

## 結 論

サブタイプBの検体ではアンプリコアHIV-1モニター ver1.5はver1.0と同等の結果を示し、サブタイプEの検体ではver1.0よりも反応が良いことが示され、アンプリコアHIV-1モニター ver1.5の導入により問題となっていたサブタイプの違いによる測定値の差については解消されるものと思われる。

アンプリコアHIV-1モニター ver1.5の高感度法では、標準法で検出限界以下の検体でも定量することができ、従来よりも広い範囲でウイルスの動態を追うことが可能である。今回、標準法で400copies/ml以下となった検体では8割以上が高感度法でも検出限界(50copies/ml)以下であり、ほとんどのケースが治療によりウイルス量がしっかりと抑えられていることが分かった。

400copies/ml以上を示した検体では高感度法は標準法とほぼ一致した値となったが、検出上限である75000copies/ml以上では低値または、測定不能となる傾向が見られたことから高感度法はRNA量の多い時期の測定には不向きであることが示された。このことを考えて標準法と高感度法を使い分ける必要がある。

# 分担研究報告書

## C. 日和見合併症の状況分析



# 全国拠点病院における日和見感染症に関するアンケート調査(最終報告)

青木 眞<sup>1)</sup>、木村 哲<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

<sup>2)</sup> 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

平成7年度から10年度までの約4年間(平成8年度の12月を除く47ヶ月)に全国エイズ拠点病院(現在364施設)で経験された日和見感染症についてアンケート調査を行い、1105例のエイズ診断基準を満たす日和見感染症について集計した。エイズ診断基準は4年間を通じてカリニ肺炎、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核、非定型抗酸菌症の順に多く大きな変動は認めなかったが、日和見感染症全体に対する活動性結核の比率が次第に増加している傾向が認められ、原発性脳リンパ腫についても同様の傾向が示唆された。エイズ発症時のCD4は中央値で18/mm<sup>3</sup>、各医療機関初診時のCD4は中央値で31/mm<sup>3</sup>、年齢は中央値で35歳であった。HIV感染症の標準的治療とされる3剤併用の割合は確実に増加し、最終年度のH10年度については全処方例の60%以上であった。

代表研究者：木村 哲

分担研究者：青木 眞

## Opportunistic infections among AIDS patients diagnosed at referral hospitals in Japan

Makoto Aoki<sup>1)</sup> and Satoshi Kimura<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, <sup>2)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Department of Infections Diseases Graduate School of Medicine, University of Tokyo

## 目的

H7年から10年までの4年間に全国エイズ拠点病院で経験された日和見感染症診療の実態を調査し、今後の対策を検討する。

## 方法

H7年から10年までの約4年間、全国の拠点病院で経験した日和見感染症の種類等について診断の確度を検討しつつアンケート調査を行った。各エイズ診断基準となる日和見感染症発症時のCD4については診断の確度の問題を考慮し単なる最大値、最小値よりも90パーセンタイル、中央値を中心に検討した。

## 成果

約4年間に全国エイズ拠点病院（現在364施設）で経験した日和見感染症に関するアンケート調査を行った。内容は以下のとおりである。

### 1. 性別

男性：924例、女性：141例 記載なし：40名

### 2. 年齢

最小：0歳、最大：75歳、中央値：35歳

### 3. 初診時CD4

最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：31/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：310/mm<sup>3</sup>。

### 4. 発症時CD4

最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：18/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：50/mm<sup>3</sup>。発症時ウイルス量：最小：検出限界以下、中央値：10の4乗台、最大値：10の6乗台

各日和見感染症別のCD4の分布は表1を参照。

### 5. 各日和見感染症の数

カリニ肺炎：308例  
 カンジダ症：167例  
 サイトメガロウイルス感染症：156例  
 活動性結核：103例  
 非定型抗酸菌症：65例  
 HIV脳症：48例  
 トキソプラズマ症：40例  
 クリプトコッカス症：33例  
 カポジ肉腫：33例  
 HIV消耗症候群：30例  
 単純ヘルペス感染症：31例  
 反復性肺炎：21例  
 進行性多巣性白質脳症：20例  
 原発性脳リンパ腫：16例  
 非ホジキンリンパ腫：9例  
 化膿性細菌感染症：6例  
 サルモネラ菌血症：5例  
 イソスポラ症：2例

表1 日和見感染症別CD4の値

	件数	CD4値			
		最大値	最小値	中央値	90パーセンタイル値
カリニ肺炎	308	427	0	23	112
CMV感染症	167	466	0	21	137
カンジダ症	156	521	0	9	63
活動性結核	103	1000	1	33	220
単純ヘルペス	65	162	0	12	48
非定型抗酸菌	48	220	0	20	90
トキソプラズマ症	40	155	0	31	101
原発性脳リン	33	194	0	10	90
クリプトコッカス症	33	417	2	24	185
HIV脳症	30	430	1	11	79

## 6. 転機

完 治：255 例  
改 善：417 例  
不 変：72 例  
死 亡：277 例  
記載なし：70 例

## 7. 主要な日和見感染症

### a. カリニ肺炎：308 例

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：23/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：112/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善 112 例、完治 121 例、死亡 53 例、不変 2 例、記載なし 17 例。

4年間を通じて予防投与を受けていたのは21症例（H7年は0症例、8年は6症例、9年は3症例、10年は2症例）で、残りの177症例はカリニ肺炎発症でHIV感染症が発見された症例と考えられる。発症時のCD4値は90パーセンタイルで112/mm<sup>3</sup>であり、本邦に於いてはCD4値120/mm<sup>3</sup>以下が実際上のリスクであると思われる。予防投与を受けていた症例のCD4値は中央値で7/mm<sup>3</sup>である。

胸部x線中間質性の変化を示す症例は56症例で全体の2割弱であった。間質性以外の変化を示す本疾患も少なからずある事が再認識された。

本疾患が報告された全日和見感染症に占める割合は4年間を通じて、ほぼ一定の27-30%であり予防可能な日和見感染症でありながら発症までHIV感染症が発見されないため、本症の割合が減少していないと思われる。幸い治療成績は良好で改善、完治が76%を占める。

### b. カンジダ症：167 例

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：139/mm<sup>3</sup>、中央値：21/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善 68 例、完治 64 例、死亡 21 例、不変 3 例、記載なし 10 例。

死亡例のCD4の中央値は改善例のそれと同様の15/mm<sup>3</sup>であり、発症時の免疫不全の程度は必ずしも予後とは相関していない。フルコナゾールなどの優れた抗真菌薬の影響が大きいかもしれない。

### c. サイトメガロウイルス感染症：156 例

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：

63/mm<sup>3</sup>、中央値：9/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善 65 例、完治 15 例、死亡 51 例、不変 16 例、記載なし 8 例。

発症時CD4の中央値は9/mm<sup>3</sup>であった。非常に進行したHIV感染症に見られる日和見感染症の代表例である。

CMV Antigenemia(+)が90例あり有用な検査と考えられるが、陰性例も以外に多いことから陰性といえども否定はできない。CMV脳炎・網膜炎が証明されていても本検査陰性例は少なくない事は前回に述べたとおりである。CMV Antigenemiaの有無のみに着目せず、CD4の値や臨床状況を重要視し総合的に診断、治療する事が重要である。

### d. サイトメガロウイルス網膜炎：80 例

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：60/mm<sup>3</sup>、中央値：6/mm<sup>3</sup>。

診断も比較的容易であり、早期に診断すれば現在はコントロール可能な疾患のひとつとなっている。HAARTによる免疫の改善に伴い日和見感染症全体に対する割合も減少の傾向が示唆された。

### e. サイトメガロウイルス結腸炎：20 例

発症時CD4 最小：4.2/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：37/mm<sup>3</sup>、中央値：11/mm<sup>3</sup>。

サイトメガロウイルス副腎障害（全例診断の確度が不明あるいはCランクのもののみ）：5例

発症時CD4 最小：2/mm<sup>3</sup>、中央値：5/mm<sup>3</sup>。

### f. サイトメガロウイルス肺炎：21 例

発症時CD4 最小：4.2/mm<sup>3</sup>、中央値：8/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：115/mm<sup>3</sup>。（但し診断の確度がAランクのものでは最大値11/mm<sup>3</sup>）

### g. 活動性結核：103 例

発症時CD4：最小：1/mm<sup>3</sup>、最大：1000/mm<sup>3</sup>、中央値：33/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：220/mm<sup>3</sup>

転帰：改善 50 例、完治 15 例、死亡 23 例、不変 3 例、記載なし 10 例。

発症時のCD4は90パーセンタイルで220/mm<sup>3</sup>であり多くが免疫不全状態が進行した時点での発症となる。しかし中にはCD4が700/mm<sup>3</sup>以上の症例もあるので注意が必要である。4年間を通じて頻度の点では継続して第4位であるが、全日和見感染症に占める割合は次第に増加してきておりH7年度では8%に過ぎなかったものがH10年度では12%に昇っていた。社会全体における結核の増加

に伴いHIV感染者においても結核の占める割合が増加している可能性がある。改善と完治を合わせて63%と治療の成果が上がりやすい疾患であるが、他方22%が死亡しており進行例では不幸な転帰をとる可能性も高い疾患である。死亡群では発症時CD4が最大値51/mm<sup>3</sup>、中央値12/mm<sup>3</sup>。改善、完治群では最大値569/mm<sup>3</sup>、中央値48/mm<sup>3</sup>と当然の事ながら発症時のCD4もHIV感染症と結核合併時の予後に影響を与える可能性がある。

**h. 非定型抗酸菌症：65例**

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：12/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：48/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善34例、完治6例、死亡16例、不変4例、記載なし3例。

CD4の90パーセンタイルが48/mm<sup>3</sup>であり本症の大半がCD4<50/mm<sup>3</sup>での発症である。

**i. HIV脳症：48例**

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：20/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：90/mm<sup>3</sup>。

**j. トキソプラズマ症：40例**

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：31/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：101/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善21例、完治3例、死亡11例、不変2例、記載なし3例。

**k. クリプトコッカス症：33例**

発症時CD4 最小：0/mm<sup>3</sup>、中央値：10/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：90/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善16例、完治2例、死亡12例、不変2例、記載なし1例。

**l. カポジ肉腫：33例**

発症時CD4 最小：2/mm<sup>3</sup>、中央値：24/mm<sup>3</sup>、90パーセンタイル：185/mm<sup>3</sup>。

転帰：改善5例、完治1例、死亡12例、不変13例。

本疾患の全日和見感染症に占める割合は4年間を通じて2～3%と大きな変化は無かった。

**8. 発症者のデモグラフィックデータ**

男女の割合は男性924名、女性141名、不明40名である。年代別、性別の人数は表2の通り。

発症者の年齢は男性で中央値40歳、女性で30歳と女性が10歳中央値で若く、調査期間での大きな変動を認められなかった。

**9. 抗HIV薬の併用の様子**

H7年、8年度の集計では3剤併用は2例(6%)に過ぎなかったが、H9年度の集計では95例中32例(34%)が3剤の併用例であり、更にH10年度では39例中26例(67%)といわゆるカクテル療法がより広く用いられている状況が示唆された。表3を参照。

**考 察**

頻度上、上位を占める日和見感染症の種類は調査期間を通じてほぼ同様の結果が得られた。発症時、初診時CD4の値の低さもそれぞれ12、24/mm<sup>3</sup>以下と低い。またCD4とは独立した日和見感染症発症の危険因子と考えられるウイルス量が検出限界の症例でも少数ながらCMV感染症などが見られHAARTに伴う免疫再構築の可能性も示唆された。また予防可能なカリニ肺炎が日和見感染症全体に占める割合が全く低下しておらず総じてHIV感染症が早期に発見されず、治療の進歩の恩恵に預かってない患者、感染者層が減っていない傾向が示唆された。他方、抗HIV薬を処方されていた患者においては3剤以上の併用を行われている割合が格段に増加し併用療法の浸透が示唆された。

表2 年代別性別日和見感染症発症者数

	男性	女性	合計
H7	258	45	303
H8	218	35	253
H9	269	41	310
H10	179	19	198
合計	924	141	1065

性別不明40名

表3 年代別3剤併用率

	抗HIV薬服用者数	3剤以上併用者数	3剤以上併用者の率(%)
H7	138	0	0
H8	107	8	7
H9	95	32	34
H10	39	26	67

## まとめ

平成7、8、9、10年度のほぼ4年間に全国エイズ拠点病院で診療された1000例を越える日和見感染症の集計を行った。全体としてわが国の日和見感染症の発生状況を比較的良く代表すると思われるサンプルが提供された。初診時のCD4が非常に低くHIV感染症を知らずに末期にエイズ発症例として発見される症例が多い事が示唆された。また3剤の併用療法が次第に浸透している様子が伺われた。



## 日本におけるHIV感染抗酸菌症の実態

森 亨<sup>1)</sup>、岸不 盡彌<sup>2)</sup>、斉藤 武文<sup>3)</sup>、坂谷 光則<sup>4)</sup>、佐々木結花<sup>5)</sup>、重藤えり子<sup>6)</sup>、健山 正男<sup>7)</sup>、田野 正夫<sup>8)</sup>、豊田恵美子<sup>9)</sup>、豊田 丈夫<sup>10)</sup>、中田 光<sup>11)</sup>、永井 英明<sup>12)</sup>、藤田 明<sup>13)</sup>、藤野 忠彦<sup>14)</sup>、吉山 崇<sup>15)</sup>、和田 雅子<sup>16)</sup>

- |                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| 1) 結核予防会結核研究所    | 9) 国立国際医療センター呼吸器科       |
| 2) 北海道社会保険中央病院内科 | 10) 国療東埼玉病院呼吸器          |
| 3) 国療晴嵐荘病院内科     | 11) 東京大学付属医科学研究所        |
| 4) 国療近畿中央病院      | 12) 国療東京病院呼吸器科          |
| 5) 国療千葉東病院       | 13) 都立府中病院呼吸器科          |
| 6) 国療広島病院第二呼吸器科  | 14) 国療神奈川病院             |
| 7) 琉球大学医学部第一内科   | 15) 結核予防会結核研究所疫学研究部 疫学科 |
| 8) 国療東名古屋病院 呼吸器科 | 16) 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臨床情報の蓄積・検討を継続した。全国の主要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131例、非結核性抗酸菌症50例の情報が収集された。昨年同期に比して52%増である。報告施設の所在地は東京・関東地方が全体の86%で大半を占める。患者の国籍は72%が日本、残りが外国であった。従来非結核性抗酸菌症例はすべて日本人であったが、今回は若干の外国人症例が確認された。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89%までが男であるが、外国人では比較的女に割合が大きい(95%対75%)。

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HIV感染が先により多く発見されていた。結核症例の59%に肺外病変(16%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22%のみ、CD4+細胞数100/mm<sup>3</sup>以上が23%のみ、と免疫不全の進んだ状態にあることが知られた。

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、軽症例が見落とされている可能性が依然として大きい。このように結核診療およびHIV感染者の医療のうえで結核/HIV問題に今後さらに注意を払う必要がある。さらにこのような症例の増加につれて、その予防、治療、患者管理について日本の結核対策体系の中でそのあり方をより具体的に検討すべき時期に来ている。



## 目 的

世界の多くの地域で HIV 感染の新たな発生がピークを過ぎたと報ぜられているのと対照的に、日本では HIV 感染に歯止めがかかったという兆候は見られていない。HIV 感染合併の抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症)は HIV の重要な日和見感染症であり、その発生や臨床像の動向の観察は、エイズおよび結核の対策や診療の分野において大きな意義をもっている。HIV 感染者とりわけエイズ患者はこれら疾患の重要なリスク集団である。米国ではこのような人々の間で結核が大発生し、その少なからぬ部分が多剤耐性結核であったことも問題を深刻にした。またサハラ砂漠以南のアフリカでは HIV 陽性者/エイズ患者の結核が一般人口の結核を増幅する役割を果たしている。またアフリカでは結核患者の主要な直接死亡原因がエイズであり、エイズ患者のそれが結核である。

日本は米国よりは結核ははるかに高蔓延状態であり、またアフリカ等よりははるかに低蔓延状態にある。さらに結核患者の医学的・社会経済的背景、さらに対策もかなり異なっている。したがって HIV 感染と結核の関連は、詳細に記載され、報告されているこれら 2 地域のものとはちがう独自の性格をもっているものと予測される。

本研究はこのような立場から、日本における HIV 感染非結核性抗酸菌症の動向と臨床像を継続的に調査し、HIV/エイズおよび結核の対策や診療に裨益することを目的とするものである。

## 方 法

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)より 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、疫学的臨床的知見の情報を一定の様式で収集した。事務局でこれを整理し集計解析を行った。かなりの症例については X 線フィルムも収集することができた。本年度は 2 回にわたり研究班会議において、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。

## 結 果

1994 年以來 1999 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 181 例となった。学会誌等に症例報告が既に症例報告等がなされているものもあるが、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。181 例中 131 例が結核、50 例が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. 症例の報告動向

1999 年 12 月までに報告された症例は結核 131 例、非結核性抗酸菌症 50 例となった。結核、非結核性抗酸菌を発病した時期は表 1 の通りで、1997 年まではほぼ年々増加している。1998 年以降収集された症例は減少しているが、これまでの収集でもこの程度の報告の遅れが見られていることから、

分担研究者：森 亨

研究協力者：岸不盡彌、齊藤武文、坂谷光則、佐々木結花、重藤えり子、健山正男、田野正夫、豊田恵美子、豊田丈夫、中田 光、永井 英明、藤田 明、藤野忠彦、吉山 崇、和田雅子

### Situation of Mycobacterial Diseases Associated with HIV Infection in Japan

Toru Mori<sup>1)</sup>, Fujiya Kishi<sup>2)</sup>, Takefumi Saito<sup>3)</sup>, Mitsunori Sakatani<sup>4)</sup>, Yuka Sasaki<sup>5)</sup>, Eriko Shigeto<sup>6)</sup>, Masao Takeyama<sup>7)</sup>, Masao Tano<sup>8)</sup>, Emiko Toyoda<sup>9)</sup>, Takeo Toyoda<sup>10)</sup>, Ko Nakata<sup>11)</sup>, Hideaki Nagai<sup>12)</sup>, Akira Fujita<sup>13)</sup>, Tadahiko Fujino<sup>14)</sup>, Takashi Yoshiyama<sup>1)</sup> and Masako Wada<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, <sup>2)</sup> Hokkaido Social Insurance Central Hospital, <sup>3)</sup> National Seiranso Hospital, <sup>4)</sup> National Kinki Central Chest Hospital, <sup>5)</sup> National Chiba-Higashi Hospital, <sup>6)</sup> National Hiroshima Hospital, <sup>7)</sup> First Department of Medicine, School of Medicine, Ryukyu University, <sup>8)</sup> National Nagoya Hospital, <sup>9)</sup> International Medical Center, <sup>10)</sup> National Higashi-Saitama Hospital, <sup>11)</sup> Institute of Medical Science, University of Tokyo, <sup>12)</sup> National Tokyo Chest Hospital, <sup>13)</sup> Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, <sup>14)</sup> National Kanagawa Hospital

実際の発生件数が減少していると考えられない。

報告をえた施設の所在地は、結核は東京が68例(52%)、東京を除く関東が結核45例(34%)、近畿8例(6%)、北海道5例(4%)、九州3例(2%)、中部2例(2%)となっており、1999年8月現在でのHIV陽性者の地域割合は東京を含む関東で76%なので、抗酸菌症合併エイズ患者での関東の割合はそれよりもやや高く、それ以外の地域ではHIV陽性者の割合よりも低くなっている。関東圏の結核罹患率は全国平均よりやや低いので、本調査で見られる関東・東京優位は研究参加施設の偏りによるものの

可能性を考えなければならない。非結核性抗酸菌症も東京、関東に多い結果となっている。

## 2. 症例の基本的背景

- ① 国籍:日本が結核 85例(65%)、非結核性抗酸菌 45例(90%)で全体の72%を占める。外国のうち、結核ではアジアで24%、アフリカ7%、中南米4%となっている。
- ② 年齢・性:年齢分布は表4の通りであった。日本人結核は40-50歳代に多いが、結核症例は既報のように一般結核患者の平均より若く、一

表1 抗酸菌症発病の時期

	結核	非結核性抗酸菌症	総数
1986年	0	1	1
1987年	0	2	2
1988年	1	0	1
1990年	4	4	8
1991年	1	3	4
1992年	6	2	8
1993年	12	4	16
1994年	15	9	24
1995年	19	7	26
1996年	20	10	30
1997年	25	3	28
1998年	16	2	18
1999年	10	1	11
不明	2	2	4
総数	131	50	181

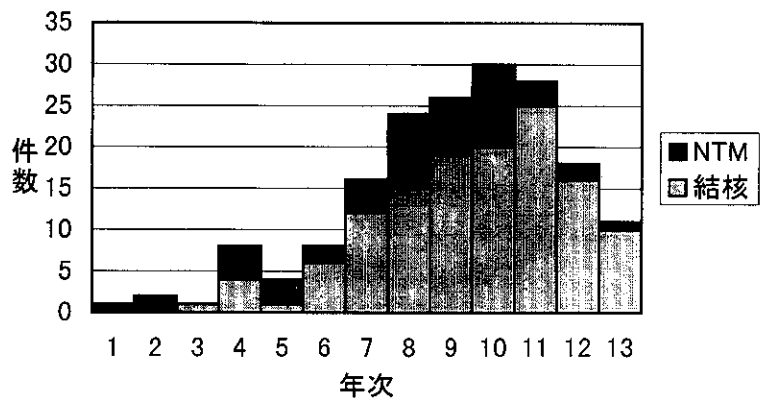


図1 年次別に見た報告件数

表2 報告医療機関の所在地

	結核		NTM		総数	
	件数	割合	件数	割合	件数	割合
北海道	5	3.8%	3	6.0%	8	4.4%
関東*	45	34.4%	10	20.0%	55	30.4%
東京	68	51.9%	30	60.0%	98	54.1%
中部	2	1.5%	0	0.0%	2	1.1%
近畿	8	6.1%	4	8.0%	12	6.6%
中国	0	0.0%	3	6.0%	3	1.7%
九州	3	2.3%	0	0.0%	3	1.7%
計	131	100.0%	50	100.0%	181	100.0%

\*東京を除く関東地方  
NTM: 非結核性抗酸菌症

表3 患者の国籍

	結核		NTM		総数	
	件数	割合	件数	割合	件数	割合
日本	85	64.9%	45	90.0%	130	71.8%
アジア	31	23.7%	2	4.0%	33	18.2%
アフリカ	9	6.9%	1	2.0%	10	5.5%
中南米	5	3.8%	0	0.0%	5	2.8%
ヨーロッパ	1	0.8%	1	2.0%	2	1.1%
不明	0	0.0%	1	2.0%	1	0.6%
総数	131	100.0%	50	100.0%	181	100.0%

NTM: 非結核性抗酸菌症

般エイズ患者集団よりは高齢に偏る。一方、外国籍の結核患者は20-30歳代に多く、結核(日本における外国人結核)、エイズのいずれも多い世代に一致する。また男女比は日本人の場合結核、非結核性抗酸菌とも90%以上が男性である。以上の傾向は1994年までに診断された症例と1995年以降診断された症例との間で違いが見られない。

### 3. 臨床的要因

① 結核・HIV感染の診断の順序：結核が発症する前にHIV陽性の診断がついていた症例数は、1994年までの39例中8例、1995年以降では90例中19例といずれも21%前後で全く変化がなく、臨床的になんらの問題も気づかれないと

きにHIV陽性を診断されていない症例がどの時期も8割を占めている。

② 病状：肺外病変(全身播種を含む)の合併の有無は表5の通りで、結核では77例(59%)で肺外病変を合併しており、このうち37例で全身播種性病変を合併していた。1994年までの症例では39例中17例で肺外病変を合併しており、また6例(6/39=16%)で全身播種性病変をもっていた。1995年以降は90例中58例で肺外病変を合併、30例(30/90=33%)で全身播種性病変を合併していたが、両期の間で増加傾向が見られるが、この差は統計学的に有意ではない( $\chi^2$ 二乗検定、 $p=0.06$ )。非結核性抗酸菌症でも32例(64%)が肺外病変を合併しておりそのほとんど(31例)が全身播種であった。

表4 性・年齢階級分布

		結核			NTM			総数		
		男	女	総数	男	女	総数	男	女	総数
日本	-19歳	1	1	2	1	0	1	2	1	3
	20-29歳	3	0	3	11		11	14	0	14
	30-39歳	15	2	17	14	1	15	29	3	32
	40-49歳	30	0	30	14	1	15	44	1	45
	50-59歳	25	0	25	2	0	2	27	0	27
	60歳+	5	2	7	0	0	0	5	2	7
	不明	1	0	1	1	0	1	2	0	2
総数	80	5	85	43	2	45	123	7	130	
外国*	-19歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-29歳	16	6	22	0	0	0	16	6	22
	30-39歳	15	5	20	3	1	4	18	6	24
	40-49歳	2	1	3	0	0	0	2	1	3
	50-59歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60歳+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	1	0	1	1	0	1	2	0	2
総数	34	12	46	4	1	5	38	13	51	
総数	114	17	131	47	3	50	161	20	181	

\*国籍不明1人を含む  
NTM：非結核性抗酸菌症

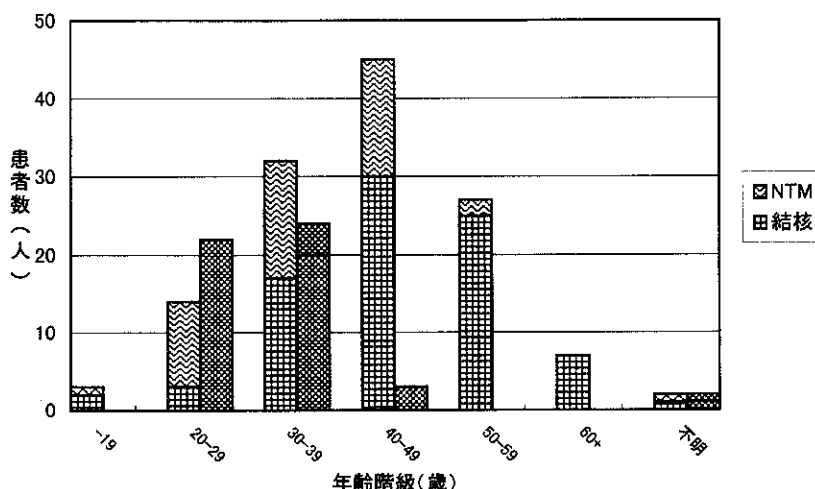


図2 国籍・病類別に見た年齢分布 (右棒：外国人、左棒：日本人)

- ③ 診断方法:表6にみるように、結核患者のうち87例(66%)は塗抹陽性、23例(18%)は塗抹陰性培養陽性、4例(3%)は塗抹陰性PCR陽性で、3例(2%)は病理所見によって結核と診断されていた。細菌学に診断された者のうち塗抹陽性者の割合は、診断年次が1990年～1994年の例では36例中26例(72%)、1995年以降は76例中60例(79%)でその割合に大きな変化はない。
- ④ 抗酸菌症とHIV感染の発見の前後関係:両者のいずれが先に診断されたかをみると、結核では49例(37%)において結核が先(これに「同時」47例を加えれば73%)に診断されており、HIV感染が先に気づかれていますその後結核を発病した者は21%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(30/50=60.0%)、抗酸菌症診断が先行した者は5/50=10.0%のみ。
- ⑤ ツベルクリン反応:ツベルクリン反応検査は結核患者131名中55名に行われており、12名(22%)が陽性、43名(78%)が陰性であった。非結核性抗酸菌症では結果が知られた12名中行われていた12名全員が陰性であった。1994年までの発見例中ツベルクリン反応結果が知られた16例中14例(88%)が陰性であったのに対して、1995年以降の例では39例中29例(74%)が陰性と、陽性の者が増加する傾向が見られた。
- ⑥ CD4+リンパ球数:発病時の血中CD4+細胞数のレベルは結核131例中34例(26%)で10/mm<sup>3</sup>未満、46例(35%)で10～49、21例(16%)で50～99と77%で100/mm<sup>3</sup>以下であった(表8)。49/mm<sup>3</sup>以下であった者の割合は、1994年まででは26/39=67%、1995年以降は52/90=58%とやや減る傾向にあった。また、結核症例について菌検査成績とCD4+細胞数の関連をみると、

表5 肺外病変合併の有無

	結核		NTM		総数	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合
肺外病変無し	54	41.2%	17	34.0%	71	39.2%
全身播種	37	28.2%	32	64.0%	69	38.1%
その他の肺外病変	40	30.5%	1	2.0%	41	22.7%
総数	131	100.0%	50	100.0%	181	100.0%

NTM:非結核性抗酸菌症

表6 菌所見・診断方法

結核		
塗抹陽性	87	66.4%
培養のみ陽性	23	17.6%
PCR陽性	4	3.1%
病理所見	3	2.3%
不明	14	10.7%
総数	131	100.0%
NTM		
MAC	38	76.0%
<i>M.kansasii</i>	12	24.0%
総数	50	100.0%
総数	181	-

NTM:非結核性抗酸菌症

表7 ツベルクリン反応検査成績

	結核		NTM		総数	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合
陽性	12	21.8%	0	0.0%	12	17.9%
陰性	43	78.2%	12	100.0%	55	82.1%
小計	55	100.0%	12	100.0%	67	100.0%
不明	76	-	38	-	114	-
総数	131	-	50	-	181	-

NTM:非結核性抗酸菌症

表8 菌所見別に見た血中CD4細胞数の分布

	結核						NTM			総計
	塗抹陽性	培養陽性	PCR陽性	病理所見	その他	総数	MAC	<i>M.kansasii</i>	総数	
10未満	22	8	1	0	3	34	28	5	33	67
10-49	27	8	1	2	8	46	9	6	15	61
50-99	12	4	2	1	2	21	0	0	0	21
100-199	11	2	0	0	0	13	0	1	1	14
200-299	6	1	0	0	1	8	0	0	0	8
300以上	9	0	0	0	0	9	0	0	0	9
不明	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
総計	87	23	4	3	14	131	38	12	50	181

NTM:非結核性抗酸菌症

CD4+細胞数が100/mm<sup>3</sup>未満の者のうち塗抹陽性の割合は61/101(60%)であったが、CD4+細胞数が100/mm<sup>3</sup>以上の者では26/30(87%)と有意に高くなっていた( $\chi^2=7.16, P<0.05$ )。

- ⑦ X線所見：X線所見については、結核 131 例中所見の記入があった者が122例のうち空洞を有する者が32例(26%)、非空洞例が79例(65%)、所見無しが11例(9%)であった。病変の広がり

の記載があった者は100例あったが、「一側肺以上」の者が47例(47%)、それ未満の者が53例(53%)であった。表9のようにCD4+細胞数が100/mm<sup>3</sup>未満の免疫抑制が強い症例での有空洞率は21/92=23%、一方、100/mm<sup>3</sup>以上では11/30=37%であり、後者でやや高いが非有意であった( $\chi^2=2.2, P>0.05$ )。塗抹陽性結核例の有空洞率は27/85=32%であり、その他の結核例では5/37=14%であり、当然ながら前者で有意に高い( $\chi^2=4.44, P<0.05$ )。またX線フィルムを入手できた69例(うち結核59例)について縦隔リンパ節腫脹の有無を検討したところ、結核症例59例中16例(27%)で縦隔リンパ節の腫脹を認め、CD4+細胞数が少ないほど縦隔リンパ節腫脹となっている者の割合が高い傾向にあった。

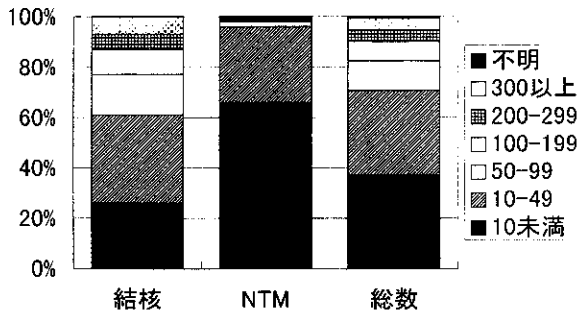


図3 血中CD4+細胞数の分布

表9 CD4+細胞数と空洞の有無の関係

CD4細胞数	結核					NTM					総数
	空洞有り	空洞無し	所見無し	不明	計	空洞有り	空洞無し	所見無し	不明	計	
10未満	7	23	3	1	34	3	6	10	14	33	67
10-49	11	25	3	7	46	2	6	4	3	15	61
50-99	3	15	2	1	21	0	0	0	0	0	21
100-199	2	9	2	0	13	0	1	0	0	1	14
200-299	3	4	1	0	8	0	0	0	0	0	8
300以上	6	3	0	0	9	0	0	0	0	0	9
不明	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
総数	32	79	11	9	131	5	14	14	17	50	181

NTM：非結核性抗酸菌症

表10 菌所見別に見た空洞の有無

	結核						NTM			総計
	塗抹陽性	培養陽性	PCR陽性	病理所見	その他	総数	MAC	M. kansasii	総数	
空洞有り	27	5	0	0	0	32	1	4	5	37
空洞無し	55	14	3	1	6	79	7	7	14	93
所見無し	3	4	1	2	1	11	13	1	14	25
不明	2	0	0	0	7	9	17	0	17	26
総計	87	23	4	3	14	131	38	12	50	181

NTM：非結核性抗酸菌症

表11 縦隔リンパ節腫脹の有無

CD4+細胞数	縦隔リンパ節腫脹			総数
	あり	疑い	なし	
10未満	8	1	7	16
10-49	5	1	16	22
50-99	2	3	5	10
100-199	1	0	3	4
200-299	0	0	2	2
300以上	0	0	5	5
不明	0	0	0	0
総数	16	5	38	59

NTM：非結核性抗酸菌症

- ⑧ 結核菌薬剤感受性所見：この所見については131例中74例で判明しており、19例(26%)で何らかの薬剤に耐性があった。そのうちINHに耐性があった者は11例、RFPに耐性があった者が7例、INHとRFPへの両剤耐性(多剤耐性)は5例(7%)であった。また、131例中6例が再治療であったがそれを除いた者、つまり初回治療例に限定して薬剤感受性をみると、結果判明している70例中INH耐性は9例(13%)、RFP耐性は6例(9%)、多剤耐性は4例(6%)であった。
- ⑨ 結核治療の既往：結核症例について結核治療歴が知られた者は100人であり、そのうち6例のみ(6%)に既往の結核治療があった。

#### 4. HIV感染経路

HIV感染の経路は、異性間性交渉が結核患者131例中63例(48%)、同性間性交渉は23例(18%)、両性間性交渉が9例(7%)であり、以下血液製剤5例、薬物乱用4例、不明27例となっていた。非結核性抗酸菌症例では同性間性交渉(38%)、血液製剤輸血(20%)が比較的多い。結核症例について日本人と外国人を比較すると、外国人では明らかに異性間性交渉が多く、またとくに女性で多いことが知られる。

#### 5. 転帰

患者の転帰については、発症から報告の時点までしか知られていないが、それでも知られた163例中61例(37%)が死亡していた。結核では死亡率は34/114=29.8%、非結核性抗酸菌症では27/

49=55.1%で明らかに後者で予後(短期予後)は不良である。主要死因は他のエイズ関連疾患やエイズ脳症であって、結核そのものは少ない。

#### 考 察

まず本研究による日本におけるHIV感染抗酸菌症例の把握の方法について総括すると、これは「任意報告制度」であり、したがって全国の結核/HIV患者の発生を積極的にすべて捕捉していないことは明らかである。ただし、班員の構成と分布から見て、医療とくに結核治療の対象となった症例についてはその相当部分を把握しているとは考えられる。厚生省「HIV感染症情報」によれば、1999年12月現在の累積エイズ患者数は1,576人である(凝固因子製剤による者を除く)。一方、「HIV感染者発症予防・治療に関する研究班」による日本のエイズ患者の結核合併の頻度は10%程度であるので、これから、HIV感染結核患者数は160人程度と推定できる。我々の観察症例数131はこの程度に過小評価であるが、しかし年々推定と把握の乖離は小さくなっており、把握の向上が感じられる。

ただし、我々の症例の大半が重症例であり、同時に結核の診断がHIV感染発見のきっかけ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であり、しかもそのような人々はHIV感染やエイズとしての診断も遅滞していることを示唆している。

表12 国籍・性別に見た感染経路

		結 核			NTM			総 数
		日本	外国	総数	日本	外国	総数	
異性間性交渉	男	35	13	48	12	2	14	62
	女	5	10	15	1	1	2	17
	総数	40	23	63	13	3	16	79
同性間性交渉	男	21	2	23	18	1	19	42
両性間性交渉	男	9	0	9	1	0	1	10
血液製剤輸血	男	2	3	5	10	0	10	15
薬 物	男	1	3	4	0	0	0	4
不 明	男	12	13	25	3	0	3	28
	女	0	2	2	1	0	1	3
	総数	12	15	27	4	0	4	31
総 数	男	80	34	114	44	0	47	161
	女	5	12	17	2	0	3	20
	総数	85	46	131	46	4	50	181

NTM:非結核性抗酸菌症

なお、本研究班協力者は結核専門施設の医師であるために、必ずしも結核施設に入院・受診する必要のない非結核性抗酸菌症症例は把握がごくわずかであり、また症例も偏っている(例.結核との鑑別の必要な例など)可能性がある。

### 1. 結核/HIV患者の臨床像

早くから岩崎が指摘していたように、HIV感染結核の病像は、HIV感染病態の進行程度(HIV感染による免疫抑制の程度)と他の結核発病関連因子の強さ(感染からの期間、年齢、遺伝素因、他の合併症など)との関連によって様々な表現をとりうる。したがって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と考えられる。実際には、我々の症例では肺外臓器(全身播種型—粟粒結核—を含む)が多く、また肺野に目に見える病変を持たない極めてHIV感染者に特異的な臨床像の症例も少なくな。これはこの問題が世界的に注目されるようになった初期から指摘されている、いわば「典型的なHIV感染の結核所見」といえるものである。逆に言えば、通常の結核所見をもった症例(HIV感染病態の進んでいないもの)が見落とされていることが考えられるのである。

### 2. 結核/HIV患者の予後

エイズ合併結核は化学療法にはきわめてよく反応することが世界的に示されており、これは我々の行ったいくつかの症例の仔細な検討からも支持される。しかし結果的に患者の生命予後はきわめて厳しく、他のエイズ関連疾患、脳症などで概ね1年以内の観察期間のうちに30%が死亡している。これまでHIV感染が結核発病を促進するほか、結核発病がHIV感染病態を進行させると言われてきたが、結核治療によく反応する患者のその後のあまりにも不良な経過は、このような強力な治療がエイズの病的過程を修飾することすら想像させ、今後の研究課題としたい。

### 3. 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌症例ではMAC症が圧倒的に多く、次いで多い菌種が*M. kansasii* (24%)である。こ

の割合は一般の非結核性抗酸菌症の場合と同様である。エイズ症のような極端な免疫障害の場合の菌株の分布が免疫の障害の程度が非常に異なる一般患者のそれとあまり違わないと言うことはむしろ興味深いことというべきかも知れない。

### 4. 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患者本人の利益を離れて特別な意義がある。また結核は日本では欧米に比して数倍の蔓延水準にあり、したがってHIV感染が広がった場合の結核に対する影響は欧米よりはそれだけ直接的にできるものと考えられる。本研究はそのような事態が確実に現実のものとなりつつあることを示している。

日本でのこの問題の研究への課題としては以下のような点を上げることができる。

- ① 症例の発生状況の正確な記述。この問題の医学、公衆衛生上の大きさを把握するために基本的な意義がある。本研究ではこれまでもつぱらこれに集中してきて一定の成果を挙げることができた。
- ② HIV陽性者における結核発病予防の可能性。米国などでは化学予防が広範に行われているが、日本ではほとんど行われていない。BCG接種の普及した日本でこれを行うことの意義を検討し、その方法を策定することは重要である。
- ③ 化学療法のあり方、とくにHIV感染への化学療法との関連。HIV合併結核においては一般の結核と比して化学療法の作用機序が同一なのか、異なるとすればどのように異なるのか。HIV治療との適正な調整といったものが考えられるのか否か。
- ④ 化学療法終了後の予後、再発の可能性。課題③とも関連するが、長期的に見た治療効果の評価を再発や再感染発病なども含めて検討し、トータルな患者管理のあり方を模索する。エイズ患者やHIV感染者の生存率が改善しつつある現在、このような研究はますます必要になっている。
- ⑤ HIV感染病態と結核病理との相互関連。上記②～④の基礎的な側面の統一的な理解のために分子レベルでの実験的な研究が必要である。

## 結 論

日本でのHIV感染の増加傾向にあわせて、抗酸菌症とくに結核合併例は着実に増加しつつある。1995年以降もそれ以前と比してエイズ合併結核患者発見時にHIV陽性自覚例の割合が不変である事からもわかるように、日本のHIV陽性者の早期発見については進歩が見られていない。同様にエイズ合併結核症の、発症時の免疫状況については1994年までの症例とそれ以後の症例とでは変化がない。画像診断上、非空洞例でも塗抹陽性が多いなど、以前からわかっているように診断上の困難さはあるが、重症症例での発見が多く、軽症症例が見落とされている可能性も以前と変化が見られない。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1999.結核予防会, 1999
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課:HIV感染者情報  
平成11年11月1日～12月26日





# 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討 (続報)および 結核合併HIV感染症例の予後の検討

永井 英明<sup>1)</sup>、木村 哲<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立療養所東京病院 呼吸器科

<sup>2)</sup> 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

当院における結核合併HIV感染者は現在まで26例である。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年の1年間、結核患者に同意の上で抗HIV抗体検査を施行し、昨年度の報告書に発表した。結核患者の抗HIV抗体陽性率は1.79%であった。1999年も同様の検査を継続した。その結果、結核患者の抗HIV抗体陽性率は4.38%と増加した。最近、結核患者およびHIV感染者の増加が指摘されており、今後、両者合併例が増加するものと考えられる。

従来より結核を合併したHIV感染症の予後は不良といわれているが、強力な抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善している。結核合併 HIV 感染症の長期予後を見るために、2年以上前に結核の合併が診断された15症例について検討した。13例に対して抗結核薬の投与が行われ12例は良好に反応した。また、5例にHAARTが行われ、いずれも生存しているが、死亡例4例はHAARTが行われていなかった。HIV感染症に合併した結核であっても、抗結核薬に対する反応は良好であり、HAARTが継続できる症例は予後良好であると考えられた。

分担研究者：木村 哲  
研究協力者：永井英明

**Prevalence of HIV positivity among patients with tuberculosis and prognosis of HIV-infected patients with tuberculosis**

Hideaki Nagai<sup>1)</sup> and Satoshi Kimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pulmonary Diseases, National Tokyo Hospital, <sup>2)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

## 1. 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討(続報)

当院では、1992年2月に結核合併HIV感染者の第1例目を経験して以来、2000年1月までに26例を経験している。その数は年々増加傾向にある(図1)。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年の1年間、結核患者に同意の上で抗HIV抗体検査を施行し、昨年度の報告書に発表したり。結核患者の抗HIV抗体陽性率は1.79%であった。1999年も同様の検査を継続した。

### 対象、方法

1999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。抗体検査の同意が得られ検査ができた症例は137例であった。年齢は18歳から88歳(平均53.3±19.8歳)で、男女比は103:34と昨年同様男性が多かった。

### 結果

抗HIV抗体陽性例は6例であった。したがって、結核患者の抗HIV抗体陽性率は4.38%(6/137)であった。その内訳は粟粒結核3例、肺結核2例、後

腹膜腔膿瘍1例であった。

### 考察

1999年の結核患者の抗HIV抗体陽性率は4.38%と昨年の1.79%に比較し増加した。母数が少ないので、この陽性率の増加を額面通り受け取れないが、年々結核合併HIV感染症例が増加しているのは明らかである。

今回の6例のうち粟粒結核と後腹膜腔膿瘍はその特殊性からHIV感染症が疑われたが、肺結核の2例はHIV感染症を疑えない症例であった。昨年も臨床的にはHIV感染症を疑えない結核症例が1例あり、結核患者の中にはHIV感染者であることがわからないまま結核の治療が終了して退院してしまう症例が存在することが予想される。

HIV感染症に対する治療は飛躍的に進歩し、HIV感染者の予後は著明に改善しているので、HIV感染者の早期発見・早期治療は患者にとって非常に重要なことである<sup>2)</sup>。それゆえ、結核患者全例に抗HIV抗体検査を行い、HIV感染者の早期発見を試みることは意義のあることであり、HIV感染者の多い米国ではすでにそのように勧められている。しかし、米国のHIV感染者の多い地域においても、結核患者の抗HIV抗体検査施行率は35~64%と低率であるという報告がある<sup>3,4)</sup>。米国に比べHIV感染者の少ない日本で結核患者全例に抗

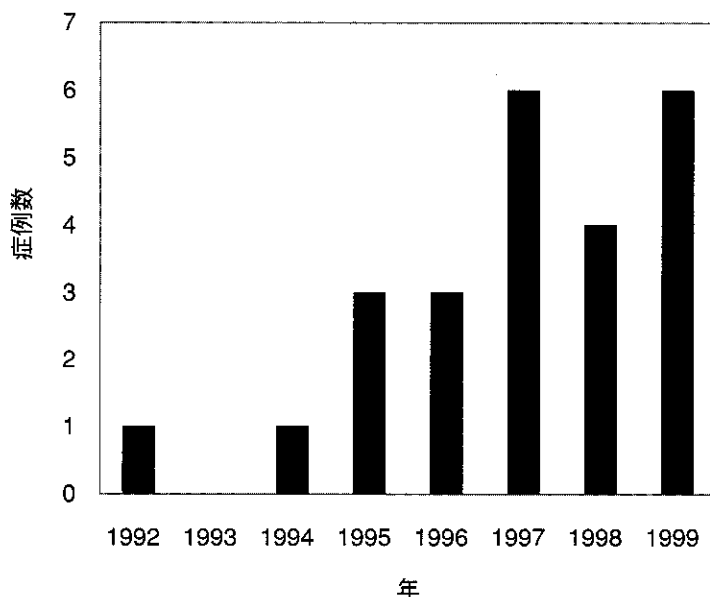


図1 結核合併HIV感染症例数の推移

HIV抗体検査を行うことはコストの面から意味のあることであるか不明である。そこで、全結核患者中の抗HIV抗体陽性率を知ることは、今後のHIV対策に非常に重要な意味を持つと考えられる。極めて低率であれば、結核患者の中でHIV感染の合併が疑わしい症例のみ抗HIV抗体検査を行えばよいが、高率であればやはり結核患者全例に抗HIV抗体検査を行うべきである。HIV感染者の多い東京都と少ない地方とではその陽性率も異なると考えられ、全国レベルでの結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討を行うことが必要である。

## 2. 結核合併 HIV 感染症例の予後の検討

従来より結核を合併したHIV感染者の予後は結核を合併していないHIV感染者に比べ不良といわれている<sup>5)</sup>。しかし、強力な抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy :HAART) が導入されてから HIV 感染症自体の予後は著明に改善している。そこで、HAART が結核合併 HIV 感染症例の予後にどの程度影響を与えているかをみるために当院の結核合併 HIV 感染症の予後について検討した。

### 対 象

最近の症例の長期予後は判断できないので、2年以上前に結核の合併が診断された症例について検討した。

### 結 果

1992年から1998年1月までに15例の症例があった。全例男性であり、年齢は28～59歳、国籍は

日本11例、ミャンマー2例、タイ1例、韓国1例であった。入院時のCD4陽性Tリンパ球数は2～423/ $\mu$ l(中央値70)、粟粒結核が11例(1例は髄膜炎合併)、肺結核が3例、髄膜炎が1例であった。2例は赤痢アメーバ症の腸管穿孔による汎発性腹膜炎で死亡し病理解剖の結果粟粒結核と判明した症例であった(ともに入院2日目に死亡)。この2例を除く13例に対して抗結核薬の投与が行われ12例は良好に反応した。結核死は1例であり結核の治療開始後10日目に呼吸不全で死亡した。結核の治療に良好に反応した12例のうち、退院後来院せず予後の不明な症例が2例あり、残りの10例の予後を検討した。

生存例は6例(表1)あり、結核発病からの生存期間は2年から4年3カ月である。粟粒結核3例、結核性髄膜炎1例、肺結核2例であった。結核発病時のCD4陽性細胞数は35～423/ $\mu$ lと比較的高値例が多かった。結核の治療に対する反応は良好で全例治癒した。HAART(核酸系逆転写酵素阻害剤2剤とプロテアーゼ阻害剤1剤)は5例に行われており、HAARTの開始時期は2例は結核の治療開始後2ヶ月以内、3例は結核の治療終了後であった。HAARTに対する治療効果は症例1を除いて良好であり、CD4陽性細胞数の増加を認めた。特に症例3のCD4陽性細胞数は35/ $\mu$ lから779/ $\mu$ lと著明に増加し、HIV RNA量は検出感度以下になった。症例1はCD4陽性細胞数の増加を一時的に認めたが徐々に治療に反応しなくなり、治療内容の変更を行ったがCD4陽性細胞数はさらに低下した。HIV RNA量も $1.5 \times 10^5$ コピー/mlと増加しており、現在、非核酸系逆転写酵素阻害剤の使用を検討中である。

表1 結核合併 HIV 感染症例の予後 (生存例)

症例	年齢	性別	結核の病型	結核発病時CD4細胞数(/ $\mu$ l)	結核に対する治療の反応	結核の転帰	HAART	HAART開始直前のCD4細胞数(/ $\mu$ l)	最近のCD4細胞数(/ $\mu$ l)	2000年1月現在(結核診断後)
1	40代	男	粟粒結核	70	良好	治癒	あり	107	84	生存(4年3カ月)
2	30代	男	粟粒結核	98	良好	治癒	あり	98	278	生存(2年10カ月)
3	40代	男	粟粒結核	35	良好	治癒	あり	35	779	生存(2年)
4	50代	男	髄膜炎	407	良好	治癒	あり	343	422	生存(3年3カ月)
5	50代	男	肺結核	423	良好	治癒	あり	423	505	生存(2年8カ月)
6	30代	男	肺結核	385	良好	治癒	なし		88	生存(2年5カ月)

HAART:highly active antiretroviral therapy

死亡例は4例(表2)あり、結核発病後1カ月から2年後に死亡した。結核の治療に対する反応はいずれも良好であり、3例は治癒した。経過であるが4カ月間結核の治療を行い排菌が止まり母国に帰国し2年後に死亡した症例が1例、結核の治療中に播種性クリプトコッカス症を合併して死亡した症例が1例、結核の治療終了後に肺炎を起こして死亡した症例が2例であった。これらの死亡例4例はいずれも1996年1月以前に入院した症例でHAARTは行われていなかった。

## 考 察

当院の結核合併HIV感染症例をみると、結核については感受性菌であればほとんど治癒すると考えられた。したがって、結核自体は早期に発見し治療を開始すれば予後良好な疾患といえる。

死亡例の4例は生存例に比べ結核発病時のCD4陽性細胞数が低値であり、これがHIV感染症の予後不良の重要な要素と思われるが、いずれの症例も1996年1月以前の症例のためHAARTは行われていない。生存例の中にはCD4陽性細胞数がきわめて低値だったがHAARTによりCD4陽性細胞数が著明に増加し、病状が安定している症例もあった。結核発病時のCD4陽性細胞数は両群の間に偏りがあるが、生存例6例中5例にHAARTが行われ4例のCD4陽性細胞数は増加しており、死亡例には1例もHAARTが行われていない点を考慮すると、やはりHAARTはCD4陽性細胞数を増加させ、結核合併HIV感染症例の予後を改善していると考えられた。

臨床的な検討によると結核はHIV感染症の経過に悪影響をおよぼすといわれており、結核を合併

したHIV感染者の死亡率は結核を合併していないHIV感染者の2倍という報告がある<sup>5)</sup>。この結核合併例の高い死亡率は結核そのものによるのではなく、HIV感染症が進行することによってもたらされる。免疫不全の進行を示すツベルクリン反応の陰性化、日和見感染症の既往、CD4陽性細胞数の低値が、結核合併HIV感染症例の死亡率の増加と関連しているという<sup>6,7)</sup>。

HIV感染者から得られた肺胞マクロファージやリンパ球を*in vitro*で結核菌に接触させるとHIVの複製が亢進するといわれ<sup>8,9)</sup>、同様に結核性の胸水もリンパ球のHIV産生を亢進させるという報告<sup>10)</sup>がある。Nakataらは肺結核を合併したHIV感染者に気管支肺胞洗浄を行い、結核病変のない肺野の洗浄液に比べ、結核病巣の洗浄液内に有意にHIV RNA量が多かったという報告<sup>11)</sup>した。これらの事象を説明する機序として、結核菌はマクロファージを刺激してtumor necrosis factor  $\alpha$ 、interleukin-1、interleukin-6の分泌を亢進させ、それらによりHIVの複製が亢進するという説がある<sup>10,11)</sup>。

いずれにしても、早期にHAARTを開始した場合、HIV RNA量は減少し結核を合併したことによるHIV感染症の進行を抑制できる考えられ、結核合併HIV感染症例の予後は今後さらに改善するものと思われる。

## 結 論

HIV感染症に合併した結核であっても、抗結核薬に対する反応は良好であり、HAARTが継続できる症例は予後良好であると考えられた。しかしながら症例数が少ないのでさらに症例を集積し、

表2 結核合併 HIV 感染症例の予後 (死亡例)

症例	年齢	性別	結核の病型	結核発病時CD4細胞数(/ $\mu$ l)	結核に対する治療の反応	結核の転帰	HAART	転帰(結核診断後)	死因
7	40代	男	肺結核	23	良好	判定不能	なし	死亡(1カ月)	播種性クリプトコッカス症
8	40代	男	粟粒結核、 髄膜炎	40	良好	治癒	なし	死亡(7カ月)	肺炎
9	30代	男	粟粒結核	15	良好	治癒	なし	死亡(1年3カ月)	肺炎
10	20代	男	粟粒結核	2	良好	治癒	なし	死亡(2年)	不明