



## ニューモシスチス肺炎の早期発見と 最適治療に関する臨床的研究

研究分担者：堀場昌英（国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科）

### 研究要旨

HIV 感染症に合併するニューモシスチス肺炎（PCP）の早期発見、最適治療や重症化の要因を検討する目的で、平成15年9月から平成20年9月まで国立病院機構東埼玉病院において治療を行ったHIV感染症合併PCP 30例を解析した。画像所見の検討ではPCPの鑑別が困難な所見を呈する症例が認められ、そのような症例ではHIV感染症を有することが判明後に診断された。補助診断としては血中 $\beta$ -D-グルカン値上昇が有用であった。重症化し呼吸管理を要したのは5例であった。このうち4例が死亡し（13.3%）、全例でCMV肺炎等のPCP以外の日和見疾患の合併を認めた。経過中に合併した日和見疾患は副腎皮質ステロイドの投与量による発症頻度の差を認めなかった。HAARTは26例にて導入し、2例においてPCPに対する免疫再構築症候群を発症した。両症例とも中等量の副腎皮質ステロイドで改善しHAARTは継続し得た。治療薬であるST合剤の副作用は約半数に生じ中止が必要となった。ST合剤の投与量や副腎皮質ステロイドの投与量の差異による副作用の発生頻度の差を認めなかった。気管支肺胞洗浄液の細胞分類では好中球とリンパ球の増加していた。死亡例1例では好中球70%と著明な高値を示し、難治例では好中球が多い可能性が示唆された。死亡例と生存例の入院時検査を比較したところ、死亡例においては血清アルブミン値と $\text{PaO}_2$ が有意に低く、血清KL-6とCRPが有意に高値であった。剖検を行った3例の肺病理所見では全例において肺胞隔壁の肥厚、炎症細胞浸潤と線維化をきたしていた。今後、重症難治症例の最適治療を考案するために副腎皮質ステロイドの使用量や治療中の免疫再構築についてさらなる検討が必要である。

### A. 研究目的

HIV 感染症に合併するニューモシスチス肺炎（PCP）は治療法が確立され、治療後に抗レトロウイルス療法（HAART）が開始できれば予後良好な疾患となった。しかし、現在も診断の遅れから重症化する症例があることや、治療薬に対する副作用や難治性の症例に遭遇することが多い。また、経過中にPCP以外のHIV感染症特有の日和見感染症が増悪するなどの問題点もある。本研究は本邦におけるHIV感染症合併PCPの早期発見、最適な治療や重症化の要因を検討することが目的である。

### B. 研究方法

対象は平成15年9月から平成20年9月までの期間に国立病院機構東埼玉病院において入院加療を行ったHIV感染症合併PCP30例とした。診療録から病歴、検査結果や臨床経過を調べ解析した。死亡症例のうち剖検し得た症例については肺病変について病理学的に検討した。すべての症例は入院前にST合剤の使用経験がなく、PCPの治療導入は全例でST合剤から開始し、内服が困難か副作用のためにST合剤が継続できない場合はpentamidine 3mg/Kgの点滴治療に変更した。中等から重症の呼

吸不全を有する症例では体重換算で0.5~1mg/Kgのprednisolone (PSL)を併用した。副腎皮質ステロイド薬は病状に応じて適宜増減した。

### C. 研究結果

30例中27例は他院からの紹介であった。前医にて診断の遅れがあった症例は画像所見から間質性肺炎及び過敏性肺臓炎と診断されステロイド治療が行われた。速やかに当院へ紹介された症例では初診時にHIV抗体検査が施行されていた。胸部CT所見は必ずしもPCPの特徴を有さない症例があり、nonspecific interstitial pneumoniaやcryptogenic organizing pneumoniaなどの鑑別が困難であった。HIV感染が判明していなければ画像所見からはPCPが鑑別されない症例のあることが示された。また、PCPにおいて上昇する血清LDHやKL-6は間質性肺炎の診断根拠とされることがあり、鑑別には血清 $\beta$ -D-グルカン値の上昇が有用であった。

今回検討した症例中PCPの増悪により呼吸管理を要したのは5例であった。このうち4例が死亡し(13.3%)、死亡例においてはCMV肺炎等の日和見疾患の合併を認めた。治療中に合併したPCP以外の日和見疾患としてはCMV感染症12例、HSV感染症6例、クリプトコックス髄膜炎1例、急性リンパ性白血病(ALL)1例があった。これらの日和見疾患の発症はPSLの投与量による発症頻度の差を認めなかった。クリプトコックス髄膜炎とALL合併の各症例はPCP治療直後に発症し、これらの疾患の増悪により死亡した。この2例を加えると死亡率は20%となった。HAARTは26例にて導入し、呼吸管理を要した1例ではST合剤導入後2週後、他の症例ではPCP治療導入から一ヶ月以降に開始した。PCPに対する免疫再構築症候群は治療途中に導入した症例と導入治療終了後4週目にHAARTを開始した1例の合計2例で発症した。両症例とも中等量のPSLの併用にて改善し、HAARTを中止する必要はなかった。ST合剤の副作用は約半数に生じ、ST合剤の中止が必要となった。ST合剤の投与量やPSL投与量による副作用の発生頻度の差は認められなかった。

気管支鏡検査による気管支肺胞洗浄(Bronchoalveolar lavage: BAL)は16例に施行された。BAL液中の細胞分類では好中球が平均35%、リンパ球が平均25%と増加を認めた。好中球とリ

ンパ球の比率は症例ごとに差があり一定した傾向は認められなかった。一方、気管支鏡検査を施行し得た死亡例では、好中球70%と著明に高値であり、難治例では好中球が高い可能性が示唆された。重症化の要因を検討するためにPCP死亡例4例と残り26例の入院時検査を比較したところ、死亡例においては血清アルブミン値とPaO<sub>2</sub>が有意に低く、血清KL-6とCRPが有意に高値であった。剖検を行った3例の肺病理所見では全例において肺胞隔壁の肥厚と炎症細胞浸潤を認め、線維化をきたしていた。また、2例では治療にもかかわらず多数のニューモシスチス真菌の残存を認めた。これらの症例ではCMV感染症の所見も併せて認められた。その他、カボジ肉腫やカンジダ肺炎などの日和見疾患の合併も認められた。

### D. 考察

胸部画像所見からPCPを早期診断することは困難な場合があり、各症例の経過から検討した結果、PCPを鑑別診断の俎上に上げるためにはHIV感染を早期に調べる事が重要と思われた。確定診断に必要な気管支鏡検査においても、BALFの細胞分類からPCPを推測することはできず、PCPを疑って真菌染色やニューモシスチスPCR検査を提出しなければ診断に至らない。補助診断としては血清 $\beta$ -D-グルカンが有用であった。本研究におけるPCPによる死亡率は13.3%で、これまで報告されてきた死亡率と同程度であった。死亡例は肺病変が進行し全身の消耗が強い症例であった。剖検の肺病理所見においては重度の肺胞隔炎と線維化と共に他の日和見疾患の合併も認められたことから、標準的なPCPの治療だけでは治療は困難な病状であった。中等から重症の呼吸不全がある場合には副腎皮質ステロイドを併用するが、剖検肺に認められた肺胞隔壁の肥厚と線維化を改善させるためには、現在一般的に使用される用量よりも高用量のステロイドが必要な可能性がある。逆に、難治化のメカニズムには免疫不全のために修復機転が遅れている可能性もある。今後、肺病変の改善のために早期の免疫再構築が必要であるかどうかについての観点から各症例の経過を検討する必要がある。また、予後不良な症例は低栄養、低酸素血症、炎症所見の強さ、中高年などの要因があったことから、これらの条件を満たす症例においては慎重に治療方法を検討する必要がある。

## E. 結論

HIV感染症に合併するPCPの診断においては画像所見から本疾患を疑うことが困難な場合も多く、HIV感染の有無を早期に検索することが重要である。治療抵抗性であった難治例では有症状期間が長く全身衰弱を認めたことから、本疾患の予後を改善するためには、不可逆的な肺病変となる前に早期診断し治療を導入することが必要である。

HIV感染症に合併するPCPの治療方法は確立されているが、現在も一定の割合で重症難治化する症例に遭遇する。PCP治療時に他の日和見疾患の合併により死亡した症例も合わせると約20%が死亡する重症感染症である。従って、今後もPCP難治例の治療方法についてさらなる検討が必要である。

## 研究成果の刊行物に関する一覧表



安岡 彰

1. 安岡 彰：Q25 医療器具の消毒法について教えてください。改訂版 HIV Q&A 2006; 81-82.
2. 安岡 彰：Q44 現在の日和見感染症はどうなっていますか。改訂版 HIV Q&A 2006; 134-136.
3. 安岡 彰：Q5 HIV 感染で問題となる真菌症は、深在性真菌症 Q&A 2006; 22-24.
4. 安岡 彰：Q36 口腔・食道カンジダ症の治療法は、深在性真菌症 Q&A 2006; 112-114.
5. 安岡 彰：医療機器の消毒法。治療 2006; 88: 2985-2987.
6. 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 2006; 61: 273-278.
7. 安岡 彰：HAART 施行時の副作用の頻度とその発現時期。薬局 2006; 57: 23-28.
8. 安岡 彰：ニューモシスチス症の診断と治療。血液・腫瘍科 2006; 53: 308-313.
9. 安岡 彰：新興・再興感染症の感染制御の実例 2 エボラ出血熱。治療学 2006; 40: 169-172.
10. 安岡 彰：HIV における真菌症。Jpn. J. Med. Mycol. 2006; 47: 161-166.
11. 安岡 彰：HIV (ヒト免疫不全ウイルス)。Drug Delivery System 2006; 21: 458-459.

片野晴隆

1. Yasuhisa Abe, Daisuke Matsubara, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Satoshi Kimura, Yuki Sasao, Kiyoshi Saitoh, Takeshi Fujii, Yuko Sato, Tetsutaro Sata and Harutaka Katano: Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. Pathology International 2006; 56: 617-624.
2. Md. Zagudybbabu Dewan, Hiroshi Terunuma, Masakazu Toi, Yuetsu Tanaka, Harutaka Katano, Xuewen Deng, Hiroyuki Abe, Tadashi Nakasone, Naoki Mori, Tetsutaro Sata and Naoki Yamamoto: Potential role of natural killer cells in controlling growth and infiltration of AIDS-associated primary effusion lymphoma cells. Cancer Sci 2006; 97: 1381-1387.
3. Takayuki Kanno, Yuko Sato, Tetsutaro Sata, Harutaka Katano: Expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded K10/10.1 protein in tissues and its interaction with poly(A)-binding protein. VIROLOGY 2006; 352: 100-109.
4. Hiroshi Minoda, Norio Usui, Tetsutaro Sata, Harutaka Katano, Hiromi Serizawa and Shinya Okada: Human Herpesvirus-8 in Kaposi's Sarcoma of the Conjunctiva in a Patient with AIDS. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 7-11.
5. Y Yanagisawa, Y Sato, Y Asahi-Ozaki, E Ito, R Honma, J Imai, T Kannno, M Kano, H Akiyama, T Sata, F Shinkai-Ouchi, Y Yamakawa, S Watanabe and H Katano: Effusion and solid lymphomas have distinctive gene and protein expression profiles in an animal model of primary effusion lymphoma. J Pathol 2006; 209: 464-473.

竹内 勤

1. KHALIFA S.A.M., IMAI E., KOBAYASGU S., HAGHIGHI A., HAYAKAWA E. & TAKEUCHI T.: GROWTH-PROMOTING EFFECT ON IRON-SULFUR PROTEINS ON AXENIC CULTURES OF *ENTAMOEBIA DISPAR*. Parasite 2006; 13: 51-58.
2. 鈴木 淳、村田理恵、柳川義勢、小林正規、竹内 勤：知的障害者厚生施設における赤痢アメーバ等腸管寄生原虫の感染実態調査(2)－E. dispar の施設内感染を中心として－. Clinical Parasitology 2006; 17: 52-55.
3. Masaharu Tokoro, Kentaro Nakamoto, Amjad I. A. Hussein, Tomoko Arai: Genotyping of *Cryptosporidium* species: current status and future direction. Parasitic Zoonoses in Asian-Pacific Regions, 3-7, 2006.

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の確か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: クォンティフェロン®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.

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の確か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.



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に意識することなく、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 ( $5 \times 10^4 \text{ J/m}^2$ ) 放射線 ( $2 \times 10^4 \text{ rad}$ )	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 (エンベロープ-)	ウイルス (エンベロープ+)	特徴
高水準	グルタラル フタラル 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 ポビドンヨード 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 クワルヘキシジン 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・滅菌法は適切に適切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、テーブルなどの仕物の表面に血液・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。



## ● 要 説

## 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

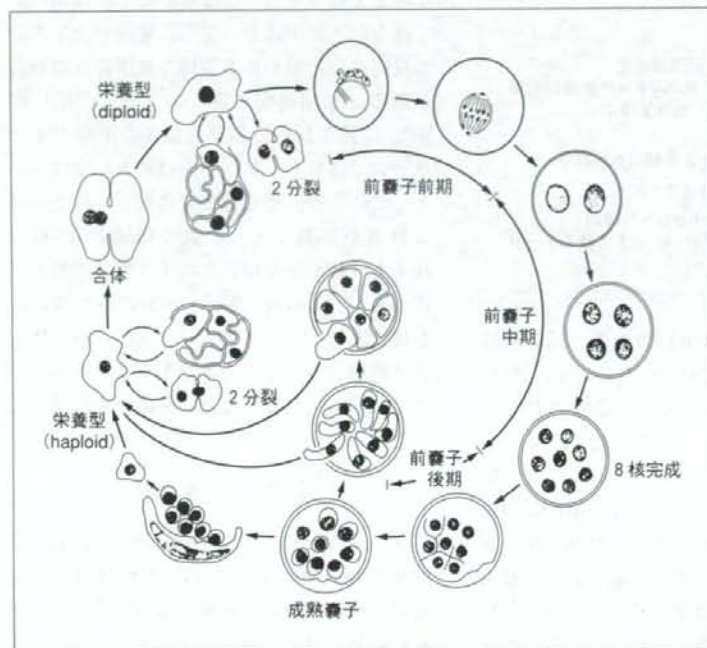
\* 富山大学医学部 感染予防医学 助教授

キーワード：*Pneumocystis jiroveci*, 真菌, 細胞性免疫不全,  $\beta$ グロブリン, 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)  $\beta$ -D-glucan (以下  $\beta$ -glucan) を保有している。

我々は血液からの  $\beta$ -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 合剤やベンタミジンが用いられてきた。新しく  $\beta$ -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  $\beta$ -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かはまだ明らかに

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用量以上を長期にわたって用いる場合で、膠原病領域での発症が多い。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 <sub>2</sub> ≤ 70mmHg または AaDO <sub>2</sub> ≥ 35mmHg	
投与方法	
第1～5日*	プレドニゾン 80mg* <sup>2</sup> 分2
第6～10日	プレドニゾン 40mg 分2
第11～21日**	プレドニゾン 20mg 分1

\*重症例では第1～3日はメチルプレドニゾンによるパルス療法も有用

\*\*体重が少ない場合は60mg → 30mg → 15mgとしても良い

\*\*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線で発見されてからは、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線所見では菌体がか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たときには、肺内では強い免疫応答が発生し、TNF $\alpha$ 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選択薬がベントミジンである）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ではほとんども常に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膵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

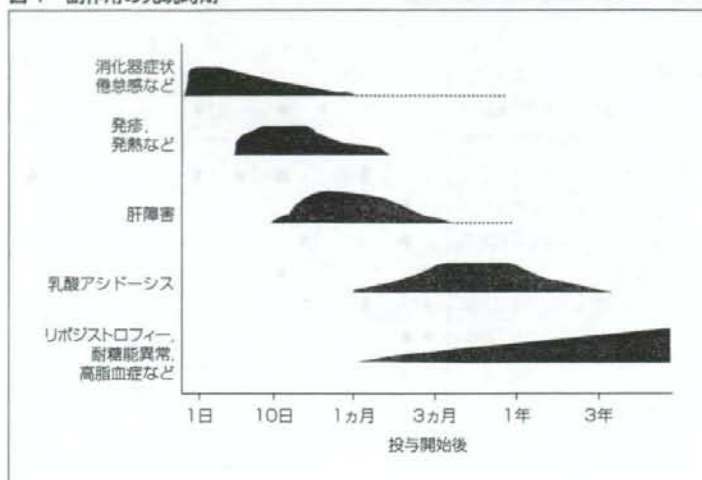
抗HIV薬では薬剤による程度の差はあれ、服用後の心窩部不快感、嘔気といった消化器症状が高率に出現する。以前われわれが行っ

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500~600mgを1日2回投与するが、1回投与量が300~400mg以上では消化器症状が出現するとされ、500mg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100~200mg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ヵ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ベラミド(ロベミン)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重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

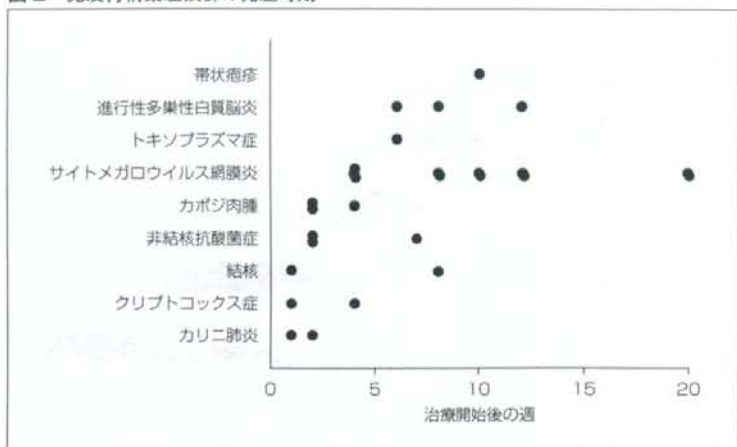
これは正確には薬剤自身の副作用ではないが、治療開始時点で高度の免疫不全に至っていた患者に HAART を開始すると、3日～6ヵ月以内に日和見感染症の出現や悪化をみることがあり、免疫再構築症候群と呼ばれている。CD4数でおおむね 100/ $\mu$ L 以下の免疫不全に陥ると、体内で病原体が少々増殖していても適切な免疫応答が生じない状態となる。HAART を開始して数日すると免疫応答が急激に回復し、病原体に対する強い免疫応答が発生し顕性な日和見感染症の病態を呈するようになる。免疫不全状態のときと比較して高度の炎症を惹起するため、病像は高度であるこ

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。本剤でみられる過敏症は進行性で重篤である。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、これはリポジトロフィーと総称されている。