

高齢者における新興・再興感染症、インフルエンザの治療および感染管理に関する研究に  
関する研究 (23-15)

主任研究者 北川 雄一 国立長寿医療研究センター 手術・集中治療部 外科医師

研究要旨

本研究班の目的は、高齢者における新興・再興感染症およびインフルエンザに対する病院感染対策の確立および、高齢者インフルエンザの感染管理の確立である。主任研究者北川による認知症を有するなど入院管理が困難な場合がある高齢者のインフルエンザ患者の対策確立をめざしている。分担研究者芝崎による、高齢者肺炎の研究では、初回治療としてのピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法の有効性と安全性を検討した。分担研究者八木らの肺炎の研究では、医療・介護関連肺炎 (Nursing and Healthcare Associated Pneumonia: NHCAP) の特徴を多施設共同研究により明らかにすることとしている。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究では、その臨床的特徴について研究した。

今シーズンのインフルエンザ入院患者は、認知症併存の有無で、年齢、性別、治療薬、在院日数に差を認めなかった。また、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかった。インフルエンザに関するアンケート調査は、今シーズンのインフルエンザ流行が、通年より後ろにずれこみ、年度内にアンケートの実施および解析を終了することができなくなった。ピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用による高齢者肺炎の初回治療レジメンは、重症かつ耐性菌リスクを保有する医療ケア関連肺炎の治療の選択肢になりえると考えられた。肺炎に関する研究では、肺炎カテゴリー、肺炎の重症度、検出菌の分布が明らかになった。さらに今後は、耐性菌検出のリスクファクターの解析等を行う予定である。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究からは、ワクチンの接種のさらなる推進が必要と考えられた。

主任研究者

北川 雄一 国立長寿医療研究センター 手術・集中治療部 外科 (医師)

研究分担者

芝崎 正崇 国立長寿医療研究センター 呼吸機能診療科 (医師)

八木 哲也 名古屋大学医学部附属病院 中央感染制御部 (准教授)

## A. 研究目的

本研究班の目的は、高齢者における新興・再興感染症およびインフルエンザに対する病院感染対策の確立および、高齢者インフルエンザの感染管理の確立である。

主任研究者北川による認知症を有するなど入院管理が困難な場合がある高齢者のインフルエンザ患者の対策確立をめざしている。施設入所中の患者では、背景疾患や他の利用者との関係などの問題点もある。本研究班では、これまでも「高齢者インフルエンザ診療の指針」の指針を策定するなどしてきた。病院での現状把握やアンケート調査を行い、これらを現場で利用しやすく改訂していく。

分担研究者芝崎による、高齢者肺炎に関する研究では、「医療ケア関連肺炎 (Healthcare-Associated pneumonia : HCAP)」には独自の治療戦略が必要とされており、また、世界的に薬剤耐性菌が増加していることから、これらの対策のための研究を行うこととした。アミノグリコシド系抗生物質は優れた臨床効果をもちながら、副作用のため使用が控えられる傾向にあり、HCAP への併用療法についての前向きなデータはない。本邦の HCAP のガイドラインは 2011 年に策定されたばかりであるが、現時点では、あきらかな治療法が決まっていない。本研究は、65 歳以上の高齢者で、MRSA を含めた耐性菌のリスクのある HCAP 患者を対象として、初回治療としてのピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法の有効性と安全性を検討することを目的とし、研究を行うこととした。

分担研究者八木らの肺炎の研究では、医療・介護関連肺炎 (Nursing and Healthcare Associated Pneumonia: NHCAP) という概念に、多くの高齢患者が含まれているが、我が国でのデータが乏しいことに注目した。本研究では我が国の NHCAP の特徴を多施設共同研究により明らかにすることとした。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究では、高齢者肺炎の重要な起炎菌の 1 つである肺炎球菌に注目し、名古屋大学医学部附属病院で発生した侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴を明らかにし、さらに分離された肺炎球菌株の血清型を決定し現在使用されている肺炎球菌ワクチンとの関連を解析することとした。

## B. 研究方法

インフルエンザにおける研究では、実際の入院患者への対応の問題点を明らかにする必要から、国立長寿医療研究センター病院に、2011-2012 年のインフルエンザシーズンに、入院治療を行った高齢 (65 歳以上) インフルエンザ患者について調査した。また、昨年度に策定した「高齢者インフルエンザ診療の指針」の指針に関する高齢者施設の意見を収集するためのアンケート調査の準備を行った。まず、簡略版の「高齢者新型インフルエンザ診療の指針 (施設用簡易版)」をとりまとめた。「高齢者インフルエンザ診療の指針」、「高齢者新型インフルエンザ診療の指針 (施設用簡易版)」等を、昨年度の研究でアンケートを送付した東海三県の高齢者施設 900 カ所に送付した。

インフルエンザの流行終息後の平成 24 年 3 月に、各施設には、今インフルエンザシーズンの施設における対応と、「高齢者インフルエンザ診療の指針」、「高齢者新型インフル

エンザ診療の指針（施設用簡易版）」の内容に関するアンケート調査を送付した。

分担研究者芝崎による、高齢者肺炎の研究では、プライマリアウトカムを 30 日生存とした、第 II 相臨床試験を施行した。対象は、次の 1~7 の全ての条件を含むものとした。1) 「肺炎」と臨床診断された患者、2) HCAP に分類された患者、3) 耐性菌リスクがある患者、4) 登録日に 65 歳以上である患者、5) 抗菌薬が投与されていない、もしくは投与開始から、48 時間以上経過し無効と判断された患者、6) 日本呼吸器学会院内肺炎の重症度基準の重症例にあてはまる患者、7) 本試験治療に本人または代諾者から文章による同意が得られた患者。プロトコール治療として、ゾシン 4.5g×3 回、アルベカシン 40mg/Kg×1 日の併用療法を施行した。副次的評価項目は、1; 治療開始 1 週間後の臨床効果、2; 検出菌の種別と薬剤耐、3; 検出菌における使用抗菌薬の薬剤感受性、抗菌薬の相互作用、4; 安全性、5; 治療早期効果、6; 入院日数、7、ADL とした。

分担研究者八木らの肺炎の研究では、2010 年 3 月から 12 月までの期間で、名古屋大学医学部附属病院及び関連医療施設 9 施設での肺炎症例を、全数エントリーし疫学的に評価した。調査項目は、全て日常診療の範囲内で行われる診療行為に基づくものであり、人体試料は使用せず、治療介入もないものであった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究は、2006 年 1 月から 2011 年 5 月までの期間で、名古屋大学病院に入院中に血液培養で肺炎球菌が陽性となった 29 症例を後ろ向きに解析した。肺炎球菌の菌株については、その莢膜血清型をデンカ生研社の肺炎球菌莢膜型別用免疫血清「生研」を用いて決定した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 19 年 8 月 16 日通知、平成 19 年 11 月 1 日施行）」などの各指針（臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ゲノム指針等）に従い、を遵守し、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報保護等倫理的観点から十分に配慮して遂行した。倫理審査が必要な研究過程を含む研究については、必要に応じて「倫理・利益相反委員会」へ申請し、承認を受けてから実施した。本研究において、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、同意を得た。すべての情報の外部流出に注意するとともに、必要な匿名化を施し、プライバシーの流出が生じないように十分注意し、情報の共有化に当たっては、特に外部流出を起ささないよう留意した。

### C. 研究結果

#### インフルエンザに関する研究

2011 年 11 月から 2012 年 3 月に、インフルエンザおよびその合併症のために、国立長寿医療研究センター病院に入院した患者は 11 例で、このうち 9 例はインフルエンザ急性期の治療のための入院であり、2 例はインフルエンザに引き続く肺炎のために入院を要した。

インフルエンザ急性期の治療を行った9例は、平均年齢79.1歳(66-93歳)で、1例は高齢者施設からの入院であった。9例中4例に認知症の併存を認めた。認知症を併存した4例と併存しなかった5例を比べても、年齢、性別、治療薬、在院日数については、両群間で差を認めなかった。認知症を併存した症例中の1例では、入院中に持続点滴自己抜去などのトラブルを生じたが、全体的には、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかったが、認知症を有する患者では、マスクの装着が難しい例があることが報告された。

インフルエンザに関するアンケート調査の研究では、インフルエンザシーズンを経過しないと、流行状況が不明であり、調査内容に回答できない。2010-2011年シーズンのインフルエンザ流行が、通年より後ろにずれこみ、2月時点でも感染が広がった状態であったため、アンケート実施時期を2ヶ月程度ずらすこととした。このため年度内にアンケートの実施および解析を終了することができなくなった。

#### 高齢者肺炎の研究

11例が登録、10例が解析可能で、年齢は平均 $80 \pm 9.7$ 歳(67-96)であった。10例中8例(80%)で、複数病原菌を検出した。10例中6例(60%)にPDR pathogensを検出した。その6例、全てにMRSAを検出した。10例中9例(90%)にて治療早期臨床効果を認めた。10例中8例(80%)が1ヶ月生存した。腎機能障害を含めた重篤な副作用は認めず、アルベカシンの血中濃度はすべて、有効血中濃度(ピーク9mg以上)に達していた。入院日数は $31.9 \pm 18.9$ (16-64)日であった。ADLの指標として用いたBarthel indexは、改善をみとめなかった。

#### 肺炎の研究

CAP、HCAPは症例集積施設が10施設、HAP、人工呼吸器関連肺炎(VAP)については2施設での集積となった。登録全症例数は1745例。うち適格基準を見たまない155例を除く1590例が解析対象となった。肺炎カテゴリーの内訳は、CAP:897例(56.4%)、NHCAP:586例(36.9%)、HAP:86例(5.4%)、VAP:21例(1.3%)であった。肺炎の重症度は、A-DROP、及びI-POADいずれでも、CAPは軽症・中等症の率が高く(約80%)、HAP、VAPは重症の率が高く(それぞれ36-48%と50-81%)、NHCAPはその中間に位置づけられた。検出菌の分布としては、喀痰から起炎菌の可能性のある菌が検出されたCAP460例、HCAP342例、HAP50例、VAP14例について解析した。肺炎球菌ではCAP>HCAP>>HAP>VAP、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスではCAP>HCAP≒HAP>VAPの傾向が見られた。一方で、緑膿菌やアシネトバクター属、MRSAなどの耐性菌または多剤耐性となりうる菌(Potentially Drug Resistant (PDR) pathogens)ではCAP<HCAP≒HAP<VAPとなる傾向にあった。

#### 侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究

2006年1月から2011年5月までの期間で、名古屋大学病院に入院中に血液培養で肺炎球菌が陽性となった29症例の内訳は、男性18例、女性11例、年齢は1~91歳(中央値60歳)で、入院時の血液培養検査で肺炎球菌が検出された例が21例(72%)であった。基礎疾患としては、血液悪性腫瘍が8例、固形悪性腫瘍6例、肝移植後2例を含めた肝疾患4例などであった。菌血症の原因、及び菌血症との合併感染症は肺炎が最も多く、髄膜炎は2例あり、感染源不明例も8例あった。薬剤感受性検査の結果からは髄膜炎症例からの分離菌2株はPCG-MICは0.06 $\mu$ g/mlで、非髄膜炎症例からの株はPCG-MIC2 $\mu$ g/mlで、全ての菌株がペニシリン感受性株(PSSP)であった。初期抗菌薬治療も感受性検査結果からみて、全例で適切な選択がなされていた。分離された肺炎球菌の莢膜血清型の分布は、6型が8株と最も多く、次いで23型が6株、19型が4株であった。血清型を決定できないnontypable株も4株に認められた。23価及び小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンにも含まれない34型、35型、nontypable株は、2008年を除く年で検出されたが、2011年には5株中2株で検出された。29例中死亡例は3例あり、いずれも60歳以上の高齢者であり、適切な抗菌薬治療開始にもかかわらず、血液培養が採取された当日または翌日に死亡していた。3例とも23価肺炎球菌ワクチン接種歴は不明で、うち2例から検出された肺炎球菌株の莢膜血清型は、12型と19型であった。

#### D. 考察

2011年11月から2012年3月に、インフルエンザ急性期の治療をおこなった症例は9例で、昨シーズンに比べ若干増加している。これは本シーズンのインフルエンザが、高齢者にも感染したためと考えられた。9例中4例に認知症の併存を認めたが、認知症併存の有無により、年齢、性別、治療薬、在院日数に差を認めなかった。認知症を併存したために、入院中に若干のトラブルを生じものの全体的には、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかったため、一般の急性期病院、療養型病床であっても対応可能であり、高齢者施設であっても重症化したり肺炎などの合併症を生じたりしなければ、対応可能であると考えられた。

高齢者においても、ピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法は重症かつ耐性菌リスクを保有するHCAPへ安全に施行でき、早期に患者の症状を軽減できる可能性があることが明らかとなった。また、アミノグリコシド系薬剤であるアルベカシンの血中濃度コントロールも可能であった。しかしながら、他の治療法と同様に、長期的なADLの改善にたいして、課題が残ると思われた。

今回の肺炎に関する前向き多施設研究の結果では、NHCAPはその重症度は、CAPとHAP/VAPの間で、検出菌の分布、特に薬剤耐性菌の検出率からみると、肺炎球菌の検出が多いものの、NHCAPはCAPよりもHAPに近い傾向が見られた。こうした結果は今後NHCAPの治療戦略を考えて行く上で重要なデータになると考えられた。

肺炎球菌菌血症の感染源は肺炎が最も多く、不明のものも約4分の1を占めた。検出された肺炎球菌のペニシリン感受性は良好で、いずれの例も適切な抗菌薬投与がなされたが、菌血症診断後間もなく死亡した例が3例見られた。莢膜血清型は、多くは23価肺炎球菌ワクチンでカバーされる型であったが、近年カバーされない nontypable 型のものが増加傾向にあるようであった。死亡例3例中2例からの肺炎球菌分離株は23価肺炎球菌ワクチンでカバー可能であった型であり、ワクチンの接種のさらなる推進が必要と考えられた。

## E. 結論

今シーズンのインフルエンザ入院患者に関しては、認知症併存の有無で、年齢、性別、治療薬、在院日数に差を認めなかった。認知症を併存した症例で、持続点滴自己抜去などのトラブルを生じたが、全体的には、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかった。インフルエンザに関するアンケート調査の研究では、今シーズンのインフルエンザ流行が、通年より後ろにずれこみ、年度内にアンケートの実施および解析を終了することができなくなった。今後、解析を進めていく。

ピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用による高齢者肺炎の初回治療レジメンは、重症かつ耐性菌リスクを保有する HCAP の治療の選択肢になりえると考えられた。次年度以後、本研究を完遂する必要がある。

肺炎に関する研究においては、肺炎カテゴリー、肺炎の重症度、検出菌の分布が明らかになった。さらに今後は、耐性菌が検出されるリスクファクターの解析を行う予定である。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究からは、ワクチンの接種のさらなる推進が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Attenuation of transforming growth factor- $\beta$ -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1. Nakamura T, Matsushima M, Hayashi Y, Shibasaki M, Imaizumi K, Hashimoto N, Shimokata K, Hasegawa Y, Kawabe T. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011 May;44(5):614-20. Epub 2011 Jan 7.

Quercetin protects against pulmonary oxidant stress via heme oxygenase-1 induction in lung epithelial cells. Yuta Hayashi, Miyoko Matsushima, Toshinobu Nakamura, Masataka Shibasaki, Naozumi Hashimoto, Kazuyoshi Imaizumi, Kaoru Shimokata, Yoshinori Hasegawa, Tsutomu Kawabe. Biochemical and Biophysical Research

2. 学会発表

高齢者施設におけるインフルエンザ対策の問題点、北川雄一

第 53 回日本老年医学会学術集会 平成 23 年 6 月 16 日 東京

Heme oxygenase - 1 induced by quercetin attenuates TGF- $\beta$  -stimulated collagen production in fibroblasts, T. Kawabe, T. Nakamura, M. Matsushima, Y. Hayashi, M. Shibasaki, K. Imaizumi, N. Hashimoto, K. Shimokata, Y. Hasegawa  
2011 ERS annual congress

Difference of patient background with pneumonia between monotherapy and combination, M. Shibasaki, M. Nishikawa, Y. Kitagawa, K. Senda, K. Nakashima, F. Mizokami 2011 ERS annual congress

New biomarkers for LTBI in IGRAs supernatants, M. Shibasaki, M. Matsushima, Y. Kitagawa, T. Kawabe 2011 ERS annual congress

当院における肺炎球菌菌血症例の臨床的検討, 富田ゆうか、井口光孝、八木哲也  
第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 平成 23 年 11 月 24~26 日 奈良

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし