

考 察

日本における IRS として認められる疾患は带状疱疹 26%、非結核性抗酸菌症が 21%、CMV 感染症 19%と報告されている⁷⁾。発症のリスクは HAART 開始前の末梢血中の CD<50 個/ml、HIV-RNA>10⁵ copy /ml の患者に多い (8.7%)。また、MAC による免疫再構築症候群は播種型、リンパ節炎型、肺感染型などに分けられる^{8,9)}。この中で、肺感染症型は胸部画像上、肺内に多発小結節を呈することが多く、MAC による IRS 発症に、気管支上皮細胞を介した細気管支周囲に肉芽腫性病変をきたすメカニズムが推定される⁷⁾。

MAC は BEAS-2B 細胞に侵入することができ、さらに、トランスロケーションして、粘膜下へ移動できることを報告した¹⁰⁾。また、MAC が BEAS-2B 細胞内へ侵入し、さらにその中で増幅できることを明らかにし、さらに、培養上清中に MIC のクラリスロマイシンを添加すると殺菌作用を示し、さらに 1/4 MIC のクラリスロマイシンを添加しても、静菌作用を有することが明らかにした⁶⁾。また、クラリスロマイシンにより抑制された mRNA 発現を DNA array により解析すると、IL-6、MCP-1 そして IL-8 発現が抑制された。

今回、BEAS-2B 細胞上清中の IL-6、IL-8、および MCP-1 濃度は有意に上昇した。さらに、クラリスロマイシンが殺菌作用を有する MIC (2 μ g/mL) に調整したところ、細胞内の MAC の菌量は 0.2 倍まで有意に減少するとともに、IL-6、IL-8、および MCP-1 濃度は CAM クラリスロマイシンを添加しないものと比較して、有意に低下した。また、MAC に対するクラリスロマイシンの 1/4 MIC (0.5 μ g/mL) では細菌学的には静菌作用を有するが、IL-6、IL-8、および MCP-1 濃度が抑制される。MAC が侵入した上皮細胞内にクラリスロマ

イシンは透過して、MAC に対して静菌作用あるいは殺菌効果を発揮するが、それだけでなくクラリスロマイシンにはすでに報告されているように^{11,12,13)}、抗炎症作用も発揮している可能性が示された。今後、気管支上皮細胞が産生する IL-6、IL-8、および MCP-1 のケモカイン、サイトカインについてその作用について検討する必要がある。

線維芽培養細胞 (HFL-1) に対して MAC は侵入もしないし、また、マイクロアレイを通した研究でもコントロールに比し、有意な遺伝子の発現を認めなかった。すなわち、HFL-1 細胞は MAC が惹起する炎症には関与しない可能性が示唆された。MAC が惹起する炎症はマクロファージや好中球などの関与が強いと推定される。IRS 発症のメカニズムを考慮した時、急速に増加した活性化 CD4 陽性リンパ球が、上皮細胞と相互作用を起こして、マクロファージや好中球を活性化するメカニズムが推定される。

MAC による IRS を予防することは可能だろうか。照屋らは HIV 感染症患者に対して HAART 開始前に、マクロライド系抗菌薬を予防内服させたところ、2002 年を境に MAC による IRS が減少傾向にあることを報告している¹⁴⁾。マクロライド系抗菌薬内服が予防効果を発揮する可能性が示された。マクロライド系抗菌薬は気道上皮被覆液に高濃度移行することが報告されている¹⁵⁾。長谷川らは 1 日 400mg 内服 (分 2) で 7.52 \pm 2.58 μ g/mL、800mg 内服 (分 2) で 17.24 \pm 7.64 μ g/mL に達すると報告している¹⁵⁾。以上より、マクロライド系抗菌薬は気道上皮被覆液中に移行しやすく、血液中濃度に比し、かなり高濃度になるので、気道上皮細胞内へ侵入した MAC に対してマクロライド系抗菌薬が効果を発揮すると推定する。今後、MAC による免疫再構築症候群発症の予防に対す



Fig4. MAC 接種後 24 時間における HFL-1 細胞の観察 (透過型電子顕微鏡像 x8,000)。
HFL-1 細胞内に MAC の侵入を認めなかった。

るマクロライド系抗菌薬の投与量について検討していく必要がある。

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 syndrome : 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) Sasabayashi M, et al. Usefulness of bronchoscopic microsampling to detect the pathogenic bacteria of respiratory infection. *Chest* 2007, 131, 474-9
- 6) 塚田弘樹、他。Mycobacterium avium complexによる免疫再構築症候群の原因解明と治療法の開発。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書：61-66.
- 7) 小西 満、他。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16年度総括・分担研究報告書：84-92, 2004.
- 8) 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.
- 9) Shelburne SA, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19: 399-406, 2005.
- 10) Yamazaki Y, et al. The ability to form biofilm influences *Mycobacterium avium* invasion and translocation of bronchial epithelial cells. *Cell Microbiol* 8; 806-814, 2006.
- 11) Desaki M, et al. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation. *Antimicrob agents chemother* 48, 1581-1585, 2004.
- 12) Koyama T, et al. Fourteen-member macrolides

inhibit interleukin-8 release by human eosinophilus from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 907-911, 1999.

- 13) Suzuki H, et al. Inhibitory effect of macrolide on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 107, 1661-1666, 1997.
- 14) 照屋勝治、他。HIV感染者における免疫再構築症候群発症予防に関する研究。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17年度総括・分担研究報告書：32-37.
- 15) 長谷川直樹、他。クラリスロマイシンの気道上皮被覆液への移行性とその臨床的意義。感染と抗菌薬 2006, 9, 177-81.

研究発表

原著論文による発表

欧文

- 1) Sasabayashi, M., Yamazaki, Y., Tsushima, K., Hatayama, O., Okabe, T. Usefulness of bronchoscopic microsampling to detect the pathogenic bacteria of respiratory infection. *Chest* 2007, 131, 474-9
- 2) Yoshikawa S, Tsushima K, Yasuo M, Fujimoto K, Kubo K, Kumagai T, Yamazaki Y. Hypersensitive pneumonitis caused by *Penicillium citrinum*, not *enoki* spores. *Am J Ind Med* 2007, 50, 1010-7.

口頭発表

国外

Yamazaki, Y., Komatsu, Y., Ito, M., Yoshikawa, S., Tanabe, T., Kobayashi, T., Yasuo, M., Urushibata, K., Yamamoto, H., Kubo, K. Usefulness of bronchoscopic microsampling to diagnose pathogen bacteria of respiratory infection. *Asia Pacific Society of Respiriology*. Dec 1-4, 2007, Gold coast, Australia.

国内

- 1) 山崎善隆。気管支上皮培養細胞内における *Mycobacterium avium* complex の増幅とクラリスロマイシンによる抑制効果。日本感染症学会総会、2007年、京都
- 2) 小澤幸子、高山義治、四本美保子、斉藤 博、北野喜良、山崎善隆。長野県エイズ治療拠点病院における無料 HIV 迅速検査の受検者動向。日本エイズ学会、2007年、広島
- 1) 佐藤みさ子、牧野麻由子、小林美佐江、石川朋子、川口 玲、内山正子、手塚貴文、太田

- 求磨、田邊嘉也、津畑千佳子、佐藤 牧、下条文武。新潟大学医歯学総合病院におけるチーム医療の実例。日本エイズ学会、2007年、広島
- 2) 張 仁美、津畑千佳子、手塚貴文、田邊嘉也、下条文武。NASHを合併したHIV感染症の1例。日本エイズ学会、2007年、広島



HIV 感染症における QuantiFERON-TB 第 2 世代の有用性についての検討

分担研究者：永井 英明

(国立病院機構東京病院 呼吸器科)

研究協力者：有賀 晴之

(国立病院機構東京病院)

研究要旨

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応（ツ反応）によって行われてきた。この方法は BCG 未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的には優れた方法であるが、BCG 接種者においては、現われる反応が過去の BCG 接種によるものか、最近受けた結核感染によるものかが区別できないという大きな問題がある。BCG 接種に積極的に取り組んできたわが国では、結核感染の有無をツ反応で判定するのはしばしば困難を極める。そこに BCG 接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ (IFN- γ) 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法 (QuantiFERON-TB 第 2 世代、以下 QFT-2G) である。

QFT-2G は、結核菌由来の特異抗原 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) と culture filtrate protein 10 (CFP-10) の刺激による末梢血リンパ球の IFN- γ 産生能を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。Mori ら¹⁾によれば QFT-2G の結核感染の診断における特異度は 98.1%、感度は 89% である。

しかしながら、免疫抑制状態では QFT-2G の感度は低下する可能性があり、その有用性についての検討は乏しい。特に細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、QFT-2G の判定不可例の増加、結核を合併した場合の QFT-2G の感度の低下が予想される。そこで、(1) 結核発症時の HIV 感染症例（昨年度からの継続、症例数の増加）、(2) 外来通院中の HIV 感染症例（結核の既往例を含む）について QFT-2G を行い、QFT-2G の判定不可例の頻度、結核発病時の感度等について検討した。

研究方法

- (1)：対象は結核菌を確認できた HIV 感染症合併結核のうち、結核の治療開始直前か、治療開始後 1 週間以内に QFT-2G を行えた症例である。結核の既往歴がある症例およびすでに抗 HIV 薬の投与を受けている症例は除いた。対象症例は 13 例あり、男性 12 例、女性 1 例であった。年齢は 20～67 歳（中央値 53 歳）であった。
- (2)：対象は当院外来通院中で強力な抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART)

を行っていた HIV 感染症例である。結核既往群と非結核既往群に分けて検討した。結核既往群は、結核診断時に HIV 陽性と判明した症例で、当院で結核の治療を開始し、その後 HAART を開始した症例である。結核は治癒し、結核の治療を終了し外来にて HAART 施行中に対象とした。非結核既往群は病歴上、結核の既往および結核患者との接触が明らかでない症例である。

外来通院中の HIV 感染者のうち QFT-2G を測定できた症例は 25 例あり、結核既往群 11

例（男女比 9 : 2、29 ~ 58 歳：中央値 49 歳）、非結核既往群 14 例（男女比 14 : 0、年齢 31 ~ 65 歳：中央値 55 歳）であった。

(1)、(2) の症例につき QFT-2G、CD4 陽性 T リンパ球 (CD4) 数、ツ反応等について検討し、QFT-2G の判定不可例の有無、QFT-2G とツ反応との感度の比較等を行った。

ツ反応は発赤では発赤径 10mm 以上を陽性とし、硬結では ATS/CDC の基準²⁾により HIV 感染者の場合、硬結径 5mm 以上を陽性とした。QFT-2G の判定基準は次項に記載した。

QFT-2G の感度とツ反応の感度の比較には、Fisher's exact probability test を用いた。

QFT-2G

Mori ら¹⁾の方法に準じた。すなわち、被験者から静脈血をヘパリン加採血し、12 時間以内にその一定量に ESAT-6 抗原、CFP-10 抗原、陰性コントロールとしての生理的食塩水、陽性コントロールとしてのマイトジェン (phytohemagglutinin: PHA) を添加し、16 ~ 24 時間 37 °C で培養した。培養後に上清を採取し、サンドイッチ酵素免疫測定法 (ELISA 法) で IFN- γ の濃度を測定した。

刺激抗原 ESAT-6、CFP-10 により産生誘導された IFN- γ 値から陰性コントロールの IFN- γ 産生値を差し引いた値のうち高値を選択した。0.35IU/ml 以上を陽性、0.1IU/ml 未満を陰性とした。その間の 0.1 以上 0.35IU/ml 未満は判定保留とした。また、結核特異抗原による IFN- γ 産生値が 0.35IU/ml 未満で、陽性コントロールから陰性コントロール

を差し引いた値が 0.5IU/ml 未満の場合は細胞性免疫応答が低下しているものとし、特異的免疫応答による測定値には信頼性がないとして、判定不可とした。

結 果

(1) QFT-2G を行えた HIV 感染症合併結核例 13 例の結核病変は粟粒結核 6 例、肺結核 6 例、リンパ節結核 1 例であった (表 1)。CD4 数は 16 ~ 320 μ l (中央値 63/ μ l) であった。QFT-2G の結果は、陽性 : 13 例中 10 例 (76.9%)、判定保留 : 13 例中 2 例 (15.4%)、判定不可 : 13 例中 1 例 (7.7%) であった。ツ反応の陽性率は発赤で判定した場合 38.5%、硬結で判定した場合 15.4% であった。QFT-2G の感度はツ反応硬結の感度よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。

判定不可例の CD4 数は 16/ μ l と最も低値であった。この症例は HAART を開始後、CD4 数が増加し、陽性コントロールが認められるようになった。しかし、その時点の QFT-2G は陰性であった。

(2) 外来通院中の HIV 感染者のうち QFT-2G を測定できた症例 25 例は、全例に HAART が施行され、CD4 数は結核既往群 124 ~ 561/ μ l (中央値 348/ μ l)、非結核既往群 100 ~ 1157/ μ l (中央値 496/ μ l) であり、CD4 数が著しく低下している例はなかった (表 2)。いずれも陽性コントロールに対する IFN- γ 産生は良好で、判定不可例は無かった。非結核既往群 14 例では QFT-2G 陽性は無く、判定保留 2 例、陰性 12

表 1 HIV 感染症合併結核患者における QFT-2G の結果

| 症例 | 性/年齢 | CD4 数 (/ μ l) | ツ反応 (mm) | QFT-2G |
|------------|-----------|----------------------|------------------------------|-------------|
| 1. 粟粒結核 | M/45 | 16 | 0×0/3×3 | 判定不可 |
| 2. 粟粒結核 | M/60 | 23 | 0×0/0×0 | 陽性 |
| 3. 肺結核 | M/59 | 27 | 0×0/0×0 | 判定保留 |
| 4. 肺結核 | M/57 | 36 | 0×0/0×0 | 陽性 |
| 5. 肺結核 | M/47 | 48 | 11×10/61×41 | 陽性 |
| 6. 粟粒結核 | M/53 | 60 | 0×0/0×0 | 判定保留 |
| 7. 粟粒結核 | F/38 | 63 | 0×0/15×13 | 陽性 |
| 8. 肺結核 | M/66 | 68 | 0×0/0×0 | 陽性 |
| 9. 粟粒結核 | M/63 | 81 | 0×0/5×5 | 陽性 |
| 10. 肺結核 | M/36 | 101 | 0×0/0×0 | 陽性 |
| 11. 粟粒結核 | M/67 | 199 | 0×0/15×15 | 陽性 |
| 12. リンパ節結核 | M/41 | 245 | 15×17/20×20(40×57) | 陽性 |
| 13. 肺結核 | M/20 | 320 | 0×0/16×21 | 陽性 |
| | 中央値 53 | 中央値 63 | 感度 発赤 38.5% (硬結 15.4%) | 感度 76.9% |

例であった。結核既往群 11 例 (表 3) では、HAART により CD4 数が増加 (中央値 63 → 348/ μ l) し、ツ反応は硬結陽性率が 18.2% から 90.9% へ上昇した。しかし、QFT-2G 陽性者は 3 例 (27.3%) であり、ツ反応の陽性率に比べ低かった。判定保留 2 例、陰性 6 例であった。

考 察

われわれの対象症例数は少なかったが、HIV 感染者においても CD4 数が著しく低下していなければ QFT-2G は判定不可とならず判定可能であると判明した。また、HIV 感染者における活動性結核の発病時においては、QFT-2G はツ反応に比べ陽性率がより高く、結核感染診断の有用性がきわめて高いと考えられた。

IFN- γ 測定法を用いて HIV 感染症における結核診断を行う際に注意が必要な点は、細胞性免疫機能が低下しているため、PHA による陽性コントロールが確実に得られるかという点である。これが

得られない場合は判定不可となる。当院の症例では結核合併例における判定不可例が 1 例 (7.7%) あり、この症例は 13 例中 CD4 数が最も低値 (16/ μ l) であった。やはり免疫機能が著しく低下した症例は判定不可となる可能性があるため、この点については認識しておくべきである。しかし、外来通院中の HAART 施行例 25 例における QFT-2G 検査では、判定不可例はなかった。25 例の CD4 数値は 100 ~ 1157/ μ l (中央値 396/ μ l) であり、CD4 数が著しく低下していなければ QFT-2G は判定不可にならないと考えられた。

QFT-2G と同様に ESAT-6 および CFP-10 の両特異抗原を利用してリンパ球を刺激し、反応性の IFN- γ の産生を測定する T-SPOT.TB という方法がある。これは IFN- γ 産生測定法として enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay を用いる方法である。T-SPOT.TB については HIV 感染症においても十分に PHA に反応し、CD4 数に影響を受けないという報告²⁾がある。QFT-2G と T-SPOT.TB

表 2 HAART 施行中の HIV 感染症における QFT-2G の結果

| | 症例数 | QFT-2G | | | CD4数 (/ μ l) 中央値 (範囲) |
|---------------------|-----|--------|------|----|------------------------------------|
| | | 陽性 | 判定保留 | 陰性 | |
| 結核既往歴あり (結核治療終了) | 11 | 3 | 2 | 6 | 348 (124-561) |
| 結核既往歴なし | 14 | 0 | 2 | 12 | 496 (100-1157) |

表 3 結核の治療歴がある HIV 感染者における QFT-2G

| QFT-2G | 性/年齢 | 結核診断からQFT-2G 測定までの期間(月) | CD4数(/ μ l) (結核診断時) | ツ反応 (硬結: mm) (結核診断時) |
|--------------|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. 陽性 | F/40 | 19 | 218 (63) | 20 (0) |
| 2. 陽性 | M/42 | 48 | 234 (11) | 13 (0) |
| 3. 陽性 | F/29 | 67 | 396 (72) | 25 (6) |
| 4. 判定保留 | M/57 | 12 | 124 (27) | 12 (0) |
| 5. 判定保留 | M/58 | 93 | 367 (423) | 8 (0) |
| 6. 陰性 | M/46 | 30 | 178 (2) | 9 (0) |
| 7. 陰性 | M/55 | 42 | 320 (106) | 16 (0) |
| 8. 陰性 | M/43 | 50 | 549 (188) | 13 (31) |
| 9. 陰性 | M/53 | 55 | 348 (31) | 8 (0) |
| 10. 陰性 | M/50 | 77 | 561(111) | 13 (0) |
| 11. 陰性 | M/49 | 85 | 518 (35) | 0 (0) |
| 陽性率 27.3% | 中央値 49 | 中央値 50 | 中央値 348 (63) | 陽性率 90.9 (18.2)% |

を比較した報告³⁾では、判定不可例は QFT-2G 11%、T-SPOT.TB 3%と QFT-2G のほうが多かった。

当院の AIDS 合併結核における QFT-2G の結核感染診断の感度は 76.9%であり、ツ反応に比べ有意に高率であり、HIV 感染症においても結核感染の診断には有用な検査法と考えられた。また、判定保留症例が 2 例あったが、いずれも CD4 数が 27/ μ l、60/ μ l と低値であることを考慮すると、この 2 例においても結核感染を示している可能性が高い。免疫低下状態における判定保留症例の扱いについてはさらに症例を集め検討すべきである。

ELISPOT は HIV 感染者においても判定不可例が少なく、感度・特異度ともに良好で、期待される検査法であるが、QFT-2G に比べ検査法が煩雑であり、現時点では容易にわが国で利用できる状況にはない。QFT-2G は HIV 感染者においてもツ反応に比べより有用な結核感染診断法であることは明らかであり、その特徴を十分理解して適切に用いるべきである。

今回の検討で、HAART 施行中の結核既往群では、HAART により CD4 数が増加し細胞性免疫が回復し、ツ反応が 90.9%と高率に陽転化していたが、QFT-2G 陽性者は 27.3%と少なかった。結核の治療歴がある非 HIV 感染者における QFT-2G 陽性率については、当院で行った検討⁴⁾では、結核の治療終了後 1 年以上経過している患者 43 例中、QFT-2G 陽性 20 例 (46.5%)、判定保留 9 例 (20.9%)、陰性 14 例 (32.6%) であった。非 HIV 感染者に比べ、HIV 感染者では結核の治療終了後の QFT-2G 陽性率はやや低い傾向があった。結核の治療終了後も QFT-2G が陽性であることの意味付けは難しく、依然として結核菌が存在することを示すのか、免疫の記憶だけが残っているのか議論の多いところである。QFT-2G 陽性者については QFT-2G の変動、結核再燃の有無などについて経過を注意深く追う必要がある。

また、HIV 感染者における接触者検診や潜在結核感染症の診断に QFT-2G は有用と考えられる⁵⁾ので、今後のデータの蓄積が必要である。

結 論

(1) HIV 感染症合併結核例の 13 例中 1 例に QFT-2G 判定不可例を認めた。CD4 数が著しく低下した症例では判定不可となる可能性がある。

(2) HIV 感染症合併結核における QFT-2G の感度は 76.9%であり、ツ反応の 15.4%よりも有意に高かった。HIV 感染症合併結核においても QFT-2G は結核感染診断に十分有用であると考えられた。

(3) HAART 施行中の結核既往群では、HAART により CD4 数が増加し細胞性免疫が回復し、ツ反応が 90.9%と高率に陽転化していたが、QFT-2G 陽性者は 27.3%と少なかった。QFT-2G 陽性者の中から結核の再燃が起こるのか注意深い観察が必要と思われた。

文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:59-64.
- 2) Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al: Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS.* 2005;19:2038-2041.
- 3) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* 2006;367:1328-1334.
- 4) 有賀晴之、川辺芳子、永井英明 他：結核既往者における QuantiFERON-TB 2 G test の検討。日本呼吸器学会雑誌 2005;43 (増刊):154.
- 5) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet.* 2004;364:2196-2203.



ニューモシスチス肺炎の最適治療に関する臨床研究

分担研究者：堀場 昌英

(国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科)

研究要旨

本研究は HIV 感染症合併 PCP 症例の治療経過をレトロスペクティブに検討し最適な治療の手がかりを見つけるのが目的である。対象は平成 15 年 9 月から平成 19 年 8 月までに国立病院機構東埼玉病院において入院治療を行った HIV 感染症に合併した PCP 19 症例とした。診療録から検査成績、治療方法と合併症を調べ解析した。PCP の導入治療は全例で ST 合剤を使用し、投与量は一日量 9 ~ 12 錠にて開始した。呼吸不全がある場合には体重換算で 0.5 ~ 1 mg/Kg の prednisolone (PSL) から併用し、漸減して 9 ~ 15 日にて終了する事を目標とした。ST 合剤が副作用のために継続困難な場合は pentamidine の点滴治療に変更した。

今回の PCP に対する治療方法では 1 例の死亡例を除いた症例にて有効であった。治療にも関わらず PCP の増悪による死亡例は CMV 肺炎を合併しており、死因は多発肺嚢胞の悪化による呼吸不全であった。PCP は改善したが引き続き発症した他疾患の合併にて死亡した症例は 2 例であった。当院において 15 例に HAART を導入し、これらの症例は全例治癒し通院可能な病状となった。PCP に対する免疫再構築症候群は 2 例で発症したが両症例とも中等量の PSL の併用にて改善した。ST 合剤の副作用は 12 例 (63%) に認められ ST 合剤の投与量や PSL の投与量の違いによる発生頻度の差は認められなかった。入院時の IgE 値の違いによる ST 合剤の副作用の頻度についても検討したが差は認められなかった。PCP 治療中に合併した治療を要した日和見感染症は CMV 感染症 5 例、HSV 感染症 4 例、食道カンジダ症 1 例、クリプトコッカス髄膜炎 1 例と ALL 1 例であった。PSL の投与量の違いによる日和見感染症の合併頻度の差は認められなかった。併用した PSL の投与量や投与期間は、米国のガイドラインに示されている投与量より減量しているが、この投与量でも従来の治療成績と比して遜色はなかった。

研究目的

HIV 感染症に合併するニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*: PCP) は trimethoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤) による治療に加え、重症例に対しては副腎皮質ステロイドを併用することで治療成績が著しく改善された。PCP が十分に治療された後に抗レトロウイルス療法

(highly active anti-retroviral therapy: HAART) が開始できれば良好な予後が得られる。しかし、human immunodeficiency virus (HIV) 感染症例においては免疫低下にともない薬剤に対する副作用が多く、特に ST 合剤の副作用が頻発し他剤に変更しなければならない事が多い。また、他の日和見疾患を合併してその治療を要する場合や、高用

量の副腎皮質ステロイドによりPCP以外の日和見疾患が増悪する事がある。本研究の目的はこのようなHIV感染症合併PCPの治療における問題点を明らかにして最適な治療を検討する事である。

研究方法

対象は平成15年9月から平成19年8月までに国立病院機構東埼玉病院において入院治療を行ったHIV感染症に合併したPCP 19症例とした。診療録から当院入院中に行った検査成績、治療と合併症を調べ解析した。平均年齢は43歳で男性17例、女性2例であった。感染経路は男性同性間性的接触症例10例と異性間性的接触症例が9例であった。国籍は日本国籍17例、外国籍2例であった。

すべての症例は入院以前にST合剤の使用経験がなく、PCPの治療導入は全例でST合剤を使用した。体重換算でtrimethoprim 15mg/Kg、sulfamethoxazole 75mg/Kgとなるよう一日投与量は9

～12錠にて開始した(図1)。動脈血検査にて $\text{PaO}_2 < 70 \text{ torr}$ または $\text{AaDO}_2 > 35 \text{ torr}$ の場合には病状に応じて0.5～1mg/Kgのprednisolone (PSL)を併用した。呼吸不全の増悪時には一時的な副腎皮質ステロイドの増量を行った。PSLは病状に応じて3～5日ごとに減量し、9～15日にて終了する事を目標とした。副作用のためにST合剤が継続困難な場合はpentamidine 3 mg/Kgの点滴治療に変更した。

研究結果

入院時血液検査では平均CD4数は30.6/ μL で、全例でCD4数は100/ μL 以下であった。平均HIV-RNAは $1.1 \times 10^5 \text{ copies/mL}$ であった。動脈血ガス分析では平均 PaO_2 64.3 torr 平均 AaDO_2 43.6 torrであった(図2)。19例中17症例において副腎皮質ステロイドを併用し、 PaO_2 の良好な2例では使用しなかった。その他の血清学的検査ではLDH $405.7 \pm 126.8 \text{ U/L}$ (平均±標準偏差: SD)、KL-6 $2636.9 \pm$

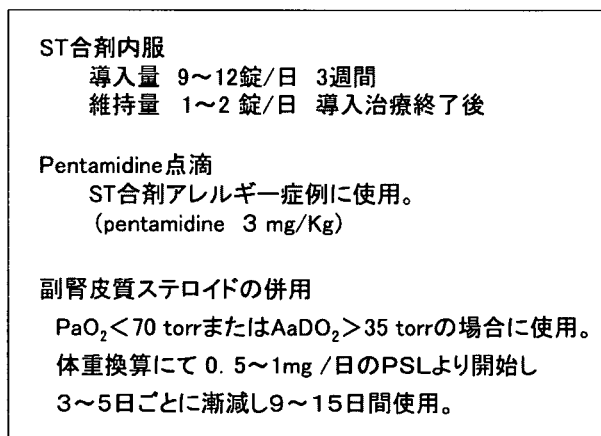


図1 今回のPCP治療方法

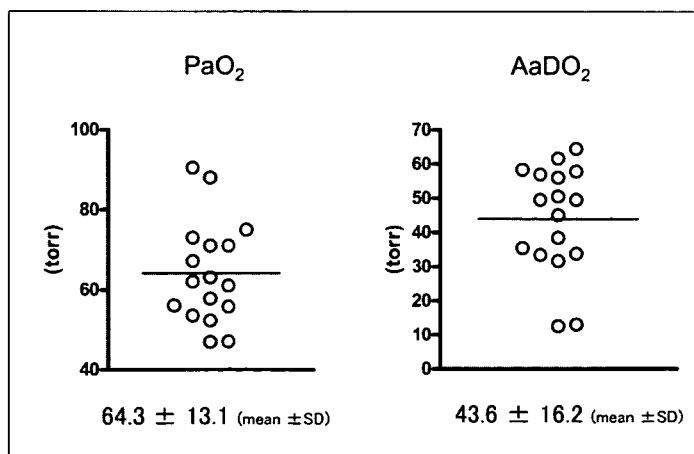


図2 入院時検査成績(1)

1961.4 U/mL (平均 ± SD)、及び β-D-glucan 241.9 ± 500.7 pg/mL (平均 ± SD) であった (図3)。

今回の治療方法でPCPが改善したのは19例中18例であった。PCPの増悪による死亡例は1例で、cytomegalovirus (CMV) 肺炎を合併し多発肺嚢胞の悪化による気胸を合併した症例であった。呼吸不全の増悪のために呼吸管理を行ったが救命

し得なかった (図4)。肺の病理所見では肺組織が広範に壊死に陥り、その内部に嚢胞や空洞が多発していた (図5)。また、肺組織内にはCMV肺炎の所見も認められた (図6)。PCPは改善したにも関わらず、引き続き発症した他疾患の合併にて死亡した症例表は2例で、クリプトコックス髄膜炎1例と急性リンパ性白血病 (ALL、L₃) 1例であった。ALL合併症例は治療目的にて転院した施設

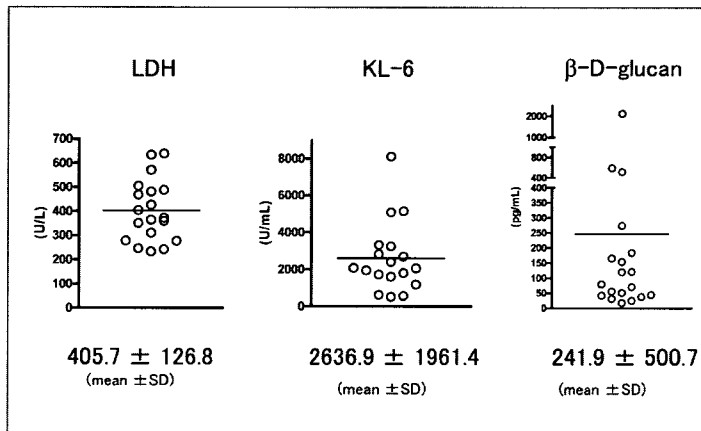
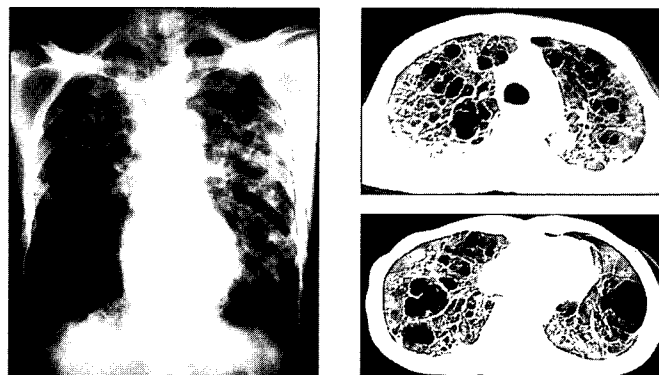
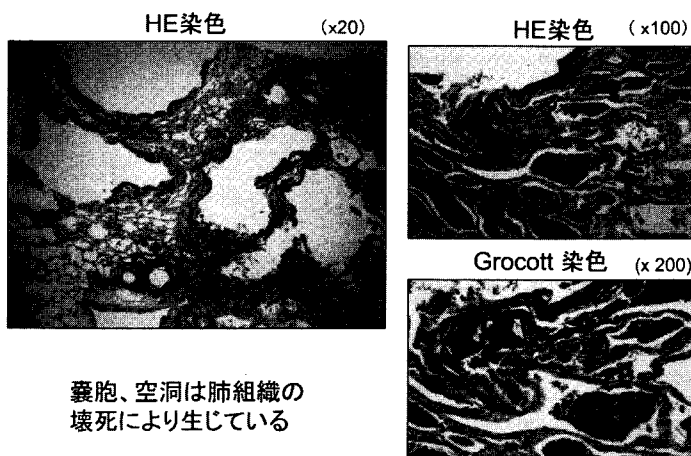


図3 入院時検査成績 (2)



CD4: 56.6 /μl
HIV RNA: 1.4x10⁵ copies/ml

図4 入院時胸部 Xp, CT



嚢胞、空洞は肺組織の壊死により生じている

図5 肺の病理所見 (1)

にて抗癌剤治療中に死亡した。呼吸不全の増悪により呼吸管理が必要であったのは2例であった。1例は前述の死亡例で他の1例は治癒した。当院にてHAARTを導入したのは15例であった。開始時期は呼吸管理を要した1例においてはST合剤導入後2週間にて開始し、他の症例ではPCPの治療終了後2～4週経過した時点で開始した。PCPに対する免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome: IRS) は治療中にHAART導入した症例とPCPの治療終了後4週目にHAARTを開始した1例の合計2例で発症した。両症例とも中等量のPSLの併用にて改善し、HAARTを中止する必要はなかった。図7にPCP治療後4週目に

HAARTを開始して発症したIRS症例の画像を示す。本症例はPCP治療後に予防内服としてST合剤2錠/日を継続し、胸部Xp上においてPCPの肺野病変は消失していた。HAART開始後8日目に発熱とともに全肺野にPCPのIRSと考えられる陰影が出現した。PSL 20mg/日にて治療を行い症状と肺野陰影ともに改善した。

ST合剤の副作用は12例(63%)に認められST合剤の投与量やPSLの投与量の違いによる発生頻度の差は認められなかった(表1、2)。一方、PSLを使用しなかった2例では両症例とも副作用が出現した。入院時のIgE値によるST合剤の副作用の発症について検討を行ったところ、IgEが

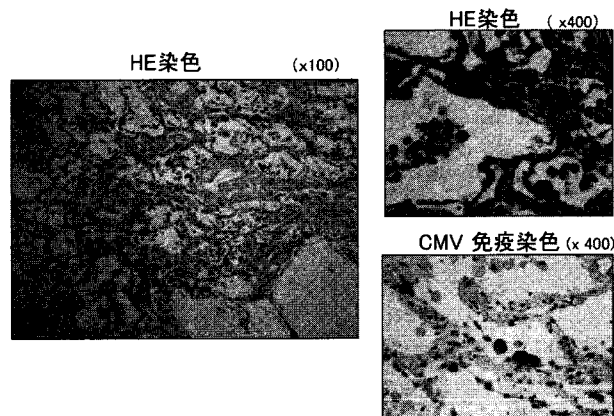


図6 肺の病理所見 (2)

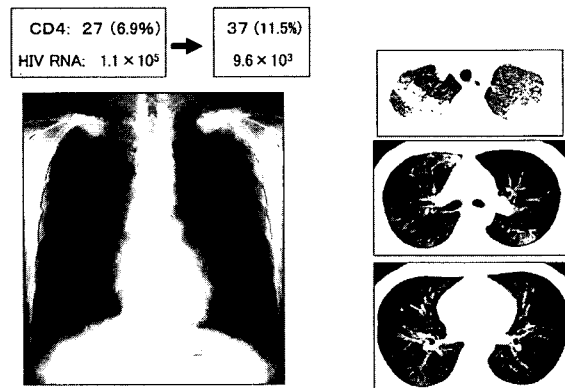


図7 PCPの免疫再構築症候群

表1 ST合剤副作用の発症率

| ST合剤 | 9錠 | 12錠 | PSL導入量 (mg) | |
|-------|-----|-----|-------------|-----|
| | | | ≥40 | <40 |
| 症例 | 11例 | 8例 | 11例 | 8例 |
| 副作用あり | 7例 | 5例 | 7例 | 5例 |
| 発症率 | 64% | 63% | 64% | 63% |

表2 PSL導入量とST合剤副作用

| PSL導入量 | 症例数 | ST合剤副作用 |
|--------|-----|----------|
| 60 | 6 | 4 (67%) |
| 50 | 2 | 1 (50%) |
| 40 | 3 | 2 (67%) |
| 30 | 6 | 2 (33%) |
| 0 | 2 | 2 (100%) |

ST合剤の副作用
発熱、皮膚発赤、肝酵素上昇にて臨床診断

2000IU以上の5例すべてで副作用が出現したものの、正常範囲内の3例全例でも出現し一定の傾向は示さなかった(図8)。

PCP治療中に合併した治療を要する日和見感染症としてはCMV感染症5例、herpes simplex virus (HSV) 感染症4例、食道カンジダ症1例、クリプトコックス髄膜炎1例とALL 1例があった(図9)。このうち、入院時には認められずPCP治療中にPSLを併用することで新たに合併した可能性のある日和見感疾患としてはCMV食道炎1例、HSV食道炎1例、HSV肛門周囲潰瘍3例、食道カンジダ症1例、クリプトコックス髄膜炎1例とALL 1例があった(図10)。これらの日和見疾患

を導入時のPSL量に分けて検討したが、今回使用したPSL量では使用量が多いほど合併症が多いという傾向は認められなかった(表3)。表4に入院時のCD4数、CMV antigenemia数、CMV DNA量(copies/ 1.5×10^5 WBC)と日和見疾患についてまとめた。全例がCD4数100以下であり、この範囲内ではCD4数が低値であるほどCMV antigenemiaが陽性となる傾向は認められなかった。CMV antigenemia陽性率は19例中14例の73.7%であった。陽性症例中CMV感染症を発症したのは14例中5例の35.7%であった。血中CMV DNA量は10例において検査を施行し、1500コピー以上であった3例すべてがCMV感染症を合併したが、500コピ

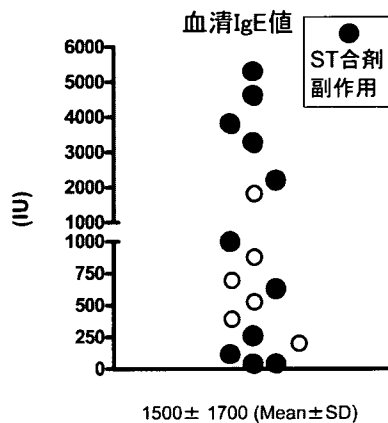


図8 IgE値とST合剤の副作用

| | |
|----------------------|----|
| CMV感染症: 食道炎 | 1例 |
| 腸炎及び肺炎 | 1例 |
| 肺炎 | 2例 |
| 網膜炎 | 1例 |
| HSV感染症: 肛門周囲潰瘍 | 3例 |
| 食道炎 | 1例 |
| 食道カンジダ症 | 1例 |
| クリプトコックス髄膜炎 | 1例 |
| ALL(L ₃) | 1例 |

図9 治療を要した日和見疾患合併症

| | |
|-----------------------|----|
| CMV食道炎: | 1例 |
| HSV食道炎: | 1例 |
| HSV肛門周囲潰瘍: | 3例 |
| 食道カンジダ症: | 1例 |
| クリプトコックス髄膜炎: | 1例 |
| ALL(L ₃): | 1例 |

図10 PCP治療中に新たに合併した日和見疾患

表3 PSL導入量と日和見疾患

| PSL導入量 | 合併症 | 症例数 |
|--------|--------------------------------------------------------------|-----|
| 30mg | CMV網膜炎、食道カンジダ症、ALL(L ₃) クリプトコックス髄膜炎 HSV食道炎 | 3例 |
| 40mg | HSV肛門周囲潰瘍 HSV肛門周囲潰瘍 | 2例 |
| 60mg | CMV食道潰瘍 HSV肛門周囲潰瘍 | 2例 |

一未満の2例においても CMV 感染症を合併した。図 11 には CMV 食道炎を合併した症例の経過を示す。本症例は併用ステロイドを9日間の使用後に中止したが、その3週後に症状が出現し内視鏡検査にて確定診断した(図 12)。本症例では入院当

初の検査にて血中 CMV DNA 量が多かった。PSL を必要量、短期間に限って使用したが CMV 感染症は防ぐことができなかった。

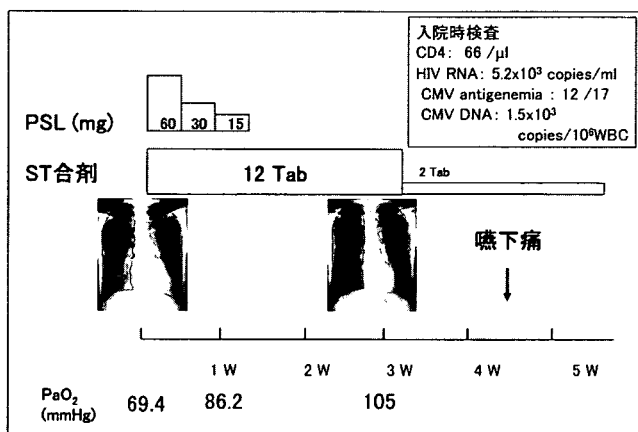


図 11 PCP 治療後 CMV 食道炎を併発した症例

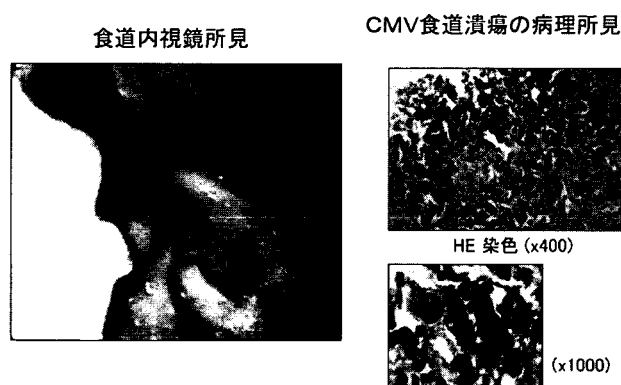


図 12 CMV 食道炎の内視鏡および病理所見

表 4 CD4 数、CMV 検査と合併した日和見疾患

| 症例 | CD4 (/ μ L) | CMV Ag (C10/C11) | CMV DNA | 日和見疾患 |
|----|-----------------|------------------|---------|--------------------|
| 1 | 0.3 | 1097/ 745 | 11000 | CMV腸炎・肺炎 |
| 2 | 0.7 | 10/ 14 | 2000 | CMV肺炎 |
| 3 | 5.7 | 4/ 4 | nd | |
| 4 | 8.4 | 27/ 16 | nd | HSV perianal ulcer |
| 5 | 10.2 | 6/ 2 | nd | |
| 6 | 11.2 | 2/ 2 | 480 | HSV perianal ulcer |
| 7 | 12 | 0/ 0 | nd | |
| 8 | 20.4 | 0/ 0 | nd | HSV 食道炎 |
| 9 | 23.6 | 44/ 40 | 240 | |
| 10 | 26 | 43/ 49 | 90 | CMV網膜炎、食道カンジダ症、ALL |
| 11 | 27 | 0/ 0 | nd | |
| 12 | 32 | 0/ 0 | nd | |
| 13 | 40 | 5/ 2 | 750 | |
| 14 | 48 | 11/ 19 | nd | |
| 15 | 56 | 5/ 3 | 420 | CMV肺炎 |
| 16 | 61 | 0/ 0 | nd | |
| 17 | 66 | 12/ 17 | 1500 | CMV食道炎 |
| 18 | 82 | 1/ 4 | 480 | HSV perianal ulcer |
| 19 | 98.5 | 6/ 8 | 330 | クリプトコックス髄膜炎 |

(nd: not done)

考 察

今回検討した症例で行った PCP 治療は 9 ~ 12 錠/日の ST 合剤に加えて、中等から重度の呼吸不全を合併する場合には 0.5 ~ 1mg/Kg の PSL を併用し、19 例中 18 例において有効であった。併用した PSL の投与量や投与期間は、米国のガイドラインに示されている導入量 80mg/日より開始し漸減しながら 3 週間使用する方法より総投与量と使用期間を減らしている。減量した目的は PSL の使用量を PCP の治療早期に生じる急性増悪を防ぐための必要最小限とし、他の日和見感染症の併発を予防する目的であった。今回の PSL 投与量でも従来の治療成績に比して治癒率に遜色はなかった。実際には、経過中に呼吸不全の増悪のため一時的なステロイドの増量を行った症例があったことから、ステロイド使用量は PCP の治療当初は病状に応じて増量する必要がある場合がある。一方で、必要以上に長期間使用する事を避けることも重要と思われる。

従来の報告に HIV 感染症に合併する PCP 死亡例には CMV 肺炎の合併が多いことが示されている。今回の死亡例においても PCP 病変とともに CMV 肺炎が合併していた。本症例では CMV 検査にて陽性が判明し CMV 感染症の合併が疑われてからすぐに CMV 感染症に対しての治療も併用したが、肺病変の広範な壊死による嚢胞及び空洞形成は改善せず呼吸不全が増悪した。このように、PCP は CMV 肺炎が合併することで難治性となる可能性がある。また、PCP に併発する気胸は治療困難であることが多いが、今回の死亡例のように壊死部分が原因で気胸を発症すると、修復に時間を要するために一般の気胸よりも難治性となると考えられた。

HAART の導入時期は IRS を予防するために、PCP 治療後にある程度の期間をおいてからが良いとされている。今回の症例では呼吸管理を要して PCP 治療途中にて導入した 1 例を除いた 14 例では免疫機能障害の身体障害申請の準備が整い次第、すなわち PCP 治療終了後 2 から 4 週後の時点で HAART を導入した。2 例に PCP の IRS を発症したが、両症例ともに HAART の中断は必要なく中等量の PSL 治療の治療のみにて経過は良好であった。IRS を生じた 2 例の HAART 導入時期は PCP 導入治療開始 2 週後の PCP 導入治療途中と PCP 導入治療終了後 4 週間目であった。早期に HAART

を導入すれば PCP の抗原量が多く IRS の危険性が高いことが予測されるが、治療後 4 週間の期間をとっても IRS は発症した。免疫低下の著しい症例については早期に HAART を開始すれば免疫力を回復させることで日和見感染症の治癒が促進する可能性がある。従って、どの程度の PCP 治療期間があれば安全に HAART 導入が可能か、またどのような症例では HAART を早期に導入するべきかということについてさらなる検討が必要と思われる。

副作用により薬剤の変更を要した症例が 63 % に認められた。PSL の併用により ST 合剤の副作用が減少するとの報告があるが、今回検討した PSL 投与量では用量に関わらず ST 合剤の副作用が出現した。米国のガイドラインでは今回の PSL 投与量よりも多く使用しているが ST 合剤の副作用の発生頻度は 20 ~ 85 % とされている。今回の副作用頻度は 63 % であったことから、PSL の漸減を早めても副作用の頻度を特に高めたとは判断できない。一方、ST 合剤の血中濃度を至適濃度にする事で副作用が減少したとの報告があり、今後 ST 合剤の副作用を減らすためには血中濃度を測定するなど ST 合剤の最適量の検討が必要かもしれない。IgE 値の検討では入院時 IgE 値の高値例と正常例ともに副作用が出現したことから高 IgE 血症が危険因子である可能性は少ないことが示唆された。一般的に HIV 感染症例では免疫低下の強い症例では様々な薬剤に対してアレルギー反応が生じやすいため注意が必要である。

治療を要した合併症は CMV 感染症、HSV 感染症などヘルペスウイルス感染症が 19 例中 9 例と多く発症した。クリプトコックス髄膜炎と ALL は PCP 改善後すぐに発症した。ALL 発症症例では血中 Epstein-Barr virus (EBV) DNA 量が高値であり、発症に EBV が関連している可能性が示唆された。最も多かった CMV 感染症では入院当初より合併していた症例が 4 例あり、PCP と CMV 感染症は合併頻度が高かった。治療後に合併した CMV 食道炎症例では PSL 治療は 9 日間のみであり PSL 終了後 3 週間経過後に CMV 食道炎を合併した。本症例では入院当初から CMV antigenemia と CMV DNA 量ともに高値であったことから、このような症例では PSL を必要最小量としても CMV 感染症は避けられないのかもしれない。今回の検討では PSL 投与量が多いほど CMV 感染症

を含め日和見疾患の合併が多くなる傾向は認められなかった。CMV antigenemia については陽性例が 73.7%と多かったが、実際に CMV 感染症を発症したのはこのうちの 35.7%であったことから、CMV antigenemia のみでは CMV 感染症合併を予測するのは困難と思われた。一方、CMV DNA 量は 1500 コピー以上の症例は全例 CMV 感染症を発症した。CMV DNA 量が多い場合には CMV 感染症の危険性が高くなると考えられる。

結 論

HIV 感染症に合併する PCP には ST 合剤が著効する。しかし、副作用のために他剤への変更が必要になる場合が多い。これまで米国のガイドラインを参考に ST 合剤や PSL の投与量、投与期間が決められてきたが、副作用や合併症が多発することから臨床の現場において経験的に ST 合剤や副腎皮質ステロイドの投与量が調整されてきた。今後、より副作用の少ない治療方法を確立するために ST 合剤の投与量や投与期間の再検討を行う必要がある。また、副腎皮質ステロイドについては少量、短期間の使用としても日和見感染症などの合併症は出現する。従って、PCP の呼吸不全という病態を改善させるために十分な PSL を病状の改善を確認しながら必要期間使用することが重要である。HAART 導入時期については IRS を予防するためには PCP 治療から十分に間隔を開けて開始する事が好ましい。しかし、免疫低下の著しい症例、十分な日和見疾患の治療が行いきれない症例においては早期に免疫を回復させることが必要な場合もあり得る。今後、安全で最適な PCP 治療を確立するためにはさらなる検討が必要である。

健康危険情報

特記すべき事なし。

研究発表

論文発表

- 1) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S.: Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26: Clin Infect Dis 2007, 45:1230-1237

学会発表

- 1) 堀場昌英、野澤 誠、白井 哲、諸井文子、芳賀孝之、天川和久、高杉知明：HIV 感染症合併ニューモシスチス肺炎の治療上の問題点。日本呼吸器学会学術講演会 2007 東京
- 2) 渡辺恒二、堀場昌英：HAART 開始後に急激な免疫再構築症候群を発症した PML の一例。日本感染症学会東日本地方会学術集会 2007 東京
- 3) 堀場 昌英：ニューモシスチス肺炎の早期診断における課題。日本エイズ学会学術集会・総会 2007 広島

知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧

安岡 彰

1. 安岡 彰：遺伝子診断の実際 12)感染症 (14)原虫. 臨床検査 51:1537-1539, 2007
2. 安岡 彰：Q&A 形式で学ぶ 真菌感染症診療の実際 ～免疫抑制患者（入院患者）の真菌症予防では、どのような環境対策が必要でしょうか？～. 深在性真菌症-SFI Forum 13:30-31, 2007
3. 安岡 彰：針刺しに関わる基礎知識. 感染対策 ICT ジャーナル 2:249-253, 2007
4. 安岡 彰：ノロウイルスの感染対策. 日本透析医学会雑誌 22:210-215, 2007

片野晴隆

1. Ishak Mde, O., Martins, R.N., Machado, P.R., de Souza, L.L., Machado, L.F., Azevedo, V.N., Katano, H., Sata, T., Hasegawa, H., Vallinoto, A.C., and Ishak, R.: High diversity of HHV-8 molecular subtypes in the Amazon region of Brazil evidence of an ancient human infection. *J. Med. Virol* 79:1537-1544, 2007
2. Katano, H., Sato, Y., Hoshino, S., Tachikawa, N., Oka, S., Morishita, Y., Ishida, T., Watanabe, T., Rom, W., Mori, S., Sata, T., Weiden, M., and Hoshino, Y.: Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect* 9:1581-1589, 2007
3. Kuhara, T., Yoshikawa, T., Ihira, M., Watanabe, D., Tamada, Y., Katano, H., Asano, Y., and Matsumoto, Y.: Rapid detection of human herpesvirus 8 DNA using loop-mediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods* 144:79-85, 2007
4. Ueno, T., Mitsuishi, T., Kimura, Y., Kato, T., Hasegawa, H., Katano, H., Sata, T., Kurane, S., and Kawana, S.: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: successful treatment with interferon-alpha. *Eur. J. Dermatol* 17:539-540, 2007

竹内 勤

1. Asao Makioka, Masahiro Kumagai, Seiki Kobayashi, Tsutomu Takeuchi: Differences in protein profiles of the isolates of entamoeba histolytica and E. dispar by surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) ProteinChip assays. *Parasitol Res* 102:103-110, 2007
2. H. TACHIBANA, X.-J. CHENG, S. KOBAYASHI, Y. OKADA, J. ITOH and T. TAKEUCHI: Primary structure, expression and localization of two intermediate subunit lectins of entamoeba dispar that contain multiple CXXC motifs. *Parasitology* 134:1989-1999, 2007
3. Sadatomo Tasaka, MD, FCCP; Naoki Hasegawa, MD; Seiki Kobayashi, MD; Wakako Yamada, MD; Tomoyasu Nishimura, MD; Tsutomu Takeuchi, MD; and Akitoshi Ishizaka, MD.: Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 131:1173-1180, 2007
4. Jun Suzuki, Seiki Kobayashi, Ph.D., Rie Murata, Yoshitoki Yanagawa, D.V.M., Ph.D., and Tsutomu Takeuchi, M.D., Ph.D.: Profiles of a pathogenic entamoeba histolytica-like variant with variations in the nucleotide sequence of the small subunit ribosomal RNA isolated from a primate (De Brazza's guenon). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 38:471-474, 2007
5. Taro Fukao, Yoko Fukuda, Kotaro Kiga, Jafar Sharif, Kimihiro Hino, Yutaka Enomoto, Aya Kawamura, Kaito Nakamura, Tsutomu Takeuchi, and Masanobu Tanabe: An evolutionarily conserved mechanism for microRNA-223 expression revealed by microRNA gene profiling. *Cell* 129:617-631, 2007

古西 満

1. SHIGEKI HOSHINO, BINLIAN SUN, MITSURU KONISHI, MARI SHIMURA, TATSUYA SEGAWA, YOSHIKI HAGIWARA, YOSHIO KOYANAGI, AIKICHI IWAMOTO, JUN-ICHI MIMAYA, HIROSHI TERUNUMA, SHIGEYUKI KANO, and YUKIHITO ISHIZAKA: Vpr in plasma of HIV type 1-positive patients is correlated with the HIV type 1 RNA titers. *Aids Research and Human Retroviruses* 23:391-397, 2007

2. Kenji Uno, Mitsuru Konishi, Eiichiro Yoshimoto, Kei Kasahara, Kei Mori, Koichi Maeda, Eiwa Ishida, Noboru Konishi, Koichi Murakawa and Keiichi Mikasa: Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Internal Medicine* 46:617-620, 2007
3. KENJI UNO, MITSURU KONISHI, EIICHIRO YOSHIMOTO, KEI KASAHARA, KEI MORI, KOICHI MAEDA and KEIICHI MIKASA: A case of gynecomastia associated with efavirenz. *The Journal of Nara Medical Association* 58:141-145, 2007
4. YOSHINARI MORIMOTO, MITSURU KONISHI, YUICHIRO IMAI, KOUTARO INAGAKE, SATORU FUKUTSUJI and TADAAKI KIRITA: Resistant recurrent aphthous stomatitis in an AIDS patient ~ Efficacy and problems of long-term corticosteroid therapy ~. *Oral Therapeutics and Pharmacology* 26:55-59, 2007
5. 澤口博千代、中島宏和、中島重徳、古西 満：間質性肺炎発症から後天性免疫不全症候群と判明した2症例。感染症学雑誌 81:67-71, 2007

山崎喜隆

1. Mari Sasabayashi, Md; Yoshitaka Yamazaki, Md, PhD; Kenji Tsushima, MD, PhD Orié Hatayama, MD; and Tadashi Okabe, MD: Usefulness of bronchoscopic microsampling to detect the pathogenic bacteria of respiratory infection. *CHEST* 131:474-479, 2007
2. Sumiko Yoshikawa, MD, Kenji Tsushima, MD, PhD, Masanori Yasuo, MD, PhD, Keisaku Fujimoto, MD, PhD, Keishi kubo, MD, PhD, Toshiko Kumagai, PhD, and Yoshitaka Yamazaki, MD, PhD: Hypersensitivity pneumonitis caused by penicillium citrinum, not enoki spores. *American Journal of Industrial Medicine* 50:1010-1017, 2007

永井英明

1. Haruyuki Ariga, Yoshiko Kawabe, Hideaki Nagai, Atsuyuki Kurashima, Kimiihiko Masuda, Hirotohi Matsui, Atsuhisa Tamura, Naohiro Nagayama, Shinobu Akagawa, Kazuko Machida, Akira Hebisawa, Yutsuki Nakajima, Hideki Yotsumoto, and Toru Mori: Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon- γ response of cavity fluid cells. *CID* 45:1559-1567, 2007
2. 永井 英明：HIV 合併結核の現状と展望。呼吸器科 11:423-427, 2007
3. 永井英明、川辺芳子、有賀晴之、嶋山文子、島田昌裕、久能木真喜子、松井芳憲、川島正裕、鈴木純子、大島信治、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅：HIV 感染症における結核感染診断に対するの QuantiFERON-TB 第2世代の有用性についての検討。結核 82:635-640, 2007
4. 永井英明：[ICTがおさえておきたい感染症対策 2007] おさえておきたい結核。 *Infection Control* 16:938-943, 2007
5. 永井 英明：[今日の結核症—的確な診断から治療へ] 結核症の治療 合併症等を有する特殊な症例の治療。診断と治療 95:1973-1980, 2007

堀場昌英

1. Hiroyuki Gatanaga, Tsunefusa Hayashida, Kiyoto Tsuchiya, Munehiro Yoshino, Takeshi Kuwahara, Hiroki Tsukada, Katsuya Fujimoto, Isao Sato, Mikio Ueda, Masahide Horiba, Motohiro Hamaguchi, Masahiro Yamamoto, Noboru Takata, Akiro Kimura, Takao Koike, Fumitake Gejyo, Shuzo Matushita, Takuma Shirasaka, Satoshi Kimura, and Shinichi Oka: Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 6 and 26. *CID* 45:1230-1237, 2007

研究成果の刊行物・抜刷

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 19 年度 長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター 安岡 彰

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 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----|-----------|------|
| 安岡 彰 | 遺伝子診断の実際 12) 感染症 (14)原虫 | 臨床検査 | 51 | 1537-1539 | 2007 |
| 安岡 彰 | Q&A形式で学ぶ 真菌感染症診療 の実際 ～免疫抑制患者（入院患 者）の真菌症予防では、どのよう な環境対策が必要でしょうか？～ | 深在性真菌 症-SFI Forum- | 13 | 30-31 | 2007 |
| 安岡 彰 | 針刺しに関わる基礎知識 | 感染対策 ICTジャーナル | 2 | 249-253 | 2007 |
| 安岡 彰 | ノロウイルスの感染対策 | 日本透析医 会雑誌. | 22 | 210-215 | 2007 |