

の経験した3症例もART開始後26～65ヵ月後に診断している。特に1名は65ヵ月とこれまでの報告(8～33ヵ月)に比べ遅く発症しているが、Rasulらの報告⁸⁾には53ヵ月後に発症した症例があり、ART中にはIRIS-Graves病の発症に留意すべきである。また、甲状腺機能異常の程度や自覚症状にも症例ごとに差異があり、注意深い問診・診察が要求される。加えて、ART中にみられた甲状腺機能亢進症として我々が経験した無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎、すでに報告されている他の薬剤(インターフェロン製剤やアミオダロンなど)によるもの等との鑑別も必要である。

E. 結論

1) 抗酸菌によるIRISの発症・再燃時にはTh1/Th2バランスがTh1優位にシフトした。また、IRISの疾患によっては他の発症機序が関わる可能性が示唆された。

2) IRIS-Graves病の発症率がART施行症例の3.6%にみられた。ART中には甲状腺機能異常が比較的高い頻度で認められた。

参考文献

- Pornprasert S, et al: Unmasking tuberculosis-Associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 28: 206-209, 2010.
- Bourgarit A, et al: Explosion of tuberculin- specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co- infected patients. *AIDS* 20: F1-F7, 2006.
- Elliott JH, et al: Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis- associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 200: 1736-1745, 2009.
- Gilquin J, et al: Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 352: 1907-1908, 1998.
- 守谷研二, ほか: HAART中にGraves病を発症したHIV感染症例. *日本エイズ会誌* 5:158-162, 2003.
- 志村浩己, ほか: 人間ドックにおける潜在性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能亢進症の頻度. *ホルモンと臨* 56: 679-678, 2008.
- Beltran S, et al: Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis* 37: 579-583, 2003.
- Rasul S, et al: Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution in HIV-infected individuals after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2011: 743567(Epub 2011 Jul 25), 2011.

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 原著論文

- 古西 満、片浪雄一、忽那賢志、宇野健司、三笠桂一：免疫再構築症候群として発症したGraves病の1例 内科、109： 525 - 527、2012.

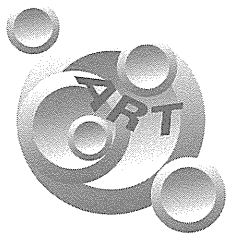
2. 口頭発表

- 古西 満、宇野健司、善本英一郎、大野史郎、辻本和徳、山田 豊、吉本 昭、小川 拓、中川智代、笠原 敬、前田光一、三笠桂一：当院HIV感染者の腎機能(eGFR)―心腎連関は存在するか― 第86回日本感染症学会総会、2012.4.25～26。(長崎)。
- 善本英一郎、宇野健司、古西 満、吉本 昭、山田 豊、大野史郎、辻本和徳、小川 拓、中川智代、笠原 敬、前田光一、三笠桂一：不全型ベーチェット病を合併したHIV感染症の1例 第86回日本感染症学会総会、2012.4.25～26。(長崎)。
- 佐藤公俊、中村(内山) ふうみ、笠原 敬、山田 豊、吉本 昭、菱矢直邦、白石直敬、小川 拓、宇野健司、前田光一、古西 満、三笠桂一：ニフレック内服中に敗血症性ショックとなったAIDSの1例 第55回日本感染症学会中日本地方会、2012.11.5～7。(博多)。
- 菱矢直邦、中村(内山) ふうみ、山田 豊、小川 拓、中川智代、吉本 昭、白石直敬、佐藤公俊、宇野健司、笠原 敬、前田光一、古西 満、三笠桂一：HIV感染症に合併した梅毒性ぶどう膜炎の1例と神経梅毒の1例 第55回日本感染症学会中日本地方会、2012.11.5～7。(博多)。
- 古西 満、宇野健司、善本英一郎、小川 拓、治田匡平、松島紫乃、菱矢直邦、白石直敬、佐藤公俊、山田 豊、吉本 昭、笠原 敬、中村(内山) ふうみ、前田光一、三笠桂一：HIV感染者における腎機能悪化の予測マーカー 第26回日本エイズ学会総会、2012.11.24～26。(横浜)。
- 宇野健司、古西 満、善本英一郎、笠原 敬、白

石直敬、菱矢直邦、中村（内山）ふくみ、佐藤公俊、小川 拓、前田光一、吉本 昭、山田 豊、治田匡平、松島紫乃、谷口美苗、三笠桂一：
HIV感染者における甲状腺機能異常について
第26回日本エイズ学会総会、2012.11.24～26.
（横浜）。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症) の早期発見および治療についての研究

(2) 抗GPL core IgA抗体による *M.avium* complex症の早期発見についての研究

研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院疾患センター

研究協力者：赤司 俊介 国立病院機構東京病院疾患センター

研究要旨

(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症) の早期発見および治療についての研究：結核の既往がなく初回IGRAs陽性の6例では、2～4年間経過をみているが、現時点では結核発病者はいない。結核の既往がなく経過中にIGRAs陽性の4例では、2例にLTBIの治療を行い、2例はLTBIの治療をせずに2～4年間経過をみているが、現時点では結核発病者はいない。HIV感染者においてIGRAsが陽性化した場合、LTBIの治療を行うべきと考えるが、長期末治療でも発病しない例もあり、また陽性のELISPOTが未治療で陰性化する例もあり、症例を増やし前向きの研究が必要であろう。

(2) 抗GPL core IgA抗体による *M.avium* complex症の早期発見についての研究：非HIV肺MAC症におけるキャピリアMACを行ったが、感度82.4%、特異度93.8%、陽性適中率87.5%、陰性適中率90.9%であり、診断能はきわめて優れていた。喀痰培養陰性例のMAC症診断にも使用可能と思われた。

(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症) の早期発見および治療についての研究

A. 研究目的

抗HIV療法 (antiretroviral therapy: ART) 中のHIV感染者において、interferon-gamma release assays (IGRAs) が陽転した場合、将来結核を発病してくるのか、またINH投与により結核発病を抑えることができるのか、明確な結論は出ていない。これらを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

当院の外来に通院しARTを行っているHIV患者に対して、定期的にIGRAs (QFT-2G, QFT-3G,

ELISPOT) を行い、LTBIの早期発見を試みる。陽転者に対しては精査を行い、結核を発病していない場合はINH投与し、投与群と非投与群について経過を観察する。

C. 研究結果

2年以上経過を追えた症例32例を対象としたところ、以下の5群に分かれた。

1群. 結核の既往がない症例で初回IGRAs陽性6例 (表1)

2群. 結核の既往がない症例で経過中にIGRAs陽性4例 (表2)

3群. 結核の既往がない症例でIGRAs陰性13例

4群. 結核の既往がある症例で初回IGRAs陽性8例 (表3、4)

5群. 結核の既往がある症例で初回IGRAs陰性1例

結核の既往がなく初回IGRAs陽性の6例（1群）では、2～4年間経過をみているが、現時点では結核発病者はいない。

結核の既往がなく経過中にIGRAs陽性の4例（2群）では、2例にLTBIの治療を行い、2例はLTBI

の治療をせずに2～4年間経過をみているが、現時点では結核発病者はいない。

ELISPOTをくりかえした症例の中では、LTBIの治療を行わなくても、陽性が陰性化することがあった。同様の変動はQFTではみられなかった。

表1 1群：結核の既往がない症例で初回IGRAs陽性

Case 1				Case 4			
	QFT	ELISPOT	CD4		QFT	ELISPOT	CD4
2008/09/30	2*陰性	陽性	361	2008/11/04	2判保	陽性	767
2009/10/06	2陰性	陰性	481	2009/11/17	2判保	陰性	760
2010/10/26	3**陰性	陽性	485	2010/11/09	3陽性	陽性	691
2011/11/29	3判保#	陰性	537	2012/01/10	3陽性	陽性	525
Case 2				Case 5			
	QFT	ELISPOT	CD4		QFT	ELISPOT	CD4
2008/08/05	2陰性	陽性	487	2008/09/30	2陰性	陽性	288
2009/12/15	2陰性	陰性	360	2009/11/17	2陰性	陽性	237
2010/11/09	3陰性	陰性	408	2010/10/26	3陰性	陰性	246
2012/01/10	3陰性	陰性	320	2011/12/20	3判保	陰性	223
2012/12/13	3陰性	陰性	619	Case 6			
Case 3					QFT	ELISPOT	CD4
	QFT	ELISPOT	CD4	2010/10/26	3陰性	陽性	234
2008/11/11	2陰性	陽性	481	2011/11/08	3陰性	陽性	151
2009/12/22	2判保	陰性	634	2012/12/13	3陰性	陰性	
2011/11/29	3陽性	陽性	508	*: QFT第2世代、*: QFT第3世代、#: 判定保留			
2012/02/28	3陽性	陽性	620				

表2 2群：結核の既往がない症例で経過中にIGRAs陽性

Case 7				Case 9			
	QFT	ELISPOT	CD4		QFT	ELISPOT	CD4
2007/08/14	2陰性	ND	583	2010/03/30	2陰性	陰性	163
2008/10/07	2陰性	陰性	337	2011/01/25	3陰性	陽性	349
2009/12/15	2判保	陽性	428	2011/04/12	3陰性	陰性	313
2010/01/12	2陽性	陽性	356	2011/12/13	3陰性	陰性	554
2010/03/30	2判保	陽性	418	2012/12/06	3陰性	陰性	718
2010/05/11	3陰性	陰性	337	Case 10			
2010/07/27	3陰性	陰性	550		QFT	ELISPOT	CD4
2010/11/16	3判保	陰性	523	2008/09/16	2陰性	陰性	468
2011/12/13	3判保	陰性	487	2011/01/18	3陰性	陽性	778
Case 8				2011/03/08	3陰性	陽性	585
	QFT	ELISPOT	CD4	2012/02/07	3陰性	陽性	675
2008/09/30	2陰性	陰性	535	2012/12/27	3ND	陰性	467
2010/05/11	3陰性	陰性	635	判保: 判定保留			
2010/11/09	3陽性	陽性	540				
2011/03/15	3陰性	陽性	581				

表3

4群：結核の既往がある症例で初回IGRAs陽（1）

結果に変動なし

	QFT	ELISPOT	CD4
2008/09/30	2陽性	陽性	328
2009/11/17	2陽性	陽性	428
	QFT	ELISPOT	CD4
2008/12/02	2陽性	陽性	641
2010/04/27	3陽性	陽性	722
	QFT	ELISPOT	CD4
2008/09/09	2陽性	陽性	675
2009/11/17	2陽性	陽性	450
2010/11/09	3陽性	陽性	486
2011/11/08	3陽性	陽性	523
2012/12/27	3ND	陽性	557

表4

4群：結核の既往がある症例で初回IGRAs陽性（2）

結果に変動あり

	QFT	ELISPOT	CD4		QFT	ELISPOT	CD4
2008/09/30	2陰性	陽性	224	2008/10/14	2判保	陽性	644
2010/03/30	2陰性	陽性	387	2010/03/16	2判保	陽性	798
2010/11/09	3陽性	陽性	326	2011/01/11	3陽性	陽性	679
2011/12/20	3判保	陰性	330	2011/11/15	3陽性	陽性	596
				2012/12/13	3陽性	陰性	569
	QFT	ELISPOT	CD4		QFT	ELISPOT	CD4
2008/09/16	2陰性	陽性	643	2008/09/30	2判保	陽性	971
2010/11/09	3陽性	陰性	558	2009/10/27	2判保	陽性	853
2011/12/20	3判保	陰性	601	2011/01/18	3陽性	陽性	1046
				2011/11/08	3判保	陽性	635
	QFT	ELISPOT	CD4				
2008/10/07	2判保	陽性	764				
2009/10/20	2判保	陽性	769				
2011/12/13	3陽性	陰性	498				

D. 考察

IGRAs陽性者において、現時点では結核発病者がいなかったが、1群、2群とも陽性と判明した時期が、CD4 \geq 200であり、免疫機能が比較的保たれている時期であった。したがって、結核発病はある程度押さえられていたのかもしれない。長期経過観察を試みる必要がある。

ELISPOTをくりかえした症例の中では、陽性、陰性が変動した症例があった。理由は不明だがLTBIの治療を行うべきか苦慮する。これについても長期の経過観察が必要であろう。

E. 結論

HIV感染者においてIGRAsが陽性化した場合、LTBIの治療を行うべきと考えるが、長期未治療でも発病しない例もあり、また陽性のELISPOTが未治療で陰性化する例もあり、症例を増やし前向きな研究が必要であろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(2) 抗GPL core IgA抗体による*M.avium* complex症の早期発見についての研究

A. 研究目的

Mycobacterium avium complex (MAC) 細胞壁由来 glycopeptidolipid (GPL) core抗原にするIgA抗体は肺MAC症の診断において、感度84.7%、特異度100%である (Kitada. Am J Respir Crit Care Med 177: 793-797, 2008)。

進行したHIV感染症においては播種性MAC症の合併リスクが高く、治療に難渋する。播種性MAC症に至る前にMAC症の診断が可能であれば重篤化する前に治療が可能となる。そこで下記の2点につき検討する。

- 1) 非HIV肺MAC症の症例における同抗体の有用性の検討
- 2) HIV感染者における同抗体のMAC症早期発見についての有用性の検討

B. 研究方法

1) 当院通院中の肺MAC症と思われる症例について同抗体を測定

2) 当院通院中のMAC症を合併していないHIV感染者において、同抗体を測定し、陽性率の検討と経過におけるMAC症合併の検討。および当院受診のHIV感染症合併MAC症患者における同抗体の測定。

今回は1)のみ施行した。

2012年12月からの1月までに肺MAC症を疑い、キャピリアMAC抗体ELISAキット (キャピリアMAC) を用いて、抗GPL core IgA抗体を測定した患者のうち当院で喀痰検査または気管支鏡検査を施行、または他院で呼吸器内科医がMAC症と診断した肺MAC症について、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。

C. 研究結果

49症例あった。平均年齢は68.0歳、男性10名、女性39名であった。

感度82.4%、特異度93.8%、陽性適中率87.5%、陰性適中率90.9%であった (表5)。

喀痰陰性で、気管支鏡にて診断したMAC症9例のうち、抗体陽性者は8名であった。

表5 非HIV肺MAC症における抗GPL core IgA抗体の有用性の検討

	肺MAC症	非MAC疾患	
MAC抗体陽性	14	2	16
MAC抗体陰性	3	30	33
	17	32	49

感度: 82.4%
 特異度: 93.8%
 陽性適中率: 87.5%
 陰性適中率: 90.9%

D. 考察

非HIV肺MAC症におけるキャピリアMACの検査結果は、感度、特異度とも臨床使用に十分有用と思われた。

喀痰陰性で、気管支鏡にて診断したMAC症9例のうち、抗体陽性者は8名であった。気管支鏡検査前、また気管支鏡不能例におけるスクリーニングとして優れている可能性が示された。

今後は免疫不全者における有用性が課題となると思われ、AIDS合併MAC症における診断有用性の検討が必要と考えられた。

E. 結論

非HIV肺MAC症におけるキャピリアMACの診断能はきわめて優れており、喀痰培養陰性例のMAC症診断にも使用可能と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

- 永井英明：呼吸器疾患の新治療 高用量クラリスロマイシン. 呼吸31: 634-640, 2012
- 永井英明：感染症の臨床 結核の最新情報 薬剤師としての関わり. 薬剤学 72: 232-238, 2012
- 永井英明：結核と非結核性抗酸菌症 合併症のある結核患者の治療戦略. Pharma Medica 30: 23-25, 2012
- 永井英明：感染症と抗菌薬の使い方-多剤耐性菌感染症時代の予防から治療まで 結核（特に肺結核）. 診断と治療 100: 383-387, 2012
- Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, Yano S, Shigeto E, Kuraoka T, Kajiki A, Kobashi Y, Kokubu F, Sato A, Yoshida S, Iwamoto T, Saito H: Clinical and

microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. J Clin Microbiol. 50: 3556-3561, 2012

- Sato R, Ohshima N, Masuda K, Matsui H, Higaki N, Inoue E, Suzuki J, Nagai H, Akagawa S, Hebisawa A, Shoji S: A patient with relapsing polychondritis who had been diagnosed as intractable bronchial asthma. Intern Med 51: 1773-1778, 2012
 - Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, Kawakami Y, Tenjinbaru K, Li P, Walravens K, Gillard P, Roman F: Characterization and long-term persistence of immune response following two doses of an AS03A-adjuvanted H1N1 influenza vaccine in healthy Japanese adults. Hum Vaccin Immunother 8: 260-266, 2012
 - Sapkota BR, Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Ieki R, Kobayashi N, Toyota E, Nagai H, Kurashima A, Tokunaga K, Keicho N: Association of SLC11A1 (NLRP1) polymorphisms with pulmonary Mycobacterium avium complex infection. Hum Immunol 73: 529-536, 2012
 - Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M: Reevaluation of the Japanese guideline for health-care-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan. J Infect Chemother 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]
 - 石井崇史、田村厚久、松井芳憲、松井弘稔、永井英明、赤川志のぶ、蛇澤 晶：重症インフルエンザA(H1N1)2009pdm肺炎の3例. 日本呼吸器学会誌 1: 567-572, 2012
 - 永井英明：最近10年で最も進歩した研究分野を検証する 抗酸菌感染症（NTMを含む）（解説/特集）. 呼吸 31: 946-948, 2012
- ### 2. 口頭発表
- 永井英明：日本結核病学会との共同企画（結核講習会）：「結核治療に自信を持つために」特殊病態下の治療（血液透析、妊婦、HIV）.

第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012年4月
20日

- 2) 永井英明：特別企画1：高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開：インフルエンザワクチン. 公費助成拡大の必要性. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012年4月20日
- 3) 永井英明：アジュバント添加A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）接種後の抗体価の1年間の推移. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会 2012年4月26日
- 4) 永井英明：シンポジウム17：合併症を伴うRA治療の実際B. 感染症（主に非結核性抗酸菌症感染）－呼吸器内科医の立場から－. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012年4月28日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行物に関する一覧表

研究成果の刊行物に関する一覧表 平成24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テキスト(平成24年度). 東京, 社団法人日本感染症学会, 53-70, 2012
2. Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S: Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents Chemother.* 56: 4870-4875, 2012
3. Yamamoto Y, Izumikawa K, Hosogaya N, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Sakamoto N, Ishimatu Y, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S: A case of refractory chronic respiratory tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa* successfully controlled by combination of clarithromycin and azithromycin. *Intern Med.* 51: 1383-1386, 2012
4. Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, Yamaguchi K, Matsumoto T, Mikamo H, Takesue Y, Kadota J, Fujita J, Iwatsuki K, Hino H, Kaneko T, Asagoe K, Ikeda M, Yasuoka A, Kohno S: Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 72: 253-257, 2012
5. Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kiya T, Matsuda J, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yasuoka A, Tashiro T, Kamihira S, Kohno S: Active surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the BD GeneOhm MRSA assay in a respiratory ward in Nagasaki, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 65: 33-36, 2012
6. Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S: Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates obtained in Nagasaki, Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 56: 584-587, 2012
7. 安岡 彰: 特集:抗ウイルス薬 抗サイトメガロウイルス薬. *日本臨床* 70: 564-567, 2012
8. 安岡 彰: Q&A形式 Case Study. HIV感染症とAIDSの治療 3: 30-31, 2012
9. 安岡 彰: B型肝炎ワクチン. *Infection Control* 21: 79-80, 2012
10. 安岡 彰: サイトメガロウイルス感染症. *小児内科* 44: 312-313, 2012
11. 塚本美鈴: 呼吸器感染症と感染対策 ②結核. *臨牀看護* 39: 296-299, 2013

片野 晴隆

1. Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H: Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol* 84:479-486, 2012.
2. 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* 425:95-102, 2012. (*equal contribution)
3. 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-kappaB pathway. *Cancer Sci* 103:775-781, 2012.

山本 政弘

1. 大石裕樹, 安藤 仁, 高橋昌明, 高濱宗一郎, 喜安純一, 南 留美, 石橋 誠, 山本政弘: エファビレンツ、テノホビル/エムトリシタビンを大量服用した症例の血中濃度推移について. *日本エイズ学会誌* 14: 42-45, 2012

古西 満

1. 古西 満, 片浪雄一, 忽那賢志, 宇野健司, 三笠桂一: 免疫再構築症候群として発症したGraves病の1例. *内科* 109: 525-527, 2012

永井 英明

1. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, Yano S, Shigeto E, Kuraoka T, Kajiki A, Kobashi Y, Kokubu F, Sato A, Yoshida S, Iwamoto T, Saito H: Clinical and microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. *J Clin Microbiol* 50: 3556-3561, 2012
2. Sato R, Ohshima N, Masuda K, Matsui H, Higaki N, Inoue E, Suzuki J, Nagai H, Akagawa S, Hebisawa A, Shoji S: A patient with relapsing polychondritis who had been diagnosed as intractable bronchial asthma. *Intern Med* 51: 1773-1778, 2012
3. Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, Kawakami Y, Tenjinbaru K, Li P, Walravens K, Gillard P, Roman F: Characterization and long-term persistence of immune response following two doses of an AS03A-adjuvanted H1N1 influenza vaccine in healthy Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother* 8: 260-266, 2012

4. Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M: Reevaluation of the Japanese guideline for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan. *J. Infect Chemother* : Nov 22. [Epub ahead of print], 2012
5. 石井 崇史, 田村 厚久, 松井 芳憲, 松井 弘稔, 永井 英明, 赤川 志のぶ, 蛇澤 晶: 重症インフルエンザA(H1N1)2009pdm肺炎の3例. *日本呼吸器学会誌* 1:567-572, 2012

院内感染対策講習会②

テキスト

(平成24年度)

社団法人 日本感染症学会

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⁾

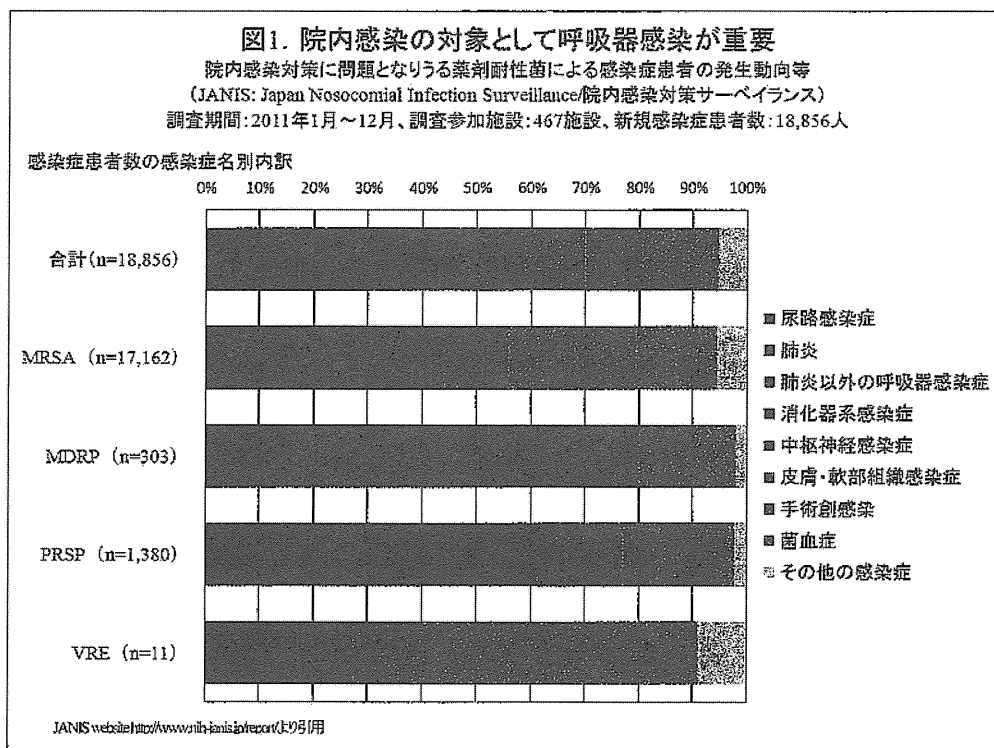
I. 呼吸器感染対策総論

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3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播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



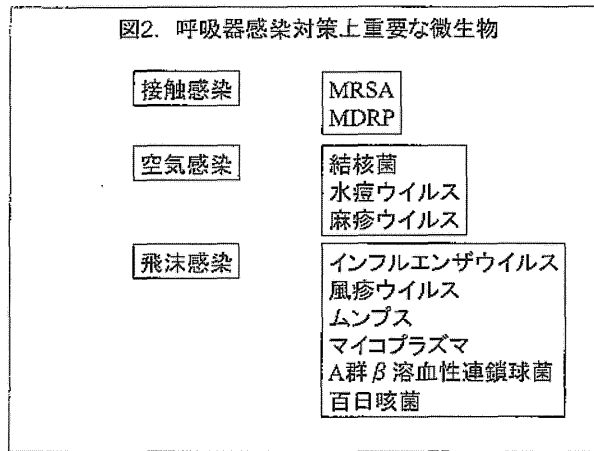
類によって清拭、消毒、滅菌などを行っていく。実際には、不適切な消毒などが原因で起こったこれらの機材・物品に由来した医療関連感染が報告されている。医療施設では、購入物品、消毒・滅菌する部署、消毒薬の違い、マンパワー、再利用の考え方、部署の特殊性などの事情が異なり画一的な感染防止策は存在しない。これらの感染事例から学ぶことも多く、医療器材に関連した医療関連感染の防止に努めなければならない。

文献

1. 2011 Guideline for Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. CDC.
<http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html>
2. Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections. CDC. 2009
http://www.cdc.gov/hicpac/cauti/002_cauti_toc.html
3. 岡田晋吾. 胃瘻・腸瘻・PEGの実際. INFECTION CONTROL vol. 16 no.8. 740-745. 2007
4. JP Bronowicki et al. Patient- to- patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. New Eng J Med24; 337: (4) 237-240. 1997

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



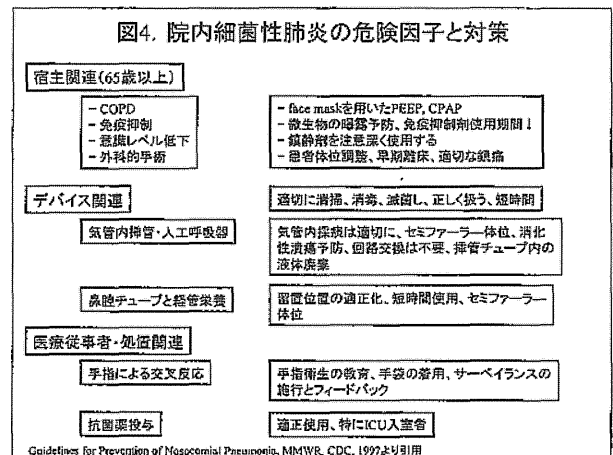
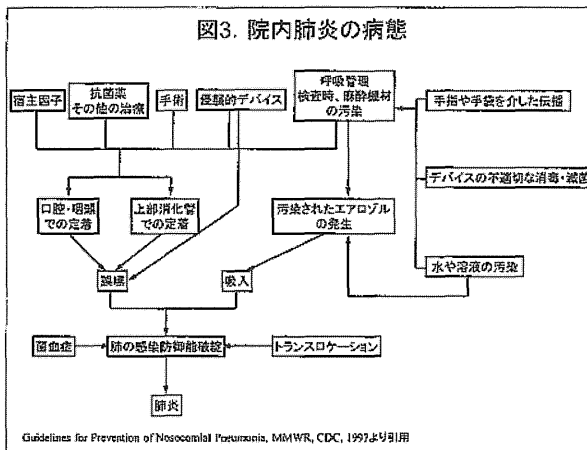
II. 院内肺炎 (HAP: hospital-acquired pneumonia)

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搬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 (個室管理) 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⁾

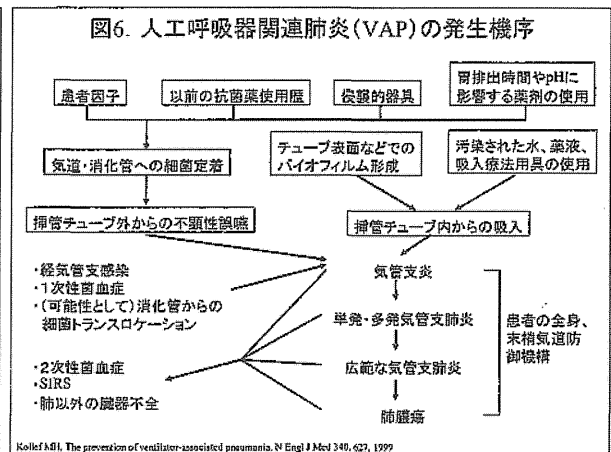
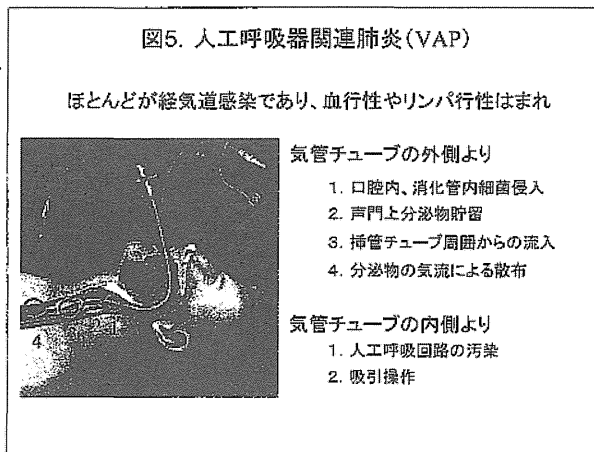


表2. VAP 発生の独立した危険因子

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(急性呼吸促進症候群)	・4 単位*(米価)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	
	・人工呼吸期間>2 日	
・昏睡または意識障害	・PEEP 負荷	
・熱傷、外傷	・頻回の人工呼吸器回路変更	
・臓器不全	・汚染された人工呼吸器具、ネブライザー	
・疾患の重症度	・再挿管	
・大量の胃液誤嚥	・経鼻胃チューブ挿入	
・胃内細菌コロニゼーションとpH上昇	・水平仰臥位(セミファーラー位に対して)	
・上気道の細菌コロニゼーション	・ICUからの退室	
・副鼻腔炎	・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靭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⁹⁾

- 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