



HIV感染者のヒトパルボウイルス(B19)感染について

吉原なみ子、福嶋 浩一

国立感染症研究所 エイズ研究センター エイズ第2室

研究要旨

昨年に引き続き HIV 感染者におけるヒトパルボウイルス B19 の感染状況について B19 抗原、IgG 抗体、IgM 抗体検査及び PCR 法を利用した遺伝子検査を試みた結果、全体で約 80% の患者が B19 に対する IgG 抗体を保有していた。また B19 抗原と IgM 抗体は、B19DNAPCR のよって B19 感染が確認された患者 1 例で陽性であった。また感染経路別では非血友病患者では IgG 抗体は約 70% が陽性、約 29% が陰性で、血友病患者ではほぼ 100% が IgG 抗体陽性であった。このことは、血友病患者が血液製剤により一度は B19 に感染した可能性を示すと共に、B19 に対する抗体を持っていることで B19 の再感染の可能性が低いと考えられる。今回、感染が確認された症例では IgG 抗体が陰性であった非血友病の患者で B19DNA と共に B19 抗原がはじめに検出された。その後 IgM 抗体、IgG 抗体が検出できたことから、B19 感染が疑われる症状の時は抗原検査及び抗体検査を行うことで判断ができると考えられる。

分担研究者：吉原なみ子

研究協力者：福嶋浩一

Study of Human Parvovirus B19 infection in HIV infected cases.

Namiko Yoshihara¹⁾, Koichi Fukushima¹⁾

¹⁾AIDS Research Center, National Institute of Infectious Disease

目的

ヒトパルボウイルスB19は溶血性貧血や免疫不全等の患者で持続感染が起こると基礎疾患が悪化することがあるという報告がされている。また輸血や血液製剤によっても感染することから血友病患者の多い我が国では問題となるウイルスである。昨年度、HIV感染者からのパルボウイルスB19感染例を報告した。今回は検体数を増やしてB19抗原、B19IgG抗体、B19IgM抗体およびB19DNAの検出を試みB19感染の実体を把握し、更にHIV感染経路の違いによるB19感染について考察した。またB19感染が疑われる症例での検査の進め方を示した。

対象と方法

1. 研究対象

1996年4月から1997年11月までの期間にRNA定量を行ったHIV感染者血漿856検体(患者数225名)で、内訳は血友病患者79名、非血友病患者146名の血漿に関してB19感染マーカーの検索を行った。

2. 研究方法

B19抗原、IgG抗体及びIgM抗体の検索を行っ

た。抗原の検出はRHA(福岡県赤十字血液センター製)により、IgG抗体ならびにIgM抗体の検出はパルボIgG-EIA「生研」とパルボIgM-EIA「生研」(共にデンカ生研)を用いた。また、必要に応じて表1に示してプライマーを用いてNested-PCRによる遺伝子検出を行った。

結果及び考察

1. B19抗原・抗体の検出

血漿検体847のB19感染マーカーの検索を行った結果、B19抗原陽性が1検体、B19に対するIgG抗体陽性が682検体、判定保留25検体、陰性150検体、IgM抗体陽性が7検体、判定保留が1検体、陰性が849検体であった(表2)。結果が判定保留となった検体はPCRによる遺伝子検索を行ったが、いずれも陰性であった。

患者数ではB19抗原陽性となった例が0.4%(1名)であった。B19IgG抗体陽性となった例が80%(180名)、全時期を通して判定保留となった例が1%(2名)であった(図1)。B19IgM抗体は陽性となった例が0.4%(1名)、判定保留の続いていた例が0.4%(1名)であった(図2)。B19抗原およびB19抗体がそれぞれ陰性から陽性へと転じた症例は1例見つかかり、これらの血漿をPCRによる遺伝子検索を実施したところB19DNAが確認できた。

表1 検査に用いたB19プライマー

名前	塩基配列	位置
B19-1	5'-GAAAC TGGGT TTCAA GCACA A-3'	2996-3016
B19-2	5'-TAAAT TTTCT GGGGG CACTG G-3'	3850-3830
B3	5'-TTTTA GTGCT AACTC TGTA A-3'	3214-3233
B5	5'-TATCC CATT A TGGGA CTGAT-3'	3372-3353

表2 抗原及び抗体検査の結果

	B19IgG	B19IgM	B19抗原
陽性	682	7	1
陰性	150	849	856
判定保留	25	1	0

表3 感染経路別B19抗体検査結果

	B19IgG抗体			B19IgM抗体		
	陽性	保留	陰性	陽性	保留	陰性
血友病	78	1	0	0	0	79
非血友病	102	1	43	1	1	144

2. HIV感染経路とB19の関連

血友病患者と非血友病患者とに分けて結果を示す。

非血友病患者ではIgG抗体は約70%が陽性、約29%が陰性であった(図3)。IgM抗体は1例が陽性であり、ほぼ全時期を通して判定保留となった

ケースが1例見られた(表3)。抗体検査が判定保留となった患者血漿を検体としてPCRを行ったところB19DNAは検出されなかったため、判定保留という結果は非特異的の反応と考えられる。PCRにてB19感染が確認できた症例はこのグループに分けられ、検索当初IgG抗体は陰性、IgM抗体も陰性

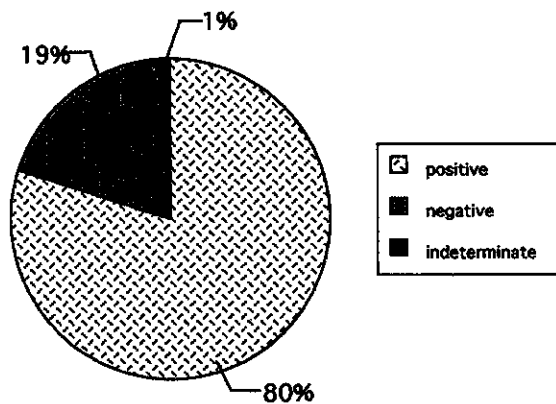


図1 HIV感染者におけるB19IgG抗体陽性割合

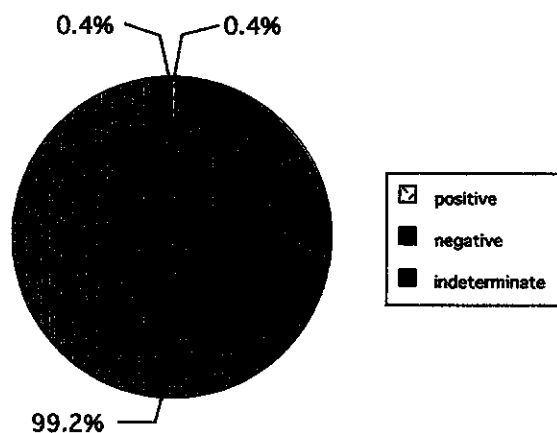


図2 HIV感染者におけるB19IgM抗体陽性割合

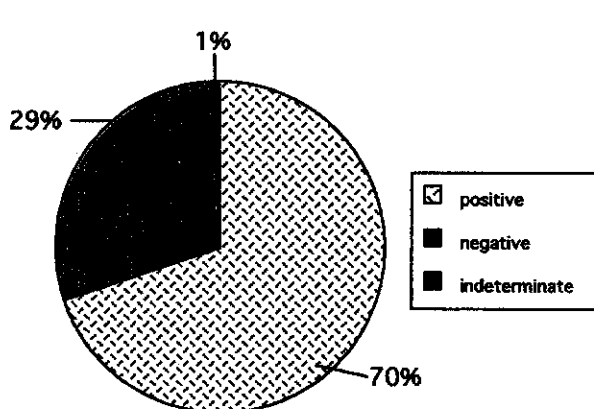


図3 非血友病患者におけるB19IgG抗体の陽性率

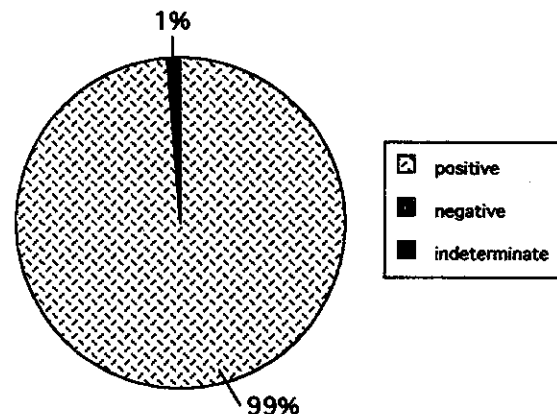


図4 血友病患者におけるB19IgG抗体の陽性率

表4 B19感染マーカー検索状況

採血日	抗原	IgM抗体	IgG抗体	DNA*
96.7.15	-	-	-	-
96.8.26	+	-	-	+ (10 ⁹)
96.10.7	-	+	+	+ (10 ²)
96.11.1	-	-	+	+ (10)
97.1.27	-	-	+	+ (10)

*()内は10倍段階希釈して測定した際の最終陽性倍数

であったがB19抗原検査によりB19感染が判明した。

血友病患者ではIgG抗体は約99%が陽性で1例が判定保留であった(図4)。IgM抗体については全例陰性であった(表3)。このグループではB19DNAが検出された例は無かった。非血友病群とは異なり、ほぼ全例でIgG抗体が陽性であることから血液製剤による感染があったことが示唆される。またすでに抗体を持っているので血友病患者ではB19の感染の危険はないと考えられる。

3. B19感染が認められた症例について

B19感染が確認された患者の詳細を示す。

患者は32歳男性。20歳くらいから20人位の男性を相手。輸血歴、麻薬歴は共になし。1992年梅毒、1995年7月に带状疱疹で入院しHIV陽性が判明(CD4数が200以下)AZT、ddI治療を開始。1996年7月に国立国際医療センターに転院、HIVRNA量は55,000コピー/ml、CD4数369。1996年8月咽頭痛、発熱、下痢を訴える、HIVRNA量は200,000コピー/ml、CD4数246。1996年10月HIVRNA量は250,000コピー/ml、CD4数240。1996年11月HIVRNA量は490,000コピー/ml。消化器症状がでたことにより1996年12月よりAZT200mg、ddC2.25mgに切り替える。1997年1月HIVRNA量が検出限界を越える1,600,000コピー/mlにまで達した。1997年2月よりAZT400mg、3TC300mgを投与。通院中も時々発熱と下痢を訴えていたが対処は特筆すべきことは行っていない。1997年4月転勤に伴い転院し最近ではCD4、症状共に改善している。

B19感染マーカーの検出状況については、1996年7月の時点では抗原、抗体、DNA全て陰性であったが、1996年8月にはまずB19抗原およびDNA陽性となった。このときのウイルスタイターは 10^9 であった。続いて1996年10月には抗原は陰性化したものの、IgM、IgG抗体とも陽性となった。DNAも検出できた。1996年11月以降はIgM抗体は陰性化しIgG抗体のみが陽性であった。DNAも陽性ではあるがタイターは 10^6 であった。この状態は転院まで続いた(表4)。

抗原とB19DNAは同時に検出されたことから、まずIgG抗体が陰性であったことを確認し、抗原

検査、IgM抗体検査を実施し陽性であればB19に感染している状態であることが分かり、PCRによる遺伝子検査は判定保留の際に実施すれば良いと考えられる。

結 論

血友病のHIV感染者ではB19IgG抗体の保有率が100%近いことから、B19の感染の危険は少ないと考えられる。

今後はB19IgG抗体陰性のHIV感染者に注意する必要があると思われる。症状が現れた当初はIgG抗体は陰性で抗原、IgM抗体の順に陽転する。B19DNAは抗原の検出される時期と同じ頃に検出できる。したがって、B19感染が疑われる症状が現れた際の検査としては、抗原検査、抗体検査をすることでB19感染によるものかを判断することができる。

参考文献

- 1) 布上董：ヒトパルボウイルスと輸血，*Medical Tecnology*, 25(7), 677-679, 1997
- 2) Saldanha J, et al: Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools, *Br. J. Heamatol*, 91, 1017-1018, 1995
- 3) Rosemary O. S, et al: Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of child during aplastic crisis, *J. Virol*, 58, 921-936, 1986
- 4) 松永泰子：伝染性紅斑とヒトパルボウイルスB19，*臨床とウイルス*, 23増刊, 99-102, 1995



日本におけるHIV感染抗酸菌症の実態

森 亨¹⁾、川辺 芳子²⁾、岸 不盡彌³⁾、古賀 宏延⁴⁾、斉藤 武文⁵⁾、坂谷 光則⁶⁾、
重藤えり子⁷⁾、田野 正夫⁸⁾、豊田恵美子⁹⁾、豊田 丈夫¹⁰⁾、藤田 明¹¹⁾、藤野 忠彦¹²⁾、
山岸 文雄¹³⁾、吉山 崇¹⁴⁾、和田 雅子¹⁴⁾

¹⁾結核予防会結核研究所

²⁾国療東京病院 内科

³⁾北海道社会保険中央病院 内科

⁴⁾三佼会宮崎病院 院長

⁵⁾国療晴嵐荘病院 内科

⁶⁾国療近畿中央病院 副院長

⁷⁾国療広島病院 内科

⁴⁾国療東名古屋病院

⁹⁾国立国際医療センター 内科

¹⁰⁾国療東埼玉病院 内科

¹¹⁾都立府中病院 内科

¹²⁾国療神奈川病院 院長

¹³⁾国療千葉東病院 副院長

¹⁴⁾結核予防会結核研究所 疫学研究部

研究要旨

本分担課題では1994年以降、日本国内で発生するHIV感染結核および非結核性抗酸菌症の症例の発生状況やその関連情報の蓄積・検討を継続している。その方法は全国の主要な結核診療施設の臨床専門家16名から、自施設あるいは関連施設の当該症例の情報を、一定の様式で収集し、解析・検討するものである。このようにして1999年12月末日までに結核87例、非結核性抗酸菌症32例の情報が収集された。報告施設の所在地は関東地方が96例(東京60例、その他36例)で大半を占める。発病時期をみると、結核は1995年に向かって増加傾向、その後は概ね一定となっている。患者の国籍は87例(73%)が日本、残りが外国であった(非結核性抗酸菌症例はすべて日本人)。結核症例の年齢分布は、一般の日本の結核患者に比して若く、また全HIV感染者集団よりも高齢に偏っており、また日本人よりも外国人で若い。全体の87%にあたる104例までが男であるが、外国人では比較的女に割合が大きい。結核症例の73%でHIV感染よりも結核が先に、ないし両者同時に診断されていた。非結核性抗酸菌症では圧倒的にHIV感染が先により多く発見されていた。結核症例の57%に肺外病変(22%が全身播種)が認められ、また結核症例のツベルクリン反応陽性は20%のみであり、CD4⁺T細胞数は77%が100/ml未満であった。

このように収集された患者はかなり進展したAIDS症例であり、これまで指摘してきたように軽症例が見落とされている可能性が依然として大きいことが懸念される。とくにHIV陽性であることの診断に先だって結核が先に発見された者が多いことから、エイズで受療している者の結核が見落とされ、またその診断が遅れている可能性もある。

目的

最近10年間にみられた結核「再興」の大きな要因としてHIV流行があり、これはアフリカはじめ途上国および米国のような先進国でも大きな問題となっている。途上国ではまず結核既感染率の高い成人集団にHIV感染が重なり、また米国などではHIV高蔓延集団に結核が集団発生するという、それぞれの様式で結核・HIVが問題を起こしている。日本は米国よりも結核の蔓延は相当高く、またアジア・アフリカよりはかなり低いことから、結核とHIVの「二重感染」問題はこれら両地域とはまた異なった様相を呈することも考えられ、それゆえそれへの対応も独自のものが要求される。

このような問題の対策に資することを目的として、本研究では国内でのHIV感染抗酸菌症症例(結核および非結核性抗酸菌症)の発生状況やその関連情報を収集し、蓄積している。

方法

北海道から九州までの全国主要結核診療施設の結核臨床専門家16名(研究協力者)から、HIV陽性の抗酸菌症の自験例ないし入手可能な他験例(同僚などの施設の症例)の情報(疫学的事項及び臨床知見など)を、一定の様式で収集する。事務局ではこれらを整理して集計解析を行った。相当の症例についてはX線フィルムも収集された。なお所定の様式による情報収集の他、本年度は3次にわたり研究会会議において、より詳細な個別の症例検討をいくつかの症例に関して開いた。

分担研究者：森 亨

研究協力者：川辺芳子、岸不盡彌、古賀宏延、斉藤 武文、坂谷 光則、重藤えり子、田野正夫、豊田恵美子、豊田丈夫、藤田 明、藤野忠彦、山岸文雄、吉山 崇、和田雅子

結果

1994年以来1998年12月末日までにこのようにして集められた症例は総数119例となった。いくつかの症例は学会誌等に症例報告がなされているが、大半は当研究班の組織によって系統的な情報が収集されたものである。119例中87例が結核、32例が非結核性抗酸菌症であった。これらの症例の分析結果は以下の通りである。

1. 発生状況

報告を得た施設の所在地は81%がまでが関東地方(うち東京が50%、30%が東京を除いた関東地方)、次いで近畿が8%となっている(表1)。結核に限定しても東京、関東優位(85%)は変わらない。これはもちろん情報提供者の施設所在地の分布にも依存するが、エイズ予防法による届け出統計によるエイズの地区別発生状況ともよく似ている。

表1 症例の発生地域の分布

	結核	NTM	総数
北海道	4	3	7
東北	0	0	0
関東	29	7	36
東京	45	15	60
中部	1	0	1
近畿	6	4	10
中四国	0	3	3
九州	2	0	2
総数	87	32	119

Situation of Mycobacterial Diseases Associated with HIV Infection in Japan

Toru Mori¹⁾, Yoshiko Kawabe²⁾, Fujiya Kishi³⁾, Hironobu Koga⁴⁾, Takefumi Saito⁵⁾, Mitsunori Sakatani⁶⁾, Eriko Shigeto⁷⁾, Masao Tano⁸⁾, Emiko Toyoda⁹⁾, Takeo Toyoa¹⁰⁾, Akira Fujita¹¹⁾, Tadahiko Fujino¹²⁾, Fumio Yamagishi¹³⁾, Takashi Yoshiyama¹⁾, Masako Wada¹⁾

¹⁾Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²⁾National Tokyo Chest Hospital, ³⁾Hokkaido Social Insurance Central Hospital, ⁴⁾Sankokai Miyazaki Hospital, ⁵⁾National Seiranso Hospital, ⁶⁾National Kinki Central Chest Hospital, ⁷⁾National Hiroshima Hospital, ⁸⁾National Nagoya Hospital, ⁹⁾International Medical Center, ¹⁰⁾National Higashi-Saitama Hospital, ¹¹⁾Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, ¹²⁾National Kanagawa Hospital, ¹³⁾National Chiba-Higashi Hospital

症例発病の時期の分布、推移をみると、1990年以前が12例、1991年～1992年14例、その後1993年16例、1994年18例、1995年20例と徐々に増加したが、その後1996年は15例、1997年19例とやや一定する傾向となり、1998年は5例に留まっている(表2)。

抗酸菌症とHIV感染のいずれが先に診断されたかをみると(表3)、結核では53%において結核が先(これに「同時」を加えれば73%)に診断されており、HIV感染が先に気づかれていてその後結核を発病した者は20%に過ぎない。非結核性抗酸菌症では結核に比してHIV感染診断が先に発見されている例が多い(44%、抗酸菌症診断が先行した者は16%のみ)。

患者の国籍は全体の87例(73%)が日本、残りが外国であるが、外国人32人のうち21人がアジア、

表2 発病年次の分布(非結核性抗酸菌症1例を除く)

年次	結核	NTM	総数
1986	0	1	1
1987	0	2	2
1988	1	0	1
1989	0	0	0
1990	4	4	8
1991	1	4	5
1992	6	2	8
1993	12	4	16
1994	14	4	18
1995	17	3	20
1996	12	3	15
1997	16	3	19
1998	4	1	5
1999	0	0	0
不明	0	1	1
総数	87	32	119

表3 HIV感染と抗酸菌症診断の順序

	結核	NTM	総数
結核が先	46	5	51
HIVが先	17	14	31
不明	7	12	19
同時	17	1	18
総数	87	32	119

他は中南米5、アフリカ6であった。非結核性抗酸菌症症例はすべて日本人であった(表4)。

患者の性・年齢分布は表4示すように、全体の半数(80%)が50歳未満であるが、50歳以上も20%ある。日本人の結核については60歳未満が91%、40歳未満31%と、一般の結核患者(60歳未満45%)¹⁾に比して若く、また全エイズ患者・感染者集団(40歳未満59%)²⁾に比較すると高齢に偏っており、それぞれHIV、結核の感染・発病のリスクを反映しているためと考えられる。性別では圧倒的に男が多く、日本人結核患者の91%、外国人でも72%を占めている。なお、一般エイズ患者では、男の割合は日本人で89%、外国人で51%である。

2. 病 像

肺外病変をもつ者の割合は、結核で57%であり、一般の結核症例(14%¹⁾)に比して極めて大きい割合である。とくに全身播種が19例(22%、一般患者では1.1%¹⁾)に見られた。結核症例の肺以外の罹患臓器としてはリンパ節、胸膜炎が多かった。非結核性抗酸菌症では肺野のみに限局された者は44%であり、他のほとんどが全身播種を伴っていた(表6)。

結核症例87例中78例(90%)で塗抹または培養法で結核菌が検出されており、うち59例(76%)までが塗抹陽性であった。残り9例のうち3例は組織学的に結核と診断され、他6例は核酸増幅法または臨床的に結核とされていた。非結核性抗酸菌症の原因菌種は23例(72%)が *M. avium-intracellulare* complex、他の9例(28%)が *M. kansasii* であった(表5)。一般人口に比して *M. kansasii* がやや多い傾向がうかがわれる。

患者の免疫機能に関してツベルクリン反応成績が知られたのは、結核40人、非結核性抗酸菌症10人のみであった。これらのうち、結核ではわずか20%が陽性であったにすぎなかった。非結核性抗酸菌症では全例が陰性、疑陽性であった。

CD4⁺T細胞数は結核では100/mm³以上あった者は21例(18%)にすぎず、10未満が38%に達していた。非結核性抗酸菌症では1例を除いて全例が50/mm³未満であり、また10/mm³未満が61%を占めた(表6)。

表4 国籍の分布

国籍	年齢	結核			非結核性抗酸菌症			総数		
		男	女	総数	男	女	総数	男	女	総数
日本	-19	1		1	1		1	2	0	2
	20-	2	1	3	9	0	9	11	1	12
	30-	11	2	13	12	0	12	23	2	25
	40-	17	0	17	6	1	7	23	1	24
	50-	16	0	16	2	0	2	18	0	18
	60	3	2	5	1	0	1	4	2	6
	総数	50	5	55	31	1	32	81	6	87
アジア	-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-	9	4	13	0	0	0	9	4	13
	30-	5	3	8	0	0	0	5	3	8
	40-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	14	7	21	0	0	0	14	7	21
アフリカ	-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-	2	0	2	0	0	0	2	0	2
	30-	3	1	4	0	0	0	3	1	4
	40-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	5	1	6	0	0	0	5	1	6
その他	-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-	1	0	1	0	0	0	1	0	1
	30-	3	0	3	0	0	0	3	0	3
	40-	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	50-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	4	1	5	0	0	0	4	1	5
総数	-19	1	0	1	1	0	1	2	0	2
	20-	14	5	19	9	0	9	23	5	28
	30-	22	6	28	12	0	12	34	6	40
	40-	17	1	18	6	1	7	23	2	25
	50-	16	0	16	2	0	2	18	0	18
	60	3	2	5	1	0	1	4	2	6
	総数	73	14	87	31	1	32	104	15	119
外国人(再)	-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-	12	4	16	0	0	0	12	4	16
	30-	11	4	15	0	0	0	11	4	15
	40-	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	50-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	23	9	32	0	0	0	23	9	32

表5 診断の根拠と原因菌

	結核	NTM	総数
塗抹陽性	59	0	59
培養陽性	19	0	19
病理診断	3	0	3
MAC	0	23	23
<i>M.kansasii</i>	0	9	9
PCR/臨床診断	6	0	6
総数	87	32	119

CD4⁺細胞数が100/mm³以上と未満の者の群について肺外結核をもつ者、全身播種をもつ者の割合を比較したのが表8である。100/mm³未満では肺外病変をもつ者は58%、全身播種は31%であり、一方100/mm³以上ではそれぞれ43%、14%であった(表6)。肺外病変をもつ者の割合は有意に100/mm³未満の者で大きい。

結核の治療歴のある者は結核患者中の5例のみで、これは治療歴判明の者89人中の6%である(表7)。一般患者中の再治療の割合は全年齢で10～15%と考えられている。HIV感染症例では年齢が若いことを考えると、両群の間には再発例の割合にそれほど大きい差はないかも知れない。

結核菌の薬剤感受性検査では成績の判明した49例中11例(22%)で何らかの耐性がみられた。これらはすべて結核の既往のない者でみられており、一般結核患者でみられる未治療耐性の頻度(1992年の全国調査で6%)よりも高い。ただし薬剤感受性検査に伴う施設間の技術格差を考慮する必要がある。

3. HIV感染症としての経過など

HIV感染の経路は結核についてみると、異性間性感染が52%で最も多く、ついで男性同性愛15%、血液製剤7%、等となっていた。非結核性抗酸菌症では血液製剤44%、ついで、血液製剤44%、異性間性感染22%であり、結核とは異なる分布であった。女性は大半が異性間性感染であった。なお、薬物使用は3人いたが全例とも外国人男性であった(表8)。

患者の予後は、報告時点までの状況しか分からないが、不明の者9人を除くと、44%までが死亡している(表9)。これは結核では33%で、非結核性抗酸菌症69%より低い。非結核性抗酸菌症や結核そのものがこれらの患者の死因となることは少なく、重要な死因は他のエイズ関連疾患やエイズ脳症である。

表6 肺外病変の有無別にみたCD4⁺細胞数の分布

	肺外結核	-9	10-	50-	100-	200-	300+	不明	総数
結核	なし	11	7	8	4	2	5	0	37
	全身播種	6	6	4	2	0	1	0	19
	他の肺外	9	12	4	4	0	2	0	31
	総数	26	25	16	10	2	8	0	87
NTM	なし	6	6	0	1	0	0	1	14
	全身播種	12	5	0	0	0	0	0	17
	他の肺外	1	0	0	0	0	0	0	1
	総数	19	11	0	1	0	0	1	32
総数	なし	17	13	8	5	2	5	1	51
	全身播種	18	11	4	2	0	1	0	36
	他の肺外	10	12	4	4	0	2	0	32
	総数	45	36	16	11	2	8	1	119

表7 治療の既往

	結核	NTM	総数
再治療	5	0	5
初回治療	65	19	84
総数	87	32	119
不明	17	13	30

表8 国籍・性別に見たHIVの感染経路

		結核			NTM	総数
		日本人	外国人	総数		
異性間性感染	男	24	9	33	7	40
	女	5	7	12		12
	総数	29	16	45	7	52
同性間性感染(男)		12	1	13	11	24
両性(男)		6	0	6	1	7
血液製剤(男)		2	3	5	9	14
薬剤(男)			3	3		3
不明	男	6	7	13	3	15
	女		2	2	1	3
	総数	6	9	15	3	18
総数		55	32	87	32	119

表9 転帰

	結核	NTM	総数
死亡	26	22	48
生存	52	9	61
帰国	0	1	1
不明	9	0	9
総数	87	32	119

考 察

1. 結核/HIVの発生状況と影響

本研究はいわば任意報告方式であって、全国の結核/HIV患者の発生を積極的にすべて捕捉しようとするものではない。しかし医療の対象となった者については相当部分を把握していると思われる。厚生省「HIV感染症情報」によれば、1998年12月現在の累積エイズ患者数は1,917人である。一方、「HIV感染者発症予防・治療に関する研究班」によれば、日本のエイズ患者のおよそ10%程度が結核を合併することが知られているので、推定HIV感染結核患者数は190人となる。多少の報告の遅れを考慮に入れても、我々の観察症例数87はかなりの過小評価であることが知られる。

このことは捕捉体制の不十分さはもちろんのこと、後でみるように我々の症例の大半が重症例で

あり、結核の診断がHIV感染発見の糸口となっている例が多いことから、軽症例を中心に相当の未診断例のあることも示唆しており、患者自体の生命予後および他への感染の拡大の点から重大な意味がある。

2. 結核/HIV患者の病像

これまで各地で観察されているHIV感染結核の病像は、①結核感染とHIV感染の時間的關係(結核が初感染からの進展か否か)、②HIV感染以外の結核発病リスクの程度(HIV感染/エイズ以外の内因性再燃における発病関連要因の介在)、③HIV病態の免疫抑制の程度、に応じて、HIV感染者に見られる結核は未感染者に見る一般の結核に比してその病像は、単に重篤であるということではなく、多彩かつ非定型的な所見が多い。実際には肺外臓器の結核症、および全身播種型(粟粒結核)が多く、我々の観察でも確認されているところである。またこれがCD4+細胞数やツベルクリンのアネルギーにみるHIV感染の進展と関連することからも頷かれる。

しかし上に述べたような結核とHIV感染の相対的関連からすれば、HIV感染結核はどのような所見をとってもおかしくないものであり、単に非定型的な所見、重症の所見をもった結核症例についてHIV検査をするだけではもれなくHIV陽性結核を

発見することは不可能であろう。

3. 結核/HIV患者の予後

強力な化学療法を用いる限り、エイズ合併結核の化学療法の成績は、結核そのものとしては良好である。ただし、他の多くの観察と同様、我々の症例においても結果的に生命予後はきわめて厳しく、概ね1～2年の観察期間のうちに33%が死亡するなど、経過は極めて厳しい。非結核性抗酸菌症では、それ自身がHIV感染の末期の合併症であることから、致命率は69%とさらに厳しい。

患者のその後の経過については現在より精密な観察を逆行的に昨年を引き続き行っている。

4. 非結核性抗酸菌症

我々の研究班が結核の専門施設医師を中心に組織されているため、一般施設で対応が可能である非結核性抗酸菌症については、結核に比して把握されにくいという制約がある。したがって集められた症例にも偏りがある可能性もある。

Mycobacterium avium-intracellulare(MAC)をはじめとした非結核性抗酸菌感染はエイズ末期の重要な合併症であるが、結核の場合と比して圧倒的に全身播種が多いことは我々の症例でもみられたとおりである。

5. 日本での今後の課題

結核はHIV感染疾患のうち唯一他に感染する病気であり、その早期の発見には特別の意義がある。日本で発生する結核患者4万人の中でHIV陽性の者は推定20人程度なので、結核患者の中から当該症例を発見するのは一般的にはきわめて困難である。これが本報告からも示唆されるように、HIV感染結核の軽症例が、結核診療のなかで見落とされている基本的な原因であろう。

我々の症例で結核に診断がHIV感染診断に先行した場合、HIV検査をした動機をみると、「重症結核のため」、「非定型的な所見のため」、「外国人のため」、「ホモ的な雰囲気のため」、「HIV蔓延地の生活経験」などである。しかしこれらのなかでも「重症結核のため」、「外国人」以外はとくに看過されやすい要因であり、それが結核/HIVの症例の発見漏れになる可能性がある。やはり結核診療施設

では、HIV検査の適用条件を広く規定しておき、これに該当する者をもれなく検査を励行するようすべしであろう。また東京のように患者発生の集中している地域では全患者(20歳～59歳の男性、のように限定することは可能であろう)のHIV検査を行うことを検討すべきであろう。

またHIV診療の中では結核の問題をもっと重くみるべきであろう。その意味では結核に対する化学予防を、対象を規定して接触的に実施すべきであろう。このあたりは結核の面炎上強の異なる米国の実践よりははるかに厳しく考えるべきである。

このように、結核診療およびエイズ診療の両側でこの問題により意識を強めることがますます必要である。

結 論

全国的な結核診療機関のネットワークによる「随意報告方式」によって国内のHIV/結核・非結核性抗酸菌症症例が相当数確認され、その背景要因や病状の問題点が明らかにされつつある。日本ではより軽症の症例がかなり未発見の状態であることが考えられ、また重症例発見に伴う接触者対応についても課題が大きいと考えられる。このような問題について今後HIV感染者の診療、結核患者の診療のなかでさらに細心の注意を払う必要がある。

参考文献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課監修：結核の統計1998。結核予防会，1997
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課：HIV感染者情報平成10年11月1日～12月末日



結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討

永井 英明¹⁾、赤川志のぶ¹⁾、川辺 芳子¹⁾、木村 哲²⁾

¹⁾国立療養所東京病院 呼吸器科

²⁾東京大学大学院医学系研究科 感染制御学、感染症内科

研究要旨

当院におけるHIV感染結核患者は現在まで21例であり、年々増加している。ほとんどは粟粒結核や非典型的結核ゆえに抗HIV抗体検査が行われた症例であったが、偶然抗体陽性が判明した症例も認められた。そこで結核患者の中に抗HIV抗体陽性者がどの程度存在するかをみるために1998年1月より1年間、結核患者に同意の上で抗HIV抗体検査を施行した。抗HIV抗体検査を施行できた結核患者は168人であり、そのうち抗HIV抗体陽性例は3人であった。したがって、結核患者の抗HIV抗体陽性率は1.79%(3/168)であった。3例中2例は粟粒結核であり、HIV感染症が疑われた症例であったが、1例は予期せぬ症例であった。この抗HIV抗体陽性率を用いると、1997年の東京都の結核菌塗抹あるいは培養陽性患者(2156人)におけるHIV感染者の予測数は39人/年であった。東京地区では結核患者の中にHIV感染者が高率に存在する可能性があり、HIV感染症の早期発見・早期治療開始のためにも、結核患者における抗HIV抗体検査は重要と考えられた。

分担研究者：木村 哲

研究協力者：永井英明、赤川志のぶ、川辺芳子

Prevalence of HIV positivity among patients with tuberculosis

Hiroaki Nagai¹⁾, Shinobu Akagawa¹⁾, Yoshiko Kawabe¹⁾, Satoshi Kimura²⁾

¹⁾National Tokyo Hospital, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

はじめに

昨年度の報告、『HIV感染症に合併した結核症の臨床的検討』にて結核を合併したAIDS13症例の臨床について報告した。その後、さらに症例が増え1999年3月10日現在21例である。

結核はAIDSの指標疾患の中でも免疫能が比較的保たれている時期より合併する可能性がある疾患である。したがって、結核患者として受診してくる患者の中にHIV感染者が存在する可能性があり、どのような患者に抗HIV抗体検査を行なうかということは重要な問題である。米国では結核患者は全例抗HIV抗体検査を行なうべきだといわれているが、本邦では、HIV感染者が少なく、当初、抗HIV抗体検査を行なう患者を選ばなければならないと考えていたり。そしてHIV感染症を疑うポイントとしては、非典型的な胸部X線写真像、特に肺門・縦隔リンパ節の腫脹を伴う肺結核・粟粒結核、肺外結核、血清梅毒反応・B型肝炎ウイルス抗原および抗体・C型肝炎ウイルス抗体のうちいずれかが陽性、頻回の海外渡航歴(特に東南アジア、アフリカ)、口腔カンジダ症の合併、ツベルクリン反応陰性を重要視していた。

その結果、1992年から1997年の間に14例(全員男性)の結核合併AIDS症例を経験した。図1からわかるように、結核患者におけるHIV感染者の割合は明らかに増加している。これら14例の平均年齢は 41.1 ± 10.1 (26~59)歳、CD4陽性細胞数は124

$\pm 156/\mu\text{l}$ (11例は100以下)、ツベルクリン反応陰性は42.9%であった。10例は粟粒結核(1例は髄膜炎を合併)、1例は髄膜炎、3例は肺結核であった。この3例の肺結核症例以外は重症の肺外結核という理由で抗HIV抗体検査が行われている。3例の肺結核症例のうち1例はhomosexual、1例はタイ出身ということで抗HIV抗体検査が行われたが、1例は入院時にはHIV感染を疑えず、殿部のepidermoid cystの術前検査で偶然抗HIV抗体の陽性が判明した症例であった。この症例のCD4陽性細胞数は $423/\mu\text{l}$ と比較的高値であり、CD4陽性細胞数が高値の場合胸部X線で非典型的な結核像を呈さないHIV感染者を見逃していた可能性があると考えられた。そこで、結核患者全例に抗HIV抗体検査を行い、見逃している患者はいないか検討を行った。また判明した結核患者の抗HIV抗体陽性率を用い、結核患者におけるHIV感染者数を推測した。

対象および方法

1998年1月1日以降に来院および入院した新患の結核患者のうち、結核菌の確認のできた症例に対して、十分な説明後に同意の上で抗HIV抗体の検査を施行した。期間は1年間である。結核菌の確認できた症例は363例であり、このうち抗体検査の同意が得られ検査ができた症例は168例(46.3%)であった。検査の施行率が低いのは、抗体

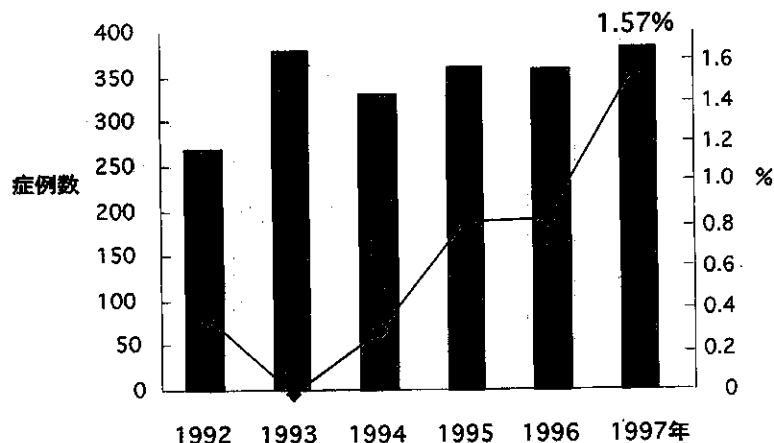


図1 新患結核患者数とHIV感染者の占める割合

当院の新患結核患者のうち、結核菌が陽性と確認できた症例を棒グラフで示し、そのうちの抗HIV抗体陽性者の比率を折れ線グラフで示したものである。

検査を断られた症例が多かったのではなく、主治医によって抗体検査を行う率に差があったためである。年齢は18から93歳(平均52.6±16.7歳)で、男女比は139:29と男性が多かった。

結果

抗HIV抗体陽性例は3例であった。したがって、結核患者の抗HIV抗体陽性率は1.79%(3/168)であった。他に、HIV感染症の経過中に結核性腹膜炎を合併した症例が1例あった。全結核症例363例における抗HIV抗体陽性率は1.10%(4/363)であった。

3例中2例は粟粒結核であり、HIV感染症が疑われた症例であったが、1例は予期せぬ症例であった。この予期せぬ症例を提示する。

1. 症例

症例は45歳、男性。主訴は嘔声、咳、食欲不振、体重減少。29歳で急性肝炎、34歳で大腸ポリープの既往がある。Brinkman Indexは540。現病歴では入院1月前より、嘔声、咳、食欲不振、体重減少が出現。入院5日前に近医受診し胸部異常影を指摘され、某大学病院を紹介され胃液検査で抗酸菌を認めたため当院に入院となった。

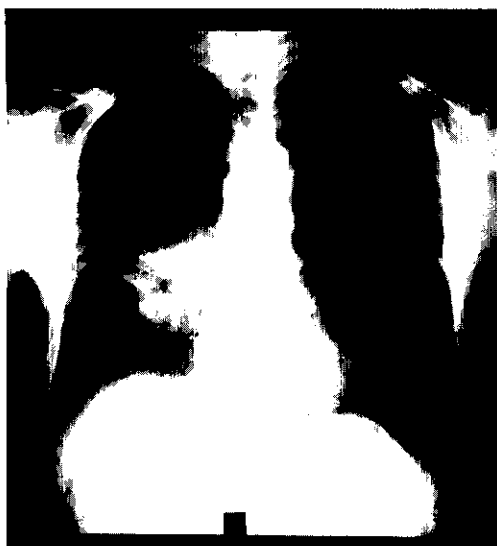


図2 入院時の胸部単純X線写真。右中肺野に空洞と浸潤影、左中肺野に散布性小結節影を認める。

現症では身長167cm、体重54kg(2カ月で6kg減少)。体温36.8℃。表在リンパ節を触知せず、口腔内異常所見なし。神経学的異常所見なし。足に白癬菌症を認めた。検査所見ではWBC 6300/ μ l、ESR 90 mm/hr、CRP 3.8 mg/dlと炎症反応陽性であり、喀痰より抗酸菌をGaffky 8号認めた。入院時の抗HIV抗体検査が陽性と判明し、CD4陽性細胞数は34/ μ l、HIV-1 RNAは 3.5×10^4 copies/mlであった。また、喀痰細胞診でclass V (adenocarcinoma)であり、肺癌の合併が認められた。

この症例の胸部X線写真(図2、図3)では、右下葉(S6)に空洞およびair bronchogramを伴う浸潤影、右中葉に空洞性病変、左舌区に散布性小結節影を認めた。右下葉および左舌区の病変は肺結核、右中葉の病変は肺癌であった。肺結核像としては典型的であり、特にHIV感染を疑わせるような胸部X線写真所見ではなかった。

Isoniazid、rifampicin、ethambutolの投与にて結核菌は2か月目より陰性化し、順調に経過した。後に、rifampicinをrifabutinに変更し、d4T、3TC、indinavirの投与にて、HIV-1 RNAも検出感度以下となった。

2. 結核患者における推定HIV感染者数

上記の抗HIV抗体陽性率1.79%を用いて全結核患者の中のHIV感染者数を推測した。1997年の全国の結核菌塗抹あるいは培養陽性患者数は19213人であり、この中のHIV感染者の予測数は $19213 \times 0.0179 \approx 344$ 人/年であった。



図3 入院時の胸部CT写真。右下葉(S6)に空洞およびair bronchogramを伴う浸潤影、右中葉に空洞性病変、左舌区に散布性小結節影を認める。

1997年の東京都の結核菌塗抹あるいは培養陽性患者数は2156人であり、この中のHIV感染者の予測数は $2156 \times 0.0179 = 39$ 人/年であった。

考 察

HIV感染者が結核に感染した場合あるいは結核の既感染者がHIVに感染した場合、結核の発病率は非HIV感染者に比較しきわめて高率である。

WHOの予測²⁾では、結核患者の年間発生数は1990年の750万人から2000年の1020万人に増加し、そのうちHIV感染症に合併した結核は1990年の31.5万人(4.2%)から2000年の141万人(13.8%)に増加するといわれている。1990年から1999年までの結核患者数は8800万人であり、そのうちHIV感染者数は800万人と推測されている。

結核患者におけるHIV感染者の割合は国によって異なり、米国では14都市におけるその割合は中央値で3.4%であったが、高率の地域ではNew York City 46%、Newark 34%、Boston 27%、Miami 24%、Baltimore 13%であった³⁾。アフリカではさらに高率の地域があり、20から73%⁴⁻¹⁴⁾(平均40%)の報告がある。アジアでも徐々に結核患者におけるHIV感染者の割合は増加しており、タイのChiang Maiでは1989年の5%から1993年の25%へ、インドのBombayでは1989年の2.3%から1993年の9%へと増加している¹⁵⁾。HIV感染者がそれほど増加していない東アジアでは、結核患者におけるHIV感染者の割合についての報告は少ない。台湾の報告¹⁶⁾では、細菌学的あるいは病理学的に活動性結核と診断された306例中1例にHIV感染者を認めたという。その頻度は0.33%と低率である。

本邦は先進国の中では結核の罹患率が高率であり、しかも1997年度は38年ぶりに結核患者数(42715人)および結核の罹患率(人口10万対率33.9%)がともに上昇に転じた¹⁷⁾。また、HIV感染者数も年々増加している。このような状況下では、今後結核・HIV感染症の両者合併例が増加するものと考えられる。

今回の調査で判明した抗HIV抗体陽性率1.79%という比率はHIV感染者の多い東京地区のわれわれの病院でのデータであり、全国の結核患者に当

てはめるには問題がある。しかし、東京地区の39人/年という数についてはある程度信頼をおいてよいと思われる。したがって、結核患者の中のHIV感染者が見逃されている可能性は十分にある。

結 論

結核患者がHIV感染症を合併しているかどうかということは結核の治療効果、患者の予後を検討する上で非常に重要なことである。また、現在HIV感染症の治療は期待できるものとなり、患者の早期発見・早期治療開始が重要となっている。したがって、HIV感染症の合併を見逃していれば、HIV感染症の治療が遅れ患者には不利益となる。今回の検討からも結核はHIV感染症を早期に発見する一つのきっかけになると考えられる。HIV感染者および結核患者の多い地区では、結核患者に抗HIV抗体検査を積極的に行い、患者の早期発見・治療を心がけるべきである。

参考文献

- 1) 永井英明、蛇澤 晶、赤川志のぶ他：Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌 35:267-272, 1997
- 2) Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO 72:213-220, 1994
- 3) Onorato IM, McCray E: Prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinics in the United States. J Infect Dis 165:87-92, 1992
- 4) Eriki PP, Okwera A, Aisu T et al.: The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. Am Rev Respir Dis 143: 185-187, 1991
- 5) Elliot AM, Luo N, Tembo G et al.: Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: A cross sectional study. BMJ 301:412-415, 1990
- 6) Nunn P, Gicheha C, Hayes R et al.: Cross-sectional survey of HIV infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. Tubercle Lung Dis 73: 45-51, 1992
- 7) Colebunders RL, Ryder RW, Nzilambi N et al.: HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. Am Rev Respir Dis 139:1082-1085, 1989
- 8) Nunn P, Kibuga D, Elliot A et al.: Impact of human

- immunodeficiency virus on transmission and severity of tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84 (Suppl 1):9-13, 1990
- 9) Richards SB, et al.: Impact of the HIV epidemic on trends in tuberculosis in Abidjan Cote d'Ivoire. *Tubercle Lung Dis* 76:11016, 1995
- 10) Staendaert B, Niragira F, Kadena P, et al.: The association of tuberculosis and HIV infection in Burundi. *AIDS Res Hum Retroviruses* 5:247-251, 1989
- 11) Kelly P, Burnham G, Radford C: HIV-seropositivity and tuberculosis in a rural Malawi hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 42:128-132, 1990
- 12) Migliori GB, Borghesi A, Adriko C, et al.: Tuberculosis and HIV infection association in a rural district of northern Uganda: Epidemiological and clinical considerations. *Tubercle Lung Dis* 73:285-289, 1992
- 13) Elliot AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al.: The impact of human immunodeficiency on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 96:1-11, 1993
- 14) Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Girard PM, et al.: Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection in Bujumbura, Burundi. *Am Rev Respir Dis* 147:658-663, 1993
- 15) Garay S: Tuberculosis and the human immunodeficiency virus infection. In: Rom WN, Garay S, ed. *Tuberculosis*. New York: Little Brown and Company, 443-465, 1996
- 16) Chiang CY, Wu IH, Yu MC, et al.: Screening of human immunodeficiency virus infection in pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 97:66-68, 1998
- 17) 厚生省保健医療局結核感染症課：結核の統計 1998。財団法人結核予防会。東京 1998



Mycobacterium avium complex (MAC)の薬剤感受性についての検討

米山 彰子¹⁾、馬場 重好²⁾、遠藤 博久²⁾、人見 重美²⁾、木村 哲²⁾、奥住 捷子¹⁾、
中原 一彦¹⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院 検査部

²⁾東京大学医学部附属病院 感染制御部

研究要旨

Middlebrook 7H9 mediumを用いた微量液体希釈法による非定型抗酸菌の薬剤感受性試験法を確立した。この方法では早ければ4日、遅くとも7日間で判定でき、判定者による測定誤差も少なく、標準とすべき検査法と思われた。臨床分離株37株を対象に抗結核薬やニューキノロン剤、clarithromycin、azithromycinのMIC値を検討したところ、RFP、LVFX、SPFXが比較的有効と思われた。CAMについて高いMICを示す菌株が約40%認められた。STC加1%小川培地を用いたE Testは、判定までに時間を要すること、判定者による誤差が出やすいこと、微量液体希釈法との相関の良くない薬剤があることに注意が必要であった。

分担研究者：米山彰子、木村 哲

研究協力者：馬場重好、遠藤博久、人見重美、奥住捷子、中原一彦

Susceptibility testing of *Mycobacterium avium complex*(MAC) isolates.

Akiko Yoneyama¹⁾, Shigeyoshi Baba²⁾, Hirohisa Endou²⁾, Shigemi Hitomi²⁾, Satoshi Kimura²⁾, Katsuko Okuzumi¹⁾, Kazuhiko Nakahara¹⁾

¹⁾Laboratory center, University of Tokyo Hospital, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, University of Tokyo Hospital

目 的

Mycobacterium avium complex(MAC)感染症はHIV感染をはじめとする免疫能低下時の日和見感染症として重要である。通常の抗結核剤に対する感受性はよくなく、ニューキノロン剤やclarithromycinが用いられるが薬剤感受性試験の方法は確立されていない¹⁾。そこでMiddlebrook 7H9 mediumを用いた微量液体希釈法による薬剤感受性試験法を確立し、臨床分離株を対象にニューキノロン剤やclarithromycin, azithromycinのMIC値を求め、我が国での薬剤感受性の傾向を把握することを目的とした。またこの施設でも簡便に行えるE-Testと微量液体希釈法との相関も検討した。

またパルスフィールド電気泳動法によるMAC臨床分離株の解析を試み、そのパターンと薬剤感受性の関係を検討した。

方 法

試験菌株は37患者から分離された*Mycobacterium avium* 58株および*Mycobacterium avium* 標準株(ATCC1605)、*Mycobacterium intracellulare* 標準株(ATCC15985, 13950)。試験薬剤はisoniazid (INH)、rifampin (RFP)、ethambutol (EB)、cycloserine (CS)、sparfloxacin (SPFX)、levofloxacin (LVFX)、ciprofloxacin (CPFX)、clarithromycin (CAM)、azithromycin (AZM)で濃度は表1に示す。

培地としては、前培養および微量液体希釈法によるMIC測定にはMiddlebrook 7H9 medium、E Testを用いたディスク拡散法によるMIC測定にはSTC (2-3 diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazorium chloride)50mg/Lを添加した1%小川培地を用いた。

1. 微量液体希釈法によるMICの測定

Middlebrook 7H9 medium に菌を接種し35℃ 5% CO₂ 培養7日間前培養した後、Middlebrook 7H9 mediumを用いてmcFarland 0.5に調整した。各薬剤の希釈系列を作ったfrozen plateを使用し前培養した菌液3mlを滅菌生理食塩水20mlで希釈しMIC2000接種器(ダイナボット)でマイクロプレートに接種した。35℃ 5% CO₂ 培養4日間後MIC測定を測定した。4日後に発育の悪いものは7日後に測定した。

2. E TestによるMICの測定

mcFarland 0.5の菌液100μlを直径9cmプレートに作成したSTC加1%小川培地に綿棒で塗布し、培地表面が乾燥した後、E Testのディスクを培地表面に置き、35℃ 5% CO₂ 培養10～16日後MICを判定した。

パルスフィールド電気泳動法によるMAC臨床分離株の解析 Slutsky らの方法⁵⁾に従って行った。

結 果

1. 前培養について

前培養した菌液の濃度を比較すると、標準株に比べ臨床分離株は発育が悪くまた菌株によって発育の程度が異なっていた(図1)。前培養による発育の程度に応じて菌液濃度を調整する必要があった。

2. 微量液体希釈法による薬剤感受性検査

MIC測定時のマイクロプレートは図2のようであり、判定は比較的容易で判定者によるばらつきも少なかった。

表1 感受性試験に用いた薬剤と濃度

薬剤	微量液体希釈法	E-Test
isoniazid (INH)	0.06~128 μg/ml	ND
rifampin (RFP)	0.06~128 μg/ml	ND
ethambutol (EB)	0.06~128 μg/ml	ND
cycloserine (CS)	0.06~128 μg/ml	ND
sparfloxacin (SPFX)	0.03~64 μg/ml	0.002~32 μg/ml
levofloxacin (LVFX)	0.06~128 μg/ml	0.002~32 μg/ml
ciprofloxacin (CPFX)	ND	0.016~256 μg/ml
clarithromycin (CAM)	0.015~16 μg/ml	0.002~32 μg/ml
azithromycin (AZM)	0.06~128 μg/ml	ND

3. 標準株の薬剤感受性

微量液体希釈法で測定した標準株3株の薬剤感受性を表2に示す。

4. 臨床分離株の薬剤感受性

臨床分離株のうち同一患者からの検体を除いた37株についてMIC分布および累積MIC分布を図3、図4に示す。sensitiveと判断するbreakpointはまだ不明だが、最高血中濃度と比べ、RFP、LVFX、SPFXが比較的有効と思われた。

5. E Testについて

MIC判定時のプレートを図5に示す。STC加1%小川培地では菌の発育した部分が赤紫色に着色するので菌が発育している範囲は容易に判断できるが、MIC値の判定にあたっては判定者によるばらつきがやや大きく(図6)、測定上の誤差として一般に許容される2管差を越えるものもあった。

E Testと微量液体希釈法の両方でMIC値を測定できた3剤についてその相関をみると(図7)、LVFX、SPFXについては比較的良好な相関が得られたが、CAMについては相関がやや不良であった。また相関が良好であっても、微量液体希釈法でMIC0.5~2μg/mlと測定された株がE Testでは32μg/ml程度に判定されるなどMICの絶対値にはかなりの違いがみられる場合もあった。図8にE Testで測定したMIC値の分布を示す。E Testによる測定でみる限りCPFVの感受性はあまりよくなかった。

6. パルスフィールド電気泳動法による臨床分離株の解析

パルスフィールド電気泳動法による泳動パターン(図9、10)と薬剤感受性のあいだには明らかな関係は見い出せなかった。

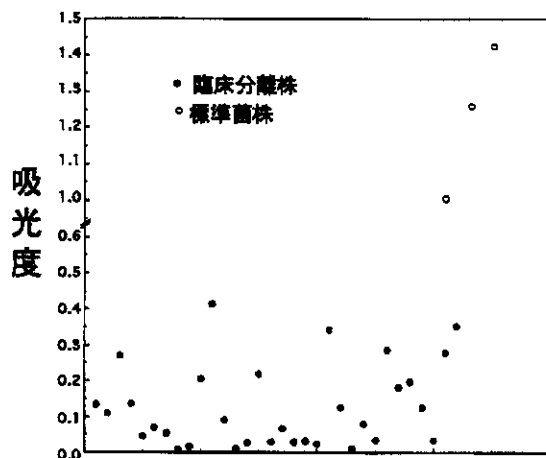


図1 前培養後の菌液濃度

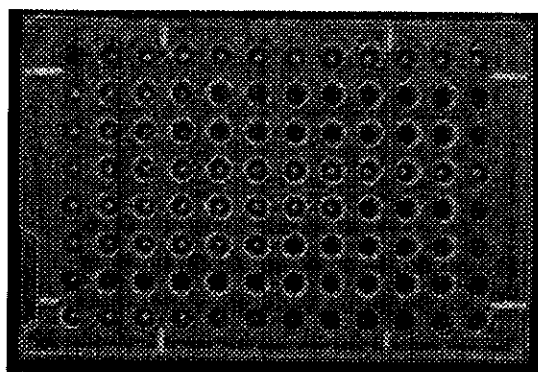


図2 微量液体希釈法

表2 MAC標準菌株の薬剤感受性(MIC:μg/ml)

菌株	薬剤							
	INH	RFP	EB	CS	LVFX	SPFX	CAM	AZM
<i>Mycobacterium avium</i> ATCC1605	2	0.5	8	16	0.5	0.13	0.5	16
<i>Mycobacterium intracellulare</i> ATCC 15985	1	0.06	1	4	0.25	0.13	0.06	2
ATCC 13950	1	0.06	4	8	0.25	0.13	0.25	8

↓ peak serum level

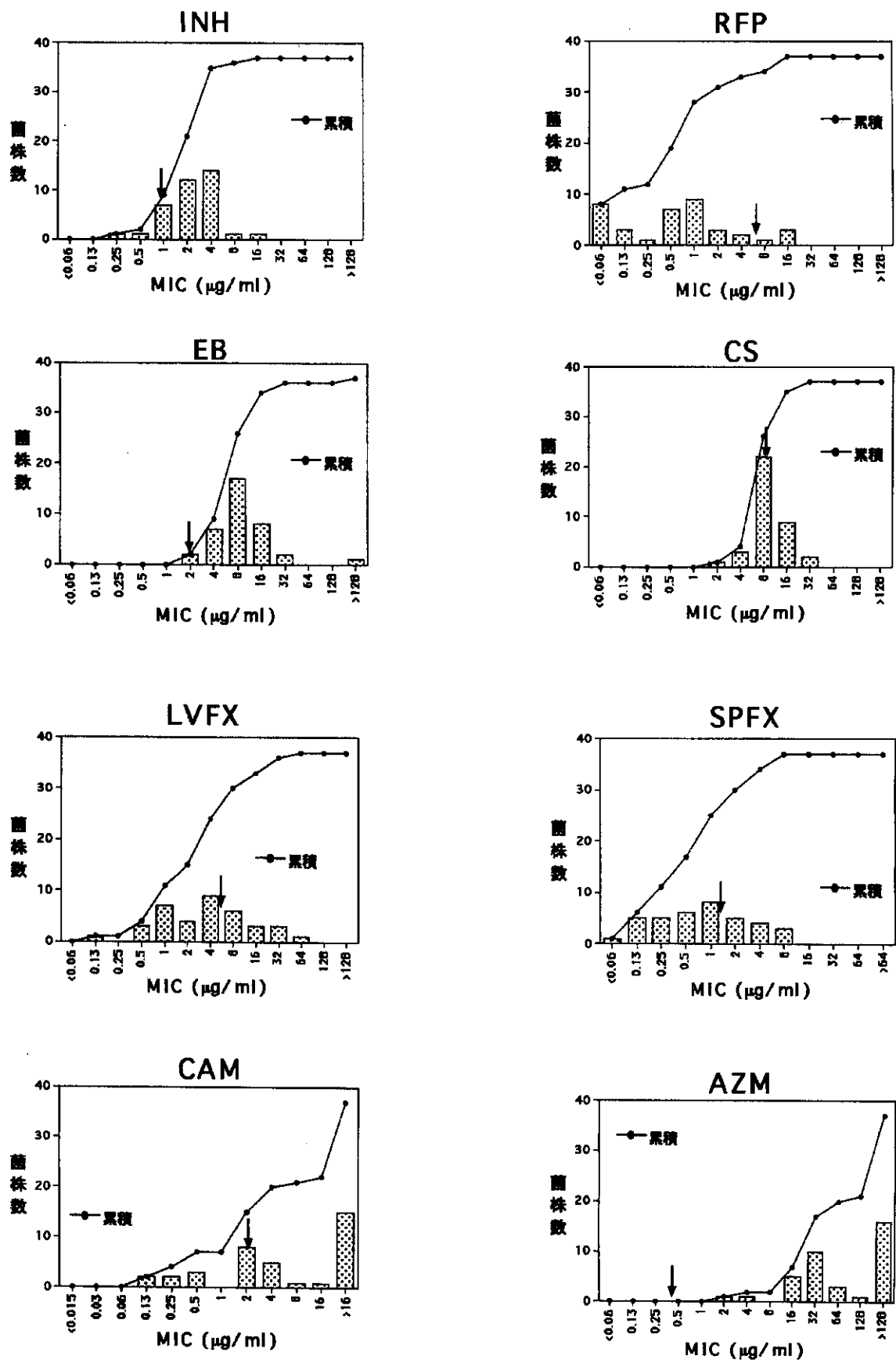


図3 各種薬剤のMIC