

臨床的評価. 第24回日本エイズ学会、
2010.11.24～26. (東京).

- 6) 下司有加、治川知子、垣端美帆、東 政美、
上平朝子、古西 満、高折晃史、日笠 聡、
白阪琢磨：外来診療におけるHIV専従看護師
の必要性. 第24回日本エイズ学会、2010.11.24
～26. (東京).

知的財産権の出願・登録状況

なし



Compromised hostとQFT — 感度に影響する宿主因子

研究分担者：永井 英明 (独) 国立病院機構東京病院 呼吸器科

研究協力者：有賀 晴之 (独) 国立病院機構東京病院 呼吸器内科

研究要旨

IFN- γ release assay (IGRA) は宿主の細胞性免疫応答を原理として用いた検査法であり、細胞性免疫が低下した状態では結核感染を適確に検出できない可能性がある。細胞性免疫に重要な役割を演じる末梢血リンパ球がQFTに及ぼす影響について検討した。結核菌培養陽性が確認された727名の結核患者についてQFTを行い、種々の背景因子の関与について解析した。全体のQFTの結果は、陽性、陰性（判定保留を含む）、判定不可はそれぞれ68%、25.8%、6.2%であった。リンパ球数正常 ($> 1800/\mu\text{L}$, $n = 104$) では陽性率89.3%、判定不可0%であったが、リンパ球数の減少とともに陽性率は低下し、リンパ球数 $300/\mu\text{L}$ 以下 ($n = 45$) では陽性率26.7%、判定不可37.8%であった。QFTによる結核感染の診断において、リンパ球数の減少を来す免疫背景を有する被験者においては、QFTの結果の解釈に注意が必要であることが判明した。さらに結核菌培養陽性肺結核患者230例に対して、IGRAの中のELISA法とELISPOT法の感度比較を行った。全体の陽性率はQFT 74%、ELISPOT 92%であった。リンパ球数 $1000/\mu\text{L}$ 以上の集団では、陽性率はQFT 88%、ELISPOT 97%であったが、リンパ球数 $500/\mu\text{L}$ 未満の場合、陽性率QFT 39%、ELISPOT 81%とQFTで著しく陽性率が低下した。リンパ球数減少が減少した場合でも、ELISPOT法の感度が維持されることが判明した。

1. はじめに

HIV感染者、ステロイド、抗TNF阻害剤などの免疫抑制剤投与患者、糖尿病、担癌状態、低栄養、超高齢者などの宿主においては、結核発病のハイリスクグループである。このような集団にターゲットを絞った結核感染の検出および化学予防が、結核発病、結核蔓延の制御に重要である。欧州、米国あるいは日本において、特異性の高いIFN- γ release assay (IGRA) がツベルクリン反応 (ツ反) に代わって導入され、結核感染診断に適用する意義が明らかになってきている。BCG接種が普及している日本においてQuantiFERON-TB 2G (現在は

QFT-3G) が保険適応となり、特異度の低いツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者を減少させることが可能となった。日本の結核予防委員会のガイドラインにおいて、免疫抑制者においてはQFTを結核感染診断に用いることを推奨している。

2. 結核感染者におけるIFN- γ 応答値の予測因子

1) 研究目的

IGRAは宿主の細胞性免疫応答を原理として用いた検査法であり、細胞性免疫が低下した状態で

は結核感染を適確に検出できない可能性が想定される。免疫抑制が示唆される被検者にQFTを行う場合、臨床検査としての限界をあらかじめ知っておく必要がある。被験者の免疫力と、*in vitro*におけるIGRAの特異的IFN- γ 応答との関連に関して明確な回答は得られていない。全血を用いたQFTにおけるIFN- γ の主要な産生源はCD4を主体としたT細胞である。細胞内サイトカイン染色法を用いたフローサイトメトリーによる我々の解析では一部の被検者で、CD8陽性細胞も抗原特異的にIFN- γ を産生していることを確認した。細胞性免疫に重要な役割を演じる末梢血リンパ球数の低下やリンパ球機能異常がQFTの感度に影響する可能性が推察される。この仮説を検証するために以下の検討を行った。

2) 研究方法

2006年から2008年の間に当院を受診し、結核感染が疑われた患者 (n=3017) に対し連続的にQFTを施行した。その中で、喀痰や気管支洗浄液の抗酸菌検査により結核菌培養陽性が確認された727名を解析対象とした。この集団には、検診発見の軽症肺結核や、空洞を有する重症結核、栄養状態、全身状態不良者、担癌患者など、多様な免疫背景を有する宿主が含まれている。この結核感染集団における末梢血ESAT-6、CFP-10刺激IFN- γ 産生量のpredictorとして、年齢、リンパ球数、単球数、好中球数、好酸球数、陽性コントロールIFN- γ 値、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、CRP、血清クレアチニン値、AST、ALTを設定し、linear regression modelを適用し解析した。

3) 研究結果

末梢血リンパ球数、陽性コントロールIFN- γ 値が、結核感染者におけるIFN- γ 応答値に強く関連していると考えられた。対象患者をリンパ球数により亜集団に層別化し、それぞれの集団におけるQFTの結果を解析した。全体のQFTの結果は、陽性、陰性 (判定保留を含む)、判定不可はそれぞれ68%、25.8%、6.2%であった。リンパ球数正常 (>1800/ μ L, n=104) では陽性率89.3%、判定不可0%であったが、リンパ球数の減少とともに陽性率は低下した。リンパ球数300~500/ μ L (n=57) では陽性率49.1%、判定不可14%、リンパ球数300/ μ L以下 (n=45) では陽性率26.7%、判

定不可37.8%であった。

4) 考察

QFTによる結核感染の診断において、リンパ球数の減少を来す免疫背景を有する被験者においては、QFTの結果の解釈に留意が必要である。低栄養、HIV感染症、進行癌、透析中の慢性腎不全、重症の活動性結核、全身免疫抑制剤投与などの患者で細胞性免疫の障害やリンパ球数減少が示唆される。免疫抑制者では、日本独自のQFT判定基準であるグレーゾーンの判定保留域 (IFN- γ 応答値0.1~0.35IU/ml) でも事実上の結核感染を想定して、レントゲン所見その他の臨床情報を含め総合的な評価が必要であると考えられる。

3. ELISA法とELISPOT法の感度比較

1) 研究目的

QFTは全血を直接結核菌抗原で刺激培養し、上清中のIFN- γ をELISA法にて測定する。もう一つのIGRAであるELISPOT法は、末梢血からperipheral blood mononuclear cell (PBMC) を精製し1ウエル当たりの細胞数を調整、均一化し、特異抗原で刺激、培養しELISPOT法によりIFN- γ 産生細胞を可視化、細胞数をカウントする。末梢血からリンパ球分画が濃縮されリンパ球数が培養段階で均一化される点で、患者の末梢血リンパ球数減少の影響を回避でき、細胞性免疫抑制者においても、ELISPOT法を用いたIGRAがより高感度に結核感染を検出できる可能性がある。QFTとELISPOTの感度の比較を継続的に行っている。

2) 研究方法

当院における菌培養陽性肺結核患者230例に対し、治療開始14日以内にQFTとELISPOT法を同時に行い、感度について比較検討した。全血法とPBMC法、ELISA法とELISPOT法の違いを明確にすることを目的とし、ELISPOT法においてQFTと同じ配列のoverlapping peptidesを合成し使用した。末梢血から分離した単核球を250000個/ウエルに調整、AIM-V培地 (GIBCO) にて培養し、human IFN- γ ELISPOT kit (BD) を用いてassayを行った。Spot解析はKS ELISpot (Carl Zeiss) にて行った。ELISPOTの判定はT-SPOT. TBの製造元の基準に準拠した (抗原刺激スポット数6個以上陽性)。

3) 研究結果

全体の陽性率はQFT 74% ELISPOT 92%であった。リンパ球数1000/ μ L以上の集団では、陽性率はQFT 88%、ELISPOT 97%であったが、リンパ球数500/ μ L未満の場合、陽性率QFT 39%、ELISPOT 81%とQFTで著しく陽性率が低下した。

4) 考察

全血QFTはELISPOT法より検査手技において技術的に、より簡便であるが、リンパ球減少、細胞性免疫が傷害されている被検者では、ELISPOT法によるIGRAが結核感染診断上、優位である。しかし、現時点で、本邦ではQFTのみが普及しており、将来的に、免疫健全被検者を含めすべてに対しELISPOT法を適用する必要性はないと考えられるが、結核感染が強く疑われ、発病のリスクの高い免疫脆弱被検者に対してはELISPOT法が有用であるかもしれない。IGRAが用いられる最も重要なsituationとして、集団感染などの接触者検診があげられる。今後、高齢化が進む日本において、高齢者施設などでの免疫脆弱集団における感染などでは、ELISPOT法が適切かもしれない。欧米で利用されているT-SPOT. TBは日本では保険の適応はない（現時点で日本での臨床試験が予定されている）。また、PBMCを分離するという工程が加わり、全血法QFTに比べると技術的にやや煩雑である。スポットを可視化するシステムを要するため、機器整備などハード面の問題もある。高蔓延途上国での1次的使用は現実的ではないであろう。さらには、IGRAは結核既往と最近の曝露を区別することができず、T-SPOT. TBの特異度や費用対効果も含め、今後の検討課題である。

4. 自己評価

1) 達成度について

QFT-2Gについてのデータは十分である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV感染者における早期結核診断は極めて重要であり、IGRAの研究を続ける意義は大きい。

3) 今後の展望について

QFT-3G、ELISPOTのデータを集積する。HIV感染者におけるIGRAの有用性について検討を続ける。

5. 結論

結核感染の診断にIGRAの有用性は極めて高い。免疫機能低下例においては、ELISPOT法が用いられるべきである。

6. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

7. 研究発表

論文発表

- 1) Komiya K, Ariga H, Nagai H, Teramoto S, Kurashima A, Shoji S, Nakajima Y. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. Intern Med 49:1849-1855, 2010
- 2) Tamura A, Shimada M, Matsui Y, Kawashima M, Suzuki J, Ariga H, Ohshima N, Masuda K, Matsui H, Nagai H, Nagayama N, Toyota E, Akagawa S, Hebisawa A. The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. Intern Med 49: 95-102, 2010
- 3) 小宮幸作、有賀晴之、長山直弘、松井芳憲、大島信治、益田公彦、松井弘稔、寺本信嗣、田村厚久、豊田恵美子、永井英明、赤川志のぶ、中島由槻. 結核性胸膜炎に対する胸腔ドレーン留置後に発症した胸壁冷膿瘍の1例. 結核 85: 673-677、2010
- 4) 豊田恵美子、町田和子、長山直弘、山根章、小宮幸作、伊藤三郎、鈴木純一、加志崎史大、島田昌裕、松井芳憲、川島正裕、大島信治、鈴木純子、有賀晴之、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、寺本信嗣、永井英明、赤川志のぶ、庄司俊輔、蛇沢晶、中島由槻. 高齢者結核の臨床的検討. 結核 85: 655-660、2010
- 5) 松井芳憲、田村厚久、長山直弘、赤司俊介、荒木孝介、木村裕樹、島田昌裕、鈴木純一、加志崎史大、川島正裕、有賀晴之、鈴木純子、大島信治、益田公彦、松井弘稔、寺本信嗣、山根章、永井英明、赤川志のぶ、豊田恵美子、庄司俊輔、中島由槻. 肺Mycobacterium xenopi症の11例と本邦報告18例の検討. 結核 85: 647-653、2010
- 6) 大石和徳、永井英明. 【最近話題のワクチン】肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? 2回接種の認可で十分かを検証する. 医学のあゆみ 234: 213-216、2010

- 7) 松井芳憲、永井英明. 【呼吸不全の实地診療治療ストラテジーの新たな展開】呼吸不全の实地診療・セミナー/呼吸不全をきたす疾患の实地診療のポイント II 型呼吸不全の診断と治療(神経筋疾患、結核後遺症を含む)のすすめかた. *Medical Practice* 27 : 623-627, 2010
- 8) 永井英明. 【COPDの診療update】COPDにおけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン. *日本医師会雑誌* 138 : 2528, 2010
- 9) 大石和徳、川上和義、永井英明、砂川慶介、渡辺彰. 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. *日本呼吸器学会雑誌* 48 : 5-9, 2010
- 10) Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, Kawakami Y, Tenjinbaru K, Maeda A, Li P, Gillard P, Roman F. Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. *Hum Vaccin* 6: 888-893, 2010
- 11) Nagai H, Ikematsu H, Tenjinbaru K, Maeda A, Drame M, Roman FP. A phase II, open-label, multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of an adjuvanted prepandemic (H5N1) influenza vaccine in healthy Japanese adults. *BMC Infectious Diseases* 10:338, 2010
- 12) 永井英明. 新型インフルエンザ対策—ワクチンおよび抗ウイルス療法 (治験薬も含めて). *Progress in Medicine* 30 : 2309-2313, 2010
- 13) 大島信治、有賀晴之、新藤学、永井英明. 国産新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンおよび季節性インフルエンザワクチンの同時接種の安全性についての検討. *感染症学雑誌* 84 : 744-745, 2010
- 14) 永井英明. 新型インフルエンザワクチンの使用経験について. *東京内科医会会誌* 26 : 112-115, 2010
- 15) 永井英明. 新型インフルエンザワクチン—成人. *臨牀と研究* 87 : 1687-1691, 2010

研究成果の刊行物に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

平成22年度 長崎大学病院 感染制御教育センター 安岡 彰

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	出版年	ページ
安岡 彰	血液媒介感染症	松田暉,萩原俊男, 難波光義, 鈴木久美,林直子	疾病と治療I	南江堂	東京	2010	274- 278
安岡 彰	9.血液媒介感染対策・ 職業感染対策	社団法人 日本感染症学会	院内感染対策講習会②	社団法人 日本感染症 学会	東京	2010	41-50
塚本美鈴	HIV感染者におけるメイ ンテナンス・予防治療 ～導入療法と地固め療 法～	河野 茂	IDSAガイドライン 真菌症治療のUP-TO-DATE	医薬ジャーナ ル社	大阪	2010	251- 255

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	特集ヘルペスウイルス科ウイルス による感染症のすべて 3.サイトメガロウイルス感染症	化学療法の領域	26	57-59	2010
安岡 彰	Q&A形式 CASE Study	HIV感染症とAIDSの治療	1	47-48 54-55 60-62	2010
岡田誠治,片野晴隆, 萩原将太郎, 永田安伸,安岡 彰	HIV-1感染と悪性腫瘍	日本エイズ学会誌	12	81-88	2010
安岡 彰	日和見感染症	日本臨牀	68	486-490	2010
安岡 彰	特集ニューモシスチス肺炎 update ニューモシスチス肺炎の診断	日本胸部臨床	69	124-130	2010
安岡 彰	HIV感染症とAIDS 第3章 診断と症状・合併症 日和見感染症	最新医学社	別冊	67-77	2010
安岡 彰	特集インフルエンザ 家庭・職場での感染対策	最新医学社	65	86-90	2010



疾病と治療 I

全身性／呼吸器系／循環器系／感染症／中毒／救急

総編集 松田 暉
萩原俊男
難波光義
鈴木久美
林 直子

New Integrated, Creative, Evidence-based

南江堂

E. 性感染症	松本哲朗	239
F. 皮膚・軟部組織感染症	三嶋廣繁	242
G. 細菌性髄膜炎	岩田 敏	246
H. 感染性心内膜炎	渡橋和政	247
I. 耳鼻咽喉科領域感染症	鈴木賢二	248
J. 院内(病院)感染症	一木 薫	249
K. 抗酸菌感染症	鈴木克洋	254
L. リケッチア感染症	徳江 豊	257
M. 微生物の塗抹染色	和田恭直	259
3. 真菌感染症	渡辺 哲, 亀井克彦	261
A. 真菌感染症概論		261
B. 深在性真菌症		261
4. ウイルス感染症		264
A. 呼吸器感染症	前田光一, 三笠桂一	264
B. 発疹・発熱疾患	赤池洋人, 尾内一信	267
C. 脳・髄膜炎	岩田 敏	270
D. 下痢症	佐藤吉壮	272
E. 血液媒介感染症	安岡 彰	274
F. 肝 炎	村上啓雄	278
G. 眼科領域感染症	望月清文	281
5. そのほかの感染症		286
A. プリオン		286
B. 原虫症	太田伸生	286
C. 蠕虫症	太田伸生	289
D. 疥 癬	鈴木幹三	293
第 V 章 中毒性疾患 【編集: 吉岡敏治】	吉岡敏治	295
1. 中毒性疾患		296
A. 中毒総論		296
B. 医薬品中毒		303
C. 農薬中毒		305
D. 工業用品中毒		308
E. 自然毒中毒		311
F. ガス中毒		313
G. 家庭用品・そのほかの重要な中毒		314

●感染対策

ロタウイルス、ノロウイルスの院内感染は決して少ないものではなく、慎重な感染対策が重要となる。

施設内において1人の入院患者から他の入院患者あるいは医師、看護師のスタッフへ爆発的な感染拡大もしばしば報告されている。

ロタウイルス、ノロウイルスともに現在迅速診断キットが発売されている。ロタウイルス迅速診断キットは保険適用が認められているが、ノロウイルス迅速診断キットでは保険適用は認められていない。しかしながら、感染対策としてはロタウイルス、ノロウイルスだけではなく、すべての胃腸炎の原因となるウイルスの多くが接触感染であることに注意する必要がある。

病院における糞便-経口ウイルス感染対策は、細菌による感染性胃腸炎の場合と同様、排泄物は感染性があるものとみなして日常的に行う標準予防策が基本となる。すなわち糞便・吐物に接触する場合の手袋着用と接触後の手洗いが重要となる。

感染症例に失禁や嘔吐があり、とくに乳幼児でおむつを着用している場合など、感染症例の環境周辺が汚染されている可能性が高い場合には、ガウンの着用など接触予防策を追加して行う必要がある。ウイルスによる汚染が予想されるノンクリティカル器具（健常皮膚に接触するもの、氷枕、聴診器など）や環境は念入りに洗浄または清拭し、ときに熱水や消毒薬を用いて清浄化するが、ウイルスの消毒薬感受性に注意が必要となる。

消毒薬感受性については、エンベロープを有しないウイルスの中で比較的親油性のあるロタウイルスは、比較的消毒薬感受性がよいことが観察されている。一般にノンクリティカル表面におけるエンベロープを有しないウイルスの消毒は、熱水洗浄、清拭による物理的なウイルス除去、次亜塩素酸ナトリウム液、場合によりアルコールを用いる。セミクリティカル器具（粘膜などに接触するもの、内視鏡、気管内チューブなど）は通常どおり高水準消毒または滅菌を行う。手洗いは、流水による手洗いでウイルスを物理的に除去することが基本であり、速乾性アルコール系手指消毒薬またはポビドンヨード

スクラブを補完として用いる。

次亜塩素酸ナトリウム液には金属腐食性があり、その環境適用は小範囲にとどめる必要がある。

E. 血液媒介感染症

●血液媒介感染症とは

血液は全身を循環し、細胞や酸素、栄養素に富むことから、播種的手段や、増殖の場として利用する病原体がある。病原体が血液内に存在して、血液がほかのヒトの体内に侵入した場合に感染が生じるような疾患を血液媒介感染症 (bloodborne infection) とよぶ。

該当する病原体にはヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B型肝炎ウイルス (HBV: Hepatitis B virus)、C型肝炎ウイルス (HCV: Hepatitis C virus)、1型ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1: Human T-cell leukemia virus-1)、EBウイルス、サイトメガロウイルスなどのウイルスのほか、マラリアなどの原虫症や梅毒(血液を介した感染期間は限定的)などの細菌感染症も含まれる。

感染が起こるのは、患者の血液が感受性者の体内に侵入する場合で、輸血や、医療用器具を複数の人に滅菌しないで使用する場合(注射で用いる麻薬・薬物の常用など)、医療関係者の事故としての使用済み針やメスなどによる「針刺し」や切創、血液や血液の混じった体液が口内・眼瞼・鼻粘膜に付着する場合(粘膜曝露)が挙げられる。

血液感染を起こす病原体は血液以外の感染経路をもつものが多く、ヒト免疫不全ウイルス (HIV: Human immunodeficiency virus) や HTLV-1、肝炎ウイルスは性感染症、EBウイルスは粘膜どうしの接触による感染が起これと考えられている。

a. HIV 感染症

エンベロープをもつRNAウイルスであるHIVの感染症である。ウイルスはヒトのみに感染し、体内に入ると、CD4という表面マーカーが陽性の細胞(リンパ球ヘルパー細胞、マクロファージ、樹状細胞、脳のミクログリアな

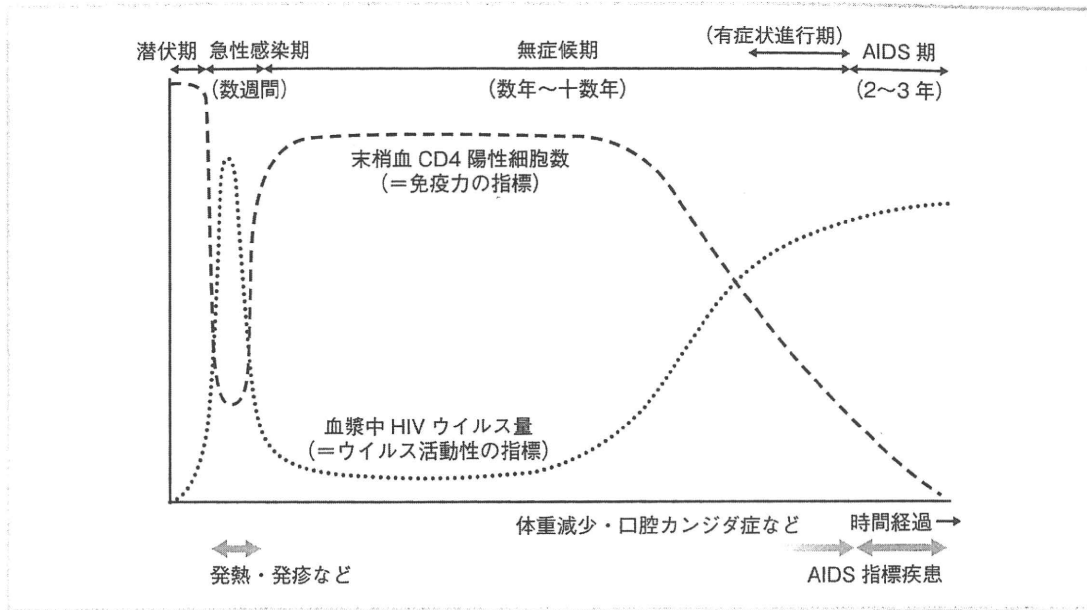


図 1 HIV 感染症の自然経過

ど)に感染する。多くのウイルス感染は急性感染ののちウイルスは排除されてしまうが、HIV はこれらの細胞間で感染を繰り返すことによる持続感染状態となる。ウイルス増殖によって細胞性免疫調節機構で重要な CD4 陽性リンパ球が減少するため、細胞性免疫によって排除されている病原体による感染症が生じやすくなり、ひよりみ日和見感染（通常は病原性が弱く発症しない病原体が、免疫力の低下によって感染症を起こすようになること）がみられるようになる。

感染経路は主に性感染（性行為・粘膜どうしの濃厚な接触による伝播）であるが、血液を介した感染、感染した母親から生まれてくる胎児への感染（母子感染）も起こる。

経過は、感染後 1～8 週ほどの潜伏期に引き続き、HIV に感染したことによって症状がみられる急性感染期、その後の無症候期、免疫不全が進行し特徴的な疾患を発症する AIDS 期に分けられ、それぞれ数週、数年～十年強、2～3 年ほどの経過をとる（図 1）。

急性感染期は HIV が急速に増殖し、これに対して免疫応答が始まり抗体が産生される時期で、発熱、倦怠感、咽頭痛、頭痛、発疹などの症状がみられ、リンパ節腫大、肝脾腫、扁桃腫大、髄膜炎などの所見が認められる。伝染性単

核球症や急性扁桃炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性発疹症などと診断されることが多い。また一過性に軽～中等度の免疫不全がみられるため、口腔カンジダ症や帯状疱疹などを合併する場合もある。

無症候期はその名前のとおり日常生活に支障のある症状があまり認められない時期である。この時期もウイルスは増殖を続けており、生体もそれに対して免疫応答を続け、破壊された CD4 陽性リンパ球の再生産・補充が行われているが、次第に免疫低下が進行する。リンパ節腫脹や微熱、倦怠感、下痢、体重減少といった症状・所見が出没することがある。免疫不全が進行してくるとこのような症状がみられやすくなり、口腔カンジダ症や帯状疱疹、皮膚の真菌感染症などもみられるようになる。このころを有症状進行期とよぶ場合もある。

免疫不全が進行し、HIV に特徴的で結核など一部を除き通常はあまりみられない疾患 23 種が指標疾患と定められており（表 1）、この 1 つが発症すると後天性免疫不全症候群（AIDS: acquired immunodeficiency syndrome）発症となる。

b. EB ウイルス感染症

ヘルペスウイルス属の DNA ウイルスである

表1 AIDS 指標疾患

【真菌症】	【細菌感染症】	【腫瘍】
<ul style="list-style-type: none"> ・カンジダ症 (食道, 呼吸器) ・クリプトコックス症 ・コクシジオイデス症 ・ヒストプラズマ症 ・ニューモシスチス肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・化膿性細菌感染症 (13歳未満) ・サルモネラ菌血症 ・活動性結核 ・非定型抗酸菌症 	<ul style="list-style-type: none"> ・カボジ肉腫 ・原発性脳リンパ腫 ・非ホジキン (Hodgkin) リンパ腫 ・浸潤性子宮頸がん
<ul style="list-style-type: none"> 【原虫症】 ・トキソプラズマ脳症 ・クリプトスポリジウム症 ・イソスポラ症 	<ul style="list-style-type: none"> 【ウイルス感染症】 ・サイトメガロウイルス感染症 ・単純ヘルペス感染症 (1ヵ月以上) ・進行性多巣性白質脳症 	<ul style="list-style-type: none"> 【その他】 ・反復性肺炎 ・リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成 ・HIV 脳症 ・HIV 消耗性症候群

EBウイルスによる感染症である。ウイルスはリンパ球のうちB細胞に感染し、血液中を循環する。このウイルスは唾液中にも分泌され、小児間での不顕性感染～非特異的な発熱疾患として9割以上の日本人が感染している。思春期以降まで未感染であった場合、キスなどによって感染し伝染性単核症を発症する(『疾病と治療Ⅲ』「第VII章 血液・造血器系疾患」)。このウイルスはバーキット (Burkitt) リンパ腫などの悪性腫瘍を引き起こす発がんウイルスでもある。

c. HTLV-1 感染症

HTLV-1による感染症で、ウイルスはリンパ球のうちT細胞に持続感染している。T細胞をがん化させることにより成人T細胞白血病(ATL)を発症する(『疾病と治療Ⅲ』「第VII章 血液・造血器系疾患」)。また、本ウイルス感染によって対称性の下肢の麻痺を起こすHTLV-1関連脊髄症 [HAM: HTLV-1 associated myelopathy, 熱帯性瘻性麻痺 (TSP) と同疾患] や肺疾患や関節症などもみられることがある。このウイルスは日本では流行地が主に海岸沿いに偏在しており、感染率が25%に達する島嶼もある。

このウイルスはリンパ球内のみ存在し、血漿成分には分泌されないため、血球成分が他人に入るような母乳・精液・大量の血液が侵入する輸血などの曝露で感染する。

d. その他のウイルス

血液によって感染するウイルスとしてはB型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV) などの肝炎ウイルスがもっとも重要である(『次項「肝炎」)。HBVは針刺しなどの

血液曝露で高率(～30%)に感染が成立するため、もっとも危険な血液媒介ウイルスといえる。また、HCVは感染した場合約7割が慢性肝炎へと移行し、長期経過のうちに肝硬変や肝がんを発症するため、もっとも重篤な経過をとる血液媒介ウイルスといえる。

ヘルペスウイルス (*Herpesviridae*) 科のサイトメガロウイルスも血液媒介感染を起こし伝染性単核症を発症させる。

● 診断のすすめ方

血液媒介感染症にはさまざまな疾患群が含まれ、共通する症状・所見はない。また、肝炎や伝染性単核症を除くと、症状のみから疾患を推定するのもむずかしい。血液媒介感染症の診断には血液を用いた病原体診断または抗原抗体診断が必須である。

a. HIV

HIVではスクリーニング検査として抗体検査があり、EIA法、PA法および15分程度で判定できる迅速検査としてIC法がある。最近のEIA法では抗体だけでなく、抗原も同時に測定できる第3世代のものが主流になっている。HIV感染症では感染してから検査で陽性となるまでの期間(ウインドウピリオド)が問題となるが、抗原を検出することでこの期間を大幅に短縮することとなり、感染後2週～1ヵ月で感染が判定できる。スクリーニング検査で陽性の場合には確認検査としてウエスタンプロット法を行い、両方陽性なら感染確定となる。感染初期でウエスタンプロット法が陽性とならない場合は、HIVの遺伝子を検出するPCR法が陽性でも確定診断としてよい。

表2 血液曝露時の検査対象と対処スケジュール

曝露した病原体	直後 ^{*1}	1ヵ月後	1.5ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
B型肝炎 (HBs抗原陽性血)	HBs抗原, HBs抗体検査が陰性ならB型肝炎ワクチン1回目 + HBV抗体抗力価γ-グロブリン	B型肝炎ワクチン2回目 HBsAg, HBsAb検査		HBsAg, HBsAb検査	B型肝炎ワクチン3回目 HBsAg, HBsAb検査
C型肝炎 (HCV抗体陽性血で, 治癒が確認されている場合以外)	HCV抗体検査	HCV抗体検査		HCV抗体検査	HCV抗体検査
HIV抗体陽性血	HIV抗体検査 発症予防内服開始	予防内服終了	HIV抗体検査 ^{*2}	HIV抗体検査	HIV抗体検査

^{*1} 曝露前の状態把握 (検査が陰性の場合以後のスケジュールを実施する)。

^{*2} ほかの感染症も同時曝露の場合は1ヵ月後にまとめてよい。

b. 肝炎ウイルス

HBVではHBs抗原を感染性の指標として検査を行うが、血液媒介感染症として検査する場合はHBc抗体とHBs抗体も同時に測定することが望ましい。HCVではHCV抗体検査を行う。HCV抗体は中和抗体ではないため、感染中であるのか感染後(ウイルスが排除された状態)であるかの区別はできず、肝機能やウイルス量検査などを用いて総合的に判断する必要がある。

c. そのほかのウイルス

EBウイルスはEB-EA, EBNA, EB-VCAの抗体検査法があるが、感染の有無を知る目的ならばVCA-IgMとVCA-IgGを測定すればよい。HTLV-1ではHTLV-1抗体を測定する。CMVでもCMV-IgMとCMV-IgGを測定する。

●血液曝露時の検査

針刺しなどでの確認はHBs抗原, HBs抗体, HCV抗体, HIV抗体(スクリーニング)を患者および受傷者の両方に行うことが望ましい(表2)。

●主な治療法

a. HIV

HIV感染症では抗ウイルス薬の併用投与によってウイルス増殖を抑制し、免疫不全の進行を阻止する治療法が行われる。現在、抗HIV薬としては表3に示した5系統の薬剤が使用可能である。このうち核酸系逆転写酵素阻害薬2剤とこれ以外から1剤以上の併用療法が

ART (anti-retroviral therapy: 抗レトロウイルス療法)として用いられており、これによりHIV感染者の予後は非感染者と大差ない程度まで改善した。

b. そのほかのウイルス

肝炎に対する治療は『疾病と治療II』「ウイルス性肝炎」を参照のこと。

EBウイルス, HTLV-1感染症に対する抗ウイルス療法は確立されていない。伝染性単核症は対症療法, HTLV-1では発がんに対し抗がん剤による治療が行われる。

●血液曝露時の対処

医療行為では観血的な処置が多く、医療従事者は血液に曝露されるリスクがある。血液媒介感染症は血液が皮膚に接触する程度では感染が成立することはないが、患者に使用した針で医療従事者が傷を負ってしまう針刺しや、血液や体液が飛沫となって眼や鼻の粘膜に入る粘膜曝露で感染する可能性がある。血液曝露による感染を防ぐことが医療従事者の職業感染対策として重要である。このような曝露での感染はB型肝炎がもっとも頻度が高いため、医療従事者は就業前にB型肝炎ワクチンの接種を済ませておく必要がある。

血液曝露があった場合はB型肝炎, C型肝炎, HIVについて患者の感染の有無を確認し、いずれかが陽性であった場合は、受傷者は表2に従って検査を行う。また、HIVの場合は曝露直後から抗HIV薬による発症予防投薬(PEP: post exposure prophylaxis)を考慮する。

表3 抗HIV薬の種類

核酸系逆転写酵素阻害薬	略号
ジドブジン	AZT (ZDV)
ジダノシン	ddl
ラミブジン	3TC
サニルブジン	d4T
アバカビル	ABC
テノホビル	TDF
エムトリシタビン	FTC
* 2種類の合剤として AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC がある	
非核酸系逆転写酵素阻害薬	
ネビラピン	NVP
エファビレンツ	EFV
デラビルジン	DLV
エトラピリン	ETR
プロテアーゼ阻害薬	
インジナビル	IDV
サキナビル	SQV
リトナビル	RTV
ネルフィナビル	NFV
ロピナビル・リトナビル配合剤	LPV/RTV (LPV/r)
アタザナビル	ATV
ホスアンブレナビル	FPV
ダルナビル	DRV
インテグラーゼ阻害薬	
ラルテグラビル	RAL
CCR5 阻害薬	
マラビロク	MVC

F. 肝炎

●肝炎とは

ウイルス性肝炎の原因ウイルスには肝炎ウイルス (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV ほか) と肝炎ウイルス以外のウイルスがある (表1)。ここでは、とくに肝炎ウイルスによる肝炎に絞り、ウイルス別に感染経路、臨床像などについて表2にまとめる。なお、診断方法の詳細 (血清診断)、治療法などについては『疾病と治療Ⅱ』「ウイルス性肝炎」を参照されたい。

1. A型肝炎

A型肝炎はHAV (Hepatitis A virus) 感染による疾患であり、急性肝炎の形で発症する。主に開発途上国で蔓延しており、上下水道が整備

表1 ウイルス性肝炎の原因ウイルス

種類	ウイルス
肝炎ウイルス	A型肝炎ウイルス (HAV)
	B型肝炎ウイルス (HBV)
	C型肝炎ウイルス (HCV)
	D型肝炎ウイルス (HDV)
	E型肝炎ウイルス (HEV)
肝炎ウイルス以外のウイルス	EBウイルス (EBV) サイトメガロウイルス (CMV) 単純ヘルペスウイルス (HSV) 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) アデノウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス その他

された先進国では激減している。感染症法に基づく発生動向調査によれば、わが国においては今世紀に入って500人前後であったが、2006年316人、'07年154人、'08年170名と少なくなってきた。小児の発生はまれであり、20歳代がもっとも多いが、50歳以下での抗体陽性者はきわめて少なくなっており、発症者の高齢化 (重症例が多い) が認められる。発生には季節変動があり、冬から初夏にかけて多く、秋に少ない。感染原因は7割以上がなんらかの飲食物で、うち3割は生牡蠣の喫食による。なお、患者の1割は海外からの帰国者であり、ほとんど中国、インド、東南アジアとなっている。

●潜伏期

潜伏期は約2～6週 (平均4週) である。

●感染経路

患者の糞便から排泄されたHAVは生活排水から河口にいたり、牡蠣などの魚介類の体内で蓄積され、その生食によってヒトの口に到達すると考えられ (経口あるいは糞口感染)、集団発生を起こすこともある。また、最近HIV同様に男性同性愛者間での直接接触による感染経路も問題となっている。

●症状

A型急性肝炎は不顕性感染もあるが、典型的には潜伏期ののち、発熱、全身倦怠感に続いてトランスアミナーゼ (AST/ALT) の上昇をきたし、食欲不振、嘔吐などの消化器症状を伴う。また黄疸、尿の濃染、灰白色便および肝腫大に伴う心窩部痛・右季肋部痛などで気づくことも

院内感染対策講習会①

テキスト

(平成22年度)

社団法人 日本感染症学会

9. 血液媒介感染対策・職業感染対策

長崎大学病院感染制御教育センター
安岡 彰

I. 血液媒介感染対策

血液媒介感染は血液（血漿、血球成分）に病原体が存在し、この血液又は血液を混じた、または血液に由来する体液が皮膚のバリアを越えて接種されることによって伝播する感染形態である。感染経路分類では一般媒介物感染（common vehicle transmission）に分類され、標準予防策による感染防止が行われる。

医療における具体的な感染経路としては、1) 輸血、血液由来製剤の投与による感染、2) 体内に挿入したり粘膜に触れる医療器材が再使用され、その消毒・滅菌が適切に行われなかった場合で、内視鏡や針などの滅菌不良による感染、3) 患者に使用した針による針刺しや切創、血液や体液の飛沫が粘膜に触れるなど主に医療従事者に起こるアクシデントとしての感染が挙げられる。それぞれに応じた感染対策が必要であるが、3) については職業感染対策の項で述べる。

1. 血液製剤による感染対策

血液や血液製剤による感染は、これまで血液凝固因子製剤による HIV 感染や、輸血による B 型 C 型肝炎などが知られている。現在では血液のスクリーニングに核酸増幅検査（NAT）を導入し、血液製剤の抽出・精製工程で感染性微生物が製剤分画に混入しないような改良が行われたことにより感染のリスクは飛躍的に低減した。しかしながら未知の微生物の混入や、感染してから検査で検出されるまでのウインドウピリオド、検査ミスなどによるすり抜けの可能性は皆無ではない。従って医療従事者は、血液や血液製剤による治療を検討する場合はそのリスクを十分勘案し、患者の同意を得るとともに、必要に応じて輸血後の検査を実施する。

2. 複数回使用の注射バイアルや注射器具による交叉感染

インスリンやヘパリンなど複数回使用する薬液バイアルを介した肝炎などの感染事例がよく知られている。同じ針と注射器を用いて異なる患者に注射を行ったり、針は交換しても注射器を複数患者に使用したり、バイアルを血液で汚染した手や手袋で触れることによってバイアルが汚染されることなどが原因と考えられている。2007 年の標準予防策ガイドラインでは薬液供給にはなるべく単回使用バイアルを用いることや、やむなく複数回使用バイアルを用いる場合は薬液を採取する毎に新しい滅菌された注射器と針を用いることなどが細かく記載されているが、これまでの経緯をふまえた血液媒介感染対策の一つである。

3. 医療器具を介した血液媒介感染

血液媒介感染病原体のうち、特に B 型肝炎ウイルスは血液・体液が付着後、適切な洗浄・消毒・滅菌が行われないと器具を介した感染が起こりえる。乾燥した表面に血液が付着した後、7 日以上も感染性を維持していたとする報告もある。また、使用後の不十分な洗浄・消毒により、内視鏡を介して B 型肝炎が感染したことを示唆する報告も見られる。最近では、本来単回使用であるべき皮膚穿刺器具を、アルコール綿でぬぐっただけで再使用したため B 型肝炎、C 型肝炎が伝播した事例が報道を賑わした。

内視鏡等の粘膜に接触し、血液との接触も多い医療器具については、一例ごとにメーカーの取扱説明書やガイドラインに従った洗浄・消毒(滅菌)処理を行って再使用する必要がある。

針などの穿刺用具やメスなどの切開器具は現在は原則として単回使用である。生検用具などやむを得ず再使用する場合は、内腔を含めて十分に洗浄した後、オートクレーブや乾熱滅菌といった確実な方法で滅菌したのち使用する。拭き取りという表面微細部の確実な消毒が担保できない方法では、いかなる消毒剤を用いても再使用してはならない。

4. 病原体による特徴

(1) B 型肝炎ウイルス (HBV)

HBV は不完全二本鎖 DNA をもつヘパドナウイルスでエンベロープを持つ。遺伝子増殖ではプラス鎖 RNA から逆転写酵素により新しい DNA 合成を行うという、HIV などのレトロウイルスと同じ過程を経る。エンベロープに由来する HBsAg が感染防御抗原である (=HBsAb が中和抗体となる)。コア (ヌクレオカプシド) に由来する HBcAg とその断片に相当する HBeAg の抗原が存在し、それぞれに抗体が産生され、これらが感染状態や病期の診断に用いられる。HBeAg が血中に存在するとウイルス量が多く感染力が高い指標となり、HBeAg 陽性では針刺しにより 21-31%で、HBeAg 陰性では 1-6%で顕性の肝炎を起こすとされている。

(2) C 型肝炎ウイルス (HCV)

HCV はプラス一本鎖の RNA ウイルスであり、エンベロープを持つ。中和抗原であるエンベロープをコードする遺伝子は変異しやすく、生体の免疫応答を回避して持続感染するものと考えられている。感染者は多くが過去に輸血や観血的な医療行為を経験しており、針刺しによる抗体陽転化率は平均 1.8% (0-7%) とされている。感染が成立すると平均 7割が慢性化し、高率に肝硬変・肝癌へと進展するため、長期予後で考えた場合深刻な健康被害を生じる。

(3) ヒト免疫不全ウイルス (HIV)

HIV はエンベロープを持つ RNA ウイルスで、ほぼヒトのみに感染し CD4 陽性細胞で逆転写により相補的 DNA を形成し、核内でヒト DNA に組み込まれた後、ウイルスの複製を行うレトロウイルスである。針刺し等による感染率は 0.2-0.5%と報告されており、粘膜曝露による感染もあるものの、そのリスクは 0.09%程度とされている。環境表面を介した乾燥した血液等による

感染はきわめて稀と考えられており、感染対策上はほぼ無視して良いレベルである。感染者のウイルス量の多寡が感染リスクに関連しており 1500 コピー/mL が境界値として例示されている。臨床的には未治療で AIDS を発症した状態や、初感染の有症状期が注意の必要な時期である。

(4) 梅毒トリポネーマ

スピロヘータ（細菌）である *Treponema pallidum* が原因菌で、乾燥など宿主外の環境にはきわめて弱く、粘膜同士の接触といった濃厚接触でなければ感染伝播しにくい病原体である。日本では 1948 年に手術時の輸血により梅毒感染が発生（東大梅毒事件）したことなどを教訓として、血液媒介感染症として術前の抗体検査が広く行われてきたが、実際は感染初期の菌血症を起こす短期間を除き、血液を介した感染が起こる可能性はきわめて低い。業務上感染のリスクとしては、局所病変部位の生検針等による針刺しで伝播する可能性がある。

(5) ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1)

HTLV-1 は HIV と同様のレトロウイルスであるが、ウイルス粒子は通常血清中には存在せず、感染はウイルス遺伝子が組み込まれた細胞の移入によって起こる。すなわち、輸血や精液、母乳を介した感染が中心である。針刺しなどごく少量の血液接種での感染リスクは低い。また感染した場合でも ATL などの顕性疾患を発症する割合は生涯で数%以下と考えられている。

(6) その他の病原体

種々の出血熱ウイルスは飛沫・接触感染とともに血液媒介感染を起こすと考えられており、国際交流の拡大と時間短縮により今後日本国内での発生も起こることを想定する必要がある。

パルボ B19 ウイルスはリンゴ病の原因ウイルスで、血液を介して感染し一過性貧血を起こすことがある。

赤血球に感染するマラリアも血液媒介感染を起こす。

II. 職業感染対策

1. 血液媒介感染症

(1) 針刺し防止

職業感染としての血液媒介感染の伝播は、すべての病原体への対応として針刺しや切創の防止が挙げられる。

1) 安全器材の導入

事故防止の最も確実な方法は、使用する器具に事故が起こらないような安全構造を有することである。安全器材はそのような考え方から導入されたもので、静脈留置針や翼状針などで開発が進んでおりいくつかのタイプが使用可能である。ただ、従来の使用法と同じ手技で安全が確保できるレベルには到達してなく、その器具独特の使用法を理解しておく必要があ

る。適切な操作が行われなければ、むしろ危険性が増すことにもなる。安全器材導入に当たっては予め職員に使用法のドレーニングを行うことが望ましい。導入にはややコストがかかるが、静脈留置針では特定医療材料費に安全機構を持つものについての償還価格設定があり、以前より導入しやすくなっている。

2) リキャップの禁止

安全装置のない針を用いる際には、リキャップが針刺しの大きな要因となる。リキャップの禁止が針刺し防止の必須の対策である。鋭利なものに保護するものをかぶせる（キャップをする）のは人間として自然な行動であるので、そうしないことを定着するには繰り返しの教育・啓蒙が必要である。また後述の鋭利物の廃棄容器とセットで導入しなければむしろ危険性を増すことになる。

薬液を充填した注射器から針を外したり、ベッドサイドに持って行く場合などはリキャップをしなければむしろ危険な状況が発生する。このような場合、プラスチック鈍針や専用のキャップなどの導入も併せて検討する必要がある。コストなどの関係から「1本たりともリキャップはしてはならない」という対応は不可能なことがある。このような場合は片手で注射器を持って台の上やキャップの保持器においたキャップを針先ですくい取ってリキャップをする「one hand」法を導入するなど、状況に応じた対応策を考える必要がある。

3) 鋭利物廃棄容器の活用

リキャップをしない針が放置されたりトレイの上に戻されることはより危険なため、使用した鋭利物を直ちに廃棄でき、その後鋭利物に触れることなく取り運べる廃棄容器を、針を使用するすべての場所に用意する必要がある。そのためには、輸液調製や処置室におく大型のものと、ベッドサイドでの血管路確保などのための小型移動式のものの、少なくとも2種類の容器を用意することが望ましい。

4) 防御具の適切な使用

血液・体液を取り扱う場合は標準予防策に従って適切な防御具を着用する。針などを取り扱う場合の手袋や、飛沫が発生する可能性がある場合のマスク・眼の防御具による粘膜保護などが相当する。

(2) 環境表面からの曝露防止

よく触れる環境表面に血液・体液が付着したままになると、HBV陽性の場合数日間にわたってわずかな傷から感染が起こるリスクがある。標準予防策ではよく触れる環境表面の定期的な清掃消毒に加えて、血液・体液が付着した場合は次亜塩素酸ナトリウムやアルコールによる適切な消毒が求められているが、職業感染防止の観点からもこれは重要である。

2. 空気感染病原体

(1) 結核

結核に関しては職業感染防止のための確実な防御方法がないため、職員健診、発症者の早期発見・早期治療、接触者の検診体制、職場の気流管理、といった多面的な対策が必要である。

1) 職員健診

結核の感染対策として従来入職時にツベルクリン検査（PPD）の2段階法による基礎値測定が行われてきたが、PPDでは個人の結核発症を診断できないことや、曝露を受けた際にどの程度 PPD サイズが大きくなるかについての科学的根拠がないことから、職業感染対策としての PPD 検査は行われなくなる方向にある。その代わりとしてインターフェロンγ応答検査法（IGRA⇨日本では QFT）を測定することを日本結核病学会は推奨している。ただ QFT 測定のコストは PPD の 10～50 倍あるため、費用対効果として適切かどうかは疑問もある。現時点では入職時の（基礎値としての）測定は行わず、曝露時の診断として活用することも選択肢の一つである。

職員の健康管理として年 1 回の胸部 X 線撮影が義務づけられているが、この実施を確実に履行し、結核等に罹患していないことを毎年確認することが医療関係者の結核職業感染対策の基本である。

2) 患者の早期発見・隔離

医療機関での結核曝露のリスクは、結核患者の早期診断に依存する部分が多い。肺の空洞や撒布像を伴った結節影・浸潤影など結核が否定できない患者では、受診時点から呼吸器検体の抗酸菌検査を提出するとともに、結核が疑われる患者の入院に際しては個室収容やマスク着用といった早期からの感染防止策を行う必要がある。

3) 感染防止策

感染性を有する結核患者は空気感染対策に従って気流が制御された部屋（可能な限り陰圧個室）に収容し、中に入る職員は N95 マスクを着用する。

気管支ファイバースコープ検査を実施する際は、患者が結核であるリスクを考慮して上記を遵守する。

4) 接触者健診

排菌結核患者との曝露が確認された場合は「結核の接触者健康診断の手引き」に従って接触者健診を実施する。