

書、69-77, 2006.

- 5) Feller L, Wood NH, Lemmer J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 104: 455-460, 2007.
- 6) 中村哲也、岡 慎一、永田洋一、蕪城俊克. CMV感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討. 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. 40-42, 2005.
- 7) Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S. Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 45: 595-596, 2007.
- 8) Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, Cosina J, Lopez JC, Padilla B, Muñoz L, García-de-Viedma D. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 15: 1900-1902, 2001.
- 9) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney M-L. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 1: 107-115, 2000.
- 10) Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum J. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 42: 1639-1646, 2006.
- 11) Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White Jr AC, Hamill RJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 19: 399-406, 2005.
- 12) Ratnam I, Chiu C, Kandala N-B, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis.* 42: 418-427, 2006.
- 13) Reuben JM, Lee BN, Paul M, Kline NM, Cron SG, Abramson S, Lewis D, Kozinetz CA, Shearer WT. Magnitude of IFN-gamma production in HIV-1-infected children is associated with virus suppression. *J Allergy Clin Immunol* 110:255-261, 2002.

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Masaaki Takahashi, Mitsuru Konishi, Yuichi Kudaka, Naoya Okumura, Atsushi Hirano, Nami Terahata, Kazuhide Banno, Tsuguhiro Kaneda: A conventional LC-MS method developed for the determination of plasma raltegravir concentrations. *Biol Pharm Bull.* 31: 1601-1604, 2008.
- 2) 古西 満、善本英一郎: 免疫再構築症候群、呼吸器症候群 (第2版) I-その他の呼吸器疾患を含めて. 日本臨牀 (別冊) 新領域別症候群シリーズNo8: 345-348, 2008.
- 3) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、中川智代、米川真輔、笠原 敬、前田光一、三笠桂一: Tenofovir 過量内服を含む HAART 開始後短期間に急性腎不全をきたした HIV 感染者の 1 例. *感染症誌.* 82: 650-653, 2008.

### 学会発表

- 1) 米川真輔、古西 満、善本英一郎、宇野健司、中川智代、小川 拓、笠原 敬、前田光一、治田匡平、三笠桂一: インテグラーゼ阻害薬を含む抗 HIV 治療による免疫再構築症候群の発症が疑われた 1 例. 第 22 回近畿エイズ研究会、2008 年 6 月、奈良.
- 2) 古西 満、善本英一郎、森崎登志子、霧下由美子、植村典子、治田匡平、生駒貴世子、山岡正典、近池 操、阪田啓子: 診療支援としての Eメールの利用. 第 22 回日本エイズ学会総会、2008 年 11 月、大阪.
- 3) 古西 満、善本英一郎、宇野健司、小川 拓、中川智代、米川真輔、笠原 敬、前田光一、治田匡平、三笠桂一: 抗 HIV 治療の副作用による瘧疾歩行が疑われた 1 例. 第 22 回日本エイズ学会総会、2008 年 11 月、大阪.
- 4) 治田匡平、植村典子、生駒貴世子、森田幸子、北 啓二、宇野雅之、古西 満、米川真輔、中川智代、小川 拓、笠原 敬、前田光一、宇野健司、三笠桂一、高橋昌明、久高祐一: ラルテグラビルを含むサルベージ療法を行った 1 例. 第 22 回日本エイズ学会総会、2008 年 11 月、大阪.
- 5) 高橋昌明、古西 満、久高祐一、奥村直哉、平野 淳、寺畑奈美、坂野和英、金田次弘: LC-MS による インテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルの血中濃度測定法の開発. 第 22 回日本エイズ学会総会、2008 年 11 月、大阪.

### 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 健康危険情報

特になし



## *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

研究分担者：山崎善隆（信州大学附属病院内視鏡診療部）

研究協力者：田邊嘉也（新潟大学第二内科）、

塚田弘樹（新潟市民病院）

### 研究要旨

*Mycobacterium avium* complex (MAC)は環境常在菌で水や土壌中にいることが知られる。水道管などに付着したMACを吸入したり、経口摂取することにより体内に入り込んで、エイズ患者に日和見感染症を発症するとされている。HAART導入以前にはMACは全身播種性感染症を起こし、難治性下痢、肝・脾腫大、全身性リンパ節腫大などを特徴とする。この全身性播種性MAC感染症は強力な抗HIV療法であるHAARTが導入されて以降減少したが、一方で、HAART開始後に、CD4リンパ球が回復する過程で、それまで顕在化していなかった日和見病原体への過剰な反応を呈する免疫再構築症候群(immune reconstitute syndrome: IRS)が新たに認識されるようになった。MACはIRSの代表的な起因菌で、HAART導入後に肺およびリンパ節にMAC感染症を生じる。治療はマクロライド系抗菌薬と抗結核薬の併用療法を行うが、その増悪のために副腎皮質ホルモンを併用したり、HAARTを休業しなければならないことがある。我々はヒト気管上皮培養細胞(BEAS-2B)にMACが侵入して細胞内増殖する実験系を作成し、クラリスロマイシンが細胞内殺菌効果を発揮することを明らかにした。さらに、MACがBEAS-2B細胞内において増幅する時にIL-6, IL-8, MCP-1が上昇することをマイクロアレイやELISA法によって明らかにしてきた。

そこで、BEAS-2B細胞内でのMAC増幅モデルを用いて、クラリスロマイシンMICの1/4倍、1倍、4倍に調整した上清を用いて、好中球と単球のケモタキシスを検討した。結果は好中球あるいは単球の遊走能は、それぞれクラリスロマイシンMICの1/4倍、1倍、4倍に調整するとコントロールに比し有意に抑制された。クラリスロマイシンはMACの上皮細胞内増幅により惹起される炎症細胞遊走を抑制することが明らかになり、免疫再構築症候群発症を抑制する可能性が示唆された。

マクロライド系抗菌薬は比較的低濃度でもMACによる免疫再構築症候群発症を抑制する可能性が示唆された。CAMによる臨床的にIRIS予防効果が期待される。

## 研究目的

*Mycobacterium avium* complex (MAC)によって発症する免疫再構築症候群(immune reconstitute syndrome: IRS)がマクロライド系抗菌薬で抑制しうるか *in vitro* で検討を行ってきた。IRISは肺感染型、リンパ節炎型、播種型に分類される<sup>1,2,3,4</sup>)。リンパ節炎型では病理組織学的には多量の好中球の集簇が特徴である。肺感染型における実際の局所のMACの菌量は少ないが<sup>5</sup>)、気道に強力な炎症が惹起されていることが推定される。マイクロアレイにより解析したところ、MACが気道上皮細胞内で増幅する時にIL-6, IL-8, MCP-1 mRNAなどが有意に発現した。また、クラリスロマイシンは細胞内で増幅するMACに対して殺菌作用や静菌作用を有する<sup>6</sup>)。

そこで本研究ではMACが気道上皮培養細胞の中に侵入して増幅することによってIL-6、IL-8、MCP-1などが産生された培養上清を用いて、好中球および単球のケモタキシスを測定した。さらにクラリスロマイシンの濃度をMICの1/4倍、1倍、4倍と変えて細胞内増幅をさせ、その培養上清を用いて、好中球または単球のケモタキシスにおよぼすクラリスロマイシンの影響を調べた。

## 研究方法

### 1) Replication assay と上清採取

ヒト正常気管支上皮培養細胞(BEAS-2B)は抗菌薬を含まない bronchial epithelium growth media (BEGM)を用いて、細胞内侵入したMAC104 strainの菌量を1、3、5日目に細胞内の菌量をカウントしたところ、0.25xMICでは、静菌作用を、1xお

び4xMICでは、殺菌作用を発揮する<sup>7</sup>)。BEGMはMAC 104 strainを接種して、接種後24時間、後にBEGMのクラリスロマイシン濃度を0、0.5 (1/4x)、2 (1X)、8 (4X)  $\mu\text{g/mL}$ に調整して、それぞれ第5日目に培養上清を採取し、-78℃で凍結保存した。各実験は3回繰り返した。

### 好中球および単球のケモタキシス

好中球は<sup>8</sup>)らの方法を用いて、ヘパリンを添加した人の血液から抽出した。Trypan blueと erythrosinを用いて、>96%好中球、>98%生存していることを確認した。細胞は2%の牛血清アルブミンを含むGey's balanced salt solution (GIBCO, Inc., Grand Island, NY)を用いて最終細胞数 $3.0 \times 10^6$  cells/mlに調整した。

単球は健常ボランティアから得た血液をFicoll-hypaqueを用いてえんしんして、単球を分離した<sup>9</sup>)。30%の単球と70%のリンパ球を含む。形態的に *n*-naphthyl acetate で決定し、98%以上生存していることをtrypan blueとerythrosinで決定した。細胞は2%の牛血清アルブミンを含むGey's balanced salt solution (GIBCO, Inc., Grand Island, NY)を用いて最終細胞数 $5.0 \times 10^6$  cells/mlに調整した。

ケモタキシス・アッセイは48 wellのマイクロケモタキシスチャンパー(NeuroProbe Inc., Cabin John, MD)を用いて行った<sup>9</sup>)。下部のウェルには25mLの培養上清液を満した。厚さ10  $\mu\text{m}$ のポリカーボネイト・フィルター(Nucleopore, Pleasanton, CA) (好中球に対して3  $\mu\text{m}$ , 単球に対して5  $\mu\text{m}$ )を下部ウェルに被せた。シリコン製の枠と上部のチャンパーを設置し、50  $\mu\text{l}$ の細胞液をフィルター上部のウェ

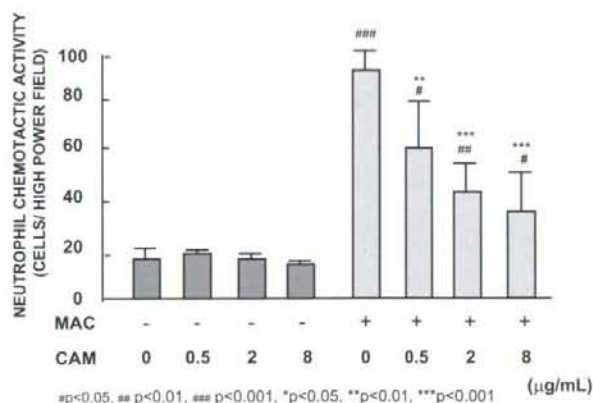


図1 MAC細胞内増幅によってBEAS-2B細胞から誘導される好中球ケモタキシスとクラリスロマイシンによる抑制効果。MEAN $\pm$ SD,コントロールに対して# P<0.05, ## p<0.01, ### p<0.001



ルに入れた。ケモタキシスは5% CO<sub>2</sub>, 37℃下で、好中球に対して30分、単核球に対して90分間行った。培養後に、チャンパーをはずし、フィルター上に残った細胞を除去した。フィルターは5分間メタノールに漬け、Diff-Quick(American Scientific Product, McGraw Park, IL)で染色し、ガラス板上に固定した。フィルターを完全に通過した細胞を顕微鏡にて強拡大(HPF, x1,000)で10視野ずつ数えた。

## 結果

### BEAS-2B細胞における好中球ケモタキシス

MACが細胞内で増幅したBEAS-2B細胞培養上清にはMACを感染させなかったものと比べ、好中球ケモタキシスが有意に亢進した(図1)。また、MACに対する1×MICと4×MICのCAM濃度下で細胞内増幅させると、好中球ケモタキシスは共にコントロールに比し有意に抑制された。さらに、MACに対する1/4×MICのCAM濃度下で細胞内増幅させると、好中球ケモタキシスはコントロールに比べ有意に抑制された。

### BEAS-2B細胞における単球ケモタキシス

MACが細胞内で増幅したBEAS-2B細胞培養上清にはMACを感染させなかったものと比べ、単球ケモタキシスが有意に亢進した(図2)。また、MACに対する1×MICと4×MICのCAM濃度下で細胞内増幅させると、単球のケモタキシスは共にコントロールに比し有意に抑制された。さらに、MACに対する1/4×MICのCAM濃度下で細胞内増幅させると、単球のケモタキシスはコントロールに比べ有意に抑制された。

## 考察

マクロライド系抗菌薬は気道上皮細胞内の細菌に対して殺菌作用を有する。マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシンがBEAS-2B細胞内に透過して、細胞内に侵入した*Haemophilus influenzae*をMICと同濃度で細胞内殺菌できることを明らかにした<sup>10)</sup>。すなわち、クラリスロマイシンは上皮細胞膜を短時間に透過して、ほぼ細胞質内が上清中と同濃度になるといった特徴を有する。

日本において、MACはIRISの21%を占めると報告されている<sup>11)</sup>。発症のリスクはHAART開始前の末梢血中のCD<50/ml、HIV-RNA>10<sup>5</sup> 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両者に類似した臨床所見を呈し、播種型、リンパ節炎型、肺感染型などに分けられる<sup>12,13)</sup>。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<sup>14)</sup>、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。

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<sup>14)</sup>。また、MACがBEAS-2B細胞内へ侵入し、さらにその中で増幅し、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すると、静菌作用を有することを明らかにした<sup>6)</sup>。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により解析することによって明らかになったサイトカイン・ケモカインのうち、IL-6、MCP-1そしてIL-8が抑制された<sup>6)</sup>。

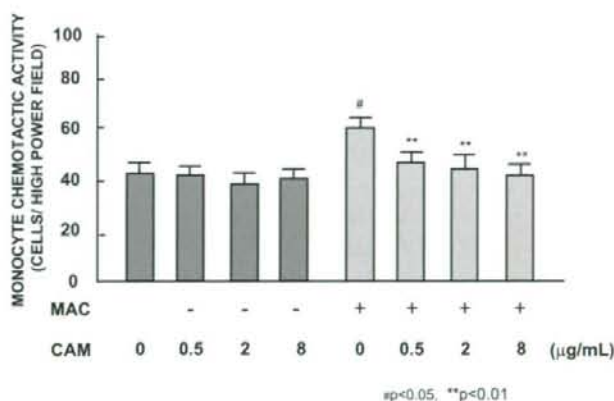


図2 MAC細胞内増幅によってBEAS-2B細胞から誘導される単球ケモタキシスとクラリスロマイシンによる抑制効果。MEAN±SD, コントロールに対して# P<0.05, \*\* p<0.01

今回、BEAS-2B細胞の培養上清中に増加したサイトカイン・ケモカインが好中球および単球のケモタキシスを亢進させ、さらにクラリスロマイシンがそれを抑制することが明らかになった。すなわち、クラリスロマイシンを添加した培地を用いてBEAS-2B細胞内増幅をさせると、クラリスロマイシンを1/4x, 1x, 4x MICに調整すると、濃度依存性に好中球および単球のケモタキシスが抑制された。すなわち、クラリスロマイシンによって細胞内殺菌あるいは静菌作用が惹起されると、サイトカイン・ケモカインの抑制とさらに、炎症細胞の遊走能をも低下することがわかった。IRISではMAC感染症においても、好中球の集簇が特徴であるから、クラリスロマイシンによってIRISが抑制できる可能性が*in vitro*で推定された。

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年を境に減少傾向にあることを報告している<sup>15)</sup>。マクロライド系抗菌薬は高用量で併用すると、薬物代謝に影響を及ぼして、プロテアーゼ阻害薬など血中濃度を低下させてしまう可能性がある。

マクロライド系抗菌薬は呼吸器上皮細胞に効果的に分布する。MACによる免疫再構築症候群発症の予防に対するマクロライド系抗菌薬の投与量について臨床的な検討も必要である。

## 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：p61-66..

- 7) 山崎善隆, 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19年度総括・分担研究報告書：p59-64.
- 8) Boyum A. 1968. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Labo. Invest.* 97:77-89.
- 9) Falk, W., Goodwin, R. H Jr., and Leonard, E. J. 1980. A 48-well micro chemotaxis assembly for rapid and accurate measurement of leukocyte migration. *J. Immunol. Methods.* 33:239-247.
- 10) Okabe T, Yamazaki Y, Shiotani M, Suzuki T, Shiohara M, Kasuga E, Notake S, Yanagisawa H. An amino acid substitution in PBP-3 in *Haemophilus influenzae* associate with the invasion to bronchial epithelial cells. *Microbiol Res* 2008 in press, [Apr14. Epub ahead of print]
- 11) 古西満, 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.
- 12) 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.
- 13) Shelburne SA, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19: 399-406, 2005.
- 14) 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.
- 15) 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.

## 研究発表

### 原著論文による発表

#### 欧文

- 1) Okabe T, Yamazaki Y, Shiotani M, Suzuki T, Shiohara M, Kasuga E, Notake S, Yanagisawa H. An amino acid substitution in PBP-3 in

*Haemophilus influenzae* associate with the invasion to bronchial epithelial cells. Microbiol Res 2008 in press, [Apr14, Epub ahead of print]

## □頭発表

### 国内

- 1) 山崎善隆、牛木淳人、小竹美千穂、小林裕子、土屋広行；HAART治療後に *Mycobacterium kansasii* による肺感染症を生じた免疫再構築症候群の一例。日本エイズ学会、2008年、大阪
- 2) 池野良、高木律男、児玉泰光、田邊嘉也、手塚貴文、佐藤みさ子、加藤真吾；リアルタイム pcr法(TagMan法)を用いた唾液中HIV-1 RNA/DNA量と血清中HIV-1RNA量の比較検討。日本エイズ学会、2008年、大阪
- 3) 加藤敏広、山崎直子、秋山京美、津畑千佳子、太田求磨、田邊嘉也、当院における自立困難なHIV感染者の療養支援の検討ー施設でのアンケート調査からー日本エイズ学会、2008年、大阪





## AIDS合併結核診断およびHIV感染者の結核発病予測におけるQuantiFERON®-TB 2G、ELISPOT assayの有用性についての検討

研究分担者：永井英明（国立病院機構東京病院）

研究協力者：有賀晴之（国立病院機構東京病院）

### 研究要旨

近年、BCG接種の影響を受けない新しい結核診断法として、インターフェロン $\gamma$ 応答測定法（Interferon-Gamma Release Assays：IGRAs）が開発された。IGRAsは感度も特異度も良好であるが、HIV感染症などの免疫機能が低下している患者では感度が低下することが指摘されている。HIV感染症におけるIGRAの有用性について検討してきたが、今年度は新しいIGRAであるELISPOT assayを加えてQuantiFERON®-TB 2G（QFT-2G）との比較検討を行った。

活動性肺結核確定73例の両検査の陽性率は、QFT-2G 70.6%、ELISPOT 89.0%であった。このうち、免疫抑制因子を有する28例ではQFT-2G陽性率は57.1%、ELISPOT陽性率は85.7%、免疫抑制因子を有しない45例ではQFT-2G陽性率は84.1%、ELISPOT陽性率は93.3%であった。いずれもELISPOTの陽性率がQFT-2Gの陽性率を上まわった。

両検査を行うことができたHIV感染者32例のうち、結核既往のある11例中QFT-2G陽性は2例に過ぎなかったが、ELISPOT陽性はこの2例を含んだ10例に認められた。また、結核の既往がない21例中、QFT-2G陽性は2例であり、ELISPOT陽性はこの2例を含んだ5例に認められた。すなわち、QFT-2G陰性、ELISPOT陽性例が多く存在し、ELISPOTはQFT-2Gより感度が良好と考えられた。

HIV感染者では、ELISPOT法によるIGRAが、結核感染診断上有用である可能性が示唆された。

### はじめに

ステロイド、抗TNF阻害剤等の免疫抑制剤投与患者、HIV感染症などの免疫脆弱患者においては、潜在性結核感染や結核発病の早期発見と鑑別診断が重要な課題である。

結核感染診断にはツベルクリン反応（ツ反）が従来用いられてきたが、BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、BCGの影響が非常に大きい。BCG接種者においては、ツ反の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。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 $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）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である（インターフェロン $\gamma$ 応答測定法 Interferon-Gamma Release Assays:IGRAs）。IGRAsは感度も特異度も良好であるが、免疫機能が低下している患者では感度が低下することが指摘されている。当院での活動性結核患者におけるQFT-2Gの解析では、免疫正常例（n=379）、何らかの免疫抑制因子を有する例（n=376）におけるQFT-2G

陽性率はそれぞれ77.3%、64.9%であり、免疫抑制剤でQFT陽性率は有意に低い。

現在、わが国で承認されているIGRAはQuantIFERON®-TB第2世代(以下QFT-2G)である。その他に、わが国では認可されていないが新しいIGRAとして、QuantIFERON®-TB第3世代(QFT-3G)とT-SPOT®.TB(T-SPOT)がある。T-SPOTはELISPOT assayを用いており、QFT-2Gよりも感度が良いといわれている。

今年度は、QFT-2GおよびELISPOT assayの有効性について比較検討した。

## 研究方法

- (1) 当院を受診した活動性肺結核患者73例(男69.9%、年齢15~97歳、平均60.2歳)に対し、治療開始14日以内にQFT-2GとELISPOT法を同時に行い、感度について比較検討した。免疫抑制因子を有する例は、結核発症前にステロイドや免疫抑制剤を投与、HIV感染症、低栄養状態、糖尿病を認める者とした。
- (2) 当院の外来に通院しHAARTを行っている患者に対して、QFT-2GとELISPOT法を行い、両者の感度について検討した。

## ELISPOT法

ヘパリン採血した血液より末梢単核球(Peripheral Blood Mononuclear Cells; PBMCs)を分離し、抗ヒトIFN- $\gamma$ 抗体をコーティングしたpolyvinylidene fluoride (PVDF)膜で底を覆った96穴培養プレートに一定数を分注する。結核菌特異抗原ESAT-6およびCFP-10を添加して、20時間前後培養する。結核感染者のPBMCsからはIFN- $\gamma$ が分泌され、その場所で直ちにPVDF膜上の抗ヒトIFN- $\gamma$ 抗体と結合する。分泌されたIFN- $\gamma$ を染色することで、IFN- $\gamma$ 産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化する。スポット1個が、IFN- $\gamma$ 産生細胞1個に相当すると考えられる。ELISPOTの判定はT-SPOT TBの基準に準拠し、spot数6個以上を陽性とした。

なお、ELISPOT法を行うに当たり、当院倫理委員会の承認を得た。患者に対しては文書による説明を行い、同意を得た。

## 結果

- (1) 活動性肺結核確定73例の両検査の陽性率は、QFT-2G 70.6%、ELISPOT 89.0%であった。このうち、免疫抑制因子を有する28例ではQFT-2G陽性率は57.1%、ELISPOT陽性率は85.7%、免疫抑制因子を有しない45例ではQFT-2G陽性率は84.1%、ELISPOT陽性率は93.3%であった。いずれもELISPOTの陽性率がQFT-2Gの陽性率を上まわった。
- (2) 両検査を行うことができた32例のうち、結核の既往がある症例は11例で、結核の既往がない症例が21例であった。結核既往のある11例中QFT-2G陽性は2例に過ぎなかったが、ELISPOT陽性はこの2例を含んだ10例に認められた。また、結核の既往がない21例中、QFT-2G陽性は2例であり、ELISPOT陽性はこの2例を含んだ5例に認められた。すなわち、QFT-2G陰性、ELISPOT陽性例が多く存在し、ELISPOTはQFT-2Gより感度が良好であった。

## 考察

欧州、米国あるいは日本においてIGRAがツ反に代わって導入され、結核感染診断に適用する意義が明らかになってきている。BCG接種が普及している日本においてQFT-2Gを用いることにより、ツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者数を減少させることが可能となった。接触者においてQFT-2Gがツ反に比べ、その後の結核発病をより正確に予測すること認められている。しかし、IGRAは細胞性免疫応答を利用した検査法であり、免疫脆弱状態では偽陰性が問題となる。ELISPOT法を加えた今年度の当院のデータでは、QFT-2Gに比べELISPOT法の感度が高いことが判明した。HIV感染者においても、QFT-2Gに比べELISPOT法を用いたIGRAがより高感度に結核感染を検出することがわかり、免疫抑制因子をもつ症例についてはELISPOT法が有用であると言える。

QFT(-2Gと-3G)とT-SPOTとツ反を比較した最新のsystematic review<sup>1)</sup>ではQFT vs T-SPOT vs ツ反で解析すると、感度、特異度はそれぞれ78% vs 90% vs 77%、99% vs 93% vs 97% (BCG接種なし) 59% (BCG接種あり)と報告されており、特異度はQFTが優れているが、感度はQFTよりT-SPOTの方が高いという特徴があった。



当院に通院中のHAART中のHIV陽性者について、毎年、QFT-2G/ELISPOTを施行しており、IGRA陽性者については、結核を発病してくるのか、両者陰性者についてはIGRAが陽転化した場合、結核を発病してくるのか、注意深い観察を続けている。これらのデータから、INHの投与を行う判断基準を構築したい。

## 結論

QFT-2GはELISPOT法より検査手技において技術的により簡便であるが、免疫抑制状態の患者では、ELISPOT法によるIGRAが結核感染診断上、有用である可能性が示唆された。しかし、ELISPOT法は現時点で保険適応ではなく、検査可能な施設も限られることなどが今後の課題である。IGRA陽性のHIV陽性者については、注意深い経過観察を行う方針である。

## 文献

- 1) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-Cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-184

## 論文

### 1) 論文

- 1) 永井英明. 【呼吸器疾患診療マニュアル】 呼吸器疾患の治療 肺結核と結核性胸膜炎. 日本医師会雑誌 137:S198-S201, 2008
- 2) 永井英明. 【結核】 結核の病態 HIV感染と結核. 臨床検査. 52:1115-1118, 2008.
- 3) 永井英明, 池田和子, 織田幸子, 城崎真弓, 菅原美花, 山田由美子, 今井敦子, 遠藤卓, 大野稔子, 河部康子, 小西加保留, 山田三枝子. 緩和ケア病棟における後天性免疫不全症候群患者の受け入れについての検討. 医療 62:436-439, 2008.
- 4) 永井英明. 【抗菌薬選択のポイント】 感染症別に考えること 結核の治療法と院内感染対策. 化学療法の領域. 24:58-65, 2008.
- 5) 永井英明, 池田和子, 織田幸子, 城崎真弓, 菅原美花, 山田由美子, 今井敦子, 遠藤卓, 大野稔子, 河部康子, 小西加保留, 山田三枝子. 長期療養が必要なHIV感染者の受け入れ施設についての検討. 医療 62:628-631, 2008.
- 6) 永井英明. 【肺結核】 肺結核診断の決め手と治療開始までに遭遇するジレンマ. 薬局 59:3521-3524, 2008.
- 7) 永井英明. 非結核性抗酸菌症に対する薬物治療の検証. 呼吸 27:1146-1150, 2008.

- 8) 永井英明. 別冊呼吸器症候群I 呼吸器症候群(第2版) その他の呼吸器疾患を含めて】 感染症呼吸器疾患 抗酸菌感染症 粟粒結核. 日本臨牀 83-86, 2008.

### 2) 学会発表

- 1) 永井英明. ミニシンポジウムIII TB/HIV (結核/HIVの二重感染)の現在と将来「HIV感染症合併結核の臨床像」 第83回日本結核病学会, 2008年, 東京
- 2) 永井英明. 抗HIV療法をいつ、どの薬剤で始めるか 症例経験から考える 結核症合併症例の場合. 日本エイズ学会総会, 2008, 東京



## ニューモシスチス肺炎の重症化の要因に関する臨床的研究

研究分担者：堀場昌英（国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科）

### 研究要旨

HIV感染症に合併したニューモシスチス肺炎（PCP）は罹患者の約10%が死亡する重症感染症である。本研究は本疾患の治療経過をレトロスペクティブに検討し重症化の要因を検討することが目的である。対象は平成15年9月から平成20年9月までの期間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PCP30症例とした。診療録から検査成績、合併症や死亡症例の肺病理所見を検討した。28例において血中CMV抗原（C10/C11）検査または血中CMV DNA定量を行った。CMV抗原検査は27例に施行し20例が陽性であった。この20例においてCMV DNA定量を行ったところ全例が陽性であった。死亡例では全例CMV DNAが陽性であった。PCPの増悪により呼吸管理を要したのは5例で、このうち4例が死亡した。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は2例であった。以上から、PCPによる死亡率は13.3%であり、PCP治療後引き続き発症したエイズ関連疾患での死亡を含めると死亡率は20%となった。気管支肺胞洗浄液の検討では好中球数が平均35%でリンパ球が平均25%と増加していたが、症例によるばらつきが多く一定した傾向は認められなかった。剖検を施行した3例の剖検肺に共通する所見としては肺胞隔壁の肥厚、炎症細胞浸潤と線維化が著明で、肺胞構造の破壊が認められた。また、カポジ肉腫、Candida感染症など他疾患の合併も認められた。入院時検査について死亡例4例と改善例26例を比較検討したところ、死亡例では血清アルブミンとPaO<sub>2</sub>が有意に低値であり、KL-6とCRPが有意に高値であった。年齢は死亡例において高い傾向を示した。以上より、これらの重症化要因を満たす症例においてはさらなる治療方法の検討が必要である。

### 研究目的

HIV感染症に合併したニューモシスチス肺炎（PCP）は罹患者の約10%が死亡する重症感染症である。中等症から重症の呼吸不全を呈するPCPではST合剤に副腎皮質ホルモンを併用することにより治療成績は改善したものの、現在も適切な治療を導入しても肺病変が進行し死亡に至る難治症例がある。本疾患の重症化の要因については、これまでに重度の低酸素血症や血中LDH値の高値、

気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid; BALF）中の好中球増加などが指摘されている。高度の免疫不全に陥っている場合にはPCP以外の日和見疾患の合併も生じ、特にcytomegalovirus（CMV）感染症の合併頻度が高いことが知られており、CMV感染症の合併も予後不良因子の可能性がある。今回の研究は本邦における本症の重症化の要因を明らかにする目的にて検査成績、治療経過や剖検肺を検討することである。

## 研究方法

対象は平成15年9月から平成20年9月までの期間に、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 30症例とした。診療録から当院入院中に行った検査成績、合併症や死亡症例の肺病理所見を検討した。平均年齢は46.5歳で男性28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16例で異性間性的接触症例が14例であった。国籍は日本国籍28例、外国籍2例であった(図1)。

すべての症例は入院以前にST合剤の使用歴がなく、PCPの治療導入は全例でST合剤の導入を試みた。体重換算で trimethoprim 15mg/Kg、sulfamethoxazole 75mg/Kgと設定し、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0.5~1 mg/kgのprednisolone (PSL)を併用し漸減した。呼吸不全が強い症例においては治療開始時からmethylprednisolone (mPSL)の1gまたは500mg/日を3日間施行するステロイドパルス

療法を行い、経過中に呼吸不全や肺炎が増悪する場合には一時的に副腎皮質ステロイドの増量を行った。経過が良好な症例については病状に応じてPSLを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。内服が困難か副作用のためにST合剤が継続できない場合はpentamidine 3 mg/kgの点滴治療に変更した。呼吸不全が増悪し酸素吸入では低酸素血症が改善しない場合には非侵襲性人工呼吸器、または気管チューブを挿管留置し人工呼吸器による呼吸管理を行った。また、気胸合併例においては胸腔ドレナージを施行した。今回検討した症例では、気胸に対して手術を要する症例は認められなかった。

## 研究結果

入院時の血液検査ではCD4数は0.3/ $\mu\text{L}$ から156/ $\mu\text{L}$ で平均38.5/ $\mu\text{L}$ であった(図2)。30例中28例はCD4数が100/ $\mu\text{L}$ 以下であった。平均HIV-RNAは $1.3 \times 10^5 \text{ copies/mL}$ であった。動脈血ガス分析では平均 $\text{PaO}_2$  64.3 torr、平均 $\text{AaDO}_2$  43.6 torr

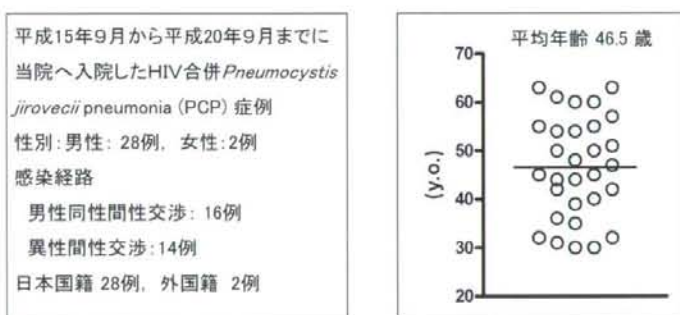


図1 症例

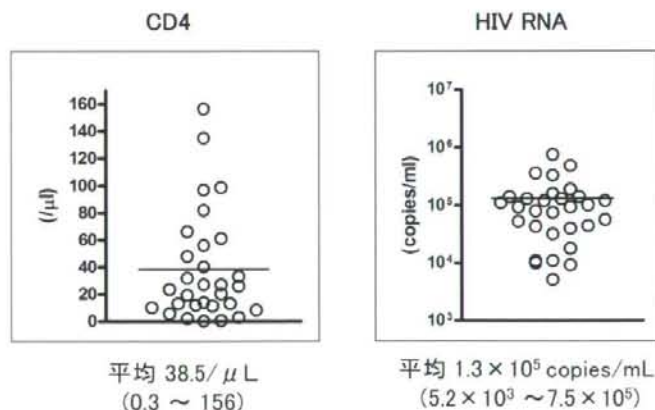


図2 入院時検査(1)



であった(図3)。30例中28症例において副腎皮質ステロイドを併用し、 $\text{PaO}_2$ 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平均LDH値 431.7 U/L (226 U/L ~ 854 U/L)、平均KL-6値 3032.0 U/mL (513 U/mL ~ 12420 U/mL)及び平均 $\beta$ -D-glucan値 265.5 pg/mL (7.8 pg/mL ~ 2110 pg/mL)であった(図4)。LDHとKL-6は全例で異常高値であったが、 $\beta$ -D-glucanは一例において7.8 pg/mLと正常値を示した。

PCP以外の日和見感染症については、CMV感染症の合併が多いことから30例中28例において血中CMV抗原(C10/C11)検査または血中CMV DNA定量を行った。CMV抗原検査は27例に施行し20例が陽性であった。この20例においてCMV DNA定量を行ったところ全例が陽性であった(表1)。CMV抗原およびCMV DNA陽性者の中でCMVによる臓器障害が確認できたのは7例でCMV肺炎とCMV腸炎の合併が一例、CMV肺炎が3例、

CMV網膜炎が2例とCMV食道潰瘍が1例であった。確定診断には至らなかったがCMV肺炎の合併が疑われた症例が5例あった。これらCMV感染症ならびにCMV感染症の疑い症例においてはganciclovir (GCV)またはvalganciclovir (valGCV)にて治療を行った。その他の日和見疾患ではHSV肛門周囲潰瘍を3例、HSV食道潰瘍を2例、クリプトコックス髄膜炎を1例と急性リンパ球性白血病(ALL)を1例に認めた。

今回検討した症例中PCPの増悪により呼吸管理を要したのは5例で、このうち4例が死亡した。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、 $L_3$ )1例であった。以上から、今回の検討におけるPCP増悪による死亡率は13.3%であり、PCP治療後引き続き発症したエイズ関連疾患での死亡を含めると死亡率は20%となった。

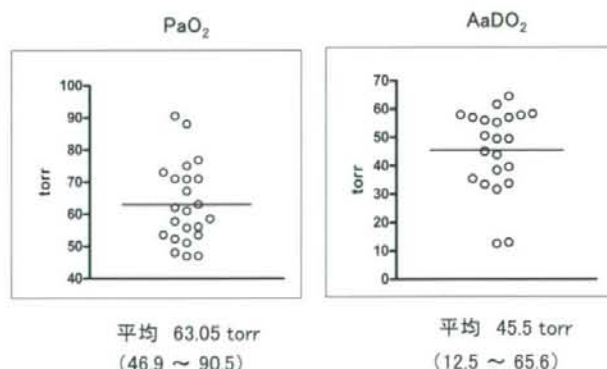


図3 入院時検査 (2)

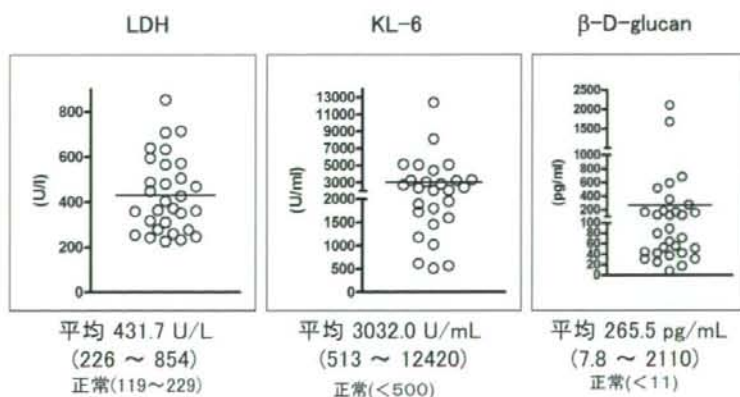


図4 入院時検査 (3)

入院時に気管支鏡検査を施行し得たのは16例で、得られたBALFを検討した。細胞分類では好中球数が平均35%でリンパ球が平均25%と増加していたが症例によるばらつきが多く一定した傾向は認められなかった(図5)。死亡例のうち一例のみが気管支鏡検査を施行しており、その死亡例では好中球が70%と著明な高値を示していた(図7)。

PCPによる死亡例4例のうち3例においては肺の病理解剖を施行した。以下、剖検症例3例についての経過、検査結果と肺病理所見を示す。剖検症例1は、55歳の独居の男性であった。胸部画像所見では両側肺に中枢側優位なすりガラス陰影を認めた(図6)。入院時のCD4数は $3/\mu\text{L}$ でHIV-RNAは $4.8 \times 10^5$  copies/mL、 $\text{PaO}_2$  53.6 torrであった。

CD4 ( $/\mu\text{L}$ )	CMV Ag (C10/C11)	CMV DNA (copies/ $10^6\text{WBC}$ )	日和見疾患
0.3	1097/745	11000	CMV肺炎・CMV肺炎
0.7	10/14	2000	CMV肺炎疑い(生存)
2.0	30/35	200000	CMV網膜炎
3.0	-	5600	CMV肺炎疑い(剖検1)
5.7	4/4	-	
8.4	27/16	-	HSV perianal ulcer
10.2	6/2	-	
11.2	2/2	480	HSV perianal ulcer
12	0/0	-	HSV perianal ulcer
13	54/47	12000	CMV肺炎疑い
13	7/4	9500	CMV肺炎
14	68/68	18000	CMV肺炎(剖検2)
19.3	0/0	-	
20.4	0/0	-	HSV 食道炎
23.6	44/40	240	

CD4 ( $/\mu\text{L}$ )	CMV Ag (C10/C11)	CMV DNA (copies/ $10^6\text{WBC}$ )	日和見疾患
26	43/49	90	CMV網膜炎、ALL
27	4/12	2400	CMV肺炎疑い(死亡)
27	0/0	-	
32	0/0	-	
33	13/10	20000	CMV肺炎疑い
40	5/2	750	
48	11/19	-	
56	5/3	420	CMV肺炎(剖検3)
61	0/0	-	
66	12/17	1500	CMV食道炎
82	1/4	480	HSV perianal ulcer
96.8	-	-	
98.5	6/8	330	クリプトコックス髄膜炎
135	-	-	
156	0/0	180	HSV食道炎

太字:呼吸管理施行例

表1 CD4数とCMV検査、経過中に合併した日和見疾患

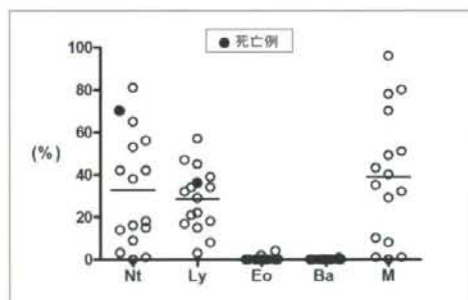


図5 気管支肺胞洗浄液の細胞分類

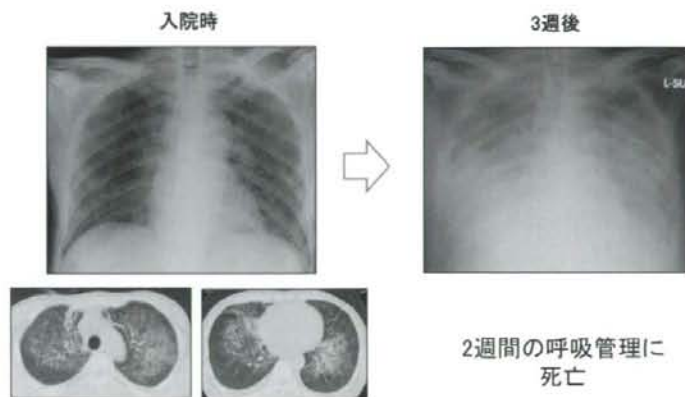


図6 剖検症例1の画像所見

CMV DNA量は5600 copies/ $10^6$  WBCであった。治療はST合剤内服より開始したが、入院後間もなく内服困難となりpentamidine点滴治療に変更された。副腎皮質ホルモンはPSL 60mg/日から開始し、CMVに対してはGCVにて治療を行った。入院後、呼吸不全は改善することなく増悪し、非侵襲性人工呼吸器の使用を経て気管チューブ挿管による呼吸管理を行ったが、入院後4週間の経過にて死亡した。肺の病理所見では肺胞隔壁の肥厚が著明で間質への高度の炎症細胞の浸潤と線維化を認めた

(図7)。肺胞は間質の線維化に伴い構造が破壊されつつある所見も認められた。また、部分的に細菌感染を示唆する好中球浸潤を認めた。PCPに関しては肺内に残存するニューモシチス真菌は少数に限られていた(図8)。また、明らかなCMV感染症を疑う所見は肺内に認められなかった。

剖検症例2は60歳の独居の男性であった。胸部画像所見では両側肺の中核側優位にすりガラス陰影を認め、胸部CTでは左下肺の背側に浸潤影を認めた(図9)。体幹および四肢の皮膚にカポジ肉

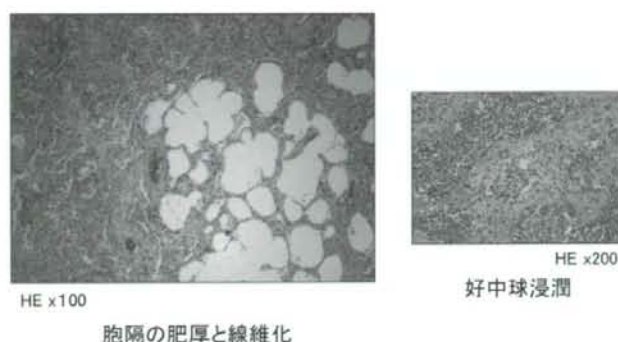


図7 剖検症例1病理所見(1)

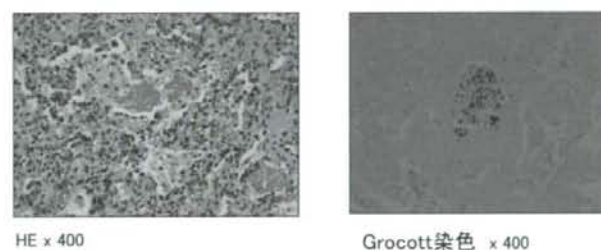


図8 剖検症例1病理所見(2) - PCP -

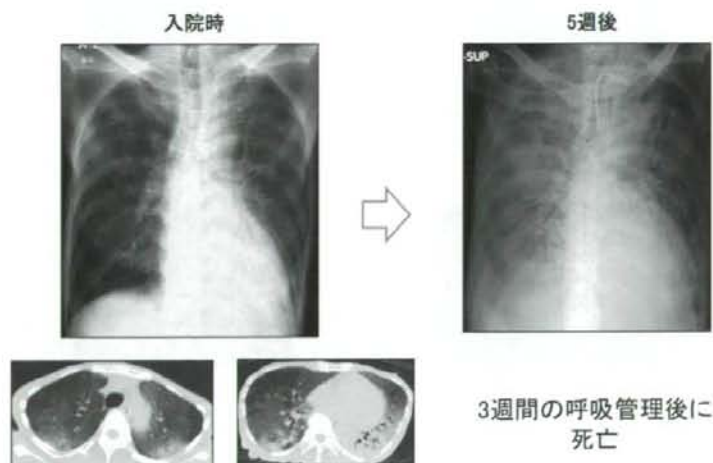


図9 剖検症例2の画像所見



腫の小病変を認めた。入院時のCD4数は $14/\mu\text{L}$ でHIV-RNAは $4.3 \times 10^3$  copies/mL、 $\text{PaO}_2$  48.0 torr、CMV DNA量は $18000$  copies/ $10^6$  WBCであった。ST合剤9錠の内服と副腎皮質ホルモンはPSL 60mg/日から開始した。血中CMVウイルス量が高値なため臨床的にCMV肺炎等の合併が疑われGCVでの治療も併用した。経過中、血球減少が著しくなりGCVの治療は断続的となった。呼吸不全は改善せず徐々に悪化し、呼吸管理を行ったが入院後5週間の経過にて死亡した。肺の病理所見で

は肺胞隔壁の肥厚が著明で間質への炎症細胞の浸潤と高度の線維化を認めた(図10)。肺胞内には多量のニューモシスチス真菌が残存していた。肺病変には部分的にCMV感染し核内封入体を有する異型細胞を認め、CMV肺炎が十分にコントロールされていなかったことが示唆された(図11)。左下肺の浸潤影を認めた部分にはカポジ肉腫の併発が認められた。肺胞内にはhyaline membraneが認められdiffuse alveolar damage (DAD)の所見もあった。また、カンジダ感染症の合併も認められた。

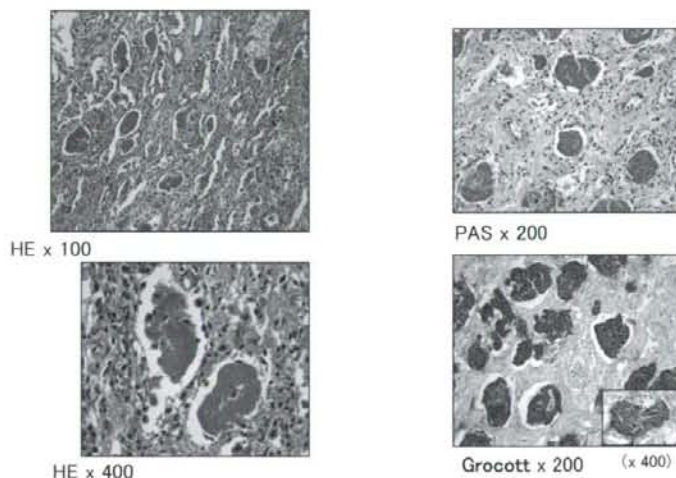


図10 剖検症例2病理所見(1)－PCP－

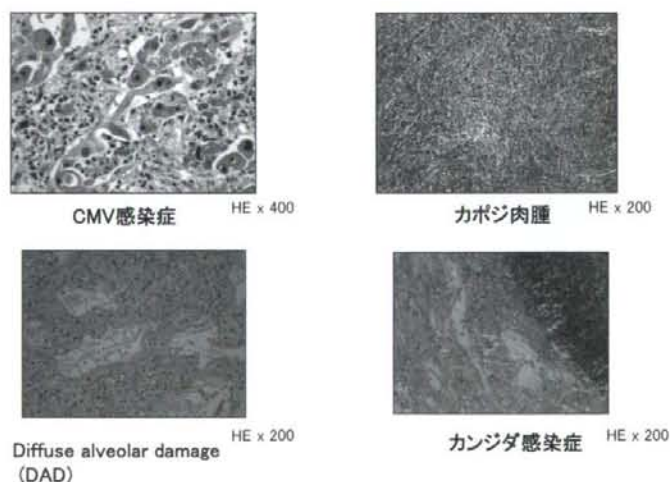


図11 剖検症例2病理所見(2)

剖検症例3は48歳の独居の男性であった。胸部画像所見では両側肺全域に多発する嚢胞状変化や空洞を伴う著明な線維化を疑う陰影を認めた(図12)。入院時のCD4数は $56/\mu\text{L}$ でHIV-RNAは $1.4 \times 10^5$  copies/mL、 $\text{PaO}_2$  46.9 torr、CMV DNA量は400 copies/ $10^6$  WBCであった。ST合剤9錠と副腎皮質ホルモンPSL 30mg/日から開始した。CMV DNA量は軽度の陽性であったが、呼吸不全が増悪するためCMV感染症の合併と診断しvalGCVにて治療を行った。経過中、左肺の気胸を合併し、胸腔ドレナージを行った。経過中にエアリークの改善は認められなかった。画像上、肺内の嚢胞状変化は急速に増大した。入院2週後より人工呼吸管理を行ったが、入院3週目に呼吸不全の悪化のために死亡した。肺の病理所見では肺胞隔壁の肥厚が著明で間質の線維化を認めた(図14)。肺胞構造は著しく破壊され、壊

死による巨大空洞病変が多発していた。肺胞内には多量のニューモシスチス真菌が残存していた。Elastica van Gieson染色では断裂した弾性線維と間質内に増殖した膠原線維が認められた(図13)。肺内にはCMV肺炎の合併を認めた。剖検を施行した3例の剖検肺に共通する所見としては肺胞隔壁の肥厚、炎症細胞浸潤と線維化が著明で、肺胞構造の破壊が認められた(表2)。3例中2例ではニューモシスチス真菌が著明に残存しており、この2例では明らかなCMV肺炎の合併が認められた。

入院時検査について死亡例4例と改善例26例を比較検討した。血清アルブミンと $\text{PaO}_2$ は死亡例において有意に低値であった(図15)。また、KL-6とCRPは死亡例において有意に高値であった(図16)。年齢とLDH値については死亡例において高値の傾向を示した(図17)。

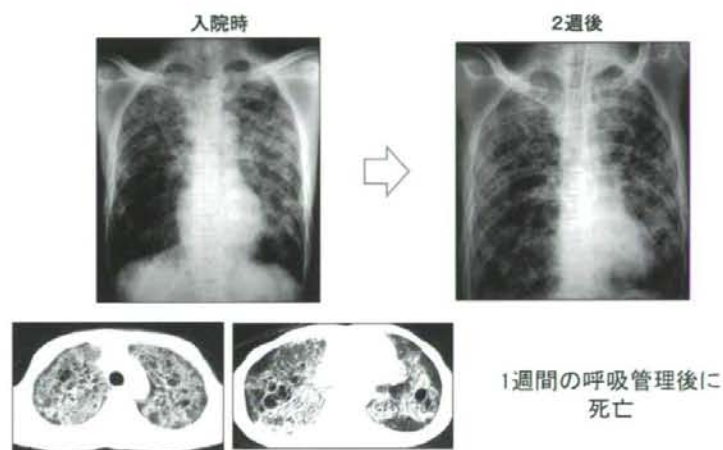


図12 剖検症例3

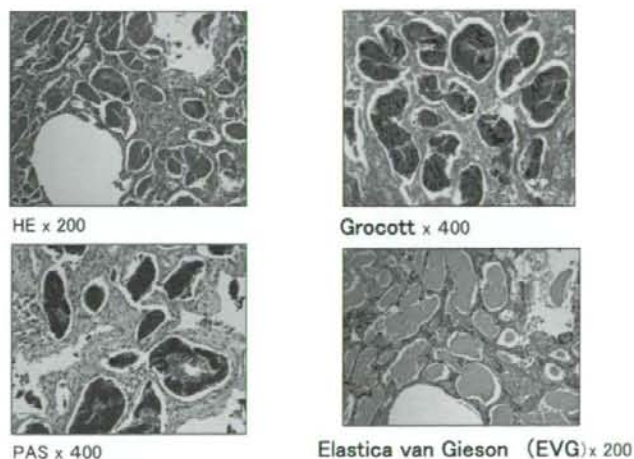
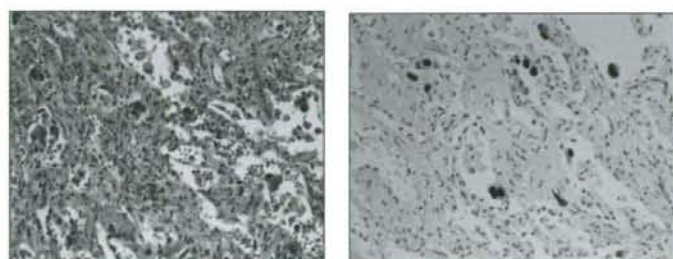


図13 剖検症例3病理所見(1) - PCP -



HE x400

CMV 免疫染色 x400

図14 剖検症例3の病理所見(2)

No.	年齢	CD4数	Pneumocystis	CMV病変	病理所見	その他
1	55	3	少量残存	無	胞隔の肥厚 線維化	細菌感染症
2	60	14	多量に残存	有	胞隔の肥厚 線維化, DAD	Kaposi肉腫 Candida感染症
3	48	56	多量に残存	有	広範な壊死 胞隔の肥厚と線維化	

表2 剖検3例の病理所見

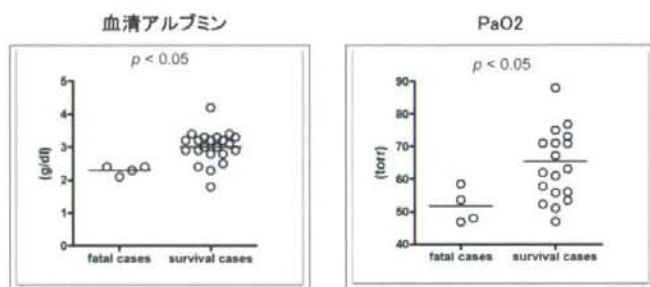


図15 死亡例と生存例の検査値の比較(1)

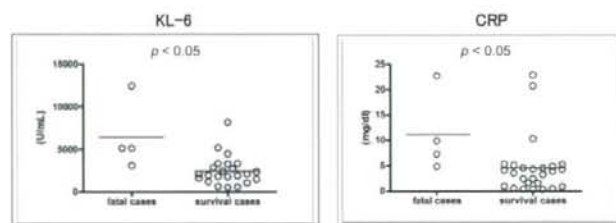


図16 死亡例と生存例の検査値の比較(2)

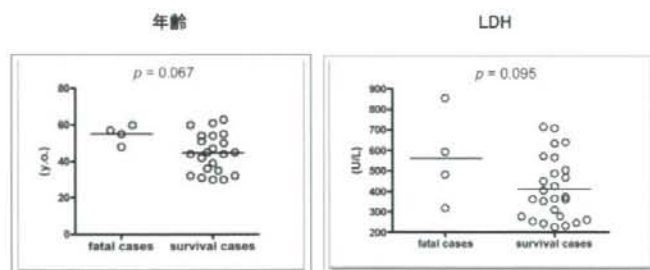


図17 死亡例と生存例の検査値の比較(3)



## 考察

今回検討した症例ではPCPの進行増悪にて死亡した症例は全体の13.3%で、これまで報告されてきた10%から20%の死亡率と差は認められなかった。しかし、PCP治療の経過中に引き続き他の重篤な日和見疾患を合併し2例が急速な経過で死亡し、これらの症例を合わせると20%が死亡したことから、HIV感染症に合併するPCPは、現在でも予後が厳しい疾患であることが明らかとなった。

中等から重症の呼吸不全の場合には副腎皮質ステロイドを併用するが、ステロイド治療の目的はPCPの治療早期に生じる肺内のニューモシスチス真菌に対する過剰な免疫反応に起因する肺障害を軽減させることで呼吸不全の増悪を抑制することと考えられている。重症のPCPにおいてはどの程度の用量のステロイドを使用すべきかの判断は困難なことが多い。一般的には米国のガイドラインに沿ってPSLの導入量を80mg/日程度より開始し漸減しながら3週間使用することが多い。この用量でもPCPによる呼吸不全が改善しない場合にはPSLの増量やmPSLのバルス療法なども行われる場合がある。今回検討した剖検肺の所見では、全例において肺胞隔壁の炎症細胞浸潤や肥厚と線維化と肥厚を認めた。肺胞腔内にはほとんどニューモシスチスが残存しない状態まで治療効果があっても、肺胞隔壁の病変が改善しなければ呼吸不全の軽減は期待できない。感染症ではないが間質性肺炎でも肺胞隔壁の肥厚と線維化をきたし、強力に免疫抑制することで改善を認めることがある。従って、重症かつ難治化するPCP症例においては治療開始時の副腎皮質ホルモンの使用量について再検討する必要があると思われる。一方で、免疫低下により発症しているPCPの病態から考えて高用量で長期間に及ぶステロイド治療は、ニューモシスチスを排除する免疫応答の低下やCMVを含め他の日和見疾患の合併頻度を高める危険性がある。重症難治例において感染症の治療を促進させるためには、各感染症に対する適切な治療とともに、免疫不全に対しては抗レトロウイルス療法による免疫の再構築を行うことの是非についての検討が必要である。

BALF中の細胞分類の検討は死亡例では1例のみで検査を施行し得た。重症例は入院時にすでに呼吸状態が極めて悪化しており気管支鏡検査が施行し得ない症例が多かった。今回検討した症例では

好中球増多とリンパ球増多を示した症例が多かった。PCPとして一定の細胞分類の傾向は認められなかったものの死亡例では好中球が著しく高値であったことから好中球が多い場合には注意を要する可能性がある。

予後不良となる要因を入院時血液検査で検討した。死亡例では生存例と比較して血清アルブミン値とPaO<sub>2</sub>値が低値であった。死亡した4例はすべて独居の男性で呼吸困難出現後1ヶ月以上医療機関を受診していなかった。罹病期間が長いためにPCPが進行し呼吸不全が悪化して、さらに栄養状態が悪くなった場合に難治症例となることが示唆された。その他の検査ではKL-6とCRPの値が死亡例において高値を示した。この結果からII型肺胞上皮の活性化や肺の炎症の強さが難治化の要因となると考えられた。また、今回有意差はなかったものの死亡例はすべて中高年男性であり中高年発症者においては重症化しやすい傾向があることが示唆された。

## 結語

HIV感染症に合併するPCPの治療方法は確立されているが、現在も一定の割合で重症で難治化する症例に遭遇する。PCP治療時に他の日和見疾患の合併により死亡した症例も合わせると約20%が死亡する重症感染症である。合併症のなかではCMV感染症が多く、今回死亡した全症例にCMV感染症が関与していたことから、重症化にはCMV肺病変が関与している可能性もある。中等から重症の呼吸不全がある場合には副腎皮質ステロイドを併用するが、剖検肺に認められた肺胞隔壁の肥厚と線維化を改善させるためには、現在一般的に使用される用量よりも高用量のステロイドが必要な可能性がある。逆に、難治化のメカニズムには免疫不全のために修復機能が遅れている可能性もある。今後、肺病変の改善のために早期の免疫再構築が必要であるかどうかについての観点から各症例の経過を検討する必要があると思われる。また、予後不良な症例は低栄養、低酸素血症、炎症所見の強さ、中高年などの要因があったことから、これらの条件を満たす症例においてはさらなる治療方法の検討が必要である。

## 健康危険情報

特記すべき事なし。

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. *J Infect* 56: 348-53, 2008
- 2) 大角晃弘、高橋智恵子、堀場昌英、村瀬良朗、御手洗聡：日本の地方衛生研究所、保健所、結核病床保有病院における結核菌の保管と輸送等の設備と技術  
*結核*83: 591-598, 2008
- 3) 堀場昌英：HIV感染症とAIDS  
*Medical Practice* 25: 815-819, 2008

### 学会発表

- 1) 神村麻穂子、堀場昌英：急性B型肝炎のsero-conversionに抗HIV療法が奏功した1例  
内科学会関東地方会 2008 東京
- 2) 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検討、日本呼吸器学会学術講演会 2008 神戸
- 3) 堀場昌英、柳澤邦雄、芳賀孝之、青木 誠  
HIV感染症に合併した嫌気性菌感染症の2例  
日本感染症学会東日本地方会学術集会 2008 さいたま
- 4) 堀場昌英：ニューモシスチス肺炎における重症化要因の検討、日本エイズ学会学術集会・総会 2008 大阪

### 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