

目的

Penicillium marneffei はタイなど東南アジア諸国において、HIV感染症に合併する日和見真菌の主な原因菌であるが、本菌に対する宿主感染防御機構は不明な点が多い¹⁾。

我々はこれまでマウスモデルを用い本真菌に対する感染防御は主に細胞性免疫によって担われていることを明らかにしてきた²⁾。さらに *P. marneffei* 感染マウスモデルを用いて IL-12 投与の効果を解析した結果、生存期間の延長と感染局所での菌数の減少を認めた³⁾。

オステオポンチンは骨を形成する非コラーゲン性骨基質蛋白質として知られ、この他、尿路結石への関与や痛の転移にかかわるとされている。さらに、オステオポンチンが肉芽腫形成に関与していることが明らかにされ、細胞性免疫への関与が示唆されていた^{4,5)}。近年、ノックアウトマウスを用いた検討により Th1 反応のみならず IL-12 産生に必須であることが示され⁶⁾、大変注目を集めている。

以上のような背景から、本研究では真菌への感染防御におけるオステオポンチンの役割を明らかにする目的で、ヒト末梢血単核球を *P. marneffei* で刺激した際の IL-12 産生におけるオステオポンチンの役割について検討した。さらに、不明な点が多いオステオポンチン産生調節機構についてサイトカインの関与と産生細胞の特定に関しても解析を行った。

方法

1. *P. marneffei* の調整

臨床分離株 *P. marneffei*, H1140(ATCC201013) を PDA 培地にて培養し conidia を採取し brain heart infusion 液体培地にて 37℃、5%CO₂ 存在下に培養し yeast を得た。

2. 末梢血単核球 (PBMC) の調整

実験にはインフォームドコンセントの得られた健康人の血液を用いた。ヘパリン加採血をして得た血液から Ficoll-Paque (Pharmacia 社、スウェーデン) を用いて PBMC を分離した。

3. RT-PCR 法によるサイトカイン mRNA 発現の解析

5 × 10⁶/ml の PBMC に 2.5 × 10⁶/ml の *P. marneffei* を加え、経時的に細胞を回収し、ISOGEN (和光、大阪) で処理し RNA を抽出した。ついで RT 反応を行い得られた DNA を各サイトカインに対するプライマーを用い特異的に増幅した。それぞれの配列は IL-12p40 sense, 5'-CCACATTCCTACTTCTC-3', IL-12p40 antisense, 5'-GTCTATTCCGTTGTGTC-3', osteopontin sense, 5'-CCAAGTAAGTCCAACGAAAG-3', osteopontin antisense, 5'-GGTGATGTCTCGTCTGTGTA-3', GAPDH sense, 5'-ACCACCATGGAGAAGGCTGG-3', GAPDH antisense, 5'-CTCAGTGTAGCCCAGGATGC-3' を用いた。product size はそれぞれ 272bp, 347bp, 508bp で PCR の条件はそれぞれ IL-12p40 は 94℃, 1分、55℃, 1分、72℃, 2分、を 35 サイクル、osteopontin は

分担研究者：斎藤 厚

研究協力者：高口善信、川上和義、今 重之、上出利光

Role of osteopontin in the induction of cell-mediated immunity: its implication for immunotherapy against opportunistic fungal infection

Yoshinobu Koguchi ¹⁾, Kazuyoshi Kawakami ¹⁾, Shigeyuki Kon ²⁾, Toshimitsu Uede ³⁾ and Atsushi Saito ¹⁾

¹⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, ²⁾ Molecular Cell Biology Research Lab, Immuno-Biological laboratories CO., LTD, and ³⁾ Division of Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University

94℃, 2分に引き続き94℃, 30秒、55℃, 2分、72℃, 2分、を30サイクル、GAPDHは94℃, 30秒、55℃, 30秒、72℃, 2分、を26サイクルでおこなった。得られたPCR産物は2%アガロースゲルにて電気泳動を行い、エチジウムブロマイドにて染色をおこないそれぞれのサイトカイン特異的バンドの検出をおこなった。この際、NIH imageを用い、各種サイトカイン特異的バンドの数量化を行った。

4. 培養上清中サイトカイン濃度の測定

5×10^6 /mlのPBMCに 2.5×10^6 /mlの*P. marseffei*を加え、経時的に培養上清を回収し、IL-12p40(Bio Source社、米国)、オステオポンチン(免疫生物研究所、群馬)及びGM-CSF(Bio Source社、米国)濃度をELISAキットを用いて測定した。それぞれ検出感度は8.2pg/ml, 5ng/ml, 3.9pg/mlである。

5. 抗体およびサイトカイン

抗ヒトオステオポンチン抗体およびリコンビナントヒトオステオポンチンは免疫生物研究所より供与いただいた。抗GM-CSF抗体はEndogen社(米国)より購入した。

6. 細胞の除去および単離

CD14陽性細胞の除去およびCD14、CD3、CD56陽性細胞の単離はそれぞれに対するマグネティックビーズ(Miltenyi Biotec、ドイツ)結合抗体と反応の後MACSを用いて行った。CD3陽性細胞の除去はDynabeads結合マウス抗CD3抗体(DYNAL、ノルウェー)を用いて行った。CD14陽性細胞及びCD3陽性細胞を除去した後、フローサイトメトリーにてそれぞれ0.5%未満にまで除去できていることを確認した。また、CD14、CD3、CD56陽性細胞はそれぞれ97.8%、99.4%、93.0%であった。

結 果

1. オステオポンチンおよびIL-12 p40 mRNAの発現

PBMCを*P. marseffei*で刺激すると、経時的に両サイトカインmRNAの発現が高まった。NIH imageを用いてそれぞれのサイトカインの発現を数値化すると、オステオポンチンmRNAが6時間

後に、IL-12 p40 mRNAが24時間後に発現が最大になり、オステオポンチンmRNAの発現がIL-12 p40 mRNAに比べ先行していた。

2. オステオポンチンおよびIL-12 p40産生の経時的变化

次にサイトカインの産生を蛋白レベルで調べた。PBMCを*P. marseffei*で刺激すると、オステオポンチンの産生は刺激後12時間後から検出されたのに対し、IL-12p40は24時間の時点で初めて検出された。

3. IL-12産生におけるオステオポンチンの役割

これまでの知見およびオステオポンチンmRNAの発現および蛋白の産生がともにIL-12 p40のそれに先行していたことから、PBMCを*P. marseffei*で刺激する系において、オステオポンチンがIL-12産生誘導に関与している可能性が考えられた。この可能性を調べるために、上記の系において抗オステオポンチン抗体がIL-12 p40産生に与える影響を調べた。抗オステオポンチン抗体を投与するとIL-12 p40産生が半減した。一方、コントロールの抗体を投与した際にはIL-12産生に影響を与えなかった。この可能性をさらに確認するために、PBMCを*P. marseffei*で刺激する系にリコンビナントオステオポンチンを加えた。その結果、IL-12産生が著明に増加した。さらにリコンビナントオステオポンチン自体もPBMCからIL-12産生を誘導した。

4. オステオポンチン産生におけるGM-CSFの役割

これまでオステオポンチン産生を誘導するサイトカインとしてIL-1やTNF- α といったproinflammatory cytokineやGM-CSFなどが報告されている。しかしながら、PBMCからのオステオポンチン産生を誘導するサイトカインについては明らかにされていない。そこで、抗IL-1レセプター抗体、抗IL-6抗体、抗TNF- α 抗体そして抗GM-CSF抗体を用いて、これらのサイトカインのオステオポンチン産生への関与について調べた。抗IL-1レセプター抗体、抗IL-6抗体、抗TNF- α 抗体はいずれも*P. marseffei*刺激によるPBMCからのオ

ステオポンチン産生を抑制しなかった。一方、抗GM-CSF抗体はオステオポンチン産生を著明に抑制した。PBMCを*P. marneffei*で刺激する系においてGM-CSFの産生が認められ、さらにはこの系にリコンビナントGM-CSFを投与したところ、濃度依存性にオステオポンチン産生が増加した。またPBMCをGM-CSF単独で刺激した際にも大量のオステオポンチン産生が認められた。

5. 単球によるオステオポンチン産生

オステオポンチン産生細胞を明らかにするために、PBMCからCD3、CD14陽性細胞を除去した影響を調べた。この結果、CD14陽性細胞を除去した際にはオステオポンチン産生がほぼ完全に抑制されたのに対し、CD3陽性細胞の除去の影響はみられなかった。このことをさらに確認するために、CD3、CD14、CD56陽性細胞それぞれの単離を試みた。これらの細胞を*P. marneffei*で刺激するとCD14陽性細胞でのみオステオポンチン産生が認められた。

6. NK細胞によるGM-CSF産生

上記と同様に単離したCD3、CD14、CD56陽性細胞を*P. marneffei*で刺激したところCD56陽性細胞からのみGM-CSF産生が認められた。

考察と結論

東南アジアにおいて風土病として散発的に経験されていた*P. marneffei*感染症はAIDS患者の増加に伴い、1990年代前半より症例数が急激な勢いで増加した。最近では欧米だけでなくわが国においても輸入感染症例が報告されている⁷⁾。本疾患は早期の診断および治療がなされなかった場合には死亡率が高く、現存の抗真菌薬では無効の症例が25%ほど存在するなどの問題がある。今後AIDS患者に合併する日和見真菌感染症として臨床上重要な感染症になる可能性が十分考えられる。

こうした背景から、我々は早くから*P. marneffei*感染症に対する免疫療法の開発を念頭において、その感染防御機構の解析を行ってきた。その中でヌードマウスにおいては、本真菌に対する感染防御能が著明に低下することを示し、本真菌に対す

る感染防御は主に細胞性免疫によって担われることを明らかにしてきた。さらに、このモデルにIL-12を投与することで真菌数の減少と生存期間の延長を確認した。

オステオポンチンは、ファイブロネクチンを欠失した形質転換細胞の培養上清中から発見された分子量約6万前後のリン酸化糖蛋白として発見された。その後、非コラーゲン性骨基質蛋白として解析がすすめられた。また、癌遺伝子で形質転換した細胞にも発現が誘導され、高転移能を有する癌細胞ほど発現が高いことから、悪性腫瘍の形質転換、転移との関連が示唆され、事実癌患者の血液や癌組織でも発現上昇が認められ、予後判定因子として注目されている。一方、T細胞が刺激されると速やかに発現する遺伝子early T-lymphocyte activation -1 gene (Eta-1)として発見されサイトカインとしての性質を有し、マクロファージに対する遊走活性を有することがわかっている。近年、結核やサルコイドーシスといった肉芽腫性疾患の肉芽腫に発現していることや抗酸菌に対する感染防御に働くことが明らかになってきたがその詳細は明らかではなかった。こうした中、最近、オステオポンチン遺伝子欠損マウスを用いた解析により、オステオポンチンがTh1反応を誘導するサイトカインであるIL-12産生に必須であることが示され、大きな注目を浴びている⁸⁻¹⁰⁾。

本研究はこうした背景から、まだ詳細が明らかでない、ヒトにおけるIL-12の産生誘導におけるオステオポンチンの役割を調べ、AIDSに合併する難治性日和見真菌症の治療への応用の可能性を探る目的で行われた。今年度は、*P. marneffei*刺激によりPBMCからIL-12およびオステオポンチンが産生されることを明らかにし、その際、オステオポンチンがIL-12産生を増強していることが明らかにした。また、リコンビナントオステオポンチンもIL-12産生を誘導した。今回の実験結果からヒトにおいてもオステオポンチンがIL-12産生を誘導することが明らかとなった。これまでIL-1、TNF- α やGM-CSFがオステオポンチン産生誘導に関与していると報告されているが^{9,10)}、ヒトPBMCに関する報告はなされていない。今回我々は、*P. marneffei*刺激によるPBMCからのオステオポンチン産生にGM-CSFが関与していることを明らか

にした。GM-CSF単独の刺激で1μg/mlにも及ぶ大量のオステオポンチンが産生されており、GM-CSFによって誘導される種々の機能にオステオポンチンがどのように関与しているかが大変興味深い。さらには、これまでの報告ではオステオポンチンの産生細胞は主にT細胞とされているが⁹⁾、今回我々はCD14陽性細胞がオステオポンチンを、NK細胞がGM-CSFを産生することを明らかにした。IL-12p40産生細胞がCD14陽性細胞であることから、オステオポンチンはautocrineあるいはparacrineの機序をもってIL-12p40産生を増強していることが考えられ、大変興味深い。さらには、GM-CSFがオステオポンチン産生を増強する機序も存在し、巧妙にIL-12p40産生が制御されていることが明らかとなった(図1)。

今後は、健常人とHIV感染者の間でのPBMCによる抗真菌活性の違いとオステオポンチンやIL-12産生能との関係について調べる予定である。また、オステオポンチンがPBMCによる抗真菌活性やGM-CSFによって活性化され誘導される抗真菌活性にどのように関与しているかを解析していきたい。さらには、真菌に対する感染防御におけるオステオポンチンの役割をより詳細に検討するために遺伝子欠損マウスを用いた解析を行う予定である。

参考文献

- 1) Duong TA.: Infection due to *Penicillium marneffeii*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases., Clin Infect Dis. 23:125-130,1996
- 2) Kudeken, N., Kawakami, K., Kusano, N., et al.: Cell-mediated immunity in host resistance against infection by *Penicillium marneffeii*, J Med Vet Mycol. 34, 371-378, 1996
- 3) 久手堅憲史他: マウス*Penicillium marneffeii*. 肺感染に対するインターロイキン12の治療効果, 感染症誌 70: 842-843, 1996
- 4) Nau, GJ., Guilfoile, P., Chupp, GL., et al.: A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis., Proc. Natl Acad. Sci. USA. 94:6414-6419, 1997
- 5) O'regan, AW., Chupp, GL., Lowry, JA., et al.: Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro., J Immunol. 162:1024-1031, 1999
- 6) Ashkar, S., Weber, GF., Panoutsakopoulou, V., et al.: Eta-1(osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity., Science. 287:860-864, 2000
- 7) Mohri, S., Yoshikawa, K., Sagara, H., et al.: A case of infection in an AIDS patient - the first case in Japan., Jpn. J. Med. Mycol. 41:23-26, 2000
- 8) 上出利光他: 肉芽腫形成とオステオポンチン, 臨床免疫 34: 91-96, 2000
- 9) O'regan, AW., Nau, GJ., Gerard, L., et al.: Osteopontin (Eta-1) in cell-mediated immunity: teaching an old dog new tricks., Immunol. Today. 21:475-478

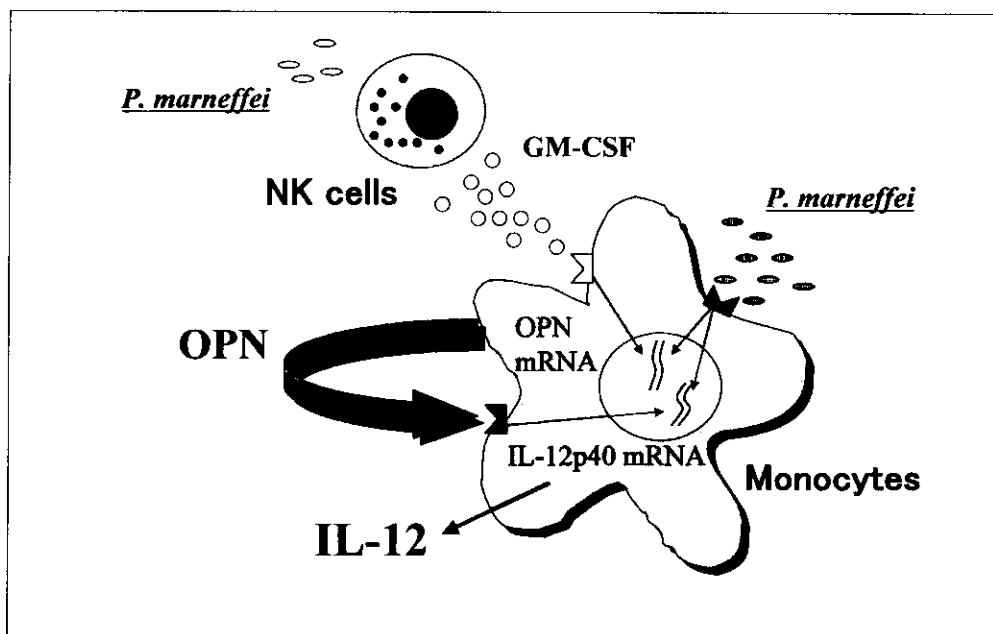


図1 *P. marneffeii*刺激によるIL-12産生におけるOPNの役割とGM-CSFの関与

- 10) LIN, YH., Huang, CJ., Chao, JR., et al.: Coupling of osteopontin and its cell surface receptor CD44 to the cell survival response elicited by interleukin-3 or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor., *Mol. Cell. Biol.* 20:2734-2742



HIV感染肝硬変・肝癌症例への 肝移植にむけて

新谷 良澄¹⁾、小池 和彦¹⁾、木村 哲¹⁾、立川 夏夫²⁾、安岡 彰²⁾、
岡 慎一²⁾

¹⁾ 東京大学医学部付属病院感染症内科

²⁾ 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

HIV陽性者において、HAART治療によってHIV自体による予後が改善された結果、併存するHCV感染による肝硬変・肝不全・肝癌が患者の予後に大きな影響を及ぼすようになっている。HIV陽性HCV感染者ではHIV陰性者に比べHCV関連疾患の進行が早い。すでに進行したHCV関連疾患の治療には肝移植しかないのが現状である。本研究はHIV疾患の特殊性を考え、安全な肝移植の方法を確立することを目的として後天性免疫不全・肝移植研究会を組織し、安全な肝移植の方法の確立に向けて検討を行い、一例の生体肝移植を予定するに至った。

分担研究員：小池和彦、木村 哲、安岡 彰

研究協力者：新谷良澄、立川夏夫、岡 慎一

Towards the living related liver transplantation for the cirrhotics co-infected with HIV

Yoshizumi Shintani¹⁾, Kazuhiko Koike¹⁾, Satoshi Kimura¹⁾, Natsuo Tachikawa²⁾, Akira Yasukawa²⁾ and Shinichi Oka²⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tokyo and ²⁾ AIDS Clinical Center, International Clinical Center of Japan

目 的

HIV陽性者において、併存するHCV感染による肝硬変・肝不全・肝癌が患者の予後に大きな影響を及ぼすようになっている。すでに進行したHCV関連疾患の治療には肝移植しかないのが現状である。本研究はHIV疾患の特殊性を考え、安全な肝移植の方法を確立することを目的とする。

方 法

東京大学医学部付属病院 感染症内科・感染制御部・消化器内科・移植外科および国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターの2施設5部門をもって、後天性免疫不全・肝移植研究会を組織し、安全な肝移植の方法を研究・確立する。
倫理面への配慮

実際に患者さんに肝移植を行う際には十分なインフォームドコンセントを得るとともに、適応について識者を含めた倫理検討委員会で承認を得ることを前提とする。

結 果

以下の講演を行い、HIV,HCV重複感染および併存する事の多い血友病での移植について検討を加え安全な移植技術への理解を深めた。

第1回(平成12年7月6日)

演者：国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

塚田訓久先生・立川夏夫先生

内容：①HIV(+)、血友病での肝移植に関するレビュー

②症例検討(移植待機中にHCC破裂により死亡した例)

第2回(平成12年9月28日)

演者：東京大学医学部付属病院移植外科

菅原 寧彦 先生

内容：①HIV(+)
C型肝炎例への肝移植に関する最新の学会報告

②東大における肝移植の現況

第3回(平成12年12月19日)

演者：松波総合病院

松波 英寿 先生

内容：血友病Aに合併したC型肝炎に対する生体部分肝移植

一確定保因者はドナーとして適当か

第4回(平成13年2月20日予定)

演者：東京医科大学臨床病理学

福武 勝幸 先生

内容：血友病患者の手術に関する内容を予定

2月3日現在、移植適応委員会の審査が終了し、肝移植を予定している患者が1名存在している。

考 察

HIV陽性HCV感染患者の肝移植はHIV陰性例に比べ、免疫能低下を認めることが多く、免疫抑制剤の至適使用量は未だ不明であるが、HIV陰性者に比べ免疫抑制剤の使用量を減量できる可能性がある。またHIV陽性HCV患者に多く見られる血友病の合併は周術期管理に特別の注意が必要であるが、肝移植により同時に血友病の治療もなされることが特徴である。

結 論

HIV陽性HCV感染患者への肝移植はHIV陰性者に比べ多くのコンPLICATIONが予想されるものの、十分に有用な治療方法であることが示された。



HIV合併慢性C型肝炎に対する Interferon + Ribavirin 治療

菊池 嘉¹⁾、塚田 訓久¹⁾、照屋 勝治¹⁾、源河いくみ¹⁾、立川 夏夫¹⁾、
岡 慎一¹⁾、安岡 彰¹⁾、木村 哲²⁾

1) 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

2) 東京大学医学部付属病院感染症内科

研究要旨

平成8年以降プロテアーゼ阻害剤、非核酸型逆転写酵素阻害剤の相次ぐ導入によりHIV感染症の治療は多剤併用療法(HAART)が主流となった。このため日和見感染症の発症率が低下し、また日和見感染症自体の治療法も確立されたため、総じてHIV感染者の予後が大きく改善された。その一方でHAARTが実施できない場合の予後は基本的にはHAART導入以前のものと同じく変わっておらず、病期の進行は免れない。またHIVに慢性C型肝炎を合併した血友病患者の場合、むしろHCVにより生命を脅かされる危険性が高まりつつあるといえる。欧米においては、インターフェロン(IFN)単剤治療から、リバビリンとの併用療法が主流となり、併用投与群における効果が次々に報告されている。IFN単独投与で効果が不十分であった症例や、肝炎治療の既往がない症例に対しても、IFN/Ribavirinを使用し、その効果と安全性について検討する。本年度は本研究初年度として、導入し効果については、順次報告を重ねていく。

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一、木村 哲

研究協力者：菊池 嘉、立川夏夫

Combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV infected patients.

Yoshimi Kikuchi¹⁾, Kunihiisa Tsukada, Katsuji Teruya, Ikumi Genka, Natsuo Tachikawa¹⁾, Akira Yasuoka¹⁾, Shinichi Oka¹⁾ and Satoshi Kimura²⁾

¹⁾ AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan and ²⁾ Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tokyo

目 的

HIVとHCVはいずれも血液や体液を介して感染するため重複感染が起こりうる。HIV感染経路別のHCV感染の重複感染率は男性間性交渉で4～8%であるのに対し、静脈注射乱用者では52～90%血液製剤使用者では60～80%となっている。

本邦では、非加熱製剤を使用した血友病患者のうち9割がHCVに感染し、4割がHIVにも感染しているという。現在、当センターに受診した血友病患者の97.7%がHCV抗体陽性である。

重複感染により慢性C型肝炎の進行が早くなり、感染後数年で肝硬変または肝癌の発症症例も報告されている。非重複感染例と比較してHCVウイルス量が多く、抗HIV療法による肝障害の助長C型肝炎関連疾患での死亡も増えつつある

当センターでは、インターフェロンα製剤を購入しすでに血友病患者に皮下注射の指導を行い実施してきた。継続できる患者では継続投与中は良好な経過が得られるが、継続投与できない場合は、一時HCVが検出限界以下になっても、早期にHCVが検出されるようになり有効性を保持できない。

欧米ではインターフェロンとリバビリンの併用療法がHIV非合併例でより効果的である報告がされつつあるが、HIV合併例に関してはまだ多くない。数例の報告例ではIFN単独例に比し、IFN単独による無効例を含めても良好な結果が得られている。

本年度より、IFNとリバビリンの導入に着手し、海外の臨床報告にならい、重複感染例におけるIFN-α2bとribavirinとの併用療法の有効性と安全性をHIV、HCV重複感染例で検証する。

海外の2報の文献報告によると、IFN-α2b 300万単位 週3回投与とribavirin 1000mg 連日投与で、20例中10例と21例中9例でHCV-RNAが陰性化しており、IFN単剤による効果を遙かに凌いでいる。

方 法

1. 実施条件

本研究の実施にあたっては、被験者(もしくは

被験者の保護者)に対し、研究目的・研究の背景・研究の方法・人権の保護に関する事項などを文書で説明し、被験者の署名による同意を得る。本研究の実施に要する経費は、原則として国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターの研究費をあてる。

2. 被験者の同意

本研究の実施にあたり、担当医師は被験者に対して下記事項に関して、文書および口頭で十分に説明する。被験者は、十分に時間をかけて実施事項に関して理解した後、自由意思により同意書に署名し担当医師に提出する。担当医師は、被験者が未成年者の場合は保護者もしくは法定保証人にも説明し、保護者もしくは法定保証人からも署名された同意書を得ることとする。

同意書(被験者への説明文)に記されるべきこと

- ① 研究の目的
- ② 研究の背景
- ③ 研究の方法
- ④ 予想される結果
- ⑤ 予想される副作用とそれに対する処置
- ⑥ 同意しない場合にも、その後の診療にあたりいかなる不利益も受けないこと
- ⑦ 同意した後も、被験者もしくは保護者の自由意思でいつでも同意を撤回できること
- ⑧ 被験者の人権保護に関する事項

3. 被験対象者

以下の選択基準のすべてを満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を、当研究の被験対象とする。

選択基準

当科通院中のHIV/HCV重複感染者のうち当研究への参加を希望する者(過去のインターフェロン治療歴の有無は問わない)

除外基準

- ① 年齢15歳未満の者
- ② 本人あるいは配偶者が妊娠中・授乳中の者
- ③ 本人あるいは配偶者が本研究期間中の妊娠を希望している者
- ④ インターフェロン製剤およびウシ由来物質に対する過敏症の既往を有する者

- ⑤ 小柴胡湯を投与されている者
- ⑥ 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変を有する者
- ⑦ 非代償性肝硬変を呈している者
- ⑧ 肝臓癌を有する者
- ⑨ アルコール多飲者
- ⑩ AZTを内服中で同剤を他剤に変更することが不可能な者
- ⑪ 高度の貧血(開始前のHemoglobinが8.5mg/dl未満)を呈する者
ただしAZT内服中の者に関しては同剤を他剤に変更しても改善しない者
- ⑫ 高度の白血球減少(開始前の白血球数が1500/ μ l未満)を呈する者
ただしAZT内服中の者に関しては同剤を他剤に変更しても改善しない者
- ⑬ 高度の血小板減少(開始前の血小板数が25,000/ μ l未満)を呈する者 ただしHIV関連血小板減少症と診断されている者は除く
- ⑭ 溶血性貧血を有する者
- ⑮ 明らかな自己免疫疾患を有するもの
- ⑯ 顕性の甲状腺機能障害を有する者
- ⑰ 活動性の日和見感染症を有する者
- ⑱ 活動性の網膜出血を有する者
- ⑲ 虚血性心疾患(既往を含む)を有する者
- ⑳ 不安定な不整脈を有する者
- 21 高度の腎機能障害(Ccr 30ml/min 未満)を有する者
- 22 精神疾患(既往も含む)を有する者

4. 被験者の登録

担当医師は本研究の開始前に、被験者のプライバシーを考慮した症例登録票を作成し、被験者の登録を行う。

5. 目標症例数及び予定研究期間

目標症例数 30例
 予定研究期間 目標症例数に達するまで

6. 研究実施方法

1. 研究開始時点でのHCV-RNA定量測定を含む一般状態の評価

投与開始前に全身状態の評価としての診察およ

び血液検査(血算・血液生化学・凝固能・HIV-RNA定量・CD4陽性細胞数測定)、心電図検査、胸部X線検査を行う。眼底出血除外のため眼科医師による眼底検査を行う。ST変化・異常Q波・不整脈等の心電図異常があれば循環器科医師による評価を行う。妊娠可能な女性では妊娠検査を行う。

C型肝炎の評価および肝細胞癌除外のため腹部超音波検査を行う。必要ならば肝臓造影CT検査を追加する。原則として肝生検を行うこととするが、血友病症例については出血の危険性を考慮し症例ごとに判断する。

除外基準の検索のため抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体・抗平滑筋抗体・甲状腺機能(TSH/free T3/free T4)を検査する。

血小板数が持続的に100,000/ μ l未満である例では、HIV関連血小板減少症の診断のため抗血小板抗体(PA-IgG)を検査する。この場合原則として骨髓穿刺を行うこととするが、血友病症例については出血の危険性を考慮し症例ごとに判断する。

2. interferon- α および ribavirin の投与量および投与期間

interferon- α (イントロンA)は300万単位の皮下注射を週3回行う。ribavirinは体重75kg以上の者で1200mg、75kg未満の者で1000mgを2回に分け連日内服する。ただしHemoglobin 10g/dl未満の場合・G-CSF併用下で白血球数1500/ μ l未満の場合・血小板数50,000/ μ l未満で抗血小板抗体陰性の場合にはribavirin 600mg連日内服+interferon α 150万単位週3回に減量する。血小板数50,000/ μ l未満でも抗血小板抗体が陽性の例ではinterferon α の減量は行わず、ribavirinのみ600mg連日に減量する。この場合、interferon α 投与開始後に血小板数の50,000/ μ l以上への増加が確認されれば、ribavirinは標準量の投与とする。

HCV genotypeがbの者は12ヶ月、それ以外の者は6ヶ月間の投与を基本とするが、過去にinterferon単剤による治療失敗の既往がある者では12ヶ月の投与を行う。投与開始後6ヶ月の時点で臨床的あるいは検査所見上効果が認められない例では併用投与を中止する。それ以外の例では予定投与期間終了時点で以後の継続を個々に検討する。

3. interferon- α および ribavirin の効果判定

投与開始直前に HCV-RNA 定量検査、HCV genotype 検査を行う。投与開始後2週間、投与開始後4週間、以後投与終了まで1~2ヶ月に1回の割合で HCV-RNA 定性検査を行う。定性陽性の場合には定量検査を適宜追加する。

肝炎の活動性の評価として AST・ALT を定期的に検査する。投与開始前と開始後6ヶ月の時点で上腹部超音波検査を行う。

肝線維化の程度の評価として投与開始直前に血清ヒアルロン酸・血清、型コラーゲン定量検査を行う。開始後は適宜必要と思われる時点で追加する。

4. interferon- α および ribavirin の副作用の評価

投与開始当初は発熱および溶血性貧血の副作用が高率に認められるため、体温測定を頻繁に行う。投与開始後貧血の進行がおさまるまでの期間は少なくとも週1回の血液検査(血算・血液生化学)を行う。投与開始は可能ならば短期間(約1ヶ月以内)の入院のうへ行うことが望ましい。状態が落ち着けば検査の間隔は適宜延長するが、少なくとも月1回の血液検査は行うこととする。異常所見があれば適切な検査を追加する。

投与期間中は自己免疫性疾患その他の疾患を発症する可能性があり、外来受診時に詳細な問診および診察を行う。症状・異常所見があれば適切な検査を追加する。

自殺企図その他の精神症状が現れる場合があり、慎重に経過観察する。

5. 副作用出現時の対応

interferon 投与に伴う発熱・全身倦怠感等の症状が見られた際には、被験者の希望があれば対症療法(解熱剤投与等)を行う。自覚症状は通常徐々に改善するため慎重に経過観察するが、改善がみられない場合には投与を一時的あるいは永久に中止する。

投与に伴う貧血・白血球減少・血小板減少がみられた場合には慎重に経過観察し、適宜投与量の減量を行う。進行が急速である場合には一時的に投与を中止する。貧血や白血球減少が高度(Hemoglobin 8.5g/dl 未満・白血球数 1500/ μ l 未満)であれば適宜抗HIV剤の変更およびエリスロポエチン製剤やG-CSF製剤の投与を行い、改善がなけ

れば interferon + ribavirin の投与を中止する。

不眠・いらいら等の軽度の精神症状が出現した場合には、対症療法を行うとともに interferon 投与の一時中断あるいは一時的な減量を考慮する。自殺企図・譫妄など高度の精神症状が出現した場合には速やかに投与を中止し、以後の再投与は行わない。

6. 併用薬剤

- (1) 投与中の抗 HIV 剤は継続投与して差し支えなく、またウイルス量・CD4陽性リンパ球細胞数の変化などにに基づき投与薬剤の変更も可能とする。
- (2) 好中球減少が高度となった場合は G-CSF 製剤の投与を可能とする。
- (3) 貧血が高度となった場合はエリスロポエチン製剤の投与を可能とする。
- (4) カリニ肺炎その他の日和見感染症に対する予防投与も継続可能とする。
- (5) その他の薬剤に関しては個別に検討する。

7. データの収集および解析

各症例のデータはすみやかに収集し、統計学的手法を用いてデータの解析を行う。

8. 研究の継続中止の決定

- (1) 本研究の継続が被験者にとって明白な不利益を与えると考えられる場合は、担当医は本研究を中止し、その旨を被験者に口頭または文書で詳細に説明するとともに、研究代表者に連絡する。
- (2) 被験者が本研究継続中に本研究への参加を撤回する意思表示をした際は、担当医は速やかに本研究を中止する。

7. 予想される結果

2000年に発表されたフランスでの2つの臨床試験によれば、HIVとHCVの重複感染者で、過去にHCVに対する治療歴のない20人のうち10人(50%)に有効であり、もう一方ではIFN単剤では効果不十分または再発した21人中6人(28.6%)に有効であった。この2つの臨床試験に準拠して行う今回の治療でも同等の効果が期待できると考えられる。

8. 記録の保管

本研究に登録した症例の診療録、検査データ、症例記録・調査票、症例登録票、研究説明同意書、その他本研究にかかわる記録は、すべて適切に保管される。

9. 研究結果の発表

本研究で得られたデータは、本研究に参与した医療・研究スタッフ全員の共有とし、その同意のもとに对外発表する。ただし、被験者の文書による同意がなければ個人を特定できる形での对外発表は行わない。

結果

投与期間が短く、現在まで8週間以上投与できている患者が7名(有効3例、無効4例)、投与期間が6週間未満4例、副作用で中止1例の合計12例である。

表1 8週間以上投与している患者での治療効果

	有効群(n=3)	無効群(n=4)
平均年齢	30.7 (21-36)	35.8 (26 - 51)
平均投与期間	119 (78-154)	116(56-175)
subtype	1a,2a,unknown	1a,1a,2b,1b&2b
CD4	330 (162-480)	371 (248-507)
VL	3.33(1.69-4.95)	2.05 (1.69-2.30)
HAART(d4T/3TC)	+NFV	+EFV/NFV/ABC
PH of IFN Tx	0	2
HCV VL	88, 600, 850>	630,720,850> IFN α 6MIU陰性

8週間以上投与している7名の患者の途中成績を表1に示した。最終受診日でのHCV-RNAが定性で感度以下の症例を有効群、検出される症例を無効群と暫定的に分けた。両群とも平均投与は16週であり、有効群は3例、無効群は4例であった。治療後のHCV-RNAの推移を図1に示した。参加症例数も投与期間も短期間であるので結論的なことは言えないが、治療開始後2週間以内にウイルス量が2桁減少する症例では効果が持続する傾向にある。

副作用に関しては、インフルエンザ様症状はほぼ必発であるが、長期にわたり訴え続ける症例はなく、全員が順応できていた。

貧血に関しては、全12例中7例で開始前値に対してヘモグロビンで10%以上の低下を認め、うち4例は30%以上の低下を認めた(図2)。1例は投与開始後9日間で、ヘモグロビンの前値が13.9 mg から 8.3 mg に減少し、T.Bilも同時期に前値 1.2 mg/dl から 3.3 mg/dl に急上昇したため投与継続を断念した。その後の症例の経験から、この溶血性貧血は、リバビリンによるものと考えられ、投与開始2週間にかけて顕著に見られ、その後は無処置でも徐々に回復してくることが経験された。

IFN/リバビリン投与開始後にみられた溶血性貧血を、エリスロポエチン製剤を投与することによって克服した症例を例示する(図3)。この症例はAZT/3TC/NFVを投与されていたが、ヘモグロビンが10 mg/dl 台であったため、AZTによる貧血の可能性を考えてd4Tに変更し約2週間後にヘモ

HCV-RNA (KIU)

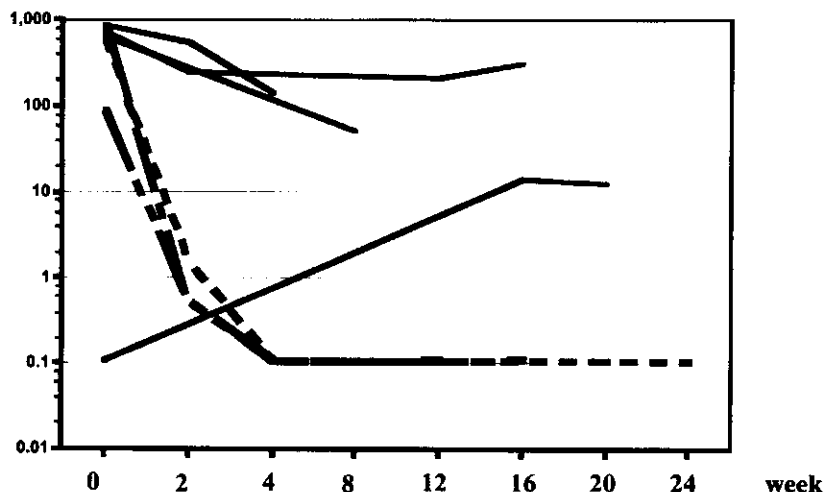


図1 IFN-α 2b + ribavirin 治療における HCV-RNA の推移

グロブリンが12.9 mg/dl まで上昇したところから、IFNとリバビリンを開始した。開始後4日目頃より溶血性貧血の傾向がみられはじめ7日目にはヘモグロビンが9.6まで減少したため、エリスロポエチン製剤を投与し、その後も遷延したため更に3回投与した。4週後以降はエリスロポエチン製剤の追加投与なく開始時と同程度のヘモグロビンを維持している。

インターフェロン単独で、インターフェロン600万単位週3回投与で、HCV-RNAが定性で検出感度前後を繰り返していた1症例に、IFN α -2b/リバビリンを開始したところ、HCV-RNAが定量でも検出されるようになってしまった症例を1例経験しており(表1)、今後の投与量に関してはIFN α -2bの投与量に関しても、600万単位週3回投与が、適量となりうる症例も存在することが示唆

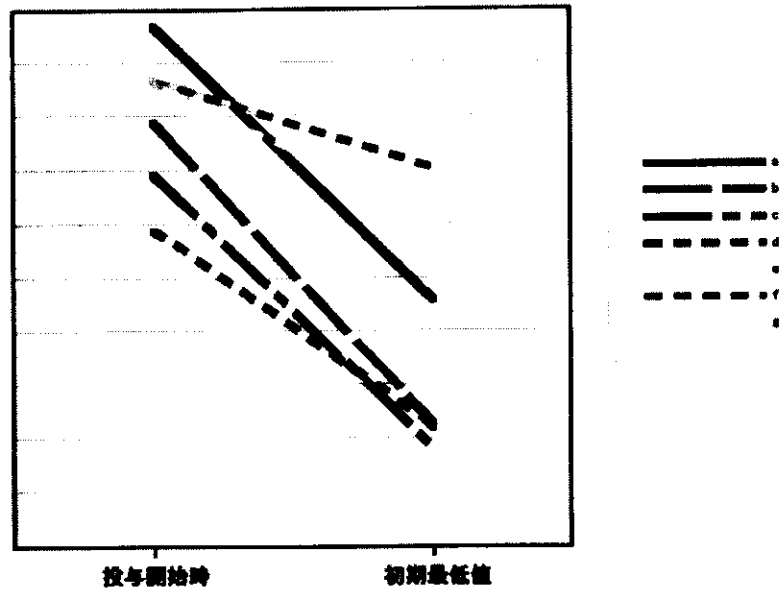


図2 投与開始所期週後までの貧血

AZT 3TC NFV		d4T / 3TC / NFV														
		1000	Ribavirin 600 mg/day													
		Interferon - α 2b 3MIU 3x / week														
		↓ ↓ ↓ ↓ ↓												↓ :Epo		
		↓ ↓ ↓ ↓ ↓												↓ :G-CSF		
day	-17	-9	1	4	5	6	7	9	11	13	18	20	21	25	33	
WBC	2700	2500	2400	2800	2600	2700	2400	1900	2090	2500	1700	1300	8300	2510	2000	
Hb	10.8	11.8	12.9	12.6	11.7	10.1	9.6	8.1	7.8	7.9	8.7	8.8	9.4	11.2	12.2	
Plt	15.5	19.1	17.6	16.6	12.3	9.3	10.3	10.9	12.4	14.5	14.3	16.3	15.4	17.6	16.9	
T.Bil	0.5	0.5	0.5	1.5	2.1	1.9	1.7	1.4	1.2	0.8	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	
GOT	39	36	36	22	35	38	40	41	35	23	56	72	63	73	41	
GPT	93	84	93	50	50	40	34	38	40	33	89	134	140	176	90	
γ -GPT	79	84	74	74	75	69	69	66	67	68	68	82		98	102	
		Day 1											Day 20	Day 33		
		HCV 88											HCV (-)	HCV (-)		

図3 21 y. o. Male Hemophilia A genotype 1a

され、今後IFNの投与量に関しては検討課題の一つであると考えられた。

考 案

症例数が少なくかつ目標投与期間にも満たない段階ではあるが、HCV-RNA量が高い症例であっても効果がみられており、HIV/HCV重複感染症例において、IFN/リバビリン併用療法は一度は試みてみるべき治療法であると推測される。

結 論

HIV/HCV重複感染では、肝代謝の薬剤治療の妨げともなりやすく、HCV肝炎に関連した原因での死亡症例も経験されつつある。HIV感染者における、HCVの排除もしくは抑制は、治療の選択の幅を広げ、予後の改善に貢献する期待が大きい。今後はIFN/リバビリンのそれぞれの至適投与量を検討しつつ、安全でより効果的な投与方法の検討が必要である。

健康危険情報

IFN/リバビリン併用療法では、従来から指摘されているIFNに起因するとされる副作用・有害事象のほかに、リバビリンによると考えられる溶血性貧血の頻度が高く、特に血友病患者など出血性の素因のある患者に投与する際には十分な経過観察が必要であり、特に投与開始直後は頻回な診察・検査が必要である。

参考文献

- 1) Caroline A et al. Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals: clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1001-1007
- 2) Davis GL. Current Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118:S104-S114
- 3) Soriano V et al. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:539-546
- 4) Poles MA et al. Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Clinical Management Issues. *Clin Infect Dis* 2000;31: 154-161
- 5) Peters M et al. Co-Infection with Hepatitis C and

HIV. *Medscape HIV/AIDS* 2000

- 6) Landau A. et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon- α 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14:839-844
- 7) Zylberberg H et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47:694-697



HIV/AIDS患者に認められた 亜急性麻疹脳炎の1例

立川 夏夫、中島由紀子、照屋 勝治、源河いくみ、菊池 嘉、安岡 彰、
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

麻疹は免疫不全患者において、重篤な合併症を生じる注意すべき疾患である。今回我々は院内感染として麻疹に罹患したHIV/AIDS症例を経験し、その患者が非典型的な麻疹の病状を呈しその後重篤な亜急性麻疹脳炎を発症し死亡、さらにその症例から同室者への麻疹の伝播が考えられる事態(院内感染)を経験した。

(1)2000年4月から9月まで成人麻疹の増加が認められ、国立国際医療センター病院にもこの期間に7名の患者(非HIV)が入院していた。(2)症例は最低CD4数が $1/\text{mm}^3$ であり、非定型抗酸菌症・サイトメガロウイルス網膜炎にてAIDSと診断された。HAARTにてCD4数は $100/\text{mm}^3$ 以上まで回復したが、非定型抗酸菌症の再燃にて入院。(3)症例は4月末に不明熱・急性腸閉塞・間質性肺炎を合併したが、対症療法にて軽快。(4)7月末より性格変化・痙攣・ミクロースが出現し、四肢麻痺・意識障害後死亡。(5)患者の剖検にて麻疹ウイルスによる亜急性麻疹脳炎と診断。(6)Retrospectiveな検討にて、この患者と同室であったHIV患者の2名が麻疹を発症し、麻疹の院内感染と考えられた。この2例に関しては、現在まで重篤な症状は出ていない。

HIV臨床において、麻疹感染症が非典型的な臨床像を呈し、予後に関しても注意が必要であることが再認識された。不明熱患者の診断において背景の流行疾患の把握が重要であり、HIV患者の場合には麻疹感染可能性への対処が重要であることが示唆された。

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一

研究協力者：立川夏夫、菊池 嘉

A case of Measles as a nosocomial infection in a HIV/AIDS ward with fatal subacute encephalitis.

Natsuo Tachikawa, Yukiko Nakajima, Katsuji Teruya, Ikumi Genga, Yoshimi Kikuchi, Akira Yasuoka and Shinichi Oka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

目的

国立国際医療センター病院でのHIV患者での成人麻疹感染症の院内感染を含めた臨床検討。

研究方法

2000年4月から8月の間、国立国際医療センター病院エイズ治療・研究開発センター部門での記録を中心にretrospectiveに検討。検討内容は、HIV患者での成人麻疹感染症の臨床症状の検討と麻疹の感染経路の検討。倫理的に問題ない範囲で具体的な検討をした。

結果

1. 症例背景

麻疹は代表的なウイルス性発疹症であり、ヒト-ヒト間で空気感染を起こす非常に強い伝染力と発症率をもち、通常は小児期に罹患する。空気中に2時間浮遊した飛沫核中でも麻疹ウイルスは感染性を保つと考えられている。臨床経過はカタル期・発疹期・回復期の3つの時期に分けられる。診断は特徴的な発疹と口腔粘膜のKoplik 斑で容易に臨床診断され、麻疹ウイルス抗体価で確認される。多くの麻疹は典型的な臨床経過を示し回復する。しかし下記に示した幾つかの非典型的な臨床経過が認められている。

- (1) 異型麻疹 (Atypical Measles) 麻疹不活化ワクチン接種数年後に麻疹に罹患した場合、高熱・異常な発疹(蕁麻疹様、斑丘疹状、出血性紫斑状、水疱形成など)・肺炎併発・手足の浮腫・筋肉痛など重い非典型的な症状を呈する。患者からは麻疹ウイルスが分離されることはなく、病態の中心は免疫反応(過敏反応)と考えられている。
- (2) 修飾麻疹 (Modified Measles) 潜伏期間中のガンマグロブリン投与、母子免疫の存続する期間中の感染などの場合に、軽症の麻疹として発症する。
- (3) 免疫不全患者の麻疹 (Measles in Immunocompromized Patients) 細胞性免疫の障害された患者においては、麻疹は重篤な病態を呈することがある。悪性腫瘍治療中の小児、AIDS発症

小児、先天性免疫不全小児などが問題となる。今回問題となった症例は、この免疫不全患者の麻疹に相当する。

麻疹は免疫不全患者において、重篤な合併症を生じる注意すべき疾患である。さらに注意すべきは、数年に1度は成人麻疹が流行する可能性があることである。

国立国際医療センター病院のエイズ治療・研究開発センター(1997年4月開設)部門に入院した成人麻疹患者は、1997年0名・1998年3名・1999年1名であり、全てHIV抗体陰性患者であった。しかし2000年には7名の成人麻疹患者(HIV抗体陰性患者)が入院した。この7名の入院期間は2000年4月から8月の期間であった。国立感染症研究所感染症情報センターで報告されている成人麻疹例の年間頻度の比較(99年・00年・01年)においても、2000年の4月から9月にかけて成人麻疹の発生頻度の増加が認められている(図1参照)。しかし小児の麻疹に関して、2000年の発症頻度は他の年と差は認められていない(図2参照)。今回の症例の成立背景には成人麻疹の頻度の増加が関与していた可能性がある。

今回の症例は、2000年3月に入院し、4月に麻疹感染を発症し、7月より亜急性麻疹脳炎を合併し、9月に死亡。4月の麻疹発症時期には入院しており、麻疹発症時の他の同室者2名に麻疹を感染させたと考えられる。

2. 症例検討

■症例は23歳男性、血友病B。小児期に麻疹のワクチン接種の既往あり。血液凝固製剤にてHIV-1 (Human Immunodeficiency virus-1) に感染。1998年5月に非定型抗酸菌症とサイトメガロウイルス網膜炎にて当院に入院。この時に副腎機能不全も診断された。非定型抗酸菌症とサイトメガロウイルス網膜炎の治療を開始し、1998年8月より強力な抗HIV療法(indinavir/lamivudine/stavudine)を開始した。抗HIV療法開始前のCD4数は1/mm³であり、HIVRNA量は15000copies/mlであった。治療開始1年後の1999年8月にはCD4数は81/mm³まで回復し、HIVRNA量は検出感度未満(400copies/ml未満)であった。サイトメガロウイルス網膜炎に関しては維持療法も必要なく再燃は

認められなかった。非定型抗酸菌療法に関しては、clarithromycin, ethambutol, rifabutin, amikacin, ciprofloxacinの3剤から4剤を用いて治療した。しかし治療内容は副作用のため一定しなかった。抗

非定型抗酸菌療法の効果としては、解熱、便からの菌 (*Mycobacterium avium complex*) の陰性化が認められていた。腹腔リンパ節の腫大は継続していたが圧痛も改善していた。1999年11月には薬物ア

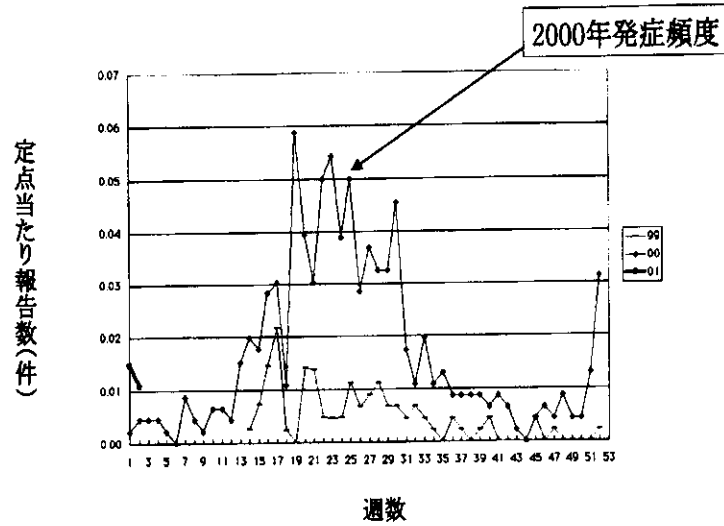


図1 成人麻疹例の年間頻度とその比較(99年・00年・01年) 国立感染症研究所 感染症情報センター

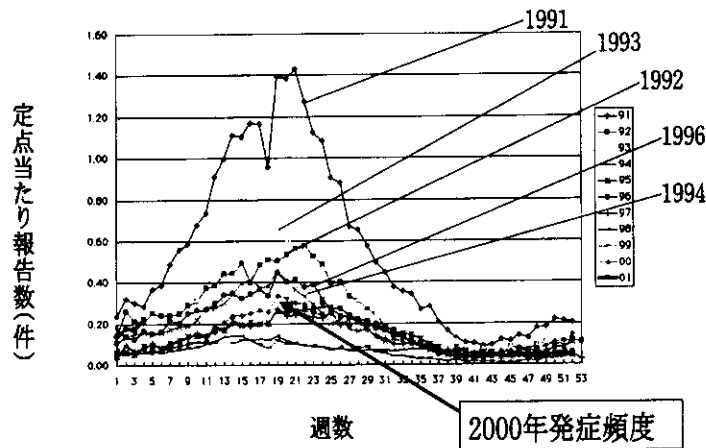


図2 麻疹例の年間頻度とその比較(1991年から2001年2月まで) 国立感染症研究所 感染症情報センター



図3 2000/3/3の脳MRI(左:T1 右:T2) 両側基底核にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号な病変。境界は不明瞭。浮腫なし。

アレルギー症状と消化器症状が悪化し、azithromycin 1200mg/週まで減量となった。

2000年3月には脳MRIにて両側基底核にT2で高信号となる病変が認められ(図3参照)、精査のため入院。患者は全身状態は良好であったため4人部屋に入院となった。神経学的所見・脳脊髄液検査・全身検索にもかかわらず、疾患を特定できず。しかしこの時の腹部エコー・CTにて腹腔リンパ節腫大が認められ(図4参照)、便の抗酸菌培養にて非定型抗酸菌 (*Mycobacterium avium complex*) が検出された。患者の全身状態は良好であったが、腹部にはリンパ節腫大に相応する圧痛と微熱(37度台)が認められた。このため4月よりazithromycin+rifabutin + ethambutolにて治療を再開した。4月25日に38.6度の発熱が出現し、吐き気出現。2日発

熱は続き、咽頭痛も出現。4月27日には解熱傾向があるも急性腸閉塞が発症し、胃管チューブ・イレウスチューブが挿入された。4月28日プレドニ30mg投与。2日解熱後4月29日より39度台の発熱が認められた。この間発疹も咽頭潰瘍の所見もなし。5月1日よりプレドニン30mgを2日投与し、5月3日からはプレドニン20mgを投与した。発熱・咽頭痛は5月3日の40.4度を最高に徐々に軽快していった。また4月30日の胸部X線単純写真にて両側のびまん性の間質陰影が疑われ、5月2日には増悪。胸部CTではカリニ肺炎が最も疑われた(図5参照)。カリニ肺炎の予防はST合剤に対する薬物アレルギーのためdapsonelにて行われていた。この一連の症状増悪は以下にまとめられ、対処された。

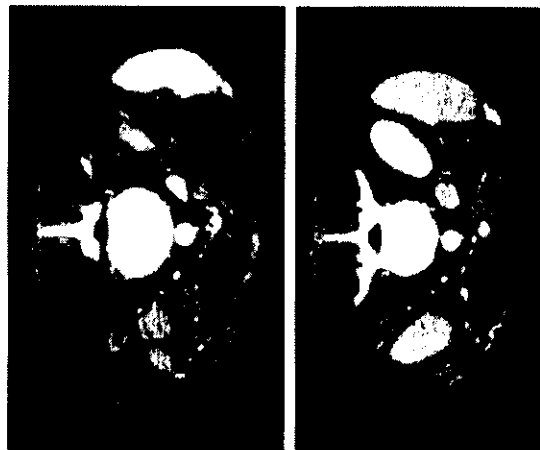


図4 2000年3月27日
腹部CT(造影)
腸間膜リンパ節腫大
約φ6cm×5cm
圧痛あり

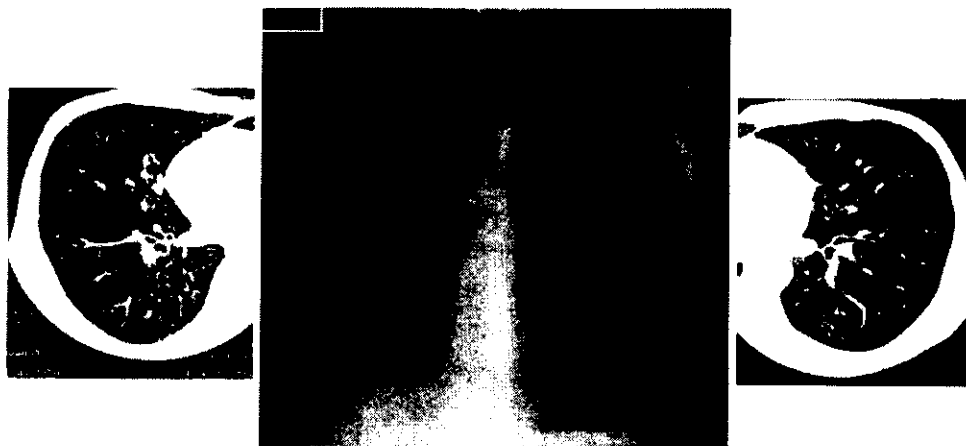


図5 2000/5月の間質性肺炎

①発熱

4月25日より出現。カリニ肺炎(の予防失敗) + 副腎機能不全の増悪と判断した。

②急性腸閉塞

イレウスチューブ挿入にて肛門部までの造影は可能で、管外性の圧排による小腸部での閉塞と考えられた。非定型抗酸菌症にともなう腸間膜リンパ節腫大の炎症性変化による癒着が原因と考え、前述量のステロイド使用。症状はステロイドに反応するように？軽快。

③間質性肺炎

カリニ肺炎の予防はST合剤に対する薬物アレルギーのためdapsoneにて施行しており、カリニ肺炎(dapsoneの予防失敗)と判断。画像診断を中心とし、気管支鏡は施行されなかった。Pentamidineの点滴とステロイド使用に反応して？徐々に軽快していった。しかし喀痰のPneumocystis cariniiに対するPCRは陰性であった。

これらの問題は5月下旬には軽快し、再度非定型抗酸菌症の治療と抗HIV療法を継続していた。3月に指摘された脳MRIでの両側基底核病変も軽快が認められた。

7月初め頃より性格変化が疑われ(retrospective)、7月27日に2回の全身痙攣発作が認められた。発作後の脳CT・脳MRIでは新たな病変は認められず、両側基底核病変もさらに軽快していた(図6参照)。脳波検査での異常放電は認められなかった。8月3日より右口角部にmyoclonusが出現。抗痙攣剤にも反応なく、発語障害も出現。再度の脳波検査では左大脳半球にspike&waveが疑われた。右大腿部痛・右頸部痛・右半身の異常感覚も出現、8月10日の脳MRIでは左後頭葉と左視床にT1強調画像で低信号(造影効果なし)・T2強調画像で高信号が認められた(図7参照)。脳脊髄液検査では異常は認められず、画像所見を中心に、梗塞性病変(血栓性または血管炎性)または脱髄性疾患が疑われた(表1参照)。



図6 2000/07/28 脳MRI検査
両側基底核病変は改善。他に新たな変化は検出されず。

表1 症例1 2000年8月の検査所見

1. 血算: WBC 5000/mm³, RBC 336x10⁴/mm³, Hb 12.8g/dl, Hct 35.3%, Plt 20.3x10⁴/mm³.
2. 生化学: Alb 4.1g/dl, T-bil 0.4mb/dl, LDH 175IU/l, AST 11 IU/l, ALT 7IU/l, γ -GTP 68IU/l, ALP 337IU/l, BUN 11.4mg/dl, Cr 1.33mg/dl, Na 138mg/dl, K 4.0mg/dl, CRP 1.02mg/dl
3. 感染症関連検査: Cryptococcus 抗原 陰性, アスペルギルス抗原 陰性, 麻疹抗体 IgG(+), IgM(-)
4. HIV 感染症関連:
CD4 数 72/ μ l(15.3%), CD8 数 344/ μ l(72.4%), HIVRNA 量 400copies/ml 未満
5. 脳脊髄液:
初圧 6cmH₂O, 外観 無色透明, 細胞数 6/3(/ μ l 単核球5:好中球1).
蛋白 26mg/dl, 糖 34mg/dl.
細菌培養・抗酸菌培養 陰性.
細胞診 class I.
麻疹抗体 IgG(+/-) IgM(-), Cryptococcus 抗原 陰性.
PCR 検査 麻疹ウイルス (-), *Toxoplasma gondii* (-), JC virus (-), EBV (-), Cytomegalovirus (-), Herpes simplex virus-1 (-), Varicella zoster virus (-).

炎症所見の増悪は認められなかったが、神経症状は進行性に悪化し、四肢麻痺・意識障害が進行。以下の治療を試みるも反応なし。

抗ウイルス療法：Acyclovir/Foscavir/γ globulin

抗血管炎：ステロイド

ウェルニッケ脳症：ビタミン B1

トキソプラズマ脳炎：pyrimethamine/clindamycin

9月中旬に中枢神経症状の進行を原因に死亡。

剖検病理では以下の所見より、脳では麻疹ウイルスによる亜急性麻疹脳炎 (acute progressive measles (inclusion body) encephalitis) と診断された。また腹腔リンパ節では非定型抗酸菌症と診断された。

(1) 脳：後頭葉を中心に神経細胞の脱落とグリアの増生が認められ、変性した神経細胞と多数のグリアには好酸性の核内封入体が認められた。電子顕微鏡的には核内封入体に一致して

直径20nm・長さ100nmのウイルスカプシドが認められた。抗measles抗体を用いた免疫染色でも、神経細胞とグリアの核は陽性に染色された。(図7、8参照)

(2) 肺：少数の多核巨細胞が認められた。抗measles抗体を用いた免疫染色では、明らかな陽性細胞は認められなかった。

(3) 腸間膜リンパ節・脾周囲リンパ節：リンパ節の腫大と乾酪壊死が認められた。乾酪壊死の周囲には組織球やfoamy macrophageの集簇が認められた。抗酸菌染色は陽性の桿菌が少数認められ、類上皮細胞は認められなかった。

この症例が入院中、2000年4月に同室であった2症例に麻疹の発症が認められている。

■ 1例 (症例2) は51歳男性で、入院時のCD4数は441/mm³であり HIVRNA量は400copies/ml未満であった。入院期間(4人部屋)は4/28から5/6

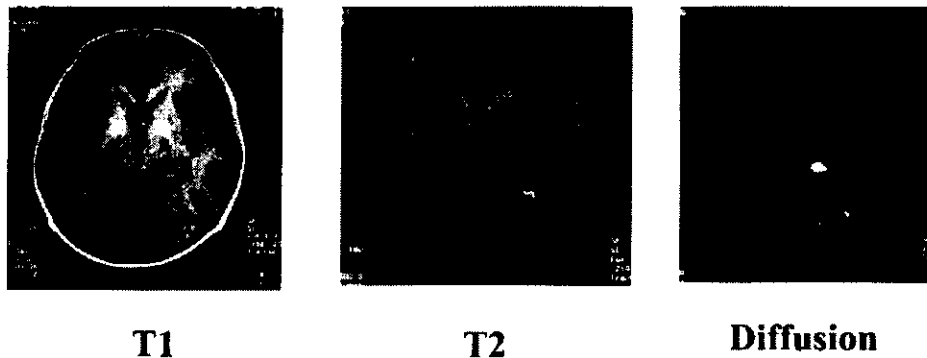


図7 2000/08/10 脳MRI検査
左後頭葉・視床にT2で高信号の変化。Diffusionにてより明らかに描出されている。

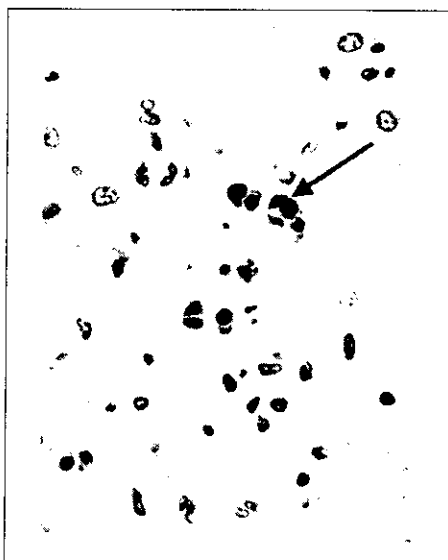


図8 脳(後頭葉)の光顕所見(HE染色)
神経細胞の脱落とグリアの増生。
好酸性の核内封入体(矢印)が認められる。

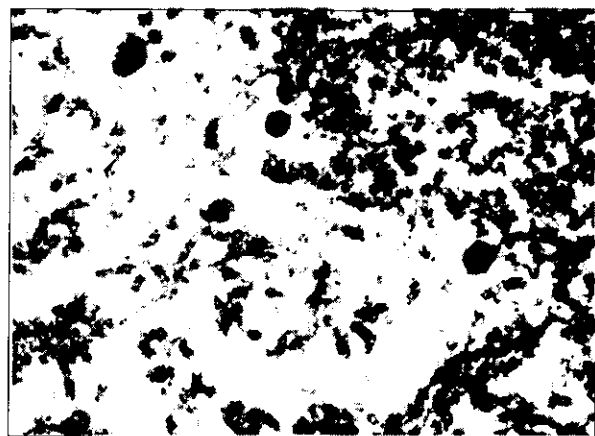


図9 脳(後頭葉)の電顕所見
核内封入体部にウイルスカプシドと思われる構造物が確認できる。