

第49回福岡感染症懇話会

<https://doi.org/10.15017/20471>

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (12), pp.341-348, 2011-12-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

集 会 報 告

第 49 回 福岡感染症懇話会

日時：平成 22 年 12 月 6 日（月）

会場：ホテルセントラーザ博多 3 階「花筐の間」

はじめに

福岡大学医学部 泌尿器科 田中正利
九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科 下野信行

第 49 回福岡感染症懇話会は、平成 22 (2010) 年 12 月 6 日、ホテルセントラーザ博多 3 階「花筐の間」で ESBL 産生菌並びにインフルエンザをテーマに開催した。

平成 22 年は、多剤耐性アシネトバクター、ニューデリーメタロ β ラクタマーゼ (NDM-1) 産生菌といった高度薬剤耐性菌の出現が問題となった年であった。多剤耐性アシネトバクターは世界中、特にアジア各国では猛威を奮っている耐性菌である。NDM-1 産生菌もインドに始まり、イギリスをはじめとしたヨーロッパ各国、アメリカなどに拡大しつつある耐性菌である。これらの耐性菌に関しては、われわれも常々、世界の動向にも注意していく必要があると感じた年であった。これらの高度薬剤耐性菌には及ばないが、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌は、ペニシリン系、セファロスポリン系に耐性を示す菌である。最近、ESBL 産生菌は、増加の一途をたどり、医療機関のみならず市中の感染においてもしばしば遭遇するようになってきた。そこで、一般演題のテーマとして、「各科領域における ESBL の現状」として、長崎洋司先生に「当院における ESBL 産生菌の検討」、村谷哲郎先生に「腸内細菌科の菌種における ESBL 産生菌の現状—尿路および膿検体中心に—」を御講演いただいた。

平成 21 年に起こった新型インフルエンザに対しては、その特徴も分かってきた。また同時に通常の季節性インフルエンザとしても定着しつつある。本邦におけるインフルエンザ診療は、できるだけ発症早期に診断し適切な治療を行うものであるが、世界各国と比べるとその治療成績には目をみはるものがあり、注目を集めた。このようなインフルエンザ治療の先進国である本邦において、さらに治療薬として、これまでのオセルタミビル、ザナミビルに加えて、点滴のペラミビルと吸入のラニナミビルが使用可能となり、治療の幅が広がった年でもあった。このような背景の中、特別講演としては、池松秀之先生に「インフルエンザ診療の展望」と題して御講演いただいた。

プログラム

学術情報提供

「イナビル吸入粉末剤 20mg」 第一三共株式会社

主題『各科領域における ESBL の現状』

I. 一般演題

座長 福岡大学医学部 呼吸器内科学 准教授 藤田 昌樹

1. 「当院における ESBL 産生菌の検討」

済生会福岡総合病院 長崎 洋司

2. 「腸内細菌科の菌種における ESBL 産生菌の現状—尿路および膿検体中心に—」

株式会社キューリン 検査部 部長 村谷 哲郎

II. 特別講演

座長 三萩野病院 顧問 澤江 義郎

「インフルエンザ診療の展望」

原土井病院 臨床研究部 部長 池松 秀之

|| 一般演題 ||

当院における ESBL 産生菌の検討

済生会福岡総合病院

長 崎 洋 司

はじめに

近年、アシネトバクターなどの多剤耐性菌が話題となっている。これらの菌が院内で伝播することは大問題である。しかし、もっと身近で医療関連感染症の大部分を占めている MRSA や ESBL への標準的な感染対策が出来ないようではあれば、多剤耐性菌などの対策は出来るはずもない。

ESBL 産生菌とは、本来ペニシリンしか分解できない β ラクタマーゼが突然変異によりセファロスポリンを広く分解できるよう変異したものである。問題となるのは ESBL をコードする耐性遺伝子はプラスミド上に存在しており、それ故に菌種内や菌種間で耐性伝播する可能性である。我々が ESBL 産生菌の分離状況を把握し、感染対策を行うことは重要と考える。

方 法

今回、当院において 2008 年 1 月から 2010 年 10 月までに入院患者から検出された ESBL 産生菌の年次別推移について検討した。また、2010 年 1 月から同年 10 月までの 10 ヶ月間 81 症例の臨床背景、菌種別、材料別、薬剤感受性などの検討を行った。なお、ESBL 産生菌の同定はシカベータテストを用いて行った。

結 果

臨床背景ではやや男性に多く、平均年齢は 74 歳であった。また、科別では内科が 54% と半分以上を占めていた (図 1)。分離状況は過去 2 年と比して増加傾向を示した。菌種別分離頻度は *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *Proteus mirabilis* の順であった (図 2)。材料別では尿が最も多く、次いで喀痰であった (図 3)。薬剤感受性は *E. coli* において、キノロン耐性は 8 割を超えていた。カルバペネム系抗菌薬は良い感性を保っていた (表 1)。

ESBL 産生菌検出のうち MRSA が同時に分離されている症例は 50% (40/81) であった。

男女比 48 : 33
平均年齢 74歳(25~97)
科別

内科	44
循環器	13
救急	7
外科	6
神経内科	4
整形外科	2
泌尿器科	2
脳外科	2
形成外科	1

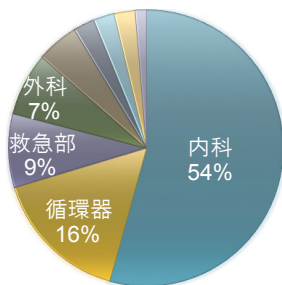


図 1

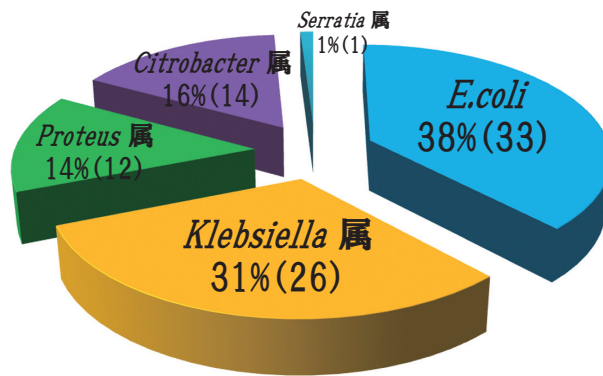


図 2

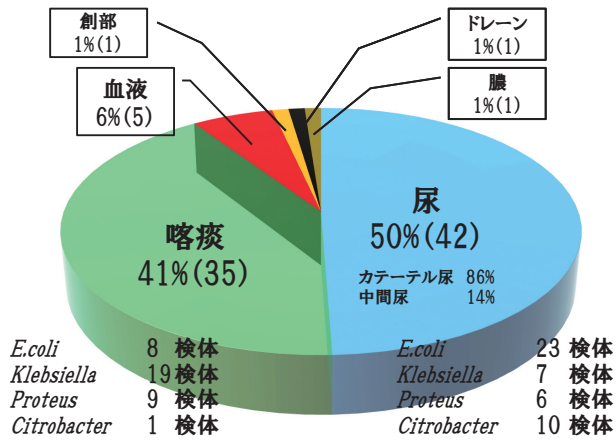


図3

表1

感性数 (率)

分離菌名	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Citrobacter</i>
抗菌薬名				
Cefotiam	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Cefmetazole	32(97)	24(92)	11(92)	6(43)
Cefotaxime	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ceftazidime	5(15)	4(15)	9(75)	1(7)
Cefpirome	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Imipenem	33(100)	26(100)	11(92)	14(100)
Amikacin	31(94)	24(92)	8(73)	9(64)
Levofloxacin	3(9)	15(58)	11(92)	2(14)
Fosfomycin	31(94)	5(19)	3(25)	11(79)

また、入院時の培養で ESBL 産生菌を確認できた 39 症例に関して、ほぼ全例で基礎疾患を有しており、特に脳血管障害 (25/39) の症例が多かった。さらに特定の療養施設での保菌者が多くみられた。A 療養施設では 25.6% (10/39)、B 療養施設では 18% (7/39) であった。

結 語

重症例での治療薬は今のところカルバペネム系抗菌薬が第一選択と考えられている。今後は他の治療薬の検討が必要である。ESBL 産生菌は感染対策と治療の面から非常に重要な耐性菌であり、今後の動向に十分注意する必要がある。さらに、施設によっては ESBL が水面下でアウトブレイクしている可能性があり、地域ぐるみの情報提供や感染対策が必要と考えられた。

腸内細菌科の菌種における ESBL 産生菌の現状

—尿路および膿検体中心に—

株式会社キューリン 検査部

村 谷 哲 郎

ESBL とは、主にプラスミド上に存在する外来性の β -lactamase であり、ペニシリンだけでなく第四世代を含むすべてのセファロスポリンおよびモノバクタムを分解可能な Class A または Class D に属する β -lactamase のことであると解釈できる。 β -lactamase 阻害剤クラバン酸は、主な ESBL を特異的に阻害するため、特別な設備や手法を用いなくとも、セファロスポリンとの併用試験を実施することにより検出が可能である。

北部九州・山口地区における ESBL 産生株は 1998 年にはいずれの菌種においても 1% 未満であったが、2002 年には大腸菌で 2.4% に達し、2008 年では大腸菌では 18%、肺炎桿菌 13.5%、*Proteus mirabilis* 30%、*Citrobacter koseri* 65% となり、現在では稀ではない耐性菌となった。外来患者での分離頻度も増加しており、入院時から保菌している場合が多いことを認識し、感染対策を行う必要がある。尿路より分離される株において ESBL 保有率が高い印象があるが、ESBL 保有率は尿路由来株と尿路以外分離株ではほぼ同等である。院内で同一クローンが伝播している例は多く、異なる病院であっても同一クローンが存在している。個々の病院だけでなく、地域での感染対策も必要であると考えられる。

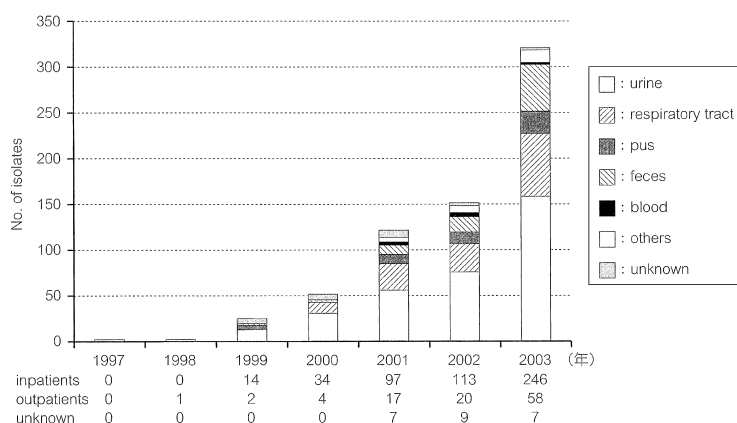


図1 北部九州・山口地区における ESBL 産生 *E. coli* の検査材料別分離数
ESBL 産生 *E. coli* の収集株数を検査材料別に示した。
ESBL：基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (筆者作成)

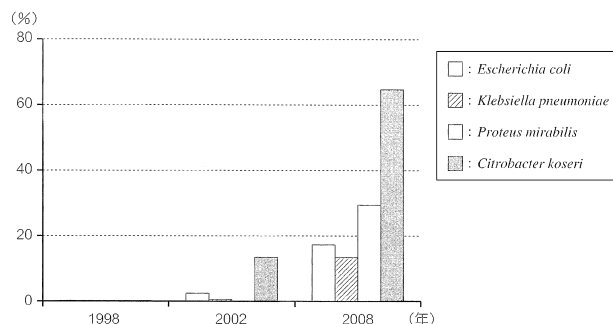


図2 北部九州・山口地区における ESBL 保有株の菌種別分離頻度
ESBL 保有株の菌種別分離頻度を示す。 (筆者作成)

|| 特別講演 ||

インフルエンザ診療の展望

原土井病院 臨床研究部

池 松 秀 之

新型インフルエンザ A(H1N1)pdm09 が世界中で流行し、多くの国で多数の死亡例が報告された。日本でも大きな被害が懸念されていた。感染者は日本ではおよそ 1500 万人程度と推定されている。今回の新型インフルエンザの臨床症状は従来の季節性インフルエンザと大きな違いはみられていない (図 1)¹⁾。また新型であるため重篤化する症例が多いのではないかと心配されていたが、入院に至る症例が例年と比較して著増することもなかった。ただ今回の新型インフルエンザの特徴として、患者の年齢分布が 10 歳台に多かったが、この理由については現時点ではわかっていない。

インフルエンザの診断に、臨床現場ではイムノクロマトグラフィーを原理としたインフルエンザウイルスの抗原を検出する迅速診断キットが用いられている。迅速診断キットは変異がほとんどみられないウイルスの核蛋白部位を抗原として認識するモノクローナル抗体を検出のための抗体として用いている。しかし、新型では部位において変異がみられる可能性があり、従来の季節性インフルエンザの診断キットが有用であるかが懸念されていたが、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の成績では、PCR 法で診断が確定された患者の 90% 近くが迅速診断キットで陽性を示し、診断キットの感度は性別、検体種類、年齢による大きな差はみられず、従来の季節性インフルエンザの迅速診断キットでも今回の新型インフルエンザの診断に問題はなかったと考えられた。迅速診断キットの問題点として発症早期にはウイルス量がまだ少ないことがあり陽性とならないことがある。今回の新型インフルエンザでも、発症から 18 時間以上経過した症例では感度は良好であるが、発症から 6 時間以内ではその感度が低くなっており季節性インフルエンザと同様に注意が必要である (図 2)。

日本では、以前より季節性インフルエンザに対して発症早期からオセルタミビル (タミフル) やザナミビル (リレンザ) による治療が広く行なわれていた。抗インフルエンザ薬が使用された患者では初回使用後から解熱までの平均時間は 30 時間から 35 時間程度である。オセルタミビルは B 型において解熱時間がやや延長しているがザナミビルではウイルスの型や亜型による解熱時間の有意な差はみられていない (図 3)²⁾。

今回の新型では、オセルタミビル、ザナミビルともに治療開始から解熱までの時間の平均は 30 時間程度であり臨床的に非常に有効であったと考えられる。日本でも多くの患者が報告されたが、死亡率は他の国々に比較して著しく低かった。インフルエンザ迅速診断キットによる早期からの正確な診断と、その診断に基づく抗インフルエンザ薬による早期からの治療がこの著しく低い死亡率に貢献したのと考えられる。

抗インフルエンザ薬による治療の普及が耐性ウイルスの出現を誘導するのではないかと懸念されていた。オセルタミビルによる治療を受けたオセルタミビルに対する感受性の指標である IC₅₀ を治療前後に分離されたウイルスで調べた成績では、治療後の IC₅₀ の上昇はみられず耐性ウイルスが出現することはなかった (図 4)³⁾。通常の治療において治療を受けた個体で耐性ウイルスが選択されて増殖が続くということは起こって稀な事であると思われる。一般的な治療での使用で耐性ウイルスが生じてそれが周囲に拡がることはないのではないかとと思われる。ザナミビルでは耐性ウイルスの報告はほとんどみられず、耐性ウイルスが出来にくいと考えられている。

2007 年 11 月頃から北欧を中心に AH1N1 ソ連型ウイルスの中にオセルタミビル耐性となるアミノ酸の H275Y 変異を持つウイルスが治療前の患者から高頻度に分離されることが報告された。日本でもこの

H275Y 変異ウイルスの頻度が、2008-2009 年流行期には分離されたウイルスで H1N1 ソ連型のほぼ 100% となった。投与前に分離されたウイルスにおいてオセルタミビルに対する IC₅₀値は著しく上昇していた³⁾。

臨床的にも、オセルタミビルの内服開始から解熱までの時間が 2008-2009 年流行期には著しく延長していた (図 5)⁴⁾。健康人ではこのオセルタミビル耐性ウイルスは大きな問題とはなっていないが、免疫不全例やハイリスク者では重大な問題となる可能性がある。新型インフルエンザにおいてオセルタミビル耐性ウイルスの出現が少数ながら報告されていることより、今後注意深いサーベイランスを継続することが重要と思われる。

抗インフルエンザ薬による早期の治療によりインフルエンザの予後は著しく改善されたと思われるが、それでも重症例はなくなった訳ではない。インフルエンザの重症化のメカニズムのなかで、インフルエンザウイルス感染によって誘発された過剰な免疫反応が予後を悪化させると考えられている。トリインフルエンザによる死亡例では過剰な免疫機序が関与していると推定されている。この対策としてマクロライド系薬剤が有用である可能性を示す知見が蓄積されつつある。我々も抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルが投与された症例においてクラリスロマイシンが併用された患者とセフェム系薬剤が併用された患者では、クラリスロマイシンが併用された患者において早期から咳の改善率が高いことを報告した (図 6)⁵⁾。マクロライド系薬剤における免疫調整作用について今後さらに研究が行なわれ、より有効な薬剤や治療法の開発が進められて行くと思われる。

インフルエンザの予防に関して現在有用なものとしてはワクチンが第一にあげられる。抗インフルエンザ薬による予防投与はその費用や耐性ウイルスの出現のリスクから現時点ではあまり勧められない。インフルエンザワクチンの効果はこれまで多数報告されている。しかし、その有効率が 70% をこえる報告は少なく、他のワクチンに比較して有効率が低いことは否めない。より効果の高いインフルエンザワクチンが求められている。新型インフルエンザの出現に際して、日本に新しいアジュバント添加ワクチンが輸入され使用された。このワクチンは従来のワクチンに較べ高い抗体価と抗体保有率を誘導した (表 1)⁶⁾。このアジュバント添加ワクチンについて今後さらに検討が進められることが期待される。

日本では非常に高いレベルのインフルエンザ診療が行われている。さらに新しい抗インフルエンザ薬も臨床の現場で使用可能となっている。インフルエンザ迅速診断キットとこれらの薬剤を上手に使いこなし、インフルエンザをコントロールすることが望まれている。

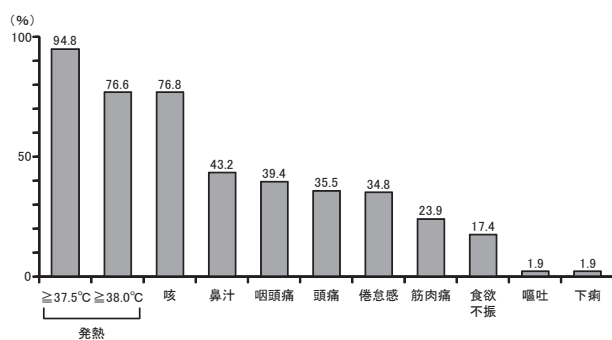


図 1 新型インフルエンザの臨床症状
(文献 1 より改変)

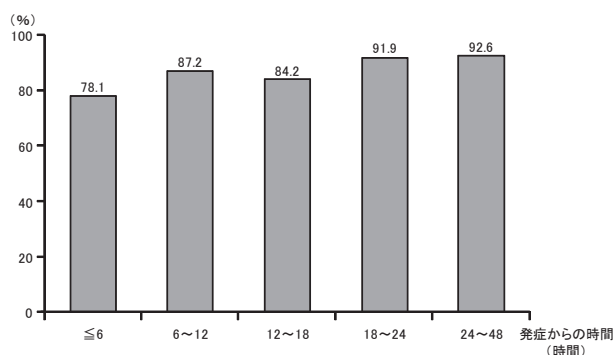


図 2 発症から検体採取までの時間ごとにみた診断キットの感度
(日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 2009-10 年
期データ)

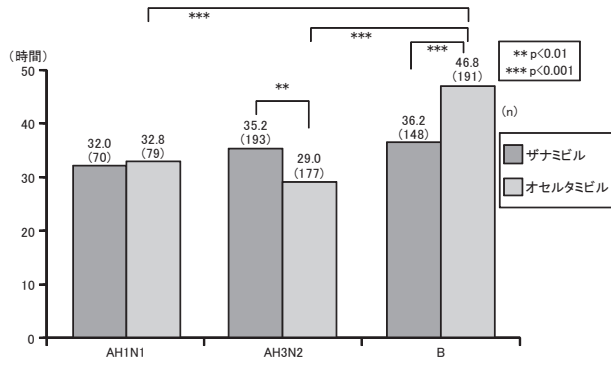


図3 ウイルスの亜型別の解熱時間 (文献2より改変)

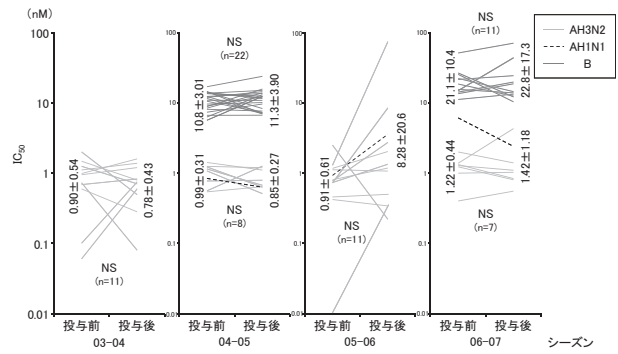


図4 過去4シーズンにおけるオセルタミビル投与前後のIC₅₀ (文献3より改変)

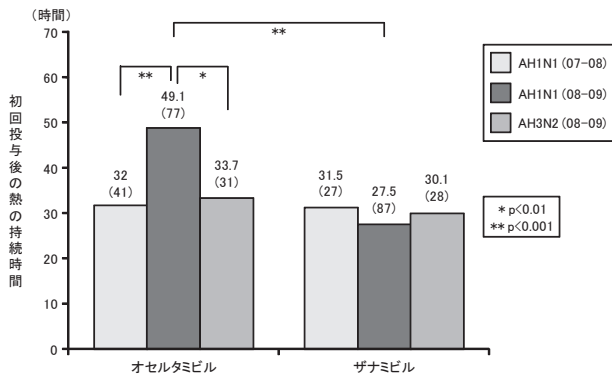


図5 2008-09 (2007-08) 年シーズンの亜型別解熱時間 (文献4より改変)

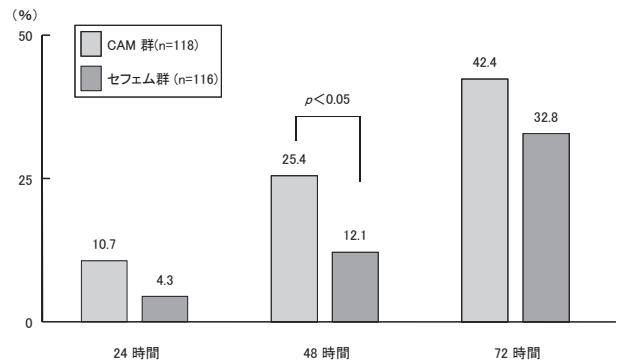


図6 抗菌薬内服からの経時的な咳の消失率 (全体) (文献5より改変)

表1 健康成人におけるアジュバント添加新型インフルエンザワクチンの成績

測定法	測定日	N	n	値	95%信頼区間	
					下限	上限
幾何平均抗体価	前	100	-	8.8	7.3	10.5
	接種21日後	100	-	230.3	177.7	298.4
	接種42日後	100	-	485.0	420.3	559.7
抗体陽転率	接種21日後	100	94	94%	86.4	98.1
	接種42日後	100	100	100%	95.7	100
抗体保有率	前	100	6	6%	1.9	13.6
	接種21日後	100	95	95%	87.7	98.6
	接種42日後	100	100	100%	95.7	100
抗体増加率	接種21日後	100	100	26.3	20.6	33.5
	接種42日後	100	-	55.4	45.6	67.2

(文献6より改変)

参考文献

- 1) Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsuura S, Maeda T, Yamauchi S, Hirotsu N, Nishimura M, Iwaki N and Kashiwagi S : Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *J Infect Chemother.* 17 : 375-381, 2011. Epub 2010 Dec 1.
- 2) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kawashima T, Hirotsu N and Kashiwagi S : Comparison of effectiveness of zanamivir and oseltamivir against influenza A/H1N1, A/H3N2 and B. *Clin Infect Dis.* 48 : 996-997, 2009.
- 3) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kondou K, Hirotsu N, Kawashima T, Maeda T, Tanaka O, Doniwa K and Kashiwagi S : Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect.* 59 : 207-212, 2009.
- 4) Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N, Maeda T, Kawashima T, Tanaka O, Yamauchi S, Kawamura K, Matsuura S, Nishimura M, Iwaki N and Kashiwagi S : Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation : a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 49 : 1828-1835, 2009.
- 5) 池松秀之, 廣津伸夫, 河合直樹, 岩城紀男, 前田哲也, 佐藤家隆, 川島崇, 近藤邦夫, 重松武, 原田知行, 金澤英夫, 田中治, 洞庭賢一, 柏木征三郎 : インフルエンザ時の咳および鼻汁に対するクラリスロマイシンの効果. *化学療法の領域* 22 : 111-116, 2006.
- 6) Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, Kawakami Y, Tenjinbaru K, Maeda A, Li P, Gillard P and Roman F : Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. *Hum Vaccin.* 6 : 12-17, 2010.