

和大), 田中信治 (広島大), 斎藤 豊 (国立がん研究センター中央病院) 編. 新しい診断基準・分類に基づいたNBI/BLI/LCI内視鏡アトラス: Advanced Diagnostic Endoscopy. 東京: 日本メディカルセンター, 2016. p.172-5.

- 2) 炭山和毅. 序章: IEEの臓器別活用法と分類 1. 画像強調観察(IEE)とは? 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.10-2.
- 3) 土橋 昭, 郷田憲一. 第1章: 食道のIEE観察 1. ここがポイント! 咽頭~食道の観察の仕方 ①病変発見まで. 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.34-40.
- 4) 樺 俊介, 炭山和毅. 第2章: 胃のIEE観察 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別と範囲診断 ②症例 Case 5. 隆起(胃底腺型胃癌). 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.131-6.
- 5) 川原洋輔, 加藤正之. 第2章: 胃のIEE観察 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別と範囲診断 ②症例 Case 10. 2型・3型進行胃癌と胃潰瘍の鑑別. 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.157-62.

## 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
准教授: 堀野 哲也	HIV感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
講 師: 竹田 宏	感染症, 呼吸器感染症, 院内感染対策
講 師: 吉川 晃司	感染症, 院内感染対策
講 師: 中澤 靖	院内感染対策

### 教育・研究概要

#### I. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)菌血症例に関する検討

1. 葛飾医療センターで2015年度にMRSA菌血症と診断された32例を対象に臨床的検討を行った。症例の年齢中央値は74歳で, 感染巣はカテーテル関連血流感染が最も多く59.4%であった。2013年以降, MRSA菌血症例数が減少し, MRSA菌血症への感染対策チーム(ICT: Infection Control Team)介入率の上昇が認められたが, ICT介入例でも治療開始後の血液培養未施行例がみられた。vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC) 使用例は全例で治療薬物モニタリング(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)が実施されていたが, 初回血中濃度が目標値より低い例がVCM, TEICともに多くみられた。VCMでは初期設定の再検討が, TEICでは高用量のローディングが必要と思われた。daptomycin (DAP), linezolid (LZD) 使用例は初期治療薬を長期使用後に変更した例が多く, 重症例, 血液培養持続陽性例ではDAPを, VCM無効の肺炎例ではLZDを早期から考慮する必要があると考えられた。

2. 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。以前に我々はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(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 3mg/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, 附属病院で発症したMRSA菌血症例における播種性感染の予測因子を解析し, 分離されたMRSA検体に対する病原遺伝子解析を実

施している。

## II. インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) とカルシウム非含有リン吸着剤との相互作用について

抗 HIV 薬の一つである INSTI はカルシウムなどの多価陽イオンと同時に服用するとキレートを形成して吸収が低下するが、カルシウム非含有リン吸着剤との相互作用は不明であり、検討した。附属病院感染制御部に通院中の HIV 感染者で INSTI を服用し、さらに慢性腎臓病に対してカルシウム非含有リン吸着剤を服用している患者 2 人を対象とした。INSTI とカルシウム非含有リン吸着剤を同時に服用し、0, 1.5, 3, 6, 9 時間後の INSTI の血中濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。ラルテグラビルと炭酸ランタンを服用している患者でラルテグラビルの最高血中濃度に達する時間の延長がみられたが、明らかな血中濃度低下は認められなかった。今回の検討では明らかな相互作用は認められなかったが、今後さらに症例数を増やし検討する必要がある。

## III. トキソプラズマ感染症の新たな診断法の開発及び疫学調査

### 1. 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

*Toxoplasma gondii* は原虫の 1 種であり、全人口の約 30% が感染しているとされるため、最も感染戦略が成功した寄生虫であると言える。大部分の健康人においてトキソプラズマ症は無症候、または軽症で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が形成され、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。ただし 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が脳炎や肺炎の原因となり、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。こうした再燃の病態評価や感染時期を推測する検査法は、保険診療で実施される抗体検査では不十分であることが多い。

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 (LD50 とする)、被検血清の最高希釈倍率をもって抗体価とする。LD50 が 16 倍希釈以上となる場合、感染ありと判定する。ただし、ダイテストの判定は評価者のスキルに依存するところが大きく、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、緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein: 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。マイクロミニピッグを用いた感染実験から得た感染急性期血液と、未感染血液を比較した改良型ダイテスト (Toxoplasma Killing Observation test: TOKIO test) 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。

### 2. HIV 感染者におけるトキソプラズマ罹患率と、そのリスク評価

HIV 感染者では CD4 陽性リンパ球の減少に伴い、AIDS を発症する。AIDS 指標疾患の一つにトキソプラズマ脳炎があり、トキソプラズマ感染者ではそのリスクが増加する。大部分の症例では、過去に感染し中枢神経に潜伏していたブラディゾイトが、宿主の免疫低下に伴い再活性化することで発症することが知られている。しかし、日本の HIV 感染者におけるトキソプラズマ罹患率に対する十分な評価はなく、そのリスク因子も明らかではない。我々は附属病院外来に通院する 400 人の HIV 感染者から同意を得て、トキソプラズマ感染に関する血清学的な評価を実施した。結果、抗トキソプラズマ IgG 抗体保有者は 33 例確認され (8.3%)、いずれも Sabin-Feldman Dye Test が陽性であった。得られた抗体保有率は、過去に妊婦を対象に行われた調査と同等の結果であり、HIV 感染との相関関係は認められなかった。また本研究の参加者に実施したアンケート調査から、食習慣よりも猫の飼育歴との相関関係が認められ、リスク因子であると考えられた。

## IV. 院内感染対策

### 1. 黄色ブドウ球菌に対するクロルヘキシジンおよびオラネキシジンの消毒効果

近年、CDC のガイドラインなどを参考にして、我が国でも手術術野や血管内留置カテーテル挿入部などの皮膚消毒において Chlorhexidine gluconate (CHG) が多用されるようになってきた。一方、CHG と同じビグアナイド系殺菌消毒薬である

Olanexidine gluconate (OLN) が最近上市され、手術術野を中心に使用されるようになった。院内感染対策の一助とするため、血液ならびに創部培養から検出された黄色ブドウ球菌に対する CHG および OLN の最小発育阻止濃度を測定した。OLN は CHG に比し臨床分離黄色ブドウ球菌株に対して高い消毒効果を示した。OLN は現在アルコール添加無しで実臨床に供されているが、臨床的效果も更に確認されることで、アルコールアレルギーや手術室での引火事故の解決策となり得る消毒薬としても期待される。

## 2. 紫外線 (UVC) 照射器による手術室環境消毒

手術室は高度な医療機器が多く配置され清掃が難しく、環境の汚染が危惧される部署である。近年欧米にて *C. difficile* や耐性菌等の環境を介した感染を防止するため、紫外線照射や過酸化水素噴霧による環境消毒 (No touch disinfection method: NTD) が用いられるようになってきた。NTD の有効性を明らかにするため、手術室にて紫外線照射器 UVDI-360 (UVDI 社) による環境消毒を実施した。照射前陽性になった部位の 76% で照射後の培養が陰性化した。NTD によって環境表面に定着した細菌が減少または消失することが確認された。

## 「点検・評価」

1. 院内感染対策の推進により MRSA 菌血症例が減少した。ICT は病態に応じた抗 MRSA 薬の選択、及び適切な投与量を推奨し、治療開始後も積極的に介入していく必要がある。附属病院は MRSA 菌血症例が少ないため、今後も症例を蓄積し、分離検体からの病原遺伝子解析を継続していく。

2. HIV 感染症は抗 HIV 薬の進歩によってコントロール可能な慢性感染症の一つとなり、慢性腎臓病などの慢性疾患の合併が近年問題となっている。そのため、本研究で対象としたインテグラーゼ阻害剤とカルシウム非含有リン吸着剤を併用する患者は今後増加すると考えられる。今後さらに症例数を増やし、これらの薬剤の相互作用を明らかにしていく。

3. エントリーした HIV 感染者 400 人を対象に、トキソプラズマ罹患率とそのリスクについて解析を行っている。また、トキソプラズマ症の血清学的診断法である Sabin-Feldman Dye Test (SFDT) を用いて検体の評価を行い、その妥当性を検討した。さらに SFDT の改良を目的に、遺伝子組換え原虫を用いた新規検査方法の開発を実施した。また、SFDT 検査試料として必要なアクセサリーファク

ター (健常人血清) の安定した供給源として、日本赤十字社と契約を結び、十分量の検体が確保可能となった。以上の結果を基に幾つかの公的研究費を獲得できたため、今後も研究を発展、継続させていく予定である。

4. OLN 使用及び NTD 導入による細菌学的効果は確認された。それが臨床的に医療関連感染 (SSI) と関連性があるかは、今後の研究課題である。また、多施設で分離された株を元に更なる研究が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nakaharai K, Sakamoto Y<sup>1)</sup>, Yaita K (Kurume Univ), Yoshimura Y<sup>1)</sup>, Igarashi S (Yokohama Brain Spine Ctr) and Tachikawa N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yokohama Municipal Citizen's Hosp). Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a retrospective cohort study adjusted for the propensity score. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(8): 1003-11.
- 2) Matsumoto K<sup>1)</sup>, Kurihara Y<sup>1)</sup>, Kuroda Y<sup>1)</sup>, Hori S, Kizu J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Pharmacokinetics and brain penetration of carbapenems in mice. *J Infect Chemother* 2016; 22(5): 346-9
- 3) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. 活動期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. *Clin Parasitol* 2016; 27(1): 105-8.

### II. 総 説

- 1) 堀野哲也. 【「糖尿病と尿路感染症」について】SGLT2 阻害薬における尿路感染症 overview. *日化療会誌* 2016; 64(5): 719-25.
- 2) 堀野哲也. 【注射用抗菌薬の最新トレンド】昨今関心の高い領域における注射用抗菌薬の使い方 腎臓内科領域 糖尿病患者を中心に. *感染と抗菌薬* 2016; 19(4): 317-22.
- 3) 堀野哲也. 【肺炎球菌感染症の今日的话题】肺炎球菌感染症に対する抗菌薬療法. *臨と微生物* 2016; 43(4): 329-34.
- 4) 堀野哲也. 【もう慌てない! 重症尿路性器感染症のマネジメント】尿から ESBL 産生菌・MRSA・MDRP が分離されたらどのように対応するか? *臨泌* 2016; 70(8): 598-604.
- 5) 保科斉生, 嘉糠洋陸. 【古くて新しい日和見感染症】原虫感染症 クリプトスポリジウム症. *臨と微生物* 2017; 44(1): 83-8.

## Ⅲ. 学会発表

- 1) 堀野哲也. (シンポジウム 12: 抗菌薬の適正使用) 抗菌薬の適正使用医療機関相互ネットワークにおける課題. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 2) Hoshina T, Yamaji K, Hori S, Kanuka H. Human tapeworms: Characterisation of Diphyllbothriasis and Taeniasis in Tokyo, Japan 2011-2015. ASTMH (American Society of Tropical Medicine and Hygiene) 65th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 3) 保科斉生, 小林大晃, 宮島真希子, 李 広烈, 中拂一彦, 千葉明生, 清水昭宏, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. (口頭) 当院で 5 年間に経験した条虫症のまとめ. 第 90 回日本感染症学会学術総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 4) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. (口頭) 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. 第 85 回寄生虫学会大会. 宮崎, 3 月.
- 5) 吉川晃司, 坂本和美, 出雲正治, 長谷部恵子, 清田浩, 堀 誠治. (ポスター) 当院における MRSA 菌血症例の発生動向と臨床的特徴, 治療状況. 第 64 回日本化学療法学会総会. 神戸, 6 月. [日化療会誌 2016; 64(Suppl.A): 228]
- 6) 吉川晃司, 坂本和美, 清田 浩, 堀 誠治. (口頭) 当院における最近 5 年間の MRSA 菌血症例に関する検討. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 新潟, 10 月. [感染症誌 2017; 91(1): 77]
- 7) 吉川晃司, 清田 浩. (口頭) 経過中 RPR が陰性を示した扁桃梅毒, 梅毒性頸部リンパ節炎の症例. 日本性感染症学会第 29 回学術集会. 岡山, 12 月. [日性感染症会誌 2016; 27(2): 270]
- 8) 中澤 靖. (シンポジウム 21: はじめての Team-STEPPS) なぜ TeamSTEPPS を導入するのか-高信頼性組織の考え方. 第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2 月.
- 9) Nakazawa Y, Mishima Y. The effect that applied TeamSTEPPS to an infection control program in a Japanese university hospital. 2016 TeamSTEPPS National Conference. Washington, D.C., June.
- 10) 中澤 靖. (Young Investigator レクチャー 6) 病院における耐性菌マネージメント-高信頼性組織を目指した取り組み. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 11) 中澤 靖. (シンポジウム: 医療安全と感染対策) 感染対策. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.

## Ⅴ. その他

- 1) 天野方一<sup>1)</sup>, 小林政司<sup>1)</sup>, 保科斉生, 岡田秀雄<sup>1)</sup>, 長谷川俊男<sup>1)</sup>, 川口良人<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>神奈川県立汐見台病院), 横尾 隆. *Salmonella enterica ssp.arizonae* 菌血症に腸腰筋膿瘍および胸椎椎間板炎を合併した 78 歳女性の 1 例. 日内会誌 2017; 106(1): 84-9.