

- Kitamura T., Yogo Y. JC virus genotyping suggests a close contact or affinity between Greenland Inuit and other circumarctic populations. *Anthropol. Sci.* 113, 291-293, 2005.
- 13) Ikegaya H., Zheng H.-Y., Saukko P.J., Varesmaa-Korhonen L., Hovi T., Vesikari T., Suganami H., Takasaka T., Sugimoto C., Ohasi Y., Kitamura T., Yogo Y. Genetic diversity of JC virus in the Saami and the Finns: implications for their population history. *Am. J. Phys. Anthropol.* 128, 185-193, 2005.
- 14) Ikegaya H., Iwase H., Zheng H.-Y., Nakajima M., Sakurada K., Takatori T., Fukayama M., Kitamura T., Yogo Y. JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues. *J. Virol. Meth.* 126, 37-43, 2005.
- 15) Takasaka T., Goya N., Ishida H., Tanabe K., Toma H., Fujioka T., Omori S., Zheng H.-Y., Chen Q., Nukuzuma S., Kitamura T., Yogo Y. Stability of the BK polyomavirus genome in renal transplant patients without nephropathy. *J. Gen. Virol.* 87, 303-306, 2006.
- 16) Takasaka T., Kitamura T., Sugimoto C., Guo J., Zheng H.-Y., Yogo Y. Phylogenetic analysis of the major African genotype (Af2) of JC virus: Implications for the origin and dispersals of modern Africans. *Am. J. Phys. Anthropol.* 129, 465-472, 2006.
- 17) Takasaka T., Ohta N., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Sakurada K., Kitamura T., Yogo Y. JC polyomavirus lineages common among Kiribati Islanders: implications for human dispersal in the Pacific. *Anthropol. Sci.* in press.
- 18) Saruwatari L., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., Guo J., Kitamura T., Yogo Y., Ohno N. Dispersal of Southeastern Asians based on a global phylogenetic analysis of JC polyomavirus isolates of genotype SC. *Anthropol. Sci.* in press.
- 4) 池谷 博、鄭 懷穎、高坂友和、杉本智恵、北村唯一、余郷嘉明。JC ウイルスによるサーミ人とフィンランド人の集団史の比較解析。第 51 回日本ウイルス学会学術集会、2003、京都。
- 5) 鄭 懷穎、余郷嘉明、北村唯一、野田和幸、金澤 章、森 秀生、長嶋和郎。進行性多巣性白質脳症患者の剖検脳組織から得られた全長 JC ウイルス DNA の塩基配列の解析。第 9 回日本神経感染症学会、2004、弘前。
- 6) 鄭 懷穎、高坂友和、北村唯一、長嶋和郎、余郷嘉明。JC ウイルスゲノムのコード領域と調節領域の総合的な解析：PML の発症機構の解明を目指して。第 52 回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。
- 7) 高坂友和、池谷 博、石田貴文、鄭 懷穎、北村唯一、余郷嘉明。インドネシア東南端のスンバ島で検出された JC ウイルスゲノム型。第 52 回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。
- 8) 池谷 博、鄭 懷穎、高坂友和、北村唯一、余郷嘉明。北海道出身者の解剖体から検出された新規な東北アジア系 JC ウイルスゲノム型 (MX)。第 52 回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。
- 9) 金田大太、鷲田和夫、安井直子、鈴木 聡、加藤智信、有馬靖佳、鄭 懷穎、余郷嘉明、北村唯一。Inflammatory PML の 1 例。第 10 回日本神経感染症学会、2005、東京。
- 10) 前田亜佐子、小林康孝、中川広人、井川正道、鄭 懷穎、余郷嘉明、北村唯一、出雲周二、米田 城、栗山 勝。髄液にて JCV 調節領域遺伝子の再編成を認めた脳幹・小脳型の進行性多巣性白質脳症 (PML) の 2 症例。第 10 回日本神経感染症学会、2005、東京。
- 11) 鄭 懷穎、池谷 博、高坂友和、長嶋和郎、北村唯一、余郷嘉明。PML 型 JC ウイルスに類発する VP1 ループ変異の解析。第 53 回日本ウイルス学会学術集会、2005、横浜。
- 12) 高坂友和、池谷 博、鄭 懷穎、北村唯一、余郷嘉明。中央ミクロネシア (キリバス) 島民から検出された JC ウイルスゲノム型。第 53 回日本ウイルス学会学術集会、2005、横浜。
- 13) 鐘 山、鄭 懷穎、陳 沁、池谷 博、高坂友和、北村唯一、余郷嘉明。アジアにおける、型 BK ウイルスの蔓延。第 53 回日本ウイルス学会学術集会、2005、横浜。
- 14) 陳 沁、鄭 懷穎、鐘 山、池谷 博、高坂友和、北村唯一、余郷嘉明。BK ウイルス DNA の塩基配列の多様性とヒト集団との関連：世界的な規模での解析。第 53 回日本ウイルス学会学術集会、2005、横浜。

学会発表

- 1) 高坂友和、北村唯一、鄭 懷穎、余郷嘉明。日本に分布する BK ウイルスの型分類と系統解析。第 51 回日本ウイルス学会学術集会、2003、京都。
- 2) 鄭 懷穎、趙 鵬雲、高坂友和、杉本智恵、北村唯一、余郷嘉明。JC ウイルスによる東北アジアヒト集団史の解明。第 51 回日本ウイルス学会学術集会、2003、京都。
- 3) 余郷嘉明、鄭 懷穎、杉本智恵、北村唯一。アイヌから検出された JCV DNA の系統解析：アイヌの起源の解明を目指して。第 51 回日本ウイルス学会学術集会、2003、京都。

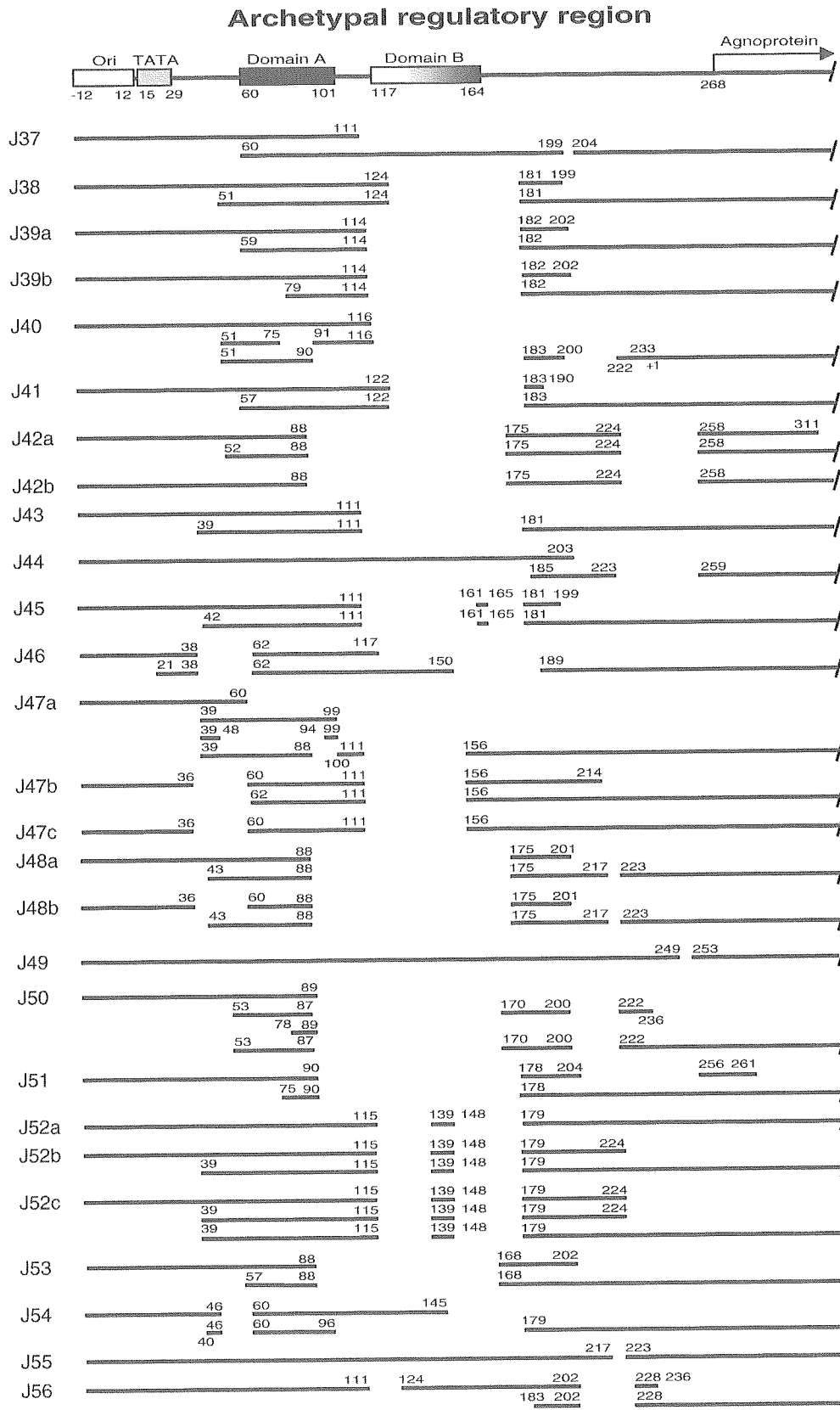


図 1

最上部に原型調節領域を示す。Ori は DNA 複製の開始点、TATA は TATA 配列を表す。また、domain A は多くの PML 型調節領域で重複し、domain B は欠失している。数字はヌクレオチド番号を示す。原型調節領域の下に、平成 15 年度から 17 年度に髄液または脳生検から検出された調節領域を示す。各調節領域が検出された患者のコードを各調節領域の左に記した。ただし、一人の患者から複数の調節領域が検出された場合は、患者コードにアルファベットを付して区別した。J54 は脳生検から検出され、他は髄液から検出された。図の表し方は以下の通りである。原型調節領域と同じ配列なら、左から右へ線を引き、欠失に出会ったら空白にし、重複に遭遇したら、一段下の、重複配列が開始する位置へ戻り、再び右へ線を引く。△は一塩基の挿入を示す。

免疫再構築症候群に関する調査と冊子作成

分担研究者：古西 満¹、源河いくみ²、中村 哲也³

(¹奈良県立医科大学感染症センター、²国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター、³東京大学医科学研究所感染免疫内科)

研究協力者：善本英一郎¹、今村 顕史²、山元 泰之³、上平 朝子⁴、
濱口 元洋⁵、山中 克郎⁶、永井 英明⁷

(¹奈良県立医科大学感染症センター、²東京都立駒込病院感染症科、³東京医科大学臨床検査医学科、⁴国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、⁵国立病院機構名古屋医療センター血液内科、⁶国立病院機構名古屋医療センター総合内科、⁷国立病院機構東京病院呼吸器科)

■研究要旨

HIV 感染症診療の経験が多い医療機関にアンケートを実施し、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) の実態調査を行なった。強力な抗 HIV 治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) を行なった 2,018 名中 176 名 (8.7%) に IRIS を発症していた。IRIS の臨床病状としては、带状疱疹、非結核性抗酸菌 (NTM) 症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスチス (PC) 肺炎、結核症などが多かった。

IRIS の臨床病状として多かった带状疱疹 59 例、NTM 症 40 例、CMV 感染症 31 例、PC 肺炎 13 例、結核症 10 例の詳細な情報を得ることができた。HAART 開始 (変更) から IRIS 発症までの期間 (中央値) は、带状疱疹が 119 日、NTM 症が 17.5 日、CMV 感染症が 47 日、PC 肺炎が 10 日、結核症が 21 日であった。いずれの病状でも HAART 開始 (変更) 時の CD4 陽性細胞数が $50/\mu\text{l}$ 未満の症例が多かった。带状疱疹は 56 例が限局型であった。NTM 症の病型は播種型・リンパ節炎型・肺感染症型が同頻度であった。CMV 感染症は 26 例が眼病変であったが、腸炎、肝炎、肺炎もみられた。PC 肺炎の病型は全て肺炎であった。結核症は肺感染症型 3 例、リンパ節炎型 3 例、播種型 2 例、胸膜炎型 2 例であった。IRIS の病状診断は日和見感染症診断に対するアプローチと大差はなかったが、PC 肺炎で気管支肺泡洗浄を行なっても病原体を証明できない症例もあった。IRIS への対応は、抗微生物薬の開始・追加・変更が主体であった。NTM 症の 1/3 の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用や HAART の中止が必要であった。NTM 症・CMV 感染症・結核症では、治癒までに 3 ヶ月以上を要する症例が多かった。

IRIS の回避を考慮した場合、日和見合併症の発症後 HAART を開始する時期について調査した。NTM 症、CMV 感染症、PC 肺炎、結核症、クリプトコッカス症を発症した場合には、約 6 割の医師はその疾患が治癒 (安定) 後に HAART を開始すると回答した。一方、カポジ肉腫では、約 6 割の医師が早期から HAART を開始するとした。IRIS 実態調査の結果、文献的情報および実際の IRIS 症例経験をまとめた「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成し、全国のエイズ拠点病院に送付した。

研究目的

1990年代後半から可能となった強力な抗 HIV 治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) は HIV 感染症の予後を改善した一方で、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれる病態を起こすことが指摘されている。IRIS は HAART によって免疫不全が改善する過程で、顕在化していない病原体への炎症反応や自己免疫疾患を発症してくる病態と考えられ、さまざまな臨床病状が報告されている^{1,4)}。したがって、IRIS によって HAART の継続が困難になることもあり、HIV 感染症診療において重要な問題の一つである。しかしわが国では、IRIS の臨床実態が十分には把握されていないので、今回 IRIS の実態調査を行なう。

研究方法

1) 8 医療機関にアンケート調査を行なった。アンケートでは 1997 年から 2003 年の HAART 施行症例数、IRIS 発症症例数、および IRIS の病状について

て質問した。

2) 7 医療機関にアンケート調査を依頼した。アンケートでは、帯状疱疹、非結核性抗酸菌 (NTM) 症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスチス (PC) 肺炎、結核症を病状とする IRIS の臨床像・診断・経過などを質問した。

3) 東京・近畿の HIV 診療経験が豊富な医師 31 名にアンケート調査を実施した。CD4 陽性細胞数が 100/μl 未満の患者で、NTM 症、CMV 感染症、PC 肺炎、結核症、クリプトコッカス症、カボジ肉腫を発症した場合での HAART 開始時期を質問した。

研究結果

1) HAART を施行された HIV 感染者は 2,018 名であった。IRIS は 8 施設全てで経験され (176 症例)、その発症率は 2.0 ~ 15.4 % (平均 8.7 %) であった (図 1)。IRIS の病状は帯状疱疹、NTM 症、CMV 感染症、PC 肺炎、結核症などが多かった。

2) 帯状疱疹 59 例、NTM 症 40 例、CMV 感染症 31 例、PC 肺炎 13 例、結核症 10 例の全 152 症例

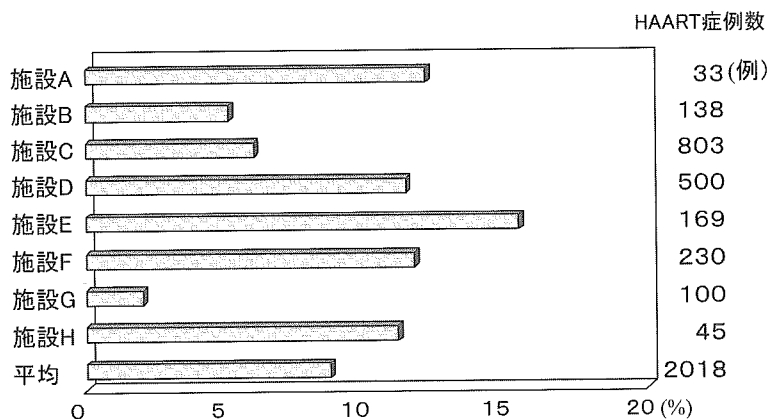


図 1. 各施設ごとの IRIS の発症率

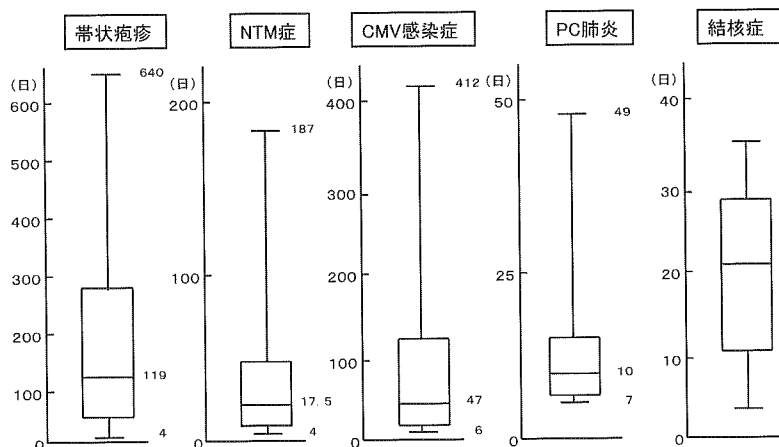


図 2. HAART 開始 (変更) から IRIS 発症までの期間

の情報を得ることができた。

HAART 開始（変更）から IRIS 発症までの期間（中央値）は、帯状疱疹が 119 日、NTM 症が 17.5 日、CMV 感染症が 47 日、PC 肺炎が 10 日、結核症が 21 日であったが、発症までの期間が最短であった症例はいずれの病状も 7 日以内であった（図 2）。HAART 開始（変更）時の CD4 陽性細胞数は、多くの症例が 50/μl 未満であった（図 3）。また、HIV-RNA 量は 10 万コピー/ml 以上の症例が多かった。

帯状疱疹は 56 例が限局型、2 例が汎発型、1 例が限局型に髄膜炎を合併していた。臨床症状は一般の帯状疱疹と同様であったが、限局型の症例でも 2 割の症例で 38℃ 以上の発熱を認めた点が IRIS として特徴的であった。NTM 症の病型は播種型・リンパ節炎型・肺感染症型が同頻度であった。播種型・リンパ節炎型では 38℃ 以上の発熱があり、

播種型の 1/3 の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っていた。CMV 感染症は 26 例が眼病変であったが、腸炎、肝炎、肺炎の病型もみられた。眼病変は網膜炎のほかに硝子体炎、網膜浮腫、ぶどう膜炎を認め、半数の症例で視覚障害を自覚していた。PC 肺炎では 12 例で 38℃ 以上の発熱を認め、呼吸器症状を伴っていることが多かった。結核症は肺感染症型 3 例、リンパ節炎型 3 例、播種型 2 例、胸膜炎型 2 例であった（表 1）。いずれの病型でも 38℃ 以上の発熱を認めることが多く、リンパ節炎型では NTM 症と同様に疼痛を伴っていた。

帯状疱疹は、大半の症例が皮疹などで臨床診断していたが、血清抗体検査を実施した 3 例では IgG 抗体が有意に上昇していた。NTM 症は、培養（21 例）や PCR 法（13 例）で抗酸菌を証明することが多く、生検組織所見を診断根拠とした症例が

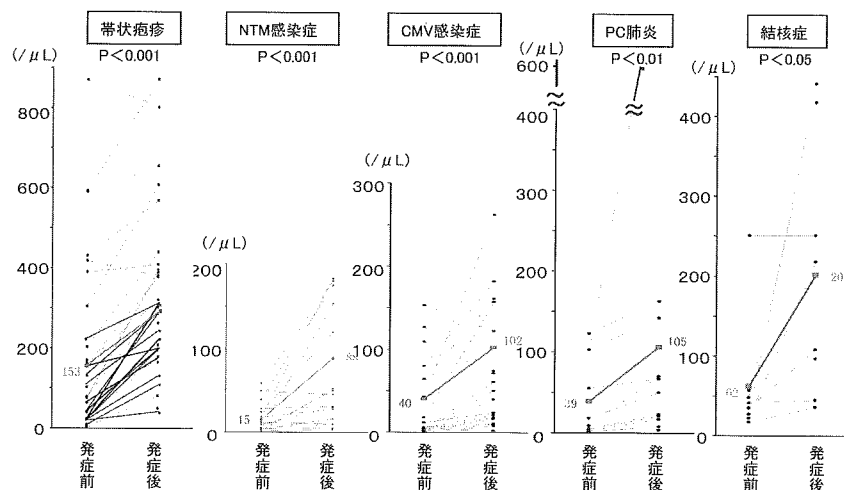


図 3. IRIS 発症前後での CD4⁺ 数の変化

表 1. IRIS の病状における病状とその頻度

IRIS の病状	各病状での病型
帯状疱疹 (n=59)	限局型 / 汎発型 / 限局型+髄膜炎 (56例) (2例) (1例)
NTM 症 (n=40)	播種型 / リンパ節炎型 / 肺感染症型 (14例) (13例) (13例)
CMV 感染症 (n=31)	眼疾患 / 腸炎 / 肝炎 / 肺炎 (26例) (3例) (2例) (2例)
PC 肺炎 (n=13)	肺炎 (13例)
結核症 (n=10)	肺感染症型 / リンパ節炎型 / 胸膜炎型 / 播種型 (3例) (3例) (2例) (2例)

2例存在した。CMV感染症は、眼底所見などで臨床診断することが多く（17例）、9例ではCMVアンチゲネミアが用いられていた。また、腸炎症例3例は全例で生検が実施され、組織診断されていた。PC肺炎は、13例中10例で臨床像や胸部画像所見などで臨床診断され、気管支肺胞洗浄（broncho-alveolar lavage：BAL）をしても病原体を検出できないこともあることが指摘された。また、2例でBAL液のPCR法、1例がグロコット染色でシストの確認をしていた。結核症は、4例で培養が陽性、3例でPCR法が陽性であり、2例でツベルクリン反応が強陽性でした。2例では生検組織の病理所見で診断していた。

IRISへの対応は、いずれの病状でも抗微生物薬の開始・追加・変更が主体であった。しかし、NTM症の1/3の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用やHAARTの中止が必要であった（表2）。IRISの転帰は、PC肺炎の1例のみが死亡していたが、他の症例ではIRISは軽快または治癒していた。IRISの治癒した症例において、治癒までの期間は、NTM症・CMV感染症・結核症の3つの病

状で3ヵ月以上を要する症例が多い傾向であった。

3) CD4陽性細胞数が100/μl未満の患者で、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症、クリプトコッカス症を発症した場合には、約6割の医師はその疾患が治癒（安定）後にHAARTを開始すると回答した。それ以外の医師も、一定期間は日和見合併症の治療後にHAARTを開始するとの回答であった。一方、カポジ肉腫では、約6割の医師が早期からHAARTを開始するとした（図4）。

4) 3年間のIRIS実態調査の結果、文献的情報および実際のIRIS症例経験をまとめた「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成した。作成した冊子は、全国のエイズ拠点病院に送付した。

考察

HAARTの導入後、治療で沈静化していた日和見合併症の再増悪や臨床上明らかでなかった日和見疾患の顕在化を経験するようになり、この病態はIRISとして認識されている。IRISの発症率は、我々の調査で平均8.7%（2.0～15.4%）であり、

表2. IRISへの対応

	抗微生物薬 の開始・変更	NSAIDs	ステロイド薬 の併用	HAART の中止	経過観察 のみ
帯状疱疹	58例	0例	0例	1例	0例
NTM症	32例	1例	9例	13例	0例
CMV感染症	28例	0例	9例	1例	2例
PC肺炎	13例	0例	4例	1例	0例
結核症	9例	0例	3例	1例	1例

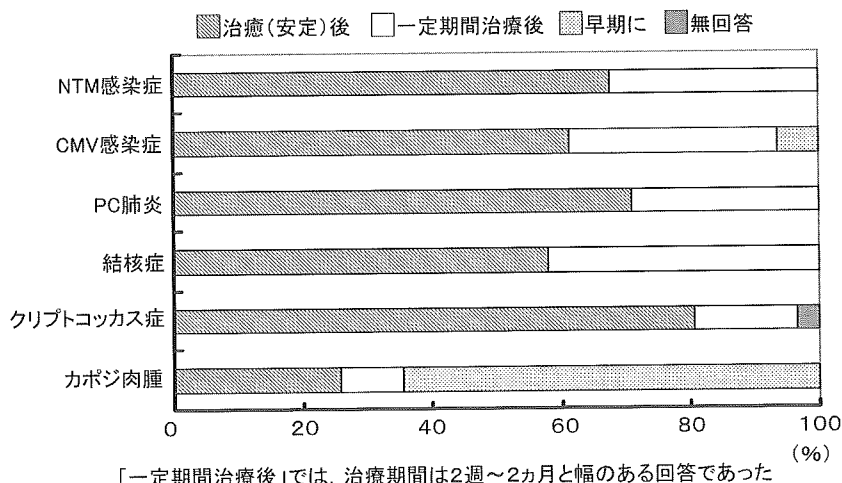


図4. 日和見合併症発症後のHAART開始時期についての回答

文献的にも抗 HIV 治療をうけている患者の 10～30%に発症するとされている^{5,6)}。したがって、発症率からみても、IRIS は HAART 後の注意すべき合併症の一つである。

その中でも今回は発症頻度の高い帯状疱疹、NTM 症、CMV 感染症、PC 肺炎、結核症に絞り、その臨床像・経過について調査し、いくつかの興味ある結果を得ることができた。HAART 開始(変更)から IRIS 発症までの期間は、IRIS の病状によって異なることが明らかになった。帯状疱疹は 100 日前後、抗酸菌感染症は 20 日前後、CMV 感染症は 50 日前後、PC 肺炎は 10 日前後が平均的な期間であり、欧米の報告とも類似したものであった。IRIS を発症した症例では、HAART 開始(変更)時の CD4 陽性細胞数はいずれの病状でも 50/μl 未満であった。IRIS 発症の危険因子の一つとして、免疫不全の期間と程度が重要であると推定されており⁷⁾、本結果はそのことを支持するものとする。臨床的には、CD4 陽性細胞数が 50/μl 未満の症例に HAART を開始(変更)する際に、IRIS の発症に対して注意する必要があることを示している。IRIS の病状としての NMT 症には、播種型、リンパ節炎型以外に肺感染症型の病型が同程度あることが明らかとなった。AIDS の NMT 症、特に *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症は播種型が一般的な病型であるが、IRIS では肺感染症型にも注意しておく必要がある。また、IRIS の病状を正確に診断することは重要である。今回の調査では、IRIS であっても基本的には従来の日和見合併症の診断と同様に行なわれており、診断への積極的な取り組みがなされている。しかし、既知の合併症の再悪化や新たな合併症の発症と IRIS を鑑別することは実際には困難なこともあり、今後 IRIS の診断に役立つような臨床指標、検査法が確立されることが必要である。さらに、IRIS への対応は現時点では確立したものがなく、経験的な対応が行なわれている。今回の調査では、IRIS は抗微生物薬の開始・追加・変更で多くの場合対応が可能であったが、一部の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用や HAART の中止が必要であった。特に、NTM 症はその傾向が強く、IRIS として最も対応の難しい病状であることが明らかになったが、その理由を解明することが有効な対処法を見出す契機につながると思われる。

IRIS に関する重要な課題は、IRIS を起こさずに

HAART を継続できる方法を見出すことである。しかし IRIS の発症機序が十分に解明できておらず、現時点で有効な方法は確立していない。今回の調査では、HIV 診療に携わっている医師の多くは日和見感染症を発症した AIDS 患者に HAART を開始する際、その感染症が治癒もしくは安定してから開始すると考えている。これは、免疫再構築時に病原体抗原量が消失もしくは少なくなっている方が IRIS を起こし難いのではないかとの仮定からそう考えているものと思われる。しかし免疫不全状態で長期間 HAART を導入しないことにもリスクを伴うため、実際には症例ごとに HAART の開始時期を決定する必要があると考える。今後、IRIS に関する前向き調査などを行ない、日和見合併症発症後の HAART 開始時期に関する一定の指針を出すことが望まれる。

結論

わが国における IRIS の臨床実態を調査し、その発症率、病状、発症の危険因子、現状での診断方法・対処法、HAART 導入時期に関する医師の意識などを明らかにした。それらの結果をもとに、「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成し、全国のエイズ拠点病院に送付した。しかし、IRIS に関してさらに明らかにすべき課題も残されており、今後の研究の進展に期待したい。

参考文献

- 1) Shelburne SA 3rd, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 61: 213-227, 2002.
- 2) Stoll M, et al. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Current Infect Dis Rep* 5: 266-276, 2003.
- 3) Shelburne SA 3rd, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5:67-79, 2003.
- 4) Hirsch HH, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159-1166, 2004.
- 5) French MA, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 1: 107-115, 2000.

- 6) Shelburne SA, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS19: 399-406, 2005.
- 7) Ratnam I, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis42: 418-427, 2006.

健康危険情報

特になし。

研究発表

学会発表

- 1) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、笠原 敬、高橋 賢、三笠桂一、源河いくみ、中村哲也、安岡 彰：免疫再構築症候群の発症状況について。第18回日本エイズ学会総会、静岡、2004年12月。
- 2) 古西 満、善本英一郎、宇野健司、笠原 敬、村川幸市、前田光一、三笠桂一：免疫再構築症候群に関する調査。第19回近畿エイズ研究会、京都、2005年6月。
- 3) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、笠原 敬、三笠桂一、源河いくみ、中村哲也、安岡 彰：免疫再構築症候群の臨床像について。第19回日本エイズ学会総会、熊本、2005年12月。
- 4) 古西 満、善本英一郎、宇野健司、笠原 敬、三笠桂一、源河いくみ、中村哲也、安岡 彰：免疫再構築症候群への対応に関する調査。第19回日本エイズ学会総会、熊本、2005年12月。

知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行物に関する一覧表・抜刷

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
安岡 彰	AIDS(HIV 感染症)	相川直樹 永井良三 河野 茂 他	疾患別最新処方第4版	メジカルビュー社	東京	2005	716-717
安岡 彰	ニューモシスティスカリニ肺炎	和田 攻 大久保昭行 矢崎義雄 大内尉義	抗生物質・抗菌薬療法ガイド	文光堂	東京	2005	249-251
安岡 彰	β -glucan	後藤 元 斧 康雄	感染症クリニカルガイド	ヴァンメディカル	東京	2005	117
安岡 彰	病院内の感染(院内感染)対策		抗菌・抗カビの最新技術とDDS の実際	エヌ・ティ・イー・エス	東京	2005	214-222
安岡 彰、 木村真春、 北田光一	後天性免疫不全症 HIV 感染症	河野健治 北田光一 須賀哲弥 林 正弘	わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005	アークメディア	東京	2005	227-231

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S and Oka S.	Primary nelfinavir(NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naive patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort.	J Clin Virol.	27	252-262	2003
Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S and Oka S.	Rapidly progressive human herpesvirus 8-associated solid anaplastic lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi sarcoma.	Leukemia and Lymphoma	44	1631-1633	2003
石崎有澄美、菊池 嘉、畑生俊光、狩野繁之、安岡 彰、岡 慎一	わが国で初めて Artemether-lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの 1 症例	感染症学雑誌	77	34-37	2003
土屋亮人、平林義弘、今井和成、菊池 嘉、立川夏夫、源河いくみ、照屋勝治、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲	Saquinavir(SQV) soft-gel capsule(SGC) + ritonavir(RTV)と SQV hard-gel capsule + RTVおよび SQV-SGC 単独投与時の薬物動態の比較	感染症学雑誌	77	436-442	2003
Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, Chiranairadul P, Chosa T, Sirinirund P, Miyazaki T, Kakeya H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Ishida Y, Kohno S.	Environmental isolation of Cryptococcus neoformans from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand.	Yeast.	21(10)	809-12	2004
安岡 彰	クリプトコックス症	検査と技術	32	6-9	2004
安岡 彰	ニューモシスティス・カリニ	日本胸部臨床	63(増)	S191-196	2004
安岡 彰	HIV 感染症	感染と抗菌薬	7	424-429	2004
安岡 彰	呼吸器関連のウイルス感染	The Lung perspectives.	12	278-281	2004

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
安岡 彰	ニューモシスチス肺炎の診断と治療	内科	94	883-887	2004
安岡 彰	これを見たら HIV を疑え	治療 増刊号	37	1287-1288	2005
安岡 彰	SARS に学ぶ病院感染対策	富山医科薬科 大学看護学会 誌	6	5-9	2005
安岡 彰	子供の HIV 感染症の諸問題－日和見感染症とその治療	小児内科	37	341-344	2005
安岡 彰	覚えておきたい国際感染症の知識－エイズ	臨床看護	31	207-212	2005
境美代子、安岡 彰、 北川洋子、鳴河宗聡、 三村泰彦	当院における感染性廃棄物減量化への取組み	環境感染	20	205-209	2005
安岡 彰	免疫再構築症候群の実際と対応	医学のあゆみ	213	881-885	2006

AIDS(HIV感染症)

Acquired immunodeficiency syndrome(HIV infection)

[1] 抗HIV療法
次のいずれかの組み合わせを用いる。
①ピリアード(300mg) 1T エビビル(300mg) 1T ストックリン(200mg) 3C, 分1, 眠前
②レトロビル(100mg) 6C エビビル(150mg) 2T カレトラ(133.3mg/33.3mg) 6C, 分2, 食後
③ピリアード(300mg) 1T エビビル(300mg) 1T レイアタッツ(150mg) 2C ノービア(100mg) 1C, 分1, 食後
[2] 日和見感染症の予防
■末梢血CD4数<200/ μ Lである場合 ①バクタ(80mg/480mg) 1T, 分1
■末梢血CD4数<200/ μ Lでトキソプラズマ抗体が陽性である場合 ②バクタ(80mg/480mg) 2T, 分1
■末梢血CD4数<50/ μ Lである場合, ①または②に加え ③ジスロマック(600mg) 2T, 分1, 1回/週

11

感染症・寄生虫

治療薬使用の基本

- AIDS(HIV感染症)(5類感染症)における抗HIV療法は生涯の治療という点で生活習慣病の治療に通じるものがあり、また適切な抗ウイルス活性や耐性予防の観点からは抗菌療法の知識を必要とする。したがって、治療開始時期の決定や治療薬剤の選択にあたっては専門的見地からの検討が重要である。
- 厳格な服薬遵守の必要性は生活の質(QOL)に少なからぬ影響を与え、薬剤の副作用発生率も長期服用に伴って増大することから、治療導入はなるべく遅らせる傾向にある。末梢血CD4数が350~200/ μ Lの範囲の下限側に近づいた時点で治療開始を考慮する。服薬遵守が治療成功の鍵となるため、投薬開始に先立って数週間程度、服薬に対する理解を得るための指導期間をおくことが望ましい。

処方のポイント

- 治療薬は薬剤の特性と副作用を勘案して、患者の背景や生活パターンに合わせた選択が重要である。①②は最も推奨される代表的組み合わせである。ストックリンは1日1回処方が可能であるが、服薬後数時間はめまいが必発であり長期的には抑うつなどの副作用が起こることがある。カレトラは強力なプロテアーゼ阻害薬であるが、高脂血症や高血糖、リポディストロフィーなどの代謝系副作用が出やすい。レイアタッツはまだガイドラインの第一選択とはなっていないが、1日1回服薬で代謝系副作用が少ないことから、今後使用頻度が増すと思われる。

使用上の注意

- 抗HIV薬は薬剤ごとにさまざまな副作用や服薬にあたっての食事や併用薬などに関する制限、服薬タイミングがあるため、必ず添付文書を確認して組み合わせと服薬時間を決定すべきである。

禁忌または慎重投与

- 腎障害時にはレイアタッツ、エビビルは減量投与する。肝障害時にはプロテアーゼ阻害薬は慎重に投与する。また、レトロビルやエビビルは骨髄抑制時には注意が必要である。

相互作用

- 抗HIV薬は他剤との相互作用が非常に多い。とくに、プロテアーゼ阻害薬(カレトラ、レイアタッツなど)と非核酸系逆転写酵素阻害薬(ストックリン)は肝の薬物代謝酵素であるチトクロームP450の作用により薬剤自体や併用薬剤の濃度変化をきたす。リファンピシン、向精神薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬、睡眠薬・鎮静薬、制吐剤などとの併用には注意が必要である。レイアタッツなどは胃のpH変化で吸収率が低下するためプロトンポンプ阻害薬が禁忌、H₂ブロッカーが併用注意となっている。また、抗HIV薬同士でも相互作用に注意が必要で、例えばレイアタッツとビリアードの併用はレイアタッツの濃度を低下させるため、少量のノービア(他のプロテアーゼ阻害薬濃度を上昇させる作用がある)併用が必要である。抗HIV薬の選定にあたっては必ず薬品情報を参照すべきである。

[安岡 彰]

ニューモシスティス肺炎

安岡 彰

はじめに

ニューモシスティス肺炎は免疫不全時の代表的肺炎であり、急速に進行するうえに一般抗菌薬が無効であることから“本症を疑う”ことが救命するために重要である。

基礎知識

1. 起炎病原体

病原体は *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii* から変更) である。かつては原虫として分類されていたが、遺伝子の相同性や酵素の類似性などから真菌に近い病原体と考えられている。しかしながら人工的な培養が困難で、多くの抗真菌薬が無効であることなどまだ疑問点も多い。*Pneumocystis* は多くの哺乳類に感染するが、種特異性がありヒトに感染しているものはヒト以外からはみつかっていない。このためそれぞれを異なる種とし、ヒト由来のものは名称が変更された。感染経路はヒト-ヒトの飛沫感染と推定されている。cyst と trophozoite の 2 形態をとり、cyst 壁には真菌に共通の (1 → 3)β-D-glucan をもつ。

2. 発症背景

ニューモシスティス肺炎は免疫が正常状態や軽度低下ではまず発症しない。代表的基礎疾患である HIV 感染症では免疫指標である末梢血 CD4 陽性リンパ球数が 200/μl 以下と、正常の 1/4 以下となった場合に発症リスクがある。このほかにリンパ系悪性腫瘍、抗癌薬の長期使用、免疫抑制薬の長期使用、副腎皮質ステロイドホルモン中等量以上(プレドニゾロンでおおむね 40 mg/日以上)などの背景がある患者で発症のリスクがある。これらの免疫不全が少なくとも 1 ヶ月以上持続していることが発症条件である。

3. 発症機序など

免疫不全状態で *P. jiroveci* は肺胞腔を充満す

るように増殖する。このときの特徴は免疫応答がほとんどないことで、肺胞腔には炎症細胞の浸潤があまりみられず、このため液体成分が乏しい。病理組織をみると、ある小葉では肺胞が菌体で埋まってもその近接の小葉にほとんど病変がみられないこともよく認められる。このため換気血流不均衡による低酸素血症を生じ、胸部 X 線像は初期では浸潤影ではなくスリガラス状陰影を呈する。

4. 臨床像

ニューモシスティス肺炎は初発症状として発熱がみられ、さらに乾性咳嗽、息切れや呼吸困難が特徴的症状である。前述のような理由から喀痰はみられず、胸部の聴診でも異常所見はほとんど認められない。発熱や軽い息切れが出現してから明らかな胸部 X 線所見がみられるまでは亜急性の進行であるが、いったん胸部 X 線で陰影が出現してからは急速で、同日朝夕の間でも胸部 X 線所見の悪化が認められる。

胸部 X 線像としては、両側びまん性スリガラス状陰影が特徴的である。肺門血管影の不明瞭化が一番初めにみられる所見であるが、しばしば見落とされる。陰影はある程度不均等にみられることも多く、片肺性であったり部位により濃淡がみられたりする。嚢胞性変化を伴いやすい。CT では小葉単位での肺胞濃度上昇としてみられ、不均一な分布から地図状分布と呼ばれる。また胸膜直下に正常部を残す所見も特徴的である。胸部 X 線で所見がみられない早期からガリウムシンチグラムで肺へのびまん性取り込みがみられる。

検査所見では病像の重篤さと比較して炎症所見 (CRP など) が軽度、LDH 上昇、低酸素血症 (肺基礎疾患がなければ CO₂ の蓄積はみられない) などがみられる。真菌の血清診断法である β-glucan が陽性となる。

表1 ニューモシスティス肺炎に用いられる薬剤の特徴

薬剤	薬剤の特徴	推奨投与法	代替投与法	副作用/投与の注意
ST 合剤	細菌などにも広いスペクトラム=合併感染にも有効 抗カリニ効果発現が早い 安価	経口：吸収良好 8~12錠/日	点滴：経口摂取不能例 輸液量多い(トリメトプリム 80 mg 当たり輸液 125~75 ml) 必要	アレルギー様症状(発疹・発熱)、消化器症状、白血球減少、電解質異常(K ⁺ 、Na ⁺)
ペンタミジン	ST 合剤と副作用が異なる 効果発現やや遅い	点滴：3~4 mg/kg 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し 2 時間以上かける(速すぎると低血圧を起す)	吸入：300~600 mg 効果不確実なので軽症例や副作用で治療困難例 *筋注は局所の壊死を起しやすいため不適	腎機能障害、肺炎、高血糖→低血糖(膵機能廃絶による)、不整脈、白血球減少、味覚異常や消失

起炎菌の推定および確定方法 ㊦

P. jirovecii は臨床検査として培養することができないので、呼吸器検体から菌の存在を証明する必要がある。

1. 塗抹検鏡

肺胞洗浄液、気管支吸引物、誘発喀痰(3% 高張食塩水を十分吸入し 5 ml 以上の喀出物を採取できた場合)などでは検体の Giemsa 染色(簡易キットとして Diff-Quik が推奨される)により菌体のうち trophozoite が、Grocott 染色または Toluidine Blue-O 染色により cyst が検出される。

2. 遺伝子検査

商品化された標準キットはないが、いくつかの研究施設や検査センターで PCR 法による検出が可能である。ただ高感度であるため、特に HIV 感染者の場合、臨床的に顕性の病変となる以前の状態で PCR が陽性となる場合があり、解釈には注意を要する。

第一、第二選択抗菌薬(表1) ㊦

第一選択薬は ST 合剤(トリメトプリムとスルファメトキサゾールの合剤)である。抗菌薬としての ST 合剤使用量と比べて大量が必要で、トリメトプリム量として 15 mg/kg/日を分 3~4 で投与する。第二選択薬はペンタミジンで標準投与量

は 4 mg/kg を点滴投与することであるが、重篤な副作用が起こりやすくこれより低用量でも効果はほとんど変わらないので、われわれは 3 mg/kg を推奨している。

治療の実際と注意点、アドバイス ㊦

明らかな胸部陰影を伴う場合は直ちに BAL などにより検体を採取し、同日治療を開始する。細菌と異なり治療開始後数日以内では虫体を確認できるため、エンピリックに治療を開始した後に診断的アプローチを考慮してもよい。ST 合剤の投与をまず考慮するが、アレルギーや白血球減少などが顕著な場合はペンタミジンを使用する。両剤の併用は行わない。治療開始と同時に副腎皮質ステロイドホルモンをプレドニゾンとして 60~80 mg/日で開始する。呼吸不全が強い場合は、最初の 3 日間はメチルプレドニゾン 500~1,000 mg によるパルス療法を選択してもよい。これは治療により惹起される過剰な炎症を抑えるため、よほど軽症例でない限り併用を推奨する。ステロイド使用中に発症した例はパルス療法を考慮する。最初の 7 日間上記量を併用した後は速やかに(5~7 日ごとに半量とするのを目標)減量し、治療薬終了時点、あるいはそれより早くステロイドが終了するように計画する。

治療薬はいずれも重篤な副作用が発生しやすい

ので、臨床所見を注意深く観察するとともに、週2回以上は臨床検査を施行しモニターする。副作用発現の場合、薬剤の変更や投与ルートの変更を考慮する。ST合剤からペンタミジン点滴または吸入(治療経過が良好の場合)への変更が多く用いられる。

投与期間と中止、無効の判定方法

標準治療は3週間(21日間)である。両剤に著しい副作用がみられ継続困難な例を除き、治療効果にかかわらず21日投与するのを原則とする。重症例で効果が不十分な場合1~2週間の延長も考慮されるが、解熱と胸部X線の改善が認めら

れていれば陰影の正常化まで続ける必要はない。

治療効果が明らかとなるのに治療開始から5~7日を要するので、無効の判断はこの時期に行う。発症予防のためST合剤を繰り返し使用された例にST耐性(効果が不十分)となる可能性を示唆する報告がある。

発症予防

治療終了後も発症時の免疫不全が持続している場合は、再発予防のための維持治療を行う。ST合剤1~2錠を連日、2錠を週3回、ペンタミジン吸入300mg 2~4週間ごとなどが推奨される。

4.8 その他

4.8.2 β -glucan■ β -glucan とは

- 真菌の細胞壁を構成する主要成分のひとつ。深在性真菌感染では血液中からも検出されるため真菌症の補助診断に用いられる。

■ 陽性値が見られた場合

- 深在性真菌症の可能性が考えられる。真菌の種類により保有率の違いや菌体外への遊離状況が違うためか、菌種によって上昇の程度が異なる。最も高値となりやすいのが *Pneumocystis jirovecii* (旧名 *Pneumocystis carinii*) であり、ついで *Candida*, *Aspergillus* の順である。*Cryptococcus* は細胞壁の外側に厚い莢膜を有するためか、高値となりにくい。放線菌類では上昇しない。従って、 β -glucan 値の定量値と真菌症の重症度は必ずしも一致しない。輸入感染症についてのデータはほとんどない。
- 表在性真菌症や、内臓真菌症でも食道カンジダ症では上昇しないか、極軽度の上昇にとどまる。
- 深在性真菌症のスクリーニング検査として有用性が高いが、あくまで補助的な診断法である。

■ 偽陽性

- 広範な真菌（キノコ類を含む）が保有しているため、真菌由来の製剤や一部の透析・濾過膜を用いた治療を受けている場合や、これらを使用した生物由来製剤を投与されている場合、高値となる可能性がある。まだデータはないが、市販されている真菌由来の栄養補助剤の常用でも上昇する可能性がある。また、手術後に一過性高値となる場合があることが報告されている。

■ 注意点

- 測定方法が2種類ある〔ファンギテック G テスト（生化学工業）と β グルカンテストワコー（ワコー）〕が、正常範囲（ ~ 20 pg/ml, ~ 11 pg/ml）が異なり、相関度が悪いいため、一連の経過観察には、一方の方法で継続して測定する必要がある。
- 環境中の真菌由来の β -glucan の混入により、異常値を呈する恐れがあるので、専用採血管を用いて直接採血する。

(安岡 彰)

第10節

病院内の感染（院内感染）対策

1. はじめに

医療が高度化し、免疫力の低下した患者や高齢者が長期にわたって病院に滞在するようになり、病院感染（院内感染）はより普遍的で深刻な問題と捉えられるようになってきた。さらに重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome：SARS）や鳥インフルエンザから新型インフルエンザの発生が危惧される昨今、これらの感染の場としての病院が注目されている。本稿では病院感染とそれに対する対策を概説し、病院感染を減少させるために求められる病院の構造や設備について、医療従事者の視点で考えてみたい。

2. 病院感染とは

病院感染（hospital infection）とは、市中感染（community-acquired infection）に相対する言葉で、病院に入院中に感染した病原体による感染症の発症のことをいう。日常生活を送る中で感染症に罹患することがやむを得ないように、病院に入院中にも、その周囲の環境に存在する病原体によって感染症が発症することは、ある程度やむを得ないものである。しかし、医療従事者は病院感染、とくに医療行為に起因する感染を減少させるよう、様々な工夫と努力を行っている。

3. 病原体の感染ルート

病原体の感染ルートは次の5つのルートに区別され、それぞれ特徴がある。

1) 飛沫感染

飛沫感染は、咳やくしゃみといった呼吸器から発生する飛沫の中に感染性のある病原体が含まれ、この飛沫が飛んで別のヒトの呼吸器（口や鼻）に吸入されることによって伝播が成立する感染経路のことである。代表的な病原体として、インフルエンザなどがある。また呼吸器の疾患ではないが、風疹（三日ばしか）や流行性耳下腺炎（おたふく

風邪）も病原体は呼吸器の飛沫に分泌され、飛沫感染をする。

飛沫は病原体を含むホコリなどの核（飛沫核）とそれに付着した水分からなり、直径5 μ mかそれ以上のサイズをしている。このため空気中に放出された後、重力によって落下するため、通常発生源から1m程度の範囲までしか到達しないとされている。

飛沫感染の防止として、飛沫を発生させない、飛沫の到達範囲の外に位置する、飛沫が呼吸器等に侵入しないようにする、などの対策がとられる。

2) 空気感染

空気感染も、呼吸器から発生した飛沫に含まれる病原体によって伝播される感染形態である。飛沫感染と大きく異なることは、空気感染をする病原体は飛沫の水分が乾燥した後も長期間感染性を有することである。ホコリに付着したり病原体そのものである飛沫核と呼ばれる、小さくて軽く長時間空気中に浮遊するものを吸入することで感染が成立する。当然、感染源の患者に近いほど感染のリスクは高くなるものの、同一室内や車内、機内といった空気が循環するような閉鎖空間を患者と共有すると、“咳をしている人に近づいた覚えがない”状態でも感染が成立する可能性がある。空気感染をする病原体として、結核、麻疹（はしか）や水痘（水ぼうそう）があり、SARSウイルスも空気感染をすると考えて対処することが求められている。

空気感染の防止策は、飛沫を発生させない、気流をコントロールする、飛沫核の吸入を阻止するといった対策がある。

3) 接触感染

接触感染は、病変部位や病原体が付着している部位に触れることによって、病原体の伝播が起こる感染形式である。病原体は病変として傷がある部位や、便、尿、唾液、喀痰、膿などの体液に含まれている可能性がある。注意すべきことは、一見正常に見える皮膚や患者の周辺にあるもの（ふとんなど）や、これらの部位に触れた後、次に手が触れる可能性がある部位（ベッド柵やドアノブなど）などにも、病原体が付着している可能性があることである。このように接触感染は明らかな病変部位だけでなく、それが付着している可能性がある部位と、医療従事者の手や、生体に接触する可能性がある医療器具〔聴診器や血圧測定用のマンシエット（腕や足に巻く部分）、エコーのプロープなど〕を介して、あるいはこれらをいくつか経由して感染が伝播する可能性があり、その遮断が容易でない感染経路である。

また一部の飛沫感染病原体（SARSやインフルエンザなど）は、接触感染の要素も持っていることにも注意が必要である。すなわち、飛沫として飛散した付着物が、今度は接触感染によって、すなわちそこに触れた手や医療機器を介して感染が伝播する可能性がある。

接触感染の防止は病原体の伝播経路の遮断であり、そのためには手や医療機器の清浄

化を行う必要がある。手指の消毒（手洗い）と、よく触れる環境表面や医療機器表面の消毒である。また、創部をガーゼなどで覆うといった病原体の封じ込めも行われる。方策は明快であるが、実際にそれを遵守することが非常に難しいところである。

4) 一般媒介物感染

一般媒介物感染とは、血液、食べ物（食中毒）、飲み水による感染（水系感染）など、日常的な媒介物を介しての感染を総称している。医療現場では特に血液を介した感染症が、使用した針を医療従事者が刺してしまうといった血液への曝露や、医療器具の不適切な取り扱いの結果として問題となる。

感染対策としては、血液・体液に対する適切な防御と、針刺し事故対策、生体内へ挿入される医療器具の適切な消毒・滅菌が重要となる。

5) 媒介動物による感染

蚊やノミ・シラミ、ハエやネズミなどの虫や動物によって媒介される感染症である。現在の日本の医療施設では問題となることは少ないが、ハエやネズミの侵入が時に問題となる。

4. 感染防止策 — 標準予防策と経路別予防策—

1) 標準予防策

これまでに述べてきた感染経路は、疾患が明らかとなった場合に想定できるものである。実際の臨床では、何らかの症状を訴えてやってきた患者を診療し、看護し、検査を行っていく間に診断に到達するという経緯を経ていく。この過程では診断名は不明のまま患者に接することになるが、感染性の疾患であった場合、医療行為によって感染を媒介したり、医療従事者自身が感染する可能性が生じる。したがって医療行為を行うにあたっては、「まだ診断されていないが、何らかの感染性の疾患があるかもしれない」という前提のもとに感染対策を行っていく必要がある。このようなすべての患者に対して、感染症があったとしても医療行為によって感染伝播が起こらないような予防措置を講じる方法が昨今の感染対策の基本であり、この方策を標準予防策（standard precaution）と呼ぶ（表1）。標準予防策の遵守により一般媒介物感染は防止することができ、接触感染もおおむね防止することが可能となる。

標準予防策の中で、最も重要視されているのが手指の衛生である。前述のように、接触感染を中心に感染伝播に手が大きく関わっていることから、微生物が付着した可能性がある手を消毒し、伝播を遮断する必要がある。