

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「がんだ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い。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などが必要である。

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、うつ血性心不全
	ジダノシン	ddi	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
	ザルシタビン	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	エビビル	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	ザイアジェン	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
	エムトリシタビン	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	ビラミューン	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	ビラセプト	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は末梢神経炎や肺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週間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。



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、増殖する際には肺の肺胞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(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。このほかにリンパ系悪性腫瘍(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等量(おおむねプレドニゾロンで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

不全状態が2~4週以上持続しないと発症しない、薬剤性の汎血球減少や、短期のステロイドパルス療法のみを背景として本症が発症することは稀である。

臨床像

ニューモシスチス肺炎は発熱、乾性咳嗽、呼吸困難を特徴とする亜急性に進行する肺炎である。持続する免疫不全を背景に発熱を初発症状として発症し、数日のうちに急速に悪化する。胸部X線は数時間単位で悪化する場合もあるが、多くの症例ではそれに先立ち、原因不明の発熱が数日以上続いていることが多い。咳嗽の程度は症例ごとに異なり、ほとんど認められないことも多い。咳嗽がみられる場合は、細菌の合併感染がないかぎり喀痰はほとんどみられないのが特徴である。

画像診断

胸部X線ではびまん性すりガラス状陰影と呼ばれる微細な粒状影がみられ、しだいにこれが重なり濃厚な陰影となる(図1)。発症初期には肺門血管影の不鮮明化から始まるとされる。また、多彩な陰影がみられることでも知られている。結節影、囊胞影、線状影などが部分的にみられる頻度は高い。胸水は稀である。

CTでは肺小葉単位での濃度上昇がみられ、病変の広がりはびまん性であるが、小葉単位での

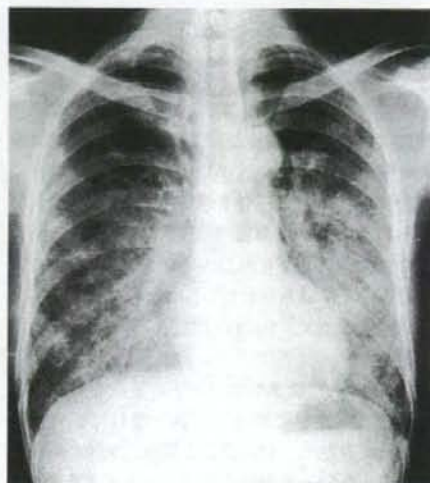


図1 ニューモシスチス肺炎の胸部X線像

濃淡がはっきりすることも特徴で、地図状分布と呼ばれる(図2)。また、胸膜直下に陰影がみられない peripheral sparingも特徴的所見である。囊胞性変化はよく認められ、これが原因で気胸や縦隔気腫が起こりやすい。

ガリウムシンチグラムでは、胸部X線で変化が認められないころから肺野全体でのびまん性取り込みが認められ、早期診断に有用である。ただ最近ではCTの普及に伴い、本症の診断のために行われることは少なくなった。

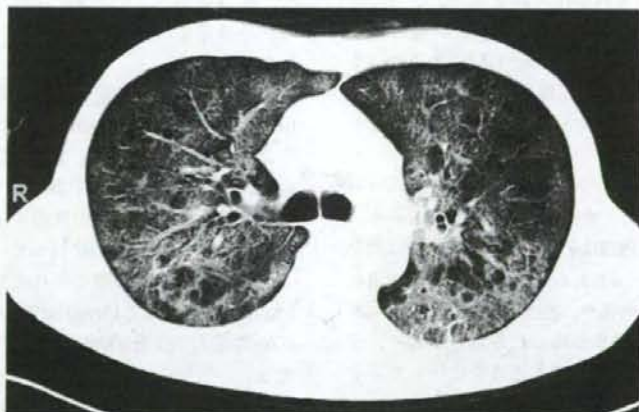


図2 ニューモシスチス肺炎の胸部CT(肺野条件)

検査成績

細菌性肺炎と比べて、炎症所見は軽度なことが多い。免疫不全も反映して末梢血白血球数の増加は10,000/ μ 前後までで、CRPも他の病原体の合併がない場合10mg/dl前後までにとどまることが多い。肺での炎症を反映してLDHの上昇がみられ、大まかな重症度の指標となる。血液ガスではPaO₂の低下とAaDO₂の開大がみられるが、PaCO₂の上昇はみられない。むしろ呼吸困難による過換気のため、PaCO₂は低下していることが多い。

*P. jirovecii*にはトロホゾイトとシストの2形態が存在するが、このうちシスト壁には1 \rightarrow 3- β -D-glucanが存在し、他の真菌と同様、血液から検出される。 β -Glucan値は症例によりさまざまで、重症度を反映しないが、数百pg/ml以上と著しい高値となることが少なくない。間質性肺炎で著しく高い β -glucan値をみた場合はニューモシスチス肺炎を強く疑うべきである。

診断確定のための検査

*P. jirovecii*は臨床検査として培養することができないので、確定診断は呼吸器由来検体を用いた塗抹検査または遺伝子検出による。

塗抹検査はBAL検体がもっともよく、ギムザ染色の変法であるDiff-Quik染色を用いれば10分ほどで検鏡が可能である(図3)。この方法ではトロホゾイトと嚢子内小体のみを染め出すため診断にはやや熟練を要する。シストを染色するGomori's Methenamine Silver (GMS)染色や、モノクローナル抗体染色、真菌の蛍光染色(ファンギフローラ[®])では、やや染色に手間がかかるが判別は容易となる。

遺伝子検査はキット試薬はないものの、いくつかの臨床検査センターがPCRを提供している。ハウスメイドのPCRはそれぞれ感度特異度は異なると思われるが、おおむね十分な診断的価値がある。PCRでは喀痰や、感度は落ちるものの咽頭拭い液でも陽性結果が得られる場合があり、侵襲的な検体採取が困難である場合は行ってみるとよい。

PCRでは臨床的にはニューモシスチス肺炎と考

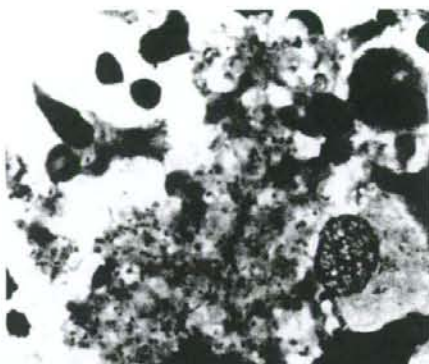


図3 肺洗浄検体のディフ・クイック染色によるトロホゾイト像

えにくい症例で陽性となる場合があることが知られている。*P. jirovecii*は細胞性免疫不全が発生してから徐々に増加するため、潜在的な*P. jirovecii*増加状態を表すのではないかとされている。このため、PCRの結果については臨床所見や前述の臨床検査値などと併せて総合的に判断する必要がある。

治療

欧米ではニューモシスチス肺炎の治療薬として数種類の薬剤が認可・使用されているが、日本において通常使用可能な薬剤はST合剤とペンタミジンの2剤である(表1)。薬剤としての有効性や副作用を勘案すると、第一選択はST合剤で、代替薬がペンタミジンという位置づけになる。治療期間は3週間が標準である。

1. ST合剤

ST合剤は1976年に発売された抗菌薬で、trimethoprimとsulfamethoxazoleの合剤であり、グラム陽性菌から陰性菌まで広い抗菌力をもつ。含まれる2剤とも葉酸の代謝経路を阻害するが、阻害部位が異なるため相乗的に作用すると考えられている。*P. jirovecii*に対しては細菌に使用するよりも高用量が必要とされており、治療量はtrimethoprimとして15mg/kgである。これは体重60kgの成人で1日900mg(錠剤で12錠相当)にあたる。

ST合剤は腸管からの吸収が良好であるため、経口摂取が可能な軽症から中等症では経口剤で

表1 ニューモシスチス肺炎の治療薬

薬 剤	投与量	投与方法	副作用	注意点
ST合剤(錠, 顆粒) 1錠(1g)中 trimethoprim 80mg sulfamethoxazole 400mg	trimethoprim で15mg/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)(バクタミン) 1アンプル中 trimethoprim 80mg sulfamethoxazole 400mg	trimethoprim で15mg/kg	1アンプルあたり 125mlのブドウ 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アンプルあ たり75ml必要
ペンタミジン(注射) (ペナナボックス) 1バイアル中300mg	3~4mg/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	溶解は蒸留水3~5 mlで行う。 点滴速度に注意
ペンタミジン(吸入) (ペナナボックス) 1バイアル中300mg	300~600mg	300mgあたり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

の治療が可能である。ST合剤の注射薬は水に難溶性であり, 1アンプルの薬剤を溶解するのに125~75mlの輸液基剤を要するため, 本剤投与に伴う輸液負荷に十分注意する必要がある。なお, ST合剤は1錠, 1g, 1アンプルがすべて同じ組成(trimethoprim 80mg, sulfamethoxazoleが400mg)であり, 投与経路にかかわらず投与量の補正を要しない。

本剤にはさまざまな副作用が知られており, 重篤なものも多い。とくにニューモシスチス肺炎治療には細菌感染症治療の数倍が使用されるため, 注意が必要である。頻度が高いものとして過敏症・薬剤性発熱や骨髄抑制(白血球減少), 低カリウム血症, 腎障害などがある。とくにHIV感染者では過敏症が起りやすく, 投与開始後5~14日頃に発熱や発疹が出現しやすい。自験例ではST合剤で治療を開始したHIV患者のニューモシスチス肺炎では, 副作用なく治療を終了できるのは5割以下であった。また, 重篤なものとしてStevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrosis; TEN)も起こることがある。これらの合併症を早期に発見して対処するために, 十分な患者の観察と, 頻回の血液検査(少なくとも週2回以上)が必要である。

2. ペンタミジン

ペンタミジン(pentamidine isetionate)もリシュマニアなど原虫治療薬として歴史のある薬剤である。P. jiroveciiに対する作用機序はよくわかっていないが, ST合剤と比べて初期効果発現が遅い印象があるのと, 副作用の頻度および重篤さから第二選択薬である。投与方法として点滴, 筋注, 吸入が可能であるが, 筋注により注射局所の無菌性壊死を起こしやすいことから, ニューモシスチス肺炎の急性期には通常点滴投与を行う。

原虫の治療量からニューモシスチス肺炎治療でも4 mg/kgが標準量とされている。しかし3 mg/kgでも同等効果とする文献もあり, 筆者らの経験でも治療効果はあまり変わらず副作用低減効果があるため, われわれは急性期治療には3 mg/kgを使用することが多い。難溶性の薬剤で, 溶解に際しては蒸留水を使用しなければならない。同じ理由から輸液基材も5%ブドウ糖液または生理食塩液を用いる必要がある。点滴速度が速いと血管炎や気分不良, ショックを起こすことがあり, 2~3時間程度かけることが望ましい。

副作用として腎不全, 脾障害(急性期は脾の崩壊による低血糖, その後不可逆的な高血糖), 電

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	
投与方法	
第1～5日 ^{*1}	プレドニゾロン80mg ^{**} 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500～1,000mgによるパルス療法も有用
^{**}体重が少ない場合は60mg→30mg→15mgとしてもよい
^{*3}中等症例ではより短期間で中止してもよい

解質異常、味覚異常や味覚消失、薬剤性肺臓炎などが知られている。投与開始後1週間頃から出現しやすく、注意深い観察と定期的な生化学検査が必要である。

ベンタミジンは吸入投与も可能である。病変への効果的な移行を考えると治療としてはごく軽症例やST合剤による治療改善例で副作用のため継続困難な場合に限られる。むしろ後述の予防投与として用いられることが多い。吸入では気管支への刺激が強く、咳嗽や喘息誘発、気管支けいれんなどが起こることがある。本剤の吸入前に吸入用β刺激剤の吸入を行っておくとうい場合がある。

3. 副腎皮質ステロイドホルモン

中等症以上のニューモシスチス肺炎治療に必須なのが副腎皮質ステロイドホルモン投与である。ニューモシスチス肺炎では治療までは大量の菌体が肺胞内に充満しており、これに対して免疫応答が軽微なまま推移している。ところが治療により菌体破壊が起こると急激な炎症反応により肺障害が生じ、これが肺機能予後の悪化につながっている。治療開始時に起こる過度の炎症を回避し、肺機能の保護のためにステロイドが使用されるようになってから、ニューモシスチス肺炎の予後は劇的に改善した。この使用目的をよく理解することはニューモシスチス肺炎に対するステロイドの使用に際して重要である。すなわち、呼吸不全や肺の線維化が進行してからステロイドを使用するのではなく、治療薬投与に伴って発生するであろう炎症を未然に防ぐのが目的である。したがって、中等症以上(表2)以上のニューモシスチス肺炎では、治療

薬開始と同時に、あるいは48時間以内に十分なステロイドを開始する必要がある。治療開始時にステロイドを投与せず、肺の線維化が進行してからのステロイド投与の有効性は明らかではないとされている。

ニューモシスチス肺炎にとってステロイドは両刃の剣で、治療の成否を左右するものである。治療薬投与がないままのステロイドは一時的に呼吸不全が改善したようにみえるが肺内の菌体は急速に増え、予後はきわめて悪い。逆に後手に回ったステロイド開始や長期間にわたるステロイド投与はニューモシスチス肺炎発症の基礎にある免疫不全を増長させ、ニューモシスチス肺炎以外の感染症の合併・悪化のリスクとなる。ニューモシスチス肺炎治療開始時に十分量のステロイドを投与し、その後はすみやかに減量できるか否かがニューモシスチス肺炎治療の成否を握っている。

4. 合併症

ニューモシスチス肺炎の合併症としては気胸がもっとも重要である。とくに両側気胸は致命的である。呼吸不全で人工換気を要する場合はファイティングの防止や気道内圧が高くなるような設定が求められる。

また、背景に免疫不全があるため、他の感染合併も多い。HIV感染症ではCMV感染症(網膜炎、肺炎)、播種性非結核抗酸菌症、カンジダ症、クリプトコックス症などに注意が必要である。

治療薬に重篤な副作用が多いことは前述した。

5. ニューモシスチス肺炎治療の実際

ニューモシスチス肺炎と診断したら、すみやかにST合剤とステロイドを開始する。ST合剤は高用量の酸素や人工呼吸を要する例でないかぎり経口投与でよい。ステロイドは治療開始時は十分量が必要で体重に応じプレドニゾロンで60～80mg/日で開始する。人工換気を考慮するほど呼吸不全が強い場合はメチルプレドニゾロン500～1,000mgのパルス療法が適応である。十分な酸素化が必要であるが、気胸のリスクがあり、人工換気は慎重でありたい。咳嗽が強い場合は気胸が発生しやすいため、麻薬性鎮咳薬で十分鎮咳をはかる。

治療開始後5～7日経過し、発熱の沈静化と呼

吸状態が安定したら、ステロイドの減量を開始する。このころから薬剤の副作用が発生しやすく、血液像や生化学検査を週2~3回は施行する。発熱や発疹がみられたらST合剤による過敏症を第一に疑い、薬剤変更を考慮する。

10~14日後からはさらにステロイドを半減させる。状態の安定化が減量の指標となる。胸部X線の改善は遅れることが多いので、陰影の残存をもってステロイドの減量を遅らせるべきではない。

治療は21日間を原則とする。それ以上の治療延長の効果はエビデンスがないが、人工換気を要するような重症例では1週間程度までの延長は考慮しうる。

発症予防

ニューモシスチス肺炎は重篤な肺炎で死亡率が15~20%にも上るため、リスクが高い状態では発症予防が推奨される。表3に示したが、標準はST合剤1錠を連日服用、または2錠を週3回服用する方法である。CD4数が $200/\mu\text{l}$ のHIV感

表3 ニューモシスチス肺炎の予防投薬

ST合剤	2錠	連日または週3回
ST合剤	1錠	連日
Dapsone(レクチゾール®)	100mg	連日
ペンタミジン吸入	300mg	月1~2回

HIV感染者では末梢血CD4陽性リンパ球 $<200/\mu\text{l}$ で開始

染者、ステロイドホルモン中等量以上を1か月を超えて投与する場合、インフリキシマブなど細胞性免疫不全を惹起する薬剤の長期投与時は予防を考慮する。

ST合剤が使用できない場合はペンタミジンの吸入を2週~1か月ごとに行う。

おわりに

ニューモシスチス肺炎の治療は適切な診断と、ステロイドホルモンの使用方法が鍵となる。HIV感染症の蔓延とともに思いがけず本症をみる機会も増加しており、びまん性の淡い陰影の肺炎像をみた場合は常に本症を鑑別に入れることが必要である。

* * *

新興・再興感染症の感染制御の実際 2

エボラ出血熱

安岡 彰

やすおか あきら：富山大学医学部感染予防医学・感染症治療部

● エボラ出血熱とは

エボラ出血熱は新感染症法で第一類に分類される重症感染症である。これまでにアフリカのザイールやコンゴ、ウガンダの地方で集団発生し、高い死亡率を示している。感染源はまだ明らかではないがヒトでの保菌は考えにくく、何らかの動物からの感染（人獣共通感染症）が疑われている。これまでのアフリカでの感染では感染者の50～88%が死亡している。

潜伏期は2日～3週間とされ、高熱と倦怠感、筋肉痛などで発症し、次に嘔気・嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状が出現し急速に衰弱する。その後皮下出血や下血、血尿、結膜出血などの出血症状を呈し、DIC（播種性血管内凝固症候群）状態で死の転帰をとるとされている。

エボラウイルスに有効な治療薬はまだ知られていない。本症患者に対しては下痢による脱水に対する輸液と電解質補正、出血・DICに対する治療が主体となると考えられる。

これまで日本での発生例はないが、交通手段の発達によりアフリカの地方からも数日のうちに日本国内に入ることができるようになってきたことから、エボラ出血熱とその近縁出血熱ウイルス感染症が日本国内で発生する事態が警戒されている。

病原体は陰性ストランドのRNAウイルスで、細長い構造をしており、ウイルスとしては大きなサイズ（970 nm）である。ウイルスは脂

質2重膜であるエンベロープをもっており、これは消毒薬などに感受性が高いことを意味する。

● ウイルスの感染経路と消毒

エボラウイルスは非常に病原性の高いウイルスであり、アフリカでも日常的に感染伝播が起こっているわけではない。不明の感染源から発端者が感染すると、その同居者、接触者、診療した医療従事者に感染しアウトブレイクとなる。これまでの発生例では症状・所見や死亡率などに大きな違いがみられており、1976年のザイールのものでは出血症状が前景にみられ、死亡率は88%にも達した。2000年にウガンダで発生し、日本からも医療支援を行ったアウトブレイクでは、嘔吐や下痢が主症状で出血症状は初期にはみられず、死亡率は53%であったことが報告されている。

エボラウイルスの感染ルートは正確には明らかにされていないが、これまでのアウトブレイクでの終息に用いられた対策が有効であることから、接触感染が主であると推測されている。

エボラウイルスは患者の血液や体液、尿、便、吐物などに含まれていると考えられ、これらと皮膚損傷部位や粘膜との接触、針刺しなどによる曝露が原因となると考えられている。

エボラウイルスはエンベロープをもつために各種の消毒薬に感受性があり、低水準消毒薬や

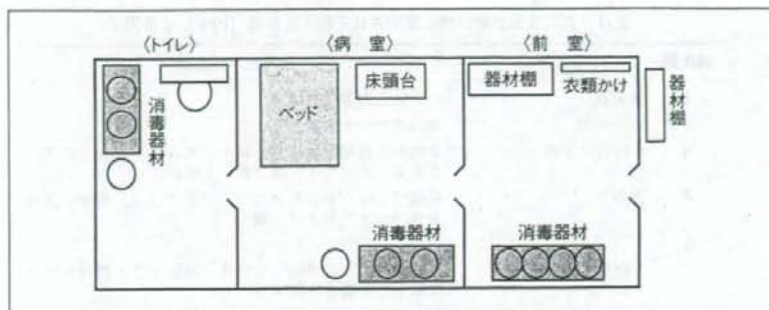


図1 エボラ出血熱患者診療用の病室の1例(個室)

十分な濃度の界面活性剤(台所用洗剤など)でも消毒が可能と考えられている。アフリカでのアウトブレイク時には消毒の確実性やコストが安いことから、中～高水準消毒薬に分類される次亜塩素酸ナトリウム(ミルトン[®]、ビューラックス[®]など。また台所・洗濯用の塩素系漂白剤のブリーチ[®]なども同成分である)が感染対策に用いられた。器材や個人防御具(personal protective equipment: PPE)の消毒には0.05%[原液(5~6%)の約100倍希釈]、吐物や体液などの消毒には0.5%濃度が用いられた。日本での感染対策を考える場合は、頻用されているアルコールも有効であり、用いることができる。また、現在の手指消毒の中心であるアルコール含有速乾式手指消毒剤も有効である。

● エボラ出血熱に対する感染対策

エボラウイルスの感染ルートは接触感染+血液媒介感染と考えられるため、標準予防策の遵守に加えて、接触感染対策を行えば感染を阻止できると考えられる。しかし疾患が重篤で死亡率が高いうえに治療法もなく、また医療従事者での高い発症が知られているため、感染防御では安全マージンを大きくとった方法が推奨されている。

感染対策マニュアルとしてはWHOと米国CDCが協同で作成した「アフリカの医療施設におけるウイルス出血熱の感染制御」マニュアル(1998)があり、これを元に解説する。本マニュアルはタイトルにあるとおり、医療資源が乏し

くコストを考慮する必要があるアフリカでの感染対策を述べたものである。

1 患者の隔離

ウイルス出血熱が疑われた患者は隔離病室に隔離し、他人との接触を制限する。すなわち、訓練を受けた医療従事者以外の入室を原則禁止し、やむを得ず家族などが面会や世話をを行う場合は、感染防御についてトレーニングを受けてからとする。

病室はPPEを脱着するための前室をもち、その奥に病室、さらに奥にトイレを有するものとする(図1)。病室は消毒薬の次亜塩素酸ナトリウムを多用するため換気をよくするが、空気・飛沫感染の可能性が完全には否定できないため、室内循環式のエアコンは禁止されている。個室が望ましいが、多数の患者が発生した場合は集団隔離となる。陰圧室であることはとくに規定されていない。

2 診療用具とPPE

病室内で用いられる診療用具は専用とし、隔離領域外に持ち出さないことを原則とする。患者個人専用とすることが望ましいが、患者間で共用する場合は、消毒を行ってからとする。

医療従事者らのPPEは、体表部が露出しないよう、ヘッドキャップから長靴またはシューズカバーまでを装着する。手袋は2重に着用することが推奨されている(表1)。

PPE使用では、診療後の脱着にもっとも注意を払う必要がある。PPEの最表面と手袋はウイルスが付着しているとみなし、これが前室の環

表 1 エボラ出血熱診療に使用される個人防具 (PPE) と着用順

着用順	器材	使用法・注意点
1	手術衣	いちばん内側に着用
2	ゴム長靴	普通の靴のまま履く
3	1 枚目の手袋	手術衣が長袖の場合、手袋をいちばん下 (カフの下) とする。手首を十分覆う長いものがよい
4	ガウン	長袖で、後ろで合わせるタイプのガウン、長靴の上端をカバーする長さが必要
5	プラスチックエプロン	
6	2 枚目の手袋	ガウンのカフの外側につける。掃除やごみ処理の場合は厚手の手袋を使用する
7	マスク	ひもの一方は後頭部、他方は頭頂部にかける N95 マスクがよいが、なければ外科マスクでもよい
8	ヘッドカバー	髪はみ出さないようにする
9	アイカバー (ゴーグル)	汗や呼吸で曇らない工夫が必要

表 2 退出時の手順

場所	手順	説明
病室	外側手袋の消毒	1) 手袋をつけたまま、水と石鹸で手洗い 2) 0.05% 次亜塩素酸ナトリウム液に両手を 1 分浸漬
	エプロンの消毒	0.05% 次亜塩素酸ナトリウムを噴霧または清拭
	長靴の消毒	0.05% 次亜塩素酸ナトリウムを ・噴霧 or ・もう一人のスタッフにコップなどでかけてもらう or ・液をためた浅いコンテナに入り、濡らした布で拭く
	外側手袋を脱着	手元のところを引っ張り裏返しなげはらず
前室	エプロンとガウンの脱衣	ガウンは外側を丸め込み内側が外になるように脱ぐ
	内側手袋の消毒	1) 0.05% 次亜塩素酸ナトリウム液に両手を 1 分浸漬 2) 水と石鹸で手洗い 3) 使い捨てタオルで拭いて乾かす
	アイカバーをはずす	手袋が皮膚に触れないように
	ヘッドキャップをはずす	
	マスクをはずす	
	長靴を脱ぐ	1) 0.05% 次亜塩素酸ナトリウムを浸した布の上に立つ 2) 手を触れないように脱ぐ (長靴脱着補助器具があると便利)
	内側手袋を脱着	1) 最初に外す手袋は手元のところを外側から引っ張り、内側が外となるようにはずす 2) 素手となった手を他方の手袋の内側に滑り込ませ、内側が外となるようにはずす
手術衣を脱ぐ		
通常の衣類をつける	* シャワーがあれば着衣の前に浴びる	

* この方法は長靴、マスク、アイカバー、エプロンをそのまま、ガウンとヘッドキャップを消毒洗浄後に再利用することを前提としているため、手順が複雑である。日本での脱衣方法は 2005 年に WHO が発表した鳥インフルエンザ対策の脱衣法が参考になる。

境や医療従事者の皮膚・粘膜に触れないよう外側にあるものから封じ込めるように折りたたみ脱衣する(表2)。長靴とN95マスクは再使用を前提としているため、医療従事者個人専用とし、脱着時には手袋を消毒した後にN95マスクに触れ、長靴は0.05%次亜塩素酸ナトリウムで消毒した後、手を触れないよう脱ぐことが指示されている。

3 器具や環境の消毒

病室内で使用した器具を再使用する場合はオートクレーブなどで滅菌するか、0.05%次亜塩素酸ナトリウムまたは消毒用アルコールに浸漬または十分清拭を行って使用する。

病室のよく触れる環境は0.05%次亜塩素酸ナトリウムで清拭する。排泄物や血液などが付着した場合は0.5%次亜塩素酸ナトリウムを十分振りかけ、飛散しないようガーゼなどで取り除く。

患者に触れた後の手袋をした手は、ペイソンにためた0.05%次亜塩素酸ナトリウムで消毒してから他の患者の診療などに当たる。

このように診療環境では消毒薬を大量に使用するので、それぞれの特徴(次亜塩素酸ナトリウムは金属腐食性や塩素ガスの発生、アルコールでは大量使用で発火の可能性)に配慮し、病室換気を保つ必要がある。

4 針刺し防止

患者に使用した針での針刺し事故が生じないように、リキャップの禁止や、鋭利物用の廃棄容器を確実に使用する。

● 日本での対応

これまでに日本ではエボラ出血熱の発生はなく、第一類感染症に含まれる出血熱としてもラッサ熱が1例みられたのみである。この症例はアフリカ帰国例の単独発生であったため当初診断がつかず、一般病棟個室で通常の診療体制のなかで診療されていたが、院内感染は生じなかった。安易な類推は危険ではあるが、日本で

の院内感染対策の現状は当時のアフリカより数段安全であると思われる。

前項で解説したアフリカにおける感染対策は日本における対策でも基本とすべきであるが、このような重篤な感染症に対する感染対策として、日本においては多少のコストは容認されるものと思われる。変更点としては大規模アウトブレイクでない限り陰圧個室の使用、医療器具の専用化と使用後の廃棄、再使用の長靴は用いず大型の使い捨てシューカバーを使用する、PPE(N95マスクを含む)はすべて1回ごとのディスポーザブルとする、消毒薬としては次亜塩素酸ナトリウムとともにアルコールやアルコール含有速乾式手指消毒剤の活用、などを考えることができると思われる。

● 輸入感染症への心構え

エボラ出血熱は少数の発端者から濃厚接触者や医療従事者へのアウトブレイクで発生する。日本への侵入も1~数名の患者がアフリカより帰国して発症し同居者や入院した病院での院内感染としての発生が予想される。日本への持ち込み発端者は発熱や下痢・嘔吐、衰弱といった非特異的の症状がまずみられるため、初診時点から出血熱を疑うことは必ずしも容易ではない。海外帰国者が発熱や下痢などで受診した場合、風邪や感染性胃腸炎として対処するような安易な(不配慮な)対応が行われているきらいがある。海外帰国者の帰国後1ヵ月以内の発熱や消化器症状に対しては、輸入感染症の可能性を常に念頭に置いて診療に当たり、厳密な標準予防策と、体液や下痢便や吐物の処置時には接触感染対策をとる習慣をつけることが、エボラ出血熱などの重篤な輸入感染症の院内アウトブレイクを未然に防ぐ要点である。

参考ウェブサイト

<http://www.who.int/csr/disease/ebola/en>

HIVにおける真菌症

安 岡 彰

富山大学医学部 感染予防医学

要 旨

HIV 合併真菌症について、1) エイズ動向委員会による平成16年エイズ発生動向、2) 厚生労働科学研究エイズ対策事業による日和見感染症の動向調査、3) HIV 合併アスペルギルス症の自験例17例の解析を行った。AIDS 症例は年々増加傾向にあり、真菌症はニューモシスチス肺炎35.7%、カンジダ症19.1%、クリプトコックス症2.4%の頻度で認められた。カンジダ症は日本人に、クリプトコックス症は外国籍患者に多く、2例認められたヒストプラズマ症はいずれも外国籍患者であった。死亡率ではクリプトコックス症が32.7%と高く、予後不良であった。

17例のアスペルギルス症の解析では、肺アスペルギルス症が13例、脳病変2例、副鼻腔および胃に病変がみられたものが各1例であった。アスペルギルス症のリスク因子として HIV 感染者に特徴的であったのは CD4 細胞数が $10/\mu\text{l}$ 以下という点であった。剖検診断の比率が高く、治療成績も不良であったが、ポリコナゾールによる治療例1例で改善が認められていた。

Key words: HIV 感染症 (HIV infection), カンジダ症 (candidiasis), クリプトコックス症 (cryptococcosis), アスペルギルス症 (aspergillosis), 抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy), 免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome)

はじめに

HIV 感染症は日本においては新規 HIV 感染者数、新規 AIDS 発生者数とも毎年増加の一途にある。とくに AIDS 患者の発生数が年々増加している先進国はほかになく、憂慮する事態となっている。HIV 感染症は強力な抗 HIV 療法 (highly active anti-retroviral therapy; HAART) によって免疫不全の進行を阻止または回復することが可能となっており、適切な治療が行われている患者においては日和見感染症は見られなくなっている。しかし、日和見感染症を発症してはじめて発見されるエイズ患者、いわゆる“いきなりエイズ”が増加していることから、HIV にみられる真菌症を診療する機会も増加しているのが現状である。

今回、日本における HIV にみられる真菌症の実態を明らかにするために、1) エイズ動向委員会による平成16年エイズ発生動向から真菌症の解析¹⁾、2) 厚生労働科学研究エイズ対策事業による日和見感染症の動向調査からの真菌症の解析²⁾、3) 筆者がこれまでに経験した17例の HIV 合併アスペルギルス症の解析を行った。

平成16年エイズ発生動向による真菌症

後天性免疫不全症候群 (acquired immuno-deficiency syndrome; AIDS) および HIV 感染症 (AIDS の無症候性

感染状態と位置づけられる) は新感染症法の5類感染症で全数報告に指定されている。HIV/AIDS 診断から7日以内に報告が義務づけられているため、日和見感染症に関しては診断確定前の暫定病名である可能性があるが、AIDS 初発患者の数はほぼ網羅されていることになる。

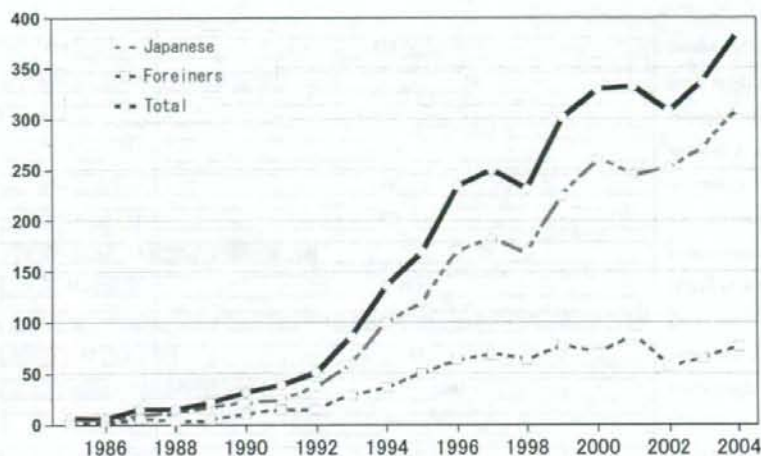
Fig. 1 は年別、国籍別の AIDS 患者の新規報告数の推移であるが、年々増加の一途にあり、その主体は日本人である。Fig. 2 にエイズ発生時の指標疾患の頻度を示したが、真菌症としてはニューモシスチス肺炎35.7% 1,517例、カンジダ症19.1% 813例、クリプトコックス症2.4% 102例が認められた。このほかの指標疾患である真菌症は、ヒストプラズマ症が2例報告されているが、コクシジオイデス症は報告がない。Fig. 3 に各指標疾患別に国籍別患者頻度を示した。平均の頻度 (日本人が77.0%) と比較して、カンジダ症は日本人の頻度が高く、一方クリプトコックス症は外国籍患者の頻度が高かった。ヒストプラズマ症は外国籍患者2例が報告されていた。

厚生労働省研究班による日和見感染症の動向調査

本調査は1995年頃からの日和見感染症の動向を HIV 診療拠点病院 (2004年で370病院) の診療担当者に毎年アンケート用紙により調査を行ったものである。回答率は60~70% (2003-2004年、病院数を基準) であった。任意のアンケート回答であるため全数の調査ではないが、毎年診断確定後の調査であり疾患の頻度としては

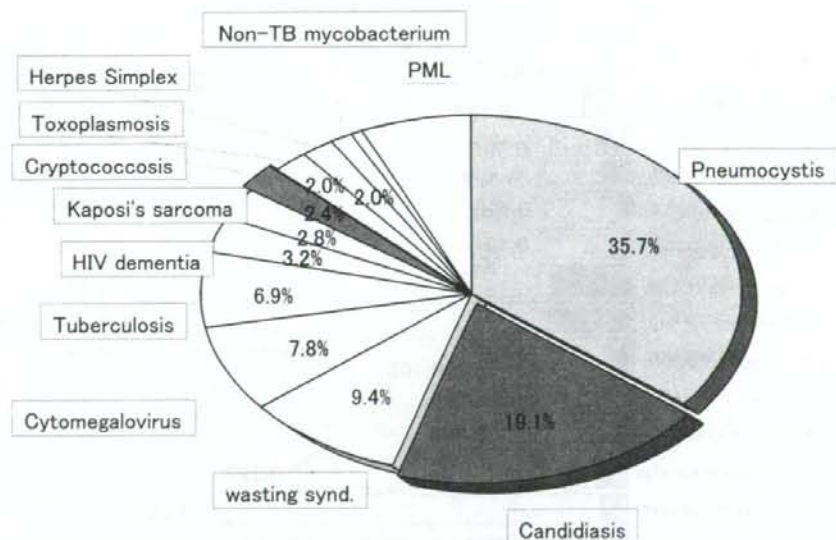
別刷請求先: 安岡 彰

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630
富山大学医学部 感染予防医学



From "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 1. Annual reported number of new AIDS cases in Japan.



Adapted from "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 2. The ratio of AIDS-related OIs in Japan.

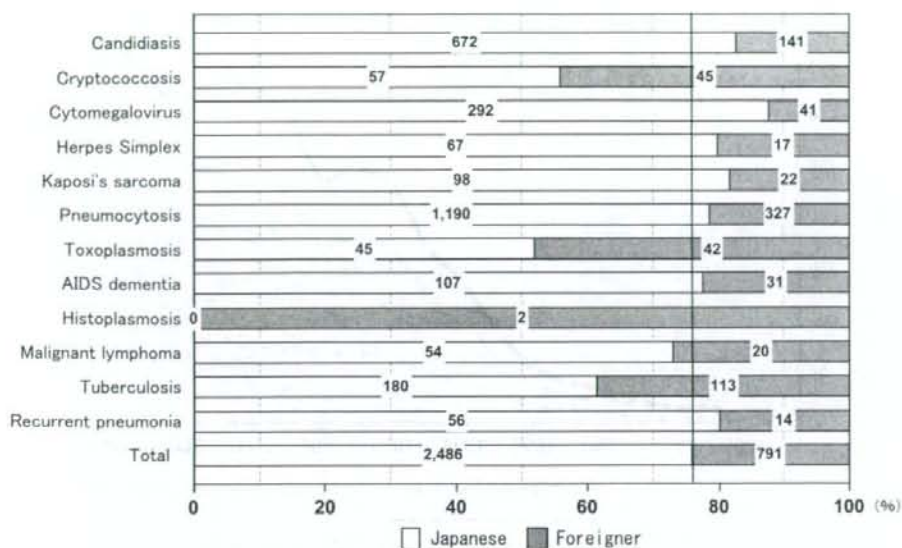
より正確なデータであると考えられた。

疾患の報告数は次第に増加傾向にあり、2004年分では418エピソードに達した。患者背景では1997年以降 HIV 診断と同時にあるいは3ヶ月以内の患者が75~80%を占めていた。また抗 HIV 療法を受けていない患者の割合が増加しており、2004年では未治療例85.6%、治療中断例が3.4%と、合わせて89.0%を占めた。さらに治療を行っている例(全体の11.0%)のうち、治療期間が6ヶ月未満が治療中発症の37.0%を占め、抗 HIV 療法に

よって日和見感染症の増悪を見る免疫再構築症候群が大きく関与している可能性が示唆された。

指標疾患の頻度のうち、真菌症はニューモシスチス肺炎が第1位の頻度で32.3%、カンジダ症が第3位で13.8%、クリプトコックス症が第7位で2.8%であった。

真菌症が総報告数の中に占める割合(毎年報告のなかに該当疾患が占める割合)の推移を Fig. 4 に示した。ニューモシスチス肺炎が増加傾向にあるが、カンジダ症、クリプトコックス症は大きな変化がみられなかつ



Adapted from "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 3. Japanese/Foreigner ratio of patients in each OI.

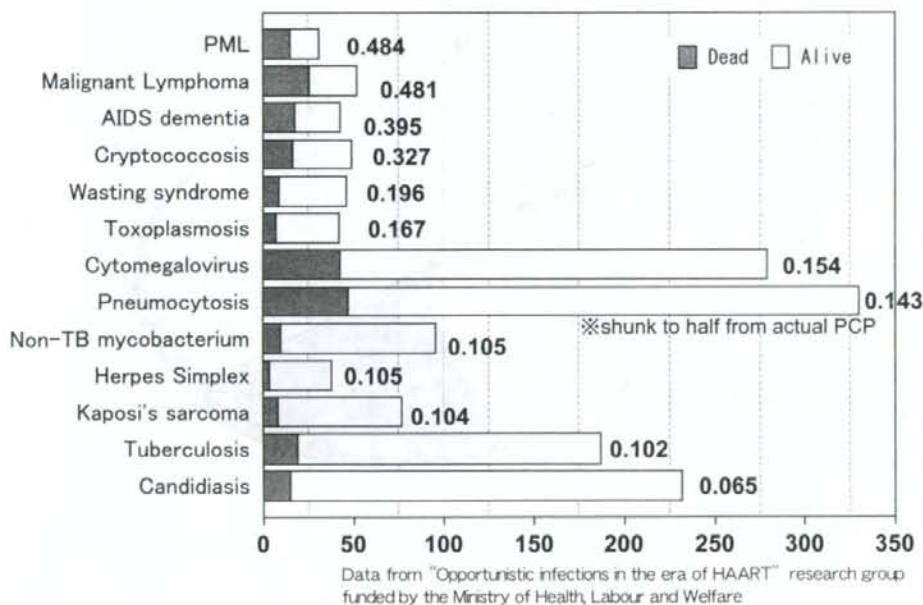


Fig. 4. Percentage of death with AIDS-related OIs.

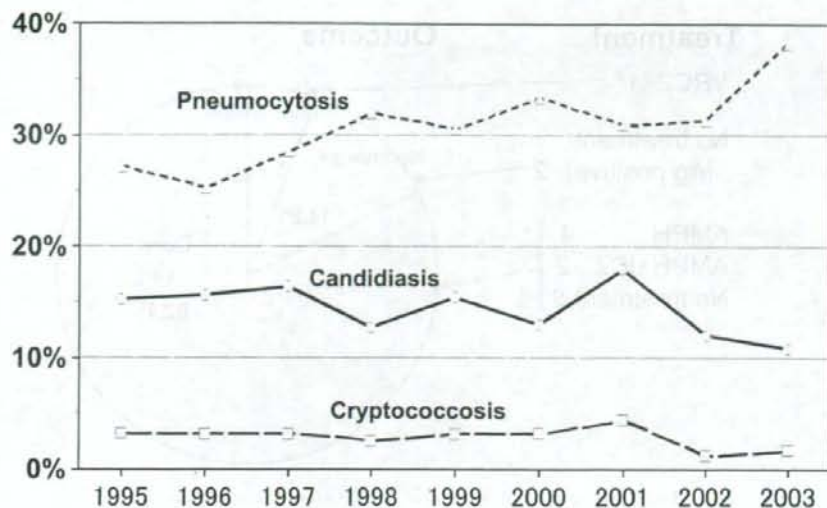
た。なお、発生数の実数としてはいずれの疾患も増加傾向を示していた。

疾患別の死亡率を Fig. 5 に示した。クリプトコックス症が 32.7% と高く、ニューモシスチス肺炎が 14.3%、カンジダ症が 6.5% であった。

HIV 感染者にみられたアスペルギルス症

筆者が集計し得たアスペルギルス症は 17 例であっ

た。病変は肺アスペルギルス症が 13 例（侵襲性肺アスペルギルス症 11 例、慢性壊死性肺アスペルギルス症 2 例）、脳病変 2 例、副鼻腔および胃に病変がみられたものが各 1 例であった。また、肺陰影が認められ血清抗原陽性により臨床的にアスペルギルス症と診断したが、病原体が証明されなかった 2 例も集計に含めた。発症のリスクとしては Fig. 6 のように、非 HIV 症例で指摘されている発症リスクに加えて、CD4 ≤ 10 / μl も大きな因子の



Data from "Opportunistic infections in the era of HAART" research group funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Fig. 5. Relative frequency of AIDS-related mycosis in Japan.

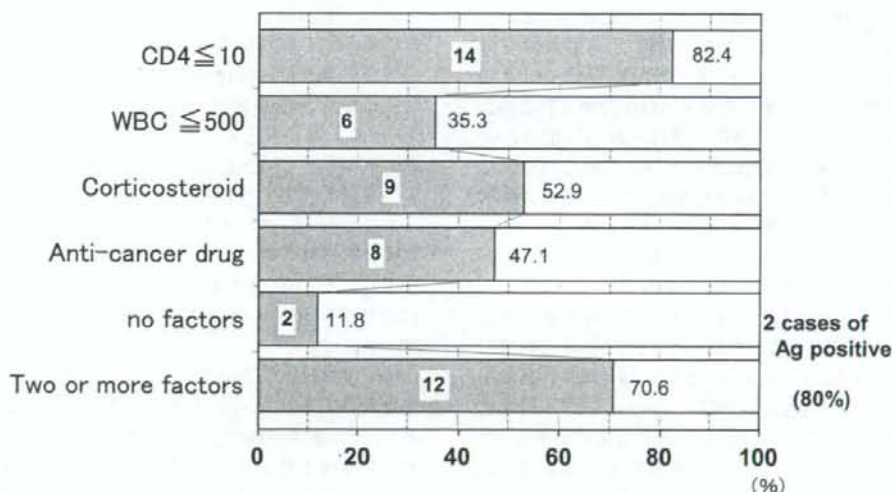


Fig. 6. Risk factors of AIDS-related aspergillosis.

一つであった。また複数の要因が重なっている例が70.6%であったが、抗原陽性のみが診断根拠であった2例を除くと重複要因が認められたものは80.0%にまで達した。診断方法は10例が剖検時診断で、生前に菌体が証明されたのは5例のみであり、本症の生前診断が難しいことが改めて示された。治療と転帰をFig. 7に示したが、抗原陽性の2例を除くと生存はポリコナゾールによる治療例が1例のみで、治療にかかわらず大部分が死亡転帰であった。

考 察

HIV感染症の様相はこの10年ほどで大きく様変わり

し、有効なHAART療法により免疫不全の進行を食い止めることができ、日和見感染症は発症しにくくなってきた。しかし日本においては、HIV感染者のみならず、AIDS発症者、すなわち何らかの日和見感染症を発症した患者も増加の一途にあることが今回提示したデータでも明らかである。日和見感染症を発症する患者の背景をみると、その多くがHIVと診断されたのが日和見感染症とほぼ同時で、HAARTを受けていない患者が大部分を占めた。これはこれまでHIVに感染していることを気づかずに免疫不全が進行し日和見感染症を発症して医療機関を受診しHIV感染症と診断される、いわゆる“いきなりエイズ”患者で日和見感染症がみられていること

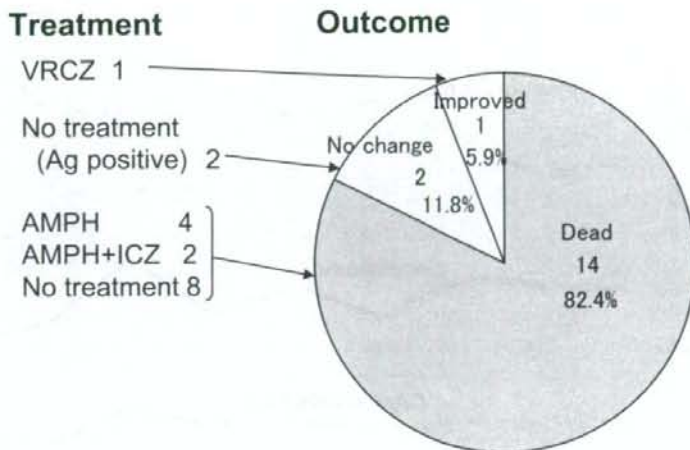


Fig. 7. Treatment and outcome of the AIDS-related aspergillosis.

を示している。HAART 以前の日和見感染症は同一患者で繰り返し発症するものであり、多くの場合は HIV 感染症が背景にあることはすでに明らかとなっており、治療を行うのは HIV 診療に慣れている医療施設が多かった。ところが“いきなりエイズ”患者はあらゆる医療施設で診療されることになり、また HIV 感染症という背景因子が判明しないままに診断・治療が開始される場合が多く、必ずしも最善の治療とはならない可能性がある。すなわち、日和見感染症としてみた場合は以前よりも治療成功率は低下している可能性がある。発症の背景が明らかでない真菌症をみた場合には常に鑑別の一つとして HIV 感染症を念頭に置き、検査の項目として HIV 抗体検査をルチンに入れるべきであろう。

HIV 感染症に見られる真菌症として最も重要な疾患はニューモシスチス肺炎であった。動向委員会報告で 35.7%、研究班集計でも 32.3% と最も高頻度で、びまん性スリガラス陰影を見た場合はニューモシスチス肺炎を考慮し、HIV 感染症の可能性を想起する必要がある。また真菌症の血清診断として広く使われている β -glucan が非常に高くなることも知られており³⁾、びまん性の肺陰影に加え β -glucan 高値の場合、真っ先に本症を考慮すべきである。

次に多い疾患としてはカンジダ症であった。今回の集計対象となった疾患は食道カンジダ症であり、日和見感染症第 2～3 位の疾患頻度を占めていた。今回のデータには含まれないが、口腔カンジダ症は食道カンジダ症の 3 倍程度の頻度があり、HIV 発見疾患や、免疫不全初期のマーカーとしても重要である。女性では膣カンジダ症も多いとされる⁴⁾。HIV 感染症ではカテーテル関連カンジダ血症の発生率も高いことが報告されている⁵⁾。

カンジダ症はアゾール系抗真菌薬で容易にコントロールが可能であるが、長期にわたって反復使用されるとアゾール耐性菌が出現することが知られている⁶⁾。HAART 以前では大きな問題であったが、最近では免疫不全が年

余にわたって持続する頻度が減少したことと、キャンディン系など異なる系統の薬剤の登場によりコントロールが可能となってきている。

クリプトコックス症は頻度はさほど高くないものの、死亡率が高く難治性であった。この一因として、HIV のクリプトコックス症は多くが髄膜炎であり、非 AIDS 例での肺病変主体の病態と大きく異なることがあげられる。さらに髄膜炎としても非典型的で、明らかな髄膜刺激症状を呈さず意識障害や全身状態の悪化として来院する場合が少なくない⁷⁾。このような診断の遅れが予後不良につながっていると考えられる。クリプトコックス症では抗原検査が有力な診断根拠となるため、免疫不全が進行した HIV 感染者で感染症の検査や状態悪化時にはクリプトコックス抗原検査はルチン検査として行う必要がある。

HIV に見られる真菌症として、統計に上がりにくい重要な疾患としてアスペルギルス症があげられる⁸⁾。今回筆者が経験した 17 例についてまとめたが、きわめて予後不良であった。特に白血球減少や副腎ステロイドホルモンの使用は HIV 感染者でも高頻度に見られる背景である。これに CD4 数が $10/\mu\text{l}$ 未満という要素がアスペルギルス症発症に関与していることが明らかとなった。慢性細胞性免疫不全である HIV 感染症ではこれらの要素が容易には改善しないことが、アスペルギルス症の予後不良の要因の一つと考えられた。最近ポリコナゾールによる治療が奏功した一例があり、新しい薬剤やこれらの併用投与が今後予後の改善に寄与することが期待される。

このほか HIV に見られる真菌症としてはヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ペニシリウムマルネフェイなどがあるが、報告はまだ少数にとどまっている。しかし、外国人患者も一定割合を維持しており、このような患者では日本に通常見られない真菌症についても考慮する必要がある。

最近の HIV にみられる日和見感染症では、一旦沈静化したり顕性化していなかった日和見感染症が、抗 HIV 療法 (HAART) を開始した後に再燃したり顕性化することが少なからず起こることが話題となっている⁹⁾。これは HAART により免疫不全が改善すると、残存していたり潜在している病原体やその抗原に対する免疫応答が急激に起こるためと説明され、免疫再構築 (炎症) 症候群 immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) と呼ばれている。IRIS は結核や非結核抗酸菌症など肉芽腫を形成する疾患で頻度が高く、真菌症ではクリプトコックス症で起こりやすいことが知られている。特にクリプトコックス症は髄膜炎であり、IRIS が起こると意識障害や神経障害を来す可能性があることから、本症についての十分な理解が求められている。

まとめ

日本では、HIV に伴う日和見感染症は増加してきており、広く臨床医が経験する時代となってきた。特にアスペルギルス症や免疫再構築症候群としてのクリプトコックス症について、今後さらなる知見が求められている。

文 献

- 1) エイズ動向委員会. 平成16年エイズ発生動向年報. http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/04nenpo/nenpo_menu.htm

- 2) 安岡 彰, 鳴河宗聡, 源河いくみ, 菊池 嘉, 岡 慎一, 木村 哲: HIV 日和見合併症の動向 - 全国拠点病院アンケート調査 - 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART 時代の日和見合併症に関する研究平成17年度報告書. pp.12-29, 2006.
- 3) Yasuoka A, Oka S, Tachikawa N, Kimura S, Shimada K: (1-3) β -D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Diagn Lab Immunol 3: 197-199, 1996.
- 4) Reef SE, Mayer KH: Opportunistic candidal infections in patients infected with human immunodeficiency virus: prevention issues and priorities. Clin Infect Dis 21 (Suppl 1): S99-102, 1995.
- 5) Fisher-Hoch SP, Hutwagner L: Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. Clin Infect Dis 21: 897-904, 1995.
- 6) Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH: Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 35: 2302-2305, 1991.
- 7) Sugar AM: Cryptococcosis in the patient with AIDS. Mycopathologia 114: 153-157, 1991.
- 8) Decker CF, Parenti DM: Invasive aspergillosis in patients with HIV infection: report of two patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr 4: 603-606, 1991.
- 9) Lipman M, Breen R: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Curr Opin Infect Dis 19: 20-25, 2006.

Fungal Infections in HIV-Infected Patients

Akira Yasuoka

Clinical Infectious Diseases, Faculty of Medicine University of Toyama
2630 Sugitani, Toyama, Toyama 930-0194, Japan

Recent situation of HIV-related mycosis was discussed in this paper, with the analysis of 1) annual report of HIV trends in Japan by the AIDS epidemiology committee, 2) report of HIV-related opportunistic infections (OIs) collected by the AIDS-OIs research group funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, and 3) 17 cases of HIV-related aspergillosis collected by the author. Annual AIDS cases were increasing, and their major diseases were included with the following mycosis: pneumocystis pneumonia 35.7%, candidiasis 19.1%, and cryptococcosis 2.4%. There were two foreigner's cases of histoplasmosis and no coccidioidosis. Candidiasis was likely to be shown in Japanese patients and cryptococcosis was in foreigners. Outcome of cryptococcosis was very poor as 32.7% of patients died.

There were 17 HIV-related aspergillosis, which consisted of 13 cases of lung diseases, 2 of brain lesions, and one each of sinus and stomach disease. Remarkable risk factor of HIV-related aspergillosis was decrease of CD4 cell count less than $10/\mu\text{l}$, in addition to the usual risk factors of aspergillosis. Outcome of aspergillosis was very poor, as all treated cases died except one recent case treated with voriconazole.

HIV (ヒト免疫不全ウイルス)

HIV (human immunodeficiency virus)

富山大学医学部感染予防医学 安岡 彰*

HIV のウイルスとしての特徴

ウイルスは、増殖のための最小限の構造しか持たないため、生体細胞に侵入しその機構を利用することによって新しいウイルスが産生される。このとき細胞・臓器に対して障害を与えたり、免疫応答を惹起することにより疾患が起こる。

HIV (human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス)はウイルスとして、以下の点に特徴がある。

1. レトロウイルス

HIV は、レンチウイルス属のレトロウイルスに属するウイルスである(図1)。遺伝情報をプラス鎖のRNAとして持っているが、新しいウイルスのためのRNA複製や蛋白合成の際には、いったん遺伝情報を二本鎖DNAの形とし、これを鋳型として用いる。動植物細胞などでは、DNAからRNAの転写は行われるものの、その逆は行われない。このため通常の転写の逆方向という意味で逆転写(reverse transcription)とよび、このような転写機構を持つことからレトロ(逆の、という意味)ウイルスとよばれる。

すなわち、この逆転写は、ヒト細胞にはなくHIVに特徴的なステップであり、ヒト細胞が持たない逆転写酵素を保有している。これは治療のターゲットとして適しており、早くから

逆転写過程および逆転写酵素に作用する薬剤が開発されてきた(図2)。

逆転写酵素は、RNAからDNAを合成する際に転写エラーが頻回に発生する。この頻度は1,000塩基置換で1回程度発生することもあるといわれており、HIVの全遺伝子の転写で数カ所発生する可能性があることになる。転写エラーは、多くの場合、遺伝情報の欠損をきたすことになり成熟ウイルスとなることが出来ないが、ある確率で抗原性や薬剤感受性の異なる増殖能を持ったウイルスを合成するきっかけとなる。このためHIV感染後、長期経過した患者個体内には遺伝情報の異なる多様なウイルスが存在するようになり、これをquasispeciesとよんでいる。

2. 細胞指向性

HIVのターゲットとする細胞は、表面にCD4分子を有する細胞であ

る。これにウイルス表面に存在するgp160が結合して細胞に接着する。さらに、細胞側のケモカインレセプターであるCCR5分子がHIV結合のコレセプターとして介在してgp160の頭部であるgp120がはずれ、根元のgp41が細胞膜に刺入され、エンベロープの内側にあるウイルス成分が細胞内に移動することによって細胞内への侵入が完了する。CCR5分子の代わりに、やはりケモカインレセプターであるCXCR4分子による介在で侵入することが出来るウイルスもある。

CCR5はマクロファージで主に発現しており、CXCR4はリンパ球で多く発現している。このコレセプターに対する親和性の違いでマクロファージ好性(macrophage-tropic)、リンパ球好性(lymphotropic)の違いがある。Lymphotropicなウイルスはリンパ球に対して感染効率がよく、病状の進行が早いとされている。

3. プロウイルス化

遺伝子の複製の場として、細胞質内のウイルスと核内のウイルスがあるが、HIVは相補的DNAが核内に移動する。さらに、このDNAは

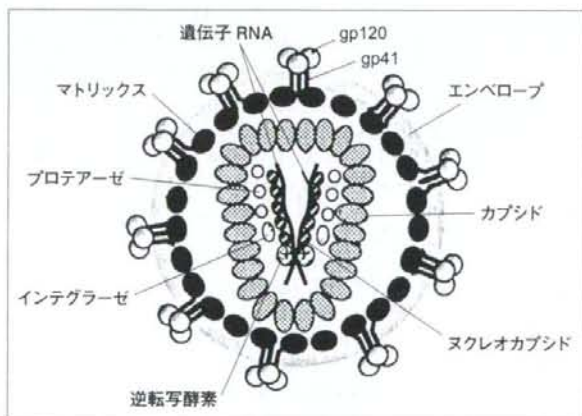


図1 HIVの構造

(Manual of Clinical Microbiology 6th ed. ASMpress, 2003より引用)

* Ahira Yasuoha
Clinical Infectious Diseases, Faculty of
Medicine, University of Toyama