の研究では糞線虫症関連細菌感染症の病態毎での死亡率の違いが示されている(*Emerging Infectious Diseases* DOI: 10.3201/eid2603.190571)。

O3-053. 裂頭条虫症および無鉤条虫症の臨床的特徴の検討

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科¹⁾、同感染制御科²⁾、東京都立北療育医療センター³⁾

滝澤あゆみ¹⁾ 福島 一彰¹⁾ 藤原 翔¹⁾
田中 勝¹⁾ 小林泰一郎¹⁾ 矢嶋敬史郎¹⁾
堀内 正夫²⁾ 関谷 紀貴²⁾ 味澤 篤¹⁾³⁾
今村 顕史¹⁾

【目的】衛生環境が改善した現代における条虫症の臨床的特徴を検討する。

【方法】2004年8月から2019年7月の15年間、駒込病院に虫体排泄を主訴として受診した症例を対象に、患者背景、曝露歴、症状、治療について後方視的に検討した。

【結果】137例が該当し、裂頭条虫症75例、無鉤条虫症15例を診断した。年齢中央値は共に37歳であった。国内感染は裂頭条虫症が不明例1例を除いた97.3%、無鉤条虫症でも40.0%と推定された。生肉の摂取歴は無鉤条虫症で多く(12.0% vs 60.0%, $p < 0.01$)、生魚の摂取歴は裂頭条虫症で多かった(73.3% vs 26.7%, $p < 0.01$)。臨床症状は無鉤条虫症で軟便/下痢が少なかった(40.0% vs 6.7%, $p = 0.02$)。治療前便検査では裂頭条虫症の63.8%、無鉤条虫症の86.7%で虫卵あるいは虫体が確認された($p = 0.12$)。全例プラジカンテルで治療され、虫体の頭節は裂頭条虫症で高頻度に確認された(72.5% vs 18.1%, $p < 0.01$)。再治療は初回治療後に虫卵排泄を認めた無鉤条虫症1例のみであった。無鉤条虫症4例で遺伝子解析を依頼し、1例はアジア条虫と判明した。

【考察】裂頭条虫症について、本研究は既報と同様にほとんど国内感染であったが、最近海外報告例も散見し食事聴取歴が重要である。一方本邦の無鉤条虫症は輸入例が多

かったが、本研究は40%が国内感染と推定され既知の報告よりも多い可能性がある。アジア条虫は国内感染の報告があり、正確な種の識別のため遺伝子解析が望まれる。

【結論】条虫症の鑑別には曝露歴の聴取が重要であり、裂頭条虫、無鉤条虫いずれも生肉、生魚の摂取により国内感染が現代でもある。無鉤条虫症も国内感染が認められることに注意すべきである。アジア条虫は無鉤条虫と形態的に類似しており、遺伝子解析による鑑別が必要である。

一般演題(ポスター)：感染対策

P1-001. 取下げ

P1-002. 日本モンゴル教育病院における感染制御の導入支援

愛媛大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、愛媛大学医学部血液・免疫・感染症内科学²⁾、愛媛大学医学部附属病院看護部³⁾、同 検査部⁴⁾、愛媛大学医学部小児科学⁵⁾

田内 久道¹⁾ 末盛浩一郎¹⁾²⁾ 青野 晴考¹⁾³⁾
宮本 仁志¹⁾⁴⁾ 村上 忍¹⁾⁴⁾ 越智 史博¹⁾⁵⁾

モンゴルにおいて医療サービスの向上は国家的課題の一つである。現在モンゴル唯一の医師養成機関であるモンゴル国立医科大学は、附属病院を持たず学生や新卒医師に対して質の高い教育を継続できる状態ではない。この課題解決に向けて、日本は「日本モンゴル教育病院建設のための無償資金協力」とともに、高い水準の運営管理及び医療サービスを提供する体制の整備を支援する事業を行っている。本プロジェクトは、徳島大学と愛媛大学が共同で行っているが、そのうち院内感染制御に関しては愛媛大学感染制御部が担当している。現在までに愛媛大学感染制御部がモンゴルに赴く現地研修を8回および、モンゴル国立医科大学の担当者による愛媛大学での研修を3回行った。モンゴルにおいてははまだ科学的な感染制御の考え方は浸透しておらず、その概念を伝えることから研修を開始した。当初は渡航する毎にモンゴル側の担当者が変わっている状態であったが、責任者が固定してからは研修が行いやすくなった。現地研修としては、感染対策マニュアルの作成、病院幹部および採用スタッフに対する講義、感染対策シミュレーションなどを行い、本邦研修では、職員教育やICT/ASTラウンド、針刺し対応や職員の抗体管理を経験してもらうとともに、細菌検査室や中央滅菌部での実地研修を行った。開院が近づくにしたがい、モンゴルでの洗浄滅菌に関するシミュレーションを集中して行い、問題点の解決に時間を要した。

P1-003. 電子手指衛生モニタリングによる病棟環境改善への試み

福井大学医学部呼吸器内科¹⁾、株式会社ケアコム²⁾、福井大学医学部附属病院感染制御部³⁾

重見 博子¹⁾ 出野 義則²⁾ 岩崎 博道³⁾

【目的】IoT技術を活用して手指衛生をモニタリングし、感染予防への取り組みを即時にフィードバックすることで、医療スタッフの意識・行動の改善に働きかけ、微生物的環

境改善への効果を評価する。

【方法】手指消毒剤に発信機を装着し、操作と位置について24時間365日モニタリングを行なう。スタッフステーションのディスプレイに医療スタッフ全員の訪室と手指衛生回数をグラフ表示し、連日即時フィードバックを行った。その前後に15カ所の定点を3回/日5日間連続して環境培養を実施し、0.1ml中の細菌検査結果を用いて効果を評価した。

【結果】4月22日から環境培養、6月1日から電子手指衛生モニタリング、7月4日から即時フィードバック、7月22日から環境培養を実施した。環境培養の結果値(前、後)は、総菌数(1,394, 1,398)、菌種(137, 151)、菌不検出回数(67, 71)、1回検出回数(140, 187)、2回連続検出回数(35, 25)、3回連続検出回数(16, 10)、4回連続検出回数(0.2)、5回以上連続検出回数(0.1)であった。1回検出回数と数回連続検出回数において、数回連続検出回数は即時フィードバック後には、有意差を持って減少した($p=0.0105$)。

【結論】手指衛生をモニタリングにおいて、即時フィードバックは微生物学的環境の改善に有効であることが示唆された。

P1-004. 感染対策連携共通プラットフォーム(J-SIPHE) 試行施設における血液培養実施状況および血流感染症発生率の報告

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター¹⁾、同 AMR 臨床リファレンスセンター²⁾

鈴木 哲也¹⁾ 早川佳代子¹⁾²⁾ 田島 太一²⁾
遠藤 美緒²⁾ 鈴木久美子²⁾ 松永 展明²⁾
大曲 貴夫¹⁾²⁾

【目的】感染対策連携共通プラットフォーム(J-SIPHE)はAMR対策に関する様々な数値に関し、自施設の経時的な評価ならびに他施設との比較評価が可能なシステムとして開発されてきた。今回、2018年に実施した試行期間における血液培養実施状況および血流感染症発生率に関する検討を行った。

【方法】2018年4月から11月に登録された35施設の血液培養実施状況および32施設の血流感染症発生状況を集計した。

【結果】1,000延べ入院日数あたりの血液培養提出数(中央値)は24(IQR:14.4-29.4)であった。複数セット率/陽性セット率/汚染菌率(%)は、それぞれ94.7(91.1~97.1)/14.7(12.9~20.4)/2.3(1.2~3.2)だった。10,000延べ入院日数あたりの主要耐性菌血流感染症発生率は、MRSA 0.67(0.34~1.01)、第3世代セファロスポリン耐性大腸菌 0.36(0.15~0.84)だった。

【結論】J-SIPHEの試行における検討から、本システムによる国内多施設での血液培養実施状況および血流感染症発生率の評価が可能であった。J-SIPHEは2019年1月より稼働を開始しており、今後、ベンチマークデータの算出や、自施設および地域ネットワークでの感染対策の推進のため

のツールとしての活用の可能性が示された。

P1-005. 取下げ

P1-006. 取下げ

P1-007. 取下げ

P1-008. 取下げ

P1-009. 取下げ

P1-010. 取下げ

P1-011. 取下げ

P1-012. 取下げ

P1-013. 当院における職種別にみたインフルエンザ発症と二次感染の特徴

岩手医科大学学生¹⁾、岩手医科大学医学部臨床検査医学講座²⁾

大間々広輝¹⁾ 小野寺直人²⁾

鈴木啓二郎²⁾ 諏訪部 章²⁾

【目的】病院職員のインフルエンザ(Flu)発症による休職や二次感染源となることは病院機能に大きく影響する。本研究はFlu対策に資する目的で、当院職員のFlu発症の実態と二次感染の特徴を調査した。

【方法】2018年10月~2019年5月のFluシーズンに、当院でFluを発症した患者と職員について、院内の感染症発生届出を用いて調査した。調査項目は、患者では発症日、発生病棟、Fluの型とし、職員では発症日、発生場所、職種、累積罹患率、感染源、二次感染の有無などとした。なお、二次感染の定義は、職員のFlu発症後2日間以内に、同一病棟で、同一型のFluの患者または職員が新たに発症した場合とした。

【結果】Flu職員は214/2,638名で、累積罹患率は8.1%であった。職種別では、薬剤師が11/85名(12.9%)で、看護師が117/1,261名(9.3%)、事務員が16/180名(8.9%)と高かった。また、Flu職員の感染源は、家族が36名(16.8%)で、職場が15名(7.0%)、不明が163名(76.2%)であった。一方で、Flu職員が二次感染源となったのは37名/214名(17.3%)で、一人あたりの二次感染者数は、看護師が1.60人、医師が1.67人と高く、看護師は患者と職員に、医師は職員に感染させる傾向にあった。

【結論】本研究では、当院職員のFlu発症と二次感染の特徴を明らかにした。Flu発症抑制するためには、職種に応じた感染防御や感染経路を考慮した新たな対策が必要である。

P1-014. 取下げ

P1-015. 取下げ

P1-016. 取下げ

P1-017. 大阪北部の医療圏で検出されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の遺伝子学的検討

大阪医科大学附属病院感染対策室¹⁾、大阪医科大学内科学III総合診療科²⁾、大阪医科大学附属病院中央検査部³⁾、大阪医科大学微生物学教室⁴⁾

浮村 聡¹⁾²⁾³⁾ 川西 史子¹⁾ 柴田有理子¹⁾³⁾

南 健太¹⁾³⁾ 鈴木 陽一¹⁾⁴⁾ 大井 幸昌¹⁾³⁾⁴⁾

中野 隆史¹⁾⁴⁾

【背景】カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）は日本ではIMP産生菌が主体でかつ検出は限定的であるとされる。しかし大阪北部でADLの低下した患者を対象とした調査では、12.2%の患者でIMP産生CPEの保菌が確認され、我々の医療圏はこの地域に一部含まれるか隣接している。

【目的】2015年から2017年の3年間に我々の地域感染ネットワークにて検出されたCPEがIMP1産生菌かIMP6産生菌かについて検討する。

【方法】2015年から2017年の3年間に我々の地域感染ネットワークにて検出されたCREについてマルチプレックスPCRによりカルバペネマーゼ産生菌か否かを検討する。IMP産生菌はIMP1産生菌かIMP6産生菌かを矢野らが報告したプライマーを用いて検討する。この期間に我々はCPEのアウトブレイクを経験していることから、大腸菌はPOT法、他はERIC-PCR法にて同一遺伝子か否かを検討し、既に同一株と判定された株は1株とカウントする。

【結果】検討できたCPEは59株で、大腸菌は34株、肺炎桿菌が22株であり、*Klebsiella oxytoca*が1株、*Enterobacter cloacae*が2株ですべてIMP産生菌であった。2015年に検出された肺炎桿菌1株のみがIMP1産生菌で残りの株はすべてIMP6産生菌であった。大腸菌のPOT法分析から今回の大腸菌34株はすべてST131株であった。

【考案】既に2015年には我々の医療圏ではIMP6産生菌が広く伝播していたことが判明した。同一遺伝子のCPEが異なった医療機関内で伝播しているか否かをさらに検討する必要がある。大腸菌のIMP産生菌はすべてST131株であり、当院で過去に検討したESBL産生菌は80%がST131で有意に高率である。

【結論】2015年から2017年の3年間に我々の地域感染ネットワークにて検出されたCPE59株のうち2015年の1株のみがIMP1産生菌で残りはすべてIMP6産生菌であり、2015年時点で我々の医療圏ではIMP6産生菌が広く伝播していた。

P1-018. 取下げ

P1-019. 取下げ

P1-020. 取下げ

P1-021. *Haemophilus influenzae* のキノロン系抗菌薬耐性に関与する遺伝子変異の解析

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座¹⁾、同 微生物学講座²⁾、同 感染制御・臨床検査医学講座³⁾

本田 宏幸¹⁾²⁾ 佐藤 豊孝²⁾ 黒沼 幸治¹⁾

高橋 聡³⁾ 高橋 弘毅¹⁾ 横田 伸一²⁾

【背景・目的】*Haemophilus influenzae* のキノロン耐性機序は、キノロン耐性決定領域（QRDR）の遺伝子変異が知られる。しかし、QRDRの遺伝子変異なく感受性低下を示す株も認め、他の遺伝子変異がキノロン耐性に関与することが示唆される。本研究では、*H. influenzae* 臨床分離

株におけるキノロン耐性に関与する遺伝子変異を検出・同定することを目的とした。

【材料・方法】*H. influenzae* 臨床分離株（モキシフロキサシン（MXF）感受性株、29株）を2×MICのMXF添加培地にて培養し、MXF感受性低下変異株を選択した。変異株が得られた場合は、さらに高いMXF濃度でMXF感受性低下（もしくは耐性）変異株が出現しなくなるまで培養を繰り返した。次世代シーケンス解析により、親株と比較しキノロン耐性変異株に新たに認められた遺伝子変異を検出した。遺伝子変異の一部について、Electroporation法を用いてRd株に導入し、キノロン系抗菌薬のMICを測定した。

【結果】29株中17株で感受性低下株が出現し、その中で10株がMXFのbreakpoint (1mg/L)を超えた。10株のMXF耐性株の遺伝子解析の結果、QRDR以外に45の遺伝子に計56の遺伝子変異を検出した。Rd株への変異遺伝子導入試験では、GyrAのアミノ酸置換（Glu153Leu, ΔGlu606）導入株と、ompP2を欠損させた変異株でキノロン感受性の低下がみられた。

【結論】既知のQRDRではないGyrAのアミノ酸置換と、OmpP2の機能障害は*H. influenzae* のキノロン耐性に関与する。

P1-022. 取下げ

P1-023. 取下げ

P1-024. 病院医師と診療所医師における抗菌薬処方行動の傾向

国立感染症研究所感染症疫学センター¹⁾、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²⁾、久留米大学医学部公衆衛生学³⁾、広島県感染症・疾病管理センター⁴⁾

土橋 西紀¹⁾ 具 芳明²⁾ 藤友結実子²⁾

谷原 真一³⁾ 砂川 富正¹⁾ 桑原 正雄⁴⁾

【目的】薬剤耐性菌は世界的に増加しており、日本では対策の一つとして、専門職での薬剤耐性に関する教育・研修を進めている。広島県内に勤務する医師の抗菌薬に対する考えやその処方行動に関する現状を把握することを目的とした。

【方法】2018年11～12月、抗菌薬の処方とその意識に関する質問紙票調査を広島県内3市医師会に在籍するすべての医師969名を対象に郵送法にて行った。広島大学及び国立感染症研究所倫理審査委員会の承認を受けた。

【結果】解析対象者は356名（回収率36.7%）。主たる勤務先は病院178名（50.0%）、診療所170名（47.8%）。過去1年間の基礎疾患のない感冒患者への抗菌薬処方割合が20%未満であった医師の割合は、病院53%、診療所30%。同様に気管支炎患者では、病院42%、診療所26%であった。患者年齢層別（小児、成人、高齢者）について同様の検討を行ったところ、病院医師では処方割合が20%未満である場合が、すべての層で有意に多かった。また、処方される抗菌薬は、診療所では病院よりも感冒、気管支炎と

もに、マクロライド系や第3世代セフェム系が選択される傾向が強かった。

【結論】病院医師と診療所医師の抗菌薬処方行動は異なっていた。専門職に対する薬剤耐性の研修は、それぞれの処方行動を踏まえて行うことが必要と考える。

ご協力いただきました広島県内3市医師会の皆様に心より感謝申し上げます。

P1-025. 地域医師会員における記名式解答紙を用いた抗菌薬意識調査の推移

藤森小児科¹⁾、千葉市医師会感染症対策委員会²⁾

藤森 誠¹⁾²⁾ 原木 真名²⁾ 阿部 博紀²⁾

太田 文夫²⁾ 大濱 洋一²⁾

【背景】世界的に抗菌薬に対する耐性菌の増加が問題となっており、本邦においては不適切な経口抗菌薬の処方が問題である。2016年、本邦においても薬剤耐性（AMR）アクションプランが策定された。経口抗菌薬処方機会の多い医師会員における風邪に対する抗菌薬処方の意識調査と、抗菌薬適正使用講習会の効果を評価することを目的とした。

【方法】2018年2月に千葉市医師会員にFAXを通じて無記名調査用紙による調査を実施した。その後3回の抗菌薬適正使用講習会を実施し、2018年11月に同様の調査用紙によるアンケートを実施した。アンケートは、AMRアクションプランの認知度、風邪に対する抗菌薬処方の有無、使用する薬剤などについて質問を実施した。本研究は、千葉市医師会倫理委員会において承認を受けた。

【結果】2018年2月に配布されたアンケートは539件で178件（33%）、2018年11月では542件で150件（27%）の回答だった。どちらも内科が最も多く、次に小児科回答が多かった。2018年11月の回答では講習会参加経験は58%だった。AMRアクションプランの認知率は、57%から73%に増加していた。風邪に対して抗菌薬を処方するのは56%から48%に減少し、風邪に対して処方する機会の多い抗菌薬については、ペニシリン系が25%から44%に上昇し、セフェム系が41%から35%に減少していた。

【結論】今回の調査は、全国ですで行われた調査と同様の結果を示していた。千葉市の開業医を中心とした調査において、抗菌薬適正使用講習会実施によりAMRアクションプランの認知度は上昇し、風邪に対する抗菌薬処方行動も改善している傾向がみられ、講習会による効果の可能性が考えられた。

P1-026. 東松山医師会病院における入院患者に対する抗菌薬の one-day-survey 結果

東松山医師会病院内科¹⁾、丸木記念福祉メディカルセンター内科²⁾

松本 万夫¹⁾ 松本 貢一¹⁾ 高野 泰秀¹⁾

荻野 達夫¹⁾ 石橋 令臣²⁾

【背景と目的】薬剤耐性菌制御上、抗菌薬適正使用は処方内容、使用量など質の評価は重要である。Global Point Prevalence Surveys（G-PPSと略）は全世界共通のプロトコルで行う抗菌薬と薬剤耐性菌に関する調査である。今

回、本調査に参加し、当院における抗菌薬使用状況の評価をおこなった。

【方法】入院患者に処方された抗菌薬の種類、投与期間、処方目的等の情報収集し病棟別、病院全体の特性をG-PPSデータと比較検討した。

【結果】調査対象日における当院の病床稼働率は89.3%。入院患者の平均年齢は83.3歳、入院患者の処方率は全入院患者の25.9%であった。調査対象となる51処方のうちCTRX、TAZ/PIPCがそれぞれ21.57%、LVFXが15.69%であった。感染症の診断名は肺炎が45.10%、尿路感染症が19.61%で肺炎に対する抗菌薬処方の率が高いことが確認された。診療の質評価に関するガイドラインの遵守率は94.12%、投与理由の診療録記載が86.12%、停止日記載は82.35%で何れも2015年のG-PPS平均データに比べ高値であった。

【考察】G-PPS調査に参加し、G-PPSデータと当院の抗菌薬使用状況を比較検討することは抗菌薬使用における問題点把握、検討課題の抽出に有用であった。

（非学会員共同研究者：東松山医師会病院感染対策室：松本恵美、市川文栄、松崎郁美、岩下雄大、関根庸介、中村哲也、巖崎達矢）

P1-027. ナショナルデータベースによる三重県内2次医療圏別の抗菌薬使用動向調査

三重大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、京都薬科大学臨床薬剤疫学分野²⁾、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³⁾

山崎 大輔¹⁾ 村木 優一²⁾ 日馬 由貴³⁾

石金 正裕³⁾ 大曲 貴夫³⁾ 田辺 正樹¹⁾

【背景・目的】各地域における薬剤耐性（AMR）対策を推進させるために「地域感染症対策ネットワーク」の構築が求められているが、抗菌薬使用動向に関する地域別のデータは不足しているのが現状である。そこで、本研究では、レセプト情報・特定健診等の情報データベース（ナショナルデータベース：NDB）を用いて、2次医療圏別の抗菌薬使用動向を調査し、三重県内の4つの2次医療圏と全国の他の2次医療圏を比較した。

【方法】2013年から2016年の経口抗菌薬使用量に関してWHOが定義する一日維持投与量（DDD）と人口1000人あたりで補正したDIDを指標として、2次医療圏別、年齢群別（15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上）に年次推移を比較した。

【結果・考察】65歳以上群におけるDID（最小値、中央値、最大値）は、2013年（9.00、17.48、50.24）から2016年（9.93、21.41、58.72）にかけて、1カ所の2次医療圏を除いて全ての2次医療圏で増加していた。一方、15歳未満の群では、2013年（5.13、16.40、41.92）から2016年（4.53、17.48、43.09）にかけて、79カ所の2次医療圏で減少が見られた。また、三重県内の4つの2次医療圏に関しても地域差がみられ、東紀州以外の2次医療圏のいずれの年齢群においてもDIDは全国中央値よりも高値であった。

【結論】NDBにより2次医療圏別の抗菌薬使用動向を把握でき、地域におけるAMR対策に活用できる可能性が示唆された。

P1-028. 当院におけるGlobal-PPS 2019年の評価

東松山市立市民病院薬剤科¹⁾、同 病院長²⁾、丸木記念福祉メディカルセンター内科³⁾、埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科⁴⁾

清水 賢太¹⁾ 鈴木 敦之¹⁾

杉山 聡²⁾ 石橋 令臣^{3,4)}

【背景】薬剤耐性菌の制御及び抗菌薬の適正使用は重要な課題となっている。

【目的】入院患者における抗菌薬処方量の量や質を評価する調査として、Global Point Prevalence Surveysに参加し、当院における入院患者の抗菌薬処方状況や抗菌薬処方の質を評価し日本の平均値との比較を行った【方法】当院は埼玉県西部の東松山市にあり、一般病床110床、感染症病床4床の計114床の2次救急病院である。調査対象日は2019年5月の平日1日とし、入院患者の情報をカルテから抽出し抗菌薬の種類、投与の理由、適切な抗菌薬選択、停止日の記載の有無等を解析した。【結果】入院患者における抗菌薬の処方率は50.0%。処方の多い抗菌薬としてはCEZで39.0%。投与理由に関しては医療関連感34.1%、周術期予防投薬39.0%であり、日本の平均データ16.3%に比べ周術期予防投薬の占める割合が多い結果となった。周術期投与に関しては単回6.25%、1日のみ50.0%、2日以上43.75%となり日本の平均に比べ短期間で終了しており、抗菌薬選択に関してはCEZが多く87.5%となった。適切な抗菌薬選択は85.4%、投与理由の記載は61.0%となったが、停止日の記載は31.7%と日本の平均に比べ低い値となった。

【考察】処方されている抗菌薬の種類としてCEZが多く、周術期予防投薬が多い結果となった。当院は地域における外科症例を多く対応する事が多いためこのような結果になったと推察された。調査当時は日本国内におけるCEZやSBT/ABPCの不安定供給が散見されていたが何れの抗菌薬に関しても安定して供給がされていた。肺炎における喀痰培養の採取率は低く、当院では細菌検査を外注検査に依頼している経緯もあり検査報告書が到着した際にはすでに抗菌薬の投与を終了する時期となっておりDe-escalationが実施できなかった症例も多くみられ今回の調査を通して抗菌薬適正使用に関わる課題を確認することができた。

【結語】入院患者に対する抗菌薬処方に関する質的評価を行った。今回の解析結果を含めて経年的に調査を行う必要があると考えられた。

P1-029. 埼玉県西部地域における抗菌薬の使用状況と耐性に関するグローバル時点有病率調査

丸木記念福祉メディカルセンター内科¹⁾、同 薬局²⁾、埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科³⁾

石橋 令臣^{1,3)} 山口 剛史¹⁾

木村 琢磨¹⁾ 大山 昭²⁾

【背景】抗菌薬適正使用は薬剤耐性菌制御などの観点から重要な課題となっている。

【目的】埼玉県西部地域の二次医療機関における抗菌薬の処方状況や抗菌薬処方における質を評価し日本の平均値との比較を行う。

【方法】Global-PPSは入院患者の抗菌薬の種類、投与期間、目的などの情報を収集し、国、大陸、適応症、病院特性による比較を行うone-day-surveyである。埼玉県西部5施設で調査を実施。調査対象日は2019年5月の平日1日とした。【結果】5施設における抗菌薬処方率は、5.9~50.0%となり平均12.5%となった。抗菌薬の種類はCEZ 11.4%、LVFX 10.3%、CTRX 9.1%。処方目的に関しては医療関連感染68.8%、内科的予防投薬と周術期予防投薬が11.0%、市中感染や内科的予防投薬が少ない状況となった。診療における質の評価に関して、適切な抗菌薬選択に関しては79.1%、投与理由の記載は75.5%、停止日の記載は79.1%であり過去の日本の平均値よりも高い結果となった。

【考察】抗菌薬の投与理由に関しては医療関連感染が68.8%と多く過去の日本の平均31.9%に比べて占める割合は多い。抗菌薬治療の目的に関しては肺炎が58.8%となった。抗菌薬処方における質の評価に関しては抗菌薬選択に関しては平均以上、投与理由や停止日の記載は平均以下となった。診療録の記載の不備に関しては各病院に結果をフィードバック。これらの結果に関しては過去に本研究に参加していた施設と異なり①抗菌薬適正使用活動②外注検査などの検査システムの違い③抗菌薬の不安定供給などが影響した結果となった。

【結語】埼玉県西部地域でGLOBAL-PPSを行い抗菌薬処方における質的評価を行い、日本のデータとの比較を行った。今回の解析結果を含めて地域における抗菌薬の使用状況に関して経年的に調査を行う必要があると考えられた。

P1-030. 取下げ

P1-031. 取下げ

P1-032. 取下げ

P1-033. 取下げ

P1-034. セフトリアキソンでノカルジア症を治療する条件とは 移植と免疫抑制剤がもたらす困難

神戸大学医学部附属病院感染症内科¹⁾、同 臨床検査部²⁾

長谷川耕平¹⁾ 津村 明子¹⁾ 荒川 悠¹⁾

大沼健一郎²⁾ 西村 翔¹⁾ 中村 匡宏¹⁾

大路 剛¹⁾ 岩田健太郎¹⁾

【症例】56歳女性。入院2年前にクリオグロブリン血症関連膜性増殖性糸球体腎炎に対して生体腎移植を施行。免疫抑制剤としてプレドニゾロン、MMFとタクロリムス内服中。入院1年前の腎生検でタクロリムスによるTMAの所見を認め、プレドニゾロンとMMFが増量された。また、軽症MDSを無治療経過観察中。今回、左眼霧視があり当院眼科でCMV眼内炎と診断され入院。GCVによる治療を開始。治療開始後14日に発熱あり、感染症内科へコン

サルトされた。胸部 X 線で胸部左上肺野に浸潤影を認め、喀痰塗抹でフィラメント状のグラム陽性桿菌を認めた。Kinyoun 染色で抗酸性を示していたため、*Nocardia* 属を疑い ST 合剤で治療開始した。後に、喀痰培養及び 16sRNA の PCR とシーケンスより *Nocardia elegans* と同定した。頭部 MRI では病変無く、血液培養は陰性だった。治療開始後、嘔気及びクレアチニン上昇のため IPM/CS に変更したが、CTRX 感受性であり同薬剤に変更し、肺病変が縮小することを確認した。退院に際しマクロライド、アモキシシリン、リネゾリドに感受性があったが、相互作用で長期使用が困難であり週 5 日間の CTRX の外来点滴で 6 か月加療した。現在、治療終了後 6 か月で再発を認めていない。

【考察】*N. elegans* の内服治療としては LZD, CAM, ST 合剤等が選択肢に挙がるが、固形臓器移植患者ではこれらが免疫抑制剤との相互作用で使用困難な事もある。本症例では CAM がタクロリムスの血中濃度を上昇させ、腎障害を引き起こす懸念があったこと、MDS のため LZD の血球減少の許容範囲が狭いことから選択しなかった。今回、CTRX 外来点滴によって治療に成功した。内服薬の選択肢がないときに肺ノカルジア症の治療の選択肢として、CTRX による外来点滴治療も選択肢に入れうると考えられる。

P1-035. 取下げ

P1-036. 肺炎球菌感染症の罹患リスクを有する 6-64 歳の日本人における 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性および免疫原性の検討

地方独立行政法人長野県立病院機構長野県立信州医療センター呼吸器・感染症内科¹⁾、福山市民病院小児科²⁾、日本鋼管福山病院健康管理科³⁾、地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院総合診療科⁴⁾、独立行政法人国立病院機構熊本医療センター小児科⁵⁾、ファイザー R&D 合同会社ワクチン・リサーチ部⁶⁾

山崎 善隆¹⁾ 池田 政憲²⁾ 今田 貴之³⁾

古野 憲司⁴⁾ 水上 智之⁵⁾ 庄司 泰子⁶⁾

大江 基貴⁶⁾ 相澤 正和⁶⁾

【目的】肺炎球菌疾患 (PD) 罹患リスクを増大させる慢性疾患を有する者ではその疾病負荷は著しい。13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) は本邦で乳幼児及び高齢者に承認されているが 6-64 歳には未承認である。以上より、PD 罹患リスクを有する 6-64 歳を対象に PCV13 の安全性及び免疫原性を評価した。

【方法】第 3 相非盲検試験に参加した被験者へ PCV13 を単回接種後、反応原性を 7-14 日間 (期間は年齢で異なる)、有害事象 (AE) を 1 カ月間収集した。血清中の 13 肺炎球菌血清型特異的オプソニン貪食活性 (OPA) と免疫グロブリン G (IgG) 濃度を接種前と接種 1 カ月後に測定した。

【結果】参加した 206 例 (6-17 歳 53 例, 18-64 歳 153 例)

に報告された反応原性は全般的に軽度-中等度だった。AE の報告件数は少なく殆どは軽度だった。PCV13 と関連する AE は 6 件で殆どは局所反応に関連した。重篤な AE はなかった。PCV13 接種後に各血清型に対する免疫応答は上昇した。接種前からの OPA 幾何平均上昇倍率 (GMFR) の範囲は 5.5-61.7 で、全血清型で GMFR の両側 95% 信頼区間の下限 >1 だった。IgG の結果も同様だった。

【結論】PD 罹患リスクを有する 6-64 歳で PCV13 の免疫原性及び良好な忍容性が示され、他の集団で実施された過去の PCV13 の試験結果と概ね同様の結果だった。

Funding: Pfizer

P1-037. 2018/2019 年 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性についての臨床研究検討

国立病院機構東京病院呼吸器センター

井上 恵理, 大島 信治, 鈴木 真穂

扇谷 昌宏, 武田 啓太, 日下 圭

佐藤 亮太, 赤司 俊介, 島田 昌裕

田下 浩之, 川島 正裕, 鈴木 純子

益田 公彦, 山根 章, 田村 厚久

永井 英明

【目的】4 価インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性について前シーズンワクチンと比較する。

【方法】2018/2019 年シーズン 4 価インフルエンザワクチンを接種した 20-60 歳の当院職員のうち、研究に同意を得られた 52 人を対象とし、ワクチン接種前後の抗体価及び副作用を前方視野的に比較した。また、2015/2016 年シーズンから今回まで 4 シーズンに渡り観察できた 12 例について抗体価獲得の有無につき確認した。

【結果】A 型 2 株, B 型 2 株のいずれにおいても抗体陽転率は 40% 未満であった。G2 以上の副反応と抗体価に関連性は認められなかった。また、4 シーズンに渡り観察できた 12 例のうち前シーズンで抗体価が得られなかったのは、A 型 H1N1 型で 4 例, H3N2 型で 3 例, B 型山形系統で 3 例, B 型ビクトリア系統で 7 例であり、今シーズン抗体価を獲得できた者はそれぞれ、0, 2 例, 0, 1 例であった。

【結果のまとめ】①2018/2019 シーズンの QIV は A 型 2 系統で免疫原性を認めたが、B 型 2 系統では認めなかった。②Grade2 以上の副反応の発現率と抗体価には相関関係を認めなかった。③局所反応は接種翌日にピークに達し、概ね 1 週間以内に終息する。また、重篤な副反応は認められなかったことより、安全性は概ね問題ないと考えられる。④2018/2019 シーズン, 2017/2018 シーズン, 2016/2017 シーズンのいずれも「免疫原性あり」と判断されたのは EMA 評価基準の SPR のみを満たしていた。⑤2018/2019 シーズンでは B 型ビクトリア系統が Maryland に替わったが、4 シーズンに渡って B 型ビクトリア系統の抗体価を獲得しづらい状況が続いている。

【結論】接種前から 40 倍以上の抗体価を有している人が多い系統のワクチンは EMA 評価基準の SPR を満たしやすく、免疫原性が高いと評価することは難しい。B 型 2 系統

は例年、抗体陽転率、GMT ratioが低く、今後は高い免疫原性を有するワクチン株の選定が望まれる。A型、B型いずれもワクチン株が替わっても数年にわたって抗体価を獲得できない集団が存在することが示唆された。ワクチンの安全性に関しては、QIVの安全性に問題はないと考えられる。本研究において接種対象者は比較的健康な職員であるが、慢性疾患を有する患者において免疫原性の評価を行うことが今後の課題である。

P1-038. 取下げ

P1-039. 糖尿病患者における生水痘帯状疱疹ワクチン接種後の水痘ウイルス特異的細胞性免疫能—二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院感染症科¹⁾、同 小児科²⁾、同 薬剤部³⁾、同 糖尿病内分泌内科⁴⁾、同 脳神経内科⁵⁾、同 消化器内科⁶⁾、同 リウマチ膠原病内科⁷⁾、同 呼吸器内科⁸⁾、同 兵庫医科大学微生物学⁹⁾

羽田 敦子¹⁾²⁾内原 嘉仁¹⁾²⁾上田 覚¹⁾³⁾
瀬野 陽平¹⁾⁴⁾山本 真義¹⁾濱田 健輔¹⁾⁶⁾
藤田 昌昭¹⁾⁵⁾丸毛 聡¹⁾⁸⁾奥野 壽臣⁹⁾
秦 大資²⁾

【背景】高齢糖尿病患者にBIKEN水痘生ワクチン(BVZV)を成人用肺炎球菌ワクチンと同時に接種したところ低反応であった(Hata A. et al. Diabet. Med. 2016)。

【目的】二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験にてBVZV単独接種の有効性を検討する。

【方法】対象は50-74歳の糖尿病患者。BVZV(V)または生食(P)を3か月間隔でV2回かV1P1回かP2回接種し、接種前と3、6、12か月後に、全血にBVZV由来の水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)抗原刺激後の γ -IFN値をELISA法で測定し(Otani N et al. J Immunol Methods. 2009 351(1-2):71-4)、結果を統計ソフトRによりANOVA解析した。当院倫理委員会にて承認(S17-06-031)され、臨床試験登録を行った(UMIN000018879)。

【結果】Per Protocol解析では、BVZV2回(V2群)23名、BVZV1回P1回(V1群)21名、P2回(P)群20名の接種前との3か月、6か月、12か月後のGeometric Concentration Ratio(GMCR):95%CIは、V2群3か月後2.1:-5.3, 9.5, 6か月後1.3:-1.6, 4.2, 12か月後1.2:-1.8, 4.1, V1群3か月後1.4:-1.1, 3.8, 6か月後1.0:-0.7, 2.8, 12か月後1.1:-0.9, 3.0, P群3か月後1.7:-1.6, 4.9, 6か月後1.2:-0.9, 3.3, 12か月後0.9:-0.6, 2.4であった。いずれの時期においても3群間に有意差はなかった。

【結論】糖尿病患者におけるBVZV単独接種によるVZV特異的細胞性免疫能は、プラセボに比較して有意な上昇はみられなかった。(2015-2018年度日本学術振興会科学研究費助成事業科学研究費補助金)

P1-040. 取下げ

P1-041. 取下げ

P1-042. 取下げ

P1-043. 当院で経験したレプトスピラ症4例の検討

紀南病院内科

中野 好夫

【はじめに】レプトスピラ症は、レプトスピラ属細菌による人獣共通感染症である。臨床症状は発熱、結膜充血、筋肉痛など多彩な症状を示し、感染経路は保菌動物の尿で汚染された土壌や水からの暴露や保菌動物との直接接触による経皮感染例が多い。本邦でも毎年15~50例ほどの報告があるが、その多くが沖縄県からの報告となっており本州での報告は少ない。今回我々は当院で経験したレプトスピラ4例について検討した。

【対象と方法】2012年1月から2018年12月まで当院で入院加療をおこなったレプトスピラ症4例を対象とし、臨床症状、検査所見、治療法等の検討を行った。

【結果考察】4例の臨床症状は多彩であり臨床所見、検査所見だけでは診断にはたどりつかなかった。肝胆道系酵素上昇なく発熱、頭痛の症状が主な場合、川遊び等の追加問診が診断に有用であった。無石性胆嚢炎が疑われた症例では臨床症状が多彩であったこと腎機能障害を認めたことをきっかけでレプトスピラ症と診断となった。Jarisch-Herxheimer反応は3例に認め注意が必要であった。また受診までの時間がかかった症例では血液ではなく尿中のレプトスピラ遺伝子が検出されたことから病期に合わせた検体の提出が必要であった。

【結語】臨床症状だけでは診断が困難であり、詳細な追加問診がレプトスピラ診断に必要であった。また診断には病期に合わせた検体の提出が必要であった。

P1-044. フィリピン渡航歴のある腎移植後患者に発症した播種性ヒストプラズマ症の1例

九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科¹⁾、国立感染症研究所真菌部²⁾、九州大学病院グローバル感染症センター³⁾

白石研一郎¹⁾米川 晶子¹⁾長崎 洋司¹⁾
岩坂 翔¹⁾西田留梨子¹⁾三宅 典子¹⁾
宮崎 義継²⁾鄭 湧¹⁾下田 慎治¹⁾
下野 信行^{1,3)}

【症例】日本在住の44歳フィリピン人女性。31歳時に生体腎移植の既往があった。某年1月から3月末にフィリピンへ渡航歴があり、4月中旬より39℃台の発熱が遷延し、5月X日に意識障害を主訴に当院へ救急搬送された。肺炎、腎不全を認め、人工呼吸器管理、CHDF開始となりICU入室した。意識障害の鑑別として施行した腰椎穿刺で初圧30cmH₂Oと上昇を認め、細菌性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、結核性髄膜炎の合併を鑑別にCTR、VCM、L-AMB、抗結核薬4剤(同年に結核の接触者健診対象となっていた)で加療開始した。X+5日、入院時の血液培養より酵母様真菌を検出し、質量分析の結果、ヒストプラズマが疑われた。国立感染症研究所に依頼した血液培養液のPCRで*Histoplasma capsulatum*と同定され、播種性ヒストプラズマ症の診断でL-AMBによる加療を継続し、人工

呼吸器・CHDFを離脱した。経過中に前胸部に皮下結節を認め、播種病変の可能性が考えられた。ITCZによる維持療法を継続し自宅退院した。最終的に、国立感染症研究所に依頼した血液培養、気管支肺胞洗浄液の培養で *H. capsulatum* を検出し、尿・髄液培養では陰性であった。

【考察】海外渡航歴のある易感染性宿主の感染症診療においては広く鑑別診断を挙げ、輸入真菌症にも留意し、血液培養を始め各種培養の評価が重要である。

(非学会員共同研究者：名木 稔)

P1-045. インフルエンザ初期症状の検出における超高速 PCR の有用性

鳥取大学医学部保健学科¹⁾、同 感染症内科²⁾、同 医学科³⁾、同 呼吸器内科⁴⁾

高田美也子¹⁾ 中本 成紀²⁾ 北浦 剛²⁾
岡田 健作²⁾ 山崎 章⁴⁾ 鯉岡 直人¹⁾
景山 誠二³⁾ 千酌 浩樹²⁾

【背景】インフルエンザ（以下、Flu）ウイルスを迅速且つ感度良く診断することは、その後の治療、院内感染対策上で極めて重要である。現在ペーパーイムノクロマト法（以下 IC 法）による迅速抗原キットが広く利用されているが、発症初期のウイルス量の低い状態では検出できないなどの点も指摘されている。PCR 法は有用であるが、その中でも簡便かつ感度の高い手法が求められている。

【目的】新規に開発されたマイクロ流路型超高速 PCR 装置 GeneSoC（杏林製薬）により Flu ウイルス検出系を構築し、臨床検体における、感度、特異度を IC 法、従来型 PCR 装置（Conventional PCR 含む）と比較検討した。

【方法】2016-17 シーズンにおいて、臨床症状から Flu と診断された患者のうち、同意を得られた患者から咽頭ぬぐい液を採取し、IC 法、従来型リアルタイム PCR 装置、GeneSoC により Flu ウイルスの検出を行い、結果を比較検討した。GeneSoC では TaqMan probe 法、従来型リアルタイム PCR 法では SYBR Green 法を用いた。

【結果】23 症例から検体を採取した。IC 法では 12 症例が陽性（A 型 6 症例、B 型 6 症例）、11 症例が陰性であった。IC 法で陰性であった 1 例から従来型リアルタイム PCR 装置と GeneSoC により B 型が検出され、従来型 PCR 装置と GeneSoC による結果は完全に一致した。従来型 PCR 装置では検出までに約 1 時間 45 分に比べ、GeneSoC は約 16 分であった。

【考察】PCR 法は、従来の IC 法より高感度で Flu ウイルスを検出できた。GeneSoC の感度は従来型リアルタイム PCR 装置と同等であるが、操作性の簡便さと、検出時間については IC 法に匹敵するほど短く今後臨床検査としての応用が期待できる。

(非学会員共同研究者：徳永朱乃)

P1-046. 消化器下痢症における原因病原微生物を対象とした迅速多項目 PCR 検査の使用経験

愛知医科大学病院感染症科¹⁾、愛知医科大学病院感染制御部²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾ 浅井 信博¹⁾²⁾ 小泉 祐介¹⁾²⁾
大野 智子²⁾ 中村 明子²⁾ 小坂 功²⁾
末松 寛之²⁾ 三嶋 廣繁¹⁾²⁾

【緒言】近年、新しい検査方法として複数の目的微生物の核酸を同時に検出可能なマルチプレックス PCR 法が利用可能となった。FilmArray（米国 BioFire 社）は、専用パウチを使用することで数十種類のプライマーセットを同時に増幅可能なマルチプレックス PCR 装置である。今回消化管感染症の病原体を迅速に同定するために、FilmArray GI パネル（以下、本検査）を用いた。

【対象と方法】2018 年から 2019 年の期間に、消化管感染症が疑われ同意を得た症例から提出された便を用い、本法を実施した。同時に主治医が疑った感染症の微生物学的検査（従来法）を行い、検査結果との一致率を評価した。

【結果】全 52 例認めた。年齢は中央値 35（1～90）歳。男性 26 例（50.0%）であった。本法においていずれかの微生物が陽性であったのは 33 例（63.4%）で、うち 1 種類陽性 20 例、2 種類陽性 7 例、3 種類陽性 6 例であった。ウイルスは 33 例中 5 例（15.2%）で陽性で、ノロウイルス 3 例、アデノウイルス 2 例であった。寄生虫は 1 例で（3.0%）陽性であった。本法陽性 33 例中従来法と一致したのは 16 例（48.5%）であった。

【結論】迅速多項目 PCR 検査によって、早期に複数の微生物を検出することが可能であった。

(非学会員共同研究者：宮崎成美、坂梨大輔)

P1-047. 取下げ

P1-048. 取下げ

P1-049. 取下げ

P1-050. 取下げ

P1-051. 液体輸送培地 eSwab の基礎的検討

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

倉橋 舞¹⁾ 森永 芳智¹⁾²⁾ 岡田 侑也¹⁾
松田 淳一¹⁾ 賀来 敬仁¹⁾²⁾ 坂本 啓¹⁾²⁾
柳原 克紀¹⁾²⁾

【目的】検査前過程における検体の質の確保は、その後の微生物検査や診療方針に大きな影響を与える。今回、スワブと液体輸送培地がセットとなった eSwab を用いた場合の細菌の生存状況を検討した。

【方法】eSwab（COPAN）、比較対象としてカルチャースワブ（BD）を用いた。対象菌株として *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 の 5 菌種を用いて菌体収量と保存条件別による菌保持能力の 2 項目を検討した。各菌株を生理食塩水で McFarland0.5 に調製後、10 倍希釈した菌液を 100μL ずつ両スワブに接種し、0 時間、24 時間、48 時間、室温（25℃）と冷蔵（5℃）で保存後、定量培養を行った。

【結果】菌体収量は、すべての菌種において eSwab の方が

カルチャースワブと比較して生菌数が多かった。保存条件別による菌保持能力については、*S. aureus* と *P. aeruginosa* では eSwab 室温保存でのみ生菌数の増加を認めた。*S. pneumoniae* と *H. influenzae* は eSwab 室温保存を除き徐々に生菌数は減少し、カルチャースワブ室温保存では 48 時間までに生菌は認められなくなった。*B. fragilis* ではカルチャースワブの室温保存で生菌数の減少が認められたが、他の保存条件では大きな変化は認められなかった。

【結論】eSwab は菌体収量、保持能力ともにカルチャースワブと比較し同等以上の性能を有していることが示唆された。

P1-052. アデノウイルス用銀増幅イムノクロマトキットのアデノウイルス検出限界

国立感染症研究所感染症疫学センター¹⁾、小林小児科²⁾、徳島診療所³⁾

藤本 嗣人¹⁾ 花岡 希¹⁾ 小長谷昌未¹⁾
小林 正明²⁾ 中川 尚³⁾

【目的】新しく開発された銀増幅イムノクロマトグラフィー (silveramplified immunochromatography: SAI) キットである富士ドライケム IMMUNO AG カートリッジ AdenOPH の感度を、検出限界値 (コピー/テスト) に基づいて他の市販されているアデノウイルス用のイムノクロマトグラフィー (IC) キットと比較して評価すること。

【方法】SAI キットと 4 つの眼科用 IC キットを評価した。5 つのキットの検出限界値は、15 の結膜炎関連アデノウイルス (アデノウイルス 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 37, 53, 54, 56, 64, 81, および 85 型) に対して決定した。検出限界値は、リアルタイム PCR によって決定した。

【結果】アデノウイルス用の SAI キットの検出限界値は、 $1.0 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^4$ コピー/テストの範囲であった (幾何平均、 4.7×10^3)。SAI キットは、調査したすべてのアデノウイルスについて、4 つの IC キットよりも 10~250 倍低い検出限界値を示した。各キットでアデノウイルスの型により検出限界値に違いがみられた。

【結論】銀増幅反応により発色感度が増加したため、SAI キットの検出限界値は大幅に向上した。結果は、アデノウイルスを検出する SAI キットの高い感度を示した。偽陰性の解決が重要な課題であるアデノウイルス性結膜炎の検査に SAI キットの有用性を示すと考えられた。

(非学会員共同研究者: 秦野 寛; ルミネはたの眼科, 川村朋子, 内尾英一; 福岡大学眼科, 金子久俊; 福島医大眼科)

P1-053. *Staphylococcus aureus* 血培ボトル陽性液における *mecA* 遺伝子迅速検査の有用性についての検討

神戸大学医学部附属病院検査部¹⁾、同 感染制御部²⁾、神戸常盤大学保健学部医療検査学科³⁾、神戸大学大学院医学研究科泌尿器科学⁴⁾、同 保健学研究科パブリックヘルス領域⁵⁾

大沼健一郎¹⁾²⁾ 楠木 まり¹⁾²⁾ 小林 沙織¹⁾
西田 全子¹⁾ 大澤 佳代³⁾ 重村 克巳²⁾⁴⁾⁵⁾

宮良 高維²⁾

【目的】*Staphylococcus aureus* は主要な菌血症起因菌であり、メチシリン耐性遺伝子 (*mecA*) の保有の有無により、抗菌薬の選択や感染防止対策は異なる。我々は、MALDI-TOF MS (以下 MALDI) の検体前処理液を用い、血液培養液から直接 *mecA* を迅速報告可能な検査システムを構築した。今回、*mecA* 検出精度および *S. aureus* 菌血症治療における抗菌薬選択について調査し、*mecA* 迅速報告の有用性について検討した。

【方法】対象は 2018 年 8 月から 2019 年 9 月に血液培養から *S. aureus* が検出された 42 例 (methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA); 15 例, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA); 27 例)。陽性液の前処理として MALDI Sep-sityper kit (日本ブルカー社) を用い、溶血処理と洗浄操作を行った。前処理後にエタノール・ギ酸抽出法にて試料を精製し、同定検査に用いた。*mecA* は、前処理後の菌液を DEPC 水にて 20 倍希釈したものを試料として、GENECUBE (東洋紡社) を使用して検出した。薬剤感受性検査は Walk Away 96 plus (ベックマンコールター社) にて実施し、*mecA* 検出結果と薬剤感受性検査結果の一致性、および *mecA* 検査結果報告後の抗菌薬処方の変化について調査した。

【成績】*mecA* 検査と薬剤感受性検査の一致率は 42 例中 41 例 (97.6%)、陽性的中率 93.8%、陰性的中率 100% と良好であった。また、薬剤感受性成績の報告より平均 2.3 ± 0.8 日早くメチシリン耐性の有無の報告が可能であった。特に、MSSA 感染 26 例中 21 例で *mecA* 陰性報告の直後に β -ラクタム系薬の投与が継続もしくは開始され、全ての症例で *S. aureus* は陰性化していた。

【結論】血液培養液からの *mecA* 迅速検査は精度良く、特に MSSA 感染例においては従来より 2 日程度早く de-escalation を実施でき、適切な抗菌薬選択に貢献できる可能性が示唆された。

P1-054. PCR-核酸クロマトグラフィー法を用いた *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* マルチプレックス検出系の評価

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター¹⁾、大阪市立大学医学部附属病院感染制御部²⁾、大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学³⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座⁴⁾

久保 聡美¹⁾ 坂本 奈々¹⁾ 杉本 典彦¹⁾
上原 啓嗣¹⁾ 仁木 誠²⁾ 掛屋 弘³⁾
石井 良和⁴⁾ 館田 一博⁴⁾

【目的】*Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* 感染症が引き起こす肺炎は劇症型となりやすく、迅速な診断が必要とされている。我々は迅速検査法として、PCR-核酸クロマトグラフィー法を開発し、*L. pneumophila*, *S. pneumoniae* に対するマルチプレックスの検出系を構築した。今回、各菌種のゲノムサンプルを用いて本法の感度、特異性を評価した。さらに、肺炎時に行われる

気管支肺胞洗浄液の微生物検査を想定した模擬検体を作製し、本法の検出限界を評価したので合わせて報告する。

【方法】血清型が異なる *L. pneumophila* 12 株とその他の *Legionella* 属菌 4 株、*S. pneumoniae* 18 株とその他の *Streptococcus* 属菌 6 株を用いて PCR-核酸クロマトによる感度、特異性を評価した。また、3 名の健常人血液に各菌液を添加し、1 時間培養後、白血球を分離して模擬検体（細菌貪食白血球）を作製した。その模擬検体に対する本法及び培養法の結果を比較することで検出限界を評価した。

【結果】感度、特異性において、*L. pneumophila* 検出系では *L. pneumophila* である 12 株のみを検出し、*S. pneumoniae* 検出系では *S. pneumoniae* である 18 株のみが検出された。また、細菌貪食白血球を用いた両菌に対する検出限界は、ともに PCR チューブあたり 5 cfu/tube 以下であり、培養法陰性となる検体でも検出が可能であった。

【結論】本法は感度、特異性ともに優れ、標的細菌が微量であっても検出できることから、迅速診断法として有用である可能性が示唆された。

P1-055. 取下げ

P1-056. 取下げ

P1-057. 取下げ

P1-058. 取下げ

P1-059. 取下げ

P1-060. 取下げ

P1-061. 取下げ

P1-062. 取下げ

P1-063. 当院における HBV-DNA 定量検査の実施状況および低値陽性症例についての検討

札幌医科大学附属病院検査部¹⁾、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座²⁾、同 腫瘍内科学講座³⁾

米澤 仁¹⁾ 田中 信悟²⁾³⁾ 高橋 聡²⁾

【目的】HBV-DNA 定量検査において、増幅反応シグナルは検出されるが定量は困難な「低値陽性例」が存在する。HBV 再活性化ガイドラインにおいて、この低値陽性は未検出と同様の対応となっている。本検討では当院での HBV-DNA 定量検査の実施状況を確認し、特に低値陽性について頻度、患者背景、再活性化率について解析することを目的とする。

【方法】2008 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに、当院で HBV-DNA 定量検査が施行された 5845 症例 37095 件を対象とした。測定試薬は 2009 年 10 月まではコバス TaqMan HBV「オート」v1.0、それ以降は同 v2.0 が用いられた。

【結果】検査数の推移は常に増加傾向であったが、特に 2012 年度以降は顕著となった。検査依頼科について 2012 年は消化器・リウマチ・血液・腫瘍内科で全体の 82% を占めていたが、2018 年には 58% となった。HBV-DNA 低値陽性は 585 症例で検出され、検査目的は HBV 感染症例の fol-

low up が 334 症例 (57%)、HBV 再活性化のモニタリングが 239 症例 (41%) であった。免疫抑制・化学療法導入前に低値陽性とされた 33 症例中 16 症例 (48%) で HBV 再活性化を認めた。

【結論】当院での HBV-DNA 定量検査は現在も増加傾向であり、依頼科の偏りが減少してきている。HBV-DNA 低値陽性例は HBV 再活性化の高リスク症例であり厳重なモニタリングが必要である。

P1-064. 自動多項目遺伝子解析機器による脳脊髄感染症の迅速診断に関する systematic review

聖マリアンナ医科大学救急医学

吉田 英樹、藤谷 茂樹、箕浦 安祐

【目的・背景】感染症における原因微生物同定検査は現在目覚ましく進歩を遂げている。従来の培養検査では検体採取から培地への検体塗布、培養後に菌名同定と言う過程を経る必要がある。髄液検査においては培養結果が出るまでに 40 時間程度の時間を要する。さらに、脳炎の原因ウイルス同定検査は外部検査機関に依頼を必要とする施設が多く、結果を得るまでに数日以上を要する。現在 PCR (polymerase chain reaction)、マイクロアレイなど様々な技術を用いた検査機器による原因微生物同定時間の短縮が試みられている。今回、FilmArray の髄膜炎・脳炎パネルに関する検査精度に関する文献 review を行い、検査の有用性を評価した。

【方法】検索語として“meningitis”, “encephalitis”, “cerebrospinal fluid”, “CSF”, “lumbar puncture”, “meningoencephalitis”, 及び“Microbiological”, “Nucleic Acid Amplification Techniques”, “PCR”, “polymerase chain reaction”, “Microarray Analysis”, 及び “detect”, “identification”, “susceptibility”, “identify”, “sensitivity”, “specificity”, “accuracy” を用いて 2013 年 1 月 1 日以降の文献を PubMed にて検索した。商用化されている自動多項目遺伝子解析機器の精度について検討された文献を review した。その内、FilmArray に関する報告を一覧表とし、検査精度に関する評価を行った。

【結果】上記検索方法にて、6,056 文献が抽出された。Title/abstract のスクリーニングにより 91 文献に絞られた。商用化された髄液検体に関する自動多項目遺伝子解析機器として FilmArray に関する文献に絞り、22 文献が該当し、その内精度に関する報告がなされている 11 文献を一覧表としてまとめた。細菌を対象とした研究は 9 文献であり、感度、得意度ともに 90% を超える高い値であった。ウイルスを対象とした報告は 6 文献あり、いずれも 80% を超える感度、90% を超える特異度であった。しかし、真菌 (*Cryptococcus*) を対象とした報告については、対象検査が抗原検査である報告が多いことから、精度評価は難しいと考えられた。

【考察・結果】今回の文献 review により FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルの細菌、ウイルスに対する高い感度・特異度が複数の報告にて行われていることが判明した。

P1-065. 髄膜炎菌による化膿性髄膜炎. その治療戦略とは

神戸大学医学部附属病院感染症内科

飯島 健太, 津村 明子, 荒川 悠
海老 澤馨, 西村 翔, 大路 剛
岩田健太郎

【症例】既往歴のない48歳日本人男性が頭痛, 発熱, 意識障害で救急搬送された. 血液と髄液培養より *Neisseria meningitidis* が検出され侵襲性髄膜炎菌感染症・髄膜炎と診断した. 補体欠損症や脾臓低形成はなかった. 感受性試験結果からセフトリアキソンからペニシリンGに変更して治療を続けたが, 9日目になっても頭痛と微熱が遷延したため頭部MRIを施行すると, 左側脳室下角にDWIで高信号がみられ化膿性脳室炎と診断した. 薬疹や肝障害のためペニシリンGからセフォタキシムへ変更し静注療法を6週間行い, ST合剤の内服に変更して合計8週間外来加療を行った. 頭痛や微熱は徐々に改善し, 現在まで半年間, 症状や感染の再燃なく経過している.

【考察】*N. meningitidis* による化膿性脳室炎は稀な合併症で6件の報告がある. 抗菌薬治療でも遷延する炎症所見がある際は脳室炎を考慮すべきかもしれない. 原発性の化膿性脳室炎の治療期間は定まっていらず, 臨床所見や髄液所見を指標に治療期間が決められることが多い. 画像所見が改善しても17日間の治療で再燃した例⁵⁾もあり, 本例は脳膿瘍に準じて合計8週間の治療を行った. 内服抗菌薬の移行性の指標に脳脊髄液/血漿中濃度比がある. この比が0.8以上のフルオロキノロンは中枢移行性が優れているが, 本例はキノロン耐性株であり, 感受性試験結果を踏まえた上で, 中枢移行性と過去に *N. meningitidis* による髄膜炎の治療の報告があることからST合剤を選択した.

【結語】*N. meningitidis* による髄膜炎の稀な合併症に化膿性脳室炎があり, 臨床所見と髄液所見を参考に長期の治療を要するため, 内服薬の切り替えの選択が問題となる. キノロン耐性株の治療では, 中枢移行性と治療報告があることからST合剤が候補になる.

P1-066. 同種造血幹細胞移植後に発症した細菌性髄膜炎の臨床的特徴の検討

がん感染症センター都立駒込病院血液内科¹⁾, 同
感染制御科²⁾, 同 臨床検査科³⁾

永田 啓人¹⁾ 関谷 紀貴²⁾³⁾ 熱田 雄也²⁾
大山 晃司²⁾ 滝澤あゆみ²⁾ 笠松 亜由²⁾
工藤 由佳²⁾ 鄭 瑞雄²⁾ 河内 宣之²⁾
松原 昌平²⁾ 堀内 正夫²⁾³⁾ 福島 一彰²⁾

【目的】同種造血幹細胞移植(以下, 同種移植)後に発症した細菌性髄膜炎の臨床的特徴を明らかにする.

【方法】当院で2005年から2018年に同種移植を施行した症例を後方視的に検証し, 細菌性髄膜炎発症例を *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* を起因菌とする common bacterial meningitis (CBM) とそれ以外の起

因菌による uncommon bacterial meningitis (UBM) に分類し, 臨床的特徴を記述した. また, 1992年以降の報告例をPubmedにより検索し, 当院症例を含む特徴を検討した.

【結果】同種移植912例のうち8例(0.9%)で細菌性髄膜炎を発症した(CBM 3例, UBM 5例). 同種移植から髄膜炎発症までの中央値は市中感染例で20.0か月(範囲: 10.2-20.3), 医療関連感染例で1.0か月(範囲: 0.5-5.5)であった. 起因菌は, CBMは全例 *S. pneumoniae* であったが, UBMは症例毎に異なっていた(*Enterococcus faecium* 2例, *Enterococcus faecalis* 1例, *Streptococcus haemolyticus* 1例, *Elizabethkingia meningoseptica* 1例). 予後は, 市中感染例は2例(67%)で播種性感染を併発したが全例回復した一方, 医療関連感染例は4例(80%)が発症14日以内に死亡した. 過去の報告例を含む検討は, 44例の同種移植後細菌性髄膜炎が報告されていた(CBM 27例, UBM 17例). CBMのうち18例(66.7%)が *S. pneumoniae*, 9例(33.3%)が *L. monocytogenes* を起因菌とした. 発症までの中央値は *S. pneumoniae* 例は20.2か月(範囲: 11.3-39.0)であり, 全例が移植後慢性期(3か月以降)に発症していた. 一方, *L. monocytogenes* 例は発症までの中央値は4.0か月(範囲: 2.0-72.0)か月であり, 移植後急性期(3か月以内)から慢性期にかけて幅広く発症を認めた. 治療成功率は *S. pneumoniae* 例が71.4%, *L. monocytogenes* 例が77.8%であった. 一方, UBM起因菌は上述に加え *Rothia mucilaginosa*, *Bacillus cereus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Staphylococcus aureus* が報告されていた. 発症までの中央値は0.5か月(範囲: 0.1~13.0)であり, 10例(58.8%)が好中球生着前に発症し, 14例(82.4%)が移植後急性期に発症していた. 治療反応率は37.5%と不良であった.

【結論】細菌性髄膜炎は同種移植後の稀な合併症である. *S. pneumoniae* や *L. monocytogenes* によるCBMは, 適切なマネジメント下では一般集団と同等の転帰が得られる一方, 移植後急性期を中心に発症するUBMは起因菌によらず予後不良な可能性がある.

P1-067. 取下げ

P1-068. ホジキンリンパ腫患者に発症した, 播種性クリプトкокカス症の1例

公立豊岡病院総合診療科¹⁾, 神戸大学大学院医学
研究科地域医療学支援部門²⁾, 兵庫県立柏原医療
センター内科³⁾

隈部 綾子¹⁾²⁾ 見坂 恒明²⁾³⁾

【症例】70歳女性. 2カ月前から両下肢浮腫, 3週間から全身倦怠感を認めた. 近医で全身浮腫と胸腹水貯留, 貧血を指摘され, 当院へ紹介された. 脾腫とリンパ節腫大, 血小板減少, LDH上昇を認めた. リンパ節生検でリンパ腫が疑われたため, CHOP療法を開始し, ホジキンリンパ腫確定後はABVD療法を行った. 入院後, 発熱が散見されたが, 腫瘍熱と判断していた. 入院11日目以降, 微熱

が連日出現し、血小板減少も遷延したため、原因検索を行った。入院 31 日目の血液培養から *Cryptococcus neoformans* が検出された。軽度の頭痛以外に髄膜刺激症状や神経学的異常を認めなかったが、腰椎穿刺で髄膜炎所見を認めた。CT では両肺野に結節影を認め、播種性クリプトコッカス症と診断した。導入療法を 4 週行い、地固め療法、維持療法へ移行した。7 コースの化学療法終了後に維持療法を終了した。

【考察】悪性腫瘍患者におけるクリプトコッカス感染症の頻度は高く、血液疾患が最多で、B 細胞系リンパ腫が多い。HIV 陰性の場合、感染による致死率は 12% であり、年齢、血液悪性腫瘍、臓器不全が因子になる。血液腫瘍に本症を発症する場合、中枢神経感染もしくは播種性が多く、髄膜炎症状は、発熱や頭痛が 75%、悪心や意識障害は 50% と報告されている。ホジキンリンパ腫に合併する本症のリスクファクターとして、①12 か月以上のリンパ腫罹患、② Stage IV、③リンパ球数の低下、④extensive pretreatment がある。本症例では、発症リスクを多数有していたが、発熱しうるリンパ腫が併存していたため、検索が少し遅れた。罹患時期の推定は難しいが、化学療法により好中球減少したことが、元々の発症リスクに加えトリガーになった可能性があると考える。高リスク患者では、髄膜刺激徴候を欠いても、積極的にクリプトコッカス感染症を検索すべきである。

P1-069. 加療中に重度の肝障害および腎機能障害を認めた non-HIV non-transplan (t NHNT) 患者のクリプトコッカス脳髄膜炎の 1 例

横浜市立市民病院感染症内科

堀内 弘司, 佐々木裕明, 宮田 順之
吉村 幸浩, 立川 夏夫

【症例】80 歳代日本人女性。2 週間前から持続する発熱、頭痛、1 日前からの嘔気、意識障害のために当院に転院された。単核細胞優位の髄液細胞数上昇を認め真菌性および結核性髄膜炎を疑い liposomal amphotericin B (L-AMB) 200mg q24h、抗結核薬およびステロイドによる加療を開始し翌日に意識清明となった。第 4 病日に髄液培養で酵母様真菌陽性となりクリプトコッカス脳髄膜炎と診断し、第 5 病日より flucytosine (5-FC) 14mg/kg q6h の投与を開始、抗結核薬は終了した。培養結果は *Cryptococcus neoformans* であった。第 22 病日まで L-AMB および 5-FC を継続し、第 23 病日からは fluconazole (FLCZ) 400mg/day を開始し第 27 病日に退院とした。第 37 病日に頭痛を伴わない嘔吐が出現し、薬剤性劇症肝炎を疑い FLCZ を中止し第 39 病日に再入院となった。第 43 病日より血圧上昇および呼吸状態悪化を認め、第 49 病日に無尿状態となり、第 53 病日に他界した。【考察】国立感染症研究所感染症発生动向調査の 2018 年週報をまとめると播種性クリプトコッカス感染症の報告時における死亡例 176 例中 17 例は 60-80 歳代に限局しており、高齢者の予後は不良である可能性がある。本症例はガイドライン通り加療を行ったが薬剤性劇

症肝炎が死因となった可能性が高く、NHNT の患者に対し HIV 患者に対する study を背景としたガイドラインの画一的適応は困難であると考えられた。

P1-070. 狂犬病発症前診断用バイオマーカー候補の探索と評価

大分大学医学部微生物学講座¹⁾、国立感染症研究所感染症疫学センター²⁾

○西園 晃¹⁾ 齊藤 信夫¹⁾ 鈴木 基²⁾

【目的】狂犬病は発症後の有効な治療法はないが、ワクチンによる曝露後発病予防治療は可能である。狂犬病はウイルス血症も特異的抗体の上昇もみられないことから、発症前診断法は未だ存在しない。発症前診断は適切な曝露後(発症後)治療を実施するために有用と考えられるため、宿主分子を標的として発症前診断用血清バイオマーカーの同定を試みた。【方法】ヘアレスマウスの後肢筋肉内に、赤方偏移型ルシフェラーゼ発現組換え狂犬病ウイルスを接種し、体内におけるウイルス感染動態を in vivo イメージングにより観察した。同時に、潜伏期間から発症日にかけて血清サンプルを回収して、蛍光標識 2D-DIGE に供試した。潜伏期間中に発現上昇したスポットについて質量分析にて解析を行い、同定された分子について、市販のサンドイッチ ELISA キットにより血清中での動態を検討した。【結果および考察】in vivo イメージング解析で、潜伏期間中であってもウイルスは盛んに複製しており、何らかの宿主応答の存在が期待された。非感染および感染マウスの血清の解析により、潜伏期間中に発現上昇するバイオマーカー候補分子が同定でき、それらは神経障害のバイオマーカーで、潜伏期間中に血中において発現上昇する傾向が確認された。【結論】特異性の高い狂犬病の発症前診断法を確立する目的で、複数のバイオマーカー候補分子を同定した。

(非学会会員：山田健太郎)

P2-001. 取下げ

P2-002. 当院における血液培養実施状況について

東葛病院感染対策室¹⁾、同 小児科²⁾

種市 哲吉¹⁾²⁾

【目的】当院における血液培養の精度について明らかにする。

【方法】当院において 2016 年 1 月から 2018 年 12 月までに血液培養を施行された全患者を対象とした。提出セット数、複数セット採取率、陽性率、汚染率および 1,000 患者日あたりの提出セット数を算出した。

【結果】2016 年から 2018 年の提出セット数は 1,919 セット(小児 172 セット、成人 1,747 セット)であり、2,480 セット(小児 494 セット、成人 1,986 セット)、2,939 セット(小児 567 セット、成人 2,372 セット)と増加していた。複数セット率は 93.9% から 89.4%、88.1% に減少していたが、成人では 96%、97.9%、98.2% と 96% 以上で複数セット採取されていた。陽性率は 20.2% (成人 19.4%、小児 5.8%)、15.8% (成人 19.2%、小児 2.2%)、13.6% (成人 16.5%、小児 1.4%) と減少していた。汚染率は 2016 年の 2.9% (成

人 2.9%, 小児 2.3%), 2017 年は 1.9% (成人 2.1%, 小児 1.2%), 2018 年は 2.0% (成人 2.2%, 小児 0.7%) であった。1,000 患者日あたりの提出セット数は 2016 年に 9.8 セット, 2017 年に 12.6 セット, 2018 年に 15.3 セットと増加していた。

【結論】成人領域においては複数セット採取の重要性は認識されているが, 小児での 2 セット採取の推奨については今後も検討が必要である。汚染率は 3% を超えずに減少しつつあることから良好な結果であった。今後も血液培養の精度を検証しつつ, 引き続き適切な感染症診療を行っていく必要がある。

P2-003. 血液培養より *Shewanella putrefaciens* と *Klebsiella pneumoniae* が検出された一例

金沢医科大学病院中央臨床検査部¹⁾, 同 薬剤部²⁾, 金沢医科大学臨床感染症学³⁾

村 竜輝¹⁾ 西田 祥啓²⁾
多賀 允俊²⁾ 飯沼 由嗣³⁾

【症例】70 代男性, 膵臓癌の患者。リンパ節転移による左上肢の浮腫に対してリンパ管縫合術を施行, 術後の経過中 11 病日に肝障害が出現した。胆管ステント留置後の状態であり, 単純 CT では膵鉤部癌による胆管の閉塞は否定的であったが逆行性胆管炎が疑われ, PIPC/TAZ 投与開始となった。肝機能, CRP 改善傾向が見られ第 17 病日に PIPC/TAZ 投与終了となったが, 25 病日に悪寒を伴う 38.0℃ の発熱を認めた。再度 PIPC/TAZ 投与開始し, 同日採取の血液培養 2 セットから腸内細菌科細菌が検出された。質量分析装置により *Shewanella putrefaciens* と *Klebsiella pneumoniae* と同定された。

【考察】*Shewanella* 属による感染症は魚介類の生食後や海に関連したエピソード後に創部感染や敗血症を発症したものが多く, 今回は入院 25 日後の血液培養より陽性となっており, 入院以前の魚介類の生食, 海水の接触の有無は不明であり, 感染源の特定には至らなかった。既報では *S. putrefaciens* による感染症が多く報告されていた。しかし, Khashe らはヒト由来の *Shewanella* 属菌の多くは *S. algae* であり, *S. putrefaciens* は大部分がヒト以外からの分離であったと報告しており, 従来の同定キットのデータベースが不十分なことから *S. algae* が *S. putrefaciens* と誤同定されていた可能性が指摘されている。質量分析装置の普及により今後の *Shewanella* 属の正確な症例の蓄積が期待される。

P2-004. 取下げ

P2-005. 取下げ

P2-006. 取下げ

P2-007. 取下げ

P2-008. 取下げ

P2-009. 肝移植後に糞線虫の過剰感染による腸球菌の菌血症を繰り返した 1 例

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科¹⁾, 同 総合診療科・感染症科²⁾

川村 隆之¹⁾ 山下 裕敬²⁾ 大野 秀明¹⁾
岡 秀昭²⁾ 西田 裕介²⁾ 野崎 由迅²⁾
山本 慧²⁾ 三村 一行²⁾ 小野 大輔¹⁾

【症例】40 歳台男性, ドミニカ出身, アルコール性肝硬変に対して, 生体肝移植を施行する目的に当院へ入院となった。生体肝移植後に *Enterococcus gallinarum* の菌血症を繰り返したが, 明らかな感染巣は指摘できず, 抗菌薬加療を継続とした。移植後 day50 より血液培養は陰性化し, 以降は血液培養が再度陽性化することはなかったが, 水様性下痢が出現した。好酸球増加は随伴していなかったが, 糞線虫の流行地域の出身であり, 免疫抑制剤による移植後処置にて高度な細胞性免疫低下を伴っていることから, 糞線虫症を考慮し, 糞便の検鏡を行ったところ, フィラリア型の糞線虫虫体が多数みられた。糞線虫の血清抗体も陽性であり, 埼玉医科大学感染症内科で施行された糞線虫の虫体 PCR 検査でも陽性であり, 糞線虫の過剰感染により *E. gallinarum* の菌血症を繰り返したと判断した。同日よりイベルメクチン 0.2mg/Kg/day を開始し, 14 日間投与とした。糞線虫の虫体の消失を 14 日間観察し, 以降はイベルメクチン 0.2mg/Kg/day を 1 週間に 2 日間の投与方法へ変更し, 免疫抑制剤内服中は継続する方針となった。イベルメクチン投与により水様性下痢は速やかに消失した。

【考察】肝移植後に腸内細菌による菌血症を繰り返す場合には, 糞線虫の過剰感染による菌血症を考慮する必要がある。日本国内においても, 流行地からの症例の場合, 移植前感染症スクリーニングとして抗寄生虫抗体の検査を加える必要があり, ハイリスク症例であればエンピリカルな駆虫も考慮すべきである。

P2-010. 急性骨髄性白血病の治療中に発症した *Rothia mucilaginosa* による菌血症の一例について

株式会社日立製作所日立総合病院検査技術科¹⁾, 株式会社日立製作所日立総合病院救急集中治療科²⁾

鈴木 貴弘¹⁾ 橋本 英樹²⁾

【目的】*Rothia mucilaginosa* は口腔内常在菌の 1 菌種であり, 易感染性宿主における菌血症, 髄膜炎などの感染症の起原菌となる。今回, 急性骨髄性白血病患者の治療中に発症した *R. mucilaginosa* による菌血症の一例を経験したので報告する。

【症例】39 歳女性, 健康診断で血液疾患が疑われ当院受診, 急性骨髄性白血病の所見を認め寛解導入療法目的で入院となった。化学療法開始から 10 日後に発熱し発熱性好中球減少症として抗菌薬 (CFPM, VCM, MEPM) を投与した。その後, 血球回復と共に解熱, 入院 29 日目に第一寛解を達成した。

【細菌学的検査】血液培養は 23~26 時間で 2 セット中好気ボトル 2 本が陽性となった。グラム染色所見は cluster 状を示すグラム陽性球菌が認められた。培養は CO₂ 環境下の 24 時間培養にて発育し, 白色でスムーズ型の粘稠性のコロニーを認め CNS を疑った。カタラーゼ試験陰性, MicroScan Pos combo 1J (BECKMAN COULTER 社) は発

育不良で同定結果が得られなかった。後日、MALDI biotyper (Burker Daltonics 社) において *R. mucilaginosa* (Score value 2.166) と同定された。

【考察】本症例は口腔粘膜障害が認められており好中球減少および口内炎等をリスクとして本菌感染症を起こした可能性が示唆された。染色形態やコロニー性状により CNS などのグラム陽性球菌に誤同定されやすい菌であることから免疫抑制状態の患者背景を念頭に入れて検査する必要があると考えられた。

P2-011. 取下げ

P2-012. *Rhodotorula* 属による血流感染症を発症したがん患者の臨床的特徴

がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科¹⁾,
同 感染症科²⁾

大山 晃司¹⁾ 松原 昌平¹⁾ 堀内 正夫¹⁾
福島 一彰²⁾ 関谷 紀貴¹⁾

【目的】血液悪性腫瘍や固形腫瘍などの免疫不全を背景に持つ患者における *Rhodotorula* 属による血流感染症の臨床的特徴を検討する。

【方法】2009 年から 2019 年の期間に、駒込病院において *Rhodotorula* 属が血液培養検査で陽性となったがん患者について、患者背景、臨床的特徴を後方視的に検討した。

【結果】研究期間中に 9 例、年齢中央値は 62 歳(範囲: 19~101 歳)、検出菌種のうち 8 例 (89%) が *Rhodotorula mucilaginosa* であった。7 例 (78%) で血液悪性腫瘍が背景疾患にあり、2 例 (22%) は消化器系悪性腫瘍であった。血液悪性腫瘍症例は全例で好中球減少 (500/μL 未満: 6 例, 1,000/μL 未満: 1 例) を認め、抗真菌薬投与下 (フルコナゾール: 2 例, イトラコナゾール: 2 例, ポリコナゾール: 1 例, ミカファンギン: 2 例) で発症していた。眼内炎合併例はいなかった。中心静脈カテーテル (CVC) は 7 例 (78%) で留置されていたが、全例で CVC は抜去され、抗真菌薬の変更または継続により改善した。30 日死亡は 1 例 (11%) であり、原病増悪が原因であった。

【結論】*Rhodotorula* 属による血流感染症は、抗真菌薬投与下の血液悪性腫瘍患者に多く認めた。CVC 抜去を含む標準的なマネジメントにより、短期予後は良好であった。

P2-013. *Leuconostoc species* 菌血症と *Candida parapsilosis* によるカテーテル血流感染症が疑われた症例

青森県立中央病院感染管理室¹⁾, 同 総合診療部²⁾,
東京北医療センター総合診療部³⁾, 弘前大学医学部
附属病院感染制御センター⁴⁾, 札幌医科大学医学部
附属病院薬剤部⁵⁾, 青森県立中央病院臨床検査部⁶⁾

三橋 達郎¹⁾²⁾ 立石 哲則³⁾ 萱場 広之⁴⁾
平野 龍一⁵⁾ 北澤 淳一¹⁾⁶⁾

【はじめに】今回我々は *Leuconostoc species* による菌血症症例を経験したため報告する。

【症例】76 歳男性。

【既往歴】膀胱癌 (膀胱前立腺尿道全摘, 尿道皮膚瘻造設

後), 術後癒着性小腸狭窄, 境界型糖尿病【現病歴】フィードンチューブからの経腸栄養と右鎖骨下の皮下埋め込み型ポートでの栄養管理施行中。化学療法施行なし。入院 3 日前に発熱の訴えあり全身 CT が施行されるも熱源不明のため血液培養①施行後に ST4g 分 2 が開始され経過観察。入院前日に血液培養①が 2 セットとも陽性となったため翌日当院総合診療部へ入院した。

【経過】入院当日 (第 1 入院病日) に血液培養②施行, ポートを抜去し, カテーテル先端培養からは *Candida parapsilosis* が検出された。血液培養①の結果, 入院時には *Leuconostoc sp.* と *C. parapsilosis* が 2 セット陽性と判明していたため PCG200 万単位 q4hr + MCFG150mg qd で治療開始。第 4 入院病日に真菌性眼内炎が判明し FLCZ400mg qd に変更。血液培養②からは *Leuconostoc sp.* が 1 セット陽性と *C. parapsilosis* が 2 セット陽性となったが、第 4 入院病日に血液培養③にて 2 菌種とも陰性化を確認。第 9 入院病日に PCG を AMPC1500mg 分 3 に変更し第 14 病日に退院。眼内炎はその後 2 カ月半 FLCZ 内服し終了。 *Leuconostoc sp.* は後に質量分析を行い、血液培養①は *L. citreum* のみ、血液培養②は *L. citreum* と *L. mesenteroides* と判明。

【まとめ】*Leuconostoc sp.* は乳酸菌の一種であり、最近では免疫不全患者の敗血症などで報告例が散見される。本症例は明らかな免疫不全はないものの腹部手術歴があり、菌血症の原因の一つとなりうると考えられた。

P2-014. 修正 CLSI ブレイクポイントによるカンジダ属菌の抗真菌薬感受性結果と、抗真菌薬治療への影響

弘前大学医学研究科臨床検査医学講座¹⁾, 同 医学研究科皮膚科学講座²⁾, 同 医学部附属病院検査部³⁾, 青森県立中央病院臨床検査部⁴⁾

平野 龍一¹⁾ 皆川 智子²⁾³⁾ 北澤 淳一⁴⁾
齋藤 紀先¹⁾ 萱場 広之¹⁾

【背景】カンジダ血症は致死率が高く、臨床重要な疾患である。様々なカンジダ属菌がカンジダ血症の起因菌となり、抗真菌薬への感受性は菌種間で大きく異なる。そのため、各地域での分離菌傾向と抗真菌薬感受性を把握し、予後改善に寄与する医療行為を同定することは、本疾患の適切な治療管理に重要である。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) は近年、カンジダ属菌に対する抗真菌薬の感性基準を修正し、菌種毎に異なる基準を設定した (revised CLSI breakpoints (R-BP))。R-BP と従来の菌種非特異的な感性基準値 (previous CLSI breakpoint (P-BP)) での、カンジダ属菌の抗真菌薬耐性株の検出性能を比較した研究は乏しい。R-BP による耐性株検出性能を評価することは、適切な抗真菌薬治療に重要である。本研究は R-BP を用いることによるカンジダ属菌に対する抗真菌薬感受性傾向への影響を評価すること、ならびにカンジダ血症患者における予後予測因子の同定を主たる目的とし実施した。

【対象と方法】2007 年 1 月から 2016 年 12 月にかけて、青

森県立中央病院と弘前大学医学部附属病院において血液培養から1セット以上カンジダ属菌が分離され、カンジダ血症と診断された計187例、分離されたカンジダ属菌193株を対象とした。菌種非特異的なCLSI M27-A3に基づく感受性結果をP-BPとし、菌種特異的なCLSI M59もしくはM60に基づく結果をR-BPとした。R-BPでの判定上非感受性であった抗真菌薬が投与された症例を不適切治療とした。診断後30日以内の死亡率を主たる予後指標とし、多変量Cox'sハザード分析により予後予測因子を同定した。本研究計画は、弘前大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】分離菌の内訳は、*Candida albicans* 39.3%, *Candida parapsilosis* 27.4%, *Candida glabrata* 10.3%, *Candida guilliermondii* 9.3%, *Candida tropicalis* 3.6%, *Candida krusei* と *Candida pelliculosa* がそれぞれ0.5%, 同定不能なother *Candida species* が8.8%であった。R-BPに基づき抗真菌薬への感受性を評価した結果、fluconazole (FLCZ) (P-BP: 93.0% vs. R-BP: 79.4%), および voriconazole (VRCZ) (P-BP: 97.2% vs. R-BP: 91.0%) への感受性率で有意な低下を認めた。Micafungin, amphotericin B への感受性率は差が無かった。個々の菌種では、*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* のアゾール系抗真菌薬に対する感受性率が、R-BPでは従来基準であるP-BPと比較して低下傾向を認めた。抗真菌薬の全身投与が実施された症例のうち、約10%がR-BPでの判定上不適切な治療であった。30日以内の死亡率は29.4%であった。多変量Cox'sハザード分析の結果、年齢、呼吸器疾患、*C. albicans*、抗真菌薬の未投与が有意な予後悪化因子である一方、血清アルブミン値、*C. parapsilosis*、外科系病棟、中心静脈留置カテーテル (central venous catheter (CVC)) の抜去、血液培養の再検によるカンジダ属菌の陰性化確認が有意な予後改善因子であった。

【結論】早期の抗真菌薬治療に加えて、CVC抜去による感染巣の除去と血液培養の陰性化確認が、治療に関連する予後因子であった。R-BPは従来基準と比較し、FLCZやVRCZなどアゾール系抗真菌薬への耐性株を効率的に検出し、そうした傾向はnon-*albicans* カンジダ属菌にて顕著であった。本研究は、カンジダ血症患者より分離されたカンジダ属菌での抗真菌薬感受性検査の実施と、R-BPに基づく感受性判定の重要性を支持する結果であった。

P2-015. 取下げ

P2-016. グラム陽性菌によるカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) の後方視的検討

東京慈恵会医科大学附属病院感染症科¹⁾、同 感染対策部²⁾

澤木 賢司¹⁾ 美島 路恵²⁾ 宮本 智美¹⁾
坂本 洋平¹⁾ 宮島真希子¹⁾ 李 広烈¹⁾
中拂 一彦¹⁾ 保科 斉生¹⁾ 保阪由美子¹⁾
堀野 哲也¹⁾ 中澤 靖¹⁾²⁾ 吉田 正樹¹⁾
堀 誠治¹⁾

【目的】カテーテル関連血流感染症 (CRBSI) は院内感染症の重要な原因の1つだが、臓器特異的な症状を起こさないことも多く、しばしば初期対応が遅れる。当院では血液培養の陽性例は感染症科医師がカルテ診察 (血培ラウンド) を行い、対応の確認や推奨を行っている。今回、CRBSIの主な起因菌であるグラム陽性菌を対象に、菌種や治療と予後の関係について検討した。

【方法】2018年1月から2019年9月までに当院で血液培養からグラム陽性菌が検出され、CRBSIと診断された症例の臨床情報を後方視的に調査した。CRBSIの診断は、血液とカテーテルの両検体の培養で同一菌が検出された場合、カテーテルの刺入部に炎症徴候を認めた場合、菌種や各種検索から他の感染源が明らかでなくカテーテルが侵入門戸として疑わしい場合とした。

【結果】グラム陽性菌によるCRBSIは71例で、メチシリン耐性ブドウ球菌など抗MRSA薬を要する菌種は53例 (74.6%) で関与していた。30日以内の死亡は10例 (14.1%)、90日以内の死亡は18例 (25.4%) あり、全例で抗MRSA薬を要する菌種が関与していた。血培ラウンド介入前の抗MRSA薬投与の有無、抗MRSA薬開始までの時間、カテーテル抜去の有無および抜去までの時間は、いずれも死亡と関連を認めなかった。

【結論】CRBSIの死亡例では抗MRSA薬の投与を要する菌種の関与が多い傾向がみられた。対処の遅れがなくとも死亡に至っており、CRBSI自体を減らすことの重要性が示唆された。

P2-017. 取下げ

P2-018. 大動脈周囲炎と鑑別を要した *Helicobacter cinaedi* による感染性大動脈瘤の一例

東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター

竹内 泰三、佐々木陽典、古谷 賢太
柏木 克仁、小松 史哉、熊手 絵璃
前田 正、宮崎 泰斗、島田 長人
瓜田 純久

【症例】*Helicobacter* 属の細菌としてはヒトの胃粘膜に定着し潰瘍を形成する *Helicobacter pylori* 以外の *Helicobacter* 属がヒトに病原性を示すことはほとんどないと考えられてきたが、2003年に本邦で初めて *Helicobacter cinaedi* による菌血症が報告され、その後血液培養から分離される例が増加し、注目されている。今回我々は *H. cinaedi* が起因と考えられ、大動脈炎と鑑別を要した感染性大動脈瘤の1例を経験したので報告する。

高血圧、糖尿病既往の73歳男性。来院数ヶ月前より腰痛を自覚していた。入院数日前より腰痛が増悪したため、近位総合病院を受診した。来院時の胸腹部造影CT検査で腹部大動脈瘤疑いのため緊急入院となった。入院中の読影レポートより大動脈炎、後腹膜繊維症疑いを指摘され、精査加療目的のために当院当科転院搬送となった。当院来院まで2週間程度の経過があり、当院でも画像フォローを

行ったが、腹部大動脈瘤の拡大はなく、mantle sign を認め、当院血液培養 5 日目の時点で培養陰性であったことから感染性大動脈瘤は否定的と考え、炎症性大動脈瘤を疑い、当院膠原病科併診の元診断を進めていた。しかし、血液培養 8 日目に *H. cinaedi* を疑うらせん状のグラム陰性桿菌を認めたため、最終的に感染性大動脈瘤と診断した。ABPC/SBT の投与を開始し、炎症反応・症状は徐々に改善した。当院心臓血管外科とも相談したが、症状改善傾向、大動脈瘤拡大認めないため、保存的加療のみで慎重に経過観察とした。

【考察】大動脈周囲炎と鑑別に苦慮した *H. cinaedi* による感染性大動脈瘤の 1 例を経験した。感染性大動脈瘤と大動脈周囲炎は時に画像による鑑別が難しい。通常感染性大動脈瘤は急性の経過で増悪すると言われているため、本症例は経過から否定的であったが、弱毒菌である場合は慢性的な経過をとる場合がある、また *H. cinaedi* は血液培養陽性に時間がかかるため積極的に疑わないと見逃す恐れがあり、疑った場合は通常より長く培養検査を施行する必要があると考えられた。

(非学会員共同研究者：新井 優紀，山田 篤史，木下 綾，貴島 祥，竹本 育聖，本田 善子)

P2-019. 取下げ

P2-020. 化膿性血栓性静脈炎から左室内感染性心内膜炎を併発したと考えられた一例

福岡赤十字病院感染症内科

後藤 健志，中澤 愛美，石丸 敏之

【症例】64 歳女性【主訴】頸部痛，関節痛，体動困難【現病歴】生来健康，2 カ月前より咽頭痛あり鎮痛薬のみで経過を見られていた。9 日前より左頸部痛出現し，1 日前に体動困難となり前医で抗菌薬開始されたが，意識障害も出現し Day1 に当院搬送された。診察上，左頸部痛と全身多発関節炎，眼瞼結膜点状出血，手掌足底の皮疹を認めた。画像検査で多発脳塞栓症，左椎骨静脈血栓，頸部膿瘍，敗血症性肺塞栓，全身多発膿瘍が指摘され，また経食道心エコーで左室内に 14mm 大の疣腫を認め，化膿性血栓性静脈炎と感染性心内膜炎の合併と診断した。Day3 に疣腫切除術を施行し，後に血液・疣腫培養より *Staphylococcus aureus* が検出された。Day18 より抗凝固療法を開始し，Day35 の CT で血栓の溶解と膿瘍の縮小を確認した。その後も再燃なく Day55 にリハビリ転院し，Day63 に自宅退院した。【考察】化膿性血栓性静脈炎と左心系感染性心内膜炎との合併は検索し得た範囲で報告はなく，治療順序なども定められていない。本症例では先行する咽頭・頸部痛の後に全身症状が出現しており，化膿性血栓性静脈炎から二次的に感染性心内膜炎を生じたと考えた。心内膜炎の手術を先行した後に抗凝固療法を併用し静脈炎の寛解に至った。化膿性血栓性静脈炎は抗菌薬の発展により罹患率や致死率が著しく改善し，近年では「忘れられた疾患」とも言われる。しかし本例のように重篤な全身感染症に進展し得る疾患として改めて認識する必要がある。

P2-021. 取下げ

P2-022. 齧蝕から感染性心内膜炎に至った小児 *Lactobacillus* 属感染症の 1 例

荏谷豊田総合救急・集中治療部¹⁾，名古屋市立大学病院感染制御室²⁾

井上 雅史¹⁾ 和知野千春²⁾

田中 創始²⁾ 中村 敦²⁾

【症例】8 歳，男児。既往歴は心室中隔欠損症（肺動脈絞扼術後），卵円孔開存症，肺高血圧症，側彎症。当院受診 1 カ月前から発熱と解熱を反復。右片麻痺および意識レベル低下のため前医受診。多発脳梗塞と診断され当院転院。心臓超音波検査により僧帽弁に疣贅付着および僧帽弁逆流症を認め，感染性心内膜炎と診断。ICU に入室し，抗菌薬（MEPM+VCM）治療および抗凝固療法開始。入院後，意識レベルは改善。造影 CT 検査により脾梗塞を指摘。口腔外科診察時に D⁺，E⁺に齧蝕を指摘。血液および口腔内粘膜培養検査から *Lactobacillus casei* 検出。前述の抗菌薬はいずれも耐性のため，抗菌薬を PCG に変更。その後も心不全症状や神経症状の悪化なし。入院 43 日目に頭部 MRI 検査により感染性脳動脈瘤を指摘。入院 50 日目に抗菌薬治療終了。入院 51 日目に脳動脈瘤治療のため他院転院。転院後 13 日目に脳動脈瘤トラッピング術施行。転院後 39 日目に自宅退院。

【考察】*Lactobacillus* 属は口腔内や腸管内に常在するグラム陽性桿菌である。齧蝕や歯科処置に伴う感染は *Lactobacillus* 属による感染症の 47% を占め，感染性心内膜炎のリスクとなる。感染性心内膜炎は重篤な血流感染症であり，*Lactobacillus* 属が原因となることは 0.05~0.4% と稀だが，死亡率は 20% を超える。小児の感染性心内膜炎は 6% に脳梗塞を，2% に感染性脳動脈瘤を合併する。早期からの抗菌薬治療が重要だが，*Lactobacillus* 属はカルバペネム系抗菌薬など特定の抗菌薬に耐性を示す。齧蝕を有する小児の感染性心内膜炎は *Lactobacillus* 属の関与を疑う必要がある。初期抗菌薬の選択を慎重に行わなければならない。

P2-023. 感染症心内膜炎の治療中のバイオマーカーの推移

帝京大学医学部内科学講座

北沢 貴利，山本 藍

若林 義賢，吉野 友祐

【目的】感染性心内膜炎では，CRP やプロカルシトニン（PCT）など既存のバイオマーカーは治癒の判断に直結しにくい。敗血症の新規バイオマーカーの内皮細胞特異的分子-1（endocan）は，多くの感染症で高値を示すことが報告されているが，感染性心内膜炎のような長期経過をとる感染症でどのような推移をとるか不明である。本研究では感染性心内膜炎における endocan，既存のバイオマーカーの治療経過の推移を解析した。

【方法】感染性心内膜炎と診断され治癒した成人例を対象とした。治療開始日を 0 日として，0，3，7±1，14±1，21±1，28±1 日の血清を採取し，endocan 濃度を ELISA 法

にて測定した。また同時に PCT, CRP を測定した。

【結果】対象は 9 例であった。血清 endocan 濃度は発症時に上昇し、全症例で徐々に減少傾向を示した（平均は 0 日で 2.21ng/mL, 28 日で 0.66ng/mL）。endocan は正常化のカットオフが設定されていないが、0.7ng/mL とすると正常化率は 3 日で 0%, 28 日で 86% と終了時で高かった。PCT の正常化率は 3 日で 18%, 21 日で 60% と早期から高く、一方で CRP は 3 日で 0%, 28 日で 44% と遅延した。

【結論】endocan は感染性心内膜炎の治療経過で緩徐に低下した。カットオフ設定で既存のバイオマーカーより高率に治療終了時に基準以下になる傾向が示された。

（非学会員共同研究者：三須恵太）

P2-024. アスペルギルス血管炎による脳動脈瘤破裂の一部例

国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科

森 千恵, 藤田 結花
山崎 泰宏, 辻 忠克

【症例】84 歳男性。併存疾患は高血圧症、脂質異常症、分類不能型結合組織病など。間質性肺炎に対し PSL 10mg/ 日内服中であった。X-3 月に β -D-グルカン 25.9pg/mL と軽度陽性であったが画像上は肺真菌症を疑わせる所見は認めなかった。X-7 日より微熱が続き、意識レベルやや低下、X-1 日より 39℃ 台の発熱、X 日に意識レベル低下し応答しなくなったため当院へ救急搬送された。来院時 JCSIII-300, BT 39.5℃, SpO₂ 86% (室内気)、胸部聴診で右肺野捻髪音を認めた。胸部 CT で右肺下葉の胸膜直下の浸潤影と網状影を認めた。頭部 CT でくも膜下出血、硬膜下出血、脳室内穿破を認め、意識障害の原因と推定した。来院 3 時間後に血圧低下、呼吸停止し、心停止となったため心肺蘇生を開始したが回復はみられず心肺蘇生終了、死亡確認した。翌日に剖検を施行し、所見はウィリス動脈輪のアスペルギルス血管炎ならびに前交通動脈の動脈瘤破裂であり、死因はくも膜下出血と推定された。

【考察】来院当日はくも膜下出血と発熱との関連は不明であったが、剖検によりアスペルギルス血管炎による脳動脈瘤破裂と判明し、持続する軽度意識障害も真菌の中樞神経感染症として矛盾しない臨床像であったと考える。アスペルギルス感染による脳動脈瘤は稀な病態であり、リスク因子として免疫抑制状態が考えられる。脳血管への感染経路として、副鼻腔や眼窩からの直接浸潤、または肺からの血行感染が挙げられる。当症例はアスペルギルスの直接浸潤は否定的であった。しかし、肺の切り出し部分から肺アスペルギルスの所見は得られず、アスペルギルス血管炎の由来は不明である。

【結語】発熱と意識障害ののち昏睡をきたし救急搬送後に死亡した症例である。頭部 CT はくも膜下出血を呈したが、発熱との関連は不明であった。剖検により、ウィリス動脈輪へのアスペルギルス感染が判明し、前交通動脈瘤破裂による死亡と診断した。

P2-025. 手足口病患者の咽頭・糞便・皮膚検体からのウイルス検出・定量

国立感染症研究所¹⁾, 小林小児科²⁾

藤本 嗣人¹⁾ 小長谷昌末¹⁾ 花岡 希¹⁾
高橋健一郎¹⁾ 小林 正明²⁾

【目的】手足口病患者の皮膚検体からエンテロウイルスを検出・型別・定量の有用性を明らかにすること。特にコクサッキー A 群 6 型 (CV-A6) は非定型的な皮膚症状で知られ、皮膚中のウイルスを定量する。

【方法】2017 年の手足口病 88 例から採取された 107 検体を用いた。ウイルスの検出・型別は CODEHOP VP1 RT-snPCR を、ウイルスの定量はリアルタイム PCR を用いて実施した。CODEHOP 法により 88 例中 85 例 (97%) の患者からエンテロウイルスが検出された。サンガー法により決定された VP1 領域の配列の BLAST 解析により型別した。

【結果】88 例中 85 症例からエンテロウイルスが検出された。検出株は、CV-A6 (68 例)、エンテロウイルス A71 型 (9 例)、エコーウイルス 9 型 (5 例)、CV-A10 (2 例) およびエコーウイルス 16 型 (1 例) の 5 種類に型別された。88 例から採取された 107 中 102 件 (95%) からエンテロウイルスが CODEHOP 法により検出・型別され、皮膚検体 38 件のうち 35 件 (92%) から CV-A6 が検出・型別された。発症から日数が経つにしたがってウイルス検出率は低下する傾向がみられたが、発症 6 日～25 日に採取された痂痂 14 中 13 (93%) から CV-A6 ゲノムが検出された。

【結論】皮膚由来検体からも高率に CV-A6 が検出され、CV-A6 による手足口病の検査に皮膚由来検体が使用できると考えられた。また、皮膚検体から高頻度に CV-A6 が検出された結果は皮膚が CV-A6 の感染源となることを示唆している。

（非学会員共同研究者：清水博之、野尻直未）

P2-026. RS 感染流行時期の違いによる感染児臨床像の特徴

芳賀赤十字病院小児科

齋藤 真理

【目的】本邦 RS 感染は、従来、秋から流行し年末にピークを認めたが、2016 年以降は流行が早まり、秋にピークを迎えるようになった。そこで、流行時期の変化が RS 感染児の臨床像に与える影響を検討した。

【方法】当科で入院加療した RS ウイルス迅速検査陽性の 2 歳未満児を対象とした。2014 年 6 月から 2015 年 5 月までに迅速検査を実施した例を 2014 シーズン群、2018 年 6 月から 2019 年 5 月の例を 2018 シーズン群とし、後方視的に診療録から情報を抽出、解析した。

【結果】2014 シーズン群対象例は、53 例で、9 月から急増して 12 月に最多、6 月と 7 月はいなかった。2018 シーズン群対象例は、92 例で、7 月から急増して 9 月に最多、1 年を通して月 1 例以上がいた。2014 シーズン群は、鼻咽

頭培養検出率が高く、抗菌剤の使用割合が高かった。2018 シーズン群は、急性呼吸不全で呼吸管理を要した割合が高く、気管支喘息の特徴を有する割合が高かった。流行時期に関わらず、呼吸管理例は低月齢と強い相関を認めた。

【結論】年末に流行のピークを認めた2014 シーズン群は、冬にピークを迎えたことで、秋冬に流行する細菌感染の合併が増え、抗菌薬を使用した例が多くなった可能性が推測された。秋に流行のピークを認める2015 シーズン群は、流行時期が長く、気管支喘息の特徴を有する例が多く感染し、RS感染が潜在的な気管支喘息の急性増悪を引き起こして呼吸管理を要する例が増えた可能性が推測された。

(非学会員共同研究者：菊池 豊，保科 優)

P2-027. 生後3カ月未満児におけるエンテロウイルスとヒトパレコウイルス性髄膜炎の臨床像

国立病院機構四国こどもととなの医療センター
小児科

岡田 隆文

【背景】生後3カ月未満児の熱源不明の発熱（FWS）、敗血症や髄膜脳炎の原因微生物としてエンテロウイルス（EV）とヒトパレコウイルス（HPEV）は重要である。また、EVやHPEV性髄膜炎では髄液細胞数の増加を認めない場合がある。

【目的】生後3カ月未満のFWS児におけるEV性髄膜炎（EV群）およびHPEV性髄膜炎（HPEV群）の臨床像の違いを明らかにする。

【対象と方法】2016年1月から2019年12月の期間にFWSの精査目的で入院となった生後3カ月未満児217例を対象とした。このうち髄液からEVとHPEVが検出された症例の背景、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値、経過について後方視的に解析した。

【成績】全217例のうちEV群は16例（日齢の中央値25、男児56.3%）、HPEV群は11例（日齢の中央値33、男児63.6%）であり、全体の74.0%が6～9月に入院していた。髄液より検出されたウイルスはEV群でエコー18が37.5%と最も多く、次いでコクサッキーB2、B3、エコー30などで、HPEV群では全てパレコウイルスA3だった。バイタルサインはHPEV群で有意に頻脈だった。入院時の身体所見は網状皮疹（EV群：54.5%、HPEV：50%）、活気不良（EV群：12.5%、HPEV群：45.5%）、腹部膨満（EV群：56.3%、HPEV群：36.3%）が多かったが両群間に差を認めなかった。検査所見ではHPEV群において白血球数とリンパ球数が有意に低値を示した。髄液細胞数の中央値はEV群256/ μ L、HPEV群4/ μ Lで、HPEV群は全例が10/ μ L以下だった。入院期間の中央値は両群ともに6日間で、全例が後遺症を認めず退院した。

【結論】生後3カ月未満のFWS児においてEVおよびHPEV性髄膜炎例は多く、より詳細な臨床像を把握するためには積極的な検索が重要であると思われた。

P2-028. 取下げ

P2-029. 肺炎球菌性髄膜炎の治療中に川崎病を発症した一例

産業医科大学小児科

小川 将人，保科 隆之，楠原 浩一

【はじめに】川崎病（KD）発症には様々な病原体の関与が疑われているが、いまだに特定できていない。また、KD発症と感染症の重症度との関連も不明である。我々は、肺炎球菌性髄膜炎の治療中にKDを合併した症例を経験した。

【症例】13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）を4回接種していた1歳男児。6日間持続する発熱と活気不良の精査加療目的で入院した。入院翌日に入院時に提出した血液培養が陽性となったため、髄液検査を実施したところ、細胞増多を認め、迅速抗原検査で肺炎球菌が陽性であった（血液培養で検出された細菌も肺炎球菌と同定）。また、頭部MRIで硬膜下水腫を認めた。PAMP/BP投与により解熱傾向であったが、硬膜下水腫の影響と思われる38℃前後の微熱が持続していた。入院10日目に体温が再び40℃以上に上昇し、入院11日目にKDの主要6症状がすべて出現した。免疫グロブリン大量療法、インフリキシマブ、ステロイドパルス療法を行い、入院28日目に解熱した。経過中、冠動脈病変は認めなかったが、両側感音性難聴を残した。肺炎球菌の血清型は非PCV13株の15Cであった。

【考察】肺炎球菌性髄膜炎とKDを合併した報告はない。肺炎球菌がKD発症を誘発するとの報告もないため、児が同時期に2つの疾患を発症した要因は今のところ不明である。今後、KD症例で上昇する血管内皮増殖因子や様々な炎症性サイトカインが、髄膜炎発症時から上昇していなかったかなどを解析する予定である。

P2-030. 取下げ

P2-031. 治療後早期に再感染を生じた乳児百日咳の1例

宮崎県立宮崎病院小児科¹⁾，刈谷豊田総合病院小児科²⁾，宮崎県衛生環境研究所³⁾，福岡看護大学基礎・基礎看護部門基礎・専門基礎分野⁴⁾

石井 茂樹¹⁾ 横山 亮平¹⁾ 中谷 圭吾¹⁾

三原 由佳²⁾ 吉野 修司³⁾ 岡田 賢司⁴⁾

【症例】日齢59男児。

【接触歴】X年1月末に同居の叔母（8歳）が百日咳に罹患し、その後クラリスロマイシン（CAM）で治療を受けた。

【経過】X年2月6日から咳嗽が出現しCAMが開始された。徐々に百日咳に特徴的な咳嗽となり2月13日に当科へ紹介された。入院の上CAMで治療を開始し、後日遺伝子検査で陽性が判明し百日咳と確定診断した。濃厚接触者らに対して暴露後予防を説明し近医内科受診を指示したが、同居叔父（17歳）と母は無症状という理由で担当医師の判断で抗菌薬は処方されていなかった。その後叔父に咳嗽が出現し、ようやくCAMが開始された。本児の症状は軽快傾向であったが、3月1日頃から百日咳特有の咳嗽

が再燃し、3月8日に当院を再診した。問診や経緯から百日咳再感染を疑いCAMで再度治療を開始した。3月8日の遺伝子検査および分離培養で百日咳が確認され、他の呼吸器ウイルス感染も否定されたこと等から再感染と診断した。辛い症状は重篤化せず経過し、改めて濃厚接触者全員にCAMで暴露後予防を行った。

【考察】ワクチン接種後でも百日咳に罹患するという事実は既に周知であるが、再感染についてはあまり認識されていない。百日咳の再感染は非常に稀であるが全年齢に潜在的なリスクがある。百日咳患者を診察した際は、濃厚接触者への暴露後予防の必要性について検討すべきである。

P2-032. ステロイド内服中の患者に発症した *Eubacterium tenue* による壊死性皮膚軟部組織感染症の1例

自治医科大学附属病院¹⁾、斜里町国民健康保険病院²⁾

佐藤 孝弘¹⁾ 石岡 春彦²⁾ 合地 研吾²⁾

【緒言】免疫不全者では軽微な外傷を契機に壊死性皮膚軟部組織感染症が起きうる。経時的な観察と早期の治療介入が予後の改善に重要となる。

【症例】自己免疫性肝炎、糖尿病を有する70歳女性。プレドニゾロン（PSL）7.5mg/日が投与されていた。2日前に転倒し、その後悪心、食欲不振、右膝の腫脹が出現したため、救急外来受診。右膝関節から下腿前面に発赤、腫脹、熱感、疼痛を認めた。血液培養2セット、右膝関節穿刺液培養提出の上、右下肢皮膚軟部組織感染症としてセファゾリン2g 8時間毎の点滴静注を開始した。翌日、腫脹と発赤拡大傾向、水泡形成を認め、関節液培養よりグラム陽性桿菌分離、右下肢単純CTで同部位のガス像を認めた。壊死性皮膚軟部組織感染症としてピペラシリン・タゾバクタム4.5g 8時間毎、クリンダマイシン600mg 8時間毎を追加した。全身管理並びにデブリドマンが必要であったため、即日三次医療機関へ転院し、右下肢切開搔爬術、高圧酸素療法が行われた。後日、MALDI-TOF MSにより関節液培養分離菌を *Eubacterium tenue* と同定した。

【考察】*Eubacterium* 属による皮膚軟部組織感染症の報告は稀であり、*E. tenue* による報告はない。本症例は免疫不全を背景として、軽微な外傷による皮膚バリア破綻、もしくは腸管由来のOccult bacteremiaから外傷による微小血管破綻により同菌による感染が成立した可能性が挙げられる。本症例において同菌による壊死性皮膚軟部組織感染症を呈したが、急速に進行する臨床経過を早期に捉え、ソースコントロールに持ち込むことで救命に至ることができた。

P2-033. 取下げ

P2-034. 取下げ

P2-035. 肛門周囲膿瘍を契機に診断され骨髄抑制中に膿瘍根治術を施行した難治性急性骨髄性白血病の一例

東京山手メディカルセンター血液内科

高澤 瞳、米野由希子、柳 富子

肛門周囲膿瘍は急性骨髄性白血病を含む造血器悪性腫瘍

の患者において5-7%に認め、発熱性好中球減少症や敗血症の原因となる。その外科的治療の適応については、十分議論されていない。症例は56歳男性。坐骨直腸窩膿瘍の治療目的に来院したところ、白血球減少と貧血から急性骨髄性白血病AML, NOS (M1)と診断された。入院直後に敗血症性ショックをきたし、抗菌薬投与を行ったが解熱しないため切開+ドレナージを施行した。2日後にAraCとdaunorubicinによる寛解導入療法を施行した。白血病は非寛解。ドレーンからの排膿がなく両側臀部に蜂窩織炎が拡大、臀部痛も増強し疼痛コントロールにオキシコドンが必要とした。このため、大量AraC療法を開始し、day6に膿瘍根治術および両側臀部蜂窩織炎の広範囲のデブリドマンを行なった。全身抗菌薬投与と手術創へのsilver sulfadiazine塗布を行い、創部の感染悪化は見られなかった。Day17に血球回復兆候が見られ肉芽が増生し、day21から解熱した。白血病は非寛解でrefractoryであったため2回目の大量AraC療法、FLAGM療法を施行し、CRとなったため造血幹細胞移植目的に転院となった。骨髄抑制中に発熱が見られたが、膿瘍の再発はなかった。手術創は腎裂に沿った皮膚欠損にまで縮小していた。転院後、同胞からの同種末梢血幹細胞移植と2回の臍帯血移植を受けたが、原病進行のため死亡した。初発の白血病では原病の治療効果や好中球数の回復の目途が不明のため、肛門周囲膿瘍の外科的治療は避けられる傾向にある。本例のように肛門周囲膿瘍が切開・ドレナージ後に抗菌薬投与が無効で敗血症や蜂窩織炎が悪化する場合は、膿瘍の開放術やデブリドマンを検討する価値があると思われた。

P2-036. 取下げ

P2-037. 当院での尿路感染症治療における医療関連感染菌のリスク因子の検討

済生会熊本病院救急総合診療センター

飯尾純一郎、具嶋 泰弘

【背景】尿路感染症の治療において、医療関連感染菌が検出されるリスクがある場合に、抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬が使用されることがあるが、実際にはそのような菌が検出されないことがあり、過剰に使用されている可能性がある。

【目的】救急外来で尿路感染症と診断され、尿の培養検査から医療関連感染菌が検出された群と検出されなかった群で、どのような項目がリスク因子になるかを検討する。

【方法】2013年から2017年の間に当院の救急外来で尿路感染症と診断された患者495名を後ろ向きに検出した。尿から医療関連感染菌が検出された患者49名と検出されなかった患者446名で、年齢、90日以内の抗菌薬使用歴、医療機関入院歴、施設入所歴、糖尿病既往、qSOFA>2、ADL低下、泌尿器疾患の既往を因子として培養結果との関連について多変量解析を行った。

【結果】独立して関連するのは90日以内の抗菌薬使用歴（OR：2.09 95%CI 1.00～4.38 p<0.05）、男性（OR：4.06 95%CI 2.01～8.18 p<0.01）、90日以内の施設入所歴（OR：2.11 95%CI 1.01～4.84）であった。

【考察】既知のリスク因子が存在していても、必ずしも医療関連感染菌が検出されるとは限らないことがわかった。今後はリスク因子の組み合わせにより、スコアリングシステムを構築し、医療関連感染菌のカバーが必要かどうかを治療前に検討できるように検証していきたい。

P2-038. 当科に入院した市中発症尿路感染症の起因菌、抗菌薬耐性と患者因子との関連

日立総合病院救急集中治療科¹⁾、自治医科大学附属病院総合診療内科²⁾

神田 直樹¹⁾²⁾ 橋本 英樹¹⁾ 畠山 修司²⁾

【目的】尿路感染症 (UTI) の経験的治療には local factor が重要だが、アンチバイオグラムから実際の患者集団での起因菌の頻度や、起因菌全体に対する各抗菌薬の感性率は得られない。近年 ESBL 産生腸内細菌が増加する中、市中 UTI 患者の起因菌、薬剤耐性と患者因子との関係について解析した。

【方法】単施設後向き観察研究。2017 年 1 月から 2018 年 12 月に日立総合病院救急集中治療科に入院した市中発症 UTI (腎盂腎炎、腎膿瘍、前立腺炎、前立腺膿瘍) のうち、起因菌がグラム陰性桿菌 (GNR) だった患者を対象とした。第 3 世代セフェムに耐性であること (耐性 GNR) をアウトカムとし、患者因子 (年齢、施設入所、3 カ月以内の抗菌薬投与、尿道カテーテル長期留置) との関連についてロジスティック回帰分析を行った。

【結果】4328 名中、市中発症 UTI かつ起因菌が GNR だった 172 名が解析対象となり、うち 37 名から耐性 GNR が検出された (耐性 GNR 群)。年齢の中央値は 80 歳、60 名 (35%) が男性で、腎盂腎炎が 165 名 (96%) を占めた。単変量解析では、耐性 GNR 群で男性・施設入所・抗菌薬投与歴・入院歴・寝たきり・尿道カテーテル長期留置者が有意に多かった。172 名から 181 の GNR が同定され、大腸菌が 135 (75%)、クレブシエラ属菌が 22 (12%)、緑膿菌が 8 (4%) であり、40 の耐性 GNR のうち 26 (65%) を ESBL 産生菌が占めた。多変量解析では、施設入所 (オッズ比 [OR] 2.83, 95% 信頼区間 [CI] 1.18-6.79) と、3 カ月以内の抗菌薬使用歴 (OR 4.52, 95% CI 1.02~19.97) が耐性 GNR の独立因子だった。施設入所者から検出された Enterobacteriales の第 3 世代セフェム、レボフロキサシンに対する感受性率はそれぞれ 64%、54% だった。

【結論】施設入所と 3 カ月以内の抗菌薬使用歴が耐性 GNR の独立因子だった。ESBL 産生菌が全体の感受性率に与える影響は大きく、特に施設入所者に対する経験的治療に注意を要する。

非学会員共同研究者：園生智弘、中村謙介

P2-039. 取下げ

P2-040. 取下げ

P2-041. 取下げ

P2-042. 取下げ

P2-043. 取下げ

P2-044. 取下げ

P2-045. 性感染症として流行する HBV genotype A2 株による輸血感染リスクについて

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

田中 亜美

【目的】日本赤十字社では 2014 年 8 月より HBV, HCV, HIV-1/2 について、献血者の血液を個別に核酸増幅検査 (ID-NAT) スクリーニングを実施しており、輸血用血液製剤の安全性は極めて高くなっている。しかしその後も、NAT 検出限界以下の感染初期の血液が原因となり、0.5 例/年程度の頻度で輸血による HBV 感染は発生している。今回、これらの背景を調べるために、HBV 輸血感染の原因となった HBV 株と献血者について解析した。

【方法】個別 NAT 導入後に発生した HBV 輸血感染 3 例について HBV 全長ゲノムを解析した。この株と共に、ID-NAT 導入後 1 年間に見出された HBV 陽性献血者のうち、Gt A2 66 株について、P+pre-S/S 領域の 1,556 bp について分子系統解析を行い、HBV 陽性献血者の特徴について解析した。

【結果】原因となった HBV 株は genotype A2 が 2 例、C2 が 1 例であった。genotype A2 の 2 株は全長ゲノムで 100.0% 一致し、日本の HIV-1 陽性の同性間や異性間で流行が報告されている株であった。献血者集団でみつかる HBV A2 株と分子系統解析を行った結果、原因 HBV 株を含むクラスターの献血者は、その他 A2 株と比較して平均年齢が 15 歳若く、新規感染者は 69% を占め、ALT 値 40 (IU/L) 以上が半数を占めた (すべて $p < 0.005$)。採血地は、都市圏を中心に分布がみられた。この期間の HBV-HIV 共感染献血者 4 人のうち 3 人は同クラスターに属していた。

【結論】輸血用血液製剤による HBV 輸血感染は個別 NAT 導入や検査の厳格化などにより極めて少なくなったが、性感染症として流行する HBV の感染リスクが未だに残ることが示唆された。今後、献血希望者に対して問診を強化し、輸血感染のリスクについて啓蒙していくことが重要である。

P2-046. 取下げ

P2-047. PET-CT 検査および皮膚生検から悪性リンパ腫が疑われたが梅毒であった症例

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検査部²⁾

木原 久文¹⁾ 末盛浩一郎¹⁾ 谷口 裕美²⁾

宮本 仁志²⁾ 長谷川 均¹⁾ 竹中 克斗¹⁾

【症例】20 歳女性。X 年 12 月に両鼠径部の腫れを自覚し近医受診。全身 CT 検査で多発リンパ節腫脹および脾腫を指摘され、血清可溶性 IL-2 レセプターも高値であることから X+1 年 1 月当院血液内科に紹介された。当院受診 1 週間前頃から両上肢と上半身に一部鱗屑を伴う紅色丘疹が出現し、皮膚科で皮膚生検を施行した。PET-CT 検査では FDG の異常集積を呈する複数のリンパ節腫大、扁桃腫大、脾腫が指摘され悪性リンパ腫が疑われた。皮膚生検の

結果、ギムザ染色および鍍銀染色では明らかな菌体は指摘されず、不整な形状のリンパ球様細胞の集簇を認め、免疫染色からT細胞性リンパ種が疑われた。診断確定のためリンパ節生検を予定していたが、血清RPR・TPHA強陽性のため感染症内科に紹介された。皮膚生検結果を病理学的に再度検討したところ、リンパ球の浸潤に加え形質細胞が多いことから反応性病変の可能性も否定できないと判断され2期梅毒と診断し、入院の上アモキシシリン1,500mg/日による治療を開始した。有害事象なくリンパ節の縮小および皮疹の消退傾向を認めたため退院し、外来加療を継続した。計8週間治療を行い血清学的および画像的にも寛解と判断し治療を中止。3か月後に再診したが再燃なく治癒と診断した。

【考察】梅毒では悪性リンパ腫と臨床的・画像的類似点が多いことがあり、悪性リンパ腫が疑われた場合は梅毒を鑑別として考慮する必要がある。

P2-048. 当院で経験した潜伏梅毒罹患患者12例の検討

独立行政法人国立病院機構富山医療センター感染症内科¹⁾、同 内科²⁾、同 皮膚科³⁾

齊藤 誠司¹⁾ 福井 洋介²⁾ 下江 敬生³⁾

【緒言】近年、本邦における梅毒罹患患者の報告数が増加し、とりわけ都市部における若年女性患者の報告率の増加が問題視されている。当院は広島県東部地区に位置する人口約50万人の地方都市の中心地である中規模の急性期病院であるが、ここ数年間、同様に梅毒患者の報告数が増加し、周辺のクリニックから感染者を紹介される機会が増えている。

【対象と方法】2017年4月～2019年9月の約2年半の観察期間に、当院で診断もしくは他院より紹介された梅毒患者12名を対象とし、患者背景、血液検査値、駆梅治療の経過、問題点など診療録を用いて後方視的に調査した。

【結果】対象は12例（男性5：女性7）、年齢中央値33（範囲21～50）歳、男性48（39-50）歳、女性24（21～44）歳であった。診断確定した診療科別では産婦人科が最多で6例（50%）、内科4例（33%）、皮膚科および泌尿器科各1例（8%）であった。診断契機は皮膚病変4例（37%）、HIV陽性者でのスクリーニング検査3例（27%）、妊婦検診2例（18%）、リンパ節炎および関節炎が各1例（9%）であった。治療はAMPC 8例（67%）、PCG 4例（33%）で、全例治療効果を認めていた。RPR値の範囲は33-472、TPLA値は100～13,750であった。

【考察】大都市と同様に女性では妊娠可能年齢の若年女性感染例が多く、妊婦検診での診断例もあり、見逃していれば胎児の先天性梅毒発症のリスクが高いことがわかる。早期診断のために地域の産科医への啓発活動が重要である。またエイズ中核拠点病院である当院ではHIV感染者で定期的に梅毒スクリーニング検査を施行しており、早期診断に到っているが、再感染例が目立つ。今後も周辺医療機関と連携を行い、梅毒の早期診断と治療に結びつくような啓発活動も行えるよう努めていきたい。

P2-049. *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) type c による左手関節炎および左下腿蜂窩織炎の1例

聖路加国際病院感染症科¹⁾、同 臨床検査科²⁾

古川恵太郎¹⁾ 上原 由紀¹⁾²⁾

松尾 貴公¹⁾ 森 信好¹⁾

【症例】87歳女性。

【主訴】発熱、左手関節の発赤・腫脹、左下腿の疼痛。

【既往歴】高血圧症、脂質異常症、胆石症（胆嚢摘出術）、左L3-5傍脊椎筋炎（起炎菌不明）、脊柱管狭窄症。

【生活歴】独居、小児や病人との接触なし、国内外旅行なし。

【現病歴】上記主訴のため救急外来を受診し偽痛風の診断で帰宅となったが、外来で採取した血液培養でグラム陰性小桿菌の発育があり、翌日に当科入院となった。

【身体所見】意識清明、体温38.0℃、血圧138/83mmHg、脈拍99/分、呼吸数18/分、SpO₂ 98%、左手背から前腕にかけて発赤・腫脹・圧痛・熱感著明（手関節可動域：-30～+10度）、左下腿遠位背側に圧痛あり（発赤や腫脹なし）

【検査所見】血液検査：WBC 12,700/uL、CRP 29.5mg/dL。血液培養：*Haemophilus influenzae* 【経過】関節穿刺は行えなかったが、左手関節炎、左下腿蜂窩織炎と診断し、ceftriaxoneで加療開始した。感受性結果より、第3病日からAmpicillinへ変更した。順調に経過し、第21病日からamoxicillin内服へ変更し退院とした。退院後、菌株の遺伝学的解析で莢膜型がtype cかつ、BLNARであることが判明したため、第39病日からlevofloxacin内服へ変更した。第106病日まで継続した。以後再燃なく経過している。

【考察】*H. influenzae* は小児で蜂窩織炎や関節炎の起炎菌となることが知られているが、成人では稀である。また*H. influenzae* type b (Hib) ワクチンの普及に伴い、type b以外の莢膜型をもつ*H. influenzae* が問題となっている。本例のような高齢者のtype b以外による侵襲性感染症の動向は注視する必要がある。

【謝辞】解析を行って頂きました慶應義塾大学医学部感染症学教室生方公子先生、諸角美由紀先生に深謝いたします。

P2-050. *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* による腰椎化膿性椎間板炎の一例

兵庫県尼崎市総合医療センター ER 総合診療科

高田 悠司、中村 順子

松尾 裕央、吉永 孝之

【症例】63歳男性。

口唇口蓋裂術後、腰椎圧迫骨折を除き特記すべき既往なし。腰痛を主訴に救急外来受診。来院時発熱を認め血液培養採取。4日後、血液培養からグラム陰性らせん桿菌を検出。腰痛精査目的で施行したMRIでは腰椎椎間板炎の所見を認め、椎間板穿刺施行。血液培養・椎間板穿刺液培養から*Campylobacter fetus* subsp. *fetus* を検出。以上より同菌による血流感染症合併の腰椎化膿性椎間板炎と診断。

菌名同定は質量分析および遺伝子検査で行った。セフトリアキソン 2g, 24 時間ごとで治療開始。抗菌薬開始後 5 日目に血液培養の陰性化を確認したが、腰痛・熱型の改善に乏しく、造影 CT で新たに腸腰筋膿瘍を認めた。同部位の穿刺ドレナージを施行し抗菌薬はアンピシリン・スルバクタム 3g, 6 時間ごとに変更した。しかし、腰痛の改善に乏しく胸腰椎後方固定術施行。固定術後、腰痛は改善し独歩も可能となり、熱型も緩徐に改善した。血液培養陰性化から 8 週間の経静脈的抗菌薬投与を行い、アモキシシリン・クラブリ酸内服に変更した。2 か月間内服加療をし、現在再燃無く経過している。

【考察】*C. fetus* subsp. *fetus* は主に肝硬変や糖尿病などの免疫不全を有する宿主において血流感染症の原因菌となることが報告されている。今回、特に免疫不全を示唆する病歴や検査所見は認めなかった。*C. fetus* subsp. *fetus* による化膿性椎間板炎の報告は比較的稀であり、治療報告も少ない。本症例ではアンピシリン・スルバクタムの静注のちにアモキシシリン・クラブリ酸内服で治療を行い、現在再燃無く経過している。また、今回抗菌薬投与に加え、胸腰椎後方固定術等の外科的処置を要した。抗菌薬治療のみで症状の改善が悪い場合は、外科的介入も積極的に検討する必要があると考えた。

P2-051. 取下げ

P2-052. 取下げ

P2-053. 発症早期の MRI 検査が陰性だった *Staphylococcus epidermidis* による化膿性脊椎炎の 1 例

市立伊勢総合病院内科・総合診療科

谷崎隆太郎

【はじめに】化膿性脊椎炎の診断には MRI 検査が有用だが、初期の化膿性脊椎炎では異常を認めないことがある。【症例】81 歳、男性【主訴】発熱、腰痛【既往歴】高血圧、脂質異常症【現病歴】受診前日からの発熱、腰痛あり、救急搬送された。【身体所見】体温 38.8℃、血圧 148/79mmHg、脈 拍 98 回/分、呼吸 15 回/分、SpO₂: 99% (room air)。頭頸部、胸部、腹部に特記すべき異常なし。背部: CVA 叩打痛陰性、腰椎 L3-4 棘突起に圧痛を認めた。【検査結果】CRP 0.73mg/dL、LDH 274IU/L、白血球数 6400/μL。【胸腹部単純 CT 検査】熱源となる異常なし。【腰椎単純 MRI 検査】明らかな炎症病変や腫瘍像指摘できず【経過】セフトリアキソン 2g 24 時間ごと点滴を開始した。入院時の血液培養 2/2 セットから *Staphylococcus epidermidis* が陽性となり、入院 3 日目によりバンコマイシン (VCM) 点滴へ変更した。VCM に変更後、臨床所見・血液検査所見は速やかに改善した。入院 14 日目に再検した腰椎 MRI 検査では L3-4 椎間板とその上下椎体に T2WI で高信号域を認め、化膿性脊椎炎と診断した。その後の経過は良好で、第 45 病日に退院した。【考察】MRI 検査は化膿性脊椎炎の診断における感度が 90% 以上とされているが、発症早期には本症例のように陰性を呈することがある。発症早期の MRI 検査が陰性でも、臨床症状や血液培養検査結果から

化膿性脊椎炎が疑わしい場合には、MRI の再検を検討すべきである。

P2-054. 取下げ

P2-055. 取下げ

P2-056. 取下げ

P2-057. 取下げ

P2-058. 取下げ

P2-059. 入所重症心身障害児・者のヘリコバクター・ピロリ感染症と除菌治療の検討

鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科

市山 高志、伊住 浩史

【目的】当センター入所中の重症心身障害児・者のヘリコバクター・ピロリ感染状況を調査し、感染者に対する除菌治療の効果を検討する。

【方法】対象は当センター入所中の重症心身障害児・者 80 例 (3 歳～54 歳、中央値 29.0 歳)。方法は血清抗ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体および便中ヘリコバクター・ピロリ抗原を検査した。検査項目いずれかの陽性者を感染者とした。

【結果】血清 IgG 抗体では 80 例中 34 例 (42.5%) が陽性だった。便中抗原では 80 例中 20 例 (25.0%) が陽性だった。対象者 80 例中 37 例 (46.2%) が感染者だった。また経管栄養の 32 例中 19 例 (59.3%) が、非経管栄養の 48 例中 18 例 (37.5%) が感染者だった。感染者に対してクラリスロマイシンを含む一次除菌治療を行い、感染者 37 例中 25 例 (67.6%) で除菌できた。翌年除菌できなかった患者にはメトロニダゾールを含む二次除菌を行い、12 例中 7 例 (58.3%) で除菌できた。一方で一次除菌が成功した患者 2 例で再感染を認めた。翌々年シタフロキサシンを含む三次除菌を行い、5 例中 4 例で除菌でき、再感染者 2 例も二次除菌で除菌できた。しかし新たに再感染者を 2 例認めた。

【結語】当センター入所中の重症心身障害児・者では高率にヘリコバクター・ピロリ感染を認めた。また約 1/3 がクラリスロマイシン耐性菌だった。さらに再感染例もみられた。

P2-060. 炎症性腸疾患の感染性腸炎合併診断におけるプロカルシトニンの有用性

北里大学北里研究所病院臨床検査科¹⁾、同 消化器内科²⁾

千葉むつみ¹⁾ 佐上晋太郎²⁾

【目的】炎症性腸疾患 (IBD) は再燃、寛解を繰り返す原因不明の慢性腸炎である。再燃時には感染性腸炎合併との鑑別に難渋する。IBD 患者において、感染性腸炎合併と IBD 急性増悪の鑑別診断には、便培養が必須であるが、数日の時間を有することが問題である。このため、感染性腸炎合併の鑑別に有用なバイオマーカーが必要である。今回、緊急入院時における IBD 患者の感染性腸炎合併の鑑別にプロカルシトニン (PCT) が有用か検討する。

【方法】2014 年 1 月から 2019 年 7 月に当院緊急入院時の

ルーチン検査として便培養と PCT を提出された IBD 患者 88 例を対象とした。便培養陽性を感染性腸炎合併 IBD とし、合併群と非合併群の PCT, CRP, Plt, WBC について比較した (Wilcoxon 順位和検定)。感染性腸炎合併 IBD に対して、PCT, CRP, Plt, WBC の ROC 解析を行った。【結果】88 例のうち、9 例で感染性腸炎合併 (*Campylobacter jejuni* 4, *Edwardsiella tarda* 2, *Klebsiella oxytoca* 2, *Aeromonas hydrophila* 1) を認めた。感染性腸炎合併群で PCT は有意に高い (合併: 非合併 (平均 ± 標準偏差) = 0.26 ± 0.29 : 0.09 ± 0.10 , $p=0.0166$) が、CRP, Plt, WBC に有意な差はなかった。ROC 解析では、PCT > 0.07 ng/mL は感染性腸炎合併 IBD を予想した (感度 87.5%, 特異度 62.5%, 陰性的中率 98.2%, AUC = 0.7576, $p=0.0009$)。CRP, Plt, WBC は有意な変数ではなかった (それぞれ AUC = 0.6930, 0.5584, 0.4739, $p=0.1027$, 0.4222, 0.9867) 【結語】PCT は、IBD 患者において感染性腸炎合併時に高くなり、感染性腸炎合併の除外診断に有用なことが示唆された。

P2-061. 便中 *Campylobacter* spp. 検出における、便培養を基準としたグラム染色および抗原検査の検査特性

筑波メディカルセンター病院感染症内科¹⁾, 同臨床検査医学科²⁾, 同 総合診療科³⁾, 同 臨床検査科⁴⁾

明石 祐作¹⁾²⁾ 廣瀬 由美³⁾ 鈴木 広道¹⁾

【目的】便中 *Campylobacter* spp. の同定は培養が標準検査だが、検査結果の判明まで 12 日を要する。そのため、グラム染色が迅速検査として行われるが、有用性を検討した報告は少ない。さらに近年、抗原検査 (クイックナビ カンピロ, デンカ生研) が、新たな迅速検査として開発されたが、検査性能について評価は不十分である。今回、*Campylobacter* spp. の検出について、グラム染色および抗原検査の検査特性を評価した。

【方法】単施設前向き観察研究。2019 年 5 月～9 月までの間、急性腸炎が疑われる患者から、日常診療として提出された便培養の残検体を用いた。便培養の提出から原則 48 時間以内にグラム染色と抗原検査を施行し、培養検査の結果と比較した。グラム染色は感染症内科医、総合診療科医、一般検査技師、微生物検査技師が行い、検査者ごとに感度・特異度を求めた。

【結果】対象検体は 72 件。便培養で *Campylobacter* spp. は 19 件、その他に *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, EHEC, STEC を 1 件ずつ検出した。抗原検査と培養の結果は 100% 一致していた。グラム染色の感度/特異度は、感染症内科医 47.4% 97.9%, 総合診療科医 47.1% 97.8%, 検査技師 73.7% 100%, 微生物検査技師 73.7% 100% だった。

【結論】*Campylobacter* spp. の検出について、グラム染色の感度は検査者間で異なり、特に医師で低い結果となった。一方、抗原検査はグラム染色より感度・特異度ともに高く、培養検査の結果と完全に一致した。簡便かつ迅速な検査であり、今後の臨床応用が期待される。

(非学会員共同研究者: 筑波メディカルセンター病院臨床検査科 上田敦夫, 野竹重幸)

P2-062. 取下げ

P2-063. 膵頭十二指腸切除 pancreato-duodenectomy (PD) 後敗血症の検討

亀田総合病院臨床病理科¹⁾, 同 感染症科²⁾, 同臨床検査管理部³⁾

砂川 恵伸¹⁾ 笹澤 裕樹²⁾ 西原 悠二²⁾

菊池 航紀²⁾ 村中絵美里²⁾ 大澤 良介²⁾

大塚 喜人³⁾

【目的】膵頭部癌、胆管系癌および十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除 pancreato-duodenectomy (PD) および変法術後に発症する敗血症 (PD 後敗血症) はしばしば経験する。その頻度や時期、菌種に関して検討した報告は少ない。我々は PD 後敗血症について検討した。

【方法】2007 年 6 月から 2018 年 7 月まで当院で PD を施行した 103 例のうち、1 年以上追跡可能で敗血症を発症した 26 例を対象とした。残り 77 例は予後不明または敗血症はなかった。PD 後敗血症は、発熱、腹痛などがあり、その他の感染症が否定され、かつ血液培養陽性者とした。患者背景 (年齢, 性別), 発症時期, 予後 (生存・非再発または癌死・再発), 血液培養検出菌などを検討した。

【結果】PD 後敗血症で、癌死・再発例を 23/26 例 (88.4%) 認め、観察平均期間は 611.1 日 ± 371.3 日、敗血症発症までの平均日数は 223.1 日 ± 299.1 日で、3/23 例 (13.0%) は 1 年以内に発症した。一方、生存・非再発 3/26 例 (11.5%) で敗血症を発症し、うち単回 1 例, 2 回 1 例, 6 回 1 例であった。血液培養から検出された菌は腸内細菌が多く、*Escherichia coli* (61.5%), *Klebsiella pneumoniae* (30.7%), *Enterobacter cloacae* (15.3%) の順であった。嫌気性菌は検出されなかった。

【結語】PD 後敗血症と腫瘍の再発または癌死との関連について文献的知見を交えて報告する。

P2-064. 内視鏡的乳頭切開術と結石除去術が有効であった ceftriaxone による偽胆石症の 1 例

国立病院機構金沢医療センター呼吸器内科

北 俊之, 新屋 智之

【症例】Ceftriaxone (CTRX) による偽胆石症は、多くの場合 CTRX の中止のみで改善する。今回、病態が遷延し、内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy, EST) と結石除去術が有効であった CTRX による偽胆石症を経験したため報告する。症例は 84 歳、女性。発熱と咳嗽を主訴に当院を受診し、血液検査、画像所見から気管支肺炎と診断された。入院のうえで CTRX 2g の点滴静注を連日行った結果、自覚症状と検査所見の改善を認めたため、第 7 病日で CTRX は終了した。しかしながら、第 9 病日に右季肋部痛を自覚し、肝胆道系酵素の上昇と腹部 CT において入院時に存在しなかった胆嚢結石および総胆管結石を認めた。臨床経過より CTRX による偽胆石症と診断して経過観察したが、右季肋部痛が遷延したため偽胆石症によ

る胆嚢炎および胆管炎の合併と診断して、第11病日に内視鏡的逆行性胆道造影を施行した。ESTとバルーンによる結石除去術を施行したところ、翌日に肝胆道系酵素は低下し、以降速やかに正常化した。ESTから3週間後の腹部超音波検査でも胆嚢結石および総胆管結石は消失し、再燃を認めなかった。

【考察】CTRXによる偽胆石症には、経過観察のみで改善せずに内視鏡治療などの積極的な治療が必要となる症例もあるため、注意を要する。

P2-065. 取下げ

P2-066. EUS-FNA施行後に発症した、胃粘膜下腫瘍を侵入門戸とする *Streptococcus intermedius* による肝膿瘍の1例

公立豊岡病院総合診療科¹⁾、神戸大学大学院医学研究科地域医療学支援部門²⁾、兵庫県立丹波医療センター内科³⁾

藤原 稜¹⁾ 隈部 綾子¹⁾²⁾ 見坂 恒明²⁾³⁾

【症例】高血圧症、糖尿病の既往がある83歳男性。入院5カ月前、右肺肺癌を診断された際のPET/CTで胃粘膜下腫瘍を認め、2カ月前に超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)を施行された。1カ月前に発熱と心窩部痛を自覚した。腹部CTで胃粘膜下腫瘍部周囲に脂肪濃度の上昇を認め、同部位の感染と診断し、CMZを7日間投与し軽快した。入院当日から悪寒戦慄を伴う発熱を認めた。血液培養から *Streptococcus intermedius* が検出され、多発肝膿瘍も認めた。ABPC/SBTで治療を開始し、9週で内服に切り替え、退院した。

【考察】*S. intermedius* は本邦における肝膿瘍の起因菌の2.2%と比較的珍しいが、*Streptococcus anginosus* groupによる肝膿瘍の32.5%に悪性腫瘍を合併すると報告されている。また制酸薬投与下での胃細菌叢は、*Streptococcus* 属が最も高頻度に検出されると報告されている。胃癌では、胃粘膜のバリアが破綻し、経門脈性に肝膿瘍を形成すると推測されているが、胃粘膜下腫瘍でも、同様に腫瘍の壊死や増大により肝膿瘍形成した例が報告されている。PubMed (gastrointestinal stromal tumor, liver abscess) 検索では、15例の報告があり、起因菌が明記されていたもののうち、*S. intermedius* は3例であった。制酸薬投与例は3例だった。本症例では、制酸薬投与により、胃細菌叢で *Streptococcus* 属が増加しており、EUS-FNAが誘因となり、腫瘍周囲に炎症が起き、粘膜バリアの破綻により経門脈的に肝膿瘍を形成し、菌血症をきたしたと考えた。*S. intermedius* による肝膿瘍をみた際には、侵入門戸として消化管腫瘍を念頭に置く必要がある。

P2-067. 取下げ

P2-068. バリウム内服から3日後に穿孔性虫垂炎による多菌種菌血症を発症した1例

がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科¹⁾、同 感染症科²⁾

堀内 正夫¹⁾ 大山 晃司²⁾

福島 一彰²⁾ 関谷 紀貴¹⁾

【症例】38歳日本人男性。特記すべき既往歴はなし。来院3日前に人間ドックにおいてバリウムを用いた胃透視検査を受けた。検査後には排便があり、異常の自覚はなかった。来院前日20時に緩徐に増悪する腹部全体の間欠痛を自覚した。来院当日早朝3時に嘔気嘔吐を発症し、腹痛の改善もなく受診となった。受診時には腹痛は持続痛となっていた。診察では右下腹部に最強点のある圧痛を認め、急性虫垂炎を疑った。腹部CTでは腫大した虫垂および虫垂内部の高吸収域を認めた。バリウム内服の合併症としての急性虫垂炎を疑い、血液培養採取の上でセフメタゾールによる治療を開始とした。治療2日目に悪寒戦慄を伴う発熱を発症し、同日緊急手術となった。術中所見としては白濁した腹水および穿孔した腫大虫垂を認めた。また、*Enterococcus avium* および *Eubacterium lentum* による菌血症も合併し、アンピシリン・スルバクタムによる治療を行なった。約3週間の抗菌薬治療を行い経過は良好であった。

【考察】バリウム内服後の合併症として、急性虫垂炎は稀ではあるが1950年代より知られている。内服後数時間から数ヶ月の発症例が報告されているが、数年後の発症も知られている。また、特に内服後2カ月までの発症リスクが高いとされる。虫垂内のバリウム貯留によって穿孔リスクが高まるという議論があり、本症例でも穿孔性腹膜炎および菌血症を来していた。さらに、バリウム内服後の急性虫垂炎では合併症リスクの高さから早期手術が推奨されており、本症例においても入院後早期の手術によって良好な予後が得られた。急性の腹痛患者でバリウム内服歴を認めた場合は急性虫垂炎のリスクが高いと考える必要がある。また、バリウム内服歴をとまなう急性虫垂炎患者は菌血症や腹膜炎合併の高リスクと想定するとともに、早期手術の検討を行う必要がある。

(非学会員共同研究者：加藤 剛)

教育セミナー：臓器・体腔 SSI management

1. Surgical Site Infection 対策 up to date

防衛医科大学校医療安全・感染対策部

小林美奈子

1999年にCenters for Disease Control and Prevention (CDC) がSurgical site infection (SSI) のためのガイドラインを発表したことにより、本邦のSSI対策は慣習的な対策からエビデンスに基づいた対策へと変化した。2000年代にはいりCDC, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) はSSI対策のガイドラインの改訂版を発表し、World Health Organization (WHO), American College of Surgeons (ACS), 日本外科感染症学会、日本手術医学会など様々な機関がSSIガイドラインを発表する中で、新たな対策も紹介されつつある。

予防抗菌薬において本邦では、2016年に日本化学療法学会と日本外科感染症学会が共同で発表した「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」において、術式別に投与薬剤、投与期間を示し、投与量、再投与にお

いては、体重別、薬剤の半減期や腎機能別での投与を推奨した。また、下部消化管手術前の腸管処置においては、CDC、WHO、ACS、日本外科感染症学会、日本手術医学会のガイドラインにおいて、機械的腸管前処置に経口抗菌薬を併用することが推奨されている。

その他、皮膚消毒や、抗菌縫合糸の使用、陰圧閉鎖療法、術中手袋交換など新たなエビデンスが発表されている。

本発表では、抗菌薬投与にかかわることだけでなく、SSI対策全般について紹介する。

2. 腹腔内感染症—臓器/体腔 SSI の治療戦略—

東邦大学医療センター大橋病院外科

渡邊 学, 浅井 浩司, 鯨岡 学

森山 穂高, 渡邊隆太郎, 二渡 信江

桐林 孝治, 榎本 俊行, 斉田 芳久

腹腔内感染症は、消化管の穿孔により発生するものが多く、他には虫垂炎、憩室炎、胆嚢炎、膵炎などによる感染または炎症の周囲への波及によって発生する。また、その病態により一次性腹膜炎から三次性腹膜炎に分類され、二次性腹膜炎は市中発症と、院内発症に大別される。二次性腹膜炎の院内発症の多くが縫合不全に伴う腹腔内感染症であり、術後感染症の臓器/体腔 SSI に含まれる。この臓器/体腔 SSI である腹腔内感染症は、消化器外科術後の最も重篤な感染症であり、その治療の成否は直接手術関連死亡率に影響する。

本セミナーでは、腹腔内感染症の症例を呈示し、ドレナージなどの感染巣コントロールの実際と、抗菌薬治療の今後の展開について述べる。また、教室の消化器外科術後感染症サーベイランスデータを報告し、術後感染症の問題点を考える。

腹腔内感染症治療の基本的な考え方は、第一にドレナージや手術などの感染源に対する局所療法であり、近年では経皮的ドレナージが困難な部位への超音波内視鏡下ドレナージが非常に有効で積極的に行われている。また、感染源に対する局所療法と同時に施行される全身療法、なかでも抗菌薬治療は重要である。腹腔内感染症に対する治療抗菌薬は、新規抗菌薬の出現により選択肢が広がり、抗菌薬使用の偏りが緩和されることが期待される。

教室では、消化器外科手術症例に対し SSI のみならず RI も含めた全ての術後合併症につきサーベイランスを行い、新しい試みを常にフィードバックしている。そこで、1987 年 9 月から 2017 年 8 月までの 30 年間に教室で施行された消化器外科手術症例 12,179 例を対象としたサーベイランス結果を報告する。サーベイランスの期間は、感染対策の経緯により 7 期に分類し、1987 年 9 月から 2007 年 10 月までを A～E 期、2007 年 11 月から 2014 年 10 月までを F 期、2014 年 11 月から 2017 年 10 月までを G 期とした。全術後感染性合併症発症率は、A～E 期が 10.8～12.9% であったが、F 期 6.1%、G 期 5.9% となっている。そのうち、SSI 発症率は、A～E 期の 8.8～9.8% から、F 期 4.8%、G 期 4.7% に減少していた。SSI のうち切開創 SSI 発症率は、

A～E 期の 6.4～7.2% から F 期 2.9%、G 期 1.4% に著明に減少していたが、臓器/体腔 SSI 発症率は、A～E 期の 2.4～3.3% から F 期 3.0%、G 期 3.3% であった。臓器/体腔 SSI の内訳は、縫合不全によるものがほとんどであった。SSI 全体の発症率の減少は、切開創 SSI 発症率の減少によるものであり、2004 年頃から増加している内視鏡下手術が最も大きな要因と考えられた。一方、臓器/体腔 SSI 発症率はほぼ横ばいであった。今後さらに SSI 発症率を減少させるためには、臓器/体腔 SSI である「腹腔内感染症対策」が課題と考えられた。

3. 腹腔内感染症における重症度別の抗菌薬選択と治療期間

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

腹腔内感染症の原因菌は、腸内細菌科細菌とバクテロイデス属であり、これらに活性を示す抗菌薬選択が原則となる。院内/医療関連感染では緑膿菌、エンテロバクター属、さらに重症感染では腸球菌、extended spectrum β -lactamase 産生菌のカバーも考慮する。軽症（市中感染）では CTX/CTRX + MNZ や CFPX + MNZ が推奨される。中等症では CFPM + MNZ が、重症腹腔内感染ではカルバペネム系薬や TAZ/PIPC が推奨される。施設の緑膿菌におけるカルバペネム耐性率や日本での大腸菌における ESBL 産生菌率に基づき、TAZ/CTLZ + MNZ も考慮する。

ランダム化比較試験で適切な感染源コントロールが行われた場合、4 日間投与と長期投与で術後成績に差がないことが証明された。しかし重症例では経過不良なことも多くまた短期投与を支持するデータも限られるため、臨床反応を参考に患者個々で投与期間を決め、経過良好例では 7 日以内に抗菌薬を中止することが勧められる。

ランチョンセミナー 1：肺炎球菌感染症の疫学と肺炎球菌ワクチン接種の実際

1. 分子疫学解析からみた肺炎球菌ワクチン導入効果と今後の課題

慶應義塾大学医学部感染症学教室

生方 公子

小児への肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV13）の導入から既に 9 年が経過した。導入に伴い、小児では IPD（侵襲性肺炎球菌感染症）は確実に減少し、それらの疾患から分離される肺炎球菌の荚膜型も著しく変貌している。また、成人の IPD への明らかな間接効果も認められている。一方、2014 年には 65 歳以上の成人に対して多糖体ワクチン（PPSV23）が定期接種化され今日に至っている。PCVs では T 細胞依存性の抗体が獲得されるが、後者は T 細胞非依存性の獲得抗体となる。

肺炎球菌の本質は、自己融解酵素産生菌で、漏出した DNA は他の肺炎球菌へ取り込まれ遺伝子組み換えを生じやすい特徴を有する。この事実は現在のワクチンが対象とする荚膜型が 97 種と多いこととも関連している。しかし、菌の表層全体を覆う病原因子としての荚膜を対象としたワ

クチン以外には、具体的には実用化されていない。

臨床検体由来肺炎球菌の莢膜型は常時 30~35 種類であり、いずれのワクチンでもすべての莢膜型株をカバーするものではない。このため、ワクチンの導入によってそれ以前に優位であった莢膜型株がワクチンでカバーされない莢膜型株へと変化する現象が生じているのも事実である。

ワクチン導入前の 2010 年度からワクチン導入後の 2016 年度までの 7 年間にわたって IPD 由来株の全国サーベイランスを行ってきたが、それらを小児と成人とに分け、それぞれの i) 莢膜型の変遷、ii) 遺伝子解析による耐性菌の推移、iii) bioassay による薬剤感受性、iv) MLST 解析、v) IPD の変遷について、その経年的特徴を述べる。

これらの成績に基づき、さらになぜ多くの莢膜型株をカバーする PCV が必要であるのか、さらには正確なワクチン効果をみるためには精度の高い全国規模の継続的肺炎球菌サーベイランスが必須であることを示したい。

2. 高齢者肺炎予防と肺炎球菌ワクチン接種の実際

長野県立信州医療センター感染症センター

山崎 善隆

わが国では、高齢者人口の増加に伴い高齢者肺炎が増加している。肺炎球菌は市中肺炎および医療介護関連肺炎においてもっとも頻度が高い起因菌である。COPD など呼吸器疾患や慢性心疾患、糖尿病などで罹患リスクが高いことからワクチン接種を含めた予防が重要である。

現在国内で高齢者に接種可能な肺炎球菌ワクチンは、23 価肺炎球菌多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価肺炎球菌タンパク結合型ワクチン (PCV13) がある。PCV13 は大規模臨床試験 (CAPiTA 試験) においてプラセボに比しワクチン血清型の肺炎球菌性市中肺炎の累積発症数を約 4 年間の観察期間中継続的に抑制し、その有用性がクローズアップされた。当院では予防できる肺炎はワクチンで予防したいとの思いから、2 種類の肺炎球菌ワクチンを積極的に接種推奨してきた。まず医師のリーダーシップが不可欠で、肺炎予防に対する強い思いを真摯に患者と医療スタッフに伝えている。さらに、2 種類の成人用肺炎球菌ワクチンの特徴と接種方法を記載した当院オリジナルの患者用小冊子を作製し、分かりやすい説明を心掛けている。また、長野県北部地域の 8 基幹病院が連携した北信 ICT 連絡協議会の協力を得て、冬季に呼吸器系検体から分離された肺炎球菌を収集して、血清型をサーベイしている。健康寿命延伸の一つの方法として肺炎予防について広く発信する取り組みを紹介させていただく。

ランチョンセミナー 2

グローバル時代の感染症対策

国立国際医療研究センター国際感染症センター

忽那 賢志

外国人観光客は着実に増加しており、2020 年には 4000 万人に達する可能性がある。また外国人居住者の増加も著しく、主に中国、韓国、ベトナム、フィリピンなどのアジア出身者が多い。国会では、2018 年 12 月に 5 年以内に外

国人労働者が日本国内で最大 34 万人を受け入れることが決定された。こうした日本への外国人の流入は、経済的、文化的に大きな利益をもたらすが、感染症が国内に持ち込まれることが懸念されている。デング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染などの蚊媒介感染症は、国内に侵入し流行する危険性が懸念されている感染症の一つである。2014 年には東京でデング熱の流行を経験し、160 人以上の国内デング熱症例が報告された。蚊媒介性感染症の国内流行を防ぐためには、医療従事者は旅行者への防蚊対策の指導、早期診断が求められる。2020 年に向けて風疹と麻疹の流行も懸念されている。日本は 2015 年に麻疹の撲滅を達成したが、その後の輸入事件を契機として流行が頻繁に発生している。流行を抑えるためには 90% を超える集団免疫が必要であるが、一部の地域では目標の予防接種率が達成されていない。風疹の国内での流行はより深刻な問題である。現在の流行は主に 30 代から 50 代の男性であり、これはこの世代のワクチン接種率が低いためである。2020 年に向けて、風疹ワクチンの予防接種率を上げることが急務である。日本全体では結核の報告数は徐々に減少しているが、毎年増加しているのが外国人結核である。これらの感染症の流入を防ぐために、入国前にスクリーニングを制度化することが検討されている。入国前に結核の検査を行い陰性であればビザを発行する制度が今後実施される見込みであるが、結核以外にも肝炎、麻疹、風疹などの抗体価などを来日前・あるいは来日直後に検査する仕組みづくりが求められる。稀な感染症ではあるが、エボラ出血熱、中東呼吸器症候群など重篤かつ医療従事者に伝播するリスクの高い感染症に対する警戒も必要である。これらの感染症の侵入を阻止するためには、検疫所での窓際対策だけでなく全ての医療従事者が問診の際には海外渡航歴を聴取するなど日頃から意識しておくことが重要である。海外の入院歴のある患者では、耐性菌保菌のリスクが高くなることが知られている。これまでも海外入院歴のある患者から NDM-1 産生菌、OXA-48 産生菌などの耐性菌の持ち込み事例が報告されている。国立国際医療研究センターでは「医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス」を作成し公開している。

ランチョンセミナー 3: 肺炎球菌感染症の最新の話題

1. 肺炎球菌感染症の最新の話題—疫学の観点から—

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

柳原 克紀

肺炎球菌感染症は、本邦において罹病率および死亡率が高い疾患であり、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の予後は悪い。最も効果的な対策はワクチン接種であるが、定期接種によって、小児ではワクチンに含まれる莢膜血清型による IPD が大幅に減少している。また、乳幼児や小児のみならず集団免疫によりワクチン未接種の高齢者にも減少が認められる。特定の莢膜血清型での薬剤耐性の増加が問題である。

そのような背景で、今後の予防接種政策やプログラムの検討に資する情報を提供するため、臨床情報、薬剤感受性ならびに血清型分布について前向き調査を行った。

2016年7月～2018年12月の期間において全国49の施設において177例が登録された。成人IPD患者は、高齢でその多くが併存症を有し、死亡率は14.7%であった。β-ラクタム系およびキノロン系に対する薬剤感受性は高いが、マクロライド系には高い頻度で耐性であった。ワクチンに含まれる血清型の割合は、PCV7:2.8% PCV13:28.2% PPV23:61.0%と減少していた。ワクチンに含まれる血清型3と19Aは依然として高頻度で検出され、最近の国内外の報告と同様に12Fのアウトブレイクが見られた。PCV7とPCV13に含まれる血清型の割合が低い理由は、2010年から開始された小児の定期接種化による間接効果が示唆された。ワクチンに含まれない血清型が増加している一方、3型などワクチンに含まれる血清型の一部が依然として検出されることが明らかになった。

講演では、IPDの疫学情報について概説し、ワクチンの将来展望についても考えてみたい。

2. 23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の最新の話～国内外における再接種の考え方を中心に～

東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

渡辺 彰

わが国では、感染症学会、化学療法学会、呼吸器学会や環境感染学会からの当局への要望の効果もあって2009年10月、23価肺炎球菌多糖体肺炎球菌ワクチン(以下、PPSV23)の再接種が承認されると共に、2014年10月からは65歳以上成人への定期接種が開始された。このnational programは、毎年度、65歳以上の5歳ごとの節目の年齢(65歳、70歳、75歳、...)へのPPSV23の接種を行うことで、2019年3月末にはわが国の65歳以上成人の全員がPPSV23を1回接種できる機会を持つことになるものである。一方、2014年6月には13価結合型肺炎球菌ワクチン(以下、PCV13)の65歳以上成人への接種が承認されたが、諸外国におけるPCV13の主な接種推奨対象である免疫不全者や一部の慢性疾患保有者への接種適応は、わが国では65歳未満においては承認されなかった。2つのワクチンの接種の推奨される対象が国内外でねじれの状態にあり、早急な是正が望まれている。

定期接種開始直前の2014年9月末の65歳以上成人におけるPPSV23の推定接種率(当該期間のPPSV23の出荷数量を65歳以上人口数で除した推定値)は約20%と目されていたが、2016年3月末には約43%、2017年3月末には約54%、2019年3月末には約76%、と着実に上昇している。一方、演者らが2016年6～8月に全国の1741自治体へ行ったアンケート調査(回収率58%)では、接種率が約41%および自己負担額の中央値が3100円と判明している(BMJ open 2019;9:e030197. doi:10.1136/bmjopen-2019-030197)。先の出荷ベースを基にした接種率

の推定からは、2016年6～8月の時期には接種率が40%台の半ばから後半の数字が推定されるので、若干の差がみられる。演者は、この中には再接種者が多く含まれると考えている。すなわち、各自治体の把握する接種率は、このnational programが初回接種のみを定期接種の対象としていることから、PPSV23の初回接種率を正確に表す数字だからである。いずれにしろ再接種が相当程度はあると思われるが、national programが一巡した2019年10月以降、再接種希望者はさらに増加している。わが国の現在の制度では、再接種の費用負担は全額が自費となるが、再接種の必要性の高い集団は確実に存在する。2017年7月には、演者らが本学会から「肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス(改訂版)」を発表したところであり、参照して頂きたい。

本講演では、PPSV23再接種のガイダンス発表以降の最新のエビデンスを紹介すると共にPCV13の位置づけをも考察し、2019年6月の米国ACIPの推奨の修正、PPSV23再接種に関する国内外の考え方や制度の違い、などを紹介する予定である。

ランチョンセミナー 4

迅速同定・薬剤耐性遺伝子検出の結果を治療にどう活かすか

一般財団法人平成紫川会小倉記念病院感染管理部

宮崎 博章

細菌検査の分野では、質量分析器の登場により、菌種の同定は飛躍的に短縮されただけでなく、詳細な菌種の判定が可能となった。さらに、迅速遺伝子検査の登場は、比較的簡易に、耐性因子の判定が病院の検査室で出来るようになった。特に、Verigeneシステムは、血液培養から検出された菌を、2.5から3時間程度で、グラム陽性菌とグラム陰性菌同定パネルを用い、グラム陽性菌12項目、グラム陰性菌9項目の判定を可能とした。また、耐性因子は、グラム陽性菌は、黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌に限り、*mecA* 遺伝子を、*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* のみ *vanA* と *vanB* が判定され、グラム陰性菌では、菌種に関わらず、CTX-M, IMP, KPC, NDM, OXA, VIM が検出可能である。

当院では、2019年2月からVerigeneシステムを導入して、細菌検査室と感染管理部が協力して、運用にあたっている。具体的には、細菌検査室から血液培養陽性検体が確認されれば、感染管理部に報告があり、遺伝子検査をするか判断して、遺伝子検査が実施されれば、感染管理部が、担当医に遺伝子検査の結果と推奨抗菌薬と同時に報告している。早ければ、血液培養を提出して、陽性になれば翌日の午前中までに、菌種、耐性因子と、適切な抗菌薬の提示が可能となった。しかし、遺伝子検査は、あくまでも菌種と耐性因子の判定であり、臨床現場にただ「CTX-M 陽性」と報告しても、現場は混乱を招くこともある。また、遺伝子検査は100%ではなく、薬剤感受性試験棟と判定が乖離することもあるので、データを蓄積して、Verigeneシステムの特性を十分理解することが重要である。今後、他の

施設と情報の共有を行い、さらに Verigene システムが感染症診断や抗菌薬適正使用支援に貢献できるように努めた。

ランチオンセミナー 5

バロキサビルが我が国の医療界で着目される理由：Bipolar Perspective

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

青木 洋介

バロキサビル・マルボキシル（ゾフルーザ）はインフルエンザウイルスの CAP 依存性 endonuclease (CEN) を阻害することによりウイルス遺伝子の複製を抑制する。長い半減期のために 1 回投与で治療が終了するという pharmacokinetics 的特性、および他剤に優る強い抗ウイルス活性を発揮するという pharmacodynamics 的特性の双方において優れた抗インフルエンザ薬である。18/19 シーズンには 500 万人を超える患者に投与され、良好な治療効果が認められている。その一方で、本剤により治療を受けた患者から分離されたインフルエンザウイルスに薬剤標的酵素である CEN のアミノ酸配列に変異を認める知見が報告されたことを契機に、医療界内外の様々な視点からの論議が続いている。＜抗ウイルス活性 or 臨床効果＞抗ウイルス活性の強い CEN 阻害剤の評価として、「臨床症状の改善経過は NA 阻害剤と変わらない」との見方がある。抗微生物薬の直接効果は「病原体の増殖・複製の抑制」であり、服用から症状緩和までの時間は患者側の因子により規定される主観的尺度であることを考えると、このような見方は妥当な評価とは言い難い。抗菌薬の直接効果に CRP の下降や解熱を期待しない、と言う考え方と同じ視点に立つことが肝要である。＜抗ウイルス薬 or 抗菌薬＞インフルエンザウイルス感染症に抗ウイルス薬を投与することは、AMR 対策の一環として見直しが広く提唱されている「ウイルスによる風邪症候群に対する抗菌薬投与」とは異なる正当な医療行為である。慣習的医療行為かも知れない後者との間には一線が画される。＜医療者 or 患者＞本演者は、殆どのインフルエンザ感染症は「self-limiting」な疾患であると考えた立場にある。しかし、これは、様々な重症疾患と比較することのできる医師に生じる相対的な病態判断であるかも知れない。症状を有し高熱に怯える患者や家族にとっては、おそらく医師ほどに受け入れ易くはない考え方ではないだろうか。もし、3 日寝ていれば治る、という理由で処方しない方針であれば、その医療者の価値観を、治療薬の処方を希望して受診する患者に十分に理解してもらわねばならない。服用する必要はない、とする専門家の考え方も否定はできないが、それと同等に、非専門家である患者の不安や病悩を緩和することの意義も否定することはできない。「治療薬を投与しない」という考えは、患者からみれば conflict of interest に合致する。COI は薬剤を投与する場合に限らず、投与を控える場合にも本来適合し得るアカウンタビリティであることを認識しておきたい。＜アミノ酸変異 or 臨床疫学的視点＞アミノ酸変異がバロ

キサビル投与を受けた全患者の何%に認められるか、不明である。分母を考慮せず、分子としての小集団に認められた知見を、分母全体に generalize しようとするのは理論の飛躍であり、科学的考察の省略である。演者は専門家による分子レベルでの詳細な解析に敬意を表する立場である。一方で、その解析結果は、診療を変向させるべき「臨床疫学的な information」であるか、あるいは投薬 (input) とその後の結果 (output) の間にある black box 中の「noise」であるかも知れないかを判別しようとする視点が必要である。ここに述べた多角的かつ双極的視点からの種々様々な考え方が整理されないまま、抗インフルエンザ薬であるバロキサビルについて、複数の異なる評価がなされている、と言うのが本剤をめぐる議論の現在の様態ではないだろうか。現時点で本剤の使用を制限するのではなく、治療効果およびウイルス CEN のアミノ酸変異に関する今後の疫学的知見を集積し、本剤の有用性を集学的に判断することが専門家に求められる役割であると考えます。

ランチオンセミナー 6

インフルエンザの診断と治療の最新情報：耐性ウイルス情報を含めて

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

池松 秀之

日本では、インフルエンザの診療として、イムノクロマト法を応用した迅速診断キットを用いて診断を行い、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早期より治療を行うことが一般的になっている。

迅速診断キットは改良が進められており、発症から 12 時間を経過していない極めて早期の症例でも、37.5℃ 以上の発熱がみられる症例では診断の高い感度と特異性が示されている。迅速診断キットで陰性となった症例では、他の疾患の可能性を考慮することが重要と思われる。

日臨内インフルエンザ研究班では、抗インフルエンザ薬の投与から平熱 (37.5℃ 未満) に復するまでの時間 (解熱時間) の検討を継続している。NA 阻害薬の中で、経口のオセルタミビルと吸入剤であるラニナミビルの使用頻度が高くなっている。これらの薬剤における解熱時間は観察を開始したシーズンから短いまま継続しており、効果の減弱は見られていない。2018 年 3 月より、バロキサビル マルボキシル (以下、バロキサビル) も臨床で使用されるようになったため検討に加えている。2017/18 年シーズンのバロキサビル投与例は少ないが、A 型と B 型どちらもラニナミビルやオセルタミビルと同等の解熱時間であった。2018/19 年シーズンのバロキサビル投与例の解熱時間は、やはりラニナミビルやオセルタミビルと同等であった。発症から投与までの時間を 12 時間ごとに分けた 4 つの群におけるバロキサビル投与例の解熱時間は、やはりラニナミビルやオセルタミビルと同等であった。

臨床においては、これまで使用されてきた NA 阻害薬への耐性情報だけでなく、バロキサビル耐性ウイルスの出

現が懸念されている。これらの薬剤に対する耐性ウイルスの分離状況が、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。オセルタミビルおよびバラミビルへの耐性株が、A (H1N1) pdm09 の1~4% にみられている。ラニナミビルとザナミビルにおいては、耐性株は報告されていない。ラニナミビルとザナミビルでは、世界から散発的に耐性が報告はあるが、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。

NA 阻害薬の IC50 を 2010/11 年から 2018/19 年シーズンで測定した成績では、IC50 の分布や平均値はシーズンごとに変化するものの、その変化はわずかであり、臨床効果への影響はないと思われる。日本での NA 阻害薬の使用が薬剤耐性ウイルスの出現や耐性化を促進していることはないようである。バロキサビルについては 2018~19 年シーズンより国立感染症研究所から抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスの成績が報告されている。日臨内インフルエンザ研究班は、2018/19 年シーズンにバロキサビル投与後に分離されたウイルスの PA 領域の解析を実施している。

インフルエンザウイルスは常に変化を続けていると考えられ、これからも最新の情報が重要であると思われる。

ランチョンセミナー 7

革新的進歩を遂げる迅速核酸増幅検査と感染症専門医による医療現場での最適化について

筑波メディカルセンター病院感染症内科

鈴木 広道

感染症領域において遺伝子検査が目覚ましい進歩をとげている。従来、遺伝子検査は手技工程の煩雑さ、高額機器の設置、工程毎の実施場所の分離、熟練した技師の必要性により、限られた専門施設においての実施に限られており、結果が得られるまでに時間を要していた。近年、超高速核酸増幅技術、全遺伝子検査技術、また多項目同時遺伝子検査技術の実用化により、菌の同定のみならず、薬剤耐性情報が医師の依頼から 1 時間以内で結果を得ることが可能となった。

感染症迅速診断は主に 3 領域で活躍する。1) 一般外来分野は、抗菌薬処方全体の 9 割を占めており、外来での迅速診断の向上は適切な診断による罹病期間の改善のみならず、不要な抗菌薬処方の削減に貢献し得る。2) 救急外来、集中治療分野において血流感染症、中枢神経感染症などの重篤な病態は、有効な抗微生物薬投与の投与開始時間と予後は明確に相関する。同分野では高コストであっても、迅速且つ網羅的な病原体・薬剤耐性情報が求められる。3) 診療のみならず、感染対策でも迅速診断は有用である。医療施設内では、限られた空間に多くの免疫能が低下した患者が収容されているため、適切な感染症診断の遅れは適切な感染対策の遅れに繋がり、院内感染、アウトブレイクの原因となる。

わが国でも、2018 年度より迅速微生物核酸同定・定量

検査加算が診療報酬加算として認められ、血液検査と同水準の迅速性が求められるようになった。急性期医療施設では、既に核酸増幅検査の日常検査への利用が一般的となりつつあり、数項目を安価且つ迅速に検査する核酸増幅検査と、高額だが網羅的に検査できる核酸増幅検査の効率的な使い分け、使用基準、結果解釈に対する支援が課題となってきた。

本セミナーでは、抗酸菌検査、血流感染症検査を含め、日本の保険診療において実施可能な迅速核酸増幅検査について紹介すると共に、感染症専門医による感染症診療・制御に対する活用について実例を交え紹介する。

ランチョンセミナー 8

多剤耐性グラム陰性菌に対する感染対策と治療

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

八木 哲也

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) などの多剤耐性グラム陰性菌の蔓延が世界的な問題となり、臨床上、公衆衛生上の大きな問題となっている。欧米諸国ではこうした多剤耐性グラム陰性菌に対する感染対策のガイドラインやガイダンスが発出されている。こうした耐性菌の疫学の異なる我が国の急性期病院でも、平時の対策を充実させ、リスクの高い患者を見出して先制的に対策をとること、保菌/感染患者が見つかった場合には厳重な接触予防策を講じることが求められる。多剤耐性菌の早期検出が重要であることは論を待たない。CRE は我々の常在細菌ともなりうる菌であり、MDRA, MDRP は環境菌であるので、保菌調査や環境衛生管理の重みづけが異なることになる。治療に関しては、コントロール研究の実施が難しく、コホート観察研究が主になるが、CRE では死亡リスクの高い群では併用療法が有用であることが、大規模な広報誌的コホート研究で明らかになってきている。MDRP では、チェッカーボードプレートの使用で有効な治療が可能であった報告がみられる。本セミナーでは、多剤耐性グラム陰性菌に対する感染対策及び治療についての最新知見を解説する。

ランチョンセミナー 9

肺非結核性抗酸菌症の国内疫学データ、治療の現状と問題点

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

菊地 利明

2014 年に日本呼吸器学会認定施設・関連施設 (884 施設) を対象に行われたアンケート調査では、本邦の肺非結核性抗酸菌症の罹患率は 14.7 人/10 万人年と推定された。これは、2007 年に行われた全国調査でのデータと比較して、約 2.6 倍に増加していた。また世界的に見ても、本邦の罹患率は高く、その要因として地理的な要因や人種的な要因が考えられている。このように本邦で肺非結核性抗酸菌症の患者数が増加しているものの、現在標準とされている薬物

治療の成績は決して十分なものではない。クラリスロマイシンを含む多剤併用の薬物治療を1年以上続けても、その治療が奏功する患者の割合は7割弱であり、3割強の患者では満足な治療効果が得られていない。さらに、初期治療が奏功し一旦喀痰中の菌が陰性化しても、治療の中断後数カ月で再燃してしまう患者は決してまれではない。本講演では、このような肺非結核性抗酸菌症の国内疫学データや、標準的な薬物治療の現状を紹介しながら、その問題点をまとめ、今後期待される治療戦略について考えてみたい。

ランチョンセミナー 10

MRSA の感染制御—病態から考える診断と治療—

福井大学医学部附属病院感染制御部感染症・膠原病内科

岩崎 博道

MRSA は院内感染の最も重要な多剤耐性菌の一つであり、国内で分離される耐性菌の約半分が MRSA であると報告されている。国内の MRSA 感染症患者はいまだに他の耐性菌感染症に比べて多く、わが国で耐性菌といえば MRSA が中心であるというのが実情である。薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランでは 2020 年までに、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の比率を 20% 以下にすることが目標に掲げられており、この目標達成に向けて、多くの病院においては、手指衛生をはじめとする接触感染予防策の徹底などの取り組みがなされている。MRSA による皮膚軟部組織感染症 (SSTI) に目を向けてみると、原因菌の約半数を黄色ブドウ球菌が占め、その内、20-40% は MRSA であるとされる。最近では、市中感染型 MRSA の増加、抗 MRSA 薬の耐性化などの話題も多く取り上げられており、特に複雑性 SSTI における MRSA の臨床的重要性は高く、糖尿病や免疫抑制状態、局所の血行不良など宿主の有するリスク因子から重症化することも稀ではない。このような場合、切開・ドレナージで感染症のコントロールができなければ抗 MRSA 薬全身投与が必要となってくる。近年は、新規薬剤が実用化されるなど、SSTI 治療を取り巻く環境は刻々と変化しており、日本化学療法学会・日本感染症学会が 2019 年に改定した MRSA 感染症の治療ガイドラインでは、DAP, LZD, TZD, VCM が SSTI の第一選択薬として推奨されている。このように新たな選択肢も増えてはいるものの、MRSA 感染症が複雑化・難治化する中で、患者ごとの疾患背景を考慮した診断、及びそれに基づく治療計画の立案が非常に重要となるのは言うまでもないだろう。血流感染に関してもしばしば重症化例を経験するが、国内大学病院で発症した院内菌血症の死亡率を調査したデータによると、原因菌が黄色ブドウ球菌の場合、死亡率は 23.9%、特に ICU 入室患者では 40% と極めて高くなっており、入院患者の血液培養から黄色ブドウ球菌が検出されると極めて予後が悪いと言える。特に MRSA 菌血症は持続期間の長短が大きく予後に影響し、7 日以上菌血症が持続すると発症 30 日後の死亡率が 60% にも達することが示されている。一方で持続期間が 3 日以内

であった場合は死亡率が 10% 台に留まり、MRSA 菌血症では早期の臨床症状改善、血液培養陰性化を目指すことが非常に重要であると言えるだろう。MRSA 感染症の治療ガイドラインでは、3 日を超えて菌血症が持続する症例は「菌の供給源としての感染巣が存在する」、「抗菌薬の血中濃度が不十分である」、「原因菌が抗菌薬に耐性である」ことを考慮するとされているが、これはつまり、宿主の病態の問題、薬剤の問題、病原体そのものの問題を考えて、適切な処置と薬剤選択が重要であるということを表している。また、MRSA 感染症の診断と治療で欠かせないのは、多職種による AST の介入である。かつて福井大学病院では、MRSA 菌血症の死亡率が高く、主治医が菌血症を判断できていないと思われるケースや、治療が適切に行われたにもかかわらず解熱後 1 週間程度で投薬を中止してしまったために再燃するケースもみられていたが、AST が早期から介入したことにより、血液培養採取後 48 時間以内の MRSA に対する適切な薬剤選択割合が介入前に比べて大きく向上した。後の解析によりこの介入は死亡率に大きく影響した要因であることが明らかとなり、結果的に介入前と比べ菌血症患者の 30 日後の死亡率も改善されていた。この経験から、MRSA 感染症は予後不良となることが少なくないが、AST の介入により適切な薬剤の早期選択ができれば予後の改善に繋がることを確信している。今回これらの事例を交えながら、MRSA 感染症の診断と治療についての取り組みをご紹介します。

ランチョンセミナー 11：革新的技術と今後の感染症診断

1. 半導体製造技術を用いた同時多項目・高感度検出技術～ π コード™テクノロジーの紹介

デンカ株式会社ライフイノベーション研究所

坂井健太郎

デンカ株式会社は、マルチプレックス (同時多項目) 検出プラットフォームである π コード™テクノロジーを PlexBio Co., Ltd. (台湾) から導入し、微生物検出での活用を目指した研究を行っています。本技術は、半導体製造方法とバイオテクノロジーを融合させ、簡便かつ高感度な同時多項目検出を実現した、画期的な検出プラットフォームです。本発表では、 π コード™テクノロジーの特徴とその応用に向けた当社の取り組みについてご紹介いたします。

【特徴 1】マルチプレックス (同時多項目) かつ高感度な検査

π コード™テクノロジーは、半導体製造方法を活用して作出される円盤型の磁性ビーズ (π コード™ビーズ) に捕捉用分子を固定化したものを検出用試薬とし、蛍光修飾された標的分子を特異的かつ高感度に検出する技術です。 π コード™ビーズには識別コードが刻印されており、捕捉用分子と識別コードを紐付けることにより、最大 100 項目の標的分子を同時に検出することができます。

【特徴 2】簡単な操作

本プラットフォームは π コード™ビーズの各反応工程

を処理する専用装置を有し、ハイブリダイゼーション、洗浄、蛍光修飾を行う「プロセッサ」とシグナル検出を行う「アナライザー」から構成されます。各装置は自動化され、簡単な操作により測定が可能となっています。

【特徴3】 遺伝子検出と免疫学的検出の双方に対応可能

π コード™ビーズには捕捉用分子として核酸プローブやタンパク質（抗原・抗体など）を固定化することができ、同じプラットフォームで遺伝子検出と免疫学的検出の双方を実施することができます。

【微生物検出への応用に向けた取り組み】

現在当社では、本技術を活用し、迅速に病原体微生物同定・薬剤耐性遺伝子を検出するシステムの研究に取り組んでいます。本発表ではその一部を紹介させていただきます。

2. 感染症における迅速診断の有用性

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

賀来 満夫

公衆衛生の普及や優れたワクチン、抗微生物薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。現在、エボラウイルスやMERSコロナウイルス、鳥インフルエンザウイルスなど動物由来新興ウイルスによる感染症やMRSA、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による薬剤耐性菌感染症、レジオネラ菌などの環境由来微生物による感染症など、さまざまな感染症が問題となっている。

これらの感染症の共通の問題点としては、感染症の“原因微生物の多様化”，そして感染症の“グローバル化”が挙げられる。すなわち、感染症の原因微生物の関与を考える際に、ヒトだけの要因・ファクターではなく、動物由来や環境由来の微生物が原因となるといった地球環境全体の要因を考えていく必要があること、さらに、感染症は他の疾患と異なり、原因微生物が伝播していくという特殊性を有しているため、単に一個人の疾患にとどまらず、医療施設全体に感染が広がる可能性があること、さらに人々の交流や交通の発達もあいまって世界全体にまで感染が伝播拡大し、世界のどこでもアウトブレイクが起りえる可能性を有しているなど、極めて大きな問題をはらんでいることを常に考慮に入れていく必要がある。

このような感染症に対する対応の基本は、感染症疾患の早期診断、的確な治療、確実な伝播予防など、多岐にわたっているが、中でも感染症の原因微生物を検出同定する診断は感染症を的確に治療・予防していくために必須のものであり、現在、さまざまな革新的技術を用いた診断法が開発・臨床応用されつつある。デンカが開発を試みている π コード™テクノロジーはこれまでにない特徴と応用性があり、臨床現場への登場が大きく期待されている。

ここでは、“One Health”の観点から、感染症の脅威・現状を概説するとともに、感染症対応における迅速診断の有用性、意義などについて述べることにする。

ランチョンセミナー 12

環境リザーバーに起因する感染の制御

東海大学医学部外科学系救命救急医学¹⁾、同 基盤診療学系臨床検査学²⁾、東海大学情報技術センター³⁾、東海大学理学部化学科⁴⁾、同 理学部数学科⁵⁾

梅澤 和夫¹⁾ 浅井さとみ²⁾ 山田 実俊³⁾

関根 嘉香⁴⁾ 山本 義郎⁵⁾ 宮地 勇人²⁾

はじめに

我々は病原微生物による環境汚染と感染拡大について様々な検討を行ってきた。それらの自験例について報告する。

1. 病棟環境汚染

呼吸器感染症患者の感染防止策として、飛沫感染防止策が行われている。飛沫は患者周囲から2m以上飛散しないとされているが、これは無風条件下であり、気流は勘案されていない。そこで、東海大学医学部附属病院救命救急センター集中治療室(EICU)で気流シミュレーションを行ったところ、患者上部に設置されたHEPAフィルターを介した排気口から病棟全体が攪拌される大きな気流が発生していた。さらに、HEPAフィルター施設側面の拭き取り調査ではMRSAが検出された。患者から病棟全体に細菌が拡散するリスクが示唆された。

床、壁面に付着した細菌は再浮遊しないとされ、病棟環境消毒は高度接触面(手すり等)にのみ行う事が推奨されている。しかしながら、人の移動、気流など病棟の床、壁などにはエネルギーが加わっており、細菌再浮遊のリスクがあると考えられる。そこで、拭き上げ消毒後(ベッド等の物品、床、壁)の落下細菌調査を行った。薬剤耐性アシネトバクター、MRSA、CNSなどが検出され、付着細菌の再浮遊が示唆された。

2. パルス光 UV による消毒

PCキーボードは高度接触面で、様々な薬剤耐性菌が検出され環境リザーバーになるリスクがある。そこで、我々は乾式環境消毒の方法としてパルス光 UV 照射を検討した。パルス光 UV (168J/sec) は、一般的な紫外線殺菌灯 (2.5W=2.5J/sec) の約60倍のエネルギー量で、5秒間の照射で殺菌効果を示し、病棟環境消毒時間が半減した。

3. 水道汚染による薬剤耐性アシネトバクターのアウトブレイク

病棟環境汚染が環境リザーバーと推察される薬剤耐性アシネトバクターのアウトブレイクが、当院EICUで発生した。病棟環境調査を行ったところ、病棟洗面台、水道管より薬剤耐性アシネトバクターが検出、この水道水を用い、口腔内ケアを行っていた。洗面台が環境リザーバー、口腔内ケアにより伝播したと判断、全洗面台の新規更新、滅菌蒸留水での口腔内ケアに変更したところ、アウトブレイクは終息した。

4. 徐放性銀含有アルコール消毒剤を用いた環境消毒による季節性インフルエンザ蔓延防止

季節性インフルエンザに児童・生徒が感染した場合、出席停止となる。複数の出席停止者が一時期に発生した場合は、学級閉鎖、学校閉鎖が実施され、影響が大きい。そこで我々は、教育現場での環境消毒効果とインフルエンザの蔓延予防効果を検討するため、徐放性銀含有アルコール消毒剤による環境消毒を行い、インフルエンザ感染者発生数を検討した。本環境清拭材は、80% アルコールに銀系抗菌材及び親水性ポリマーを組み合わせた消毒薬で、アルコールによる即時殺菌効果と、銀イオンによる持続性除菌効果が期待できる。

2018~2019年シーズンにおいて、神奈川県西部地区の公立中学12校(145クラス、生徒数4,035名)を対象に検討した。神奈川県全体の中学校におけるR0は一般社会の約3倍、発症者率25.3%、学級閉鎖率5.3%であったが、対象校ではR0は地域社会と同等、発症者率9.8%、学級閉鎖数は0であった。

5. その他

病原微生物の早期発見に寄与する簡易迅速検査の有用性
インフルエンザウイルス感染早期には現行のイムノクロマト法では陰性の場合があり、治療遅延や周囲への感染拡大につながる。我々の検討において銀増幅イムノクロマト迅速診断システムは格段の感度を示した。

結語

環境汚染は感染拡大リスクであり、その制御は、感染拡大防止効果がある。

ランチョンセミナー 13

長期治療を見据えた HIV 感染症への最新の治療選択 — 新規 NNRTI 製剤ピフェルトロも含めて —

国立国際医療研究センター

岡 慎一

HIV 感染症の治療は、HIV RNA 量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral therapy: ART) を一生涯服用する必要がある。この目標を達成するには、ART に対する良好な服薬アドヒアランスの維持が大切であり、HIV 感染症以外の合併症や併用療法など個々の患者の状態や環境に応じ、最適な治療選択肢を提供することが重要となっている。このような背景の中、HIV 感染症に対する新たな治療選択肢として新規の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) ドラビリン (ピフェルトロ) が登場した。ピフェルトロは、野生型ウイルス及び既知の主な NNRTI 耐性ウイルスに対し阻害活性を示し、既存の NNRTI のアンメットニーズに対応する新規 NNRTI として開発された薬剤である。治療未経験 HIV-1 感染患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、対照薬の有効性に対して非劣性であり、忍容性は良好であることが示された。また治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、ピフェルトロを含む配合剤への切り替え後の有効性は、ベースライン治療を継続した群に対し有効性の非劣性が検証さ

れ、忍容性が良好であることが確認された。さらに、ピフェルトロは他の抗 HIV 薬と併用して、1日1回1錠を食事の有無にかかわらず服用できることから、抗 HIV 治療の長期化に伴う患者さんの服薬負担軽減につながるものと考えられる。

本ランチョンセミナーでは、HIV 感染症に対する抗 HIV 薬が飛躍的に発展を遂げる中、治療の長期化や増加する HIV 感染者の合併症の現状と課題について紹介させて頂くとともに、新規 NNRTI 製剤のエビデンスやその臨床的位置付けについても触れさせて頂く予定である。本セミナーを通じて、HIV 感染症治療に携わる方々が、長期生存が可能となった HIV 感染症の最新の治療選択についての造詣を深めて頂ければ幸いである。

ランチョンセミナー 14

呼吸器感染症における適正抗菌薬使用～迅速診断法の進歩と活用

関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科

宮下 修行

わが国では、欧米とは異なった感染症診療スタイルが定着している。2009年インフルエンザパンデミック時、日本人医師の多くは診療スタイルを変更することなく、インフルエンザによる被害を世界最小限に留めた。すなわちインフルエンザの迅速診断を行い、治療法を決定する日常診療スタイルである。原因微生物推定による標的治療は、治療の短縮や薬剤費の抑制につながることで、さらに薬剤耐性 (AMR) 対策に直結する。ただし、原因微生物を同定することは容易でなく、いかに優れた微生物学的検査室が存在しても原因菌判明率は50%程度である。すなわち、専門技師不在の病院やクリニックでは原因菌判明率は低くなる。したがって簡便迅速診断検査を施行しても原因微生物が判明しない場合には、AMR 対策アクションプラン実践のための臨床的微生物推定法が必要となる。日本呼吸器学会は2000年に「呼吸器感染症に関するガイドライン初版」を公表し、数年毎に改訂を実施している。その基本理念は「感染症の治療効果の向上や国民健康の増進に役立つこと」であるが、これに加え「菌の耐性化予防」や「医療資源 (抗菌薬) の有効利用」を重視している。したがって、抗菌薬の不適切使用や乱用は耐性菌の出現させるため、抗菌力が強く、抗菌域の広い薬剤を安易に使用すべきでないことを基本理念としている。このためガイドラインでは、迅速診断法の活用を推奨し、微生物が特定されなかった場合には細菌性肺炎と非定型肺炎を分けて、より狭域な抗菌薬を選択する手法をとっている。エンピリック治療とは大きく異なり、また、欧米のガイドラインとは異なった、わが国独自の発想である。感度や特異度は他の検査法と比較して劣るものの、欠点を理解して使用すると有用性が増す。この呼吸器感染症に関するガイドラインは非専門医や実地医家を対象としたもので、診断法も非専門医や実地医家が使用できる簡便性が必要であろう。

ランチョンセミナー 15

抗 HIV 療法の変遷, 新たな課題と展望

東京医科大学臨床検査医学分野

木内 英

1985年に国内で初の後天性免疫不全症候群（AIDS）の患者が認定されて以来、既に35年が経過した。1980年代当時は、AIDSは不治の病とされ、1987年に初の抗HIV薬であるジドブジンが承認され、その後2剤併用治療も試みられたが、短期的な効果にとどまった。しかし1996年以降にプロテアーゼ阻害剤が登場し、3剤併用療法（Highly Active Antiretroviral Therapy：HAART）が可能になると、HIVを長期間抑制することが可能となり、HIV感染者の生存率が劇的に向上した。しかし、当時の抗HIV薬は長期間服用による副作用が深刻で、服薬回数や錠数も多く、薬物相互作用も複雑であった。しかも煩雑な服薬が継続できないと、薬剤耐性ウイルスが生じてしまう危険も高かった。

しかし2008年にインテグラーゼ阻害剤が登場し、長期服用による副作用や薬物相互作用の問題が大きく改善され、その後第2世代インテグラーゼ阻害剤によって耐性バリアが飛躍的に向上した。加えて1日1回投与の配合錠の登場により、多くの患者が長期間安定的に副作用なくHIVを抑えることが可能となった。現在、国内では高い治療導入率と高い治療成功率を達成している。ビクトルビは従来の抗HIV治療のなかでは、錠数、副作用、薬物相互作用、薬剤耐性バリアなど全ての点で、最も完成度の高い薬剤と言える。

しかしHIV治療の新たな課題も発生している。一つは、抗HIV薬の飛躍的な進歩により、HIV感染者の長期生存が可能となったため、患者の高齢化が急速に進行しており、腎機能低下・心血管障害・認知症などの長期合併症が問題となっている。また、世界的にも新規感染者の数が2010年ごろから下げ止まっており、HIV感染予防対策が世界中で試みられ、成果を上げている。治療においても、より簡便かつ安価な治療を目指して、3剤を2剤に減らす試みや、長時間作用型薬剤の開発も進められている。薬を飲まなくてもHIVが増殖しない「根治・治癒」への道のりはまだまだ遠いが、様々なアプローチが検討されている。

ランチョンセミナー 16

髄膜炎菌感染症のリスクと予防—学校、留学、マスギャザリング—

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野¹⁾、鹿児島大学病院感染制御部²⁾

西 順一郎¹⁾²⁾

侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は、突然の発熱、嘔気・嘔吐、頭痛、筋肉痛で発症し、意識障害、点状出血・紫斑などの皮膚症状とともに数時間で進行する重篤な細菌感染症である。髄膜炎や敗血症が中心であり、劇症型としてWaterhouse-Friderichsen症候群が有名である。早期診断され適切な治

療を受けた場合でも、発症者の5～10%は24～48時間以内に死亡し、回復しても11～19%は、聴覚障害、神経障害、四肢切断などの生涯続く後遺症が残る。

髄膜炎菌の鼻咽腔保菌者から飛沫感染し、保菌から1～14日の経過で発症する。病原因子としては莢膜が最も重要であり、莢膜血清型やMLSTなどの遺伝子型と病原性が関連する。わが国の保菌率は海外に比べて低く0.4～0.84%と報告されている。2013年4月から5類感染症・全数届出疾患となり、わが国でも年間25～43人のIMDが報告されている。乳幼児や50～60代に加えて、15歳から20代前半の青年期に患者数のピークがある。

IMDのハイリスク因子は、環境因子として学校などの寮生活者、軍隊入隊者、流行地域への渡航や滞在、宿主因子として無脾症や補体欠損症などが知られている。わが国でも2011年に高校の寮で5人の患者が発生するアウトブレイクがあり、高校1年生が1人死亡している。その後も、2013年に全寮制高校での髄膜炎、2017年には防衛大学校寮生の死亡例など集団生活の場で患者がみられており、学校寮でのIMDのリスクについて本人や保護者への情報提供が必要であると考えられる。

また大学での留学生、外国人労働者の受け入れ、インバウンド（訪日外国人旅行者）の増加や国際的なマスギャザリングもIMDのリスクを高める要因である。実際に、2015年山口での世界スカウトジャンボリー参加者4人が帰国後IMDを発症しており、2019年11月にもオーストラリアからの旅行者が日本で発症している。東京オリンピック・パラリンピックに向けて十分な警戒が必要である。

ACWYの4種類の莢膜多糖体抗原を含んだ結合型ワクチンが世界77か国で承認され普及している。米国では11～12歳と16～18歳のすべての者を対象に2回接種が推奨されており、IMDの罹患率が減少している。わが国でも、2015年5月からメナクトラ[®]が任意接種として発売され、2歳以上56歳未満で安全性・有効性が確立している。莢膜型ACWYは、わが国のIMD原因菌の84%を占めており、わが国でもIMD予防に有効であると期待される。無脾症、脾機能不全、補体欠損症の患者はもちろん、中学・高校・大学など学校の寮生活者、自衛隊・警察の寮生活者、海外への留学生、国内で外国人や留学生と頻繁に接する人、臨床検査技師、救急現場の医療従事者、アフリカなど流行地への旅行者に接種が奨められる。

IMDはわが国では比較的にまれなために疾患自体が十分知られていないが、ひとたび罹患するとその健康被害はきわめて大きい。IMDのリスクとIMDがワクチンで防げる病気であることについて、医療従事者からの幅広い情報提供が必要である。

ランチョンセミナー 17

薬剤耐性菌に関する最近の話題～気道感染症原因菌から腸内細菌科まで～

奈良県立医科大学微生物感染症学

矢野 寿一

これまで多くの国々において、次々と臨床応用された抗菌薬による感染症治療が行なわれ効果を発揮してきた。一方で、これら抗菌薬の使用と共に、質的に変異した種々の耐性菌が出現したことも事実である。使用される抗菌薬の種類や量、医療レベルの違いから、国、地域により検出される耐性菌の種類や分離率に差はあるものの、交通機関の発達などに伴い、各種耐性菌も世界規模で急速に拡大するようになり、社会的に重大な問題となってきた。このような経緯から、本邦では2016年に「薬剤耐性アクションプラン」が採択され、耐性菌問題は医療現場のみならず、国を挙げて取り組むべき重要課題として取り上げられた。

薬剤耐性菌とは、抗菌薬に対して抵抗性を持った菌のことであり、抗菌薬の菌への効果がない、あるいは少なくなるという現象が生じる。現在、米国においては、薬剤耐性菌感染症による年間死者数は23,000人と報告されている。本邦においては、年間10,000人が耐性菌感染症により死亡しており、米国との人口比を考えると本邦の方がむしろ深刻と言えるかもしれない。全世界では、年間70万人が耐性菌感染症により死亡しているが、このまま何も策を講じない場合、2050年には年間死者数は1,000万人に達すると見込まれている。

耐性菌への対策のひとつに抗菌薬の適正使用があげられ、特に感冒に対する抗菌薬の処方減らしていく必要性が説かれている。2017年7月、厚生労働省より抗微生物薬適正使用の手引きが発行され、この中では感冒の治療方法として「基礎疾患のない、成人および学童期以上の小児の感冒に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する」と明記された。患者サイドからの要求で、臨床医が感冒に抗菌薬を処方している場合があるが、この手引きで対応しやすくなると思われる。また、抗菌薬投与理由として、肺炎への進展予防を考慮している場合が考えられる。しかし、あるコホートスタディで、感冒患者に1万2,255回抗菌薬を処方すれば入院を要する肺炎を1回防げると報告されている。1万例に1例であればアナフィラキシーショックも同様の確率で生じるので、むしろ処方による不利益の方が大きいとも言える。

一方で、我々医療従事者だけの対応では抗菌薬処方が減らない現実がある。日本全体の抗菌薬販売量のうち、ヒト用医薬品は3分の1に過ぎず、動物用医薬品や飼料添加物などで占められている。さらに、家畜に対する国別抗菌薬投与量をみてみると、本邦は全体の1.7%にすぎず、本邦の医療従事者のみで減らせる抗菌薬量はごく僅かということになる。また、環境における耐性菌問題も深刻で、例えばインドの首都ニューデリーの上水道からカルバペネム耐性腸内細菌科が分離されたことが報告されている。2004年に米国野生生物保護学会から「ヒト、動物、環境は相互に関連し、それらを全て良い状態にすることで真の健康が得られる」というOne Healthの概念が提唱された。耐性菌対策についてもこの概念が浸透しつつあり、我々医療従事者のみならず、獣医学や畜産学、農学、環境学など、

広い視点から様々な分野と連携した対策が望まれている。

近年、肺炎球菌ワクチンの導入や、新規経口抗菌薬の発売など、本邦における気道感染症原因菌を取り巻く状況は大きく変化してきている。腸内細菌科においても、ESBL産生菌の増加や、検出しにくいカルバペネマーゼ産生菌などが問題視されている。本セミナーでは、上述した状況を踏まえ、気道感染症原因菌および腸内細菌科を中心に薬剤耐性に関する最近の動向や問題点について考えてみたい。

ランチョンセミナー 18

免疫不全患者における感染症

虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

高度免疫不全患者においては、通常の免疫状態では感染することが稀な微生物に感染を起こしうる。また、感染症を発症した際の症状も特徴的なことがある。さらには、抗菌薬、抗真菌薬の感受性と臨床効果に解離がみられることもある。これらは宿主、原因微生物、抗微生物薬の関係を考えるうえで非常に興味深い点である。

本セミナーでは、はじめに免疫不全患者における感染症についてのoverviewを提示する。その後、いくつかの特徴的な病態（予定：Stenotrophomonas maltophilia 出血性肺炎、緑色連鎖球菌菌血症、ブレイクスルー真菌症）について実症例を振り返りながら考察していきたい。

ランチョンセミナー 19：深在性真菌症マネジメントの将来展望

1. 肺糸状菌感染症マネジメントの新機軸

大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

掛屋 弘

アスペルギルスやムーコル属による糸状菌感染症は血液疾患や臓器移植、ステロイド等が投与される高度免疫抑制患者に発症する。近年、診断技術の向上により以前と比較して予後は改善しつつあるものの、さらなるマネジメントの充実が期待される。黄色ブドウ球菌やカンジダ血症の診療にはバンドルが提唱され、その実践が予後改善に貢献しているが、侵襲性肺アスペルギルス症に対しても海外より診療バンドル（EQUAL）が提唱されている。本バンドルには10日以上好中球減少もしくは同種造血幹細胞移植等のハイリスク患者に定期的なガラクトマンナン（GM）抗原検査、胸部CT検査、気管支鏡検査でのGMや真菌の遺伝子検査、さらには真菌の正確な菌種同定や薬剤感受性検査、病理組織からの分子生物学的手法による真菌診断も求められている。現在、我が国では糸状菌の薬剤感受性検査や遺伝子検査が実施可能な施設は限られており、一歩進んだ検査体制の構築が急務である。さらなる予後の改善には正確な真菌の同定や薬剤感受性検査に基づく薬剤選択が求められる。一方、造血幹細胞移植等のハイリスク患者には、抗真菌薬の予防戦略も重要である。抗真菌薬の予防投与は一般にカンジダ属やアスペルギルス属が標的とされ、経口アゾール系薬が用いられている。また入院時にはキャンディン系薬も使用されるが、ブレイクスルー感染症

も散見される。さらに広域で有効な抗真菌薬の登場が期待される。講演では、糸状菌感染症の診断・治療・予防におけるトピックスを交え、今後のマネジメントを考えてみたい。

2. 進化する血液疾患治療における深在性真菌症予防の最新戦略

九州大学大学院病態修復内科学

宮本 敏浩

血液疾患の治療において、深在性真菌症を含む感染症の管理は、治療を成功させる重要な要因のひとつである。

同種造血幹細胞移植では、大量の抗がん剤投与や GVHD 予防のための免疫抑制剤などにより、深在性真菌症を発症しやすい。そのため、抗真菌薬の予防投与や環境防護による予防が重要である。

さらに、近年の移植適応の拡大に伴い、より慎重な感染症管理が必要となっている。

血液腫瘍の化学療法においては、特に AML 寛解導入療法が深在性真菌症の高リスクであるが、昨今、新規抗がん剤の登場により、深在性真菌症のリスク管理の重要性が増している。

抗真菌薬を用いる場合には、これら新規抗がん剤との薬物相互作用や、患者の臓器機能障害の有無も考慮に入れ、治療に伴うリスクとベネフィットを考えたうえで薬剤選択をする必要がある。

本セミナーでは、このような血液疾患治療における深在性真菌症対策について、新しい抗真菌薬でのアプローチも含めて概説したい。

ランチョンセミナー 20

Clostridioides difficile 感染症のマネジメント

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

長尾 美紀

Clostridioides difficile (以下 *C. difficile*) は院内下痢症の原因菌として最も多くみられる微生物である。その感染症 (*C. difficile* infection: 以下 CDI) は下痢を主症状として、特に抗菌薬使用時に発症する。患者の基礎疾患や病態によっては、再発や難治化することもあり、重症化すると致命的になることもある。一方で、CDI 診療を巡っては、ルーティン検査への遺伝子検査の導入、治療薬の選択肢の増加、CDI 予防や抗 CDI 薬以外の治療に対する新たな知見など、その展開が著しい。

本セミナーでは、2018 年に日本化学療法学会と日本感染症学会が合同で発表した「*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン」や最新の文献を紐解き、今日の CDI 診療において私たちが何を考えてどのようにマネージしていくかを皆さんと一緒に考えたい。

ランチョンセミナー 21

小児呼吸器感染症 up-to-date—最新のトピックスと近未来予想—

川崎医科大学小児科学講座

尾内 一信

21 世紀は予防の時代と言われているが、近年、新しい抗菌薬の開発が少なくなり、一方で新しいワクチンの開発、導入が進んでいる。しかし、小児科領域においても病原微生物の薬剤耐性化とその増加が依然問題となっている。耐性菌を増やさないで最大限の臨床効果を得るためには、AMR 対策の基本である適切な抗菌薬の使用が重要である。

小児呼吸器感染症においても抗菌薬の適正使用には、正確な病型、病原診断が基本である。正確な病原診断に迅速診断キットは大きく貢献していることは周知の事実である。A 群 β 溶血性連鎖球菌感染症、肺炎マイコプラズマ感染症、インフルエンザなどの迅速診断ができれば、それぞれ迅速に最も有効な抗微生物薬を選択できる。ただ臨床家は、迅速診断法の感度と特異度を常に理解しながら、検査結果の意味を理解する必要がある。現在、迅速診断法で最も多く利用されているイムノクロマト法の感度は、通常 80~90% であるため、10~20% の見逃しがあることを常に意識しておく必要がある。また、特異度は流行状況によって大きく変化するが、特異度についても常に意識しておく必要がある。今後、新規微生物の迅速診断法、今までよりも感度、特異度の良い迅速診断法、また複数の病原微生物を同時に検出するマルチプレックス迅速診断法が開発され臨床現場に導入されるだろう。

迅速診断法以外の小児呼吸器感染症におけるトピックとして、ヒブワクチンと結合型肺炎球菌ワクチンの導入後に見られた侵襲性肺炎球菌感染症と侵襲性 HIB 感染症の著しい減少、結合型肺炎球菌ワクチンの導入後に見られた肺炎球菌のペニシリン感受性の改善、トスフロキサシン小児用の導入後に見られた肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率の著しい改善、インフルエンザ菌のアンピシリン耐性の更なる悪化、百日咳の報告数の増加、季節外れの RS ウイルスの流行など話題に事欠かない。本講演では、AMR 対策として抗菌薬の適正使用の基本的事項を再確認しながら、小児呼吸器感染症のトピックスを整理し、今後の展望について近未来予想をしてみたい。

ランチョンセミナー 22

感染症における Molecular Diagnostics—進化と挑戦—

東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

青柳 哲史

感染症診療および感染管理において、問題となっている(原因)微生物を正確に捉え治療・対策に生かすことは非常に重要である。微生物検査において、従来からの顕微鏡による観察、分離培養後の同定検査、薬剤感受性試験の重要性は疑うところがないが、今日多くの病院で遺伝子検査が導入されつつある。また、遺伝子検査も微生物の検出・同定・型別・薬剤耐性菌遺伝子の有無など目的に応じて使い分けることが可能である。敗血症を例にとると、血液培養検査を利用し陽性検体から遺伝子技術を用いて菌同定・薬剤耐性の有無を評価することが本邦でも可能になっているが、近年、患者の血液検体から直接原因菌同定を試みら

れる方法も確立されつつあり、微生物同定におけるテクノロジーは日々進化している。

多くの医師が感染症遺伝子検査の感染症診療・感染管理における有用性を認識しているが、一方でテクノロジーの進化と実臨床での応用の間ではまだまだ乖離があり、機器やランニングコストが高いこと、人材不足、保険適応がないことなどを理由に遺伝子検査の導入が進んでいない状況である。従来から行われている微生物検査を一律に感染症遺伝子検査で置き換えることは困難であり、各医療機関においてそれぞれバックグラウンドは大きく異なることから、医療機関毎に目的に応じて必要とする感染症遺伝子検査を検討する必要があると考える。

本講演では、molecular diagnostics の進化の一例として、病原微生物を超高速（1 検体 10 分前後）で遺伝子定量検査が可能なマイクロ流路型遺伝子定量装置 GeneSoC（杏林製薬株式会社）の紹介と、今後克服すべき感染症遺伝子検査を取り巻く問題について解説を行う予定である。

ランチョンセミナー 23

ワクチンによる水痘・帯状疱疹予防：その効果と課題

藤田医科大学医学部小児科学

吉川 哲史

米国に遅れること約 20 年、2014 年に本邦でも念願の水痘ワクチン定期接種化が導入された。米国の先行研究と同様に期待通りの素晴らしい成果が出てきており、実際に全数報告となった水痘入院患者数が減少傾向にあるだけでなく、臨床現場でも水痘患者が減っている印象がある。一方でワクチン接種後水痘の報告も多く、Oka 株水痘ワクチンの有効性を実証することは極めて重要であった。我々が行った症例対照研究の結果、現行の水痘ワクチン定期接種（2 回接種）による感染防御効果は 94.7% と非常に高いことが明らかとなった。ただし、1 回接種では 76.9% にとどまっており、保護者に対する 2 回目の接種の啓蒙が極めて重要である。また、今後の課題として、水痘患者数の減少に伴いナチュラルブースター効果がなくなり、より若年での帯状疱疹発症の可能性や、ワクチン接種を逃した人たちの成人水痘発症の懸念も高くなる。このような問題を解決するためには、水痘や帯状疱疹患者の発生状況を正確に把握するシステムを構築するとともに、年齢/年齢群別水痘抗体保有状況（感染症流行予測調査）を参考に感受性者がどの年代に蓄積しているのか把握しておく必要がある。帯状疱疹の発生頻度については、既に宮崎県で長年にわたり発生頻度が調査されており、それによると水痘患者数の減少に反比例して帯状疱疹患者が増えつつあることが明らかになっている。これを防ぐには、帯状疱疹ワクチンの導入が必要となる。さらに、ほとんどの年長児あるいは成人が小児期に水痘ワクチンを受けている時代になると、帯状疱疹様皮疹を生じた場合にウイルス学的に水痘帯状疱疹ウイルス感染を証明するだけでなく、ワクチン株と野生株の鑑別も重要であり、分子疫学的検査診断システムの整備も今後の重要な課題となる。

ランチョンセミナー 24：One Health に基づく正しい感染対策

1. 動物における薬剤耐性菌の問題と対策

酪農学園大学動物薬教育研究センター

田村 豊

最近、医療における耐性菌の蔓延が憂慮する事態に陥っている。英国の調査機関が 2016 年に公表した報告書によると、何も対策を実施しなかった場合、2050 年までに耐性菌感染症による死者が 1,000 万人となり、現在の死亡原因の第一位であるガンを超えるとの警鐘を鳴らした。WHO は 2015 年に開催された総会において、耐性菌と闘うための各国における行動計画の枠組みである「WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance」を採択した。この基本的な考え方が One Health approach であり、ヒト-動物-環境から耐性菌対策を推し進めようとするものである。WHO の国際行動計画は、その後開催された G7 サミットや国連でも支持され、耐性菌対策は世界的にもかつてないほどに注目されている。このような国際的な動きを受け、2016 年 4 月にわが国でも One Health に基づく「薬剤耐性対策アクション・プラン（2016～2020）」が策定された。今回設定したアクション・プランには動物分野でも具体的な数値による成果指標についても記載されており、毎年の評価とともに 2020 年までの達成が国際的にも注目されることになった。

耐性菌対策において耐性菌を監視することが重要であることが指摘されている。農林水産省は 1999 年に家畜衛生分野における抗菌薬耐性モニタリング体制（JVARM；Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program）を設立した。JVARM 開始以来 20 年を経過し、抗菌薬の使用状況や各種食用動物に由来する耐性菌の実態が次第に明らかになってきた。抗菌薬の使用量はこの 10 年で 25% 減少し、腸管常在性大腸菌の各種抗菌薬の耐性率も減少傾向にある。しかし、抗菌薬の不適切な使用により肉用鶏由来大腸菌に対する第 3 世代セファロsporin 薬の耐性率は急上昇し、業界の自主規制によりベスラインに戻ったことも経験した。また、近年、世界的にヒトからも分離されて話題となっているコリスチン耐性大腸菌や家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が国内の食用動物から分離されて注目されている。

一方、イヌやネコの伴侶動物は室内飼育が一般的でヒトとの距離が近く、これら動物が保有する耐性菌が直接的にヒトに伝播する可能性が高い。しかし、これまで伴侶動物に関する抗菌薬の使用量や耐性菌の動向を国レベルで調査する仕組みがなく、不明な点が多く残されてきた。先に述べたわが国のアクション・プランには伴侶動物由来耐性菌に対しても対応することが明記されており、2017 年度から JVARM の枠組みで伴侶動物由来耐性菌の動向も調査することになった。2017 年度の疾病に罹患したイヌやネコから分離した大腸菌の成績をみると、第 3 世代セファロsporin 薬にイヌで約 25%、ネコで約 33% も耐性を示し、

病性鑑定材料から分離されたウシ、ブタ、ニワトリ由来大腸菌に比べて非常に高いものであった。この傾向はフルオロキノロン薬でも同様であった。これまで伴侶動物にはほとんどが人体用の抗菌薬が適応外使用されていると思われてきた。今般、アクション・プランに基づいて独自に農林水産省や日本獣医師会が伴侶動物病院における抗菌薬の販売量調査や使用実態調査を実施しており、伴侶動物における抗菌薬の使用実態も明らかになってきている。

以上のように本講演では、食用動物と伴侶動物における医療上重要な耐性菌の現状を紹介するとともに、抗菌薬の使用実態を含めた対策についても紹介したい。

2. ヒトにおける薬剤耐性菌の問題と対策

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。

薬剤耐性菌はサイレントパンデミックとも呼ばれ、発症することなく保菌状態として広く蔓延していく可能性があるため、薬剤耐性菌の制御に取り組むためには医療関係者や行政担当者が連携協力していただくだけでなく、一般市民が広く薬剤耐性菌についての知識や理解を深め、社会全体で取り組んでいく必要がある。すなわち、薬剤耐性菌の問題は病院内での伝播拡散にとどまらず、今や市中感染としての問題点も指摘されており、地域社会での蔓延・拡大に伴う医療施設への持ち込み事例の増加など、医療関連感染、市中感染の両面としての問題が大きくクローズアップされつつある。加えて、薬剤耐性菌の検出頻度が高い国々からの輸入例の増加や動物・食肉、環境からの伝播蔓延の可能性など、今や薬剤耐性菌を制御していくためには、人そして動物、環境などを包括する「One Health Approach」という多面的な視野からの対応が不可欠な状況となってきている。

ここでは、現在問題となっている薬剤耐性菌の現状について概説するとともに、感染制御地域ネットワーク活動による薬剤耐性菌制御の成果・アウトカム、新たなコンセプトによる薬剤耐性菌制御についての研究成果などを紹介し、併せて「One Health Approach」の観点からの新たなコンソーシアム構築の重要性について述べることにしたい。

ランチョンセミナー 25：抗真菌薬の適正使用

1. 侵襲性カンジダ症に対する抗真菌薬の適正使用

愛知医科大学病院感染症科¹⁾、愛知医科大学病院感染制御部²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾三嶋 廣繁¹⁾²⁾

侵襲性カンジダ症は菌血症をはじめ様々な病態を呈する。菌血症は血流感染の原因微生物の上位5位以内であり、死亡率は30%前後である。侵入門戸として外因性感染症であるカテーテル関連血流感染症、内因性感染症である腸管内からのトランスロケーションがある。眼内炎は他臓器に比べ頻度が高い播種病変の一つであるが、それ以外にも骨関節感染症や心内膜炎、中枢神経感染症など多岐にわたる。また、宿主の病態は主に好中球減少例と非好中球減少例に大別されるが、新生児や固形臓器移植症例、原発性免疫不全症例といった易感染宿主別にみたきめ細やかな診療が必須である。侵襲性カンジダ症の予後には、カテーテルやポートなどのメディカル・デバイスの抜去の遅れ、抗真菌薬投与のタイミング、抗真菌薬の投与設計、diagnostic stewardshipに立脚した早期の適切な抗真菌薬への変更などが関連している。これらは総括してantifungal stewardship (AFS) と呼称されるが、AFSの実践には、臨床現場での工夫と課題が必要である。例えば、*Candida parapsilosis* 感染に対するキャンディン系薬の使用の是非についても各種のガイドラインでは記載があるものの実際には、未だに見解が分かれるところである。*Candida glabrata* 感染症に対する推奨薬剤についても各種ガイドラインではキャンディン系薬が推奨されているが、antimicrobial resistance (AMR) 時代を迎えてキャンディン系薬耐性 *C. glabrata* の問題もクローズアップされてきた。さらに、近年では、*Candida auris* 感染症はAMRとしてだけではなく、医療関連感染関連微生物としても注目されている。本セミナーではAFSの実践に向けて必要な疫学情報、診断、治療、感染対策について最新の話題を提供する。

2. 糸状菌感染症に対する抗真菌薬の適正使用

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⁾

アスペルギルス症やムコール症などの糸状菌感染症は、現代医療において、もっとも治療の困難な感染症であるといえる。固形臓器移植、造血幹細胞移植などによる免疫不全の患者が増加する中で、これらの感染症の診断と治療には、最新の注意を払い、間違いのない治療を行っていくことが求められる。長崎大学病院においては、複数の固形臓器移植手術、また、造血幹細胞移植も盛んに行われており、糸状菌感染症を含めた真菌感染症の患者は少なくない。我々のコンサルテーション診療は、感染症と呼吸器を専門とする立場から診療科と協調して行っている。現在までに様々な症例を経験してきたが、これらの経験を通して、改めて、深在性真菌症の診断と治療の難しさを実感している。感染症専門医は、患者のベネフィットが最大になるように治療をおこなうが、実際には、診断、治療薬選択と用法・用量、ならびに、治療開始、終了時期など、難しい判断を迫られることが多々ある。ましてや、一般臨床医では、その傾向はさらに強まるかと思う。たとえば、体外式膜型人

工肺、いわゆる ECMO を使用している患者に抗真菌薬を使用する場合、その用法・用量をどうするか？回答に対するエビデンスを求めても、あまり明確なものはなく、PK/PD 理論に基づく科学的なアプローチで、適切だと思われる用法、用量、治療期間を設定していくことが求められる。本セミナーでは、糸状菌感染症の診断、治療を中心に、抗真菌薬の適正使用について、改めて、会場の皆さんと一緒に考えたい。

ランチョンセミナー 26

HIV Quick Update 2020 「60 分で Catch up できる HIV 治療の現在と臨床で直面する今日の課題」

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室¹⁾、東京医科大学病院臨床検査医学科²⁾

渡邊 大¹⁾ 関谷 綾子²⁾

日々進化し続ける HIV 感染症治療の update には、感染症専門医の先生方におかれましても労力と時間を伴うとのお声を多く伺います。この度、東西から HIV Expert の先生をお迎えし、HIV 治療の現在と臨床で直面する今日の課題を、国内外最新のガイドライン、主要臨床試験データを紐解きつつ、事前にお預かりしていた皆様からの質問にもお答えしながら御解説頂きます。HIV Expert の先生はもとより、HIV 診療の機会が限られている学会員の皆様にもお役立て頂ける内容と確信しております。

HIV 感染症治療において、その道標となるガイドラインは、米国(Department of HH Service, DHHS)では 1998 年に、欧州(European AIDS Clinical Society, EACS)では 2005 年に初版が発行され、現在に至るまで改訂が続けられております。同様に日本でも厚生労働省研究班により 1999 年以降 HIV 治療ガイドラインが発行されています。

HIV 治療ガイドラインが果たす役割は大きく、EACS Guideline では欧州の HIV Expert のメンバーにより、HIV 診療にあたっての注意事項、抗 HIV 治療 49、薬物相互作用 23、合併疾患 93、ウイルス肝炎共感染 19、日和見感染症 45 の 6 章で構成され、抗 HIV 薬の選択はもちろんのこと、広く日常の HIV 診療に寄与しています。抗 HIV 治療の選択が重要であることは変わりませんが、抗 HIV 治療や日和見感染症の倍以上のページが薬物相互作用と合併疾患に割かれており、その重要性が示されています。

米国 DHHS で世界初の抗 HIV 薬として Zidovudine (AZT) が米国 FDA で承認された 1987 年から治療ガイドラインが登場するまでに要した 11 年の歳月は、3 剤以上の薬剤の組み合わせによる強力な抗レトロウイルス療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)の確立までの歳月とも言い換えられ、またその当時に確立した 3 剤以上の組み合わせの枠組みは、キーとなる薬剤を変えつつも 90 年代から今日までそのまま踏襲され、キー薬剤の変遷が各ガイドラインの変遷の歴史とも重なっています。

2019 年 11 月、EACS ガイドラインの改訂により HIV 感染症治療において、薬剤耐性変異のバリアの観点からド

ルテグラビル(DTG)を含む第二世代のインテグラーゼ阻害薬を用いることの重要性が示され、また、二剤による治療として初めて DTG+3TC の組み合わせが推奨治療に加えられました。

今回、大阪医療センターの渡邊大先生には最新ガイドラインと DTG の位置づけ、DTG+3TC が二剤治療として初めて推奨されるに至った論拠となる臨床試験、GEMINI 試験について、またこの治療法が臨床上的どのような意味を持つのか解説いただきます。また、HIV Expert であり、内分泌代謝の Expert でもある東京医科大学の関谷綾子先生には、今日の HIV 診療に欠かすことのできない腎機能障害や骨密度の低下など HIV 感染症特有の合併症の管理についてわかりやすくお話いただきます。

ランチョンセミナー 27

ダニ媒介性感染症の現況とマダニ対応策を探る

医療法人新心会馬原医院

馬原 文彦

わが国に常在するダニ媒介性感染症としては、つつが虫病、日本紅斑熱、SFTS (severe fever with thrombocytopenia syndrome)、ライム病などが発生数からまず考えるべき疾患である。その他、野兎病、Q 熱、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ダニ媒介脳炎、新興回帰熱などがダニによる感染症と認識されている。

1) 増え続けるマダニ媒介性感染症

2019 年は SFTS、日本紅斑熱ともに史上最高に近い発生数が報告されている(2019 年 10 月末)。SFTS の過去 3 年の致死率は国立感染症研究所発表によるとそれぞれ 2016 年 13.3%、2017 年 8.9%、2018 年 5.2% とされている。しかし、これらの数値は届け出時の数字であり、その後の経過を反映していない。研究者による Follow up study によると SFTS では致死率 25~27% に上るとされる。日本紅斑熱も 2007~2016 年の致死率は 0.91% とされていたが、2019 年は報道によるだけでも死亡数は 10 例を超える。とすると致死率 4.5~5% 前後と考えられる。これら両疾患の実臨床における診断法や治療法について症例をもとに現状と問題点を探りたい。

2) 予防とマダニ対策

予防の第一歩は住民教育である(CDC)。殺虫剤の散布によるマダニの駆除は実際的ではない。マダニは野山や公園などの草地に生息し、動物やヒトを刺咬し吸血する。演者の調査によると、マダニ刺咬に気付いた理由として、掻痒感(48%)、風呂で触れて(15%)、など 80% 以上で自分で気付いていた。地域住民への教育や啓発がマダニ刺咬を気付くきっかけとなる。マダニを付着して患者が来院した場合、マダニの口器が残らないよう除去する。いずれの方法で除去しても病原体が注入される可能性は否定しえず、除去後の follow up が必須である。抗菌薬を予防投与するよりは熱型表を渡して 7~10 日間熱を計測してもらう。これにより早期発見、早期治療が期待される。

近年、マダニからペット(イヌ、ネコ)に SFTS が感

染し、ペットを介して飼い主、獣医療関係者に SFTS が感染した事例が報告されている。人獣共通感染症として

ペットも含めた感染症対策が必要となった。