

- virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J. Infect. Dis.* 180:621-625, 1999.
- 13) Felsenstein J.: Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution* 39:783-791, 1985.
 - 14) Fong I.W., Britton C.B., Luinstra K.E., et al.: Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Clin. Microbiol.* 33: 484-486, 1995.
 - 15) Frisque R.J., Bream G.L., & Cannella M.T.: Human polyomavirus JC virus genome. *J. Virol.* 51:458-469, 1984.
 - 16) Gee G.V., Tsomaia N., Mierke D.F., et al.: Modeling a sialic acid binding pocket in the external loops of JC virus VP1. *J. Biol. Chem.* 279:49172-49176, 2004.
 - 17) Gibson P.E., Knowles W.A., Hand J.F., et al.: Detection of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Med. Virol.* 39:278-281, 1993.
 - 18) Guillaume B., Sindic C.J., & Weber T.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: simultaneous detection of JCV DNA and anti-JCV antibodies in the cerebrospinal fluid. *Eur. J. Neurol.* 7:101-106, 2000.
 - 19) Iida T., Kitamura T., Guo J., et al.: Origin of polyomavirus variants associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5062-5065, 1993.
 - 20) Ikegaya H., Zheng H.-Y., Saukko P.J., et al.: Genetic diversity of JC virus in the Saami and the Finns: Implications for their population history. *Am. J. Phys. Anthropol.*, in press.
 - 21) Kato A., Sugimoto C., Zheng H.-Y., et al.: Lack of disease-specific amino acid changes in the viral proteins of JC virus isolates from the brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.* 145:2173-2182, 2000.
 - 22) Kimura M.: A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J. Mol. Evol.* 16:111-120, 1980.
 - 23) Li P.P., Naknanishi A., Tran M.A., et al.: Importance of Vp1 calcium-binding residues in assembly, cell entry, and nuclear entry of simian virus 40. *J. Virol.* 77:7527-7538, 2003.
 - 24) Liddington R.C., Yan Y., Moulai J., et al.: Structure of simian virus 40 at 3.8-Å resolution. *Nature* 354:278-284, 1991.
 - 25) Loeber G., & Dörries K.: DNA rearrangements in organ-specific variants of polyomavirus JC strain GS. *J. Virol.* 62:1730-1735, 1988.
 - 26) Major E.O., Amemiya K., Tornatore C.S., et al.: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin. Microbiol. Rev.* 5:49-73, 1992.
 - 27) Page R.D.M.: TREEVIEW: An application to display phylogenetic trees on personal computers. *Comput. Appl. Biosci.* 12:357-358, 1996.
 - 28) Seif I., Khoury G., & Dhar R.: The genome of human papovavirus BKV. *Cell.* 18:963-977, 1979.
 - 29) Shishido-Hara Y., & Nagashima K.: Synthesis and assembly of polyomavirus virions. In *Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives*. edited by Khalili K. & Stoner G. L. (John Wiley & Sons, New York). pp 149-177, 2001.
 - 30) Sindic C.J.M., Trebst C., Van Antwerpen M.P., et al., Detection of CSF-specific oligoclonal antibodies to recombinant JC virus VP1 in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neuroimmunol.* 76:100-104, 1997.
 - 31) Sugimoto C., Itoh D., Tanaka K., et al.: Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.* 143:249-262, 1998.
 - 32) Tassie J.M., Gasnault J., Bentata M., et al.: Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. AIDS* 13:1881-1887, 1999.
 - 33) Thompson J.D., Higgins D.G., & Gibson T.J.: CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 22:4673-4680, 1994.
 - 34) Tornatore C., Berger J.R., Houff S.A., et al.: Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 31:454-462, 1992.
 - 35) Venter M., Smit S.B., Leman P., et al.: Phylogenetic evidence of widespread distribution of genotype 3 JC virus in Africa and identification of a type 7 isolate in an African AIDS patient. *J. Gen. Virol.* 85:2215-2219, 2004.
 - 36) Weber T., Trebst C., Frye S., et al.: Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoen-

- cephalopathy. *J. Infect. Dis.* 176:250-254, 1997.
- 37) Yogo Y., Iida T., Taguchi F., et al.: Typing of human polyomavirus JC virus on the basis of restriction fragment length polymorphisms. *J. Clin. Microbiol.* 29:2130-2138, 1991.
- 38) Yogo Y., & Sugimoto C.: The archetype concept and regulatory region rearrangement. In *Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives*, edited by Khalili K. & Stoner G. L. (John Wiley & Sons, New York). pp 127-148, 2001.
- 39) Zheng H.-Y., Sugimoto C., Hasegawa M., et al.: Phylogenetic relationships among JC virus strains in Japanese/Koreans and Native Americans speaking Amerind or Na-Dene. *J. Mol. Evol.* 56:18-27, 2003.
- 40) Zheng H.-Y., Zhao P., Suganami H., et al.: Regional distribution of two related Northeast Asian genotypes of JC virus, CY-a and -b: implications for the dispersal of Northeast Asians. *Microbes Infect.* 6:596-603, 2004.

研究発表

発表論文

- 1) Zheng H.-Y., Kitamura T., Takasaka T., Chen Q., & Yogo Y.: Unambiguous identification of JC polyomavirus strains transmitted from parents to children. *Arch. Virol.* 149:261-273, 2004.
- 2) Zheng H.-Y., Yasuda Y., Kato S., Kitamura T., & Yogo Y.: Stability of JC virus-coding sequences in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy where the viral control region was rearranged markedly. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128:275-278, 2004.
- 3) Zheng H.-Y., Zhao P., Suganami H., Ohasi Y., Ikegaya H., Kim J.C., Sugimoto C., Takasaka T., Kitamura T., & Yogo Y.: Regional distribution of two related Northeast Asian genotypes of JC virus, CY-a and -b: implications for the dispersal of Northeast Asians. *Microbes Infect.* 6:596-603, 2004.
- 4) Yogo Y., Sugimoto C., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., & Kitamura T.: JC virus genotyping offers a new paradigm in the study of human populations. *Rev. Med. Virol.* 14:179-191, 2004.
- 5) Kato A., Kitamura T., Takasaka T., Zheng H.-Y., Tominaga T., & Yogo Y.: Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *J. Neurovirol.* 10:244-249, 2004.
- 6) Takasaka T., Goya N., Tokumoto T., Tanabe K., Toma H., Ogawa Y., Hokama S., Momose A., Funyu T., Fujioka T., Omori S., Akiyama H., Chen Q., Zheng H.-Y., Ohta N., Kitamura T., & Yogo Y.: Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J. Gen. Virol.* 85:2821-2827, 2004.
- 7) Takasaka A., Miranda J.J., Sugimoto C., Paraguisson R., Zheng H.-Y., Kitamura T., & Yogo Y.: Genotypes of JC Virus in Southeast Asia and the Western Pacific: Implications for Human Migrations from Asia to the Pacific. *Anthropol. Sci.* 112:53-59, 2004.
- 8) Miranda J.J., Takasaka T., Zheng H.-Y., Kitamura T., & Yogo Y.: JC virus genotype profile in the Mamanwa, a Philippine Negrito tribe, and implications for its population history. *Anthropol. Sci.* 112:173-178, 2004.
- 9) Ikegaya H., Zheng H.-Y., Saukko P.J., Varesmaa-Korhonen L., Hovi T., Vesikari T., Suganami H., Takasaka T., Sugimoto C., Ohasi Y., Kitamura T., & Yogo Y.: Genetic diversity of JC virus in the Saami and the Finns: Implications for their population history. *Am. J. Phys. Anthropol.*, in press.
- 10) Takasaka T., Kitamura T., Sugimoto C., Guo J., Zheng H.-Y., & Yogo Y.: Phylogenetic analysis of the major African genotype (Af2) of JC virus: Implications for the origin and dispersals of modern Africans. *Am. J. Phys. Anthropol.*, in press.
- 11) Zheng H.-Y., Ikegaya H., Nakajima M., Sakurada K., Takasaka T., Kitamura T., & Yogo Y.: Two distinct genotypes (MY-x and MX) of JC virus previously identified in Hokkaido Ainu. *Anthropol. Sci.*, in press.
- 12) Ikegaya H., Iwase H., Zheng H.-Y., Nakajima M., Sakurada K., Takatori T., Fukayama M., Kitamura T., & Yogo Y.: JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues. *J. Virol. Methods*, in press.

学会発表

- 1) 鄭懷穎、余郷嘉明、北村唯一、野田和幸、金澤章、森 秀生、長嶋和郎。進行性多巣性白質脳症患者の剖検脳組織から得られた全長JCウイルスDNAの塩基配列の解析。第9回日本神経感染症学会、2004、弘前。
- 2) 鄭懷穎、高坂友和、北村唯一、長嶋和郎、余郷嘉明。JCウイルスゲノムのコード領域と調節領域の総合的な解析：PMLの発症機構の解明を目指して。第52回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。
- 3) 高坂友和、池谷 博、石田貴文、鄭懷穎、北村唯一、余郷嘉明。インドネシア東南端のスンバ島で検出されたJCウイルスゲノム型。第

- 52回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。
- 4) 池谷 博、鄭懷穎、高坂友和、北村唯一、余郷嘉明。北海道出身者の解剖体から検出された新規な東北アジア系JCウイルスゲノム型(MX)。第52回日本ウイルス学会学術集会、2004、横浜。

免疫再構築症候群の臨床像に関する調査

分担研究者：古西 満¹、源河いくみ²、中村 哲也³

(¹奈良県立医科大学感染症センター、²国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、³東京大学医科学研究所感染免疫内科)

研究協力者：善本英一郎¹、今村 顕史²、山元 泰之³、上平 朝子⁴、濱口 元洋⁵

(¹奈良県立医科大学感染症センター、²東京都立駒込病院感染症科、³東京医科大学臨床検査医学科、⁴国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、⁵国立病院機構名古屋医療センター血液内科)

■研究要旨 HIV感染症診療を積極的に行なっている7医療機関に対して、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRS) の臨床像・経過に関するアンケート調査を実施した。IRSの臨床病状として多かった带状疱疹58例、非結核性抗酸菌 (NTM) 症40例、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症31例、ニューモシテリス (PC) 肺炎13例、結核症10例の情報を得ることができた。IRS発症時のHAARTの薬剤組合せは多彩で、d4T + 3TC + EFVが28例、d4T + 3TC + NFVが25例などであった。HAART開始 (変更) からIRS発症までの期間 (中間値) は、带状疱疹が119日、NTM症が17.5日、CMV感染症が47日、PC肺炎が10日、結核症が21日であった。いずれの病状でもHAART開始 (変更) 時とIRS発症時を比較すると、有意にCD4陽性細胞数は増加し、HIV-RNA量は減少していたが、CD4陽性細胞数の変化が少ない症例にもIRSは発症していた。带状疱疹は56例が限局型であったが、2割の症例で38℃以上の発熱を認めた。NTM症の病型は播種型・リンパ節炎型・肺感染症型が同頻度であった。播種型・リンパ節炎型では38℃以上の発熱があり、播種型の1/3の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っていた。CMV感染症は26例が眼病変であったが、腸炎、肝炎、肺炎もみられた。PC肺炎では12例で38℃以上の発熱を認め、呼吸器症状を伴っていることが多かった。結核症は肺感染症型3例、リンパ節炎型3例、播種型2例、胸膜炎型2例であった。IRSへの対応は、抗微生物薬の開始・追加・変更が主体であった。NTM症の1/3の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用やHAARTの中止が必要であった。IRSの転帰は、PC肺炎の1例のみが死亡していた。NTM症・CMV感染症・結核症では、治癒までに3ヵ月以上を要する症例が多かった。以上からIRSの臨床像・経過は複雑であり、今後、HIV感染症診療医に役立つ「IRSの診断・対処法に関する手引き」を作成する必要があると考える。

研究目的

1990年代後半から可能となった強力な抗HIV治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) はHIV感染症の予後を改善した一方で、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRS) と呼ばれる病態を起こすことが指摘されている。IRSはHAARTによって免疫不全が改善する過程で、顕在化していなかった病原体への炎症反応や自己免疫疾患を発症してくる病態と考えられ、さまざまな臨床病状が報告されている¹⁻⁴⁾。昨年度行なった我々の調査⁵⁾でも、IRSとして14の臨床病状があり、特に带状疱疹、非結核性抗酸菌 (NTM) 症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスティス (PC) 肺炎、結核症の5つの病状が多いことを把握している。しかし、わが国でのIRSの臨床像やその経過に関するデータ集積は不十分な状況である。

そこで今回、我々はIRSとしての带状疱疹、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症の臨床像・経過を明らかにするために、多施設を対象とした調査を実施したので、報告する。

研究方法

HIV感染症診療に精通している7医療機関にアンケート調査の協力依頼を行なった。アンケート

では、年齢・性別・HIV感染リスクなどの情報、IRS発症時のHAARTの内容、HAART開始 (変更) 時およびIRS発症時のCD4陽性細胞数・HIV-RNA量、IRSの症状、IRSへの対応、IRSの転帰などについて質問した。

研究結果

带状疱疹58例 (男性49例・女性9例、平均年齢42.4歳)、NTM症40例 (男性37例・女性3例、平均年齢42.3歳)、CMV感染症31例 (男性28例・女性3例、平均年齢40.5歳)、PC肺炎13例 (男性12例・女性1例、平均年齢42.5歳)、結核症10例 (男性9例・女性1例、平均年齢44.3歳) の全152症例の情報を得ることができた。HIV感染症の感染リスクは血液製剤8例、同性間性的接触83例、異性間性的接触49例、両性間性的接触3例、不明9例であった。

IRS発症時のHAARTは71.6%の症例が初回治療であり、5つの病状でその割合に大きな差はなかった (図1)。HAARTの薬剤組合せは37パターンがあり、d4T + 3TC + EFV28例、d4T + 3TC + NFV25例、AZT + 3TC + EFV19例などが多い組合せであった (表1)。また、病状によるHAARTの薬剤組合せに差異を認めなかった。

IRS発症前の各病状の既往率は、带状疱疹19.0%、NTM症32.5%、CMV感染症67.7%、

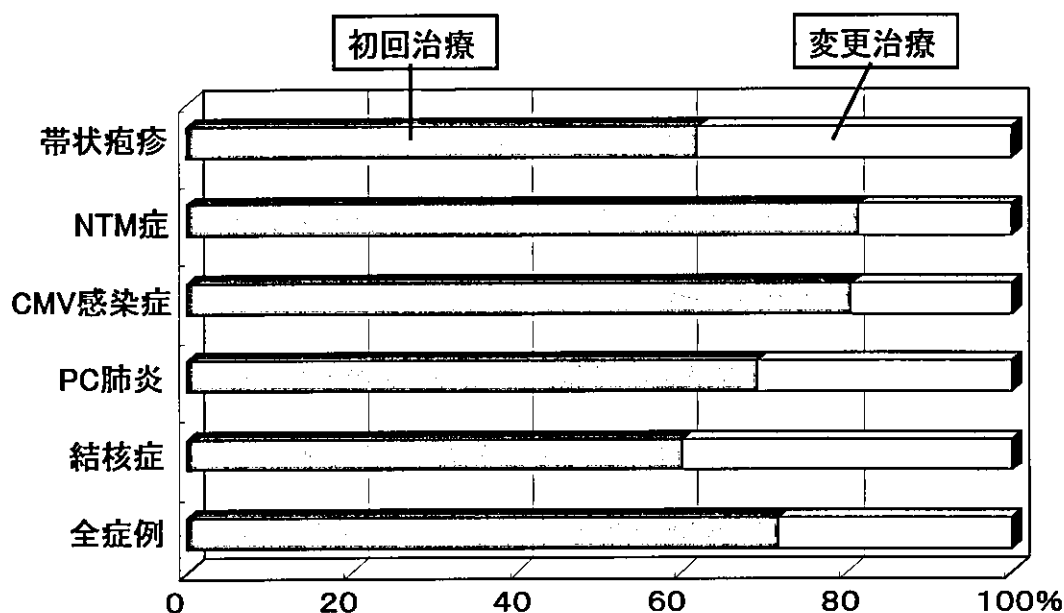


図1. IRS発症時のHAARTの状況

PC肺炎76.9%、結核症60.0%であった(図2)。IRS発症時の各病状への治療状況は、帯状疱疹では治療・予防中の症例はなく、NTM症では治療中30.0%・予防中15.0%、CMV感染症では治療中19.4%・予防中16.1%、PC肺炎では治療中7.7%・予防中53.8%、結核症では治療中50.0%であった(図3)。HAART開始(変更)からIRS発症までの期間(中間値)は、帯状疱疹が119日、NTM症が17.5日、CMV感染症が47日、PC肺炎が10日、結核症が21日であったが、発症までの期間が最短であった症例はいずれの病状も7日以内であった(図4)。

HAART開始(変更)時のCD4陽性細胞数は、いずれの病状でもほとんどの症例が $100/\mu\text{l}$ 以下

であった。また、HAART開始(変更)時とIRS発症時を比較すると、いずれの病状でも有意にCD4陽性細胞数は増加し、HIV-RNA量は減少していたが、CD4陽性細胞数の変化が少ない症例にもIRSは発症していた(図5、6)。

帯状疱疹は56例が限局型、2例が汎発型、1例が限局型に髄膜炎を合併していた。臨床症状は一般の帯状疱疹と同様であったが、限局型の症例でも2割の症例で 38°C 以上の発熱を認めた点がIRSとして特徴的であった(表2)。NTM症の病型は播種型・リンパ節炎型・肺感染症型が同頻度であった。播種型・リンパ節炎型では 38°C 以上の発熱があり、播種型の1/3の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っていた(表3)。

表1. IRS発症時のHAARTの薬剤組合せ

薬剤の組合せ	症例数
d4T+3TC+EFV	28(例)
d4T+3TC+NFV	25
AZT+3TC+EFV	19
d4T+3TC+LPV/rit	15
AZT+3TC+LPV/rit	7
AZT+3TC+NFV	7
AZT+3TC+IDV	6
AZT+ddI+LPV/rit	4
TDF+3TC+EFV	4
その他	37

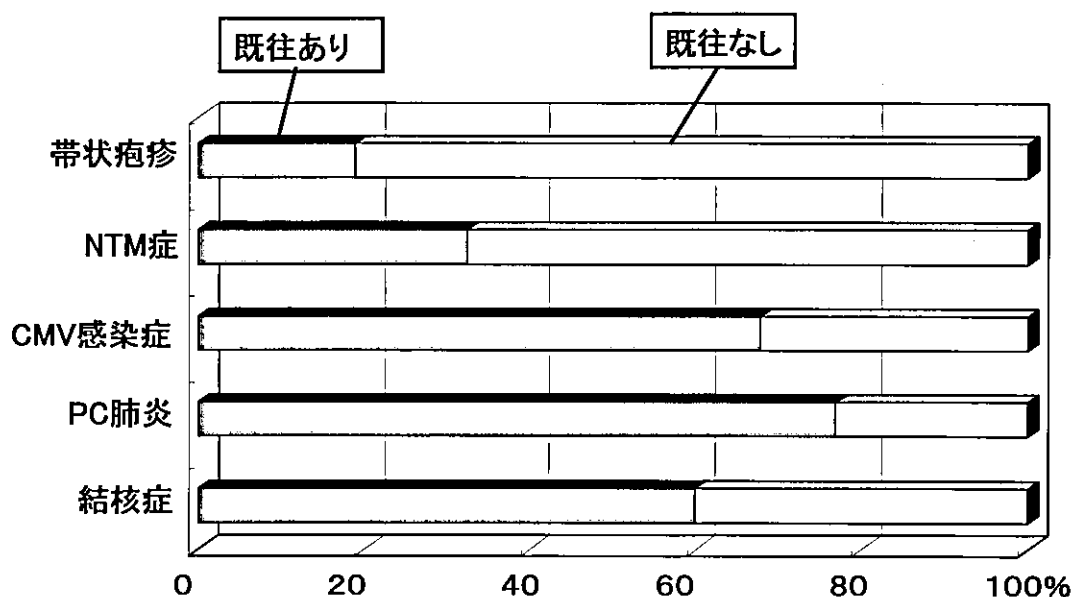


図2. IRS病態の疾患の既往

CMV感染症は26例が眼病変であったが、腸炎、肝炎、肺炎の病型もみられた。眼病変は網膜炎のほか、硝子体炎、網膜浮腫、ぶどう膜炎を認め、半数の症例で視覚障害を自覚していた(表4)。PC肺炎では12例で38℃以上の発熱を認め、呼吸器症状を伴っていることが多かった(表5)。結核症は肺感染症型3例、リンパ節炎型3例、播種型2例、胸膜炎型2例であった。いずれの病型でも38℃以上の発熱を認めることが多く、リンパ節炎型ではNTM症と同様に疼痛を伴っていた(表6)。

IRSへの対応は、いずれの病状でも抗微生物薬の開始・追加・変更が主体であった。しかし、NTM症の1/3の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用やHAARTの中止が必要であった(表7)。IRSの転帰は、PC肺炎の1例のみが死亡していたが、他の症例ではIRSは軽快または治癒していた(図7)。IRSの治癒した症例において、治癒までの期間は、NTM症・CMV感染症・結核症の3つの病状で3ヵ月以上を要する症例が多い傾向であった(図8)。

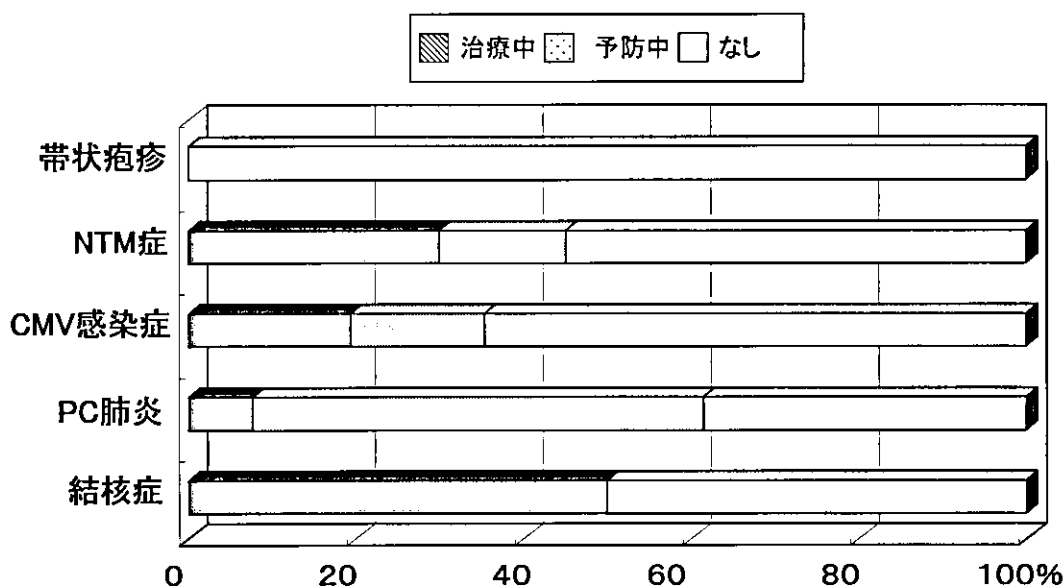


図3. IRS病態の疾患に対する治療状況

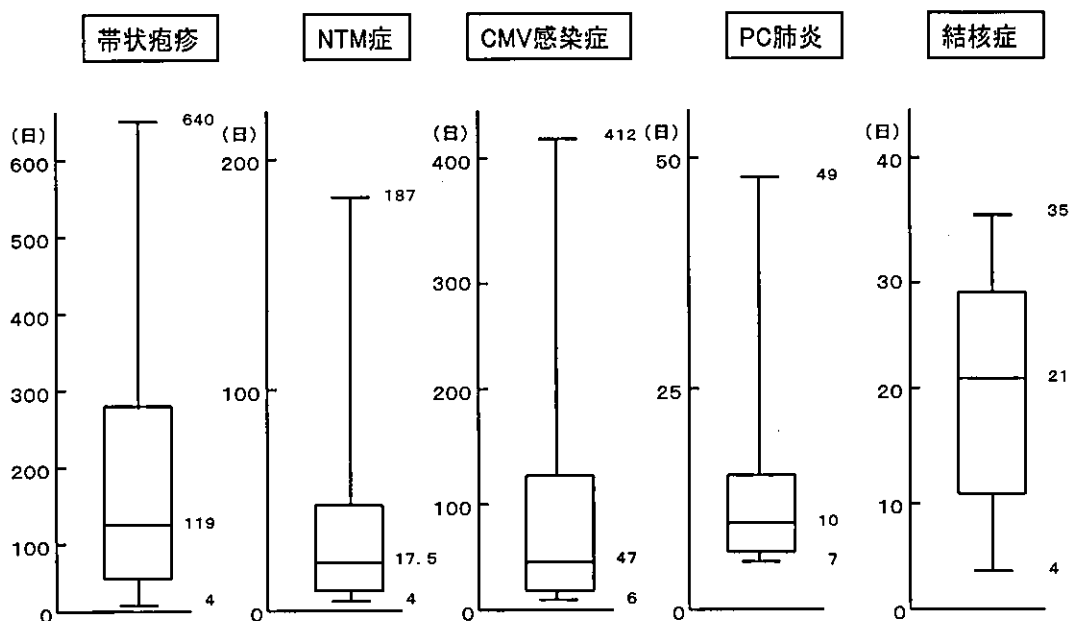


図4. HAART開始(変更)からIRS発症までの期間

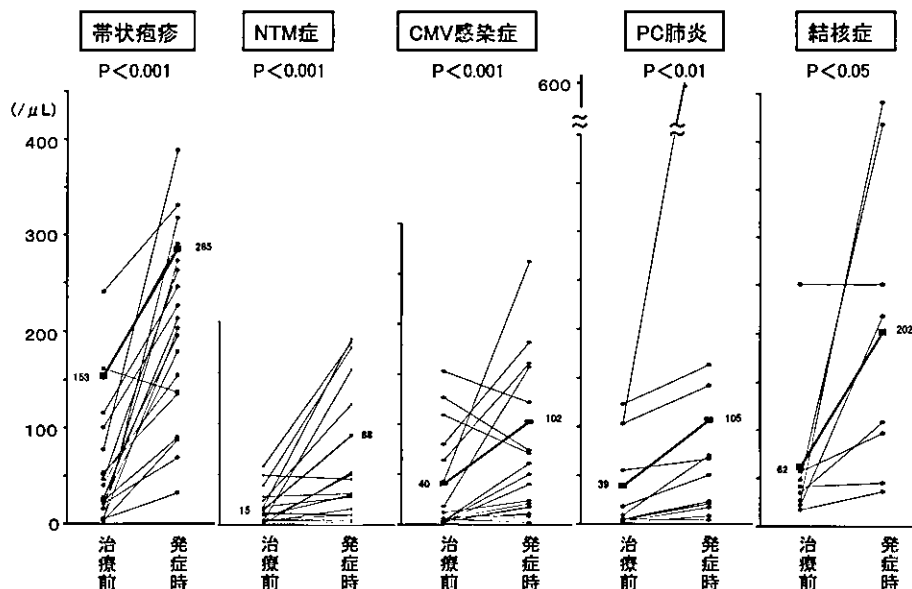


図 5. CD4 陽性細胞数の変化

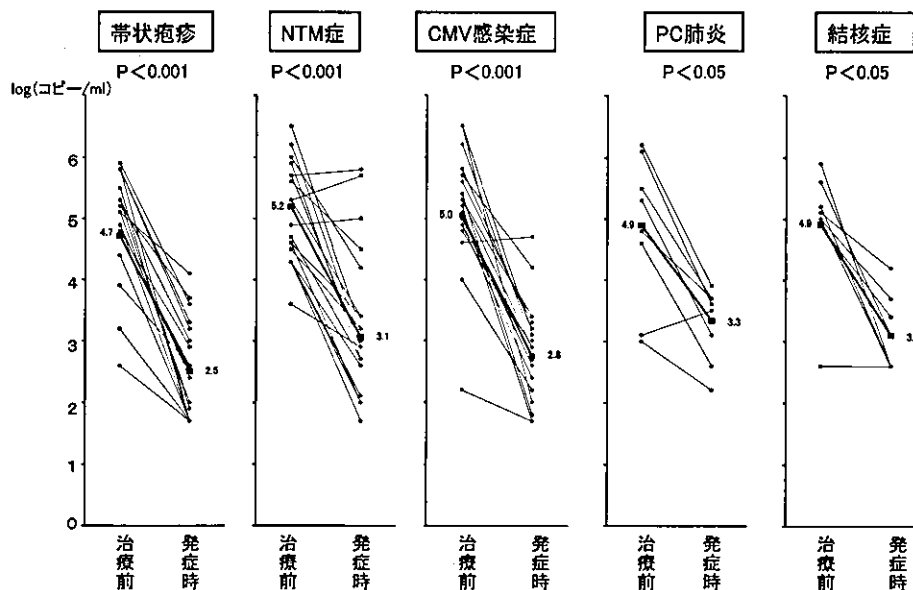


図 6. HIV-RNA 量の変化

表 2. IRS 病態の病型・症状 1：带状疱疹

症状	病型		
	限局型 (55例)	汎発型 (2例)	限局型+髄膜炎 (1例)
疼痛	53例	2例	1例
带状疱疹後神経痛	5例	0例	1例
知覚鈍麻	2例	0例	0例
発熱 38℃未満	2例	0例	0例
38℃以上	11例	2例	1例

表3. IRS病態の病型・症状2：NTM症

病型 症状	病型		
	播種型 (14例)	リンパ節炎 (13例)	肺感染症 (13例)
発熱 38℃未満	1例	2例	3例
38℃以上	13例	9例	2例
盗汗	4例	1例	0例
疼痛	4例	6例	1例
消化器症状	5例	1例	1例
呼吸器症状	0例	0例	6例

表4. IRS病態の病型・症状3：CMV感染症

病型 症状	病型			
	眼疾患 (26例) 網膜炎 19例 硝子体炎 7例 網膜浮腫 3例 ぶどう膜炎 1例	腸炎 (3例)	肝炎 (2例)	肺炎 (2例)
発熱 38℃未満	3例	0例	2例	1例
38℃以上	1例	2例	0例	1例
視覚障害	13例	0例	0例	0例
疼痛	1例	1例	0例	0例
消化器症状	1例	3例	1例	0例
呼吸器症状	0例	0例	0例	2例

表5. IRS病態の病型・症状4：PC肺炎

病型 症状	病型
	肺炎 (13例)
発熱 38℃未満	1例
38℃以上	12例
咳嗽	7例
喀痰	3例
呼吸困難	5例

表 6. IRS 病態の病型・症状 5：結核症

症状	病型	肺感染症 (3例)	リンパ節炎 (3例)	胸膜炎 (2例)	播種型 (2例)
		発熱 38℃未満	0例	0例	0例
38℃以上	2例	2例	2例	2例	
盗汗	0例	0例	0例	1例	
疼痛	0例	2例	0例	1例	
消化器症状	0例	1例	0例	0例	
呼吸器症状	2例	0例	0例	1例	
倦怠感	0例	0例	0例	1例	

表 7. IRS への対応

	抗微生物薬 の開始・変更	NSAIDs	ステロイド薬 の併用	HAART の中止	経過観察 のみ
带状疱疹	58例	0例	0例	1例	0例
NTM症	32例	1例	9例	13例	0例
CMV感染症	28例	0例	9例	1例	2例
PC肺炎	13例	0例	4例	1例	0例
結核症	9例	0例	3例	1例	1例

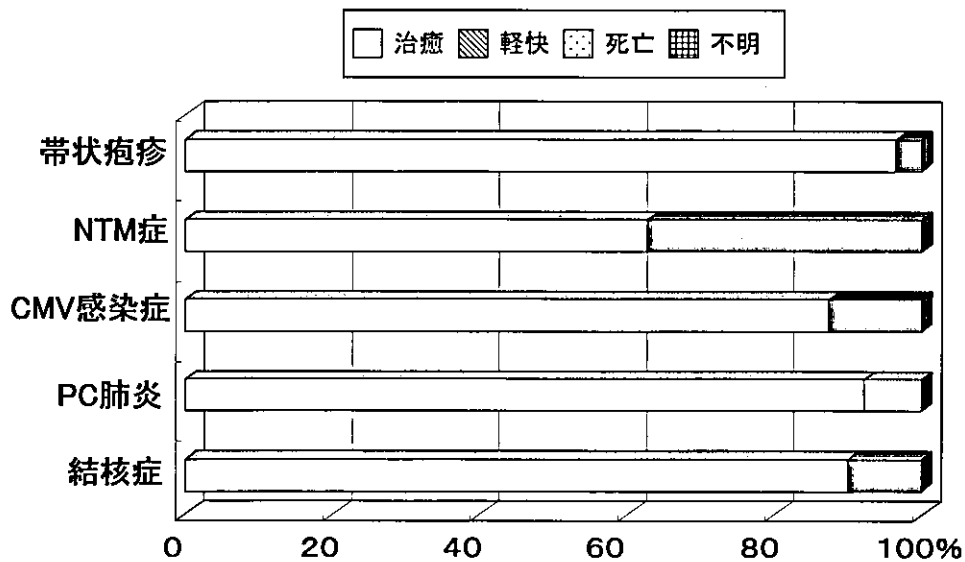


図 7. IRS の転帰

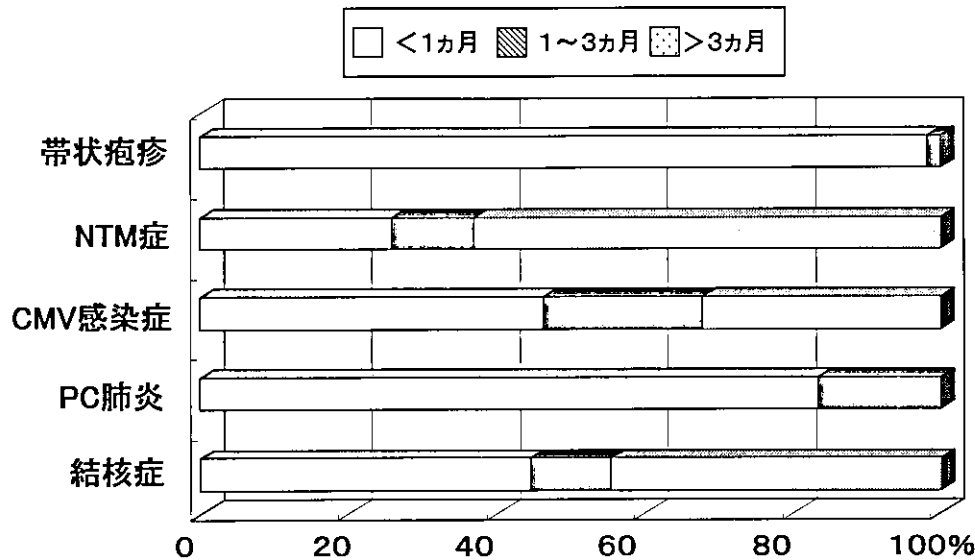


図8. IRSの治癒までの期間

考察

HAARTの導入後、治療で沈静化していた日和見疾患の再増悪や臨床上明らかでなかった日和見疾患の顕在化を経験するようになり、この病態はIRSとして認識されている。IRSの発症率は、昨年度の我々の調査⁹⁾で平均8.7% (2.0~15.4%)であり、文献的にも抗HIV治療をうけている患者の10~25%に発症するとされている⁶⁾。したがって、発症率からみても、IRSはHAART後の注意すべき合併症の一つである。

これまでにIRSとしてさまざまな病状が報告されている¹⁻⁴⁾。HIV感染症と関連している日和見感染症や日和見腫瘍だけでなく、B型肝炎・C型肝炎、自己免疫疾患、サルコイドーシス、ギランバレー症候群などがIRSの病状として認識されており、最近では虫垂炎⁷⁾、女性化乳房⁸⁾、動脈硬化⁹⁾などもIRSとの関連性が言及されている。

その中でも今回は発症頻度の高い带状疱疹、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症に絞り、その臨床像・経過について調査し、いくつかの興味ある結果を得ることができた。IRSを発症した時のHAARTは、特定の薬剤組合せがなく、どのような治療レジメであってもIRSの発症に留意する必要があることが示唆された。HAART開始(変更)からIRS発症までの期間は、IRSの病状によって異なることが明らかになった。带状疱疹は100日前後、抗酸菌感染症は20日前後、CMV感染症は50日前後、PC肺炎は10日前後が平均的な期間であり、欧米の報告とも類似したものであった。IRSを発症した症例では、HAART開始(変

更)時のCD4陽性細胞数はいずれの病状でも100/ μ l以下であった。IRS発症の危険因子の一つとして、免疫不全の期間と程度が重要であると推定されており¹⁰⁾、本結果はそのことを支持するものと考えられる。臨床的には、CD4陽性細胞数が100/ μ l以下の症例にHAARTを開始(変更)する際に、IRSの発症に対して注意する必要があることを示している。IRSの病状としてのNMT症には、播種型、リンパ節炎型以外に肺感染症型の病型が同程度あることが明らかとなった。AIDSのNMT症、特に *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症は播種型が一般的な病型であるが、IRSでは肺感染症型にも注意しておく必要がある。IRSの治療は確立したものがなく、経験的な対応が行われている。今回の調査では、IRSは抗微生物薬の開始・追加・変更で多くの場合対応が可能であったが、一部の症例では、副腎皮質ステロイド薬の併用やHAARTの中止が必要であった。特に、NTM症はその傾向が強く、IRSとして最も対応の難しい病状であることが明らかになったが、その理由を解明することが有効な対処法を見出す契機につながると思われる。

結論

IRSの診断基準、治療法は未だに確立されておらず、しかもその臨床像・経過は複雑である。そのためHIV感染症の日常診療に役立つように、「IRSの診断・対処法に関する手引き」などの形で、研究班からの情報提供が重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Shelburne SA 3rd, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 61: 213-227, 2002.
- 2) Stoll M, et al. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Current Infect Dis Rep* 5: 266-276, 2003.
- 3) Shelburne SA 3rd, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5:67-79, 2003.
- 4) Hirsch HH, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*38: 1159-1166, 2004.
- 5) 古西 満、ほか。免疫再構築症候群の発症状況調査。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書:82-87, 2004.
- 6) French MA, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*1: 107-115, 2000.
- 7) Aldeen T, et al. Is acute appendicitis another inflammatory condition associated with highly active antiretroviral therapy (HAART)? *HIV Med*1: 252-255, 2000.
- 8) Qazi NA, et al. True gynaecomastia, another manifestation of immune reconstitution disease? *Int J STD AIDS*13: 59-65, 2002.
- 9) Lewis W: Atherosclerosis in AIDS: potential pathogenetic roles of antiretroviral therapy and HIV. *J Mol Cell Cardiol*32: 2115-2129, 2000.
- 10) Stoll M, et al. Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the immune restoration inflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*3: 243-249, 2004.

知的財産権の出願・登録状況

なし

健康危険情報

特になし

研究発表

学会発表

- 1) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、笠原 敬、高橋 賢、三笠桂一、源河いくみ、中村哲也、安岡 彰：免疫再構築症候群の発症状況について。第 18 回日本エイズ学会総会、静岡、2004 年 12 月。

研究成果の刊行物に関する一覧表

安岡 彰

1. Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, Chiranairadul P, Chosa T, Sirinirund P, Miyazaki T, Kakeya H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Ishida Y, Kohno S. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand. *Yeast*.21(10) : 809-12, 2004
2. 安岡 彰 クリプトコックス症. 検査と技術 32:6-9,2004
3. 安岡 彰 ニューモシスチス・カリニ. 日本胸部臨床 63(増):S191-196,2004
4. 安岡 彰 HIV 感染症. 感染と抗菌薬 7:424-429,2004
5. 安岡 彰 呼吸器関連のウイルス感染. *The Lung perspectives* 12:278-281,2004
6. 安岡 彰 ニューモシスチス肺炎の診断と治療. 内科 94:883-888,2004

源河 いくみ

1. 狩野繁之、源河いくみ、岡 慎一、他 我が国の HIV/AIDS 患者に合併する寄生虫症. 日本臨床寄生虫学会誌 15(1):95-98,2004

片野 晴隆

1. Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 128:739-750,2005
2. Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T. Lack of Human Herpesvirus 8 Infection in Lungs of Japanese Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Infect Dis*. 191:743-745,2005
3. Song J, Yoshida A, Yamamoto Y, Katano H, Hagihara K, Oka S, Kimura S, Yoshizaki K. Viral Load of Human Herpesvirus 8 (HHV-8) in the Circulatory Blood Cells Correlates with Clinical Progression in a Patient with HHV-8-associated Solid Lymphoma with AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Leuk Lymphoma*. 45:2343-2347, 2004
4. Katano H, Pesnicak L, Cohen JI. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101:4960-4965,2004
5. Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 103:1244-1252,2004
6. Hasegawa H, Katano H, Tanno M, Masuo S, Ae T, Sato Y, Takahashi H, Iwasaki T, Kurata T, Sata T. BCL-6-positive Human Herpesvirus 8-associated Solid Lymphoma arising from Liver and Spleen as Multiple Nodular Lesions. *Leuk Lymphoma*. 45:2169-2172,2004

中村 哲也

1. Yamada, T., Watanabe, N., Nakamura, T and Iwamoto, A. Antibody-dependent cellular cytotoxicity via a humoral immune epitope of Nef protein expressed on the cell surface. *J. Immunology*. 172:2401-6, 2004
2. Takeshi Fujii, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto. Current Concept of SARS Treatment. *J Infect Chemother*. 10:1-7, 2004
3. Furutsuki T, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Tomizawa M, Odawara T, Goto M, Kitamura Y, Nakamura T, Kelleher AD, Cooper DA, Iwamoto A. Frequent transmission of cytotoxic-T-lymphocyte escape mutants of human immunodeficiency virus type 1 in the highly HLA-A24-positive Japanese population. *J Virol*. 78:8437-45, 2004

- 4 . D Zhu, H Taguchi-Nakamura, M Goto, T Odawara, T Nakamura, H Yamada, H Kotaki, W Sugiura, A Iwamoto & Y Kitamura. Influence of single-nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance-1 gene on the cellular export of nelfinavir and its clinical implication for highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 9:929-35, 2004

竹内 勤

- 1 . Tsutomu Takeuchi. Beyond deworming. *Lancet*. in press 2005
- 2 . Seiki Kobayashi, Emiko Imai, Ali Haghghi, Shaden A. Khalifa, Hiroshi Tachibana, and Tsutomu Takeuchi. Axenic cultivation of *Entamoeba dispar* in newly designed yeast extract-iron-gluconic acid-dihydroxyacetone-serum medium. *J Parasitol*. 90. 2004
- 3 . Masahiro Kumagai, Asao Makioka, Tsutomu Takeuchi, and Tomoyoshi Nozaki. Molecular Cloning and Characterization of a Protein Farnesyltransferase from the Enteric Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica* *J Biol Chem* 279-3, 2316-2323, in press 2004
- 4 . Hiroshi Tatibana, Xun-Jia Cheng, Gohta Masuda, Noriyuki Horiki, and Tsutomu Takeuchi. Evaluation of Recombinant fragments of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc Lectin Intermediate Subunit for Serodiagnosis of Amebiasis. *J Clin Microbiol* 42-3, 1069-1074, 2004

川上 和義

- 1 . K. Kawakami. Innate immunity in the lungs to cryptococcal infection. G. B. Haffnagle, P. Fidel. *Fungal Immunology Book*. Kluwer Publishers. 2005
- 2 . K. Kawakami. Possible immunotherapy with interleukin-18 in intractable infectious diseases. K. Kawakami, D. A. Stevens. *Immunomodulators as promising therapeutic agents against infectious diseases. Research Signpost. Trivandrum*. 105-122, 2004
- 3 . Y. Kinjo, K. Kawakami. α -Galactosylceramide: NKT cell-based immunotherapy in intractable infectious diseases. K. Kawakami, D. A. Stevens. *Immunomodulators as promising therapeutic agents against infectious diseases. Research Signpost. Trivandrum*. 105-122, 2004
- 4 . K. Miyagi, K. Kawakami, et al. CpG oligodeoxy nucleotides promote the host protective response against infection with *Cryptococcus neoformans* through induction of interferon-gamma production by CD4⁺ T cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 139:2005
- 5 . K. Uezu, K. Kawakami, et al. Accumulation of $\gamma\delta$ T cells in the lungs and their regulatory roles in Th1 response and host defense against pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Immunology*. 172:7629-7634, 2004
- 6 . K. Kawakami. Regulation of innate immune T lymphocytes in the host defense against pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 57:137-145, 2004

北村 唯一

- 1 . Zheng H.-Y., Kitamura T., Takasaka T., Chen Q., and Yogo Y. Unambiguous identification of JC polyomavirus strains transmitted from parents to children. *Arch. Virol*. 149 : 261-273, 2004
- 2 . Zheng H.-Y., Yasuda Y., Kato S., Kitamura T., and Yogo Y. Stability of JC virus-coding sequences in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy where the viral control region was rearranged markedly. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 128 : 275-278, 2004

- 3 . Zheng H.-Y., Zhao P., Suganami H., Ohasi Y., Ikegaya H., Kim J.C., Sugimoto C., Takasaka T., Kitamura T., and Yogo Y. Regional distribution of two related Northeast Asian genotypes of JC virus, CY-a and -b: implications for the dispersal of Northeast Asians. *Microbes Infect.* 6 : 596-603, 2004
- 4 . Yogo Y., Sugimoto C., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., and Kitamura T. JC virus genotyping offers a new paradigm in the study of human populations. *Rev. Med. Virol.* 14 : 179-191, 2004
- 5 . Kato A., Kitamura T., Takasaka T., Zheng H.-Y., Tominaga T., and Yogo Y. Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *J. Neurovirol.* 10 : 244-249, 2004
- 6 . Takasaka T., Goya N., Tokumoto T., Tanabe K., Toma H., Ogawa Y., Hokama S., Momose A., Funyu T., Fujioka T., Omori S., Akiyama H., Chen Q., Zheng H.-Y., Ohta N., Kitamura T., and Yogo Y. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J. Gen. Virol.* 85 : 2821-2827, 2004
- 7 . Takasaka A., Miranda J.J., Sugimoto C., Paraguisson R., Zheng H.-Y., Kitamura T., and Yogo Y. Genotypes of JC Virus in Southeast Asia and the Western Pacific: Implications for Human Migrations from Asia to the Pacific. *Anthropol. Sci.* 112 : 53-59, 2004
- 8 . Miranda J.J., Takasaka T., Zheng H.-Y., Kitamura T., and Yogo Y. JC virus genotype profile in the Mamanwa, a Philippine Negrito tribe, and implications for its population history. *Anthropol. Sci.* 112 : 173-178, 2004
- 9 . Ikegaya H., Zheng H.-Y., Saukko P.J., Varesmaa-Korhonen L., Hovi T., Vesikari T., Suganami H., Takasaka T., Sugimoto C., Ohasi Y., Kitamura T., and Yogo Y. Genetic diversity of JC virus in the Saami and the Finns: Implications for their population history. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2005 (in press)
- 10 . Takasaka T., Kitamura T., Sugimoto C., Guo J., Zheng H.-Y., and Yogo Y. Phylogenetic analysis of the major African genotype (Af2) of JC virus: Implications for the origin and dispersals of modern Africans. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2005 (in press)
- 11 . Zheng H.-Y., Ikegaya H., Nakajima M., Sakurada K., Takasaka T., Kitamura T., and Yogo Y. Two distinct genotypes (MY-x and MX) of JC virus previously identified in Hokkaido Ainu. *Anthropol. Sci.* 2005 (in press)
- 12 . Ikegaya H., Iwase H., Zheng H.-Y., Nakajima M., Sakurada K., Takatori T., Fukayama M., Kitamura T., and Yogo Y. JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues. *J. Virol. Methods* 2005 (in press)

古西 満

- 1 . 古西 満 : AIDS 関連カリニ肺炎の診断から治療までのコツ. 感染症診療のコツと落とし穴 (斎藤厚編集) 146-147, 中山書店, 東京, 2004.
- 2 . 古西 満, 善本英一郎, 高橋 賢, 宇野健司, 笠原 敬, 村川幸市, 前田光一, 三笠桂一, 右原千笑子 : 当科におけるリポジストロフィー症例の現状. *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW*, 49 : 92-94, 2004.
- 3 . 古西 満, 善本英一郎, 高橋 賢, 宇野健司, 笠原 敬, 武田研一, 中井正之, 村川幸市, 前田光一, 三笠桂一, 佐野麗子, 増谷喬之 : *Mycobacterium kansasii* 感染症を合併した AIDS の 2 例. *日本胸部臨床*, 63 : 180-186, 2004.
- 4 . 宇野健司, 古西 満, 善本英一郎, 高橋 賢, 笠原 敬, 田中小百合, 村川幸市, 前田光一, 三笠桂一, 木村 弘, 成田亘啓 : HIV 感染者に小脳症状で発症した肺癌の 1 例. *日本胸部臨床*, 63 : 399-404, 2004.

- 5 . Eiichiro Yoshimoto, Mitsuru Konishi, Ken Takahashi, Koichi Murakawa, Koichi Maeda, Keiichi Mikasa, Yukio Yamashina : The first case of efavirenz-induced photosensitivity in a Japanese patient with HIV infection. Intern Med.43:630-631,2004.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, Chiranairadul P, Chosa T, Sirinirund P, Miyazaki T, Kakeya H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Ishida Y, Kohno S.	Environmental isolation of Cryptococcus neoformans from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand.	Yeast.	21(10)	809-12	2004
安岡 彰	クリプトコックス症	検査と技術	32	6-9	2004
安岡 彰	ニューモシスチス・カリニ	日本胸部臨 床	63(増)	S191-196	2004
安岡 彰	HIV 感染症	感染と抗菌 薬	7	424-429	2004
安岡 彰	呼吸器関連のウイルス感染	The Lung perspectives.	12	278-281	2004
安岡 彰	ニューモシスチス肺炎の診断と治療	内科	94	883-888	2004

Research Article

Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand

Misuzu Kuroki¹, Cheseda Phichaichumpon², Akira Yasuoka³, Piphat Chiranairadul⁴, Toru Chosa², Petchsri Sirinirund⁵, Taiga Miyazaki¹, Hiroshi Kakeya¹, Yasuhito Higashiyama¹, Yoshitsugu Miyazaki¹, Yutaka Ishida⁶ and Shigeru Kohno^{1*}

¹The Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

²Chiang Muan Hospital, Chiang Muan, Thailand

³International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

⁴Medical Department of Phayao Hospital, Phayao, Thailand

⁵Provincial Health Office, Phayao, Thailand

⁶The Japan International Cooperation Agency, Tokyo, Japan

*Correspondence to:

Shigeru Kohno, The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.
E-mail: s-kohno@net.nagasaki-u.ac.jp

Abstract

We successfully isolated *Cryptococcus neoformans* from chicken faeces in suburban areas of Thailand. *C. neoformans* was isolated from 36/150 houses (24.0%) in the dry season and 6/150 (4.0%) in the rainy season. All environmental isolates were of serotype A. The high isolation rate of 24% from chicken faeces has never been reported previously. Our environmental study could probably explain the high incidence of cryptococcal meningitis in HIV patients in Thailand. Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd.

Received: 19 May 2003
Accepted: 20 January 2004

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; chicken faeces; Phayao; Thailand; HIV; AIDS; cryptococcal meningitis; isolation

Introduction

Cryptococcal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* is one of the most serious opportunistic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and also the gravest complication with respect to prognosis, especially in developing countries. A higher incidence of cryptococcal meningitis (18.5%) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection has been described in Thailand compared to other developed countries. Especially, the percentage of AIDS and cryptococcosis in HIV-infected patients reported from the northern area of Thailand is larger than that from other areas (Suwat *et al.*, 2001).

C. neoformans is known to inhabit natural environments such as soil and grows in bird excreta, especially that of pigeons (Ajello, 1958; Denton and DiSalvo, 1968; Yamamoto *et al.*, 1995a,

1995b). *C. neoformans* has rarely been isolated from fruits, eucalyptus trees or other natural sources. The fungus spreads in the air and infects humans through inhalation. Although environmental studies have been performed, the source of *C. neoformans* in endemic areas of northern Thailand has never been elucidated.

As there is an office of the Japan International Cooperation Agency (JICA) in Phayao province, in northern Thailand, we were able to benefit from their cooperation. In Phayao province people breed many chickens under stilt houses and are exposed to potent aerosols of chicken faeces. To identify the source of *C. neoformans* in patients with cryptococcal meningitis, we focused on the layers of chicken faeces which are piled up under most houses or in the backyards of residential areas in Phayao province in which we could not find any pigeons, and determined whether they contained *C.*

neoformans. Chiang Muan, Pon and Chiang Kham districts in Phayao were chosen for collection of faeces because the JICA office in Phayao were able to negotiate with medical staff there. We expected a higher isolation rate of *C. neoformans* from the dry faeces that can be collected in sunny periods. To our knowledge, there have been no studies comparing *C. neoformans* isolation rates in the dry and rainy seasons. In the present study, we compared the number of fungi that could be isolated from the chicken excreta in the dry month of March and the rainy month of December. Figure 1 shows climatic data for Chiang Rai in northern Thailand.

Materials and methods

Approximately 3.0–6.0 g weathered chicken excreta was added to 20 ml sterilized saline. The samples were allowed to soak for more than 1 h with frequent vortexing. The solution was filtered using sterilized nylon mesh with a pore size of $292 \pm 10 \mu\text{m}$ (mean \pm SEM) and was centrifuged at 3000 rpm for 10 min. The precipitates were inoculated onto birdseed agar plate, pH 6.8 ± 0.2 (BBL, MD). All plates were incubated at 30°C for 2–6 days and a brown colony was streaked onto a Sabouraud dextrose agar, pH 5.6 ± 0.2 (Yamamoto et al., 1995b). All isolates were identified as *C. neoformans* by the Auxacolor system (Sanofi Diagnostics, Pasteur). Serotypes were confirmed by the Crypto check system (Iatron, Tokyo, Japan) (Ikeda et al., 1982; Kabasawa et al., 1991).

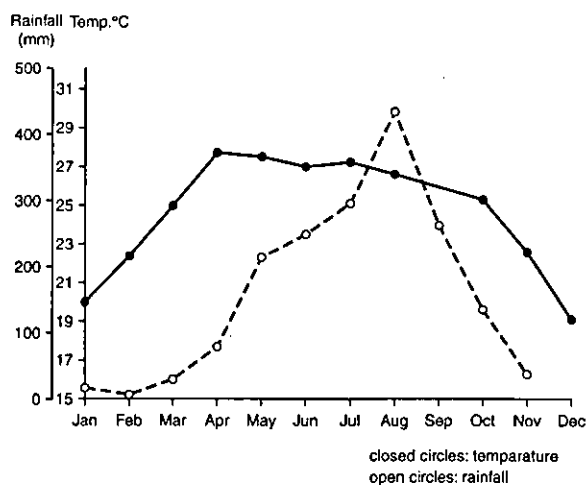


Figure 1. Climatic data for Chiang Rai in northern Thailand

Results

We collected chicken faeces from 90 dwellings in the Chiang Muan district, 30 in the Pon district and 30 in the Chiang Kham district, from under or around the private houses. In addition, 16 *C. neoformans* isolates from the cerebrospinal fluid of HIV patients were provided by Chiang Kham Hospital. Differences between groups were examined for statistical significance using the Fisher exact test. A *p*-value of <0.05 denoted the presence of a statistically significant difference.

C. neoformans was isolated from 36/150 (24.0%) houses in the dry season and 6/150 (4.0%) in the rainy season. All environmental isolates were serotype A (Table 1). Similarly, all strains from patients were of type A.

Discussion

Cryptococcosis is a deep-seated mycosis that can be classified roughly into three types of diseases; pulmonary cryptococcosis, cryptococcal meningitis and disseminated cryptococcosis. Cryptococcal meningitis is a fatal infection in patients with AIDS. As mentioned above, *C. neoformans* is prevalent in the natural environment, especially in the weathered excreta of birds. A high prevalence of *C. neoformans* in pigeon excreta has been well documented by numerous investigators in several parts of the world (Ajello, 1958; Denton et al., 1968; Yamamoto et al., 1995a, 1995b). Ajello (1958) isolated *C. neoformans* from both pigeon and chicken habitats. However, there are only a few reports of isolation of this organism from chicken habitats, and the isolation rate of *C. neoformans* from such environments is quite low. Walter and Yee (1968) attributed the growth inhibitory effect of chicken droppings on *C. neoformans* to the presence of a high molecular growth

Table 1. Incidence of *C. neoformans* isolated from chicken excreta

	Houses	Villages	Serotype
Dry season	36/150 (24%)*	24/50 (48%)*	All type A
Rainy season	6/150 (4%)	6/50 (12%)	All type A

Data are number of isolates/total number examined (percentage).

**p* < 0.05, compared with the rainy season.