

カルレビュー社, p.230-7.

V. その他

- 1) Suzuki K, Saito T, Arakawa Y, Mitsuishi T, Shimada T, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Ikegami M, Yano S. Concurrent immunoglobulin G-lambda type multiple myeloma and mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma: a case report. J Infect Chemother 2020; 26(1): 115-8.

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
教 授：吉田 正樹	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
教 授：塚田 弘樹	HIV 感染症, 呼吸器感染症, 抗菌化学療法
准教授：吉川 晃司	感染症診療, 院内感染対策
准教授：中澤 靖	院内感染対策
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

教育・研究概要

I. 医療用豚鞭虫卵 (TSO) 製剤の日本人における安全性・認容性について：単施設二重盲ランダム化比較試験

TSO 製剤は免疫調整能を有する薬剤であるという報告が散見されるが、これらの報告はヨーロッパ人やアメリカ人を対象とした研究であり、アジア人を対象とした研究はほとんどない。そのため、日本人を対象に TSO 製剤内服の安全性、認容性について検討した。健康な成人日本人男性 12 人を対象として、内服する TSO 製剤の容量別に 1,000 個, 2,500 個, 7,500 個の 3 群に層別化した。被験者は TSO 製剤またはプラセボを内服し、内服後 56 日間にわたり追跡した。TSO 製剤内服後の自覚症状の程度と頻度について、アンケート調査の結果を解析した。プラセボ群の 2 例は経過中に自覚症状の変化を認めなかったが、1 例は内服 7 日後に軽度の下痢症状を訴えた。TSO 製剤内服群の 9 人のうち 5 人は消化器症状などの自覚症状は一切認められなかった。TSO 7500 群の 1 人は介入前より 1 日 2～3 回の慢性的な下痢症状を認めており、TSO 製剤内服後もその頻度に変化はなかった。腹痛と腹部膨満感は下痢症が出現した症例に随伴して報告される傾向にあった。有害事象と考えられる症状を呈したのは各群に 1 人ずつ、計 3 人存在した。TSO 製剤を内服したいずれの群においても重篤な有害事象は認められず、TSO 製剤は日本人においても比較的安全に投与できると考えられる。ただし、軽度から中等度の腹部症状や血液検査で好酸球上昇を認めた症例もあり、投与後は適切に経過を観察する必要があると考えられる。

II. HIV 感染者におけるトキソプラズマ抗体保有率と関連因子について

Toxoplasma gondii によるトキソプラズマ脳症はエイズ指標疾患の一つとして重要な疾患であり、HIV 感染に伴う免疫能低下は本疾患の危険因子である。本研究では本邦の HIV 感染者におけるトキソプラズマ抗体の保有率とトキソプラズマ感染の関連因子を明らかにするために、2015 年から 2017 年に附属病院感染症科通院中の HIV 感染者を対象として調査した。対象となった 399 症例中 33 症例 (8.27%) でトキソプラズマ IgG 抗体陽性を認め、すべての IgG 抗体陽性検体で Sabin-Feldman 色素試験も陽性であった。トキソプラズマ IgG 抗体の陽性率は年齢とともに上昇を認めたが、調理不十分な食肉の摂取やネコの保有には関連を認めなかった。一方、北海道在住歴のある症例ではトキソプラズマ IgG 抗体陽性率が有意に高いことが認められた。HIV 感染者で調査したトキソプラズマ IgG 抗体の保有率は本邦における非 HIV 感染者での保有率と同等であることが明らかとなった。

III. HIV 感染者における腸管感染症

HIV 感染症はその臨床経過によって、急性感染期、無症候期、AIDS 発症期に分類されるが、いずれの時期においても HIV 感染症自身、あるいは他の病原体の感染などの様々な原因で下痢を発症する。HIV に曝露後 1～6 週間の潜伏期間を経て呈する急性期症状の中では発熱が最も多く、次いで、リンパ節腫脹や咽頭痛、発疹などが続くため、急性 HIV 感染症の鑑別疾患には伝染性単核球症やインフルエンザ、麻疹や風疹などが含まれるが、下痢も急性期症状のひとつとしてあげられ、約 30% の患者で認められる。HIV 感染の急性期に下痢が出現する機序として、HIV 感染に腸管免疫における免疫能の低下および腸内環境の変化が考えられているが、その他の病原体の感染により腸管感染症を発症し、HIV 感染症と診断されることもある。そのため、HIV 感染症で附属病院に通院歴の患者 788 症例を対象として HIV 感染症と診断された契機について調査した。HIV 感染症と診断された契機が不明であった症例を除く 667 症例のうち、30 症例が腸管感染症を契機に HIV 感染症と診断され、最も多いのはアメーバ赤痢 11 症例で、次いで CMV 腸炎 5 症例、クリプトスポリジウム症、サルモネラ菌血症、ジアルジア症、カンピロバクター腸炎がそれぞれ 1 症例であった。10 症例は下痢あるいは血便により受診し、HIV 感染症と診断されたが、下痢や血便

の原因は不明であった。HIV 感染症の診療においては消化器症状や腸管感染症に注意すべきであり、また、腸管感染症を診断した際には、HIV 感染症も鑑別疾患のひとつに挙げるべきである。

【点検・評価】

1. 炎症性腸疾患は多くの国で見られる疾患であり、特に先進国での患者数増加が認められている。炎症性腸疾患に対する治療はステロイドや免疫抑制剤などが使用されているが、免疫能低下に伴う易感染性が問題となる。TSO 製剤の投与は、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患において、免疫調整薬として機能し、有効性が報告されている。一方、アジアからの報告はなく、欧州や米国と比較して結核の報告数の多いアジアでの有効性が示されることが期待される。しかし、有効性の検証の前に安全性を確認する必要がある。本研究で示された安全性の評価は、TSO 製剤の臨床研究が行われるうえで基盤となる重要な研究である。今後、本研究を参考とし TSO 製剤を用いた臨床研究および治療への発展が期待される。

2. トキソプラズマ脳症はエイズ指標疾患のひとつであり、予後不良な疾患である。免疫能正常者がトキソプラズマに感染すると、発熱やリンパ節腫脹を呈することもあるものの重篤化することはなく、多くの症例で自然軽快する疾患である。しかし原虫は体内に残存するため、HIV 感染により免疫能が低下することでトキソプラズマ脳症を発症する。そのため、HIV 感染者でのトキソプラズマ IgG 抗体の保有率を明らかにした本研究は、トキソプラズマ脳症の発症を予測するうえで非常に重要なデータである。また、北海道在住歴がトキソプラズマ IgG 抗体の保有率の上昇に関連していることから、前年度に発表したエゾジカでのトキソプラズマ感染率が高いことと合わせて、地域性や食材の慣習が重要であることを示しており、非常に興味深い研究結果である。

3. 2018 年の HIV 感染症の新規報告数は 1,317 件と 2013 年から徐々に減少傾向にあるが、このうち後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 患者 377 件であり、依然として免疫能低下後に診断される感染者は少なくない。HIV 感染の急性期では腸管、特に空腸の粘膜固有層に存在する CD4 数が感染早期に著明に減少することが報告され、他にも絨毛の鈍化、陰窩過形成、腸管上皮細胞のアポトーシスに伴う上皮バリア傷害、ディフェンシンの減少、病原体のトランスロ

ケーション、透過性の亢進によって、下痢の原因となると考えられている。また、HIV感染者では腸管内細菌叢の多様性が減少するとともに、Microbial dysbiosis がみられることも報告されており、今回の研究はHIV感染症の診断の契機に焦点を当てているが、今後、治療後も含めた慢性期におけるHIV感染症における腸管感染症やdysbiosisについての研究へさらに発展することが期待される。

本年度の研究は疫学的な見地から行われた研究と薬剤の安全性を調査した研究であるが、いずれも病原性、診断、治療に発展する可能性があり、今後、本年度の研究をより掘り下げて新たなエビデンスを構築することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Hoshina T](#), [Horino T](#), [Saiki E](#), [Aonuma H](#), [Sawaki K](#), [Miyajima M](#), [Lee K](#), [Nakaharai K](#), [Shimizu A](#), [Hosaka Y](#), [Kato T](#), [Sato F](#), [Nakazawa Y](#), [Yoshikawa K](#), [Yoshida M](#), [Hori S](#), [Kanuka H](#). Seroprevalence and associated factors of *Toxoplasma gondii* among HIV-infected patients in Tokyo: a cross sectional study. *J Infect Chemother* 2020; 26(1): 33-7.
- 2) 保科斉生, 櫻井達也, [石渡賢治](#), [堀 誠治](#), [嘉糠洋陸](#). 医療用豚鞭虫卵製剤の日本人における安全性・認容性について 単施設二重盲検ランダム化比較試験. *Clin Parasitol* 2019; 30(1): 107-12.
- 3) 澤木賢司, 佐々木裕明, 堀内弘司, 宮田順之, 藤代夏純, 小菅葉子, 北尾 泉, 松本裕子, 吉村幸浩, 立川夏夫. 細菌検査室実習で腸管出血性大腸菌 (EHEC) による感染を起こした2例の検討. *感染症誌* 2019; 93(5): 655-8.
- 4) [Kuroda Y](#), [Taguchi K](#), [Enoki Y](#), [Matsumoto K](#), [Hori S](#), [Kizu J](#). Age-associated theophylline metabolic activity corresponds to the ratio of 1,3-dimethyluric acid to theophylline in mice. *Biol Pharm Bull* 2019; 42(8): 1423-7.
- 5) [Saida Y](#), [Watanabe S](#), [Abe T](#), [Shoji S](#), [Nozaki K](#), [Ichikawa K](#), [Kondo R](#), [Koyama K](#), [Miura S](#), [Tanaka H](#), [Okajima M](#), [Terada M](#), [Ishida T](#), [Tsukada H](#), [Makino M](#), [Iwashima A](#), [Sato K](#), [Matsumoto N](#), [Yoshizawa H](#), [Kikuchi T](#). Efficacy of EGFR-TKIs with or without upfront brain radiotherapy for EGFR-mutant NSCLC patients with central nervous system metastases. *Thorac Cancer* 2019; 10(11): 2106-16.
- 6) [Yanagihara K](#), [Matsumoto T](#), [Aoki N](#), [Sato J](#), [Wakamura T](#), [Kiyota H](#), [Tateda K](#), [Hanaki H](#), [Ohsaki Y](#), [Fujiuchi S](#), [Takahashi M](#), [Akiba Y](#), [Masunaga S](#), [Takeuchi K](#), [Takeda H](#), [Miki M](#), [Kumagai T](#), [Takahashi H](#), [Utagawa M](#), [Nishiya H](#), [Kawakami S](#), [Ishigaki S](#), [Kobayashi N](#), [Takasaki J](#), [Mezaki K](#), [Iwata S](#), [Kato Y](#), [Inose R](#), [Niki Y](#), [Kawana A](#), [Fujikura Y](#), [Kudo M](#), [Hirano T](#), [Yamamoto M](#), [Miyazawa N](#), [Tsukada H](#), [Aso S](#), [Yamamoto Y](#), [Inuma Y](#), [Mikamo H](#), [Yamagishi Y](#), [Nakamura A](#), [Ohashi M](#), [Kawabata A](#), [Sugaki Y](#), [Seki M](#), [Hamaguchi S](#), [Toyokawa M](#), [Kakeya H](#), [Fujikawa Y](#), [Mitsuno N](#), [Ukimura A](#), [Miyara T](#), [Hayasi M](#), [Mikasa K](#), [Kasahara K](#), [Koizumi A](#), [Korohashi N](#), [Matumoto T](#), [Yosimura Y](#), [Katanami Y](#), [Takesue Y](#), [Wada Y](#), [Sugimoto K](#), [Yamamoto T](#), [Kuwabara M](#), [Doi M](#), [Simizu S](#), [Tokuyasu H](#), [Hino S](#), [Negayama K](#), [Mukae H](#), [Kawanami T](#), [Yatera K](#), [Fujita M](#), [Kadota J](#), [Hiramatsu K](#), [Aoki Y](#), [Magarifuchi H](#), [Oho M](#), [Morinaga Y](#), [Suga M](#), [Muranaka H](#), [Fujita J](#), [Higa F](#), [Tateyama M](#). 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 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2019; 25(9): 657-68.
- 7) [Watanabe N](#), [Saito K](#), [Kiritani A](#), [Fujimoto S](#), [Yamanaka Y](#), [Fujisaki I](#), [Hosoda C](#), [Miyagawa H](#), [Seki Y](#), [Kinoshita A](#), [Takeda H](#), [Endo Y](#), [Kuwano K](#). A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient. *J Infect Chemother* 2020; 26(2): 274-8.
- 8) [Izumisawa T](#), [Kaneko T](#), [Soma M](#), [Imai M](#), [Wakui N](#), [Hasegawa H](#), [Horino T](#), [Takahashi N](#). Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy patients. *Biol Pharm Bull* 2019; 42(12): 2089-94.

II. 総 説

- 1) [Horino T](#), [Hori S](#). Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Chemother* 2020; 26(2): 162-9.
- 2) 中澤 靖, 美島路恵. 感染対策とコミュニケーション teamSTEPPSの活用. *環境感染誌* 2019; 34(3): 135-40.
- 3) 茂呂 寛, 塚田弘樹. 高齢者肺炎の治療と予防. *日化療会誌* 2019; 67(1): 1-12.
- 4) [堀 誠治](#). 【徹底比較! “よく似た2剤”の使い分け】抗真菌薬 ミカファンギン vs. リボソーマルアムホテリシンB. *薬事* 2019; 61(12): 2162-5.

- 5) 塚田弘樹. 【実践的感染症診療】主な感染症に対する治療の実際 呼吸器 COPD/気管支拡張症における感染症. Med Pract 2019; 36(臨増): 138-43.
- 6) 吉川晃司. 【消化管感染症のすべて】消化管感染症の病原体検索の基礎知識 遺伝子検査も含めて. 消内視鏡 2019; 31(増刊): 10-7.
- 7) 中澤 靖. 【細菌感染に立ち向かうー抗菌薬使用の新常識】感染症予防マニュアル 細菌により生じる院内感染と防止対策マニュアル. 耳鼻・頭頸外科 2019; 91(6): 432-6.
- 8) 堀野哲也. 【病棟で経験する発熱・炎症反応 抗菌薬は必要か? 抗菌薬は効いているか?】抗菌薬の効果判定 その抗菌薬は必要? 効いている? いつ終了する? 薬事 2019; 61(16): 3013-7.
- 9) 保科斉生, 吉田正樹. 【実践的感染症診療】主な感染症に対する治療の実際 原虫・寄生虫 条虫症. Med Pract 2019; 36(臨増): 303-7.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 吉田正樹. (特別講演 10) 外科医が知っておくべき感染症とその治療ー手術例も増加している HIV 感染症の現状ー. 第32回日本外科感染症学会総会学術集会. 岐阜, 11月.
- 2) 吉川晃司, 坂本和美, 出雲正治, 松澤真由子, 清田 浩, 堀 誠治. (口頭) 当院における梅毒抗体検査実施に関する検討. 第67回日本化学療法学会総会. 東京, 5月.
- 3) 吉川晃司. (ベーシックレクチャー 3) 積極的監視培養. 第67回日本化学療法学会総会. 東京, 5月.
- 4) 堀野哲也. (シンポジウム) 臨床で問題となる腸管感染症 HIV感染者における腸管感染症. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 5) 保科斉生. (ランチャイムセミナー) 豚鞭虫卵内服療法 日本人を対象にした安全性試験から見えたもの. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 6) 堀野哲也. (口頭) 各論: 菌血症の合併症と治療期間. 第51回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 東京, 6月.
- 7) 堀野哲也. (口頭) 事例検討. 第52回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 仙台, 10月.
- 8) 保科斉生. (口頭) 事例検討. 第52回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 仙台, 10月.
- 9) 宮島真希子. (口頭) 演題2: 当院での結核合併 HIV 感染症症例. 令和元年度第1回 HIV/AIDS 症例懇話会. 東京, 10月.
- 10) 澤木賢司. (口頭) 演題1: CD4 95/ μ L で抗 HIV 療法の開始後に *M.avium* の免疫再構築症候群を起こした1例. 令和元年度第1回 HIV/AIDS 症例懇話会. 東京, 10月.

Ⅳ. 著 書

- 1) 堀野哲也. 12. 感染症 §12-55. 伝染性単核球症. 猿田享男, 北村惣一郎監修. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2019. Web 掲載.

Ⅴ. その他

- 1) 吉川晃司, 八木道隆, 清田 浩. 当院で診療した梅毒症例の発生動向と診断状況に関する検討. 日性感染症会誌 2019; 30(1): 73-8.
- 2) 曹 聖鉉, 窪田健児, 井ノ上幸典, 木口貴雄, 樋口健史, 塚田弘樹, 廣瀬保夫. 胸痛で救急外来を受診した epipericardial fat necrosis の1例. 日救急医学会誌 2019; 30(10): 920-5.
- 3) 保科斉生, 吉村幸浩. 日本在住者におけるトキソプラズマ症の現状と予防法は? 免疫不全者, 妊婦は注意が必要. 調理不十分な食肉には注意. 医事新報 2019; 4975: 46-7.
- 4) 生駒直寛, 中澤 靖. 【周産期感染制御の最新情報】世界・日本の感染制御の現状と動向 手指衛生・機器消毒. 周産期医学 2019; 49(6): 805-8.
- 5) 井戸田一朗, 保科斉生. 国内の男性同性愛者における A 型肝炎の流行とその対策は? ゲイ・バイセクシュアル男性 (MSM) に対する A 型肝炎ワクチンの接種の徹底が重要. 医事新報 2019; 4980: 54.