

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 |
| 准教授：吉田 正樹 | HIV 感染症，細菌感染症，抗菌化学療法 |
| 講 師：竹田 宏 | 感染症一般，呼吸器感染症（抗酸菌，真菌，細菌），感染管理 |
| 講 師：吉川 晃司 | 感染症診療，病院感染対策 |
| 講 師：中澤 靖 | 院内感染対策 |
| 講 師：堀野 哲也 | 細菌感染症，HIV 感染症，抗菌化学療法 |

教育・研究概要

I. 血液培養で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の病原因子解析

黄色ブドウ球菌による血流感染症では，感染性心内膜炎や敗血症性肺塞栓症，腸腰筋膿瘍の形成など，重篤な播種性感染から致死的な病態に至る症例が珍しくない。その傾向はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）のみならず，MRSA 菌血症でより顕著である。MRSA 菌血症において，播種性感染に至る予測因子を明らかにすることは患者予後改善に直結するものと考えられる。以前に我々は MSSA 菌血症における播種性感染の予測因子を検討し，抗菌薬投与の 48 時間以上の遅れ，72 時間以上の発熱の持続，抗菌薬投与開始 2 週間での CRP 3 mg/dL 以上の 3 つが宿主側の独立予測因子であることを明らかにした。

MSSA と同様に MRSA の播種性感染の予測因子を解析するために，2013 年度に血液培養から分離された MRSA 23 検体に対し，微量液体希釈法で細菌薬剤感受性検査（最少発育阻止濃度：MIC）を実施した。対象 23 検体において，vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, arbekacin の MIC は何れも Clinical and Laboratory Standards Institute のカテゴリー判定基準で感受性を示しており，実臨床でも適切な抗菌薬が選択されていたことを示唆していた。現在播種性感染に至った宿主側の予測因子及び，MRSA の病原因子解析を実施中である。

II. 多剤耐性緑膿菌に対するブレイクポイント・チェッカーボード・プレート法による抗菌薬併用療法の検討

緑膿菌は生活環境中に広く分布する弱毒細菌であり，感染防御能力の低下した患者の日和見感染症の原因菌として重要である。近年，緑膿菌に効果が期待されているカルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬，さらにアミノ配糖体系薬などに幅広く耐性を示す多剤耐性緑膿菌の増加が懸念されている。多剤耐性緑膿菌による感染症を引き起こすと，治療に難渋することが多い。多剤耐性緑膿菌 33 株を対象に，ブレイクポイント・チェッカーボード・プレート法を用いて薬剤感受性試験を行い，各種抗菌薬の併用効果を調べた。コリスチン＋アズトレオナムの組み合わせが最も優れ，コリスチンを含まない組み合わせではアミカシン＋アズトレオナムが最も良好な併用効果を示した。次に多剤耐性緑膿菌による尿路性敗血症を呈した 2 例に対し，アミカシン＋アズトレオナムの併用療法を行った。アミカシンは高用量投与とし，Therapeutic drug monitoring にて投与量を調整した。併用療法開始後 4～5 日目に解熱がみられ，血液培養，尿培養の陰性化が認められた。

III. SGLT (sodium dependent glucose co-transporter) 2 阻害薬と尿路感染症の有病率との関連について

糖尿病治療薬の一つである SGLT2 阻害薬と尿路感染症の有病率について検討されている報告を抽出し，尿路感染症の発症率の上昇の有無について検討した。PubMed で検索された SGLT2 阻害薬と尿路感染症の報告のうち，SGLT2 阻害薬の投与量や投与量による比較が記載されていない報告，健康人を対象とした報告を除外した。また同じ患者を対象としたと考えられる論文は，追跡期間がより長期の論文のみを採用した。27 報告が対象となった。このうちの 9 報告では SGLT2 阻害薬投与群の方が対照群と比較して尿路感染症の頻度の増加がみられたが，13 報告では両群で同等であった。また，腎盂腎炎や urosepsis などの重症尿路感染症の発症頻度が SGLT2 阻害薬投与群で明らかに増大したという報告はなかった。SGLT2 阻害薬が尿路感染症の危険因子であるかを判定するためには，尿路感染症の 1. 診断基準，2. 分類，3. 危険因子を厳密に定義したさらなる検討が必要である。

IV. 活動性トキソプラズマ症診断に向けたダイテスト（色素試験）改良の試み

一般的に、健常人においてトキソプラズマ症は自然軽快する疾患である。トキソプラズマに感染すると、体内でタキゾイトが増殖し活動期感染となる。やがて宿主の免疫構築に伴い、分裂が乏しいブラディゾイトを形成し、中枢神経や筋肉に潜み、宿主の生涯にわたり、慢性感染が成立すると考えられている。AIDS 患者や免疫抑制患者では、過去に感染したトキソプラズマの再燃により、脳炎や肺炎を引き起こし、ときに致死性である。また、先天性トキソプラズマ症は母体が妊娠中に初感染することが契機となる。このような再燃病態の評価や、感染時期を推測する検査法として、一般的な保険診療では抗体検査が行われるが、不十分な評価となることが多い。

活動性トキソプラズマ症の診断に有用であるダイテストは、1948 年に開発され世界各地で行われてきた血清学的検査法であり、活性タキゾイトを直接用いる方法である。通常、タキゾイトはメチレンブルーで青染されるが、抗体を有する患者血清に反応させると、メチレンブルー不染となる。抗原として用いた虫体の 50% 以上が不染を示す、最高の被検血清希釈倍率をもって抗体価とする (LD50 とする)。LD50 が 16 倍希釈以上となる場合、活動期感染と判定する。

ダイテストの判定は評価者のスキルに依存しているところが大きく、検査の客観性を保つには工夫が必要である。我々はこの問題に対して、GFP 発現タキゾイト (RH 株) を用いたダイテストの有効性を見出した。感染急性期血液と未感染者血液を比較した改良型ダイテスト (Toxoplasma Killing Observation 法: TOKIO 法) では、急性期血液で有意に GFP 蛍光の消失が見られ、メチレンブルー染色による不染率と相関関係を認め、その LD50 判定は一致した。GFP 蛍光陽性虫体を画像情報化し自動計数を行うことにより、評価方法の飛躍的な簡易化が実現した。

V. 柏病院におけるグラム陰性桿菌 (GNR) 菌血症に対する ICT ラウンドの効果

柏病院では、ICT が血液培養陽性患者に対してラウンドを行い、抗菌薬適正使用推進を目的とした介入をしている。院内感染において重要である GNR を対象に菌血症症例に対する ICT ラウンドの効果について調査を行った。2015 年 3 月 1 日から 8 月 31 日までの 6 ヶ月間に血液培養から GNR が

検出された症例を対象に年齢、性別、投与日数、市中／院内発症、血液培養検出菌、介入前後の使用抗菌薬、介入時の提案内容、介入による抗菌薬変更、血液培養陰性化確認について調査を行った。GNR 菌血症の約半数は感受性判明後に de-escalation を主とした抗菌薬変更が可能であり、ICT ラウンドによって適正使用の推進が図れた。介入後、無効な抗菌薬の使用はなかったが、血液培養陰性化の未確認が 40% に上ること、主治医と治療の情報共有も必要である。介入の提案受け入れまでの時間としては 2 日以内が多数だが、ESBL 産生菌などの耐性菌を考慮すると迅速な介入および対応が望まれる。より精度を高めた ICT の介入、主治医との強固な連携が課題である。

VI. 我が国の感染対策の状況

我が国の感染対策の現状を調査するため、2014 年 7 月に全国の 750 の研修指定病院の感染対策担当者を対象に無記名のアンケートを実施し 369 の施設から回答を得た (回答率 49.2%)。

結果を集計したところ、多くの施設で加算 1 が取得され、専従感染担当看護師が配置されていた。MRSA 分離率について 286 施設が回答しその平均は 46.8% と高値であった。2013 年度の手術室を除いた病棟全体のアルコール性手指消毒剤消費量は 248 施設が回答しその中央値は 6.0ml/患者日であった。我が国の多くの病院では MRSA 保菌者の全例ではなく一部を隔離している施設が多く、それらに加え部分的におそらくはハイリスクの患者群に対して、MRSA の積極的監視培養を実施し除菌も試みられていることが明らかになった。

しかし未だに各施設の MRSA 分離率は 45% 程度と欧州の多くの国に比べて高い傾向であり、その原因として、今回の調査からは手指衛生等の基本的感染対策の不足が示唆された。

「点検・評価」

1. 血液培養で分離された MRSA の病原因子解析
MSSA 菌血症における播種性感染の予測因子が、抗菌薬投与の 48 時間以上の遅れ、72 時間以上の発熱の持続、抗菌薬投与開始 2 週間での CRP 3mg/dL 以上の 3 つが宿主側の独立予測因子であったのに対して、MRSA 菌血症における播種性感染の予測因子及び、MRSA の病原因子解析を実施することにより、MSSA 菌血症と MRSA 菌血症の病態、予後の違いを明らかにできることが期待される。

2. 多剤耐性緑膿菌に対するブレイクポイント・

チェッカーボード・プレート法による抗菌薬併用療法の検討

多剤耐性緑膿菌検出例の多くは保菌例であるが、発症した場合は治療に難渋し、抗菌薬併用療法が行われる。今回の検討で、アミカシン+アズトレオナムが良好な併用効果を示し、実際の多剤耐性緑膿菌による敗血症例の治療に有用であった。緑膿菌の薬剤感受性は医療機関により異なり、local factorを考慮した治療の重要性が指摘されている。更に症例数を増やして検討するとともに、各施設での検討が必要と思われる。

3. SGLT2 阻害薬と尿路感染症の有病率との関連について

糖尿病は尿路感染症の危険因子であることが知られ、1) 尿路上皮への細菌の接着増加、2) 好中球機能の低下、3) 神経因性膀胱、4) 尿糖の存在などがその理由として成書に記載されている。メタ解析によって SGLT2 阻害薬投与群で尿路感染症の増加が示されているが、尿路感染症の1) 診断基準、2) 分類、3) 危険因子の少なくとも3点において定義が曖昧であるという問題があり、論文で報告される結果の解釈にも注意を向ける重要な研究である。

4. 活動性トキソプラズマ症診断に向けたダイテスト改良の試み

活動期トキソプラズマ症の血清学的診断法であるダイテストを立ち上げ、さらに検査法の改良を行った。検査に用いるトキソプラズマ虫体の安定した培養法を習得し、さらに検査に試料として必要なアクセサリーファクター（健康人血清）について日本赤十字社からの購入を実施した。さらに GFP 発現トキソプラズマを用いた改良ダイテストを開発し、臨床検体、野生動物検体の疫学的調査を行った。これらの報告は現在執筆中である。

5. 柏病院における GNR 菌血症に対する ICT ラウンドの効果

ICTが血液培養陽性患者に対してラウンドを行い、抗菌薬適正使用推進を目的とした介入の重要性が示され、血液培養陰性化の未確認などの問題点を抽出できた。耐性菌を考慮した迅速な介入および対応が望まれるとともに、ICTと主治医との連携が課題である。

6. 我が国の感染対策の状況

本学において手指衛生を強化した結果 MRSA の検出が減少した結果をうけて、全国の研修指定病院において感染対策の実施状況を調査したが、まだまだ感染対策が不十分な施設が多いことが明らかになった。このことは我が国における感染対策の向上

には病院間の連携が更に必要であることを示している。この結果は既に本学と関連施設における連携カンファレンスの実施に使われ、感染対策の向上に役立っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yanagihara K^{1,2)}, Kadota J^{1,3)}, Aoki N^{1,4)}, Matsumoto T¹⁾, Yoshida M¹⁾, Yagisawa M¹⁾, Oguri T¹⁾, Sato J¹⁾, Ogasawara K¹⁾, Wakamura T¹⁾, Sunakawa K¹⁾, Watanabe A¹⁾, Iwata S¹⁾, Kaku M¹⁾ (¹The Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy (JSC), Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) and Japanese Society for Clinical Microbiology (JSCM)), Hanaki H (Kitasato Inst), Ohsaki Y⁵⁾, Watari T⁵⁾, Toyoshima E⁵⁾ (⁵Asahikawa Med Univ), Takeuchi K⁶⁾, Shiokoshi M⁶⁾ (⁶Iwate Prefectural Central Hosp), Takeda H (Saiseikai Yamagata Saisei Hosp), Miki M⁷⁾, Kumagai T⁷⁾, Nakanowatari S⁷⁾ (⁷Japanese Red Cross Sendai Hosp), Takahashi H⁸⁾, Utagawa M⁸⁾ (⁸Saka General Hosp), Nishiya H⁹⁾, Kawakami S⁹⁾ (⁹Teikyo Univ), Kobayashi N¹⁰⁾, Takasaki J¹⁰⁾, Mezaki K¹⁰⁾, Konosaki H¹⁰⁾ (¹⁰Natl Ctr Global Health Med), Aoki Y¹¹⁾, Yamamoto Y¹¹⁾, Shoji M¹¹⁾ (¹¹Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Goto H¹²⁾, Saraya T¹²⁾, Kurai D¹²⁾, Okazaki M¹²⁾ (¹²Kyorin Univ), Niki Y¹³⁾, Yoshida K¹³⁾ (¹³Showa Univ), Kawana A¹⁴⁾, Saionji K¹⁴⁾, Fujikura Y¹⁴⁾ (¹⁴Natl Defence Med Ctr), Miyazawa N¹⁵⁾, Kudo M¹⁵⁾, Sato Y¹⁵⁾, Yamamoto M¹⁵⁾ (¹⁵Yokohama City Univ), Yoshida T¹⁶⁾, Nakamura M¹⁶⁾ (¹⁶Toyama Prefectural Central Hosp), Tsukada H¹⁷⁾, Imai Y¹⁷⁾, Tsukada A¹⁷⁾ (¹⁷Niigata City General Hosp), Kawasaki S⁴⁾, Honma Y⁴⁾ (⁴Shinrakuen Hosp), Yamamoto T¹⁸⁾, Ban N¹⁸⁾ (¹⁸Kasugai Municipal Hosp), Mikamo H¹⁹⁾, Sawamura H¹⁹⁾ (¹⁹Aich Med Univ), Miyara T²⁰⁾, Toda H²⁰⁾, Sato K²⁰⁾ (²⁰Kinki Univ), Nakamura T²¹⁾, Fujikawa Y²¹⁾, Mitsuno N²¹⁾ (²¹Osaka City General Hosp), Mikasa K²²⁾, Kasahara K²²⁾, Sano R²²⁾ (²²Nara Med Univ), Sugimoto K (Kobe Red Cross Hosp), Asari S²³⁾, Nishi I²³⁾, Toyokawa M²³⁾ (²³Osaka Univ), Miyashita N²⁴⁾, Koguchi Y²⁴⁾ (²⁴Kawasaki Med Sch), Kusano N²⁵⁾, Mihara E²⁵⁾ (²⁵Okayama Univ), Kuwabara M²⁶⁾, Watanabe Y²⁶⁾ (²⁶Hiroshima Prefectural Hosp), Kawasaki Y²⁷⁾, Takeda K²⁷⁾, Tokuyasu H²⁷⁾, Masui K²⁷⁾ (²⁷Matsue Red Cross Hosp), Negayama K (Kagawa Univ), Hiramatsu K³⁾ (³Oita Univ), Aoki Y²⁸⁾, Fukuoka M²⁸⁾, Magarifuchi H²⁸⁾, Nagasawa Z²⁸⁾ (²⁸Saga Univ), Suga M²⁹⁾, Muranaka H²⁹⁾ (²⁹Saiseikai Kumamo-

to Hosp), Morinaga Y²⁾ (²Nagasaki Univ), Honda J (St. Mary's Hosp), Fujita M (Fukuika Univ). Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2015; 21(6): 410-20.

2) Matsumoto K¹⁾, Kitaoka M¹⁾, Kuroda Y¹⁾, Ikawa K²⁾, Morikawa N²⁾ (²Hiroshima Univ), Sasaki J¹⁾, Iketani O¹⁾, Iwata S¹⁾, Horino T, Hori S, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). Pharmacokinetics and skin-tissue penetration of daptomycin in rats. Clin Pharmacol 2015; 7: 79-82.

3) Horino T, Sato F, Kato T, Hosaka Y, Shimizu A, Kawano S, Hoshina T, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S. Associations of HIV testing and late diagnosis at a Japanese university hospital. Clinics (Sao Paulo) 2016; 71(2): 73-7.

4) Kawano S, Matsumoto K¹⁾, Hara R¹⁾, Kuroda Y¹⁾, Ikawa K²⁾, Morikawa N²⁾ (²Hiroshima Univ), Horino T, Hori S, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. J Infect Chemother 2015; 21(6): 476-83.

II. 総 説

1) 堀野哲也. 【臨床で注意すべき感染症治療薬の相互作用とメカニズム】系統別に見た感染症治療薬の相互作用 キノロン系抗菌薬における相互作用. 化療の領域 2015; 31(10): 2011-9.

III. 学会発表

1) 吉田正樹. (シンポジウム: 特殊病態下における抗菌薬の用量設定) 肝機能障害時の抗菌薬投与. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 札幌, 10月.

2) 堀野哲也. (シンポジウム: 糖尿病と尿路感染症) SGLT2 阻害薬における尿路感染症-overview-. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 札幌, 10月.

3) 吉川晃司, 斎藤義弘, 児島 章, 清田 浩, 堀 誠治. (ポスター: ウイルス感染症4) 小児ウイルス感染症(麻疹, 風疹, 流行性耳下腺炎, 水痘)成人例に関する検討. 第89回日本感染症学会学術講演会. 京都, 4月.

4) 吉川晃司, 安 藤隆, 坂本和美, 清田 浩, 堀 誠治. 当院で検出された多剤耐性緑膿菌に対するプレイ

クポイント・チェッカーボード・プレート法による抗菌薬の併用効果の検討. 第63回日本化学療法学会総会. 東京, 6月.

5) 千葉明生, 杉本真也, 佐藤文哉, 堀 誠治, 水之江義充. (セッション7: バイオフィルム) 迅速な非侵襲的バイオフィルム ECM 抽出法の開発. 第98回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.

6) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. (Microbial stress networks and cross talk with higher organisms) A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. Microbial Stress: from Molecules to Systems. Sitges, Nov.

IV. 著 書

1) 吉田正樹. 抗菌薬, 抗結核・ハンセン病治療薬, 抗真菌薬, 抗寄生虫薬. 星 恵子(聖マリアンナ医科大学, 昭和薬科大) 責任編集. ポケット版臨床医薬品集 2015. 東京: 薬事日報社, 2015. p.57-142, 169-91.