

ス [咽頭] 陥凹. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.114-8.

- 3) 郷田憲一, 加藤智弘, 田尻久雄. II. 診断のプロセス [食道] びらん・潰瘍. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.146-56.

V. その他

- 1) 土橋 昭, 今津博雄, 森 直樹, 金澤慶典, 角谷 宏, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【EUS-FNA Now】EUS-FNA が治療方針を変えた症例 膵炎合併膵癌の1例. 消内視鏡 2011; 23(8): 1429-35.
- 2) Arai Y, Arihiro S, Ide D, Odagi I, Itagaki M, Komoike N, Nakao Y, Takakura K, Saruta M, Matsuoka M, Kato T, Tajiri H. Acute pancreatitis due to pH-dependent mesalazine that occurred in the course of ulcerative colitis. Case Rep Gastroenterol 2011; 5(3): 1477-9.

感 染 制 御 科

教 授: 堀 誠治	感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性
講 師: 吉田 正樹	HIV 感染症, 耐性菌感染症, 病院感染対策
講 師: 竹田 宏 (第三病院)	感染症一般, 呼吸器感染症 (抗酸菌, 真菌, 細菌), 感染管理
講 師: 中澤 靖	院内感染対策

教育・研究概要

I. 尿路由来 ESBL 産生菌に関する臨床的検討

尿 路 から ESBL (Extended Spectrum beta Lactamase) 産生菌が検出された症例 78 例について検討した。菌種は *Escherichia coli* が最も多く 73 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例, *K. oxytoca* 1 例, *Proteus mirabilis* 1 例であった。性別は男性 12 例, 女性 66 例で, 症例の 8 割が 60 歳以上であった。発生場所は外来例 32 例, 院外発生例 12 例と両者の合計が半数以上を占め, 市中・病院外での蔓延を裏付ける結果であった。院内発生例は 34 例であった。抗菌薬使用歴はいずれも高く, 加えて院外発生例では入院歴・施設入所歴が, 院内発生例では尿道カテーテル留置の割合が高率を示した。治療では発症例の約半数に初期治療薬の変更がみられ, 上記の要因を有する患者では ESBL 産生菌を考慮した抗菌薬の選択が必要と思われた。ESBL 判明後に使用した抗菌薬は有熱性尿路感染症ではカルバペネム系薬が, 無熱性尿路感染症ではファロペネム, シタフロキサシンが多かった。*E. coli* に対する耐性率はレボフロキサシンが 79.5% と高率であったが, ホスホマイシンは 11.0% であり, 今後検討すべきであると考えられた。

II. MRSA 対策における感染対策チームの役割

本学附属病院において感染対策チーム (Infection Control Team; ICT) は 2008 年に設立され, 2009 年から標準予防策の教育を重点的に実施している。ICT による院内感染対策の一つとしてアルコール性手指消毒剤, グローブ, ガウンの消費指数および入院後 48 時間以降の新規 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 陽性患者の発生率を継続調査しており, 今回, ICT が設立される前の 2007 年 4 月 1 日から ICT 設立後の 2010 年 3 月 31 日にかけてアルコール性手指消毒剤, ガウンの

消費指数の推移を検討し、さらに2009年から2010年に標準予防策の教育を強化して院内でのMRSAの新規発生率が減少したかどうか検討した。ICTの教育の効果によりアルコール性手指消毒剤、ガウンの消費指数は2.99から5.03、0.61から1.39と上昇し、MRSA陽性患者発生率は0.65から0.47に減少した。我が国は欧州諸国に比べMRSAの発生率が高いが、標準予防策の徹底によってそれらを低下させることができることが確認され、今後も調査を継続し標準予防策の遵守について積極的に介入する必要があることが示唆された。

Ⅲ. *Pseudomonas aeruginosa* 菌血症の予後不良因子の検討

*Pseudomonas aeruginosa*による菌血症は依然として死亡率も高く、注目すべき感染症である。2003年4月～2010年3月までに血液培養から*P. aeruginosa*が分離された134症例を対象とし、患者背景や投与された抗菌薬などについて検討した。最も多い侵入門戸は尿路感染症で、24.6%を占めた。全体の死亡率は20.9% (28/134)で、生存群106症例と死亡群28症例の患者背景を比較検討したところ、年齢や基礎疾患、に有意な差は認められなかったが、多変量解析の結果、血小板減少および複数菌による菌血症が死亡群で有意に高いことが示された。次に複数菌による菌血症を発症した26症例を除いた108例で有効な抗菌薬投与と予後の関係について検討した。108例中71例(65.7%)で血液から分離された*P. aeruginosa*に有効と考えられる抗菌薬を発症24時間以内に投与されたが、有効な抗菌薬が投与された時間と死亡率に有意な差は認められなかった。今後、抗菌薬の投与量にも着目した検討が必要であることが示唆された。

Ⅳ. バイオフィルムの解析

バイオフィルム医療用デバイスに起因する感染症では、細菌により形成されたバイオフィルムの関与が重要である。人工物表面に細菌は定着し、バイオフィルムを形成することで持続的な感染症を引き起こす。この場合、抗菌薬投与のみでは治療できず、医療用デバイスの除去が必要となることが多い。しかしながら体内に人工物がなくてもこれらの細菌が骨や筋肉、心臓の弁などに付着して持続的な感染症を引き起こしたと考えられる症例を時に経験する。実際に、化膿性脊椎炎を来した表皮ブドウ球菌が血液培養から得られたので*in vitro*で検討した結果、ポリスチレン表面にバイオフィルムを形成すること

が示された。以前のわれわれの検討では、臨床分離される表皮ブドウ球菌の形成するバイオフィルムには多糖体が多く含まれていることが多糖体分解酵素に対する感受性試験により示されている。バイオフィルムの構成成分を明らかにし、バイオフィルム感染症の予防と治療法の確立を目指す。

Ⅴ. 急性HIV感染症に関する検討

急性HIV感染症は早期発見の契機として重要であるが、発熱や咽頭痛を主とした非特異的な症状であるため診断されず見逃されている場合も多い。今回我々は当院で経験した急性HIV感染症例の臨床的検討を行った。対象は当院で診療した急性HIV感染症患者で、診療録を用いて検査結果や臨床症状などに関してレトロスペクティブに検討した。10例が該当し、年齢は22～44歳で全員が男性であった。臨床症状としては発熱および咽頭痛は全例に見られ、次いでリンパ節腫大、皮疹の頻度が高かった。急性期にAIDSを発症した症例は2例であった。臨床検査値異常としては白血球減少が5例、血小板減少が5例、ALT増加が6例に認められた。急性HIV感染症患者は感染の拡大に大きな影響があるとされ、またHIV発見の重要な機会ともなる。急性HIV感染症が疑われ、問診などにてハイリスクと思われる患者には積極的にPCR法を含めたHIV検査を行い、早期発見に努めていくことが重要であると考えられる。

Ⅵ. 当院におけるアメーバ赤痢症例の感染経路についての検討

アメーバ赤痢は細胞外寄生性原虫である*Entamoeba histolytica*によって引き起こされる感染症であり、一般的に赤痢アメーバ嚢子に汚染された飲食物の摂取から感染すると考えられているが、近年性感染症としても注目されている。今回我々は2006年1月1日から2010年12月31日の5年間に東京慈恵会医科大学附属病院でアメーバ赤痢と診断された19症例を対象に臨床的背景と感染経路について後方視的に検討した。結果は18人が男性で、平均年齢は45.8歳、病型は腸炎が13名、肝膿瘍2名、肝膿瘍と脳膿瘍合併例が1名であった。感染経路としては7症例が性行為、4症例が海外渡航による感染と考えられた。性感染症における感染予防としてコンドームの使用などによるsafer sexの重要性が言われているが、アメーバ赤痢などの糞口感染する性感染症についてもさらなる注意喚起が必要と考えられる。

「点検・評価」

感染症の診療においては、2つの側面から対応することが必要である。ひとつは感染症の治療であり、そのためには早期に診断すること、そして原因となる微生物を想定した適切な治療を早期に開始することである。

2011年度に当科で行われた研究の中で、尿路由来のESBL産生菌について検討した臨床研究は、ESBL産生菌が分離された症例の背景を調査することで、抗菌薬使用歴のある症例や院外では入院歴・施設入所歴のある症例、院内では尿道カテーテルを留置している症例でESBL産生菌が分離される頻度が高いことを示している。この調査によって、これらをESBL産生菌による尿路感染症発症の危険因子としてとらえ、これらの危険因子を有する患者で尿路感染症を発症した際には、初期治療としてESBL産生菌を想定した抗菌薬投与を検討する必要性が示唆されている。一方で、緑膿菌による菌血症における予後不良因子について検討した結果では、適切な抗菌薬が選択され投与されても予後の改善に関連しなかったことが示されている。この結果は他の報告とは異なる結果であり、選択された抗菌薬の種類だけではなく、投与量も重要な因子である可能性も示唆されるため、今後は薬物動態学(Pharmacokinetics, PK)と薬力学(Pharmacodynamics, PD)を考慮した投与量、投与方法を加えての検討が望まれる。

HIV感染症は発熱やリンパ節腫大など他のウイルス感染症と同様に非特異的な症状で発症することが多い。多くの症例では急性期の症状は数日から数週間で改善するため、この時期にHIV感染症と診断されることは少ない。その後無症候期となるが、症状はなくても徐々に免疫能は低下するため早期の診断が必要である。急性HIV感染症についてまとめた研究では、急性HIV感染症の身体所見や血液検査所見についてまとめられ、リスクを有する症例では積極的にHIV感染症について精査するべきであることを示しており、HIV感染症を見逃さないためにも多くの医療従事者に発信されるべき結果である。

感染症診療で重要な2つ目の側面は感染拡大を防御するということである。ICTの積極的な介入によりMRSA陽性患者発生率が減少したことは、標準予防策の重要性を再確認させるとともに、病院におけるICTの重要性を示している。現在、薬剤耐性菌は院内だけでなく市中でも問題となっており、院内への薬剤耐性菌の持ち込みをどのように防ぐか、

そして持ち込まれてしまった薬剤耐性菌の院内伝播をどのように防止するか、また、結核や麻疹、風疹などの感染症の拡大を防ぐことなど、問題は山積しており、今後も感染拡大を防止するための積極的な介入、さらに介入による効果の判定が期待される。

アメーバ赤痢の感染経路についての検討では、当院でアメーバ赤痢と診断された症例の約40%が性行為によって感染したことが示されており、性感染症の感染経路に糞口感染も考慮する必要があること、さらにアメーバ赤痢を発症した患者ではHIVも含めた他の性感染症の合併についても考慮する必要があることが示されており、感染の予防だけでなく、早期診断という点からも非常に重要だと思われる。

バイオフィルムを形成し除菌を免れている細菌は、難治性感染症の原因となるだけでなく、病原体の慢性的な排出による薬剤耐性菌の拡大の原因にもなりうる。そのため、この分野での基礎的な研究は非常に重要であり、臨床現場と連携しながらさらに研究が進むことが期待される。

このように2011年度に研究されたテーマは、さらに掘り下げることによって、より有意義な研究結果が得られると考えられ、各分野での更なる研究と臨床現場から得られた結果の基礎的な応用、基礎的な研究結果の臨床応用へと進展することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 堀 誠治, 河野 茂. Levofloxacin 注射剤の呼吸器感染症患者における安全性. 日化療会誌. 2011; 59 (Suppl.1) : 46-54.
- 堀 誠治, 牧 展子. Garenoxacin錠の使用成績調査. 日化療会誌. 2011; 59(5) : 495-511.
- 堀 誠治. 安全性からみた抗菌薬. 薬誌 2011; 131(10) : 1423-8.
- 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 松本卓之, 畔柳肇子, 吉田早苗, 高橋周美, 児玉浩子, 濱島里子, 米持理恵, 小林史明, 山之内直樹, 鈴木正道, 塩澤友男, 山口文恵. Levofloxacin 500mg 1日1回投与の安全性・有効性. 日化療会誌 2011; 59(6) : 614-33.
- 吉田正樹, 堀野哲也, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 堀誠治, 小野寺昭一. 社会福祉施設における新型インフルエンザ対策とその効果. 日本環境感染症誌 2011; 26(5) : 299-304.
- Horino T, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Maruyama Y, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M,

- Hori S. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Intern Med 2012; 51(1) : 59-64.
- 7) 加藤哲朗, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 堀 誠治. 当院における急性 HIV 感染症例の臨床的検討. 日本性感染症会誌 2011; 22(1) : 137-141.
- 8) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治. 市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第Ⅲ相比較試験. 日化療会誌 2011; 59(Suppl.1) : 32-45.
- 9) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治. 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験). 日化療会誌 2011; 59(Suppl.1) : 18-31.
- 10) 木津純子, 山川佳洋, 前澤佳代子, 寺島朝子, 吉田正樹, 堀 誠治. 病院薬剤部を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査. 日化療会誌 2011; 59(4) : 366-73.
- 11) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. インターネット調査による抗ヒスタミン薬服用患者の実態調査(その1) 症状と治療に関して. アレルギー免疫 2011; 18(8) : 1180-9.
- 12) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. インターネット調査による抗ヒスタミン薬服用患者の実態調査(その2) 患者の理解度と服薬指導に関して. アレルギー免疫 2011; 18(8) : 1190-8.
- 13) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. 抗ヒスタミン薬が自動車運転等に与える影響に関する文献的検討. 医薬品相互作用研 2011; 34(3) : 135-43.
- 14) 岩田 敏, 草地信也, 佐藤淳子, 比嘉 太, 堀 誠治, 丸尾彰範, 渡辺晋一, 渡辺二郎. 抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止通知後における抗菌薬皮内反応試験の実施状況とアナフィラキシー反応に関する実態調査. 日化療会誌 2012; 60(1) : 47-50.
- II. 総 説
- 1) 堀 誠治. 抗菌薬投与法を見直しましょう 治療効果向上・耐性菌発現抑制から. 東京病薬師雑誌 2012; 61(1) : 19-23.
- 2) 堀 誠治. 【はじめての感染症治療-教えるコツ・学ぶポイント】抗菌薬使用時の注意点 副作用/相互作用. 感染と抗菌薬 2012; 15(1) : 85-92.
- 3) 堀 誠治. 【感染症と抗菌薬の使い方-多剤耐性菌感染症時代の予防から治療まで】高齢者, 肝障害, 妊婦, 腎機能低下患者などへの抗菌薬投与法. 診断と治療 2012; 100(3) : 367-73.
- 4) 堀野哲也. 【抗菌薬適正使用のための 22 のルール】抗菌薬の選択と用法・用量設定におけるルール. Clin Pharmacist 2011; 3(6) : 515-23.
- 5) 堀野哲也, 吉田正樹. 私たちの研究 HIV 感染症と腎機能障害. 治療の領域 2012; 28(1) : 120-8.
- 6) 堀野哲也. 目でみるページ 糖尿病と感染症 糖尿病と尿路感染症. Diabetes Fronti 2012; 23(1) : 9-13.
- 7) 加藤哲朗. 診断と治療の Topics 非 AIDS 指標悪性腫瘍. HIV 感染症 AIDS 治療 2011; 2(1) : 34-40.
- 8) 加藤哲朗. 【誰もが知っておくべき HIV/AIDS の基礎知識-一般外来で見逃さないためのコツや, 疑ったときの対応方法を徹底解説します!】 HIV 感染症を見逃さない! 血液検査異常から. 治療 2011; 93(11) : 2199-202.
- 9) 来間佐和子, 加藤哲朗. VII. 感染症 8) アメーバ性大腸炎. 江川直人(東京都立松沢病院), 門馬久美子¹⁾, 菅沼明彦¹⁾(¹がん・感染症センター都立駒込病院), 増田剛太(NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会)編. 臨床医のための消化管内視鏡アトラス. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011. p.250-1.
- 10) 加藤哲朗. HIV 感染と腫瘍 非 AIDS 指標悪性腫瘍. 日エイズ会誌 2011; 13(2) : 51-3.
- III. 学会発表
- 1) 堀 誠治. (シンポジウム 1 : 新薬開発に向けて期待されるコンパウンド) 1. 新薬開発に向けて期待されるコンパウンド〜臨床から見て〜. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 2) 堀 誠治, 大谷隆之¹⁾, 朝倉有香¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾(¹慶應義塾大学). マウス腹腔マクロファージのサイトカイン産生に及ぼすマクロライド薬の影響〜デキサメタゾンとの併用効果について〜. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 3) 堀 誠治, 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(¹慶應義塾大学). 添付文書から見た経口抗菌薬の体内動態パラメータ. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 4) 堀 誠治, 牧 展子¹⁾, 穴澤 明¹⁾, 堀田麻里子¹⁾, 六本木敦子¹⁾, 服部力三¹⁾(¹富山化学). Garenoxacin の製造販売後調査における安全性・有効性の検討-使用成績調査集計中間報告-. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 5) 堀 誠治. (教育講演 7) これで良いのか? 抗菌薬療法. 第 14 回日本病院脳神経外科学会. 松山, 7 月.
- 6) 堀 誠治. 多剤耐性緑膿菌および類緑微生物に対す

- る新規抗菌薬開発の動向. 第46回緑膿菌感染症研究会. 東京, 2月.
- 7) 堀 誠治, 小澤麻里奈¹⁾, 青江和弥¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(¹⁾慶應義塾大学). H1受容体拮抗薬のカラゲニン浮腫抑制作用と光学異性体における差異. 日本薬学会第132年会. 札幌, 3月.
- 8) 堀 誠治. 抗ヒスタミン薬 最近の進歩 ~光学異性体はラセミ体を超えたか?~. 日本薬学会第132年会. 札幌, 3月.
- 9) 堀 誠治. 小児感染症における経口カルバペネム薬の有用性と安全性. 第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 名古屋, 9月.
- 10) 吉田正樹, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 竹田 宏, 小野寺昭一, 堀 誠治. 臨床分離緑膿菌のカルバペネム系薬に対する薬剤感受性の比較(第2報). 第59回日本化学療法学会総会. 札幌, 6月.
- 11) 竹田 宏, 松澤真由子, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. 真菌性眼内炎を合併した真菌血症の2例. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 12) 中澤 靖, 田村 卓, 美島路恵, 菅野みゆき, 奥津利見, 河野真二, 堀 誠治, 小野寺昭一. ICUにおける鼻腔監視培養の検討. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 13) 中澤 靖, 美島路恵, 奥津利見, 田村 卓, 河野真二, 堀 誠治. 海外からの転入患者に対する監視培養. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 14) 堀野哲也. (ベーシックレクチャー3)感染症の診断. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 15) 堀野哲也. 緑膿菌による菌血症の予後不良因子の検討. 第59回日本化学療法学会総会. 札幌, 6月.
- 16) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 堀野哲也, 堀 誠治. バイオフィーム形成表皮ブドウ球菌による脊椎炎の一例. 第25回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会. 東京, 7月.
- 17) 加藤哲朗. (共催シンポジウム12) 時代が求めるセルフ・マネジメント再考 ~医学的治療という側面から~. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 12月.
- 18) 保阪由美子, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 当院におけるアメーバ赤痢症例の感染経路についての検討. 日本性感染症学会第24回学術大会. 東京, 12月.
- 19) 河野真二, 千葉明生, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. 空洞性病変を伴った *Mycobacterium szulgai* による肺感染症の一例. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 20) 中拂一彦, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 著明な血小板減少を認めた HIV 感染症の一例. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 11月.

V. その他

- 1) 吉川晃司, 清田 浩. 当院における尿路由来 ESBL 産生菌に関する検討. 第22回尿路感染症研究会. 岐阜, 10月.
- 2) 吉川晃司. 生物学的製剤使用患者に対する結核対策. Atago Biologics Conference. 東京, 10月.
- 3) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 堀野哲也, 堀 誠治. バイオフィーム形成表皮ブドウ球菌による脊椎炎の一例. 第25回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会. 東京, 7月.
- 4) 加藤哲朗. HIV 感染症の早期発見. 宇都宮社会保険病院勉強会. 宇都宮, 7月.
- 5) 加藤哲朗. HIV 感染症の基礎と治療. 香川県薬剤師会. 高松, 10月.