

HAARTによる血中ウイルス量のコントロールおよび陣痛発来前の選択的帝王切開術は、本邦において推奨されるべきHIV母子感染予防対策であると考えられた。しかし今後はHIV感染妊婦の発生数そのものを減少させるべく、若年層を対象とした性感染症としてのHIV感染症についての啓発・教育活動の改善が必要であると考えられる。

### (3) わが国のHIV感染妊娠の将来予測

藤田保健衛生大学医学部衛生学 川戸美由紀

わが国のHIV感染妊婦数について、5年程度先までの予測(近未来予測)を試みるとともに、それ以上先の予測(中長期展望)のための方法を検討した。近未来予測として、2003～2007年の日本国籍のHIV感染妊婦数の予測を試みた。基礎資料として1998～2002年の5年間の全国産婦人科調査データに基づく分娩数、HIV検査実施割合とHIV感染妊婦数、および、2003～2007年の推計分娩数を用いた。調査の回収状況を考慮し、1998～2002年の全国のHIV感染妊婦割合(HIV感染妊婦数/分娩数)を推計した。その割合に直線モデル(年次で一定の増加)を当てはめ、これを先に延ばして、将来のHIV感染妊婦割合を予測した(外挿法)。将来のHIV感染妊婦割合の予測値に推計分娩数を乗じて、2003～2007年のHIV感染妊婦数の予測値を算出した。推計・予測値は使用したデータの不確実性に伴う最小値～最大値とした。2003年～2007年において、HIV感染妊婦数の予測値は上昇傾向であり、2002年の推計値は25～64人、2007年の予測値は34～92人であった。中長期展望としては、10年程度先を想定して日本国籍のHIV感染妊婦数の予測方法について検討し、予測のためのシステムモデルを設定した。設定する状態としては妊娠可能な非HIV女性、妊娠可能な未自覚のHIV女性、未自覚HIV妊婦、妊娠可能な自覚HIV女性、自覚HIV妊婦などであり、推移確率はHIV感染率、HIV検査実施率、妊婦検査率、未自覚・自覚HIVの妊娠率、未自覚・自覚HIVの母子感染率、未自覚・自覚HIVの人工妊娠中絶率などであった。現在の各状態の人数と推移確率のデータの有無をまとめ、システムモデルの適用可能性を検討した。今後の課題としては、近未来予測では予測値の見直し・精密化が、中長期展望では、情報の収集・整理と予測実施が挙げられる。

## 2. 妊婦支援の観点から

### (1) 妊婦HIVスクリーニング検査の現状と経済効率に関する問題

国立国際医療センター産婦人科 稲葉 淳一

【目的】 HIV感染母体に対してHIV母子感染予防を行う場合の有益性について、HAARTによるものを含む代表的なHIV母子感染予防手法について、HIV陽性妊娠の頻度

と生まれてきたHIV陽性児への治療費を主パラメータとして、主として医療経済的な観点からその効果を検討した。

【結果】 HIV陽性児への治療費と治療期間を300万円20年間と仮定した場合、シミュレーションによれば妊婦におけるHIV陽性頻度が0.03%を超えると明らかな経済的利点が認められ、HAARTによるHIV母子感染予防は、ACTG076と選択的帝王切開を組み合わせた日本における従来の手法とほぼ同等の費用対効果を示すことが示された。HIV陽性頻度が0.03%未満であった場合にも、HIV母子感染予防を行った場合でも行わなかった場合でも、その費用の差は1妊娠分娩あたり2,000円未満であった。この費用差はそのほとんどがスクリーニング検査費用によるものであった。スクリーニング検査費用が500円程度になると、妊婦1万人あたり0.4人程度のHIV陽性率でもHAARTによる母子感染予防を行う方が経済的であると計算された。

【考察】 HIV母子感染予防を行うための妊婦HIVスクリーニング検査は、HIV感染未自覚婦人を発見し適切な治療やケアを開始する良いチャンスである。日本の1妊娠分娩の平均費用が50万円以上である状況からして、上記の費用差は十分許容できるものと考えられ、日本における妊婦に対する全数HIVスクリーニング検査を支持する結果であると考えられる。HIV陽性頻度の上昇が懸念されている現在、HIV母子感染予防システムを整備する必要は明らかである。本研究により現在の低いHIV陽性頻度の現状でも経済的負担にほとんど差が無いことが示されたことから、HIV母子感染予防システムを積極的に構築し、将来のHIV陽性頻度の上昇に備えるべきであると考えられる。

### (2) 妊婦HIVスクリーニング検査偽陽性に関する問題

金沢大学医学部産婦人科 山田 里佳

【目的】 妊婦HIVスクリーニング検査偽陽性の発生状況を調査し、妊婦HIV検査体制の確立に寄与する。

【方法】 全国のエイズ拠点病院314施設と年間分娩件数1,000件以上の一般産科施設43施設を対象に、2003年の妊婦HIVスクリーニング検査陽性件数、確認検査実施件数、確認検査陽性件数などを調査した。

【成績】 拠点病院125施設、一般病院22施設より回答を得た(回収率41.2%)。妊婦HIVスクリーニング検査実施施設の分娩数総和は拠点病院58,825件、一般病院30,140件で、検査実施率は拠点病院89.4%、一般病院98.5%だった。病院毎のスクリーニング検査実施率と分娩件数より概算した検査件数は、拠点病院で52,601件、一般病院で29,689件となる。うちスクリーニング検査陽性件数は拠点病院58件、一般病院26件だった。拠点病院のスクリーニング検査

陽性例に対して行われた確認検査にて真の陽性 (= 感染例) が 6 件 (0.011%), 偽陽性率は 0.1% (52/52,601), スクリーニング検査の陽性的中率は 10.3% (6/58) と低率であった。一般病院では, スクリーニング検査陽性 26 件中, 確認検査陽性 1 件 (0.0034%), 偽陽性率は 0.08% (25/29,689), 陽性的中率は 3.8% (1/26) とさらに低率だった。**【結論】** HIV スクリーニング検査陽性妊婦の大多数は偽陽性である。これら妊婦が被る多大な心理的重圧を考慮し, 検査の実施に際しては, 事前に結果の評価法に関する十分な説明を行っておくことが肝要と考えられた。また, 確認検査実施後の結果告知等の配慮や偽陽性の発生率が低減された検査法の開発も必要と考えられた。

### (3) HIV 陽性妊婦の病診連携体制に関する研究

国立病院機構九州医療センター産婦人科 蓮尾 泰之  
現在, 妊婦への抗体検査率は徐々に向上し, 陽性者が全国へ分散化する傾向があらわれている。しかし, 抗体検査率の地域差は依然大きく, このような状況においては陽性者未経験地区での発生が予測され, 地域の HIV 拠点病院の果たす役割は大きい。一方, 成果発表会等で耳にする地域医師の声のなかには拠点病院の対応に関する不安の声が少なくないのも現状である。そこで我々は各拠点病院と地域医師との連携の円滑化の一助とすべく本研究を開始した。

#### 【目的】 拠点病院の受け入れ態勢の把握

【方法】 全国の HIV 拠点病院 365 施設に対してアンケート調査を依頼し, 拠点病院内の体制, とくに産科と担当科との連携について調査した。

【成績と考察】 回収数は, 産科 209 (57.2%), 担当科 211 (57.8%) であった。産科アンケートを回収できた 209 施設の約 10% にあたる 18 施設で産科が取り扱われていないことが分かった。また, アンケートの内容には含まれていないが, 産科はあっても新生児の受け入れが出来ない施設も実際には存在し, 母子感染予防の立場からは拠点病院として機能している施設はさらに限られることが分かった。

HIV 抗体検査陽性例の診療経験は産科で偽陽性例を含む 105 施設 (45.7%), 陽性例 54 施設 (28.4%) であった。担当科では偽陽性を含む 60 施設 (28.7%) であった。

施設内の体制に付いての質問に対しては (産科施設のみに送付), 陽性症例への説明などのパンフレットなどを準備している 65 施設 (34.0%), 手術場などと取り扱いのシミュレーションを行っている 79 施設 (41.4%), 産科内で専門担当医師を決めている 37 施設 (19.4%) といずれも半数に至っていない。

産科と担当科との連絡体制についての質問では産科施設からの回答では, 担当科への連絡を全例連絡する 79 施設

(41.4%), 真の陽性例のみ連絡する 77 施設 (40.3%), 連絡しない 22 施設 (11.5%), 不明 13 施設 (6.8%) であった。また, 担当科からの連絡は全例連絡がある 75 施設 (39.3%), 真の陽性のみ連絡がある 56 施設 (29.3%), 全然連絡がない 17 施設 (8.9%), 回答なし 43 施設 (22.5%) であった。一方担当科からの回答では 産科へ全例報告する 30 施設 (14.2%), 真の陽性のみ連絡する 37 施設 (17.5%), 連絡しない 1 施設 (0.5%), 回答無し 144 施設 (68.2%) であった。このように産科と担当科との間にかんがりの意識の差が認められる。

今後, 母子感染予防の位置づけの明確化, 院内連絡体制の整備が必要と思われた。

### 3. 感染者支援の視点から

#### (1) 妊娠中の抗 HIV 薬投与に関する問題

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター  
源河いくみ

当センターでは, 1997 年から現在までに 17 例の HIV 感染妊婦症例の出産を経験し, 抗 HIV 薬 (ART) については 17 例全例に単剤または HAART の投与が行われている。母子感染予防のために投与された ART の開始時期, 内容, 副作用について調査を行い問題点やその対処法について検討を行った。

患者の平均年齢は 29 歳 (21~38 歳) で, 日本国籍が 10 例, 外国籍が 7 例 (タイ: 3 例, フィリピン: 3 例, ベトナム: 1 例) であった。日本国籍患者のパートナーの 6 例も外国人で, どちらかが外国人というカップルが多くを占めていた。妊娠判明時, または当院受診時の CD4 数の平均は 407/ $\mu$ l で, HIV-RNA 量は, 妊娠時に検出限界 (UD) 以下が 8 例, UD でなかった症例の平均は  $3.8 \times 10^4$  copies/ml であった。

ART の開始時期は, 7 例が妊娠前から ART が投与されており, これらの症例は妊娠後の器官形成期の間も継続された。14~34 週が 8 例, 出産直前が 2 例であった。ART の内容は AZT+3TC+NFV の組み合わせがもっとも多く, 分娩中は全例に AZT の点滴を行った。

自覚的な副作用は, 下痢: 1 例 (6%), 嘔気 2 例 (12%) と軽度で止痢剤 (ロペラミド) や制吐剤 (メトクロプラミド) の投与でコントロール可能で妊娠中の ART のアドヒアランスは全例良好であった。検査値異常はグレード 2 以上の貧血: 6 例 (35%) で鉄剤の投与で対応し, AZT の中止や輸血を要した症例はなかった。そのほか肝機能異常: 2 例 (12%), 耐糖能異常: 1 例 (6%) であったが高乳酸血症の発生例はなかった。

分娩様式は 35~38 週での選択的帝王切開が 14 例, 前期破水後の自然分娩が 3 例であった。現時点で 17 症例の児

への感染はみられていない。

HIV 感染妊婦に ART を使用する場合には、受診または妊娠判明時期、HIV 感染症の進行度、今までの ART 使用歴などを考慮し、患者自身の HIV 感染症の治療に対して有効であり、且つ母子感染予防として安全性のある薬剤を選択することが重要である。今回の調査でも妊婦に対して安全性の高い AZT+3TC+NFV が多く使用されていた。ART に多い副作用である消化器症状は比較的low頻度だったが、症状出現時には薬剤以外の原因検索も行った上で、症状が強い場合には止痢剤や制吐剤を用いた。血液検査値の異常では、貧血が数多く見られたが鉄剤の内服のみで対応可能であり AZT よりも妊娠に伴う鉄欠乏性貧血の要因が大きいと思われる。今回の調査では乳酸アシドーシスの出現はみられなかったが、妊娠中に出現すると重篤化しやすいことが報告されており、症状や検査を定期的にモニターすることが重要である。

## (2) 感染児の予後と社会生活に関する問題

大阪市立総合医療センター小児科 外川 正生  
わが国では、HIV 感染妊婦の分娩とその新生児、あるいは偶然発見された小児 HIV/AIDS を、全数登録して前向き調査する制度が存在しないことから、感染児の正確な動向と予後や問題点を把握することは困難である。厚生省研究班では、5年間の全国小児科診療施設調査から 35 例の感染児を把握した。35 例の転帰は、無症状ないし中等度免疫低下が 15 例 (43%)、帰国または不明が 4 例 (11%)、AIDS が 7 例 (20%)、死亡が 9 例 (26%) であった。AIDS または死亡の率は、初診年齢が 2 歳以下では 56%、5 歳以上では 0%、また初診年代が 1999 年以前では 56%、2000 年以降では 20% と対照的であった。生存 22 例における、発育段階別検討課題は以下の通りであった。

1. 乳幼児期：生ワクチン接種の可否と、接種者とのコミュニケーション。HAART における薬剤の選択肢が限定されることや、至適投与量の決定が難しいこと。
2. 就園～学童期：免疫を守るために定期通院し、検査を受け、服薬することの意味の伝え方。集団生活でケガをして、出血した場合にとるべき行動についての躰。
3. 思春期周辺：告知と性教育。告知後のサポート体制をどこまで揃えることができるか。
4. 全年齢で：母の AIDS 6 例、死亡 6 例の現状による問題。薬剤耐性や副作用、ミトコンドリア機能障害（心筋障害、ミオパチー、脂肪肝、乳酸アシドーシス）出現時の対応策。

以上を要約すると、本人・親族・地域社会および一般医療者に対する告知、支援体制および治療薬の長期展望に関する問題である。小児 HIV/AIDS とその家族を孤立させな

いように支援し、本人のみならず周囲にまで告知を徹底することができるまでには多くのステップを慎重に踏み越える必要がある。そのために医師・看護師・薬剤師・MSW・種々のカウンセラー（公的・NGO・NPO・同病者）の連携が必須である。また感染症に対する標準的予防と HIV/AIDS の概念が一般化するように、医療の専門家が学校教育現場に働きかけることも日本社会の成熟にとって重要と思われる。

## (3) 女性感染者が抱える性行動と育児希望に関する問題

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター  
ケア支援室  
大金 美和

女性の性行動において「感染予防」と「避妊」が行われなければ、「性行為感染」とともに「妊娠」の可能性が生じるのは自明のことではあるが、その予防について広く世間に周知徹底されてはいない。従って、女性感染者の受診契機の特徴でもある妊娠判明と同時期に HIV 感染が判明するケースが後を絶たない。一般の女性に対し、感染以前から「性感染」と「妊娠」に関する情報提供することが望ましく、特に HIV 感染症がリプロダクティブヘルスに影響を及ぼす女性特有の問題に発展し得る、ということ認識してもらうことが重要である。すでに感染した女性に対しては、計画的な妊娠を勧めるためにも、適切なタイミングで妊娠・出産に関わる情報提供を行うことが重要である。今回、女性感染者の性行動や育児希望への支援に関わる医療者側の問題点を整理することを目的に、看護職を対象にアンケートを行い、妊娠前の女性感染者に対する妊娠・出産に関する情報提供の必要性に関する調査を行った。「感染予防」「避妊（計画的妊娠）」「妊娠（育児希望）」に関する指導/相談の実施については、「感染予防」に関する指導/相談はほとんどの看護職が行っていたが、「妊娠（育児希望）」に関する指導/相談の実施率は低く、妊娠前の女性感染者と話し合い検討する必要性の認識が不足していると考えられた。また、看護職が「妊娠（育児希望）」に関する指導/相談時に情報提供すべき点につき質問したところ、母子感染やその予防に関する項目に集中し、その他の項目を指摘する割合が低かったことから、女性感染者の「妊娠（育児希望）」に対する、妊娠前からのトータルケアの不足が懸念された。以上より、女性感染者の性行動や育児希望への支援に関する知識の普及と実践に向けた、医療者向けのガイドとなる教材の作成および活用が必要と考えられた。そのためには現在繁用されている母子感染予防対策マニュアルの中で、リプロダクティブヘルスを重視した「女性特有の問題」を取り上げ、女性感染者の性行動や育児希望への支援に対する解説を加えることも有効な手段と思われる。

## おわりに

HIV/AIDS と妊娠に関わる問題の中から、特に近年噴出してきた問題を中心にシンポジウムを構成したため、問題の提起に終始し効果的な対策を提案するまでには至らない課題も多かった。しかし眼前の様々な問題について、HIV/AIDS と妊娠に携わる各方面の方々から共通した理解を得

ること、また研究の方向性を提示することには成功したと思う。今後各々の研究が進み、近い将来必ずや問題解決に導かれることを期待している。稿を終えるにあたり、本テーマをご選択下さいました三間屋純一会長およびプログラム委員の皆様、およびお忙しい中座長の指定した課題に真剣に取り組んでいただきましたシンポジストの皆様にご心より御礼申し上げます。(塚原優己, 矢永由里子)

源河いくみ、岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター

# 免疫不全患者の 寄生虫易感染性 について

## —HIV陽性症例の赤痢アメーバ感染症を中心に—

### はじめに

我が国のHIV感染患者は年々増加していて厚生労働省エイズ動向調査の報告では2002年（速報）までのHIV感染者は5,129件、AIDS患者は2,549件となっている。国立国際医療センターのエイズ治療研究開発センターは1997年に開設され現時点でのべ1000人を超える患者の診療を行っている。HIV感染患者に発症しやすい寄生虫疾患の代表的なものは赤痢アメーバ感染症、トキソプラズマ脳症、クリプトスポリジウム感染症、イソスポラ症などがあるが赤痢アメーバ症を最も多く経験している。ついでトキソプラズマ脳症である。クリプトスポリジウムとイソスポラ症はエイズ指標疾患であるが当院では発症例がない。Highly active antiretroviral therapy (HAART)により患者の免疫不全が改善したことにより両者が発症しづらくなったと考えられる。今回は最も症例の多い赤痢アメーバの臨床とHIV感染患者に発症した場合の特徴、院内感染予防策などについて述べる。

53 —

### 赤痢アメーバ症の病原体とその生活史

赤痢アメーバ症の病原体は*Entamoeba histolytica*であり、広く世界に分布しているが特に熱帯、亜熱帯地方の非衛生的な地域に多い。赤痢アメーバ症は全世界人口の約10%が感染しているとされてきた。最近、赤痢アメーバの中には病原性のある*E. histolytica*のほか

に病原性のない*E. dispar*が存在することが判明した。光学顕微鏡的には両者の区別をつけることは不可能である。病原性の*E. histolytica*の非病原性の*E. dispar*との割合は1：9程度と考えられているので*E. histolytica*の感染者は世界人口の1%にあたることになる。

赤痢アメーバシストに汚染された飲食物などの経口摂取により感染が成立し、シストは胃を経て小腸に達し、そこで脱シストし栄養型となり分裂を繰り返しながら大腸に到達する。栄養型原虫は大腸粘膜面に潰瘍性病変を形成し、粘血便を主体とするアメーバ性大腸炎をおこす。さらに栄養体は門脈を通り肝臓に達し肝膿瘍を形成する。

## 疫 学

— 54

赤痢アメーバ感染者の多くは開発途上国に分布するが先進国では、開発途上国からの帰国者、知的障害者施設入所者、男性同性愛好者に流行が見られる。赤痢アメーバ症による全世界の死亡者は毎年4～7万人とされている。わが国では感染症新法で4類感染症として報告が義務づけられており2002年は400例を超えた。

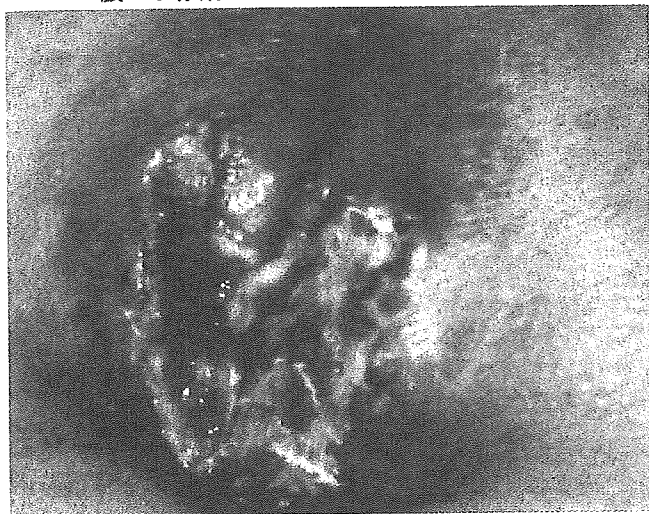
## 臨床症状

潜伏期は2～3週から数ヶ月～数年に及ぶことがある。

### 1. 大腸炎

粘血便、腹痛、テネズムス、発熱（ないこともある）など。粘血便の程度は1日2～3回で軽度のものからテネズムスを伴い1日20回以上といった重度のものまでさまざまである。潰瘍性大腸炎と誤診されてステロイドを投与され重症化する例もある。また直腸炎や肛

【写真1】アメーバ性肛門周囲膿瘍の症例  
膿から赤痢アメーバ栄養型を証明



門周囲膿瘍（写真1）をきたすこ  
ともある。

## 2. 肝膿瘍

発熱、右季肋部痛をみとめ腹部超音波やCTといった画像所見で膿瘍をみとめる。下痢、血便といった腸管症状がない場合もある。肝膿瘍が破裂した場合は腹膜炎を併発し重症となる。

55—

1、2が合併することもある。また、粘血便や発熱などがない無症状（キャリア）の状態もある。

## 診 断

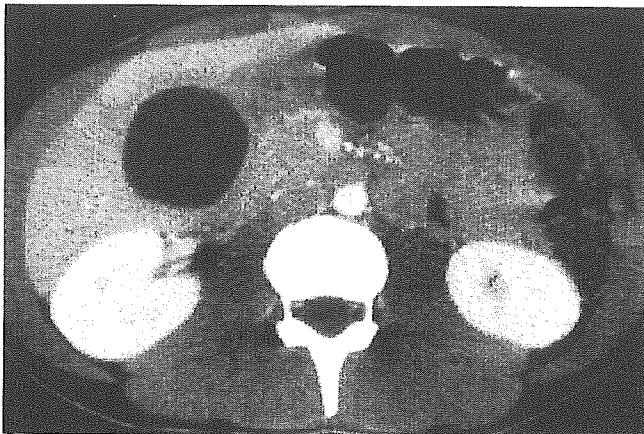
### 1. 大腸炎

臨床症状がある症例の便から栄養型またはシストを証明する。活発に運動する栄養型を観察するためには検体を37℃位に保温し、便が排出された後1～2時間以内（できる限り採取直後に）に観察する。大腸内視鏡によりアフタ様の潰瘍性病変を呈することが多く、潰瘍の周囲は浮腫状に盛り上がり、潰瘍底には白苔が付着する。潰瘍病変の分布は巣状で病変間の粘膜面が正常であることも特徴的所

見である。好発部位は直腸、S状結腸、盲腸、上行結腸である。病変部位の大腸生検病理組織ではシストや栄養型を証明する。血清抗アメーバ抗体が陽性であれば可能性は高い。

## 2. 肝膿瘍

【写真2】アメーバ性肝膿瘍の腹部CT所見



画像所見で膿瘍（写真2）をみると、膿瘍内容が穿刺可能であれば採取し栄養型を証明する。ただし、原虫検出率は50%程度にとどまる。血清抗体価の上昇は95%以上と報告されておりきわめて有用な検査である。

— 56

## 治療

赤痢アメーバ症の治療は、肝膿瘍や腸炎などの侵襲性疾患の場合にはメトロニダゾールを使用する。経口不可能な場合はメトロニダゾールの静注薬を使用する。通常は治療後すみやかに解熱し症状の改善をみとめる。その後に抗嚢子薬として非吸収性のフロ酸ジロキサニドを投与し腸管内に残っている嚢子を治療し再発を予防する。シストキャリアにも抗嚢子薬を投与する。メトロニダゾールの静注薬やフロ酸ジロキサニドは我が国では未認可薬であるが「熱帯病薬に対するオーファンドラッグ開発研究」班 (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>) で入手可能である。



## HIV陽性症例の赤痢アメーバ感染症

当院で経験したHIV陽性症例の赤痢アメーバ感染症例、17例について報告する。

### 1. 患者背景

すべて男性の同性愛好者で平均年齢は37.5歳、CD4陽性リンパ球数の平均は321/ $\mu$ l（最低：10/ $\mu$ l、最高値：638/ $\mu$ l）であった。同時に他の性行為感染症（STD）として梅毒血清反応（STS）陽性が12例（71%）と多くをしめた。A型肝炎抗体陽性例は8例（47%）であった。

### 2. 赤痢アメーバの病型と診断

赤痢アメーバ感染症の病型は肝膿瘍14例、腸炎2例、肝膿瘍と腸炎の合併が1例であった。肝膿瘍は、臨床症状（発熱、腹痛など）、腹部超音波所見、抗アメーバ抗体、穿刺液からの栄養体の証明などの組み合わせで行い、腸炎は臨床症状（血便、下痢、発熱）、便検査や大腸内視鏡検査が行われていた。抗アメーバ抗体陽性は14例（82%）であった。アメーバ虫体の検出率は、便中では35%（17例中6例）、肝膿瘍の膿汁中には83%（6例中5例）でありアメーバの栄養体やシストが確認できない例もあった。

### 3. 治療

全例にメトロニダゾールが投与されており、診断的穿刺施行例は38%であった。ドレナージ施行例は1例でこれは他院からの紹介症例で、当科では治療のためのドレナージ施行例はなく、全例薬物療法のみにて改善した。治療は基本的にメトロニダゾール治療後に、

フロ酸ジロキサニドを抗嚢子薬として併用し、効果良好であった。フロ酸ジロキサニドは全く副作用なく内服完了が可能であった。

#### 4. 考察

アメーバ感染のリスクファクターは全例、同性愛好者で、同時に梅毒反応陽性率も71%と高値であった。CD4陽性リンパ球数の平均は $321/\mu\text{l}$ で比較的保たれており、免疫不全状態で発症するというよりは男性同性愛好者患者にオーラルセックスで伝播しやすいSTDという印象が強い。A型肝炎抗体の陽性症例もあり、A型肝炎も同様にオーラルセックスで伝播したと考えられる。診断はアメーバの原虫を証明できない場合もあるがリスクファクターや血清抗体、画像検査の組み合わせで診断を行った。メトロニダゾールによる治療が奏効し臨床症状がすみやかに改善するため治療の反応性も診断に参考になる。

— 58

### 院内感染対策

旧感染症予防法（感染症予防法：1999年3月31日廃止）では隔離の対象であったが、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：1999年4月1日施行）では隔離の対象からはずされた。すなわち、赤痢アメーバ症の院内感染管理はスタンダードプリコーション（標準的予防措置）の遵守でよい。つまり診察、処置の前後に手洗いや、便を扱うときの手袋の使用が重要である。また同時にA型肝炎ウイルスを併発する可能性があるので注意が必要である。ただし、便失禁のある症例や広範囲の肛門周囲膿瘍をきたす場合は接触感染予防措置が必要となる。

赤痢アメーバ腸炎の診断に大腸内視鏡が行われることもあるが使用後ファイバーの消毒は通常の内視鏡の消毒と同様に①グルタルア

ルデヒドへの浸漬、②マニュアルでのブラッシング、③機械洗浄、  
④乾燥という手順で行うがマニュアルブラッシングを入念に行う。

## おわりに

HAARTの導入以降、エイズ指標疾患となっているクリプトスポ  
リジウムやイソスポラ症がみられることは当科でなく、最も頻度  
が高い寄生虫感染症は、赤痢アメーバ感染症であった。免疫不全にと  
もなう日和見感染というより同性愛好者患者の中でオーラルセック  
スで感染しやすい性行為感染症といえる。同時にA型肝炎も感染し  
ていることもあるので注意が必要である。

### 【参考文献】

- 1) J.I.Ravdin : Amebiasis, Clinical Infectious disease、20:1453-1464、1995
- 2) William A. : Diagnosis and Management of Amebiasis, Clinical Infectious disease、29:1117-1125、1999
- 3) Hung CC. : Invasive amebiasis:an emerging parasitic disease in patients with HIV in an area endemic for amoebic infection, AIDS、13:2421-2428、1999
- 4) Myoung-don : Amoebic liver abscess in HIV-infected patients, AIDS、14:1872-1873、2000
- 5) Erica AJ : *Entamoeba histolytica* as a commensal intestinal parasite in homosexual men, N Engl J Med; 315:353-356、1986
- 7) Quinn TC : The polymicrobial origin of intestinal infections in homosexual men, N Engl J Med、309:576-582、1983
- 8) 増田剛太 : 感染症の話 : アメーバ赤痢、感染症発生動向調査週報、30週号、2002
- 9) 研究発表 (学会発表)  
砂川恵伸、石崎有澄美、川田真幹、中島由紀子、矢崎博久、照屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池嘉、安岡彰、岡慎一、木村哲 : アメーバ性肝膿瘍についての臨床的検討、第15回日本エイズ学会学術集会・総会、2001、東京
- 10) Hospital Infection Control Practice Advisory Committee Guideline for infection control in health care personal, AM J INFECT CONTROL、26:289-354、1998

---

# HIV陽性症例に合併した 赤痢アメーバ症の検討

—全国拠点病院のアンケート結果をもとに

国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター

源河いくみ、吉田邦仁子、岡 慎一

## 1. 研究目的

HIV患者はエイズ指標疾患であるトキソプラズマ脳症やクリプトスポリジウムといった寄生虫疾患を合併するが、当センターでもっとも頻度の高い寄生虫疾患は赤痢アメーバ症である。赤痢アメーバ症はほとんどがMSM(men who have sex with men)の症例に発症し免疫が低下して発症する日和見感染症というよりMSMに多いSTDのひとつと考えられる。今回はHIV陽性症例に合併した赤痢アメーバ症の実態を全国調査し、患者背景、診断、治療などについて検討を行った。

## 2. 研究方法

全国のエイズ拠点病院(368病院)にアンケート用紙を配布し、そのデータを収集し、平成15年度にHIV患者に合併した赤痢アメーバ症患者の患者背景、診断、治療、転帰などについて調査を行った。質問項目は以下である。

### 質問項目

- 患者背景：基礎疾患、海外渡航歴の有無、CD4数、HIVウイルス量、抗ウイルス薬の投与の有無、HIVの感染経路、血清検査結果(STS、TPHA、HBsAg、HBsAb、HAAb)

- 診断：症状、病型（肝膿瘍、腸炎、肝以外の膿瘍など）、便または穿刺液の寄生虫検査の結果、CTまたは腹部超音波検査結果、大腸ファイバー所見の有無、抗アメーバ抗体
- 治療：メトロニダゾールの投与量、投与期間、抗嚢子薬の投与の有無
- 転帰：治療後の臨床症状、画像所見の変化

### 3. 研究結果

#### 1) 回収率

368病院に郵送でアンケートを送付し、224施設より回答を得た（回収率61%）。

#### 2) HIVと赤痢アメーバ症の診療経験

223施設のうちHIV診療経験がある病院が176施設、赤痢アメーバ症の診療経験のある施設は28施設であり、平成15年度の症例数は38症例であった。

#### 3) 赤痢アメーバ症例（38症例）の患者背景

すべて男性症例で、平均年齢は37歳、HIVの感染経路はMSMが33例と多くをしめていた。CD4数の平均は306/ $\mu$ lであり、抗ウイルス薬の投与歴ある症例は4例で、ない症例が34例でHIVウイルス量の平均は $2.2 \times 10^4$ コピー/mlであった。また、海外渡航歴のあった症例は4例であった。渡航国は、タイ、マレーシア、中国、ドイツであった。他のSTDの血清検査の結果は梅毒（STS）陽性が19例（50%）、HbsAg陽性が10例（26%）であった。またHAAb陽性は0症例であった。

#### 4) 赤痢アメーバ症の病型と診断

腸炎：18例、肝膿瘍：13例、腸炎と肝膿瘍の合併：3例、その他の部位の膿瘍：2例、嚢子保因者：1例、抗アメーバ抗体だけが陽性の症例：1例であった。

肝膿瘍と腸炎の診断については表1に示す。

表1 赤痢アメーバ症の病型と診断

	抗アメーバ抗体陽性	便嚢子陽性	便栄養体陽性	穿刺液栄養体陽性	大腸711P-の所見あり
腸炎(18例)	10(56%)	6(33%)	2(11%)		8(44%)
肝膿瘍(13例)	10(77%)	1(8%)	0	3(23%)	
肝膿瘍+腸炎(3例)	2(67%)	0	0	1(33%)	1(33%)

## 5) 治療

赤痢アメーバ治療薬であるメトロニダゾールの投与量は、500mgから2250mgまで種々の量で投与されていた。投与期間は、10日間が最も多かったがその他の症例は4日から64日間と様々であった。抗嚢子薬の投与は、16例(42%)の症例で投与が行われ、使用薬剤はDiloxanidefuroateであった。

## 6) 転帰

完治：12例、改善：24例、不変：1例、死亡：1例であった。死亡の1例はアメーバ症によるものではなく、原疾患である悪性リンパ腫によるものであった。

## 4. 考 察

HIV患者に合併した赤痢アメーバ症例はすべて男性でHIVの感染経路の多くはMSMでCD4数の平均は306/μlと免疫状態は比較的良好な症例に発症していた。海外渡航歴のあった症例が少ないのに対して同時に梅毒やB型肝炎といった他のSTDを合併している症例が多くみられた。このことより全国の調査でも、赤痢アメーバ症はMSMにSTDとして発症している可能性が高いことが確認できた。

診断については、アメーバ抗体陽性の症例は多かったが原虫検査、とくに便や穿刺液から栄養体が証明できた症例は少なかった。原虫の検出率をあげるための検査の工夫(栄養体が検出できるよう検体の保温や採取後すぐに検鏡を行うことなど)や、検査が容易にできる診断キットの開発、導入がのぞまれる。

治療として用いられるメトロニダゾールは、肝膿瘍の場合は2,250mg、10日

間、腸炎の場合は1,500~2,250mg、10日間が標準的な治療法であるが、種々の投与量、投与期間で治療がなされていた。このことよりメトロニダゾールの適切な投与量、投与期間の検討が必要であると思われた。抗嚢子葉の投与が行われていたのは半数以下であり再発予防のための投与がのぞまれる。

転帰は大部分の症例で完治か、改善しており治療効果は良好であった。

## まとめ

赤痢アメーバ症はMSMのHIV症例に発症し、梅毒やB型肝炎といった他のSTDを合併していることが多い。診断に赤痢アメーバ抗体は有用であるが原虫（栄養体）の証明率が低く、適切に検査ができているかの確認や検査が容易で感度の高い便の簡易検査キットの開発、導入がのぞまれる。メトロニダゾールによる治療効果は良好であるが投与量、投与期間が症例によってことなり適切な投与方法についての検討が必要である。

## 参考文献

- 1) 源河いくみ、岡 慎一：免疫不全患者の寄生虫易感染性について、病院・施設における寄生虫感染症とその対策、狩野繁之編、フリープレス、東京、53-39,2003.
- 2) William A: Diagnosis and Management of Amebiasis. CID; 29 : 1117-1125,1999
- 3) Hung CC: Invasive amebiasis: an emerging parasitic disease in patients with HIV in an area endemic for amoebic infection, AIDS;13 : 2421-2428,1999

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Katano H, Sata T.	Human herpesvirus 8.	Yu VL, Weber R, Raoult D	Antimicrobial Therapy and Vaccines	Apple Trees Productions	New York	2003	1243-1247

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukushi M, Higuchi M, Oie M, Tetsuka T, Kasolo F, Ichiyama K, Yamamoto N, <u>Katano H</u> , Sata T, Fujii M.	Latency-Associated Nuclear Antigen of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Interacts with Human Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen Induced by Interferon alpha.	Virus Genes	27	237-247	2003
Song J, Yoshida A, Yamamoto Y, <u>Katano H</u> , Hagihara K, Oka S, Kimura S, Yoshizaki K.	Viral Load of Human Herpesvirus 8 (HHV-8) in the Circulatory Blood Cells Correlates with Clinical Progression in a Patient with HHV-8-associated Solid Lymphoma with AIDS-associated Kaposi's Sarcoma.	Leuk Lymphoma.	45	2343-2347	2004
<u>Katano H</u> , Pesnicak L, Cohen JI.	Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas.	Proc Natl Acad Sci USA.	101	4960-4965	2004
<u>Katano H</u> , Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI.	Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation.	Blood	103	1244-1252	2004
Hasegawa H, <u>Katano H</u> , Tanno M, Masuo S, Ae T, Sato Y, Takahashi H, Iwasaki T, Kurata T, Sata T.	BCL-6-positive Human Herpesvirus 8-associated Solid Lymphoma arising from Liver and Spleen as Multiple Nodular Lesions.	Leuk Lymphoma.	45	2169-2172	2004
<u>Katano H</u> , Cohen JI	Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders.	Br J Haematol	128	739-750	2005
<u>Katano H</u> , Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T.	Lack of Human Herpesvirus 8 Infection in Lungs of Japanese Patients with Primary Pulmonary Hypertension.	J Infect Dis	191	743-745	2005
<u>Katano H</u> , Hogaboam CM	Herpes virus-associated pulmonary hypertension.	Am J Resp Crit Care	172	1485-1486	2005



		Med			
Satoh M, Kaneko A, Kokaze A, <u>Katano H</u> , Sata T	Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 on Vanuatu islands in eastern Melanesia.	Jpn J Infect Dis	59	63-65	2006
Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, <u>Katano H</u>	Quantitative analysis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases.	J Infect Dis	193	773-782	2006
Hishima T, Oyaizu N, Fujii T, Tachikawa N, Ajisawa A, Negishi M, Nakamura T, Iwamoto A, Hayashi Y, Matsubara D, Sasao Y, Kimura S, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Oka S, Saito K, Mori S, Funata N, Sata T, <u>Katano H</u>	Decrease of Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy.	Microbes Infect		In press	2006

# Human Herpesvirus 8 (HHV-8)

Harutaka Katano, D.D.S., Ph.D. and Tetsutaro Sata, M.D., Ph.D.

## GENERAL DESCRIPTION

### Virology

Human herpesvirus 8 (HHV-8, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) was identified from acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated Kaposi's sarcoma in 1994 (8). Both Epstein-Barr virus (EBV) and HHV-8 belong to the gamma-herpesvirus subfamily, and the latter is classified as a human  $\gamma_2$ -herpesvirus (25). HHV-8 has been detected in AIDS-associated and non-AIDS-associated Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, some cases of solid lymphoma and AIDS-associated multicentric Castlemans disease. Unlike other viruses, HHV-8 encodes several human homologues including cytokines (interleukin-6, macrophage inflammatory proteins, interferon-regulatory factors) and regulatory genes (cyclin D, G-protein coupled receptor, etc). These proteins may play important roles in the pathogenesis of HHV-8 (25).

### Epidemiology

The seroprevalence of HHV-8 varies among ethnic groups and geographic areas (25). Generally, HHV-8 infection is very common in African countries (30-50%), and common in certain Mediterranean countries (10-30%), but uncommon in Asian (2-4%) and northern and southern American countries (5-20%). Most individuals with HHV-8 infection are asymptomatic. HHV-8, however, is strongly associated with malignancies such as Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma in immunocompromised persons such as those with AIDS and organ transplant recipients. The mode of transmission of HHV-8 remains unclear. Human immunodeficiency virus (HIV)-infected homosexual men without Kaposi's sarcoma demonstrate a high seroprevalence, whereas patients with HIV infection transmitted by transfusion or blood products demonstrate low seropositivity, suggesting that the predominant mode of transmission is sexual activity in those patients. Since the saliva of HHV-8 infected individuals contains high titer of HHV-8, saliva-mediated vertical or horizontal transmission is also likely to occur among younger people.

### Clinical Manifestations

**Kaposi's Sarcoma:** Clinically, Kaposi's sarcoma is the most important disorder among HHV-8-associated diseases, because HHV-8-associated primary effusion

lymphoma and multicentric Castlemans disease are rare. Kaposi's sarcoma was first described in 1872 as a rare hemangiosarcoma-like tumor seen in elderly men of Mediterranean descent (classic type) (1, 17). Recently, three additional clinical types have been recognized: AIDS-associated or post-transplantation Kaposi's sarcoma (due to acquired immunodeficiency) and African (endemic) Kaposi's sarcoma. AIDS-associated Kaposi's sarcoma occurs particularly in homosexual males. Skin lesions of Kaposi's sarcoma are clinically classified into the patchy, plaque and nodular stage. These skin lesions appear mainly in the extremities, but in more advanced cases appear as multiple ovoid-shaped skin lesions in the trunk symmetrically. Organ involvements are sometimes observed in the gastrointestinal tract and/or lungs, resulting in death. However, the progression of Kaposi's sarcoma depends on the host's immune status, and spontaneous regression of Kaposi's sarcoma is sometimes reported. Histologically, Kaposi's sarcoma is characterized by spindle cell proliferation accompanied by vascular slits. These spindle cells of Kaposi's sarcoma are infected with HHV-8 predominantly in the latent phase.

**Primary Effusion Lymphoma:** Primary effusion lymphoma is a rare disease occurring mainly in AIDS patients. Primary effusion lymphoma is diagnosed as a lymphomatous effusion in body-cavities such as pleural, abdominal, or pericardial effusion without a solid tumor mass (26). Although lymphoma cells have an undeterminant immunophenotype, B cell lineage is suggested by rearrangement of the immunoglobulin gene. Primary effusion lymphoma has a poor prognosis. Generally, primary effusion lymphoma cells are latently infected with both EBV and HHV-8, and lymphoma cells contain a high copy number of HHV-8. However, recently some cases of EBV-negative and HHV-8-negative primary effusion lymphoma have been reported.

**Multicentric Castlemans Disease:** Multicentric Castlemans disease is a rare disease characterized by plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia and high levels of interleukin-6 in the serum. Multicentric Castlemans disease is not malignancy, however the prognosis, especially of AIDS-associated multicentric Castlemans disease, is poor. Follicular hyperplasia with proliferation of plasma cells and hyaline vascular alterations in the lymph node are the histopathological hallmarks of multicentric Castlemans disease. HHV-8 is frequently detected in tissues obtained from patients with multicentric Castlemans disease associated with HIV infection (36, 38).

## Laboratory Diagnosis

The methodology of HHV-8 isolation from clinical samples has not been established. Polymerase chain reaction (PCR), *in situ* hybridization and immunohistochemistry are used for detection of HHV-8. Serum antibodies against latency-associated nuclear antigen, ORF59, ORF65, and K8.1 proteins are detected in the HHV-8-infected individuals using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) or immunofluorescence assay (18).

## Pathogenesis

A causal association of HHV-8 infection with Kaposi's sarcoma has been firmly established (25). DNA fragments of HHV-8 have been detected in more than 95% of Kaposi's sarcoma cases by PCR and anti-HHV-8 antibodies are detected in sera from patients with Kaposi's sarcoma, regardless of HIV infection. Immunohistochemical studies of Kaposi's sarcoma tissues show that HHV-8-encoded latency-associated nuclear antigen is expressed in nearly all Kaposi's sarcoma cells, whereas detection of lytic-antigen is very rare, suggesting that the latent infection of HHV-8 is predominant in these cells. It has been demonstrated that the function of p53 and retinoblastoma protein were inhibited by latency-associated nuclear antigen and viral cyclin D, another latent protein encoded by HHV-8, *in vitro*, respectively. Transgenic mice of viral G-protein coupled receptor carry Kaposi's sarcoma like region in the skin. These data suggest the oncogenicity of HHV-8 *in vitro*. Many cells expressing the lytic proteins are found in the multicentric Castleman's disease, suggesting that multicentric Castleman's disease has the different association with HHV-8 from HHV-8-associated malignancies such as Kaposi's sarcoma and primary effusion lymphoma.

## SUSCEPTIBILITY IN VITRO AND IN VIVO

There are several reports describing HHV-8 infection experiments. Generally, HHV-8 does not easily infect cultured cells. In addition, HHV-8 infection results in latent infection; therefore, conventional assays detecting plaques caused by lytic infection in cells is not available for measuring the titer of virus like many other herpesviruses.

An infection experiment reported by Dittmer et al. (12) is a model for clinical HHV-8 infection. HHV-8 virions were inoculated directly into severe combined immunodeficiency (SCID)-hu Thy/Liv mice. Real time quantitative PCR detected HHV-8 abundantly in CD19-positive lymphocytes. In this study, ganciclovir inhibited HHV-8 infection in the SCID-hu Thy/Liv mice.

BCBL-1, an HHV-8-infected cell line derived from a primary effusion lymphoma, produces HHV-8 particles in the culture supernatant after stimulation by

phorbtor-ester acetate (32) and up to 20% of primary effusion lymphoma cells were induced to lytic infection. In some studies, virus production by BCBL-1 cells was measured to estimate the efficiency of antiviral drugs. These studies indicated that HHV-8 replication is insensitive to acyclovir (50% inhibitory concentration [IC<sub>50</sub>] = 60-80 μM), but sensitive to ganciclovir (IC<sub>50</sub> = 2.7-4.0 μM), foscarnet (phosphonoformic acid, IC<sub>50</sub> = 80-100 μM), and cidofovir (IC<sub>50</sub> = 0.5-1.0 μM) (20). Another study indicated that cidofovir and HPMPA [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine], a DNA polymerase inhibitor, could inhibit HHV-8 DNA synthesis, with 50% effective concentrations (EC<sub>50</sub>) of 6.3 and 0.6 μM, respectively (27). Adefovir, an acyclic nucleoside phosphonate with antiviral activity for both retroviruses and herpesviruses, and the N-7-substituted nucleoside analog S2242 (EC<sub>50</sub>, 0.11 μM) also blocked HHV-8 DNA replication (27). The mechanism of action of ganciclovir for inhibition of HHV-8 was investigated. HHV-8 ORF21 encodes a thymidine kinase (TK), and ORF36 encodes a phosphotransferase (PT) (7, 16). HHV-8-encoded TK phosphorylates ganciclovir, but its efficiency is low. However, the HHV-8-encoded PT phosphorylates ganciclovir more efficiently than the viral TK (7, 16).

These studies suggest that there is a possibility for antiviral therapy against HHV-8-associated diseases. However these reports investigated the ability of antiviral drugs to reduce lytic replication, while almost all primary effusion lymphoma cells are latently infected with HHV-8 without lytic replication. Therefore, it will be necessary to study the effects of the antiviral drugs on latent infection of HHV-8.

## ANTIVIRAL THERAPY

**General:** To the best of our knowledge, there are no studies comparing antiviral drugs for the treatment of HHV-8 infections. At present, only experimental data *in vitro* and limited clinical data have been reported. All were retrospective studies and no antiviral drugs inhibited the growth of HHV-8-associated malignancies. Therefore, there is no definitive protocol or regimen for antiviral therapy of HHV-8-associated diseases.

**Kaposi's Sarcoma:** There is no effective anti-HHV-8 therapy for Kaposi's sarcoma. Therefore, Kaposi's sarcoma is usually treated by irradiation, cytotoxic chemotherapy, or surgical resection (1). Some groups reported that antiviral drugs against herpes viruses have some prophylaxis activities on Kaposi's sarcoma in high risk patients (see VII).

**Primary Effusion Lymphoma:** Cytotoxic drugs are used for the treatment of primary effusion lymphoma and antiviral drugs are not effective.

**Multicentric Castleman's Disease:** Many HHV-8-lytic infected cells are found in multicentric Castleman's disease lesions, suggesting that this disease could be more responsive to antiviral therapy (19, 31). However, there is no report describing the antiviral therapy against multicentric Castleman's disease. Recently, it was reported that the administration of an anti-CD20 antibody resulted in a remission of clinical symptoms and HHV-8 viremia, whereas other treatments including cidofovir, did not achieve durable clinical or virologic remission of the disease (9). Although the mechanism of anti-CD20 therapy remain unclarified, remission of HHV-8 viremia should be reflect a response in clinical symptoms.

### ADJUNCTIVE THERAPY

As mentioned previously, there is no specific antiviral therapy for HHV-8. Therefore, antiviral drugs cannot be the first choice for the treatment of HHV-8-associated diseases. In the case of classic Kaposi's sarcoma, which is not associated with HIV-infection, chemotherapy with cytotoxic drugs such as liposomal anthracyclines, paclitaxel, vinca alkaloids, and bleomycin, or radiation therapy and surgical resection should be the initial choices (1). While combination of doxorubicin, bleomycin, and vinblastine has shown some efficacy, the current therapy of choice is the single administration of liposomal-doxorubicin, with paclitaxel is as second-line therapy (15, 28, 34, 37). These drugs can induce bone marrow suppression. In the case of AIDS-associated Kaposi's sarcoma, radiation and chemotherapy are used and highly active anti-retroviral therapy (HAART) is known to be effective indirectly for Kaposi's sarcoma (6, 39, 40). In some cases HARRT alone resulted in regression of Kaposi's sarcoma (40). Another paper reported that the HHV-8 viral load in Kaposi's sarcoma skin lesions was suppressed by HARRT (3). Considering these reports, the growth of AIDS-associated Kaposi's sarcoma correlated with the degree of immune impairment of the host. The combination of interferon-alpha with zidovudine (10, 11, 21, 29), thalidomide (35), retinoic acid (5, 13), human chorionic gonadotropin (hCG) (14, 22) are also being tested, but these drugs are in the early experimental stage.

### ENDPOINTS FOR MONITORING THERAPY

Disappearance of tumors (Kaposi's sarcoma or primary effusion lymphoma) is an endpoint for the therapy. The viral load in the blood provides some information, but cannot be an indicator for the effects of the therapy.

### VACCINES

Vaccine is the most effective method to prevent viral diseases, but there is no report describing a vaccine against HHV-8 at present. No vaccine against HHV-8 is commercially available, now.

### PREVENTION OR INFECTION CONTROL MEASURES

It has been demonstrated that some antiviral drugs may have some effects on preventing the occurrence or progression of Kaposi's sarcoma in high-risk patients. A large study of more than 3,000 AIDS-patients showed that both foscarnet and ganciclovir might have some activity in preventing the occurrence of Kaposi's sarcoma, but that acyclovir had no benefit (24). Another study demonstrated that administration of foscarnet for cytomegalovirus retinitis resulted in a significant delay in the progression of Kaposi's sarcoma, as compared with ganciclovir (foscarnet; 211 days versus ganciclovir; 22 days) (33). Another group reported that oral or intravenous ganciclovir reduced the risk of developing Kaposi's sarcoma by 75 percent or 93 percent, respectively, as compared with placebo (23). These retrospective studies suggest that some anti-herpesvirus drugs such as ganciclovir or foscarnet may reduce the risk of developing Kaposi's sarcoma. However another study reported that intravenous ganciclovir or foscarnet therapy for the treatment of cytomegalovirus disease did not affect the HHV-8 DNA load in peripheral blood mononuclear cells of the patients (4), suggesting that these drugs do not directly affect growth of latently infected Kaposi's sarcoma cells.

### COMMENTS

There are some prospects for antiviral therapy against HHV-8. HHV-8-encoded latency-associated nuclear antigen is expressed in the cells of HHV-8-associated diseases (19, 31), indicating that HHV-8-associated diseases are associated with latent viral infection like EBV. Recently, it was demonstrated that latency-associated nuclear antigen bound to cellular chromosome and functioned to transmit HHV-8 DNA to daughter cells during mitosis (2). In order to inhibit this transmission, it is necessary to reduce not only lytic replication of the virus, but also the number of latently-infected cells. In that sense, development of antiviral drugs against HHV-8 will still be limited by the problem of latent infection. Recently some cytotoxic T lymphocytes targeting HHV-8 encoded proteins were identified *in vivo* (30). It is known that regression of Kaposi's sarcoma lesions is associated with infiltration of lesions by CD8-positive cells, and that the level of HHV-8 DNA decreases in regressing Kaposi's