

$$CL_{Cr} \leq 85 \text{ mL/min の場合 } CL (\text{L/hr}) = 0.0478 \times CL_{Cr} \dots (3)$$

CL <sub>Cr</sub> (mL/min)	CL (L/hr/kg)	k (h <sup>-1</sup> )	τ (h)	推奨投与間隔	投与量の目安
100	0.0675	0.0578	15.8	24 h	25 mg/kg
90	0.0675	0.0578	15.8		
80	0.0735	0.0629	14.6		
70	0.0643	0.0551	16.6		
60	0.0551	0.0472	19.4	36 h	20 mg/kg
50	0.0459	0.0393	23.3		
40	0.0367	0.0315	29.1	48 h	20 mg/kg
30	0.0275	0.0236	38.8		
20	0.0184	0.0157	58.2	透析後、トラフ濃度が10 μg/mL以下で20 mg/kg	
10	0.0092	0.0079	116.5		

表1 日本人におけるクレアチンクリアランスと投与間隔（1.2の倍数）の関係

### 3) 3点の血中濃度を基にSawchuk-Zaske式による解析

MRSA用抗菌剤には、VCM, ABKならびにTECの3剤がある。このうち、VCMに関しては日本人のパラメーターも明らかになり、血中濃度の解析ソフトも準備されている。しかし、ABK, TECについては、日本人のパラメーターもなく、解析できない現状である。演者らは、樋口らが開発した解析ソフトのPEDAにSawchuk-Zaske式を搭載し、これをWindowsで動かせるようにソフトを改良して、ABK, TECについても解析を行なっている。ここではSawchuk-Zaske式について説明し、それを使用した解析について紹介する。

点滴投与によって立ち上がった真の薬物濃度  $C_0$  は次式によって表せる。

$$C_0 = C_{\max} - C_{\text{pre}} \cdot e^{-kt_0} \dots (4)$$

薬物を  $R_0$  の点滴静注速度で  $t_0$  時間点滴するとその濃度は次式で表すことができる。

$$C_0 = \frac{R_0}{k \cdot Vd} (1 - e^{-kt_0}) \dots (5)$$

(1)と(2)の式より分布容積  $Vd$  を求める Sawchuk-Zaske の式(3)が誘導される。

$$Vd = \frac{R_0}{(C_{\max} - C_{\text{pre}} \cdot e^{-kt_0})k} (1 - e^{-kt_0}) \dots (6)$$

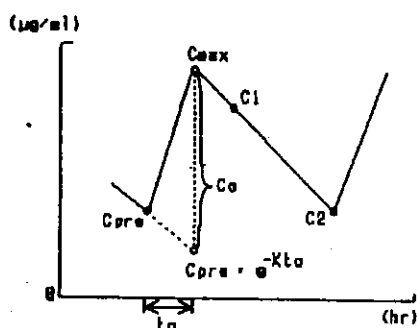


図5 Sawchuk-Zaske法によるパラメータの推定

図5 Sawchuk-Zaske法によるMRSA用抗菌剤のパラメーターの推定法

VCMの血中濃度パターンは本来、2-コンパートメントモデルであるが、本解析は採血ポイントを点滴直前、 $\alpha$ 相が完全に終了した2時間目、次回点滴直前値に設定することで1-コンパートメントモデルで解析した。図6、図7はそれぞれ、日本人のVCMに関する平均的薬物速度論的パラメーターを用いて、添付文書の投与方法である、1回500mgを1日4回間欠点滴した場合ならびに1回1000mgを1日2回間欠点滴した際のシュミレーションを示している。いずれもトラフ濃度が高すぎることに

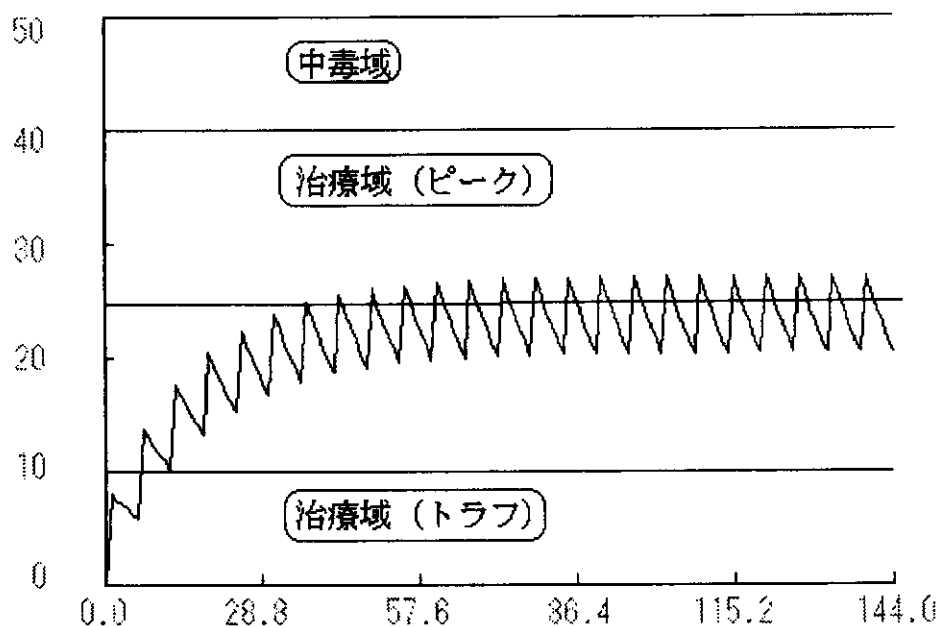


図6 VCMに関する平均的薬物速度論的パラメーターを用いて、1回500mgを1日4回間欠点滴した場合のシュミレーションカーブ

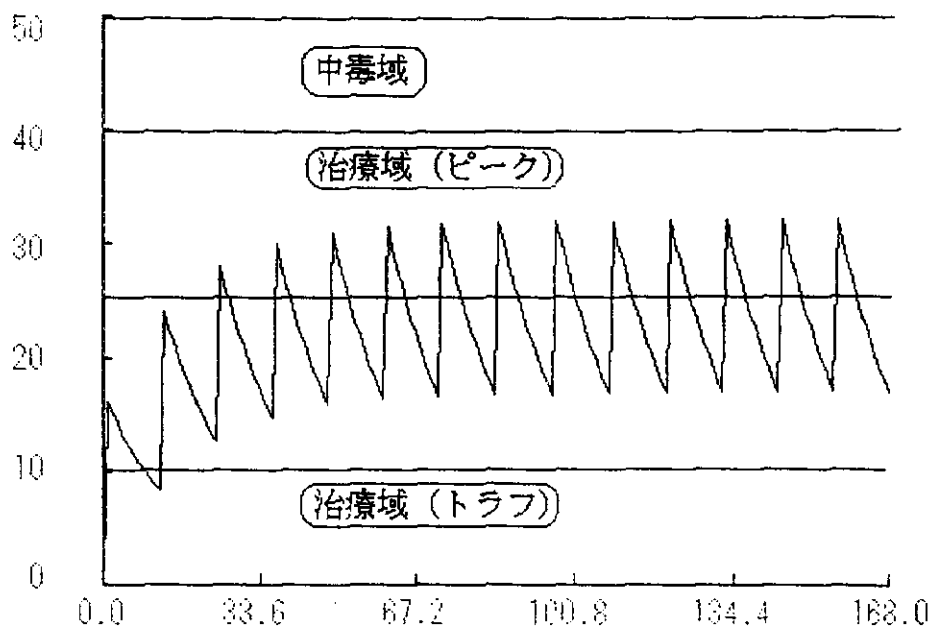


図7 VCMに関する平均的薬物速度論的パラメーターを用いて、1回1000mgを1日2回間欠点滴した場合のシュミレーションカーブ

わかる。一方、図2の項で触れたように、これを1日1回、1300mgを投与した場合のコンピューターによるシュミレーションを図8に示す。ピークは25ug/mL以上、トラフも10ug/mL以下となり、この投与方法が腎機能正常者（平均体重52kg）では理想的投与方法であることがうかがわれる。

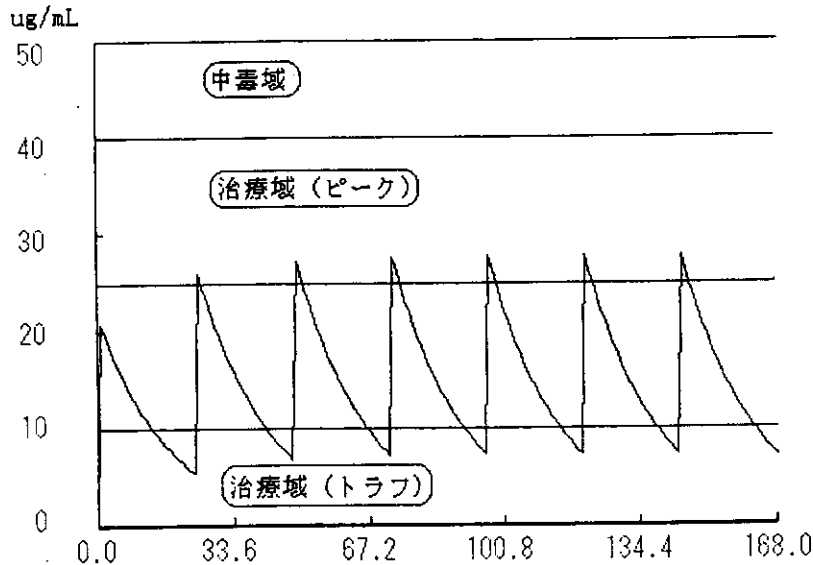


図8 VCMに関する平均的薬物速度論的パラメーターを用いて、1日1回1300mgを間欠点滴した場合のシュミレーションカーブ

#### 4) 病態によって異なる投与計画 (ドレナージ術施行中の例)

図9に示す患者は、整形外科で大腿骨骨頭壊死のため、人工関節置換術後、患部の膿をドレナージしている際に、ドレン液よりMRSAが検出されたケースである。体重40kgの患者に1000mgを24時間毎に間欠点滴した際の血中濃度推移を図9に

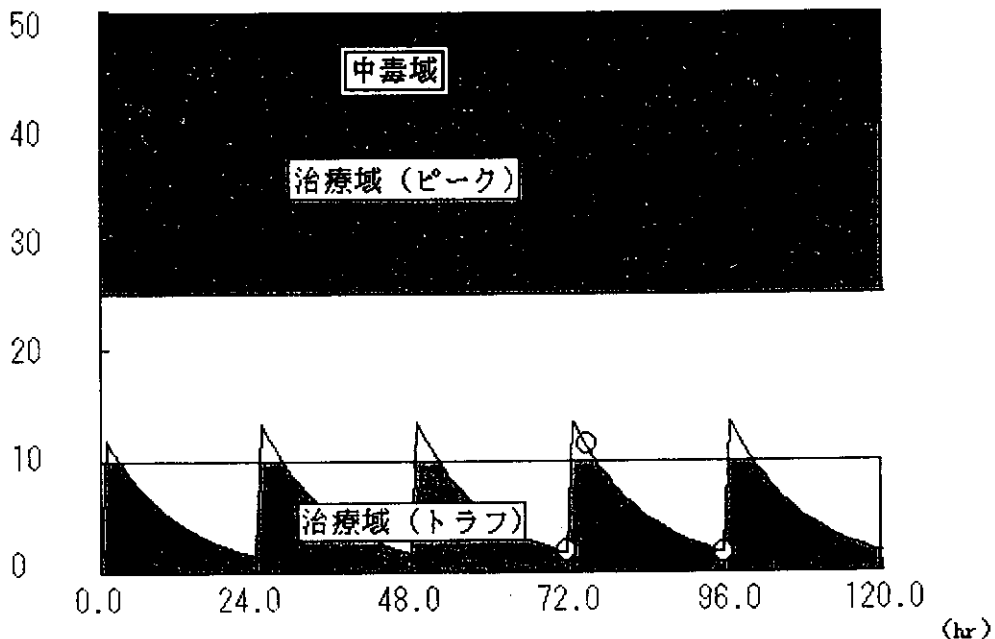


図9 ドレナージ中の患者にVCM 1000mgを24時間毎に間欠点滴した際の血中濃度

に示す。ドレナージによりクリアランスが非常に大きくなっているため、この際の最適投与計画として1日1回、2500mgを間欠点滴（点滴時間3時間）することを担当薬剤師から医師に提案させた。同患者の投与量が提案通り変更された後、シュミレーションが正しかったか検証するために、5日目の点滴終了後2時間値と点滴直前値を求めてみた結果、各々31ug/mL、6.2ug/mLであり、予想どおりであることが解かった（図10）。その後、この患者はドレーン液から膿も出なくなりMRSAは陰性となった。このように、患者の状態によっては投与を大量にしなければならないこともありTDMが必要な所以である。このドレナージ以外に熱傷の場合も投与量を上げなければならないケースであるが、その際も3点の血中濃度を基に慎重に最適投与量を計算することが必要である。

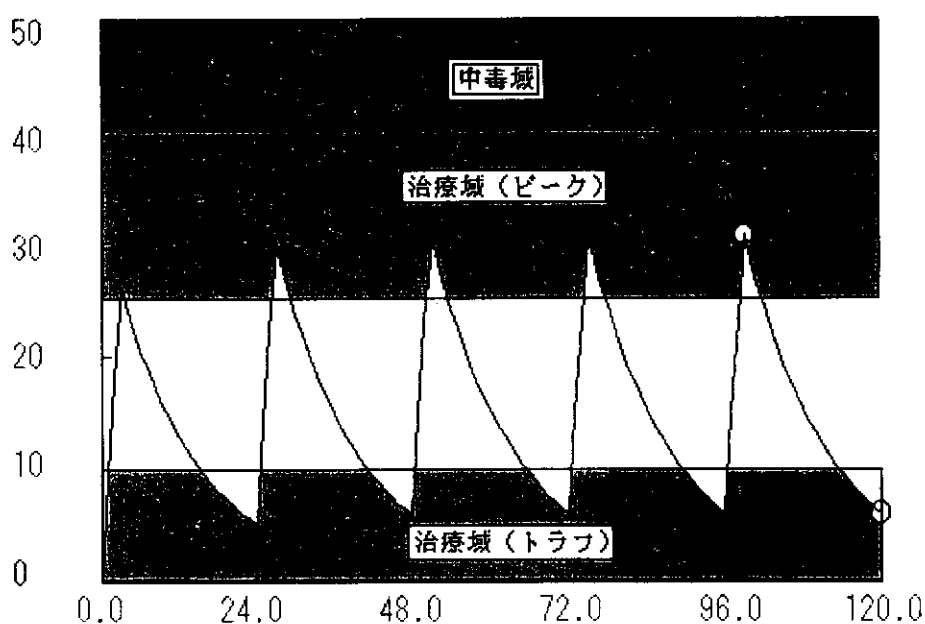


図10 VCMの投与量を1日1回、2500mg間欠投与した際の実測値

#### 5) VCMのTDMのためのフローチャート

Chart 1 に示される様に、テストドーズとして、VCM 1300mgを投与し、3日目の投与直前（Cpre）、点滴投与後2時間目（C1）、次回（4日目）点滴直前（C2）を採血し、それぞれの値を測定する。Sawchuk-Zaske 式を求めてシュミレーションカーブを描かせる。そこで、ピークとトラフが各々条件を満たしているかを検討し、もし満たしていない（Noのケース）ならば、パラメーターを基に、その患者の最適投与計画を算定し、その条件を満足させるようにする。一般にカテーテルなどを挿入しているなどの場合を除いて、ピークが25ug/mL以上になっていれば、1週間以内にMRSAは陰性化する。もし、ピークが25ug/mL以上をずっと維持しているにも拘わらず2週間以上MRSAが陰性化しない場合は、VCM低感受性MRSAの可能性もあるので、その場合はVCMと作用部位（VCMは細胞壁合成阻害であるがABKの場合はリボソーム30Sユニット阻害による蛋白合成阻害）の異なるABKをフローチャート（Chart 2）

ム30Sユニット阻害による蛋白合成阻害)の異なるABKをフローチャート(Chart 2)に従って適用する。その際、ABKのピーク濃度を8 ug/mL以上にする為に、一回投与量を200 mgとして、投与間隔を24時間にする。この場合も、添付文書に記載してある、1回100 mgを12時間毎投与とは異なる投与方法であるが、腎障害も惹起せず、非常に有効である。

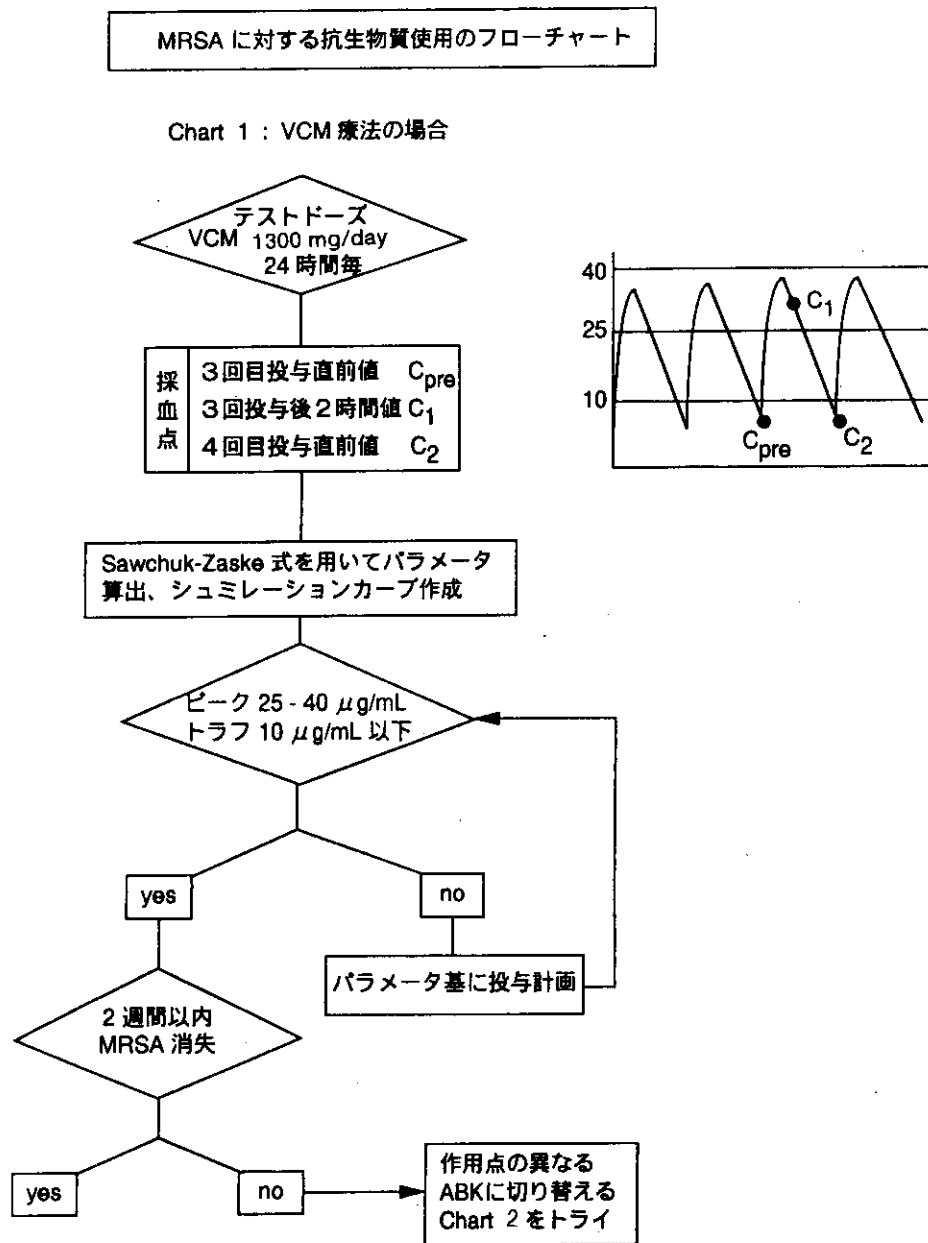


図 1 1 VCM の TDM のためのフローチャート

## 6) アルベカシン (ABK) 投与方法とそのメリット

ABK による抗MRSA 効果は、ピークを 8 ug/mL 以上に上げるにより著明となり、トラフを 2 ug/mL 以下に下げること、副作用を回避することが出来る。腎機能

が正常な患者では ABK 4 mg/kg の投与量で 1 日 1 回（点滴時間：1 時間）間欠点滴を行なうことで、上述の血中濃度を達成できる。また、腎機能障害患者の場合、クレアチニンクリアランスが 60 mL / min の前後では、ABK 4 mg/kg の投与量で 4 8 時間ごとの投与で安全に治療が出来る<sup>3)</sup>。ABK 投与に関しては以下の TDM フローチャート（Chart 2）を参考にされたい。

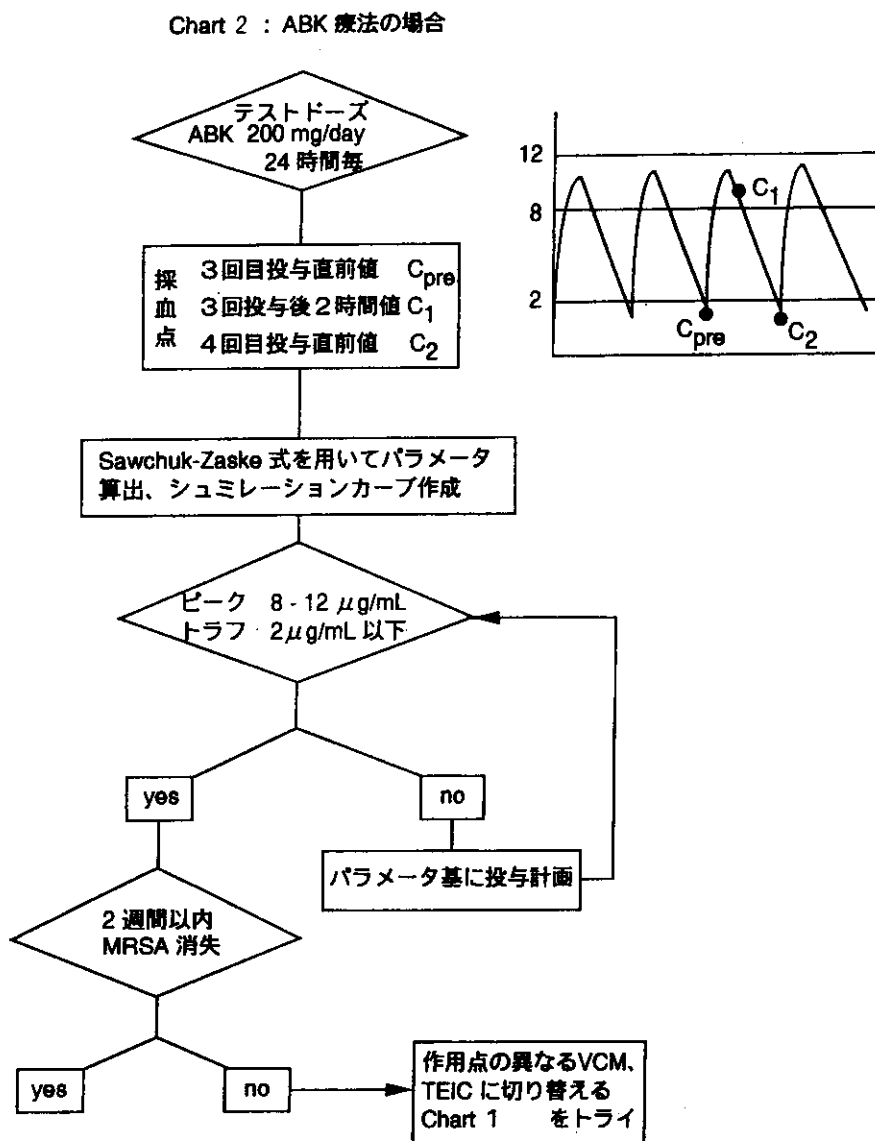


図 1 2 ABK の TDM のためのフローチャート

ABK の投与メリットをあげると以下の通りである。

- VCM と作用が異なるので、VCM で効果のない場合に使用できる。
- ABK は本来アミノグリコシドなので MRSA の菌交代症であるシュードモナスにも有効で、コストベネフィット的にも価値がある。
- カテーテル挿入時の難治性 MRSA に関して、バイオフィルム化の関与も考えられるが、この場合 ABK 250 mg/day 1x、ユナシン S 6g / day, 2x, クラリス 400 mg/day, 2x で完全治癒したケースがある（投稿中）。

## 7) TEIC の投与方法

TEIC の投与方法は Chart 3 (図 1 3) に示す様に、投与量は一回 400 mg で、初日 2 回、以後、1 日 1 回をテストドーズとする方法である。採血は、4 日目の投与直前値 ( $C_{pre}$ )、点滴投与後 2 時間値 ( $C_1$ )、5 日目投与直前値 ( $C_2$ ) を基本とする。血中濃度値としてピーク値は 25-40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値は 15 - 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に入る様に設定する。

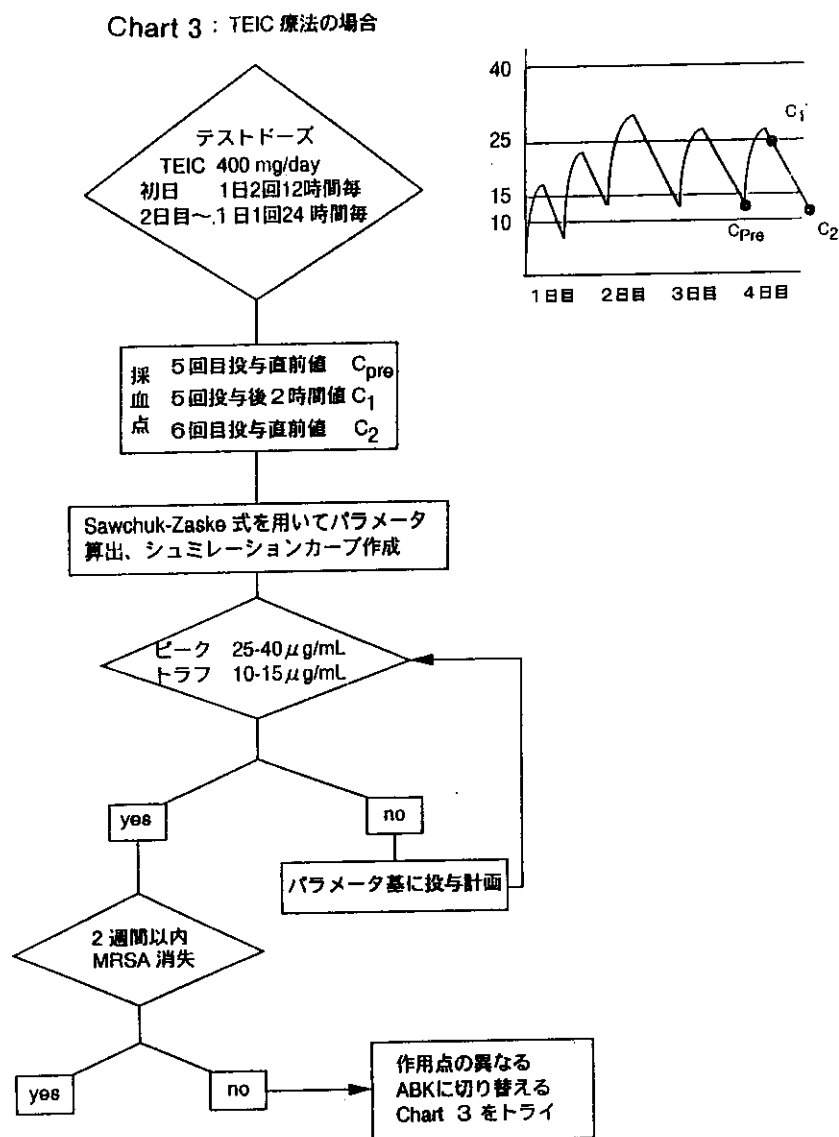


図 1 3 TEIC の TDM のためのフローチャート

演者らは、18名の患者について TEIC に関する薬物速度論的解析を行なった結果、消失速度定数 ( $K$ ) は、 $0.033 \text{ h}^{-1}$ 、分布容積 ( $V_d$ ) は 0.659 L であることを確認、この結果を基に、添付文書中の TEIC の投与量 (200 mg と 400 mg) と血中濃度についてシュミレーションしてみた結果を図 1 4、1 5 に示す。

検討結果から、MRSA に対する治療には、200 mg を初日 2 回、以後一回投与する方法は、不都合で (図 1 4)、投与量としては初日 400 mg を 2 回、以後は 1 日 1 回 400 mg 投与を行なう方法が合理的であることが実証された (図 1 5)。

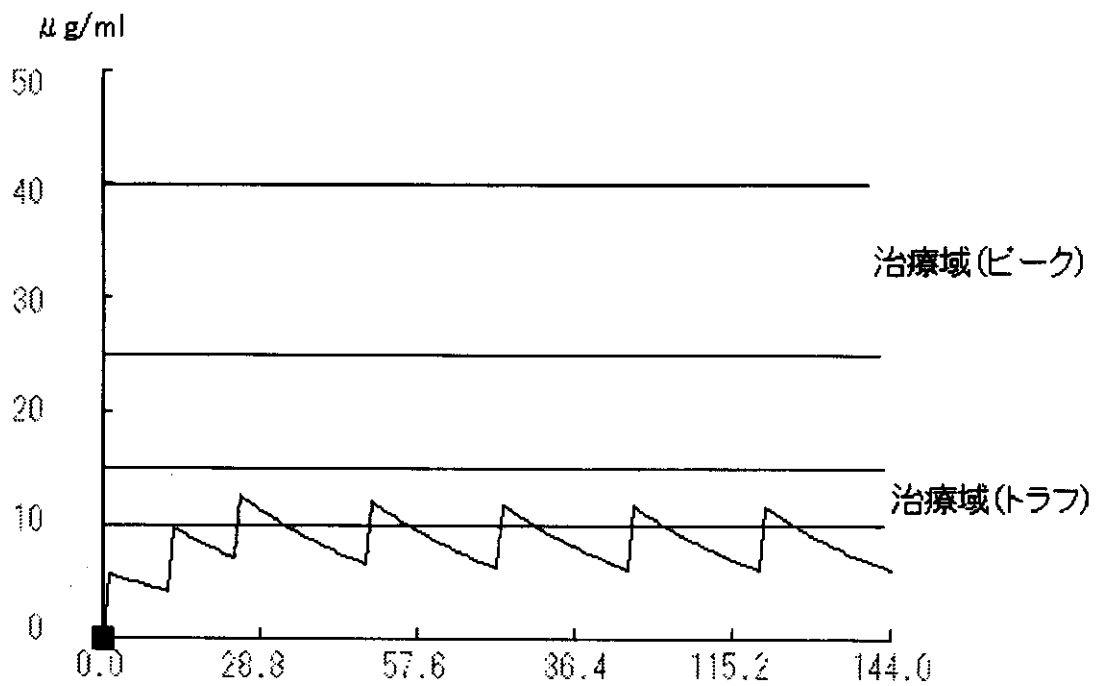


図1 4 得られたパラメータを用いて、TEIC 200 mg を初日2回、以後1日1回間欠点滴した際（点滴時間：1時間）の予想血中濃度

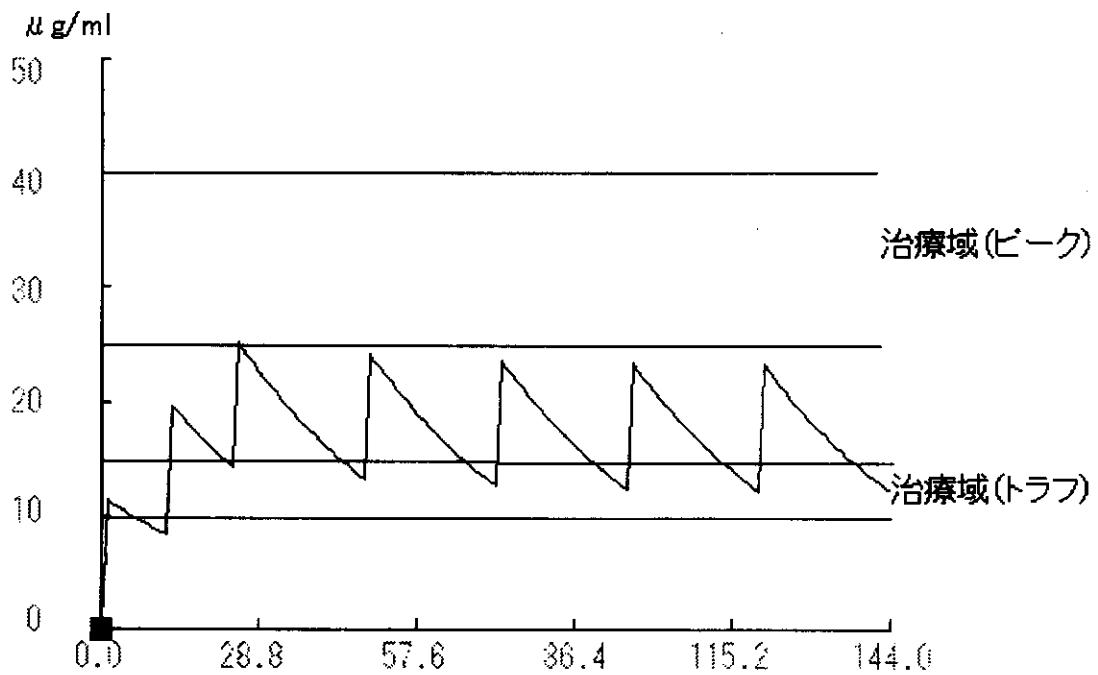


図1 5 得られたパラメータを用いて、TEIC 400 mg を初日2回、以後1日1回間欠点滴した際（点滴時間：1時間）の予想血中濃度



TEIC に関しても、ユナシンSやクラリスロマイシンとの併用が可能で使用しやすい抗菌剤であるが、重症な心内膜炎などの場合、TDMを用いたABKとの併用療法の可能性も考えられ、応用面で興味深い。

## 8) 結語

クスリの逆読みはリスク (RISK) であるごとく、今回述べてきた抗MRSA用抗菌剤は効果も高い反面、使用方法を誤ると副作用を惹起する。クスリの側面を引き出すには、MRSAを陰性にするまで攻めるOffensive TDMが必要で、腎障害のリスクを回避するためには、守りを固めたDefensive TDMが重要になる。

近年、Evidence Based Medicine (EBM) の考えが脚光を浴びるようになってきたが、薬物投与後の患者個々の血中濃度こそ、Evidenceそのものである。要はこのEvidenceを評価する方法であるが、近年、演者らの手で、血中濃度解析ソフトPedaのWindows版と、実例を基にした解説書を出したので、参考にされたい<sup>4)</sup>。

今回、実際の医療の中で、添付文書記載内容と薬剤の適正使用の間にはかなりの隔りがあることを述べてきたが、この溝を埋めるためには薬剤師が全面に出てきて、医療の中で、Evidenceを基に投与計画を設定して、医師とともに治療にあたるのが重要である。演者の大学にTDMで訪れる薬剤師は皆口々に、「抗MRSA用抗菌剤のTDMを行なうようになって、初めて医師と忌憚なくディスカッション出来るようになり、病棟活動に幅ができた」とおっしゃる。

外来患者の院外処方せん発行に伴い、定員配置問題に見られる様に、薬剤師の職能は狭められるばかりであるが、病院の質的レベルを上げるインフェクションコントロールと抗MRSA用抗菌剤のTDMの実践は薬剤師の復権の端緒となるものである。

文献)

- 1) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano and R. Hori :  
Therapeutic Drug Monitoring, 20, 139-148(1998)
- 2) G.R. Metzke, J.M. Kovarik, M.J. Rybak and S.C. Boike :  
Clin. Pharm. 4 (3) 311-315 ( 1985 )
- 3) 松山賢治 : Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW) 日本語翻訳版  
20 (8) 1100-1102 ( 1998 )
- 4) 樋口駿、松山賢治、宮崎長一郎 : ウィンドウズを用いた情報調剤—  
TDMによる最適投与計画を中心に—薬業時報社、1999年

# 血液媒介感染

NTT西日本 東海病院 外科 大久保 憲

## はじめに

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) に対してはワクチンが実用化され、免疫グロブリンでの緊急対策も軌道に乗ってきた。C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV) やエイズウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) のワクチンはまだ実用化されていない。

医療従事者においては、針刺し事故や血液の飛沫による職業感染 (occupationally acquired infection) を起こさないような対策が必要である。

今回は、血液を介して感染する血中ウイルス感染 (blood-borne virus infection) の特徴とその感染予防について述べる。

## 1. 血中ウイルスによる肝炎

肝炎を起こすウイルスは現在 A, B, C, D, E および G 型肝炎ウイルスと TT ウイルスが明らかとなっている。このほか経消化管ウイルスのように、一時的にウイルス血症となり散発性の肝炎を起こすものとして Cytomegalovirus, EB virus, Herpes simplex virus, Enterovirus, Adenovirus, Rubella virus (風疹ウイルス), Yellow fever virus (黄熱ウイルス) など多くのものがある。

### 1) B型肝炎

HBs 抗原 (hepatitis B surface antigen, 肝炎 B 型表面抗原) 陽性者は成人において 1.5 ~ 3.0% であり、その内 HBe 抗原 (hepatitis B envelope antigen, 肝炎 B 型莢膜抗原) 保有率は約 5.0 ~ 7.5% である。医療従事者は一般成人に比べて HBs 抗体保有率が高いことが指摘されている。

B型肝炎の疫学的調査によれば世界的にみて東南アジアは濃厚な汚染地域となっており、わが国においては慢性肝炎、肝硬変と診断された者の約 1/5 は HBV が原因となっている。さらに急性肝炎の 1/3, 肝癌の 1/8, 劇症肝炎の 1/2 において HBV が証明されている。

1986 年に HBs 抗原陽性の母親から生まれた子供に対して HBV 母子感染防止事業がスタートし、その後の水平感染の防止にも大いに効果があがっている。

B型肝炎の臨床像としては 2 種類あり、HBV の初感染による発症と無症候性に経過中に肝障害を呈して発症する HBV 持続感染がある。B 型慢性肝炎はすべて後者の感染例である。

HBV の初感染による発症は、1 ~ 6 カ月の潜伏期の後発症し、その長さは感染した HBV 量に比例するといわれている。発症の少し前から HBs 抗原が検出され、IgM - HBc 抗体、HBe 抗原が検出されるようになる。その後約 3 週間で HBe 抗体が出現する。この時期は黄疸が出現したりトランスアミナーゼが上昇する時期と一致する。臨床症状の軽快と共に IgG - HBc 抗体が急激に増加する。この抗体は長期にわたって血中に存在するが、HBs 抗原は数カ月で消失する。したがって急性期の診断には IgM - HBc 抗体の証明が重要となってくる。

### 2) C型肝炎

1989 年に C100-3 抗原とその抗体が発見されて以来 C100-3 抗体は HCV 抗体として認識されるようになった。この HCV 抗体は中和抗体ではなくウイルスそのものの存在を示唆するものである。使用した血液製剤の中にこの抗体が証明されて肝炎の発症を見たものと、

実際には輸血の中に抗体が証明されなくとも肝炎発症後に HCV 抗体の陽性化があり臨床的にも他のウイルスの見つかっていないものについては C 型肝炎が疑われる。

わが国の HCV キャリア率は 0.8~1.6%と推定され、15 歳以下での陽性者は極めて少ない。したがって HCV キャリアの成立に垂直感染の関与は乏しく、輸血や医療行為によってキャリア化する可能性が高い。

一般に輸血後 B 型肝炎は劇症化するものがあるが、C 型肝炎にはその様な例は見られない。しかし高率に慢性化して肝硬変や肝癌へと移行する症例が散見される以上、スクリーニングとしての HBs 抗原と HCV 抗体検査は肝炎の防疫対策として重要となっている<sup>1, 2)</sup>。

## 2. エイズ

HIV は AIDS (acquired immune deficiency syndrome) の原因ウイルスである。

HIV が体内に侵入してから約一ヶ月間はまだ HIV に対する抗体はできず、抗体検査による診断は不可能である。しかしこの時期では血液中に大量の HIV や感染したリンパ球が存在してウイルス血症の状態となっている。発熱などの感冒様症状がみられる場合がある。その後、HIV の蛋白に対する抗体が出現してウイルスの数は急激に減少する。そして長期間の無症候期の後に全身的なリンパ節の腫脹がみられ、再び血液中で活発な増殖がみられるようになる。この時のウイルス血症にはヘルパー T 細胞がすでに減少しているためウイルスを排除することはできずに患者の免疫機構は破壊され、カリニ肺炎やサイトメガロウイルス感染症などの日和見感染を発症して死に至る。

HIV は HBV より病院感染の頻度は低いと考えられるが、患者の増加を考えると感染の可能性は否定できない。感染防止には十分な注意が必要である。

感染した場合にはヘルパー T 細胞の表面抗原である CD4 をレセプターとしてヘルパー T 細胞、マクロファージ、樹状突起細胞などに侵入して数カ月から十数年の潜伏期の後、重篤な免疫不全症状をおこす。無症候期にはリンパ節などの細胞の密集した臓器をはじめ、網内系組織内で増殖を続けている。

HIV は HIV 感染者および AIDS 患者の血液、精液、膣分泌液、唾液、母乳などの体液、組織、臓器に存在し、血液中と精液中には同量のウイルスを含み、唾液はその約 1/10、涙は約 1/100 といわれることから、感染源として重要なものは血液、精液、膣分泌液である

<sup>3)</sup>。

## 3. 出血熱ウイルス疾患

いわゆる輸入伝染病に属する出血熱ウイルスは、高度の危険を有するウイルス疾患である。なかでもラッサ熱、マールブルグ病、エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱は日本の感染症新法において一類感染症に分類されており、患者および検体の取り扱いに特殊の施設を必要とする。病原体の危険度からも最高度の分類がなされており、いずれも本来は野生動物由来と考えられている。

ラッサ熱の病原ウイルスは Arenavirus 属で、1969 年にナイジェリアのラッサにおいて看護婦がこの病気に罹患し、Lassa virus が分離された事に始まる。死亡率は 1969 年~1976 年までの報告では 41%と高く、最近の報告では 18%になっている。

Marburg disease virus によるマールブルグ病は、ポリオワクチン製造のためアフリカから輸入したミドリザルを取り扱った技師の間に激しい熱性出血性疾患が発生し、これらの患者から新しいウイルスが分離されてその地名から名付けられた。しかしアフリカのミドリザルからは抗体も発見されておらずアフリカの自然動物が関与していることは推定で

きるが自然宿主はなお不明である。感染経路はウイルスに汚染された組織、血液を介した接触感染が主である。

エボラ出血熱は 1976 年スーダンとザイール地方で激しい出血熱の流行がみられ、死亡率は 53～88% と高く、1995 年の流行でも多くの死者を出している。このウイルスは Marburg disease virus と一部共通抗原を有しており、同一ウイルス群に属していると考えられるが感染源は不明であり Ebola virus と命名された。

症状は発熱、下痢、発疹、出血傾向で重症例では腎障害を来して致死率も高い。

#### 4. クロイツフェルト-ヤコブ病

遅発性ウイルス感染症 (slow virus infection) とは、数カ月から数年の長い潜伏期の後に発症するものをいい、多くは中枢神経系の変性疾患で、いったん発症すると亜急性に経過して死に至る予後不良な疾患である。

ヒトの遅発性ウイルス感染症として知られているものにクロイツフェルト-ヤコブ病がある。健忘や性格の変化および記憶力や注意力、集中力などの低下ではじまり、痴呆、視力障害、錐体外路症状、小脳症状などが急速に進行して植物人間の状態に陥り、2 年以内に死亡するものである。

脳の萎縮と神経細胞の消失がみられ、スポンジ状の無数の小空胞が形成されるため、病理所見から亜急性海綿状脳症ともよばれている。

感染経路として角膜移植や脳手術に使用した電気メスの銀製電極 (電極は 70% エタノールとホルマリン蒸気で消毒されていた) あるいはヒト硬膜を用いた手術患者に水平感染した報告がある。そのほかヒト成長ホルモンの投与を受けた患者での報告もある。

患者の排泄物や体に接触しただけでは感染しないが、臓器移植やヒト由来の医薬品を介して医原性の感染が増える恐れはあるため、その早期診断法の開発が望まれる。

#### 5. B 型肝炎ウイルス汚染事故対策

##### 1) 高力価 HBIG (HBs 抗体含有ヒト免疫グロブリン: hepatitis B immunoglobulin) と HB ワクチン

HBs 抗体陽性者から分離した高力価の免疫グロブリンは、わが国では 1980 年より市販されるようになった。HBV に対して一時的な感染予防効果あるいは汚染直後の中和抗体としての予防効果は期待されるが、根本的な感染予防には不十分である。

一方、HB ワクチンは HBs 抗原陽性で e 抗原陰性の供血者血液を原料として製造される人血症由来の沈降不活化のもの (PHB ワクチン) と、1984 年に製造許可が出された遺伝子工学的手法による酵母由来の遺伝子組替え型 (YHB ワクチン) などがある。

HB ワクチンの感染予防効果はすでに認められており、通常の接種にて約 90% に HB 抗体価の上昇が認められる。このように HBs 抗原および HBs 抗体が陰性の者には HB ワクチンを接種し、合計 3 回の接種で十分量の HBs 抗体を生じることができる。

HB 抗体の上昇が認められない non-responder に対しては、HB ワクチン 0.1ml (通常の 1/5 量) を皮内に 2～3 回接種する方法もある。

##### 2) HBV 汚染事故後の対応

針刺し事故や血液の飛沫により HBs 抗原陽性の血液による汚染があった場合には、直ちに血液をよく絞り出して大量の流水で洗浄してウイルスの希釈をはかる。

HBs 抗原、HBs 抗体がともに陰性の者が HBs 抗原陽性の血液による汚染を受けた場合に

は、HBIG および HB ワクチンの投与を行う。HBIG の投与は事故後 48 時間以内におこなうことを原則とする。なお、汚染源患者が HBe 抗原陽性の場合には、HBIG の投与のみでは 6～20% に感染が成立するので、さらに HB ワクチンも併用する必要がある。

これらの処置は、病院に設置された感染委員会などを通じて、記録として保存すると同時に専門医のフォローのもとに定期的な血清学的マーカーの追跡調査を行う。

### 3) 対応が遅れた場合の処置

感染の可能性が高いにも関わらず、HBIG や HB ワクチンの投与開始が遅れてしまった場合は、最初の HBIG 投与から 1 ヶ月後に HBIG の追加投与と HB ワクチン接種を開始し、さらに 1 ヶ月と 3 ヶ月後に HB ワクチン接種を行うなどの方法により、感染の可能性が高いものでも HBs 抗体を獲得することができる場合がある。このように何等かの理由により、HBIG や HB ワクチンの投与が遅れても、投与方法を工夫することにより、感染予防が可能である。

## 2. C型肝炎ウイルス汚染事故対策

血液由来の HCV に感染するとその約 80% が慢性化し、肝硬変や肝癌へと高率に移行するため注意を要する。血液を介して感染するため、基本的な感染予防対策は B 型肝炎の場合と同じである。しかし、B 型肝炎のように免疫グロブリンやワクチンが開発されていないため、具体的な感染予防処置がとれない。

わが国の一般の HCV キャリアー率は、40 歳代から加齢とともに上昇し、60 歳代でピークとなる。陽性率は献血者でみると 1% 前後であるが、地域差が顕著にみられる。その主な感染経路は輸血、性行為、母子間などが考えられており、輸血による頻度が最も高い。

HCV キャリアーと接触する機会の多い医療従事者にとっては、HCV 感染は重要な問題である。

### 1) 感染力

ウイルスを含有する血液の接種により感染が成立する確率は、ウイルスの力価 (titer) による。すなわち 1ml の血液や体液の中に含まれるウイルスの数が関係する。このウイルス力価は患者の病期によっても違ってくるが、HBV の血中力価は極めて高いのに比較して、HCV の場合にはかなり低く、1 万分の 1 以下と推定されている。HCV 汚染事故では、感染しても血清 ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) が軽度上昇するか、全く変動せず、一過性感染で終ることがある。しかし、典型的な急性肝炎を発症した場合には、慢性化しやすい。

### 2) 事故後の対応

事故後の対応として、 $\gamma$ グロブリン療法やインターフェロン (IFN) の短期投与が行われる場合があるが、確実な予防法とはいえない。

わが国では、1994 年 5 月 1 日より労災保険による INF 療法が認可されているが、投与期間は 1 ヶ月に制限されている。この治療法で発症予防できることはまれであり、慢性活動性肝炎に移行した場合には、従来通りの健康保険に準ずることになっている。

したがって、C 型肝炎発症後、1 ヶ月間インターフェロン療法を行い、トランスアミナーゼの正常化と HCV-RNA の陰性化が得られない場合には、数ヶ月後より慢性活動性肝炎に準じたインターフェロン療法をおこなうことが現在のところ最も推奨される方法である。

このように、HCV の場合には、汚染事故後定期的に肝機能やウイルスマーカーをチェックし、肝炎の発症が認められた場合でも慎重に臨床経過を観察して、慢性化が確認されてからインターフェロン療法を行うのもよいと考えられる。

インターフェロンの抗ウイルス効果は、血中 HCV そのものへの作用ではなく、肝細胞を介しての増殖抑制効果であり、感染予防効果は期待できない。

### 3) フォローアップについて

HCV 汚染事故者のフォローは、最低 1 年間は定期的に経過を観察し、肝機能障害が見られた場合には HCV-RNA を検査しする。そして C 型肝炎が疑われたならばそれが慢性化するかどうかを 6 ヶ月間観察する。慢性化するおそれの見られたときにインターフェロン療法を行う。この療法は C 型肝炎発症後 1 ヶ月間行い、肝機能の正常化や HCV-RNA の陰性化が得られない場合には、更に 6 ヶ月後より慢性活動性肝炎に準じた療法にて行う。

## 3. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 汚染事故対策

### 1) HIV 感染率

HIV 感染患者に使用した針による針刺し事故などのように経皮的汚染時の感染率は 0.3% である。特に深く刺した場合、目に見える血液が付着していた針の事故や血管を直接刺した針の事故、あるいはウイルス量が急激に増える AIDS 末期患者の血液汚染の場合などでは、感染の危険性が 5~16 倍高くなる。すなわち針刺し事故による感染率は、刺入した血液量と HIV-RNA 量などに左右される。

CDC HIV/AIDS Surveillance report によれば、米国では 1998 年 6 月までに 187 名が職業に関係すると思われる HIV 感染を起こし、その内 54 名が職業感染として確定している。

### 2) 感染防止策とフォローアップ

HIV 陽性血による針刺し事故には、その局所を十分に流水で洗浄し、同時に施設の責任者ならびに感染防止委員会に届出る。そして予防薬投与と HIV 抗体検査および血液保存について十分なインフォームドコンセントのもとに対応策を検討する。

米国 CDC では、1996 年、医療事故への対応の勧告を行っている。HIV 暴露の程度を皮膚への針刺し、粘膜への曝露、傷のある皮膚への曝露などに分け、それぞれ何が曝露したか、どの程度の曝露かなどによって感染リスクの程度を判定し、リスクに応じて投与すべき逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の組合せを示している。

抗体検査は事故直後と 6 週間後、12 週間後、6 ヶ月後、1 年後に施行するが、HIV 感染症状が出た場合には、PCR による遺伝子増幅検査、p24 抗原検査なども行う。

平成 9 年 4 月 30 日付けの厚生省通達では、エイズ拠点病院での予防薬服用などの感染予防対策が円滑に行われるようにマニュアル化された。さらに、拠点病院以外で地域医師会や救命救急センターなどに配備する予防薬についても「エイズ対策促進事業」の補助対象とすることになっている。

国立国際医療センター「エイズ治療・研究開発センター」でまとめられた予防薬服用のマニュアルの骨子を以下に示す。

#### ①院内での事故責任者の責務

責任者の責務は HIV 感染予防薬の管理、スタッフへの指導、服用のための訓練、保管場所の周知徹底とともに、事故が発生した場合には予防薬を服用するかどうかの自己決定を用意するよう働きかけることなどである。そのために針刺し事故後のフローチャートをス

タッフに配布する必要もある。

## ②血液検査

可能な限り早期に HIV 抗体，HBs 抗原のチェックを行い，同時に血清を保存する（マイナス 20℃以下）。

## ③予防薬剤の標準的投与法

針刺し後の感染予防のためには，第 1 回目の服用が最も大切であり，必ず Zidovudine (ZDV or AZT: RetrovirR)，Lamivudine (3TC: EpivirR)，Indinavir (IDV: CrixivanR) の 3 剤を事故後 1～2 時間以内に服用する。24 時間以上経過して投与を開始した場合には動物実験では効果はないとされているが，ヒトの場合では明かでない。投与は 1 ヶ月間継続すべきである。

ZDV による消化器症状が強い場合には，1 日 300mg まで減量しても効果は期待できる。3TC は投与中止後に肝炎が悪化する可能性があり，B 型肝炎の人は 3TC の服用は避ける。投薬開始後 2 週目に肝機能検査，腎機能検査を行う。

さらに，IDV は尿中で結晶を生じやすく腎結石をつくる副作用があり，予防のために 1 日 1.5 リットル以上の水を飲む必要がある。また，湿ると効果が低下するため薬剤の保存には注意しなければならない。

職業感染での HIV 感染の頻度は低く，予防的薬療法を行うにあたっては，薬剤の毒性を十分に考慮して投与方針を決めることが大切である。

逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の開発は，HIV 感染予防に多大な貢献をしている。HIV などのレトロウイルスは，感染に際してウイルスの RNA が DNA に逆転写される。この時に必要な逆転写酵素を阻害して HIV の増殖を抑制する。ジドブジン，ジダノシン，ザルシタビン，ラミブジンなどがある。

一方，HIV は自らの持つ蛋白分解酵素としてのプロテアーゼの働きにより，ウイルスの酵素と構造蛋白を生成し，感染性のウイルスとなる。この過程は HIV の増殖に必須である。プロテアーゼ阻害剤はこのプロテアーゼを阻害することにより HIV の増殖を抑える。サキナビル，リトナビル，インジナビル，ネルフィナビルなどが知られている。

## ④妊婦への安全性

予防薬の妊娠初期での胎児への安全性は確認されていないため，妊婦が服用するかどうかは自己決定による。そして，事故後 3 ヶ月目の検査結果が判るまでは避妊するよう勧告されている。

## 3) HIV 感染症の治療開始時期

HIV 感染が明かとなり，感染と思われる症状が発現した場合の治療開始時期は，免疫不全が発生する前とすることが望ましい。

①感染症状のある HIV 感染者は治療の対象となる。不明熱，寝汗，体重減少などの一般的症状の他に，AIDS (acquired immune deficiency syndrome: 後天性免疫不全症候群) 診断のための指標疾患がある。その主なものを以下に示す。

- 1) 食道，気管のカンジダ症
- 2) 肺以外のクリプトコックス症

- 3) 長期下痢の続くクリプトスポリジウム症
- 4) サイトメガロウイルス感染症
- 5) 単純ヘルペスウイルス感染症
- 6) カポジ肉腫
- 7) 原発性脳リンパ腫
- 8) リンパ性間質性肺炎
- 9) 非定型抗酸菌症
- 10) カリニ肺炎
- 11) トキソプラズマ脳症
- 12) ヒストプラズマ症
- 13) 活動性結核症
- 14) HIV 消耗性症候群 など.

②無症状患者で CD4+細胞数が 500 個/ $\mu$ l 以下または全リンパ球に対する CD4+細胞比が 25%以下の場合にも治療を開始すべきである.

③無症状患者で CD4+細胞数が 500 個/ $\mu$ l 以上の場合でも、血漿 HIV - RNA が 30,000~50,000copies/ml 以上または CD4+細胞数の急激な減少が見られた患者では治療を開始する。さらに、HIV-RNA が 5,000~10,000 copies/ml より多ければ進行の危険性が高いため初期治療を開始すべきである。

しかし、薬剤の副作用や治療費ならびに薬剤耐性ウイルスの出現および早期治療による長期的な副作用の問題などを考慮する必要がある。

薬剤の選択については逆転写酵素阻害剤 2 剤の併用を基本として、AIDS 関連症候のある患者、CD4+細胞数の少ない患者、血漿 HIV-RNA 量が多い患者にはプロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用が勧められている。

併用療法を行う場合の留意点は、ZDV の治療歴が長い患者には Zalcitabine(ddC:HividR)を加えても効果がないので、ddC は早い時期より併用する。ZDV, d4T は活動期のリンパ球に効果があり、ddI, ddC, 3TC は静止期のリンパ球に効果を示す。したがって前の 2 者の一つと後の 3 者の一つを併用する。また、ZDV に耐性でも ddI, 3TC, 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤併用で ZDV に対する感受性がもどる可能性がある。そして、プロテアーゼ阻害剤の中では indinavir と ritonavir は交差耐性を示す。

薬剤の相互作用や副作用について十分注意して治療して行く必要がある。

#### 4. 成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 汚染事故対策

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである。日本でのウイルスのキャリアー率は九州で高く 8%の高率を示す地域もある。女性が男性に比べて有意に高い。

感染経路は輸血、母子間、性行為 (男性から女性) などが考えられるが、輸血では血球成分で感染し、血漿では感染しないとされている。したがって、医療従事者が職業感染する可能性は極めて少ない。

#### 5. ウイルスの滅菌と消毒 (不活化)

##### 1) 肝炎ウイルス

HBV を不活化するための熱処理の条件は、抗原性不活化実験では 98℃ 2 分間 (温度上昇



4分を要す)とされ、ウオッシャーSterilizerおよび高圧蒸気滅菌の通常の処理条件(121℃ 20~40分)および乾熱滅菌法では完全に不活化できることが明かとなっている。また煮沸30分でも感染性は消失するものと思われ、エチレンオキサイドガス滅菌も有効である。

グルタラールはHBVの不活化に有効で、ウイルス汚染が軽微であれば2w/v%の濃度で5~10分処理で感染性は消失する。血液等による汚染が濃厚な場合には有機物などによる消毒薬の不活化のため、30分~12時間の十分な処理が望まれる。次亜塩素酸ナトリウムは0.1%の濃度で数分以内にHBVを不活化するが、有機物の濃度が高い場合には5%1時間以上の処理が必要とされている。

消毒用エタノールの効果については、チンパンジーを用いた感染実験で不活化を確認したデータがある<sup>8)</sup>。実際には消毒薬とHBVとを確実に接触させるために、あらかじめ十分量の流水による洗浄を行うなどの注意深い使用法が求められる。

## 2) クロイツフェルト・ヤコブプリオン

この病原体は殺菌処理に対して強い抵抗性を示し、ホルムアルデヒド、グルタラール、ヨード化合物、フェノール、過酸化水素、紫外線などでは不活化されない。5%次亜塩素酸ナトリウムと0.1~1N水酸化ナトリウムで1時間以上作用させた場合には不活化がみられる。

熱に対しても強い抵抗性を示し、132℃ 2気圧で1時間または134℃ 18分間の高圧蒸気滅菌をおこなえば滅菌できるとされ、通常の滅菌条件では不完全である。

## 文献

- 1) 西岡久壽彌：輸血後非A非B型肝炎の予防，内科，(1989)，64(6)：1027-1033.
- 2) 矢野右人，岩波栄逸：D型肝炎，医学のあゆみ(1989)，151(13)：766-770.
- 3) 木村 哲：職業感染対策・エイズ，Modern Physician，(1994)，14(5)：695-697.
- 4) Collins C.H., et al.: Microbiological Hazards of Occupational Needlestick and 'Sharps' Injuries, J. Appl. Bacteriol., (1987), 62(5):385-402.
- 5) Gerberding J.L., : Controversies in Testing Patients and Health Care Providers for HIV and HBV, 3rd International Conference of the Hospital Infection Society, (1994), suppl. H4/2.
- 6) 小林寛伊，細渕和成：医療廃棄物・誤刺による感染防止対策，(1992)，p59-88，広川書店，東京.
- 7) ウイルス肝炎研究財団編：改訂B型肝炎医療機関内感染対策ガイドライン（厚生省 B型肝炎研究班），1987.
- 8) Kobayashi H., et al. : Susceptibility of Hepatitis B Virus to Disinfectants or Heat, J. Clin. Microbiol., (1984), 20(2):214-216.
- 9) Tokars J.I. et al.: Surveillance of HIV infection and Zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV infected blood. Ann. Intern. Med., 1993;118:913-919.
- 10) CDC: Case-Control Study of HIV Seroconversion in Healthcare Workers After Percutaneous Exposure to HIV Infected Blood - France, United Kingdom, and United States, January 1988 - August 1994. MMWR 1995;44 : 929-933.
- 11) CDC : U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1997. HIV/AIDS

Surveillance Report 1998. Vol.9, No.2

- 12) Charles C.J. et al. : Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996. Recommendations of an International Panel. JAMA, 1996;276 : 146-154.
- 13) Perelson A.S., Ho D.D., et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell lifespan, and viral generation time. Science, 1996;271:1582-1586.
- 14) 長尾大 : HIV感染症・AIDSの臨床, INFECTION CONTROL, (1993), 2(2):150-155.

## 医療従事者の HCV 抗体陽性率 (%)

発表者	検査技師	看護婦	医師	コントロール
清澤ら	3.4	2.5	4.4	1.6
西村ら	6.0	5.8	2.0	1.1
西野ら	2.0	1.0	0.9	0.8
片山ら		1.9	3.3	1.1

奥田邦雄: HCV患者と手術、手術医学 1999;20(2):135-137.

## 針刺し事故による C型肝炎 の感染率

発表者	年	事故数	人数	C型肝炎感染率
Hernandez	1992	81	0	0%
岡本ら	1990	16	0	0
清澤ら	1991	107	3	2.8
Mitsui et al	1992	76	3	3.9
Sodeyama et al	1993	88	2	2.3
茶山ら	1994	43	0	0
山本ら	1994	60	1	1.7
横須賀	1995	181	2	1.1
木戸内ら	1995	41	1	2.4
Takagi et al	1998	251	4	1.6
計		944	16	1.7

## HBV汚染事故の曝露後感染予防策

- 被事故者(HBsAg/Ab -/-)の場合
  - 汚染血 eAg(-)の場合 → 受動免疫
    - 72時間以内に HBIG 投与(48時間以内が望ましい)
  - 汚染血 eAg(+)の場合 → 受動能動免疫
    - 72時間以内に HBIG 投与(48時間以内が望ましい)
    - 1週間以内に HBワクチン 接種開始 0, 1, 3, (6)ヶ月(90%↑有効)
- HBワクチン3回接種でHBs抗体を獲得したが、その後HBs抗体の陰性化したもの
  - 汚染事故後、HBワクチン 1回接種
  - 1~2週後、HBs抗体の出現を血液検査で確認

## 米国Public Health Service のHIV感染予防の勧告

	予防薬投与	予防薬の種類
<b>経皮的汚染</b>		
血液 高リスク	○	ZDV+3TC+IDV
血液 中等度リスク	○	ZDV+3TC±IDV
血液 低リスク	△	ZDV+3TC
精液、髄分泌物、腹水、髄液、羊水など	△	ZDV+3TC
尿その他の体液	×	
<b>粘膜汚染</b>		
血液	△	ZDV+3TC±IDV
精液、髄分泌物、腹水、髄液、羊水など	△	ZDV±3TC
尿その他の体液	×	
<b>皮膚汚染</b>		
血液	△	ZDV+3TC±IDV
精液、髄分泌物、腹水、髄液、羊水など	△	ZDV±3TC
尿その他	×	