

目 的

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班(主任研究者:木村哲、実態調査事務局:安岡彰)では、エイズ拠点病院を対象にエイズ発症者に関するアンケート調査を実施しており、継続した調査により日本国内の日和見感染症の現状を明らかにして、今後の対策につなげることを目的としている。

方 法

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班(主任研究者:木村哲、実態調査事務局:安岡彰)から、エイズ拠点病院を対象にエイズ発症者に関するアンケート調査表を郵送して各年次ごとに集計結果を郵送で返送していただいた。このアンケート調査では、日和見感染症(AIDS-OI)の診断に関して厚生省エイズ動向委員会 HIV 感染症/AIDS 診断基準に従った記載を求めた。発症時での末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数、抗レトロウイルス療法の有無、などが記載された症例を解析有効例として扱うこととした。

結 果

アンケート調査の解答回収率は約 50% 程度であったが、エイズ動向委員会の報告と比較した結果、今回の調査で集計した AIDS-OI 症例は、本邦における AIDS-OI の傾向を検討するのに適当な母集団であると判断した(表 1)。

エイズ拠点病院における平成 7 年(1995 年)1 月 1 日から平成 11 年(1999 年)12 月 31 日までに AIDS-OI を発症した 934 例を検討した(表 2)。疾患別発生件数の年次推移では明らかな傾向を認めなかった。抗レトロウイルス療法を施行されていない症例が増加しており、このため米合衆国で報告されているような HAART 導入による AIDS-OI 発症数の減少は認められなかった(表 3)。

米合衆国の統計と比較すると、カリニ肺炎の AIDS-OI 発生件数に占める割合は大差なかったが、カンジダ症(食道・肺)とサイトメガロウイルス感染症は本邦に多く、カポジ肉腫と HIV 消耗症候群は本邦に少ない傾向が認められた(表 4)。

抗レトロウイルス療法の有無で層別化すると、抗レトロウイルス剤ナイーブなカリニ肺炎や活動性結核の症例数の増加が著明であった(表 5)。

カリニ肺炎の発症時の CD4 カウントの中央値は 23 μ L、90 パーセンタイル値は 112 μ L であり(表 6)、予防投与の有無による明らかな差異は認められなかった(表 7)。

表 1 エイズ診療拠点病院におけるエイズ日和見感染症(AIDS-OI)発症者に対するアンケート調査(背景)

	1995	1996	1997	1998	1999
アンケートを送った拠点病院数	324	324	359	364	365
アンケート結果が回収された拠点病院数	151	151	261	178	194
AIDS-OI の報告があった拠点病院数	101	101	85	60	62
AIDS-OI 症例数(解析有効例)	193	185	227	156	173
エイズ動向委員会による AIDS-OI 発症症例数	169	234	250	231	300
エイズ動向委員会による HIV 感染症の症例数	277	376	397	422	530

表2 エイズ診療拠点病院における AIDS-OI の疾患別発生数の年次推移

診断名	1995	1996	1997	1998	1999	1995-1999
1 カリニ肺炎	70	52	76	57	78	333
2 カンジタ症（食道・気管・気管支・肺）	42	33	43	23	38	179
3 サイトメガロウイルス感染症	37	36	34	27	33	167
4 活動性結核	21	14	27	23	30	115
5 非定型抗酸菌症	13	13	25	8	14	73
6 HIV 脳症	14	13	7	5	3	42
7 カポジ肉腫	6	7	11	4	13	41
8 トキソプラズマ脳症	9	8	11	8	2	38
9 クリプトコッカス症（肺外）	10	5	9	5	8	37
10 HIV 消耗性症候群	9	8	7	2	9	35
11 単純ヘルペスウイルス感染症	3	4	8	9	5	29
12 反復性肺炎	7	7	5	1	2	22
13 進行性多発性白質脳症	4	4	3	4	3	18
14 原発性脳リンパ腫	2	3	3	6	1	15
15 非ホジキンリンパ腫	2	2	3	0	6	13
16 サルモネラ菌血症	1	2	1	1	2	7
17 化膿性細菌感染症	1	3	1	0	1	6
18 イソスポラ症	0	0	1	1	2	4
19 浸潤性子宮頸癌	0	1	0	0	0	1
20 慢性クリプトスポリジウム症	0	1	0	0	0	1
21 ヒストプラズマ症	0	0	0	1	0	1
AIDS-OI 発生件数の合計（解析有効例）	251	216	275	185	250	1177
AIDS-OI 発症症例数（解析有効例）	193	185	227	156	173	934

表3 エイズ診療拠点病院における AIDS-OI 発症者の抗レトロウイルス療法の施行状況

	1995	1996	1997	1998	1999
AIDS-OI 症例数（解析有効例）	193	185	227	156	173
抗レトロウイルス剤未投与例数	55	80	132	117	128
抗レトロウイルス療法（2 剤以下）施行症例数	138	97	63	13	1
抗レトロウイルス療法（3 剤以上）施行症例数	0	8	32	26	44

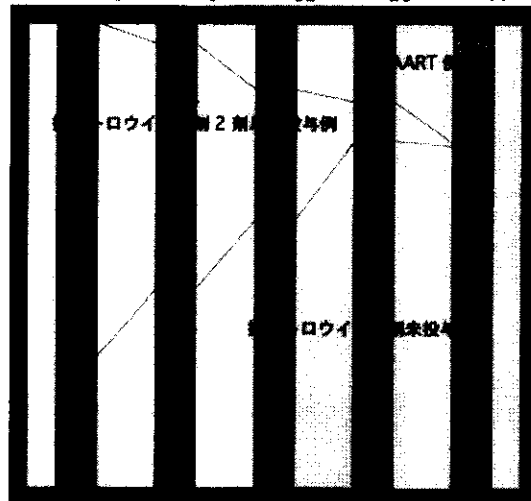


表4 エイズ診療拠点病院における AIDS-OI の疾患別割合 (%) の米合衆国との比較



				
	1995-1999	1992-1997	1995-1999	1992-1997
	症例数	934	症例数	12982
1 カリニ肺炎	35.7	35.9	カリニ肺炎	35.9
2 カンジタ症 (食道・気管・気管支・肺)	19.2	12.7	カンジタ症 (食道・肺)	12.7
3 サイトメガロウイルス感染症	17.9	11.6	カポジ肉腫	11.6
4 活動性結核	12.3	7.8	HIV 消耗性症候群	7.8
5 非定型抗酸菌症	7.8	7.1	活動性結核	7.1
6 HIV 脳症	4.5	7	非定型抗酸菌症	7
7 カポジ肉腫	4.4	6.9	サイトメガロウイルス感染症	6.9
8 トキソプラズマ脳症	4.1	4.3	クリプトコッカス症 (肺外)	4.3
9 クリプトコッカス症 (肺外)	4	4.2	HIV 脳症	4.2
10 HIV 消耗性症候群	3.7	3	トキソプラズマ脳症	3
11 単純ヘルペスウイルス感染症	3.1	2.7	慢性クリプトスポリジウム症	2.7
12 反復性肺炎	2.4	2.5	反復性肺炎	2.5
13 進行性多発性白質脳症	1.9	2.2	非ホジキンリンパ腫	2.2
14 原発性脳リンパ腫	1.6	2.1	単純ヘルペスウイルス感染症	2.1
15 非ホジキンリンパ腫	1.4	1	進行性多発性白質脳症	1
16 サルモネラ菌血症	0.7	0.9	浸潤性子宮頸癌	0.9
17 化膿性細菌感染症	0.6	0.7	ヒストプラズマ症	0.7
18 イソスポラ症	0.4	0.4	原発性脳リンパ腫	0.4
19 浸潤性子宮頸癌	0.1	0.1	播種性コクシディオイド症	0.1
20 慢性クリプトスポリジウム症	0.1	0.1	サルモネラ菌血症	0.1
21 ヒストプラズマ症	0.1	0	イソスポラ症	0

表5 エイズ診療拠点病院における AIDS-OI の疾患別発生数の年次推移 (抗レトロウイルス療法の有無により層別)

診断名	1995		1996		1997		1998		1999	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
抗レトロウイルス療法の有無										
1 カリニ肺炎	27	57	19	47	20	72	5	61	3	78
2 カンジタ症 (食道・気管・気管支・肺)	26	21	18	23	10	43	5	21	8	32
3 サイトメガロウイルス感染症	27	22	22	20	14	23	8	20	14	21
4 活動性結核	7	21	3	14	4	28	2	24	1	29
5 非定型抗酸菌症	8	7	5	10	14	13	3	5	3	12
6 HIV 脳症	6	12	8	7	5	5	1	4	2	2
7 カポジ肉腫	2	6	5	3	6	6	2	3	2	11
8 トキソプラズマ脳症	7	2	3	9	5	6	3	5	0	2
9 クリプトコッカス症 (肺外)	4	6	2	6	2	8	0	5	2	6
10 HIV 消耗性症候群	5	6	5	4	2	6	1	1	2	7
11 単純ヘルペスウイルス感染症	2	4	1	3	2	9	3	7	2	3
12 反復性肺炎	8	0	5	2	3	2	1	0	1	2
13 進行性多発性白質脳症	3	5	4	0	3	0	3	2	1	2
14 原発性脳リンパ腫	1	1	2	1	2	3	2	4	0	2
15 非ホジキンリンパ腫	1	2	1	1	2	1	0	1	2	4
16 サルモネラ菌血症	1	0	0	2	0	1	0	1	0	2
17 化膿性細菌感染症	1	0	3	0	0	2	0	0	1	0
18 イソスポラ症	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
19 浸潤性子宮頸癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
20 慢性クリプトスポリジウム症	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
21 ヒストプラズマ症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
AIDS-OI 発生件数の合計 (解析有効例)	136	172	107	153	94	229	39	167	45	216
AIDS-OI 発症症例数 (解析有効例)										
	193		185		227		156		173	

表6 エイズ診療拠点病院における AIDS-OI 発症時の末梢血 CD-4 陽性 T リンパ球数の分布

CD4 陽性 T リンパ球数 (/ μ L)				
	診断名	症例数	中央値 (最小値-最大値)	90 パーセンタイル値
1	カリニ肺炎	333	22 (0-427)	116
	カリニ肺炎予防投与なし	206	23 (0-427)	116
	カリニ肺炎予防投与あり	22	7 (0-396)	99
2	カンジタ症 (食道・肺)	179	20 (0-476)	139
3	サイトメガロウイルス感染症	167	9 (0-521)	63
4	活動性結核	115	34 (1-1000)	220
5	非定型抗酸菌症	73	12 (0-308)	48
6	HIV 脳症	42	20 (0-220)	90
7	カポジ肉腫	41	26 (1-417)	306
8	トキソプラズマ脳症	38	32 (0-155)	90
9	クリプトコッカス症 (肺外)	37	10 (0-194)	90
10	HIV 消耗性症候群	35	11 (1-430)	79

表7 エイズ診療拠点病院におけるカリニ肺炎 (PCP) 患者の予防投与の有無

	1995	1996	1997	1998	1999
カリニ肺炎	70	52	76	57	78
予防なし	27	23	49	41	66
予防あり	10	6	2	2	2

考 察

エイズ診療拠点病院における平成7年(1995年)1月1日から平成11年(1999年)12月31日までに AIDS-OI を発症した 934 例を検討した。傾向として抗レトロウイルス療法を施行されていない症例が増加しており、このため米合衆国で報告されているような HAART 導入による AIDS-OI 発症数の減少は認められなかった。

結 論

本邦では HAART が導入された今日でも AIDS-OI の発症数が明らかな減少に転じておらず、とくに抗レトロウイルス療法を施行されていない症例が増加していることに注意すべきである。

研究発表

(2)学会発表

森澤雄司、青木眞、安岡彰、岡慎一、木村哲 エイズ診療拠点病院における日和見感染症・エイズ指標疾患の動向 第14回・日本エイズ学会・総会(平成12年11月28-30日) 1-56 (発表要旨:日本エイズ学会誌2:366,2000)

謝 辞

アンケート調査に御協力いただいたエイズ診療拠点病院の諸先生方および大和稔氏(国立国際医療センター・医療情報室)の御協力に深謝する。



HIVにみられる日和見合併症の動向 —HAART導入による影響—

安岡 彰、照屋 勝治、源河いくみ、立川 夏夫、菊池 嘉、岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

抗HIV療法の変化に伴う日和見合併症と死亡率の変化を強力な抗HIV療法(HAART)導入時期である1996年から2000年までの間で検討した。患者100人・1年あたりの日和見感染症の発生率は96年79.3であり、強力な抗HIV療法が普遍化した97年には35.4と半減していたが、それ以降は横這いであった。死亡率も96年に入院患者との比で6.7であったのが98年には3.7まで改善したが、2000年には再び6.1と増加傾向にあった。疾患別では非定型抗酸菌症やサイトメガロウイルス網膜炎などは減少傾向にあったが、カリニ肺炎と結核は発症率が横這いであり、これは新規発見患者がこの2疾患に罹患して来院していることが影響していた。欧米と比べ日和見合併症の減少傾向は軽度であり、新規発症患者の増加が大きな要因であると考えられた。

分担研究者：安岡 彰

研究協力者：照屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一

Influence of highly active anti-retroviral therapy for the prevalence of opportunistic complications in patients with HIV infection in Japan

Akira Yasuoka, Katsuji Teruya, Ikumi Genka, Natsuo Tachikawa, Yoshimi Kikuchi and Shinichi Oka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of JAPAN

目的

HIV感染症の主な病態悪化の原因であり死因であった日和見感染症は、強力な抗HIV療法(HAART:highly active anti-retroviral therapy)により大きく様変わりをしたと報告されている。米国やフランスでは死亡率が減少し、死亡率・日和見感染症発症は1/3～1/5にまで減少したことが報告されている^{1,2)}。日本においても1997年頃より本格的にHAARTが導入された。この影響による日和見感染症の発生率と患者予後について年次別変化を検討したので報告する。

対象と方法

1996年1月より2000年12月までに我々が診療したのべ757名のHIV陽性患者における日和見感染症の発症を、入院及び外来診療録からretrospectiveに抽出した。患者の2000年12月時点での平均年齢は36.4歳(0歳～75歳)で男女比は680:76(1名は不明)と、ほぼ9:1であった。抽出した疾患はAIDS発症23疾患に加え、带状疱疹、口腔カンジダ症、単純ヘルペス、アメーバ症、化膿性細菌感染症、アスペルギルス症などHIVと関連性が高い疾患も集計に加えた。

研究結果

1996年には247名、97年362名、98年409名、99年463名、2000年586名が受診していた。

1. 抗HIV療法の現状

各年10～12月の最も早い受診時点における抗HIV薬の使用状況を図1に示した。96年は現在のHAARTのkey drugであるプロテアーゼ阻害剤が臨床試験として日本に紹介された年であり、患者の大部分は従来までの治療である1～2剤の抗HIV薬を服用していた。この年3剤併用を受けている患者はいずれも96年の後半に導入されたばかりの状態であった。97年には全体の40.7%、治療を受けている患者の過半数が3剤以上の併用療法を受けていた。この傾向は年毎に明確となり、2000年には60.0%(治療導入患者の92.7%)の患者で3剤以上の併用療法が施行されていた。

2. 日和見感染症の発症状況

年次別の日和見合併症の発症状況を図2に示した。図は100人あたりの日和見合併症の発生数を示しているが、HAARTの影響が少ないと思われる96年では79.4の発生がみられていたが、97年には35.4と半減し、HAARTの影響が明らかであった。しかしそれ以降は発生率は横這いであった。

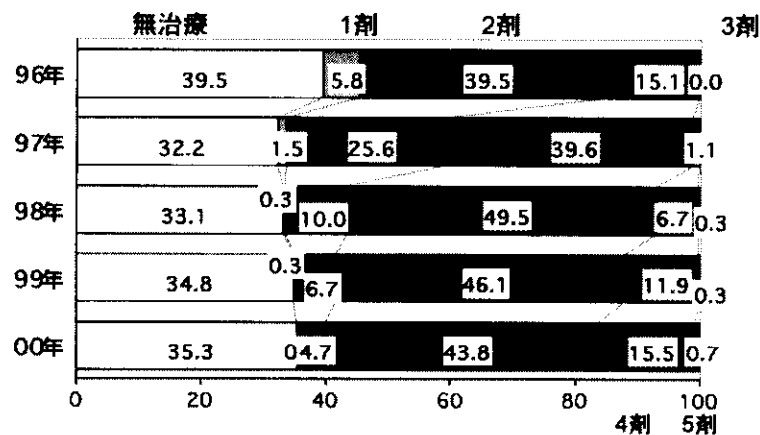


図1 抗HIV薬の併用数の年次変化

3. 患者死亡の変化

患者が死亡した割合を図3に示した。ほとんどの患者は入院中に死亡していることより、発生率を比較するために各年次の入院患者に対する割合で表した。96年には入院患者の6.7%が死亡していたが、98年までは年毎に減少し98年には3.7%まで低下していた。しかしそれ以降は増加に転じ2000年には6.1%となっていた。1997年から2000年までの4年間の死因を図4に示したが、初回発見時の死亡が慢性・経過観察期の死亡とほぼ同じであり、最初の日和見感染は大きな死亡リスクであることが明かとなった。また、肝疾患(すべて凝固因子製剤による感染者)も重要な死因となっていた。2000年における死亡13例の死因内訳は5例が最初の重症日和見感染症で救命できなかったもの、4例が経過観察中に免疫不全が進行したもの、1例が肝疾患、1例が出血、2例がその他となっており、最初の日和見感染死の割合が増加しつつあった。

4. 疾患別発生動向とその要因

疾患別の年次別発症頻度を図5に示した。主要な疾患のみに限定したが、発生数が少ないので個々の疾患の増減はある程度の誤差が含まれる可能性がある。細菌性肺炎、非定型抗酸菌症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症は全体の減少傾向と同様に96年から減少傾向が認められていたが、カリニ肺炎と結核は4年間を通じてほぼ一定かやや増加傾向にあり、他の疾患と異なる傾向にあった。この2疾患の発症背景をみると、ほとんどは初診後3ヶ月以内の初発例で占められ、長期経過観察例からの発生は毎年1~2名にすぎなかった。この結果、初めてAIDSを発症する疾患はカリニ肺炎が46.5% 結核が21.7%と、この2疾患が主要原因となっていた。

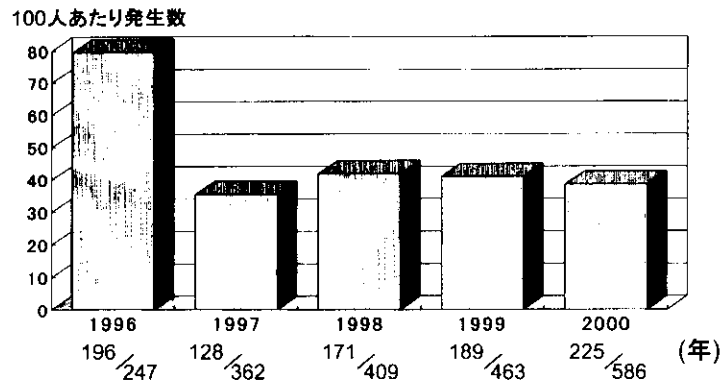


図2 日和見合併疾患の年次別発生頻度

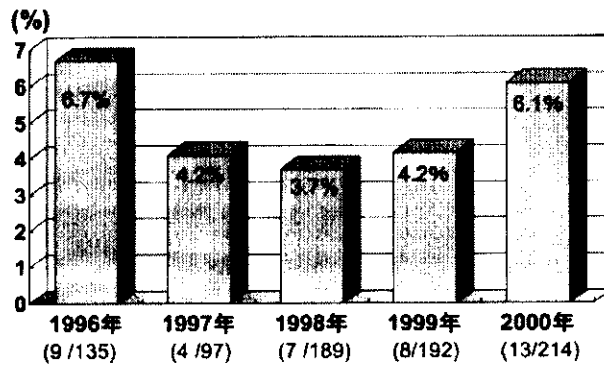


図3 死亡者数を入院患者で除した割合 (自宅・他院死亡を含む)

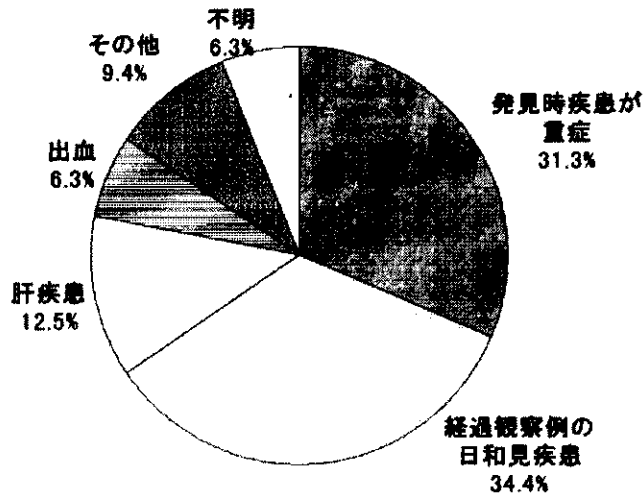


図4 1997～2000年における死亡32例の死因

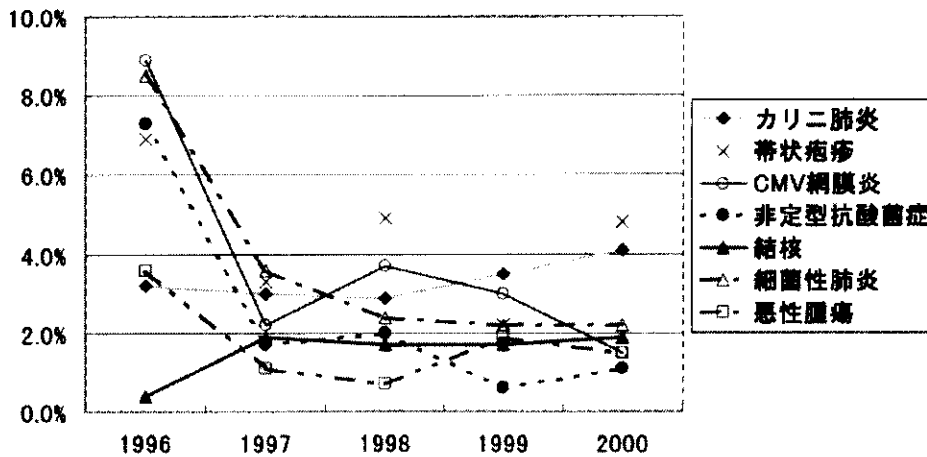


図5 日和見合併症の年次別発生頻度

考 察

強力な抗HIV療法の導入により日和見感染症の発症率とHIV感染者の死亡率は大きく低下したことが報告されている。米国のHIV感染者の死亡率はピークであった95年と比べ97年には約3割に、フランスでのAIDS死亡率は1/5、AIDS発症率は1/3となったことが示されている²⁾。今回の検討で日本においてもHAART導入の前後で日和見疾患発症率が半減していることが明らかとなったが、その低下率は欧米ほど著明ではなかった。

特に97年以降は日和見感染症の発症率は横這いであり、死亡率はやや増加に転じた可能性も考えられた。また、個々の疾患をみるとCMV感染症や非定型抗酸菌症など高度の免疫不全が長期続いてから発症する疾患の減少は明らかでその減少率も著しかったが、カリニ肺炎と結核はHAART導入にも関わらず減少傾向は明らかでなかった。この2疾患は比較的CD4数が高くで発症しうる疾患であり、また発生は長期経過を観察中の患者(HAARTの恩恵を受けている患者)ではなく、初

発の患者が大部分を占めていた。これは厚生労働省のエイズ動向委員会の報告で明らかにされており、新規に発見されるHIV感染者が増加の一途であることと関連していると思われる。HIVに感染していることを自覚しないまま免疫不全に至った患者がこの2つの疾患に罹患して医療機関を受診し、初めてHIVの検査を受けて陽性が判明している実態がこの2疾患の相対的増加として示されたものと考えられた。HIV感染の蔓延防止対策が急務であるとともに、すでに感染してしまっている無症候患者をこれらの日和見感染症を発症する前の時期に発見する方策を考えなければならない。これらの患者は自分のHIV陽性を自覚していないため、呼吸困難や発熱などの自覚症状が出現した際には一般内科や救急外来を受診する機会が増えるものと思われる。感染症やHIVの専門医のみならず、内科、呼吸器科、救急医等がHIV感染症の日和見合併症に対して理解することが重要となってきた。

また、HAART開始以前の日和見感染症の発生割合と比較すると、相対的に結核症の比重が増加していることが明らかである。結核症の減少が鈍化してきていることへの注意が喚起されているが、HIV感染者では菌との接触後に発症するリスクが極めて高いとされていることから、今後患者への啓蒙と、結核発症者との接触者に対する発症予防対策も十分行っていく必要があると思われる。

結 論

HAART導入によりHIV感染症に合併する日和見疾患は減少していたが、その減少は欧米と比較して軽度であった。その原因として新たにカリニ肺炎や結核を発症してHIV感染が判明する患者の相対的増加が考えられた。

文 献

- 1) Pelella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et.al: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 338:853-860, 1998.
- 2) Spira R, Marimoutou C, Bunquet C, et.al.: Rapid

change in the use of antiretroviral agents and improvement in a population of HIV-infected patients: France 1995 to 1997. *J Acquired Immune Defic Syndr Human Retrovirol.* 18:358-364, 1998.



HIV陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究

森 亨¹⁾、中田 光²⁾、永井 英明³⁾、藤田 明⁴⁾、吉山 崇¹⁾

1) 結核予防会結核研究所

2) 国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

3) 国立療養所東京病院

4) 東京都立府中病院

研究要旨

結核が医学的・社会経済的リスク集団に偏在化していく中で、HIV感染は今後重要なリスク要因となっていくと考えられ、HIV/結核(抗酸菌症)の動向の観察は重要になっている。分担研究者らは1995年以後、旧「木村班」以来この問題の継続観察を続けてきた。すなわち、全国13～14の地域の中心的な結核施設の結核専門家を研究協力者・班友としてネットワークを構築し、彼等および彼等の同僚・知己の経験したHIV感染抗酸菌症症例の情報を一定の様式で収集することにより全国のこの問題の動向を把握しようとするものである。2001年初頭において総数204例のHIV感染抗酸菌症症例(結核148例、非結核性抗酸菌症56例)を収集した。発病年次で見ると1986年以降、年間当たり発生する結核症例は徐々に増加し、1997年以後は漸減している(遅れて情報の提供される例もあるが)。一方非結核性抗酸菌症については余り増減がない。結核では全症例の86%が男であり、また非結核性抗酸菌症でも同様に圧倒的に男が多い。国籍は大半(結核では62%)が日本であり、年齢は、平均で見ると結核41歳、非結核性抗酸菌症33歳であり、一般の結核よりもHIV感染症例のほうがより若く、一般HIV感染者よりも高齢に傾いている。CD4リンパ球数は、結核では200個未満が90%近くを占めるなど、免疫抑制の進んだ症例が多く、結核症ではHIV感染病態の極めて進行した状態で発見されており、より早期の患者が見過ごされていることが懸念される。

分担研究者：森 亨

研究協力者：中田 光、永井英明、藤田 明、吉山 崇

A Study on the trend and clinical management of tuberculosis with HIV infection in Japan

Toru Mori¹⁾, Koh Nakata²⁾, Hideaki Nagai³⁾, Akira Fujita⁴⁾ and Takashi Yoshiyama¹⁾

¹⁾Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²⁾Department of Respiratory Diseases, Research Institute, The International Medical Center of Japan, ³⁾National Tokyo Chest Hospital and ⁴⁾Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

目 的

HIV感染が着実に増加している日本において結核が不穏な傾向を示している。その思わしくない傾向の焦点は高齢者であるが、同時に身体的弱者および社会経済的リスク集団への結核発生の集中化も著しい。これは程度の差こそあれ、1970年代以降の米国の結核の軌跡に一致する。リスク行動と免疫抑制という点でHIV感染結核は日本の近未来の結核問題を象徴しているとみることもできよう。

この研究は、このような状況にある日本の結核の状況下で、HIV感染者において結核や非結核性抗酸菌症がどのように発生・進展しているか、また医療管理上どのような問題があるかについて全国的に継続観察することを目的とする。

方 法

1994年以来、全国主要結核診療施設の結核臨床専門家14～16名(本研究班は研究協力者および班友)より対象症例の疫学的臨床的知見の情報を一定の様式(別紙)で収集した。事務局でこれを整理し集計解析を行った。いくつかの症例に関しては班会議で詳細な検討を行った。

なお、本研究班の班友は以下の通り。岸 不盡彌(北海道社会保険中央病院)、斉藤 武文(国療晴嵐荘病院)、坂谷 光則(国療近畿中央病院)、重藤えり子(国療広島病院)、健山正男(琉球大学医学

部)、田野 正夫(国療東名古屋病院)、豊田恵美子(国立国際医療センター)、藤野 忠彦(国療神奈川病院)、佐々木結花(国療千葉東病院副院長) (倫理面への配慮)

患者の個人情報保護のため、患者情報はすべて匿名で扱い、また研究結果の公表に際しては患者の個別の所見は発表しないこととしている。

結 果

1994年以来2001年1月末日までにこのようにして集められた症例は総数204例となった。204例中148例が結核、56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

結核、非結核性抗酸菌を発病した時期は表1、図1の通りで、全体では1996年まで、結核症例では

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
1989年	0	0	0
1990年	4	4	8
1991年	1	3	4
1992年	6	3	9
1993年	12	4	16
1994年	16	9	25
1995年	19	7	26
1996年	21	10	31
1997年	25	3	28
1998年	17	2	19
1999年	15	5	20
2000年	10	2	12
2001年	1	0	1
不 明	0	1	1
総 数	148	56	204

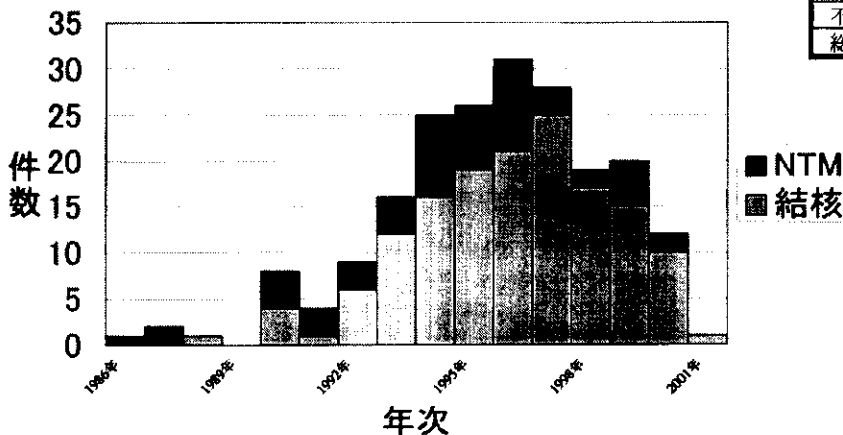


図1. 年次別に見た報告件数

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、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72例(49%)と最も多く、続いて東京を除く関東が53例(36%)、近畿12例(8%)、北海道5例(3%)、九州3例(2%)、中部2例(1%)となっていた。非結核性抗酸菌症を含めてもこの傾向はほとんど変わらない。2000年10月現在でのHIV感染者の地域割合は東京で34%なので、抗酸菌症合併エイズ患者での東京の割合(50.5%)はそれよりも明らかに高い。同様に東京を除く関東地方も本調査の方が多。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ぬ。

2. 症例の基本的背景

①国籍：日本が結核85例(62%)、非結核性抗酸菌45例(89%)で全体の69%を占める。外国のう

ち、結核ではアジアで65%、アフリカ19%、中南米8%となっている。

②年齢・性：年齢分布は表4の通りであった。平均年齢で見ると、全体では39.9歳、結核では40.9歳、非結核性抗酸菌症では37.1歳で非結核性抗酸菌症でやや若い。国籍では日本人は43.5歳、外国人では31.3歳であきらかに外国人で若い。日本人の結核症例は40-50歳代に多いが、結核症例は一般結核患者の平均より若く、一般エイズ患者集団よりは高齢に偏る。男女比は男が圧倒的に多く、日本人の場合結核94.6%、非結核性抗酸菌96.1%が男であるが、外国人ではやや女が多くなり、男の割合は71.4%、60.0%となる。

3. 臨床的要因

①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、肺のみに病変が限局しているものは結核では57例(38.5%)で、残りの家46例(31.1%)で全身播種性病変を合併していた。非結核性抗酸菌症でも35例(62.5%)が肺外病変を合併しておりそのほとんど(34例)が全身播種であった。

表2. 報告医療機関の所在地

	結核		NTM		総数	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合
北海道	5	3.4%	3	5.4%	8	3.9%
関東*	53	35.8%	14	25.0%	67	32.8%
東京	72	48.6%	31	55.4%	103	50.5%
中部	2	1.4%		0.0%	2	1.0%
近畿	12	8.1%	5	8.9%	17	8.3%
中国	1	0.7%	3	5.4%	4	2.0%
九州	3	2.0%		0.0%	3	1.5%
計	148	100.0%	56	100.0%	204	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	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合
日本	91	61.5%	50	89.3%	141	69.1%
アジア	38	25.7%	3	5.4%	41	20.1%
アフリカ	11	7.4%	1	1.8%	12	5.9%
中南米	5	3.4%	0	0.0%	5	2.5%
ヨーロッパ	2	1.4%	1	1.8%	3	1.5%
不明	1	0.7%	1	1.8%	2	1.0%
総数	148	100.0%	56	100.0%	204	100.0%

NTM 非結核性抗酸菌症

表4 抗酸菌症患者の性・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	0	11	14	0	14
	30-39歳	17	2	19	16	1	17	33	3	36
	40-49歳	32	0	32	16	1	17	48	1	49
	50-59歳	28	0	28	5	0	5	33	0	33
	60歳+	6	2	8	0	0	0	6	2	8
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	87	5	92	49	2	51	136	7	143
外国*	-19歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-29歳	16	9	25	0	1	1	16	10	26
	30-39歳	21	6	27	3	1	4	24	7	31
	40-49歳	2	1	3	0	0	0	2	1	3
	50-59歳	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	60歳+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	40	16	56	3	2	5	43	18	61
総数	127	21	148	52	4	56	179	25	204	

*国籍不明1人を含む
NTM 非結核性抗酸菌症

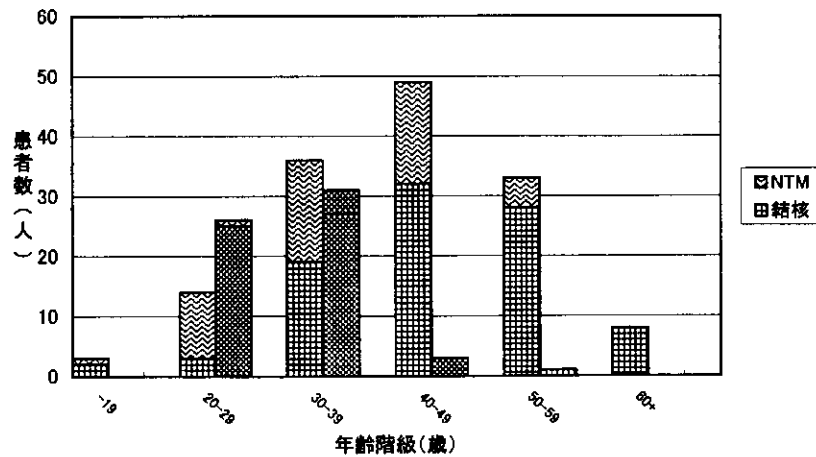


図2 国籍・病類別に見た年齢分布 (右棒：日本人 左棒：外国人)

表5 肺外病変合併の有無

	結核		NTM		総数	
肺外病変無し	57	38.5%	21	37.5%	78	38.2%
全身播種	46	31.1%	34	60.7%	80	39.2%
その他の肺外病変	45	30.4%	1	1.8%	46	22.5%
総数	148	100.0%	56	100.0%	204	100.0%

NTM 非結核性抗酸菌症

表6 菌所見、診断方法

塗抹陽性	103	69.6%
培養のみ陽性	30	20.3%
PCR陽性	4	2.7%
病理所見	4	2.7%
不明	7	4.7%
総数	148	100.0%
NTM		
MAC	39	69.6%
M.kansasii	14	25.0%
その他	3	5.4%
総数	56	100.0%
総数	204	-

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	
陽性	15	24.2%	1	7.1%	16	21.1%
陰性	47	75.8%	13	92.9%	60	78.9%
小計	62	100.0%	14	100.0%	76	100.0%
不明	86	-	42	-	128	-
総数	148	-	56	-	204	-

NTM 非結核性抗酸菌症

②診断方法：表6にみるように、結核患者のうち103例(69.6%)は塗抹陽性、30例(20.3%)は塗抹陰性培養陽性、4例(2.7%)は塗抹陰性PCR陽性で、4例(2.7%)は病理所見によって結核と診断されていた。

③非結核性抗酸菌症の原因菌種：表6にみるように、全体の39例(69.6%)はMACによるものであり、14例(25.0%)が*Mycobacterium kansasii*によるものであった。

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50例(33.8%)において結核が先(これに「同時」53

例を加えれば69.6%)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20.9%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(30/56=53.6%)、抗酸菌症診断が先行した者は5/56=8.9%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148名中62名で結果が知られており、15名(24.2%)が陽性、47名(75.8%)が陰性であった。非結核性抗酸菌症では結果が知られた14名中13名(92.9%)が陰性であった。

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>	その他	総数	
10未満	24	8	1	0	2	35	30	7	0	37	72
10-49	35	13	1	2	3	54	9	6	1	16	70
50-99	17	4	2	2	2	27	0	0	2	2	29
100-199	12	3	0	0	0	15	0	1	0	1	16
200-299	6	2	0	0	0	8	0	0	0	0	8
300以上	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0	9
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総計	103	30	4	4	7	148	39	14	3	56	204

NTM 非結核性抗酸菌症

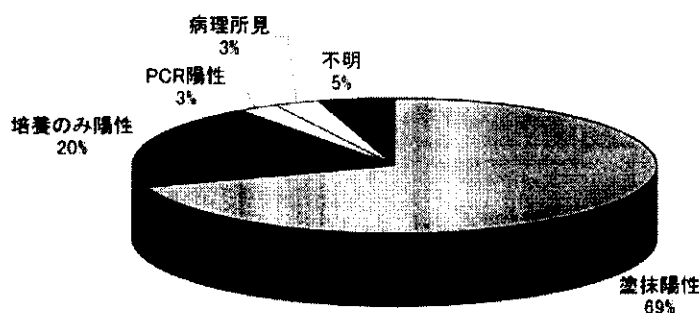


図3 結核の診断方法

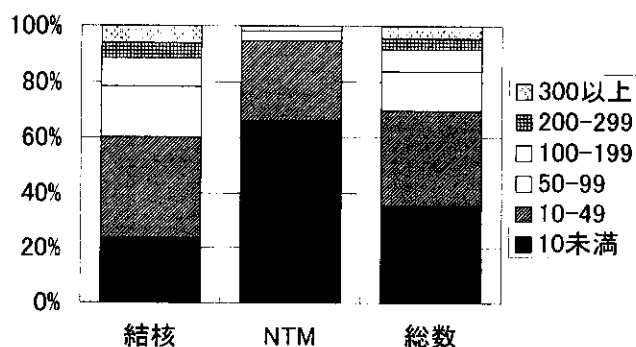


図4 血中CD4+細胞数の分布

⑥ CD4+ リンパ球数：発病時の血中 CD4+ 細胞数のレベルは結核148例中35例(23.6%)で10/mm³未満、54例(36.5%)で10-49、27例(18.2%)で50-99と、78.4%で100/mm³未満であった(表8)。非結核性抗酸菌症ではさらに細胞数の小さい方に偏っており、66.1%が10個未満、28.6%が10~49個であった。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、CD4+細胞数が100/mm³未満の者のうち塗抹陽性の割合は76/116(65.5%)であったが、CD4+細胞数が100/mm³以上の者では27/32(84.4%)と有意に高くなっていた($\chi^2=4.22$, P<0.05)。

⑦結核菌薬剤感受性所見：この所見については148例中80例で判明しており、21例(26.3%)で何らかの薬剤に耐性があった。また、148例中6例が再治療であったが、初回治療であることが知られた者に限定して薬剤感受性をみると、そのなかで薬剤感受性検査の成績が得られた52例中14例(25.5%)が何らかの薬剤に耐性であった。

⑧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113人であり、そのうち6人(5.3%)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148例中70例(47.3%)、同性間性交渉は26例(17.6%)、両性間性交渉が9例(6.1%)であり、以下血液製剤5例、薬物乱用4例、不明34例となっていた。非結核性抗酸菌症例では異性間性交渉35.7%、同性間性交渉33.9%、血液製剤輸血17.9%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、またとくに女性で有意に多いことが知られる。(女性の割合は日本人で11.6%、外国人で44.4%、 $\chi^2=9.71$, p<0.01)。

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185例中68例(36.8%)が死亡していた。結核では死亡率は38/130=29.2%、非結核性抗酸菌症では30/54=55.5%で明らかに後者で短期予後は不良である($\chi^2=11.3$, p<0.01)。

6. 時期別の推移

結核症例について1986年に発病した第1例から2001年までの発病時期を、1993年まで(24例)、1994-196年(56例)、1997年以降(68例)の3期にわけて、その期間内に発病した患者の主な特性を比較した。

国籍について日本人の割合は、各時期でそれぞれ70.8%、58.9%、61.2%とやや最近外国人が増える傾向がある。性では男の割合が83.3%、81.1%、82.3%とほとんど変わらない。年齢は平均年齢で見ると42.7歳、39.2歳、41.7歳で変わらない。菌所見は、塗抹陽性の割合を見ると71%、59%、75%と一定の変化傾向はない。肺外病変については、全身播種の割合が8.3%、26.8%、41.2%と有意に上昇中である(傾向の $\chi^2=9.48$, p<0.01)。さらに結核とHIV感染の診断の順序に就いてみると、結核が先に診断された者の割合は66.7%、50.0%、8.8%と推移しており(高度有意)、これを代償

表9 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	38		15		53		15	2	17		70	
	女	5		12		17		1	2	3		20	
	総数	43	46.7%	27	48.2%	70	47.3%	16	4	20	35.7%	90	44.1%
同性間性交渉	男	23	25.0%	3	5.4%	26	17.6%	18	1	19	33.9%	45	22.1%
両性間性交渉	男	9	9.8%	0	0.0%	9	6.1%	1	0	1	1.8%	10	4.9%
血液製剤輸血	男	2	2.2%	3	5.4%	5	3.4%	10	0	10	17.9%	15	7.4%
薬物	男	1	1.1%	3	5.4%	4	2.7%	0	0	0	0.0%	4	2.0%
不明	男	14		16		30		5	0	5		35	
	女	0		4		4		1	0	1		5	
	総数	14	15.2%	21	37.5%	34	23.0%	6	0	6	10.7%	40	19.6%
総数	男	87		40		127		49	3	52		179	
	女	5		16		21		2	2	4		25	
	総数	92	100.0%	56	100.0%	148	100.0%	51	5	56	100.0%	204	100.0%

NTM 非結核性抗酸菌症

するように「同時発見」が増加している。

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2000. 結核予防会, 2000
- 2) 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課：日本のエイズ患者・HIV感染者の状況（平成12年6月26日～8月27日）.

考 察

本研究は当該症例の「任意報告制度」であり、もとより全国の結核/HIV患者の発生を網羅的に捕捉し得るものではない。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、2000年8月現在の累積エイズ患者数は2,441人である（平成元年～11年の間に発病した凝固因子製剤による患者を除く）。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240人程度と推定できる。我々の観察症例数148はこの程度に過小評価である。ただし診断された患者についての患者特性に関しては、とくに偏っているということは考えにくい。

一方CD 4細胞の分布などから見て、ここに収集された症例の多くが重症例であり、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が見落とされており、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れていることが示唆される。

なお、本研究班の情報提供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と考えられる。

1. 結核/HIV患者の臨床像

HIV感染結核の病像は、HIV感染という強力な発病促進要因と発病後の生体反応の異常から、作

られる病態が非定型的なものになることは良く了解されるところである。本研究でも見られるように、肺に限局しない病巣の広がり、滲出性変化に比した増殖性変化の乏しさ、ツベルクリン・アレルギーの弱さなどが関わるとされる空洞形成の少なさなど、我々の症例でも確認されるところである。これに発見・診断の遅れが重なって一般的な病状の重篤さが加わることになっている。

なお、今回みいだされた最近の傾向として結核症例の中に全身播種の割合が高くなっていることがある。これへの説明として、日本にHIV感染が持ち込まれて時間が経過すると共に、個々の患者においても感染後時間を経過し、感染病態が進行してから結核を発病する者の割合が大きくなり、したがって肺外への突破＝全身播種という病型が多くなることが想像されるが、他の関連要因との関連なども加味して慎重かつ精密に検討すべき問題である。

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。またこれは時期別の観察でも全く変わっていない。HAART療法などHIV感染のより強力な治療法が普及すればまたちがった展開になると期待される。同様に結核に対する化学予防などが普及することでも改善が期待できよう。

3. 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌症例における原因菌の分布を見ると圧倒的なMAC有意、つづいて*M. kansasii*となっていて、この割合は一般の非結核性抗酸菌症の場合と全く同様である。エイズ患者においては非結核性抗酸菌症の院内感染の可能性も伝えられているが、日本では全般的に一般の場合と同様ということは興味深い。菌株の環境中の頻度（感染の起き易さ）や毒力の差が、それらによる病気の発生の差をどのように作り出すか、については今後の興味ある研究課題である。

4. 日本での今後の課題

HIV関連疾患のうち唯一他に感染する病気として結核は特別の位置を占める。日本では日本では結核は欧米の数倍～10倍以上の蔓延水準にあり、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。本研究からも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が繰り返し確認されている。

日本でのこの問題の研究への課題としては、昨年度まで指摘してきたことも一部含めて以下のような点を上げることができる。

①HIV感染者における結核発病予防の導入・普及：日本ではエイズ診療のなかで患者の10%が結核を経験することが知られている一方で、これの予防に対しては極めて熱意が弱いように見えるのはどういうことであろうか。ツベルクリン反応検査なども含めてHIV感染者における結核感染診断の精度を検討しつつ、化学予防のあり方などについて日本なりの方式を確立する必要がある。

②結核診療の中でのHIV感染者の発見：この目的のために様々な結核診療施設で独自のガイドラインのもとに積極的なHIV検査が行われているが、その効果を検討する必要がある。個々のリスク要因による検査の適用の他にそれらの組み合わせ(判別関数による重み付け方式)なども試みられるべきである。またその上にたつて、日本の結核患者におけるHIV感染のSentinel surveillanceの可能性も検討すべきである。

③患者発生に際しての患者および接触者への対応：これらが通常の結核患者、エイズ患者に対する対応を同じものでいいのか、特異的に付加する必要があるのか、など検討する必要がある。1990年代はじめに米国で見られたHIV感染者収容施設(病院を含め)での集団結核の多発を引き合いに出すまでもなく、感染症としての結核に対してこのような配慮は重要であり、関係者の見解の統一も必要であろう。

結 論

日本でのHIV感染の増加傾向と平行して、抗酸菌症とくに結核合併例は着実に増加しつつある。

感染後時間の経ったHIV感染者が増加していることが考えられ、結核発病のリスクは高くなっている可能性もある。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変化がなく、相変わらず重症のHIV感染病態で結核が発見されるパターンが続いている。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。同時にHIV感染者の結核発病防止、発病後の対応についてもガイドラインの策定を検討すべき時期に来ていると考えられる。

健康危険情報

HIV感染者の結核発病に関して、院内(施設内)感染のような事態が起きないように、患者の診断に際して、施設は一般の患者・環境に比してより積極的に保健所と連携して適切な措置を検討すべきである。

研究発表

1. 論文発表

- 森 亨：わが国における結核の蔓延。臨床と研究 77(4): 668-672, 2000
- 森 亨：結核流行の変遷と問題点。日本内科学会雑誌 89(5): 834-840, 2000
- 森 亨：日本の結核増加の原因を探る。内科 86(2): 412-414, 2000
- Mori T: Recent Trends in Tuberculosis, Japan. Emerging Infectious Diseases. 6(6): 566-568, 2000
- 中田 光・本多芳広・田中直彦ほか：AIDSに合併する結核。結核 75(9): 547-556, 2000
- Weiden M, Tanaka N, Nakata K et al: Differentiation of monocytes to macrophages switches the Mycobacterium tuberculosis effect on HIV-1 replication from stimulation to inhibition: modulation of interferon response and CCAAT/enhancer binding protein beta expression. J Immunol 165: 2028-2039, 2000

知的財産権の出願・登録状況

なし。



結核合併HIV感染症に対する HAART施行例の検討

永井 英明¹⁾、森 亨²⁾

¹⁾ 国立療養所東京病院 呼吸器科

²⁾ 結核予防会結核研究所

研究要旨

HAARTはHIV感染症の予後を飛躍的に改善し、積極的に行われている。しかし、日和見感染症を初発としてHIV感染症と診断された症例については、日和見感染症の治療を優先し、遅れてHAARTを開始するのがよいといわれている。当院にて結核発病後、結核の治療中にHAARTを開始された9症例において、HAARTの開始時期に影響を与えた因子、HAART開始後の副反応について検討し、HAARTの開始時期について考察した。結核の治療開始からHAART開始までの期間は平均4カ月であった。薬剤の副反応、合併症、全身状態不良などにより、早期にHAARTを開始できない状況があった。とくに、抗結核薬の副反応を高頻度に認めた。HAART開始後は、HAARTによる副反応を5例に認め、抗結核薬と抗HIV薬の併用は患者には大きな負担であると考えられた。HAARTの治療効果は、HAARTを継続できた6例では非常に良好であった。HAARTの治療開始時期が結核の治療開始4カ月後であったためか、paradoxical worseningは認められなかった。結核治療中のHAARTの開始時期は、結核の治療が落ち着いた3～4カ月以後が適当と思われた。

分担研究者：森 亨

研究協力者：永井英明

Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients with Tuberculosis

Hideaki Nagai ¹⁾ and Toru Mori ²⁾

¹⁾ Department of Pulmonary Diseases, National Tokyo Hospital and ²⁾ Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

はじめに

HAART (highly active antiretroviral therapy) は HIV 感染症の予後を飛躍的に改善した。死亡者数が減少しただけでなく、日和見感染症の罹患率も減少した。HAART の開始時期については、(1) HIV 感染症に関連した症状の存在あるいは (2) 無症状であれば CD4 陽性 T リンパ球数 $< 350/\mu\text{l}$ 、あるいは Viral load > 55000 copies/ml (PCR) という基準がある¹⁾。

しかし、AIDS の指標疾患である日和見感染症を初発とし HIV 感染症が判明した症例について、どの時点で治療を開始すべきかということについて明確な基準はない。一般的には日和見感染症の治療を優先し、2～4 週間あるいは数週間後より HAART を開始すべきといわれている。それは、最近報告されている paradoxical worsening²⁾ や、日和見感染症の治療薬と抗 HIV 薬との相互作用および副反応の増加、日和見感染症による全身状態不良などを考慮するとある程度期間をおいてから HAART を始めた方がよいと考えられるからである。しかしながら、次々と起こる日和見感染症を経験すると、できるだけ早く HAART を始めて免疫能を改善し日和見感染症の合併を防御するのが、感染者にとって最良の方法とも考えられる。そのため日和見感染症の治療を行いながら

HAART の開始時期に悩む症例を多々経験する。

そこで、当院にて結核発病後、結核の治療中に HAART を開始された症例において、HAART の開始時期に影響を与えた因子、HAART 開始後の副反応について検討し、HAART の開始時期について考察した。

対象および結果

結核合併 HIV 感染症例 31 例中、結核の治療中に HAART を開始した症例 9 例を対象とした。男性 8 例、女性 1 例であった。他にも結核の治療中に抗 HIV 薬を開始した症例があったが、逆転写酵素阻害薬 2 剤であり結核の治療終了後 HAART を施行されており、除外した。

結核の病型は粟粒結核 5 例、肺結核 3 例、縦隔リンパ節結核 1 例であった (表 1)。結核の診断・治療開始から HAART 開始までの期間は平均 4 カ月 (1～9 カ月) であった。この間に発生した合併症として最も多かったのは抗結核薬による副反応であった。5 例に認められ、特に RFP による皮疹、発熱が目立った。他にも ganciclovir によると思われる汎血球減少症が認められた。副反応の改善後に抗結核薬の減感作が行われており、このため数週間を要した症例が多かった。抗結核薬の減感作は施行された 4 例中 3 例で成功した。また、他の合

表 1 結核治療中に HAART を施行した症例 (結核の病型、HAART 開始時期、合併症)

症例	結核の病型	結核診断時から HAART 開始まで	結核診断後、HAART 開始前の合併症
A	肺結核	4カ月	肺癌、RFPによる発熱:減感作成功
B	粟粒結核	3カ月	肝障害、抗TB薬による発熱:減感作成功
C	粟粒結核	4カ月	全身状態不良(昇圧剤の使用)、CMV網膜炎、単純ヘルペス症、甲状腺機能低下症、汎血球減少症
D	肺結核	4カ月	梅毒、高血圧、腰椎症
E	粟粒結核	9カ月	脂肪肝、RFPによる皮疹:減感作失敗、PZAによる嘔気
F	肺結核	3カ月	RFPによる皮疹、肝障害:減感作成功
G	縦隔リンパ節結核	3カ月	RFPの皮疹、発熱、ST合剤による発熱
H	粟粒結核	5カ月	CMV腸炎、著明な汎血球減少症
I	粟粒結核	1カ月	肺アメーバ症を合併

併症としては肺癌、CMV網膜炎、CMV腸炎、肺アメーバ症などがあり、それらの疾患に対する治療薬も患者には負担であった。以上のように、薬剤の副反応、合併症、全身状態不良などにより、早期にHAARTを開始できない状況であった。

開始されたHAARTの組み合わせとしては、d4T、3TC、nelfinavir(NFV)の組み合わせが6例と最も多く、ついでd4T、3TC、efavirenz(EFV)が2例、AZT、3T、indinavir(IDV)が1例であった(表

2)。HAART開始時点での併用薬では、抗結核薬を全例内服しており、プロテアーゼ阻害薬(PI)を用いた5症例ではrifampicin(RFP)をrifabutinに変更してPIを開始した。ST合剤を内服している症例もあり、他にvitamin B6製剤、消化酵素、胃腸薬などもあり、投与薬数は10種類以上にも及んだ。

HAARTによる副反応と考えられるものとしては食欲不振、血球減少、下痢、両下肢のしびれ(d4TとINHの併用例)、EFVによると思われる全身の

表2 結核治療中にHAARTを施行した症例(併用薬、HAARTによる副作用)

症例	HAART開始時の併用薬	HAART	HAARTによる副反応
A	INH, rifabutin, EB, ST	AZT,3TC,IDV→ d4T,3TC,IDV	AZTによる食欲不振, 白血球減少
B	INH, rifabutin, EB	d4T,3TC,NFV	下痢, 両下肢のしびれ
C	INH, rifabutin, EB, ST, clarithromycin, T4-Na	d4T,3TC,NFV	食欲不振, 汎血球減少症のためHAART中断
D	INH, rifabutin, EB	d4T,3TC,NFV	なし
E	INH, EB, SM, LVFX, ST, FCZ	d4T,3TC,NFV	両下肢のしびれ
F	INH, rifabutin, EB, ST	d4T,3TC,NFV	なし
G	INH, EB, LVFX, pentamidine 吸入	d4T,3TC,NFV	なし
H	INH, RFP, EB, SM, pentamidine 吸入	d4T,3TC,EFV	9日目に発熱, 全身に皮疹出現し中止
I	INH, RFP, EB, ST, foscavir	d4T,3TC,EFV	なし

表3 結核治療中にHAARTを施行した症例(CD4、ウイルス量、予後)

症例	HAART開始直前のCD4(/ μ l)	HAART開始直前のHIV RNA(copies/ml)	直近のCD4(/ μ l)	直近のHIV RNA(copies/ml)	結核の予後	転帰
A	78	1.2×10^5	204	<400	治癒	死亡(肺癌)
B	70	5.9×10^4	508	<50	治癒	生存
C	13	3.2×10^5	26 HAART 中断	3.2×10^5 HAART 中断	治癒	死亡(クモ膜下出血)
D	291	2.4×10^3	419	<50	治癒	生存
E	106	2.7×10^5	410	<50	治癒	生存
F	72	4.7×10^5	290	1.4×10^2	治癒	生存
G	117	7.8×10^4	525	<50	治癒	生存
H	18	3.2×10^5	HAART 中止	HAART 中止	治療中	生存
I	11	1.7×10^4	検査中	検査中	治療中	生存