感　染　制　御　科

教　授：小野寺昭一　　性感染症，尿路感染症
講　師：吉田　正樹　　HIV 感染症，細菌感染症，輸入感染症

教育・研究概要

I.　性感染症の疫学研究

平成 18 年度から 20 年度まで，厚生労働科学研究：「性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究」班を小野寺が主任研究者となって運営した。これは平成 18 年に改正された「性感染症に関する特定感染症予防指針」の内容に沿った形で，性感染症の発生及び蔓延の防止や，性感染症対策を推進するための研究開発を行うことを目的とする研究班である。その主な検討項目は，1. 性感染症の発生動向に関する疫学調査，2. 若年者の性感染症を早期に発見し，治療に結びつけるための試行的研究，3. 性器ヘルペス，尖圭コンジローマにおける迅速かつ精度の高い検査法の開発，4. 薬剤耐性淋菌のサーベイランスと咽頭の淋菌感染に対する診断法・治療法の開発などである。その主な結果について述べる。

性感染症の発生動向調査によれば，わが国において性器クラミジア感染症，淋菌感染症は男女とも 2003 年以降減少傾向が認められ，性器ヘルペス，尖圭コンジローマは男女ともほぼ横ばい状態が続いている。この定点調査を検証するための疫学調査としてモデル県における性感染症全数調査を行った。モデル県として千葉県，石川県，岐阜県，兵庫県は 2006 年から 3 年間，岩手県，茨城県，徳島県は 2007 年からの 2 年間において調査協力を依頼した。この結果，性感染症動向調査と本研究による全数調査の一致の傾向は，各県，及び疾患によって異なっていたが，最も一致していたのは性器クラミジア感染症，次いで性器ヘルペス，尖圭コンジローマと続き，淋菌感染症は最も一致率が低かった。

また，若者向けイベントを活用し郵送によるクラミジア自己検査（PCR 法）を 3 年間に渡って行い，3 年間で 6,121 人に性器クラミジア自己検査キットを配布した。無症状の若年者におけるクラミジア検査は 3 年間で 1,585 人の協力を得たが，陽性率は男性 5%，女性 6%であった。性行動アンケート調査では，陽性者は陰性者と比べてコンドームの使用目的が感染予防ではなく避妊に優位であり，コンドーム使用なしでのセックスが常時行われていることが示唆された。

これらの結果を踏まえ，定点調査に関しては，今後定点の設計方法に関して一定の基準を定めることが必要であり，若者に対する性感染症対策としては予防啓発や情報提供のみならず，検査から受診まで，行政が NGO や医療機関と円滑に連携する必要があると思われた。

II.　臨床的研究

1.　Urosepsis 症例の臨床的検討

2000～2007 年に神奈川県立汐見台病院で診療した成人 urosepsis 症例 55 例を対象に患者背景と治療成績を検討した。患者背景では男女ともに高齢者が 9 割を占め，93%が慢性腎不全，糖尿病，脳血管障害などの基礎疾患を有していた。原因菌は大腸菌が最も多く，緑膿菌，MRSA 検出例は全て尿道カテーテル留置例であった。死亡例は 3 例で，全例敗血症性ショックを併発していた。初期治療には第 1～3 世代セフェム，カルバペネム，βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン等の抗菌薬が使用されたが，有効率は 54.5%であった。初期治療無効例を解析したところ，病態の把握不足による原因菌推定・抗菌薬選択の誤りが半数以上に，抗菌薬使用量・使用回数が少ない症例が 44%に認められた。以上から，urosepsis の治療では症例の臨床背景・重症度を把握してそれに応じた抗菌薬を選択し，十分な用量を投与することが必要であると考えられた。

2.　緑膿菌菌血症における予後不良因子の臨床的検討

緑膿菌による菌血症の死亡率は現在でも非常に高く，その予後予測因子を検討することは有効な治療を構築していく上で非常に重要である。東京慈恵会医科大学附属病院に 2003 年 4 月から 2007 年 12 月までの期間に血液培養で緑膿菌が分離された成人 89 症例を対象とし，年齢や基礎疾患，投与された抗菌薬，侵入門戸などについて検討した。緑膿菌による菌血症の死亡率は 24.7%で，基礎疾患として最も多いのは白血病であり，侵入門戸で最も多いのは尿路感染症であった。89 症例中 65.2%が初期治療として有効な抗菌薬が投与されていたが，その死亡率は有効な抗菌薬が投与されていなかった症例と同等であった。一方，予後不良予測因子は血小板減少，複数菌感染症，低アルブミン血症であった。我々の検討では他の研究結果とは異なり，適切な抗菌薬投与が予後を改善させる結果とはならなかった。

3.　AIDS 関連リンパ腫に対する臨床的検討

回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫の治療：AIDS 関連リンパ腫は非 AIDS 患者のそれと比較して進行

性の経過をたどり，予後不良とされている。また現時点では標準治療と呼べるものが確立されていない。また HAART との併用の意義についても明確にはなっていない。我々は回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫に対し HAART 併用化学療法を行い，重篤な副作用なく HIV 感染症と悪性リンパ腫の双方ともに良好な治療効果を示し，長期的な寛解を得ることができた。今後症例のさらなる蓄積が必要であるが，AIDS 関連リンパ腫の治療として HAART 併用化学療法の有用性が示唆された。

食道原発 AIDS 関連リンパ腫の治療：AIDS 関連リンパ腫は進行性であり，しばしば難治性である。我々はサルベージ療法も無効であった難治性食道原発 AIDS 関連リンパ腫を経験した。d4T＋3TC＋FPV 併用 R-CHOP 療法が無効であり，R-ESHAP 療法に変更したがこれも無効であった。このような症例には今後自己末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法が必要であろう。

III. 基礎的研究

1. テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬の MIC 測定法

細菌の薬剤感受性検査（MIC 測定）は，抗菌薬含有培地内での細菌の発育の有無で判定となる。その結果には，18-24 時間の培養時間を要する。そこで，標準法とテトラゾリウム塩と電子キャリアーが一緒になった tetracolor one 試薬を用いて 6 時間で判定した方法（短時間法）との MIC の一致率を検討した。マイクロプレートを用いた MIC 測定において，一部の薬剤（CEZ，CCL，MINO）を除き，標準法と短時間法では一致率が高かった。短時間法による MIC 測定法は 6 時間で結果がでるために，耐性菌などの迅速な検出に有用であると思われる。

2. 臨床分離緑膿菌の PCR 法による型別分析

緑膿菌やアシネトバクター属などの耐性菌の院内伝播を調査するには分子生物学的な手法による菌体の型別分析が必須である。PCR 法による型別分析が院内でのグラム陰性菌の臨床分離株の分析に利用できるか検討した。2008 年に当院で分離された臨床分離緑膿菌 17 株から核酸を抽出し，PCR 法とパルスフィールド電気泳動法（PFGE 法）による型別分析を比較した。すなわち PCR 法は BOXA1R と ERIC2 の 2 種類のプライマーにて行い，PCR 産物をアガロースゲル電気泳動して，その泳動パターンを解析した。PFGE 法は GenePath 試薬キット（Bio Rad）にて制限酵素 *Spe I* 処理後の DNA 断片の電気泳動を CHEF DR2（Bio Rad）にて解析した。臨床分離緑膿菌の BOXA1R と ERIC2 の 2 種類のプライマーを用いた型別分析は PFGE 法の結果とほぼ一致した。PCR 法による型別分析は核酸の抽出から電気泳動法までほぼ 1 日で完了する迅速な検査で，一株あたりの費用が安価である . 識別能は PFGE 法に若干劣ると言われているが，今回の結果は緑膿菌のアウトブレイク時の迅速で簡便な分析の手法として有用であると考えられた。

「点検・評価」

厚生労働省科学研究補助金による性感染症の疫学研究は 2003 年度から 6 年間継続して行っており，今回は 2006 年から 3 年間の研究のまとめの年になった。本研究班の大きな目的の 1 つは，7 モデル県を対象とした性感染症の全数調査と無症候感染者の実態調査であり，わが国における性感染症の数的，質的な実態について把握しつつある。その他の臨床研究としては，附属病院における緑膿菌菌血症例を対象に，症例の背景因子や治療法などについて検討し，予後不良因子や適切な抗菌薬の使用法などについて新たな知見が得られている。さらに，最近増加の一途をたどっているエイズ患者の日和見疾患のなかで，とくに予後不良なエイズ関連リンパ腫に注目し，新たな HAART 併用化学療法の実施を試み優れた成績が得られている一方で，サルベージ療法も無効であった症例も経験しており，今後治療法についてはさらなる検討の必要性を感じている。

基礎的研究として，テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬の MIC 測定法や臨床分離緑膿菌の PCR 法による型別分析を行っているが，これらの方法は迅速に結果が得られることが最大のメリットであり，とくに院内感染と関連する薬剤耐性菌の早期検出とその由来についての解析に有用であることが明らかになった。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) 加藤哲朗，佐藤文哉，堀野哲也，中澤　靖，吉田正樹，小野寺昭一．HAART 併用化学療法を行った回盲部原発 AIDS 関連悪性リンパ腫の 2 例．日エイズ会誌 2009；11(1)：34-9.

2) 加藤哲朗，佐藤文哉，堀野哲也，中澤　靖，坂本光男，吉田正樹，小野寺昭一，清田　浩．Linezolid 使用例の臨床的背景とその臨床効果．日化療会誌 2008；56(2)：202-5.

3) 加藤哲朗，家城隆次[1)]，下川恒生[1)]，斉藤恵理香[1)]，太田智裕[1)]，湯浅和美[1)]，井口万里[1)]，岡村　樹[1)]，渋谷昌彦[1)]，

比島恒和[1)]([1]東京都立駒込病院). 両側副腎転移による副腎不全を初発症状とした原発性肺癌の1例　文献報告例の検討を加えて. 癌の臨 2008 ; 54(4) : 293-6.

II. 総　説

1) 小野寺昭一. 【性感染症】若年者の性の現状　性感染症の実態調査結果. 小児診療 2008 ; 71(8) : 1265-70.
2) 小野寺昭一, 多田有希. 【若者を性感染症から守る】性感染症の発生動向と最近のトピックス. 公衆衛生 2008 ; 72(6) : 451-5.
3) 吉田正樹. 【特徴ある感染症対策　Post-exposure Prophylaxis : PEP を中心に】曝露後発症予防(Post-exposure Prophylaxis : PEP)　ヒト免疫不全ウイルス(化学療法). 臨と微生物 2008 ; 35(6) : 15-20.
4) 吉田正樹. 【カルバペネム系抗菌薬を使う・使わないの臨床決断】カルバペネム系抗菌薬使用の考え方　カルバペネム系抗菌薬の用法・用量の問題点. 感染と抗菌薬 2008 ; 11(2) : 134-40.
5) 吉川晃司. 細菌感染症の新しいマーカー－プロカルシトニン. 臨透析 2008 ; 24(12) : 1678-80.

III. 学会発表

1) 小野寺昭一. 若者における無症候性の性感染症の実態. 日本エイズ学会第22回学術集会. 大阪, 11月. [日エイズ会誌 2008 ; 10(4) : 360]
2) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 坂本光男, 中澤　靖, 小野寺昭一. 慈恵医大病院におけるエイズ・性感染症の匿名・無料検査. 第82回日本感染症学会総会・学術講演会. 松江, 4月. [感染症誌 2008 ; 82(臨増) : 450]
3) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤　靖, 小野寺昭一. テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬のMIC測定法. 第56回日本化学療法学会総会. 岡山, 6月. [日化療会誌 2008 ; 56(Suppl.A) : 203]
4) 吉田正樹, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤　靖, 吉川晃司, 田村　卓, 北村正樹, 小野寺昭一. 抗MRSA薬の使用と薬剤感受性の変化の関連性. 第24回日本環境感染学会総会. 横浜, 2月. [日環境感染会誌 2009 ; 24(Suppl.) : 571]
5) 吉川晃司, 櫻井　磐[1)], 松本文夫[1)], 辻原佳人[1)]([1]神奈川県立汐見台病院). 当院で診療したUrosepsis症例の治療成績. 第56回日本化学療法学会総会. 岡山, 6月. [日化療会誌 2008 ; 56(Suppl.A) : 169]

IV. 著　書

1) 小野寺昭一. Ⅴ. 若者にみられるSTD　A.STDの最近の動向. 田中正利編. 性感染症STD. 改訂2版. 東京 : 南山堂, 2008. p.75-86.
2) 小野寺昭一. 第1部　総論篇　総論1. STDとは？ 3. STDの現状(疫学). 安本慎一郎編. STD性感染症アトラス. 東京 : 秀潤社, 2008. p.20-7.