

## 第46回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 1999年10月15日, 16日

会場: 砂防会館シェーンバウハ・サボー

会長: 相川直樹 (慶應義塾大学医学部救急部)

## 特別招請講演

Fever and Fever of Unknown Origin:  
New Insights and New Approaches

Jefferey A. Gelfand, M. D.

Dean for Research, Distinguished Professor of  
Medicine, Tufts University School of Medicine

Senior Vice President for Research and

Technology, New England Medical Center,

Boston, MA USA

Fever-causing substances, or pyrogens, are either exogenous or endogenous. The majority of exogenous pyrogens are microbial products or toxins. Endotoxin is highly pyrogenic in humans; 2–3 ng/kg produces fever in volunteers. There are several endogenous pyrogenic cytokines, namely IL-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF), Interferon- $\alpha$ , and ciliary neurotropic factor (CNTF). In fact, IL-1, IL-6, and TNF have each been injected into humans and have produced fever at low doses (10–100 ng/kg). Thus, in addition to exogenous pyrogens from microbial sources, endogenous pyrogenic cytokines cause fever. Inflammation, trauma, tissue necrosis, antigen-antibody complexes, even coagulation, induce the production of IL-1, TNF, and IL-6, and each or all three cytokines cause fever.

*Fever of unknown origin* (FUO) was defined by Petersdorf and Beeson in 1961 as (1) temperatures higher than 38.3°C (101° F) on several occasions, (2) a duration of fever of more than 3 weeks, and (3) failure to reach a diagnosis despite 1 week of inpatient investigation. While this classification has stood for more than 30 years, Durack and Streif have recently proposed additional categories of FUO: (1) classic FUO, (2) nosocomial FUO, (3) neutropenic FUO, and (4) FUO associated with HIV infection. The new definition of classical FUO corresponds closely to the earlier definition, differing with regard to the prior requirement for 1 week's study in the hospital; the new definition is broader stipulating three outpatient visits or 3 days in the hospital without elucidation of a cause, or 1 week of "intelligent and invasive" ambula-

tory investigation. Newer studies reflect not only changing patterns of disease but also the impact of diagnostic techniques that make it possible to eliminate many patients with specific illness from the FUO category. Focusing on classical FUO, several generalizations can be made. Infections, especially extrapulmonary tuberculosis, remain the leading diagnosable cause of FUO. In most earlier series, neoplasms were the next most common cause of FUO after infections. In the two most recent large series, a decrease in the percentage of FUO cases due to malignancy was attributed to the improvement in diagnostic technologies. This observation does not diminish the importance of considering neoplasia in the initial diagnostic evaluation of a patient with fever; imaging is simply improving the probability of finding a neoplasm. Many of the patients in these series had "noninfectious inflammatory diseases", a term including systemic rheumatologic or vasculitic diseases such as lupus, adult Still's disease, as well as granulomatous diseases such as sarcoidosis, Crohn's disease, and granulomatous hepatitis. "Drug fever" and factitious fever must also be considered. It is axiomatic that, as the duration of fever increases, the likelihood of an infectious cause decreases. The full range of hematology, chemistry, and immunologic tests, CT and MRI scanning, gallium scans and/or Indium-labeled WBC scanning should be performed, and liver biopsy should be pursued even in the face of normal liver chemistry. In recent series, 25–30% of cases of FUO remained undiagnosed, despite advances in diagnostic technology.

## 特別講演

## 新 GCP 後の抗菌薬開発の現況

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学

医薬品の臨床試験(治験)は、有効性と安全性を最終的にヒトで確認する試験であり、その成績は、医薬品評価のうえで極めて重要なものの一つである。したがっ

て、治験が倫理的な配慮のもとに行われ、その成績が科学的、かつ信頼性に足るものでなければならないのはいうまでもない。これらのことから、治験が適正に実施されるための基準として、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(Good Clinical Practice; GCP)が1989年10月に通知され、翌年10月からは完全実施に移行された(旧GCP)。

しかし、我が国の治験は、未だ欧米諸国の水準に達していないとの声も聞かれ、被験者の人権保護、安全性の確保、データの信頼性確保などについて、より一層の質の向上が求められている。

1996年5月に開催された医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(International Conference Harmonization; ICH)において日米欧三極間で最終合意に達し(ICH-GCP)、我が国のGCPも国際的に遜色ないものとするのが求められるようになった。そこで、1997年4月に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新GCP)が定められ、1998年4月からは完全実施されるに至った。

新GCPの目的とするところは、医薬品の製造(輸入)承認申請資料収集のために行われる治験の実施に関する計画、モニタリング、監査、記録、解析ならびに報告書などについての遵守事項を定め、被験者の人権、安全性および福祉の保護のもとに、治験の科学的な質とデータの信頼性を確保することである。

新GCPでは、旧GCPにおける治験総括医師制度の廃止、治験依頼者の責任体制の明確化、治験審査委員会の機能の充実、文書によるインフォームド・コンセントの実施、治験責任医師の責務・業務の明確化などが主な改正点である。

新GCPに移行した今日、各医療機関で新GCP普及定着に向けての取り組みが続けられてはいるが、未だに多くの課題を抱えているのが現状である。

抗菌薬開発におよぼす新GCPの影響については、完全実施後未だ日が浅く、これからの動向を見届ける必要があるものの、製薬企業、医療機関ともに、新GCPに対応するための環境整備や効率的な運用法の模索に終始しているのが実状であろう。このままでは、我が国において新薬治験の空洞化を招来する恐れが生じ、また例え、治験が開始されても、従前より長い開発期間を要するであろうと推察される。このような治験の停滞は、新薬の開発に支障をもたらすだけでなく、臨床研究の推進にも悪影響をおよぼし、結果的には、国民の保健医療、福祉の向上を図るうえにも禍根を残すことになろう。

今後、医療機関側としては、①治験環境の整備、②治験責任医師の責務・業務の増大、③閲覧への理解と協力、④治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator; CRC)の育成と活用、⑤チーム医療の重要性、⑥治験参加への啓蒙、⑦被験者への利益の提供などの問

題点を逐次解決しながら、新GCPのもとで治験が適正、かつ円滑に実施されるように努めることが肝要である。

最後に、国際協調の緊密化、臨床試験委員会の活性化、抗菌薬臨床試験指導者制度の定着化などの観点から、日本化学療法学会の果たすべき役割についても私見を述べた。

我が国の治験を取り巻く環境は極めて厳しく、抗菌薬といえども例外ではない。今日の氷河期から一刻も早く脱出するためには、当学会に対して抗菌薬開発の意欲向上、環境整備に向けての一層の努力を願うとともに、学会員一同も新GCPを基盤とした抗菌薬の臨床研究に積極的に取り組む必要があることを、重ねて強調しておきたい。

## 教育講演 1

### 原虫感染症の現況と国際寄生虫対策

竹内 勤

慶応義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学教室

新興再興感染症が医学上の大きな問題となっているが、原虫感染症もこの中で重要な位置を占めている。例えばクリプトスポリジウムやサイクロスポラ感染症は近年初めて見い出された原虫感染症で、新興感染症に含まれる。他方再興感染症としては赤痢アメーバ症やトキソプラズマ症等が挙げられるが、最も disease burden の点で重視されなければならないのはマラリアであろう。現時点でマラリア原虫の感染者数は慢性感染をも含めれば8億人に達するといわれており、地域によっては更に増加傾向を示している。特にサハラ砂漠以南のアフリカの状況は憂慮すべきものがある。この地域では年間のマラリア臨床例は3億人~4億5千万人に達し、年間の死亡者数は幼児だけで150~200万人に上るといわれている。また特に中央~東アフリカにおけるクロロキン耐性の熱帯熱マラリアの分布は拡大しつつあり、幾つかの国では first line drug の変更を余儀なくされた。更に後述するような種々の原因が重なってこの地域ではマラリアの epidemics は規模、頻度共に上昇しつつあり、今後の対策立案に際して大きな問題を提起している。他の地域でもマラリアは重要な公衆衛生上の問題として認識されており、インド、パプアニューギニア、ソロモン諸島の一部、ブラジルのアマゾン流域等で緊急な対策が必要とされている。またアゼルバイジャンなど旧ソ連諸国の一部や韓国などで三日熱マラリアの再発生が観察されている。

このようなマラリアの疫学的状況の原因は極めて複雑に錯綜している。例えばアフリカでは気候の変化が発生に大きな影響を及ぼしているし、政治情勢の不安定さに

由来する難民の移動が分布域の変化を起こしたりしている。また従来から知られていることであるが、大規模な灌漑を伴った農業開発などもマラリアの発生原因となることがあり、近年に至ってもその例が見られる。ブラジルのアマゾン流域では森林伐採がマラリアの流行を起こしている。その他にも上述の薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫の出現やその拡散、ベクターであるアノフェレスの生態の変化や以前アノフェレス対策に使用された DDT 等が使用できなくなった事など多々現況に対する原因が挙げられるが、最も重要なものはマラリア対策組織が持続性を失い、殆ど機能しなくなった事であろう。対策の中心であった WHO の対処能力は少なくとも 1995 年頃まではかなりが失われてしまっていた。しかし 1996 年頃よりマラリア対策は再度 WHO でも重点的に取り上げられ始め、事務総長のもとに task force が作られたりして、再調整が計られていた。

このようなマラリアに対する動きはここ 2~3 年一気に加速されてきた。まず米国 NIH の Director である Varmus 博士は Multilateral Initiative for Malaria (MIM) を作り、アフリカにおけるマラリアの研究能力開発を目的として、先進国間での協力体制の確立を試みた。更に昨年 WHO の事務総長に就任した Brundtland 博士は Roll Back Malaria (RBM) を立ち上げ国際的な協調のもとアフリカのマラリアコントロールを重点的に行うべく、これを彼女のキャビネットプロジェクトとして位置づけ、現在種々の施策を開始しつつある。一方我が国も橋本首相(当時)のデンバーサミットでの発言以来積極的に国際的な寄生虫対策に関して立案、実施を試みつつある。すなわちデンバーサミット以後、我が国の政府は国際寄生虫対策に関するワーキンググループを設置し、海外調査やシンポジウム開催などを経て、1998 年のバーミンガムサミットに向けて提言を作成した。これは橋本首相によってサミットで公式に提案され、コミュニケにも採択された。以来この日本政府の提言は Hashimoto Initiative の名前で呼ばれ、現在世界で行われている対策プロジェクトの支援の他、国内の研究、教育の振興、タイ、ケニア、ガーナなどにおける寄生虫対策のための人材育成を目的としたトレーニングセンターの設置、国際的な coordination のための会議の開催などを柱として具体的な実施段階に入っている。Hashimoto Initiative はマラリアのみを標的にしたものではないが、このような国際的な動きを我が国が率先して行うのは恐らく初めての事であり、関係者の一致した協力が望まれている。

## 教育講演 2

### 結核の今日的課題

森 亨

(財)結核予防会結核研究所

日本の結核の蔓延は戦後ずっと欧米の数倍~10倍という高水準に留まっていること、その推移もこの 20 年来はかばかしくないなか、ついに 1996 年以降は逆転増加に転じた。その中で患者の重症化、集団感染や薬耐性結核といった厄介な問題が目立つ。それに対する医療・行政側の適切な対応の努力の姿勢が弱い。このような事態に対して、本年 7 月厚生省は「結核緊急事態宣言」を行い、関係方面に注意を喚起した。欧米、世界をみてもこの約 15 年間、結核はそれまでとは多くの意味で違う様相を見せ始め、同時にちがった認識(例、「再興感染症」)が深まった。世界保健機関(WHO)は 1993 年に「世界結核非常事態宣言」を發し、また米国は 1989 年に「結核早期根絶戦略」を世に問うている。

全世界の結核はその患者発生の 95%、死亡の 99% が途上国で起こっており、典型的な南北問題である。途上国での「結核爆発」は①都市化、②思春期人口の増加、③HIV 蔓延、を基礎にして、④問題の無視・対策の失敗、が原因になっている。これらは程度や時代のずれを考慮に入れば、すべて日本の経験に対応させ得る。①②は戦前の日本が経験してきたし、④は戦後の日本が克服してきたが、今もう一つ跳躍しきれない点でもある。③は医学的弱者への結核集中の象徴であり、同様のことをなし崩しにいま経験している。

1984 年以降の米国の結核逆転上昇は、低蔓延した状況(罹患率は日本の 5 分の 1)でも、対策の手をゆるめれば結核は逆転上昇し得るということを如実に示した。その他の厳しい見本が社会主義諸国で起こっている事実である。1990 年以降の旧社会主義体制の崩壊は結核対策・医療の供給が途絶を招き、多くの国々で結核が逆転上昇した。しかもこれらの国々では、結核を社会経済弱者、薬物常習者、HIV 感染者、移民といった階層に追い込み、ホームレスや薬剤耐性のような手強い問題を拡大するという「悪性」の変質を起こした。罹患率水準が結核対策の手抜きを始める直前の 1960 年頃の米国に相当するわが国にとって、70 年代以降の米国は近未来のよき反面教師である。

西欧各国でも低蔓延下で低迷・逆転が起こっているが、とくに移民の結核問題が著しい。これらの国々では患者の 50% 以上が外国(多くは途上国)生まれで、まさに途上国からの結核問題の「あふれ出し」といえる。このように先進国の結核対策は途上国の問題に直結しており、このことは結核対策の国際協力にも重要な新しい動機づけとなりつつある。

近年、日本にも確実に欧米で先取りされた問題がじわじわと浸透しつつある。「身体弱者への集中」として、糖尿病を始めさまざまな免疫抑制宿主・要因との関連がますます著しい。HIV感染は現時点ではそれほど多くはないが（任意報告でこれまでに約90例、ただし大半がかなり進展した結核）、結核診療・エイズ診療の両サイドで今後は十分注意すべきである。「社会経済弱者への吹きだまり」も進行中である。簡易宿泊所密集地域の住民の罹患率は一般の数十倍に達し、治療成績も不良である。「接客業」従事者の菌陽性結核の発生は最近増加傾向にある。集団感染も件数の増加、発生様式も従来の年少者から20歳～40歳代にまで拡大、飲食店や遊技場、宗教団体や販売活動といった多彩で名状しがたい集団にも及ぶようになった。

このような現状を打破すべく、米国の90年代の発奮にならって、強い政府関与のもとで対策の転換を進める必要がある。従来の集団に対応から個別対応の重視、これを進めるための地域格差（疫学および管理の面での）に対応する「地域結核対策計画」の策定と実施が重要であろう。同時に、長期展望にたてば基礎研究の成果に応用も重要である。一連の結核菌迅速検出技術は既に実用段階にあり、結核菌DNAのRFLP分析も対策に直結する重要な技術となっている。化学療法剤、結核症・結核感染の免疫学的診断技術も有望である。これらの進歩をいかに対策に取り込み、普及させるかは「根絶」をどれだけ早く実現させるかの鍵になろう。

## Keynote Lecture

### Macrolides and the Immune System

Peter J. McDonald

Department of Microbiology & Infectious Diseases School of Medicine, Flinders University of South Australia

The immune system plays a crucial role in determining the effectiveness of antibiotic therapy. Antibiotic classes vary in the manner in which they interact with components of the immune system.

For the purposes of this presentation, antibiotic therapy is considered in two phases. The acute (initial) treatment stage and the convalescent (recovery) phase. The response of bacteria both in-vivo and in-vitro to initial exposure to antibiotics of all classes is a dose related reduction in microbial growth which will progress to killing with the bactericidal antibiotics. On this basis, the "bactericidal" antibiotics have become preferred therapy, particularly for serious infections.

Comparative analysis of clinical outcomes between "classic" bactericidal agents such as beta-lactams and

aminoglycosides and agents such as macrolides, quinolones and rifamycins that are less bactericidal in vitro indicates that there is very little difference in clinical efficacy. In fact the determinants of outcome are most closely related to the therapeutic index achieved in-vivo (the ratio between active antibiotic and MIC).

However there is one aspect of therapy where there are substantial differences between classes of antibiotics and that is in pathogen eradication. This is most evident in the treatment of meningococcal and haemophilus infections where beta lactam antibiotics generally fail to eradicate the post treatment carrier-state. It is standard practice in these circumstances to treat with rifampicin, a quinolone or macrolide to eradicate the post treatment carrier-state. Similar observations can be made about the failure of beta lactams to eradicate intestinal carriage of gut pathogens.

The determinant of pathogen eradication is a competent specific immune response rather than type of antibiotic used. Animal studies and observations in immunocompromised humans indicate that antibiotics alone fail to eradicate bacteria from tissue sites of infection. This has been shown in experimental mouse thigh infections and in humans with impetigo and urinary infections. It is therefore logical to select antibiotics that will assist host immune factors in inactivating pathogens.

Macrolide and azalide antibiotics in general are synergistic with host immune components whereas beta lactams are neutral at best or possibly favor microbial persistence depending on dosage regimens. The data that support macrolide/azalide synergy with immune components include:

- MIC estimations in the presence of serum and tissue extracts. For E Coli with an erythromycin MIC of 67 mg/L in broth, the MIC in 40% serum drops to 14 mg/L. For azithromycin the MIC falls from 6.8 to 0.26 mg/L. This is in the therapeutic range for azithromycin. The ampicillin MIC is not influenced by the presence of serum.
- Intracellular penetration and killing.
- Synergy with non-oxygen dependent PMN granule extracts.
- Cytokine stimulation.
- Post-antibiotic leukocyte enhancement, where macrolide pre-treated bacteria are more readily phagocytosed and killed than controls or beta-lactam treated bacteria.

The effectiveness of antibiotic therapy is generally considered in terms of individual patient response. Thus there is little emphasis on pathogen eradication for common bacterial infections. The principles that are applied to Tuberculosis control apply equally to routine infections. If the end point of treatment for pneumococcal, streptococcal and staphylococcal infection was pathogen eradication then the current problem where resistant strains colonize patients who have been successfully treated would not occur.

How can pathogen eradication become part of standard antibiotic treatment?

Firstly there is a need to identify those regimens that will achieve pathogen eradication and then it will be necessary to conduct large scale clinical trials of such regimens. The agents and regimens that are most likely to be effective are those that have been shown in-vitro and in animal models to be effective. Macrolides and combination treatment are generally most effective and this has been confirmed in neutropaenic patients.

The continuing use of antibiotic regimens that fail to eradicate pathogens at the end of treatment will continue to promote the resistant strains that will superinfect patients who have undergone successful treatment.

シンポジウム 1: 性感染症の現状と対策—Virus 性 STD, 特にその感染伝播における精液の意義について—

### 1) 本邦における性感染症流行の実状

—司会の辞を兼ねて—

熊本悦明<sup>1)</sup>・山本直樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(財)性の健康医学財団

<sup>2)</sup>東京医科歯科大微生物学教室

最近の本邦における性感染症の流行は目覚ましいものがあると言ってよい。

ことに無症候性の性感染症のひそかな一般人口内への浸透は著しい。かつて流行した梅毒や淋菌感染症に代わって、細菌ではあるがウイルスサイズのクラミジアや、ヘルペス・ウイルス、ヒト・パピローマウイルス、さらに B 型肝炎ウイルス、そして HIV などが新しい性感染症として広がっている。

臨床的に、それぞれの無症候性感染症はそれ自体としても種々な感染症としての問題点をもつのは言うまでもないが、それと連動して現在最も恐れられ又本邦で急増傾向にある HIV 感染流行を促進している可能性が高

い。HIV 感染以外の前述の性感染症の罹患例は、非罹患例の 3~4 倍も HIV 感染し易いことはよく知られている。ところが、その種々の性感染症群が全体として先進国では珍しい大流行しつつあり、この点が現在本邦の公衆衛生学的観点から極めて重大な、注目される問題点となっていると言って過言ではない。

現在最も流行しているとされるクラミジア感染症の罹患率を、小生が班長を務める厚生省の性感染症センテネル・サーベイランス研究班の data で 10 万人・年対罹患率を検討すると、次の如くになっている。

<女子> 有症症例が、15~19 才で 679.5, 20~24 才で 971.2, 25~29 才で 629.7 となっており、しかもその他に無症候で医師を訪れない隠れた症例がその 4 倍はいると推定されている。

<男子> 有症症例が、15~19 才で 154.3, 20~24 才で 288.3, 25~29 才で 259.5 となっており、その他に隠れた無症候例がその同数はいると推定されている。

この様な data はかなり顕著の流行があることを示唆していると考えられ、生殖年齢の男女にとっては、今や性感染症が性生活の中に“生活環境汚染”の様な状況で広がっていると言ってよい。その上、クラミジア以外の諸々性感染症、例えばヘルペス、ヒトパピローマウイルス、B 型肝炎ウイルスも感染の広がりを大きく延ばしつつある。しかもそれらの流行の波に乗って、問題の HIV 感染が広く伝播しつつあることが考えられ、本邦の現状はかなり危惧されるものであるといえる。

ところでその様な無症状の性感染症がどの様な形で sex partner に伝播されるのが注目される場所である。勿論、性器局所の感染部位における分泌物、すなわち尿道や膺・子宮頸管からの分泌物の移行が問題であることはいうまでもないが、局部に殆ど感染病巣のない状態でも今まであまり注目されていなかった精液中に病原微生物が存在し、その精液の移行と共に感染が伝播する可能性がかなり高いことが最近注目されるようになって来ている。

そこで今回は、無症候性の性感染症における精液のもつ臨床的問題点に焦点を合わせながら、新しい時代の無症候性ウイルス性の性感染症の流行の現状と問題点について 4 人の専門家に論議して戴いた。

今まで、ヘルペス・ウイルス、ヒトパピローマウイルス、肝炎ウイルス、HIV による感染症について性感染症としての観点から、ことに精液にまで踏み込んで検討する機会が殆どなかったことから考えて、今回のシンポジウムの感染症学としての意義は極めて高く、注目されるものとなると考えている。

## 2) ヘルペスウイルス群

川名 尚

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

現在知られている8つのヘルペスウイルス群ウイルスのうち、性的な接触によって伝播することが知られているものは、単純ヘルペスウイルス1型、2型、サイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒト8型ヘルペスウイルスの5つである。

感染の実際を考えると性器に病変ができてそこに感染しているウイルスがパートナーに感染する場合と精液中に含まれるウイルスがパートナーに感染する場合が考えられる。前者に属するものは単純ヘルペスウイルスであり、残りは後者に属すると思われるので、精液中の感染性ウイルスの存在の有無は性感染症の立場からみると重要な問題である。

感染性のウイルスの検出には培養細胞へ接種によって行われるが、精液中のウイルスを検出する際には精液中の酵素によって培養細胞が障害されることもあり難しい点がある。その点ウイルスのDNAをPCR法によって検出することは、このような問題はなくまた感度も遙かに良いので検出率は上昇するが、注意しなくてはならないのは、この方法は感染性のウイルスの存在をみているのではない点である。

### (1) 単純ヘルペスウイルス (HSV)

1972年 Centifantoらは、男子尿路性器からHSVの分離を試み、正常の男性性器から13.5%の高率にHSVの2型を分離したと報告した。本邦では、広瀬らによって追試が行われたが、182例中1例(0.5%)にのみHSVが分離されたに過ぎなかった。精液からのHSVを分離する試みは、1978年から99年にかけて6つの報告があるが、一つの報告を除いていずれも分離できていない。しかし、1989年 Mooreらは、人工授精に用いた精液によって精液を注入された女性に性器ヘルペスが発症したことを報告している。精液中に感染性のHSVが存在することのあり得ることは証明されているが、上述の分離率が大変低いことから稀なことと考えてよいと思う。1999年 Waldらは、性器ヘルペスの再発をくり返す男性の精液についてPCR法を用いてHSV-DNAの検出を行った所、3.1%に検出され、特に再発中に採取した精液に頻度が高かったとしている。最近、精子にHSV-DNAが検出される場合不妊になりやすいという報告があり、精液とHSVというテーマには新しい展開が見られている。

### (2) サイトメガロウイルス (CMV)

CMVが性行為によって伝播することは以前より知られていた。例えば、妊婦の場合、夫が抗体が陽性の場合比較的容易に感染が成立し、時に、胎児まで感染が及び問題となることが知られている。精液からのCMVの分

離は多くの試みがあるが、平均すると正常の男子から2~4%の頻度で分離陽性である。一方、HIV陽性者では、分離率は30~40%と10倍にもなり、HIVにより免疫が抑制されることにより精液中に分泌されるCMVも著増する。PCR法を用いた場合、当然感度が上昇し、正常男性からは3~5%に、HIV陽性者では80%に検出されている。精液中のCMVの存在部位としてCD45<sup>+</sup>リンパ様であって精子そのものへの感染ではないという(Rasmussen, 1995)。

### (3) ヒトヘルペスウイルス8型

カポジ肉腫の原因として注目されているこのウイルスは、精液を介して移るのではないかと疑われていた。カポジ肉腫患者の精液中には12%に検出されたという報告がある。このウイルスは一般人の精液の6.7%に検出されたという報告もある。いずれにしても検出法がPCR法を用いているので感染性の指標化とはいえ今後の研究が必要である。

以上、ヘルペスウイルス2群ではCMVが最も重要な精液によって移るウイルスと考えられる。

## 3) Humanpapilloma virus 感染症

塚本泰司・松川雅則

札幌医科大学医学部泌尿器科

熊本悦明

性の健康医学財団

Humanpapilloma virus (HPV) が陰茎あるいは子宮頸管の癌あるいはコンジローマの発生に関与していることは明らかである。しかし、感染から腫瘍発生までに経過に関しては不明な点も少なくない。本シンポジウムでは、男子におけるHPV感染の意義に関して、1) その疫学(尖圭コンジローマ)、2) 非STD症例におけるHPV検出率、3) 精液、前立腺組織中のHPVの検出について報告した。

1) HVP感染(尖圭コンジローマ)の疫学: 1998年度性感染症センチネル・サーベイランスの結果では人口10万人対/年の罹患率は男子: 22.7, 女子: 25.2であり、男子ではクラミジア性尿道炎の罹患率の約1/4, 女子のクラミジア性子宮頸管炎の約1/8に当たる。これらの罹患率から尖圭コンジローマの発症者数を推定してみると、全国では1年間に約30,000人(男子14,000人, 女子16,000人)の患者が発生していることになる。後述するように、無症候でHPV DNAが検出される例が相当数あるのでこれらを合わせるとHPVが検出される数は無視できない。

2) 非STD症例におけるHPV検出率: 以上のような結果から、男子非STD症例および尿道炎症例での外陰部からのHPV DNAの検出を試みた。ハイブリッド・キャプチャーを用いてlow-risk (LR) type, intermedi-

ateあるいはhigh-risk (I-HR) typeの検出を行った。男子非STD症例(主に前立腺炎,尿管結石などの症例で45歳以下)でのHPV検出率は14.9%,尿道炎症例では23.2%であった。ちなみに,健康妊婦における子宮頸管からのHPV DNA検出率は23.7%, commercial sex workerでのそれは49.1%であった。非STD症例でのHPVのtypeは, LR type: 6.3%, I-HR type: 8.3%,尿道炎症例ではそれぞれ14.3%, 8.9%であり,両症候群ともI-HR typeのHPVが全体の10%弱の症例から検出されていた。さらに,健康妊婦ではLR type: 2.5%, I-HR type: 11.3%の検出率であった。このことは,陰茎癌あるいは子宮頸癌の原因ウイルスであるHPVのI-HR typeが広く無症状の人にも分布していることを意味する。これらの分布と感染の成立さらには癌発生との間には未知のギャップがあるが,癌の予防を考えた場合にはHPVの広がりには十分留意すべきであると思われた。

3) 精液,前立腺組織中のHPVの検出: 精液中にはHPVが存在するのか,という点に関してはこれまでも議論があり,これを肯定する意見もある。演者らもこの点について検討してきたが,尖圭コンジロマ症例(8例)では5例の精液でHPVを検出したが,子宮頸癌症例の夫(14例),不妊症(30例)では精液中にHPVを検出し得なかった。仮に,HPVが精液中に存在するとして,どの細胞に感染しているかも問題になるが,これに関しても確立はされていない。一方,著者らの検討では,前立腺肥大症あるいは前立腺癌組織からHPVが検出される。前者での検出率は21%,後者でのそれは23%であった。しかし,精液中のHPVの意義と同様に前立腺組織におけるこのウイルスの存在に意義は明らかではない。

このように,男子ではHPVが検出されること,HPVによる感染があること,そして癌が発生することの状況証拠は多いが,これらをつなぐものが十分明らかになっていない。今後はこのような点に関する研究が必要となる。

#### 4) 性感染症としての肝炎ウイルス

今井光信

神奈川県衛生研究所ウイルス部

HBVはかなりの長い歴史を人類と共有してきたと考えられる。母児間感染による世代を越えた持続感染と,性感染等による世代内水平感染の広がりにより,人類におけるHBVプールがほぼ恒常的に維持され続けてきた。

最近の日本では,γグロブリンとワクチンの使用でHBVの母児間感染はほぼ完全に防止出来るため,性感染症としてのHBV感染が感染経路として最も重要な問

題となりつつある(図1,2)。e抗原陽性期のHBV感染者では,血中のHBV量は $10^{8-10}$ と多く,これらHBV感染者の精液中には,HBVが $10^{6-7}$ 検出される(図3)。血液に比べ精液中のHBV量は1/100~1/10,000と少ないが,それでも尚且つ極めて多量のウイルスを含んでおり,これら精液の陰内投与によりGibbonが実際に感染することが証明されている(図4)。なお,e抗原陽性期のHBVキャリアーの血液中には前記のように $10^{8-10}/\text{ml}$ のウイルスが存在し,チンパンジーを用いた感染実験でも実際に $10^8$ 倍希釈した血液で感染が成立することが証明されている(図5)。

精液中のウイルスが検出される事に加え,極く微量の血液でも感染し得ることから,夫婦間を含め,性感染の効率は極めて高い(図6,7,8)。

一方HCVに関しては,母児間感染も性感染もHBVに比べ遥かに低い頻度でしかおこらない(図9,10,11,12)。また,実際にHCV感染者の精液等各種体液からHCVを検出する試みもいくつかのグループでなされているが,いずれもその検出には成功していない(図13)。従ってHCV感染においては,性感染症としての側面は,たとえあったとしても小さなものと思われる。

通常,水や食物等により経口で感染するA型肝炎ウイルスも,男性同性愛者等のグループにおいて時に性感染症の側面を持ち得ることが報告され注目されている

性感染症としてのHBV・HCV			
	HBV	HCV	HAV
性感染症の側面	きわめて強い	弱い	(有)*
性感染がしめる比率	高い	低い	(有)*

\*MSMにおいて

図1

HBVとHCVの性感染症としての側面		
	HBV	HCV
直接証拠:		
精液からの検出	○	×
精液による感染実験	○	×
間接証拠:		
性パートナー間での陽性率	高い	やや高い
STD患者での陽性率	高い	やや高い
陽性者におけるSTD感染率	高い	やや高い

図2

HBV 精液からの検出		
15 HBsAg carriers (homosexual men)		
HBeAg positive 14		
	HBV-DNA positive	
Serum	11 (10 <sup>6</sup> ~10 <sup>10</sup> )	73%
Salivary fluid	8 (10 <sup>5</sup> ~10 <sup>6</sup> )	53%
Semen	3 (10 <sup>5</sup> ~10 <sup>7</sup> )	20%

Steven A. Jenison, et al. J. Infect. Dis., 1987; 156: 299-307  
Quantitative Analysis of Hepatitis B Virus DNA in Saliva and Semen of Chronically Infected Homosexual Men

図 3

日本の B 型肝炎			
三井記念病院 1977 年~1986 年			
		adr	adw
男性	99 例*	40	37
女性	38 例	19	11

\*男性 29 例 6 ヶ月以内の渡航歴あり  
adr 6 例 (韓国 5 例等)  
adw 20 例 (東南アジア 9 例, 欧米中近東 6 例等)

日本の B 型肝炎 STD としての感染  
鶴沼 直雄  
日本臨床 1995; 53: 357-361

図 7

HBV 精液による感染実験 (Gibbon)		
HBV infection by Semen from HBsAg and HBeAg positive donors		
	Exposure (dose)	HBV infection
Gibbon	SC (1.8 ml)	○ (8 weeks)* <sup>1</sup>
Gibbon	intravaginal (3.6 ml)	○ (7 weeks)* <sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>: Gibbon (pc-16 3 years), \*<sup>2</sup>: Gibbon (pc-21 3.5 years)  
Robert M. scott, et al.  
J. Infect Dis., 1980: 142: 67-71  
Experimental Transmission of HBV by Semen and Saliva

図 4

HBV 性感染症としての疫学的研究 (in 3,816 Homosexual men)		
Duration of homosexual activity	HBV	seropositive
< 2 years	189	20.1%
3-5 years	501	44.1%
6-9 years	783	57.1%
>10 years	2,337	70.1%

M.T. Schreeder, et al. J. Infect Dis. 1982; 146: 7-15  
HBV in Homosexual Men: Prevalence of Infection and Factors Related to Transmission

図 8

HBV の感染価 (Chimpanzee)				
	×1	×10 <sup>-1</sup>	×10 <sup>-4</sup>	×10 <sup>-8</sup>
HBeAg positive pooled sera	1 w	4 w	8 w	12 w
HBeAb positive pooled sera	19 w			

(i.v. 1 ml)  
T. Shikata, et al.  
J. Infect. Dis. 1977; 136: 571-576  
HBsAg and Infectivity of HBV

図 5

HCV の家族内感染 HCV (慢性肝炎) 150 例の配偶者の HCV 感染		
HCV 抗体陽性	24	16%
HCV-RAN 陽性	21	14%
Genotype 一致	14	9.3%
偶然の一致を補正	(7)	( 4.7%)

守屋, 吉沢 他  
小児内科 1995; 27: 545-548

図 9

HBV の夫婦間感染 配偶者の HBs 抗体			
夫	HBeAg	25 人	23 人 92%*
	HBeAb	23 人	5 人 21%
妻	HBeAg	6 人	4 人 68%
	HBeAb	6 人	2 人 33%

(\*5 年以上では 19/19 100%)

HBV の家族内感染—特に夫婦間感染—  
清水 勝, 小島 峯雄 他  
日本臨床 1995; 53: 350-356

図 6

Sexual Transmission of HCV	
46 couples (HCV-Ab, HCV-RAN positive)	
5 spouses (10.9%) HCV-Ab	
4 spouses ( 8.7%) HCV-RNA	
2 spouses ( 4.3%) Genotype	
1 spouses ( 2.2%) Phylogenetic Methods	

T. Ohno, M. Mizokami, et al. Viral Hepatitis and Liver Disease 1994; 455-458  
Sexual Transmission of HCV

図 10

**HCV の母児感染**  
HCV-RAN 陽性妊婦からの児の追跡調査

174 例中	持続感染	6 例	3.4%
	一過性感染	7 例	4.0%
	HIV 非感染例では 10% 以下		
	HIV 感染例では ~100%		

長田, 梶, 白木 他  
小児内科 1995; 27: 549-555

図 11

**HCV の疫学**  
Sexual Transmission

Heterosexual partner	0%~6.3% (USA)
Prostitutes	7.3%~27.5% (Asian countries)
	1%~12%

(other known factors, drug abuse, shared use of razor blades and toothbrushes)

Tobias Heintges and Jack R. Wands  
Hepatology 1997; 26: 521-526  
HCV Epidemiology and transmission

図 12

**HCV と精液**  
Failure to Detect HCV genome in Human Secretion with the PCR  
(15 men and 4 women) large-volume extraction (1 ml)

Blood	19/19	
Saliva	0/16	0/10 (4)
Urine	0/18	0/9 (3)
Semen	0/7	0/3 (2) 0 > 10 <sup>6</sup>
Vaginal secretion	0/2	

(Breast milk HCV-RAN undetectable)

\*HCV titer  
10<sup>7</sup> (1), 10<sup>6</sup> (4), 10<sup>5</sup> (3), <10<sup>5</sup> (7)

Henry H. Hsu, et al. Hepatology 1991; 14: 763-767  
Failure to Detect HCV genome in Human Secretion with the PCR

図 13

**HAV 感染と性感染**  
Hepatitis A Vaccination of Men Who Have Sex With Men

		Men (20-49)
1993-1995	27/year	41%
1996 (Jun.-Sep.)	222/9 mon.	74% (164)
	(MSM 123/164	75%)
1996-1997	735/year	67% (493)
	(MSM 493×75% =	369 cases)
1996.11-	Vaccine campaign	3000 MSM (10%)

Hepatitis A Vaccination of Men Who Have Sex With Men  
R. Finton et al. MMWR 1998; 47: 708-711

図 14

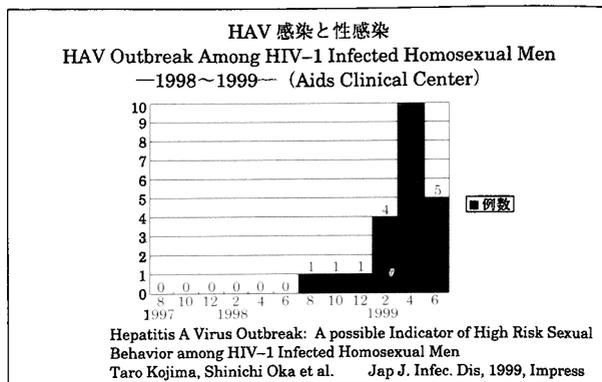


図 15

(図 14, 15)。このようなりスクグループに対しては、知識の普及と共に必要に応じてワクチン接種を含む感染防衛対策の徹底が必要と思われる。

### 5) HIV 感染症

岡 慎一

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

HIV は、STD として世界中で 3 千万人以上もの感染者に広がっている。当然 HIV は精液中に存在する。精液中のウイルス量 (VL) は、人により 10<sup>5</sup>/ml 以上に達することもあるが、必ずしも血清中の VL とはパラレルでない。また、HIV 感染者は精子数の少ないことが多いが、精子数は血清中の VL には相関はなく、精子数と血中 CD4 リンパ球数の間にも相関はない。精巣は、中枢神経系と同様、血管内とは別のコンパートメントであるため、これらの事実は、精巣中でもウイルスが産生されていることを示唆しているが詳細は不明である。HIV 感染症のステージにかかわらず性行為を通じて感染が成立するのはこのためであろう。これに対し、強力な抗 HIV 療法により治療を行うと精液中の VL は減少し、検討した 6 例中 5 例までが高感度法による VL 定量にても検出限界以下 (VL < 50 copy/ml) になった。しかし、現状では、精液中の VL がどのレベルにまで低下すれば感染を防ぐことができるのかについてのデータは無い。従ってこのことが、性交渉による感染が防衛できることを意味するものではなく、治療中といえども安全な性交渉は不可欠である。逆に、無防備な性交渉は抗 HIV 薬に対する耐性ウイルスを伝播する危険もあり、より注意は必要である。

STD の対策には疫学情報が非常に重要である。特に、HIV については医療従事者でさえ日本においては未だ広がっていないと思こんでいる。しかし、サーベイランス情報や献血時の検査の陽性率などから確実に感染者は増加して来つつあることが示されている。献血時の HIV 抗体陽性率は、現在 10 万件当たり約 1 件である。この数字はイギリスとほぼ同等である。これを関東地域

に狭めると10万件当たり約2件に上昇する。これはフランスとほぼ同等である。さらに山手線内で見ると10万件当たり7件にも達する。これはなんと米国に相当する数字である。本邦では、報告されている感染者数に比べ献血での陽性率が高すぎると考察されているが、逆に陽性者の補足率が低すぎることも一因であろう。少なくとも東京近郊では、欧米に近い数字の感染者数になりつつあるとの認識は必要であろう。HIV感染者は、ある一定の人数に達すると爆発的に増える危険性がある。1人が2人に増える時間と5,000人が10,000人に増える時間は同じである。サハラ砂漠以南のアフリカ諸国での感染者数が成人の数人に一人に達し、既にこの地域でのHIV対策は不可能といわれている。日本において、HIV感染の爆発的増加をくい止めることができるか否かは、今行われている対策にかかっているといえる。他のSTDの発生状況との関連を抑えながら、綿密な計画のもとに感染蔓延を防ぐ新たな対策が不可欠といえる。

謝辞: この研究は、立川夏夫、野々山未希子、五味淵秀人(国立国際医療センター)、吉原なみ子(国立感染症研究所)各先生方の協力により行われました。また、多くの患者さん方にも協力を戴きました。

## シンポジウム 2: 耐性菌感染症の現状と対策

### 1) 日本におけるVREの現状と欧米における対策

山田秀和

福島県立医科大学医学部産科婦人科学教室

バンコマイシン耐性腸球菌(以下VRE)は、欧米で広く蔓延し、米国疾病予防センター(以下CDC)の最近の報告によると1989年から1997年までにICU入院患者からのVRE分離率は0.4%から23.2%に、ICU以外の入院患者でも0.3%から15.4%に上昇している。

日本ではVREは1996年に京都、東京ではじめて検出され、増加が懸念されていたが、国立感染症研究所の感染症発生動向調査週報によると1999年4月から9月までに既に14例のVREが報告されている。報告例の中には院内感染が疑われているもの、因果関係は不明とされているが死亡例もある。また、当初西日本で多かったVRE検出例は最近では全国的に報告がなされる様になってきた。今後MRSA同様欧米並みの蔓延が予想され、早急な対策が必要と考えられる。

我々の施設でも1998年にVREが原因となった子宮頸癌術後リンパ嚢胞感染症を経験した。本性例は日本ではじめてのVREによる感染症と考えられ、今後のVRE対策の参考になればここに提示する。

症例: 27歳女性。家族歴、既往歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 平成9年12月19日(妊婦29週6日)当院での分娩を希望して初診した。初診時子宮腔部は肉眼的浸潤癌で、組織診にて扁平上皮癌が検出された。子宮頸癌1b期の診断にて、胎児の肺成熟を待って手術の方針とした。平成10年1月24日(妊婦35週1日)帝王切開ならびに広汎子宮全的術施行し、男児1,988gを娩出した。平成10年2月7日より発熱、CRPの上昇認め、リンパ嚢胞感染症を疑い、嚢胞液を穿刺吸引は培養に提出いたしました結果は陰性で、levofloxacinの内服で軽快退院いたしました。退院から1カ月後の5月21日40℃の発熱、左下腹部の圧痛あり外来受診。CRPの上昇、左リンパ嚢胞の拡大と圧痛認めリンパ嚢胞感染の診断で同日再入院となった。リンパ嚢胞からの穿刺吸引した内溶液の培養で、バンコマイシン耐性*E. faecium*が検出されたため、患者を直ちに個室管理し、ガウン・手袋着用とし、水平感染の防止に努めた。この菌の薬剤感受性はミノサイクリン中等度感受性を認める以外は総て耐性であった。また、このVREはVanB型遺伝子をもつことが確認された。入院後リンパ嚢胞にドレーンを挿入し、ミノサイクリンを局所投与したところ5日後の培養で陰性化し、第9病日からは解熱傾向が見られ、感染性リンパ嚢胞も縮小し治癒した。

欧米における対策としては第一に抗生物質の適正な使用が挙げられる。重篤な患者やカテーテルを挿入している患者などリスクファクターのある患者に対する第2、第3世代セファロスポリンの投与はVRE発生の大きな危険因子となっており、可能であれば投与を慎むべきである。また一旦VRE患者が発生した場合、1995年にCDCが策定したガイドラインが、アメリカばかりでなく日本でもVRE伝播予防のバイブルとなる。それによるとVRE感染がたった一つの病棟のわずかな患者に限られているときはVREを病院からの根絶に成功する可能性が高く、他の病棟な市中への広がりを防止することが大切とされ、個々の患者の取り扱い方から病院あるいは地域でのVREに取り組む姿勢について詳しくまとめているので参考にしていただきたい。またVRE患者の治療に関しては、感染症を発症していない健常者、感染防御機能の正常な患者からVREが検出された場合VREの除菌を目的とした治療は行わず、周囲への伝播を予防することが原則となっている。感染症が発生した場合、VREでは有効な抗生物質が無い、あるいは限られているため治療に苦慮するが、感染症治療の基本は感受性テストに基づく有効な抗生物質の投与であり、有効な抗生物質を探す努力をするべきである。

MRSAの二の舞を踏まないためにも、患者が未だ少ない今こそがVREに対する対策を講じる時期であると思われ、日本での予防対策が充実してゆくことを期待したい。

## 2) 黄色ブドウ球菌のグリコペプチド耐性 (GISA) について

和田昭仁・渡辺治雄

国立感染症研究所細菌部

黄色ブドウ球菌は市中、院内感染の主要な起炎菌であり、なかでもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、医療上深刻な問題をもたらしてきた。グリコペプチド系抗生剤、バンコマイシン、テイコプラニンとは MRSA 感染に対して用いられてきたが、1990 年、Kaatz らにより、テイコプラニン耐性 MRSA 臨床分離株が報告され<sup>1)</sup>、1997 年には、日本<sup>2)</sup>と、米国<sup>3,4)</sup>において、1998 年にはフランス<sup>5)</sup>、イギリス<sup>6)</sup>からバンコマイシン低感受性株 (Glycopeptide-intermediate *S. aureus*; GISA) の分離症例が報告された。Shlaes は Kaatz の報告した、テイコプラニン耐性菌に対する解析を行い、この菌における、細胞壁を合成する酵素、penicillin-binding protein (PBP) のうちの、PBP 2 の増加、ならびに 35 kD 蛋白産生の増加を報告した。また、彼は Tn 551 による、挿入変異により、黄色ブドウ球菌 NCTC 8325 株の染色体 *Sma* I-I 断片に相当する位置に、テイコプラニン耐性にかかわる遺伝子が存在することを報告している<sup>7)</sup>。花木らは、バンコマイシン低感受性株 Mu 50 においては、autolysis、PBP 2 産生、細胞壁の N-アセチルグルコサミンのとりこみ、細胞壁の transpeptidation の低下、細胞壁を構成するムレインモノマーの組成の変化を報告している<sup>8,9)</sup>。今後、これらの変化と、バンコマイシン耐性の関係が遺伝学的手法で明らかになることが期待される。一方、我々は、黄色ブドウ球菌のテイコプラニン耐性に関わる遺伝子のクローニングを試みている。まず、大腸菌の F プラスミド複製開始点と枯草菌の pAM  $\alpha$  1 複製開始点とともに持つシャトルコスミドベクター pAW 13 を用い、テイコプラニン感受性実験室株 BB 255 (MIC, 1.5 mg/L) の染色体ライブラリーを作成した。このライブラリー DNA を、別の実験室株 RN 4220 (MIC, 0.75 mg/L) に導入した後に、phage 80 a を用いて、テイコプラニン耐性株 BB 938 (MIC, 24 mg/L) に再導入した。最終的に得られた 72 の形質導入株のテイコプラニンに対する感受性を調べたところ、3 mg/L の MIC を示す株が 2 株得られた。この 2 株、TPS 42 と TPS 62 の染色体を、パルスフィールドゲル電気泳動で解析したところ、TPS 42 ではテイコプラニン感受性株由来の *Sma* I-D と *Sma* I-L DNA 断片の一部が、TPS 62 ではテイコプラニン感受性株由来の *Sma* I-I 断片の一部が、BB 938 に導入され、この株をテイコプラニンに対して感受性に行っていることがわかった。つまり、黄色ブドウ球菌のテイコプラニン耐性に影響を与える遺伝子は少なくとも 2 つ以上存在し、それぞれ、*Sma* I-D と *Sma* I-L DNA 断片の接合部

近傍、*Sma* I-I の断片上に存在し、ともに感受性優位に働いていると考えられる。1999 年 11 月に、バンコマイシンに対して、4 mg/L 以上の MIC を示す菌のスクリーニング培地 (5 mg/L バンコマイシン加 Muller Hinton 培地, 35 度, 24 時間または 48 時間培養)<sup>10)</sup> が提唱され、今後、医療、検査の現場で、GISA が分離される機会が増加することが予想される。各病院で GISA を想定した院内感染対策を策定することが急務であると考えられる。

### 文 献

- 1) Kaatz G W, Seo S M, Dorman N J, et al.: Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis* 162: 103~108, 1990
- 2) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40: 135~136, 1997
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin—U.S. MMWR 46: 765~766, 1997
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Update: *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin—United States, 1997. *MMWR* 46: 813~815, 1997
- 5) Ploy M C, Grelaud C, Martin C, et al.: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 18; 351: 1212, 1998
- 6) Howe R A, Bowker K E, Walsh T R, et al.: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 351: 602, 1998
- 7) Shlaes D M, Shlaes J H, Vincent S, et al.: Teicoplanin-resistant *Staphylococcus aureus* expresses a novel membrane protein and increases expression of penicillin-binding protein 2 complex. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2432~2437, 1993
- 8) Hanaki H, Labischinski H, Sasaki K, et al.: Mechanism of vancomycin resistance in MRSA strain Mu 50. *Jpn J Antibiot* 51: 237~247, 1998
- 9) Hanaki H, Labischinski H, Inaba Y, et al.: Increase in glutamine-non-amidated muropeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Mu 50. *J Antimicrob Chemother* 42: 315~320, 1998
- 10) Hubert S K, Mohammed J M, Fridkin S K, et al.: Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: Evaluation of a novel screening method and results of a survey of selected U.S. hospitals. *J Clin Microb* 37: 3590~3593, 1999

## 3) MRSA 感染症の臨床的対策

稲松孝思・増田義重

東京都老人医療センター感染症科

抗菌化学療法の半世紀を越える歴史の中で、人類は多くの福音を得る一方、耐性菌の出現とその蔓延に直面

し、次の課題を探る時期に来ている。黄色ブドウ球菌は最も目まぐるしく耐性化への進化の道を辿ってきた菌種であるが、現状の問題点を整理をすることにより、今後の耐性菌対策の指針としたい。

MEDISの集計では、全国ほぼ一律に入院患者由来黄色ブドウ球菌の70%前後がMRSAであり、当院においても同様であった。当院の1998年度の成績では、総入院患者の6.1%(373/6,235)からMRSAが検出され、その由来検体は気道50.9%、膿20.0%、尿14.4%、消化器9.6%、血液・穿刺液5.1%であった。各々の担当医の報告では、このうちの17.7%でMRSA感染症の発症を疑われた。このようなMRSA蔓延状況の中で、臨床現場で困っていることは、①重症難治例の存在、②コロニゼーション例の取り扱い、③病院外で行われている厳しい隔離的対応による保菌者虐め、などである。

臨床的実害の大きい敗血症の血液侵入門戸は、血管内留置カテーテル、尿路カテーテルなど、体内腔内異物感染例が68%を占め、異物感染菌としてのMRSAの意義が読みとれる。血管内カテーテル感染例の過半数が黄色ブドウ球菌によるものであり、その70%はMRSAであった。感染カテーテル留置部位は鼠経部が多かった。また、感染性心内膜炎や骨髄炎を続発する例があり、発症早期の十分な治療が求められる。また、バイコマイシンのみでは根治困難な例があり、rifampicinなどの併用療法や、新薬の検討が必要である。

MRSAの気道保菌者となりやすい寝たきり高齢者26例(平均年齢80歳以上)に対し、酸性水を用いた口腔ケアを行い、経過中のMRSA検出状況を追跡した。入院時は19.2%(5/26)から検出され、2週後には32.0%(8/25)となり、4週後には30.7%(4/13)となった。多くは感染症状のため入院後抗菌薬の投与を受けているが、新たにMRSAが検出された例が、検出限界以下の保菌者が抗菌薬投与に伴って検出されるようになったのか、交差感染を起こしたのか判然としない。経過中にMRSAによる感染症の発症が疑われた例は入院時保菌例の60%、入院後保菌例の33%であった。MRSA保菌例の殆どは、理解力がなかったり、うがいが出来ないなど、口腔ケアを十分に出来ない例であった。

MRSAの蔓延や感染症発症の実害は、抗菌薬投与中の患者が密集している病院環境で、術後患者などの体内異物留置例に起こりやすいが、これらの条件のない特別養護老人ホームや在宅医療の場などでは、MRSA感染症発症の実害はほとんど見られない。感染症学会の相談窓口(厚生省委託)への相談者の1/3以上はこれらの福祉施設でどの程度MRSAに対応すべきかという問いかけであり、過剰な隔離的対応による患者/利用者のQOLやADLの低下、対策費用や人手の限界による保菌者の受け入困難を反映すると思われた。全国老健施設協議会で行った全国アンケート調査では、23.1%で隔

離的な対応を行っており、12.5%の施設では入所時に保菌状態をチェックして、保菌例の入所を拒否している。このことが医療システムの中での各種施設の役割分担に混乱を招いている。

以上述べたような現状から、MRSAの今日的意義としては、常在菌である黄色ブドウ球菌が進化したものであり、病原菌としてはone of themであるが、異物感染菌、術後感染菌として重要であり、院内感染対策の指標菌としての意味もあると言える。今後の耐性菌対策の課題として、①臨床的実害の評価に基づく対策の構築、②発症例に対する治療法の改善、③過剰対応による保菌者差別の解消などがある。各種病原体に対するバランスのとれた感染症対策、各種医療現場の実状にあったTPOを配慮した対応が求められる。

#### 4) 多剤耐性結核感染の対策とワクチン開発

山田 毅・松本壮吉

長崎大学歯学部口腔細菌

1993年にWHOは結核の非常事態宣言をおこない、結核対策の軽視、HIV感染症の流行、多剤耐性結核菌の発生に対する警告を行い、対策を促した。私は、今年の夏、ウガンダの首都カンバラに行き現状を視察した。その地域では、最も多い感染症はマラリアであり、次いで結核であり、結核の約3分の1はエイズであり、平均寿命は39才であると聞いた。多くの人は癌年齢に達する前に感染症で死んでしまうので、先進国で問題となる癌よりも、感染症対策が重要である。

先進国では診断技術の開発、薬剤開発、ワクチンの開発研究が盛んに行われている。最近、雨後のタケノコのように質の良い研究が盛んに発表されている。

わが国では、今年になって、結核緊急事態宣言を行った。具体的対策の一つとして、国立療養所近畿中央病院・臨床研究部をセンターにして厚生科学研究費補助金を交付しリコンビナントBCG/DNAワクチンによる抗結核リンパ球誘導による結果の予防・治療を行おうとする研究が開始された。我々がクローニングした $\alpha$ 抗原と、構造的に関連している抗原や、その他のBCGが分泌する蛋白質の遺伝子を利用し、多剤耐性菌を持った患者の治療に利用しようと考え共同研究が開始されようとしている。

結核は地球の全人口の約3分の1の人が感染している。結核菌と宿主の間にバトルが始まる。宿主の過剰防衛機構はアレルギーによる自己破壊をもたらす発病につながる。防御能が低いときも発病する。しかし、約95%の人では発病せず、よい勝負となり、菌は残存菌として宿主と共存することになる。糖尿病や免疫抑制剤を使用する病気になった時、年をとった時、残存菌が増殖を開始し、発病する。最近増加している結核発病の多くは、

再燃によると考えられる。そこで、この残存菌が残存しうる機構はなにかという問題を解くことが結核を根絶するために、最も重要な研究課題となる。

増殖の遅い結核菌は宿主のなかでますます増殖を遅くし、複雑な生化学反応が誘導されてくる。特別な熱ショック蛋白質も誘導される。表層の構造も変化し、あたかも芽胞のように、次第に薬剤に耐性となり、免疫機構からも逃れる機構を獲得してくる。

この機構解明の研究の第一歩は遅発育性の機構解明である。我々はこの研究の途上、DNAに結合するある種の蛋白質が遅発育性を演出していることを発見したので報告した。この蛋白質をコードする遺伝子を、比較的早く増殖するスメグマ菌に送り込み発現させると遅発育性となる。それどころか、大腸菌におくりこみ少量発現させるだけでも、遅発育性となる。この蛋白質は試験管内で、大腸菌のDNA合成、RNA合成、蛋白合成を強くおさえる。

多剤耐性に対する根本対策はこの蛋白質を攻撃する薬剤を開発することである。

## 5) PRSP 感染症の現状と治療法

末武光子

東北労災病院耳鼻咽喉科

肺炎球菌は急性中耳炎や副鼻腔炎をはじめとする耳鼻咽喉科領域急性感染症の主要な起炎菌である。特に小児急性中耳炎の40~50%が肺炎球菌を起炎菌とするため、PRSPの急増は急性中耳炎の重症化や遷延化を引き起こしており、化膿性髄膜炎でもPRSPによる予後不良例の増加が問題となっている。当科では、1994年には小児急性中耳炎から分離される肺炎球菌の80%以上がPSSPで、PRSPは分離されていなかった。しかし急速な耐性化により1998年にはPSSPが約20%まで減少し、PRSPが50%を超える状況となった。その間急性中耳炎の重症化による入院症例数が約3倍に増加し、その起炎菌はPISP、PRSPを合わせた耐性肺炎球菌が全体の3分の2を占めている。重症例の多くは春と冬に集中する傾向がある。春の入院例の80%以上はその春に保育園に入園した乳児で、冬はインフルエンザの2次感染例が多く、いずれの場合もPRSPを起炎菌とする症例が多数を占める。以下に当科のデータを基にした最近のPRSP感染症の特徴を述べる。

1) 低年齢児ほど重症化しやすく、重症例の85%は2歳以下である。またPRSPの分離率も低年齢児ほど高く(2歳以下では約60%)成長とともにPSSP優位となる。年長児ではPRSPが分離されても重症化は稀である。2) 重症例は、内服治療が限界と考えられる高度耐性菌による場合だけでなく、細菌検査や感受性検査を行わないままセフェム系抗菌薬が次々に投与されたり、

14員環マクロライドの長期間投与によって重症化したと考えられる症例も多い。特に本邦で多く見られるpbp2xを有するペニシリン感性、セフェム耐性の肺炎球菌感染例において、セフェム系抗菌薬の連続投与が原因と考えられる重症例が目立ち、抗菌薬の適正使用が行われていないことが重症化を助長していると考えられる。3) 1カ月以上も耳漏の止まらない遷延例として紹介される乳児のなかに、MRSAや緑膿菌を同時に検出する例が見られ、治療がきわめて困難な場合が出てきた。4) 1997年頃から年長児や成人ではムコイド型肺炎球菌による重症のムコース中耳炎が増加してきている。これらの症例では初期治療にペニシリンを用いた場合は比較的早期に軽快するのに対し、セフェムが投与された例では多くが重症化している。また最近1年間に分離したムコイド型肺炎球菌のpbp遺伝子変異を調べた結果、90%以上がpbp2xを有するセフェム耐性株となっていた。ムコイド型肺炎球菌はかつては大葉性肺炎やムコース中耳炎等の重症感染症の起炎菌として恐れられていた菌であるが、抗菌薬の発達とともに臨床上問題とされることはほとんどなくなり、PRSPが急増した90年代になっても、ムコイド型肺炎球菌の耐性化はほとんど認められないと言われてきた。しかし今、セフェム耐性を獲得したことにより、再び重症感染を引き起こしてきていると考えられる。ムコイド型かどうかは、培地上の発育形態から簡単に判別できるので、細菌検査を行う際には肺炎球菌の有無だけでなくムコイド型かどうかも報告をしてもらうべきである。

急性中耳炎をはじめとする肺炎球菌感染症はごくありふれた市中感染症であるが、それゆえにPRSP急増に伴う重症化は大きな社会問題となりうる。目まぐるしく変化する耐性菌の現状と抗菌薬の有効性に関する最新の情報が、臨床家にフィードバックされる必要がある。また、さらなる耐性化予防のためにも、抗菌薬の適正使用を含めた早急な対策が求められる。

## 一般演題

### 001 ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおけるlevofloxacinの殺菌作用

田中眞由美<sup>1)</sup>・内田洋子<sup>1)</sup>・赤坂高明<sup>1)</sup>

佐藤謙一<sup>1)</sup>・辻明良<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>第一製薬(株)創薬第一研究所

<sup>2)</sup>東邦大学医療短期大学

目的: 第45回日本化学療法学会東日本支部総会において、血清中濃度シミュレーションモデルにおけるlevofloxacin(LVFX)のペニシリン耐性*S. pneumoniae*(PRSP)に対する殺菌作用を報告した。今回は当モデルにおいて、PRSP供試時の培地中血清の添加による菌の増殖及びLVFXの殺菌力に与える影響とともに、*H. influenzae*および*M. catarrhalis*に対する殺菌力を検討した。

方法: LVFX 100 mg 又は 200 mg 単回投与時の血清中濃