

「学校における大規模流行性疾患（インフルエンザ・麻疹等）に対する 国立感染症研究所の役割と地域感染症サーベイランス調査について」

国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史
すぎうら医院 杉浦弘明

感染症の流行状況は、感染症法（「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」）に基づいて感染症発生動向調査によってサーベイランスが行われているが、インフルエンザ、感染性胃腸炎、水痘などの学校における大規模流行性疾患に関しては、定点と呼ばれる1割程度の小児科医療機関から1週間に1回報告を受け、その動向を把握している。その後保健所、県での確認の後、公表されるために早くても診察から1週間、遅ければ2週間を要する。国（国立感染症研究所）でのとりまとめにはさらに時間を要し、少なくとも10日程度遅れる。そのために、インフルエンザ、感染性胃腸炎、水痘の流行の兆しが公表される時には、既に流行はピークに達しているという皮肉な現象がしばしば起こりうる。感染症発生動向調査は、全国を統一的な基準でカバーし実施されているという意味で精度の高いサーベイランスシステムであることは間違いないが、迅速性に欠けることは否めない。

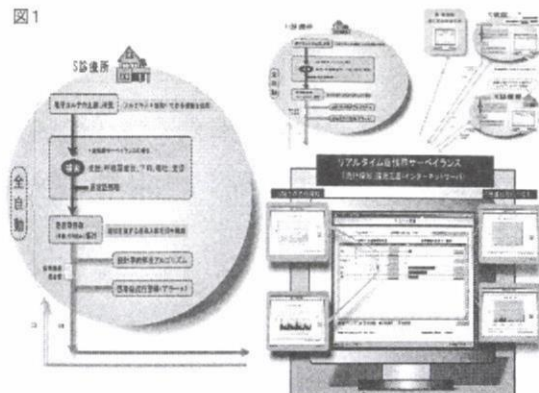
そこで、より迅速な感染症流行の把握ができるシステムの構築を、出雲において厚生労働科学研究補助金「地域での健康危機管理情報の早期探知、行政機関も含めた情報共有システムの実証的研究」（主任研究者：国立感染症研究所

感染症情報センター大日康史）によって全国に先駆けて2006年10月から構築、運用している。2008年1月現在、一つの総合病院を含む7つの医療機関が参加している。具体的には電子カルテでのその日の診療内容の内、発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐、発疹、痙攣に関する記載を深夜に検索し、翌日の8時までにHP（ホームページ）にアップしている（図1参照）。また、例年の同時期と比べて、曜日も考慮して、異常にその症状を呈する患者数が増えているかどうかの判断も自動的に行い、HPで示している。同時に、異常を探知した場合には、当該医療機関のメールアドレスにメールを送ってお知らせしている。

このHPでは、自院の情報だけにとどまらず、7医療機関での異常の探知の有無を地域的に集約した情報も提供している。これは一致度と呼んでおり、仮に全参加医療機関で同時に異常を探知した場合には100%とし、異常を探知した医療機関の割合を棒グラフで示している。この地域の情報のみは、保健所や県庁にも提供し、より迅速な対応につなげていただいている。また、2007年12月より出雲医師会会員で、協力医療機関としては参加されていない医療機関においても閲覧できるようになった。URL、ID、パスワードは、医師会事務局にお尋ねいただきたい。

図2はトップページ、図3が協力医療機関向けの還元情報を示している。左側の信号のような表記の部分が3段階でアラートを示している。右側の棒グラフは地域の流行状況を示している。グラフのボタンを押すと、図4では協力医療機関での半年の患者発生動向と異常の探知状況が示される。またその期間を、1年、全期間に変更することができる（図5）。他方、地域の流行

図1



ンフルエンザ・麻しん等) 以外にも、このシステムは、新型インフルエンザやバイオテロといった振興、再興感染症の早期探知に役立つと期待されている。こうしたシステムは、症候群サーベイランスと呼ばれ、アメリカでは膨大な予算を使って開発、実用化している。日本では予算的には1万分の1程度であるが、ここまで

開発でき、出雲の地において実験できていることは非常にコストパフォーマンスに優れたシステムであると言えよう。今後は、地域でより活用して頂き、事例を蓄積し、全国に広めていくことが重要であると思われる。

救急・集中治療領域における 深在性真菌症の現状と対策

病態がとらえにくい深在性真菌症では、 ガイドラインとエビデンスがきわめて重要

救急・集中治療の臨床においては、深在性真菌症のハイリスク患者の割合が非常に高く、実際に発症するケースも多い。そして、深在性真菌症の病態がとらえにくく、真菌感染が発生しているかどうかの判断や治療の開始時期の決定は難しいとされる。そのような状況に対処すべく、欧米各国では各種ガイドラインの作成が積極的に行われ、本邦でも2007年2月に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」が4年ぶりに改訂された。今回は、診断が困難である一方で、一旦発症すると緊急の対応が必要となる深在性真菌症の治療にあたって、各種ガイドラインやエビデンスがいかに重要であるか、また、ガイドラインをいかに実践していくかについて、討論していただいた。



司会
九州大学災害・
救急医学教授
橋爪 誠氏



千葉大学救命救急・
集中治療医学教授
織田 成人氏



九州大学救命救急
センター
杉森 宏氏



済生会福岡総合病院
救命救急センター長
岸川 政信氏



福岡大学救命救急
医学講座准教授
後藤 英一氏

増加する*C.albicans*と、 キャンディン系薬剤で問題となる*C.parapsilosis*

【橋爪】 本日は救急・集中治療領域における深在性真菌症の現状と対策について、お話を伺いたいと思います。救急・集中治療領域において、入院される患者さんは、原疾患から強い侵襲を受けています。それにより全身性の免疫能が低下し、しかもほとんどのケースでは気管挿管などの侵襲的な治療が施行されるため、本来生体に備わっている防御機構が破綻しています。このような状況下では、深在性真菌症が発症しやすくなり、一旦発症すると、死亡率が40~60%と、予後も非常に悪くなります。つまり深在性真菌症においては、いかに早く診断し、治療を開始するかが課題となります。それを実現する手段としてガイドラインを有効活用すべきだと考えます。

それでは実際に、福岡の各施設でどのような真菌が問題となっているか、まずは済生会福岡総合病院の岸川先生からお願いします。

【岸川】 当院検査室の呼吸器材料、泌尿器材料、血液、CVラインからの培養データを示しますと、真菌の検出総数は2004年が157例、2005年が205例、2006年には239例と、年々増加しています。菌種別には、*C.albicans*が占める割合が最も高く、しかも2004年の49.0% (77例) から2006年の56.9% (136例) と増加傾向にあります。次いで*C.galbrata*が2004年の25.5% (40例) から2006年の21.8% (52例) と、ほぼ20%台前半で推移しています。次に*C.parapsilosis*が約10%前後で毎年検出されていますが、その検出部位に特徴があります。

*C.parapsilosis*は呼吸器や泌尿器では検出頻度が少なく、血液培養とCVラインという比較的重症化しやすい部位からの頻度が、他の真菌に比べ高くなっており、特に注意しています。

【橋爪】 具体的には、*C.parapsilosis*のどのような点に注意が必要ですか。

【岸川】 *C.parapsilosis*は、アゾール系やポリエン系薬剤には感受性があるのですが、キャンディン系薬剤には中間耐性を示すという報告もあるため、临床上、留意すべきです。特に、患者さんはほとんどが60歳以上の高齢者で、原疾患が重症の方が多いため、なるべく初回から感受性を示す抗真菌薬を投与したいと考えます。

【橋爪】 ありがとうございます。次に福岡大学の後藤先生いかがですか。

血管内留置カテーテルが 危険因子となる*C.parapsilosis*と真菌性眼内炎

【後藤】 2006年1月から12月の当院救命センターにおける

細菌と真菌の検出頻度を調べたのですが、MRSAが約400例と最も多く、次いで緑膿菌の約270例、そして*C.albicans*が約150例でした。これはエンテロコッカス属や大腸菌よりも多く、しかもカンジダ属として*C.galbrata*の約100例と合算すると、ほぼ緑膿菌に匹敵する検出頻度です。つまり、それだけ救急・集中治療領域においては、*Candida*に対して積極的に意識する必要があります。また、2006年9月から2007年8月までのβ-D-グルカン陽性率を調べたところ、219検体中62例 (28.3%) において、カットオフ値11pg/mLを上回っていました。この結果には改めて驚かされています。

【橋爪】 確かに集計により実感できる部分はありますね。その中で気になる症例などはありましたか。

【後藤】 この1年間で真菌性眼内炎を起こした方が1名います。その方は血液疾患で状態が悪化し、救命救急センターに入院されたのですが、その時点で真菌性眼内炎が発症しており、このことから深在性真菌症の確定診断となりました。深在性真菌症は診断が難しい疾患で、このように真菌性眼内炎の発症で確定診断されることもあります。また、真菌性眼内炎は失明の原因となるため、特にIVH留置患者などでは、その発症を予防することが強く求められています。その際には、抗真菌薬の中でもキャンディン系薬剤には房水や硝子体にはほとんど移行しない薬剤も存在しますので、これら組織への移行性に優れたフルコナゾール (FLCZ) などをを用いることが望まれます。

【橋爪】 ありがとうございます。それでは九州大学の杉森先生いかがですか。

【杉森】 当院全体での1997年から2004年までのカンジダ分離状況を紹介します。まず喀痰からは、やはり*C.albicans*が71.9%と約3/4を占めます。血液からは、*C.albicans*が減少し31.6%、次いで*C.parapsilosis*の21.5%、*C.galbrata*の19.0%と続きます。血管内留置カテーテル先端からは、*C.albicans*が40.6%、*C.parapsilosis*が25.0%と、この2つの真菌で分離頻度の2/3を占めます。

【橋爪】 済生会福岡総合病院と同じく、九州大学でも*C.parapsilosis*は、血液とカテーテルからの分離頻度が高いですね。

【杉森】 当院では、血液関連の疾患と移植の件数が非常に多く、カテーテルを使用する頻度も必然的に高くなるため、それだけ*C.parapsilosis*への対応が重要となります。病院全体を見ますと、抗真菌薬の使用比重は、全抗菌・抗真菌薬の約5%を占めていますので、実際には多く使用されていて、日常から真菌を意識して対応を行っている印象を受けます。

【橋爪】 ありがとうございます。救急・集中治療領域では、

カテーテルの留置により、不明熱などが発生するケースも多いわけですが、その中では*C.parapsilosis*に注意すべきという点をご指摘いただき、また、真菌性眼内炎の発症についてもご報告いただきました。このようなことを背景に、千葉大学の織田先生より各種ガイドラインについて解説をお願いします。

**最初に投与された薬剤が
不的確だった場合、入院死亡率は約2倍に**

【織田】 まずは2004年に発表され、11の学会が推薦しているsepsis救命ガイドラインのevidence-based reviewからご紹介します。イントロダクションの部分では、sepsisの原因微生物としてグラム陽性菌がMRSAやVREの影響で近年増加傾向にあり、一方、真菌では、原因の主なものはいは*Candida*であることが述べられています。*Candida*は、米国49施設の集計によると敗血症の原因の第4位ですが、死亡率は40%と最も高くなっています(図1)。そして、真菌によるsepsisは1970年代の終わりから2000年にかけてほぼ3倍に増加しているとのこと。

もう一つ、このreviewの中で強調されているのは、感染初期に経験的治療(empiric therapy)として投与された薬剤が、病原微生物に対する感受性を有するかどうかにより、

転帰に大きな影響を与える点です。最初に投与された薬剤が感受性を有しない、つまり不的確だった場合、入院死亡率は61.9%となり、的確であった場合の28.4%と比較すると、約2倍の有意な上昇を示します。当然2~3日後には、検出された菌に応じて薬剤は変更されていますが、それでもこれだけの差が生じるのです。それでは、どのような病原微生物で不的確な治療が行われやすいかをみると、VREと*Candida*で100%近い数値が報告されています(図2)。

そして、死亡率も非常に高い結果がでました。やはりリスクの高い患者さんに対しては、早期に的確な診断を行い、的確な抗真菌薬を速やかに投与するということが重要だと思います。

**sepsis救命ガイドラインが
グレードAで推奨するFLCZ治療**

【織田】 抗真菌薬の使い方に関しては、経験的治療の必要性について、「ルーチンに投与してはならないが、カンジダ症のハイリスク患者に対して経験的に投与するのは妥当」とリコメンデーションされています。その理由としては、前述のように早期診断が困難であり、かつ、高い罹患率と死亡率を有するためです。抗真菌薬自体に関しては、FLCZがリコメンデーションの中で最高のグレードAとなっ

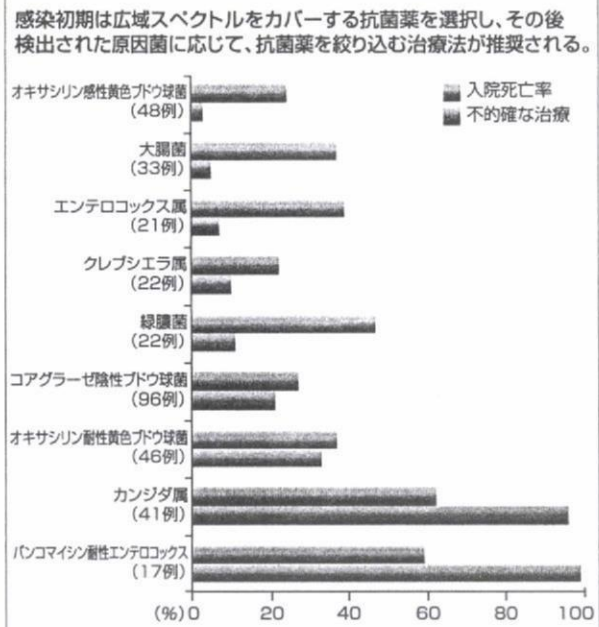
図1 院内での菌血症発症頻度と死亡率



*米国49施設における3年間の調査より
() : 検出例数

Edmond, M.B. et al. : Clin. Infect. Dis. 29(2) : 239, 1999

図2 入院患者の血液培養検出菌別の死亡と不的確な治療



対象 : 1997~1999年、米国Barnes-Jewish病院のICU入室患者4,913例のうち、血流感染患者492例
方法 : 微生物学的検査による原因菌や感受性結果から、初期治療の的確性について判断した。

Ibrahim, E. H. et al. : Chest 118(1) : 146, 2000

ています(表1)。

これは、十分な臨床的積み重ねがあり、文献的なエビデンスも豊富ということですので、カンジダ血症に対しては、まずFLCZを用います。

【橋爪】ありがとうございます。やはり早期の治療開始との確な薬剤選択が強く推奨されているということですね。日本のガイドラインではどうでしょうか。

**2007年版ガイドラインでも
(Fos) FLCZのLoading doseは推奨度A**

【織田】日本初のガイドラインは、2003年2月に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」として第1版が発表されました。そして、この第1版が臨床にどのような影響を与えたかを検証する目的で、15施設が参加した日本クリティカルケア真菌症研究会が発足し、実態を調査しました。その結果ですが、リスクファクターとして、血管内カテーテルの留置や人工呼吸器の長期使用、ICUの長期滞在などが、高頻度に認められることが判明し、リスクファクターを絞り込むかたちで今回の2007年版に反映されています(図3)。診断と治療に関しては、ガイドラインに準拠した割合が、診断では38.4%、治療では20%と少なく、第1版は、臨床で無条件に受け入れられているとは考えられない状況でした。その原因を探ると、どのような場合に発症を疑うかという項目に存在する「臨床症状:発熱(3日以上)の広域抗菌薬不

応性)」の部分が大きく関与し、これに合致しない症例において、β-D-グルカンや監視培養の結果だけを参考に治療が行われているケースが多い実態が明らかになりました。この問題となった項目は、2007年版では「臨床症状:発熱や炎症反応(2日以上)の広域抗菌薬不応性)」と改訂され、炎症反応の追加と抗菌薬の不応性期間が3日以上から2日以上に短縮されています。

【橋爪】その他に大きな変更点はありますか。

【織田】今回は特に治療を中心として、推奨度がA~C、エビデンスレベルがI~IIIという形で新たに設定されています。例えば、ホスフルコナゾール((Fos) FLCZ)のloading doseによる投与は、経験的治療においてA III、カンジダ属に対する標的治療ではA Iとなっており、前述のsepsis救命ガイドラインと同じく最高の推奨度Aとなっています。この推奨度とエビデンスレベルに関しては、2007年版では新しい薬剤が数種類登場していますので、薬剤選択の上で最も参考になる点かと思えます。その他にも、どれくらいの期間、抗真菌薬を投与するかという点について2007年版では詳しく記されています(表2)。

いずれも(Fos) FLCZのloading dose 2日間が第一選択薬となりますが、例えば、経験的治療では、その後、維持用量で最低2週間の投与を行います。しかし7日間治療を行っても効果が得られない場合には、アゾール低感受性菌による感染の可能性も疑い、第二選択薬への変更も選択肢となります。

表1 Sepsis救命ガイドライン- evidence-based review -
- カンジダ血症の経験的治療 -

■フルコナゾールは、抗真菌薬の中で唯一グレードAとして推奨されている薬剤

アゾール系抗真菌薬(フルコナゾール)	GRADE A
多くのAMPH-Bとの比較試験でカンジダ血症への有効性は同等、忍容性は優れていると報告されている イトラコナゾール静注剤のカンジダ血症に対する有効性データは、ほとんど得られていない。	
キャンディン系抗真菌薬(caspofungin)	GRADE B
AMPH-Bとの比較試験において、カンジダ血症への有効性は同等で忍容性は優れていると報告されている	
アムホテリシンB脂質製剤	GRADE E
AMPH-Bに比べて、忍容性は良好だが、カンジダ血症の治療効果が優れているというエビデンスは得られていない	

Bochud.P.Y.et al.: Crit.Care.Med.32(11):S495.2004

表2 [救急・集中治療領域フローチャート]カンジダ症を中心に
より抜粋

【治療】

経験的治療(empiric therapy)

(Fos) FLCZ 400~800mg/日 2日間が第一選択薬となり、維持用量で最低2週間の投与を行う[A III]。経口投与が可能であればFLCZ、またはITCZを選択する。

7日間の経験的治療で効果が得られない場合には、真菌感染以外の原因を再度検索するが、*Candida krusei*, *C.glabrata*などのアゾール低感受性菌による感染の可能性も疑い、第二選択薬としてMCFGへの変更も選択肢となる[A III]。

標的治療(targeted therapy)

カンジダ属では第一選択薬として、F-FLCZ800mg/日2日間を静脈投与する[A I]。維持用量を7~10日程度投与し、症状や炎症所見が改善後、14日を目処に中止とする。

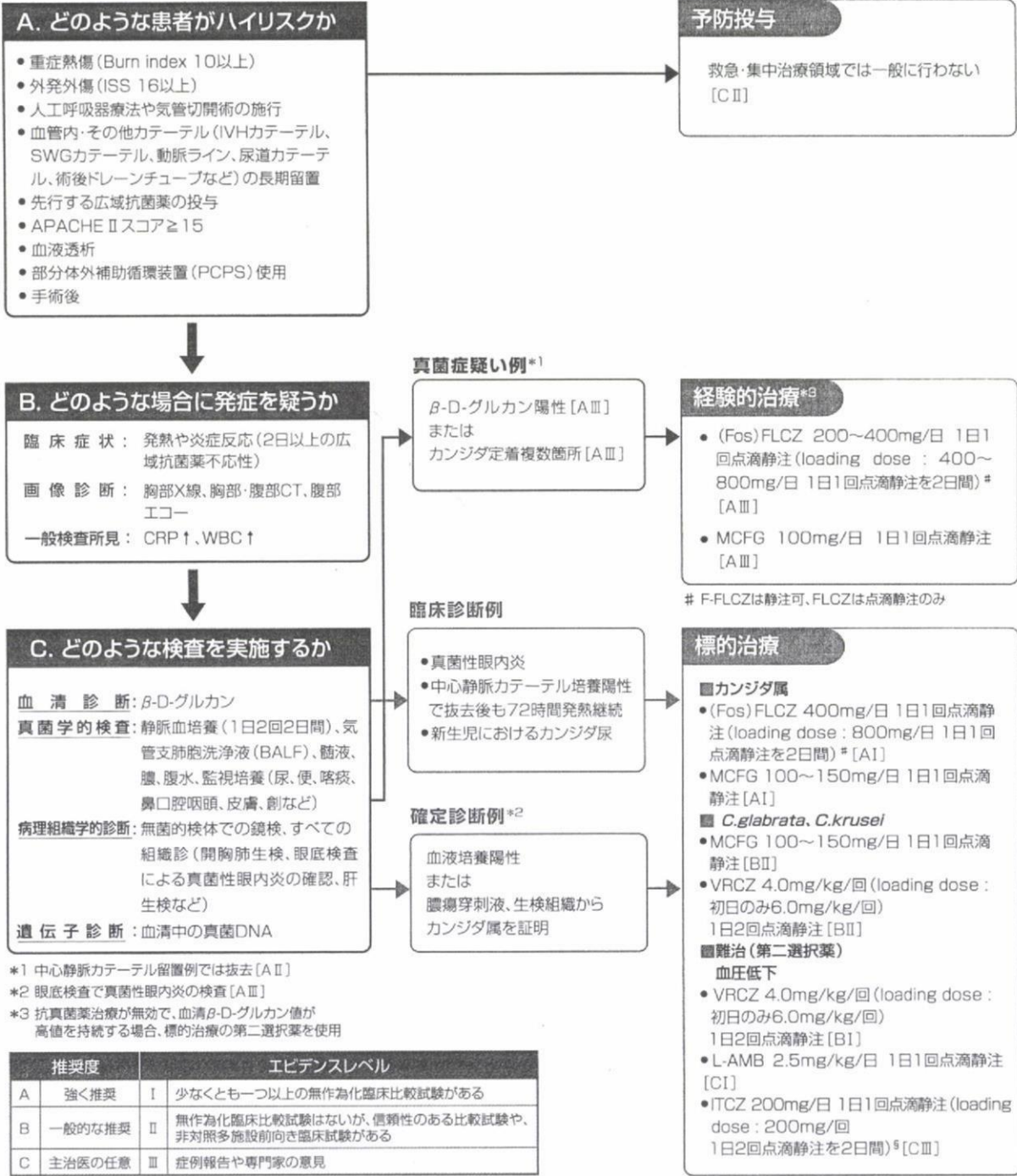
*C.glabrata*や*C.krusei*が検出された場合、あるいは重症例では、MCFG 100~150mg/日、VRCZ投与への変更が必要である[B II]。

*詳細は、ガイドライン参照

深在性真菌症のガイドライン作成委員会編:深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007:16.2007

図3

救急・集中治療領域フローチャート カンジダ症



*1 中心静脈カテーテル留置例では抜去 [A II]
 *2 眼底検査で真菌性眼内炎の検査 [A III]
 *3 抗真菌薬治療が無効で、血清β-D-グルカン値が高値を維持する場合、標的治療の第二選択薬を使用

推奨度	エビデンスレベル
A 強く推奨	I 少なくとも一つ以上の無作為化臨床比較試験がある
B 一般的な推奨	II 無作為化臨床比較試験はないが、信頼性のある比較試験や、非対照多施設前向き臨床試験がある
C 主治医の任意	III 症例報告や専門家の意見

F-FLCZは静注可、FLCZは点滴静注のみ
 § ITCZ注射薬の保険適用とカプセル剤への切り替えについてはガイドライン58頁参照
 *loading doseについてはガイドライン59頁参照
 *(Fos) FLCZは、F-FLCZとFLCZ両薬剤を意味する
 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007：16,2007

**in vitroの抗真菌活性は、
必ずしも生体内では再現されない**

【橋爪】ガイドラインの改訂ポイントとして、広域抗菌薬不応性の炎症反応や発熱が2日以上で真菌を疑うという説明がありました。いち早く治療を開始するために、早期診断のポイントについて、意見はございますか。

【岸川】今回のガイドラインの検査項目において、抗原検査が第1版から削除され、β-D-グルカンのみが採用されましたが、私たちが最も確かな指標の1つとしてβ-D-グルカンを信頼しています。

【橋爪】β-D-グルカンについては、海外ではあまり重きを置かれていないようですが、日本では先生方をはじめ信頼されていますね。

【織田】おそらく測定計の問題で、海外ではエンドキシンなどと一緒に測るようなキットしか存在せず、日本のように特異的にβ-D-グルカンだけを測っているわけではないと思います。逆に、そのような情報を日本から発信してエビデンスを示せば、海外でも信頼されるようになると考えられます。培養を待つと治療が遅れるという問題もありますので、その点からβ-D-グルカンは有用ではないでしょうか。

【橋爪】確かに早期の治療開始という点からは、β-D-グルカンは優れた指標となりますね。他にはございますか。

【杉森】抗真菌薬の感受性についてですが、治療に難渋する場合、的確な抗真菌薬を選択しているはずなのに、切れ味が感じられない場合がありますね。

【織田】真菌の薬剤感受性を、細菌と同様に検査する施設もあるようですが、真菌の場合、薬剤感受性検査はなかなか難しいようです。

【杉森】抗真菌薬の場合、抗菌薬と異なりin vitroの抗真菌活性が必ずしも生体内では再現されないという考えもあるようです。また、治療に難渋したケースにおいて、剖検時に真菌と、潜在していた膿瘍による細菌との混合感染が判明したということも経験しました。

**医療経済の面からも、
費用対効果に優れた薬剤選択を**

【後藤】保険適応の問題もありますが、全体の医療経済から考えた場合、状況にもよりますが、予防的治療や経験的治療、標的治療の中では、どれが合理的と考えられますか。

【織田】このガイドライン同様ですが、疑い例に対する経験的治療は、特に重症患者において、その後の経過を考えると好ましい結果になると思います。本来は、ICUに入っ

ているような患者さんでは、経験的治療が保険上認められればよいのですが、現状ではまだ難しいかもしれません。ただ、ガイドラインでしっかり訴求することで、良い方向に進んでいくものと期待しています。

【橋爪】同感ですね。医療経済上もおそらく有利な部分があるでしょうし、実際に予後そのものが確定診断を待った治療では、悪化してしまうとガイドラインにも示されているわけです。つまり早く治療を始められるという意味でも、ガイドラインは大変貴重な存在だと考えます。

【後藤】確かにそうですね。ただ、保険に関しては地域差が大きく、地方によっては残念ながら、経験的治療を認めないケースがあるのも現状ですね。

【橋爪】これは私たち救急・集中領域の医師が考えなければならない問題ですが、この領域で用いる薬剤は非常に高価です。そういう医療経済の面から見て、費用対効果を完全に無視するわけにはいかないと思います。その意味ではFLCZや(Fos) FLCZは比較的安価であり、キャンデイン系薬剤やアムホテリシンB脂質製剤は高価な薬剤です。これらの点も今後は一考すべきであると強く感じています。

まとめとなりますが、本日は福岡県各施設の深在性真菌症の現状とガイドラインを中心に、先生方からご意見いただきました。結論として、まずはこのガイドラインに沿って、私たちもできるだけ早い時期に診断し、まず疑う。そして的確な治療をいち早く始めるということを、広く浸透させることが非常に重要と思われます。そして今後は、薬剤の安全性や効果はもちろんのこと、医療経済も考慮した治療を行い、エビデンスを構築していくことが必要ではないでしょうか。先生方、有意義な議論ありがとうございました。



後列左から杉森 宏氏、後藤 英一氏、岸川 政信氏、
前列左から織田 成人氏、橋爪 誠氏