

についての海外報告は、途上国のものにかたよっており、日本の実情にそぐわない」、「日本では1例1例を丁寧に診る診療体制ができていると思われ、抗HIV治療を遅らせるデメリットは少ないと考えられる」、「薬剤の副作用などもあり、画一的に抗HIV治療早期導入を推奨するのは望ましくない」、「症例毎の状況（他の合併症、臓器障害の有無、重症度など）によって異なり、一概にはわかりません」、「個々の症例で、抗HIV治療が行けそうな“感じ”があれば、早めに開始する傾向にはなっています。逆に待てそうな時はあえて待つ時もあります」などの意見があった。

3) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」班（主任研究者：安岡 彰）で平成20年度に改訂した「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.2」を再改訂する形で、「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.3（改訂版）」を作成した（図7）。内容は、IRISの発症機序、診断、発症率、発症時期、発症リスク、各疾患の臨床像・診断、経過、*Mycobacterium avium complex*によるIRIS、対応、予防、日和見感染症の治療と抗HIV治療の開始時期、症例の実際、参考文献から構成した。従来通り見開きページで左側に解説、右側に図表を配置する書式とした。IRISの症例経験が少ない施設もあり、症例の実際を15症例呈示した。

作成した冊子は、全国のエイズ診療拠点病院診療医宛に送付した。また、Web版として奈良県立医科大学感染症センターのホームページ上にPDFで掲示した。現在、本Web版を他施設のホームページでリンクを作成してもらった。

考察

抗HIV治療後に何らかのIRISを発症する頻度は、16.1（3.1～39.1）%である⁴⁾と報告されている。IRISは患者にとって苦痛であり、結核性髄膜炎など中枢神経系のIRISでは生命予後が不良のこともある。また、臨床医にとっては治療遂行の妨げとなることもあるため、IRISは抗HIV治療を行なう上で重要な問題の一つである。IRISの発症は抗HIV治療による免疫能の改善が誘因となっているが、免疫能が改善しても発症しない症例も多く、その根本的な発症機序は明確ではない。また、IRISの診断基準⁵⁾は現時点でも除外診断的な面があり、IRISの診断に有効なバイオマーカーが必要である。

ヘルパーT（Th）細胞（CD4⁺細胞）は、サイトカインの産生様式にもとづいて機能的に異なるTh1細胞とTh2細胞とに分類することができる。主に細胞性免疫機構を活性化するIL-2やIFN- γ などを産生するTh1細胞と、主に液性免疫機構を活性化するIL-4、IL-5、IL-10などを産生するTh2細胞が存在する。このTh1細胞とTh2細胞とのバランス（Th1/Th2バランス）が様々な疾患の病態に関連しており、HIV感染症の病態との関連についても注目されている。そこで、我々はIRISの発症にTh1/Th2バランスが関与している可能性について検討している。抗HIV治療前、1、3ヵ月後にしたところ、抗HIV治療開始3ヵ月以内にIRISを発症しなかった26例では治療前後でTh1/Th2比は有意に低下していた。一方、1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2例では抗HIV治療開始前に比べIRIS発症時にTh1/Th2比は著明に上昇していた。

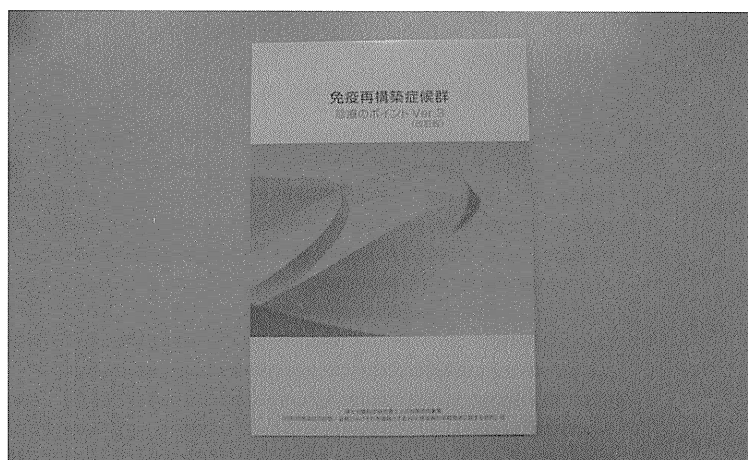


図7：「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.3」として作成した冊子

ところが、帯状疱疹とGraves病のIRISを発症した症例では発症時にもTh1/Th2比の上昇はみられなかった。したがって、抗酸菌によるIRIS発症にはTh1優位へのシフトが関連するが、IRISの疾患によってはその他の機序が関与している可能性が示唆された。

IRISとTh1/Th2バランスとの関連性についてまだ十分な検討がなされてはおらず、結論を出す段階にはない。しかし、結核症のIRIS発症ではTh1細胞優位へのシフトが関連するという報告^{6,7)}が散見される。Worsleyら⁸⁾は、さまざまな疾患のIRISで10種類のサイトカインの変動を測定している。抗酸菌やクリプトコッカスによるIRISではIFN- γ 産生が亢進するが、細菌性膿瘍やヘルペスによるIRISではIFN- γ 産生が低下すると報告している。また、最近ではTh17細胞や制御性T細胞のバランスとIRISの発症とに関連があるという報告^{9,10)}もみられ、今後も幅広い視点からIRISの発症機序に関して検討し、その成果を集積していくことが必要である。

海外からは日和見感染症治療後早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告され始めている。Zolopaら²⁾は、日和見感染症治療開始後14日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群の方が抗HIV治療を遅らせて始める群に比べ新たなAIDS指標疾患の発症や死亡が有意に少なく、IRISの発症率に差がないことを報告している。また、Abdool Karimら³⁾は結核合併AIDS症例では、抗結核治療開始後早期に抗HIV治療を始めることで死亡率を有意に減少させることを報告している。これらの結果をもとに、米国保健福祉省(DHHS)ガイドライン¹¹⁾では、結核症で、CD4陽性細胞数が200/ μ L未満の場合、抗結核治療後2~4週以内に抗HIV治療を開始することを推奨している。国際エイズ学会USAパネルでも結核症を含む日和見感染症では薬物相互作用やIRISに注意しながら、出来るだけ早期に抗HIV治療を導入するように勧められている¹²⁾。しかし、Makadzangeら¹³⁾はクリプトコッカス髄膜炎症例で早期に抗HIV療法を導入すると死亡率が高く、生存期間が短いと報告し、その原因としてIRIS発症の関与を考察している。

今回の調査結果では、わが国のHIV診療医も6年前に比べると日和見感染症症例に対して早期に抗HIV治療を導入する傾向になってきている。しかし、まだ過半数のHIV診療医は免疫不全の進行

した症例に対する日和見感染症治療後の早期の抗HIV治療導入には慎重な対応をとっている。したがって、わが国の現状では日和見感染症の重症度、治療による副作用の有無、薬物相互作用やアドヒアランスなどを勘案し、可能な症例では早期に抗HIV治療を導入することが望ましいと考える。

HIV感染症診療に関わる情報は、日進月歩であり、抗HIV治療ガイドラインは毎年改訂されている。一方、IRISに関するエビデンスの蓄積はまだ不十分であり、しかも有力な情報源が確立されていない状況にある。そこで、6年前に厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班(主任研究者:安岡 彰)では「免疫再構築症候群診療のポイント」という冊子を作成した。その後の1度の改訂を経て、今回冊子を再改訂し、全国のエイズ診療拠点病院へ配布するとともに、奈良県立医科大学感染症センターホームページ上に冊子内容のPDFを掲示した。このWeb版によりアクセスしやすくするために、国立国際医療研究センター、大阪医療センター、九州医療センターのホームページで本Web版へのリンクを作成して頂く計画である。

結論

- 1) 抗酸菌によるIRIS発症にはTh1優位へのシフトが関連するが、IRISの疾患によってはその他の機序が関与している可能性が示唆された。
- 2) 6年前に比べると、わが国のHIV診療医も日和見感染症症例に対して早期に抗HIV治療を導入する傾向になっているが、過半数のHIV診療医は早期の抗HIV治療導入に慎重な対応をとっていた。
- 3) 「免疫再構築症候群診療のポイントVer.3」を作成し、全国のエイズ診療拠点病院診療医宛に送付した。Web版をホームページにも掲載した。

参考文献

- 1) Lawn SD, Myer L, Bekker L, Wood R: Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21: 335-341, 2007.
- 2) Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne, Sanchez A, Hogg E, Suckow C, Powderly W: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic

- infections: A multicenter randomized strategy trial. PLoS ONE. 4: e5575, 2009.
- 3) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, Gengiah T, Gengiah S, Naidoo A, Jithoo N, Nair G, El-Sadr WM, Friedland G, Abdool Karim Q: Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med. 365: 1492-1501, 2011.
 - 4) Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 10: 251-261, 2010.
 - 5) Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother. 57: 167-170, 2006.
 - 6) Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Vicaut E, Lagrange PH, Sereni D, Autran B: Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. AIDS. 20: F1-F7, 2006.
 - 7) Elliott JH, Vohith K, Saramony S, Savuth C, Dara C, Sarim C, Huffam S, Oelrichs R, Sophea P, Saphonn V, Kaldor J, Cooper DA, Vun MC, French MA: Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. J Infect Dis. 200: 1736-1745, 2009.
 - 8) Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS, Van Rie A, Murdoch DM: Multi-analyte profiling of ten cytokines in South Africa HIV-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). AIDS Rev Ther. Oct 7; 7: 36, 2010.
 - 9) Seddiki N, Sasson SD, Santner-Nanan B, Munier M, van Bockel D, Ip S, Marriott D, Pett S, Nanan R, Cooper DA, Zaunders J, Kelleher AD: Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4⁺ T cells is associated with over-active CD4⁺ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. Eur J Immunol. 39: 391-403, 2009.
 - 10) Hartigan-O'Connor DJ, Jacobson MA, Tan QX, Sinclair E: Development of Cytomegalovirus (CMV) immune recovery uveitis is associated with Th17 cell depletion and poor systemic CMV-specific T cell responses. Clin Infect Dis. 52: 409-417, 2011.
 - 11) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents (米国 DHHS, January 11, 2011 版).
 - 12) Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JSG, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Günthard HF, Hammer SM, Hirsh MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT: Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2010 Recommendations of the international AIDS Society-UAS Panel. JAMA. 304: 321-333, 2010.
 - 13) Makadzange AT, Ndhovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG: Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis. 50: 1532-1538, 2010.

健康危険情報

特になし

研究発表

論文発表

- 1) 古西 満：各論Ⅱ H. 真菌感染症 5. ニューモシスチス肺炎 感染症専門医テキスト第Ⅰ部解説編（編集 社団法人日本感染症学会）1088－1092 南江堂 東京 2011.
- 2) 古西 満：第Ⅲ章 エキスパート編 16. pentamidine吸入継続中に発熱、咳嗽が出現した31歳男性 感染症専門医テキスト第Ⅱ部ケーススタディ編（編集 社団法人日本感染症学会）346－353 南江堂 東京 2011.
- 3) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、片浪雄一、忽那賢志、小川 拓、中川智代、笠原 敬、前田光一、三笠桂一：抗HIV治療が酸化ストレス/抗酸化力に与える影響 日本エイズ学会誌 13：105－108 2011.
- 4) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、笠原 敬、前田光一、三笠桂一：HIV感染者の骨血管相関に関する検討 感染症学雑誌 85：384－385 2011.
- 5) 治田匡平、古西 満、宇野健司、松島紫乃、今中比砂野、森田幸子、北 啓二、宇野雅之：ラルテグラビルの選択理由に関する検討 Pharma Medica 29：99－103 2011.
- 6) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、三笠桂一：抗HIV薬による瘻性歩行が疑われた1例 Modern Physician 31：139－142 2011.

学会発表

- 1) 古西 満、三笠桂一、安岡 彰：HIV感染者にみ

- られた免疫再構築症候群としての *Mycobacterium avium complex* 症に関する検討 第86回日本結核病学会総会 2011. 6. 2~3 (東京).
- 2) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、笠原 敬、前田光一、三笠桂一、安岡 彰：免疫再構築症候群としての *Mycobacterium avium complex* 症に関する検討 第25回日本エイズ学会総会 2011. 11. 30~12. 2 (東京).
 - 3) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、笠原 敬、治田匡平、三笠桂一：免疫再構築症候群として発症したGraves病の2例 第25回日本エイズ学会総会 2011. 11. 30~12. 2 (東京).
 - 4) 宇野健司、古西 満、善本英一郎、治田匡平、笠原 敬、中川智代、小川 拓、前田光一、森崎登志子、谷口美苗、辻本和徳、吉本 昭、山田 豊、大野史郎、後藤哲志、白野倫徳、三笠桂一：HIV感染者の高齢化について 第25回日本エイズ学会総会 2011. 11. 30~12. 2 (東京).
 - 5) 松島紫乃、治田匡平、森崎登志子、古西 満、宇野健司、善本英一郎、三笠桂一、森田幸子、北 啓二、宇野雅之：当院のHIV感染症患者に対する服薬支援の現状 第25回日本エイズ学会総会 2011. 11. 30~12. 2 (東京).

知的財産権の出願・登録状況

なし



HIV感染者におけるQFT (2G、3G) および ELISPOTの同時測定と比較検討

研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター

研究要旨

HIV感染症におけるIFN- γ release assays (IGRAs) の有用性について、継続的に研究してきた。HIV感染者においてQuantiFERON[®]-TB-2G (第2世代、以下QFT-2G) あるいはQuantiFERON[®]-TB Gold (第3世代、以下QFT-3G) とenzyme-linked immunospot assay (ELISPOT) を同時に施行し、陽性率について検討した。55人のHIV感染者にのべ121回のQFT-ELISPOT同時検査を行った。この中には結核の初診患者11名、結核の治療後の患者8名が含まれていた。

QFT-2GとELISPOT、およびQFT-3GとELISPOTとの比較ではいずれも陽性率はELISPOTのほうが高かった。CD4数が200/ μ L以下ではQFTの判定不可例が見られたが、ELISPOTでは判定不可例は1例もなかった。結核発病時点で両検査を行えた患者が11人いた。QFTの陽性率は63.6%であったが、ELISPOTの陽性率は90.9%と有意に高かった。QFT-3Gでは判定不可例が1例あった。結核の既往が明確な症例(当院で結核の治療を終了) 8人につき、両IGRAsを定期的に行ったが、QFTでは陽性10回であったが、ELISPOTでは陽性20回であった。

ELISPOTはQFTに比較し、判定不可例はなく、陽性率も高かった。

目的

結核の中まん延国である日本では、HIV感染症に結核を合併するリスクは高い。HIV感染者における結核感染の早期診断は重要である。結核感染の診断は、ツベルクリン反応からIFN- γ release assays (IGRAs) に移った。IGRAsのうちQuantiFERON[®]-TB-2G (第2世代、以下QFT-2G) はQuantiFERON[®]-TB Gold (第3世代、以下QFT-3G) へ世代交代し、欧米ではenzyme-linked immunospot assay (ELISPOT) も承認されている。QFT-3Gは2Gよりも感度が上がり、ELISPOTも感度が高いといわれている。

しかし、HIV感染者では、免疫機能の低下により、IGARAsの感度は低下するといわれている。

HIV感染者においてQFTとELISPOTを同時に施行し、感度について比較検討してきたので、その結果をまとめ、いずれの検査が有用かを検討した。

方法

2008年1月15日から2011年12月13日までの間に、HIV感染者にQFTとELISPOTの検査を本人の同意の下に行ってきた。1人の患者に複数回検査しているが、定期的にIGRAsを行い、結核感染の早期発見を試みているからである。QFTは当院では2010年4月より2Gから3Gへ切り替えたため、その前後でELISPOTとの比較を行った。

結果

2008年1月15日から2011年12月13日までの間に、55人のHIV感染者にのべ121回のQFT-ELISPOT同時検査を行った。この中には結核の初診患者11名、結核の治療後の患者8名が含まれていた。

2Gと3Gを含んだ全QFTとELISPOTの結果を比較すると(図1)、QFTで見られた判定不可と判定保留はELISPOTでは見られず、陽性数はQFT:28に対してELISPOT:57であった。以下に、QFT-2Gと3Gを分けて結果を示す。

QFT-2Gは45人のHIV感染者にのべ71回行われた。QFTで見られた判定不可と判定保留は

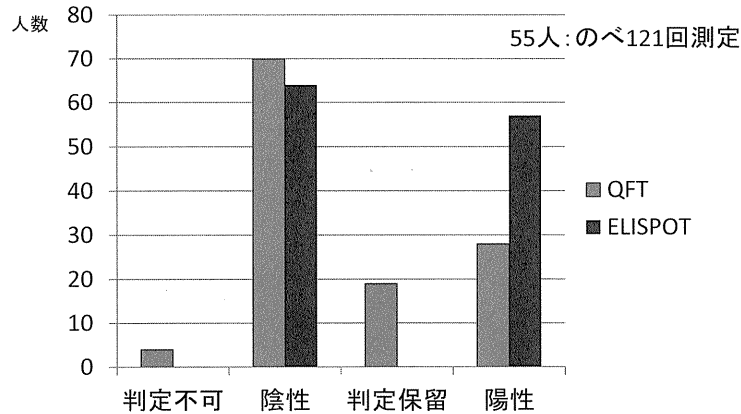


図1: HIV感染者におけるQFT (2G, 3G) およびELISPOTの同時測定の比較検討

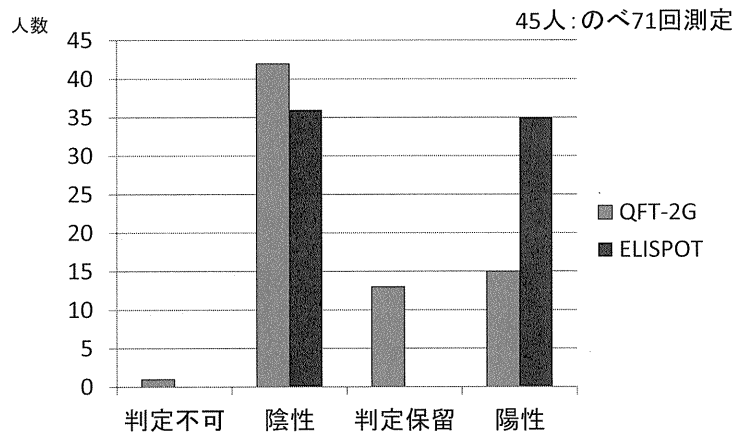


図2: HIV感染者におけるQFT-2GおよびELISPOTの同時測定の比較検討

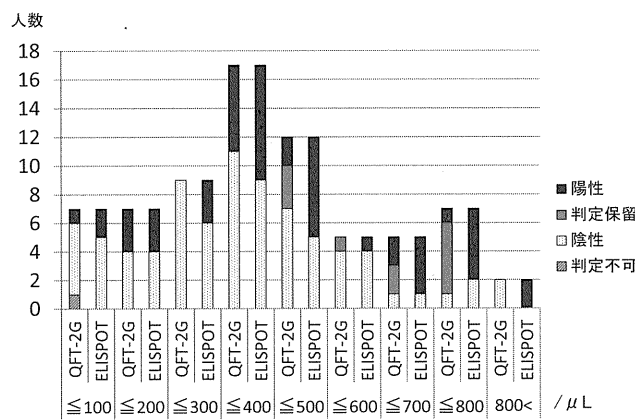


図3: HIV感染者におけるQFT-2GおよびELISPOTの同時測定の比較検討 - CD4値別

ELISPOTでは見られず、陽性数はQFT：15に対してELISPOT：35であった（図2）。

患者をCD4数100/ μ L毎の群別にし、QFT-2GとELISPOTを比較すると（図3）、いずれの群においても、ELISPOTの陽性率が同率以上であった。特にCD4数100/ μ L以下の群では、QFT-2Gでは判定不可が1例あったが、ELISPOTでは陰性という結果であり、判定不可例はなかった。

QFT-3Gは35人のHIV感染者にのべ50回行われた。QFTで見られた判定不可と判定保留はELISPOTでは見られず、陽性数はQFT：13に対してELISPOT：22であった（図4）。

患者をCD4数100/ μ L毎の群別にし、QFT-3GとELISPOTを比較すると（図5）、いずれの群においても、ELISPOTの陽性率が同率以上であった。特にCD4数200/ μ L以下の群では、QFT-3Gでは判定

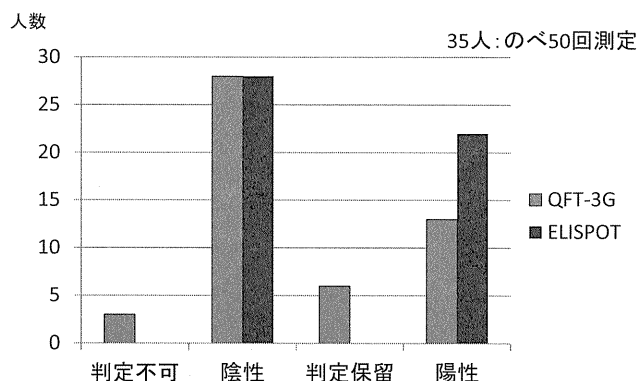


図4：HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOTの同時測定の比較検討

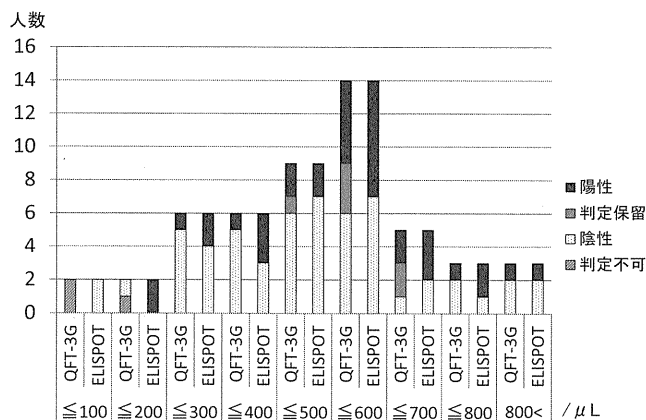


図5：HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOTの同時測定の比較検討-CD4値別-

表1：結核発病時のQFTおよびELISPOTの判定結果

QFTのVersion	QFT判定	ELISPOT判定	CD4(/ μ L)
2G	(-)	(-)	11
2G	(+)	(+)	35
2G	(-)	(+)	50
2G	(+)	(+)	125
2G	(+)	(+)	152
2G	(+)	(+)	302
2G	(+)	(+)	318
2G	(+)	(+)	326
3G	判定不可	(+)	126
3G	(+)	(+)	244
3G	判定保留	(+)	531

不可が3例あったが、ELISPOTでは判定不可はなく陰性2例、陽性1例という結果であった。

結核発病時点で両検査を行えた患者が11人いた。QFTの陽性率は63.6%であったが、ELISPOTの陽性率は90.9%と高値であった（表1）。QFT-3Gでは判定不可例が1例あった。

結核の既往が明確な症例（当院で結核の治療を終了）8人につき、両IGRAsが定期的に26回行われた（図6）。QFTでは陰性5回、判定保留11回、陽性10回であったが、ELISPOTでは陰性6回、陽性20回であった。

QFTの判定不可は4例に認められたが、CD4数は4、15、45、126/ μL であり、3例は50/ μL 以下であった。4例中3例はQFT-3Gであった。

考察

HIV感染者にQFT（QFT-2G、QFT-3G）とELISPOTを同時に行った結果、陽性率はELISPOTのほうが高いことが判明した。QFT-2Gよりも感度が高いといわれているQFT-3Gにおいても、同様のことが言えた。

結核発病時点での検討および結核既往例の検討でも、ELISPOTの陽性率はQFTよりも高く、結核感染の診断には有用と思われた。

QFT-2GおよびQFT-3GいずれのQFTでも、判定不可があり、CD4数が低値の症例では検査を行えない可能性があった。これに対してELISPOTでは判定不可はなく、いずれの症例でも陰性あるいは陽性の結果が得られた。

以上の結果は、全血を用いるQFTに対して、細胞数を一定にそろえるELISPOTのほうが、CD4数低値のHIV感染者では有用であることを示してい

るものと思われる。

さらに症例数を蓄積して、HIV感染症に合併する結核症の早期発見に寄与する研究を継続する方針である。

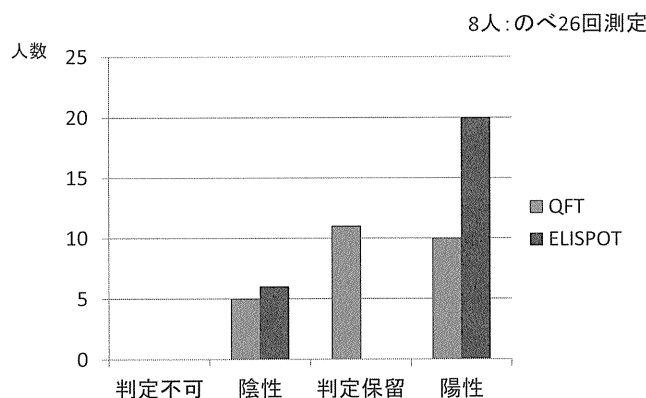


図6：結核既往者のQFTおよびELISPOTの判定結果

研究成果の刊行物に関する一覧表

平成23年度

安岡 彰

1. 泉川公一, 栗原慎太郎, 塚本美鈴: 8.呼吸器感染対策. 院内感染対策講習会②. 東京, 社団法人日本感染症学会, 57-65, 2011
2. 塚本美鈴, 安岡 彰: 特集 HIV感染症と呼吸器疾患 HIV感染症 近年の動向. 日本胸部臨床 70: 425-433, 2011
3. 安岡 彰: 特集 感染防止対策の最前線 医療従事者職業感染対策の現状と問題点. Pharma Medica 29: 45-49, 2011
4. Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Yamada K, Akamatsu N, Matsuda J, Nishino T, Hasegawa H, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yasuoka A, Kohno S, Kamihira S: Clinical characteristics of seven patients with *Aeromonas* septicemia in a Japanese hospital. *Tohoku J. Exp. Med.* 225: 81-84, 2011
5. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S: The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res* 11: 449-456, 2011
6. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S: Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol* 49: 581-587, 2011

照屋 勝治

1. 照屋勝治: HIV感染症と呼吸器ウイルス感染. 日本胸部臨床 70: 460-468, 2011
2. 照屋勝治: 診断と治療のTopics 結核. HIV感染症とAIDSの治療 2: 25-23, 2011
3. 照屋勝治, 岡田誠治, 川名敬, 加藤哲朗, 佐原力三郎: シンポジウム「HIV感染と腫瘍」. 日本エイズ学会誌 13: 47-55, 2011

片野 晴隆

1. 片野晴隆, 佐多徹太郎: Kaposi肉腫. ウイルス性皮膚疾患ハンドブック. 大阪, 中山書店, 145-149, 2011
2. 片野晴隆, 佐多徹太郎: Kaposi肉腫以外のHHV-8関連疾患. ウイルス性皮膚疾患ハンドブック. 大阪, 中山書店, 150-151, 2011
3. 片野晴隆: 伝染性単核球症. 免疫の事典. 京都, 朝倉書店, 312, 2011
4. Nakano K, Katano H, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology*: in press, 2012

5. Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S: Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway. Cancer Sci: in press, 2012
6. Nakai H, Sugata K, Usui C, Asano Y, Yamakita T, Matsunaga K, Mizokuchi Y, Katano H, Iwatsuki K, Yoshikawa T: A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection. Pediatr Dermatol 28: 23-25, 2011
7. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. Front Microbiol 2: 175, 2011
8. 大田泰徳、比島恒和、望月眞、児玉良典、片野晴隆: エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 30: 195-203, 2012
9. 長谷川宏美、片野晴隆、佐多徹太郎、長谷川秀樹: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV, HHV-8)とカポジ肉腫. 臨床と微生物 38: 233-240, 2011
10. 片野晴隆: 特集/皮膚科医のための感染症最新マニュアルウイルス感染と発癌. Monthly Book Derma 183: 12-18, 2011
11. 土松純子, 山中新也, 神谷秀喜, 北島康雄, 松永研吾, 佐多徹太郎, 片野晴隆, 菅野隆行: 皮膚に生じたKaposi肉腫を契機にAIDSの診断に至った1例. 皮膚科の臨床 53: 1818-1822, 2011

山本 政弘

1. Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T: Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration. BMC Infect Dis 11: 146, 2011

古西 満

1. 古西 満: 各論Ⅱ H. 真菌感染症 5. ニューモシスチス肺炎. 感染症専門医テキスト 第Ⅰ部解説編. 東京, 南江堂, 1088-1092, 2011,
2. 古西 満: 第Ⅲ章 エキスパート編 16. pentamidine吸入継続中に発熱、咳嗽が出現した31歳男性. 感染症専門医テキスト第Ⅱ部ケーススタディ編. 東京, 南江堂, 2011, 346-353
3. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 片浪雄一, 忽那賢志, 小川 拓, 中川智代, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: 抗HIV治療が酸化ストレス/抗酸化力に与える影響. 日本エイズ学会誌 13: 105-108, 2011
4. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: HIV感染者の骨血管相関に関する検討. 感染症学雑誌 85: 384-385, 2011
5. 治田匡平, 古西 満, 宇野健司, 松島紫乃, 今中比砂野, 森田幸子, 北 啓二, 宇野雅之: ラルテグラビルの選択理由に関する検討. Pharma Medica 29: 99-103, 2011
6. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 三笠桂一: 抗HIV薬による瘻性歩行が疑われた1例. Modern Physician 31: 139-142, 2011

永井英明

1. 永井英明: 【ワクチンの有効性と安全性】インフルエンザワクチン(解説/特集). 医薬ジャーナル 47: 790-793, 2011
2. 永井英明: III. 診断の進歩 8. QFTの新しい展開(解説). Annual Review呼吸器 2011: 187-192, 2011
3. 永井英明: 特集 ワクチン接種のルールとスケジュール設計-4. 高齢者: 肺Mycobacterium xenopi症の11例と本邦報告18例の検討. 薬局 62: 74-78, 2011
4. 永井英明: 特集 HIV感染症と呼吸器疾患 HIV感染症と結核・非結核性抗酸菌症. 日本胸部臨床 70: 469-478, 2011
5. 三上 優、有賀晴之、大島信治、永井英明: 新型インフルエンザAの感染を契機に呼吸器疾患を合併し入院となった成人例6例の臨床的検討と季節性インフルエンザとの比較. 感染症学雑誌 85: 144-149, 2011
6. Komiya K, Ariga H, Nagai H, Kurashima A, Shoji S, Ishii H, Nakajima Y: Reversion rates of QuantiFERON-TB Gold are related to pre-treatment IFN-gamma levels. J Infect 63: 48-53, 2011
7. 石井崇史, 松井芳憲, 長山直弘, 檜垣直子, 戸根一哉, 日下 圭, 妹尾真美, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 寺本信嗣, 山根 章, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 庄司俊輔, 中島由槻: 結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例. 結核 86: 723-727, 2011
8. 久能木真喜子, 川辺芳子, 鈴木純子, 島田昌裕, 金子有吾, 松井芳憲, 川島正裕, 大島信治, 有賀晴之, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 長山直弘, 豊田恵美子, 町田和子, 中島由槻: 結核標準治療が行えない症例におけるlevofloxacinの使用状況と治療成績の検討. 結核 86: 773-779, 2011
9. 永井英明: 【結核医療が変わる】多剤耐性結核の現況(解説/特集). 感染と抗菌薬 14: 201-205, 2011

8. 呼吸器感染対策

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座（第二内科）¹⁾

長崎大学病院感染制御教育センター²⁾

泉川公一¹⁾、栗原慎太郎²⁾、塚本美鈴²⁾

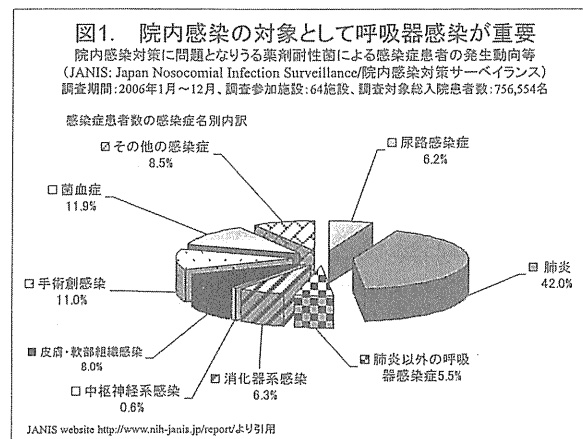
I. 呼吸器感染対策総論

1) 呼吸器系の臓器としての特殊性

- ✓ 呼吸器は、諸臓器のなかで、唯一、外界に直接晒されている臓器であり、微生物も含めた粉塵、各種抗原などとの接触が大きい
- ✓ 一般には呼吸器の生体防御機構が破綻して微生物の侵入を許し種々の疾患を発症する
- ✓ 肺炎は日本人の死因の第4位を占める（年齢が高くなるほど死因としてもさらに上位となる）
- ✓ 高齢者の入院→入院の長期化→呼吸器感染、院内感染のリスクも増える

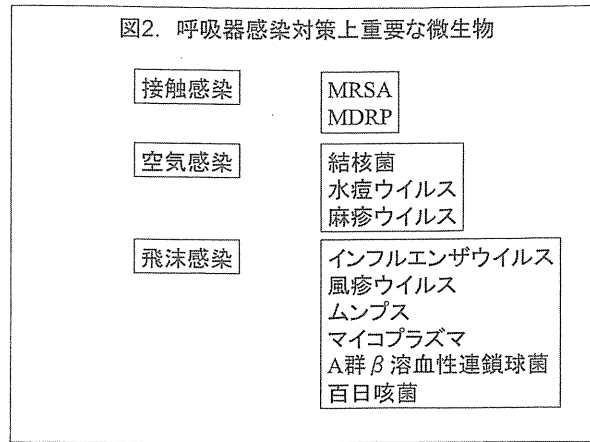
2) 院内感染としての呼吸器感染症

- ✓ JANIS（Japan Nosocomial Infections Surveillance）のサーベイランスでも呼吸器感染症は重要である（図1）
- ✓ 病院内、あるいは病院外から持ち込まれた微生物による感染もおこりうる
- ✓ 一般には、空気感染＋飛沫感染で感染する幅広い病原微生物がその対象となるが、接触感染によって伝搬する微生物であるメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）や多剤耐性緑膿菌（MDRP: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*）などもある



3) 原因微生物（図2）

- ✓ 接触感染する重要な微生物：MRSA, MDRP など
- ✓ 空気感染する重要な微生物：結核菌、水痘ウイルス、麻疹ウイルス
- ✓ 飛沫感染する重要な微生物：インフルエンザウイルス、風疹ウイルス、ムンプス、マイコプラズマ、A 群β溶血性連鎖球菌、百日咳菌など



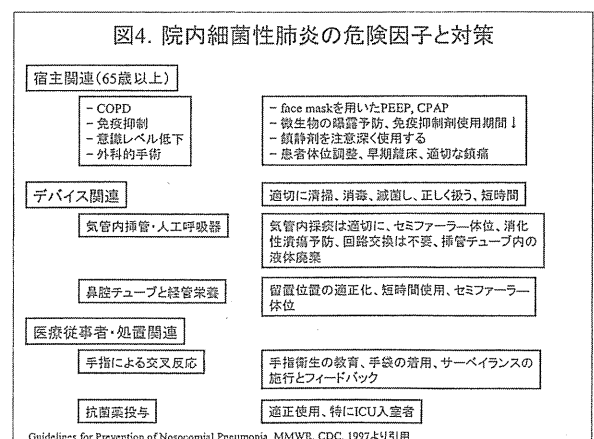
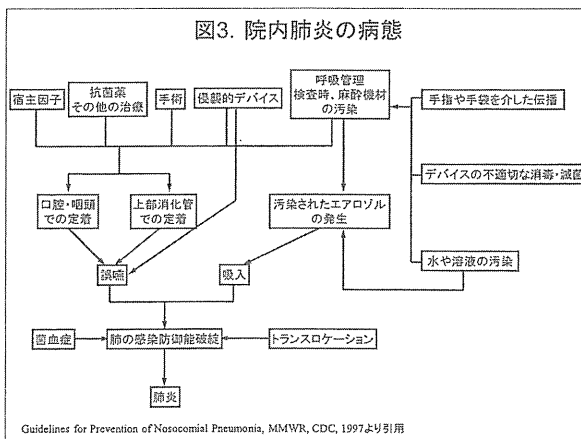
II. 院内肺炎 (HAP: hospital-acquired pneumonia)

1) 定義

- ✓ 入院 48 時間以降に新しく出現した肺炎
- ✓ 人工呼吸器関連肺炎 (VAP: ventilator-associated pneumonia) も含まれるが、VAP については別項で概説する

2) 特徴

- ✓ 入院患者は、基礎疾患を有し、免疫能低下や全身状態が不良であることが多いため重症化しやすい (院内呼吸器感染症の病態とリスクファクターとその対策を図 3, 4 に示す) 1)
- ✓ 市中肺炎 (CAP: community-acquired pneumonia) の原因微生物に加え、病原性の弱い日和見病原体も原因となる
- ✓ MRSA や MDRP などは特に重要である
- ✓ 院内肺炎は、不適切な感染制御から発症する可能性があり、また、感染患者が感染源なりさらなる伝播が生じる可能性がある



3) 疫学

- ✓ HAP の 2 大原因菌としては、黄色ブドウ球菌や緑膿菌があげられる (表 1) 2)
- ✓ 欧米で見られるレジオネラ症に関しては本邦ではほとんど見られない

表 1. 院内肺炎の代表的病原体

菌種	入院患者喀痰* (20823 株)	Watanabe A** (812 株)	Beardsley JR*** (194 株)	Chastre J† (2490 株)	Kollef MH** (835 株)	範囲(%)
黄色ブドウ球菌	26.1	25.6	22.7	20.4	49.1	20.4~49.1
緑膿菌	21.6	18.1	11.3	24.4	18.4	11.3~24.4
クレブシエラ属	7.6	8.3	5.7	2.2	7.1	2.2~8.3
エンテロバクター属	4.0	2.1	11.3	2.7	4.3	2.1~11.3
ステプトコッカス属	4.0	1.6	1.0	1.7		1.0~4.0
セラチア属	3.9	3.0	6.7	1.7		1.7~6.7
インフルエンザ菌	1.9	3.6	8.2	9.8	5.6	1.9~9.8
肺炎球菌	1.7	5.0	3.6	4.1	3.1	1.7~5.0
アシネトバクター属	2.7	0.7	14.9	7.9	2.0	0.7~14.9
大腸菌	2.1	2.7	2.6	3.4	4.7	2.1~4.7
他の連鎖球菌		6.7	1.0	8.0	13.9	1.0~13.9

日本呼吸器学会院内肺炎診療ガイドライン作成委員会；成人院内肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会、東京、2008；1-72.より引用

4) 院内肺炎の感染対策（患者レベル）

- ✓ 胃チューブやデバイスは可能な限り早期に抜去する
- ✓ 術後肺炎のハイリスク患者の術前には、医学的な禁忌状態を除き、術後可能な限り早期に頻回の咳、深呼吸、歩行開始を行うよう指導する
- ✓ 術後の咳、深呼吸の妨げになる痛みについてペインコントロールを行う
- ✓ 術後肺炎の予防目的に抗菌薬の全身投与は行わない
- ✓ 肺炎球菌肺炎のハイリスク患者にワクチンの投与を行う

5) MRSA、MDRP 感染患者の接触感染対策

- ✓ 患者のコホーティングが望ましい
- ✓ 粘膜、呼吸器分泌物やこれに汚染されたものに触れた後は手洗い、手指衛生を行う
- ✓ 粘膜、呼吸器分泌物やこれに汚染されたものに触れる際は全ての患者で手袋を着用する
- ✓ 手袋は必要時に随時交換し手洗いを行う
- ✓ 呼吸器分泌物により汚染を受けることが予想される場合はガウンまたはエプロンを着用し、別の患者のケアを行う際はガウン交換を行う
- ✓ 血圧計、聴診器、体温計などの医療器材は患者専用にするのが望ましいが、困難な場合は、患者ごとに洗浄または消毒を行う

III. 人工呼吸器関連肺炎（VAP: ventilator-associated pneumonia）

1) 定義

- ✓ 気管挿管、人工呼吸管理前には肺炎はなかったにもかかわらず、気管挿管による人工呼吸開始 48 時間以降に発症する肺炎
- ✓ 気管挿管後 4-5 日以内に発症を早期型、それ以降の発症を晩期型と分類する

2) 発生機序と特徴

- ✓ VAP の発生機序を図 5、6 に示す³⁾
- ✓ 気管チューブ内からの汚染、あるいは、気管チューブ外からの汚染物質の流入 (silent aspiration) などの経気道感染によって発生する
- ✓ 血行性、リンパ行性はきわめて稀
- ✓ 宿主の防御能力と細菌の感染力のバランスにより発症する
- ✓ 集中治療室で発症する頻度のきわめて高い感染症
- ✓ VAP の危険因子を表 2 に示す²⁾

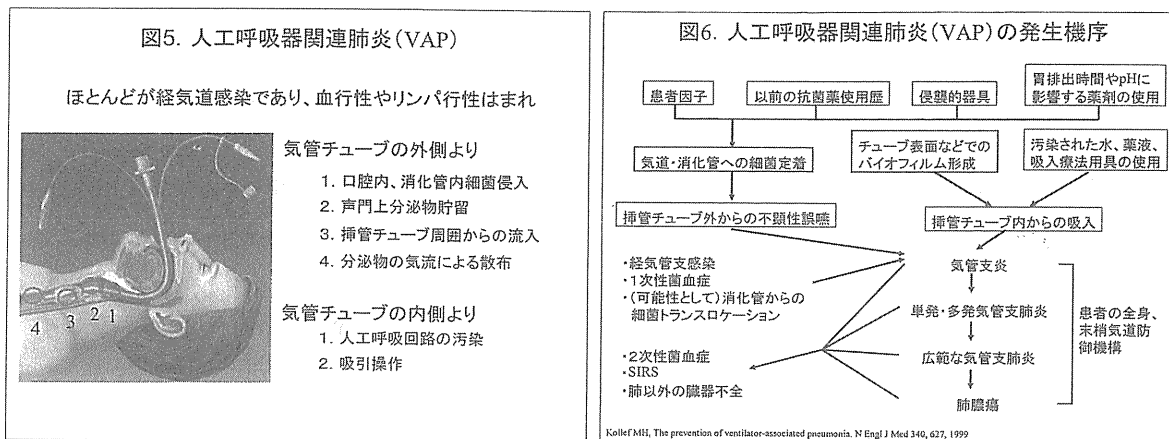


表 2. VAP 発生の独立した危険因子

宿主要因	治療要因	その他の要因
・血清アルブミン<2.2g/dL	・H ₂ ブロッカー投与と土制酸薬	・季節：秋、冬
・年齢≥60 歳	・筋弛緩薬、鎮痛薬の持続投与	
・ARDS (急性呼吸促迫症候群)	・4 単位* (米国) 以上の血液製剤投与	
・慢性呼吸器疾患 (気管支拡張症、肺気腫、肺結核後遺症など)	・頭蓋内圧モニタ	
・昏睡または意識障害	・人工呼吸期間>2 日	
・熱傷、外傷	・PEEP 負荷	
・臓器不全	・頻回の人工呼吸器回路変更	
・疾患の重症度	・汚染された人工呼吸器具、ネブライザー	
・大量の胃液誤嚥	・再挿管	
・胃内細菌コロニゼーションと pH 上昇	・経鼻胃チューブ挿入	
・上気道の細菌コロニゼーション	・水平仰臥位 (セミファーラー位に対して)	
・副鼻腔炎	・ICU からの退室	
	・以前の長期抗菌薬投与、抗菌薬無治療	

日本呼吸器学会院内肺炎診療ガイドライン作成委員会；成人院内肺炎診療の基本的考え方。
日本呼吸器学会、東京、2008；1-72.より引用

3) 疫学

- ✓ 原因菌は緑膿菌、黄色ブドウ球菌が多く、HAP と同様の傾向である (表 3)⁴⁾
- ✓ 発症率は 9-27%で、死亡率は 25-50%に及ぶ⁵⁾
- ✓ 人工呼吸器装着期間が長いほど発症リスクが高まる (1%/日)

表 3. VAP の原因菌
(24 studies, 1689 episodes, 2490 pathogens)

原因菌	頻度 (%)
緑膿菌 (晩期)	24.4
アシネトバクター属 (晩期)	7.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7
腸内細菌 (晩期)	14.1
ヘモフィルス属 (早期)	9.8
黄色ブドウ球菌 (MRSA in late)	20.4
ストレプトコッカス属	8.0
肺炎球菌 (早期)	4.1
コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	1.4
ナイセリア属	2.6
嫌気性菌	0.9
真菌	0.9
その他	3.8

Chastre J, et al. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 165:867, 2002

4) 予防 (人工呼吸器および回路の管理)

- ✓ 人工呼吸器および回路の正しいメンテナンス、患者の管理と両方からのアプローチが必要である
- ✓ 人工呼吸器本体を滅菌する必要はない
- ✓ 人工呼吸器回路の定期交換は感染率に影響しない
- ✓ 人工呼吸器および回路を清潔に組み立てる
- ✓ ネブライザーは洗浄・消毒・滅菌水による洗浄後、乾燥する
- ✓ 吸入薬液は滅菌水を使用する
- ✓ 加湿器には滅菌水を使用する
- ✓ 肉眼的汚染、機械的不調時に交換する
- ✓ 吸引操作は手洗いし手袋を着用し清潔操作を徹底する
- ✓ 視認される汚染が確認されない限り回路の定期的交換は不要
- ✓ チューブ内の結露が患者側に流入しないように除去する

5) 予防 (患者の管理)

- ✓ ベッドの頭部を 30-45 度高くする (セミファーラー位)
- ✓ 胃内容物の誤嚥を防止する→経管栄養ではチューブをトライツ靱帯より肛門側に留置する
- ✓ 可能な限り非侵襲的人工呼吸 (NPPV : noninvasive positive pressure ventilation) を選択する
- ✓ 2 週以上の挿管時は気管切開を行う
- ✓ 原則として経口にて挿管、カフ上部吸引ポート付きの気管チューブを使用する
- ✓ カフ圧計を用いて適正なカフ圧にて使用する (図 7)
- ✓ 毎日鎮静剤を休止し、抜管可能か評価する
- ✓ 消化性潰瘍の予防を行う
- ✓ 深部静脈性血栓症の予防を行う
- ✓ VAP バンドルの利用にて総括的ケアを行う、下記に 2 つのバンドルを示す

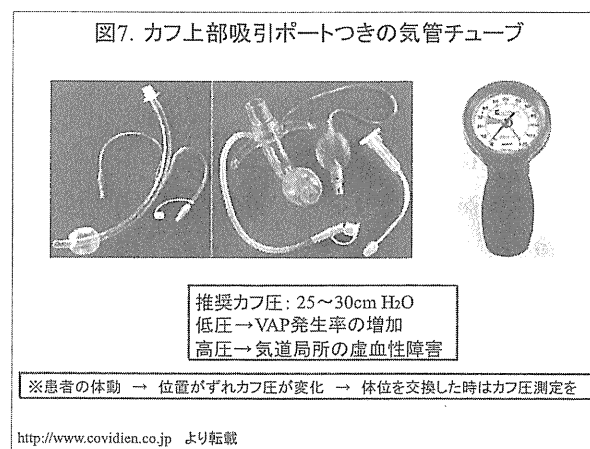
日本集中治療医学会より推奨されるバンドル

<http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> よりダウンロード可能

- ①手指衛生を確実に実施する
- ②人工呼吸器回路を頻回に交換しない
- ③適切な鎮静・鎮痛をはかる。特に過鎮静を避ける。
- ④人工呼吸器からの離脱ができるかどうか、毎日評価する
- ⑤人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない

Institute for Healthcare Improvement より推奨されるバンドル⁶⁾

- ①ベッド頭部の 30-45 度の挙上
- ②毎日の「セデーション休止」と、抜管できるかどうかのアセスメント
- ③胃潰瘍予防
- ④深部静脈血栓予防（ただし、禁忌の場合を除く）
- ⑤クロルヘキシジンによる毎日の口腔ケア



6) 対策（多剤耐性菌が検出された場合）

- ✓ アウトブレイクの有無を確認する
- ✓ 伝搬防止のため、以下の点を再確認し、励行する
- ✓ 標準予防策の実施
- ✓ 手袋着用、手指衛生
- ✓ マスク着用
- ✓ ガウン着用

IV. 結核感染症

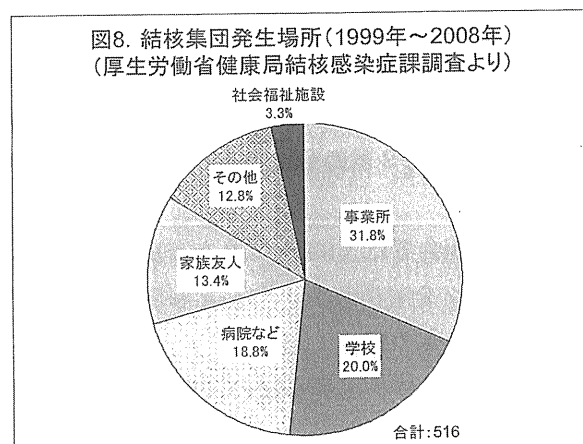
1) 概念および特徴

- ✓ 結核は空気感染で伝播する
- ✓ 結核は感染症法の 2 類感染症に分類され、感染症法第 12 条より医師は結核と診断した患者があった場合には直ちに最寄りの保健所に届け出なければならない。

- ✓ 感染症法第 53 条により病院管理者は結核患者が入院または退院した時は 7 日以内に保健所長に届出を行う
- ✓ 「感染＝発病」ではない（実際には結核菌に曝露した人のうち半分程度に感染が成立し、そのうち 10～20%の人が発病する）
- ✓ 発病する人の約 80%は感染後 2 年以内に、残りは数ヶ月から数十年後になって発病する

2) 疫学

- ✓ わが国における 2009 年の全結核患者数は 24170 人で、人口 10 万対罹患率は 19.0、そのうち菌喀痰塗抹陽性肺結核者数は 9675 人、喀痰塗抹陽性罹患率は人口 10 万対 7.6⁷⁾
- ✓ 患者数は低下傾向ではあるものの減少率は 2%台と低い
- ✓ 70 歳以上の高齢者結核が 50%を占める
- ✓ 高齢者結核の約半数は呼吸器症状がなく、微熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少といった症状のみで、発見の遅れにつながる事がある
- ✓ わが国の医療従事者における結核罹患率は一般人口より高い（特に看護師、臨床検査技師の罹患率は他職種の同年齢層の罹患率と比較して高い）⁸⁾
- ✓ 結核集団感染発生場としては事業所、学校に続き、病院・診療所・老人保健施設などの医療施設が約 20%を占めている（図 8）⁹⁾
- ✓ 結核集団感染の定義：同一の感染源が、2 家族以上にまたがり、20 人以上に結核を感染させた場合（ただし、発病者 1 人は 6 人が感染したものととして感染者を計算）



3) 感染対策（早期発見）

- ✓ 感染源となる結核患者の診断を早期に発見することが院内伝播を予防する第一歩
- ✓ 2 週間以上続く咳では積極的に胸部レントゲン写真を撮り、異常があれば必ず抗酸菌検査を行う
- ✓ 結核のハイリスクグループ（表 4）では、咳の他にも痰、血痰、胸痛、全身倦怠感、発熱などを認めた場合には常に念頭に結核の存在を疑う¹⁰⁾
- ✓ 外来患者で咳が激しい場合は外科用マスクを着用させ（そのような症状があれば申し出るよう表示も必要）、他の待合室に隔離し、他患者との接触をできるだけ避ける