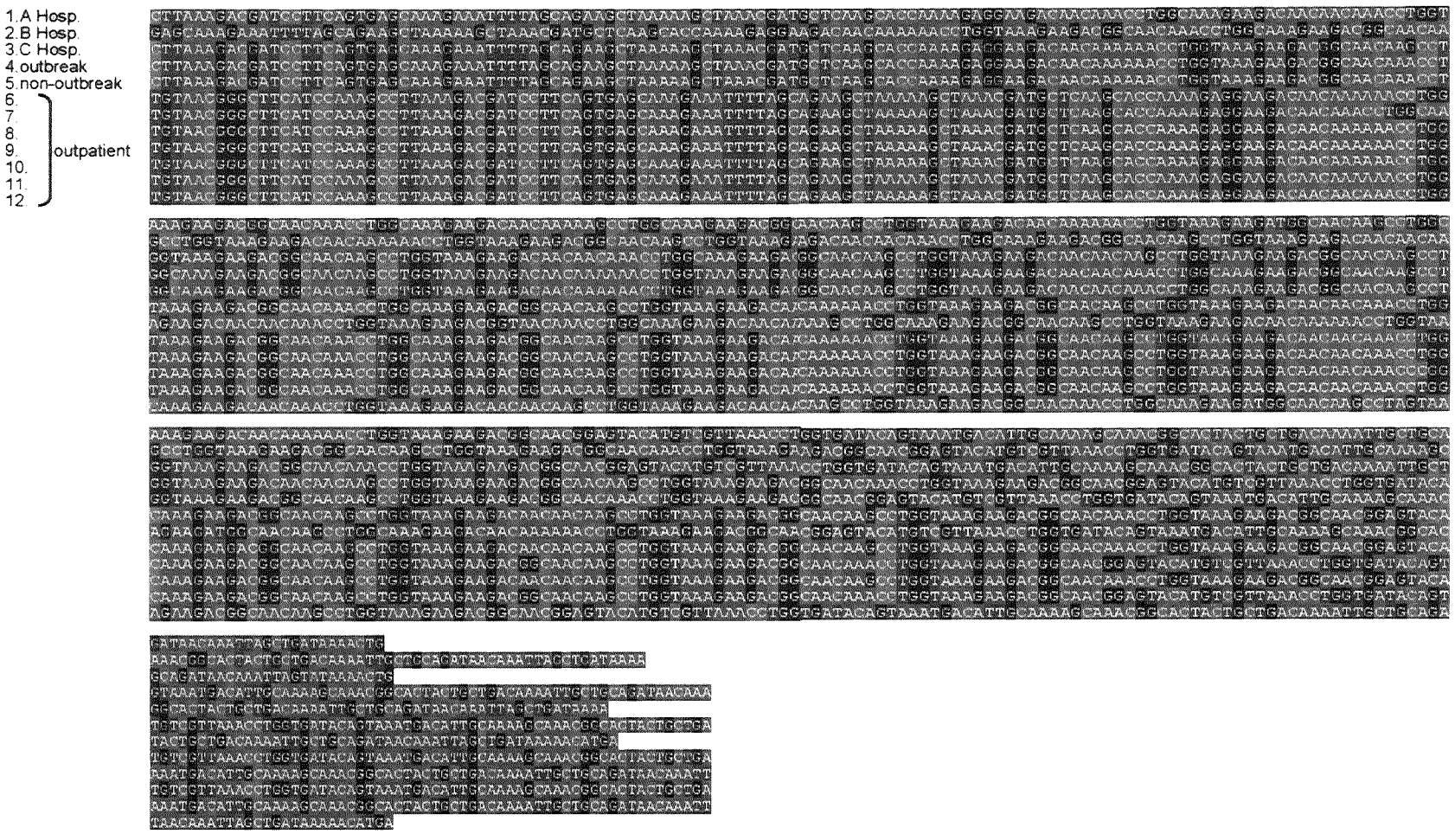

Fig. 1. Sequence patterns obtained by *spa* typing of the isolates from the outpatient clinic of hospitals A, B, C and Toyama University Hospital (TUH)
The respective isolates of hospitals A, B, and C showed one identical sequence each, but the sequences were different among the hospitals. As for TUH, the outbreak and non-outbreak strains could be distinguished. Comparison of the outbreak strains among hospitals A, B, C and TUH also showed different sequences among all of them, and the hospital isolates were classified into 5 types. The isolates from the outpatient of TUH were classified into 7 types by the sequences from *spa* typing, and none of these sequences was identical with sequences of hospital outbreak strains. A total of 45 strains, the nosocomial outbreak strains and isolates from outpatients, were classified into 12 types.

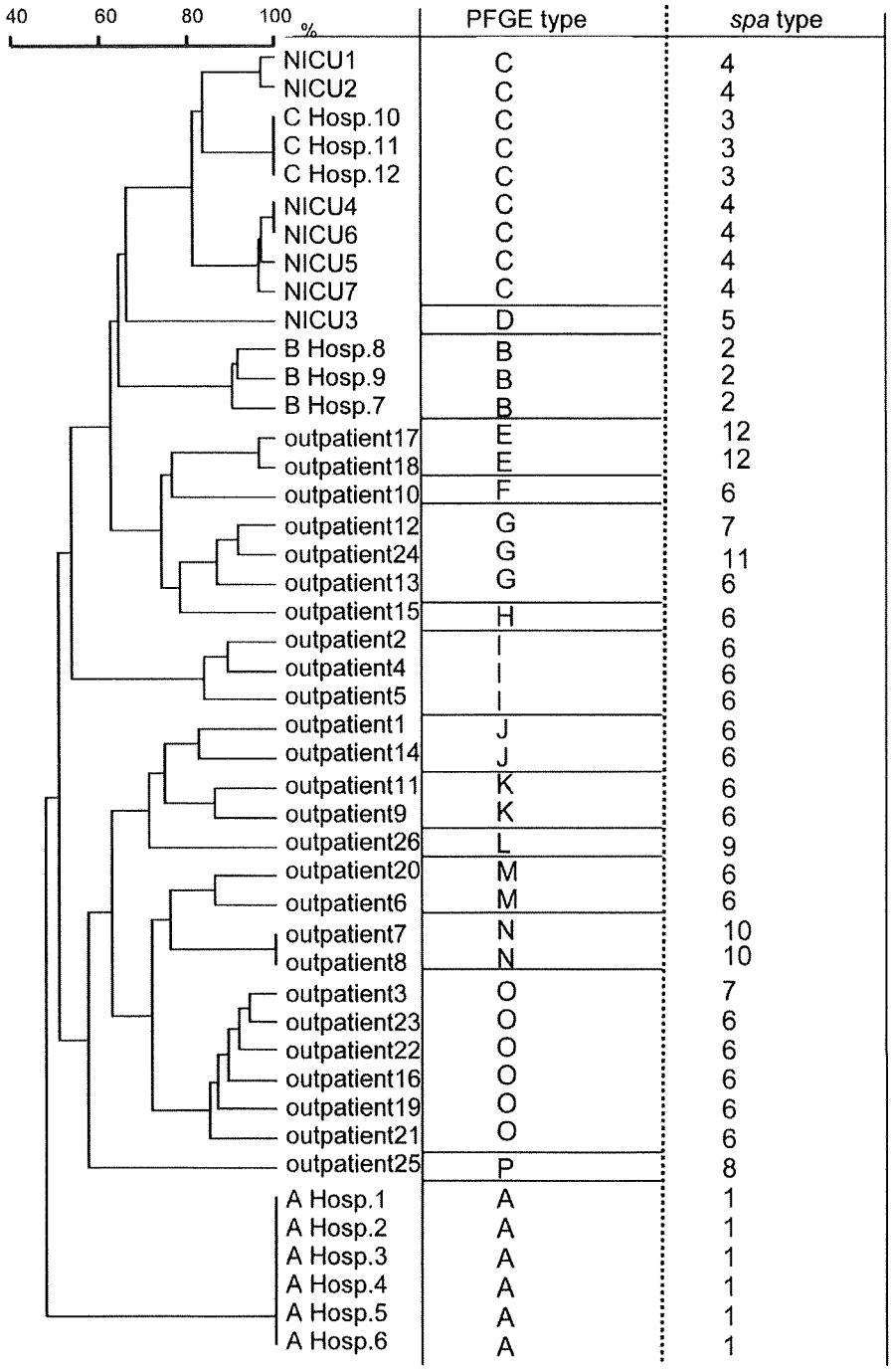

Fig. 2. Summary of comparison between the results of PFGE and sequencing

The 45 clinical isolates were classified into 16 types by PFGE and 12 types by *spa* typing. The analytical results of outbreak strains from hospitals A, B, C and TUH were consistent between PFGE and *spa* typing; the outbreak strains identified by PFGE were also identified as outbreak strains by *spa* typing. In addition, in the outbreak cases of TUH, *spa* typing, like PFGE, allowed the distinction between outbreak and non-outbreak strains. The outbreak strains of hospital C and those of TUH were of the same pattern in PFGE, but showed different sequences in *spa* typing. Some strains from the outpatient were of different types in PFGE, but showed one identical sequence pattern in *spa* typing. They showed one identical sequence in *spa* sequencing, but different patterns in PFGE.

was determined to be a non-outbreak strain and the others as outbreak strains. In fact, the No. 3 strain had been detected before the outbreak and, therefore, can be differentiated from the outbreak strain. Comparisons among hospitals A, B, C and TUH demonstrated different types among hospitals A, B, and C, but the outbreak strains were of one identical type between hospital C and TUH. The hospital isolates were classified into 4 types by PFGE. With the analytical results of 26 isolates from the outpatients of TUH, they were classified into 12 patterns by PFGE. O type was the most common (6 strains), followed by G and I types (3 strains each). As a result of analysis, 45 clinical isolates were classified into 16 patterns (Fig. 2).

spa typing

spa typing of the isolates from hospitals A, B, and C demonstrated one identical sequence for each hospital, but the sequences were different among the hospitals; we obtained the same results as those using PFGE. The outbreak isolates in TUH showed one identical sequence, except for the No. 3 strain; *spa* typing allowed the distinction between non-outbreak and outbreak strains, as did PFGE. Comparisons among hospitals A, B, C and TUH also showed different sequences; all outbreak strains were of different types.

The hospital isolates were classified into 5 types based on *spa* typing. The 26 strains from the outpatient of TUH were classified into 7 types according to their sequences obtained by *spa* typing. A sequence comparison between the hospital isolates and those from the outpatient of these 4 hospitals is shown in Fig. 1. The hospital isolates and those from the outpatients were of different types, and the 45 clinical isolates were classified into 12 types.

A comparison of the results between PFGE and *spa* typing is shown in Fig. 2. The analysis of outbreak isolates obtained in the hospitals yielded consistent results between PFGE and *spa* typing; the outbreak strains identified by PFGE could also be identified as outbreak strains by *spa* typing, since they showed the same sequences. In the outbreak cases in TUH, *spa* typing also allowed the distinction between outbreak and non-outbreak strains. The outbreak strains of hospital C and TUH showed one identical pattern in PFGE, but were indicated different sequences in *spa* typing. Thus, *spa* typing showed an identification capability comparable with that of PFGE in outbreak cases. On the other hand, some isolates from the outpatients showed one identical sequence in *spa* typing, although they were of different types in PFGE. That is, in some strains, the results of *spa* tying were not correlated with those of PFGE, and so precluded their distinction.

Discussion

The rapid and accurate typing of isolates of nosocomial infection plays a central role in epidemiological surveys and nosocomial infection control. PFGE, the technique most commonly used for epidemiological surveys today, is characterized by two innovative technologies. Firstly, the entire DNA extraction procedure is performed in agarose-embedded bacterial cells, which prevents the fragmentation of DNA and allows the recovery of macromolecular DNA. Secondly, this macromolecular DNA is electrophoresed in agarose for electrophoresis by alternately changing the electric field using a specific apparatus. These techniques enable polymorphism analysis of macromolecular DNA treated with specific restriction enzymes. PFGE has shown marked identifying capabilities and is considered a "gold standard" in epidemiological surveys such as microepidemiological (local or short term) and macroepidemiological (national, continental, or long term) surveys (Macfarlane et al. 1999; McDougal et al. 2003; Murchan et al. 2003; Sousa et al. 2006; Hallin et al. 2007). However, its procedures are complicated due to time-consuming electrophoresis (about 20 hours), taking about 7 days from the start of culture until the results are obtained. In nosocomial outbreak cases, outbreaks are likely to be under control by the time the results are made available and, therefore, PFGE rather serves as a retrospective genetic confirmation. On the other hand, recent marked progress in sequencing techniques has facilitated faster analysis. The *spa* typing conducted herein is a single polymorphic locus sequence-based typing method, and is reportedly superior to PFGE in terms of speed, reproducibility, and convenience of technique (Murchan et al. 2003; Wernitz et al. 2005; Ruppitsch et al. 2006; Sousa et al. 2006; Hallin et al. 2007). Data analysis, like other gel-based typing systems, provides a subjective interpretation of PFGE results (Tenover et al. 1994) and, therefore, poses a problem regarding data standardization among different institutions (Heijne and Uhlen1987; Brigido et al.1991; Belkum et al. 1998). The standardization of data has recently been attempted through the development of an analysis system, and multicenter studies have been conducted (Chung et al. 2000; Oliveira et al. 2001; Duck et al. 2003; Cookson et al. 2007), but database construction remains difficult.

spa typing, like PFGE, can be used for both local and global epidemiological surveys (Koreen et al. 2004; Hallin et al. 2007), but is reportedly inferior to PFGE in terms of identification capability (Shopsin et al. 1999). On the other hand, long-term macroepidemiological studies have reported that *spa* typing shows identifying capabilities comparable with those of PFGE (Strommenger et al. 2006; Hallin et al. 2007). Rapid sequencing has facilitated a rapid response to outbreaks. Several epidemiological surveys employing the direct DNA comparison method have been reported (Shopsin et al. 1999; Tang et al. 2000). On *spa* gene analysis in this study, the *spa* gene sequences of outbreak strains were identical within individual hospitals, but differed among hospitals. In isolates from TUH, a non-outbreak strain could be differentiated, and the findings were comparable to those of PFGE (Fig. 2). Isolates from outpatients were classified into 12 types by PFGE, but only 7 types by *spa* gene sequencing, showing that PFGE was superior in terms of

discrimination. The overall results revealed 16 types classified by PFGE and 12 types classified by *spa* typing; also, in this study, as in other reports, PFGE showed a higher identification capability than sequencing. A comparison of the results between *spa* typing and PFGE analysis demonstrated that strains yielding different sequencing results could be determined as epidemiologically different strains, but strains with the same sequence could not be determined as the same one. Thus, it was suggested that the use of *spa* typing could not accurately demonstrate evidence of an outbreak, but was considered to be useful for the first screening in view of its speed and convenience. Hospitals A, B, C and TUH are located 10-30 km away from one another. The analysis of outbreak strains showed the same PFGE type between hospital C and TUH, but indicated different patterns in *spa* typing and thus allowed identification, suggesting the applicability of *spa* typing not only in outbreak cases in hospitals but also in epidemiological surveys in our area.

Multilocus sequence typing (MLST) to analyze 7 housekeeping genes is available as another sequencing-based analytical method. However, its usefulness as a countermeasure against nosocomial infections has not been established due to the small number of mutations and low identification capability (Gomes et al. 2005; Sousa et al. 2006). This technique is used in long-term international epidemiological surveys as a gold standard of "population analysis." The PFGE test is hampered by database construction of the results from a wide-ranging survey, but is suitable for epidemiological surveys of regional epidemic strains. *spa* typing, as we examined herein, is useful for screening in cases that require rapid countermeasures. Thus, the proper use of appropriate methods facilitates effective epidemiological surveys.

References

Belkum, A., Leeuwen, W., Kaufmann, M.E., Cookson, B., Forey, F., Etienne, J., Goering, R., Tenover, F., Steward, C., O'Brien, F., Grubb, W., Tassios, P., Legakis, N., Morvan, A., Solh, N.E., Ryck, R., Struelens, M., Salmenlinna, S., Varkila, J.V., Kooistra, M., Talens, A., Witte, W. & Verbrugh, H. (1998) Assessment of resolution and intercenter reproducibility of results of genotyping *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis of *Sma*I macrorestriction fragments: a multicenter study. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 1653-1659.

Brigido, M.M., Barardi, C.R., Bonjardin, C.A., Santos, C.L., Junqueira, M.L. & Brentani, R.R. (1991) Nucleotide sequence of a variant protein A of *Staphylococcus aureus* suggests molecular heterogeneity among strains. *J. Basic Microbiol.*, **31**, 337-345.

Cafferkey, M.T., Hone, R., Coleman, D., Pomeroy, H., McGrath, B., Ruddy, R. & Keane, C.T. (1985) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin 1971-84. *Lancet*, **2**, 705-708.

Cookson, B.D., Robinson, D.A., Monk, A.B., Murchan, S., Deplano, A., Ryck, R., Struelens, M.J., Scheel, C., Fussing, V., Salmenlinna, S., Varkila V.J., Cuny, C., Witte, W., Tassios, P.T., Legakis, N.J., Leeuwen, W., Belkum, A., Vindel, A., Garaizar, J., Haeggman, S., Liljequist, O.B., Ransjo, U., Premru, M.M., Hryniewicz, W., Rossney, A., Connell, O.B., Short, B.D., Thomas, J., Hanlon, O.S. & Enright, M.C. (2007) Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection. *J. Clin. Microbiol.*, **45**, 1830-1837.

Chung, M., Lencastre, H., Matthews, P., Tomasz, A., Adamsson, I., Sousa, M.A., Camou, T., Cocuzza, C., Corso, A., Couto, I., Dominguez, A., Gniadkowski, M., Goering, R., Gomes, A., Kikuchi, K., Marchese, A., Mato, R., Melter, O., Oliveira, D., Palacio, R., Leao, R., Sanches, I.S., Song, J.H., Tassios, P.T. & Villari, P. (2000) Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb. Drug Resist.*, **6**, 189-198.

Duck, W.M., Steward, C.D., Banerjee, S.N., McGowan, J.E. & Tenover, F.C. (2003) Optimization of computer software settings improves accuracy of pulsed-field gel electrophoresis macrorestriction fragment pattern analysis. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 3035-3042.

Frénay, H.M.E., Bunschoten, A.E., Schouls, L.M., van Leeuwen, W.J., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Verhoef, J. & Mooi, F.R. (1996) Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **15**, 60-64.

Gialluly, C., Loulergue, J., Bruant, G., Mereghetti, L., Massuard, S., Mee, N., Audurier, A. & Quentin, R. (2003) Identification of new phages to type *Staphylococcus aureus* strains and comparison with a genotypic method. *J. Hosp. Infect.*, **55**, 61-67.

Gomes, A.R., Vinga, S., Zavolan, M. & Lencastre, H. (2005) Analysis of the Genetic Variability of Virulence-Related Loci in Epidemic Clones of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 366-379.

Guss, B., Uhlen, M., Nilsson, B., Lindberg , M., Sjoquist, J. & Sjodahl, J. (1984) Region X, the cell-wall-attachment part of staphylococcal protein A. *Eur. J. Biochem.*, **138**, 413-420.

Hallin, M., Deplano, A., Denis, O., Mendonca, R., Ryck, R. & Struelens, M.J. (2007) Validation of Pulsed-Field Gel Electrophoresis and *spa* Typing for Long-Term, Nationwide Epidemiological Surveillance Studies of *Staphylococcus aureus* Infections. *J. Clin. Microbiol.*, **45**, 127-133.

Heijne, G. & Uhlen, M. (1987) Homology to region X from staphylococcal protein A is not unique to cell surface proteins. *J. Theor. Biol.*, **127**, 373-376.

Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS) test section http://www.nih-janis.jp/report/season/nenpou/2006/ken_note.html

Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS) all inpatient section http://www.nih-janis.jp/report/season/nenpou/2006/zen01.html#H2

Koreen, L., Ramaswamy, S.V., Graviss, E.A., Naidich, S., Musser, J.M. & Kreiswirth, B.N. (2004) *spa* typing method for discriminating among *Staphylococcus aureus* isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation. *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 792-799.

Macfarlane, L., Walker, J., Borrow, R., Oppenheim, B.A. & Fox, A.J. (1999) Improved recognition of MRSA case clusters by the application of molecular subtyping using pulsed-field gel electrophoresis. *J. Hosp. Infect.*, **41**, 29-37.

McDougal, L.K., Steward, C.D., Killgore, G.E., Chaitram, J.M., McAllister, S.K. & Tenover, F.C. (2003) Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 5113-5120.

Murchan, S., Kaufmann, M.E., Deplano, A., Ryck, R., Struelens, M., Zinn, C.E., Fussing, V., Salmenlinna, S., Varkila, J.V., Solh, N.E., Cuny, C., Witte, W., Tassios, P.T., Legakis, N., Leeuwen, W., Belkum, A., Vindel, A., Laconcha, I., Garaizar, J., Haeggman, S., Liljequist, B.O., Ransjo, U., Coombes, G. & Cookson, B. (2003) Harmonization of pulsed-field gel electro-

phoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 1574-1585.

Oliveira, D.C., Tomasz, A. & Lencastre, H. (2001) The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. *Microb. Drug Resist.*, **7**, 349-361.

Ruppitsch, W., Indra, A., Stoger, A., Mayer, B., Stadlbauer, S., Wewalka, G. & Allerberger, F. (2006) Classifying *spa* Types in Complexes Improves Interpretation of Typing Results for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 2442-2448.

Schneewind, O., Model, P. & Fischetti, V.A. (1992) Sorting of protein A to the staphylococcal cell wall. *Cell*, **70**, 267-281.

Shopsin, B., Gomez, M., Montgomery, S.O., Smith, D.H., Waddington, M., Dodge, D.E., Bost, D.A., Riehman, M., Naidich, S. & Kreiswirth, B.N. (1999) Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J. Clin. Microbiol.*, **37**, 3556-3563.

Sousa, M.A., Boye, K., Lencastre, B.H., Deplano, A., Enright, M.C., Etienne, J., Friedrich, A., Harmsen, D., Holmes, A., Huijsdens, X.W., Kearns, A.M., Mellmann, A., Meugnier, H., Rasheed, J.K., Spalburg, E., Strommenger, B., Struelens, M.J., Tenover, F.C., Thomas, J., Vogel, U., Westh, H., Xu, J. & Witte, W. (2006) High Interlaboratory Reproducibility of DNA Sequence-Based Typing of Bacteria in a Multicenter Study. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 619-621.

Strommenger, B., Kettlitz, C., Weniger, T., Harmsen, D., Friedrich, A.W. & Witte, W. (2006) Assignment of *Staphylococcus* isolates to groups by *spa* typing, SmaI macrorestriction analysis, and multilocus sequence typing. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 2533-2540.

Tang, Y.W., Waddington, M.G., Smith, D.H., Manahan, J.M., Kohner, P.C., Highsmith, L.M., Li, H., Cockerill, F.R., Thompson, R.L., Montgomery, S.O. & Persing, D.H. (2000) Comparison of protein A gene sequencing with pulsed-field gel electrophoresis and epidemiologic data for molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **38**, 1347-1351.

Tenover, F.C., Arbeit, R., Archer, G., Biddle, J., Byrne, S., Goering, R., Hancock, G., Hebert, G.A., Hill, B., Hollis, R., Jarvis, W.R., Kreiswirth, B., Eisner, W., Maslow, J., McDougal, L.K., Miller, J.M., Mulligan, M. & Pfaller, M.A. (1994) Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 407-415.

Tenover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V., Mickelsen, P.A., Murray, B.E., Persing, D.H. & Swaminathan, B. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction pattern produced by pulse-field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.*, **33**, 2233-2239.

Tomizawa, K. & Sato, S. (1988) An analysis of incidents of Staphylococcus in Kashima Rosai Hospital. *Jpn. J. Antibiot.*, **41**, 494-504.

Uhlen, M., Guss, B., Nilsson, B., Gatenbeck, S., Philipson, L. & Lindberg, M. (1984) Complete sequence of the staphylococcal gene encoding protein A. A gene evolved through multiple duplications. *J. Biol. Chem.*, **259**, 1695-1702.

Wernitz, M.H., Swidsinski, S., Weist, K., Sohr, D., Witte, W., Franke, K.P., Roloff, D., Ruden, H. & Veit, S.K. (2005) Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, **11**, 457-465.

各論

2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御
3）真菌
ニューモシスチス・イロベツィ

安岡　彰[1)]

〔KEYWORDS〕 免疫不全，飛沫感染，空気感染

〔臨床検査　53：1391-1394，2009〕

はじめに

Pneumocystis jirovecii は長い間 *Pneumocystis carinii* と称され，原虫か真菌かを議論されてきた．1990年代以前は生活環の類似性や抗原虫薬であるペンタミジンが有効なことなどから原虫と分類されることが多かった．1988年に ribosomal RNA 遺伝子の相同性が真菌に近いことが報告[1)]されて以降，遺伝子レベルや微細構造，保有酵素の類似性などいずれも真菌に近いことを示すデータが得られ，*Pneumocystis* は真菌と分類されるようになった．

Pneumocystis は種々の哺乳類の肺から発見されており，形態的にはほとんど区別がつかないため，以前は同一と見なされていた．しかし，遺伝子的にはそれぞれ異なっており，強い宿主特異性（例えばラットから分離されたものはラットにのみ感染し，ヒトには感染しない）があることが明らかとなってきた．そのため，これまで一属一種として *Pneumocystis carinii* と称されてきたのをそれぞれに種の名前を付し，ヒトに感染するものは *Pneumocystis jirovecii* と命名された[2)]（*P. carinii* は最初にラットから分離されたものにつけられた名前であることから，ラットの *Pneumocystis* の種名となった）．*Jirovecii* は初めてヒトから本菌を見いだした Otto Jirovec の名前に由来し，yee-row-vet-zee と発音する．真菌の名前として最後に-cii と i を2つ重ねるのが正式名となっている．

P. jirovecii の生活環

P. jirovecii は真菌の仲間とはされるものの，人工的な培養は特殊な条件下で生存状態がしばらく維持できる程度であり，一般真菌では可能な，検査としての“菌の培養・増殖”が困難である．そのため，病原体の存在する場所や感染経路などが明確にされていない．菌の生活環は図のようなシスト（嚢子型）を形成する有性生殖と，栄養型による無性生殖があると提唱されており[3)]，病変組織や検体の顕微鏡的観察でも両形態が認められている．

病原体の供給源と感染経路については *P. jirovecii* がヒトのみに特異的に感染すること，培養が容易でないことなどから，環境中やほかの動物が病原体の由来であることは考えにくい．病原体はヒトにのみ存在し，ヒト-ヒト間で感染を維持していると考えるのが妥当であろう．ただし，シストという形態は一般的に環境中で長く存在できるため，ヒトから排出されたシストが環境中に一定期間存在し，環境を介して感染する可能性は否定できない．感染経路としては飛沫感染が主体と考えられるが，空気感染を示唆する報告もみられる．

ヒトの *P. jirovecii* 抗体の保有状況を調べた報

1）YASUOKA Akira　長崎大学病院感染制御教育センター・センター長

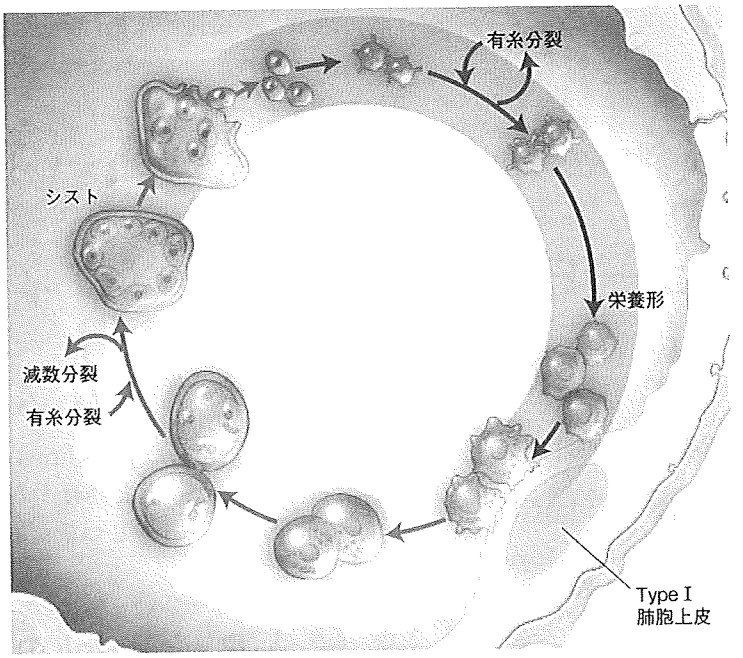

図　提唱されている *Pneumocystis* の生活環
〔文献3)より一部改変して転載〕

告によると，小児が2歳になるまでに抗体保有率が高くなることから，小児間で *P. jirovecii* が上気道炎や気管支炎として伝播している可能性も考えられる．筆者らもニューモシスチス肺炎の患者周辺の環境から *P. jirovecii* の遺伝子が検出されることや，小児気管支炎患者の一部から，気道吸引物で *P. jirovecii* の遺伝子が検出されることを確認している．

また，高感度の遺伝子検出法によって，呼吸器の感染症状がみられない成人からも，ある一定の割合で *P. jirovecii* の遺伝子が検出され，気道への定着の可能性が示唆される報告がみられている．このような“保菌者”が病原体の供給源となっている可能性も考えられる．

ニューモシスチス肺炎の感染制御

ニューモシスチス肺炎は上記の小児の上気道炎を除けば，重篤な肺炎はほとんどがHIV感染症や中等症以上の副腎皮質ステロイドホルモン治療などの免疫不全状態を背景として発症する．すなわち，正常免疫者で発症することは極めて稀で，感染対策を考える場合の対象は免疫不全者に限られることになる．

これまでにも，ニューモシスチス肺炎が院内などで伝播したことを示唆する報告がいくつもみられているが，最近Yazakiら[4]は腎移植患者での大きな集団発生の事例について，感染経路を追跡した報告を行っている．これによると一施設の腎移植後の患者に1年間で27例のニューモシスチス肺炎が発生し，そのうち26例では患者相互の接触が特定された．また，遺伝子比較ではこれらの症例はほぼ同一の菌による感染であることが示されている．Boerらも22例の腎移植患者でのアウトブレイクを報告している[5]．

これらの成績を総合すると，ニューモシスチス肺炎は飛沫感染として免疫不全者の間で伝播することが考えられ，これを防ぐための院内感染対策が必要と考えられる．

1. 院内感染対策（表1）

ニューモシスチス肺炎は飛沫感染または空気感染と考えた場合，これらの経路別予防策[6]を適応することになる．その最大の方策は患者を個室に収容することである．個室が用意できない場合は，ほかの細胞性免疫不全患者と同室とならない

表1　ニューモシスチス肺炎の院内感染対策

個室に収容する
・ほかの免疫不全患者との接触を避けるため個室収容が望ましい． ・個室が用意できない場合はニューモシスチス肺炎の患者を同室にする(コホーティング)． ・コホーティングも困難であれば，免疫不全の患者が同室にならないようベットコントロールを工夫する．
部屋から出る場合はサージカルマスクを着用する
・検査などでほかの免疫不全患者と接触する可能性がある場合はマスクを着用する． ・ほかに免疫不全患者がいない場合はマスクは必ずしも必要ない．
医療スタッフは免疫不全症に罹患していなければ，マスクなどは必要ではない
・手を介した感染防止のため手指衛生を徹底する． ・医療器具はほかの免疫不全患者との共用を避ける．

表2　ニューモシスチス肺炎発症予防投薬が必要な場合

1. HIV 感染者で末梢血 CD4 数が<200/μl
2. 副腎皮質ステロイドホルモンを中等量継続する場合
(プレドニゾロンで 16～20 mg/日を 4～8 週以上)
3. 免疫抑制剤を継続する場合
4. 免疫抑制機能の生物学的製剤治療
(抗 TNF-α モノクローナル抗体，抗 CD3 抗体など)

表3　発症予防に用いられる薬剤

予防内服薬	分量
ST 合剤 (トリメトプリムとスルファメトキサゾールの合剤)	1日1錠，連日 1日2錠，週3回
ペンタミジン	300 mg，吸入， 月1回
ダプソン(ジアフェニルスルフォン)	100 mg，連日
アトバコン*	1,500 mg 連日

*：本邦未発売(HIV 感染者は厚生労働省研究班から入手可)．

ように部屋の配置を工夫する．免疫不全状態がない医療スタッフが患者の部屋に入る際には，マスクなどの防御策は必要としない(標準予防策として必要な場合を除く)が，手を介してほかの免疫不全患者への間接接触感染を防止するため，手指衛生の励行が重要である．

患者が病室外へ移動する場合でほかの免疫不全患者と空間を共有する可能性がある場合(放射線検査や他科への紹介など)はサージカルマスクを着用させ，咳エチケットを励行させる．

これらの予防策は，治療により発熱や咳が改善するまでの1～2週間程度は継続する必要があると思われる．

なお，CDC による HIV の日和見感染症の予防と治療のガイドラインでは，「専門家によってはリスクがある患者はニューモシスチス肺炎を発症している患者とは同室にしないよう推奨しているが，現時点では標準的なガイドラインとするにはデータが不足している」と記載されている．

2. 検体の取扱い

P. jirovecii は肺内以外の環境中での生存期間はさほど長くないと推定されるため，呼吸器検体の取扱いでは特段の注意を必要とするエビデンスはない．

3. 発症予防投薬

ニューモシスチス肺炎の感染がどこで起こるのかについてはまだ明確でないため，ある程度の細胞性免疫不全が持続する場合は，予防的に抗ニューモシスチス薬を投与することが推奨されている．表2に推奨される基準と表3に予防内服薬とその量を示した．

おわりに

P. jirovecii は一般臨床では比較的稀な病原体であるが，免疫不全者での院内感染防止が必要な病原体である可能性が高く，患者発生時の患者配置などで配慮が必要と考えられる．今後，事例の集積などにより統一見解が整備されていくものと思われる．

文　献

1) Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al : Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a

member of the fungi. Nature 334 : 519-522, 1988
2) Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al : A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis 8 : 891-896, 2002
3) Thomas CF Jr, Limper AH : *Pneumocystis pneumonia*. N Engl J Med 350 : 2487-2498, 2004
4) Yazaki H, Goto N, Uchida K, et al : Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients : *P. jiroveci* is contagious to the susceptible host. Transplantation 88 : 380-385, 2009
5) de Boer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A, et al : An outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients : interhuman transmission or a common environmental source? Clin Infect Dis 44 : 1143-1149, 2007
6) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al : 2007 Guideline for Isolation Precautions : Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf (2009年9月18日参照)

臨床検査の定番の入門書、待望の改訂。医学生はもちろん薬学生にもお薦め

異常値の出るメカニズム 第5版

編集　河合　忠・屋形　稔・伊藤喜久

「異常メカ」、この長きにわたって医学生に親しまれてきた臨床検査の定番の入門書が、このたび5版を迎えた。初版から一貫して、患者に負担の少ない臨床検査を重視し、その検査結果を最大限に診療に活かす方策に到達するための考え方と知識を提供している。第5版では新たに、関節液、赤血球酵素など多項目に加え、遺伝子学検査の章も新設、さらなる充実版となった。薬学生にもお薦めの1冊。

●B5　頁488　2008年　定価6,300円（本体6,000円+税5%）　[ISBN978-4-260-00560-9]
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
[販売部] TEL : 03-3817-5657　FAX : 03-3815-7804
E-mail : sd@igaku-shoin.co.jp　http://www.igaku-shoin.co.jp　振替 : 00170-9-96693
携帯サイトはこちら

特集　HIV感染症　流行の現状と最新の治療

トピックス

VI. HIV感染症の合併症
1. HIV感染症に合併する日和見感染症の現状

安岡　彰

要　旨

HIV感染症に見られる日和見感染症は，新規患者の増加を反映して増加の一途にある．ニューモシスチス肺炎，カンジダ症，サイトメガロウイルス感染症，結核が4大疾患であるが，悪性リンパ腫やカポジ肉腫といった悪性腫瘍が増加してきている．また，HIVの指標疾患ではない悪性腫瘍もHIV感染者に増加しつつある．免疫再構築症候群への対処も含めて，今後の課題が残されている．

〔日内会誌　98：2814～2821，2009〕

Key words：エイズ指標疾患，ニューモシスチス肺炎，悪性腫瘍，免疫再構築症候群

1．日和見感染症の動向

日本のHIV(Human Immunodeficiency Virus)感染症動向の特徴の一つが，HIV感染者数のみならず，AIDS(Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)を発症した患者数も年々増えている点にある．都市部においてはHIV感染症の患者がまれではなく医療機関を受診するようになったが，全国いずれの地域でも日和見感染症を発症した未診断のHIV感染者が受診することは，決して稀なことではなくなってきた．

HIVの日和見感染症の発生動向は，法に基づくHIV患者の届け出データによるエイズ動向委員会報告と，厚生労働科学研究費によって継続されてきた日和見感染症アンケート調査のデータによって知ることができる．

1）エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症

エイズ動向委員会報告は感染症法に基づく第5類感染症の報告データを集計し解析したもので，日和見感染症の動向は年1回出される年報の中で「AIDSと診断した指標疾患」のデータを用いて推移が報告されている．この報告は法に基づく全数報告であるため捕捉率は高いと推測されるが，AIDSと診断された時点の日和見感染症のみが報告されていること（その後に発症したものは報告されない），HIV/AIDSと診断して7日以内の報告義務があるため，日和見感染症が正しく診断されているとは限らないという限界がある．特にHIV消耗性症候群（スリム病）は本来他の疾患を除外したうえで診断するべきだが，体重減少と慢性的な下痢または発熱という基準から，AIDS診断当初は仮の診断として用いられやすい傾向がある．

図1に動向委員会報告にみられる主要疾患の年次推移を示した．多くの疾患が右上がりであり，AIDSの日和見感染症は年々増加してきている．特にニューモシスチス肺炎とカンジダ症は顕著に増加してきている．図2にこれまでの累計での疾患の頻度内訳を示した．この頻度はAIDS

やすおか　あきら：長崎大学病院感染制御教育センター

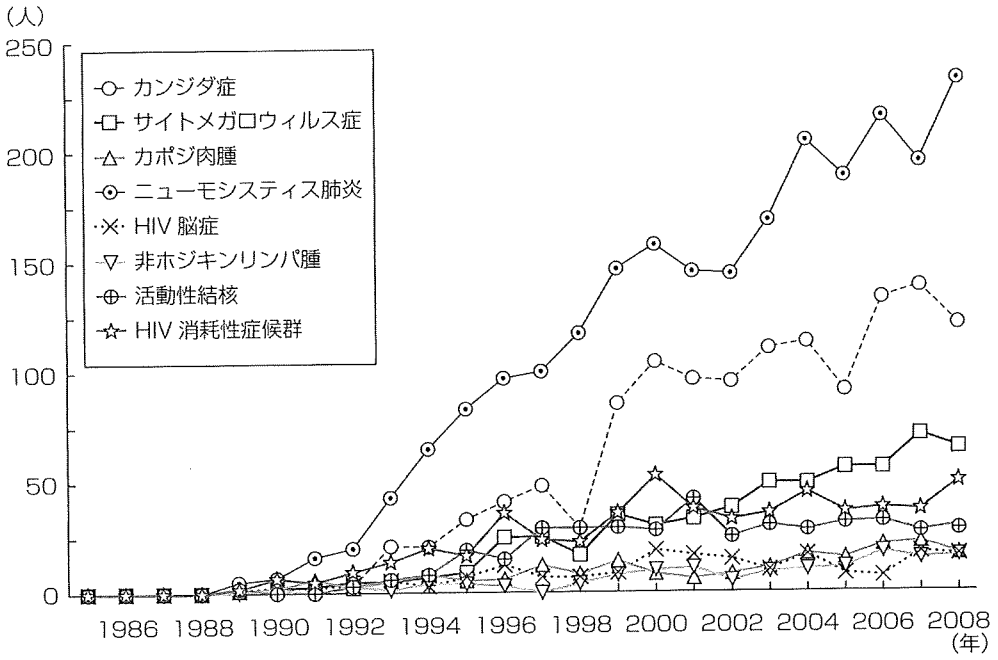

図 1. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の推移

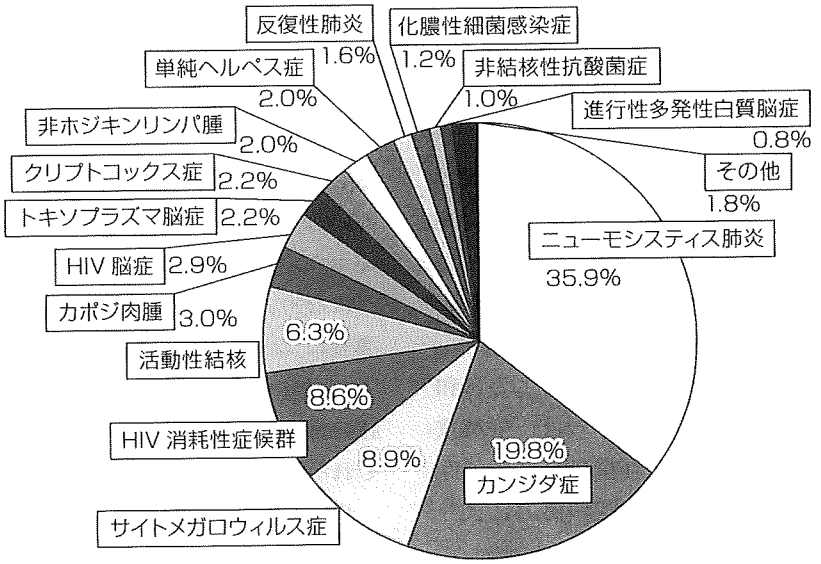

図 2. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の頻度

診断時点での日和見感染症の頻度（初発疾患の頻度）を表しているものと考えられる．ニューモシスチス肺炎が35.9%と最も多く，次いでカンジダ症，サイトメガロウイルス感染症，HIV消耗性症候群と続く．HIV消耗性症候群は前述の通り過剰に診断されている可能性がある．

動向委員会報告の日和見感染症データで興味深いのは図3に示した疾患毎の日本籍患者と外

2816

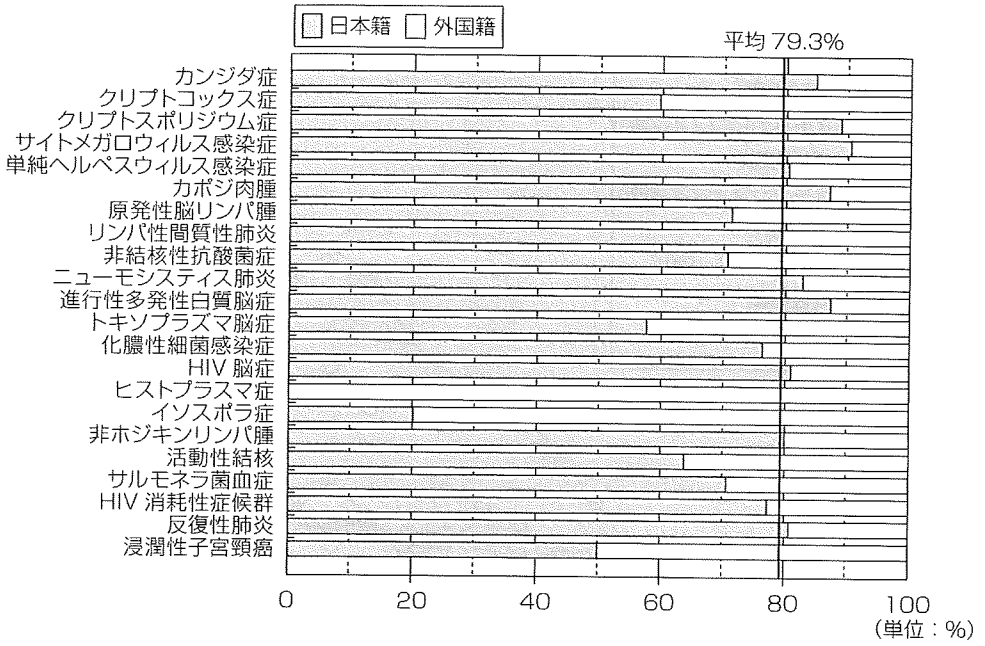

図 3. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症発症者の国籍割合

国籍患者の割合である．AIDS患者の累積日本人割合は 79.3%（HIV患者でも 78.2% とほぼ同じ割合である）であるが，日和見感染症によって割合が大きく異なっている．外国籍患者に多いものとして，クリプトコックス症，トキソプラズマ症，活動性結核などがあげられる．なおイソスポラ症，ヒストプラズマ症，浸潤性子宮頸癌も外国籍患者に多いが，症例数はそれぞれ 5 例，3 例，2 例であることに注意が必要である．

2）厚生労働科学研究班による調査結果

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データ収集・解析は，木村　哲東京大学教授（現エイズ予防財団理事長）により開始され，全国エイズ診療拠点病院の協力により 1995 年分からのデータを毎年収集してきた．このアンケート調査は強制力はないものの毎年 60〜70% の回答率を維持しており，診断が確定した後の調査であるため実情を最も表した疫学調査と考えられる．

本調査でも日和見感染症の例数は年々増加してきており，2007 年の報告数は 483 エピソードであった．

図 4 にこれまでの累積の疾患頻度を示した．ニューモシスチス肺炎が最も多く，サイトメガロウイルス感染症，カンジダ症，結核症が 4 大疾患であった．図 5 は 2007 年単独の疾患頻度を示したが，第 4 位までは順番の入れ替わりはあるものの同じであったが，5，6 位の疾患として非ホジキンリンパ腫，カポジ肉腫が見られるようになり，悪性腫瘍の頻度が増加してきていた．図 6 にエイズ指標疾患のうち悪性腫瘍の相対頻度の推移を示したが，悪性リンパ腫とカポジ肉腫の増加が顕著であり，1995 年と比較し最近はそれぞれ 4〜5 倍，2 倍に増加していた．

日和見感染症による死亡率は1995年では33.5%と，何らかの日和見感染症を発症すると 3 人に 1 人が死亡する高さであったが，年々低下し，最近では 10% 前後まで改善してきている（図 7）．しかし近年は死亡率は下げ止まっており，また下がったとはいえ，食道カンジダ症のような生命予後にあまり関係しないような疾患も含めて，何らかの日和見感染症を起こせば 10 人に 1 人が

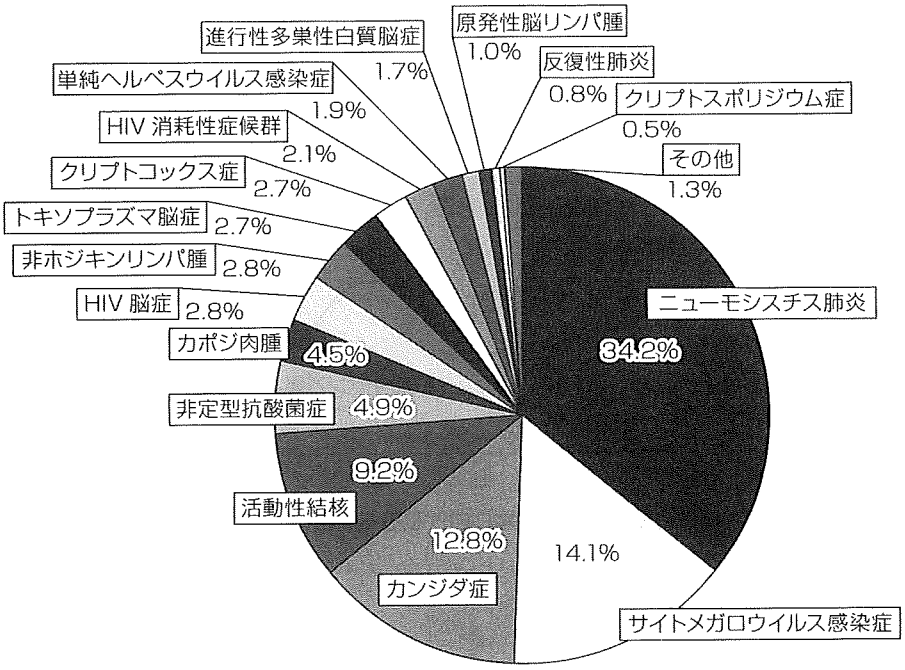

図 4.　アンケート調査による日本におけるエイズ指標疾患の累積頻度

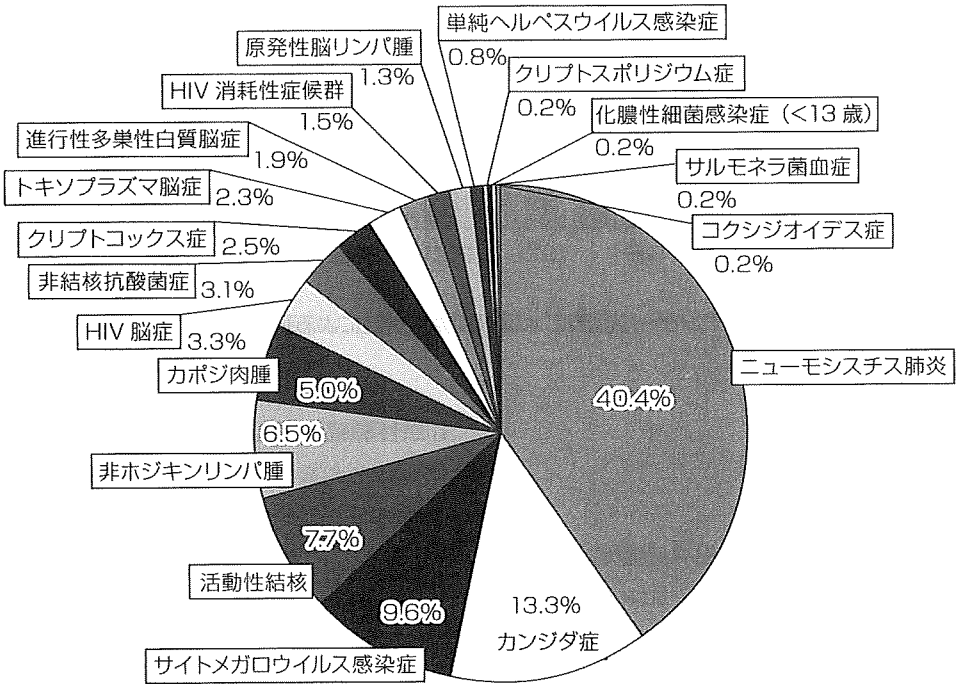

図 5.　アンケート調査によるエイズ指標疾患の頻度　2007 年

死亡するというのは，非常に高いリスクが存在　　している．

2818

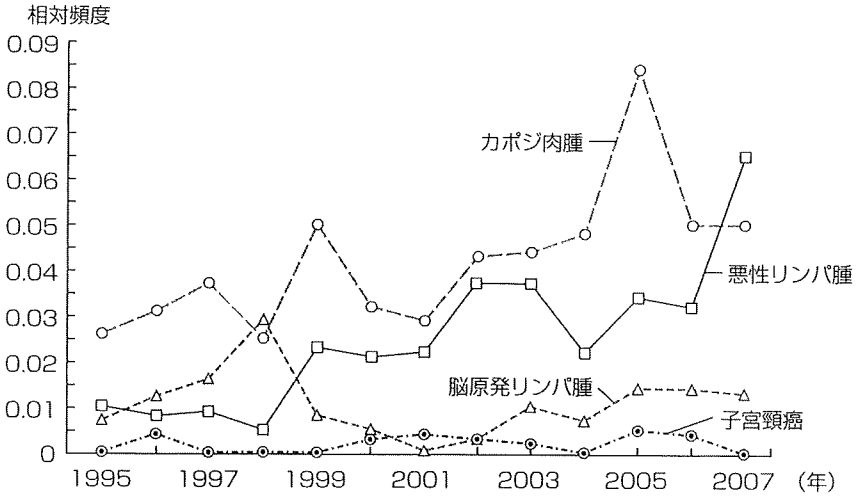

図 6. アンケート調査による日本における日和見悪性腫瘍の相対頻度の推移

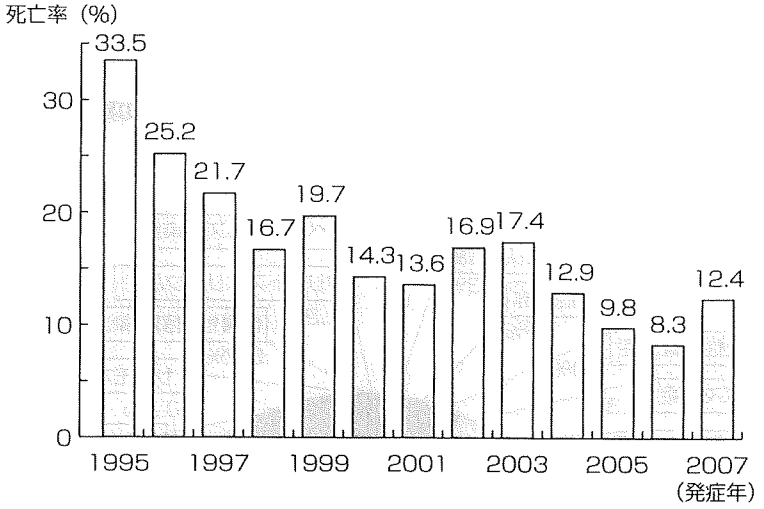

図 7. アンケート調査による日和見合併症による死亡率の推移

2. 悪性腫瘍の増加

厚生労働科学研究の日和見感染症研究班は日和見感染症のアンケートに同梱してエイズ指標疾患に含まれない悪性腫瘍の発生動向も調査した.

抗HIV療法開始後にも軽度の免疫不全が持続するHIV感染症では, 悪性腫瘍の発生頻度が増すことが報告されるようになったが, 本邦においても悪性腫瘍を発症する患者が増加していることが明らかとなった(図 8). 2007 年の患者数を元に年齢調整罹患率を計算すると人口 10 万あたり 790 となり, 日本人の悪性腫瘍罹患率の 2.5 倍近くになることが明らかとなった. 疾患の頻度を図 9 に示すが, 一般の悪性腫瘍の頻度と比較して肝臓癌, 肺癌, 白血病の頻度が高く, また精巣・睾丸腫瘍や肛門部癌が上位に見られていた.

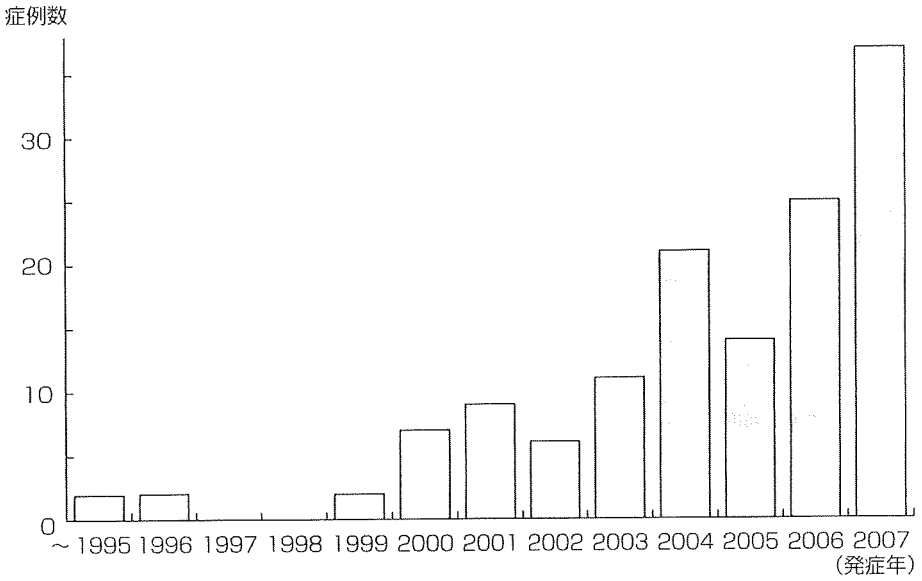

図8. アンケート調査による日本のHIV感染者におけるエイズ非指標悪性腫瘍症例数の年次推移

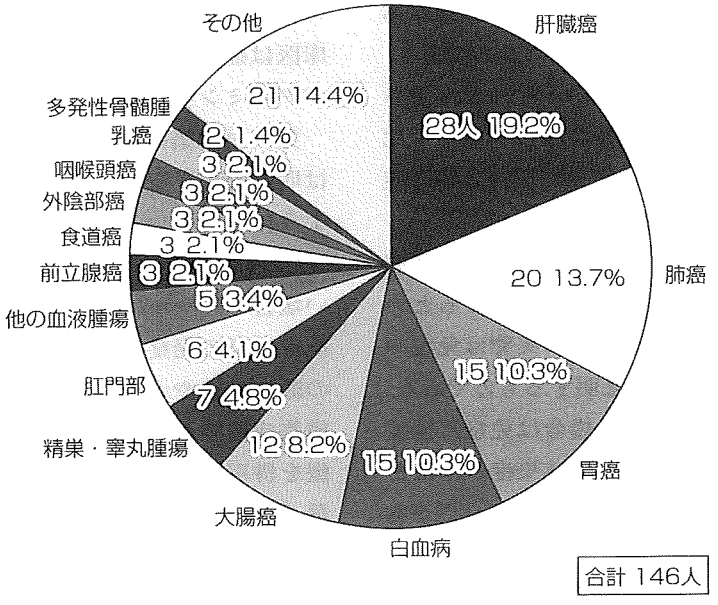

図9. アンケート調査におけるHIV感染者に見られた非指標悪性腫瘍の頻度

3. 免疫再構築症候群

高度の免疫不全（CD4数100/μl以下，多くは50/μl以下）を来した患者に抗HIV療法を開始すると，ウイルス増殖の抑制に伴って急速に細胞性免疫が回復し，いったん沈静化した日和見感染症が再燃したり，新たに日和見感染症を発症

2820

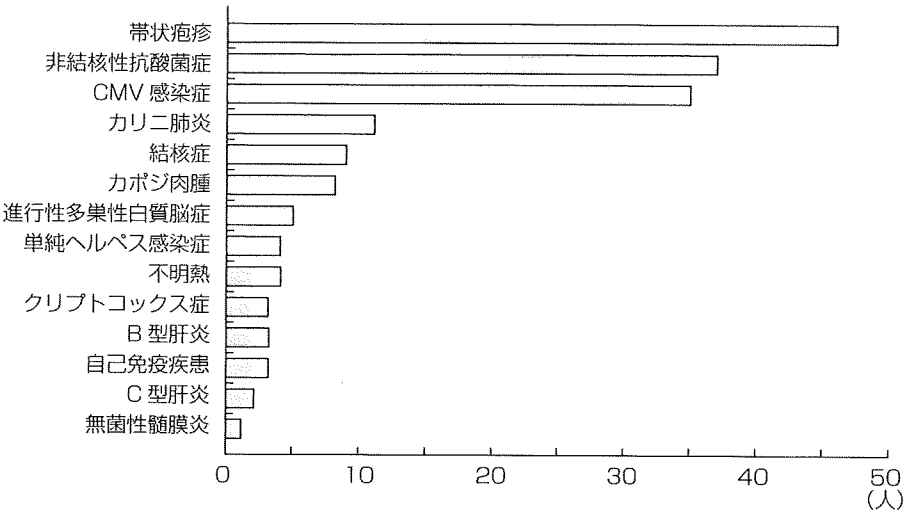

図 10. 免疫再構築症候群で頻度が高い日和見感染症
(古西 満 (奈良県立医科大学)「免疫再構築症候群の発症状況調査」
平成 15 年度厚生労働科学研究エイズ対策事業報告書より引用)

することを免疫再構築症候群と呼んでいる．これは免疫不全状態では生体内に存在する病原体や抗原に対する免疫応答が不十分となっており，病原体等が生体内に共存しているためと推定される．治療によって免疫応答が回復すると，比較的急激に強い炎症所見を伴って日和見感染症の発症/再燃が起こると考えられている．

免疫再構築症候群は，治療によって免疫状態が回復しているのに日和見感染症が起こるという逆説的な現象であるが，発症の実態は免疫の回復が起こっていることを証明するものである．高度の免疫不全がある患者の場合は免疫再構築症候群を念頭に置いて，日和見感染症の治療とHAARTのタイミングについて検討する必要がある．

厚生労働科学研究において古西らは免疫再構築症候群と考えられた疾患の頻度をまとめている(図 10)．この報告の中で治療に難渋し，HAARTの注視が必要であった頻度が高いものとして，非結核抗酸菌症や結核を上げている．肉芽腫を形成する疾患や中枢神経感染症では，免疫再構築症候群で予後の悪化やHAARTの複雑化を来す可能性があり，より慎重な対応が必要である．

一方でHAART導入の遅れは複数の日和見感染症の発症リスクが増し，患者利益にならない．臨床医は症例毎に日和見感染症の治療とHAARTのタイミングを的確に判断する必要がある．

免疫再構築症候群の適切な対処方針については明確なガイドラインがないが，我々は以下のように考えている．

CD4 数が低いが日和見感染症を発症していない場合：速やかにHAARTを開始する．免疫再構築症候群の発症を厳重にモニターし，発熱などの際には速やかな受診を指示しておく．免疫再構築症候群が見られた場合は日和見感染症の治療を併用し，非ステロイド消炎鎮痛剤や，中等量（プレドニゾロン換算で 30～40 mg/日）のステロイドホルモンを併用する．これでも高度の炎症がコントロールできなければ，HAARTを数週間程度中止し，炎症が治まってから再開する．

日和見感染症でHIV感染症が発見された場合：まず，日和見感染症の治療を開始する．短期間で治療が終了できる疾患では治療終了を待って，HAARTを開始する．HAART開始後再燃が見られた場合は「発症していない場合」に準じて対応する．日和見感染症の治療が長期にわたる疾

患の場合は治療が安定した段階（結核の場合は強化治療の２カ月が終了した時点）でHAART開始を検討する．強力な日和見感染症の治療法がない場合は，速やかにHAARTを開始する．

おわりに

HIVに見られる日和見感染症は，患者の増加に伴って普遍的な疾患となりつつあり，感染症を診断する際にはHIV感染症が原因にあることも鑑別の一つとして想起することが，患者予後の改善につながる．

HIVの日和見感染症は決して過去の病態ではなく，むしろ悪性腫瘍の増加や免疫再構築症候群への対処など，今後に課題が残されている．

予防と対策

家庭・職場での感染対策

安岡　彰*

要　旨

インフルエンザの感染対策は，飛沫感染対策と間接接触感染対策の2つが挙げられる．飛沫対策としては，① 飛沫を発生させないよう，感染者がマスクを着用し咳エチケットを励行する，② 他人との近接した接触を減らすとともに，濃厚接触時にはサージカルマスクを着用する，などがある．間接接触対策としては，① 頻回の手指消毒（手洗い），② 外出中に口や鼻・眼に触れないようにすること，③ よく触れる環境の清掃・消毒，などが挙げられる．

はじめに

ブタ由来の 2009 H1N1 新型インフルエンザの流行に伴って，インフルエンザ感染予防策は広く周知された感がある．その中には，科学的根拠・感染制御の観点から論理的に導かれたものと，どちらかと言えば経験的・伝統的な対策とが混在しているように見受けられる．本稿では家庭や職場での感染対策について，感染制御の観点から整理してみたい（表1）．

感染経路から見た個人の感染対策

インフルエンザの感染経路としては，感染者の咳やくしゃみ，会話などによって発生する飛沫を吸い込むことによって伝播する飛沫感染と，その飛沫がいったん手や環境表面に付着し，それが主に手によって口や鼻・眼の粘膜に運ばれる間接的な接触感染があることが知られている．感染の主体は前者と考えられているが，その比率は明らかではない．感染防止策としては前者を主体にしながら，間接接触対策も同時に講じることになる．

* 長崎大学病院 感染制御教育センター センター長

キーワード：飛沫感染，間接接触感染，手指衛生，環境消毒

1．飛沫感染対策

飛沫感染とは，感染者の口や鼻から水分とともに排出された病原体が，感受性者に到達して疾患を伝播する感染様式である．飛沫は口から1～1.5m程度まで到達すると考えられている．飛沫が水分を失った状態，すなわち飛沫核となった場合には，インフルエンザでは長時間にわたる感染性はないと考えられるが，短期間であれば感染する可能性がある．すなわち狭い閉鎖空間であれば，これ以上の距離があった場合でも感染成立の可能性がある．

1）飛沫を発生させない対策

飛沫対策の最も効果的な方法は，飛沫を発生させないことにある．飛沫感染対策の第1

表1　家庭や職場における感染対策の要点

飛沫感染対策

1．発生源の抑制
　発症者の自宅待機
　有症状者はマスク着用，咳エチケットの励行
2．飛沫の吸引防止
　人込みを避ける
　有症状者とは 1.5m 以上の間隔をとる
　サージカルマスクの着用

間接接触感染対策

1．手指衛生
2．口・鼻・眼に触れない
3．よく触れる環境の清掃・消毒

は，感染者が咳やくしゃみのときに飛沫を発生させないようにすること，すなわち咳エチケットの励行である．飛沫は咳・くしゃみにとどまらず，歌を歌ったり会話をする際にも発生する．このような普遍的な行為での飛沫発生防止には，感染者がマスクを着用することが効果的である．このときのマスクは空気の濾過抵抗が少なく，水分を含んだ飛沫を効率的に捕捉できるサージカルマスクが最適であり，布（ガーゼ）マスクもある程度の効果があると考えられる．

症状がある患者はなるべく外出を控えること（職場へは出勤しないようにすること）はもちろんである．

2）飛沫を吸い込まない対策

病原体の吸引を防ぐための対策として，最も効果的なのは発生源に近づかないことである．人込みや，狭い閉鎖された空間に多くの人が長くとどまるような状況にいることは，なるべく避けたほうが良い．

とは言っても，日本において上記のことを避けることは日常生活上不可能な場合が多い．次善の策として，このような状況になる場合には飛沫吸入防止のためのマスクを着用することが考えられる．この場合のマスクは，5 μm までの大きさの飛沫を捕捉できなければならないので，十分目の細かいものでなければならない．この目的にかなうのは，医療用のサージカルマスクと呼ばれる不織布で作られたマスクである．ガーゼ製や紙製のものは効果が不確実である．

マスクの着用意義は，飛沫を吸い込む可能性がある閉鎖空間にいる場合や，他人との間隔を 1.5m 以上とれない場合である．飛沫を「吸い込まない」ためのマスクを自宅や露天下の移動，職場での会話を伴わない事務作業などにも常時着用することは，負担の割に効果は少ない．

高性能のマスクとして，N95 とか DS2 と呼ばれる規格のマスクがある．このマスクは HEPA フィルターの構造をしており，0.3 μm サイズの微粒子（最も HEPA フィルターが苦手とするサイズ）を 95% 以上捕捉できる性能のものである．飛沫のみならず飛沫核（5 μm 以下の粒子サイズ）も捕捉できるが，その分フィルター部での空気の通過抵抗が大きい．このようなマスクは，顔面とマスクの間に隙間があると空気はマスクのフィルターを通過するのではなく，顔面との間の隙間を通過する割合が大きくなる．すなわち，高性能のマスクをしているつもりが，実は空気は素通りという事態が起こりやすい．一方，きちんと着用できていた場合は吸気抵抗が大きく，長く着用すると疲労してしまう．高性能マスクはその性能が必要な場合に限定して使うことが得策で，日常的な感染防止用具としてはなじまないものである．

2．間接接触感染対策

飛沫の直接吸入以外に，飛沫がいったん周囲のもの・表面に付着し，それに触れた（あるいは飛沫が直接ついた）手で口や鼻・眼の粘膜に触れることによって病原体が粘膜に到達するルートが考えられる．この間接的に接

触することでのルート遮断には大きく3つの方策が考えられる．

1）手指衛生の励行

この一連の病原体伝播の最終工程はほぼ常に手が担っているので，手指衛生が効果的である．日常生活中で常に触れているものや環境表面に病原体がいるかもしれないので，手指衛生は「ときどき入念に洗う」のではなく，何かに触れた後は「さっとでも良いから頻度を高く行う」ことが肝要である．流水と石鹸，あるいはアルコールをベースとした手指消毒剤の塗布がこの目的にかなっている．もちろん流水のみでの手洗いやおしぼりなどでの手拭きも，効果は落ちるものの行う意味はあると考えられる．

2）口や鼻・眼に触れない

当然であるが，病原体が手についただけでは感染するはずがなく，その手で口や鼻・眼に触れることで感染が成立しているはずである．個人差はあるものの，我々は日常生活の中で口元や唇，鼻前庭，目尻や眼瞼に無意識に触れていることが多い．特に外出時や不特定多数が触れるような環境表面に触れる機会が多い場合は，「口や鼻・眼に触れない」ことを意識的に心掛ける必要がある．マスクを常時着用することで口や鼻に触れることを防げるという意味では，外出中ずっとマスクをする意義がある．しかし逆に，マスクが気になって口や鼻を触れる頻度が増してしまっては逆効果である．個人の行動パターンに応じた対処が重要である．

3）環境の消毒

不特定の人間がよく触れる表面には，病原体が付着している可能性が高くなる．家庭や職場でその設備を管理できる場合は，ドアノブやテーブル，電源スイッチなど人がよく触れる部分をよく清掃することが望ましい．この場合は，消毒薬であるアルコールや次亜塩素酸ナトリウム（市販の塩素系漂白剤も使用できる）で拭くことや，ウイルスの消毒効果がある界面活性剤（洗剤）を用いた清掃が有効である．

3．このほかの感染対策

1）うがい

日本では上気道感染対策としてうがいが推奨されているが，これに関する科学的研究は極めて限られており，ほとんどが日本からの報告である．すなわち，日本以外の国ではうがいによる感染対策はあまり考慮されていないことになる．うがいをすることで，慢性肺疾患の患者で下気道感染/肺炎が減少することや，上気道炎の頻度が減ったとする報告があり，口腔内の常在微生物が原因となる感染症に対してはうがいは一定の効果があると考えられる．しかし外来性のインフルエンザウイルスが口腔内に侵入した場合，いつまでも口腔内にとどまっているとは考えにくい．実際，インフルエンザの感染予防効果を検討し，効果は明らかでなかったとする報告がある．うがいにより口腔内の清潔を保ち，乾燥を防ぐという効果は考えられるが，インフルエンザの感染防止策として主要なものとは言い難いようである．

2）換　気

空気の入れ替わらない狭い閉鎖空間では感染リスクが増す可能性があり，このような環境では換気は一定の効果があると考えられる．しかし，インフルエンザは飛沫感染が主体と考えれば，一般の家庭や職場で頻回の換気を行うことが重要な感染対策とは考えにくい．空気が入れ替わらない閉鎖環境を作らないといった程度に考えておくのが適切と思われる．

3）加　湿

インフルエンザの流行する冬は空気が乾燥し，また暖房により湿度が低下しやすい時期である．乾燥した状態では気道の感染防止機構が障害されやすく，このような意味での湿