

200830007B

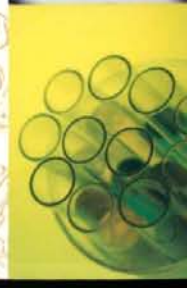
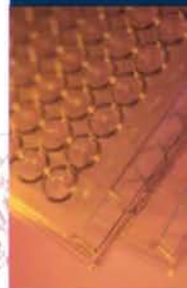
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成18-20年度総合研究報告書

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

研究代表者 **安岡 彰**

長崎大学医学部・歯学部附属病院
感染制御教育センター

平成21(2009)年3月



平成18-20年度
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

研究代表者 安岡 彰

平成21(2009)年3月

- 研究代表者** 安岡 彰 長崎大学医学部・歯学部附属病院
感染制御教育センター 教授
- 研究分担者** 照屋 勝治 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 医長
- 片野 晴隆 国立感染症研究所
感染病理部 室長
- 中村 哲也 東京大学医科学研究所
(平成18年度) 感染免疫内科 助教授
- 竹内 勤 慶應義塾大学医学部
熱帯医学・寄生虫学教室 教授
- 古西 満 奈良県立医科大学
感染症センター 准教授
- 塚田 弘樹 新潟大学医歯学総合病院 講師
(平成18年度) 第二内科 講師
- 山崎 善隆 信州大学医学部附属病院
(平成19-20年度) 内視鏡診療部 助教
- 永井 英明 国立病院機構東京病院
呼吸器科 医長
- 堀場 昌英 国立病院機構東埼玉病院
呼吸器科 医長

目次

総括研究報告書

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 6

研究代表者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治¹、片野 晴隆²、中村 哲也³、竹内 勤⁴、古西 満⁵、
塚田 弘樹⁶、山崎 善隆⁷、永井 英明⁸、堀場 昌英⁹

¹国立国際医療センター戸山病院 医長

²国立感染症研究所感染病理部 室長

³東京大学医科学研究所 助教授（平成18年度）

⁴慶応大学医学部 教授

⁵奈良県立医科大学 准教授

⁶新潟大学医歯学総合病院 講師（平成18年度）

⁷信州大学医学部附属病院 助教（平成19－20年度）

⁸国立病院機構東京病院 医長

⁹国立病院機構東埼玉病院 医長

分担研究報告書

HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究 ... 12

研究分担者：照屋 勝治（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（ACC）病棟医長）

日和見感染症の早期発見と治療（悪性リンパ腫） 18

研究分担者：片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部）

HIV合併原虫症の診断と新規治療薬の開発に関する研究成果概要 22

研究分担者：竹内 勤（慶應義塾大学医学部）

研究協力者：浅井 隆志（慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室）

所 正治（金沢大学大学院医学系研究科 寄生虫感染症制御学 教室）

免疫再構築症候群に関する調査および情報提供.....24

研究分担者：古西 満¹、照屋 勝治²、永井 英明³、堀場 昌英⁴、山崎 善隆⁵

研究協力者：善本英一郎⁶、小田原 隆⁷、今村 顕史⁸、藤 純一郎⁹、後藤 哲志¹⁰、
日笠 聡¹¹、原永 修作¹²、健山 正男¹²、矢嶋敬史郎¹³、上平 朝子¹³

¹奈良県立医科大学感染症センター

²国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター

³国立病院機構東京病院呼吸器科

⁴国立病院機構東埼玉病院呼吸器科

⁵信州大学医学部附属病院内視鏡診療部

⁶奈良厚生会病院感染制御室

⁷東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

⁸都立駒込病院感染症科

⁹東京女子医科大学感染症科

¹⁰大阪市立総合医療センター感染症センター

¹¹兵庫医科大学血液内科

¹²琉球大学医学部感染病態制御学

¹³国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科

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30

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）

HIV感染症におけるインターフェロンγ応答測定法（Interferon-Gamma Release Assays:IGRAs）の有用性についての検討34

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）

ニューモシスチス肺炎の早期発見と最適治療に関する臨床的研究40

研究分担者：堀場 昌英（国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科）

研究成果の刊行物に関する一覧表43

H18年度研究成果の刊行物に関する一覧表

H19年度研究成果の刊行物に関する一覧表

H20年度研究成果の刊行物に関する一覧表



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

(H18-エイズ-一般-008)

研究代表者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治¹、片野 晴隆²、中村 哲也³、
竹内 勤⁴、古西 満⁵、塚田 弘樹⁶、
山崎 善隆⁷、永井 英明⁸、堀場 昌英⁹

¹国立国際医療センター戸山病院 医長

²国立感染症研究所感染病理部 室長

³東京大学医科学研究所 助教授（平成18年度）

⁴慶応大学医学部 教授

⁵奈良県立医科大学 准教授

⁶新潟大学医歯学総合病院 講師（平成18年度）

⁷信州大学医学部附属病院 助教（平成19-20年度）

⁸国立病院機構東京病院 医長

⁹国立病院機構東埼玉病院 医長

研究要旨

HIV感染症の日和見感染症は増加傾向が続いており、従来の日和見感染症とは特徴や頻度
が変化してきている。これに対応するため1) HIV合併日和見感染症の早期発見、2) 日
和見感染症の適切な治療についての標準化、診断マーカーや新しい治療薬についての研
究、3) 免疫再構築症候群の病態把握とその回避や対処法、について研究し、研究成果に
ついての公開を行った。

日和見感染症の頻度が明らかになり、ニューモシスチス肺炎や悪性腫瘍（カポジ肉腫、悪
性リンパ腫）の増加が明らかとなった。またHIV診断後経過した患者からの日和見感染症
の発症が再び増加の兆候を認めた。非AIDS指標悪性腫瘍が急増していた。早期発見に関
しては結核の診断法のQFTの有用性、抗結核薬の副作用が高頻度であること、進行性多
巣性白質脳症の治療の可能性、非結核抗酸菌症の現況と免疫再構築症候群としての発症の
予防策、悪性リンパ腫の発症とウイルス感染の関連、クリプトスポリジウム¹の診断などに
ついての知見が得られた。また免疫再構築症候群発症の危険因子と対処法、非結核抗酸菌
による免疫再構築症候群の発症モデルの作成と発症予防の可能性、ニューモシスチス肺炎
と他の間質性肺炎との鑑別や治療薬の効果・重症化要因、サイトメガロウイルス感染の活
性化の臨床像とその阻止、トキソプラズマ治療薬ターゲットの構造などが明らかとなっ
た。

研究目的

強力な抗HIV療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART) の導入によって、HIV感染症の臨床は大きく変容してきた。しかし、日本では新規患者の増加に伴ってHIVの日和見感染症・悪性腫瘍 (以後日和見合併症) も増加しており、日和見合併症に対する早期診断・最適治療を行うことが、それに引き続く抗HIV療法による患者の長期予後確保のためには必須である。しかしながらHIV日和見合併症は日常診療の中ではまれな疾患であり、その診断・治療には残された課題も多く、また免疫再構築症候群や悪性腫瘍の増加など新たな課題も見られるようになってきた。これに対応するため1) HIV合併日和見感染症の早期発見、2) 日和見感染症の適切な治療についての標準化、診断マーカーや新しい治療薬についての研究、3) 免疫再構築症候群の病態把握とその回避や対処法、について研究を行うとともに、一般病院への情報提供を行うことが重要となっている。本研究班は、日和見感染症の動向を継続して調査するとともに、重要な日和見感染症の早期発見の方法を確立し、免疫再構築症候群を考慮に入れた適切な治療を確立し、その情報発信も最終目標とした。

研究方法

本研究では重点項目として以下の点を中心に検討した。

1) 日和見感染症 (エイズ指標疾患) の動向と頻度の調査

日和見合併症の発生動向を知るために、全国HIV診療拠点病院に毎年アンケートを行い、これまで木村班などによって蓄積されてきた1995年以降の全国動向データとあわせて解析した。また単一施設として最大規模の患者治療に当たっている、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターにおける発生状況や罹患頻度を検討した。さらにHIV感染者の指標疾患以外の悪性腫瘍の動向、研究期間中に青少年に流行した麻疹の感染と感染予防への対応も調査した。(安岡、照屋)

2) HIV合併日和見感染症の早期発見

a) 結核

従来のPPDなどに代わって、結核の早期診断に用いられるようになった結核特異的インターフェロン γ 産生能検査 (Quantiferon TB-2G; QFT) は、細胞性免疫応答を元にした検査であるため、HIV感染者での有用性については十分明らかではなかった。日本でのHIV感染者の結核診断における有用性について検討した。また欧州などで開発されているELISPOT法についても比較検討した。(永井)

治療に用いられるrifabutin (RBT) の日本人患者における血中濃度、結核症の治療薬耐容性についても検討した。(照屋)

b) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

治療法がなく、HAARTによっても機能予後が悪いPMLの予後改善の方策について検討した。(照屋)

c) 非結核抗酸菌症

非結核抗酸菌症は結核に次いで5番目に頻度が高い日和見感染症であり、免疫再構築症候群の中でも、HAARTの中断を余儀なくされる可能性のある疾患である。発症の背景と診断・治療について検討した。(照屋)

d) 悪性リンパ腫

日本では従来EBウイルス関連悪性リンパ腫が大部分を占めていたが様相が変化してきている。最近の悪性リンパ腫の動向について調査し、増加しつつあるEBウイルス非関連リンパ腫について、HIVやその他のウイルス感染との関連を検討した。(片野)

e) 原虫症

クリプトスポリジウムの遺伝子診断法を開発し、*C. hominis*と*C. parvum*の特異的検出系や遺伝子定量法について検討した。(竹内)

3) 日和見感染症の治療法・免疫再構築症候群への対処に関する研究

a) 免疫再構築症候群

高度免疫不全状態で発見されたHIV感染者にHAARTを開始した後、強い炎症所見を伴った日和見感染症が発症することが少なからず起こり、免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）と呼ばれている。IRISの発症機序や頻度・疾患別特徴について明らかにするとともに、発症予防・発症時の対処について検討した。3年間の成果をもとに手引きの冊子を作成した。またIRISの発症機序を解明するために、HAARTがTh1/Th2バランスに与える影響について評価した。（古西）

また、DNAマイクロアレイを用いて、免疫の再構築に関連して発現または減少している遺伝子の特定を試みた。（中村）

b) ニューモシスチス肺炎（PCP）

PCPの臨床上の特徴を明らかにし、類似の間質性肺炎疾患との鑑別法を検討し、診断マーカーとしての血中 β -D-glucan、KL-6、LDHの有用性を検討した。また治療経過をレトロスペクティブに検討し、治療成績、治療薬の効果と副作用、重症化の要因を検討した。（堀場）

c) 非結核抗酸菌症

抗酸菌を気管支上皮細胞内で増殖させる系を確立し、本症の発症機序としての気管支細胞への侵入機序を明らかにするとともに、比較的低濃度のクラリスロマイシンによる細胞内殺菌とサイトカイン産生、単球・好中球の遊走抑制の効果を検討した。（塚田、山崎）

d) サイトメガロウイルス（CMV）感染症

HAART開始前の状態におけるCMVウイルス量の動態と、抗CMV薬による予防的介入によるウイルス量の変化、CMV疾患の発生頻度の変化について検討した。（照屋）

e) 原虫症

トキソプラズマの治療標的となるNTPaseの結晶解析、抗クリプトスポリジウム効果のある物質の特定をおこなった。（竹内）

4) 成果の公表

エイズ予防財団の成果発表事業を活用し、研究成果の一般への公表・普及を行った。

（倫理面への配慮）

HIV感染症では特にプライバシーの問題が大きいためから特段の注意を払った。日和見感染症の全国調査では、疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改訂、文部科学省・厚生労働省）に則り、長崎大学大学院医歯薬総合研究科の倫理審査に諮り、承認を得て研究を行った。このほかにも臨床研究や臨床検体の採取と利用、患者個人へのアンケートなどを行う際には各倫理指針に従い、必要な場合は各施設で倫理委員会に諮って承認を得た上、文書及び口頭で患者に対して十分説明を行い任意の参加を得るよう徹底した。

研究成果

1) 日和見感染症の動向と頻度の調査

AIDS指標疾患の報告数は年々増加を続け、2008年の調査（2007年の症例まで）では総患者数が382例、総エピソード数は483回に達した。疾患頻度はニューモシスチス肺炎（PCP）（33.5%）が最多で、サイトメガロウイルス感染症（14.1%）、カンジダ症（12.8%）、活動性結核（9.2%）、非結核抗酸菌症（4.9%）の順で頻度が高かった。近年の傾向として悪性リンパ腫、カポジ肉腫といった悪性腫瘍の増加が認められ、この10年ほどで悪性リンパ腫は相対頻度が3倍、カポジ肉腫も2倍に増加していた。日和見合併症による死亡率は次第に低下し、1995年には33.5%であったのが2006年には8.3%、2007年は12.4%であった。悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向が認められた。日和見合併症はHIVと診断されて間もない患者での発症が8割近くを占めていたが、この数年は診断後時間を経た患者の割合が再び増加する傾向にあった。この背景として一旦診断されても適切な抗HIV療法が継続できない患者が一定数発生していることがあげられた。

非指標悪性腫瘍の発生調査では、HIV感染者がHIV指標疾患以外の悪性腫瘍を罹患した数は年々増加し、2007年には37例であった。2007年の年齢調整罹患率は790/10万となり、日本人のがん

罹患者と比較して2.6倍であった。肝臓癌、肺癌、胃癌、白血病の頻度が高く、特に肝臓癌、白血病、肺癌ではHIV感染者の罹患者率は日本人のがん頻度の2~10倍程度と推定された。

HIV感染者では麻疹罹患者が13例報告され、1例は死亡していた。

2) HIV合併日和見感染症の早期発見

a) 結核

QFTはHIV感染者の結核でも陽性となることが明らかとなり、これまでのツベルクリン反応などより有用性が高かった。結核を発症しながら陰性であった1例はCD4数が16 μ Lであった。HIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度は72.7%であり、ツ反の18.2%よりも有意に高かった。また非結核HIV患者でのQFT陽性コントロールが陰性となる例はなく、QFTはHIV感染者でも結核の診断に使用できることが確認された。またELISPOT法はさらに高感度で、免疫不全患者にも適した検査法であった。

RBTの血中濃度は17例で測定した。抗結核薬に対するアレルギー発症はINH、RFPで高く8%前後で見られた。複数の薬剤に対してアレルギーを呈することが多く、またPZAの重篤な肝機能障害などその他の副作用の頻度も高かった。51例中12例(23.6%)で治療経過中に抗結核薬の変更や中止などが必要であり、初回レジメンの忍容性は低かった。

b) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

PML発症時点からHAARTとともにプレドニゾロンを漸減しながら投与したところ、神経機能の悪化を来さず治療できた症例を経験した。この方法は今後PML治療を変える可能性を秘めていると思われた。

c) 非結核抗酸菌症 (MAC)

MAC症52例の検討では *M. avium* 30件 (68%)、*M. intracellulare* 3件 (7%)、MAC (未同定) 6件 (14%)、*M. kansasii* 3件 (7%)、同定不能2件 (4.5%) であった。発生はHAART行われるようになって自然発症の非結核抗酸菌症が減少した一方で、免疫再構築症候群症例の割合が増加してきていた。病型としては免疫再構築症候群症例ではリンパ節炎の頻度が高いのが特徴であった。MAC発

症者は、HIVに対する抑制作用及び免疫改善作用が強いlopinavir投与群で頻度が高かった。免疫不全が進行した患者でのHAART導入に際しては、予め1ヶ月以上アジスロマイシンによる発症予防投薬を行ったところ、免疫再構築症候群の発症は有意に低下した。

d) 悪性リンパ腫

EB非関連のリンパ腫が増加しつつあるが、ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) が関連するリンパ増殖性疾患 (Primary effusion lymphomaやmulti-centric Castleman's disease [MCD]) もその一つと考えられる。エイズ関連MCDの自験5例を解析したところ、全例がHHV-8陽性であり、そのうち3例にHHV-8関連リンパ腫が併発していた。MCDでは血中のHHV-8量が上昇し、病態をよく反映していた。

リンパ腫関連のウイルス検索では、悪性リンパ腫組織からEBVが90%で検出され、HIVも30%で検出された。このほかCMV、HBV、HHV-6、HSV、TTVなどのウイルスが検出された。またEBVが検出された例での定量的ウイルス量の検討では1細胞あたり1コピー以上の高いウイルス量が検出された症例が12例であり、残りの8例は陰性か低コピー数であり、2群間ではEBVのリンパ腫発症への関与の違いがあることが示唆された。今回新たにHIVのインテグレーションが見られたリンパ腫の1例が発見された。

e) 原虫症

クリプトスポリジウム遺伝子の一般検査室で簡便に施行可能なリアルタイムPCR法を確立し、またPCR-RFLP法によって人感染の90%以上を占める *C. hominis* と *C. parvum* について特異的検出を可能とする系を作成できた。これらを使用し、まれな腸管外クリプトスポリジウム症を診断することができた。

3) 日和見感染症の治療法・免疫再構築症候群への対処に関する研究

a) 免疫再構築症候群

非発症AIDS群と比較して免疫再構築症候群を発症した群ではヘモグロビン、CD4数、CD8数、

総蛋白の低値と HIV-RNA の高値が認められた。HAART の薬剤との関連では d4T を含む組合せが免疫再構築症候群のリスクが高いという結果であった。多変量解析では、CD4 数 $50 \mu\text{L}$ 未満とウイルス量 1.0×10^5 コピー以上が有意な発症リスクであった。これまでの成果を「診療のポイント Ver.2」としてまとめた。Th1/Th2 比は、HAART 開始前に比べ1ヵ月後で有意な低下を認めた。

免疫再構築症候群時に発現する遺伝子について DNA マイクロアレイを用いて解析し、転写因子やアポトーシス制御遺伝子の増加、インターフェロン関連遺伝子の発現低下が認められた

b) ニューモシスチス肺炎 (PCP)

間質性肺炎の中から PCP を診断する手がかりとしては、LDH や KL-6 高値は有用ではなかった。PCP 症例で共通したマーカーは血中 β -D-グルカン値で、平均 241.9 pg/mL (17.3-2110) で、検査数値と肺炎の程度とは関連はないものの、全例で陽性であった。このことから PCP を間質性肺炎から鑑別するのに有用と思われた。ST 合剤による治療は全例有効であったが、副作用発現の頻度が高かった。ステロイドホルモン投与や入院時 IgE 値と副作用出現には明らかな関連がなかった。免疫再構築症候群を発症した例は副腎皮質ステロイドホルモンの投与によりコントロールが可能であった。治療中には CMV 感染、単純ヘルペス感染、食道カンジダ症、クリプトコックス髄膜炎などの合併感染が認められた。

PCP 例では 27 例中 20 例で CMV DNA が陽性で、死亡例では全例陽性であった。呼吸管理を要した 5 例中 4 例が死亡した。死亡例の剖検肺所見としては肺胞隔壁の肥厚、炎症細胞と線維化が著明で肺胞構造の破壊が認められた。死亡例では血清アルブミン及び PaO₂ の低値、KL-6 と CRP が有意に高値で、より高齢者である傾向が認められた。

c) 非結核抗酸菌症

BEAS-2B 細胞内での MAC 増幅モデルを確立した。このモデルを用いた行った実験で、1/4MIC と比較的低濃度のクラリスロマイシンによっても細胞内殺菌が亢進され、サイトカイン・ケモカインの産生が抑制されていた。また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 倍で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、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。

d) サイトメガロウイルス感染症

PCP の治療中には、血中 CMV ウイルス量の増加が見られ、PCP の治療に併用されるステロイドによる、さらなる免疫抑制が関連していると考えられた。PCP 治療開始と同時に抗 CMV 治療薬を開始した場合は、ウイルス量の増加が抑えられた。予防的 CMV 治療が、CMV 疾患の発症予防となっている可能性が示唆された。

e) 原虫症

トキソプラズマの治療ターゲットとしての NTPase、ビルビン酸キナーゼ I 等の結晶化が可能となり、その構造解析を行った。鉄代謝関連物質による抗クリプトスポリジウム効果が見いだされた。

4) 成果の公開

エイズ予防財団の成果発表事業により、大阪 (10月18日)、東京 (11月1日)、沖縄 (12月13日) に日和見感染症の解説と研究成果の発表を行い、参加者から非常に有意義であったとの評価を得た。

考察

日和見感染症の動向は、増加傾向や発症時期による日和見感染症の違いが明らかになるとともに、疾患様相が年々変化していることも明らかとなり、我が国唯一の疫学データとして貴重な成果が得られた。また HIV 患者の発癌についても初めてのデータが得られた。診断では結核症に対する新しいマーカーである QFT が日本の HIV 感染者にも用いることができることが明らかとなり、また悪性リンパ腫発症に様々なウイルスが関与する可能性が示唆されるなど貴重な成績が得られた。

免疫再構築症候群の発症に要因を抽出することができ、発症予防のための非結核抗酸菌症に対するクラリスロマイシン、PML に対するステロイドの投与方法など今後の治療に対して示唆に富む結果が得られた。

本研究で示された結果や示唆は、今後さらにデータを集積するなど研究を推進し、併せて広く情報提供を行っていきたい。

結 論

重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関して、現在問題となっている疾患や症候群に対する病態の解析や対処法について明らかにし、その成果を公開した。

知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特記事項なし。



HIV感染者における免疫再構築症候群 (サイトメガロウイルス網膜炎) 発症予防に関する研究

研究分担者：照屋勝治

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 (ACC) 病棟医長

研究要旨

HAART時代における、1) 日和見疾患の最適治療と、2) 免疫再構築症候群(IRS)の発症予防、に関する検討を行った。

種々の疾患における診断、治療に関する臨床的検討の主要な研究成果は以下の通り。1) 非結核性抗酸菌症におけるkey drugであるCAMとAZMの比較では、前者が忍容性の点で勝っていた。2) トキソプラズマ脳症における抗体検査および髄液PCRの感度は低かった。治療においてはkey drugであるsulfadiazineとclindamycinの比較で、忍容性の点で後者が大きく勝っていた。3) PMLにおける髄液PCRの感度は不十分であるが、検査の反復により感度を上げることができる。HAART導入後のIRSはほぼ必発である。cidofovirの効果は認められなかった。4) 悪性リンパ腫の予後は、化学療法とともに速やかにHAARTを併用することで大きく改善する可能性がある。5) キャッスルマン病は血小板の低下が特徴であり、CRPとともに病勢を反映する。症例によりGanciclovirやliposomal doxorubicinが有効であった。6) 結核では薬剤アレルギーの発現頻度が高く、肝機能障害や血球減少なども合わせると、23.6%の症例で初回レジメンの変更、中断が必要であった。

IRSの発症予防に関する検討の主要な研究成果は以下の通り。1) HAART開始前の1ヶ月以上のCAMあるいはAZMの予防投与は、IRS-MACの発症頻度を劇的に減少させる。2) HAART開始後のIRS-CMVの予測にはantigenemiaよりもCMV-geniQが有用である可能性がある。PCP治療中に起こるCMV活性化に対しpreemptive therapyを行うことにより、CMV疾患の発症が減少することが示された。理論的にHAART開始前のpreemptive therapyもIRS-CMVを減少させる可能性が示唆された。3) PML発症例に対し、ステロイドを併用することにより、IRSによる臨床症状の悪化を起こさずHAARTが導入できる可能性がある。

1) 日和見疾患の最適治療に関する検討

i) ACCにおける日和見疾患の動向

(研究協力者：渡辺珠代) (初年度)

方法

ACCでの1995年1月-2005年12月までの診療録および患者データベースをレビューした。

結果

①患者100人・年あたりの発生数は2000年の72.8をピークに徐々に減少し、2005年は43.7であった。②各日和見疾患の発生数では、口腔カンジダ症が最も多く、次いで帯状疱疹、ニューモシチス肺炎、単純疱疹、細菌性肺炎の発生を多く認めた。③疾患別の日和見疾患の発生頻度も、口腔カンジダと帯状疱疹で2005年にわずかに増加が見られているのを除けば、ほとんどの疾患で2000年～2001年をピークに、以降は減少傾向にある。④腫瘍性疾患としては主に悪性リンパ腫、子宮頸癌、カポジ肉腫がみられた。多くの日和見疾患と異なり、腫瘍性疾患については1999年以降も横ばい～若干の増加傾向にあった。

考察

HAART以後、日和見疾患の発生頻度の減少が見られ、HIV感染者の予後の改善を傍証しているが、一方で腫瘍性疾患は若干の増加傾向にある。

ii) 非結核性抗酸菌症例の臨床的検討

(研究協力者：田沼順子) (初年度)

結果

①1996年1月～2006年6月においてACCでのMAC症例52件、47例を検討した。②培養あるいはPCRで原因菌が検出できたのは44件。内訳は *M. avium* 30件(68%)、*M. intracellulare* 3件(7%)、MAC(未同定) 6件(14%)、*M. kansasii* 3件(7%)、同定不能2件(4.5%)であった。③発生数の年次推移:発生数は2002年の大きなピークを除けば2003年を境に減少傾向にある。HAARTによる予後の改善に伴い自然発症の非定型抗酸菌症が減少した一方で、HAART開始後の免疫再構築症候群症例(IRS)の割合が増加してきており2004年以降の6例のうち4例がIRS症例であった。④臨床像: IRS症

例と非IRS症例に分けて検討した。両群間の比較では、nadir CD4は同程度であったが、発症時のCD4数が大きく異なり($p < 0.0001$)、病型としてはIRS症例でリンパ節炎の頻度が高い($p = 0.07$)のが特徴であると考えられた。血液培養による陽性率は両群とも低く、IRS症例で24%、非IRS症例で44%に過ぎなかった。⑤予後:長期に経過が追えたのは32例であった。12例がMACの治療を終了し、12例は現在も治療中、8例の死亡例が認められた。8例の死亡例はすべて他疾患の合併が死因となっていた。⑥副作用による治療中断はRFB(6/35)、EB(6/43)が多かった。CAM(1/40)はAZM(2/18)に比べ中断率が低く、比較的耐用性に勝っていた。

考察

HAART以後はIRSによる発症例が増加しており、HAART開始前の予防投与の重要性が強調されるべきであると考えられる。予後は良好であるが、治療薬剤による副作用発現頻度が高く、注意深いモニタリングが必要である。

iii) トキソプラズマ脳炎症例の臨床的検討

(研究協力者：阿部泰尚) (初年度)

結果

①1997年1月～2006年6月におけるACCでのトキソプラズマ脳炎14例を検討した。②HAART開始後2ヶ月以内の新規発症が4例見られ、臨床経過からIRSによる発症であると考えられた。HAART開始前にトキソプラズマ脳炎を発症した他の10例中3例では、HAART開始後に臨床症状の悪化が見られており同じくIRSであると考えられた。③トキソプラズマ抗体(PHA法)の陽性率は64.3%(9/14)であった。④髄液トキソプラズマPCRは11例中3例で陽性(27.3%)であり、感度は不十分であった。⑤pyrimethamine + sulfadiazine (or clindamycin)で治療が行われたが、有害事象により治療レジメンを変更することが多かった。治療が継続可能だったのはsulfadiazineで治療した群では9例中2例(22.2%)のみであった一方、clindamycinで治療した11例では7例(63.6%)で治療継続が可能であり、耐用性に勝っていた。⑥予後:長期に経過が追えたのは12例であった。11例が現時点で生存(90-3416日)しており、1例の死亡(1781日)を認めた。

考察

IRSとしての新規発症(4/14=28.5%)や、治療中の患者へのHAART導入後に見られるIRS(3/10=30%)としての臨床的悪化が高頻度である。血清抗体の陽性率はPHA法では不十分であり、疑った場合にはEIA法を併用することにより陽性率が高まること示唆された。髄液のPCR法の感度は30%未満であり、本法での陰性による除外診断は危険であると考えられる。治療レジメンではclindamycinに比べてsulfadiazineに比べ耐用性の低さが問題であった。

iv) 進行性多巣性白質脳症例 (PML)の臨床的検討 (研究協力者: 本田元人) (初年度)

結果

①1997年1月～2006年12月におけるACCでのPML症例11例を検討した。②髄液のJCV-PCRは発症時11例中5例が陽性(45.4%)であったが、6例の陰性例のうち3例は2回目の検査で陽転化した。最終的な陽性率は72.7%(8/11)であった。③3例はHAART後のIRSとしての発症が疑われた。それぞれHAART開始後3週、3週、6週後に痙攣や意識障害、巣症状出現により発症していた。④Cidofovirを含む抗ウイルス薬が6例で試みられたが、経過中臨床的効果は認められたものはなかった。⑤予後: 長期に経過が追えたのは9例であった。嚥下性肺炎により2例が死亡、7例は現時点で生存していた(3月～8年)。

考察

IRSとしての新規発症(3/11=27.2%)が少なく、HAART開始後の意識障害、巣症状の鑑別疾患として本症を常に念頭におく必要がある。髄液PCRの感度は72.7%と比較的高いが、1回だけの検査では45.4%しか陽性とならないため、臨床的に疑う場合には検査を反復して行うべきである。

v) リファブチン(RFB)血中濃度測定 (研究協力者: 田沼順子) (次年度、最終年度)

結果

予備試験として3例で同意を取得後、RFB血中濃度測定を実施した。その結果、測定系には問題がないことが確認されたため、RFB薬物動態試験の症例登録を2008年2月12日より開始した。

IMCJの倫理委員会にて承認(2008年2月7日)。その後、2008年12月までに計7例を症例登録し、検体採取を実施した。測定および結果の解析については今年度中に行われる予定。

考察

HIV合併結核のRFB血中濃度に関しては、白人での検討ではすでに現在の推奨投与量が過少である可能性が示唆されている。人種や国籍により薬剤の吸収・代謝は大きく異なりうるため、本検討で得られる結果は、日本人のRFBの薬物動態に関する重要な情報となる。

vi) 悪性リンパ腫 (研究協力者: 立川夏夫) (次年度)

結果

①1999年1月-2007年4月までにACCで経験した悪性リンパ腫(DLBL)16例を検討。②1年生存率は50%であった。③長期生存例と死亡例の因子の検討では、年齢50歳以上(生存率60% vs 33%)、PS 3以上(58% vs 25%)は予後が悪い傾向にあったが有意差はなかった。一方、リンパ腫発症時の血小板数15万/ μ l未満(62% vs 0%, $p<0.05$)とCD4 100/ μ l未満(80% vs 0%, $p<0.01$)は有意に予後不良であった。化学療法にHAARTを併用した例は予後良好である傾向があり、化学療法開始後14日以内のHAART開始は有意に予後良好と関連していた(88% vs 13%, $p<0.05$)。

考察

悪性リンパ腫については、1年生存率が50%であり、予後不良であることが示されたが、化学療法開始後の速やかなHAARTの併用が予後と強い相関を示したことが、本疾患の予後改善の点で極めて重要な知見であると考えられる。

vii) キャッスルマン病 (次年度)

結果

これまでに経験した3例における臨床像と治療効果を検討した。①Case 1: 全身リンパ節腫脹と発熱で発症。皮膚KS認める。検査所見では血小板数3.8万/ μ l。liposomal doxorubicinは有効で速やかな解熱が見られたが、3回目で耐性化し無効とな

った。その後Ganciclovirで治療したところ解熱。現在も経口で継続治療中。②Case 2: 全身のリンパ節腫脹と発熱で発症。血小板数6.5万/ μ l。Ganciclovirと抗IL-6受容体抗体は無効であった。liposomal doxorubicinの投与で一旦解熱し、効果が見られたが、2週後に再燃し死亡した。③Case 3: 頸部、鼠径部のリンパ節腫大と発熱。皮膚KSを認める。血小板数6万/ μ l。Ganciclovirは無効であった。liposomal doxorubicinで解熱した。現在、外来で定期的に反復投与しており、経過は安定している。

考察

キャッスルマン病については、比較的稀な疾患であるため、標準治療法が確立されていない点が大きな問題である。今回検討した3例では、Ganciclovirやliposomal doxorubicinが病勢のコントロールに一部で有効であると判断され、有効な治療法確立の手がかりとなりうると考えられた。血小板数はnon-HIVのキャッスルマン病では増加するとされているが、今回の3症例ではいずれも血小板は低値であり、病勢と相関して減少が見られた。これはHIVに合併するキャッスルマン病とnon-HIVで見られるキャッスルマン病が必ずしも同じ病態ではないことを示しており重要であると思われる。

viii) 結核(最終年度)

結果

①2002年1月-2008年5月までにACCで経験した結核症51例を検討。②薬剤アレルギーは9例(17.6%)で見られ高率であった。薬剤毎ではINH 8%, RFP 8.2%, EB 3.9%, PZA 2.1%で見られた。③アレルギー例に対する減感作が7例で試みられ、5例で成功した(71.4%)。④4例(7.8%)で重篤な肝機能障害(GPT>200IU/L)による薬剤中止があった。うち3例はPZAが原因薬剤であった。肝機能障害5例(7.8%)、血球減少6例(11.8%)も主な薬剤中止の原因となっていた。⑤初回レジメンの耐用性は低く、治療経過中12例(23.6%)で副作用による治療の変更、中断が必要であった。

考察

HIV合併結核の治療では有害事象が多く、その

マネジメントは比較的困難であると考えられた。今後本邦で症例が増えた場合には、医療機関を対象とした治療マニュアル作成の必要性も検討する必要があると考えられる。

2) IRSの発症予防に関する検討

i) 非結核性抗酸菌症

(研究協力者: 田沼順子)(次年度)

結果

①IRSの発症と関連する因子: CD4<50/ μ lでHAARTを導入した例におけるMAC-IRSの発生率は2002年が34.3%(12/35)であり、1997-2001年の18.3%(20/109)に比べ高かった(p=0.18)。②2002年のIRS12例のうち11例(92%)はLPV/r治療群であった。③LPV/r治療によるCD4数の増加は従来のEFVに比べ8週時点(Δ 96 vs 130)、48週時点(Δ 188 vs 236)、増加速度(Δ 85 vs 142/year)のいずれの点においても上回っており、LPV/rの強い免疫再構築能が発症頻度の増加に関連している可能性が示唆された。④2003年からHAART導入前にCAMあるいはAZMによる予防を1ヶ月以上実施後、HAARTを導入されるようになった。その結果、その前後でIRSの頻度が有意に減少した(18.3%(20/109), 1997-2002 vs 5.1%(5/98), 2003-2006, p=0.008)。

考察

IRSの発症予防に関しては、HAART開始前の1ヶ月以上のCAMあるいはAZMの予防投与が有意にIRS-MACの発症を抑制した。IRSの発症にはHAART開始前の菌量が関連しており、一定以下に菌量を下げることによって臨床的発症が阻止できる可能性がある。あるいはCAMやAZMのもつIL-8産生抑制などの免疫系への作用が、IRSの発症予防に直接的に関与している可能性も考えられた。

ii) CMV感染症

(研究協力者: 塚田訓久)

(初年度、次年度、最終年度)

結果

①2003年1月-2005年までで5例、2006年1月-2007年11月までで7例のIRS症例疑い症例があっ

た。このうち、HAART開始後のCMV網膜炎新規発症はそれぞれ2例、5例であった。(その他はCMV網膜炎のHAART後の増悪)②2006年1月以降のHAART後IRSでのCMV網膜炎新規発症例4例のうちCMVの活性化が評価されていたのは3例であった。1例はantigenemiaが評価され陰性であったが、CMV-geniQで評価された2例は治療前のCMVウイルス量が2000copies/mlであった。

③ニューモシスチス肺炎(PCP)治療中のCMV活性化を経時的に評価すると、CMV疾患が発生していないにも関わらず、経時的に血中CMVウイルス量が増加することが分かった。一方、PCP治療と平行して抗CMV治療が予防的に行われた例では、血中CMVウイルス量の抑制が確認された。PCP治療中にCMVウイルス量が評価されるようになり、ACCでは高ウイルス量の症例に対して積極的に予防的な抗CMV治療が行われるようになってきているが、それに伴い2006年以降、PCP治療後HAART開始前までに発生するCMV疾患は見られなくなった。

考察

HAART開始後の新規に発症したIRS-CMVはACC症例でも増加傾向にあった。2006-7年に発症した4例中、HAART導入前にCMVの活性化について事前に評価されていたのは3例であり、うち2例はCMV-geniQで2000copies/ml程度の活性化が確認されていた。CMV活性化を評価すべき基準を明確に定め、発症リスクのある患者にHAART前の適切な抗ウイルス治療を行うことで、IRS-CMVの発症予防につながる可能性がある。血中CMVウイルス量を評価し、疾患発症前に予防的に抗CMV治療を開始することで、CMV疾患を予防している可能性が示唆された。これは理論的にはHAART後のIRS網膜炎の発症リスクも低下している可能性があり、今後詳細な検討を要すると考えられる。

iii) 進行性多巣性白質脳症例

(研究協力者：青木孝弘)(最終年度)

結果

①HAART開始前にPMLと診断された50代女性の症例に対し、IRSを抑える目的でHAART開始と同時にプレドニンを併用した。②プレドニンは

30mg/dayより開始し、MRIで病変の変化のないことを確認後にプレドニンを漸減しながら、合計3ヶ月間投与した。③HAART開始後4ヶ月の時点でもMRI上、PML病変の進行は全く見られなかった。

考察

PMLは特異的治療法が存在せず、かつHAART後のIRSによる症状増悪が必発である。本症例はプレドニンをHAARTと併用することにより、IRSを防止することに成功した。HAART導入時の適切なステロイド併用により、IRSを最小限に抑えつつ救命することが可能である可能性があり、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

関連論文

なし



日和見感染症の早期発見と治療 (悪性リンパ腫)

研究分担者：片野晴隆 (国立感染症研究所感染病理部)

研究要旨

エイズ関連リンパ腫は近年増加傾向にあり、HAART時代に入り、EBV陰性リンパ腫の増加、脳原発リンパ腫の減少など、その病態に変化が見られる。本分担研究ではこうした近年の変化をふまえ、エイズ関連リンパ腫の新たな発症機構の検索と、発症機構ごとにエイズ関連リンパ腫を再分類することを目的とした。18年度はHHV-8関連のリンパ腫が本邦で増加していることを報告し、注意を喚起した。19-20年度ではエイズ関連リンパ腫20例におけるウイルスの網羅的検索を行った。EBV, TTV, HIVなど10種類のウイルスが検出され、EBVコピー数によるEBV関連リンパ腫の分類を示唆した。また、エイズ剖検例20例を用いて、エイズ患者の各臓器における各ウイルス量を明らかにし、免疫不全状態で存在するウイルスの基礎情報となるべきデータを提供した。さらには新たなHIVインテグレーションが関連するリンパ腫症例を同定し、HIV感染とリンパ腫発症の可能性につき検討した。

A. 研究目的

HAARTが普及した現在でも、リンパ腫はエイズ患者の重要な死因の一つである。HAART導入前はエイズ関連リンパ腫のほとんどがEpstein-Barr virus (EBV)による日和見リンパ腫であったが、近年、EBV陰性のリンパ腫が増え続け、現在では約半数がEBV陰性リンパ腫である。EBV陰性のエイズ関連リンパ腫は、その組織型はEBV陽性日和見リンパ腫と同様のdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)である。DLBCLはそもそも、多くの病型をふくむ組織型であり、多くの症例で、どのような病因によるものかは明らかになっていない。本分担研究ではこうした近年の変化をふまえ、エイズ関連リンパ腫の新たな発症機構の検索と、発症機構ごとにエイズ関連リンパ腫を再分類することを目的とした。

B. 研究方法

1. 検体

診断用に採取され、冷凍保存してある20症例のエイズ関連リンパ腫組織を用いた。また、他のエイズ患者20例の剖検時に各臓器から生の状態で標本を採取し、直ちに凍結した。凍結後はリンパ腫サンプルと同様に保存し、核酸の抽出に用いた。

2. 核酸の抽出

凍結組織からRNAをISOGEN (ニッポンジーン社)で、DNAを通法のフェノールクロロホルム法にて抽出した。

3. 定量的PCR法によるウイルスの検出

ヒトに病原性を持つと考えられる163種類のウイルスを96穴プレート上で一度に検出できるreal-time (RT-)PCRシステムを本研究室で独自に開発し、これによりRNAおよびDNAサンプルからウイルスの検出を試みた。詳細は19年度報告書を参照されたい。

4. ゲノムウォーキング

HIVのインテグレーション部位を同定するためにゲノムウォーキングを行った。詳細は20年度報告書を参照されたい。

(倫理面への配慮)

サンプルはすべて匿名化された状態で使用され、研究計画は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会による承認済である(承認番号156, 157)。

C. 研究結果

1. HHV-8関連リンパ腫の増加(18年度)

MSMのエイズ患者の増加に伴い、HHV-8関連リンパ腫が増加している。HHV-8はカポジ肉腫の原因となるヘルペスウイルスでこれまでもprimary effusion lymphomaやmulticentric Castleman's diseaseに検出されている。MCDは良性のリンパ増殖性疾患とされるが、エイズ合併例の予後は悪い。エイズ関連MCDの自験5例を解析したところ、全例がHHV-8陽性であり、そのうち3例にHHV-8関連リンパ腫が併発していた。MCDでは血中のHHV-8量が上昇し、病態をよく反映していた。

2. エイズ関連リンパ腫における多種類ウイルスの網羅的検出(19-20年度)

エイズ関連リンパ腫の生検例、および剖検例のサンプル20例につき、定量的PCR法で各種ウイルスの検出を行ない、EBV, TTV, HIV, HBVなどの10種類を検出した。EBVは20例中18例に検出され、2例はPCRでも陰性であった。EBVは1細胞あたり1コピー以上の高いウイルス量が検出された症例が12例であり、残りの8例は陰性か低コピー数で、2群間ではEBVのリンパ腫発症への関与の違いがあることが示唆された。HIVは6例で検出され、1例は高コピー数であった。

3. エイズ剖検例の各臓器における多種類ウイルスの網羅的検出(19年度)

エイズ剖検例20例の諸臓器から抽出した核酸を用い、各臓器におけるウイルス感染プロファイルを明らかにした。主に検出されたウイルスはヘルペスウイルスであり、それ以外ではJCV, BKV, パルボウイルスB19, HBVなどであった。検出され

た臓器はウイルスごとに異なり、HSV-1では脳、肝臓などに、CMVでは副腎、脳、肺などで高いコピー数が検出されている。

4. HIVインテグレーション例の解析(20年度)

高コピー数のHIVが検出されたリンパ腫1例を解析し、ゲノムウォーキング法によりHIVインテグレーションの検索を行った。その結果、HIVはヒトX染色体q28にインテグレーションしていることが分かった。HIV-LTRに続く配列はポリA配列を含んでおり、何らかの遺伝子がここまでコードされていることが示唆される。

D. 考察

EBV以外のウイルスについて、エイズ関連リンパ腫における病因としての解析を行った。(1) HHV-8関連リンパ腫が増加していること、(2) エイズ関連リンパ腫内のウイルスを検索し、EBV, HHV-8, HIV以外に病因と関連するウイルスはなかったこと、(3) EBV関連リンパ腫でもEBVが高コピー数検出される群と低コピー数検出される群があり、後者はEBVの関与が薄いことが考えられること、(4) エイズ剖検例の各臓器におけるウイルスの感染プロファイルを明らかにしたこと、(5) HIVインテグレーションを伴う症例を見いだしたこと、が成果としてあげられる。

近年、カポジ肉腫が増加していることを考えると、HHV-8関連リンパ増殖性疾患には今後一層の注意が必要と思われる。

E. 結論

エイズ関連リンパ腫の病因としてEBV, HIV, HHV-8感染との関連を検索し、HHV-8関連リンパ腫の増加、エイズ関連リンパ腫および、エイズ剖検例の各臓器におけるウイルスの感染プロファイルを明らかにした。さらにはHIV感染が直接リンパ腫発症に関わる可能性につき検討した。

F. 健康危険情報

なし。