

表2 ATS/IDSA の肺 MAC 症の抗菌薬治療

	気管支拡張型の初回治療 (B, II)	空洞型の初回治療 (A, II)	重症例あるいは既治療例 (B, II)
マクロライド	CAM 1,000 mg 週3回 or AZM 500~600 mg 週3回	CAM 500*~1,000 mg/日 or AZM 250~300 mg/日	CAM 500*~1,000 mg/日 or AZM 250~300 mg/日
EB	25 mg/kg 週3回	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日
リファマイシン	RFP 600 mg 週3回	RFP 450*~600 mg/日	リファブチン 150*~300 mg/日 or RFP 450*~600 mg/日
アミノグリコシド	投与せず	SM or AMK or 投与せず	SM or AMK

* : 体重 < 50 kg に対しては低用量

(Griffith DE, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 175:2007より引用)

果と治療成績の間に相関はなかった。

2) CAM の登場

肺 MAC 症の治療に画期的な進歩をもたらしたのは、新しいマクロライド系薬剤である CAM と AZM の登場である。MAC に対する CAM の MIC は最高血中濃度 (1~4 µg/ml) の範囲にあるが、食細胞内や肺などの組織内における CAM の濃度はさらに高値となる点が有利である。また、AIDS 合併 MAC 症における無作為対照比較試験⁵⁾において、血液を用いた定量培養により CAM の有用性が証明されて以降、CAM は肺 MAC 症の治療に用いられるようになった。肺 MAC 症に対する CAM を含んだ治療の最初の報告⁶⁾では、CAM は単剤でも多剤併用でも有効であった。

Wallace の報告⁷⁾によると、肺 MAC 症 39 例に CAM (1,000 mg/日) + EB + RFP (またはリファブチン) + 初期 SM の治療を行ったところ、91% が菌陰性化し、82% が治療終了後も陰性であった。対照として比較はしていないが、CAM のない従来の治療法に比べ成績はよかったとしている。

国立療養所共同研究班の報告⁸⁾では、初回治療 47 例に対し CAM を含む多剤併用療法を行い、治療 6 カ月後までに 80% が菌陰性化し、2 年後まで効果が持続した。

Tanaka の報告⁹⁾では 39 例に CAM (10 mg/kg/日) + EB + RFP + KM (2~6 カ月後オフロキサシンあるいはレボフロキサシンに変更) という組み合わせで 24 カ月間の治療を行ったところ、菌陰性化率は初回治療例では 89.5%、再治療例では 55.0% であった。

小橋¹⁰⁾は、肺 MAC 症に対する当時の ATS および日本結核病学会のガイドラインが臨床に適切であるかどうか、過去の治療法と比較し検討した。対象は 6 カ月以上の治療を行い、治療開始から 12 カ月以上経過観察が可能であった肺 MAC 症 159 例である。内訳は、ガイドラインに沿って RFP, EB, SM, CAM の治療を行った 41 例、CAM を

含むガイドラインと異なる組み合わせの治療 61 例、抗結核薬のみ 33 例、その他 24 例であった。前 3 者についての治療成績は、菌陰性化率: 58.5%, 36.1%, 30.3%、再排菌率: 37.5%, 40.9%, 70.0% と CAM を含むガイドラインに沿った治療が最も良好であった。

以上のように、肺 MAC 症の治療成績の多くは、CAM を含んだ治療が CAM を含まない治療よりも有用であることを示している。

しかし、肺 MAC 症の治療については case control study や retrospective study が殆どであり、無作為対照比較試験は前述の BTS⁴⁾ と以下の Kobashi ら¹¹⁾ によるものの 2 つしかない。Kobashi ら¹¹⁾ はアミノグリコシドの追加の有効性について検討した。RFP + EB + CAM に SM (3 カ月間、週 3 回) を加えた群と加えない群に分け (各群 73 例)、培養陰性化後 24 カ月以上治療を行った。治療終了時の培養陰性化率は SM あり群 71.2%、なし群 50.7% と、有意に SM あり群のほうがよかった。しかし、再排菌率や臨床的改善率には差がなかった。

3) 間欠投与法

ATS/IDSA の治療指針²⁾では、新たに週 3 回の間欠投与法が示された。間欠投与法は連日投与法と比べても治療効果に差がないという報告を基に採用された。

Griffith¹²⁾ は AZM の間欠投与の効果を見るために、92 例の肺 MAC 症を AZM 300~600 mg/日投与 (併用薬剤は連日) 群、AZM 600 mg を週 3 回投与 (併用薬剤は連日) 群、AZM 600 mg を週 3 回投与 (併用薬剤は週 3 回) 群の 3 群に分け、治療効果を見た。その結果、菌陰性化率 (12 カ月培養陰性) はそれぞれ 59%, 55%, 65% であり、差がなかった。

CAM の間欠投与については、59 例の肺 MAC 症に CAM 1,000 mg, EB 25 mg/kg, リファブチン 300~600 mg を週 3 回投与した報告¹³⁾がある。6 カ月後に効果判定ができた 41 例中 78% に菌陰性化が得られたが、この結果

は、以前行われた CAM の連日投与の結果、あるいは AZM の間欠投与の結果と比べても遜色がないという。ただし、リファブチンの副作用が問題であり、59 例中 24 例が副作用のため減量か中止となっている。

間欠投与法は、空洞を有する症例、COPD や気管支拡張症を有する症例、肺 MAC 症の治療歴のある症例では治療効果は低いと指摘されている¹⁴⁾。したがって、すべての肺 MAC 症が対象となるわけではなく、軽症例が対象となる。

3. CAM の感受性検査の勧め

MAC 症では CAM が感受性検査を勧められている唯一の薬剤である。したがって、未治療の MAC 症では治療開始前に CAM の感受性検査を行うべきである。未治療の MAC の場合 CAM の MIC は $4 \mu\text{g/ml}$ 以下の場合が多いが、治療後に再燃した場合、 $32 \mu\text{g/ml}$ 以上になることが多く、もはやマクロライドの治療には反応しない。

また、CAM の感受性検査を特に行うべきなのは、以前にマクロライド治療を受けていた症例、マクロライドを含んだ治療を 6 カ月間受けた後に再燃した症例あるいは除菌できなかった症例、マクロライドの予防内服を行っていたにもかかわらず菌血症を起こした AIDS 症例、播種性 MAC 症に対してマクロライドを含んだ治療を 3 カ月間行っても血液培養が陽性の症例、である。

なお、治療前の MAC は保存しておくべきである。将来再排菌したときに再燃したのか再感染したのかを遺伝子検査で確認できるからである。

4. マクロライド耐性化の要因とマクロライド耐性 MAC 症の治療

耐性を作ってしまう要因としては、マクロライド単剤治療、あるいは不十分な併用薬治療が挙げられる。Griffith ら¹⁵⁾は 51 例の CAM 耐性例を分析し、39 例はマクロライド単剤治療、あるいはマクロライドと FQ の併用療法を受けていたと報告した。マクロライドに 2 剤を併用するとマクロライド耐性化は 4% と少数であり、CAM と AZM とで差がなく、連日投与と間欠投与の間でも差がなかった。したがって、マクロライド単剤や 1 剤併用の場合マクロライド耐性株の出現を招く可能性が高いことを認識しておくべきである。

マクロライド耐性 MAC 症の治療として有効と思われるものは、アミノグリコシド (SM, AMK など) の使用と外科的切除である¹⁵⁾。INH (300 mg/日)、RFP (600 mg/日)、EB (25 mg/kg/日 × 2 カ月、その後 15 mg/kg/日)、SM (初期の 3~6 カ月) の治療が、前マクロライド時代には一部の症例に有効であった。

in vitro では、リファブチンは RFP より抗菌力が強い。AMK は SM に変わり得る。INH は option として使える。

クロファジミン、サイクロセリン、エチオナミドは治療効果も定かめでなく、副作用もあり使いにくい。モキシフロキサシンは古いキノロンよりも MAC に対して *in vitro* activity は高いが、多くの MAC は *in vitro* では耐性で、*in vivo* のデータは不明である。マクロライドを含んだ治療を行うことは勧められない。結局、外科的治療以外で長期効果のあるものではなく、トブラマイシンや AMK の吸入療法も確立していない。

5. MAC の再感染

3 回連続検痰で培養陰性となり、治療終了後、再び培養陽性となった場合、遺伝子学的検討によると、再発というより、再感染にあたる。菌陰性期間が 10 カ月以内で治療を終了し排菌があった場合、再発の可能性が高い。菌陰性期間が 10~12 カ月間の治療終了後の排菌は再感染の可能性が高い。再感染した MAC は一般にマクロライド感受性であり、再感染は治療中でも起こり、もっぱら気管支拡張症患者にみられる。何度も分離する場合は臨床症状も再燃し、かつ新たな MAC 症であり、再治療を要する。しかし、治療終了後 1 回だけの分離では治療を必要とする新たな MAC 症に発展するとはいえないかもしれない。

6. MAC 症の治療上の議論および未解決の課題

ATS/IDSA のガイドライン²⁾では肺 MAC 症の治療上の議論および未解決の課題として以下の 7 項目を挙げており、今後の検討が必要である。

- ① CAM と AZM の比較試験がなく、どちらがより有用なのか不明。
- ② 早期にアミノグリコシドを併用することの明確な優位性が不明。
- ③ RFP とリファブチンのどちらがより有用か不明 (副作用の点から RFP を勧める意見が多いが)。
- ④ 2 剤併用と 3 剤併用の比較試験がない (一般に、マクロライド耐性を作りにくい点から 3 剤が勧められるが)。
- ⑤ フルオロキノロンやクロファジミンの治療上の位置づけがはっきりしない。
- ⑥ マクロライド感受性菌でも、以前に治療を失敗している症例では、治療効果が減弱する。
- ⑦ 気管支拡張型ではマクロライドの免疫調整作用による効果があるかもしれない。

IV. 結 語

上記のように、CAM の登場で肺 MAC 症の治療は改善したが、現在使用可能な抗菌薬の組み合わせだけで、肺 MAC 症の根治を目指すことは極めて困難な状況である。したがって、さらなる抗菌薬治療の効果を得るには、新た

な抗菌薬の登場を待たなければならない。

現状では、抗菌薬療法だけでなく、今回触れなかった外科療法を組み合わせた集学的治療で肺 MAC 症に対応すべきである。

文 献

- 1) 日本結核学会非定型抗酸菌症対策委員会. 非定型抗酸菌の治療に関する見解—1998 年. 結核 73 : 599—605, 1998
- 2) Griffith DE, et al. Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 367—416, 2007
- 3) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 55 : 210—218, 2000
- 4) Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium* intracellulare, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax* 56 : 167—172, 2001
- 5) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, Meyohas MC, Berlie HC, Mercat A, Chevret S, Grosset J. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 144 : 564—569, 1991
- 6) Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. And the Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 107 : 1035—1040, 1995
- 7) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1766—1772, 1996
- 8) 坂谷光則. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核 74 : 377—384, 1999
- 9) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Amitani R, Kuze F. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 866—872, 1999
- 10) 小橋吉博 沖本二郎 松島敏春 重藤えり子 倉岡敏彦 竹山博 泰 江田良輔 矢野修一 小林賢奈子 大西隆行 森健一 上田 暢男 森高智典 西村一孝 阿部聖裕. ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療成績. 結核 77 : 435—441, 2002
- 11) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 101 : 130—138, 2007
- 12) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace RJ Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 32 : 1547—1553, 2001
- 13) Griffith DE, Brown BA, Cegielski P, Murphy DT, Wallace RJ Jr. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 30 : 288—292, 2000
- 14) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, Ruoss SJ, Garay SM, Daley CL, Catanzaro A. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173 : 1283—1289, 2006
- 15) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, Nelson K, Caccitolo J, Alvarez J, Shepherd S, Wilson R, Graviss EA, Wallace RJ Jr. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174 : 928—934, 2006

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

永井英明 池田和子¹⁾ 織田幸子²⁾ 城崎真弓³⁾ 菅原美花⁴⁾ 山田由美子⁵⁾
今井敦子⁶⁾ 遠藤卓⁷⁾ 大野稔子⁸⁾ 河部康子⁹⁾ 小西加保留¹⁰⁾ 山田三枝子¹¹⁾

IRYO Vol. 62 No. 11 (628-636) 2008

要 旨 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者の中で、HIV 感染症は安定しているが中枢神経系の後遺症のために長期療養が必要な患者の増加が予想されている。彼らを受け入れる可能性のある施設として、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、療養型病床保有施設、障害者施設等入院基本料の施設基準取得病院の4施設に対してHIV感染者の受け入れについてのアンケート調査を行った。11,541施設中3,723施設(32.3%)から回答が得られた。HIV感染者を受け入れる基準を決めている施設は1.6%にすぎず、75.5%は受け入れを考えていなかった。受け入れられない主な理由としては、院内感染のリスク・不安、診療経験がない、職員不足、設備・環境が整っていない、医療費の問題などが挙げられた。HIV感染者の受け入れを可能にするためには、職員に対する積極的な研修活動が最も重要と思われた。さらに診療報酬の面からの支援および医療面での拠点病院の支援が必要であることが明らかになった。

キーワード HIV 感染症, 後天性免疫不全症候群, 中枢神経系疾患, 長期療養病床

はじめに

わが国の2007年のHIV感染者数は1400名を超え、毎年増加している。HIV感染者の増加を食い止める努力が必要であるが、HIV感染症の治療は飛躍的に進歩し、その予後は今や「死に至る病」から「慢性疾患」に近い状態にまで改善している¹⁾。確かに

最近の強力な抗HIV療法: highly active antiretroviral therapy (HAART) により病状が安定し、健康人とほぼ同様の社会生活を営むことのできる患者が増えている。

しかしながら、治療により免疫機能は安定してもHIV脳症、トキソプラズマ脳症、進行性多巣性白質脳症、脳血管障害などのために、身体障害、知的

国立病院機構東京病院 呼吸器科, 1) 国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター, 2) 元・国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科, 3) 国立病院機構九州医療センター 感染症対策室, 4) 国立病院機構仙台医療センター 看護部, 5) 国立病院機構名古屋医療センター 専門外来, 6) 元・新潟大学医学部総合病院 感染管理部, 7) 国立病院機構東京病院 医療福祉相談室, 8) 北海道大学病院 看護部, 9) 元・広島大学病院 エイズ医療対策室, 10) 関西学院大学 人間福祉学部社会福祉学科, 11) 石川県立中央病院 HIV 事務室
別刷請求先: 永井英明 国立病院機構東京病院 呼吸器科 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
(平成20年6月9日受付, 平成20年9月12日受理)

Acceptance in Long-stay Facilities of People with HIV Infection who Need Long-term Care
Hideaki Nagai, Kazuko Ikeda¹⁾, Sachiko Oda²⁾, Mayumi Jyouzaki³⁾, Mika Sugawara⁴⁾, Yumiko Yamada⁵⁾, Atsuko Imai⁶⁾, Taku Endo⁷⁾, Toshiko Ohno⁸⁾, Yasuko Kawabe⁹⁾, Kahoru Konishi¹⁰⁾ and Mieko Yamada¹¹⁾
NHO Tokyo National Hospital, International Medical Center of Japan, Toyama Hospital¹⁾, NHO Osaka National Hospital²⁾, NHO Kyushu Medical Center³⁾, NHO Sendai Medical Center⁴⁾, NHO Nagoya Medical Center⁵⁾, Niigata University Medical and Dental Hospital⁶⁾, NHO Tokyo National Hospital⁷⁾, Hokkaido University Hospital⁸⁾, Hiroshima University Hospital⁹⁾, Kwansai Gakuin University¹⁰⁾, Ishikawa Prefectural Central Hospital¹¹⁾

Key Words: HIV infection, AIDS, central nervous system diseases, long-stay beds

障害、記憶力障害、痴呆症状などの中枢神経系に後遺症のある患者が漸増しているという側面が指摘されつつある²⁾。彼らは HIV 感染症の病状は安定していても、中枢神経系の後遺症のために在宅療養が困難な患者である。HIV 陽性であるがために彼らを受け入れる施設が少ないのが現状である。

また、HAART により病状が安定し、HIV 感染症の予後が長期となれば、患者の高齢化が進む。当然、非 HIV 感染者と同様に高齢化にともなう種々の疾患が HIV 感染者にも発症し、長期療養が必要となる場合も増えてくると予想される。その際、長期療養施設は HIV 感染者の受け入れについて十分対応できるであろうか。

以上のような点を踏まえ、本研究は、長期療養が必要な HIV 感染者の受け入れ体制について、受け入れ施設側の問題点を浮き彫りにすることにより療養支援対策を検討することを目的とした。なお本報告における HIV 感染者は AIDS 患者を含むすべての HIV 陽性者を指すこととする。

方 法

長期療養が必要な HIV 感染者を受け入れる施設として、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、療養型病床保有施設、障害者施設等入院基本料の施設基準取得病院（以下、基準取得病院と略す）などが想定される。これらの施設に対して HIV 感染者の受け入れについてのアンケート調査を行った。2005年9月、介護老人保健施設2,158施設、特別養護老人ホーム4,654施設、療養型病床保有施設4,246施設、にアンケートを送り、2006年1月に基準取得病院483施設にアンケートを送った。

結 果

介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、療養型病床保有施設、基準取得病院（以下、この順で数値を挙げる）のそれぞれの有効回答数は、707（回収率32.8%）、1,415（30.4%）、1,410（33.2%）、191（39.5%）、全体で3,723施設（32.3%）であった。なお、回答のあった療養型病床保有施設1,410施設のうち、医療保険型は599施設、介護保険型は48施設、両者736施設、無回答27施設であった。

HIV 感染者の受け入れ依頼を受けたことがある施設は、それぞれ、1.3%、1.1%、1.8%、7.9%、全体で1.7%（65施設）ときわめて少なかった。ほとんどの施設は現時点では HIV 感染者の受け入れ

依頼を受けたことがないことが判明した。

HIV 感染者の受け入れ依頼件数は1件が全体で40施設と最も多かった。その他2件が10施設、3件が5施設、5件以上が2施設、無回答が8施設あり、受け入れ依頼件数の総数は85件以上であった。

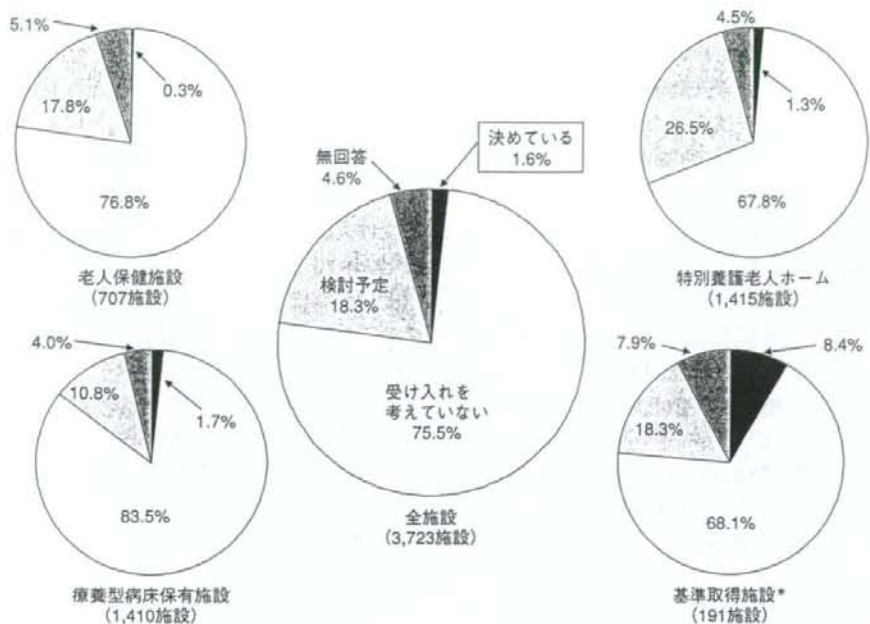
HIV 感染者の受け入れ依頼があった施設で実際に受け入れた施設は、それぞれ2、3、13、9施設で全体では27施設（41.5%）であり、33施設（50.8%）は受け入れず、5施設は無回答であった。受け入れた施設のうち依頼症例全例を受け入れた施設は20施設（74.1%）であった。

HIV 感染者の入所依頼があったが受け入れなかった33施設の理由（重複回答あり）としては「受け入れ経験がない」（39.4%）、「HIV 感染症の診療ができる医師がない」（36.4%）、「AIDS についての知識が乏しい」（15.2%）、「職員の感染リスクや保障のことが障害になっている」（18.2%）、「職員の同意が得られない」（12.1%）、「抗 HIV 治療は高額医療となるため医療費が包括の施設では経営上受け入れ困難」（12.1%）などが挙げられた。施設別では療養型病床保有施設でとくに「受け入れ経験がない」（75%）、「HIV 感染症の診療ができる医師がない」（66.7%）という理由を挙げる施設が多かった。

HIV 感染者を受け入れる基準を設けている施設は、2、18、24、16施設であり、3,723施設中60施設（1.6%）ときわめて少数であった。今後検討する予定の施設も683施設（18.3%）にすぎず、現在は受け入れを考えていない施設が2,810施設（75.5%）と圧倒的に多かった（図1）。

HIV 感染者を受け入れる基準を設けていると回答した施設における基準（回答施設数57施設）としては「血液媒介感染症マニュアルに沿って受け入れる」と HIV 感染症を特別扱いせず、他の血液媒介感染症と同様の基準で受け入れるとしている施設が30施設（52.6%）と最も多かった。これは各施設別でも、最も多かった。次いで「病状が安定している」9施設（15.8%）、「院内にある科で対応できる範囲」9施設（15.8%）が多かった。

現在は、HIV 感染者の受け入れを考えていない理由としては（重複回答あり）、「HIV 感染症の診療ができる医師がない」1,898施設（67.5%）、「受け入れ経験がない」1,771施設（63.0%）、「AIDS についての知識が乏しい」1,203施設（42.8%）という HIV 感染症診療に対する不安を挙げる施設が



*：障害者施設等入院基本料の施設基準取得病院

図1 各施設における HIV 感染者の受け入れ基準の有無 (%)

多かった。施設毎にみても、この3点はいずれも高率であった。「職員の感染リスクや保障のことが障害になっている」1,035施設 (36.8%)、「職員の同意が得られない」609施設 (21.7%)という職員側の問題、「AIDS 治療を受けている人は経営上受け入れ困難」838施設 (29.8%)という経営上の問題が次いで多かった。

また、「施設側のどのようなことが改善されると受け入れが可能か」という質問に対しての自由記載 (回答総数2,334施設)では、「職員の HIV 感染症についての理解」が進めば受け入れるという記載 (434施設, 18.6%)が多かった。次に「設備・環境・医療機器の整備」のハード面の不備を挙げる施設 (352施設, 15.1%)、「専門医、職員不足」などの人員不足をあげる施設 (239施設, 10.2%)が多かった。「施設・病院の機能が異なるので受けられない」としている施設も目立った (173施設, 7.4%)。

さらに、「診療報酬についてどのようなことが改善されると受け入れが可能か」という質問に対しての自由記載 (回答総数1,350施設)では、診療報酬の支援が必要とする施設が最も多かった (564施設, 41.8%)。とくに介護老人保健施設 (回答総数391施設)では医療保険を使えないため高額な HIV 治療を継続することが困難と考えている施設が非常

に多かった (312施設, 79.8%)。

考 察

長期療養が必要な HIV 感染者を受け入れる施設として、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、療養型病床保有施設、基準取得病院に対してアンケート調査を行ったところ、

全送付先の約 1/3 に相当する3,723施設から回答があった。それらの施設に85件以上の HIV 感染者の受け入れ依頼があったという結果をみると、全施設ではその3倍の約250例以上の HIV 感染者の受け入れ依頼があると予想される。受け入れ依頼があった65施設中、33施設 (50.8%)は受け入れなかったが、27施設 (41.5%)は患者を受け入れた。こうしたことから、HIV 感染者の受け入れを積極的に行っている施設の存在がうかがわれた。

HIV 感染者を受け入れる基準を決めている施設は60施設 (1.6%)にすぎず、2,810施設 (75.5%)は受け入れを考えていなかった。HIV 感染者の受け入れ基準を設けている施設の半数は特別に HIV 感染症用の基準を準備しているわけではなく、血液媒介感染症対策マニュアルに沿って対応しており、HIV 感染症を特別視しておらず、きわめて妥当な考え方である。

「HIV感染者の入所依頼があったが受け入れなかった理由」、「現在、HIV感染者の受け入れを考えていない理由」および「どのようなことが改善されると受け入れが可能かという質問に対する自由記載」では似通った意見が集まり、以下のようにまとめた上で考察を行った。

1. 院内感染のリスク・不安

予想以上にHIV感染症が怖い、感染対策が不安という声があった。あらゆる感染症の院内感染対策の徹底がこれほど叫ばれている現状において、血液媒介感染症の中ではB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスよりも感染力の弱いHIVについての不安があるということは、HIV感染症についての認識不足を指摘されてもやむを得ない。B型肝炎患者、C型肝炎患者を受け入れている施設であれば全く問題ないはずである。この点については院内研修を行い、HIV感染症について詳しく知れば受け入れが進むと思われる。

2. 診療経験不足

HIV感染者の受け入れ依頼のない施設がほとんどであり、HIV感染者の受け入れを想定していなかったと思われる。HIV感染症についての研修を行い、最近の抗HIV療法を理解すれば、長期療養が必要な病状安定期のHIV感染者については専門医がいなくても対応できることが認識できるであろう。臨床的に困った事態になった場合は、地域のHIV感染症拠点病院との連携により対応は可能と思われる。各地域で急性期と病状安定期の患者を受け入れる施設をある程度決め、病-病連携を構築することが重要である。「医療機関との連携がとれば受け入れてもよい」という施設も多くみられるので、このあたりの制度の整備が急務である。

3. 職員不足、および環境未整備

ナースやケアスタッフの不足を訴える施設があった。これらの施設には病状が比較的安定したHIV感染者の依頼が主体となるはずで、他の入院患者・入所者と大きな差があるとは思えない。個室の整備やその他医療機器の準備などを挙げている施設が多かったが、そもそもHIV感染症の治療に特別な医療設備はいらない。経験がないためHIV感染者に対してどのようなケアが必要でどの程度の人員・設備が必要かということがイメージできていない可能性がある。これも適切な知識を習得後に再検討すれば受け入れが進む可能性がある。

4. 経営上（医療費）の問題

HIV感染者を受け入れることが経営を圧迫するようなことになっては、どの施設も患者を受け入れることは困難である。診療報酬上の優遇措置（包括を外し、検査や処方を出発高にする）や感染症加算の新設など、医療費についてはできるだけ支援するような仕組みを整備し、施設・病院側がHIV感染症を受け入れやすい状況を作るべきである。2008年4月の診療報酬改定により、血友病をとともうHIV感染者に対する血液製剤およびHIV治療薬の薬剤費は包括外となったが、すべてのHIV感染者に同様の対応をすべきではないだろうか。

まとめ

今回のアンケート結果をみると、HIV感染症は経験のない疾患であり今まで考えたこともなかったという施設が多かったのではないだろうか。HIV感染症についての理解が進めば受け入れる施設が増加する可能性があり、各施設での積極的な研修活動が最も重要と思われた。その中で、すでに受け入れているという施設、今後受け入れ可能であるという施設、受け入れを検討するという施設がみられ、心強く感じた。これらの施設がHIV感染者を受け入れることにより診療報酬上マイナスになったり、拠点病院などの支援がないために負担が増加するようでは、各施設はHIV感染者の受け入れに消極的になってしまうであろう。制度上の支援の必要性を強く感じた。

なお、本研究は「独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）：平成16、17年度国立病院機構共同臨床研究；長期療養が必要なHIV感染者の実態調査と療養支援対策の検討（班長：永井英明）」により行われた。

【文献】

- 1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al: Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
- 2) 小西加保留. HIV感染者の地域生活支援におけるソーシャルワークに関する研究. 研究1. 長期療養者の支援に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究. 平成17年度報告書. 2006: p249-54.

HIV 感染と結核

永井英明¹⁾

(SUMMARY) 日本の結核罹患率は高く HIV 感染者も増加傾向にある。今後 HIV 感染症合併結核例が増加する可能性がある。両者の治療を同時に行う場合、副作用、薬剤相互作用、免疫再構築症候群などを考慮しなければならず、注意深い観察が必要である。結核の治療開始後に抗 HIV 療法を開始する時期については、数種のガイドラインがあるがエビデンスのある推奨はない。症例ごとに慎重に対応すべきである。〔臨床検査 52:1115-1118, 2008〕

(KEYWORDS) HIV 感染症, AIDS, 結核

はじめに

HIV (human immunodeficiency virus) 感染症では CD4 陽性 T リンパ球 (CD4) が減少し、重篤な細胞性免疫障害が生じる。細胞性免疫は結核の感染防御を担っており、この機能が著しく低下する HIV 感染症では結核の感染・発病のリスクは極めて高い。

日本の結核の罹患率は人口 10 万対 20.6 (2006 年) まで低下したが、欧米先進国の中には 5 前後の国もあり、日本は結核については中蔓延国である。また、HIV 感染者数は年々増加しており、2007 年の報告例は 1,500 名となった。このような状況下では、今後 HIV 感染症合併結核の症例が増加する可能性が高い。日本では森ら¹⁾によると 2001 年 12 月末までに 222 例の結核を合併した HIV 感染者が確認されており、増加傾向にある。当院では両者合併例は 1992 年以来徐々に増加

し²⁾、2007 年末までに 62 例を経験している。

結核患者における HIV 感染症の合併頻度については、全国レベルの調査はないが当院における症例について調べたところ³⁾、抗 HIV 抗体陽性率は結核患者全体では 3.2%、HIV 感染症が疑われなかった症例では 1.0%、粟粒結核では 28.6% と高率であった。しかし、このデータは結核患者も HIV 感染者も多い東京地区のデータである。

近年、強力な抗 HIV 療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善し、AIDS 関連疾患の減少と HIV 感染者の死亡率の減少が認められている。HAART は HIV 感染症における活動性結核の合併リスクを減少させたという報告もみられ^{4,5)}、HIV 感染者を早期に発見し、適切な時期に HAART を開始することが、結核発病を防ぐうえで極めて重要と言える。

臨床像

結核菌は HIV 感染症に合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため、結核症は早期 (CD4 数 300~400/mm³) から合併しやすい。症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様である。進行が早い場合があるので早期発見が重要である。

細胞性免疫機能が低下した状態で結核を発病すると、肉芽腫の形成不全、結核菌の抑制不全、大量の結核菌による頻回の再燃、局所リンパ節への

1) NAGAI Hideaki 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科

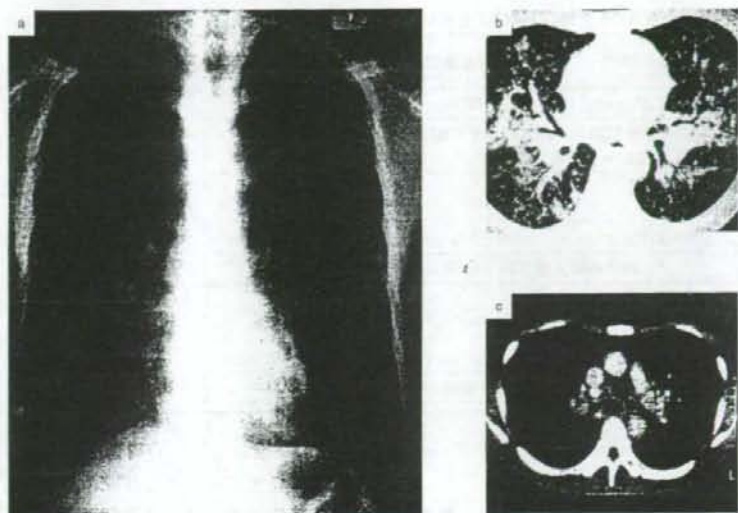


図 30 歳代の AIDS 合併粟粒結核患者の X 線写真
胸部単純 X 線写真(a)では縦隔陰影の拡大と両肺の中肺野を中心に浸潤影を認める。胸部単純 CT(b)では両側の気管支に沿った浸潤影と両側びまん性の小粒状影を認め、造影 CT(c)では縦隔リンパ節腫大、リンパ節の辺縁が造影される rim enhancement を認める。

波及(肺門、縦隔リンパ節)、血行性の全身播種が
起こりうる。この場合、乾酪性壊死と空洞形成は
起こりにくくなる。胸部 X 線写真では、免疫機
能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞
形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫機
能が低下した時期では、下葉の病変、非空洞形
成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典
型像を認めるようになる(図)。

HIV 感染症に合併した結核では、肺外結核(リ
ンパ節、血行播種型、消化管、泌尿生殖器、中枢
神経系など)の頻度が高いのが特徴である。

診断

結核の罹患率の高いわが国では、HIV 感染者
に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念
頭に置き、結核菌の検索行うべきである。血液培
養での結核菌の検出は、非 HIV 感染者の結核で
はまれであるが、HIV 感染者の結核ではしばし
ば認められる。

ツベルクリン反応(ツ反)は細胞性免疫機能の低
下のため陰性であることが多い。最近、結核感染
診断法としてリンパ球のインターフェロン γ 産生

能を測定する方法(QFT-2G)が開発され、HIV
感染症合併結核例での有用性が示唆されてい
る⁶⁾。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コ
ントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る
可能性があるが、当院のエイズ合併結核 13 例で
は、陽性率 76.9%とツ反の陽性率 15.4%に比較し
感度は有意に高かった⁶⁾。

HIV 感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結
核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法とし
ては、イソニアジド(INH)、リファンピシン
(RFP)、ピラジナミド(PZA)、エタンブトール
(EB)(あるいはストレプトマイシン)の 4 剤を 2
か月間投与し、その後 INH、RFP の 2 剤(あるい
は EB を加えた 3 剤)を 4 か月継続して、全治療
期間を 6 か月とする、いわゆる短期療法でよいと
されている⁷⁾。しかし、最近 6 か月治療では再発
率が高く、治療期間を延長したほうがよいとい
う報告があり⁸⁾、適切な治療期間について検討が必
要であると指摘している。臨床的に効果の遅い症
例や 3 か月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例で

表 結核合併 AIDS 症例に HAART を開始する時期についての意見

WHO 2004 ¹¹⁾	BHIVA 2005 ¹²⁾	Johns Hopkins University 2006 ¹³⁾	DHHS 2008 ¹⁴⁾ (some experts)
CD4 数 < 200/mm ³	< 100/mm ³	< 50/mm ³	< 100/mm ³ 2 週後開始
結核の治療を開始し、結核の治療に耐えられることがわかれば、早期に(2 週から 8 週後)開始			
200~350/mm ³	100~200/mm ³	50~200/mm ³	100~200/mm ³ 8 週後開始 200~350/mm ³ 8 週後で case by case
結核の導入療法終了(8 週)以降に開始を考慮			
> 350/mm ³	> 200/mm ³	200~350/mm ³	> 350/mm ³ 8~24 週後開始 or 結核治療後開始
結核の治療を開始し、結核の治療終了後に開始			

は治療期間を延長すべきである。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

HIV 感染症合併結核の治療上の問題点

HIV 感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点としては、主に以下の3点がある。

1. 薬剤の副作用が起こりやすい

HIV 感染症では薬剤の副作用が起こりやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を内服中に副作用が生じた場合、原因薬剤の同定が困難となり、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。

2. リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤(リファンピシン、リファベンチン、リファブチン)は肝臓と腸管においてチトクローム P450(特に CYP3A4)の誘導作用が強い。CYP3A4 により代謝されるプロテアーゼ阻害薬(protease inhibitor; PI)や非核酸系逆転写酵素阻害薬(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI)の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗 HIV 作用は低下する。酵素誘導能の最も弱いリファブチンは多くの PI および NNRTI との併用が可能であるが、酵素誘導の強い RFP は

主にエファビレンツとの併用が可能である。

結核の治療と HAART を同時に行う場合は、RFP による結核の治療中であればエファビレンツを用い、リファブチンによる結核治療中であれば PI を用いる方法が主流である⁹⁾。リファブチンは今までエイズ治療薬研究班より譲り受けていたが、わが国でも承認され、近々発売となる。

3. 免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期に HAART を開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある¹⁰⁾。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部 X 線所見の悪化(肺野病変および胸水の増悪)などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられており、免疫再構築症候群といわれている。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに HAART を行っている患者では、HAART が有効であれば抗 HIV 薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。

結核の診断がついた時点で抗 HIV 薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能

性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たに HAART を開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期はない。前項で示した3点についての配慮が必要であり、いつから HAART を開始すべきか悩む症例が多い。

HAART の開始時期は CD4 数により以下の3つに分けられる。

- 1) CD4 数が極めて少ないためにできるだけ早急に開始する。
- 2) CD4 数に余裕があり、2か月間、結核の治療を行い、その後 HAART を開始する。2か月後では PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起りにくくなるからである。
- 3) CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この3パターンを分ける CD4 数の基準が、表のように種々のガイドラインで異なり¹¹⁻¹⁴⁾、HAART の開始時期に苦慮する。

2008 年の米国 DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドライン¹⁴⁾では、「専門家の意見」としてできるだけ早く HAART を開始する方向を示した(表)。しかし、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために予定通り HAART を開始できない例が多いのが実情であり、筆者は症例ごとの配慮が必要であると考えている。

■ ガイドラインの改訂

HIV 感染症および合併症の治療ガイドラインは、新薬の登場や新たな臨床試験の結果により、毎年のように改訂・更新される。したがって、常に新しい情報を手に入れる努力を続け、最新・最善の治療を患者に提供しなければならない。

文 献

- 1) 森亨, 中田光, 永井英明, 他: HIV 陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究. 厚生科学研究

費補助金エイズ対策研究事業「日と見感染症の治療に関する研究」平成 14 年度研究報告書. pp 24, 2003

- 2) 永井英明, 蛇沢晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸会誌 35: 267-272, 1997
- 3) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核 76: 679-684, 2001
- 4) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al: Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 26: 326-331, 2001
- 5) Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al: Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. Am J Respir Crit Care Med 162: 865-872, 2001
- 6) 永井英明, 有賀晴之, 川辺芳子, 他: HIV 感染症における結核感染診断に対する QuantiferONN® TB-第2世代の有用性についての検討. 結核 82: 635-640, 2007.
- 7) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167: 603-662, 2003
- 8) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 175: 1199-1206, 2007
- 9) Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm
- 10) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 158: 157-161, 1998
- 11) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision. World Health Organization, Geneva, p 40, 2004
- 12) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection February 2005, pp 16 <http://www.bhiva.org>
- 13) Bartlett, JG: Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program, pp 69, 2006 <http://www.hopkins-aids.edu/>
- 14) Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. pp 52-54, 2008 <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

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

永井英明 池田和子¹⁾ 織田幸子²⁾ 城崎真弓³⁾
菅原美花⁴⁾ 山田由美子⁵⁾ 今井敦子⁶⁾ 遠藤卓⁷⁾
大野稔子⁸⁾ 河部康子⁹⁾ 小西加保留¹⁰⁾ 山田三枝子¹¹⁾

IRYO Vol. 62 No. 8 (436-439) 2008

要 旨 緩和ケア病棟における後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の受け入れ状況を調べるために、139施設に対してアンケート調査を行い98施設から回答が得られた。AIDS患者の入院基準を決めている施設は17.3%、AIDS患者を受け入れられないとしている施設は36.7%、検討予定の施設は40.8%であった。終末期の悪性腫瘍患者がヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性であった場合の受け入れについて、受け入れ可能と答えた施設は52.2%、受け入れられないと答えた施設は47.8%であった。HIV感染者を受け入れられない理由としては、AIDS拠点病院が受け入れることになっている、受け入れ体制ができていない、未検討・基準がない、HIV感染症の治療経験がないなどがあげられた。悪性腫瘍合併のないAIDS患者の受け入れ基準についての検討、抗HIV療法を行うための診療報酬の支援、職員のHIV感染症についての研修、HIV陽性の悪性腫瘍終末期患者を受け入れる体制の整備などが必要と思われた。

キーワード 緩和ケア、ヒト免疫不全ウイルス、後天性免疫不全症候群

はじめに

わが国の緩和ケア病棟の施設基準では、受け入れ可能疾患は終末期の悪性腫瘍とAIDSである。悪性腫瘍患者とAIDS患者に対する緩和ケア自体に本質的な差はないが、AIDS患者が悪性腫瘍患者と異なる点について指摘されており¹⁾、それらを踏まえた配慮が必要である。しかしながら、わが国では一般に緩和ケアという悪性腫瘍の患者に対する緩和ケアが中心であり、AIDS患者に対する緩和ケアについてはほとんど議論されていない。

近年、強力な抗HIV療法によりAIDSは予後不良の疾患から慢性疾患に移行しつつあり、緩和ケアの適応となる患者が減少している。国立病院機構東京病院緩和ケア病棟に対してHIV関連の脳障害で在宅に移行できない患者の依頼が増えており、緩和ケアの適応とは思えず苦慮する場合が多い。そこで、他の緩和ケア病棟ではどのように対応しているのかを知るために、AIDS患者の受け入れ状況、受け入れ基準の調査の必要性を感じた。

また、HIV感染者の高齢化とともに、HIV感染症は安定していても悪性腫瘍の合併により緩和ケア

国立病院機構東京病院 呼吸器科 1) 国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター
2) 元・国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科 (現:大阪検査相談・啓発・支援センター)
3) 国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 4) 国立病院機構仙台医療センター 看護部
5) 国立病院機構名古屋医療センター 専門外来 6) 元・新潟大学歯学部総合病院 感染管理部
7) 国立病院機構東京病院 医療福祉相談室 8) 北海道大学病院 看護部 9) 元・広島大学病院 エイズ医療対策室
10) 関西学院大学 人間福祉学部社会福祉学科 11) 石川県立中央病院 HIV事務室
別刷請求先: 永井英明 国立病院機構東京病院 呼吸器科 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
(平成20年4月3日受付, 平成20年6月20日受理)

Acceptance of AIDS Patients in Palliative Care Units

Hideaki Nagai, Kazuko Ikeda, Sachiko Oda, Mayumi Jyouzaki, Mika Sugawara, Yumiko Yamada, Atsuko Imai, Taku Endo, Toshiko Ohno, Yasuko Kawabe, Kahoru Konishi and Mieko Yamada

Key Words: palliative care, HIV, AIDS

を必要とする患者が増加するものと予想される。生涯にわたる HIV 感染者の生活の質の向上を考えれば、終末期の悪性腫瘍患者が HIV 陽性であった場合の緩和ケア病棟の受け入れも、重要な問題と考えられる。

以上のような点から、緩和ケア病棟における AIDS 患者の受け入れについて、当院倫理委員会の承認を得た上で全国の緩和ケア施設へのアンケート調査を行った。

方 法

2005年1月、全国のすべての緩和ケア病棟施設、139施設（当時）に AIDS 患者の受け入れについてのアンケート調査を行った。主な内容は以下の2点である。

1. 緩和ケア対象の AIDS 患者（悪性腫瘍合併のない患者）の受け入れ状況・受け入れ基準について
2. 緩和ケア対象の終末期悪性腫瘍患者が HIV 陽性であった場合の受け入れについて

結 果

アンケートの回収率は98/139（70.5%）であった。

1. AIDS 患者の受け入れ依頼について

AIDS 患者の受け入れ依頼を受けたことのある施設は17.3%（17/98）であった。依頼症例数は1例-23例であり、1例：7施設、2例：7施設、1-2例：1施設、5例：1施設、23例：1施設（当院）であった。1-2例の依頼が最も多く、88.2%（15/17）を占めた。実際に受け入れた施設は29.4%（5/17）であり、受け入れ症例数は1例：2施設、2例：2施設、23例：1施設であった。

受け入れ依頼患者の中に長期療養が必要な AIDS 患者がいたと答えた施設は6施設あり、その総数は32例であった。

2. AIDS 患者の入院依頼があったが、受け入れなかった理由

AIDS 患者を受け入れなかった施設が70.6%（12/17）あったが、受け入れなかった理由としては、「AIDS 患者の受け入れ経験がないから」41.7%、「抗 HIV 療法を受けている人は緩和ケアの適応にならないから」33.3%、「受け入れ体制がとれてい

ないから」25%であった。

3. 受け入れた AIDS 患者の疾患名

進行性多巣性白質脳症（PML）12例、AIDS 脳症7例、ほかに悪性リンパ腫、肺がん、トキシプラズマ脳症、クリプトコッカス髄膜炎、脳動脈奇形、結核性髄膜炎後遺症、肺気腫+間質性肺炎が1例ずつであった。

4. AIDS 患者を受け入れて困ったことがあったかという問いに対して

5施設中1施設から抗 HIV 療法を受けている患者は長期入院になる傾向があるという指摘があった。

5. AIDS 患者の緩和ケア病棟入院の適応について（図1）

AIDS 患者の緩和ケア病棟への入院基準を決めている施設は17.3%（17/98）、AIDS 患者を受け入れられないとしている施設は36.7%（36/98）、これから検討する予定の施設は40.8%（40/98）、無回答の施設は5.1%（5/98）であった。

1) AIDS 患者の入院適応の基準を決めている施設における基準（自由記載）

「AIDS についての積極的な治療が行えない状態で、予後が限られている場合」、「AIDS であればとくに問題なく受け入れる」、「悪性腫瘍合併例のみ受け入れる」、「抗 HIV 療法を行っていない」、「抗 HIV 療法を他施設の協力で行えるとき」など受け入れ基準は一定していなかった。

2) AIDS 患者を受け入れられないとした施設のコメント（施設側からの自主的記載）

「がん専門のため AIDS 患者の受け入れの予定はない」、「近くに AIDS 拠点病院があるのでそちらに紹介する」、「AIDS については医師、看護師などの

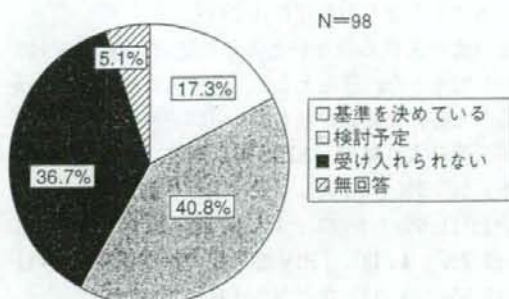


図1 AIDS 患者の緩和ケア病棟入院基準について

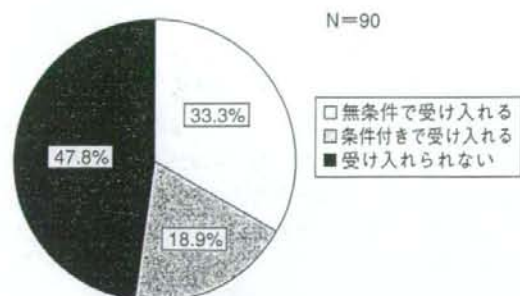


図2 終末期の悪性腫瘍患者が HIV 感染者であった場合の受け入れについて

教育が不十分であり、受けない方針。それだけでなく「がん末期で手一杯である」など。

3) AIDS 患者の受け入れ基準をこれから検討する施設のコメント (施設側からの自主的記載)

「これから検討する予定だが積極的には考えていない」、「HIV の治療をしない場合は、患者のウイルス量が増大し、医療者への医療リスクが増大する。HIV 治療をしながら療養すると、緩和ケア病棟では経営的に無理」、「治療の経験がない点が不安である。アドバイスを受ける専門家が近くにいない」、「入院相談のあった時点で検討する」など。

6. 終末期の悪性腫瘍患者 (予後 6 カ月以内) が HIV 感染者であった場合の受け入れについて (図 2)

139 施設中 90 施設 (64.7%) から解答が得られた。

- 1) 受け入れ可能と答えた施設は 52.2% (47/90) であった。無条件で受け入れると答えた施設は 33.3% (30/90)、条件付きで答えた施設は 18.9% (17/90) であった。その条件とは、「抗 HIV 療法を行わないこと・積極的な HIV 感染症の治療を行わないこと」が最も多く (41.2% : 7/17)、その他「本人および家族が緩和ケアを理解していること」、「HIV 感染症の治療経験が乏しいことを承知していること」などがあげられていた。
- 2) 受け入れられないと答えた施設は 47.8% (43/90) であった。理由として「受け入れ経験がないから」と答えた施設が最も多く (55.8% : 24/43)、以下「受け入れ施設 (AIDS 拠点病院) が決まっている」 (16.3% : 7/43)、「受け入れ体制ができていない」 (11.6% : 5/43)、「未検討・基準がない」 (9.3% : 4/43)、「HIV 感染症の治療経験がない」 (7.0% : 3/43) などがあげられていた。

考 察

緩和ケアと HIV 感染症の関係を考える上で、2 つの重要なポイントがある。一つは「AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準」であり、もう一つは「HIV 陽性の悪性腫瘍終末期患者の受け入れ」である。

1. AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準について

近年、多数の抗 HIV 薬が開発され、HIV 感染症の予後は劇的に改善された²³⁾。

しかしながら、AIDS は依然として根治不可能な疾患であり、薬剤耐性 HIV の増加、長期投薬による副作用、治療拒否患者の存在など種々の問題が存在し、解決済みの疾患ではない。

今回のアンケート調査では AIDS 患者の受け入れ依頼を受けたことのある施設は 17 施設 (17.3%) であり、ほとんどが 1-2 例と少数であった。実際に症例を受け入れた施設は 5 施設であり、依頼を受けた施設の約 30% に過ぎなかった。長期療養が必要な AIDS 患者の依頼が 6 施設にあり、行き場のない AIDS 患者の存在が示唆された。入院依頼を受け入れなかった理由として、「AIDS 患者の受け入れ経験がないから」、「抗 HIV 療法を受けている人は緩和ケアの適応にならないから」、「受け入れ体制がとれていないから」などがあげられ、AIDS 患者受け入れの準備ができていないことがうかがわれ、早急に体制を整える必要があると考えられた。

緩和ケア病棟への受け入れ条件に「抗 HIV 療法を行っていないこと」を入れるべきとする施設とそうでない施設があり、AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準が、悪性腫瘍末期の患者ほど議論されていない現状を示している。また、緩和ケア病棟の医療費は包括で給付されるため、高額な抗 HIV 薬を長期投与することは、経営上大きな負担になっている。2008 年 4 月の診療報酬改訂により、血友病をとまなう HIV 感染者に対する血液製剤および HIV 治療薬の薬剤費は包括外となったが、すべての HIV 感染者に同様の対応をすべきではないだろうか。

PML や AIDS 脳症の患者の入院依頼が多かったが、免疫状態が安定している患者では終末期の患者を担っている緩和ケア病棟ではなく、療養型施設が受け入れるべきであろう。しかし、現実には HIV 陽性という理由だけで入院を断る療養型施設があり、

それを改める努力が必要ではないだろうか。

AIDS患者の受け入れ基準を決めている施設は17.3%と少なかった。しかも、施設ごとに温度差があり、受け入れ基準は一定していない。末期のAIDS患者の定義が困難であり、どのようなAIDS患者を受け入れるべきか各施設が苦慮している様子がうかがえた。悪性腫瘍合併のないAIDS患者の受け入れ基準についての議論を深める必要があると考えられた。

2. HIV陽性の悪性腫瘍終末期患者の受け入れについて

終末期の悪性腫瘍患者が偶然HIV感染者であった場合でも、約半数の施設が受け入れることができないとしている。その理由としては「受け入れ経験がないから」、「AIDS拠点病院が受け入れることになっている」、「院内に受け入れ体制ができていない」、「未検討・基準がない」、「HIV感染症の治療経験がない」などであった。

悪性腫瘍の終末期では抗HIV薬の投与を控える場合が多く、HIV感染症の専門医がいなくても緩和ケア病棟の本来の目的である症状のコントロールはそれほど難しいものではない。院内感染対策についてはB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスのような血液媒介疾患の対応と同じでよいので問題はないはずである。HIV感染症についての十分な理解がなされれば受け入れは進むものと思われた。

「AIDS患者は拠点病院がみることになっている」という意見があり、拠点病院でない緩和ケア病棟ではAIDS患者を受け入れなくてもよいという考

えも示された。AIDS拠点病院の整備がかえって他の医療施設のAIDS患者受け入れを消極的にさせていることが危惧された。

ま と め

AIDSは緩和ケア病棟の受け入れ可能疾患になっているにもかかわらず、今まで十分な議論がなされてこなかった。今回のアンケート結果からは、悪性腫瘍合併のないAIDS患者の受け入れ基準についての検討、抗HIV療法を行うための診療報酬の支援、職員のHIV感染症についての研修、HIV陽性の悪性腫瘍終末期患者を受け入れる体制の整備などが必要と思われた。

なお、本研究は「独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）：平成16、17年度国立病院機構共同臨床研究；長期療養が必要なHIV感染者の実態調査と療養支援対策の検討（班長：永井英明）」により行われた。

【文献】

- 1) Sims R, Moss VA. Palliative care for people with AIDS. 2nd Ed, London: Edward Arnold; 1995.
- 2) Walensky RP, Paltiel AD, Losina E et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; 194: 11-9.
- 3) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 87-95.



肺結核と結核性胸膜炎

永井英明

肺結核

わが国の結核の罹患率は年間10~11%の率で順調に減少してきたが、1977年ごろより減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2006年の結核罹患率は10万対20.6となったが、欧米先進国の結核罹患率が10万対5前後の現状と比較すると依然として高値である。わが国では高齢者ほど結核罹患率が高い。高齢者の大部分は結核の既感染者であり、高齢となり免疫能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。

1. 結核の発病の危険因子

結核の感染経路は一般的には気道であり、感染者の咳、くしゃみなどによる飛沫核を吸入することにより感染する(空気感染)。しかし、感染が起こっても、全員が発病するわけではない。免疫能が正常であれば、感染者の10~20%が一生涯の間に発病する程度である。発病の危険因子としては、糖尿病、珪肺、胃切除の既往、多量喫煙、ステロイド薬・抗癌薬・免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、人工透析、高齢、HIV感染症などがある。

2. 耐性結核

結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こり、この突然変異は一定の確率で生じる。主要薬剤の耐性結核菌の出現する確率は $1/10^8$ ~ $1/10^6$ と低値である。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑えることとなり、耐性菌の出現を阻むことができる。

最強の抗結核薬であるイソニアジド

(INH)とリファンピシン(RFP)の両剤に耐性の多剤耐性結核(multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB)の増加が世界的に問題となっている。またMDR-TBの中で、少なくとも1つの注射薬(カナマイシン硫酸塩(KM)、カプレオマイシン(CPM)、アミカシン硫酸塩(AMK))と1種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した超多剤耐性結核(extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB)が増加傾向にある。2002年度の結核療法研究協議会による全国調査では、MDR-TBの割合は1.9%(未治療では0.7%)であり、XDR-TB(MDR-TBの中でもレボフロキサシン水和物(LVFX)とKMの両者に耐性)のMDR-TBに占める割合は30.9%(未治療では31.3%)であった。

3. 症状

症状としては、咳、痰、血痰、盗汗、発熱、胸痛、食欲不振、体重減少、消化器症状、嘔声などがある。特に、咳、痰が長期間(2週間以上)続くような場合は、医療機関を受診し胸部単純X線検査、喀痰検査を受けるべきであり、医療従事者も結核の可能性を意識して検査を進めるべきである。

4. 診断

胸部単純X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周囲の散布影を伴う陰影が典型的であるが、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は基本的には気道散布であり、それを端的に示す胸部単純X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変を反映しており、散



図1 空洞の周辺に認められた tree-in-bud 像
終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充満する炎症性物質を反映する像を要している。

布性粒状影ともいわれる。CTでは小葉中心性の粒状影として認められ、時に分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-bud (図1)といい、結核病変としては特徴的であり、他の疾患を否定する重要な所見となる。

肺結核の診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査あるいは気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法が用いられており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっており、従来の生化学法は特殊例に用いられている。

5. 結核感染の新しい診断法

新しい結核感染診断法、クオンティフェロン®TB第2世代(QFT-2G)が開発された。QFT-2Gは結核菌由来の特異タンパク抗原ESAT-6とCFP-10の刺激による末梢血リンパ球のインターフェロン γ 産生を測定する検査法である。BCG接種の影響を受けないため、わが国における結核感染の診断には有用であり、感度は89.0%、特異度は98.1%といずれも高い。特に接触者

健診ではツベルクリン反応に代わってQFT-2Gが用いられるようになった。

6. 治療

日本結核病学会治療委員会は、2002年4月に初回治療患者の標準療法に関する「基準」の見直し、2003年4月に①抗結核薬の標準的投与量、②RFP・INH投与不可の場合の標準的治療法、③多剤耐性結核の標準的治療法の見直しを発表した。これらの新たな結核医療の基準に沿った治療方式・治療期間が適正に選択されることが求められている。

●初回治療患者の標準療法

初回治療では感受性菌を念頭に置いた治療を開始するが、感受性検査の結果、耐性菌であることが判明すれば、当然薬剤の変更を行う。

結核治療を成功させるためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を3剤以上組み合わせた多剤併用療法を決められた期間継続する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を防ぐためには治療を確実に終了することが重要である。

①抗結核薬の区分について

わが国で現在使用可能な抗結核薬は以下の3群に区分されている。投与量を表1に示した。

- ①第1選択薬 (a)：最も強力な抗菌作用を示し、治療の中心となる薬剤；RFP, INH, ピラジナミド (PZA)
- ②第1選択薬 (b)：①との併用で効果が期待される薬剤；ストレプトマイシン (SM), エタンブトール (EB)
- ③第2選択薬：第1選択薬に比べ抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤；KM, エチオナミド (TH), エンビオマイシン (EVM), パラアミノサリチル酸カルシウム水和物 (PAS), サイクロセリン (CS)

第1選択薬の投与は薬物動態と長期投与

表1 成人における抗結核薬の標準投与量と最大投与量

薬剤名	略号	標準量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/body/日)
リファンピシン	RFP	10	600
イソニアジド	INH	5	300
ピラジナミド	PZA	25	1,500
ストレプトマイシン硫酸塩	SM*	15	750 (1,000)
エタンブトール塩酸塩	EB**	15 (25)	750 (1,000)
カナマイシン硫酸塩	KM*	15	750 (1,000)
エチオナミド	TH***	10	600
エンビオマイシン硫酸塩	EVM****	20	1,000
パラミノサリチル酸 カルシウム水和物	PAS	200	12 g/日
サイクロセリン	CS	10	500
レボフロキサシン水和物	LVFX*****	8	600

* SM, KMの投与量は毎日投与の場合の投与量である。最初の2カ月以内は毎日投与しても可。SM週2回, KM週3回投与の場合は1日最大投与量を1g/bodyとする。

** EBは最初の2カ月間は25mg/kg (1,000mg/日)を投与してもよい(視力障害に注意)。ただし、3カ月目以後も継続投与する場合には15mg/kg (750mg/日)とする。

*** THは200mg/日より漸増する。

**** EVMは最初の2カ月間は毎日、以後は週2~3回投与する。

***** LVFXは抗結核薬としては未承認である。RFPまたはINHが投与不可の場合に限り、感受性であれば感受性のある他の抗結核薬との併用も考慮する(ただし、小児や妊婦は禁忌)。

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。なお、SM, KM, EVMの同時併用はできない。抗菌力や交差耐性などから、SM→KM→EVMの順に選択する。

(日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し-第2版-。結核 2003;78:498より)

の確実性を考慮し、原則として1日1回の投与とする。

②初回治療患者の標準治療法

(A) 法: RFP + INH + PZA + SM (or EB) 2カ月間

RFP + INH (+EB) 4カ月間

全治療期間: 6カ月間 (180日間)

(B) 法: RFP + INH + SM (or EB) 6カ月間

RFP + INH (+EB) 3カ月間

全治療期間: 9カ月間 (270日間)

感受性菌の場合、(A)法が最強・最短の治療法であり、世界的に標準療法となっている。初回治療患者の標準療法では(A)法を用いて治療することとし、副作用などのためPZAが投与不可の場合に限り、(B)

法を用いる。

なお、かつて認められていたRFP・INH 2剤のみを投与する治療法は、どちらか1剤が耐性の場合、1剤治療となってしまう、初回治療としての活動性結核の治療法としては危険であり、標準療法として行うてはならない。

③治療期間について

治療期間については上に示したが、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、3カ月を超える培養陽性例、糖尿病やじん肺症合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬併用例などではおのおの3カ月(90日)間延長することができる。なお、排菌が持続する例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再施行すべきである。

④薬剤の副作用

感受性菌であれば、結核の治療は比較的容易である。しかし、薬剤の副作用のために時に治療を中断しなければならないこともあり、すべての薬剤の副作用について熟知していなければならない。代表的な副作用としては、肝障害(RFP, PZA, TH, INH)、視神経炎(EB)、聴力・平衡障害(アミノグリコシド系薬)、皮膚症状(RFP, PZA, INH, EB, PASなど)、腎障害(アミノグリコシド系薬, RFP)などがある。

RFPまたはINHのアレルギー様副作用(発疹・発熱など)が疑われる場合にはその投与を中止せざるを得ないことがある。しかし、副作用の回復後には、直ちに減感作療法を試みるべきである。最も強力な抗結核薬であるRFPやINHを外した治療は、治療の長期化を招き不十分な治療となる可能性があるからである。

●耐性結核の治療

耐性結核の治療は、感受性の残った薬剤を組み合わせることによって行われるが、

MDR-TBやXDR-TBでは治療に難渋する。現時点では適応となっていないフルオロキノロン剤も用いる。病変部の外科的切除も考慮すべきである。耐性結核の詳しい治療については、紙面の都合もあり、文献・成書を参考にさせていただきたい。

結核性胸膜炎

結核性胸膜炎症例は2006年の結核新登録患者総数2万6,384人のうち4,192人、15.9%を占めていた。年齢とともに増加し、70歳以上の症例が多い。

結核性胸膜炎は初感染に引き続いて起こるもの(primary)と、内因性再燃によって起こるもの(post-primary)とがある。前者は初感染後3~7カ月経過して発症することが多く、肺野陰影を認めない。後者は内因性再燃による肺結核に随伴して起こることが多く、肺野病変を認める。

1. 症状

発症は急性または亜急性であり、発熱、胸痛、咳嗽、盗汗などを認める。胸水が大量に貯留している場合は呼吸困難で気づくことがある。

2. 診断

胸部単純X線写真で胸水貯留を認めたとときに、結核性胸膜炎を疑うことから検査が始まる。一般的には片側性であり、両側胸水貯留の場合は粟粒結核に伴う可能性、心不全の合併なども念頭に置く。診断は胸水中あるいは胸膜生検材料から結核菌を同定した時点で確定する。しかし、結核菌の検出率は前者で23~67%、後者で40~71%程度であり、結核菌を検出できる症例は少ないと考えた方がよい。胸水中から結核菌を検出できない場合は、胸膜生検による肉芽腫の存在、胸水の性状が結核性胸膜炎に矛盾しない、喀痰の結核菌が陽性で結核以外の原因が考えられない、胸水または生検

材料で結核菌PCR(polymerase chain reaction;ポリメラーゼ連鎖反応)が陽性、などにより総合的に診断する。胸膜生検は従来、コープ針による経皮的生検が主流であったが、診断率は高くなかった。近年、胸腔鏡下胸膜生検が行われるようになり、病変部の直接観察と確実な生検が可能となった。胸腔鏡所見としては壁側胸膜や横隔膜に多数の灰白色の小結節を認めるのが、特徴的である。

胸水中のアデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase; ADA)は結核性胸膜炎の有用な生化学的マーカーである。ADAはT細胞から産生されるが、50 IU/l以上であれば結核の可能性が高い。

筆者らはQFT-2Gを胸水に応用し、結核性胸膜炎の診断に極めて有用であることを発表した(Arigo H, Kawabe Y, Nagai H, et al: Diagnosis of Active Tuberculous Serositis by Antigen-Specific Interferon- γ Response of Cavity Fluid Cells. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1559-1567)。この方法では、活動性結核性胸膜炎、結核既往者に合併した胸膜炎、他疾患による胸膜炎の鑑別が可能となった。

3. 治療と予後

結核性胸膜炎の治療は、結核に行われる通常の投薬でよい。胸水のドレナージが胸膜肥厚の残存を防ぐという有意なデータはないが、胸水が大量に貯留して呼吸困難を訴える場合は、胸水の穿刺排液が必要である。その場合は、細菌性胸膜炎の合併を防ぐために、ドレナージカテーテルを長期に留置するのではなく排液が済めば早急に抜去すべきである。ステロイド薬は発熱、胸痛、呼吸困難などに効果があるものの、胸膜肥厚の残存には影響がないといわれており、積極的にステロイド薬を用いる理由はない。

抗菌薬選択のポイント

I 感染症別に考えること

7. 結核の治療法と院内感染対策

永井 英明*

日本の結核罹患率は人口 10 万対 20.6 と先進国の中では非常に高く、世界的には多剤耐性菌や超多剤耐性菌の増加が見られ、結核は日常臨床において常に念頭に置かなければならない重要な感染症である。結核感染の有無を調べる検査法として、QFT-2G (Quantiferon®-TB-2G) が開発された。QFT-2G は BCG (Bacille de Calmette et Guérin) 接種の影響を受けないため、接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などにツベルクリン反応(ツ反)に代わって用いられる。結核の治療法は確立しているが、中断することなく適正治療を終了させ、耐性菌を作らないようにしなければならない。最も重要な結核院内感染対策は、結核患者の速やかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

Key Words : 結核, 超多剤耐性結核, QuantiFERON®-TB 第 2 世代, 院内感染対策, 接触者健診

I はじめに

日本の結核の罹患率は年間 10～11% の率で順調に低下してきたが¹, 1977 年頃より低下率が縮小し, 1997 年の結核罹患率は人口 10 万対 33.9 と 43 年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により罹患率は低下し, 2006 年は 10 万対 20.6 となったが, 北欧などの先進国の結核罹患率が 5 以下であることを思えば, 日本は結核については中進国である。わが国の結核患者では高齢者の占める割合が高い。高齢者の大部分は結核の既感染者であり, 高齢となり免疫能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。ま

た近年, 若年者層を中心に結核の集団発生が報告されている。結核に対する免疫のない若年者層が増加しており, このグループは結核発病の危険性が高いといえる。

II 超多剤耐性結核菌

少なくともイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両者に耐性をもつ結核菌を多剤耐性菌 (multiple drug resistant tuberculosis: MDR-TB) という。INH と RFP は抗結核薬の中では最強の薬剤であり, 両者の耐性菌結核症は治療に難渋し, 臨床的には予後不良である。近年, 多剤耐性結核の中で複数の二次抗結核薬にも耐性を示す超多剤耐性

Treatment and Infection Control of Tuberculosis.

*独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科 医長 Hideaki Nagai