

(2) 麻疹・水痘

麻疹や水痘についても、未免疫者や免疫不全患者にとっては重篤な疾患であることを認識し、適切な職業感染対策が必要である。後述のワクチンプログラムを導入するとともに、感染者の入院による接触者を極力減らすような早期診断やベッドコントロールが重要である。未免疫の職員については家族発症時や流行時期の健康管理を指示し、感染が疑わしい場合の迅速な対応体制を整えておく。

3. 飛沫感染病原体

インフルエンザなどの飛沫感染病原体も職業感染防止としてはマスクをサージカルマスクとする以外はおおむね空気感染病原体と同様である。飛沫感染を起こす病原体は接触感染を起こすことも多いので、接触感染対策も遵守する必要がある。

Ⅲ. ワクチンプログラム

職業感染は病院が組織的に取り組み減少させるべき業務上のリスクであり、ワクチンによって防止できる疾患については積極的に導入すべきである。2009年に日本環境感染学会が発表したワクチンプログラムは現時点で取り組むことが望まれるワクチンについてまとめられている。特に特定機能病院や臨床研修指定病院などの急性期の先端医療を担う病院はこの完全な実施が望まれている。

1. B型肝炎

B型肝炎に感受性のあるすべての医療関係者に対して3回の接種からなる1シリーズのワクチン接種を推奨している。接種後1～2ヵ月後に抗体測定を行い、抗体陽性（10mIU/mL以上）となれば、その後の定期検査は必ずしも必要なく、一方陰性であればもう1シリーズのワクチン接種を推奨している。

2. インフルエンザ

妊婦を含むすべての医療関係者に対して、インフルエンザの流行前にワクチン接種を推奨している。

3. 麻疹・水痘・風疹・流行性耳下腺炎

すべての医療関係者が、これら4つの疾患に対して免疫を獲得することを推奨している。感受性者は1ヵ月の間をあけた2回のワクチン接種が推奨される。1回のワクチン接種者、ワクチン接種歴は不明だが抗体測定で陽性または「陰性ではない」となっている者は1回の追加ワクチン接種が推奨されている。罹患が記録で確認できる場合（本人の申告のみでは不十分）は接種は不要である。これらの状況が満たされればその後の定期的な抗体検査の必要性は言及されてなく、「免疫獲得者」として取り扱われる。（図1 a,b,c）

図1.a

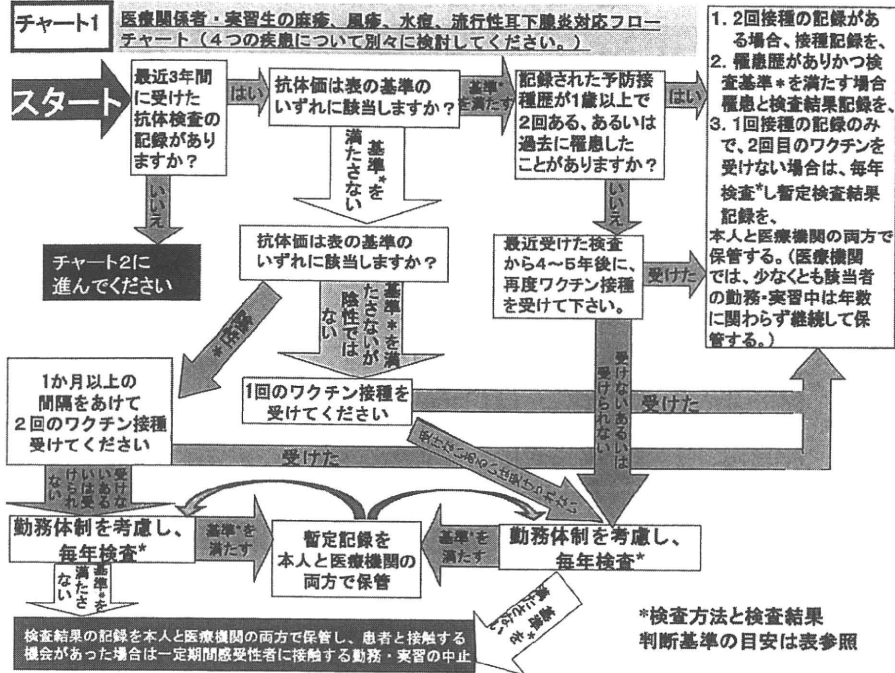


図1.b

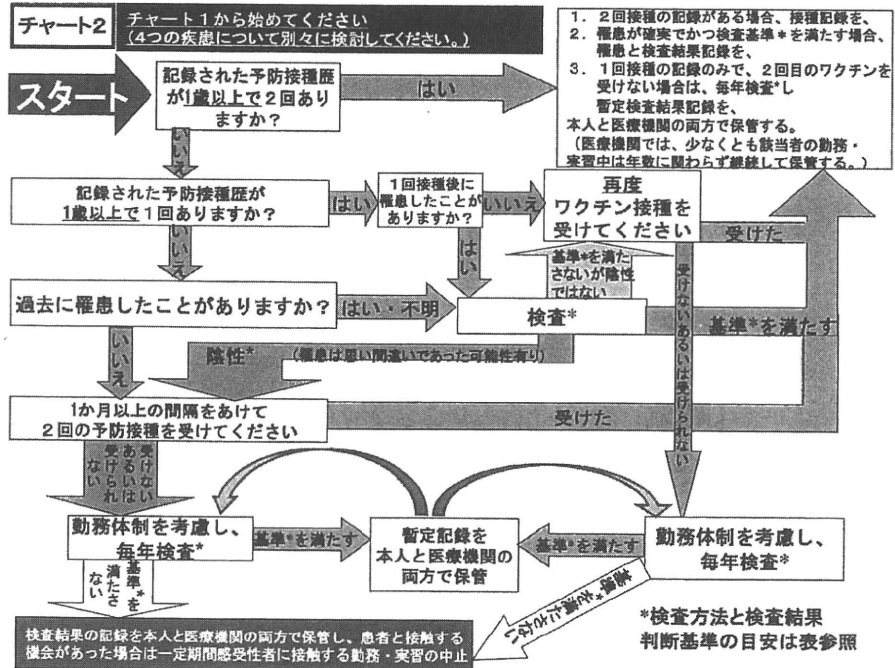


図1.c

検査方法と判断基準の目安

疾患名	基準を満たさない (陰性)	基準を満たさない (陰性ではない)	基準を満たす
麻疹	中和法で1:4未満 あるいはPA法で1:16未満 あるいはEIA法(IgG)で陰性	中和法で1:4 あるいはPA法で1:16, 1:32, 1:64, 1:128 あるいはEIA法(IgG)で± および16.0未満の陽性	中和法で1:8以上 あるいはPA法で1:256以上 あるいはEIA法(IgG)で16.0 以上
風疹	HI法で1:8未満 あるいはEIA法(IgG)で陰性	HI法で1:8, 1:16 あるいはEIA法(IgG)で± および8.0未満の陽性	HI法で1:32以上 あるいはEIA法(IgG)で8.0 以上
水痘	IAHA法で1:2未満 あるいはEIA法(IgG)で陰性 あるいは水痘抗原皮内テスト で陰性	IAHA法で1:2, 1:4 あるいはEIA法(IgG)で±	IAHA法で1:8以上 あるいはEIA法(IgG)で陽性 あるいは水痘抗原皮内テスト で陽性
流行性 耳下腺炎	EIA法(IgG)で陰性	EIA法(IgG)で±	EIA法(IgG)で陽性

脚注:このチャートは医療関係者を対象としたものであり、普遍的なものではなく、「基準を満たす」の欄については、値を高く設定している。検査結果はあくまでも検査時点での免疫状態を判断するものであって、長期の免疫状態を証明するものではない。EIA法については、陰性あるいは±の場合は、接種が必要であるが、陽性であっても、低いEIA値の場合は、発症を予防できない可能性が高く、医療関係者を対象としたチャートであることから、麻疹、風疹については、予防接種によりブースター効果が得られるとする値より高い値に設定した。

IV. 曝露後発症予防策 (PEP)

1. B型肝炎

B型肝炎に免疫を持たない(罹患歴がなく、ワクチンも未接種か抗体反応がない場合)医療従事者がB型肝炎陽性血またはその疑いがある血液・体液に曝露された場合、表1に従って曝露後の発症予防策を行う。

表1
HBVの曝露後感染予防

	HBsAg(+)	HBsAg不明
ワクチン未接種	HB-IG×1 HBワクチンスタート	HBワクチンスタート
ワクチン反応例	治療不要	治療不要
ワクチン不応例	HB-IG×1 HBワクチンスタート HB-IG×2*	感染源のrisk ↑ ←に準じる
ワクチン反応不明	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→HB-IG×1 ワクチンブースト	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→ワクチン ブースト

*2セットのワクチン接種でも未反応例
HB-IG: 抗HBsヒト免疫グロブリン

2. C型肝炎

C型肝炎陽性血への曝露直後に行うことができる有効な発症予防策は知られていない。C型肝炎罹患で最も深刻な健康被害は肝炎の慢性化であるが、急性肝炎を発症した時点でインターフェロンを含む抗ウイルス療法を行うことにより高率に慢性化を阻止できることが判明している。C型肝炎陽性血曝露後の対応では、定期的に経過を観察し、しばしば症状が乏しいC型急性肝炎の発症を早期に診断することである。

3. HIV

HIV 陽性の血液・体液に曝露した場合は表 2 a,b,c に従って発症予防投薬を検討する。発症予防投薬は感染リスクと服薬に伴う副作用などの不利益を勘案したうえで、曝露者の自己決定に基づくべきものである。発症予防投薬の有用性は曝露から時間がたつほど低下するため、曝露があった場合は迅速な対応（数時間以内）が必要である。

表2.a 針刺し事故時の予防内服

事故程度	低ウイルス量 VL<1500 無症候期	高ウイルス量 AIDS 急性感染期	HIV感染 状態不明	由来不明 針捨ての中の 針など
非高度 (擦過や非中空針 など)	2剤	≥ 3剤	No*	No*
高度 (留置針、明らか な血液付着など)	≥ 3剤	≥ 3剤	No*	No*

* HIV感染のリスクが十分あれば2剤併用を考慮

MMWR Vol.54 RR-9 Sep 30, 2005

表2.b 粘膜曝露時の予防内服

接触量	低ウイルス量 VL<1500 無症候期	高ウイルス量 AIDS 急性感染期	HIV感染 状態不明	由来不明 針捨ての中の 針など
少量 (数滴)	(2剤)	2剤	No*	No*
多量 (多量の飛沫)	2剤	≥ 3剤	No*	No*

* HIV感染のリスクが十分あれば2剤併用を考慮

MMWR Vol.54 RR-9 Sep 30, 2005

表2.c

推奨される薬剤

2剤服用の場合	3剤服用の場合の追加
TDF+3TC/FTC	LPV/r
AZT+3TC/FTC	ATV±RTV
d4T+3TC/FTC	FPV±RTV
ddl-EC+3TC/FTC	IDV±RTV
	SQV+RTV
	EFV

MMWR Vol.54 RR-9 Sep 30, 2005

4. 梅毒

血液を介した梅毒感染のリスクは低く、梅毒反応が陽性ということのみでは発症予防策は不要なことが多い。急性感染期で感染リスクが考えられる場合は治療量に準じたペニシリンの内服も考慮できる。

5. 結核

結核曝露があった場合は感染リスクを評価し、「結核の接触者健康診断の手引き」に従ってQFTを積極的に活用し、直後と最終接触から2ヵ月後、場合によってはさらに1ヵ月経過後にも測定して潜在結核感染のリスクがある接触者を選別し、INHによる6ヵ月の潜在結核治療(発症予防投薬)を行う。接触後2年までの胸部X線による経過観察を行う場合は、職員健康診断を適切に活用し、不必要な放射線曝露を避けるよう計画することも必要である。

6. インフルエンザ

WHOは2009H1N1パンデミックの際にインフルエンザに対する発症予防策は薬剤耐性化のリスクから、推奨されないと勧告した。むしろ経過観察を行い発症早期からの抗ウイルス薬による治療を推奨している。集団発生などの場合はその沈静化のために発症予防投薬も考慮されるが、前述の観点から予防投与量ではなく、治療量による発症予防がよいとの意見もみられる。

ガイドラインサポート
ハンドブック

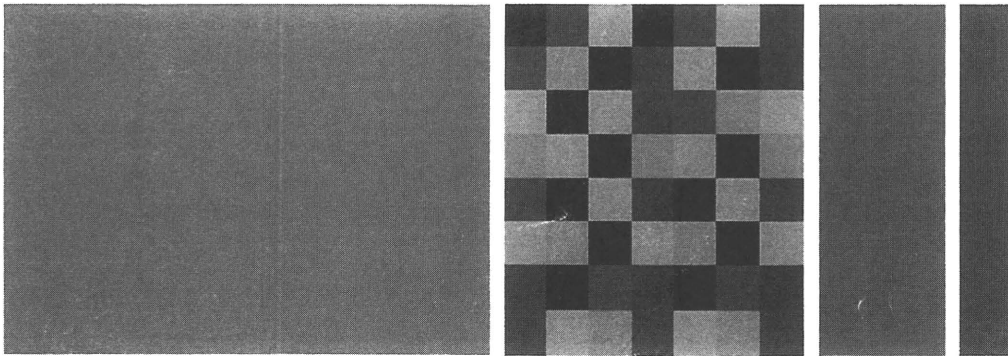
米国感染症学会

IDSA ガイドライン

真菌症治療のUP-TO-DATE

～2008-2010年のアスペルギルス、カンジダ、クリプトコックス
IDSA GL改訂版を踏まえて～

長崎大学病院 病院長 河野 茂 編



Ⓜ 医薬ジャーナル社

IV. クリプトコックス各論

1. クリプトコックス脳髄膜炎の治療戦略

- 1) HIV 感染患者における初期治療
 - ～導入療法と地固め療法：エビデンスレベル A (推奨薬) を中心に～
(藤井 毅) 242
- 2) HIV 感染患者における初期治療
 - ～導入療法と地固め療法：エビデンスレベル B (代替薬) を中心に～
(矢崎博久・岡 慎一) 246
- 3) HIV 感染患者におけるメンテナンス・予防治療
 - ～導入療法と地固め療法～.....(塚本美鈴) 251
- 4) クリプトコックスの薬剤感受性試験施行の是非について
(柳原克紀) 256
- 5) 臓器移植患者における治療.....(光武耕太郎) 259
- 6) non-HIV, 臓器移植患者以外における治療.....(栗原慎太郎) 265
- 7) 脳髄膜炎の遷延化, 再発時の対応.....(森永芳智) 269
- 8) 脳脊髄液圧のコントロール.....(小佐井康介) 273
- 9) IRIS (免疫再構築症候群) 発症時の対応(田中章貴) 279
- 10) クリプトコッコーマの治療.....(山田康一) 283

2. クリプトコックス感染症の治療戦略〈脳髄膜炎以外〉

- 1) 免疫不全患者における肺クリプトコックス症の治療.....(掛屋 弘) 287

1 クリプトコックス脳髄膜炎の 治療戦略

3) HIV 感染患者における メンテナンス・予防治療 ～導入療法と地固め療法～

IDS2000 年版と 2010 年版ガイドラインの比較

▶維持療法および再発予防のための内服期間については、IDS2000 年版ガイドラインでは生涯にわたる服用が推奨されていた。一方、今回の 2010 年版では新たなエビデンスに基づき、維持療法を中止できる目安について言及されている（B-II）。

わが国のガイドラインとの比較

▶わが国の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」では、維持療法の期間については言及されていない。

▶また、わが国のガイドラインでは、維持療法の第一選択薬として（フォス）フルコナゾール（(F)-FLCZ）200～400 mg × 1 回/日点滴静注あるいは経口投与、次にイトラコナゾール（ITCZ）200 mg × 1 回/日経口投与を推奨しており、その用量と剤型に若干の違いが見られる。

1 内服期間

維持療法および再発予防のための内服期間については、IDS2000 年版ガイドラインでは生涯にわたる服用が推奨されていた。

わが国の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」では、その維持療法の期間については言及されていない。

一方、今回の IDS2010 年版ガイドラインでは、新たなエビデンスに基づき維持療法を中止できる目安について言及されている（B-II）。

維持療法期のフルコナゾール（FLCZ）の代替薬としてあげられているイトラコナゾール（ITCZ）およびアムホテリシン B（AMPH-B）についてのエビデンスレ

Ⅳ. クリプトコックス各論

ベルはそれぞれ B-I , C-I であったが, IDSA2010 年版では両方とも C-I となっている。また, わが国のガイドラインでは第一選択薬として (フォス) フルコナゾール (F-FLCZ) 200 ~ 400 mg × 1 回 / 日点滴静注あるいは経口投与, 次に ITCZ 200 mg × 1 回 / 日経口投与を推奨しており, その選択順位は同じであるが, その用量と剤型に若干の違いが見られる。

② 維持療法および再発予防内服期間についての研究

IDSA2000 年版ガイドラインが発表されて以降, 維持療法および再発予防の内服期間についてのエビデンスが蓄積されてきている。クリプトコックス脳髄膜炎の初期治療に成功し, かつ HAART 療法が奏効し, CD4 数が 100/μL 以上, 血中ウイルス量が検出限界以下か低レベルであることが持続して認められれば, 維持療法を中止しても再発の危険は少ないという結果で一致しつつある。たとえば, タイにおける多施設共同前向き無作為化比較試験では, クリプトコックス脳髄膜炎治療に成功した患者 60 名に FLCZ 200 mg/日の維持療法および HAART 療法を新規に導入し, 導入後 24 週の時点で CD4 : 100/μL 以上, ウイルス量検出限界以下の状態が 3 カ月以上持続していた患者 48 名を, HAART 療法および FLCZ 継続群 (22 名) ならびに HAART 療法だけの群 (20 名) に振り分け, 経過を 48 週間追跡している。その結果, 両群ともクリプトコックス脳髄膜炎の再発は観察されず, FLCZ 中止基準のエビデンスとなっている。図と表に研究プロトコ

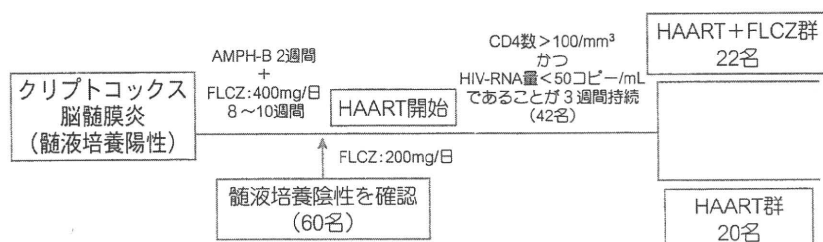


図 タイにおける多施設共同前向き無作為化試験のプロトコール
両群とも, クリプトコックス脳髄膜炎の再発は観察されず, FLCZ 中止基準のエビデンスとなっている。

(文献1より)

1. クリプトコックス脳髄膜炎の治療戦略

○表 登録患者背景と転帰

変数	HAART + FLCZ 群 22 名	HAART 群 20 名
性別 (男性の占める数・割合)	20 (90.9%)	17 (80.0%)
年齢 (平均±SD) (歳)	34.9 ± 5.95	31.3 ± 5.51
発症時データ (中央値およびカット内は範囲)		
CD4 数 (個/μL)	11 (0-147)	6 (0-44)
HIV-RNA 量 (log ₁₀ コピー/mL)	5.01 (4.47-5.96)	5/22 (4.45-5.83)
無作為化時点での患者情報 (中央値およびカット内は範囲)		
HAART 療法期間 (週)	24 (12-48)	24 (24-48)
CD4 数 (個/μL)	170 (102-201)	167 (101-217)
転帰	再燃者なし	再燃者なし

HAART : highly active antiretroviral therapy

(文献 1 より一部改変)

ルと患者背景を引用した¹⁾。

3 維持療法

初期治療に成功した後は、引き続いて維持療法および再発予防のための内服を行うことが推奨されている²⁾。理想的には髄液の培養で病原体が陰性であることを確認して維持療法に変更することが望ましい。その第一選択薬として FLCZ 200 mg/日内服 (A-I)，その他 FLCZ が使用できない場合に ITCZ 200 mg × 2 回/日内服 (C-II) が挙げられているが、ITCZ の効果は劣る。そして、これらアゾール系薬にて再発を繰り返すか、または使用できない場合に限り、AMPH-B 1 mg/kg/週、経静脈投与 (C-II) を選択する^{3) 4)}。

HAART 療法の開始時期については、IDSA2010 年版ガイドラインではクリプトコックス症による免疫再構築症候群 (IRIS) を回避するために、抗真菌薬による導入療法が終了する 2 ~ 10 週後に開始することを推奨している (B-III) が、まだそれを強く支持する研究報告は十分ではなく、今後のエビデンスの集積が待たれる。患者の重症度や日和見感染症の合併の有無および抗ウイルス薬と抗真菌薬

IV. クリプトコックス各論

との相互作用等を考慮に入れながら HAART の導入時期・投与薬剤を検討しなくてはならない。

IDSA2000 年版ガイドラインでは生涯にわたる維持療法が推奨されていたが、その後のエビデンスの集積により、今回の改訂では維持療法および再発予防の内服期間についてその中止可能な条件について言及されている。その条件とは、少なくとも 12 カ月以上の維持療法が行われており、HAART 療法により CD4 数が $100/\mu\text{L}$ を超え、HIV-RNA 量が検出不能または低いレベルを 3 カ月以上維持していることを推奨している (B-II)。ただし、CD4 数が再び $100/\mu\text{L}$ を下回ってくる場合には、維持療法の再開を考慮する必要がある (B-III)。ちなみに CDC と NIH、IDSA の HIV 医学協会が合同で発表したガイドラインでは、初期治療が奏効し、なおかつ HAART 療法により CD4 数が安定的に $200/\mu\text{L}$ を超えている患者は、長期維持療法を中止するのが妥当であるとしている⁵⁾。いずれにせよ、条件を満たし維持療法を中止した後は、再発の徴候やクリプトコックス血中抗原、CD4 数やウイルス量に注意して経過観察していくことは重要である。

経過中、症状がないにも関わらず、クリプトコックス抗原血症が見られれば、積極的に髄液検査や血液培養検査を行い、再発の早期発見に努める。もしこれらの検査で陽性所見が得られれば、脳髄膜炎または播種性のクリプトコックス症として治療を再開する。脳髄膜炎の所見に乏しい場合は、FLCZ 400 mg/日の内服を開始する (B-III)。

一次予防については、CD4 数が $50/\mu\text{L}$ を下回るような患者では、FLCZ や ITCZ の内服はクリプトコックス症の発症頻度を減少させることがわかっている⁶⁾。しかし IDSA2010 年版ガイドラインでは、HIV 患者においてクリプトコックス症の合併頻度そのものは少ないこと、生存率には差がないこと、他薬剤との相互作用の問題、薬剤耐性の出現の可能性、長期にわたる服用コンプライアンスの問題および費用の面から、一次予防としてのこれら抗真菌薬の投与を推奨してはいない。しかしながら、HAART 療法を十分に受けることができない地域や抗 HIV 薬に対する耐性頻度が高い地域、クリプトコックス症の発症頻度が高い地域では一次予防のために抗真菌薬の内服を考慮するか、積極的な血中抗原の検査により早期発見・治療に努めることが必要である (B-I)。 (塚本 美鈴)

1. クリプトコックス脳髄膜炎の治療戦略



- 1) Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al : Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 36 (10) : 1329-1331, 2003.
- 2) Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al : A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 324 (9) : 580-584, 1991.
- 3) Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al : A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 326 (12) : 793-798, 1992.
- 4) Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al : A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 28 (2) : 291-296, 1999.
- 5) Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Morbidity and Mortality Weekly Report: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV infected adults and adolescents. /Vol.58/No. RR-4, 2009.
- 6) McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al : Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection : randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 28 (5) : 1049-1056, 1999.

3. サイトメガロウイルス感染症

安岡 彰*

成人でのサイトメガロウイルス (CMV: cytomegalovirus) 感染症は、初感染によるものと、細胞性免疫不全による臓器感染に分けられる。初感染では伝染性単核症を発症し、免疫不全で起こるもののうち、HIV 感染症では網膜炎や消化管潰瘍、髄膜炎などを、臓器移植領域では間質性肺炎が主要な病態である。診断は抗体検査と CMV 抗原血症 / PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) の組合せで行う。治療薬は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネットがあるが、早期治療開始および副作用対策が重要である。

Key Words : 伝染性単核症 / HIV 感染症 / 臓器移植 / 造血幹細胞移植

I はじめに

サイトメガロウイルス (CMV: cytomegalovirus) は β ヘルペスウイルスで、感染すると生涯、潜伏感染状態となる。日本人では成人までに 95% 以上が既感染 (潜伏感染) となっているが、最近、若年者では感染率が低下しているという報告もある。

成人での CMV 感染症は、急性感染による伝染性単核症と、免疫不全状態で潜伏感染の活性化による日和見感染症の異なる 2 つの病態がある。

II 伝染性単核症

CMV は伝染性単核症の原因として、EB (Epstein-Barr) ウイルスに次いで 2 番目に多いウイルスである。感染経路は既感染者の体液 (特に唾液) との接触や、性感染としてが多い。持続または遷延する発熱、リンパ節腫脹、扁桃腫大、右季肋部痛などの症状がみられる。急性感染期が遷延し、数カ月 にわたって症状が持続したり、再燃する 경우가少なくない。

1. 診断

症状や一般臨床検査による軽～中等度の肝機能障害と、末梢血中の異型リンパ球の存在などから伝染性単核症を疑った場合、まず EB ウイルス関連検査を行うが、陰性であった場合は CMV の検査が必要である。診断は、CMV-Ig (免疫グロブリン) M の上昇、CMV-IgG が陰性か低値であることが診断の端緒となる。確定診断にはウイルスの検出として、CMV 抗原血症 (CMV-antigenemia; HRP-C7 法, C10/C11 法) 検査か PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法によって、血中のウイルスの存在を確認する。

2. 治療

免疫不全のない患者に対して保険適応のある抗 CMV 薬はないため、対処療法となるが、この病態であっても後述の抗 CMV 薬による治療は有効である。

III 日和見感染症

一旦感染した場合、ウイルスはリンパ球内での潜伏感染状態となり体内に持続的に存在する。高度の細胞性免疫不全状態となると、ウイルスの再

Cytomegalovirus infection

*長崎大学病院感染制御教育センター 教授 Akira Yasuoka

(1997) 57

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

表1 基礎疾患によるCMV感染症の特徴

	HIV感染症	移植患者
おもな病変	網膜炎 食道潰瘍・大腸炎 髄膜・脳炎 副腎炎(副腎不全) 肺炎	間質性肺炎 (移植による)初感染
重症度	発症後の治療が可能	発症すると致死率高い (特に造血幹細胞移植例)
発症好発時期	末梢血 CD4 < 50/μL	移植後 120 日間
抗原血症/PCR 陽性の判断	抗原/ウイルス量で判断 少量陽性では顕性疾患と考えない 場合もある	陽性であれば要治療 (preventive therapy)
治療	ガンシクロビルまたは ホスカルネット単独療法	抗ウイルス薬 +高力価ガンマグロブリン

CMV：サイトメガロウイルス，PCR：ポリメラーゼ連鎖反応，CD4：cluster of differentiation 4
(筆者作成)

活性化が起こり、種々の臓器に感染症を発症する。HIV感染者の場合、日和見感染症の代表であるニューモシスチス肺炎が末梢血 CD4 (cluster of differentiation 4) 陽性細胞数 200/μL 未満で発症しやすくなるのに対し、CMV感染症は 50/μL 未満でみられやすいとされ、より高度の免疫不全状態で顕性化する疾患である。

罹患頻度が高い臓器は免疫不全の背景で異なり、HIV感染症では、網膜炎、消化管の潰瘍・炎症、髄膜・脳炎などが多いのに対し、造血幹細胞移植や臓器移植での免疫抑制状態では間質性肺炎がもっとも多い(表1)。

1. 診断

多くは潜伏感染からの再活性化であるため、CMV-IgGは陽性である。HIV感染症が判明した時点や、移植を計画する場合は、あらかじめCMV-IgGを測定し、既感染かどうかを確認することが望ましい。免疫不全状態での発症であるため、

CMV-IgMは通常、陽性化しない。ただ、免疫不全状態での初感染も少ないながらみられるので、伝染性単核症様症状がある場合(より重症化しやすい)は前頁IIの1.に示した伝染性単核症の診断に準じて判断する。免疫不全状態での再活性化の程度はCMV抗原血症検査やPCR法による半定量・定量検査の値を参考にする。

免疫不全が進行したHIV感染者では、少量のウイルスが検出されても治療が必要とは限らない。可能であれば、病変部の病理組織か、体液・洗浄液(肺胞洗浄液など)を用いた細胞診で、巨細胞封入体を認める細胞を確認する。

一方、臓器移植では顕性感染となった場合は治療が奏功しないことが少なくないため、抗原血症・PCRが陽性であれば早期治療を検討する。この目的では血液だけではなく、気管支肺胞洗浄(BAL)などを用いた検査も行われる。

CMV (cytomegalovirus ; サイトメガロウイルス)

Ig (免疫グロブリン)

CD4 (cluster of differentiation 4)

EB (Epstein-Barr)

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応)

BAL (気管支肺胞洗浄)

表2 治療薬と特徴

治療薬	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ホスカルネット
治療投与量 (1日)	5mg/kg×2回	900mg×2回	90mg/kg×2回
維持投与量 (1日)	5mg/kg×1回	900mg×1回	90mg/kg×1回
投与方法	点滴静注	経口	点滴静注 (十分な補液)
注意すべき副作用	骨髄機能抑制 腎機能障害	同左	腎機能障害 電解質異常 (Mg ↓, Ca ↓, K ↓ など) 骨髄機能抑制
備考	初期は隔日に血液検査	定期的な血液検査	初期は隔日に腎機能検査 点滴ごとに 0.5 ~ 1L の 生理食塩液を補液

(筆者作成)

2. 治療

CMV に有効な抗ウイルス薬としてわが国で市販されているのは、ガンシクロビル(デノシン®)とそのプロドラッグであるバルガンシクロビル(バリキサ®), およびホスカルネット(ホスカビル®)の2系統3剤である。治療開始時の第1選択は、注射薬であるガンシクロビルの経静脈(点滴)投与であるが、ガンシクロビル、ホスカルネットともにそれぞれ特徴的な強い副作用を惹起するため、患者の状態を考慮して治療薬を選択し、副作用の発現によっては、減量や他剤に切り替えるなどのきめ細かい対応が必要である(表2)。治療は治療量による投与を最初の2~3週行い、病態の沈静化がみられた段階で維持量に変更して、しばらく治療を継続する。

ガンシクロビル(バルガンシクロビル)では、抗ウイルス薬の長期使用により薬剤耐性が発生することが知られている。これに対して、ホスカルネットは耐性化しにくい、抗ウイルス効果の発現はやや遅い傾向がある。

難治例に対しては、CMV抗体抗力価のγ-グロブ

リン製剤の併用や、両剤の併用(1剤の治療量+他方の維持量)などを考慮する。HIV感染者での難治例・薬剤耐性化例に対しては、シドフォビルが厚生労働省エイズ治療薬研究班から入手可能である(<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmh/>)。

IV 感染防止

一般成人におけるCMVの感染防止は現実的には困難である。免疫不全患者では、早い時期に既感染の有無(CMV-IgGの有無)をチェックし、陰性者に対しては、他人の体液との接触や性行為時の感染防止策を指導する。

病院内での感染防止は標準予防策の遵守で防止できる。特に免疫不全のあるCMV抗体陰性者に対しては、内視鏡などの粘液に接触する検査時の標準予防策の遵守と、輸血や移植提供者のCMV感染の有無をチェックし、可能な限り陰性の血液・臓器を用意する。

造血幹細胞移植例ではCMV肺炎を発症した場合、致死的になるリスクが高いため、バルガンシクロビルによる発症予防投薬を考慮する。

別刷

HIV感染症とAIDSの治療

VOL. **1** No. **1**

2010.5

心理・社会的支援について

心理的支援は初診時から始めなければなりません。全国の42(2010年4月現在)の自治体がエイズ派遣カウンセリング制度を整備しています。HIV感染症に詳しい心理カウンセラーがいない施設でも、医療機関からの依頼に応じて研修を受けた専門の臨床心理士、社会

A Answer

長崎大学病院感染制御教育センター
センター長/教授

安岡 彰

AKIRA YASUOKA

HIV感染症が判明しながら定期受診をしなくなる患者が次第に目立つようになってきましたが、本例のような2回目の受診から来なくなる場合は、初回の受け入れやHIVに関する情報伝達が十分でなかった可能性があり、自施設でのHIV診療体制、特に初診者の受け入れ体制の見直しが必要かもしれません。

HIV感染者といえども急な下血がみられる場合には一般的な下血の際の鑑別を行わなければなりません。それに加えて特徴的な疾患を考慮する必要があります。本例での感染経路は特定されていませんが、日本のHIV感染要因として最も多いMSM(男性同性愛者)の場合、アメーバ性大腸炎(アメーバ赤痢)が高頻度に見られます。臨床病態は潰瘍性大腸炎や一部クローン病などと類似しているため、誤って治療されている例もみられます。特に、難治性と判断され副腎皮質ステロイドホルモンが投与されると、病態の悪化につながるため注意が必要です。

このほか、CD4数が高くても発症することがある合併症として、腸結核と消化管のカボジ肉腫が挙げられます。いずれも肉眼的血便となるほどの出血をきたすことは、さほど多くありません。

腸結核は、回盲部を中心に多発潰瘍性病変をきたすもので肺結核に続発することが多いとされますが、HIV感染者では肺に病変がなく発症することもあります。カボジ肉腫は、皮膚や消化管、気管・肺など全身

福祉士が無料で派遣されます。感染者の心理的な支援になるうえ、医療者間の連携調整にも役立つでしょう(<http://www.hivandcounseling.com/img/c-tebiki.pdf>)。この患者さんの場合、免疫機能障害(3級以上)の身体障害者手帳の取得が可能なので、指定医がいる施設に紹介することを強くお勧めします。詳しくは、医療ソーシャルワーカー(MSW)にご相談下さい。

臓器のいずれにも発症しうる悪性腫瘍で、ヘルペス属ウイルスのHHV-8が発症に関わっています。HIV感染者では、ほとんどがMSMに発症しています。皮膚や咽頭・舌など可視部分にも病変がみられることが多いため、注意深い身体所見の診察が重要です。稀に、消化管に限定して病変を形成する場合があります。

出血は顕著ではないものの、下痢をきたす疾患としてクリプトスポリジウム症やランブル鞭毛虫症などの原虫疾患もHIV感染者では感染しやすく重症化しやすいとされているので、検討する必要があります。

また、本例に関しては初診時の検査でCD4⁺細胞数が450/μLでしたが、患者の免疫状態の判定には1回のみでの検査では変動があり、数回の検査が必要と考えられています。一部の患者では急速に免疫不全が進行する例もあり、下血を発症した時点における免疫状態を確認する必要があります。CD4⁺細胞数が急速に減少していた場合、下血の原因として最も多いのがサイトメガロウイルス(cytomegalovirus; CMV)による消化管潰瘍であり、次いで非結核抗酸菌症となります。

HIV感染症とは直接関連しませんが、MSMでは肛門を性行為に用いることが多く、膣と異なり粘膜が脆弱なため外傷性の出血をきたすことがあります。出血が出現した前後の行為についての病歴聴取も重要です。

HIV感染者の検査

HIV感染者が初めて受診した場合は、長期の経過観察となる、万一免疫不全が進行した場合に初期の潜伏感染などの情報が必要になる、他の性感染症の罹患状況をチェックするといった意味から、早い時期に表1

表1. HIV患者の初診時点で行っておきたい検査

<ul style="list-style-type: none"> ・全身状態の把握：末梢血液像、生化学検査(肝機能、腎機能、耐糖能、脂質代謝を含む) ・HIVの状態確認：HIV抗体(スクリーニング、確認)、HIV-RNA(TaqMan法)、末梢血CD4数、CD8数(およびその比) ・感染症の罹患歴： <ul style="list-style-type: none"> 血液検査：HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HAV抗体、HCV抗体、トキソプラズマIgG抗体、アメーバ抗体、CMV抗体、CMV抗原血症(CD4数が低値の場合)、EBウイルス抗体 外陰部・肛門部の診察：潰瘍・疣贅や尿道口からの排膿の有無 ・画像：胸部X線、腹部X線、頭部CTまたはMRI(CD4数が低値の場合) ・他科紹介：婦人科(女性の場合)、眼科(CD4数が低値の場合)

のような検査について実施しておくことが望まれます。

本例における検査手順

現時点での免疫不全とHIV感染症の状態把握：血液像、一般的な生化学検査とともに末梢血CD4⁺細胞数(リンパ球表面マーカー検査)、HIV-RNA量(TaqMan法)の測定。

一般的画像診断：胸部X線と腹部単純X線・肺結核などのチェックと腹部ガス像・イレウスなどの確認。

関連する疾患の抗原・抗体検査：赤痢アメーバ抗体、

結核クオンティフェロン[®]検査(QFT)、CMV抗原血症または定量PCR(CD4⁺細胞数が低下している場合)など。

便検査：便の細菌検査、原虫・寄生虫検査—特にアメーバをターゲットにする場合は、採取後速やかに観察が必要。

腹部造影CT検査：腹部リンパ節腫大や肝膿瘍の有無なども忘れずチェックする。

消化管内視鏡検査：下血性状により上部消化管と下部消化管の両方の検査が必要な場合が多い。

得られるが体重増加や心血管系への安全性の疑念があるようで、さらに臨床研究が必要です。

脂質異常症を併発している場合はスタチン系薬剤の有用性が示されていますが、薬剤起因性の肝障害や横紋筋融解症の危険性も考えておく必要があります。抗オキシダント効果と肝細胞保護効果により肝細胞のアポトーシスを防御することが脂肪肝の治療として研究されています。ウルソデオキシコール酸は無害でありよく使われていますが、治療指針として推奨するためには十分な臨床試験が必要です。

薬物性肝障害は単純ではない

すべての抗HIV薬にDILIが発生する可能性があります。頻度や重症度、病態のメカニズムは薬によって違います。ほとんどの場合は、無症状で肝機能検査を実施して発見されたものです。また、薬物の中断や特別な治療をしなくても改善することが多いようです。アメリカのエイズ臨床試験グループ(ACTG)の肝障害のGrade分類を表2に示しました。抗HIV薬の無作為化比較試験では、Grade 3～4の肝障害が2～18%程度発生しています(表3)。

HIV/HCV重感染の患者さんでは、DILIも起こしやすいといわれています。肝障害が進むと薬物代謝酵素p450の活性が低下することも一因と思われます。さらに、飲酒も絡むと判断が難しくなります。DILIを疑ったら、間隔を狭めて症状観察と検査を繰り返し、

「悪化中」か「改善中」か、あるいは「高止まり」かを見極めます。Grade 3～4の有害事象をみたら、通常は全部の医薬品を中止するのが原則ですが中止できないものもあります。

提示された患者さんではジデオキシヌクレオシド誘導体の使用歴がありませんが、肥満の有無や飲酒歴がわからないので脂肪肝を否定することはできません。臨床的に重篤感が乏しく、ウイルス性肝炎、アルコール多飲などがなく、DILIが否定的でCTや超音波検査で脂肪肝があればNASHと考えてよいだろうと思います。唯一の鑑別は肝生検です。

肝疾患専門医との連携が大切

HIV感染者では肝機能障害発生の頻度は高く、思いがけず肝硬変症や肝臓癌などの末期肝疾患に至る例もあります。今やHIV感染者の主要な死因はAIDSではなく、肝疾患になったといわれています。肝疾患はHIV感染症診療の重要な一部分だと思って診る必要があります。また、いつでも肝疾患専門医に相談できるようにしておくことは大切です。広島大学病院では、定期的に合同のカンファレンスを開いています。

参考文献

- 1) Sulkowski MS: Hepatic Disease in HIV-Infected Patients. (<http://www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/citedon9/Apr/2010>)



長崎大学病院感染制御教育センター
センター長/教授

安岡 彰

AKIRA YASUOKA

本症例は、アメーバ性大腸炎(アメーバ赤痢)によってHIV感染症が判明しています。

アメーバ性大腸炎の診断と治療

アメーバ性大腸炎は、原虫である赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)の経口感染による大腸炎で、HIV感

染症の特徴的な日和見感染症ではありませんが、特に男性同性愛者ではoral-analの接触により発症しやすい疾患の1つです。「赤痢」と称されますが、細菌性赤痢のような急性発症をすることは少なく、血液を混じた典型的にはイチゴゼリー状の下痢が出没していることが多いようです。急に下血して来院した場合も、しばらく前から下痢や血液の混入を自覚している場合が多いようです。

診断は、便を採取後すぐ検鏡(生標本またはヨード染色)しアメーバ運動をする20～50μmの赤血球を貪食した栄養体(trophozoite)を確認することです。栄養体は容易に死滅するので条件のよい検体でなければ確

認できませんが、ヨード染色で黄褐色になる嚢子型(cyst)は検出されれば診断に有用です。ただし、嚢子型は赤痢アメーバと形態的に区別できない*E.dispar*や大腸アメーバ(*E.coli*)の可能性もあり、臨床症状や抗体保有などの結果と併せて判断する必要があります。

慢性例では血液検査によるアメーバ抗体が陽性となり、有力な診断補助材料となります。

赤痢アメーバは門脈を経由して肝臓に病変をつくることが多いため、アメーバ性大腸炎を診断した場合、必ず腹部CT/エコーによって肝病変の有無をチェックする必要があります。アメーバ性肝膿瘍では、単発または少数の比較的大きな膿瘍をつくるのが細菌性膿瘍との鑑別点となります。アメーバ性肝膿瘍は、CD4⁺細胞数が高い男性同性愛HIV感染者での不明熱の原因として比較的高頻度にみられます。

治療は、メトロニダゾール(250mg)1回500mg(2錠)を1日3回、5~10日間投与するのが標準です(肝膿瘍は1日2,500mg投与することが望ましいですが、嘔気などの副作用の頻度が高くなります)。メトロニダゾールは栄養型には有効ですが、嚢子型を殺滅できないため、症状改善後に嚢子型の駆虫としてパロモマイシン(市販なし:ヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬総合研究事業の熱帯病治療薬研究班から入手可能)250mg錠を1回2錠1日3回、10日間服用し駆虫を行います。

繰り返す肝機能障害

HIV感染者は薬剤の副作用、特に過敏性の副作用を起こす確率が高く、日和見感染症や抗HIV薬の投与開始に際しては十分な説明と肝機能障害を念頭に置いた経過観察が重要です。薬剤性の副作用は投与開始後2~12週の間に発症することが多いため、早期発見のためには抗HIV薬開始2~4週間後に一度、肝機能検査の実施が勧められます。副作用が疑われる場合、

ALT(GPT)が正常上限の5~10倍を超える場合はいったん中止が必要ですが、悪化速度が速い場合はそれ以下でも中断を考慮します。

HIV感染者では、治療薬の副作用以外でも日和見合併症の発症や新たなウイルス肝炎(B型、A型、C型)への罹患、アルコールやドラッグ・サプリメント摂取による肝機能障害、肝炎ウイルス持続感染者では免疫再構築症候群による肝炎の悪化、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)による乳酸アシドーシスの初期の所見などによって治療開始後に肝機能障害がみられることがあるため、これらを慎重に鑑別します。

本例では、アバカビル/ラミブジン(EZC)+ロピナビル/リトナビル(LPV/r)に変更後、12ヵ月経過してから肝機能障害がみられているため、乳酸アシドーシスや罹患歴のあるアメーバによる肝膿瘍の可能性をより考慮して原因検索にあたる必要があります。本例で治療中断の必要があるかどうかは進行速度(肝機能の悪化速度)によりますが、投薬中止が必須といえる状況ではなく、速やかに原因検索を行うべきでしょう。

抗HIV薬ではプロテアーゼ阻害薬(PI)が最も肝機能障害を起こしやすいですが、HIV感染者の背景もあっていずれの系統の薬剤でも肝機能障害を起こす可能性があります。NRTIでは乳酸アシドーシスの可能性があり、なかでも'd'ドラッグと呼ばれるサニルブジン(d4T)、ジダノシン(ddI)、ddC(発売中止)では重篤な乳酸アシドーシスを起こす可能性があり、注意が必要です。

本例が、もしLPV/rによる肝機能障害であった場合、以前にエファビレンツ(EFV)が用いられていることから、変更の場合は系統の異なるラルテグラビル(RAL)が選択となるでしょう。しかし、状況は薬剤性が強く疑われるものではなく、原因をよく精査するとともに治療継続による肝機能の変化を観察することが、将来の治療選択を困難にしないためにも重要です。