

## 研究目的

厚生労働省エイズ動向委員会のまとめでは、1996年以降は増加し続けてきたHIV感染者報告数は2001年には過去最高の高い数値であった。AIDS患者報告数は、調査が開始されて以来、1998年を除けば、一貫して増加を続けている。

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、エイズ診療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。

## 研究方法

平成7年(1995年)1月1日から平成11年(1999年)12月31日までの5年間の集計および平成12年(2000年)1月1日から平成12年(2000年)12月31日までの1年間の最終的な集計の結果を報告する。前年度の報告では平成12年(2000年)集計は平成13年(2001年)11月15日までに収集された260施設のまとめであり、さらに若干の変更があり得ることを予め述べていたが、今回、症例数の多い施設のデータが整ったので改めて集計した。なお、このアンケート調査では、日和見感染症(AIDS-

OI)の診断は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。

## 研究結果

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12年(2000年)12月31日までにAIDS-OIを発症した1,198例を検討した。年毎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おり、1995年に28%であった抗レトロウイルス薬を受けていない人の割合は2000年には80%に達していた。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。

疾患別発生件数の年次推移では全体として増加傾向にあり、特にカリニ肺炎やカンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核の増加が認められた。

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。ただし、われわれの調査では対象を初発例のAIDS-OIに限定していないため厳密な比較は不可能である。

アンケート回収状況

	1995	1996	1997	1998	1999	2000
アンケートを送った拠点病院数	324	324	359	364	365	366
アンケート結果が回収された拠点病院数	151	151	261	178	194	263
アンケート回収率	46.6%	46.6%	72.7%	48.9%	53.2%	71.9%
AIDS-OIの報告があった拠点病院数	101	101	85	60	62	73
AIDS-OI 症例数(解析有効例)	193	185	227	156	173	264
エイズ動向委員会による AIDS-OI 発症症例数	168	234	250	231	301	329
エイズ動向委員会による HIV 感染症の症例数	277	376	397	422	530	462

エイズ診療拠点病院における AIDS-OI の発生件数の年次推移 (上位 10 疾患)

診断名	1995年	1996年	1997年	1998年	1999年	2000年	全件数
1 カリニ肺炎	70	52	76	57	78	124	457
2 カンゾ症(食道 気管 気管支 肺)	42	33	43	23	38	46	225
3 サイトメガロウイルス感染症	37	36	34	27	33	50	217
4 活動性結核(肺結核又は肺外結核)	21	14	27	23	30	36	151
5 非定型抗酸菌症	13	13	25	8	14	20	93
6 HIV消耗性症候群(全身衰弱又はスリム病)	9	8	7	2	9	18	53
7 カボジ肉腫	6	7	11	4	13	10	51
8 HIV脳症(痴呆又は亜急性脳炎)	14	13	7	5	3	7	49
9 クリプトコッカス症(肺以外)	10	5	9	5	8	12	49
10 トキソプラズマ脳症	9	8	11	8	2	8	46
11 単純ヘルペスウイルス感染症	3	4	8	9	5	8	37
12 反復性肺炎	7	7	5	1	2	5	27
13 進行性多巣性白質脳症	4	4	3	4	3	3	21
14 非ホキンリンパ腫	2	2	3	0	6	6	19
15 原発性脳リンパ腫	2	3	3	6	1	2	17
16 サルモネラ菌血症	1	2	1	1	2	3	10
17 化膿性細菌感染症	1	3	1	0	1	3	9
18 イノスポラ症	0	0	1	1	2	0	4
19 ヒストプラズマ症	0	0	0	1	0	0	1
20 クリプトスポリノウム症	0	1	0	0	0	0	1
21 浸潤性子宮頸癌	0	1	0	0	0	1	2
22 コクソノオイデス症	0	0	0	0	0	0	0
23 リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成(13歳未満)	0	0	0	0	0	0	0
AIDS-OI 発生件数の合計 (解析有効件数)	251	216	275	185	250	362	1,539
AIDS-OI 発症症例数 (解析有効症例数)	193	185	227	156	173	264	1,198

AIDS-OI 発生時の末梢血 CD4 陽性 T リンパ数

CD4 陽性 T リンパ球数 (/ $\mu$ 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	457	22 (0- 27)	101
カリニ肺炎予防投与なし	306	24 (0-427)	99
カリニ肺炎予防投与あり	24	7 (0-396)	115
2 カンゾ症 (食道 肺)	225	20 (0-577)	139
3 サイトメガロウイルス感染症	217	10 (0-521)	64
4 活動性結核	151	39 (1-1000)	268
5 非定型抗酸菌症	93	12 (0-530)	54
6 HIV 消耗性症候群	53	12 (1-430)	144
7 カボジ肉腫	51	26 (1-417)	175
8 HIV 脳症	49	20 (0-220)	107
9 クリプトコッカス症 (肺外)	49	10 (0-194)	75
10 トキソプラズマ脳症	46	31 (0-155)	91

1995年から2000年までの集計

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

	1995-2000		1992-1997	
	症例数	1,593	症例数	12,982
1 カリニ肺炎	30.0 (%)		カリニ肺炎	35.9 (%)
2 カンジタ症(食道 気管 気管支 肺)	14.6		カンジタ症(食道 肺)	12.7
3 サイトメガロウイルス感染症	14.1		カポジ肉腫	11.6
4 活動性結核	9.8		HIV 消耗性症候群	7.8
5 非定型抗酸菌症	6.0		活動性結核	7.1
6 HIV 消耗性症候群	3.4		非定型抗酸菌症	7.0
7 カポジ肉腫	3.3		サイトメガロウイルス感染症	6.9
8 HIV 脳症	3.2		クリプトコカス症(肺外)	4.3
9 クリプトコカス症(肺外)	3.2		HIV 脳症	4.2
10 トキノプラズマ脳症	3.0		トキノプラズマ脳症	3.0
11 単純ヘルペスウイルス感染症	2.4		慢性クリプトスポリウム症	2.7
12 反復性肺炎	1.8		反復性肺炎	2.5
13 進行性多発性白質脳症	1.4		非ホキンリンパ腫	2.2
14 非ホキンリンパ腫	1.2		単純ヘルペスウイルス感染症	2.1
15 原発性脳リンパ腫	1.1		進行性多発性白質脳症	1.0
16 サルモネラ菌血症	0.6		浸潤性子宮頸癌	0.9
17 化膿性細菌感染症	0.6		ヒストプラズマ症	0.7
18 イノボラ症	0.3		原発性脳リンパ腫	0.4
19 ヒストプラズマ症	0.1		播種性コクシジウム症	0.1
20 クリプトスポリウム症	0.1		サルモネラ菌血症	0.1
21 浸潤性子宮頸癌	0.1		イノボラ症	0.0
22 コクシジウム症	0.0			
23 リンパ性間質性肺炎/肺リンパ腫形成	0.0			

カリニ肺炎の発症時のCD4カウントの中央値は22/μL、90パーセンタイル値は101/μLであり、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。

## 考 察

2000年のAIDS-OI発生件数は調査を開始してから最も多く、とくに発症時に抗レトロウイルス剤を服用していない症例が80%に増加している。米合衆国ではプロテアーゼ阻害剤を含むいわゆるHAARTの導入によりAIDS-OI症例数は1996年から減少に転じている。しかし、1997年頃からHAARTの普及が始まった本邦では、依然としてAIDS-OI発生件数は増加している。発症時に抗レトロウイルス剤を服用していない症例が増加している事実は、本邦ではAIDSを発症してはじめてHIV感染症に気づく症例が多いことを示唆している。本邦ではHAARTの導入がAIDS-OI症例数の減少につながっておらず、HIV感染症のスクリーニングを一層に充実させる必要があると考えられ

る。

## 結 論

本邦ではHAARTの導入がAIDS-OI症例数の減少につながっておらず、すべての国民、医療従事者にHIVに対する認識を向上させるための一層の啓発活動が必要である。

## 研究発表

### 2. 学会発表

畠山修司、森澤雄司、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15回 日本エイズ学会 総会(平成13年11月29日-12月1日) 247P(発表要旨 日本エイズ学会誌3412, 2001)

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。



## エイズ治療・研究開発センターにおける 日和見感染症の年次推移

安岡 彰<sup>1)2)</sup>、源河いくみ<sup>2)</sup>、田沼 順子<sup>2)</sup>、昭屋 勝治<sup>2)</sup>、立川 夏夫<sup>2)</sup>、菊池 嘉<sup>2)</sup>、  
岡 慎一<sup>2)</sup>、木村 哲<sup>2)3)</sup>

<sup>1)</sup> 富山医科薬科大学感染予防医学

<sup>2)</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>3)</sup> 東京大学医学部感染症内科

### 研究要旨

日本における HIV に合併する日和見感染症の動向を明らかにするために、エイズ治療 研究開発センターにおける受診患者の日和見感染症の年次別推移を抗HIV療法の動向と併せて検討した。強力な抗HIV療法が導入される前となる1996年は1年間100人あたりの日和見感染症は789であったのに対し、97年には329と半減していた。しかしそれ以降は98年411、99年400、2000年492、2001年445と微増傾向にあった。疾患別ではAIDSを最初に発症する疾患であるカリニ肺炎と結核が横ばいまたは微増傾向にあり、高度の免疫不全で発症するサイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌症、エイズ脳症などは漸減傾向にあった。カリニ肺炎と結核の患者背景をみるとほとんどが新しくHIVと診断された患者であり、新たにAIDSを発症してHIV感染が判明する患者の増加が日和見感染症の発症率に大きく影響していた。今後これらの患者の早期発見と、HIVに合併するカリニ肺炎や結核の治療について一般臨床医への啓蒙が早急の課題と考えられた。

分担研究者 安岡 彰、木村 哲

研究協力者 源河いくみ、田沼順子、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一

Trends of HIV-related opportunistic infection in the era of highly active anti-retroviral therapy at the AIDS Clinical Center, Japan

Akira Yasuoka<sup>1)2)</sup>, Ikumi Genka<sup>2)</sup>, Junko Tanuma<sup>2)</sup>, Katsuji Teruya<sup>2)</sup>, Natsuo Tachikawa<sup>2)</sup>, Yoshimi Kikuchi<sup>2)</sup>, Shimichi Oka<sup>2)</sup> and Satoshi Kimura<sup>2)3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, <sup>2)</sup> AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan and <sup>3)</sup> Department of Infectious Disease Medicine, School of Medicine University of Tokyo

## 研究目的

先進諸国において日和見感染症の発生率は強力な抗HIV療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy HAART)導入により減少していることが報告されている。我々は日本においてもHAART導入前後では日和見感染症 合併症が明らかに減少したことを報告した。しかしその後の発生動向についての国内情報は少ない。今回、日本のHIV感染者の1/8～1/9前後が通院しているエイズ治療 研究開発センターにおける日和見感染症の発症動向を検討したので報告する。

## 研究方法

日本において本格的にHAARTが導入されたのは1997年と考えられる。HAART前の1996年から2001年までの日和見感染症/合併症の発生動向につい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通院/入院患者で検討した。リアルタイムで患者の受診 入院および検査成績が登録されたデータベースを用い、診療録をレビューして得られた疾患の情報をretrospectiveに追加し、これまでの日和見感染症の発生数および疾患頻度、年次別の発生頻度を検討した。集計した疾患はAIDS指標23疾患に加えて、カンジダ症、带状疱疹、単純ヘルペス、細菌感染症、悪性腫瘍、アスペルギルスなどHIVに関連するほとんどの疾患を網羅した。年次別発生頻度は発生数を各年度の受診患者数で除し、100人/年の数として表した。これまでにエイズ治療 研究開発センターを受診した患者数は2001年12月までに934名となり、年齢は1歳から76歳(平均37.7歳)、男女比は約9:1(男性89.4%)であった。感染ルート別では男性同性間が49.1%、凝固因子製剤によるものが25.8%、異性間が22.8%であり、輸血、薬物常用、母子間といったものはごく少数であった。この期間中の抗HIV薬併用数を図1に示したが、HAARTと考えられる3剤以上の併用は97年から本格化していた。

## 研究結果

日和見感染症の年次別発生頻度を図2に示した。

HAART以前と考えられる1996年には78.9(100患者/年の数)であったのが、97年には32.9と半減していた。しかしその後はやや微増傾向で、2001年には44.5となっていた。図3に入院患者が死亡退院した割合を年次別に示した。96年と比べそれ以降は減少しているものの、ある程度の発生数があり、著明な減少はみられていなかった。日和見感染症の発生実数を図4に示した。比較のために1986-1996年までの発生数についてカリニ肺炎を97年以降とそろえ、これとの相対頻度で示した。軽微な感染症として口腔カンジダや带状疱疹の頻度が高いが、重篤なAIDS発症疾患としてはカリニ肺炎が最も高頻度に見られた。また96年以前と比較し、結核、食道カンジダ症、アメーバ症の増加と、CMV網膜炎、非定型抗酸菌症、悪性リンパ腫、エイズ脳症などの減少がみられた。図5に主な疾患の年次別発生頻度を示したが、CMV網膜炎や非定型抗酸菌症などが減少しているのに対して、カリニ肺炎や結核が横ばいからやや増加傾向にあるのか対照的であった。初めてAIDS発症と診断された疾患の内訳を図6に示した。カリニ肺炎、結核、食道カンジダで全体の約3/4を占めていた。カリニ肺炎や結核がやや増加している原因を明らかにするために、これらか通院中で治療を受けている患者に発生しているのか、これらの疾患でHIVが発見されたのかを追加調査した。その結果を図7に示すが、97年以降の多くの部分を初発患者が占めているのが明らかとなった。

## 考案

HAARTの導入によりHIVに合併する日和見感染症は減少し、かつてのHIV感染症はいずれ日和見感染症 合併症で命を落とすという時代から長期の慢性疾患へと変貌してきた。この過程でHIV感染症診療の中では日和見感染症はすでに問題ではなくなってきたとの誤解がみられるようになった。確かに今回の検討でもHAARTが軌道に乗った患者では日和見感染症の発症は少なく、死亡例は大部分が初発例か日和見感染症以外の原因によるものであった。しかしながら、HIV医療を担う側からみた場合日和見感染症は初発例を中心に微増傾向であり軽視できない問題である。今回の

データから明かとなったように、カリニ肺炎、結核、食道カンジダ症が日和見感染症で AIDS と診断される3大疾患であり、HIV が陽性と判明する以前にこれらにより一般病院を受診する患者数が増加している(エイズ治療 研究開発センターへはこれらの病院から HIV 判明後に紹介される)。これらの疾患の適切な診断 治療が患者予後を大きく左右するため、今後これらについての情報伝達教育がますます重要となると考えられる。特に、カリニ肺炎は HIV 陽性が判明していないと、急性間質性肺炎や過敏性肺臓炎、薬剤性肺炎などと診

断され副腎皮質ステロイドホルモンの大量投与が行われる可能性があり患者予後を著しく悪化させるため、重点的に取り組む必要がある。

今回の検討では明らかにできなかったが、最近の日和見感染症 合併症の発症には HAART 開始後の発症、すなわち免疫再構築症候群としての発症も多くみられるようになってきている。今後この検討を継続し、免疫再構築症候群の関与の程度についても明らかにする必要があると考えられる。

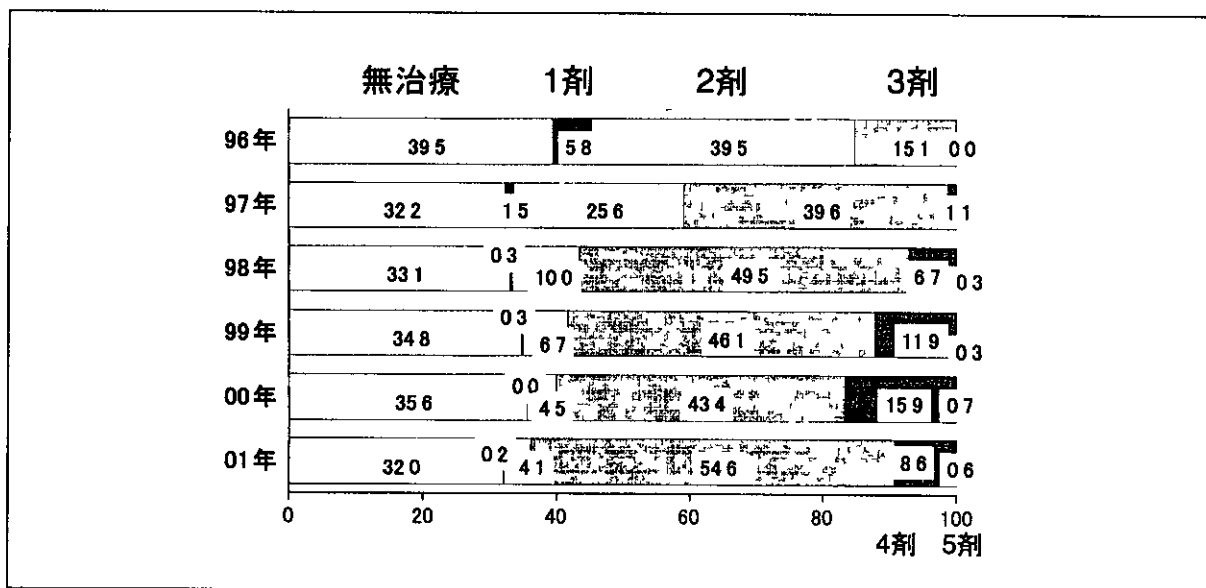


図1 抗 HIV 薬の併用数の変化

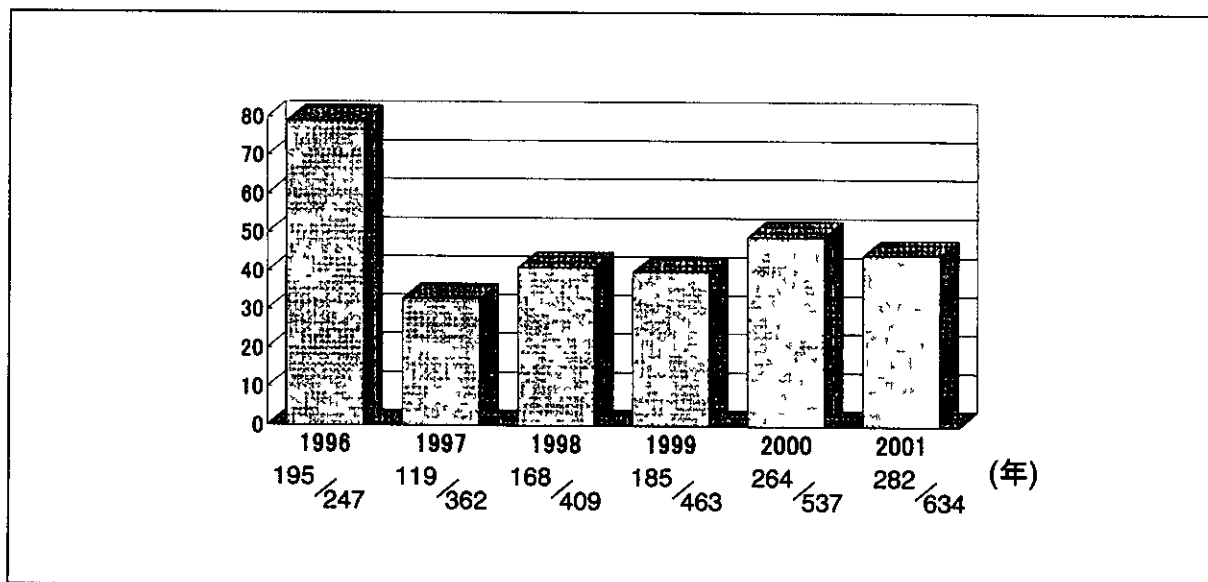


図2 日和見合併疾患の年次別発生頻度

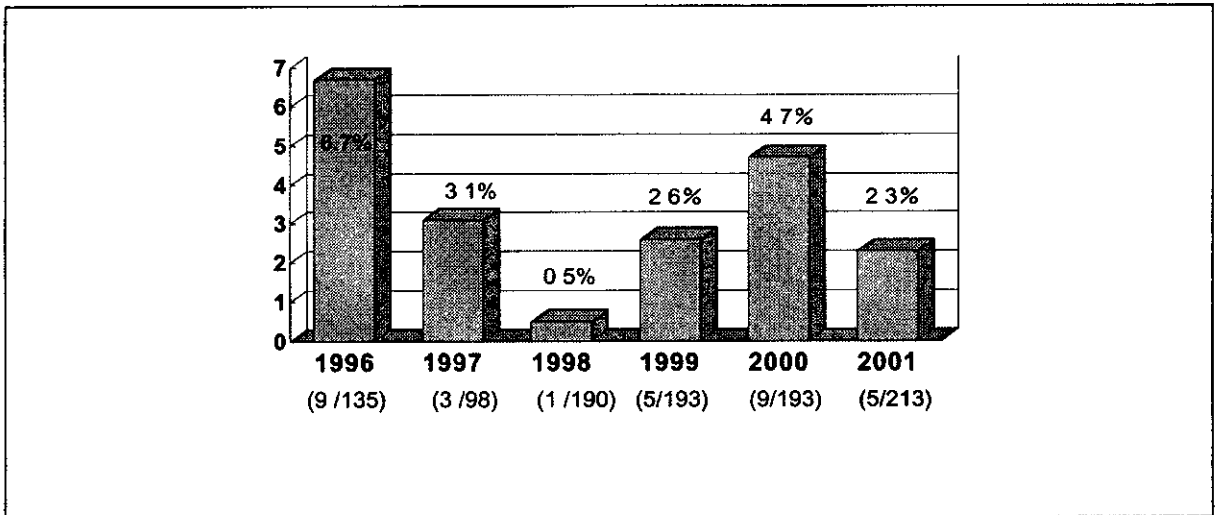


図3 入院患者が死亡した割合

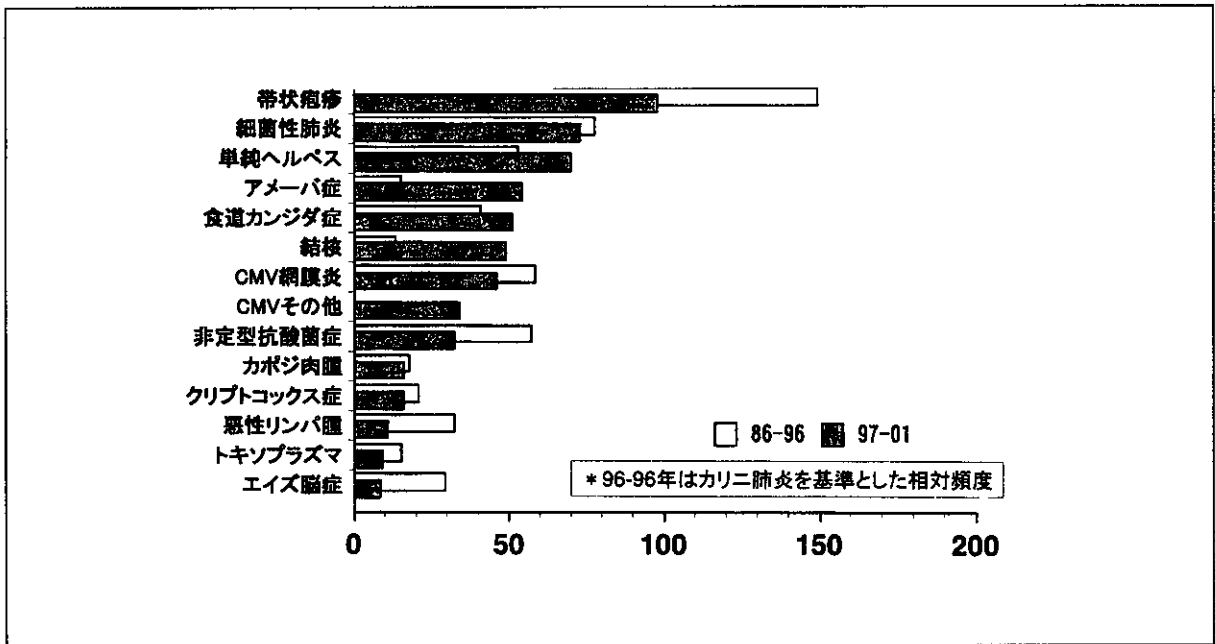


図4 1997～2001年に見られた日和見合併症

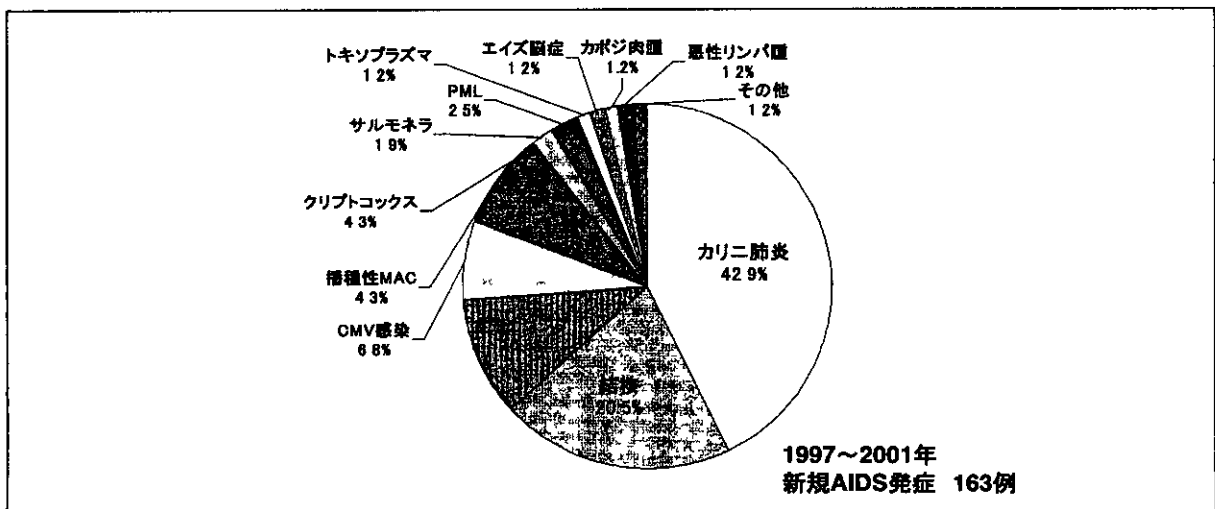


図5 エイズ発症疾患の内訳

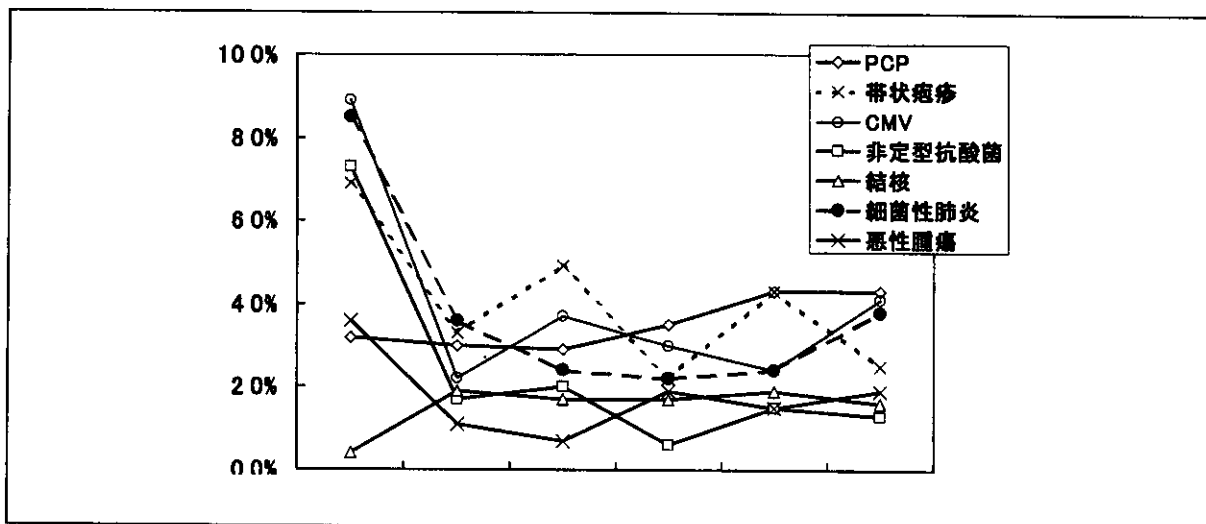


図6 各疾患の1年あたり発生頻度

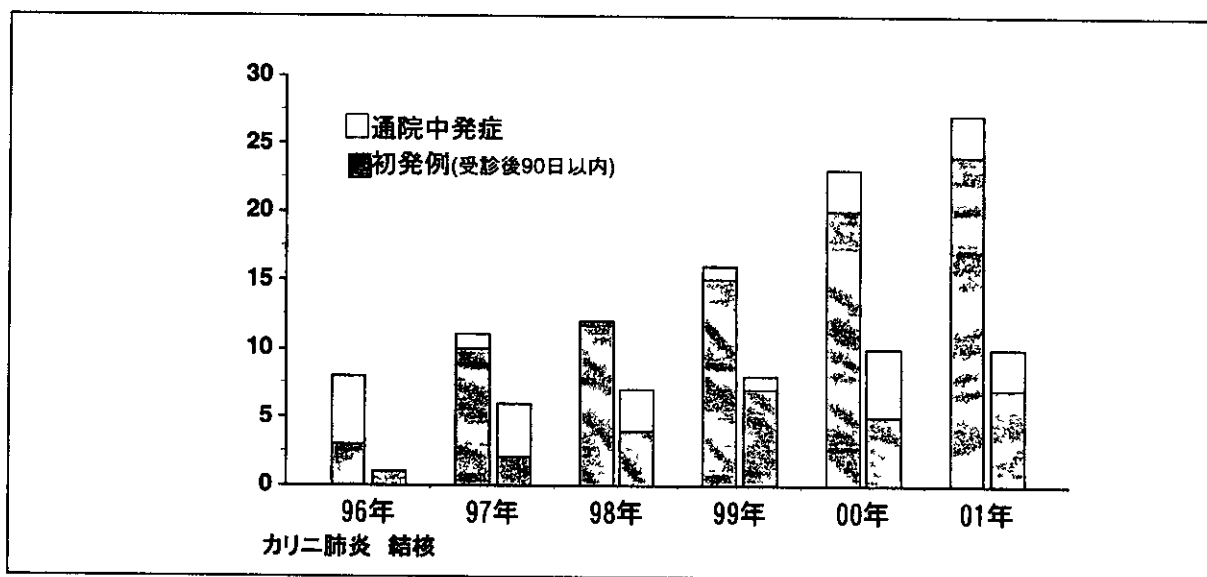


図7 カリニ肺炎と結核の年次別発症件数

## 結論

HIVに合併する日和見感染症の発生動向を調査した。HAARTにより減少した日和見感染症はHIVの初発疾患を中心にその後微増傾向にあり、今後の対策が必要と考えられた。

## 健康危険情報

特記事項なし

## 研究発表

### 論文発表

- 1 Ida S, Tachikawa N, Nakajuma A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S and Oka S, Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection, Clin Infect Dis, 34, 379-385, 2002
- 2 Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A and Oka S, Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by Lopinavir-Ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome, Clin Infect Dis, 35, 488-490, 2002
- 3 安岡 彰、HIV感染症、今日の治療指針2002, 129-130, 2002



- 4 安岡 彰、(坂口美季)、カリニ肺炎、呼吸器疾患の治療と看護、211-212, 2002
- 5 安岡 彰、岡 慎一、カリニ肺炎、呼吸器病 New Approach6 肺感染症、123-129, 2002
- 6 稲葉淳一、永松あかり、箕浦茂樹、宮澤広文、安岡 彰、岡 慎一、帖佐 徹、シミュレーションにより検討した日本における最適なHIV母子感染予防対策、日本エイズ学会誌、4、27-36, 2002
- 8 矢崎博久、上田晃弘、吉田邦仁子、田沼順子、砂川恵伸、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、当センターにおけるd4Tを含んだ抗HIV療法患者の高乳酸血症合併について、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 9 安岡 彰、カリニ肺炎の概要およびHIV感染者における病態、第13回日本臨床微生物学会総会、東京、2002

#### 学会発表

- 1 安岡 彰、抗HIV療法中の問題点とその対処2 乳酸アンダーシスとギラン バレー症候群類似症状、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 2 石崎有澄美、源河いくみ、中島由紀子、菊池 嘉、川田真幹、砂川恵伸、田沼順子、矢崎博久、昭屋勝治、立川夏夫、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、当科で経験したヒストプラズマ症の2例、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 3 永松あかり、服部里佳、稲葉淳一、箕浦茂樹、田沼順子、源河いくみ、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、日本HIV陽性女性における膣 頸管分泌物中のHIVウイルス量について、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 4 服部里佳、永松あかり、五味淵秀人、箕浦茂樹、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、安岡 彰、菊池 嘉、岡 慎一、HIV感染者における子宮頸部異形成とヒトパピローマウイルス(HPV)感染、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 5 上田晃弘、吉田邦仁子、田沼順子、矢崎博久、砂川恵伸、湯永博之、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、重症AIDS患者に発症した腓骨筋膿瘍の一例、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 6 吉田邦仁子、上田晃弘、田沼順子、矢崎博久、川田真幹、本田美和子、湯永博之、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、EBV関連リンパ増殖性疾患を呈したHIV感染症の1症例、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 7 蜂谷敦子、児王栄一、松岡佐織、土屋亮人、立川夏夫、安岡 彰、満屋裕明、松岡雅雄、木村 哲、岡 慎一、新規感染者から検出された新たなネビラピン(NVP)耐性変異について、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 11 菊池 嘉、小池和彦、矢崎博久、田沼順子、吉田邦仁子、上田晃弘、川田真幹、本田美和子、源河いくみ、湯永博之、昭屋勝治、立川夏夫、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、HIV、HCV合併血友病患者に対するPEG-IFN $\alpha$ 2aとリハビリンの併用療法、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 12 菊池 嘉、塚田訓久、矢崎博久、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、HIV、HCV重複感染に対するインターフェロン+リハビリンの効果、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 13 畠山修司、森澤雄司、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16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002
- 14 安岡 彰、ICD講習会C「針刺し事故防止にむけて」3 血液暴露後の職業感染防止対策について、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 15 田中真理、菊池 嘉、安岡 彰、平林義弘、岡 慎一、HIV-1/HCV感染者におけるHCV core peptide刺激により特異的に産生される末梢血リンパ球中のサイトカインの解析、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 16 砂川恵伸、岡 慎一、安岡 彰、菊池 嘉、立川夏夫、昭屋勝治、源河いくみ、川田真幹、中島由紀子、田沼順子、矢崎博久、石崎有澄美、木村 哲、AIDS患者においてLpoin-avir/ritonavir(LPVI)により誘導されたと思われる重症不整脈の2例、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 17 土屋亮人、平林義弘、安岡 彰、立川夏夫、菊池 嘉、源河いくみ、昭屋勝治、木村 哲、岡 慎一、RTV/SQV併用療法における短期投与患者と長期投与患者のSQV血中濃度の

- 検討、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
- 18 川田真幹、石崎有澄美、田沼順子、中島由紀子、矢崎博久、砂川恵伸、昭屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、AIDS関連悪性リンパ腫7例の臨床的検討、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 19 中島由紀子、田沼順子、石崎有澄美、川田真幹、矢崎博久、砂川恵伸、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、HIV-1患者に認めた進行性多巣性白質脳症における検討、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 20 矢崎博久、中島由紀子、砂川恵伸、川田真幹、田沼順子、石崎有澄美、源河いくみ、昭屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、当センターにおける新規抗HIV療法の変遷について、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 21 井田節子、立川夏夫、菊池 嘉、源河いくみ、昭屋勝治、安岡 彰、木村 哲、抗ウイルス剤治療前後の血中HIV DNA量の推移について、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 22 立川夏夫、岡 慎一、安岡 彰、菊池 嘉、昭屋勝治、源河いくみ、矢崎博久、中島由紀子、砂川恵伸、田沼順子、石崎有澄美、木村 哲、1年間に初期HIV感染症と診断された14症例の検討、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 23 田沼順子、川田真幹、石崎有澄美、砂川恵伸、中島由紀子、矢崎博久、昭屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、当院における外国人HIV感染症例の検討、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 24 安岡 彰、田沼順子、昭屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、前崎繁文、河野 茂、岡 慎一、アゾール耐性*C. albicans*による食道カンダ症に対して新規抗真菌薬FK-463が有効であった1例、第76回日本感染症学会総会、東京、2002
  - 25 立川夏夫、上田晃弘、吉田邦仁子、田沼順子、矢崎博久、湯永博之、源河いくみ、昭屋勝治、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲、Lopinavir/tritonavir使用40例の臨床的効果、第16回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2002

知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし



## 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<sup>1)</sup>、中田 光<sup>2)</sup>、永井 英明<sup>3)</sup>、藤田 明<sup>4)</sup>、野内 英樹<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 結核予防会結核研究所

<sup>2)</sup> 国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

<sup>3)</sup> 国立療養所東京病院

<sup>4)</sup> 東京都立府中病院

### 研究要旨

本課題では昨年度までの研究の継続として以下の2点を目的として研究を行い、さらに今年度は最終年度として総括を行った。①日本で発生するHIV感染抗酸菌症(結核および非結核性抗酸菌症)の症例を収集し、その臨床的、疫学的動向を把握する。とくに本年はこれまで収集された症例について生命予後に関する予後調査を行う。②日本におけるHIV感染結核の診療に関するガイドラインを作成する。

研究体制は、4名の研究協力者および15名の班友を組織して、全国の主要結核専門施設からの患者情報を収集した。従来通り、主としてこれら研究協力者 班友さらに同僚が経験した症例について所定の様式で患者情報を記入し事務局に収約する方法を採った。ただし将来より体系的かつ疫学的に発生動向に重点を置いた情報収集体制を確立することを目指して、今年度はより単純な記入で済む調査様式を設計し試みることにした。

主な所見は以下のとおり。2002年12月の段階で303例のHIV感染抗酸菌症症例(結核222例、非結核性抗酸菌症83例)を収集した。発病年次からみて1986年以降、年間あたりの報告された結核症例は徐々に増加しているが、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87%が男であった(非結核性抗酸菌症では90%)。また患者の平均年齢を見ると、日本人患者においては、結核は非定型抗酸菌症よりも高齢であった(外国人では差なし)。国籍は72%が日本人であった。年齢は通常結核よりもHIV感染症例のほうがより若年に傾いている。抗酸菌症とHIV感染のいずれが先に診断されているかを見ると、25%でHIVが先に診断されていた。結核病巣は41%が肺に限局しているが、残りは肺外病変を持っていた(38%が全身播種)。

これらの所見について第一例が発生した1986年から1996年までとその後2001年までの2期に分けて、この間の変化をみた。患者の年齢は2期の間でやや高齢化し、これは日本人の結核、非定型抗酸菌症いずれにおいてもみられた。外国人患者の中に占める女性の割合が、結核非定型抗酸菌症いずれにおいてもやや増加の傾向がみられた(日本人では不変)。その他の関連要因については明らかな変化は見られなかった。

②「診療ガイドライン」制作は、昨年度完成の予定が遅れていたが、今期完成して関連施設に配布した。単に診療のためだけでなく、疫学や病理、予防面を含めた包括的な参考書として効果的な活用が期待される。

## 研究目的

エイズは日本では爆発的ではないが、漸次上昇を続けている。これの結核との結合には日本独自のパターンがあり得ることは本研究の当初から予測してきたところである。つまり中高年に隠然と根をおろしている結核感染と国内外での異性間性的交渉によるHIV感染の関連、そして最近の結核が都市問題化する傾向の中での若者の問題とである。そして医療の側での結核に対する不用意な態度による問題の複雑化である。これを検証し、対策への手がかりを得ることがこの研究の大きな動機であった。

具体的な目的としては、HIV感染をうけた者の結核や非結核性抗酸菌症がどのように発生・進展・推移しているか、また医療管理上どのような問題があるかについて、全国的なネットワークを構築して継続的に観察することである。

上記目的とは別に、このような患者の「診療ガイドライン」を制作することもこの3年間、研究目的に加えて調査・検討を行ってきた。これは上記研究の成果に基づいて、日本のこの問題の臨床的な管理のために必要な知識をまとめ、標準的な実践方法を提言することを目標とした企画である。実際には「診療ガイドライン」に留まらず、より包括的に疫学、予防、病理の章を含めたテキストブックとして、広く内外の文献を渉猟し、また関係者の討論を経て作成することとなった。

以下の報告では前者の研究目的に関する方法・結果・考察を記述する。

## 研究方法

1994年以来、全国主要結核診療施設の結核臨床専門家15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で収集した。症例の中には班友の同僚等から情報を入手したものも一部含まれている。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例年通り班会議で詳細な検討を行った。

今年度は従来の調査票をより単純化した様式を用いた。これは本研究事業の終了後もなんらかの組織で少なくとも発生動向について観察が行われることはエイズ対策、結核対策双方に重要な意味があり、そのような組織での調査活動に予備的に貢献することを考慮したからである。

このため臨床的所見（感染経路、ノ反、薬剤感受性、CD4細胞数、X線所見、合併症、エイズ関連疾患、経過など）は昨年度までで終了したこととし、本年度は発生動向をとくに時期別（患者発病時期を1984年から96年までと、それ以後に便宜的に2分した）に分析することを主眼とした。

患者発生情報は、分担研究者のほか、以下の本研究班班友から提供された。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）、山村 淳平（港町診療所）

### [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。

分担研究者 森 亨

研究協力者 中田 光、永井英明、藤田 明、野内 英樹

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

Toru Mori<sup>1)</sup>, Koh Nakata<sup>2)</sup>, Hideaki Nagai<sup>3)</sup>, Akira Fujita<sup>4)</sup> and Hideaki Yanai<sup>1)</sup>

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

結果

1994年以來2001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303例となった。303例中222例が結核、81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、非結核性抗酸菌症を発病した時期別に見た報告件数は表1、図1の通りで、全体では2000年まで、結核症例では1999年まではほぼ年々増加している(図1、表1)。2001年以降報告症例数は減少しているが、従来の傾向から見て報告の遅れによるものであり、実際の発生減少によるものではないと考えられる。

表1 抗酸菌症発病の時期

年次	結核	NTM	総数
1986	0	1	1
1987	0	2	2
1988	1	0	1
1989	1	0	1
1990	4	4	8
1991	1	3	4
1992	6	4	10
1993	14	4	18
1994	16	10	26
1995	19	6	25
1996	23	11	34
1997	30	9	39
1998	25	2	27
1999	32	10	42
2000	31	13	44
2001	14	1	15
2002	5	0	5
総計	222	81	303

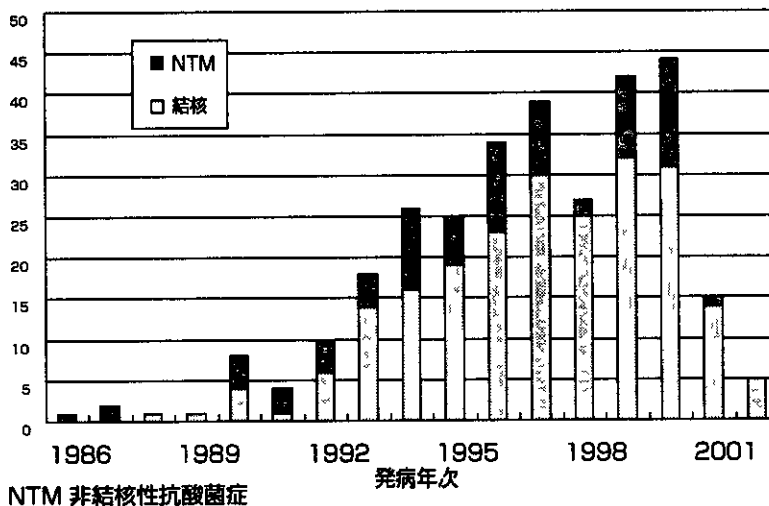


図1 年次別に見た報告件数(総数 結核222人、NTM81人)

表2 報告医療機関の所在地

	結核		NTM		総数	
	数	%	数	%	数	%
北海道	5	2.3%	3	3.7%	8	2.6%
東北	1	0.5%	0	0.0%	1	0.3%
関東*	78	35.1%	20	24.7%	98	32.3%
東京	107	48.2%	49	60.5%	156	51.5%
中部	4	1.8%	0	0.0%	4	1.3%
近畿	21	9.5%	5	6.2%	26	8.6%
中四国	2	0.9%	3	3.7%	5	1.7%
九州	4	1.8%	1	1.2%	5	1.7%
総計	222	100.0%	81	100.0%	303	100.0%

\*東京を除く関東地方  
NTM 非結核性抗酸菌症

報告した施設の所在地は、結核は東京が107例(48%)と最も多く、続いて東京を除く関東が78例(35%)、近畿21例(10%)、北海道5例(2%)、中部および九州がともに4例(2%)となっていた(表2)。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。厚生労働省エイズ発生動向委員会による「平成13年エイズ動向年報」<sup>1)</sup>によると、2001年12月末日現在の日本のAIDS患者累積報告例2,236件の地域割合は東京で31%なので、エイズ合併抗酸菌症患者での東京の割合(52%)はそれよりもあきらかに高い。東京を除く関東地方はエイズ届け出者で35%、結核(本調査)でも35%となっていた。本調査で見られる東京優位は研究参加施設 情報提供者の東京偏在による可能性を考えなければならない。

## 2 症例の基本的背景

### ①国籍

日本が結核145例(64%)、非結核性抗酸菌71例(88%)で全体の71%を占める。これは届け出によるエイズ一般の74%<sup>1)</sup>に比較すると、結核では明らかに低い。外国人エイズ患者で結核発病率が高いことを反映している者と考えられる。外国のうち、結核ではアジアで70%、アフリカ18%、中南米8%となっている。1996年以前と97年以後を比較すると、日本人の割合は結核でやや増加傾向が見られ(64%から67%へ)ものの、全体としてはほとんど変化かない(73%から72%へ)。

### 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42.0歳、結核では43.2歳、非結核性抗酸菌症では38.0歳で非結核性抗酸菌症において若い。国籍別に見ると、結核では日本人48.9歳、外国人では32.8歳であきらかに外国人で若い(非定型抗酸菌症ではそれぞれ38.7歳、33.9歳)。日本人の結核症例は40-50歳代に多い(平均年齢48.9歳)か、結核症例は一般結核患者<sup>2)</sup>の平均(2001年で59.6歳)より若く、一般エイズ患者集団<sup>1)</sup>(41.9歳、2000年第4四半期の推定値)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93.8%、非結核性抗酸菌94.4%が男であるが、外国人ではやや女が多くなり、男の割合はそれぞれ73.7%、55.6%となる。これはエイズ一般における男の割合(日本人で92.2%、外国人で67.7%)と同様である。時期別に年齢構成を便宜的に平均年齢でみると、全体で1996年以前38.2歳から1997年以後42.0歳へと高齢化しており、これは非定型抗酸菌症の外国人以外の全群で見られる。結核の日本人では45.9歳から48.9歳へと変化した。性別構成を時期別にみると、日本人では大きな変化はないが、外国人の場合、結核、非定型抗酸菌症いずれの場合も1996以前に比して1997年以後で女性の割合が上昇している傾向がある(結核で16%から33%へ、非定型抗酸菌症で20%から75%へ。非有意)。

表3 患者の国籍

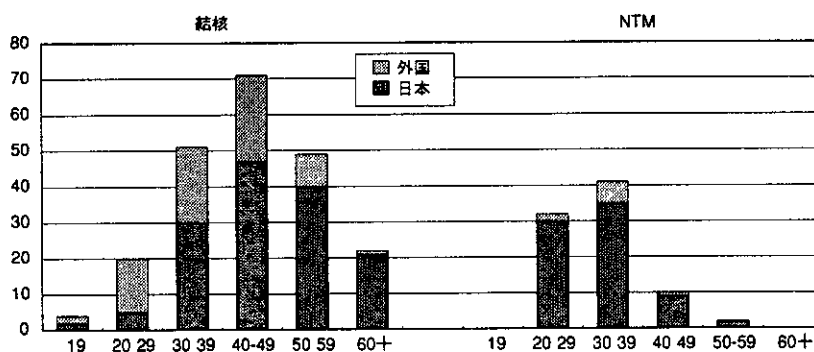
	結核			NTM			総数
	男	女	総数	男	女	総数	
日本	136	9	145	67	4	71	216
	70.5%	31.0%	65.3%	91.8%	50.0%	87.7%	
アジア	37	17	54	3	4	7	61
	19.2%	58.6%	24.3%	4.1%	50.0%	8.6%	
アフリカ	12	2	14	1	0	1	15
	6.2%	6.9%	6.3%	1.4%	0.0%	1.2%	
中南米	5	1	6	0	0	0	6
	2.6%	3.4%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%	
欧米	3	0	3	2	0	2	5
	1.6%	0.0%	1.4%	2.7%	0.0%	2.5%	
総数	193	29	222	73	8	81	303
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

NTM 非結核性抗酸菌症

表4 性・年齢階級分布

国籍	年齢	結核			NTM			総数
		男	女	総数	男	女	総数	
日本	-19歳	1	1	2	1	1	2	4
	20-29	5	0	5	15	0	15	20
	30-39	27	3	30	20	1	21	51
	40-49	45	2	47	22	2	24	71
	50-59	40	0	40	9	0	9	49
	60歳+	19	3	21	1	0	1	23
	総数	137	9	146	68	4	72	218
外国	-19歳	0	0	0	0	0	0	0
	20-29	19	11	30	1	1	2	32
	30-39	27	8	35	3	3	6	41
	40-49	8	1	9	1	0	1	10
	50-59	2	0	2	0	0	0	2
	60歳+	0	0	0	0	0	0	0
	総数	56	20	76	5	4	9	85
総数	193	29	222	73	8	81	303	

NTM 非結核性抗酸菌症



NTM 非結核性抗酸菌症

図2 国籍・病類別に見た年齢分布

表5 肺外病変合併の有無

時期	肺外病変	結核		NTM		総数	
		数	%	数	%	数	%
-96年	肺のみ	40	47.1%	16	34.8%	56	42.7%
	全身播種	18	21.2%	28	60.9%	46	35.1%
	肺外病変あり	27	31.8%	2	4.3%	29	22.1%
	総数	85	100.0%	46	100.0%	131	100.0%
97年+	肺のみ	57	41.6%	12	34.3%	69	40.1%
	全身播種	49	35.8%	21	60.0%	70	40.7%
	肺外病変あり	31	22.6%	2	5.7%	33	19.2%
	総数	137	100.0%	35	100.0%	172	100.0%
総数	肺のみ	97	43.7%	28	34.6%	125	41.3%
	全身播種	67	30.2%	49	60.5%	116	38.3%
	肺外病変あり	58	26.1%	4	4.9%	62	20.5%
	総数	222	100.0%	81	100.0%	303	100.0%

NTM 非結核性抗酸菌症

### 3 臨床的要因

#### ① 病状

肺外病変、全身播種の合併の有無は表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97例(44%)で、残りのうち67例(30%)で全身播種性病変、58例(26%)でその他の肺外病変を合併していた。非結核性抗酸菌症でも53例(65%)が肺外病変を合併しており、そのほとんど(49例)が全身播種であった。肺結核の肺外病変としては胸膜炎、リンパ節炎が大部分を占めていた。時期別に変化を見ると、非定型抗酸菌症では全く変化はないが、結核では全身播種の割合が1996年以前の21%から1997年以後の36%へと有意(Chi-square = 5.30)に増加している。

#### ② 診断方法

表6にみるように、結核患者のうち152例(69%)は塗抹陽性、35例(16%)は培養陽性、6例(3%)は核酸増幅法結核菌陽性で、5例(2%)は病理所見によってそれぞれ結核と診断されていた。時期別には1997年以降で塗抹陽性の割合がわずかに増えたように見えるが(非有意)、著変はみられない。

#### 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55例(68%)はMAC(*Mycobacterium avium-intracellulare* complex)によるものであり、15例(19%)が*Mycobacterium kansasii*によるものであった。これは一般の非結核性抗酸

菌症と類似している。時期別見ると、MACの占める割合が1996年74%から1997年以後60%へと有意に低下している(Chi-square = 4.17)。ただし菌種不明のものが同時に増えているので直ちに意味づけは困難である。

#### 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60例(27%)において結核が先に診断されており(これに「同時」92例を加えれば68%となる)、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(不明11%)。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く(38%、不明が多いのでこれを除外すれば62%となる)、抗酸菌症診断が先行ないし同時に発見された者(24%、同44%)をあきらかに凌ぐ。この前後関係と、発見された患者の病状(肺外病巣 全身播種の有無、菌所見)の間には、結核が先に発見された例においてその他(HIV先行、同時および不明)に比して結核菌塗抹陽性の者の割合がやや多い(89%対64%、有意)ほかは差がなかった。発病の時期別にHIV診断が先行した割合を結核症例についてみると、1986~1996年では22%、1997~2001年では19%とほとんど変化がない。非定型抗酸菌症例では、前後関係の不明の者が多いか、これをそのままにしてみるとHIV感染診断先行例は59%から11%へと明らかに低下している(Chi-square = 18.8)。

表6 菌所見、診断方法

		-96年		97年+		総数	
		数	%	数	%	数	%
結核	塗抹陽性	55	64.7%	97	70.8%	152	68.5%
	培養のみ陽性	18	21.2%	17	12.4%	35	15.8%
	病理所見	2	2.4%	3	2.2%	5	2.3%
	核酸増幅法	5	5.9%	1	0.7%	6	2.7%
	不明	5	5.9%	19	13.9%	24	10.8%
	総数	85	100.0%	137	100.0%	222	100.0%
NTM	MAC	34	73.9%	21	60.0%	55	67.9%
	<i>M. kansasii</i>	8	17.4%	7	20.0%	15	18.5%
	その他	4	8.7%	7	20.0%	11	13.6%
	総数	46	100.0%	35	100.0%	81	100.0%
総数		131		172		303	

NTM 非結核性抗酸菌症



表7 HIV感染診断との前後関係

時期	先行診断	結核		NTM		総数	
		数	%	数	%	数	%
-96年	結核/NTM	44	51.8%	5	10.9%	49	37.4%
	HIV	19	22.4%	27	58.7%	46	35.1%
	同時	16	18.8%	3	6.5%	19	14.5%
	不明	6	7.1%	11	23.9%	17	13.0%
	総数	85	100.0%	46	100.0%	131	100.0%
97年+	結核/NTM	16	11.7%	0	0.0%	16	9.3%
	HIV	26	19.0%	4	11.4%	30	17.4%
	同時	76	55.5%	11	31.4%	87	50.6%
	不明	19	13.9%	20	57.1%	39	22.7%
	総数	137	100.0%	35	100.0%	172	100.0%
総数	結核/NTM	60	27.0%	5	6.2%	65	21.5%
	HIV	45	20.3%	31	38.3%	76	25.1%
	同時	92	41.4%	14	17.3%	106	35.0%
	不明	25	11.3%	31	38.3%	56	18.5%
	総数	222	100.0%	81	100.0%	303	100.0%

NTM 非結核性抗酸菌症

## 考 察

本研究はHIV感染抗酸菌感染症（結核、非結核性抗酸菌症）の限定された結核を王とした施設専門家の参加による一種の「任意報告制度」にもとづく症例データベースによるものである。したがって全国の結核/HIV患者の発生全体から見ればかなりの捕捉もれを免れない。このことは、とくに最近では結核症例が主要結核専門施設以外のエイズ拠点病院で診療される傾向からもより明白である。「平成13年エイズ発生動向年報」<sup>1)</sup>によれば、2001年12月現在の累積エイズ患者数は2,386人（上に引用した2,236例に凝固因子製剤による患者数642例（2000年5月現在）を加えたもの）であるが、「HIV感染者発症予防 治療に関する研究班」などから日本のエイズ患者における結核合併の頻度を10%程度とすれば、日本のHIV感染結核患者数は240人程度と推定できる。感染症法による報告の漏れ（HIV感染 AIDS発病の全くの漏れと、報告されたHIV感染からの発病の報告の漏れ）について考慮すれば、この推定はかなり過小評価と考える必要があり、さらに我々の観察方法から来る過小評価の構造を考慮する必要があるにして

も、ここで検討された症例数222は、国内で発生するAIDS合併結核のかなりの部分をカバーしているといっているであろう。すくなくとも基本的な関連要因はそれほどの偏りなく反映しているといえよう。

ただし、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、今なお81例にとどまっており、それゆえに症例の特性も偏っている可能性に十分留意しなければならない。

## 臨床所見

今回は臨床所見については、肺外結核と全身播種の有無、診断方法、HIV感染の診断と結核診断の時間的關係に限定されたが、これまで同様、一般に重症であること、病巣が肺に限局せず、他臓器の巻き込みや全身播種が圧倒的に多いこと、診断についてもHIV感染診断が先行するものはまた少ない。

すなわち、結核で塗抹陽性の者の割合は65%と一般患者における32%<sup>2)</sup>を遙かに越え、何らかの方法で菌が証明された者は91%（同48%<sup>2)</sup>）であ

る。これには単に病気が重症化しないと診断がつかないということばかりでなく、X線所見を他の肺疾患合併と慎重に鑑別するために菌所見に依存する診断が多くなるという要素も働いているであろう。しかし結核の進展がHIV感染病態を悪化させると言われていることからすれば、結核はできるだけ早期(少量排菌の状態)に診断し、治療することが重要である。もちろん感染防止の立場からすればこのことはいっそう重要である。他方、HIV感染の関連のある患者の態度(健康への無関心)や行動も、発見診断の遅れにつながるものもあり、これが重症発見を増幅していることも無視できないであろう。

結核の病型(主たる罹患臓器)について、まず全身播種が全結核例の30%を占めている。結核の全身播種(粟粒結核)は一般の結核でも決してまれではないが、主として老人に集中しており、30~59歳では全結核患者中の2%に見られるに過ぎない。したがってこの年齢の粟粒結核症例についてはHIV感染(それか結核であるにせよ、非結核性抗酸菌症であるにせよ)を疑うべきであると言える。

結核の診断とHIV感染の診断の前後関係については、HIV診断の先行はやはり少ない。これについては、第一義的にHIV診断の遅れを問題にすべきであろう。なぜ結核を発病する前にHIV感染を発見できないか。これは結核感染予防の占からも、HIV感染予防の占からも、もちろん患者自身の治療の占からも重大な問題である。そしてこの占は欧米のような結核低蔓延国(HIV感染者の中に結核既感染者が少ない)と日本のエイズ対策の大きな相違点である。

一方大半を占める結核診断が先行した者、同時に発見された者については、より早期にかねらの結核を発見できるか否かに関連して、症例の患者発見プロセスの詳細な分析を行うことが望まれる。今後の課題としたい。

非定型抗酸菌症においては、HIV感染か先行することが結核に比してかなり多い。これはこの病気がHIV感染病態が進んだ者に発症することから頷ける。しかし本症の診断が先行したり、同時に発見される例がかなり多いことは、いかにHIV感染の診断が送れがちであるかを物語っている。

## 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は、大半がMACで*M. kansasii*がこれに続き、この2菌種で約85%を占める。この割合は一般の非結核性抗酸菌症の場合とよく似ている。菌種の同定が比較的容易にできるのがこの2種であるという理由によるのであろうが、つぶさに観察すれば残りの症例の中に*M. genevansii*のような希少種が確認される可能性もあり、今後は任意深く見ていく必要がある。

## 時期による要因の変化

今回の分析では1996年以前と1997年以後に発病年次を大別し、その間に関連要因において起こった変化について分析した。これはひとつには、日本ではこの前後でHAART療法が定着し始めたことかあり、その影響を見ることか目的である。また同時に結核罹患率の逆転上昇かこの間に起こったこともある。

基本的要因では、外国人の割合、女性の割合等に関して大きな変化はなく、安定していることはむしろ意外である。たゞ患者の平均年齢か全体的にも上昇していることは、HIV感染者の年齢の上昇と関連していることによると考えられる。結核患者も平均年齢は上昇しているが、これには一般結核発病者の高年齢化とある程度まで関連している可能性もある。つまりHIV感染者の中の結核既感染者かより高齢に偏ってきたとすることである。さらに可能性としてはHAART療法の普及によってHIV感染病態の進行かおそくなったため、より高齢で発病するようになったことが考えられる。これについては各発病例についてHIV感染の時期、HAART療法の有無や程度、他の関連疾患の発生状況等との関連を調べる必要がある。

## 日本における結核/HIV対策の課題

これまでのところ日本では結核とHIV/エイズの相互作用に関しては、例数か少なかったこともあり、エイズ合併結核患者の入院施設に対する配慮以外にはほとんど何もしてこなかったといつてよい。しかし本研究で継続して示されているよう

に、予後の極めて不良なエイズ合併結核患者の発生は増加の一途をたどっていることをみても、今後は以下のような方策を含む積極的な対策が必要になってきたと考えられる。

### ①エイズ合併結核のサーハイランス

これまでは当該症例の発生やその関連情報は本研究のほか、エイズ疫学研究班の臨床疫学研究、国療ネットワークによる研究など、いずれも研究ベースの任意の情報収集が行われてきた。しかしこれらはそれぞれに偏りを免れ得ず、また継続性や一貫性の面で問題がある。米国のようなエイズ登録と結核登録のレコードリンケージ、あるいは多くの州で行われているような結核登録における患者情報にHIV感染情報を含ませるといった制度はただちには無理としても、結核専門施設とエイズ診療拠点病院などから当該患者の発生状況を定期的に収集する制度を全国的に確立することは最低限必要であろう。

### ②HIV感染者における結核発病予防の導入・普及

米国では一般住民に対する以上にHIV感染者に対しては結核の発病防止に対する配慮が厳しく行われている。日本のHIV感染者における結核発病のリスクは欧米に比して何倍も高いことは、HIV感染者における結核既感染率が高いこと、さらにHIV感染のあとに結核感染を受けるリスク(感染危険率)が高いことから明らかである。これはエイズ診療のなかで患者の10%が結核を経験することにもよく示されている。しかるにその結核発病に対する特段の配慮はなされていない。これには一般成人(30歳以上)に対して化学予防が認められていないことと関連していると思われる。一般成人ではノベルクリン反応検査によって結核感染が正しく診断できないという障害がその主たる理由である。これがHIV感染者に対する措置にまで影響しているものと思われる。しかし人工透析や副腎皮質ホルモン使用者に対する化学予防への関心が高まっている近年、さらに大きな結核リスクであるHIV感染者にも同様の措置が行われる必要がある。なお、これについてはBCG既接種者におけるノベルクリン反応検査による結核感染の診

断の信頼性が問題になるが、最近、ノベルクリン反応に代わり結核菌特異抗原を用いた結核感染の診断技術が確立されつつあるので、このような方法を援用して、発病防止のための積極的な措置を行うべきである。またこのような配慮は、たとえ結核を未然に防ぐことに失敗しても、少なくとも結核患者を早期発見することにも力を発揮するであろう。もちろんこれら全てに先立って一般的なHIV感染の早期発見のための普及啓発の強化は最も重要である。

### ③HIV感染者の結核の早期発見

不幸にして結核を発病してしまった者についてHIV感染をできるだけ早期に発見することが必要である。そのためにはまず結核の早期発見が重要であるが、エイズ合併結核対策に特異的な方策はほとんどない。強いて挙げれば初発患者の接触者への健診(ノベルクリン反応検査と胸部X線撮影など)であろう。これは初発結核患者がエイズ患者であると否とを問わず基本的な結核対策の措置であるが、HIV感染を受けやすい人々の社会的活動や対人接触状況を十分考慮した徹底的な計画と実施が必要である。その点ではこれは特異的なエイズ合併結核対策となりうる。これの実施のためには保健所の努力のみでなく主治医の協力が重要である。次に結核の診断がついた者におけるHIV感染の早期の診断が重要である。

### ④結核患者からのHIV感染者の早期発見

これについては現在のところ全国的な合意や勧告もなく、個々の結核診療施設で独自の基準や方針のもとに結核患者のHIV検査が行われている。しかしその方法の有効性についての検討は十分おこなわれていない。また少し前までは病院職員の嫌悪や恐怖、人権問題への警戒心からこの問題がきちんと論じられていないむきもある。積極的に説明同意とカウンセリング付きの検査を行っている国立療養所東京病では、結核入院患者の3%、粟粒結核患者の29%がHIV陽性であり、また隣接する結核予防会複十字病院では入院患者の0.24%がHIV陽性であったという。このことは病院が扱う患者の背景によってこのような検査の効率はかなり違うことを示しており、検査の実施には効率を

上げるためのスルリーニング基準が設定されなければならない。昨年度の本研究の報告書で我々が提案したのは以下のとおりである。考えられるのは地域(都道府県)別に見たHIV感染発生頻度の程度に応じて検査の程度(サンプリング方法)を使い分けることである。例えば①東京、茨城、長野のように高い地域(例 1985~2000年のHIV感染者人口10万対率5以上)では患者全員、②埼玉、新潟、奈良のような中程度(同5~1)の地域では年齢20-49男性は全員および③の対象者、③沖縄、滋賀、佐賀のような低率(同1未満)ではリスク者(外国人、粟粒結核、重症結核、海外旅行経験者、風俗営業従事者など)、というような段階分けが合理的と思われる。これは一つの考え方であるが、この類の考え方を合意のもとに策定実践し、これを評価することが必要である。日本はいまこれを実践すべき時期に達している。

#### ⑤ 薬剤耐性結核への注目

エイズ合併結核患者における薬剤耐性結核の多寡についての観察結果は一定しない<sup>3)</sup>。本研究ではエイズ合併結核患者でとくに薬剤耐性結核が多いという知見は得られていない。しかし、患者の治療支援の成否によっては、化学療法開始後の耐性獲得、そこから周囲への伝播などが大いに懸念される場所である。米国で多剤耐性結核がHIV感染者を中心に大発生したのも、特異な一患者に端を発する集団発生であるが、HIV感染者における高い発病率、感染から発病までの期間の短かさなど、HIV特異の要因が流行を促進した可能性はある。そこで、エイズ合併結核患者で薬剤耐性結核が増えないように、一般の患者において行われている保健所と主治医の連携による治療の上の患者支援を確実にすることが望まれる。同時に患者の菌の薬剤感受性所見をモニターするような研究体制も必要であろう(現在5年ごとに行われている薬剤耐性の全国調査では患者のHIV感染については調べられていない)。

#### ⑥ エイズ対策の中で結核対策を強化すること

いまの日本のエイズ対策のなかで結核は多くのエイズ関連疾患の一つとしてしか扱われておらず、人から人への感染が起こりうる唯一の関連疾

患としての位置づけとしては十分とはいえない。一般人口の結核問題としてはたしかに小さい部分しか占めていないが、エイズ患者の問題としては小さくないはずである。また結核というもうひとつのプライブナーにかかる問題として、とくこの問題を取りあげたくないという意識が患者を含めた関係者のあいだに作用しているとすれば、長い目で見ればそれこそ患者と周囲へのDouble troubleとなり得ない。

#### 参考文献

- 1 感染症法に基づくエイズ患者 感染者情報。平成13年10月1日~12月30日。平成13年4月24日
- 2 厚生省保健医療局結核感染症課監修 結核の統計2002。結核予防会、2002
- 3 Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, Riengthong D, Yanai H, Abe C, Ishikawa N, Akarasewi P, Payanandana V, Mori T Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand Int J Tuberc Lung Dis 5(1) 32-9, 2001

#### 結 論

日本のHIV感染抗酸菌症、とくに結核合併例は着実に増加傾向をたっている。HIV感染やエイズ発病の増加、またおそらく感染後時間が経過とともに感染病態の進んだ者増加などが作用しているものと考えられる。患者の病像、背景要因等はこの数年間の観察機関を通して、またこの間のとくにHAART療法の普及にもかかわらず明白な変化は見られなかった。今後はエイズ対策の強化のなかでのHIV感染の早期診断が促進され、HIV感染者の診療のなかでの結核の早期診断および化学予防が行われること、また結核患者の診療における早期のHIV感染の診断とその後の適切な対応などが進められなければならない。さらにこの問題の継続的観察制度の導入も重要である。これらがエイズ対策のなかで計画的に行われることが求められる。