

## 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：IRIS）と呼ばれる病態を起こすことが指摘されている。IRIS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<sup>1-4)</sup>。

これまでの我々の調査<sup>5)</sup>でも、IRISとして带状疱疹、非結核性抗酸菌（NTM）症、サイトメガロウイルス（CMV）感染症、ニューモシスチス（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、IRISの病状をどのように診断しているかについては十分には明らかにされていない。そこで、IRISとしての带状疱疹、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症の診断方法について多施設を対象とした調査を実施する。

また、IRISを回避するための方策は未だに見出されていない。しかし、日和見感染症の病原体量を十分に減らしてからHAARTを開始することでIRISを回避できる可能性が考えられ、そうした報告も散見される<sup>6)</sup>。そこで、HIV診療医がIRISを回避するために、日和見合併症を発症後のHAARTをどの時期に開始するかについて調査する。

最後に、この3年間に研究班で行なった調査の成果をどのように臨床現場へ還元するかについて考える。

## 研究方法

- 1) 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、IRISの病状をどのように診断したかについて質問した。
- 2) 東京・近畿のHIV診療経験が豊富な医師31名にアンケート調査を実施した。CD4陽性細胞数が100/ $\mu$ l未満の患者で、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症、クリプトコッカス症、カポジ肉腫を発症した場合にどのような時期にHAARTを開始するかについて回答を求めた。
- 3) 3年間の研究班での調査結果をもとにして、「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成した。

## 研究結果

- 1) 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（表1）。带状疱疹は、大半の症例が皮疹などで臨床診断し

表1. アンケートで集積できた症例の概要

IRSの病状	症例数	性別 (男/女)	平均年齢	HIV感染リスク (血液/同性/異性/両性/不明)
带状疱疹	58例	49 / 9	42.4歳 (26~64)	2 / 28 / 23 / 1 / 4
NTM感染症	40例	37 / 3	42.3歳 (21~76)	3 / 24 / 12 / 0 / 1
CMV感染症	31例	28 / 3	40.5歳 (22~55)	1 / 18 / 8 / 1 / 3
PC肺炎	13例	12 / 1	42.5歳 (26~61)	1 / 9 / 2 / 1 / 0
結核症	10例	9 / 1	44.3歳 (25~57)	1 / 4 / 4 / 0 / 1
全症例	152例	135 / 17	42.1歳	8 / 83 / 49 / 3 / 9

ていたが、血清抗体検査を実施した3例では全例でIgG抗体が有意に上昇していた。また、髄膜炎を合併した症例では、髄液を用いてPCR法が実施されていた(図1)。NTM症は、培養(21例)やPCR法(13例)で抗酸菌を証明することが多く、生検組織所見を診断根拠とした症例が2例存在した(図2)。同定された分離菌種は、1例が*Mycobacterium kansasii*であったが、他は*Mycobacterium avium complex*であった。CMV感染症は、眼底所見などで臨床診断することが多く(17例)、9例ではCMVアンチゲネミアが用いられていた。また、腸炎症例3例は全例で生検が実施され、組織診断されていた(図3)。PC肺炎は、13例中10例で臨床像や胸部画像所見などで臨床

診断され、気管支肺胞洗浄(broncho-alveolar lavage: BAL)をしても病原体を検出できないこともあることが指摘された。また、2例でBAL液のPCR法、1例がグロコット染色でシストの確認をしていた(図4)。結核症は、4例で培養が陽性、3例でPCR法が陽性であり、2例でツベルクリン反応が強陽性でした。2例では生検組織の病理所見で診断していた(図5)。

2) CD4陽性細胞数が $100/\mu\text{l}$ 未満の患者で、NTM症、CMV感染症、PC肺炎、結核症、クリプトコッカス症を発症した場合には、約6割の医師はその疾患が治癒(安定)後にHAARTを開始すると回答した。それ以外の医師も、一定期間の日和見合併症の治療後にHAARTを開始するとの回

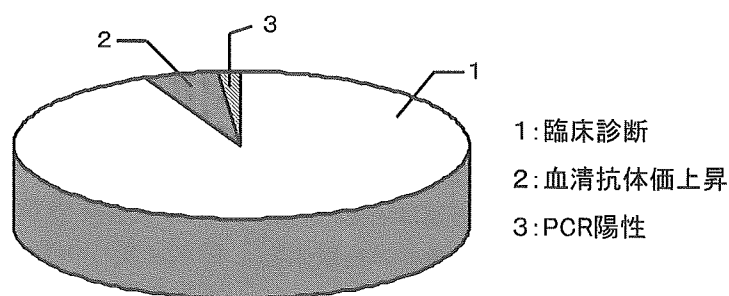


図1. 免疫再構築症候群としての帯状疱疹の診断法

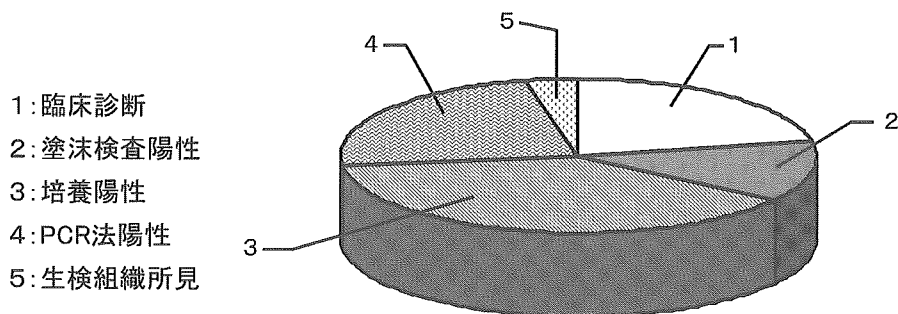


図2. 免疫再構築症候群としての非結核性抗酸菌症の診断法

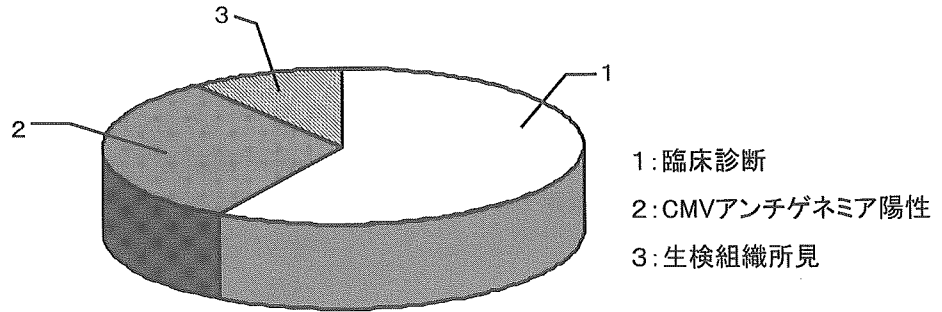


図3. 免疫再構築症候群としてのサイトメガロウイルス感染症の診断法

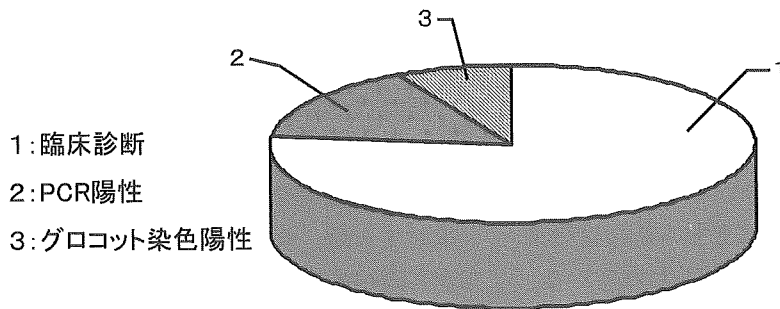


図4. 免疫再構築症候群としてのニューモシチス肺炎の診断法

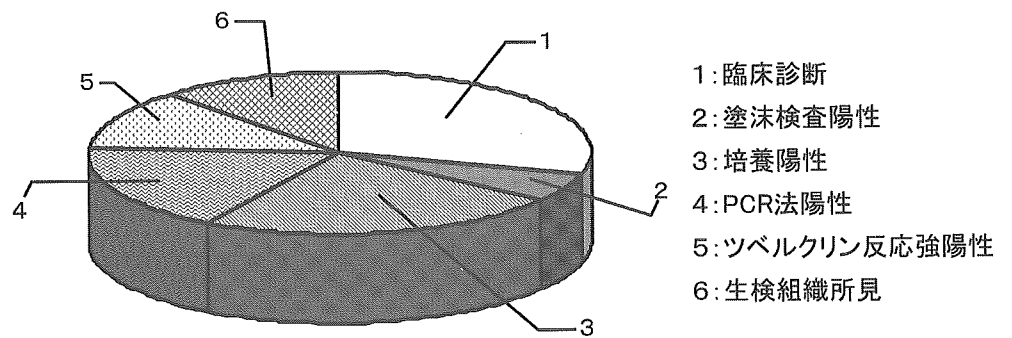


図5. 免疫再構築症候群としての結核症の診断法

答であった。一方、カポジ肉腫では、約 6 割の医師が早期から HAART を開始するとした (図 6)。  
 3) 3 年間の IRIS 実態調査の結果、文献的情報および実際の IRIS 症例経験をまとめた「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成した (内容を資料として添付)。作成した冊子は、全国のエイズ拠点病院の診療担当者宛てに送付した。

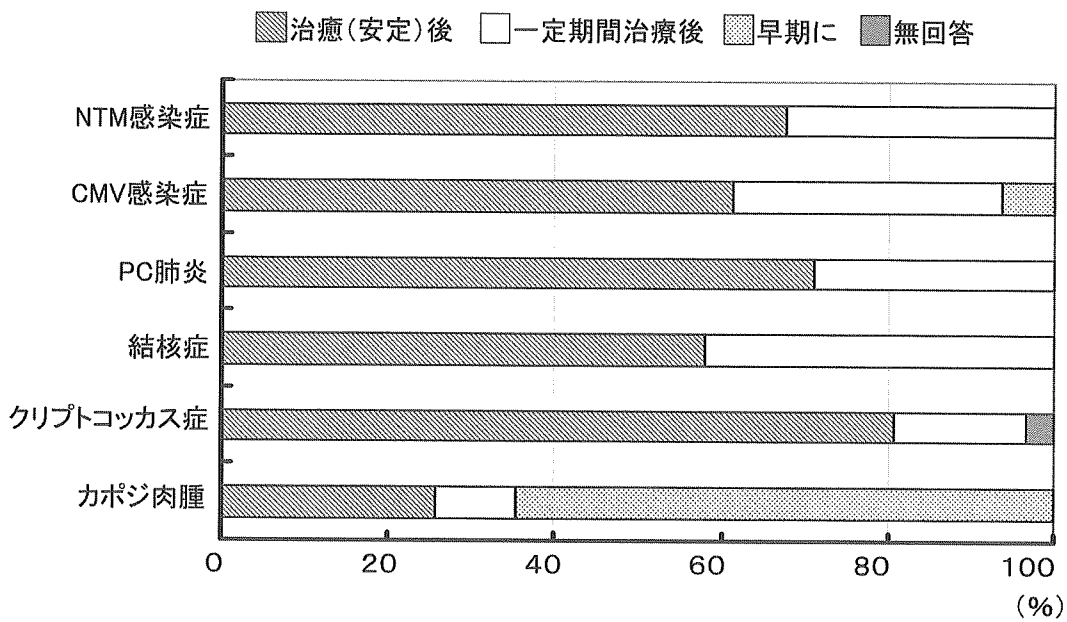
**考察**

HAART の導入後、治療で沈静化していた日和見合併症の再増悪や臨床未明らかな日和見疾患の顕在化を経験するようになり、この病態は IRIS として認識されている。IRIS の発症率は、我々の調査<sup>5)</sup>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 10~30% に発症するとされている<sup>7), 8)</sup>。したがって、発症率からみても、IRIS は HAART 後の注意すべき合併症の一つである。

また、IRIS の病状としての疾患は多彩なものが報告されており<sup>2)</sup>、その正確な診断は重要である。今回、IRIS としての帯状疱疹・NTM 症・CMV 感染症・PC 肺炎・結核症についてその診断法を調査したところ、IRIS であっても基本的には従来の日和見感染症の診断と同様に行なわれている。検査結果の中で、何点か注目することが見出され

ている。一つは、帯状疱疹で血清抗体を測定した 3 症例全てでペア血清での有意な抗体価上昇を認めており、IRIS においても生体で病原体を認識し、免疫反応が誘導されていることが再確認できたことである。同様に、結核症でもツベルクリン反応が強陽性であった症例があり、免疫再構築を一部の検査で把握することが可能であることが示唆される。そのため結核菌特異蛋白で末梢血リンパ球を刺激し産生されるインターフェロン $\gamma$ を測定する検査法 QuantiFERON-TB (第二世代) が、IRIS の結核症の場合に有用であるかを今後検討する必要があると考える。一方、PC 肺炎の場合に BAL を実施しても病原体を証明できないこともあり、IRIS の病状診断の困難さを示唆している。したがって、今後は IRIS の診断に役立つような臨床指標、検査法が確立されることが望まれる。

IRIS に関する重要な課題は、IRIS を起こさずに HAART を継続できる方法を見出すことである。しかし IRIS の発症機序が十分に解明できておらず、現時点で有効な方法は確立していない。今回の調査では、HIV 診療に携わっている医師の多くは日和見感染症を発症した AIDS 患者に HAART を開始する際、その感染症が治癒もしくは安定してから開始すると考えている。これは、免疫再構築時に病原体抗原量が消失もしくは少なくなっ



「一定期間治療後」では、治療期間は2週~2ヵ月と幅のある回答であった

図 6. 日和見合併症発症後の HAART 開始時期についての回答

いる方がIRISを起こし難いのではないかとの仮定からそう考えているものと思われる。しかし免疫不全状態で長期間HAARTを導入しないことにもリスクを伴うため、実際には症例ごとにHAARTの開始時期を決定する必要があると考える。今後、IRISに関する前向き調査などを行ない、日和見合併症発症後のHAART開始時期に関する一定の指針を出すことが望まれる。

今回、3年間の研究班での調査結果をもとに「免疫再構築症候群 診療のポイント」という冊子を作成し、全国のエイズ拠点病院に配布したところである。冊子はまだまだ不十分な点が多い内容であるが、IRISについて関心を持ち、HIV診療に取り組んでいただければ幸いである。今後、基礎的研究や臨床の前向き調査などによって、さらに科学的な対処方法が確立することを期待する。

## 結論

IRISの病状診断は、従来からの日和見合併症の方法に順じて行なうことで可能であるが、時に病原体を検出できないことがあることに留意する必要がある。また、日和見感染症発症後のHAART開始時期は、日和見感染症が治癒または安定した時期がよいと考えている医師が多いことが示され、今後は科学的根拠を明らかにする必要がある。

## 参考文献

- 1) Shelburne SA 3<sup>rd</sup>, 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 3<sup>rd</sup>, 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) 照屋勝治、ほか。カリニ肺炎治療後のHAART開始時期と免疫再構築症候群の発生頻度に関

する検討。日本エイズ学会誌 5:394, 2003.

- 7) 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.
- 8) Shelburne SA, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*19: 399-406, 2005.

## 健康危険情報

特になし。

## 研究発表

### 学会発表

- 1) 古西 満、善本英一郎、宇野健司、笠原 敬、村川幸市、前田光一、三笠桂一：免疫再構築症候群に関する調査。第19回近畿エイズ研究会、京都、2005年6月。
- 2) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、笠原 敬、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臨床像について。第19回日本エイズ学会総会、熊本、2005年12月。
- 3) 古西 満、善本英一郎、宇野健司、笠原 敬、三笠桂一、源河いくみ、中村哲也、安岡彰：免疫再構築症候群への対応に関する調査。第19回日本エイズ学会総会、熊本、2005年12月。

## 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 免疫再構築症候群 診療のポイント

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」班

## 目次

はじめに	1
免疫再構築症候群とは？	2
免疫再構築症候群の発症率は？	4
免疫再構築症候群の発症時期は？	6
免疫再構築症候群でのCD4 <sup>+</sup> 細胞数	8
免疫再構築症候群でのウイルス量	10
各病状の臨床像・診断について	12
(1) 帯状疱疹	
(2) 非結核性抗酸菌症	
(3) サイトメガロウイルス感染症	
(4) ニューモシスチス肺炎	
(5) 結核症	
免疫再構築症候群への対応と経過	22
免疫再構築症候群を起こさないためには？	26
免疫再構築症候群症例の実際	28
参考文献	36

## はじめに

強力な抗HIV治療（HAART：highly active antiretroviral therapy）によって、HIV感染症の予後は著明に改善しました。しかし一方で、HAARTが実施される経過で当初は認識されていなかった様々な合併症が明らかになってきました。免疫再構築症候群（IRIS：immune reconstitution inflammatory syndrome）もその一つです。IRISは、HAARTによる治療計画を妨げることもあり、臨床上重要な問題となっています。しかしその実状は未だ十分には把握されていません。

そこで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」班（主任研究者：安岡 彰）では、IRISの実態を調査しました。その調査結果などをもとに、「免疫再構築症候群」診療のポイントを作成しました。先生方の診療に少しでもお役に立てれば、幸いです。

奈良県立医科大学感染症センター  
古西 満

## 免疫再構築症候群とは？

免疫不全が進行した状態でHAARTを開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することが経験されます。これは、日和見感染症の病原体などに対する免疫が急激に回復し、過度な炎症が惹起されるために生じる病態と考えられ、免疫再構築症候群（IRIS）と呼ばれています。

しかし、IRISの明確な定義や診断基準は未だに確立されていません。表1には、Shelburneらが提案したIRISの基準を参考のために示します。これも、IRISの概念を理解する上では役立ちますが、4番目の基準を臨床的に確定することは難しい点もあると考えられます。また、IRISの病状も日和見感染症に限定されたものではなく、自己免疫疾患などさまざまなものがIRISと関連づけて報告されており（表2）、IRISの診断基準を確立することが今後の重要な課題となります。

**表1** Shelburne 5による免疫再構築症候群 (IRIS) の定義

- 1) AIDSの診断
  - 2) 有効な抗HIV治療
  - 3) 抗HIV治療開始後に出現した感染症 (あるいは自己免疫疾患) に矛盾しない症候
  - 4) 上記症候は新たな感染症、既に認識されている感染症の予測されうる臨床経過や治療の副作用では説明できないこと
- 以上4点を満たした症例を免疫再構築症候群とする

**表2** 免疫再構築症候群 (IRIS) として報告されている病状

<b>■ 抗酸菌</b> 結核症 非結核性抗酸菌症	<b>■ 消化管感染症</b> 虫垂炎 膵炎 脾臓炎
<b>■ ヘルペスウイルス</b> サイトメガロウイルス感染症 単純ヘルペス 帯状疱疹 EBウイルス感染症 カポジ肉腫	<b>■ ギラン・バレー症候群</b>
<b>■ 肝炎ウイルス</b> B型肝炎 C型肝炎	<b>■ 自己免疫疾患</b> SLE 血管炎 ライター症候群 関節リウマチ 多発性筋炎 グレーブズ病 全身性脱毛症
<b>■ 原虫・真菌感染</b> トキソプラズマ症 クリプトコッカス症 ミクロスポリジウム症 ヒストプラズマ症 ニューモシスチス肺炎 レーシュマニア症	<b>■ アレルギー反応</b> 刺青の過敏症
<b>■ 進行性多巣性白質脳症</b>	<b>■ 新生物</b> カポジ肉腫 非定型リンパ増殖性疾患
<b>■ 皮膚疾患</b> 沈痾 好酸球性毛嚢炎	<b>■ その他</b> 無菌性骨壊死 女性化乳房 サルコイドーシス 動脈硬化

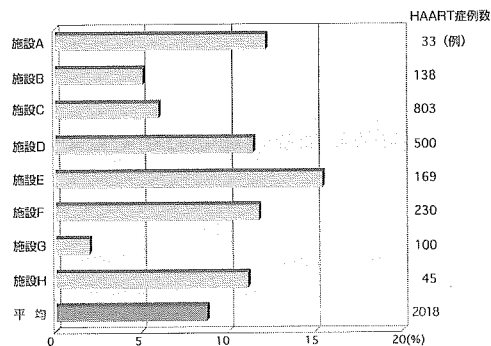
### 免疫再構築症候群の発症率は？

研究班では、HIV感染症の診療に精通した8医療機関にアンケート調査を実施しました。1997～2003年にHAARTを行なった症例での免疫再構築症候群 (IRIS)の発症率、その病状について質問しました。

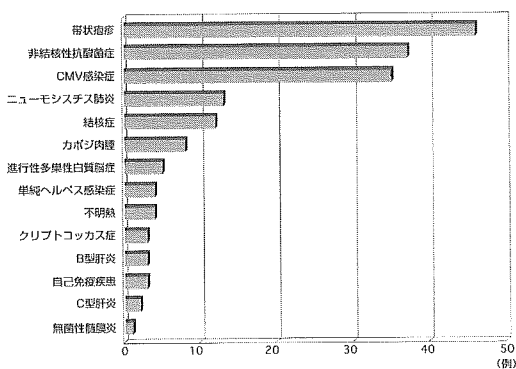
HAARTを受けた2018例中176例 (8.7%) にIRISを発症していましたが施設によってその発症率に差を認めていました (図1)。これは、施設ごとに診療している症例背景やIRISの捉え方に違いがあるために生じたものと考えられています。たとえば、Shelburne 5は結核症、MAC症、クリプトコッカス症を発症した症例のみでIRISの発症率を検討したところ、31.7%であったと報告しています。

IRISの病状としては、14の病状が回答され、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症の順に多くみられました (図2)。

**図1** 免疫再構築症候群 (IRIS) の発症率



**図2** 免疫再構築症候群 (IRIS) としてみられた病状



### 免疫再構築症候群の発症時期は？

研究班では、免疫再構築症候群 (IRIS) の病状として頻度の高かった帯状疱疹、非結核性抗酸菌 (NTM) 症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスチス (PC) 肺炎、結核症について、その臨床病態を調査しました。

この5病状は、初回のHAART時に発症することが多かったが、治療変更時にも起こることがありました (図3)。

また、HAART開始 (または変更) からIRIS発症までの期間は、病状によって異なりました。その中央値では、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日でした。しかし、いずれの病状も早い場合は、HAART開始後数日でIRISを発症していました (図4)。

図3 免疫再構築症候群 (IRIS) 発症時の治療状況

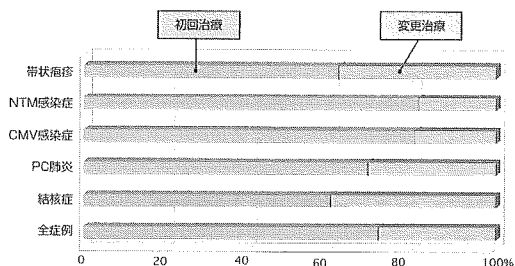
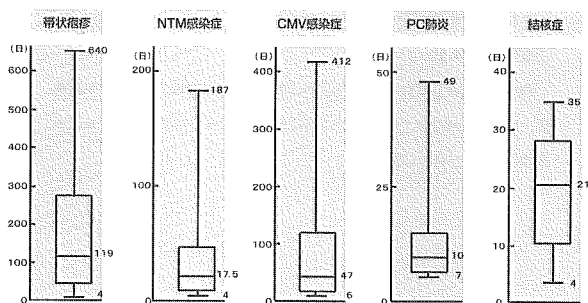


図4 免疫再構築症候群 (IRIS) の発症までの期間

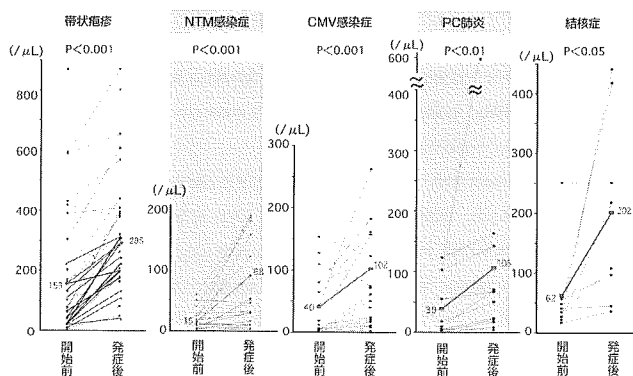


### 免疫再構築症候群でのCD4+細胞数

免疫再構築症候群 (IRIS) を発症した症例のCD4陽性細胞数は、いずれの病状でもHAART開始 (または変更) 時では大半の症例が50/ $\mu$ L以下であった (図5)。欧米の報告でもIRIS発症例では、HAART開始時のCD4陽性細胞数は50/ $\mu$ L以下のことが多いとされています。

HAART開始 (または変更) 時とIRIS発症時とを比較すると、いずれの病状においてもCD4陽性細胞数は有意に増加していました。しかし、個々の症例でみても、CD4陽性細胞数が増加していないにもかかわらず、IRISを発症する症例も存在していました (図5)。

図5 免疫再構築症候群 (IRIS) でのCD4+数の変化



### 免疫再構築症候群でのウイルス量

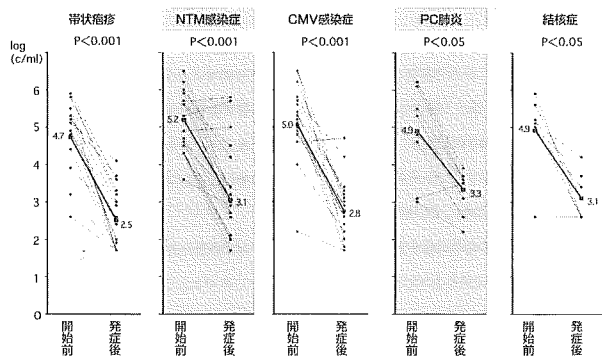
免疫再構築症候群 (IRIS) を発症した症例でのHIV-RNA量は、いずれの病状でもHAART開始 (または変更) 時に比べ、IRIS発症時は有意に低下していました。HIV-RNA量は、いずれの病状でも $-2 \log_{10}$ コピー/mLほどの変化を示していました (図6)。

Frenchらは、IRISを発症した症例と発症しなかった症例にてHIV-RNA量を比較し、HAART開始後6週目ではいずれの症例も $-2 \log_{10}$ コピー/mLほどの変化を示し、有意差はなかったが、HAART開始時のHIV-RNA量がIRIS発症例で有意に高値であったと報告しています。

したがって、CD4陽性細胞数が50/ $\mu$ L以下で、HIV-RNA量が5logコピー/mL以上の症例でHAARTを開始する時にはIRISに注意する必要があると考えます。



図6 免疫再構築症候群 (IRIS) でのウイルス量の変化



各病状の臨床像・診断について(1)

■ 帯状疱疹

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ました。臨床症状は一般の帯状疱疹と同様でしたが、限局型の20%の症例で38℃以上の発熱を認めていた点は免疫再構築症候群 (IRIS) として特徴的でした (表3)。

帯状疱疹の診断は、59例中54例で皮膚所見などからの臨床診断でした。3例でベア血清での抗体検査、1例で髄液のPCR法が実施されていました。

帯状疱疹の診断方法を表4に示します。特殊な症例を除けば、臨床像による診断で十分と考えます。

表3 免疫再構築症候群 (IRIS) としての帯状疱疹の病型・症状

病型 \ 症状	限局型 (56例)	汎発型 (2例)	限局型+髄膜炎 (1例)
疼痛	53例	2例	1例
帯状疱疹後神経痛	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4 帯状疱疹の診断方法

- 臨床像からの診断
- IFA、NT、EIAなどの血清抗体検査
- 水泡内容でのウイルス抗原の証明
- PCRによるウイルスDNAの証明
- ウイルス分離

各病状の臨床像・診断について(2)

■ 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌 (NTM) 症の病型は、播種型、リンパ節炎型、肺感染症型がほぼ同頻度で認められました (表5)。肺感染症型が意外に多くみられた点

が、免疫再構築症候群 (IRIS) の特徴かと考えます。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ました。肺感染症型の1/2の症例では自覚症状に乏しく、胸部画像検査が重要でした (表5)。

NTM症の診断は、40例中12例が臨床診断でしたが、約半数の症例で培養陽性、13例でPCR陽性でした。2例では生検組織の病理所見で診断していました。菌種同定ができた症例では、1例が *Mycobacterium kansasii* でしたが、他の症例は *Mycobacterium avium complex* でした。

NTM症の診断方法を表6に示します。菌種を決定するためには、培養同定法が重要となります。病型によって、採取すべき検体が異なるため、CTなどの画像診断で病型を診断する必要があります。PCR法 (アンプリコアマイコバクテリウム) では、*M. avium* と *M. intracellulare* の判定が可能です。

表5 免疫再構築症候群 (IRIS) としての非結核性抗酸菌症の病型・症状

病型 \ 症状	播種型 (14例)	リンパ節炎型 (13例)	肺感染症型 (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6 非結核性抗酸菌症の診断方法

- 1 CTなどの画像診断
- 2 喀痰や膿汁などのZiehl-Neelsen染色標本鏡検
- 3 培養同定：固形培地（小皿培地）、液体培地（MGIT）
- 4 PCR法：M.aviumとM.intracellulareのみ
- 5 生検組織の病理所見

### 各病状の臨床像・診断について(3)

#### ■ サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス (CMV)感染症の病型は、26例が眼病変でしたが、腸炎、肝炎、肺炎の病型もみられました。眼病変は網膜炎のほか、硝子体炎、網膜浮腫、ぶどう膜炎も認め、半数の症例で視覚障害を自覚していました。

CMV感染症の診断は、33例中17例で眼底所見などによる臨床診断でした。9例ではCMVアンチゲネミアが陽性であり、3例では大腸などの生検組織の病理所見で診断していました。

CMV感染症の診断方法を表8に示します。CMV網膜炎の眼底所見は特徴的であり、それのみで診断が可能です。CMVアンチゲネミアは簡便な検査法ですが、CMV網膜炎では陰性のこともあり、総合的な診断が必要となります。消化管の潰瘍性病変では、生検が必要なことも多く、潰瘍底と潰瘍辺縁とで生検を行ない、生検検体(10検体)が多いほど診断率が高くなると言われています。

表7 免疫再構築症候群 (IRIS) としてのサイトメガロウイルス感染症の病型・症状

病型 \ 症状	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8 サイトメガロウイルス感染症の診断方法

- 1 眼底検査、消化管内視鏡、CTなどの所見
- 2 CMVpp65抗原（アンチゲネミア）
- 3 PCR法
- 4 ウイルス分離：シェル・バイアル法など
- 5 生検組織の病理所見：owl-eye型核内封入体、in situ hybridization法

### 各病状の臨床像・診断について(4)

#### ■ ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス (PC)肺炎の病型は、全例が肺炎でした。

12例で38℃以上の発熱があり、呼吸器症状も伴っていることが多い傾向を認めました(表9)。

PC肺炎の診断は、13例中10例で臨床像と胸部画像所見などによる臨床診断でした。気管支肺胞洗浄 (BAL) を実施し、2例でPCR陽性、1例でグロコット染色でシストを確認していました。免疫再構築症候群 (IRIS) では、BALを実施しても病原体を証明できないこともしばしば経験します。

PC肺炎の診断方法を表10に示します。PC肺炎の胸部CT所見は、モザイク状のGGO (ground glass opacity) が特徴的ですが、しばしば非特異的な所見を示すこともあります。PC肺炎では血清β-D-グルカン値が上昇することが多く、特異性はありませんが、スクリーニング検査として有用であると考えます。確定診断はBALなどで、Pneumocystis jiroveciを証明することであり、染色標本鏡検とPCR法とがあります。

表9 免疫再構築症候群 (IRIS) としてのニューモシスチス肺炎の病型・症状

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10 ニューモシスチス肺炎の診断方法

- 1 CTなどの画像診断
- 2 血清β-D-グルカン、KL-6
- 3 気管支肺腔洗浄液 (BALF) などのGrocott染色: シストを検出
- 4 BALFなどのDiff-Quik染色: 栄養型を検出
- 5 PCR法

## 各病状の臨床像・診断について(5)

### ■ 結核症

結核症の病型は、肺感染症型が3例、リンパ節炎型が3例、胸膜炎が2例、播種型が2例でした(表11)。

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、非結核性抗酸菌症と同様に疼痛を伴っていました(表11)。

結核症の診断は、10例中5例で臨床像や画像所見による臨床診断でした。4例で培養陽性、3例でPCR陽性でした。2例でツベルクリン反応が強陽性であり、2例で生検組織の病理所見で診断していました。

結核症の診断方法を表12に示します。結核症の診断も非結核性抗酸菌症と同様ですが、同定方法に結核菌の分泌蛋白(MPB64蛋白)を検出するキャピリアTB法があります。また、ツベルクリン反応やQuantiFERON-TB(第二世代)も結核症の診断に利用されますが、免疫再構築症候群(IRIS)での診断意義について今後の検討が必要であると考えます。特に、QuantiFERON-TBは、結核菌特異抗原による全血刺激に対するインターフェロンγ応答の簡易定量検査であり、結核症の病状を示すIRISの診断への応用が期待されます。

表11 免疫再構築症候群 (IRIS) としての結核症の病型・症状

症状	病型	肺感染症型 (3例)	リンパ節炎型 (3例)	胸膜炎型 (2例)	播種型 (2例)
発熱	38℃未満	0例	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12 結核症の診断方法

- 1 CTなどの画像診断
- 2 ツベルクリン反応
- 3 QuantiFERON-TB(第二世代)
- 4 喀痰や膿汁などのZiehl-Neelsen染色標本鏡検
- 5 培養同定: 固形培地(小川培地)、液体培地(MGIT)
- 6 PCR法
- 7 生検組織の病理所見

## 免疫再構築症候群への対応と経過

免疫再構築症候群(IRIS)への対応は、いずれの病状でも抗微生物薬の開始・追加・変更が主体となっていました。しかし、非結核性抗酸菌(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の中止が必要でした(表13)。

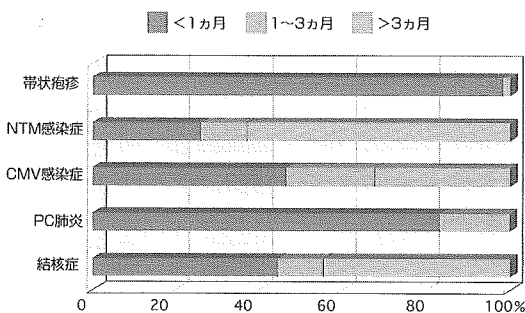
IRISの転帰では、ニューモシスチス肺炎1例が死亡していましたが、他の症例は軽快または治癒していました。IRIS治癒症例において、治癒までの期間はNTM症・サイトメガロウイルス感染症・結核症で3カ月以上を要する症例が多い傾向を認めました(図7)。

したがって、私どもが調査した5病状の中では、NTM症が最も対応に難渋するIRISであると考えます。

表13 免疫再構築症候群への対応状況

	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
帯状疱疹	58例	0例	0例	1例	0例
NTM感染症	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 免疫再構築症候群の治癒までの期間



免疫再構築症候群 (IRIS)への対応法は、まだ確立されてはいませんが、Hirschらは、表14のようにまとめています。また、StollらはHIV感染者に炎症性疾患の増悪をみた場合のアルゴリズムを作成しています (図8)。

微生物の増殖がなければ、抗微生物薬の投与は不要となっています。しかし、臨床的に微生物の増殖がないことを証明することは難しく、IRISの病態が軽度で経過をみれる場合を除けば、感染症を病状とするIRISに対しては抗微生物薬の開始・追加・変更が必要であると考えます。

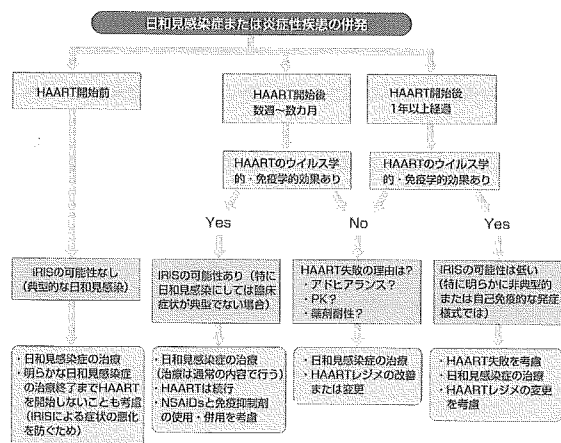
対症療法の一つとして、NSAIDsの投与が推奨されています。私どもの調査では、IRISに対してNSAIDsを使用した症例は1例しかなく、NSAIDsをうまく使うことは必要であると考えます。ステロイド薬は、臓器の機能障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無効な場合などに考慮することになります。投与量や投与期間などについても課題が残っていますが、重篤な症例では、プレドニゾロンで1mg/kgで開始し、1~2週間継続後に減量する方法が行なわれています。

HAARTの中止も決まった基準はありません。HAARTを継続することでIRISが生命を脅かす場合、ステロイド薬が無効な場合などには、HAART中止を考慮すべきと考えます。

表14 免疫再構築症候群への対応法 (Hirschら)

項目	対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>鑑別すべき病態                             <ul style="list-style-type: none"> <li>活動性の感染症によるもの</li> <li>非増殖性の抗原に対する免疫再構築反応によるもの</li> </ul> </li> </ul>	抗微生物薬投与 抗微生物薬不要
<ul style="list-style-type: none"> <li>鑑別すべき診断                             <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物毒性</li> <li>薬物選択の失敗</li> </ul> </li> </ul>	HAARTまたは抗微生物薬の中止・変更 抗微生物薬を適合したものに変更
<ul style="list-style-type: none"> <li>治療</li> </ul>	NSAIDs, ステロイド, 免疫グロブリン製剤, サリドマイド

図8 免疫再構築症候群に関連した対応のアルゴリズム (Stollら)



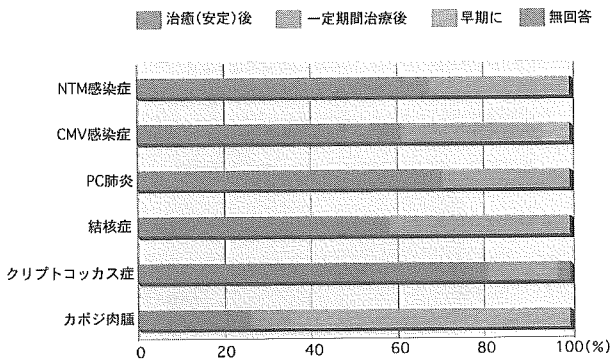
### 免疫再構築症候群を起こさないためには?

免疫再構築症候群 (IRIS)は、CD4陽性細胞数が50/μL未満、HIV-RNA量が10万コピー/mL以上の症例に発症しやすいので、該当する症例にHAARTを開始する場合には、開始前に頻度の高い日和見併発の可能性がないかを十分に検討することが重要です。HIV感染者では、複数の合併症を同時に発症することもあり、注意が必要です。

次に、免疫不全が進行し、日和見感染症を発症した症例で、IRISを考慮した場合にいつ頃からHAARTを開始すべきかについて明確な結論は出ていません。しかし、国立国際医療センターからは、ニューモシスチス (PC)肺炎治療終了後4週間以上あけてHAARTを開始すると、IRISのリスクが低下すると報告されています。

そこで、研究班では、HIV感染症の診療経験が豊富な医師を対象に、CD4陽性細胞数が100/μL未満の症例で非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、PC肺炎、結核症、クリプトコッカス症、カポジ肉腫を発症した場合、いつからHAARTを開始するかをアンケート調査しました。多くの医師が、カポジ肉腫を除けば、各疾患の病態が治癒または安定した時点でHAARTを開始する一方で、カポジ肉腫は早期から開始すると回答しています (図9)。しかしこの点は、個々の症例の病態ごとに判断すべき必要があると考えます。

図9 免疫再構築症候群の予防を考慮した場合、日和見合併症発症例に対するHAARTの開始時期についてのアンケート回答



■「一定期間治療後」では、治療期間は2週~2ヵ月と幅のある回答であった

### 免疫再構築症候群症例の実際

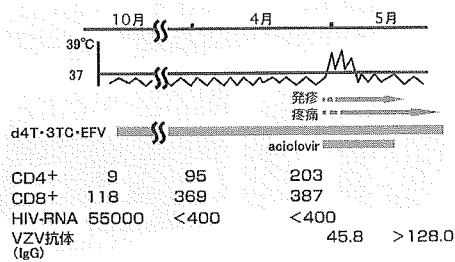
免疫再構築症候群 (IRIS)として頻度が高かった帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、進行性多巣性白質脳症について、実際の症例経過を示します。

治療中あるいは治療後の日和見合併症がHAART開始後に再増悪する場合とHAART前に認識(診断)できなかった日和見合併症を発症する場合があります。また、IRISの経過は難渋することもあり、HIV感染症の治療にとって重要な課題であることが理解できます。

### 症例1 帯状疱疹

#### 症例概要

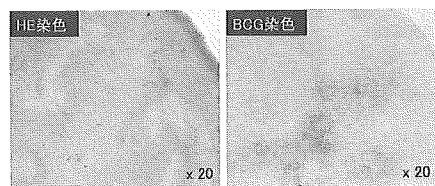
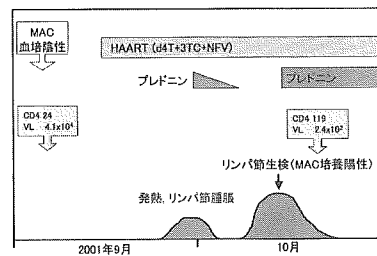
- ・ニューモシスチス肺炎 (PCP)でAIDSを発症
- ・PCP治療後、d4T+3TC+EFVでHAARTを開始
- ・HAART開始前CD4+数9/μl、HIV-RNA量55000c/ml
- ・HAART開始184日目に左大腿の疼痛・発疹、高熱が出現
- ・症状出現時CD4+数203/μl、HIV-RNA量400c/ml未満
- ・発疹の性状から帯状疱疹と診断し、アシクロビルを投与
- ・アシクロビル10日間の投与で帯状疱疹は軽快
- ・VZV抗体 (IgG)は有意に上昇



### 症例2 非結核性抗酸菌症

#### 症例概要

- ・胃粘膜生検にてCMV封入体を認める潰瘍性病変が見つかり、HIV感染が判明
- ・CD4+数 24 /μl、HIV-RNA量41000c/ml、MAC血液培養陰性
- ・d4T+3TC+NfVでHAARTを開始
- ・HAART開始10日後から発熱、頸部・腋下・鼠径部リンパ節腫脹
- ・薬剤アレルギーを疑いプレドニンを投与して症状は軽快
- ・プレドニン漸減後再び同症状が出現したため、リンパ節生検
- ・組織学的に抗酸菌を認め (BCG染色陽性、後に培養でMACと判明)、MAC感染症に対する免疫再構築症候群と診断
- ・プレドニン30mg/日の投与で症状は軽快し、HAARTを続行

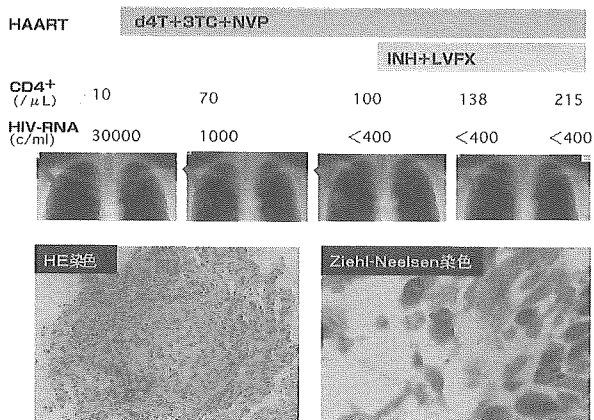


### 症例3 非結核性抗酸菌症

#### 症例概要

- ・ニューモシスチス肺炎 (PCP) で AIDS を発症
- ・PCP 治療後も右上肺野に小結節影が残存していたが、原因を特定できず、d4T+3TC+NVP で HAART を開始
- ・HAART 開始前 CD4<sup>+</sup> 数 10/μl、HIV-RNA 量 30000c/ml
- ・HAART 開始約 1 カ月後に右上肺野陰影が増大するが、自覚症状はなし
- ・陰影増大時 CD4<sup>+</sup> 数 70/μl、HIV-RNA 量 1000c/ml
- ・その後も陰影が増大したので、肺生検を実施し、肉芽腫と抗酸菌とを認め、培養で MAC を分離
- ・HAART を継続しながら、INH+LVFX を投与し、陰影は縮小

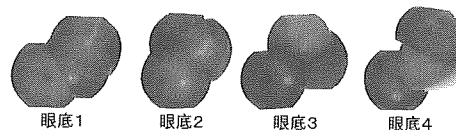
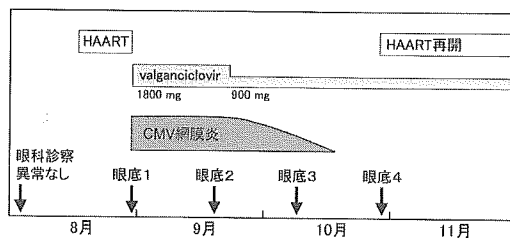
7月 8月 9月 12月 1月 2月 3月



### 症例4 サイトメガロウイルス感染症

#### 症例概要

- ・ニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症し、HIV 感染症が判明
- ・ST 合剤で PCP は軽快
- ・その後、TDF+3TC+EFV で HAART を開始
- ・HAART 開始前 CD4<sup>+</sup> 数 43/μl、HIV-RNA 量 91000c/ml
- ・CMVpp65 抗原 15/12、HAART 前の眼底は異常なし
- ・HAART 開始 10 日後、眼科診察で左眼に CMV 網膜炎出現
- ・免疫再構築症候群と判断し、HAART 中止と valganciclovir 投与
- ・約 2 カ月後、網膜炎は沈静化したので、HAART を再開



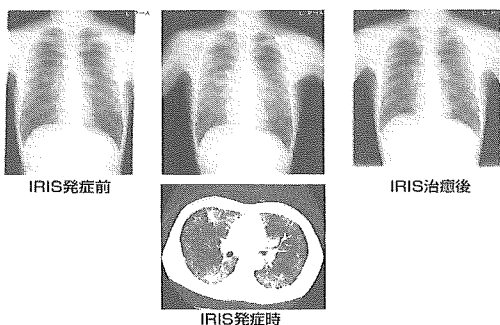
### 症例5 ニューモシスチス肺炎

#### 症例概要

- ・ニューモシスチス肺炎 (PCP) で AIDS 発症し、ペンタミジン吸入で二次予防中
- ・ABC+ ddi+TDF+EFV で HAART を開始
- ・HAART 開始前 CD4<sup>+</sup> 数 18/μl、HIV-RNA 量 1500c/ml
- ・HAART 開始 21 日目に発熱、咳、低 SpO<sub>2</sub> (91~93% : O<sub>2</sub>1L/分)
- ・症状出現時 CD4<sup>+</sup> 数 50/μl、HIV-RNA 量 3200c/ml
- ・胸部 X-P、CT で肺野末梢に強いスリガラス影があり、BAL で P. jirovecii の PCR 陽性、LDH 252mU/L、β-D-グルカン 1667pg/ml
- ・ペンタミジン点滴にて 3 週間の治療とプレドニゾン 60mg/日からの併用を行ない、HAART は継続
- ・解熱、呼吸状態、X-P 所見は改善し、二次予防はダブソンに変更

ABC+ddi+TDF+EFV

ペンタミジン点滴+PSL → ダブソン



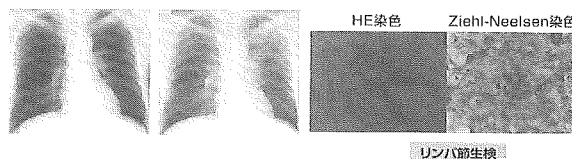
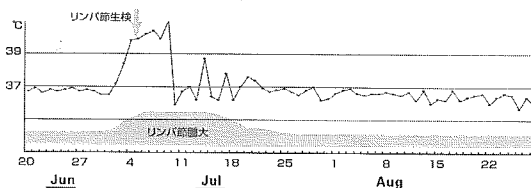
### 症例6 結核症

#### 症例概要

- ・粟粒結核、肺結核 (Gaffky2号) の治療中に HIV 抗体陽性が判明
- ・抗結核薬 (INH, RFP, EB, PZA) 投与 2 カ月後、AZT+3TC+IDV で HAART を開始
- ・HAART 開始前 CD4<sup>+</sup> 数 160/μl、HIV-RNA 量 8.2 × 10<sup>6</sup>c/ml
- ・HAART 開始 5 日後に発熱、疼痛を伴う頸部、腋窩リンパ節腫大
- ・症状出現時 CD4<sup>+</sup> 数 217/μl、HIV-RNA 量 2.0 × 10<sup>4</sup>c/ml
- ・リンパ節生検で乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫の形成、リンパ節組織の抗酸菌染色陽性
- ・プレドニゾン 50mg/日から投与し、抗結核薬、HAART は継続
- ・解熱し、リンパ節は徐々に縮小、胸部画像所見も改善

#### 抗結核治療

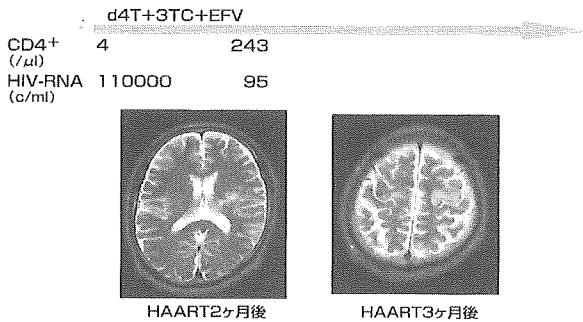
AZT+3TC+IDV → PSL



症例7 進行性多巣性白質脳症

症例概要

- ・食道カンジダ症でAIDSを発症
- ・d4T+3TC+EFVでHAARTを開始前
- ・HAART開始前CD4+数4/μl、HIV-RNA量110000 c/ml
- ・HAART開始約2ヶ月後、右上肢の動きにくさと呂律困難が出現
- ・症状出現時CD4+数243/μl、HIV-RNA量95c/ml
- ・MRIで左基底核から視床にT2延長域を認め、髄液検査で細胞数3/3、蛋白103mg/dl、糖56mg/dl、JCウイルスのPCRが陰性で診断がつかず経過観察。しかし右麻痺が進行し、MRIも同側の前頭葉と頭頂葉、右前頭葉の皮質下にも延長域が拡大
- ・定位脳生検で膨化したastrocyteと血管周囲の炎症所見あり、脳組織PCRでJCウイルスが陽性で、PMLと診断
- ・HAARTを継続し、シドフォビルの点滴（現在はシドフォビルの有効性は否定的）
- ・神経症状、MRI所見は徐々に改善



参考文献

- 1 古西 満、源河いくみ、中村哲也、他：免疫再構築症候群の発症状況調査。厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成15年度報告書。82-87, 2004.
- 2 古西 満、源河いくみ、中村哲也、他：免疫再構築症候群の臨床像に関する調査。厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成16年度報告書。84-92, 2005.
- 3 Jacobson M, Zegans M, Pavan P, et al: Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet 349: 1443-1445, 1997.
- 4 Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, et al: Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 351: 252-255, 1998.
- 5 French M: Antiretroviral therapy immune restoration disease in HIV-infected patients on HAART. AIDS Reader 9: 548-562, 1999.
- 6 French MA, Lenzo N, John M, et al: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. HIV Medicine 1:107-115, 2000.

- 7 Shelburne III SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine 81: 213-227, 2002.
- 8 Shelburne III SA, Hamill RJ: The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev 5: 67-79, 2003.
- 9 Stoll M, Schmidt RE: Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. Curr Infect Dis Rep 5: 266-276, 2003.
- 10 Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al: Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 38: 1159-1166, 2004.
- 11 Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 19: 399-406, 2005.
- 12 Shelburne III SA, Darcourt J, White Jr AC, et al: The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related Cryptococcus neoformans disease in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 40: 1049-1052, 2005.
- 13 Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al: Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. Antivir Ther 10:417-422, 2005.
- 14 Goebel FD: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) - Another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. Infection 33: 44-45, 2005.

主任研究者 富山大学医学部感染予防医学  
安岡 彰

分担研究者 奈良県立医科大学感染症センター  
古西 満  
東京大学医学部研究所感染症免疫内科  
中村哲也  
国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター  
源河いくみ

研究協力者 奈良県立医科大学感染症センター  
菅本英一郎  
東京都立駒込病院感染症科  
今村顕史  
東京医科大学臨床検査医学科  
山元素之  
国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科  
上平朝子  
国立病院機構名古屋医療センター血液内科  
瀧口元洋  
国立病院機構名古屋医療センター総合内科  
山中克郎  
国立病院機構東京病院呼吸器科  
永井英明

## 研究成果の刊行物に関する一覧表



## 安岡 彰

1. 安岡 彰. AIDS(HIV 感染症).疾患別最新処方 第4版. 2005; 716-717.
2. 安岡 彰. ニューモシステイスカリニ肺炎. 抗生物質・抗菌薬療法ガイド.2005; 249-251.
3. 安岡 彰.  $\beta$ -glucan. 感染症クリニカルガイダンス.2005; 117.
4. 安岡 彰. これを見たら HIV を疑え. 治療 増刊号. 2005; 37:1287-1288.
5. 安岡 彰. SARS に学ぶ病院感染対策. 富山医科薬科大学看護学会誌.2005;6:5-9.
6. 安岡 彰. 病院内の感染(院内感染)対策. 抗菌・抗カビの最新技術と DDS の実際.2005;:214-222.
7. 安岡 彰. 子供の HIV 感染症の諸問題ー日和見感染症とその治療. 小児内科.2005;37:341-344.
8. 安岡 彰. 覚えておきたい国際感染症の知識ーエイズ. 臨床看護.2005;31:207-212.
9. 境美代子、安岡 彰、北川洋子、鳴河宗聡、三村泰彦. 当院における感染性廃棄物減量化への取り組み. 環境感染. 2005;20:205-209.
10. 安岡 彰. 免疫再構築症候群の実際と対応. 医学のあゆみ. 2005; 213:881-885.
11. 安岡 彰、木村真春、北田光一. 後天性免疫不全症、HIV 感染症.わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005. 2005; 227-231.

## 源河いくみ

1. 源河いくみ、吉田邦仁子、岡 慎一、狩野繁之編 HIV 陽性症例に合併した赤痢アメーバ症の検討 エイズに合併する寄生虫症 フリープレス 2005.
2. 塚原優己、矢永由紀子、稲葉憲之、喜多恒和、稲葉淳一、山田里佳、蓮尾泰之、源河いくみ、外川正生、大金美和、川戸美由紀. HIV と妊娠をめぐる諸問題. 日本エイズ学会誌. 7 : 93-98, 2005.

## 片野 晴隆

1. Satoh M, Kaneko A, Kokaze A, Katano H, Sata T: Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 on Vanuatu islands in eastern Melanesia. Jpn J Infect Dis 2006:(in press)
2. Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, Katano H: Quantitative analysis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. J Infect Dis 2006:(in press)
3. Hishima T, Oyaizu N, Fujii T, Tachikawa N, Ajisawa A, Negishi M, Nakamura T, Iwamoto A, Hayashi Y, Matsubara D, Sasao Y, Kimura S, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Oka S, Saito K, Mori S, Funata N, Sata T, Katano H: Decrease of Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Microbes Infect 2006:(in press)
4. Katano H, Hogaboam CM: Herpes virus-associated pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med 2005, 172:1485-1486

## 中村 哲也

1. Tomonari A, Takahashi S, Shimohakamada Y, Ooi J, Takasugi K, Ohno N, Konuma T, Uchimaru K, Tojo A, Odawara T, Nakamura T, Iwamoto A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patient with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 36:261-2, 2005.

## 竹内 勤

1. Khalifa SAM, Imai E, Kobayashi S, Haghghi A, Hayakawa E, Takeuchi T. Growth-promoting effect of iron-sulfur proteins on axenic cultures of *Entamoeba dispar*. *Parasite*, 13, 2006 (in press).
2. Kobayashi S, Imai E, Haghghi A, Khalifa SAM, Tachibana H, Takeuchi T. Axenic cultivation of *Entamoeba dispar* in newly designed yeast extract-iron-gluconic acid-dihydroxyacetone-serum medium. *J Parasitol*, 91, 1-4, 2005.
3. 小林正規、前田卓哉、竹内 勤. 赤痢アメーバの抗原検出法. シンポジウム「寄生虫疾患診断に用いる検査キットの諸問題」、*Clin Parasitol*, 16, 2006 (印刷中)
4. Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. *Entamoeba invadens*: cysteine protease inhibitors block excystation and metacystic development. *Exp Parasitol*, 109, 27-32, 2005
5. Makioka A, Kumagai M, Takeuchi T, Nozaki T. Characterization of protein geranylgeranyltransferase I from the enteric protist *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol*, 2006 (in press).
6. Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. Effect of artificial gastrointestinal fluid on excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res*, 2006 (in press).

## 川上 和義

1. Miyagi K, Kawakami K, Kinjo Y, Uezu K, Kinjo T, Nakamura K, Saito A: CpG oligodeoxy nucleotides promote the host protective response against infection with *Cryptococcus neoformans* through induction of interferon-gamma production by CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol*. 140: 220-229, 2005.
2. Kawakami K: Innate immunity in the lungs to cryptococcal infection. In: *Fungal Immunology: From an organ perspective* (Eds. Fidel, P., and Haffnagle G. B.), Springer, New York, pp. 135- 156, 2005.
3. Nakamura K, Miyagi K, Koguchi Y, Kinjo Y, Uezu K, Kinjo T, Akamine M, Fujita J, Kawamura I, Mitsuyama M, Adachi Y, Ohno N, Takeda K, Akira S, Miyazato A, Kaku M, Kawakami K: Limited contribution of Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 to the host defense response to a fungal infectious pathogen, *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. in press.

## 河野 茂

1. 河野 茂. 感染症の治療の動向. 2005 今日の治療指針. 医学書院. 2005 129
2. 河野 茂. 抗真菌薬. ポケット判. 治療薬 UP-TO-DATE2005. メディカルレビュー社 2005 675-681
3. 宮崎義継、河野 茂. 高齢者診療のツボ. 肺炎. 日本医事新報社. 2005 26-27
4. 河野 茂、鳥居本美、岡山昭彦. 検査. 感染症および寄生虫疾患. 医療禁忌マニュアル第3版 医歯薬出版株式会社. 2005 17-18
5. 河野 茂. I.呼吸器感染症 A.構造 B.病理 C.感染防御機構. スタンダード 微生物学. 文光堂. 2005 95-96
6. 栗原慎太郎、河野 茂. 市中肺炎. EBM呼吸器疾患の治療2006-2007. 中外医学社. 2005 34-53
7. 河野 茂、平潟洋一. 呼吸器・感染症内科. 内科医のための薬の禁忌100. 医学書院. 2005 30-56
8. 宮崎義継、河野 茂. 新しい抗真菌薬ー肝障害や腎不全患者の薬物動態. 日本集中治療医学会雑誌. 12 64 2005
9. 道津安正、石松祐二、高谷 洋、南 和徳、井上啓爾、小原則博、柳原克紀、東山康仁、宮崎義継、平潟洋一、河野 茂. 肺クリプトコッカス症16例の臨床的検討ー血清クリプトコッカス抗原価の推移に着目してー. 感染症学雑誌. 79 656-663 2005
10. 河野 茂. Voriconazole の概要. 日本化学療法学会雑誌. 53 2005
11. Nakamura S, Miyazaki Y, Higashiyama Y, et al. Community acquired pneumonia (CAP) caused by *Cryptococcus neoformans* in a healthy individual. *Scand J Infect Dis*. 37:932-5, 2005
12. Tsutomu KOBAYASHI, Yoshitsugu MIYAZAKI, Katsunori YANAGIHARA, Hiroshi KAKEYA,

- Hideaki OHNO, Yasuhito HIGASHIYAMA, Yoichi HIRAKATA, Yohei MIZUTA, Kazunori TOMONO, Takayoshi TASHIRO and Shigeru KOHNO. A probable case of aspiration pneumonia caused by *Candida glabrata* in a non-neutropenic patient with candidemia. *Intern Med.* 44:1191-94, 2005
13. Taiga Miyazaki, Yoshitsugu Miyazaki, Koichi Izumikawa, Hiroshi Kakeya, Shunichi Miyakoshi, John E. Bennett, and Shigeru Kohno Fluconazole treatment is effective against a *Candida albicans* erg3/erg3 mutant in vivo despite in vitro resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 50(2):580-6. 2006

## 北村 唯一

1. Zheng H.-Y., Takasaka T., Noda K., Kanazawa A., Mori H., Kabuki T., Joh K., Oh-ishi T., Ikegaya H., Nagashima K., Hall W.W., Kitamura T., Yogo Y. New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Gen. Virol.* 86, 2035-2045, 2005.
2. Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., Matsushima-Ohno T., Sakurai M., Kanazawa I., Kishida S., Nagashima K., Kitamura T., Yogo Y. Characterization of the VP1 loop mutations widespread among JC polyomavirus isolates associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333, 996-1002, 2005.
3. 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.* 113, 225-231, 2005.
4. Zheng H.-Y., Kojima K., Ikegaya H., Takasaka T., Kitamura T., Yogo Y. JC virus genotyping suggests a close contact or affinity between Greenland Inuit and other circumarctic populations. *Anthropol. Sci.* 113, 291-293, 2005.
5. 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.* 128, 185-193, 2005.
6. 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. Meth.* 126, 37-43, 2005.
7. Takasaka T., Goya N., Ishida H., Tanabe K., Toma H., Fujioka T., Omori S., Zheng H.-Y., Chen Q., Nukuzuma S., Kitamura T., Yogo Y. Stability of the BK polyomavirus genome in renal transplant patients without nephropathy. *J. Gen. Virol.* 87, 303-306, 2006.
8. 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.* 129, 465-472, 2006.
9. Takasaka T., Ohta N., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Sakurada K., Kitamura T., Yogo Y. JC polyomavirus lineages common among Kiribati Islanders: implications for human dispersal in the Pacific. *Anthropol. Sci.* in press.
10. Saruwatari L., Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., Guo J., Kitamura T., Yogo Y., Ohno N. Dispersal of Southeastern Asians based on a global phylogenetic analysis of JC polyomavirus isolates of genotype SC. *Anthropol. Sci.* in press.

古西 満

1. Mitsuru Konishi, Ken Takahashi, Eiichiro Yoshimoto, Kenji Uno, Kei Kasahara, Keiichi Mikasa : Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANK L in HIV-infected patients. *AIDS* 19 : 1240 – 1241, 2005.
2. Shimura M, Tokunaga K, Konishi M, Sato Y, Kobayashi C, Sata T, Ishizaka Y : Premature sister chromatid separation in HIV-1-infected peripheral blood lymphocytes. *AIDS* 19 : 1434 – 1438, 2005.
3. 古西 満 : HIV/AIDS 患者・家族のための緩和医療—抗 HIV 治療確立前後の比較—. *死の臨床* 28 : 27 – 29, 2005.
4. Mitsuru Konishi, Eiichiro Yoshimoto, Kenji Uno, Kei Kasahara, Keiichi Mikasa : A case of pulmonary *Mycobacterium avium* infection with growing nodules after commencing highly active antiretroviral therapy. *Respir Med Extra* 1 : 93 – 95, 2005.