

4. 所 正治、吉田知代、荒井朋子、井関基弘、古川 博、小松八千代：PCR法によるサイクロスポーラの検出と種の同定。Clinical Parasitology 2006; 17: 145-148.
5. 所 正治、井関基弘：クリプトスポリジウム症。G.I.Research 2006; 14: 20-25.
6. T. Asai and S. Tomavo: Biochemistry and Metabolism of *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma gondii*. The Model Apicomplexan-Perspectives and Methods, edited by Weiss & Kim, Elsevier Science, 185-206, 2006.

古西 満

1. 古西 満、三笠桂一：慢性下気道感染症・肺炎。日常外来で遭遇する感染症診療ガイド的確な診療と予防の実際 永井書店 2006; 199-208.
2. 古西 満：マクロライド系抗菌薬 抗菌薬臨床ハンドブックガイドラインを実地で応用するために。2006; 103-112.
3. 古西 満、三笠桂一：結核・非結核性抗酸菌。THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION 最新 臨床検査のABC 2006; 135 特別号(2): S334-S335.
4. 古西 満、三笠桂一：ADA（胸水）。THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION 最新 臨床検査のABC 2006; 135 特別号(2): S336.
5. 古西 満、宇野健司、善本英一郎：高齢者肺炎の臨床診断。感染と抗菌薬 2006; 9: 330-335.
6. 古西 満、善本英一郎、宇野健司、笠原 敬、森 啓、三笠桂一、前田光一、笠井孝彦、河村基：特発性食道潰瘍が診断契機となったHIV感染症の1例。日本内科学会雑誌 2006; 95: 2539-2541.

塚田弘樹

1. Dilip Patel, Lia Danelishvili, Yoshitaka Yamazaki, Marta Alonso, Michael L. Paustian, John P. Bannantine, Lisbeth Meunier-Goddik and Luiz E. Bermudez: The Ability of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* To Enter Bovine Epithelial Cells Is Influenced by Preexposure to a Hyperosmolar Environment and Intracellular Passage in Bovine Mammary Epithelial Cells. INFECTION AND IMMUNITY 2006; 74: 2849-2855.
2. Yoshitaka Yamazaki, Lia Danelishvili, Martin Wu, Eiko Hidaka, Tsutomu Katsuyama, Bernadette Stang, Mary Petrofsky, Robert Bildfell and Luiz E. Bermudez: The ability to form biofilm influences *Mycobacterium avium* invasion and translocation of bronchial epithelial cells. Cellular Microbiology 2006; 8: 806-814.
3. Yoshitaka Yamazaki, Lia Danelishvili, Martin Wu, Molly MacNab and Luiz E. Bermudez: *Mycobacterium avium* Genes Associated with the Ability To Form a Biofilm. APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY 2006; 72: 819-825.

永井英明

1. 永井英明：HIV感染症合併結核。日本医事新報 2006; 4287: 64-67.
2. 永井英明：結核合併例の治療ストラテジー。診断と治療 2006; 94: 2273-2276.
3. 永井英明：結核の診断と治療。治療 2006; 88: 2951-2954.
4. 永井英明：ニューモシスチス肺炎。内科 2006; 97: 1204-1205.
5. 川辺芳子：クオンティフェロン®TB第2世代による結核感染の診断。呼吸 2006; 25: 490-495.
6. 永井英明：結核－多剤耐性結核を防ぐ新治療基準。NURSE SENKA 2006; 26: 82-85.

堀場昌英

1. Masahide Horiba, Lindsey B. Martinez, James L. Buescher, Shinji Sato, Jenae Limoges, Yunquan Jiang, Clinton Jones and Tsuneya Ikezu: OTK18, a zinc-finger protein, regulates human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat through two distinct regulatory regions. *Journal of General Virology*, 2007; 88: 1-6.

研究成果の刊行物・抜刷

研究成果の刊行に関する一覧表

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
安岡 彰	医療機器の消毒法	治療	88	2985-2987	2006
安岡 彰	呼吸器感染症の脅威 ニューモシスチス肺炎はなぜ起こるのか	最新医学	61	273-278	2006
安岡 彰	HAART施行時の副作用の頻度とその発現時期	薬局	57	23-28	2006
安岡 彰	ニューモシスチス症の診断と治療	血液・腫瘍科	53	308-313	2006
安岡 彰	新興・再興感染症の感染制御の実際 2 エボラ出血熱	治療学	40	169-172	2006
安岡 彰	HIVにおける真菌症	Jpn. J. Med. Mycol.	47	161-166	2006
安岡 彰	HIV(ヒト免疫不全ウイルス)	Drug Delivery System	21	458-459	2006

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
安岡 彰	Q25 医療器具の消毒法について教えてください	岡 慎一	改訂版 HIV Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	81-82	2006
安岡 彰	Q44 現在の日和見感染症はどうなっていますか	岡 慎一	改訂版 HIV Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	134-136	2006
安岡 彰	Q5 HIV感染で問題となる真菌症は	河野 茂	深在性真菌症 Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	22-24	2006
安岡 彰	Q36 口腔・食道カンジダ症の治療法は	河野 茂	深在性真菌症 Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	112-114	2006

医療機器の消毒法

安岡 彰 長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 教授

SUMMARY

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) はエンベロープを持つウイルスであり、低水準の消毒薬から有効である。HIV医療に用いた器具であることをことさら意識することなく、現在求められている適切な医療器具消毒法を遵守することで安全を確保することができる。消毒・滅菌では洗浄工程での従事者の安全性確保や消毒薬の特徴を理解して、適切な薬品と方法を選択する必要がある。

I 消毒の観点からみたヒト免疫不全ウイルス(HIV)の特徴

HIVはRNAを遺伝情報として持つレトロウイルスで、最外部にエンベロープをもつ。エンベロープはウイルスが寄生先細胞から成熟して放出されるときに、細胞の脂質二重膜を利用して形成されるものである。エンベロープが傷害されると感染性が消失するため、一般にエンベロープを持つウイルスは消毒に対して感受性で

ある。すなわち、容易に各種消毒剤で不活化される。

HIVやSARSウイルスのように、惹起される疾患が重篤であると、われわれはウイルスそのものが「強い」ようなイメージを持ち消毒などにも厳重な方法が必要であるかのような錯覚を抱くが、実際は通常の消毒方法であればほとんど

表1 HIVの不活化実験などに基づく消毒法

	HIVの不活化実験に基づくデータ	WHOが示した消毒法
オートクレーブ(滅菌)	121℃, 20分	121℃, 20分
煮沸	10分	20分
次亜塩素酸ナトリウム	100ppm, 30分 52.5ppm	0.5%, 10~30分
グルタールアルデヒド	2%, 15分	2%, 10~30分
ホルマリン水	1%, 20分, 37℃ 0.5%	5%, 10~30分
イソプロピルアルコール	50%, 5分 35%	—
エタノール	80%, 5分 50%	70%, 10~30分
紫外線 ($5 \times 10^3 \text{ J/m}^2$) 放射線 ($2 \times 10^6 \text{ rad}$)	不活化されない	—

が有効であり、HIVをことさら意識した消毒法は必要ではない。表1にWHOおよび厚生労働省が1990年代に示したHIVが付着しているもの

消毒法を示したが、これにはかなり安全マージンを大きくとった「疑いようがなく確実な」方法が示されている。

II 消毒薬の分類と適応

消毒薬はその効果から、高水準、中水準、低水準の消毒薬に分類される。表2にそれぞれの区分にある消毒薬と有効な微生物の範囲を示した。水準の高い消毒薬は広範囲の微生物に有効

であるが、その分毒性も高くなり、適応できる対象が限定され、使用に当たっても注意が必要となる。必要な消毒の程度と、安全性を比較し適切な消毒方法を選択する必要がある。

表2 消毒薬の分類と有効な病原体・特徴

消毒水準	消毒薬	細菌	結核菌	芽胞	真菌	ウイルス (エンペローブ)	ウイルス (エンペローブ+)	特徴
高水準	グルタラール フタラール 過酢酸	+	+	+	+	+	+	吸入による毒性や刺激臭に注意が必要
中水準	次亜塩素酸ナトリウム アルコール ポピドンヨード クレゾール	+	+	±	+	±	+	蛋白質による有効性低下に注意
低水準	4級アンモニウム塩 クロルヘキシジン 両面界面活性剤	+	-	-	±	-	+	一部の細菌では消毒抵抗性を獲得

III 器材の消毒の基本的考え方

表3はSpauldingによる器材の使用目的と消毒・滅菌法の分類である。生体内に挿入されるものは滅菌が必要で、粘膜に触れるものは高水準消毒が必要である。一方皮膚に触れる程度のものは低水準消毒か洗浄のみでよい。このように目的に応じて消毒・滅菌法は適切に適応することが重要であり、これはコストや環境負荷、洗浄・消毒・滅菌業務従事者への健康被害を最

小限にする点などにも関わってくる。

また、使用した器材には血液や体液、生体組織などが付着していることが多く、これらは不十分な消毒・滅菌の原因となる。消毒・滅菌に先立ちこれらを除去するための洗浄過程が非常に重要である。感染対策を考えるうえではこの過程での対策が重要となる。規模の大きな病院では使用済み器材の洗浄消毒は中央材料部で一

表3 消毒方法の分類と処理方法

清潔度	クリティカル	セミクリティカル	ノンクリティカル
分類	無菌の組織、血管内に使用	正常粘膜に接触	傷のない皮膚に接触
例	手術用器具 血管内カテーテル	内視鏡 気管内チューブ	聴診器 便器
処理方法	滅菌・高水準消毒薬長時間	高(～中)水準消毒薬	低水準消毒薬～洗浄のみ

括して行い、使用現場での一次洗浄を極力さけるようになってきている。使用器材はウォッシュャー・ディスインフェクターをもちいて自動洗浄し、その後器材の点検を行い消毒・滅菌を行うことで汚染された器材による暴露（針刺しや切創など）のリスクを最小限としている。自動洗浄で蛋白成分が落としづらい場合は、使用後にすぐ蛋白分解スプレーを器材に噴霧しておくことで改善することができる。

小規模病院でこのような器材がない場合には、一次洗浄に際しては、貫通しにくい手袋やマスク、ガウンなどを着用し、血液・体液との暴露がないようにするなど、洗浄を行うスタッフの安全性の確保が必要である。スタッフの手による洗浄が必要な病院においては、洗浄の前に低水準～中水準消毒薬で予備消毒を行うことも現実的な対応として必要かもしれない。

IV HIV医療で用いた器具の消毒・洗浄の実際

① 再使用可能な医療器具 (金属手術器具など)

再使用が可能な医療器具は、HIV医療で用いたものであっても通常の洗浄と消毒・滅菌により共通で使用が可能である。

② 一回使用(ディスポーザブル)器材

ディスポーザブル器材は材質が再利用に適していなかったり、内腔の消毒が完全にできないなど、消毒・滅菌後に本来の機能や衛生状態が維持できることが保証されないため、一回使用のみで廃棄すべきである。

③ 内視鏡

内視鏡は器材の洗浄消毒法に従い、取り外しが可能な部品は適切にはずした後、鉗子孔をブラシで十分洗浄し、高水準消毒薬(グルタラー

ル、フタラール、過酢酸)を用いた自動洗浄器で洗浄を行うことで汎用することができる。HIV医療用の専用機器は必要がない。

④ リネン、食器など

これらのノンクリティカルな器具はほかの患者に用いられるものと同様に通常の洗浄(熱水洗浄器を用いた食器洗浄、医療用リネンに求められる熱水洗濯)を行うことで汎用することができる。

⑤ 床や器具の表面に血液・体液が付着した場合

環境表面や輸液ポンプなどの医療機器、テーブルなどの什器の表面に血液・体液が付着した場合は、通常の血液・体液付着の場合と同様に、手袋を着用したうえで0.2～0.5%次亜塩素酸ナトリウムか80%アルコールを用いて拭き取る。

おわりに

医療器具の消毒は対象病原体別ではなく、器材の使用目的と消毒・滅菌法の特性を理解し、適切な方法を選択する必要がある。HIVに対し

て特別な方法を行うのではなく、すべての病原体に対して汎用できる消毒法を常に行っていることが必要である。

● 真菌

ニューモシスチス肺炎はなぜ起こるのか

安岡 彰*

要 旨

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は真菌である *Pneumocystis jiroveci* による肺感染症で、細胞性免疫不全で発症する。*P. jiroveci* はヒト-ヒト感染で病原体が維持されていると推定され、飛沫感染によって伝播する。治療による菌体崩壊が生じると高度の免疫応答を惹起し、肺胞の破壊と線維化が進行するため予後不良となる。副腎皮質ステロイドホルモンによる過剰な炎症のコントロールが治療の要点である。

はじめに

ニューモシスチス肺炎 (PneumoCystis Pneumonia: PCP) は真菌に分類される *Pneumocystis jiroveci* (旧 *Pneumocystis carinii*) による肺感染症である。免疫不全がなければまず発症しない日和見病原体であるが、細胞性免疫不全状態では重症肺炎を惹起し、死亡率も高い。古くから知られている病原体であるが、今に至るまで不明の部分も多い。*P. jiroveci* はどこにいて、どのように PCP を発症するのかについて、治療と関連させながら概説する。

病原体の特徴

P. jiroveci はこれまで *P. carinii* と呼ばれ、これによって生ずる肺炎を日本ではよく「カリニ肺炎」と呼んできた。*P. carinii* はトリ

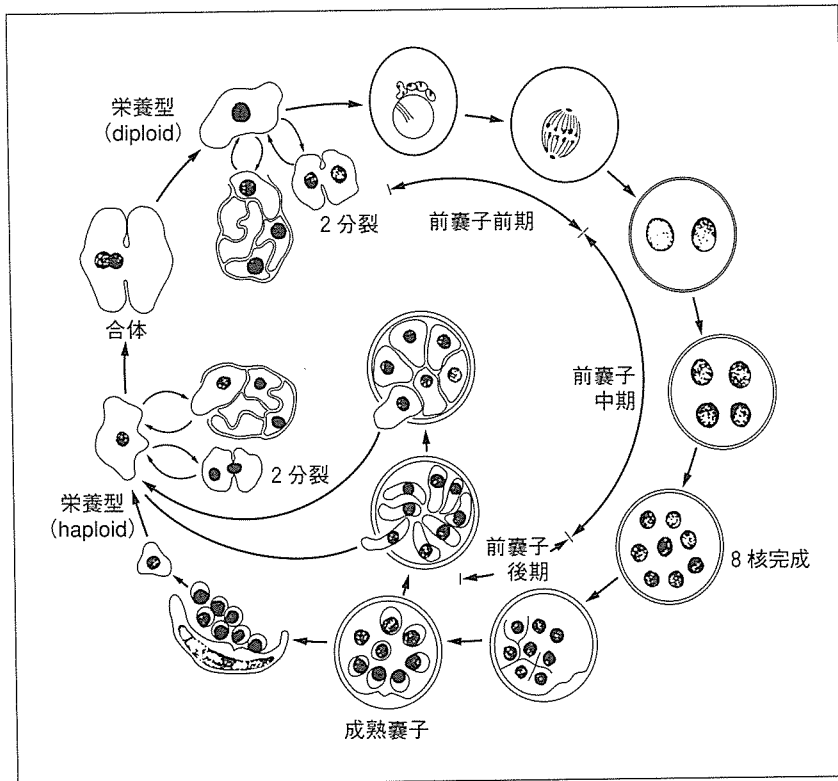
パノソーマの異形態ではないかとして報告されて以来原虫と分類されてきたが、真菌とする意見もあり議論が続いていた。一般の真菌と異なり人工培地で培養することができず、当時の抗真菌薬は無効で抗原虫薬であるペンタミジンが有効であるなど、原虫と見なされる状況証拠が多く見られていた。しかし 1988 年に、微生物の相同性比較に有用性が高まっていた 18S-ribosomal RNA gene の比較から真菌に近い微生物であることが報告され、その後の遺伝子や電子顕微鏡的観察結果は *P. carinii* が真菌であることを裏づけるものであった。さらに形態的には区別がつかないが、各種哺乳類に感染する *P. carinii* の遺伝子が異なる種と考えられるほど異なっており、また異なる宿主には感染しないことが明らかとなり、これまで *P. carinii* と一括されていた病原体にそれぞれ固有の名前がつけられることになった。*P. carinii* は最初に発見されたラットに感染するものの名前となり、ヒトに感染するものは *P. jiroveci* と命名されている。英語圏ではニューモシスチスカリ

* 富山大学医学部 感染予防医学 助教授

キーワード: *Pneumocystis jiroveci*, 真菌, 細胞性免疫不全, β グルカン, 副腎皮質ステロイドホルモン

図1 *Pneumocystis* の栄養型と嚢子の生活環

[吉田幸雄：図説人体寄生虫学（南山堂）より引用]



ニ肺炎として PCP (*Pneumocystis Carinii* Pneumonia)の略称が広く用いられてきたが、*PneumoCystis Pneumonia* の略として今後も PCP を用いることが提唱されている。日本ではカリニ肺炎と呼ばれることが多かったが、今後はニューモシスチス肺炎と呼ぶべきではないかと筆者は考えている。

現在でも *P. jiroveci* の人工培養は困難である。一部の研究施設では特別な培地で生存の維持が可能となっているが、「増菌」と呼べるものではなく、一般研究・検査としての培養はできないと言って良い。形態的には trophozoite (栄養体) と cyst (嚢子) の2つの形態が観察されており、吉田らは図1のような生活環を提唱している。cyst には真菌の細胞壁の主な構成成分である (1→3)β-D-glucan (以下 β-glucan) を保有している。

我々は血液からの β-glucan 検出が PCP 診断に有用であることを報告し、現在日本においては非侵襲的補助診断法として広く用いられている。

これまで、*P. jiroveci* にはポリエン（アムホテリシンBなど）やアゾール（フルコナゾールなど）といった抗真菌薬が無効で、治療にはST合剤やペンタミジンが用いられてきた。新しく β-glucan 合成阻害薬として登場した candin は抗 *P. jiroveci* 活性を持っているが、上述のように β-glucan は cyst のみが保有するため、candin 単独での治療は困難であろうと推測される。

P. jiroveci はどこにいるのか？

Pneumocystis が通常どこにいて、どのようにしてヒトに感染するのはまだ明らかに

表1 ニューモシスチス肺炎発症の背景となりやすい疾患・病態

リンパ系悪性腫瘍
膠原病・リウマチ・自己免疫疾患
—副腎皮質ステロイドホルモンや免疫抑制療法、モノクローナル抗体治療中
悪性腫瘍の治療
—抗悪性腫瘍薬による長期の免疫抑制
後天性免疫不全症候群（エイズ）
長期にわたるステロイドホルモン使用
—プレドニゾロンで 30mg 以上の量を1ヵ月以上投与

されていない。*P. carinii* として一括して扱われていた頃には動物由来 (zoonosis) の可能性や環境中での存在なども推定されていた。しかし、それぞれの動物に感染している *Pneumocystis* が異なるものであることが明らかになり、これに人工培地での増殖が困難であることを考え合わせると、*P. jiroveci* がヒト以外の動物や環境中で生息しヒトに感染するという感染経路は考えにくく、ヒト-ヒト感染によって維持されているとするのが妥当な考え方であろう。

実際に、上気道感染を起こした乳幼児の気道検体を用いた PCR の検討で *P. jiroveci* が検出されたと報告されており、またエイズ患者の PCP で2回目の感染は再感染であることを示す報告があることなど、*P. jiroveci* は普遍的な気道感染の病原体であり、小児の軽微な気道感染症病原体としてヒト-ヒト感染が維持、あるいは一部の個体から持続的に排菌されているのかもしれない。

P. jiroveci の感染経路

P. jiroveci がヒト-ヒト感染を起こす呼吸器の病原体であることを考えると、感染経路としては飛沫感染あるいは空気感染が考えられる。ヌードマウスなどを用いた実験では、感染動物と感受性のある動物を同じケージ内で飼うと感染が成立する。空気感染の可能性

を示唆する動物実験の報告もあるが、これがそのままヒトで当てはまるかどうかは明らかではない。ヒトにおいても、免疫不全患者での院内感染と思われる事例や集団発生の報告がある。米国疾病対策センター (CDC) の HIV に見られる日和見感染症の治療ガイドラインではヒト-ヒト感染は明らかではないとしているが、感受性患者に対しては空気感染対策が必要であると説く研究者もいる。我々も PCP を発症したエイズ患者の患者周辺から *P. jiroveci* 遺伝子が検出されることを確認しており、少なくとも咳の多い PCP 急性期患者とエイズ患者など感受性のある患者とは同室にしないなどの感染対策は講じていたほうが良いと考えている。

発症の要素

症例報告としては免疫不全がない患者での発症も報告されているが、PCP はほとんど常に免疫不全患者で発症する肺炎である。発症の抑制には細胞性免疫が関与していると考えられており、細胞性免疫不全を生じる HIV 感染症や悪性リンパ腫、リンパ系白血病 (特に成人 T 細胞白血病) で発症しやすい (表1)。一般臨床で最も見られるのは副腎皮質ステロイドホルモンの中等量以上を長期にわたって用いる場合で、膠原病領域での発生が多い。ステロイドの量は明確な指標はないものの、プレドニゾロンで 30mg/日以上を1ヵ月を超えて使用する場合は発症リスクがあると考えたほうが良い。最近では自己免疫疾患に対する持続的なモノクローナル抗体による治療が一般化し、このような患者 (関節リウマチに対するインフリキシマブ投与など) での発症報告が増えてきている。

また、従来考えられていたより軽い免疫不全でも、長期持続する場合には発症する可能性が指摘されており、免疫抑制状態の誘導が普遍的な治療手段となった現在では PCP は

表2 副腎皮質ステロイドホルモンの投与

投与基準			
室内気での PaO ₂ ≤ 70mmHg または AaDO ₂ ≥ 35mmHg			
投与法			
第1～5日 ^{*1}	プレドニゾロン	80mg ^{*2}	分2
第6～10日	プレドニゾロン	40mg	分2
第11～21日 ^{*3}	プレドニゾロン	20mg	分1

*1 重症例では第1～3日はメチルプレドニゾロンによるパルス療法も有用

*2 体重が少ない場合は 60mg → 30mg → 15mg としても良い

*3 中等症例ではより短期間で中止しても良い

「普遍的な」肺炎病原体であると言えるようになった。

重症化の要因

PCP は胸部X線で見え始めてからは、急速に陰影が悪化し激しい転帰をとるような印象があるが、*P. jiroveci* 自身の分裂・増殖速度はそれほど速いものではないと思われる。これは、大量の副腎皮質ステロイドホルモン投与といった PCP が発症しうる免疫不全が生じてから、PCP が実際に顕性化するまでには1ヵ月程度の時間を要する（これより早くには PCP は生じない）ことから推測される。抗癌剤の投与や薬剤性の骨髄抑制などによって一過性に生じた汎免疫不全状態では、PCP が肺炎の起炎菌となることはまずないこともその傍証となっている。

P. jiroveci は増殖するのにI型肺胞細胞の存在が必要とされている。高度免疫不全で肺から血流に乗って全身へ播種することがまれに報告されているが、基本的に肺のみに病変を形成する。増殖の際は組織侵襲性はほとんどなく、肺胞内に充満するように増殖する。また一般の細菌性肺炎などと大きく異なり、肺胞内には多量の菌体が存在するにもかかわらず、肺胞内への炎症細胞浸潤はごく軽度で、

あたかも mucoid impact のように菌体が詰まった状態となっている。滲出機転も働かないため、胸部X線所見では菌体はかなり増殖するまで画像所見が見られないものと思われる。同じ理由から、高度の病変であっても充満した個別の肺胞の濃度上昇を反映した淡いすりガラス状の陰影を呈する。このように、*P. jiroveci* が増殖を開始しても、初期では画像での変化も軽微なため所見が明らかでなく、相当進行するまで診断は困難である。このような進行の特徴があるため、明らかな胸部陰影が見られて診断された時点では重症となっていることが多い。

免疫応答が乏しい病変は、いったん菌体が破壊されるようになると抗原として強く認識され、様相が一変する。特に、有効な抗菌薬が投与され肺胞に充満した菌体が一斉に崩壊しだしたときには、肺内では強い免疫応答が発生し、TNF α などのサイトカインが局所で強く放出され、肺胞構造の破壊と線維化が高度に進行する。PCP が予後不良である最大の理由が、治療開始後に高度の肺傷害が発生し呼吸不全が進行することにある。これに有効な治療法として PCP 治療に欠かせないのが、副腎皮質ステロイドホルモンの投与である。有効抗菌薬（日本においては第1選択薬はST合剤、第2選択薬がペンタミジンである）投与と同時に「十分な」副腎皮質ステロイドホルモンを投与することで、菌体崩壊に伴う肺傷害を防ぎ、予後の改善に大きく寄与することが明らかとなっている。

副腎皮質ステロイドホルモンの投与は、PCP の治療にとって最大のキーポイントと言える。組織障害は初回の治療が開始され大量の菌崩壊が起こる際に生じると見なされることから、この時点で十分それを阻止できる副腎皮質ステロイドホルモンが必要になる。投与基準と投与量は表2のようにになっているが、筆者は上記の理由から、治療開始直後は

ほとんどの症例で副腎皮質ステロイドホルモンを投与したほうが良いと考えている。治療を始めて5～7日して改善がスムーズなら速やかに減量・中止すれば良いからである。一方治療開始時に投与しなかった場合、いったん発生しだした組織傷害の進行を後からステロイドを投与することで阻止できるかどうかは明確ではないとされている。副腎皮質ステロイドホルモン投与によって生じた免疫不全で発症した PCP の場合は、治療開始時に思い切った再増量が必要で、ステロイドパルス療法も考慮されるべきであろう。

PCP の合併症対策

1. 細菌感染症の合併

PCP が発生しているときに、他の細菌感染症が合併することは必ずしも多くない。「免疫不全で発生した肺炎」というだけの理由で広域抗菌薬を多重併用することは、治療関連合併症のリスクを増すのみではないかと思われる。PCP の第1選択薬である ST 合剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌までに有効な広域抗菌薬であり、PCP 治療として細菌治療の2～3倍量を投与しているのだから、これだけで細菌感染症の予防的投与としては十分である。

2. サイトメガロウイルス (CMV) 感染の合併

PCP と高頻度に合併するのが CMV 感染である。HIV に合併した PCP ではほとんど常に CMV の活性化が認められ、血中のウイルス検出 (CMV アンチゲネミアや PCR 法) は陽性化する。また肺胞洗浄液の PCR でもほとんどの場合で陽性となる。このような場合でも、通常は CMV 治療の有無は肺炎治療の経過を左右しない (すなわち治療しなくても良い) とされている。しかし、重症感染例や PCP の治療に大量の副腎皮質ステ

ロイドホルモンを用いたときは PCP 治療開始後に CMV 肺炎が発症する場合があります。画像上は PCP より濃度の濃い肺陰影が出現することが多い。PCP の経過を見る場合には、CMV アンチゲネミアなどを週1～2回程度測定して CMV の活性化の程度を把握することが重要であり、半定量値が高い場合や増悪する場合には CMV の治療を併用することを考慮すべきであろう。

3. 治療薬の副作用

PCP の治療薬である ST 合剤やペンタミジンでは、高頻度で副作用が出現する。ST 合剤では、治療開始後7～14日後の薬剤性発熱や発疹の頻度が高く、次に骨髄抑制に注意が必要である (このため CMV 治療薬の投与を考慮する場合は相乗的な骨髄抑制に十分注意が必要となる)。また肝機能障害や電解質異常、薬剤性肺臓炎も見られる。ペンタミジンでは腎機能障害や膀胱炎とそれに伴う高血糖・低血糖、薬剤性発熱や薬剤性肺臓炎が見られる。PCP 治療中いったん改善傾向が見られた後再び発熱したり、陰影の再悪化をみた場合、治療失敗を考えるより、前述のように CMV 肺炎か、またはこれらの薬剤の副作用を考え、治療薬のスイッチ (ST 合剤 ↔ ペンタミジン) を考慮すべきである。

4. 気胸

PCP では末梢肺胞のチェックバルブ機構により嚢胞性変化が起こりやすく、気胸を起こすリスクが高い。ただでさえ換気血流不均衡で低酸素血症を来しているところで、気胸の発生は予後を著しく悪化させる。したがって、気胸を発生させないよう細心の注意を払い、場合によっては麻薬系鎮咳薬を十分量使用する必要がある。

同じ理由から、PCP では人工呼吸管理を行うことは大きな予後悪化因子である。特に

人工呼吸管理下では両側気胸の危険度が高く、発症した時点で呼吸不全死のリスクが高い。PCP では極力気管内挿管や人工呼吸の導入は避けるべきで、やむをえず導入する場合は

ファイティングを避け、また気道内圧を最小にできるように人工呼吸器を設定し、さらに患者の鎮静が必要である。

The Topics of Pneumocystis Pneumonia

Akira Yasuoka

Department of Clinical Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Toyama

▶初回治療の介入に必要な抗HIV薬・HAARTの基礎知識

HAART施行時の副作用の頻度とその発現時期

安岡 彰

長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター 教授

はじめに

抗 HIV 薬の開発の歴史は、人類の病に対する英知を象徴するものである。AIDS という疾患の顕性化からわずか数年で最初の抗 HIV 薬であるジドブジン (AZT) が開発され、15年後には併用療法により「致死の病」の呪縛から解放することができた。これまでにない迅速な薬剤の開発は、薬剤による副作用を十分低減できていないという負の側面を持つ。抗 HIV 療法は十分量を厳格に投与しなければならないという抗菌薬投与の原則と、長期にわたって良好な生活の質を保ちながら治療を継続させるという慢性疾患の治療の原則を併せ持つため、副作用の出現頻度が高く、これが治療失敗の大きな要因となっている。抗 HIV 薬の副作用について精通し、早期に適切な対処を行うことは HIV 治療というチーム医療の大きな目的の1つである。本稿では HAART 療法とそれに用いられる薬剤の副作用について概説する。

HAART に伴う副作用 (図1)

① 消化器症状

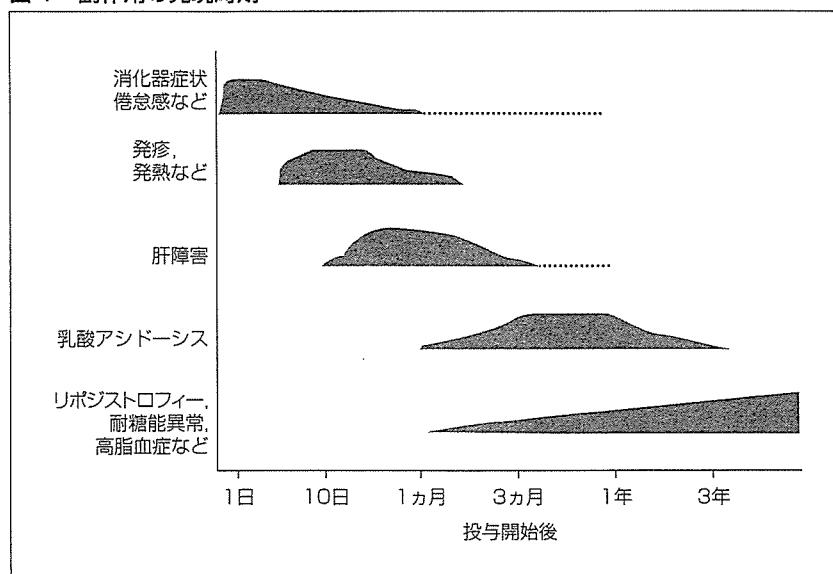
抗 HIV 薬では薬剤による程度の差はあれ、服用後の心窩部不快感、嘔気といった消化器症状が高率に出現する。以前われわれが行っ

た調査では、プロテアーゼ阻害薬を含む HAART を開始した患者の 7~8 割で何らかの消化器症状を自覚していた。とくにプロテアーゼ阻害薬であるリトナビル (RTV: ノービア) は強い嘔気・嘔吐が高率かつ高度に出現する。本来のプロテアーゼ阻害薬としての RTV 投与では 1 回 500~600 mg を 1 日 2 回投与するが、1 回投与量が 300~400 mg 以上では消化器症状が出現するとされ、500 mg 以上の投与は多くの患者で不可能である。最近では本剤をほかのプロテアーゼ阻害薬の濃度上昇目的で少量投与することが多く (ブースト投与、ベビードーズなどと呼ばれる)、この場合は 100~200 mg であるため消化器症状はほとんど生じない。

抗 HIV 薬による消化器症状は投与開始後数日目から出現することが多く、1 ヶ月以内に馴れにより低減するが、長期にわたって持続する場合もある。この症状出現時期は後述の乳酸アシドーシスとの鑑別において重要である。

また下痢も頻度の高い副作用であり、とくにプロテアーゼ阻害薬のネルフィナビル (NFV: ピラセプト)、ロピナビル/リトナビル (LPV/r: カレトラ)、核酸系逆転写酵素阻害薬のジダノシン (ddI: ヴァイデックス) で頻度が高い。これらのコントロールにはロペラミド (ロペミン) の併用が必要になることが多い。なお、ヴァイデックスは徐放錠のヴァイデックス EC になってから下痢の頻度は減少した。

図1 副作用の発現時期



② 倦怠感

消化器症状と同じタイミングで倦怠感や頭痛感などを訴える頻度も高い。この副作用も時間とともに馴化し耐用可能となることが多い。

③ 免疫再構築症候群

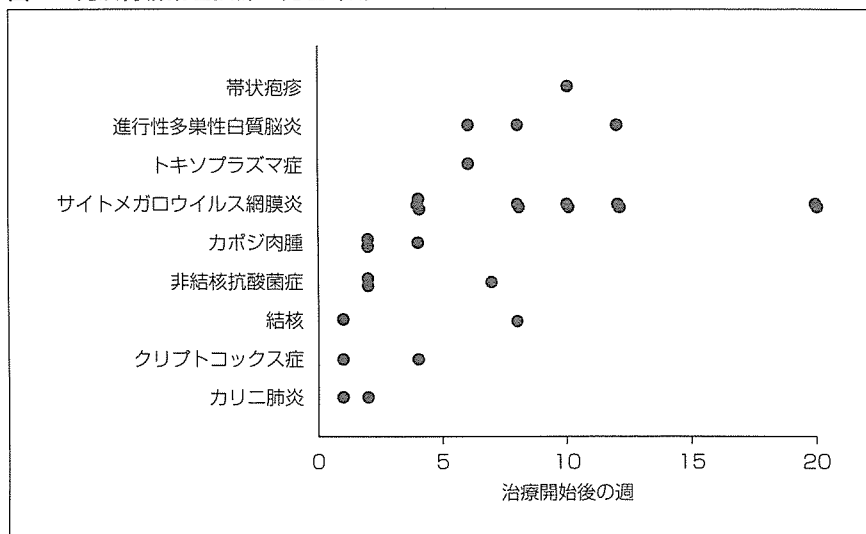
これは正確には薬剤自身の副作用ではないが、治療開始時点で高度の免疫不全に至っていた患者に HAART を開始すると、3日～6ヵ月以内に日和見感染症の出現や悪化をみることがあり、免疫再構築症候群と呼ばれている。CD4 数でおおむね 100/ μ L 以下の免疫不全に陥ると、体内で病原体が少々増殖していても適切な免疫応答が生じない状態となる。HAART を開始して数日すると免疫応答が急激に回復し、病原体に対する強い免疫応答が発生し顕性な日和見感染症の病態を呈するようになる。免疫不全状態のときと比較して高度の炎症を惹起するため、病像は高度であるこ

とが多い。高熱，呼吸困難，局所のリンパ節腫張などがみられやすい。また，病原体が特定できない発熱として出現する場合もある。この場合は薬剤性発熱との鑑別が必要となる。治療開始時点の CD4 数が低いこと，薬剤性発熱に伴いやすい発疹がみられないことなどが鑑別にあがるが，HAART を開始して数日以降から4週くらいまでにみられた発熱の場合は，常に免疫再構築症候群を念頭に置く必要がある。免疫再構築症候群として頻度の高い疾患と発現時期を図2に示した。

④ 薬剤過敏症

すべての薬剤に当てはまるが，抗 HIV 薬でも過敏反応の出現がみられる。投与開始から5日～4週間の間に発疹，発熱が出現し，重篤な場合は Stevens-Johnson 症候群（皮膚，粘膜の水疱型発疹）や中毒性皮膚壊死（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN, Lyell syndrome）に至り，致命的転帰となる場合もある。薬剤と

図2 免疫再構築症候群の発症時期



(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

してはネビラピン(NVP:ピラミューン)による頻度が高く、われわれの検討では20~30%で出現する。NVPの過敏反応は重篤で進行が早く、投与継続は困難なことが多い。

このほか頻度が高い薬剤としてエファビレンツ(EFV:ストックリン)、NFVでの頻度が高い。これらでは発熱・発疹出現後も全身状態を注意深く観察しながら投与継続すると発疹が癒合して紅皮症となり、その後淡明化して消失する経過をとることが多い。

過敏症で注意が必要な薬剤として、アバカビル(ABC:ザイアジェン)がある。本剤で見られる過敏症は進行的で重篤である。またいったん中止後に再投与すると高度の反応を起こし致命的転帰をとることがあり、過敏症で中止した場合の再投与は禁忌とされている。

⑤ 肝障害

薬剤性肝障害もすべての薬剤で発生する可能性があり、投与開始後2~8週頃に出現することが多い。

とくにNVPでは重篤な転帰をする場合があり注意が喚起されている。NVPの場合、前述の薬剤過敏症とオーバーラップすることも多い。また、CD4数が高い患者に投与開始すると発症しやすく、CD4が高い(女性 $\geq 250/\mu\text{L}$ 、男性 $\geq 400/\mu\text{L}$)患者に対する本剤の投与は推奨されていない。また、HIV陽性血曝露事故後の予防内服薬としても推奨されない。

HAART開始後の肝障害として、肝炎ウイルス感染者の場合、免疫再構築症候群としての肝炎の悪化も報告されている。B型肝炎の慢性肝炎や抗原持続陽性者、慢性C型肝炎患者ではHAART開始後には肝機能の動きに注意が必要である。開始後数ヶ月は少なくとも2週間に1度程度は肝機能の推移を観察する必要がある。

⑥ 体型の変化

HAART開始後1~2ヶ月経過した頃から内臓脂肪の沈着と、皮下脂肪の消失が起こり、これはリポジストロフィーと総称されている。

内臓脂肪の沈着症は腹部の突出、乳房の発達(女性化乳房)、後頸部の脂肪沈着(バッファロー瘤)、脂肪腫の発生などとしてみられる。おもにプロテアーゼ阻害薬との関連が指摘されている。

皮下脂肪の消失はリポアトロフィーとして区別されることもあり、頬の脂肪消失による疲弊した顔貌や、四肢の細小化としてみられる。これはとくにスタブジン(d4T:ゼリット)との関連が高いとされる。ただ最近の研究ではd4TとAZTは細胞内で相互に変換されていることが明らかとなり、AZTも長期投与によりd4Tと同じ影響が出現する可能性が危惧されている。

これらの体型変化は患者にとって深刻な問題であり、とくに皮下脂肪の減少による疲弊した顔貌は周囲の人から「がんなど悪い病気にかかっているのではないかと心配されたりするなど、HIVによる免疫不全が回復しながらむしろ周囲の関心を集めることとなり、心理的影響も大きい。

リポジストロフィーは複合要因であると考えられており、完全な対応は困難であるが、リポアトロフィーはd4Tとの関連が強く示唆されており、本剤の選択は十分考慮が必要である。

⑦ 脂質代謝異常

HAART開始後1ヵ月経過後から総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪(トリグリセリド)の上昇をきたす場合がある。とくにプロテアーゼ阻害薬にその傾向が強く、その中でもRTV投与(ブースト投与を含む)で顕著である。また非核酸系逆転写酵素阻害薬ではEFV、核酸系逆転写酵素阻害薬ではd4Tでその傾向がみられる。HAART療法が始まってまだ10年ほどであり、これらの異常がどの程度血管系の障害を起こすかについては一定のデータがないが、生活習慣病としての脂

質代謝異常で起こる血管障害と同様の影響が出ると考えて対処すべきである。

対処の方法として、まず抗HIV療法の導入時期を十分吟味すること、高脂血症の起こりにくいとされている薬剤[プロテアーゼ阻害薬では新しいアタザナビル(ATV:レイアタツ)やホスアンプレナビル(FPV:レクシヴァ)のような薬剤]を選択することがあげられる。高脂血症がみられた場合、中性脂肪上昇が主体の場合はフィブラート製剤、コレステロール上昇が主体の場合はスタチン製剤による治療を考慮する。ただしスタチン製剤はプロテアーゼ阻害薬によって代謝阻害が起こり効果の増強が認められる。この理由によりシンバスタチンは併用禁忌であり、ほかのスタチンも少量から投与開始するなど注意が必要である。またスタチンとフィブラート製剤の併用では、非HIV症例より横紋筋融解症の副作用が起こる頻度が高いと報告されており注意が必要である。

⑧ 耐糖能異常

脂質代謝異常と同じ背景で耐糖能異常が出現することがある。とくに耐糖能異常の出現リスクがある場合や、もともと耐糖能異常があった場合に顕性化しやすい。抗HIV薬による耐糖能異常では主に食後血糖の上昇が顕著であり、一方平均的血糖のマーカーとされるHbA_{1c}の上昇を伴わないのが特徴である。

⑨ 乳酸アシドーシス

まれだが重篤な副作用として乳酸アシドーシスが知られている。これは核酸系逆転写酵素阻害薬が原因となり、とくに略号の最初に“d”が付く薬剤(d-durgと呼ばれる)、d4T、ddI、ddCで起こりやすい。また、慢性C型肝炎治療薬のリバビリンでも発症することが知られている。核酸系逆転写酵素阻害薬の併用、と

くに上記のリスクのある薬剤を併用すると危険度が高まる。これまでd4Tは服用に伴う副作用が少ないため広く使用されてきたこともあり、報告された乳酸アシドーシスはd4Tに関連したものが多く、症状としては著しい倦怠感、嘔気・嘔吐、四肢のしびれ感などである。発症の時期は投与開始後1ヵ月以上経過してからであり、2年経過後に発症した例もある。非特異的な症状で発症し、急速に進展して四肢の麻痺をきたしたり、高度のアシドーシスにより致命的転帰をとる場合がある。治療開始後1ヵ月以上経過してから出現した倦怠感や消化器症状の場合には本症を念頭に置いて乳酸値の測定や頻回の観察が必要である。

⑩ 出血傾向

プロテアーゼ阻害薬によって血友病患者では出血傾向が悪化することが知られている。出血部位は典型的な関節出血ではなく、皮下や筋肉内などの場合が多い傾向がある。

薬剤に特徴的な副作用(表1)

① ジドブジン〔AZT(ZDV)〕

AZTは最初に臨床応用された抗HIV薬であり、母子感染予防や、曝露後の予防内服などを含め多用されている。本剤の特徴的な副作用

表1 抗ウイルス薬の注意すべき副作用

系統	薬剤名	略号	商品名	注意すべき副作用
核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)	ジドブジン	AZT	レトロビル	嘔気、腹痛、頭痛、貧血、白血球減少、うっ血性心不全
	ジダノシン	ddl	ヴァイデックス ヴァイデックス EC	下痢、嘔気、血清アミラーゼ上昇、肺炎、乳酸アシドーシス
	ザルシタピン	ddC	ハイビット	末梢神経障害、肺炎、消化管潰瘍、乳酸アシドーシス
	ラミブジン	3TC	エピビル	白血球減少、汎血球減少、(中止による)B型肝炎の悪化
	サニルブジン (スタブジン)	d4T	ゼリット	乳酸アシドーシス、肺炎、末梢神経障害、体脂肪の再分布(リポアトロフィー)
	アバカビル	ABC	ザリアジェン	過敏症、嘔気
	テノホビル	TDF	ビリアード	腎不全、腎障害、嘔気、腹痛、鼓腸
	エムトリシタピン	FTC	エムトリバ	(中止による)B型肝炎の悪化、嘔気
非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)	ネビラピン	NVP	ピラミューン	過敏症、肝障害、冠不全、うつ病
	エファビレンツ	EFV	ストックリン	皮疹、皮膚粘膜症候群、めまい、不眠、集中力障害、うつ病
	デラビルジン	DLV	レスクリプター	皮疹、肝機能障害、血球減少
プロテアーゼ阻害薬 (PI)	インジナビル	IDV	クリキシバン	腎結石、水腎症、紅斑、肝障害、嘔気・嘔吐、リポジストロフィー
	サキナビル	SQV	インビラーゼ フォートベイス	嘔気・嘔吐、肝障害
	リトナビル	RTV	ノービア	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、異常味覚、肝障害、出血傾向(血友病)、リポジストロフィー
	ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	下痢、嘔気、皮疹、肝障害、リポジストロフィー
	アンブレナビル	APV	ブローゼ	嘔気、下痢、鼓腸放屁、発疹、肝障害
	ロピナビル/リトナビル	LPV/r	カレトラ	嘔気、下痢、発疹、リポジストロフィー、肝障害、徐脈性不整脈、出血傾向(血友病)
	アタザナビル	ATV	レイアタッツ	黄疸、発疹、嘔気、下痢、肝障害
	ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ	発疹、嘔気、下痢、肝障害

用として貧血がある。投与開始後1ヵ月後以上経過してから急速に貧血をきたし、数週でヘモグロビン値が5g/dL以下となることもある。貧血は投与開始後、数年たってから突然みられる場合もあり、急にみられるようになった息切れ、倦怠感、立ちくらみなどの場合はこの副作用を想起する必要がある。

② ジダノシン(ddI)

ddIは末梢神経炎や膵炎を起こすことが知られている。これは乳酸アシドーシスの一部分症であった可能性もある。当初いわれていたほどにはみられないが、忘れてはならない。

③ アバカビル(ABC)

前述のように過敏症があげられる(p.24 参照)。

④ エファビレンツ(EFV)

本剤は服用直後から強いめまい、不眠、集中力の低下、鮮明で不快な夢などの精神症状が出現する。服用直後から数日間に強く次第に馴化するが、この副作用は処方前に十分説明しておかないと服薬中断につながったり、めまいや集中力低下から事故につながる可能性がある。また開始後1~4週頃にはイライラとして攻撃的になる患者がいる。

また長期服用継続により薬剤性の抑うつが強くなる患者があり注意を要する。精神疾患

と間違われたり、本人に薬剤性であるとの自覚がなく服薬中止が遅れる場合があるので、観察する側が察知し中止や薬剤変更をする必要がある。

⑤ インジナビル(IDV)

IDVは尿中での溶解度が低く、濃縮尿中では薬剤が針状の結晶として析出し、尿路結石様の疼痛をきたすことがある。本剤は空腹時服用であり、また1日あたり1.5L以上の水分を日常的な水分摂取に加えて摂ることが指示されている。また腎機能障害が起こりやすいことも報告されている。

また本剤は肝でのビリルビン代謝過程を遅延させるため血中間接ビリルビンの上昇をきたすが、肝障害とは異なり投与を継続してよい。

⑥ アタザナビル(ATV)

IDVと同様、間接ビリルビンの上昇をきたす。

おわりに

抗HIV薬は次々と副作用の少ない新薬の開発が続いており、薬剤の処方にあたっては副作用の影響を十分加味し、最新の情報を取り入れながら選択する必要がある。

特集

Compromised hostと深在性真菌症

ニューモシスチス症の
診断と治療*

安岡 彰**

Key Words : *Pneumocystis jirovecii*, trimethoprim/sulfamethoxazole, pentamidine, corticosteroid hormone, prophylaxis

ニューモシスチス肺炎とは

“*Pneumocystis carinii*”は長い間原虫として取り扱われていたが、遺伝子相同性や微細構造、酵素の類似性などから現在では真菌の仲間と考えられるようになった。また日本では“カリニ肺炎”（英語表記では*Pneumocystis Carinii* PneumoniaからPCP）と呼ばれることが多かったが、種々のほ乳類からみられていた“*P. carinii*”は遺伝子解析の結果それぞれの動物種に宿主特異性のある別種とされ、*P. carinii*の名は最初に本病原体が発見されたラット由来の名となった。ヒトに感染するものは*P. jirovecii*(i)と呼ばれることになったため、今後日本語ではニューモシスチス肺炎（英語では*PneumoCystis* PneumoniaからPCPが提唱されている）と呼ぶのが妥当と思われる。

病原体と分布

*Pneumocystis*は培養が困難であるためさまざまな検証が行いにくい病原体であるが、種特異性があり*P. jirovecii*はヒトにしか感染しないと考えられること、増殖するには肺の肺胞I型上皮と付着している必要があると思われること、世界中に分布すること、成人の調査では過半数が

抗体陽性となっており普遍的に感染が生じていると思われることなどを総合すると、ヒト-ヒト間で飛沫感染または空気感染で伝播し、普遍的にヒト感染を起こしている病原体と推定される。小児での急性気管支炎の原因菌の一つとなっている可能性を示唆する報告もある。

免疫不全患者での発症には2つの機序が推定されている。肺内に潜伏感染している病原体が免疫不全により活性化する(reactivation)機序と、発症の直前に新たに感染する(re-infection)可能性である。最近では後者が主であろうとする研究結果が多いが、現時点では断定は困難である。

発症の背景

前述のように本病原体の初感染についてはまだよくわかっていないが、肺炎として発症するのはほとんど常に細胞性免疫不全が背景にある。一見健康な男性同性愛者に本症が多発したことがHIV感染症発見の端緒であることは有名で、HIVの世界的流行に伴って本症がみられる頻度が急増した。このほかりンパ系悪性腫瘍(代表は成人T細胞白血病など)、副腎皮質ステロイドホルモンの中用量(おおむねプレドニゾンで30~40mg/日)以上を月単位で使用した場合、免疫抑制剤(シクロスポリンなど)・免疫細胞に対するモノクローナル抗体[インフリキシマブ(レミケード®)など]の長期使用などを背景として発症しやすい。

*P. jirovecii*の増殖速度はさほど速くなく、免疫

* Diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia* (PCP).

** Akira YASUOKA, M.D.: 富山大学医学部感染予防医学(☎930-0194 富山市杉谷2630); Department of Clinical Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama 930-0194, JAPAN