



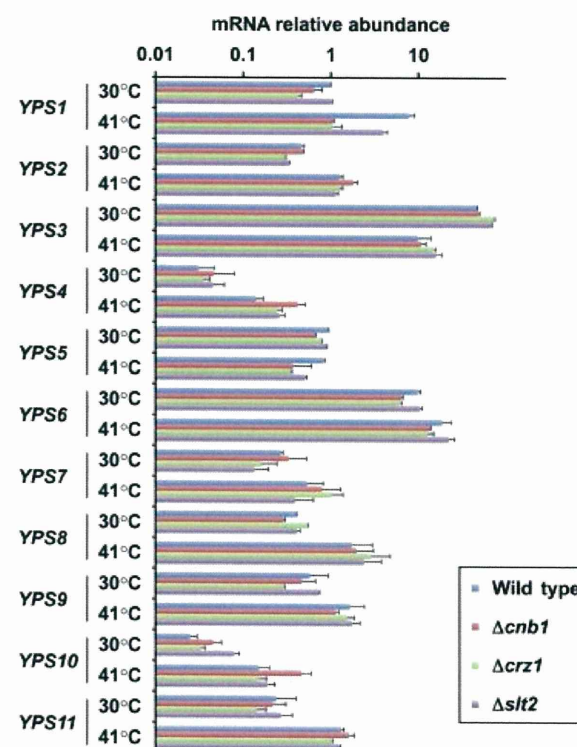
T)-3', with any base substitution in the core 'GGCT' sequence resulting in the elimination of Crz1p binding, except the T to G change (Yoshimoto *et al.*, 2002). Similarly, five copies of the core Crz1-binding sequence 'GGCT' were present within the 355-bp upstream region of *C. glabrata* *YPS1* ('GGCG' was not found), as shown in Fig. 3a. Therefore, we extended the originally deleted regions in the *YPS1* promoter to sequentially remove the core Crz1-binding sequences, as summarized in Fig. 3b. The pPYPS1-D4 construct, in which the first and the second 'GGCT' sites were deleted, showed 72% activity of the intact promoter at 41 °C (Fig. 3c). The induction of promoter activity of pPYPS1-D42, which contained the additional deletion of the putative Crz1-binding sequence, 5'-GGGGCTCC-3', was significantly impaired compared with the results with pPYPS1-D4 and pPYPS1-D2, suggesting that both regions contribute to the full activity of the *YPS1* promoter. Compared with the activity levels of pPYPS1, pPYPS1-D42 displayed 54% activity at 30 °C, but only 24% activity at 41 °C. The induction ratios of pPYPS1 and pPYPS1-D42 were 4.10 and 1.86, respectively. The results suggested that the deletions in pPYPS1-D42 did not drastically affect the basal activity of the *YPS1* promoter, but impaired the induction of promoter activity at an elevated temperature. On the other hand, the absence of the putative TATA box, 5'-TATATAT-3', or the first three 'GGCT' sites impaired not only the induction but also the basal activity of the *YPS1* promoter (pPYPS1-D3 and pPYPS1-D5, respectively). To examine whether the drastically decreased promoter activity of pPYPS1-D5 was solely due to the loss of the -221 to -200 region containing the third 'GGCT', we constructed pPYPS1-D5-4, in which only the -221 to -200 region was deleted. The pPYPS1-D5-4 construct displayed 83% activity of the intact promoter at 41 °C, suggesting that multiple sites were involved in the induction of the *YPS1* promoter activity. As expected, the promoter activity was completely lost by the simultaneous deletion of the putative Crz1-binding sequence and the first three or four 'GGCT' sites (pPYPS1-D52 and pPYPS1-D6, respectively). The results from these promoter assays suggest that *C. glabrata* Crz1 regulates *YPS1* transcription via multiple binding sites in the promoter region of this gene. Consistent with the results of the real-time RT-PCR assay, no  $\beta$ -galactosidase activity was detected in the  $\Delta$ crz1 mutant containing pPYPS1.

### Transcription of yapsin genes other than *YPS1* is not regulated by the calcineurin-Crz1 or the Slr2 pathway in *C. glabrata*

In addition to *YPS1*, the expression levels of the other 10 *YPS* genes in *C. glabrata* were also examined by quantitative real-time RT-PCR in the wild-type,  $\Delta$ cnb1,  $\Delta$ crz1, and  $\Delta$ slr2 strains

after a 2-h incubation at 41 °C (Fig. 4). Although *YPS3* and *YPS5* were not transcriptionally induced in response to elevated growth temperature, the expression levels of the remaining eight *YPS* genes (*YPS2*, *YPS4* and *YPS6-11*) were increased at 41 °C in all the strains tested in this study compared with the respective control data obtained at 30 °C. The results suggested that the upregulated *YPS* genes might be involved in cellular adaptation to high temperature independent of the calcineurin-Crz1 and Slr2 pathways. In agreement with the results of the gene expression assay, a putative Crz1p-binding motif could not be found in the 1-kb upstream regions of the *YPS* genes other than *YPS1*.

Although the induced expression levels of *YPS4* and *YPS10* in the  $\Delta$ cnb1 mutant were higher than those in the wild-type strain, this phenomenon was not observed in the  $\Delta$ crz1 mutant. In addition, none of the *YPS* genes were compensatory upregulated in the  $\Delta$ yps1 mutant and overexpression of *YPS1* in the  $\Delta$ cnb1 mutant did not affect the expression levels of *YPS4* and *YPS10* (data not shown).



**Fig. 4.** Relative mRNA abundance of *YPS* genes in response to elevated growth temperature. Logarithmic-phase cells grown in SC-trp broth at 30 °C were further incubated at 41 °C for 2 h, and total RNA was then extracted. The relative mRNA abundance was measured by quantitative real-time RT-PCR. Results are expressed as the mean  $\pm$  SD. The quantitative real-time RT-PCR was performed in triplicate and representative data of two independent experiments are shown. *Candida glabrata* strains: wild-type, strain TG11;  $\Delta$ cnb1, strain TG162;  $\Delta$ crz1, strain TG172; and  $\Delta$ slr2, strain TG152.



These results suggested that *YPS4* and *YPS10* were upregulated as a general response to loss of calcineurin independent of *YPS1* expression levels.

## Concluding remarks

Although a previous genome-wide analysis in *S. cerevisiae* revealed that the expression of > 160 genes is regulated in a calcineurin-Crz1-dependent manner (Yoshimoto *et al.*, 2002), none of the orthologous genes have been studied in a *C. glabrata*  $\Delta$ crz1 mutant. Our present study has provided evidence that Yps1 is required for the growth of *C. glabrata* at high temperatures and that the heat-induced expression of the *YPS1* gene is dependent on the calcineurin-Crz1 pathway. The results of the  $\beta$ -galactosidase assays performed using mutated *YPS1* promoters suggest that *C. glabrata* Crz1 may bind to multiple sites in the *YPS1* promoter region to induce the transcription of this gene. The *YPS1* promoter-lacZ reporter system established in this study will be a useful tool for monitoring the activation of the calcineurin-Crz1 signaling pathway in *C. glabrata*.

## Acknowledgements

We thank Drs Fritz Muhlschlegel, Hironobu Nakayama, and Brendan Cormack for providing pEM14, pCgACT, and pGRB2.2, respectively. This research was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (no. 19790324 to T.M., no. 20591212 to Y.M., and no. 21390305 to S.K.) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, a grant from the Global Centers of Excellence Program, Nagasaki University, and by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H20-nanchi-ippan-035, H20-shinko-ippan-012, H20-shinko-ippan-015, and H22-shinko-ippan-008 to Y.M.).

## References

- Boeke JD, LaCroute F & Fink GR (1984) A positive selection for mutants lacking orotidine-5'-phosphate decarboxylase activity in yeast: 5-fluoro-orotic acid resistance. *Mol Gen Genet* **197**: 345–346.
- Cormack BP & Falkow S (1999) Efficient homologous and illegitimate recombination in the opportunistic yeast pathogen *Candida glabrata*. *Genetics* **151**: 979–987.
- Dujon B, Sherman D, Fischer G *et al.* (2004) Genome evolution in yeasts. *Nature* **430**: 35–44.
- El Barkani A, Haynes K, Mosch H, Frosch M & Muhlschlegel FA (2000) *Candida glabrata* shuttle vectors suitable for translational fusions to lacZ and use of beta-galactosidase as a reporter of gene expression. *Gene* **246**: 151–155.
- Frieman MB, McCaffery JM & Cormack BP (2002) Modular domain structure in the *Candida glabrata* adhesin Epa1p, a beta1,6 glucan-cross-linked cell wall protein. *Mol Microbiol* **46**: 479–492.
- Gagnon-Arsenault I, Tremblay J & Bourbonnais Y (2006) Fungal yapsins and cell wall: a unique family of aspartic peptidases for a distinctive cellular function. *FEMS Yeast Res* **6**: 966–978.
- Garcia R, Bermejo C, Grau C *et al.* (2004) The global transcriptional response to transient cell wall damage in *Saccharomyces cerevisiae* and its regulation by the cell integrity signaling pathway. *J Biol Chem* **279**: 15183–15195.
- Kaiser C, Michaelis S & Mitchell A (1994) *Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
- Kaur R, Ma B & Cormack BP (2007) A family of glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl proteases is required for virulence of *Candida glabrata*. *P Natl Acad Sci USA* **104**: 7628–7633.
- Kitada K, Yamaguchi E & Arisawa M (1995) Cloning of the *Candida glabrata* TRP1 and HIS3 genes, and construction of their disruptant strains by sequential integrative transformation. *Gene* **165**: 203–206.
- Kitada K, Yamaguchi E & Arisawa M (1996) Isolation of a *Candida glabrata* centromere and its use in construction of plasmid vectors. *Gene* **175**: 105–108.
- Krysan DJ, Ting EL, Abeijon C, Kroos L & Fuller RS (2005) Yapsins are a family of aspartyl proteases required for cell wall integrity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell* **4**: 1364–1374.
- Miller JH (1972) *Experiments in Molecular Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
- Miyazaki T, Inamine T, Yamauchi S *et al.* (2010a) Role of the Slt2 mitogen-activated protein kinase pathway in cell wall integrity and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res* **10**: 343–352.
- Miyazaki T, Yamauchi S, Inamine T *et al.* (2010b) Roles of calcineurin and Crz1 in antifungal susceptibility and virulence of *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Ch* **54**: 1639–1643.
- Proft M & Struhl K (2002) Hog1 kinase converts the Sko1-Cyc8-Tup1 repressor complex into an activator that recruits SAGA and SWI/SNF in response to osmotic stress. *Mol Cell* **9**: 1307–1317.
- Proft M, Pascual-Ahuir A, de Nadal E, Arino J, Serrano R & Posas F (2001) Regulation of the Sko1 transcriptional repressor by the Hog1 MAP kinase in response to osmotic stress. *EMBO J* **20**: 1123–1133.
- Proft M, Gibbons FD, Copeland M, Roth FP & Struhl K (2005) Genomewide identification of Sko1 target promoters reveals a regulatory network that operates in response to osmotic stress in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell* **4**: 1343–1352.
- Saijo T, Miyazaki T, Izumikawa K *et al.* (2010) Skn7p is involved in oxidative stress response and virulence of *Candida glabrata*. *Mycopathologia* **169**: 81–90.
- Yoshimoto H, Saltsman K, Gasch AP *et al.* (2002) Genome-wide analysis of gene expression regulated by the calcineurin/Crz1p signaling pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* **277**: 31079–31088.

# 医療従事者職業感染対策の現状と問題点

長崎大学病院感染制御教育センター 安岡 彰

## KEY WORDS

- 血液媒介感染症
- 4種ウイルス感染症
- 結核
- インフルエンザ

## はじめに

「院内感染(病院感染)」の定義には、医療施設職員が業務中に感染症に罹患した場合が含まれている。職員が感染症に罹患することは職員の健康問題に留まらず、職員から患者への感染伝播のリスクにもつながっている。院内感染対策としても職業感染対策に取り組む必要があり、人事担当の事務職員に任せきりにせず、感染対策担当者が積極的に関与すべき領域である。

## I. 職業感染と労働災害

職員が業務上罹患しうる感染症には、B型肝炎やHIVを代表とする血液媒介感染症、麻疹・水痘を代表とする小児期のウイルス感染症、結核を代表とする空気感染/飛沫感染症などがあげられる。感染対策としては曝露の防止と曝露後の対応の2つの観点から対応が必要である。

職業感染の予防対策のうち労災保険の給付対象とされているのは、血液媒介感染症であるB型肝炎の曝露後対策と、HIVの発症予防投薬である。また、結核は感染症予防法によって曝露者に対する定期検査と感染者に対する潜在性結核治療(発症予防投薬)が公費によってカバーされる。

## II. 血液媒介感染対策

業務上注意すべき血液媒介感染症としては、遭遇頻度と罹患した場合の重大さを勘案するとB型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus; HBV)、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus; HCV)、HIVが主要な病原体である。これ以外にも梅毒トレポネーマ、HTLV-1、パルボB19ウイルス、出血熱ウイルスやマラリアなどでも血液を介した感染が知られている。

Infection control in healthcare personnel.

Akira Yasuoka (教授)



## 1. 感染防止策

標準予防策のなかにすべて盛り込まれており、血液・体液に触れる可能性がある場合の手袋やマスク、ゴーグルなどの着用、環境表面が血液に汚染された場合の消毒、針刺し防止策などがある。針刺し防止には①針やメスなどの鋭利物は安全機能付きのものをを用いること、②鋭利物廃棄容器（針捨てボックス）の利用、③針の操作時には手袋を着用すること、④安全教育、などがある。また、HBVに対しては有効なワクチンがあるので、患者や患者体液に接する可能性があるすべての医療従事者、医療系学生は就業（実習）前か開始後すみやかに3回の接種からなるHBワクチンを実施する必要がある。

## 2. 曝露後対策

HBVに対してはHBワクチンにより抗体保持者となった場合は必要ないが、それ以外は表1に従ってHBワクチンとHB抗体高力価ガンマグロブリンの接種を行う。以前は曝露血液のHBs抗原の有無によって対応が分かれていたが、現在では区別されない。

HIVに対しては、曝露の程度と患者のウイルス量に応じて表2、表3に従って抗HIV薬服用による発症予防を行う。

HCVに対する発症予防策は現時点ではない。HCVでの主たる健康被害は慢性化によって慢性肝炎から肝硬変・肝癌発生へと進展することであるので、急性感染がみられた時点で必要に応じて抗ウイルス療法を行い、慢性化を阻止することが主要な対策になる。

いずれの血液媒介病原体の曝露でも、曝露直後の患者と受傷者のウイルス抗原抗体および受傷者の定期的検査フォローアップが重要である。表4に

表1. HBVの曝露後感染予防

血液の状態	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不応例  
HB-IG：抗HBsヒト免疫グロブリン

表2. HIV針刺し事故時、粘膜曝露時の予防内服

血液の状態	低ウイルス量 (VL<1,500) (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 (針捨て容器の なかの針など)
針刺し 非高度 (擦過や非中空針など)	2 剤	≥ 3 剤	No*	No*
針刺し 高度 (留置針、明らかな 血液付着など)	≥ 3 剤	≥ 3 剤	No*	No*
粘膜曝露 少量 (数滴)	(2 剤)	2 剤	No*	No*
粘膜曝露 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  
(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

表3. HIVの予防内服として推奨される薬剤

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

TDF：テノホビル、3TC：ラミブジン、FTC：エムトリシタビン、AZT：ジドブジン、d4T：サニルブジン、ddI-EC：ジダノシン、LPV：ロビナビル、ATV：アタザナビル、RTV：リトナビル、FPV：ホスアンブレナビル、IDV：インジナビル、SQV：サキナビル、EFV：エファビレンツ

(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

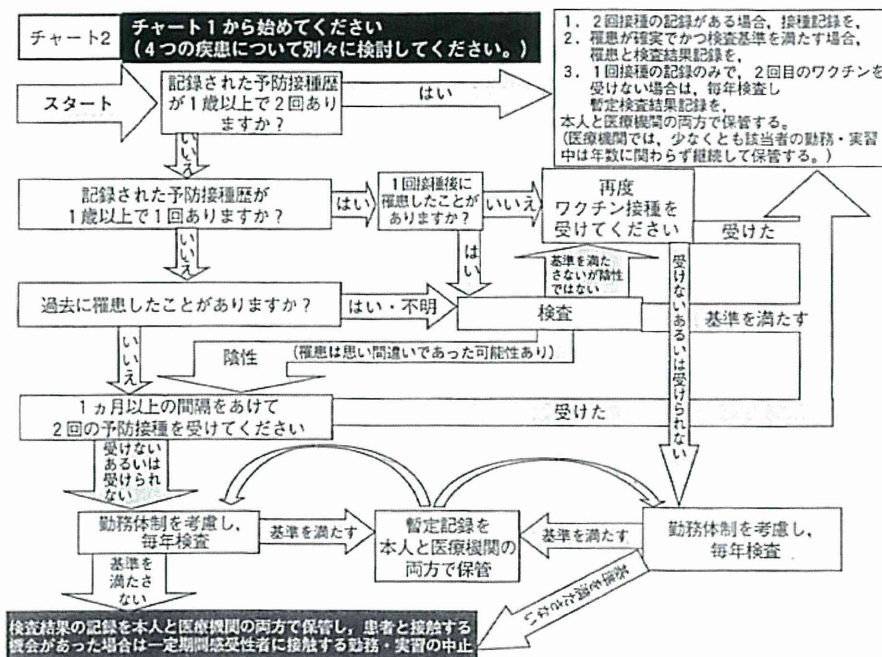
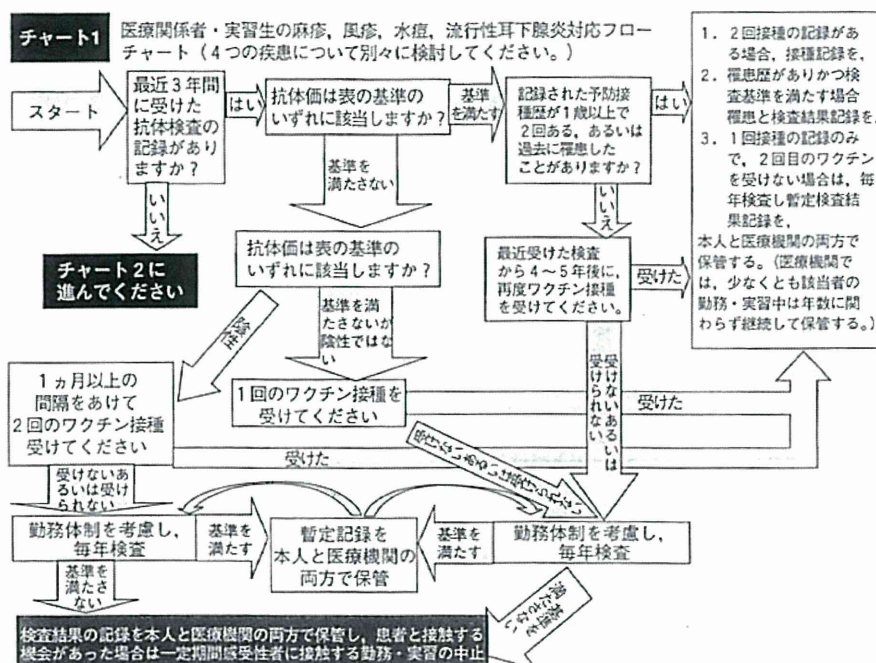


図. ワクチンプログラム

（日本環境感染学会ホームページから入手可能）

発覚直後と2ヵ月後、可能であれば3～6ヵ月後にIGRA（QFT）を行い、直後と比べて陽性化した場合は感受性菌

であればイソニアジド（INH）の潜在性結核治療（発症予防投薬）を行う。また、それ以降も職員健康診断時の胸部

X線を活用して、少なくとも2年後までは注意深く発症を観察し、早期診断・早期治療に心がける。



表5. 4種ウイルス感染症の曝露後対策

・麻疹：72時間以内＝ワクチン	
ハイリスク者で6日以内＝高力価ガンマグロブリン	
・水痘：120時間（可能な限り72時間）以内＝ワクチン	
ハイリスク者で96時間以内＝ガンマグロブリン	
・風疹：	} 有効な曝露後予防策は知られていない
・ムンプス：	

待たずに)速やかに治療する。ただし、病院内での感染拡大がみられる場合や、免疫不全者などリスクが高い職員の場合は、オセルタミビルなどによる発症予防投薬を考慮する。

## おわりに

医療施設は職員の職業感染対策について従来より広範な対応が必要とされるようになってきた。個別の対応の考え方にはまだ未解決の部分も残されているが、本稿に示した対策をバランスよく行うことが求められている。

## 2. インフルエンザ

### 1) 感染防止策

シーズンが始まる前に、職員に対してワクチンを接種する。

### 2) 曝露後対策

流行期に入ったら、職員に対して健康管理を指示し、インフルエンザの患

者に適切な防御をせずに接した場合や同居家族がインフルエンザを発症した場合は、曝露から5日間は業務中マスク着用を指示し、症状発症前の感染期間での感染拡大を防止する。発症予防投薬は一般的には推奨されず、症状が発現したときに(迅速検査の陽性化を

## 第3章 診断と症状・合併症

## 日和見感染症

## 要旨

日本では新規に HIV / AIDS と診断される患者が増加している。そのため、日和見感染症の発生数も増えており、その多くが一般の急性期医療施設で診断・治療が行われている。日本の日和見感染症は、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核が主要4疾患である。日和見感染症の発症は末梢血 CD4 陽性細胞数によって発症時期がおおむね規定されている。本稿では主要な疾患の診断治療について概説した。

## 日和見感染症の現状

HIV / AIDS は免疫不全の進行により日和見感染症や悪性腫瘍を繰り返し発症する予後不良の疾患であったが、強力な抗ウイルス療法 (ART) の導入により様相が一変した。しかし、日本においては新規の HIV / AIDS 患者の増加が続いているため、日和見感染症も増加している。日和見感染症の発症時に HIV 感染者であることが判明していないことが多いため、広く市中の病院において診断・治療されている点も最近の特徴である。図1はエイズ動向委員会報告にみる日和見感染症の報告数の年次推移であるが、年々増加していることが明らかである。全国 HIV 診療拠点病院の協力による厚生労働科学研究エイズ対策事業で収集された日和見感染症の頻度を図2に示した。ニューモシスチス肺炎 (PCP)、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、カンジダ症、結核が日本における日和見感染症の主要4疾患である。

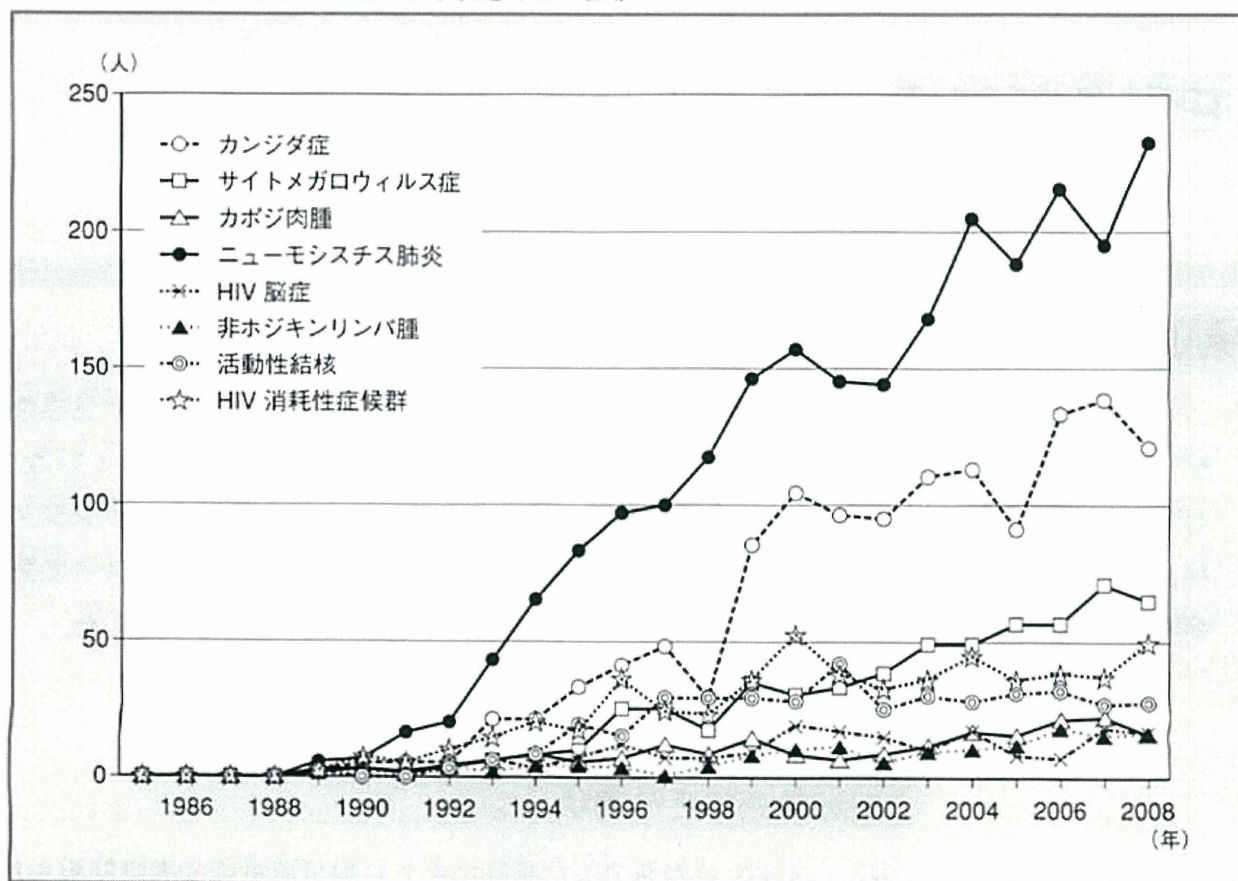
## ●キーワード

ニューモシスチス肺炎  
サイトメガロウイルス  
感染症  
カンジダ症  
結核

日和見感染症の発症時期は、末梢血 CD4 陽性細胞数 (CD4 数) によっておおむね規定されており (図3)、① 免疫不全の早期からみられる結核やカポジ肉腫、口腔カンジダ症、②  $CD4 < 200 / \mu l$  からみられる PCP、食道カンジダ症、トキソプラズマ症、クリプトコックス症、③ 免疫不全が進行した  $CD4 < 50 / \mu l$  でみられる CMV 感染症、



図1 エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の推移



非結核抗酸菌症におおむね分類できる。

## ニューモシスチス肺炎 (PCP)

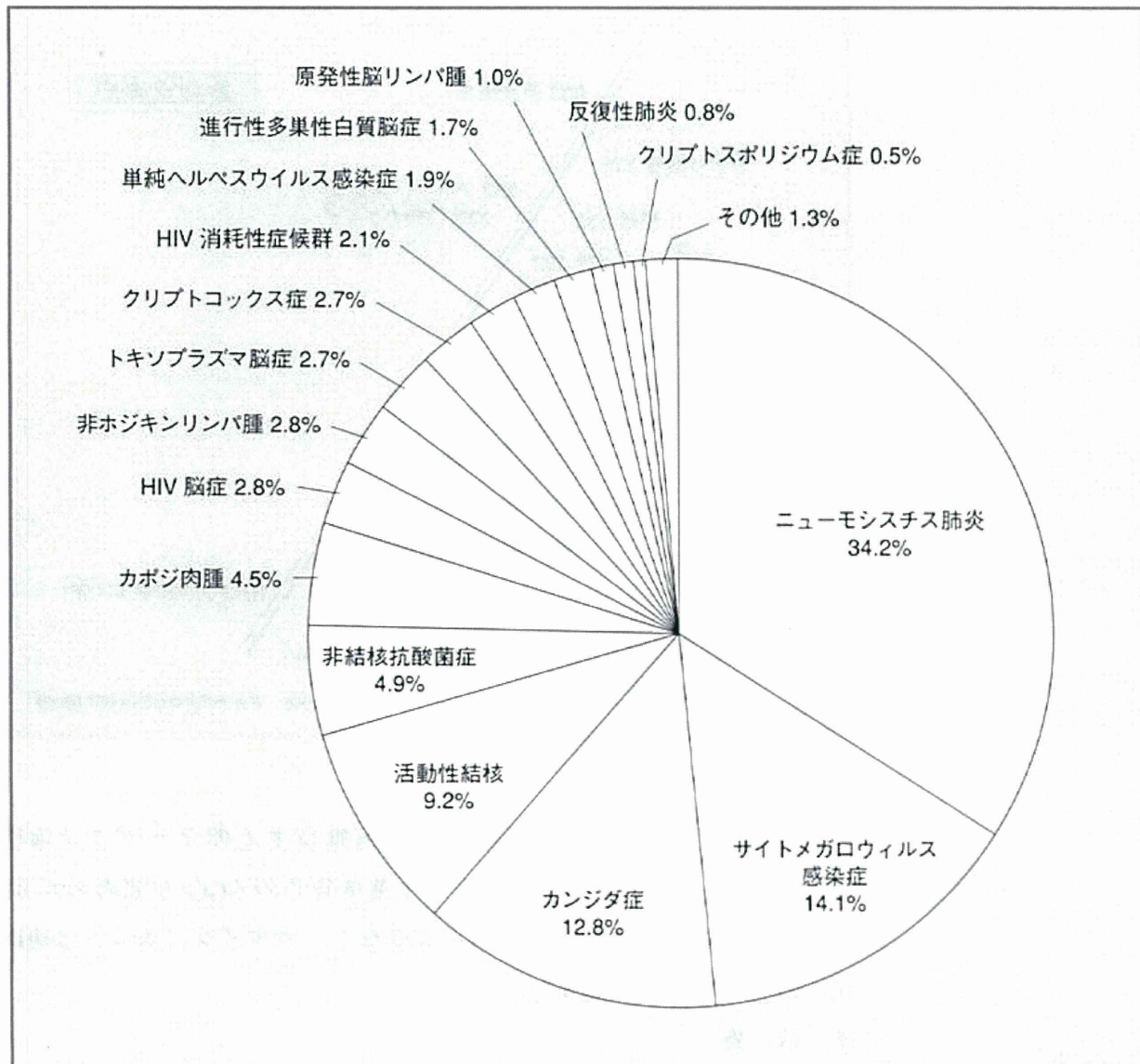
### 1. 病 態

PCP は HIV 感染者で死亡リスクのある重篤な合併症としては最も頻度が高い。亜急性に進行するびまん性肺炎で、真菌に分類される *Pneumocystis jirovecii* が起炎菌である。顕性化に先行して体重減少や発熱の出現が見られる場合がある。CD4 < 200 /  $\mu$ l で発症するが、最も多いのは CD4 数が 2 桁台での発症である。

### 2. 症状・身体所見

発熱、息切れ／呼吸困難と喀痰を伴わない咳（乾性咳嗽）が主症状である。初発症状は発熱で、その時点では胸部X線で明らかな陰影を指摘できない場合も少なくない。息切れ／呼吸困難は低酸素血症の反映で、胸部X線所見から受ける印象より強くみられる。咳は認めない場合もあり、合併感染があれば喀痰を伴うこともある。胸部の聴診で

図2 AIDS 指標疾患の累積頻度



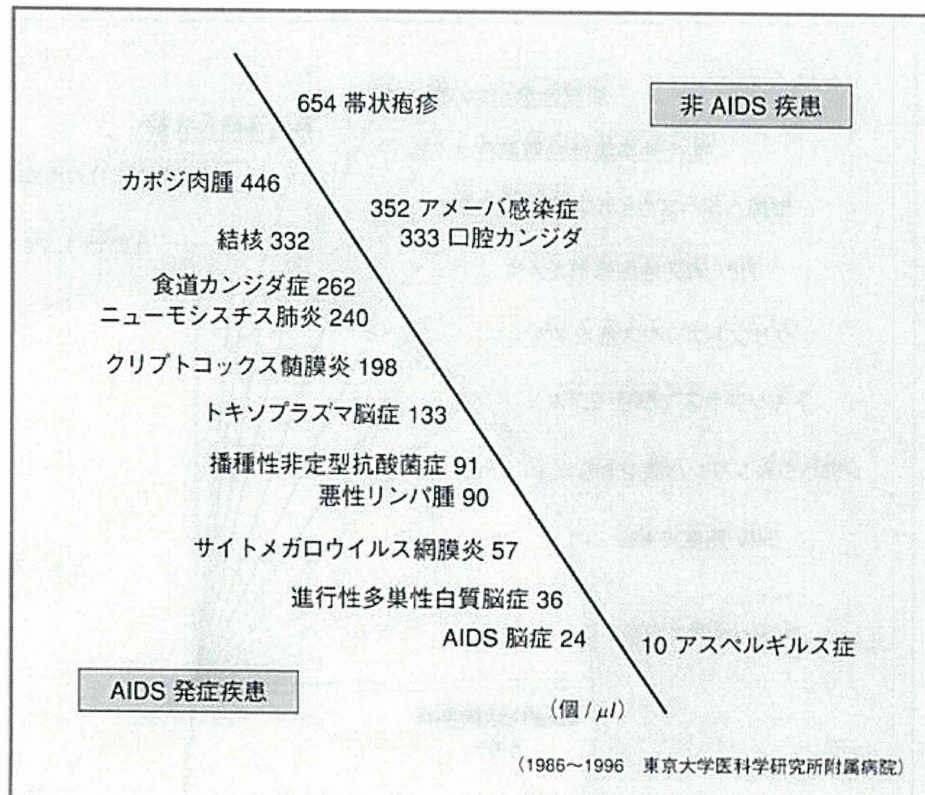
はラ音は聴取しないことが多い。

### 3. 検査所見

低酸素血症の反映として酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、動脈血液ガス分析で動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) の低下がみられる。低酸素血症は肺の換気血流不均衡が中心であるため動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) の増加はみられず、むしろ過換気のため低下していることがある。血液生化学では LDH、KL-6、SP-D の上昇がみられる。CRP などの炎症所見は、ほかの合併感染がなければ中程度までの上昇を示す。真菌の血清マーカーである  $\beta$ -D-グルカンの上昇は PCP 診断に有用であり、HIV 感染者では数千 pg/ml まで上昇する例も少なくない。



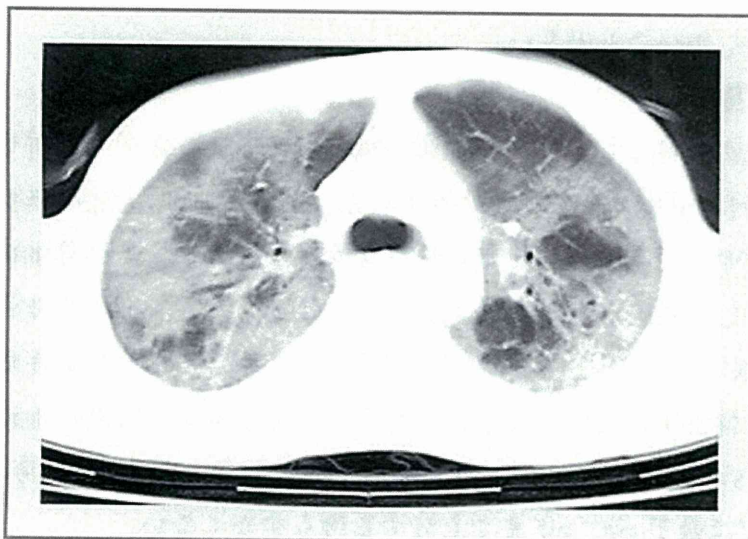
図3 日和見感染の発症 CD4 数最大値



画像所見としては胸部単純X線で両側びまん性すりガラス陰影 (GGO) を呈し, 胸部 HRCT でも肺小葉単位での GGO が認められる. 分布はびまん性にみられるが均一ではなく, モザイク (あるいは地図状) の分布を示す (図4).

#### 4. 診断

図4 PCP の胸部 HRCT 像



胸部X線・CT 画像と血液の  $\beta$ -D-グルカン高値から臨床的に疑われ, 呼吸器検体 (誘発喀痰, 気管支洗浄液) の塗抹検鏡所見または PCR などの遺伝子診断 (保険適応なし) で確定診断される. HIV 感染者では, 顕性となっていない軽度の *P. jirovecii* の増加で遺伝子検査が陽性となる偽陽性がみられるので, 結果の判断は臨床所見と併せて行う

必要がある。

## 5. 治療

スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤が第1選択の治療薬である。トリメトプリムとして  $15 \text{ mg/kg/日}$  が標準量であり、体重  $60 \text{ kg}$  では ST 合剤を1日12錠 (または12アンプル) を使用することになる。HIV感染者では、ST合剤での発熱・アレルギーの頻度が高く、骨髓機能低下や電解質異常 (高K血症、低Na血症)、腎機能障害にも注意が必要である。

ST合剤が使用できない場合や副作用がみられた場合は、ペンタミジンを使用する。 $4 \text{ mg/kg} \sim 3 \text{ mg/kg}$  が標準量である。腎機能障害、肺機能障害に伴う低血糖や肺荒廃による高血糖、不整脈などに注意が必要である。また、しびれ感、特に口周囲のしびれや味覚障害は頻度が高く、発見が遅れると長く患者を悩ますことになる。ほかの治療法が困難な場合や予防投与では、ペンタミジン  $300 \text{ mg}$  を吸入で投与することもできる。

標準治療は21日間であり、副作用などにより治療困難であれば、薬剤や投与方法を変更してこの期間の治療完遂を目指す。治療終了後は再発予防投与に移行する。治療薬としては、このほかに atovaquone が厚生労働省エイズ治療薬研究班 (<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/>) から入手できる。

治療に際しては  $\text{PaO}_2$  の低下 ( $>70 \text{ mmHg}$ ) が認められる場合は、治療開始時点から副腎皮質ステロイドホルモンの併用を行うことが、救命の要となる。プレドニゾロン量で  $80 \sim 60 \text{ mg/日}$  から開始し、5日ごとに半減して治療終了までには終了させる。

## 6. 合併症

気胸や縦隔・皮下気腫の頻度が高い。ステロイドホルモンを併用した場合、経過中にCMV肺炎が顕性化する場合がある。

## サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

### 1. 病態

ヘルペス属ウイルスであるCMVの感染症で、潜伏感染状態からの再活性化により発症する。HIV感染者では網膜炎の頻度が高く、大腸炎、食道潰瘍、中枢神経感染症、肺炎の順である。最近の鋭敏な



検査法で CMV の活性化状態が早期に検出できるが、HIV 領域では必ずしも治療が必要とは限らないので、見極めが重要である。CD4 < 50 /  $\mu$ l でリスクが高い。

網膜炎は片眼の周辺から出現することが多く、早期発見が難しい。CD4 数が低いことが判明したら、眼科へ紹介することが重要である。

## 2. 症状・身体所見

網膜炎では視野欠損・視覚障害である。眼底所見では血管に沿って見られる乳白色綿花様病変で、出血を伴うこともある。

大腸炎では発熱・下痢・腹痛、食道潰瘍では嚥下痛・胸骨裏面痛、中枢神経病変では頭痛・麻痺・知覚障害や意識障害がみられる。また、初感染の場合は CMV による伝染性単核症を発症する。

## 3. 検査所見

血液を用いた CMV 測定法として、サイトメガロウイルス抗原血症 (C7-HRP, C10 / C11) と定量 PCR 法がある。HIV 感染者では陽性であったらすぐに治療が必要というわけではないが、CMV の活性化状態を知る方法として有用である。網膜炎では、眼底検査で前述の所見が認められる。大腸炎、食道潰瘍では内視鏡で多発性潰瘍を認め、生検により核内封入体を伴った感染細胞が検出される。中枢神経感染では髄液でウイルス性髄膜炎所見 (単球増多、タンパク増多など) を認め、髄液を用いた PCR で CMV が陽性となる。

## 4. 診断

罹患臓器の病理 / 細胞診検体で核内封入体を認めれば、確定診断となる。網膜炎では眼底所見から診断するが、抗原血症や PCR 陽性であれば確実である。

## 5. 治療

ガンシクロビル、ホスカルネットと経口薬でガンシクロビルのプロドラッグであるバルガンシクロビルがある。

第1選択はガンシクロビル / バルガンシクロビルで、可能であれば点滴投与から開始し経口薬であるバルガンシクロビルにスイッチする。ガンシクロビルは 5 mg / kg を 1 日 2 回、バルガンシクロビルは 1,800 mg を分 2 で投与する。両剤は骨髄抑制が強く、投与開始から 1 週間ほどで白血球減少が出現するので、頻回のモニターが欠かせない。

ホスカルネットはガンシクロビルが使用できなかったり効果が不十分な場合に用いる。9 mg/kg を1日2回投与する。腎障害を起しやすく、投与に際しては水分負荷を行う。腎機能低下時には投与量を調節する必要がある。骨髓抑制もみられることがある。

いずれの薬剤も2～3週間の治療量投与によって改善がみられたら、維持量（投与回数を1回に減らす）に減量し、ARTによる免疫回復まで継続することが望ましい。CMVは免疫不全が強いと抗ウイルス薬単独では効果が望めない場合がある。この場合、免疫の回復に努めるとともに（ART併用も考慮される）、ガンシクロビルとホスカルネットの併用（1剤の治療量＋他剤の維持量）も考慮される。

## 5. 合併症

網膜炎では炎症を起した部位での視力は回復しないため、早期発見が極めて重要である。また、網膜炎の瘢痕部から網膜剥離を起しやすい。大腸炎や食道潰瘍では、穿孔や修復時の狭窄が起る場合がある。髄膜炎では神経機能障害が残る場合がある。

## カンジダ症

### 1. 病 態

酵母様真菌である *Candida* による感染で、*Candida albicans* が多くを占めるがそのほかの *Candida spp.* も見られる。口腔・食道カンジダ症が最も頻度が高く、女性では膣・外陰部カンジダ症もみられる。また、カテーテル関連などによるカンジダ血症も HIV 感染者では頻度が高い。口腔および陰部カンジダ症は CD4 数が 200～300/μl 前後からみられ、HIV の発見端緒となる。食道カンジダ症は CD4 数が 200 前後からみられ、AIDS 指標疾患である。

### 2. 症状・身体所見

口腔カンジダ症は口内の違和感や疼痛がある場合もあるが、多くは偶然に口腔内所見で発見されることが多い。食道カンジダ症は嚥下時の違和感や疼痛、胸骨裏面痛（胸部正中の持続した痛み）であるが、上部消化管内視鏡時に偶然粘膜の白苔、発赤、浅い潰瘍などが発見される割合が高い。陰部カンジダ症は陰部の掻痒感が主症状である。

### 3. 検査所見/診断

肉眼的あるいは内視鏡の所見で診断可能であるが、白苔とその付着



粘膜の擦過 / 生検で菌糸をのばした酵母様真菌の集簇を認め、培養により *Candida spp.* を検出する。

#### 4. 治療

アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール）の経口投与が中心である。7日（口腔・陰部）～14日（食道）程度の期間投与する。口腔カンジダ症はトローチやシロップ剤による治療も可能である。

### 結核

#### 1. 病態

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を吸入することによる感染症であり、基本的病態は一般の結核と同じである。HIV 感染者では菌の曝露を受けた際の発症率ははるかに高いことと、進行が速く曝露から数ヵ月で排菌状態になる可能性がある点が異なっている。また、粟粒結核（結核の全身播種）や髄膜炎といった肺外結核の割合が高い。肺結核でも肺門・縦隔リンパ節腫脹や下肺野病変、肺炎様陰影など非定型的所見の割合も多くなる。

#### 2. 症状・身体所見

一般の結核と同様である。

#### 3. 検査所見

胸部X線は、前述のとおり非定型的所見がみられる頻度が高くなるが、撒布像を伴った浸潤影・結節影で空洞が見られやすいなど、結核の基本的所見は HIV 患者でも同様である。免疫的な診断法であるツベルクリン（PPD）は  $CD4 < 200 / \mu l$  では陰性化することが多く、診断的価値が低い。結核菌に対するインターフェロン  $\gamma$  産生細胞の有無をみるクオンティフェロン（QFT）検査は、高度の免疫低下では判定不能となるが、PPD よりは診断的意義がある。

#### 4. 診断

通常の結核診断と同様である。

#### 5. 治療

基本的には一般の結核治療と同じで、最初の2ヵ月間イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）（ストレプトマイシン：SM）、ピラジナシド（PZA）の4剤で治療し、臨床効

果がみられ薬剤耐性でないことが判明したら、4ヵ月間の INH、RFP 治療を追加する6ヵ月短期療法を行う。菌陰性化の遅れや広範な病変などが見られれば3ヵ月程度、中枢神経や骨・関節結核では3～6ヵ月程度の治療延長を考慮する。

## 6. 合併症

HIV 感染者では RFP や INH に対する薬剤の副作用/過敏症の発症率が高く、治療完遂に難渋することが少なくない。また、RFP やリファブチン (RBT) では抗 HIV 薬との相互作用が見られるため、ART を開始するタイミングと治療薬選択・投与量に注意が必要である。

## 非結核抗酸菌症

### 1. 病 態

*Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) による播種性菌血症が最も多く、このほか MAC のリンパ節炎、肺感染症、一部 *M. kansasii* による肺感染症がみられる。播種性菌血症は  $CD4 < 100 / \mu l$  でみられ、原因不明の発熱では最も考慮されるべき病態である。

### 2. 症状・身体所見

播種性菌血症は出没する発熱であり、下痢や腹痛などがみられることがある。

### 3. 検査所見/診断

血液を用いた抗酸菌検査が必要であり、培養で陽性となれば確診となる。便や呼吸器検体から検出された場合、播種性病変の傍証となる。腹部 CT やエコー検査で腹腔内のリンパ節腫脹が見られることが多い。血液生化学検査では特徴は少ないが ALP 高値がみられることがある。

### 4. 治 療

クラリスロマイシンと EB の2剤を中核薬剤とし、これに RBT、アミカシン、新キノロン (シプロフロキサシン: CPMX, レボフロキサシン: LVFX, スパルフロキサシン: SPFX など) を組み合わせた3～4剤治療が推奨される。治療期間は少なくとも6～12ヵ月であり、ART による免疫の改善が治療終了の必要条件となる。



## 5. 合併症

免疫再構築症候群が最も起りやすい日和見感染症の1つである。

### トキソプラズマ症

#### 1. 病 態

原虫である *Toxoplasma gondii* による中枢神経感染である。CD4<200/ $\mu$ l で発症する。既感染後の潜伏感染にある患者が多いが、時に新規感染から発症する例もある。

#### 2. 症状・身体所見

発熱、頭痛、麻痺や知覚異常などの神経障害、意識障害や痙攣などがみられる。

#### 3. 検査所見/診断

既感染例では、血液のトキソプラズマ IgG 抗体が陽性である。IgM 抗体が陽性となることは少なく、診断的価値は乏しい。頭部 CT/MRI で脳に多発性の占拠性病変 (SOL) を認め、周囲に脳の浮腫を伴う。造影で SOL はリング状に濃染される (ring enhancement)。脳悪性リンパ腫との鑑別が重要である。

#### 4. 治 療

Pyrimethamine と sulfadiazine (いずれもエイズ治療薬研究班から供給) の併用が第1選択である。Sulfadiazine の代わりにクリンダマイシンを用いると、副作用の発生が少ない。2週間の治療で有効であれば、さらに4週間以上の治療を追加継続する。

### クリプトコックス症

#### 1. 病 態

真菌である *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎が主で、進展すると播種性感染となる。非 HIV 例で頻度が高い肺感染もみられる。

#### 2. 症状・身体所見

髄膜炎では発熱、頭痛、意識障害、痙攣などがみられるが、髄膜刺激症状が比較的軽微で、局在の明らかな発熱と全身衰弱から意識障害に至る例もあり、進行するまで診断されない例もあり注意が必要である。

### 3. 検査所見/診断

真菌性髄膜炎としての髄液所見は軽微であることがあり、髄液の墨汁染色による真菌検出、髄液・血液のクリプトコックスネオフォルマンス抗原検査が重要である。

### 4. 治療

アムホテリシンB＋フルシトシンによる最低 14 日間の治療に加え、フルコナゾールによる 4～8 週間の維持治療が標準である。

### 5. 合併症

進行例では全身臓器に播種し予後不良である。髄膜炎の診断が遅れると、意識障害や麻痺などの後遺症が残る。

## 進行性多巣性白質脳症

### 1. 病態

JC ウイルス感染によって引き起される脳白質の変性症である。CD4<50/ $\mu$ l の高度免疫不全で起りやすい。

### 2. 症状・身体所見

視覚障害や麻痺、認知障害。

### 3. 検査所見/診断

頭部 MRI で白質に T2 低信号域、フレア高信号域を形成する。隣接する灰白質は正常のまま残されるのが特徴である。脳浮腫などは通常見られない。髄液や脳組織から JC ウイルスの遺伝子検出が有用である。

### 4. 治療

現時点では有効な特異治療はない。ART による免疫の回復で、沈静化するのを期待するしかない。

## おわりに

HIV の日和見感染症は稀用薬による的確な治療が必要であり、治療の実際においては経験のある専門家に相談することが望ましい。

安岡 彰



Received: 2011.XX.XX  
Accepted: 2011.XX.XX  
Published: 2011.XX.XX

**Authors' Contribution:**

- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

# Early dynamics of viremia in patients with genotype 1b chronic hepatitis C: Peg-IFN $\alpha$ 2a shows earlier viral decline than peg-IFN $\alpha$ 2b in combination therapy with ribavirin

Tatsuya Fujino<sup>1ABCD</sup>, Makoto Nakamuta<sup>2ABD</sup>, Yoko Aoyagi<sup>12</sup>, Motoyuki Kohjima<sup>2</sup>, Takeaki Satoh<sup>3</sup>, Mika Fukuda<sup>1</sup>, Hiromi Ishibashi<sup>1</sup>, Hiroshi Yatsuhashi<sup>1ABD</sup>, Munechika Enjoji<sup>2,4DEFG</sup>

- <sup>1</sup> Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan
- <sup>2</sup> Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan
- <sup>3</sup> Center for Liver Diseases, National Hospital Organization Kokura Medical Center, Kitakyushu, Japan
- <sup>4</sup> Health Care Center Clinic, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

**Source of support:** This study was supported by a Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization of Japan and grants from Daiwa Securities Health Foundation (No. 2009-26) and Medical Care, Education and research Foundation (No. 2010-7)

**Background:**

**Material/Methods:**

**Results:**

**Conclusions:**

**key words:**

## Summary

We aimed to assess differences in early viral dynamics following treatment with either peg-IFN $\alpha$ 2a or peg-IFN $\alpha$ 2b in combination with ribavirin in patients with chronic genotype 1b HCV infection. Sixty-one patients in the peg-IFN $\alpha$ 2a + ribavirin treatment (group  $\alpha$ 2a) and 88 patients in the peg-IFN $\alpha$ 2b + ribavirin treatment (group  $\alpha$ 2b) were retrospectively analyzed. The early dynamics of HCV RNA over 12 weeks were evaluated. Sustained virological response (SVR) was defined as undetectable HCV RNA at week 24 after end of therapy. First- (day 0–1) and second-phase (day 1–28) viral decline rates were calculated in accordance with theoretical formulae. Baseline HCV RNA concentrations were almost similar between the 2 groups. In group  $\alpha$ 2a, viral decline was significantly greater than in group  $\alpha$ 2b at weeks 4, 8, and 12. In group  $\alpha$ 2a, viral decline was significantly greater in SVR patients than in non-SVR patients at week 2, whereas significantly greater viral decline in SVR patients was found during weeks 1–12 in group  $\alpha$ 2b. The first-phase viral decline rate was significantly larger in group  $\alpha$ 2a than in group  $\alpha$ 2b ( $1.31 \pm 0.84$  vs.  $0.70 \pm 0.97$  log IU/mL/day;  $p < 0.0001$ ). Within SVR patients, first-phase viral decline rate was significantly larger in group  $\alpha$ 2a compared with group  $\alpha$ 2b ( $1.45 \pm 0.85$  vs.  $0.78 \pm 1.0$  log IU/mL/day;  $p < 0.0001$ ). Second-phase viral decline rate was comparable between the groups. Peg-IFN $\alpha$ 2a showed earlier viral decline than peg-IFN $\alpha$ 2b and the difference was obvious, especially in the first-phase viral decline.

**chronic hepatitis C • HCV • peg-interferon • viral kinetics**

**Full-text PDF:**

<http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=XXXXX16265>

**Word count:**

XXX

**Tables:**

1

**Figures:**

3

**References:**

39

**Author's address:**

Munechika Enjoji, Health Care Center, Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan, e-mail: [enjoji@adm.fukuoka-u.ac.jp](mailto:enjoji@adm.fukuoka-u.ac.jp)



## BACKGROUND

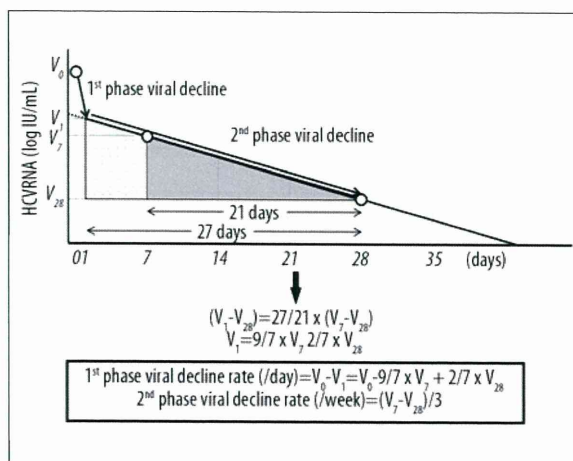
Approximately 170 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide and natural history studies show that 5–20% of patients develop cirrhosis after approximately 20 years of infection [1]. Currently, the pegylated-interferon (peg-IFN) plus ribavirin combination therapy has become the standard of care for chronic HCV-related liver disease because it achieves the highest rates of sustained virological response (SVR), defined as undetectable HCV RNA in blood 24 weeks after completion of therapy [2]. Moreover, peg-IFN and ribavirin are effective in treating chronic hepatitis C in children [3]. However, in patients infected with genotype 1 or 4 HCV, only about half achieve SVR following combination therapy, and genotype 1b in high viral loads accounts for >70% of patients with HCV infection in Japan [4]. The response to IFN is influenced by viral factors including viral load and genotypes, and host factors such as sex, age, insulin resistance, staging of the disease, and responses to previous antiviral therapies, as well as therapeutic factors such as dose and duration of treatment [5–8].

The stability of HCV RNA levels in individual patients with chronic HCV infection represents a steady state in which viral production is equivalent to viral elimination [9]. Initial viral dynamic studies of HCV showed the standard biphasic decline model after initiation of unmodified IFN $\alpha$  [9–11]. Peg-IFN + ribavirin therapy produced a biphasic viral decline, as was illustrated in initial studies. The first-phase decline in viral loads was rapid, usually occurring within the first 24 h, and was followed by a second, slower phase. The first-phase decline was dose-dependent and the second-phase decline, which was predictive of an SVR, showed considerable variability among individual patients [12,13]. Recently, mathematical modeling approaches have been developed to interpret the complex HCV kinetics observed in patients treated with peg-IFN and ribavirin [14–17]. The studies of viral kinetics in chronic hepatitis C patients during antiviral therapies have been described and early monitoring of viral decline was used to predict treatment outcomes [18–21].

In the IDEAL trial, antiviral efficacy was compared between peg-IFN $\alpha$ 2a and peg-IFN $\alpha$ 2b in combination therapy with ribavirin for patients with HCV genotype 1 infection, and the SVR rates, as well as the adverse effects, did not differ between the 2 groups in their standard dosing regimens [22–24]. However, there is limited information on the difference of viral kinetics, especially in the early-phase viral decline, between peg-IFN $\alpha$ 2a and peg-IFN $\alpha$ 2b in combination therapy with ribavirin for chronic hepatitis C. In the present study, the early dynamics of serum HCV RNA and the rate of viral decline were retrospectively analyzed in Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C with high viral loads who received treatment with peg-IFN $\alpha$ 2a + ribavirin or peg-IFN $\alpha$ 2b + ribavirin.

## MATERIAL AND METHODS

Patients with chronic hepatitis C who were treated with peg-IFN + ribavirin combination therapy in the National Hospital Organization Group of Japan between 2007 and 2009 were enrolled for this study and retrospectively analyzed. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Hospital Organization, and written informed



**Figure 1.** Early viral kinetic model during peg-IFN plus ribavirin combination therapy. The first-phase decline slope for 24h should be sharp whereas the subsequent second-phase decline slope should be dull. Expected first-phase and second-phase viral decline rates were calculated from the formulae presented under the graph.

consent was obtained from all patients. According to the standard protocols in Japan, patients received subcutaneous injection of peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g) or peg-IFN $\alpha$ 2b (1.5  $\mu$ g/kg) once weekly for 48 or 72 weeks. Ribavirin (15 mg/kg/day) was included in both protocols. Doses of peg-IFN and ribavirin were reduced in some patients because of anemia, leukocytopenia, thrombocytopenia, or other adverse events, but not within the first 4 weeks. Serum HCV RNA concentrations were determined by COBAS TaqMan PCR HCV test (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) at baseline and at weeks 1, 2, 4, 8, and 12 after treatment initiation. SVR was defined as undetectable HCV RNA at week 24 after completion of therapy. The first-phase (24-h virological response) and second-phase (day 1–28) viral decline rates by treatment were calculated as shown in Figure 1. The calculation is based on a biphasic viral decline model where the first-phase is the sharp decline observed over the first 24 h of treatment and the dull decline of the second-phase continues for the following 27 days [25–27]. This calculation method was first introduced in the International Liver Congress 2009, 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver [28].

Results are expressed as means  $\pm$  standard deviation. Differences between categorical variables were analyzed by Fisher's exact test or chi-square test. Mann-Whitney  $U$  test was used for continuous variables.  $P$ -values <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 149 patients were retrospectively analyzed; their baseline characteristics are shown in Table 1. All patients were infected with genotype 1b HCV with high viral loads; their baseline HCV RNA levels in serum were  $\geq 5.0$  log IU/mL. The patients were divided into 2 groups: group  $\alpha$ 2a included 61 patients with peg-IFN $\alpha$ 2a + ribavirin treatment and group  $\alpha$ 2b included 88 patients with peg-IFN $\alpha$ 2b + ribavirin treatment (Table 1). Baseline serum HCV RNA concentrations were similar between the 2 groups ( $6.1 \pm 0.5$