

クリプトコッカス症

やすおか あきら
安岡 彰*

新しい知見

クリプトコッカス症は真菌である *Cryptococcus neoformans* を吸入することによって発症する感染症で、肺病変、髄膜炎、全身播種の主たる病型がある。診断のためにはクリプトコッカスの荚膜抗原を検出するキットが有用である。肺病変では血清を用いて検出し、髄膜炎や全身播種ではこれに加えて髄液を用いた検出が行われる。治療効果の判定には髄液抗原価の推移がある程度有効である。これに対して真菌に共通した血清診断法である β -グルカン検出法は陽性率、陽性時の値とも低く、他の真菌と比べて有用性が低い。確定診断には培養検査が必要である。肺病変では肺胞洗浄液や肺組織切片の培養、髄膜炎では髄液の培養、全身播種ではこれらに加えて血液や尿の培養が行われる。

病 因

クリプトコッカス症は真菌である *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) による感染症である。*C. neoformans* は広く世界中の土壌に存在し、やや乾燥した鳥の糞、特にハトの糞で増殖する。この糞塵が空中に散布されたものを吸入することにより病変が形成される。*C. neoformans* はハトなどの腸管内に存在しているのではなく、糞が乾燥して堆積した状態が好乾性の *C. neoformans* にとって好ましい生育環境となり、増殖するものと考えられている。したがって、神社仏閣や工場、公園などハトの糞が堆積する状況への曝露、屋根裏作業や瓦の葺き替えなどが感染原因となる。

C. neoformans は酵母状の真菌である。有性生殖型は *Filobasidiella* と呼ばれ菌糸を形成するが、この形態は極めて特殊な状況でのみみられ、人に感染した状態では菌糸型は観察されない。普段は酵母状の菌体から出芽(新しい菌体が風船の

ようにふくらんで形成される)によって増殖する。血清型として A~D と AD の 5 型があるが、日本国内での感染例はほとんどが A 型である。*C. neoformans* は通常の細胞壁(β -グルカンなどで形成される)の外側にマンナンを主体としたポリサッカライド(多糖)によって構成される厚い荚膜を有する。荚膜多糖は抗原性が低く、これが *C. neoformans* の抵抗性・病原性の大きな要因の 1 つとなっている。

病 態

吸入された病原体は経気道的に肺に到達し、肺に病変を形成する。稀に鼻腔などから直接脳に到達するルートもあると考えられている。正常な免疫応答が生じた場合、肺局所では肉芽腫性病変を形成する。*C. neoformans* は髄膜への親和性があり、肺病変から血流に入ると髄膜炎へと進展する。肺病変形成例の 5~10% で髄膜炎がみられるとされる。免疫不全があるとこれが全身へ播種し播種性クリプトコッカス症となる。

疫 学

C. neoformans による感染症は免疫不全状態で発症するとされているが、実際は免疫不全がない人で健康診断などの胸部 X 線検査で結節影・空洞影を指摘されて発見されることが多い。免疫不全状態、特に HIV 感染症や腎移植後、その他の細胞性免疫不全状態では髄膜炎や全身播種などの重篤な病変発症が問題となる。

C. neoformans は広く分布しており、日本中で認められる。結核や肺腫瘍と診断されている場合もあり、肺切除後の病理所見で診断されることもある。また免疫不全がない例の肺病変は自然に縮小することもあり、診断されないまま治癒するこ

* 富山医科薬科大学感染予防医学・助教授 ☎930-0194 富山県富山市杉谷 2630

表 クリプトコッカス症の病型と特徴

病型	発症背景	症状	診断	治療	予後
肺病変	・免疫状態が正常でも発症し得る。 ・病原体を多量に含む微塵の吸入	無症状～ 咳・痰，胸痛	1. 画像診断 2. 血清抗原 3. 肺洗浄液・肺組織の培養	アゾール系抗真菌剤	良好
髄膜炎	・肺病変からの進展 ・免疫不全の背景(糖尿病，腎不全，高齢なども含む)	髄膜刺激症状(頭痛，嘔吐)，発熱，意識障害	1. 髄液所見 2. 髄液の抗原 3. 髄液の塗抹・培養	アムホテリシン B+フルシトシン アゾールの大量投与	後遺症を残しやすい
播種性病変	・高度免疫不全状態 ・髄膜炎の診断の遅れ	髄膜炎症状+全身臓器症状	1. 多臓器障害所見 2. 全身より菌検出(髄液，血液，尿など)	アムホテリシン B+フルシトシン	極めて不良

とも少なくないと推定される。

臨床症状

1. 肺病変

免疫不全がない例ではほとんど無症状か，軽い胸痛・咳嗽がみられることが多い。免疫不全がある場合，あるいは大量に病原体を吸入した例では肺炎症状(発熱，咳嗽，息切れなど)を自覚する場合もある。

2. 髄膜炎

髄膜炎では発熱，頭痛，嘔吐，意識障害などの髄膜刺激症状がみられる。しかし免疫不全がある場合，これらの髄膜刺激症状が軽微なまま1～2週間の経過で意識障害が進行する例もみられる。

3. 全身播種

全身播種は多くが髄膜炎から進展するため上述の髄膜炎症状を伴い，さらに全身衰弱，昏睡から多臓器不全へと進展する。

検査所見上の特徴 (臨床検査，画像検査)

クリプトコッカス症で特徴的な一般血液・生化学所見はない。髄膜炎や全身播種ではCRP(C-reactive protein, C反応性蛋白)をはじめとする炎症所見の陽性化がみられる。髄膜炎では髄液で単核球優位の細胞増多(最大で600/mm³)と蛋白増多，糖の減少がみられるが，他の真菌や結核との区別は困難である。

クリプトコッカス症は大量に存在する荚膜多糖を抗原とする血清診断方法が特異的診断として有用である(図1)。肺病変でもクリプトコッカス症の80%以上で血清抗原が陽性となり，髄膜炎で

荚膜

荚膜は細胞壁(細胞膜)の外側に，一見無構造の澄明物質により取り囲まれるもので，多くの微生物に見いだされる。クリプトコッカスの荚膜は $\alpha(1\rightarrow3)$ マンナンを主体とした多糖の長鎖で，抗原性が非常に低いため，これが存在することで免疫応答を回避し，貪食・殺菌に対する抵抗性となっている。

β -グルカン(β -glucan)

一般に検査で β -グルカンと呼ばれているものは(1→3)- β -D-グルカンのことで真菌の細胞壁外層の主成分である。真菌に特徴的であり，この検出は真菌の存在を示唆することから日本では真菌の補助診断法として頻用されている。しかし真菌の種類によって血中の上昇の仕方が異なり，最も高値をとるのはニューモシスチス・カリニで次にカンジダ，アスペルギルスである。クリプトコッカスは荚膜多糖のためか，重症例でもほとんど上昇はみられない。

はほぼ100%検出される。髄膜炎では髄液を用いた抗原検出が有用である。検体の2倍希釈系列を作成することによる半定量法が抗原価を示すものとして用いられる。血液では8倍以上を陽性と判定する。髄膜炎では髄液で128倍から1万倍以上の陽性を示すことがある。

真菌の血清診断方法として β -グルカンがある。クリプトコッカスも細胞壁には β -グルカン構造を持つが，厚い荚膜多糖を有するためか患者血清中に β -グルカンはほとんど検出されず，上昇しても正常上限をやや超える程度しかみられない。日本では真菌症の診断に β -グルカン測定が重要視されるがクリプトコッカス症は例外である。

真菌の同定には菌体の塗抹所見も用いられる。髄液では墨汁(India ink, Parker blue)染色により菌の周囲に厚い荚膜が未染部として描出される

用語
解説

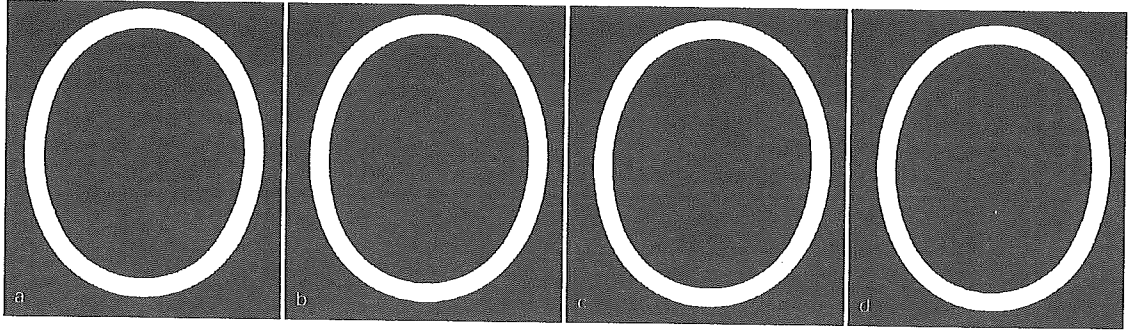


図1 クリプトコッカス抗原検査

検体の2倍希釈系列を作成し、凝集が観察される最終濃度を抗原価とする。図ではbが最後の凝集が観察される反応。栄研化学社製のキットを使用。

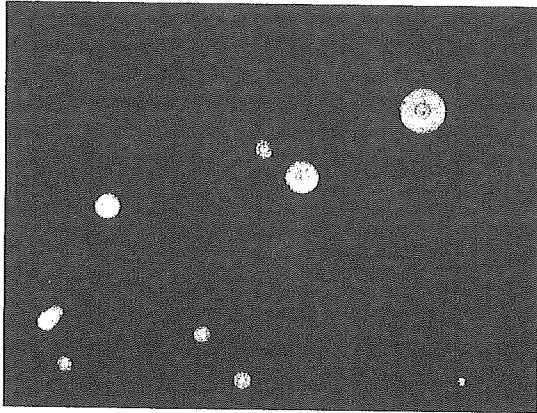


図2 *C. neoformans* の墨汁染色

中央に球形の菌体が観察され、その周囲に墨汁で染まらない透明帯として示される莢膜が観察される。

(図2)。培養検査は発育速度が細菌よりやや遅いため専用の培地を用いる必要がある。サブロー寒天がよく用いられるが発育速度が遅いため長期間の培養を行う必要がある。コロニーからの菌の簡易同定にはバードシード寒天またはカフェイン酸寒天が用いられ、クリプトコッカスはこれらの培地で黒褐色のコロニーを形成する。

肺クリプトコッカス症の診断には胸部 X 線検査、胸部 CT 検査が有用である。陰影としては孤立から多発性の結節影、結節影の周りの撒布影、空洞形成、浸潤影まで見られる。胸部 X 線像の傾向としては結核に類似し、高度な免疫不全であっても細菌性肺炎様の均一な浸潤影をとることは稀である。

クリプトコッカス髄膜炎では頭部 CT で脳溝に沿った不規則な造影所見や脳膿瘍を示唆する輪状の造影増強を伴った結節影、脳室の拡大像が見ら

れることがある。

診断の根拠—検査所見との対比

クリプトコッカス症の確定診断は病変部から *C. neoformans* を分離同定することにある。髄膜炎や全身播種の場合は髄液や静脈血培養により比較的容易に菌を分離することができる。肺病変の場合は病変が広範囲である場合を除き喀痰から菌を分離することは困難である。気管支ファイバースコープによる経気管支の肺胞洗浄を行うか、病変部の生検組織を直接培養に供することによって分離が可能となる場合がある。

もう一方の診断根拠となるのがクリプトコッカス抗原の検出である。抗原検出は血清診断であることより本来補助診断であるが、本法の特異度は高くまた感度も優れている。血清または髄液から抗原が検出され、合致する臨床所見(胸部 X 線写真で矛盾しない病巣が見られる、髄膜炎の臨床所見や髄液所見があるなど)が見られる場合は、ほぼ確定診断としてよい。

臨床経過

1. 肺病変

肺クリプトコッカス症は無症状で発見されることも少なくなく、この中には自然治癒する場合もみられる。しかし、5~10%では髄膜炎に発展する。曝露された菌量と患者の免疫状態のバランスによって、自然経過で改善するか病変が進展するかの違いが生じるものと思われる。クリプトコッカス症の場合、軽症糖尿病や高齢であるなど、軽度の免疫不全でも病変進展の要因となる。病変の

改善・悪化の最もよい指標は胸部 X 線像(CT を含む)の変化である。

2. 髄膜炎

クリプトコッカス髄膜炎は髄膜炎としては治療が奏効する部類に含まれるが、難治性で決して治療は容易ではない。重症化の指標としては発見時の意識状態、症状出現から治療開始までの期間などが関与する。治療の指標としては、髄液の培養結果の陰性化が最初の指標となる。しかし、培養結果が陰性化しても髄液塗抹中には多量の菌体が確認され、塗抹の陰性化までは長期を要する。また髄液のクリプトコッカス抗原価の半定量値が 1,024 倍を越えると予後不良とされている。治療の効果判定は髄液抗原価の低下がある程度指標となるとされているが、正常化までは非常に長期を要し、HIV 感染者では正常化する例は稀である。血清の抗原価の推移は治療の指標とならないという研究結果が多い。

3. 全身播種

全身播種例では重症の髄膜・脳炎を合併しており予後は極めて不良である。治療に成功しても意識障害など髄膜・脳炎の後遺症が残る。血液培養・髄液の培養陰性化が治療効果の指標となる。

治療の概要

C. neoformans に有効な薬剤は amphotericin (アムフォテリシン)B, flucytosine(フルシトシ

ン), azole(アゾール)系抗真菌薬(fluconazole (フルコナゾール), miconazole(ミコナゾール), itraconazole(イトラコナゾール)}である。このうち治療のスタンダードとされるのは amphotericin B であるが、副作用も強い。このため髄膜炎や全身播種の場合には第一選択として用いられるが、肺病変例や軽症例では azole 系抗真菌薬、特に fluconazole が用いられる。

肺病変には fluconazole 200~400 mg を数か月投与する。髄膜炎や播種性病変には amphotericin B に flucytosine 6~15 g を併用して 6 週間治療後、fluconazole 200~400 mg を長期(HIV 感染例では生涯、それ以外でも髄液所見をみながら 1 年以上)に投与する。

髄膜炎例では髄圧を下げるのが症状の改善と予後改善に有効であることから、週に 2~3 回以上髄腔穿刺を行ったり持続排液を行うことがある。難治例では髄腔内へ直接薬剤を注入することも試みられる。

予後

肺病変では予後は良好であるが、免疫不全の程度や髄膜炎合併の有無に左右される。髄膜炎ではコントロールは可能であるが、意識障害や運動麻痺などが残ることがある。全身播種の予後は極めて悪い。

II. 呼吸器感染症の診断と治療：5) 真菌感染症

1. ニューモシスチス・カリニ

Key words: 細胞性免疫不全, ST 合剤, ペンタミジン, 副腎皮質ステロイドホルモン/cellular immunodeficiency, trimethoprim-sulfamethoxazole, pentamidine, corticosteroid hormone

安岡 彰*

1. はじめに

ニューモシスチス肺炎は真菌に分類されるようになった *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*) による重症感染症である。これまで *P. carinii* と一括して呼ばれていたが、感染宿主によって特異性があることが知られるようになり、遺伝子解析ではそれぞれ異なる種であると判明したため、最初に発見されたラットに感染するものを *P. carinii* と称し、ヒトに感染するものは *P. jiroveci* と命名されることになった。

Pneumocystis が発症するのは、肺内での潜伏感染が免疫不全により活性化するためと考えられてきた。最近 HIV 感染者での初発時と再発時では *P. jiroveci* の遺伝子が異なっていることや、小児や成人の上気道感染として *P. jiroveci* が伝播されている可能性が指摘されるようになったことから、潜伏感染という考え方は否定的となっている。

ニューモシスチス肺炎 (*PneumoCystis Pneumonia* から PCP と略することは継続しようと提案されている; 以下 PCP) は、細胞性免疫不全時にみられる重症肺感染症である。

2. PCP の診断 (表 1)

1) 発症の背景

PCP はリンパ系悪性腫瘍や HIV 感染症、副腎皮質ステロイドホルモンを使用時などに発症する。最近抗癌剤使用時や固形癌の末期感染としても注目されている。

異なる病態の免疫不全状態を正確に表すのは困難であるが、副腎皮質ステロイドホルモン使用ではプレドニゾロンで 40~50 mg/日以上を 1 カ月以上継続している場合、HIV 感染症では末梢血 CD4 数で 200/ μ l 以下 (発症の平均 CD4 数は 60/ μ l 前後) で起こることが多い。

最近の報告では乳幼児の上気道感染時に PCR で *P. jiroveci* が検出されることが報告されており、本菌は上気道炎の原因菌の一つであること、これまで長く不明であった菌の由来が乳幼児の気道感染としてヒト-ヒト感染で維持されている可能性が示されている。

2) 臨床所見

数日から 1 週間ほどで進行する発熱と呼吸困難、乾性咳嗽を特徴とする。HIV 感染症例では 1 カ月以上の経過をとる例も見られる。一旦呼吸困難・胸部単純 X 線上の陰影が出現すると進行は早く、治療がなされないと呼吸不全から死の転帰をとる。*P. jiroveci* が肺胞を充満しながら増殖するため、 PCO_2 の上昇しない低酸素血症を呈し呼吸困難は強いが、生体側の反応は弱いため、細菌感染が合併しない限り膿性痰はみられない。

3) 臨床検査成績

PCP では CRP や白血球数などの炎症所見は細菌性肺炎と比べ軽度で、CRP は 10 mg/dl 以下のことが多い。肺での炎症を反映して LDH の上昇が見られ、重症度のおおまかな指標となる。

換気血流不均衡による低酸素血症を呈するため、動脈血液ガス分析では PaO_2 の低下、 $AaDO_2$ の開大が見られるが $PaCO_2$ は増加せず、むしろ多呼吸のため低下していることが多い。

Pneumocystis Pneumonia

Akira YASUOKA*

* Department of Clinical Infectious Diseases, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

* 富山医科薬科大学医学部感染予防医学/感染症治療部 (〒 930-0194 富山県富山市杉谷 2630)

表 1 PCP を疑うときの臨床検査

	検査名	検 体	デ ー タ	解 釈
疾患推定・重症度判定	LDH	血清	上昇	非特異的だが上昇はほぼ必須、重症度を反映
	白血球	全血	不変～軽度上昇	細菌性肺炎との鑑別点
	CRP	血清	多くは ≤10 mg/dl	細菌性肺炎との鑑別点
	β-glican	エンドトキシンフリー 血漿	高度上昇	重要な血清学的マーカー、他の真菌より高度であることが多い。数値の高さは必ずしも重症度を反映しない
	KL-6	血清	上昇	診断時の値は予後判定の指標
	血液ガス	全血	PaO ₂ 低下 PaCO ₂ 正常～低下	
鑑別・合併症	サイトメガロウイルス抗原血症	全血		ステロイド使用時には週1～2回は検査する
	真菌抗原 (カンジダ, クリプトコッカス, アスペルギルスなど)	血清		他の真菌症の鑑別, 合併の判定用
確定診断	呼吸器検体の塗抹検査	肺胞洗浄液, 誘発痰	陽性	迅速診断が可能
	呼吸器検体の Pneumocystis-PCR	誘発痰, 咽頭拭い液, 肺胞洗浄液	陽性	感度高い, 臨床像と検査の乖離があるので, 臨床的評価が必須

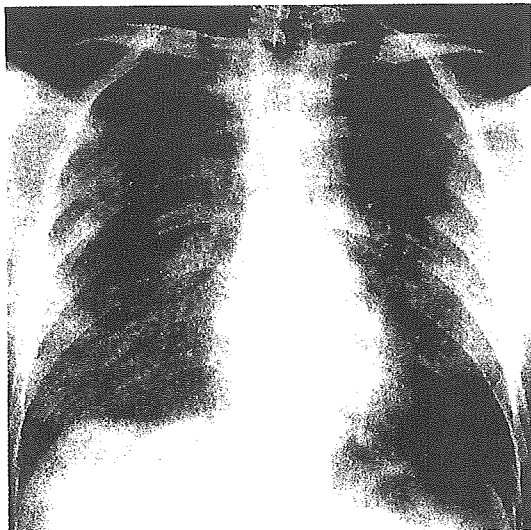


図 1 重症 PCP の胸部単純 X 線像

真菌の血清診断法である 1-3-β-D-glucan (以後 β-glucan) は *P. jiroveci* の cyst 壁の主な構成成分であり、PCP でも高値となる。PCP では 1,000 pg/ml 以上の著しい高値となることもまれではなく、このように高い値を示した肺病変では他の真菌症よりも PCP が疑われる。

肺線維化のマーカーである KL-6 も本症で高値をとる。診断時の値は、大まかな重症度の指標と



図 2 重症 PCP の胸部 CT 像

なる。

4) 画像所見

胸部単純 X 線ではびまん性スリガラス状陰影を呈する (図 1)。病変の初期では肺門血管影の不明瞭化で始まり、陰影が重なり高度となると consolidation 様となる。基本的に両側性のびまん性陰影であるが、往々にして陰影の分布は非対称的で区域により濃度の差が見られる。また、嚢胞を形成しやすい。まれに結節影や塊状影を呈することがある。胸水はまれである。

胸部 CT (図 2) は胸部単純 X 線より感度が高く、早期から区域の濃度上昇として描出される。

この分布は均一でないためまだら状となり地図状分布と呼ばれる。著しく高度な陰影でなければ、胸壁側に正常肺胞を残す peripheral sparing も特徴的所見である。

ガリウムによるシンチグラムは、胸部単純X線で明らかな陰影がない頃から、両肺野のびまん性の取り込み上昇として認められる。このため早期診断に有用である。

5) 確定診断

P. jiroveci は臨床検査として培養することができないため、確定診断は呼吸器検体から顕微鏡的に菌体を確認するか、病原体遺伝子の存在を証明することにある。

菌体を確認するための検体としては、生検肺組織、気管支肺胞洗浄液 (BALF) といった肺胞の内容物が十分採取できているものが適している。染色法としては *P. jiroveci* の2つの形態である cyst と trophozoite のうち、cyst を染め出す Grocott 染色や Chalvardjian のトルイジンブルーO染色と、trophozoite を染め出す Giemsa 染色 (簡易キットの Diff-Quik がよく用いられる) がある。いずれにも長短があるが、染色が適切であれば Grocott 染色で診断するのが比較的容易である。Diff-Quik は判定にある程度の経験を要するが診断感度は高い。

遺伝子診断法としてはいくつかの PCR が報告されており、診療保健適応外ながら商業検査ラボでも行うことができる。標準化されたキットがないため、検査の感度や特異度について正確に言及することは困難だが、おおむね塗抹法より高感度である。誘発痰や咽頭拭い液を検体としても診断が可能と報告されている。ただ、前述のように古典的な PCP ではない *P. jiroveci* による気道感染例や、HIV 感染者での潜在的な *P. jiroveci* の増殖が報告されており、PCR 検査で陽性となった場合は、臨床所見を十分加味して判定する必要がある。

3. PCP の治療

PCP は発症後急速に進展するため、迅速な治療開始が成否を分ける。

1) 抗菌薬 (表2)

P. jiroveci は真菌に近いとされるようになったが、一般的な抗真菌薬は無効である。 β -glucan 阻害薬である micafungin は、 β -glucan をもつ cyst には有効であるが trophozoite には効果がないため、単独の治療薬とはなり得ない。

(1) ST 合剤

ST 合剤 (英語表記では trimethoprim-sulfamethoxazole であり T/S となる) は、1錠 (粉末は 1g) 中にいずれも葉酸代謝阻害薬であるトリメトプリム 80 mg とサルファメトキサゾール 400 mg を有する合剤である。グラム陽性菌から陰性菌、一部の原虫まで幅広い抗菌スペクトルを有する。PCP に対しては細菌に対する常用量 (1日4錠) の2~3倍、trimethoprim として 15 mg/kg が使用され、その有効性から第1選択薬と考えられる。重症例でも経口吸収で十分な血中移行を示すことが報告されており、基本的には経口薬で治療を行う。経口服用が困難な例では点滴静注用製剤があるが、溶解度の問題から多量の輸液 (1A 当たり 125 ml) が必要となるため、呼吸不全を来した患者では肺循環負荷とならないよう輸液量の調整が必要となる。

HIV 感染者では本剤に対する過敏症を発症しやすく、投与開始から7~14日頃にかけて発疹・発熱が生じることがある。Steven-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrosis: TEN, Lyell 症候群) といった重症な病態にも発展し得るため、過敏症が見られた場合そのままの継続は困難となる。

本剤を反復して投与されたり、長期間の発症予防 (後述) がなされていた例では sulfamethoxazole の標的酵素である dihydropteroate synthase の遺伝子変化により感受性が低下する可能性が示唆されているので、このような症例では治療経過に注意を払う必要がある。

(2) Pentamidine

Pentamidine は原虫であるトリパノソーマの治療薬として登場したが、PCP にも有効性が確認され、日本では PCP 治療薬として 1989 年に認可されている。その作用機序は明確ではないが、グルコース代謝阻害、たんぱく合成阻害など複数の作用点を持つものとされている。点滴静注、筋

表 2 PCP の治療薬

薬 剤	投与量	投与方法	副 作 用	注 意 点
ST 合剤 (錠, 顆粒) (バクタなど) 1 錠 (1 g) 中 trimethoprim 80 mg sulfamethoxazole 400 mg	trimethoprim で 15 mg/kg	分 3~4	ショック, 皮疹・発熱などのアレルギー, 貧血, 汎血球減少症, 肝障害, 腎障害	
ST 合剤 (注射) (バクトラミン) 1 アンブール中 trimethoprim 80 mg sulfamethoxazole 400 mg	trimethoprim で 15 mg/kg	1 アンブール当たり 125 ml のぶどう糖液に溶解 分 3~4	ショック, 皮疹・発熱などのアレルギー, 貧血, 汎血球減少症, 肝障害, 腎障害	溶解量に注意。最低でも 1 アンブール当たり 75 ml 必要。
ペンタミジン (注射) (ペナンバックス) 1 バイアル中 300 mg	3~4 mg/kg	ブドウ糖あるいは生理食塩水に溶解し 1~2 時間かけて 1 日 1 回点滴	低血圧, 腎障害, 不整脈, 低血糖, 高血糖, 肺炎, 白血球減少, 血小板減少, 電解質異常, 味覚異常	直接溶解は蒸留水 3~5 ml で行い, 輸液に混注する。点滴速度に注意。
ペンタミジン (吸入) (ペナンバックス) 1 バイアル中 300 mg	300~600 mg	300 mg 当たり 3~5 ml の注射用水に溶解し, 30 分かけて 1 日 1 回吸入	気管支けいれん, 喘息発作, 咳嗽, 味覚異常	吸入は 1~5 μm の粒子径となるジェットネブライザーが望ましい。器械にあわせて溶解液量を設定する。
Atovaquone (内服液) 150 mg/ml	1500 mg	分 2	発疹, 嘔気, 下痢	HIV 感染者用には厚生省エイズ治療薬研究班から入手。
クリンダマイシン (ダラシンS) + Primaquine 1 アンブール中 600 mg	1800 mg	3 回に分けて点滴静注	ショック, 偽膜性腸炎	急速静注で心停止の恐れ。
1 錠中 プリマキシン原基 7.5 mg	15 mg	分 1	腹痛, 悪心・嘔吐, 掻痒, 視力障害, メトヘモグロビン血症, ポルフィリアの悪化	G6PD 欠損者は禁忌。 熱帯病治療薬研究班が供給。

注，吸入で使用できるが，筋注では局所の無菌性壊死を来すことがあり，一般には用いない。点滴静注では投与速度が速いと低血圧や血管炎を起こしやすいため2時間以上かけて投与する。吸入は全身投与に比べて副作用が少ないものの，肺末梢への到達程度にバラツキがあり，重症例では確実な治療法ではない。吸入は軽症例や発症予防がよい適応である。

副作用として低血圧やショック，腎障害，低血糖や高血糖，肺炎など重篤なものも多く，数日に1度は臨床検査を行うなどして注意を払う必要がある。連用により味覚障害を来すことがある。吸入では気道刺激があり，気管支攣縮などを起こすことがある。医療スタッフには有害とされ，換気のよい部屋での吸入が推奨されている。

(3) その他

軽症から中等症例に有効な atovaquone (エイズ治療薬研究班から入手可能)，らい治療薬である dapsone (ジアフェニルスルホン)，マラリア治療薬の primaquine などが，ST 合剤と pentamidine のいずれも使用が困難な場合に治療や発症予防に用いられる。

2) 補助的治療

PCP の治療では治療開始後の急速な菌体崩壊とそれに対する生体反応により換気状態の悪化と肺の線維化が急速に起こる。これを阻止するために副腎皮質ステロイドホルモン (以下ステロイド) の大量投与が行われ，極めて有効である。投与タイミングが重要で，初回の抗菌薬と同時あるいはその前に十分量のステロイドを投与することが望ましい。投与の適応は室内気呼吸で P_{aO_2} が 70 mmHg 以下または $AaDO_2$ が 35 mmHg 以上とされているが，時機を逸した場合に後からの投与が効果的でないために，筆者は比較的軽症例でも数日間は投与することを勧めている。プレドニゾン 60~80 mg を 5日間投与し，以後は呼吸不全の状態や改善度を見ながら，なるべくすみやかに減量する。重症例ではメチルプレドニゾン 500~1,000 mg によるパルス療法を 3日行い，その後プレドニゾンで減量する。

高度の低酸素血症を呈することが多く，十分な酸素療法の併用が必要である。ただし，後述のよ

うに気胸が生命予後に大きく影響するため，人工換気はなるべく避けるように努力するべきである。診断時点では高度の低酸素血症が見られても，ステロイドのパルス1回目を導入するとある程度改善する例も少なからず経験する。

3) 合併症と対策

(1) 気胸

PCP ではブラの形成が起こりやすいことが知られており，気胸の頻度が高い。特に人工換気中の気胸は著しく予後不良である。咳嗽が強い例では麻薬系鎮咳剤で十分咳を抑え，人工換気例ではファイティングを避け，圧が高くないよう設定する必要がある。治療中に急激な呼吸困難・低酸素血症が見られた場合は本症発症を念頭に置きすみやかに対応する。

(2) サイトメガロウイルス (CMV) 感染

重症の PCP があり，ステロイドの大量が投与された例では CMV 肺炎が合併しやすい。CMV-antigenemia を定期的に (週1~2回) モニターし，陽性細胞数が増加する場合は早期治療を考慮する。

(3) 薬剤の副作用

ST 合剤の過敏症，pentamidine の血糖異常や腎障害など重篤な副作用はいずれも第2週に起こりやすい。選択薬剤の副作用をモニターし，出現したときには的確な中止の判断が必要である。中止した場合は他方の薬剤に切り替えて予定治療期間を終了する。

4) 治療の実際

PCP と診断したらすみやかにステロイドと ST 合剤 (体重 60 kg で 12錠分 3) を経口で開始する。経口摂取が困難な例はいずれも点滴投与となるが ST 合剤投与のために 1,500 ml/日の輸液を要するため，栄養改善などの輸液も考慮すると中心静脈ラインが必要となる。低酸素血症が強い例ではリザーバマスクなどを用い十分な酸素化を図る。人工換気はなるべく避けたいが，必要な例ではファイティングを避け，なるべく低圧での換気を試みる。

5~7日後に経過を判定する。ST 合剤使用例で改善が思わしくない場合，薬剤耐性も考慮し

pentamidine に変更する。またこの時期にステロイドの減量を開始する。ステロイドの大量を漫然と続けても低酸素血症の改善にはあまり効果はなく、むしろ CMV をはじめとする他の日和見感染症発症リスクが高まる。

2 週目に入ったら薬剤の副作用や気胸に注意する。酸素投与が不要になるほど改善した例では、ステロイドを急速に減量し中止する。

治療は 3 週間が標準である。ステロイドはこの期間までに中止するよう減量計画を立てる。多少の低酸素血症や肺野の陰影が残存していても、これ以上の治療継続は不要である。重症で人工換気が必要であったり薬剤耐性が疑われた例では、1 週間程度の治療延長を考慮する。

5) 発症予防

一旦発症した PCP は再発、再感染が起こるので、免疫不全が解消するまでは予防内服を継続する。ST 合剤 1 錠/日, 2 錠/日, 2 錠/週 3 回などの方法がある。ST 合剤に対するアレルギーを起こした例では、顆粒で 5 mg (錠剤なら 1/20 錠) から開始し、投与毎に倍増する脱感作により 8 割弱の患者では予防量の服用が可能となる。

6) 予後

治療開始時の呼吸不全の程度 (人工換気の有無)、ステロイドの適正使用、薬剤副作用の発現の有無、気胸の発生の有無などに影響されるが、死亡率は 10~30% に達する。治療開始時の重症例、初期ステロイドが不十分な例では肺の線維化による呼吸不全が長く残る。

● 特殊病態下の真菌治療—抗真菌薬の選択と使い方

5) HIV 感染症

安岡 彰*

サマリー

HIV 感染者では免疫不全の進行に伴い、代表的な3種の真菌による感染症のいずれもが認められる。口腔・食道カンジダ症は最もよく見られる真菌症で、フルコナゾールの経口投与が著効するが、長期反復投与で薬剤耐性を獲得することがある。頻度・重症度から重要な真菌症はクリプトコックス髄膜炎で、症状・所見が非特異的であり、対応を誤ると致死性であることから、免疫不全が進んだ HIV 感染者では常に本症の可能性を考えておく必要がある。高度の免疫不全では肺アスペルギルス症も発症し、きわめて予後不良である。

キーワード

口腔・食道カンジダ、クリプトコックス髄膜炎、肺アスペルギルス症、ニューモシスチス肺炎、CD4 陽性細胞

はじめに

HIV 感染症では細胞性免疫不全の程度に応じて様々な日和見感染症が出現するようになる。抗 HIV 薬の併用による強力な抗ウイルス療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy ; HAART) によって、HIV 陽性と診断され治療が開始された後には日和見感染症を繰り返すことは少なくなったが、日本では HIV 陽性者の数が増加の一途にあり、日和見感染症を発症した時点で HIV 陽性であることを診断される例が増加している。図 1 に日和見感染症の発症時期を、その疾患を発症した最も高い末梢血 CD4 陽性細胞数 (以下 CD4 数) で示した。

真菌感染症は HIV 感染症の日和見感染症

の中でも頻度が高く、その対処は重要である。本稿では真菌別にその病態と発症の背景、治療方針について述べる。治療薬については表 1 にまとめた。

カンジダ症

① 口腔カンジダ症 (鷲口瘡)

口腔カンジダ症は HIV 感染者で最も頻度の高い日和見感染症である。CD4 数が 300/ μ L を下回る頃から見られることもある。古典的には偽膜性、紅斑性および増殖性の 3 型に分類されるが、頻度が高いのはまさに培地上のコロニーと同様の白苔が硬口蓋から軟口蓋、舌にかけて付着している偽膜形成型である。初期には小さな白苔が数個付着している

* 富山医科薬科大学医学部感染予防医学・感染症治療部 助教授 (やすおか・あきら)

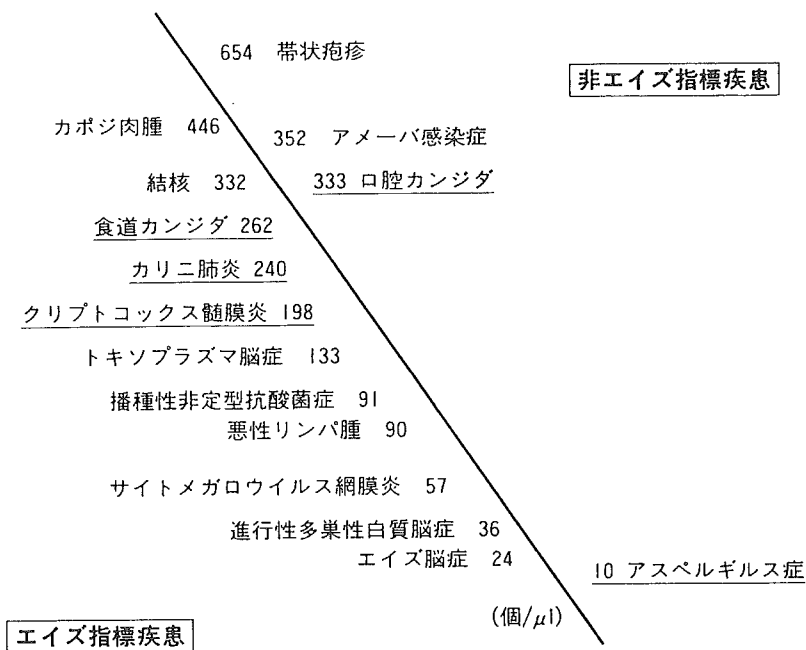


図1 日和見感染の発症 CD4 数最大値

(1986~1996 東京大学医科学研究所附属病院)

表1 HIV 感染症に見られる真菌症の治療

疾患	第1選択薬	代替薬	治療期間
口腔カンジダ症	フルコナゾール 50~100mg	イトラコナゾール 100~200mg ミコナゾールゲル クロトリマゾールトローチ 5錠分5	白苔が消失するまで 1~2週間
食道カンジダ症	フルコナゾール 100~200mg	イトラコナゾール 100~200mg ミカファンギン 100~150mg	2週間
腔カンジダ症	フルコナゾール 50~100mg	イトラコナゾール 100~200mg クロトリマゾール腔錠 1錠	白苔が消失するまで 1~2週間
肺クリプトコックス症	フルコナゾール 200~400mg	イトラコナゾール 200mg ミコナゾール 2,400mg	陰影が硬化・縮小するまで
クリプトコックス髄膜炎	アムホテリシン B 0.5~0.7mg/kg+フルシトシン 100mg/kg	アムホテリシン B 0.5~0.7mg/kg フルコナゾール 800~1,200mg	6週間 その後維持治療へ移行
播種性クリプトコックス症	アムホテリシン B 0.7~1.0mg/kg+フルシトシン 100mg/kg		6週間以上 その後維持治療へ移行
アスペルギルス症	アムホテリシン B 1.0~1.25mg/kg+ミカファンギン 300mg	アムホテリシン B 1.0~1.25mg/kg	陰影が硬化・縮小するまで
ニューモシスチス肺炎	ST 合剤 8~12錠または 8~12A	ベンタミジン 3~4mg/kg	3週間 その後維持治療へ移行

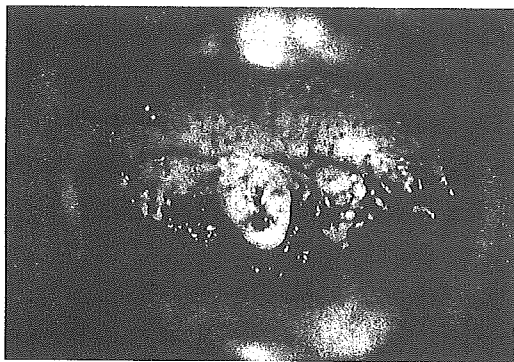


図2 口腔カンジダ症

にすぎないが、免疫不全が進むと図2のような口腔内全面が白苔に被われるようになる場合もある。ブラッシングしても完全には除去できず、白苔の下には粘膜の浮腫や発赤、びらんが見られる。所見の華々しさと比べて患者の自覚症状は強くなく、局所の違和感程度である。口腔カンジダ症が見られた場合はHIV感染症を疑うべき状態であり、また抗HIV療法を受けていない場合はCD4数がたとえ高くてもHAARTを導入する時期といえる。

口腔カンジダ症の治療はゲル剤やトローチ剤による局所治療と、経口抗真菌薬による全身投与がある。前者にはミコナゾール（フロリード；MCZ）ゲル，アムホテリシン-B（ファンギゾン；AMPH-B）シロップ，クロトリマゾール（エンペシド）トローチがあり，後者としてはフルコナゾール（ジフルカン；FLCZ）やイトラコナゾール（イトリゾール；ITCZ）がある。局所投与は感染の場のみ抗真菌薬投与であり全身の副作用がないなどの合理性があるが，治療の容易さや迅速性は抗真菌薬の全身投与，特にFLCZの経口投与が最も適している。

2) 食道カンジダ症

食道カンジダ症は口腔カンジダ症と同様の白苔と粘膜のびらん性病変が食道粘膜に認め

られるものである。本症はHIV感染者がAIDSを発症したと判定される指標疾患の一つである。典型例はCD4数が $200/\mu\text{L}$ 未満で発症し，胸部中央の痛み（胸骨裏面痛）が特に嚥下の際に認められる。内視鏡所見としては食道の全域・全周性に白苔の付着を見る。しかし，別の目的でHIV感染者に上部消化管内視鏡を行っているとき，典型例よりもCD4数が高い頃より散在性の白苔の付着が見られることがあり，食道カンジダ症は必ずしも胸骨裏面痛を伴う重症型ばかりではないようである。また通常は口腔カンジダ症を伴っているが，食道のみの病変も時に見られる。鑑別としてはHIVによる食道潰瘍やサイトメガロウイルス（CMV）による潰瘍，食道白板症などがあり，生検組織でカンジダ菌糸が食道粘膜へ侵入する像が認められると確定診断となる。

食道カンジダ症の治療には局所製剤は無効で，FLCZを2週間内服するのが標準的治療法である。嚥下痛などのため内服が困難な例にはFLCZまたはミカファンギン（ファンガード；MCFG）を点滴投与する。

3) 膣・外陰部カンジダ症

女性では膣や外陰部のカンジダ症が比較的良好に見られる。CD4は $200/\mu\text{L}$ より高値でも出現しうる。典型例では口腔と同様粘膜への白苔付着所見が見られる。治療は局所療法よりFLCZの内服が即効性があり有用である。

4) カンジダの耐性化

免疫不全が進行したHIV感染者では，口腔・食道カンジダ症を治療してもすぐに再発が見られるようになる。このような患者にFLCZなどのアゾール系抗真菌薬を長期にわたって繰り返し投与していると，次第に除菌が困難となってくる。これはカンジダがアゾール系抗真菌薬に対して耐性を獲得するため，薬剤排出機構（efflux）の亢進が主たる機

構と考えられている。初期の段階では薬剤の変更 (ITCZ を投与してみる)、投与量の増加 (FLCZ 200~400mg を投与してみる) などによって対処できるが、高度耐性化すると交叉耐性のためアゾール系抗真菌薬はいずれも無効となる。以前は副作用の強い AMPH-B の点滴投与などしかなく治療に難渋したが、最近では MCFG の点滴投与が有効な治療法となった。

クリプトコックス

① 肺クリプトコックス症

HIV 感染者においてもクリプトコックスの侵入門戸は肺と思われるが、肺病変を形成する頻度はさほど高くない。病変は結節影・撒布影・空洞を伴うものと、びまん性の肺炎様の像を呈するものがあるとされるが、非 HIV 患者も同様に前者の頻度が高い。肺に限定する場合、治療は非 HIV 患者と同様 FLCZ の経口または点滴投与 (200mg~400mg) が第1選択である。

② クリプトコックス髄膜炎

本邦において HIV 感染者で最も注意を要する真菌感染症で、AIDS 指標疾患の一つである。亜急性の発症で頭痛、見当識障害、意識障害から昏睡にまでいたるが、発症初期には強い頭痛や嘔気といった髄膜刺激症状が前景に出ないことも多く、“疑って検査しなければ診断できない” 疾患の一つである。

非 HIV 感染者では肺病変を伴うことが多いとされるが、HIV 感染者では画像上は明らかな肺病変を伴わないことが多い。また一般に真菌性髄膜炎では髄液検査で単核球中心の細胞増多と蛋白増加、糖の減少が見られるが、HIV に見られるクリプトコックス髄膜炎ではこれらの所見が軽微であったり認められないことも少なくない。本症を疑った場合、一般髄液検査のみならず、クリプトコックス抗

原検査と、遠心濃縮した塗抹標本の墨汁染色は必ず行う必要がある。

クリプトコックス抗原検査は本症の鋭敏な診断法で、髄液および血清のクリプトコックス抗原価は HIV 陽性患者が CD4 200/ μ L 以下で発症した原因不明の発熱疾患の鑑別に際して必須の検査法である。髄膜炎では髄液の抗原価やその変化が予後の判定や治療の効果判定にある程度有用とされている。

クリプトコックス髄膜炎の治療は ① AMPH-B 単独の点滴、② AMPH-B とフルシトシン (アンコチル; 5-FC) の併用、③ 大量 FLCZ の点滴の選択肢がある。

非 HIV 患者の髄膜炎では AMPH-B と 5-FC の併用が標準とされているが、HIV 感染者では多くの場合、白血球減少が見られ、骨髓機能の低下があることから、必ずしも 5-FC の併用はなされないことが多かった。しかし、最近の報告によると HIV 感染者でも AMPH-B と 5-FC の併用が治療効果が最も高いことが示されており、今後は HIV 感染者のクリプトコックス髄膜炎でも併用療法が主流になるものと思われる。この場合も両薬剤に骨髓抑制の副作用があることをよく認識し白血球数と白血球分類比率のモニターを行う必要がある。鍵となる薬剤は AMPH-B であることから、骨髓抑制の傾向が見られた場合は早期に 5-FC を中止する必要がある。

FLCZ を 800~1,200mg/日投与した場合、治療効果は AMPH-B とほぼ同等であるとの報告がある。これは AMPH-B では副作用による中止が多いためであり、抗真菌効果は AMPH-B の方が勝る。FLCZ の選択は AMPH-B が使用できない場合や副作用で中止せざるを得ない場合の代替と位置づけたほうがよい。また本邦では保険認可が 400mg までであるが、AMPH-B と同等の効果は高用量の投与によって得られていることを忘れて

はならない。

HIVに見られるクリプトコックス髄膜炎は AMPH-B を最低 2 週間投与するとされている。本症はきわめて難治性であり初期の十分な除菌が予後を左右するため、AMPH-B + 5-FC を可能な限り長く、できれば非 HIV 患者の場合と同様 6 週間の投与を行いたい。髄液の培養陰性化や抗原価の減少、塗抹での菌数の減少などを指標に、薬剤の副作用を見ながら初期治療期間を決定する。

高度の免疫不全状態で発症した日和見感染症の治療中に HAART を開始すると、急激な免疫回復に伴う日和見感染症の悪化が見られることがあり、免疫再構築症候群と呼ばれている。クリプトコックス髄膜炎でも生じることが知られているので、本症で HAART を導入する際にはそのタイミングと治療薬選択には注意が必要である。髄膜炎のコントロールが得られてから HAART を開始することや、HAART 開始後には髄膜炎の悪化による発熱や意識障害が見られる可能性を念頭におく。発症した場合は副腎皮質ステロイドホルモンの投与や、HAART の一時中断などで対処する。

HIV 感染者ではクリプトコックス髄膜炎の治療を中止すると高率に再燃するため、初期治療が終了したら維持治療に移行する必要がある。治療としては FLCZ 200~400mg/日の経口投与が最も適している。免疫能の改善がない限り維持治療は生涯継続する。FLCZ の副作用、特に肝障害が見られた場合の代替法には難渋する。ITCZ 200~400mg へのスイッチ、AMPH-B 0.5mg/kg を週 1 回点滴などが試みられる。

維持治療は抗 HIV 療法により免疫能の回復が得られた場合は中止が可能であることが報告されている。十分な維持治療期間（6 ヶ月以上）があり、末梢血 CD4 数が $200/\mu\text{L}$ 以上

を維持し、HIV ウイルス量が検出限界以下と治療が奏功している場合は、維持治療を中断しても再燃は少ないとされている。

③ 播種性クリプトコックス症

前述のようにクリプトコックスによる髄膜炎は初期症状が非特異的なことが多く、受診の遅れや診断の遅れによって全身播種にいたることがある。また他疾患と合併していた場合（ニューモシスチス肺炎など）で、クリプトコックス症の存在に気づかずにステロイドホルモンを使用すると急速に進行し播種性クリプトコックス症となる。本症は髄膜炎から進展するため意識障害が見られ、髄液の他にも血液や尿からもクリプトコックスが分離されるようになり多臓器障害に陥る。このような状態はきわめて予後不良で、AMPH-B と 5-FC の併用で治療しても死亡率が高く、改善しても意識障害などの後遺症を残す。

アスペルギルス

HIV 感染患者にもアスペルギルス症は重篤で重要な真菌症である。高度の免疫不全状態（CD4 数 $<20/\mu\text{L}$ ）にさらに危険因子が加わった場合に発症する危険性がある。頻度が高まる因子として白血球減少、副腎皮質ステロイドホルモンの中・長期使用などがあげられる。病型としては侵襲性肺アスペルギルス症（アスペルギルス肺炎）および慢性壊死性肺アスペルギルス症が見られる。

HIV に見られるアスペルギルス症の治療成績は著しく悪く、我々が経験した HIV 合併アスペルギルス症（11例）は全例死亡している。AMPH-B 1.0~1.5mg/kg を可及的すみやかに投与開始する。昨今では高度の免疫不全状態が長期間続く状態に遭遇することは少なくなり、また白血球減少状態の発生防止の知見も整ってきたため自験例としてはないが、HIV 感染者に見られるアスペルギルス

症でも、今後は AMPH-B と MCFG の併用投与を考慮することになる。またポリコナゾールなどアスペルギルスに効果の高い新規抗真菌薬の登場も待たれる。

ニューモシスチス

Pneumocystis jiroveci (旧 *Pneumocystis carinii*) も真菌に属すると見なされているので本稿で簡単に触れる。

ニューモシスチス肺炎は HIV 感染者が AIDS 発症する最も頻度が高い疾患であり、本症の発症を契機に HIV が判明することも多い。亜急性に進行し高度の呼吸不全をきたして致死的転帰をとる。画像所見としてはびまん性スリガラス状陰影を呈し、血清 LDH 高値や β -glucan の高値が特徴的である。

本症には一般の抗真菌薬は無効で、治療には 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) とペンタミジン (ペナンボックス; PNT) が有効である。効果の面から ST 合剤が第 1 選択で、トリメトプリムで 15mg/kg/日を経口または点滴で投与する。体重 60kg で 12錠または 12アンプルに相当する。PNT は 4 mg/kg の点滴または筋注が可能であるが、注射部位の壊死の可能性があり通常点滴投与される。21日間の治療が標準であるが、いずれの薬剤も副作用の発生頻度が高く、途中中止を余儀なくされる場合は他剤に切り替える。なお、 β -glucan 阻害薬である MCFG は *P. jiroveci* の嚢子型には有効であるが、栄養型には無効なので、通常両者が併存している本症の治療に単独で用いてはならない。

中等症以上 (PaO_2 70mmHg 以下または

AaDO_2 35mmHg 以上) では副腎皮質ステロイドホルモンによる過剰な炎症の抑制が予後改善に有用である。治療開始時点から併用すること、長期間大量に投与しないことが重要で、ステロイドのコントロールが本症治療の鍵である。

ニューモシスチス肺炎には他の真菌症、特にクリプトコックス症やカンジダ症が合併する頻度が高いので、治療前にきちんと評価し、場合によっては抗真菌薬として FLCZ の併用も必要となる。

本症も治療終了後には再発防止のための維持治療が必要である。ST 合剤 1~2錠/日が用いられる。

まとめ

HIV 感染症では真菌症は頻度が高い日和見感染症である。HIV 感染症が慢性の免疫不全であることから、真菌治療にもその点を理解して行うことが重要である。特にクリプトコックス症は臨床医が疑うかどうかによって予後を大きく左右することから、免疫不全が進行した HIV 患者の日和見感染症の病因検索では、クリプトコックス抗原検査を忘れないことが肝要である。

文献

- 1) MMWR Recommendations and Reports: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002 51 (RR-8), 2002
- 2) Pappas PG et al: Guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 38: 161-189, 2004
- 3) 安岡 彰: カンジダ症. 日本エイズ学会誌 6(1): 8-9, 2004
- 4) Brouwer AE et al: Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 363 (9423): 1764-1767, 2004

呼吸器関連のウイルス感染

(Respiratory-related viruses)

安岡 彰 富山医科薬科大学感染予防医学・感染症治療部助教授
(Akira Yasuoka)

Key words : ヘルペス属ウイルス, インフルエンザ, HIV, 薬剤耐性

Summary

呼吸器関連のウイルス感染症治療薬では, pharmacogenomicsに関連した知見はまだ不十分である。微生物治療薬では投与される生体の遺伝的背景とともに, 作用点である微生物の遺伝子変異が感受性に大きく影響するため, 両者について検討する必要がある。生体側の要因として抗HIV薬での過敏症発生とHLA

の関連, 血中濃度や有効性とチトクロームP450遺伝子の多型や多剤耐性遺伝子(MDR-1)の多型との関連が報告されている。ウイルスの薬剤感受性と作用点をコードする遺伝子変異との関連は研究が進められ, 特にHIV薬ではすでに重要な臨床検査と位置づけられている。

I Fundamentals

呼吸器疾患の大部分を占める普遍的な疾患がウイルス感染であるが, 多くがself-limitingないわゆる“感冒”であることと, 病原体が多種にわたることから, 有効な抗ウイルス薬はまだ限られている。薬物治療に際してpharmacogenomicsを考慮することが最近のトピックスであるが, ウイルス感染症の治療においてはそれ以前の, 有効な治療薬の開発を待っているのが現状である。

Pharmacogenomicsの視点でみた場合, 一般の治療薬と抗菌薬とでは, その作用点が投与されるヒトにあるのか, ヒト細胞以外の寄生微生物にあるのかという点で大きな違いがある。抗菌薬では個体の遺伝的相異の問題は薬剤の吸収・代謝・排泄の点に限られ, 作用点の遺伝的相異は微生物側に存在することになる。したがって感染症における薬物の作用を考える場合, 薬剤を投与される生体の遺伝的多様性とともに, あるいはそれ以上に, 病原体の遺伝的多様性を考慮する必要がある。

これは薬剤耐性の問題として, 特にウイルス感染症の治療領域では病原体の遺伝子検査によって耐性を検出する試みが広く行われている。

II Up-to-date

現在日本で使用可能な抗ウイルス薬はヘルペス属ウイルス治療薬, インフルエンザ治療薬, 肝炎治療薬およびHIV治療薬のみである(インターフェロンを除く)。その詳細を表1に示した。肝炎ウイルスを除けばいずれも呼吸器に深く関連する疾患であるので,

表1. ウイルス治療薬と作用の特徴

対象ウイルス	薬剤名	特徴	主要な副作用
ヘルペス属ウイルス 単純ヘルペスウイルス 水痘・帯状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス	ビダラビン(vidarabine)	標的細胞内で3リン酸化後に抗ウイルス活性 標的細胞内で3リン酸化後に抗ウイルス活性	骨髄抑制
	アシクロビル(acyclovir)		骨髄抑制
	ガンシクロビル(ganciclovir)		腎機能障害
	ホスカルネット(foscarnet)		
インフルエンザウイルス	アマンタジン(amantadine)	M2蛋白阻害・インフルエンザAのみ	痙攣, 精神神経症状
	オセルタミビル(oseltamivir) ザナミビル(zanamivir)	ノイラミニダーゼ阻害 ノイラミニダーゼ阻害	消化器症状・肝障害 気管支攣縮
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)	標的細胞内で3リン酸化後に抗ウイルス活性/細胞内活性体濃度が効果に反映	乳酸アシドーシス
	AZT(zidovudine) d4T(sanilvudine)		貧血・骨髄抑制 リポディストロフィー・末梢神経障害
	ddI(didanosine) ddC(zalcitabine) 3TC(lamivudine) ABC(abacavir) TDF(tenofovir)	B型肝炎ウイルスにも有効 B型肝炎ウイルスにも有効	膵炎・末梢神経障害 膵炎・末梢神経障害 過敏症 腎機能障害
	非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)	逆転写酵素に直接作用	過敏症・肝障害
	NVP(nevirapine) EFV(efavirenz) DLV(delavirdine)	CYPの阻害と活性化の両作用	重篤な肝障害 めまい・抑鬱
	プロテアーゼ阻害薬(PI)	CYPの阻害作用/血中濃度が直接抗ウイルス効果に反映	リポディストロフィー・高脂血症などの代謝異常・薬物相互作用・消化器症状
	IDV(indinavir) SQV(saquinavir) RTV(ritonavir) NFV(nelfinavir) APV(amprenavir) LPV/r(lopinavir/ritonavir) ATV(atazanavir)	強いCYP結合と阻害作用	尿路結石・腎障害 高度の薬物相互作用・強い消化器症状 アレルギー反応・下痢 ビリルビン上昇

本稿ではこれらについて述べる。

1. ヘルペス属ウイルス治療薬

ヘルペス属ウイルスの呼吸器疾患としては、高度免疫不全状態でのサイトメガロウイルス(CMV)が挙げられるが、このほか単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルスによる肺病変も知られている。これらの治療薬としてaciclovirおよびそのプロドラッグであるvalaciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir(本邦未発売), vidarabineがある。

1) 生体の遺伝子多型

生体の遺伝子多型によるこれらの薬剤の吸収・代謝・排泄に関する大きな影響については報告されていない。

2) 病原体の遺伝子多型

Ganciclovirは病原体のphosphotransferaseおよび細胞の酵素により活性型の3リン酸型となり、抗ウイルス作用を発揮する。最初のリン酸を付与するウイルス由来のphosphotransferaseをコードするUL97遺伝子に変異が生じると、CMVはganciclovir耐性となる¹⁾。また、ganciclovir, foscarnet, cidofovirの作用点であるDNA polymeraseをコードするUL54の変異では多剤耐性を獲得する。これらの薬剤耐性CMVはまだ頻度が少ないが、臓器移植や抗HIV薬が無効となったHIV患者に対する長期間のganciclovir投与例では薬剤耐性が問題となることがある。耐性化のハイリスクグループでは耐性遺伝子の有無につい

での検査が取り入れられようとしている。

2. インフルエンザウイルス治療薬

インフルエンザウイルスにはA, B, Cの3型があるが、ヒトの呼吸器感染を惹起するのはAとBである。いずれも遺伝子変異を起こしやすいため一度罹患しても翌年には再感染が起こる。特にインフルエンザAでは他の種に感染するウイルスとの間で遺伝子再構成を起こすことが知られており、これが起こると従来と遺伝型の大きく異なったウイルスを生じ、重篤で大規模な感染が起こることが危惧されている。

インフルエンザウイルスの治療薬として、インフルエンザAにのみ有効なamantadineと、A, Bともに有効なoseltamivir, zanamivirがある。これらの治療薬は抗原性が変化した新型ウイルスにも効果が期待されているが、一方薬剤の頻用による耐性ウイルスの出現が危惧されている。

1) 生体の遺伝子多型

生体の遺伝子多型によるこれらの薬剤の吸収・代謝・排泄に関する大きな影響については報告されていない。

2) 病原体の遺伝子多型

Amantadineに曝露されたインフルエンザAウイルスは急速に耐性を獲得し治療例では1/3で耐性ウイルスを排出するとされている。2003年12月から2004年3月にかけてみられたH5型の高病原性鳥インフルエンザAウイルスは発見時からamantadineに耐性で

あったことが報告されている。この変化はamantadineの標的部位であるM2蛋白のアミノ酸変異が起こることによって生じる。特に4カ所(S31, V27, A30, L26)が耐性変異部位として明らかにされており、PCR-RFLPなどによって解析する方法が提案されている²⁾。

ノイラミニダーゼ阻害薬であるoseltamivir, zanamivirではこれまでの検討では薬剤耐性変化は起こりにくいことが知られている。しかし、臨床分離株のサーベイランスでは、作用点であるノイラミニダーゼのアミノ酸変異(N2のD151, T225, E375;いずれもインフルエンザAの場合)によって耐性化したウイルスが報告されている³⁾。薬剤の多用による耐性ウイルスの出現には十分注意が必要で、今後もこれらの出現頻度についてモニターしていくことが重要である。

3. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)治療薬

HIVは、感染細胞内でのRNAから相補的DNAへの逆転写過程で、多くの遺伝子変異が起こる。このため免疫による制御を逃れて持続感染し、また薬剤耐性も容易に生じることが知られている。抗HIV薬には核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)として7種類、非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)として3種類、ウイルスプロテアーゼ阻害薬(PI)として7種類、侵入阻害薬として1種類(本邦未発売)が臨床応用され、これらの多剤併用療法(highly

active anti-retroviral therapy : HAART)により、免疫不全発生の阻止が可能となった。

1) 生体の遺伝子多型

NRTIの1つであるabacavir(ABC)は白人では5%ほどの患者で重篤な過敏症反応を起こすことが知られているが、この反応とHLAとの関連が報告されている⁴⁾。ABCを投与され過敏反応を起こした個体の94.4%でHLA-B*5701が認められ、過敏反応を起こさなかった患者での陽性率1.7%と比べて強い相関を認めた。日本人ではHLA-B*5701は少ない(したがってABC過敏反応も少ない)が、発症すると重篤で致命的転帰も報告されているため、今後何らかの方法で簡易的にこの遺伝子を知る方法が望まれる。

また、PIやNNRTIのうち特にefavirenz(EFV)は肝の薬剤代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)で代謝されるため、この活性や結合により有効濃度が変化する可能性がある。

4種類のCYP遺伝子多型と、バリア上皮や造血幹細胞に分布して薬剤の侵入をコントロールするP-glycoproteinをコードするmultidrug-resistance transporter gene(MDR1)の多型と、抗HIV薬nelfinavir, efavirenzの血中濃度、抗ウイルス効果をみた報告ではCYP2D6の野生型/変異型(wt/wt, wt/mut, mut/mut)によって薬剤血中濃度が異なっていることが報告されている⁵⁾。本報告ではMDR1の多型(TT, CT, CC)でも血中濃度

に差が出ることが示されている。興味深いことにMDR1では血中濃度が低いgenotype(TT)をもつ方が抗ウイルス効果が高い傾向があることが示されており、薬物代謝に関わる遺伝子多型は単純に血中濃度だけでは評価できない可能性があり、さらに研究の進展が期待される。

2) 病原体の遺伝子多型

前述のように遺伝子変化による薬剤耐性が容易に起こることが知られており、それぞれの薬剤によって鍵となる標的部位が特定されており、薬剤選択の重要な情報として臨床的にも応用されている。薬剤に対する正確な耐性の度合いはウイルスを薬剤とともに培養して行うphenotype検査で明らかとなるが、細菌の検査と比べて時間とコスト・技術を要するため、遺伝子変化で耐性度をみるgenotype検査が広く用いられている。Genotypeと薬剤による耐性部位はNRTIで18カ所、NNRTIで10カ所、PIでは21カ所がリストされており、これらの組み合わせにより耐性度が異なる⁶⁾。この解釈はきわめて複雑であり、コンピュータシミュレーションによる判定などの試みがなされている。またウイルスの薬剤耐性変化の遺伝部位のみを増幅してウイルスベクターに組み込みphenotypeをみようとする検査方法も開発されている。

文 献

- 1) Limaye AP : Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. Clin Infect Dis 5 :

866-872, 2003

- 2) Suzuki H, Saito R, Masuda H, et al : Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses : epidemiological study. J Infect Chemother 9 : 195-200, 2003
- 3) McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al : Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. Antimicrob Agents Chemother 47 : 2264-2272, 2003
- 4) Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, et al : Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp 70-Hom variant. Proc Natl Acad Sci U S A 101 : 4180-4185, 2004
- 5) Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al : Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetics study. Lancet 359 : 30-36, 2002
- 6) Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al : Drug resistance mutations in HIV-1. Top HIV Med 11 : 215-221, 2003

安岡 彰

昭和59年 長崎大学医学部卒業

現在、富山医科薬科大学感染予防医学・感染症治療部助教授

専門分野：感染症、呼吸器、HIV感染症、病院感染対策

E-mail : yasuoaka-kkr@umin.ac.jp