

謝 辞

本調査は、厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究（H18-特別-指定-015）」の一環として、長嶺路子先生（元新宿区新宿保健所）、前田秀雄先生（東京都健康安全研究センター）との協力により実施しました。本調査に協力して頂いた地方衛生研究所、保健所、結核病床保有病院の結核菌検査担当の皆様へ深謝します。

文 献

- 財団法人結核予防会：「結核の統計2007」, 結核予防会, 東京, 2007, 27-28.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 51-60.
- 日本結核病学会, 日本臨床微生物学会, 日本臨床衛生検査技師会：結核菌検査に関するバイオセーフティマニュアル-2005年, 第1版, 結核, 2005; 80: 499-520.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 10.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 94-97.
- IATA: Dangerous Goods Regulations, 48th ed, IATA, Toronto, 2006.
- 御手洗聡：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究, 平成18年度 総括・分担研究報告書, 2007, 49-62.
- Ohkado A, Williams G, Shimouchi A, et al.: The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka City: lessons for improvement of TB control management in Osaka City urban setting. Health Policy, 2005; 73: 104-123.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Tuberculosis—Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, London, 2006, 187-189.
- 御手洗聡, 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：検査センターを対象とした結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント, 結核, 2005; 80: 349-358.
- 結核療法研究協議会：結核療法研究協議会2002年度入院時結核菌薬剤感受性に関する研究：検査精度の検討, 結核, 2007; 82: 155-164.
- 杉山和良：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究, 平成18年度 総括・分担研究報告書, 2007, 125-158.
- 日本細菌病学会：病原細菌に関するバイオセーフティマニュアル改訂第3版（パブリックコメント用 Ver.1, 02007.8.28 日版）, 2007, 76-77.

Report and Information

STORAGE AND TRANSPORT OF ISOLATED *M. TUBERCULOSIS*
AT PUBLIC AND PRIVATE HEALTH INSTITUTIONS
IN JAPAN

¹Akihiro OHKADO, ²Chieko TAKAHASHI, ⁴Masahide HORIBA, ²Yoshiro MURASE,
and ³Satoshi MITARAI

Abstract [Purpose] To obtain basic data about the present practices on storage and transport of isolated *M. tuberculosis* at public and private health institutions in Japan.

[Method] Survey forms regarding the practices on storage and transport of isolated *M. tuberculosis* were distributed and collected by post-mail in January 2007 to 76 local public health institutions, 145 public health centres, and 150 public or private hospitals. The questionnaire was adopted from the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare in 2006 on storage and transport of isolated *M. tuberculosis*.

[Results] The respondents of the survey were as follows: 96.1% (73/76) from local public health institutions, 93.8% (136/145) from public health centres, and 73.3% (110/150) from hospitals. In general, local public health institutions conformed well to the proposed standards, however public health centres and hospitals were not compliant to some standards.

[Summary] Based on the survey conducted on the practice

of storage and transport of isolated *M. tuberculosis*, certain discrepancy was found among public health centres and hospitals.

Key words: *M. tuberculosis*, Infectious Diseases Control Law, Storage, Transport, Equipment, Questionnaire survey

¹Department of Research, and ²Mycobacterium Reference Center, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ³Department of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, ⁴Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi-Saitama National Hospital

Correspondence to: Akihiro Ohkado, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)

HIV-1 感染症と AIDS

堀場昌英

独立行政法人国立病院機構 埼玉病院呼吸器内科/ほりば・まさひで

はじめに●

human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) 感染症は年々増加し続けており、日常診療において遭遇する可能性が高まっている。抗レトロウイルス薬を3剤組み合わせる多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) が登場して以来、HIV-1 感染症の予後は著しく改善した。acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) を発症するほど進行しても日和見感染症を乗り越えて HAART を開始すれば、社会生活を行いながら慢性疾患と同様な外来治療が可能となる。本稿では HIV-1 感染症の診断と治療の基本的事項について述べる。

HIV 感染症を疑う徴候●

現在の日本における感染原因は国内での男性同性間性的接触が最も多い。一方、異性間性的接触による感染も徐々に増加してきており、中高年者や女性の HIV 感染症例が増加傾向にある。性感染症としての感染が最も多いことから、梅毒、B 型肝炎、赤痢アメーバ症、クラミジア感染症、淋病などを有する場合には HIV 感染症を合併している可能性がある。また、帯状疱疹、口腔カンジダ症なども免疫低下をきたす原因がなければ基礎疾患として HIV 感染症の検索を行うことが勧められる。

HIV-1 に感染すると 2~4 週間後に発熱、咽頭炎、リンパ節腫脹、発疹、筋肉痛、関節痛などの症状が生じることがある。これらは急性 HIV-1 感染症の症状である。伝染性単核球症に類似した症状であることが多く、無菌性髄膜炎を発症する場合もある。

HIV-1,2 感染症の診断●

HIV 感染症の診断には最初に血清中の HIV-1,2

抗体検査 (PA 法、EIA 法など) によるスクリーニングテストを行う。この方法は高感度であるが 0.3% 程度の偽陽性がある。感染しても約 6~8 週間は抗体が陽性化していない期間があり、この期間を window period (ウインドウピリオド) という。感染危険のあった直後に検査を施行した場合には抗体陰性であっても偽陰性の可能性があるために、感染から約 3ヵ月程度の間隔をあけて再検査を施行する必要がある。また、本検査には偽陽性があることから、陽性であっても確認検査の結果を確認するまでは、断定的な説明は避け対応には十分注意を払うべきである。

確認検査には Western blot (ウエスタンブロット) 法による HIV-1 抗体検査と HIV-1 RNA 定量検査 (real time RT-PCR 法) がある。ウエスタンブロット法は特異性が高いが、感染早期には陰性や判定保留となることがある。HIV-1 RNA 定量 (血中ウイルス量) は血漿 1ml 中の HIV-1 RNA コピー数を測定する。感染早期にウエスタンブロット法が陰性であっても感染が成立していれば早期より陽性となる。ウイルス量は急性感染期には多く、変動はあるものの無症候期にはほぼ横ばいとなり AIDS 発症期にむけて徐々に増加する (図 1)¹⁾。本検査には測定誤差が 1/3~3 倍程度ある。

現時点では日本国内で感染した場合は HIV-1 感染症と考えられ、スクリーニング検査が陽性で HIV-1 確認検査陰性であれば偽陽性の判断で良いと思われる。これまで国内で報告された HIV-2 感染症例は西アフリカなどの流行地域で感染した後に日本国内で診断された症例のみである。しかし、スクリーニング検査では HIV-1,2 抗体ともに測定していることから確認検査にて HIV-1 陰性であっても、さらに HIV-2 感染症の可能性が残る場合には HIV-2 の確認検査 (ウエスタンブ

- 急性 HIV 感染症として無菌性髄膜炎を発症することがある。
- スクリーニング検査には偽陽性がある。
- HIV 感染早期には HIV 抗体陰性となるウィンドウペリオドがある。

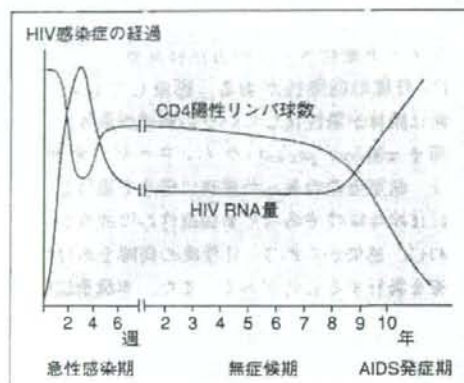


図1 HIV 感染症の臨床経過
(文献1)より引用)

ロット法)が必要となる。

CD4 陽性 T リンパ球数(CD4 数)●

健康成人の CD4 数は $500 \sim 1,000/\text{mm}^3$ 程度である。CD4 数を算出するためには血液検査にて白血球数とその分類およびフローサイトメーターによる CD4 検査を行い、白血球数($/\text{mm}^3$) \times リンパ球割合($\%$) \times CD4 割合($\%$)の計算にて CD4 数($/\text{mm}^3$)を算出する。HIV-1 感染症は治療が導入されなければ CD4 数が減少していく(図1)¹⁾。減少速度は症例により異なり一定していないため、診断当初は1ヵ月1回程度は検査を行う必要がある。CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 未満となると免疫の低下により HIV 特有の日和見感染症合併すなわち AIDS 発症の危険性が高まる。

エイズ指標疾患●

表1にエイズ指標疾患を示す¹⁾。HIV-1 感染症にエイズ指標疾患を合併すると AIDS と診断される。日本の HIV 診療拠点病院 260 ヵ所からの報

表1 AIDS 指標疾患

A. 真菌症	1. カンジダ症(食道、気管、気管支、肺) 2. クリプトコッカス症(肺以外) 3. コクシジオイデス症 ^{*1} 4. ヒストプラズマ症 ^{*1} 5. ニューモシスチス・(カリニ)肺炎
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症(生後1ヵ月以後) 7. クリプトスポリジウム症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの) 8. イノスポラ症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症 ^{*2} 10. サルモネラ菌血症(再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く) 11. 活動性結核 (肺結核または肺外結核) ^{*1, *3} 12. 非定型抗酸菌症 ^{*1}
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1ヵ月以後で、肝、脾、リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 ^{*4} 15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫瘍	16. カボジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫(a. 大細胞型・免疫芽球型, b. Burkitt 型) 19. 浸潤性子宮頸癌 ^{*3}
F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13歳未満) 22. HIV 脳症(痴呆または悪性脳炎) 23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)

*1 a: 全身に播種したもの, b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

*2 13歳未満で、ヘモフィリス、連鎖球菌などの化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの
a: 敗血症, b: 肺炎, c: 髄膜炎, d: 骨関節炎, e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の腫瘍

*3 C11 活動性結核のうち肺結核、および E19 浸潤性子宮頸癌については、HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る

*4 a: 1ヵ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
b: 生後1ヵ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの
(文献1)より引用)

- HIV 感染症にエイズ指標疾患を合併すると AIDS 発症となる。
- 日本では AIDS を発症した場合の死亡率は約 10% である。
- HIV 感染症は免疫機能障害として身体障害者手帳が取得可能である。

告によると、2005 年において最も多いエイズ指標疾患はニューモシスチス肺炎(PCP)で約 40% であった²⁾。2 位以下はサイトメガロウイルス(CMV)感染症(13%)、カンジダ感染症(10%)、活動性結核(7%)、非結核性抗酸菌症(3%)、カポジ肉腫、クリプトコッカス症、トキソプラズマ脳症、非ホジキンリンパ腫、単純ヘルペスウイルス感染症、進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)の順序となっている。日本における 1995 年のエイズ指標疾患による死亡率は 35% であったが、その後 HAART が登場し、2005 年においては死亡率が約 10% まで低下してきている。今後、より一層死亡率を減少させるためには、AIDS 発症前に HIV 感染症の診断をつけ HAART を導入することが必要である。

エイズ指標疾患で最も多い PCP は *Pneumocystis jirovecii* (イロベチイ)による真菌感染症である。AIDS では徐々に進行する労作時呼吸困難、咳嗽、発熱を主症状として発症する。胸部 X 線、CT において肺野にスリガラス陰影を呈し、間質性肺炎や過敏性肺炎からの鑑別診断が重要である。気管支鏡検査で *Pneumocystis* を検出することで確定診断となるが、血液検査にて LDH、KL-6 とともに β -D-グルカンが高値となることが診断の手がかりになる³⁾。

日和見感染症の治療薬には日本国内にて承認されていない薬剤の使用が必要になることがある。トキソプラズマ脳症に使用する daraprim や sulfadiazin、抗酸菌感染症に使用する場合のある rifabutin などが必要な場合にはエイズ治療研究班よりこれらの薬剤を取り寄せることが可能である⁴⁾。

HIV 感染症の治療●

治療の開始時期は治療薬の進歩により変化してきている。現在は、AIDS 指標疾患などの臨床症状を有する場合には CD4 数にかかわらず、また臨床症状がなくとも CD4 < 200/mm³ であれば HAART を開始すべきとされている。CD4 数が 200~350/mm³ の場合は CD4 数の減少速度が速い場合かまたは血中ウイルス量が 10 万コピー/ml 以上の場合には積極的に治療開始することが推奨されている⁵⁾。2007 年 12 月の米国 DHHS ガイドラインによると CD4 数が 350/mm³ 未満の場合には治療開始が推奨されており、HAART 導入時期が早くなっている⁶⁾。

HIV 感染症は免疫機能障害による身体障害者手帳が取得できる。抗 HIV 治療薬は薬価が高く長期間継続する必要があることから、治療開始前にはできる限り身体障害者手帳を取得して自立支援医療が受けられるようにすべきである。身体障害者手帳の申請書は都道府県より指定された医師が記入しなければならない。4 週間以上の間隔をあけて 2 回分の CBC、CD4 数、HIV RNA 量のデータなどが必要である。

国内で承認されている抗レトロウイルス療法薬にはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬 protease inhibitor (PI) がある。治療薬の組み合わせはバックボーンと呼ばれる NRTI から 2 剤とキードラッグである NNRTI または PI より 1 剤を選択する。PI のうちノービア (ritonavir: RTV) はキードラッグである PI の血中濃度を上昇させる効果のため使用され、ノービアを併用した PI を RTV-boosted PI (リトナビルブースト PI) と表現する。現在、ピラセプト

- プロテアーゼ阻害薬は基本的にはリトナビルにてブーストして使用する。
- 治療薬は合剤を選択し QD 処方 preferable。
- 治療中にもかかわらずウイルス量が増加してきた場合は内服状況を確認する。

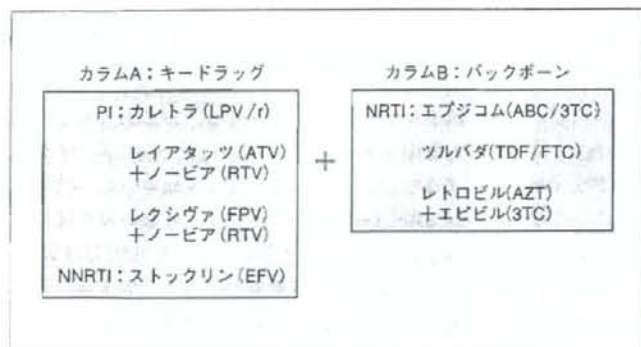


図2 初回治療で推奨される HAART カラム A およびカラム B より一つずつ選択する。(文献5)を改変引用)

(nelfinavir: NFV) 以外の PI は、RTV に対する副作用や他剤との相互作用のため使用困難な例外を除いて基本的に RTV にてブーストして使用される。

初回治療での抗レトロウイルス薬の組み合わせはアドヒアランスを良くするために1日1回の内服処方(QD処方)が多くなっている。バックボーン薬は2剤の1日量が1錠となった合剤も出現し、これらバックボーンの合剤であるツルバダ (tenofovir: TDF/ emtricitabine: FTC) やエブジコム (abacavir: ABC/ lamivudine: 3TC) にキードラッグである PI からレイアタツツ (atazanavir: ATV) やレクシヴァ (fosamprenavir: FPV), NNRTI のストックリン (efavirenz: EFV) を組み合わせれば1日1回4~5個の薬剤での治療が可能となる(図2)⁵⁾。FTCは3TCの同効薬であるが血中濃度がより長く持続する特徴がある。また、lopinavir と RTV の合剤であるカレトラ (LPV/r) は1日2回投与が必要な PI であるが安定した効果のため頻用されている。

治療の選択上留意すべき点●

初回治療例で他に合併症がない場合では推奨される治療薬の組み合わせはどれも強力であり臨床明らかな治療効果の差は感じられない。95%以上の内服率を維持しなければ耐性が生じる可能性があることから、生活サイクルを聴取し服薬可能な時間帯、場所を確認して良好なアドヒアランスを維持できる治療薬を選択すべきである。また、過去に抗 HIV 薬を使用し薬剤耐性の可能性がある場合、B型肝炎、C型肝炎の合併、冠動脈疾患、糖尿病、精神疾患、妊娠の可能性、相互作用のある薬剤がある場合には慎重に治療薬を選択しなければならない⁵⁾。

治療経過●

HAART の検査成績による効果判定は治療開始後24週後に血中ウイルス量が<400コピー/ml および48週後に血中ウイルス量が<50コピー/ml となることが目標で、CD4数については治療開始後1年間でCD4数が25~50/mm³の上昇を示さないか、治療を行ってもCD4数が治療前より低下した場合に効果が不十分とされ

- HIV の耐性が疑われた場合には HIV genotype 検査を行う。
- HAART 開始時には免疫再構築症候群に注意が必要である。
- 針刺し事故の場合には TDF/FTC および LPV/r などを使用する。

る⁵⁾。効果が不十分と診断した場合にはまず内服忘れや内服時間などを聞き取り、内服方法に改善が必要な場合には正しい内服法を再指導する。アドヒアランスが良好になっても血中ウイルス量が測定限界以下に入らない場合は薬剤耐性が生じた可能性があり、HIV-1 genotype 検査(遺伝子型解析検査)を施行し抗 HIV 薬に対する耐性ウイルスが生じたかどうかを診断する。genotype 検査は抗レトロウイルス薬の治療標的である HIV-1 の逆転写酵素、プロテアーゼ遺伝子の遺伝子配列を調べ、それら酵素のアミノ酸配列の変異から薬剤耐性が推定できる。通常、HAART を継続した状態で血中ウイルス量が 1,000 コピー/ml 以上あれば解析可能である。

免疫再構築症候群 immune reconstitution syndrome (IRS) ●

HAART 開始後に免疫の回復によって治療中の日和見感染症の増悪や、免疫不全のために潜伏していた病原微生物への過剰な免疫応答が惹起される現象である。IRS は結核、非結核性抗酸菌症、CMV 感染症、PCP、PML などにて頻度が高い。IRS を予防するためには、治療可能な日和見感染症を有する場合には十分に治療された後に HAART を開始することが望ましい。また、HAART 導入時に CD4 数が非常に低値である場合には日和見感染症の潜伏感染の有無を胸部 X 線や CT、頭部 MRI、眼底検査などで評価した後には治療を開始する必要がある。

医療事故後の HIV 感染予防のための

予防内服(針刺し事故対策) ●

自施設にて HIV 診療を行う場合には針刺し事故対策のための予防内服薬の準備が必要である。

HIV 感染症者の病状と曝露の強さにより、基本治療と拡大治療に分けられる。基本治療は予防内服者に B 型肝炎、腎障害がなければ TDF+FTC または FTC+3TC (ツルバダまたはピリアード+エビビル)。拡大治療では基本治療に LPV/r (カレトラ) を追加する。曝露後、可能な限り早く(2 時間以内)内服し 4 週間継続する⁷⁾。

おわりに ●

HIV-1 感染症の治療薬にはわが国未承認であるエンتریー阻害薬の T20 (enfuvirtide) の他、今後、インテグラーゼ阻害薬、CCR5 拮抗薬など新しい作用機序の薬剤が登場する。これら治療の選択肢が追加されることで現行の治療ガイドラインも急速に変化していく可能性がある。

文 献

- 1) 抗 HIV 治療ガイドライン(2007 年 3 月)。平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班」(<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>)
- 2) 重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 18 年度総括・分担研究報告書。平成 19 年 3 月
- 3) HIV 感染症とその合併症。診断と治療ハンドブック。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (<http://www.acc.go.jp/accmenu.htm>)
- 4) 厚生労働省・エイズ治療薬研究班 (<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugnhw>)
- 5) HIV 感染症“治療の手引き”。第 11 版(2007 年 12 月)。HIV 感染症治療研究会 (<http://www.hivjp.org/>)
- 6) Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. December 1, 2007 (<http://aidsinfo.nih.gov>)
- 7) 針刺し事故後の予防服用マニュアル。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (<http://www.acc.go.jp/accmenu.htm>)

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」班
総括・分担研究報告書

発行日 2009 年 3 月 31 日

発行者 研究代表者 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
〒 852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7-1
