

香港における人口1万人あたりの罹患率<sup>3)</sup>をみると、全年齢階級の中で19歳以下は1以下と最も少なく、かつ低年齢層ほど少ない。ちなみに同じ報告で罹患率が高かったのは25~29歳ならびに75歳以上で、年齢分布は二峰性を示している。25~29歳で罹患率が高いのは、医療関連感染として看護師など医療従事者の感染例が多かったことを反映していると考えられるため、大まかには年齢の上昇とともに罹患のリスクが高まると考えてよい。SARSが小児において少ない理由は不明である。

小児のSARSは二次感染が少ないことも知られている<sup>4)</sup>。Honら<sup>5)</sup>は、臨床的にSARSと診断された8名の小児が、発病後も登校していたにもかかわらず同級生から一人も感染者が出なかったと報告している。小児のSARSでは成人に比しウイルス排泄が少ない可能性があるが、明確な知見はない。重症例が少ないことと関連しているのかもしれない。

小児を巻き込んだ興味深い香港のSARSクラスターの報告<sup>6)</sup>がある。これは、両親ともSARSを発症した11歳の男児が、祖母の家に預けられた後で発病、祖母の家族4名にSARSを感染させたという事例である。このように非常にまれではあるが小児が複数の二次感染を起こした例もある。成人のSARSで問題となったスーパースプレディング現象<sup>7)</sup>を想起させる事例である。

SARSに感染した母親から児への垂直感染の報告はなく、臍帯血や羊水からウイルスが検出されたとする報告もない<sup>8)</sup>。Shekら<sup>9)</sup>によると、ウイルス学的にSARS-CoV感染が確認された5名の母親から生まれた児は、いずれもSARSに感染していなかった。この5名の母親のうち2名は出産後にSARSで死亡している。

## 3. 症状

成人のSARSについては概念の項で述べた通り重症呼吸不全を起こし死亡する例も多いが、小児では比較的軽症例が多いとされている。小児の臨床症状について、主にLengらの18歳未満の44

名のSARS確定例をまとめた論文<sup>10)</sup>から引用する。症状の出現頻度は、発熱(100%以下同じ)、咳嗽(63.6)、倦怠感(54.5)、鼻汁・鼻閉(43.2)、喀痰(36.4)、頭痛(36.4)、筋肉痛(36.4)、嘔気・嘔吐(29.5)、悪寒・筋硬直(27.3)、下痢(20.5)、咽頭痛(13.6)、めまい(11.4)、呼吸困難(9.1)、腹痛(9.1)、食欲低下(9.1)などである。最年少例は生後50日の乳児で、低体温、発熱、呼吸窮迫、チアノーゼがみられた。12歳未満児とそれ以上の年長児とを比較すると(表1)<sup>10)</sup>、頭痛や筋肉痛が年長児に多いのに対し、鼻閉、鼻汁など鼻かぜ様症状が年少児に多い傾向があるのが分かる。皮疹やリンパ節腫大、肝脾腫、出血傾向はみられなかった。また、成人では約半数が初診時に呼吸困難を訴える<sup>9)</sup>のに対し小児例では9%と少ない。しかし、小児でもその10~20%は経過中(発症後1週間目頃)呼吸不全を合併し酸素吸入が必要となる。

検査所見<sup>10)</sup>は、末梢血白血球減少 $<4 \times 10^9$  cells/L(初診時:34.1%,経過中47.7%,以下同じ)、リンパ球減少 $<1.5 \times 10^9$  cells/L(77.3%,86.4%)、好中球増加 $>7 \times 10^9$  cells/L(6.8%,52.3%)、血小板減少 $<150 \times 10^9$  cells/L(27.3%,27.3%)、ヘモグロビン低下 $<10$  g/dL(2.3%,4.5%)、ALT上昇 $>40$  IU/L(15.9%,47.7%)、LDH上昇 $>230$  IU/L(54.5%,63.6%)、APTT延長 $>35$ 秒(38.6%,38.6%)と報告されている。

胸部単純X線写真では、すりガラス状陰影や限局性浸潤影をみることが多く、両側性多発性に拡大する例もある。陰影が軽微な場合は病変を検出するためにはCTが有用である。重症例では、胸部X線写真上の浸潤影が完全に消失するまでには1か月以上を要することが多い。

## 4. 診断・検査

2003年の流行期間中はWHOによりSARSの臨床診断基準が示された<sup>11)</sup>。これは、SARS-CoVとの接触歴(患者との接触歴、流行地域への渡航歴など)と、38℃以上の発熱、咳嗽・呼吸困難ならびに胸部X線写真上の肺炎像を手がかりとす

表 1▷ 小児の SARS 患者の臨床症状(文献 8 より引用)

症状	症例数		p 値
	年齢 ≤ 12 歳 (n=23)	年齢 > 12 歳 (n=21)	
咳 嗽	15	13	1
倦怠感	9	15	0.065
鼻閉・鼻汁	14	5	0.03
喀 痰	8	8	1
頭 痛	4	12	0.015
筋肉痛	3	13	0.002
悪心・嘔吐	5	8	0.39
悪寒・筋硬直	4	8	0.23
下 痢	5	4	1
咽頭痛	2	4	0.57
めまい	1	4	0.29
呼吸困難	2	2	1
腹 痛	1	3	0.53
食欲低下	3	1	0.66
活動性の低下	1	2	0.93
胸 痛	1	0	1
チアノーゼ	1	0	1

るものである。一方、非流行期間中は接触歴が参考とならないため、SARS を鑑別疾患にあげることがまず重要となる。WHO<sup>11)</sup>は次の 4 項目全てを満たす場合は SARS も疑う必要があるとしている。すなわち、①発熱の既往、あるいは 38℃ 以上の発熱、② 1 つ以上の下気道症状(咳嗽、呼吸困難、息切れ)、③肺炎か ARDS に一致する画像所見、あるいは肺炎か ARDS に一致する病理像があり、④病態を完全に説明できる他の診断がつかないもの、である。ただし小児の場合は、先述のように呼吸困難の頻度が高くないなど成人とは病像が必ずしも一致せず、この診断基準が小児 SARS に対しても合理的か否かは検討が必要である。小児の SARS は軽症例が多いことから、WHO の診断基準は小児においては感度が低く、多くの症例が見落とされていたのではないかとする議論もある。成人とは別に、小児を対象とした臨床診断基準が必要かもしれない。参考までに、香港で SARS を扱った病院の小児 SARS の臨床診断基準<sup>12)</sup>を表 2 に示す。

SARS の確定診断のための検査には、以下の 3 つがある。

第一は血清中の SARS-CoV 抗体価を測定する

方法(ELISA, IFA)である。SARS-CoV はほとんどのヒトにとって未経験の病原体であるため一般集団では抗体が検出されない。したがって、急性期血清において抗体陰性で回復期血清で抗体が検出されれば診断につながる。しかし抗体価上昇には一定の時間(発症後 10 日以上)を要するため早期診断には役立たない。

第二は気道分泌物や体液などから RT-PCR 法を用いてウイルス遺伝子を検出する方法である。SARS 患者の気道分泌物、便、尿、血液からウイルスが検出されるが、潜伏期ならびに発病初期にはウイルス量が少ない。ウイルス排泄が最大となるのは、気道分泌物では発病 10 日目、便では 14 日目頃になるので、検体採取のタイミングを考慮する必要がある。

第三はウイルス分離法である。各種検体を処理した後 VeroE 6 細胞に接種、細胞培養を実施して細胞変性効果(cytopathic effect: CPE)を観察する。SARS-CoV に特徴的な所見が得られたら、RT-PCR 法により同定検査を行う。ウイルスが分離されれば診断は確定する。ウイルス分離の実施には厳重な安全管理が要求され、実施できる施設に限られる。

表2▷ 香港で使用された小児 SARS の臨床診断基準(文献8より引用)

発熱(直腸体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , あるいは口腔内体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
かつ
胸部 X 線写真で、肺炎あるいは急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の所見
かつ
症状出現の10日前以内に、SARS 患者あるいは SARS 要観察患者との接触が疑われる、 あるいは SARS 流行が確認されているか疑われている地域での曝露(旅行や居住)がある
かつ、次のうち1つ以上がある
悪寒、倦怠感、筋肉痛、筋力低下、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、末梢血リンパ球減少、経過中のリンパ球の減少、通常の市中肺炎の病原体をカバーする抗菌薬(広域βラクタム薬+マクロライド薬など)を使用しても2日以内に発熱や全身状態が改善しない

わが国では、2003年末に新規核酸増幅法である LAMP 法を用いた迅速診断法(Loopamp<sup>®</sup>)が実用化したが、SARS が終息したため臨床的には使用されなかった。

## 5. 治療

### 対症療法

適切な輸液、栄養管理などを実施する。肺炎が重症化し、呼吸不全を合併した場合には酸素療法や人工呼吸が必要となる。

### 抗菌薬

SARS の初期には、他の微生物による肺炎と鑑別が困難であることから、最初は市中肺炎として適切な抗菌薬の投与が推奨される。この場合、異型肺炎を標的にフルオロキノロンやマクロライドが用いられることが多いが、小児の場合は広域セフェムとマクロライドの併用が奨められている<sup>2)</sup>。

### 抗ウイルス薬

2003年の流行期には、リバビリン、インターフェロン(IFN)、プロテアーゼ阻害薬などが使用された。リバビリンは、溶血などの副作用がみられること、臨床使用濃度では SARS-CoV に対し十分な活性を示さないことが明らかになってい

る。IFN は *in vitro* で SARS-CoV を抑制することが示されたが、臨床的にはまだ十分な検証がなされていない。HIV 治療に用いるプロテアーゼ阻害薬のロピナビル/リトナビルを併用すると気管内挿管や死亡の頻度を減少させたとする報告があり、期待がもたれる。いずれも小児への有効性、安全性は十分検証されていない。

### 抗炎症薬、免疫変調薬など

ステロイドは SARS-CoV 感染に伴う過剰な免疫反応に由来する肺障害やサイトカインの調節異常に対して用いられた。有効性を示唆する報告がある反面、感染、大腿骨頭壊死や耐糖能異常などの副作用も強調されている。その他、免疫グロブリン、回復期患者血清、グリチルリチン、漢方薬などが使用された。

## 6. 予後

2003年の流行期間中、WHO の集計によると世界で 8,096 名の感染者と 774 名の死亡者が発生し<sup>3)</sup>、単純計算するとその致死率は 9.6% となる。もちろん未発見の軽症例や不顕性感染例は含まれていないため、真の致死率はこれより低い。健康人も含め市中に蔓延しうる感染症としては極めて高い致死率といえる。

国内発生はほとんどないが注目される感染症

最終死因は重症呼吸不全の他、多臓器不全、二次性細菌感染による敗血症ならびに心筋梗塞などの合併症である。予後不良と関連する最も重要な因子は年齢で、死亡率との関連をみると24歳以下で1%未満、25~44歳で6%、45歳~64歳で15%、65歳以上で50%以上という。その他、糖尿病、B型慢性肝炎、重喫煙、慢性閉塞性肺疾患などが予後悪化因子である。

小児のSARSの致死率については十分な資料がないようであるが、WHOの「SARSの疫学に関する統一見解報告<sup>4)</sup>」には、「0~24歳は致死率0%（ただし症例数も0）」とする香港からの報告が引用されている（ちなみに同報告で、65歳以上は症例数87、致死率52%とされる）。Leung<sup>5)</sup>らも、血清学的にSARSと確定診断された18歳未満の小児患者44人中、死亡例はなかったと報告している。

SARSから回復した症例でも後遺症の報告がある。退院患者の6~20%において、発病後1か月の時点で胸部X線やCTで肺のすりガラス陰影の残存や種々の程度の呼吸器能低下、筋力低下がみられる。また、SARSに罹患したというストレスから退院後心的外傷後ストレス障害(post traumatic stress disorder: PTSD)やうつ症状を呈す場合がある。

治療に伴う有害事象も予後に影響する。特にステロイドを多量に使用した場合の大腿骨頭壊死や耐糖能異常、リバビリンによる貧血などが報告されている。

## 7. 予防

SARSは、医療スタッフも含め院内感染で広がりやすいので注意が必要である。これは先述の通り本疾患のウイルス排泄が発症後10日目頃に最大となり、医療機関に入院している時期と一致することが1つの原因と考えられる。

SARSの主な感染経路は、咳嗽に伴って飛散する飛沫(飛沫感染)であるが、喀痰や便などで汚染された手を介して感染することもありうる(接触感染)。また、気管内挿管、気管支鏡検査、開放

性喀痰吸引、非侵襲的人工呼吸器の使用など特殊な操作(aerosol generating procedure)を行う場合は、より微細な気道の飛沫核が発生し空気感染を引き起こす可能性も指摘されている。したがって、SARS患者を診療する際は、標準予防策に加えて飛沫、接触、空気の各感染経路別予防策を全て採用することが推奨される(full barrier precaution)。具体的には、患者は陰圧個室に収容し、スタッフはN95などの高性能マスク、ゴーグル、ガウン、手袋を着用する。小児の診療においては、隔離病室内に母親が入室することもあり、またスタッフもより長時間にわたる濃厚なケアが必要であるなど、成人の診療以上に感染対策上の工夫が必要である。

本来の予防という観点からは、ワクチン接種が望まれるが、SARSのワクチンは実用化されていない。SARS-CoV粒子の表面にはS(spike)蛋白からなるスパイクが突出しており、このS蛋白が中和抗体の誘導に関与すると考えられているため、これを応用したワクチン開発が試みられている。

## 8. おわりに

小児、特に12歳未満のSARSは、成人のそれに比べると概して軽症である。また、小児は罹患率も低く、他者への感染性も低い可能性がある。しかしこれらの現象を説明できる病態がまだ分かっていない。小児のSARSにおけるこのような特徴の原因を解明できれば、成人の重症SARSの治療に役立つ知見が得られるかもしれない。一方、小児といえども、12歳以上の年長児では成人同様重症化する例もみられるので注意が必要である。

SARSは幸い現在終息しており、現在全世界において患者の報告はない。しかしSARS-CoVの出所(自然宿主)が明確でない以上、再び何処からヒトの世界に侵入し、再流行する可能性もある。また、実験室に保存されているウイルスが漏出し、感染者が発生するかもしれない。SARSの再出現に備えることは、そのまま次の新興感染症

に備えることでもある。

## 文 献

- 1) World health organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available from: [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html)
- 2) Leung CW. SARS in children. In: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, et al. editors. Severe acute respiratory syndrome. Massachusetts USA: Blackwell publishing; 2005. 30-35
- 3) Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, et al. Epidemiology, transmission dynamics, and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. In: McLean AR, May RM, Pattison J, Weiss RA. SARS: a case study in emerging infections. London UK: Oxford university press; 2005. 61-80
- 4) World health organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Available from: <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
- 5) Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; **361**: 1701-1703
- 6) Chan W, Kwan Y, Wan H, et al. Epidemiological linkage and public health implication of a cluster of severe acute respiratory syndrome in an extended family. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 1156-1159
- 7) Shek CC, Ng PC, Fung GPG, et al. Infant born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003; **112**: e254-256
- 8) Leung C, Kwan Y, Ko P, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004; **113**: e535-544
- 9) Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2431-2441
- 10) World health organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) revised 1 May 2003. Available from: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/print.html>
- 11) World health organization. WHO guideline for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004. [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ARO\\_2004\\_1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf)

防衛医科大学校内科学 2(感染症・呼吸器)

川名明彦

〈報 告〉

## インフルエンザ(H1N1) 2009 流行期間中の施設内感染対策

藤倉 雄二・切替 照雄・川名 明彦

別 刷

環境感染誌

Vol. 27 no. 1, 2012

## インフルエンザ(H1N1) 2009 流行期間中の施設内感染対策

藤倉 雄二<sup>1)</sup>・切替 照雄<sup>2)</sup>・川名 明彦<sup>1)</sup>

### *Infection Control Measures in Medical Facilities for Influenza (H1N1) 2009 Pandemic Period*

Yuji FUJIKURA<sup>1)</sup>, Teruo KIRIKAE<sup>2)</sup> and Akihiko KAWANA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>National Defense Medical College, Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Research Institute National Center for Global Health and Medicine, Department of Infectious Diseases

(2011年5月23日 受付・2011年10月31日 受理)

#### 要 旨

2009年のインフルエンザパンデミックでは、当初感染性・病原性が不明確な中、各医療機関では国の施策をふまえたさまざまな感染対策が講じられたが、それらを比較・検討するため本調査を計画した。米国疾病予防管理センター(CDC)より公表された医療機関におけるパンデミック(H1N1)2009の感染対策に関する暫定ガイドラインを参考にアンケートを作成し、平成22年度厚生労働科学研究費補助金による新興・再興感染症研究事業 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究会に所属する施設に対し調査を行った。25施設中17施設より回答が得られ、病床平均は610床(0~1300床)で、ほぼ全て(88%)の施設でインフルエンザ対応の専門部署の設置や情報提供、サーベイランスなどの対策がとられていた。トリアージによる患者の動線分離(82%)や患者に対するマスク着用(94%)もよく実践されていたが、施設毎に実施期間のばらつきがみられた。個人防護具の使用も同様に内容や期間にばらつきがみられたが、サージカルマスクは一貫して用いられていた。全体的にはパンデミック(H1N1)2009流行初期は厳密な感染対策を採用し、感染性・病原性が明らかになるにつれ季節性インフルエンザに準じた対策に変化する様子が見られた。特に各施設が実際に患者を経験した後に現実的な対応に移行したと考えられた。今後の施設内感染対策を考えるうえで、対策の妥当性や効果、情報共有などの問題について継続して検討すべきと考えられた。

Key words : インフルエンザ(H1N1) 2009, 感染制御, 感染対策委員会, 個人防護具

#### はじめに

2009年、新型インフルエンザ(以下パンデミック(H1N1)2009とする)が出現し、人類は約40年ぶりにインフルエンザパンデミックに直面した。当初は感染性・病原性が不明確な中、国の方針に基づき、各医療施設ではさまざまな感染対策が講じられた。その後、感染性・病原性が明らかになるにつれ感染対策は適宜変更されたが、それに伴う医療現場での混乱も多かった。

パンデミック(H1N1)2009流行期間中、各施設で行われた感染対策をあらためて振り返り、対策実施上の問

題点や今後の課題等を検討することは重要と思われる。

そこで我々は、パンデミック(H1N1)2009流行期間中に、各医療施設でどのような感染対策がとられ、時間経過でどのように変化したか、アンケート方式による調査を行ったので報告する。

#### 材料と方法

対象は、「平成22年度厚生労働科学研究費補助金による新興・再興感染症研究事業 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究会(代表研究者 切替照雄)」に所属する25の医療機関とし、これらに「パンデミック(H1N1)2009流行期間中の施設内感染対策」という題目でアンケート方式による調査を行った。

<sup>1)</sup>防衛医科大学校内科学講座2(感染症・呼吸器), <sup>2)</sup>国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部

本アンケートでは、パンデミック(H1N1)2009 流行期間を2009年5月1日～2010年3月31日として、その期間中に各々の医療機関でとられた施設内感染対策に対する項目について調査した。質問項目は病床数、パンデミック(H1N1)2009 症例の経験時期といった情報に加え、1) 感染対策活動の強化・充実、2) 患者の受け入れ体制、3) 外来診療体制、4) 病棟診療体制、5) 個人防護具の使用状況と感染対策、6) 職員に対する対応、7) 感染対策用器材の制限・備蓄の7項目で構成され、その内容と期間について記載する形式とした。質問の具体的内容は結果であわせて示す。パンデミック(H1N1)2009 に対する施設内感染対策についてはCDC(Centers for Disease Control and Prevention)よりガイドライン<sup>1)</sup>が公表されており、今回のアンケート内容の一部はそれを参考に作成した。

アンケートの集計において、日付を記載するものについては全回答の中央値、期間を記載するものについては開始日と終了日それぞれの中央値を示した。

### 結 果

アンケートの返信は25施設中17施設(68%)であった。17施設のうち1施設は診療所からの回答であった。回答施設は北海道、宮城、東京、埼玉、長野、愛知、大阪、兵庫、山口、香川、佐賀、熊本の各都道府県に分布し、診療所を除いた病院の規模は200以上500床未満が8病院で500床以上が8病院となっており、病床平均は610床(300～1300床)であった。

各施設においてパンデミック(H1N1)2009 症例を最初に経験した日の分布を図1に示す。中央値は2009年

7月27日であった。

次に、アンケートの各項目に対する回答を図2に示す。それぞれの設問に対し、該当した施設の割合を示した。

感染対策活動を強化・充実するにあたり、インフルエンザ対策を統括する部署を設けた施設(88.2%)では、具体的にはインフルエンザ対策室を新たに設置(46.7%)や感染対策委員会内に特別委員会を設置(33.3%)した施設がみられた。その他、委員会に並行して医療現場での実務者協議を行った施設もあった。インフルエンザ対策を統括する部署では、各種の方法で、インフルエンザに対する感染対策の情報発信を行っており(94.1%)、情報をホームページ上に掲載(56.3%)、感染対策マニュアルの改定(87.5%)、教育活動(87.5%)といった方法が採られていた。

外来診療においては、全ての病院において、病院建物の外ないしは中に何らかの形で新たにインフルエンザ専用の診察エリアが設置された。病院建物の外に診療エリアを設けた施設では、テント(46.7%)やプレハブ建物(13.3%)や敷地内の別の建物(26.7%)を用いていた。これら病院建物の外で診療を行っていた期間の中央値は、2009年5月9日～7月29日であった。一方、病院建物の中では救急外来の一部(42.9%)や外来ブースの一部(50.0%)を専用にするなどして診療を行っていた。これら病院建物の中で診療を行っていた期間の中央値は2009年7月2日～2010年3月31日であった。また、予めインフルエンザ様症状のスクリーニングを行い患者の動線を分離する手段をとった施設(82.4%)では、ポスター掲示(92.9%)、予診カード(21.4%)、職員による振

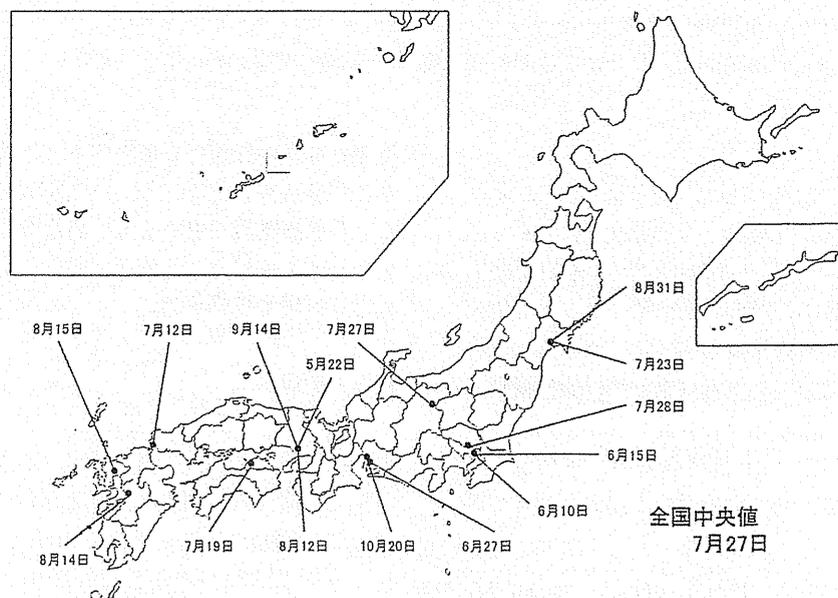


図1 パンデミック(H1N1)2009を初めて経験した日の国内比較

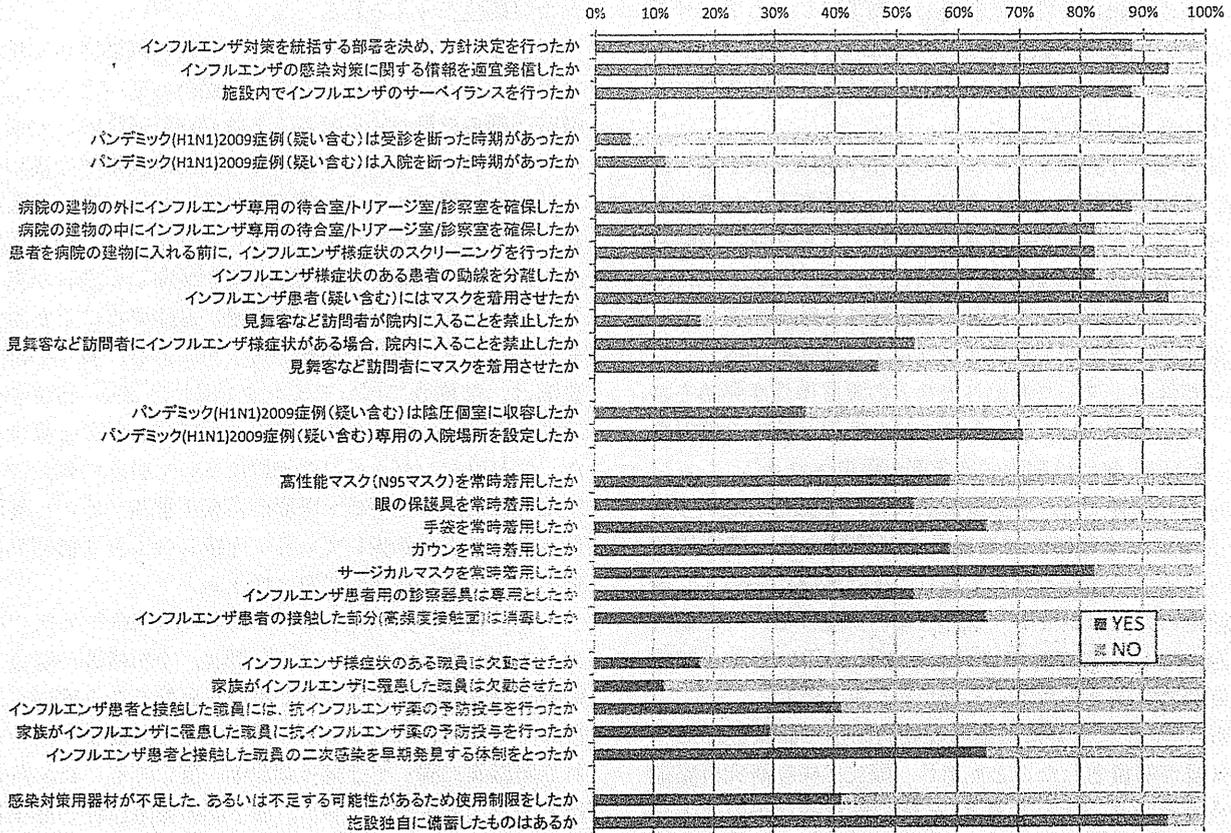


図2 アンケートに対してYESと回答した割合



図3 個人防護具の使用と消毒の実施期間

り分け(28.6%)や、院内放送、インターフォンの利用などが行われた。なお、診療にあたり、外来玄関などには速乾性手指消毒剤を設置し、手指消毒を徹底している施設もみられた。

入院診療では6施設(35.3%)で陰圧個室を使用しており、その期間は中央値で2009年5月1日~11月6日であった。その後は病棟全体をインフルエンザ患者専用にする(25.0%)、あるいはその一部のみを専用にする(58.3%)、通常の個室対応(25.0%)といった通常の季節性インフルエンザと同様の対策に変更された。

また、個人防護具の使用や消毒をした場合の各々の実施期間を図3に示した。

今回のインフルエンザ流行に際し、感染対策用器材が不足するおそれがあるためにその使用を制限した施設は

7施設(41.1%)であり、サージカルマスクが6施設(85.7%)と最も多く、その他、擦込式アルコール消毒薬1施設(14.3%)、インフルエンザ迅速診断キット1施設(14.3%)であった。また、独自に器材の備蓄を行っていた施設は16施設(94.1%)あり、内訳としてはサージカルマスク11施設(68.8%)、N95マスク9施設(56.3%)、アルコール消毒薬7施設(43.8%)、抗インフルエンザウイルス薬9施設(56.3%)、迅速診断キット8施設(50%)、その他ガウンなど3施設(18.8%)であった。

考 察

今回のパンデミックを経験するまで、国は高病原性鳥インフルエンザA/H5N1ウイルス由来の株がパンデミ

ックを引き起こす場合を想定し、新型インフルエンザ対策行動計画などの策定を行ってきた<sup>2)</sup>が、予想に反して2009年4月にブタ由来のH1N1の発生が確認されパンデミックを引き起こした。

流行当初は詳細なウイルスの特徴や臨床・疫学的特徴などが不明ではあったものの、この「新型」インフルエンザの高い死亡率が報道されていたこともあり、当時考えうる最大限の対策が講じられることになった。2009年4月28日には政府より基本的対処方針が発表され、感染症法に規定する新型インフルエンザ等感染症とし、発熱相談センターや発熱外来などの設置準備が開始された。その後2009年5月9日に初の症例が検疫で捕捉され、5月16日には国内の初発例が報告された<sup>3)</sup>。

今回の調査では、各医療施設において流行初期からインフルエンザ専用の対策委員会が設置され、積極的にサーベイランスが行われており、また診療においては病院建物の外にテントやプレハブなどを設けること、個人防護具としてN95マスクやゴーグルを用いるなど厳重な感染対策がとられている例が多くみられた。

2009年5月下旬にはある程度病原性や感染性に対する知見が蓄積されたこともあり、国立感染症研究所感染症情報センターより5月31日付で暫定的な手引きとして「医療機関における新型インフルエンザ感染対策」が公表された。この中には、医療施設においては外来患者を含むすべての来訪者に対し、インフルエンザ様症状をスクリーニングし、有症状者を別に誘導すること、入院が必要な場合でも通常の個室でよいこと、診療スタッフは常時サージカルマスクを着用し、検体採取時にはゴーグルや手袋を着用し、気管支鏡などエアロゾル産生リスクのある手技に限ってN95マスクやゴーグル、手袋の着用を行うことが示された<sup>4)</sup>。

また、国内での患者の増加を反映し、2009年6月19日には政府より「医療の確保、検疫、学校・保育施設等の臨時休業の要請等に関する運用指針」が改定され、一律入院措置が中止され、通常医療機関での診療に移行するに至った<sup>5)</sup>。

このように政府の指針は5月下旬から6月中旬にかけて、流行初期のような厳重な感染対策から、次第に季節性インフルエンザと同様の対策へと変更されていったが、今回の調査を見る限り診療エリアを病院建物の外に設けたり、個人防護具としてN95マスクやゴーグルを用いるなどの厳重な感染対策は7月下旬～8月中旬頃(中央値)まで実施されていたことがわかる。これは各施設で初めてインフルエンザ患者を診断した時期である2009年7月27日(中央値)に近いものであった。このことは、国からの通知がでて各医療機関がすぐには感染対策を変更していないことを示しているとともに、患者の診療を経験した後により現実的な感染対策に変更さ

れた可能性が考えられる。

新型インフルエンザのような未経験の感染症が出現した場合、その当初においてはやや過剰ともいえるほどの厳密な感染対策が採られることはやむを得ない。わが国のパンデミックプランにおいても当初は致死率の高いインフルエンザウイルスが想定されていたし、それは賢明なことだったと思われる。しかし、ウイルスの病原性解明等に伴い、政府がその感染対策を緩和した指針を発表しても、医療現場ではそれに迅速に追従することが困難であったことが今回の調査からうかがえる。多くの医療機関は、自施設でパンデミック(H1N1)2009感染者の診療を経験した後に感染対策方法を緩和したと推察できた。これはパンデミックの初期において疾患の臨床像や感染対策に関する情報が医療の現場に浸透するのに時間がかかることを示唆している。今後このような情報共有をどうすべきか検討が必要と考える。

一方、感染対策器材についてみるとN95マスクやゴーグル、ガウンなどといった飛沫、空気感染予防などの器具は流行の拡大とともに用いられなくなる傾向がみられたものの、サージカルマスクなどの日常よく用いられる防護具に関しては流行期間中一貫して用いた施設がほとんどであった。しかし、各種感染対策器材の品不足が問題になったため、約半数の施設では感染対策器材の使用制限を設けることとなり、その中で最も制限されたのはサージカルマスクであった。感染対策器材の備蓄はほとんどすべての施設で行われており、マスクや迅速診断キット、治療薬など幅広く備蓄を行っていたことがわかった。なお、備蓄を予定していたものの、サージカルマスクが品薄で入手できなかったという回答もみられた。

CDCは、流行終息後に新型インフルエンザ発生時の感染対策として、図4に示すようなガイドラインを発表した。今回調査した医療機関の多くにおいて、後にCDCが示した感染対策がすでに実施されていたことが分かる。

CDCのガイドラインと対比するとインフルエンザ症状を有する外来者の訪問は原則禁止している施設は9施設(約50%)にとどまっており、「曝露リスクの除去」の観点からは問題となる可能性が考えられた。また、外

曝露リスクの除去 Elimination of potential exposure
(例)インフルエンザ症状のある外来者の訪問を禁止する
ハード面(物理面・技術面)の対策 Engineering control
(例)パーティションなどによりトリージエリアをつくる(患者飛沫から職員を守る)
(例)エアロゾル産生手技を行う際には換気に配慮する
ソフト面(管理面)の対策 Administrative control
(例)職員には可能な限りワクチン接種を行う
(例)トリージエリアを作り患者の導線を管理する
(例)患者や外来者のスクリーニングを行う
(例)高頻度接触面の消毒
(例)患者にマスクを着けさせる
個人防護具 Personal protective equipment(PPE)
(例)手袋、ガウン、フェイスマスク、睡の防護具などを適切に使用する

図4 CDCガイドラインによる施設内感染対策の概要

来・入院ともに診療場所を限定することにより, Engineering control(技術面・物理面の対策)を行うこと, さらに, トリアージを行い患者の動線を分離することや, 有症状者のスクリーニング, 患者に対するマスク着用などといった, Administrative control(管理面の対策)においても多くの施設で実践されていた. 個人防護具の使用は初期の時点ではさまざまな防護具が用いられており, 施設によりその種類や期間に大きなばらつきがみられたものの, サージカルマスクは最も頻用されており, かつ長期間用いられていた.

パンデミック(H1N1) 2009 流行から約 2 年が経過した現在, あらためて各施設で行われた感染対策を振り返ると, 施設内感染の予防として行われた対策は概ね流行終息後に発表された CDC のガイドラインと比較しても矛盾はないと考えられた. 今後再び起こる可能性のあるパンデミックに対し, 時流に合わせ, かつ効果的な感染対策を講じることができるよう, 国から各自治体・施設への連絡体制の強化や情報の共有を行うことができるよう整備する必要があると考えられた.

本研究の一部は第 26 回日本環境感染学会において発表した. 本研究は「平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金による新興・再興感染症研究事業 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究会(代表研究者 切替照雄)」の援助により実施した.

利益相反について: 利益相反はない.

## 文 献

- 1) CDC. Interim guidance on infection control measures for 2009 H1N1 influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel. 2010; July 15, 2010: Available from: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm)
- 2) 厚生労働省. 新型インフルエンザ対策行動計画・ガイドライン. 2009; 2009 年 2 月 17 日: Available from: <http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/kettei/090217keikaku.pdf>
- 3) 厚生労働省. 第 1 回新型インフルエンザ(A/H1N1)対策総括会議(平成 22 年 3 月 31 日)資料 2. 新型インフルエンザ(A/H1N1)対策の経緯(案). 2010; 2010 年 3 月 31 日: Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/dl/infu100331-03.pdf>
- 4) 国立感染症研究所 感染症情報センター. 医療機関における新型インフルエンザ感染対策. 2009; 2009 年 5 月 31 日: Available from: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/06/dl/info0602-01a.pdf>
- 5) 厚生労働省. 医療の確保, 検疫, 学校・保育施設等の臨時休業の要請等に関する運用指針(改定版). 2009; 2009 年 6 月 19 日: Available from: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/06/dl/info0619-01.pdf>

〔連絡先: 〒359-8513 埼玉県新沢市並木 3-2  
防衛医科大学校内科学講座 2(感染症・呼吸器)  
藤倉雄二  
E-mail: fujikura@ndmc.ac.jp〕

*Infection Control Measures in Medical Facilities for Influenza (H1N1) 2009 Pandemic Period*Yuji FUJIKURA<sup>1)</sup>, Teruo KIRIKAE<sup>2)</sup> and Akihiko KAWANA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*National Defense Medical College, Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine,* <sup>2)</sup>*Research Institute National Center for Global Health and Medicine, Department of Infectious Diseases*

**Abstract**

At the time of the 2009 influenza pandemic, the pathogenicity in the early stage was indefinite, but individual medical facilities took infection control measures according to guidance from central government. Here the infection control measures adopted by these medical facilities during the pandemic period are evaluated. Referring to the interim guidance from the centers for disease control and prevention on infection control measures for the 2009 H1N1 influenza in healthcare settings, we created and distributed a questionnaire on infection control to 25 medical facilities belonging to the Research Group of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (H22-SHINKO-IPPAN-003). Almost all (88%) of the 17 responding medical facilities, with an average number of hospital beds of 610 (range 0–1300), took measures against influenza by establishing special units, sharing information, and performing influenza surveillance. Measures such as setting up triage areas to separate influenza patients (82%) and making influenza patients wear facemasks (94%) were also generally taken, but the period of implementation differed in each facility. Differences were also apparent in the implementation period and the content of personal protective equipment measures, but the wearing of facemasks was consistently adopted. In general, strict infection control measures were taken in the early stage of the pandemic, and as the pathogenicity was clarified, these measures were revised to those implemented for seasonal influenza, especially after the facility had actually encountered influenza cases. The validity and efficacy of infection control measures for pandemics as well as information sharing procedures should be evaluated to provide better central guidance to facilities nationwide in the future.

---

Key words : Influenza (H1N1) 2009, infection control, infection control committee, personal protective equipment

特集 HIV 感染症と呼吸器疾患

# HIV 感染症と非感染性呼吸器疾患

藤倉雄二 川名明彦

日本胸部臨床  
第70巻5号別刷  
克誠堂出版株式会社

# HIV 感染症と非感染性呼吸器疾患

藤倉雄二\* 川名明彦\*

## Summary

HIV 感染症において問題となる呼吸器疾患の多くは日和見感染症である。しかしながら抗ウイルス治療による免疫状態の維持が可能となり、今後 HIV 感染者の高齢化が問題となるなか、悪性腫瘍をはじめとした非感染性呼吸器疾患は大きな問題となることが予想される。本稿では HIV 感染に関連した悪性腫瘍（悪性リンパ腫、肺カポジ肉腫、肺癌）、間質性肺炎、COPD などの非感染性呼吸器疾患について概説する。

**Key words**▶ ヒト免疫不全ウイルス、悪性リンパ腫、カポジ肉腫、肺癌、リンパ球性間質性肺炎/human immunodeficiency virus (HIV), malignant lymphoma, Kaposi's sarcoma, lung cancer, lymphoid interstitial pneumonia (LIP)

## はじめに

HIV 感染症の呼吸器合併症は感染性疾患が主で、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎といった日和見感染症や結核などが多い。しかし、非感染性の呼吸器合併症を生じることもあり、特に悪性疾患では直接の死亡原因になり得る。HIV/AIDS に対する強力な抗ウイルス治療が標準的となり、長期予後が期待できるようになった現在、非感染性の肺合併症が占める重要性は次第に大きくなっている。

本稿では HIV 感染症に合併する非感染性呼吸器疾患として、悪性疾患、間質性肺炎を

はじめとした呼吸器疾患について概説する。

## HIV 感染症と悪性疾患

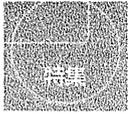
HIV 感染症による死亡は複数の抗 HIV 薬による多剤併用治療（highly active anti-retroviral therapy：HAART）が開始されて以降急速に減少し、生存期間の延長が認められるようになった。その一方で、HIV 感染患者、特に免疫能が極端に低下している AIDS 患者では、癌の発症頻度が高いことが問題となっている。HIV 感染による免疫能の低下が、悪性リンパ腫やカポジ肉腫、子宮頸癌といったウイルスに関連する発癌のリスクを上昇させる

### HIV-Associated Non-Infectious Pulmonary Disorders

Yuji FUJIKURA\*, Akihiko KAWANA\*

\* Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Tokorozawa

\* 防衛医科大学校内科学 2（感染症・呼吸器）（〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2）



ことが示唆されており、したがってこれらの癌は AIDS-defining cancers とも呼ばれている<sup>1)2)</sup>。本稿では AIDS-defining cancers のうち悪性リンパ腫とカポジ肉腫について解説するとともに、non-AIDS-defining cancers である肺癌についても触れる。肺癌については複数の報告で発生率の上昇が確認されており<sup>2)3)</sup>、今後 HIV 感染症患者の高齢化に伴い問題となる呼吸器疾患である。

## 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は HIV 感染者では一般集団と比較し 60~200 倍以上の発症頻度とされる<sup>4)</sup>。HIV 感染症に対して HAART が行われるようになった現在でも、なお死亡原因として多く見られる疾患であり、HIV/AIDS の死亡のうち 20~30% 程度を占めるといわれている。悪性リンパ腫の多くは非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma : NHL) であり、大半は B 細胞リンパ腫である。B 細胞リンパ腫の中ではびまん性大細胞型 B リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) が最も多く、次いで Burkitt リンパ腫が見られる。DLBCL はまた、centroblastic type と immunoblastic type に分類されるが、HIV 感染症においては immunoblastic type が多く、centroblastic type では Epstein-Barr virus (EBV) 感染が 30~40% であるのに対し、immunoblastic type では 80~90% で陽性であることから、EBV 感染がリンパ腫の発症にかかわっていることが示唆される。

その他、primary effusion lymphoma (PEL) は AIDS 関連リンパ腫の 5% 以下の頻度ではあるものの、HIV 感染に特徴的に見られる病型である。腫瘍形成はされずに胸水や腹水、

表 1 AIDS 関連リンパ腫の分類

1. 免疫状態正常者でも見られるリンパ腫
  - Burkitt and Burkitt-like lymphoma
  - Diffuse large B-cell lymphoma
    - ・ Centroblastic
    - ・ Immunoblastic (including primary CNS lymphoma)
  - Extranodal marginal zone lymphoma of MALT type
  - Peripheral T-cell lymphoma
  - Classical Hodgkin lymphoma
2. HIV 陽性者でより特異的に見られるリンパ腫
  - Primary effusion lymphoma
  - Plasmablastic lymphoma of the oral cavity type
3. ほかの免疫不全状態で見られるリンパ腫
  - Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)

(Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. J Clin Pathol 2007; 60 : 1365-72 より一部改変引用)

心嚢水などで発症し、ヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8 : HHV-8) が原因である。多くは EBV の共感染を認める。表 1 に HIV 関連リンパ腫の分類を示す。

## 臨床像・検査所見

多くの場合、AIDS 関連リンパ腫は中枢神経、肺、消化管、骨髄、肝臓など節外病変を有する状態で発症し、進行した病期で発見される場合が多い。中枢神経でのリンパ腫は原発性中枢神経 (脳) リンパ腫と呼ばれ AIDS 指標疾患の 1 つである。また、発熱・盗汗・体重減少といったいわゆる B 症状を呈することも多いとされている。

AIDS 関連リンパ腫による症状の中で、特に肺や胸郭に病変が及んだ場合の症状については Eisner ら<sup>5)</sup>により詳細に検討がなされている。38 例の症例のうち、何らかの呼吸器症状を有する例は 87% に見られ、自覚症状としては咳嗽 (71%)、呼吸困難 (63%) の頻度が高く、胸痛 (26%) や血痰 (11%) も一

表 2 AIDS 関連リンパ腫，肺カポジ肉腫，リンパ球性間質性肺炎の HRCT 所見

	AIDS 関連リンパ腫	肺カポジ肉腫	リンパ球性間質性肺炎
陰影の種類	結節～腫瘤影 限局性の浸潤影 網状陰影 胸水 リンパ節腫大	不規則で辺縁不明瞭な結節影 気管支血管束の肥厚 小葉間隔壁の肥厚 胸水	辺縁不明瞭な小葉中心性結節 胸膜直下結節 すりガラス様陰影 嚢胞性病変 気管支血管束の肥厚 小葉間隔壁の肥厚 リンパ節腫大
分布	末梢肺野や胸膜	気管支血管周囲	気管支血管周囲 両側肺野びまん性

部に認められた。診察上は頻呼吸（74%）、crackles（37%）などが認められた。

AIDS 関連リンパ腫発症時の CD4 値にはばらつきがあるものの、多くは 100/ $\mu$ l 以下で見られることが多く、前述の報告でも診断時の CD4 値は平均で 68/ $\mu$ l であった。

### ■ 画像所見

胸部 X 線および CT では、結節や腫瘤形成が 17～50%程度に認められる。結節は通常多発性であり、辺縁明瞭である場合が多いが、spiculation を伴うものや内部に空洞を有するものもある。また、何らかの胸膜病変を有することが多く、CT など画像上で認識されることが多い。その他にも、限局性の浸潤影やすりガラス様陰影が 22～40%程度で見られる（表 2）<sup>5)6)</sup>。両側肺門リンパ節腫大も比較的良好に見られる所見<sup>5)</sup>とされているが、それほど多くないという報告<sup>7)</sup>もあり一定していない。胸水は約 70%程度に見られており、その中の一部は PEL として発症しているものも含まれる。

AIDS 関連リンパ腫症例の肺病変の 1 例を図 1 に示す。

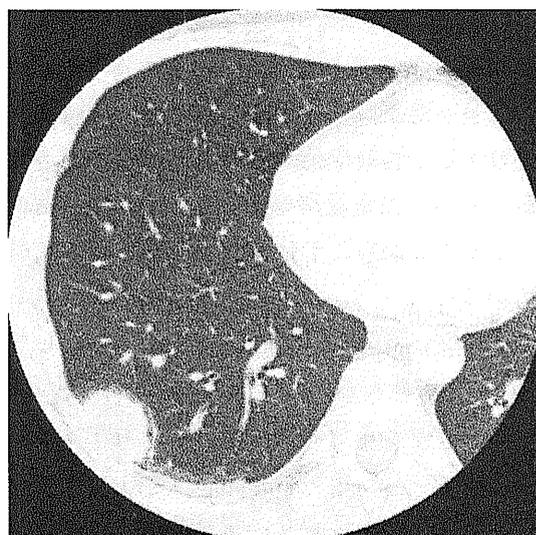
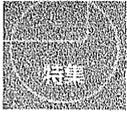


図 1 AIDS 関連リンパ腫の CT 所見

33 歳，男性。CD4 値 0/ $\mu$ l，HIV-RNA  $1.3 \times 10^9$  copies/ml。胸膜直下に腫瘤影を認める。

### ■ 診断

診断には組織学的検索が必須であり、アプローチしやすい部位に病変があればその部位の生検を試みる。胸水穿刺が診断に有用である場合がある。また、気管支鏡による生検もよく行われる。経気管支肺生検だけではなく、気管支内に何らかの病変を有していれば、同部位からの生検も非常に有用である。一方で、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）は診断価値が低いとされる<sup>5)</sup>。



## D 治療・予後

AIDS 関連リンパ腫, 特に NHL に対しては古くから複数の化学療法レジメンが試みられてきたが, いずれも満足な結果が得られず, 依然として CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) 療法が標準的と考えられている。かつて HAART が導入される以前は, AIDS 関連リンパ腫の治療では HIV 非感染者と比較すると日和見感染症などの有害事象が多く, 治療を行ううえで大きな問題であった。そのため, 1992 年頃からは投薬量を減量した CHOP 療法が考案されるに至ったが, これは標準量の CHOP 療法と比較すると感染や化学療法関連死は軽減されるものの, 完全寛解率は 49% から 32% に低下することから, 十分に満足できる結果ではなかった<sup>8)</sup>。

その後, HIV 感染症に対する治療として HAART が導入されたことで, AIDS 関連リンパ腫の治療をより積極的に行うことができるようになった。従来の CHOP 療法に HAART を併用することにより, 現在の AIDS 関連非ホジキンリンパ腫の完全寛解率は 45~65% といわれている<sup>9)</sup>。なお, CHOP 療法のほかにも CDE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) や EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) といったレジメンも用いられることがあり一定の効果あげている。

なお, 抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を併用した R-CHOP は, CD20 陽性の B 細胞リンパ腫においてその有効性が確立されており, AIDS 関連リンパ腫においても有効性が期待されているものの<sup>9)</sup>, CD4 < 50/μl では致死的な日和見感染のリスクが増

加することも指摘されている<sup>10)</sup>。現在さまざまな study design のもと研究が進行中であり, その結果が待たれる。

なお, 再発した AIDS 関連の NHL では, HAART に加えて ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin) が用いられることがあるが, 生存期間中央値は 7 カ月程度であり, いまだ予後不良である。

悪性リンパ腫の化学療法と HAART とを併用するうえで最も注意すべきことは薬剤相互作用の問題である。例えばリトナビル (ritonavir: RTV) はその強力な CYP3A4 阻害作用から化学療法薬剤の血中濃度が上昇し, 有害事象リスクが上昇することが指摘されており, 使用は避けるべきである。また, ジドブジン (zidovudine: AZT) は単独で骨髄抑制のリスクがあることから, 化学療法との併用は避けるべきである。英国のガイドライン<sup>11)</sup>によれば, その時点での推奨の HAART レジメンは, ① Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + efavirenz (EFV) ないしは, ② Abacavir/ramivudine (ABC/3TC) + EFV であるが, 今後は薬物相互作用の少ない raltegravir (RAL) を軸とした HAART レジメンを用いる場面も増えてくるものと思われる。化学療法中に嘔気・嘔吐による服薬困難も想定されるため, できるだけ内服回数が少なく, かつ食事摂取に影響しにくいレジメンにするなどの工夫も必要である。表 3 に化学療法時の HAART における注意点とレジメンの選択についてまとめた。

予後については, かつて HAART が導入される以前の AIDS 関連の DLBCL の生存期間中央値は 6 カ月程度であったが, HAART 導

表 3 化学療法時の HAART における注意点とレジメンの選択

化学療法を行う場合、骨髄抑制に伴う日和見感染には最大限の注意が必要であり、必要に応じ予防投与を過不足なく行う

- ・ CD4 値が 200 未満の症例では *Pneumocystis jirovecii* に対する予防投与を行う
- ※ AIDS 症例ではこれ以上の値の場合でも予防投与を考慮
- ・ CD4 値が 50 未満の症例では *Mycobacterium avium complex* に対する予防投与を行う
- ・ 深在性真菌症に対する予防投与は必須ではないが、好中球減少が著しい場合や中心静脈カテーテル挿入時など、個々の症例によって検討が必要である

HAART レジメンでは以下のことを考慮する

- ・ zidovudine (AZT) : 貧血など骨髄抑制のリスクがあり避ける
- ・ didanosine (ddl) : 神経毒性のある抗癌薬とは併用しない
- ・ tenofovir (TDF) : 禁忌ではないが、腎毒性のある抗癌薬との併用では注意する
- ・ nevirapine (NVP) : 肝毒性のある抗癌薬との併用はしない
- ・ saquinavir (SQV) : 抗癌薬による粘膜障害のリスク上昇が報告されている
- ※ abacavir (ABC), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC), efavirenz (EFV) は比較的安全に使用できる

(Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005 ; 106 : 1538-43 より引用)

入により現在は 4 年程度にまで延長しており、これは HIV 非感染者と大差ない結果となっている<sup>8)</sup>。予後を規定するものとして、HAART 導入以前は患者の免疫状態 (CD4 値) が大きな要素となっていたが、現在では通常の NHL の国際予後指標 (international prognostic index : IPI) である年齢、病期、LDH, performance status, 節外病変の数に加え、CD4 値を考慮し判断される。

なお、NHL の中でも Burkitt リンパ腫は HAART 導入後も依然として予後不良であり、通常の CHOP 療法などの有効性は乏しいといわれている。最近では HIV 非感染者と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate and cytarabine) や hyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) を用いた治療が行われるようになってきている。

また、HIV 感染に特徴的に見られる PEL

は CHOP 療法などが試みられているものの、多くは治療抵抗性であり、予後は極めて不良である。

## カポジ肉腫

HIV 感染症に関連するカポジ肉腫は、大部分が男性同性愛者に多く発症することから、性感染症の要素があると考えられていた。1994 年に Chang らはカポジ肉腫症例においてヘルペスウイルス様の DNA が存在することを報告<sup>12)</sup>して以来、現在ではカポジ肉腫は HHV-8 によって発症する腫瘍性疾患として認識されている。

HIV 感染症に伴う肺カポジ肉腫については、画像など非侵襲的な検査ではほかの感染性肺疾患との鑑別が困難な場合もあり、頻度の詳細は不明である。いくつかの報告によれば、皮膚にカポジ肉腫病変を有する場合、剖検例の 47~75% で肺カポジ肉腫が見られ、AIDS 患者においては気管支鏡で 6~32% に

認められたという<sup>13)</sup>。皮膚粘膜病変がなく、単独で肺カポジ肉腫を生じることはまれとされている<sup>14)</sup>。

### 臨床像・検査所見

肺カポジ肉腫では亜急性に乾性咳嗽、呼吸困難、発熱などが見られる。急速に進行する例もあるが、この場合はほかの日和見感染との区別は困難である。身体所見上は限局性の連続性ラ音、胸水貯留が見られることがある。肺カポジ肉腫を考える際には皮膚粘膜の病変が先行することが多いため、カポジ肉腫による皮疹・粘膜疹がないかをよく検索する必要がある。

HIV 感染症においては CD4 値が低値である場合が多く、Huang ら<sup>15)</sup>によれば、168 例の肺カポジ肉腫の検討では CD4 の中央値は 19/ $\mu$ l であり、全体の 68%が 50/ $\mu$ l 以下であった。CD4 値が 200 以上であったものはわずか 4%であった。ただし、この検討ではある程度病状が進行しているものであることを考えると、CD4 値がより高い時期でも早期の病変が発見される可能性がある。

### 画像所見

肺カポジ肉腫は気管支血管束に沿った病変分布を示し、初期には肺門部を中心とした肺紋理の増強を認めることが多いとされる。病変が進行するにつれ、特に中下肺野を中心とした粒状影の出現を認める。さらに進行すると末梢に浸潤影を認めることもある。このほか、胸水やリンパ節腫大も認められる<sup>16)</sup>。胸部 CT ではより詳細に病変を確認することができ、初期には肺門部から始まる気管支血管束の不規則な肥厚や、気管支粘膜病変を反映

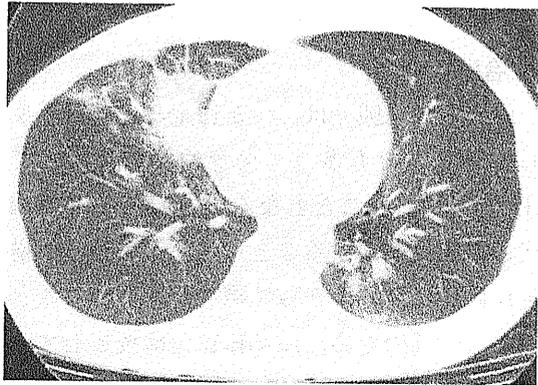


図 2 肺カポジ肉腫の CT 所見

51 歳、男性。CD4 値 1/ $\mu$ l, HIV-RNA  $1.2 \times 10^5$  copies/ml。右中葉気管支血管周囲に辺縁不明瞭な腫瘍性病変を認める。その末梢には浸潤影を認め、一部小葉間隔壁の肥厚を伴っている。

した気管支内腔の狭窄が認められる。進行すると結節や浸潤影が観察されるようになるが、これらの病変は一様に下葉に多く認められるのが特徴である。また、約半数に胸水が見られる(表 2)<sup>17)</sup>。肺カポジ肉腫症例を図 2 に示す。

なお、画像診断を行ううえで Ga シンチグラムが有用であるとされている。すなわち、悪性リンパ腫やほかの日和見感染症では Ga の集積が見られるのに対し、カポジ肉腫では集積は認められず、鑑別上重要な所見とされる<sup>13)</sup>。

### 診断

診断は気管支鏡下での組織検査でなされる場合が多い。気管支内腔に平坦からやや隆起した赤色からやや紫色を帯びた病変を認めた場合はカポジ肉腫病変を強く疑うことができる。これらの病変を欠く場合にも末梢病変を有する可能性があることから適宜生検を加える必要がある。

## D 治療

肺カポジ肉腫では、ほかに全身に病変を生じている場合も多く、全身的な治療として HAART を行うこととなる。HAART のみで病変が自然に消退することも多いが、免疫再構築症候群に伴いかえって病変が増悪することもある。このため、深部臓器に病変を有する場合はカポジ肉腫特異的な治療として liposomal doxorubicin の投与を行うことがある。海外においては 20~40 mg/m<sup>2</sup>を 2 週間おきに投与するプロトコルで良好な成績が得られている<sup>18)</sup>。日本では 20 mg/m<sup>2</sup>を 2~3 週おきに投与するやり方がある。ほかにも、paclitaxel を用いた研究では、100 mg/m<sup>2</sup>を 2 週間おきに投与する方法が報告されている<sup>19)</sup>。

## C 肺 癌

Non-AIDS-defining cancers である肺癌についても、HIV 感染者ではその発症頻度が上昇することが複数の疫学研究で示されており<sup>2)3)</sup>、一般人に比し 3~4 倍程度に上昇すると考えられている<sup>3)20)</sup>。組織型による差異はこれまでのところ明らかなものはなく、すべての組織型でリスクの増加が見られているようである。

肺癌発症リスクに最も関与する原因は喫煙であり、HIV 感染者においても同様である。しかし、喫煙について補正しても肺癌発症の相対危険度は高く、この原因は不明である。HIV 感染そのものが IL-1 や TNF, IFN- $\gamma$  など複数の炎症性サイトカインの活性化に関与していることから、これと喫煙の相互作用によって肺癌発症のリスクを高めている可能性が示唆されている。なお、CD4 値やウイルス量との明らかな相関は指摘されていない。

HIV 感染者の肺癌に特徴的な臨床症状や画像所見はないが、発見時には進行例が多く、その予後は不良とされている。HAART 以前では生存期間中央値は 3 カ月程度であり、HAART 導入後も中央値は 4 カ月程度<sup>11)</sup>と、現在でも極めて予後不良な癌といえる。

化学療法を行う際には HAART を併用しながら行うこととなるが、リンパ腫同様、やはり薬物相互作用に注意して治療する必要がある。またチロシンキナーゼ阻害薬である gefitinib や erlotinib についても、HAART 併用という状況になると標準的な治療ではなく、かつ CYP3A4 による代謝を受けることを考えると、現時点では用いることの難しい薬剤である。この場面でも、RAL など相互作用の少ないものや RTV を用いずに fosamprenavir (FPV) を用いるなど、HAART レジメンの工夫により今後使用される可能性はある。

## HIV 感染症と間質性肺疾患

HIV 感染症に伴う非感染性呼吸器疾患のうち多くは前述の悪性疾患であるが、一部には間質性肺疾患についての報告も認められ、その中でも代表的なものとしてリンパ球性間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia: LIP) がある。これは AIDS 指標疾患の 1 つにもなっており、小児領域で比較的多く見られるが、成人では比較的まれとされる。

LIP は 1969 年に Liebow, Carrington により、ほかのパターンの間質性肺炎とは異なり成熟リンパ球や形質細胞が胞隔に密に浸潤する間質性肺病変として提唱された。現在用いられている ATS/ERS コンセンサスでは LIP