

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内視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、現在では集菌法を用いており、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。結核患者における遺伝子学的検査の陽性率は50~60%で、培養検査とはほぼ同等である。早期の確定診断には有用である。

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。

結核診断の流れとジレンマ

結核が疑われた場合、喀痰などの臨床検体の塗抹検査は直ちに行われ、抗酸菌染色により抗酸菌を認めるかどうか分かる。抗酸菌塗抹検査が陽性であっても、結核菌か非結核性抗酸菌かの鑑別はこの時点ではできない。さらにPCR法などの遺伝子学的検査を追加し、迅速に結核菌であることがわかれば、結核の治療開始ということになり、問題はない。

ところが、抗酸菌塗抹陽性だが、遺伝子学的検査を直ちにできない、あるいは陰性である場合は苦慮する。胸部X線写真上、非結核性抗酸菌症よりも肺結核が強く疑われれば、結核病棟に入院することになるが、とりあえず、個室に入ってもらい、検査を進める。個室がない場合は、結核の治療が進んで塗抹陰性者だけとなった病室に入ってもらい。また、胸部X線写真上は結核がもっとも疑われるが、

喀痰も採れない場合の入院も同様に対応せざるを得ない。結核病棟に個室がなければ、一般病棟の個室で対応する。

喀痰が採取できない症例については、胃液検査、気管支内視鏡検査により検体を採取する。必要とあれば生検による病理学的検査を追加する。

いずれにしても結核菌を検体から検出する努力は必要である。結核の確定診断と、結核菌の感受性検査を行うことができるからである。

胸部X線写真上、結核を強く疑われるが、喀痰、胃液、気管支内視鏡による採痰などでも、抗酸菌を検出できない場合は、ツ反やQFT-2Gを参考にして、結核の治療を始めることがある。治療的診断である。その場合は、後に判明する培養検査の結果を必ず確認する必要がある。

診断の遅れる可能性の高い結核症

東京病院に紹介される結核患者のなかで、明らかに診断が遅れている症例があり、遅れやすいタイプについて述べる。

① 乾酪性肺炎型

咳嗽、喀痰、発熱という呼吸器症状があり、胸部X線写真では浸潤影を認め、細菌性肺炎との鑑別が困難な例である。浸潤影のなかに空洞があれば、肺結核も疑われるが、空洞のない症例ではしばしば、細菌性肺炎として治療されることがある。ただし、胸部CTでは、前述のtree-in-bud像をしばしば認めるので、画像の入念な観察により、結核を疑うことは可能である。

2 喉頭結核

咳嗽、のどの違和感などが主訴で、胸部 X 線写真に所見がないため、しばしば耳鼻科を受診する。耳鼻科では喉頭腫瘍と診断され、そのまま経過を観察したり、生検の結果待ちで時間が経ってしまう例がある。咳嗽により結核菌を環境に飛散させやすい状況のため、接触者健診などでしばしば大きな問題となる。肺結核を伴う例もあり、その場合は胸部 X 線写真を精査すると所見がある。

3 気管支結核

咳嗽、喀痰、喘鳴があり、一見すると胸部 X 線写真に異常影がない。喘鳴があるため症状から喘息として治療されることが多い。気管支病変が主であり、胸部 X 線写真や胸部 CT を精査すると、病変部の気管支の狭窄を認め、この狭窄があるために喘鳴が出現する。よく見ると胸部 X 線写真に散布性粒状影 (tree-in-bud) を認めることがある。治りにくい喘息として、ステロイド治療が行われることがある。この例も結核菌を長期間散布してしまう可能性がある。

4 高齢者の肺結核

高齢者施設などに入所中の基礎疾患のある患者は、しばしば誤嚥性肺炎をくり返す。そのなかに、肺結核が紛れることがあり、診断

は遅れやすい。それは、喀痰による結核菌の検出が困難なためである。

5 肺外結核

結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を起こしうるため、その臓器特有の他疾患と誤診される可能性がある。例えば、() 内に鑑別すべき疾患を示すと、脊椎カリエス (骨粗鬆症、脊椎炎)、腸結核 (腸炎、クローン病、腸腫瘍)、関節結核 (関節炎)、脳結核 (脳腫瘍)、女性生殖器結核 (卵巣・子宮体腫瘍)、頸部リンパ節結核 (転移性腫瘍) などである。

おわりに

結核の罹患率の高い日本では、日常的に結核患者に接触する可能性があること、および結核はすべての臓器に病変を引き起こしうることを、常に認識しておかなければならない。

文 献

- 1) 青木正和：日常臨床・業務に役立つ結核病学 結核症の診断発症の診断。日本胸部臨床，59：944-959，2000
- 2) Hong SH et al：High resolution CT findings of military tuberculosis. J Comput Assist Tomogr，22：220-224，1998
- 3) 永井英明ほか：Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核。日本胸疾会誌，35：267-272，1997
- 4) Mori T et al：Specific detection of tuberculosis infection：an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med，170：59-64，2004
- 5) 日本結核学会子防委員会：クオンティフェロン®TB-2G の使用指針。結核，81：393-397，2006

*

*

*

1 感染症呼吸器疾患

B. 抗酸菌感染症

粟粒結核

Miliary tuberculosis

Key words: 粟粒結核, 播種性結核症

永井英明

1. 概念・定義

粟粒結核とは、血行性播種性結核症であり、胸部X線写真では両肺野にびまん性に径1-3mmの多発小粒状影を認める。

血行性播種性結核症は同時に複数の臓器に結核病変を生じ、細菌学的あるいは病理学的に、少なくとも2臓器以上に活動性結核病巣を認め、びまん性の粟粒大あるいはこれに近い大きさの結節性散布巣を有する症例である。

粟粒結核と血行性播種性結核症はほぼ同義と解されているが、胸部X線写真に粟粒影を認めない血行性播種性結核症も存在することから、'粟粒結核'という用語ではなく、'播種性結核症'を用いるべきであるという意見もある¹⁾。

2. 病 因

粟粒結核は、免疫機能が低下した宿主に発症することが多く、病因として白血病などの血液疾患、悪性リンパ腫や癌などの悪性腫瘍、人工透析、肝硬変、糖尿病、膠原病、HIV感染症、ステロイド投与、免疫抑制剤投与、抗癌剤投与、妊娠・分娩、高齢、アルコール中毒などがあげられる。

結核患者総数は年々減少しているが、粟粒結核患者数はむしろ増加しており、したがって、結核患者総数に占める比率は上昇している(図1)²⁾。これは、上記のような免疫機能低下例の増加が背景にあるのかもしれない。

3. 病 態

粟粒結核には早期蔓延型と晩期蔓延型とがある。早期蔓延型は、初感染に引き続いて、初期変化群の肺門リンパ節病変が強く侵され、縦隔リンパ節にも次々と炎症が波及し、静脈角リンパ節まで達し、ここから静脈血中に結核菌が侵入し、全身に散布するタイプである。晩期蔓延型は、慢性孤立性臓器結核症(肺、腎、骨、頸部リンパ節、性腺などの結核)において、結核病巣内の特に空洞壁で、病巣内の毛細血管や細静脈が侵されて、直接、結核菌が侵入し全身に散布するものをいう。

4. 診断と鑑別診断

a. 診 断

1) 症 状

初診時の全身症状としては、発熱、盗汗、体重減少、衰弱などがみられ、当院の74症例では発熱が97.3%と最も多く、平均38.7±1.0℃であり、39℃以上の症例が50.0%を占めていた³⁾。呼吸器症状としては、咳嗽、血痰、息切れ、胸膜痛、神経系の症状としては、頭痛、失見当識、意識障害、昏睡などがみられる。

2) 一般検査

貧血、白血球数増加あるいは減少、赤沈亢進、CRP高値、低アルブミン血症を認める。肝臓に結核病変が生じ肝機能障害を認めることが多く、特にGPTに比べALP高値例が多い。ALP単独高値例も認められ、ALP高値は粟粒結核症に

Hideaki Nagai: Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo Hospital 独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科

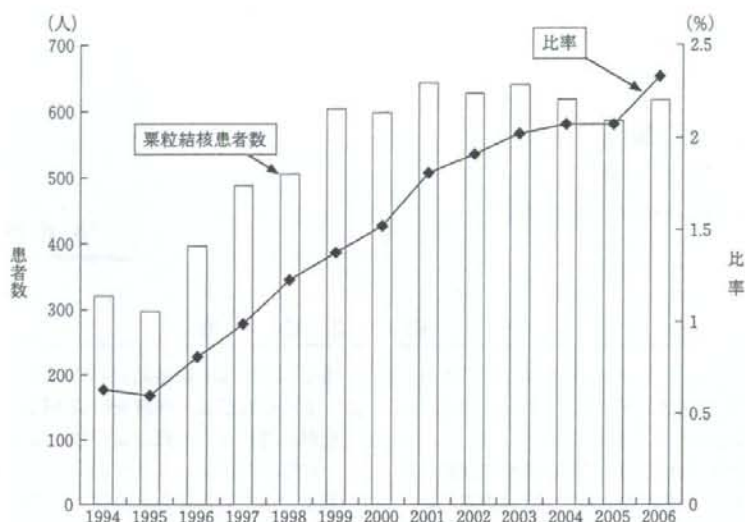


図1 我が国の粟粒結核の実数および総結核数に対する比率の年次推移

特徴的所見と考えられる³⁾。動脈血ガス分析ではPaO₂の低下した症例が多く、当院症例のPaO₂の平均値は68.5±16.2mmHg(32.9-97.7mmHg)であり、PaO₂60mmHg未滿を呈した症例は28.3%であった³⁾。ツベルクリン反応は、一般的には陰性例が多い。新しい結核感染診断方法であるQuantIFERON®TB第2世代(QFT-2G)は、結核感染診断の感度89.0%、特異度98.2%⁴⁾とともに高いが、免疫低下例では感度が下がるといわれている。当院の粟粒結核症例では、免疫機能低下のない症例では5例中5例(100%)が陽性であったが、免疫機能低下例では12例中7例(58%)が陽性であった。

3) 胸部X線写真

本症の典型的な胸部X線写真所見(図2-a)は、全肺野に認められる直径1-3mmの粒状影であり、粒状影が密になると血管影が不明瞭になる。CT(図2-b)では胸膜に接した粒状影も認められる。このような典型例では診断は容易であるが、免疫不全症例、ステロイド剤・抗癌剤の投与を受けているような症例では、粒状影の大小不同、結節影、浸潤影などの非典型的所見を呈することがあり、生前診断が困難な場合もある。

一般に肺の粟粒結核結節は、初めは肺胞壁に形成されて円形であるが、その後肺胞腔内に破れて肺胞腔内の変化を伴い病変が広がる。したがって、粟粒結核症の診断が行われた時期により、胸部X線写真は典型的な粟粒影のみの所見から、粟粒大よりも大きい結節影、更に浸潤影を伴うようになると考えられる。HRCTを検討した報告⁵⁾では、粟粒結核では粟粒影に次いで多い陰影はすりガラス陰影であったという。非典型的所見は、発病から診断までの期間が長いほど出現する確率が高くなる。病状が進行し成人呼吸促進症候群(ARDS)を合併すると、両肺に広範な浸潤影を呈する。

肺門および縦隔リンパ節腫大はHIV感染症に合併した粟粒結核では高頻度で認められる⁶⁾が、合併症のない粟粒結核症での頻度は高くない。

4) 結核菌の検出および組織診

結核菌の検出が確定診断となる。結核菌の塗抹・培養検査では喀痰(塗抹陽性率46.4%、培養陽性率76.8%)、尿、脳脊髄液の順に陽性率は低下し、特に骨髓穿刺液の陽性率は低い³⁾。喀痰の塗抹陽性率は他の報告でも31%⁷⁾、33

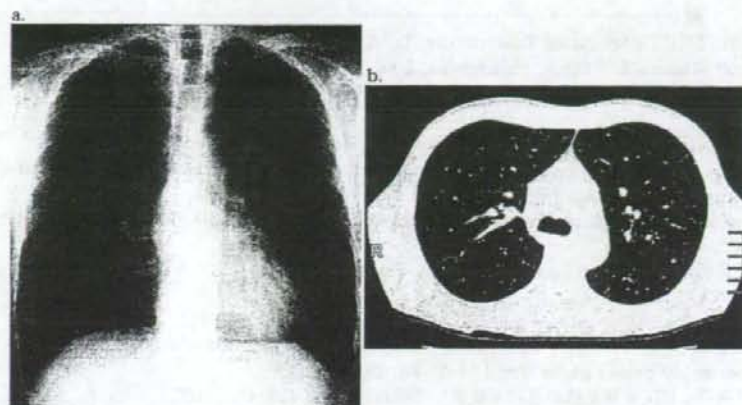


図2 粟粒結核の胸部X線写真

%⁹と高くはない。疑わしい症例では塗抹検査が陰性であっても polymerase chain reaction (PCR) による結核菌の迅速検出法を行うべきである。

2臓器以上に結核性病変を確認するためには、抗酸菌の培養検査だけでなく、生検も必要になる。組織診による診断では、肺生検および肝生検による診断率はともに100%³⁾と高いが、全身状態の不良例が多いので、肺生検や肝生検は常に施行できるとはかぎらない。骨髓穿刺液凝固組織診による診断率は61.5%³⁾であるが、骨髓穿刺液凝固組織診は侵襲が少ないので、全例に行うことが可能であり必須の検査と考えられる。

5) 肺外結核および合併症

粟粒結核は肺外結核の合併頻度も高く、結核性髄膜炎、脳結核、骨・関節結核、リンパ節結核、腸管結核、喉頭結核、腎結核などがある³⁾。合併症としては、播種性血管内凝固症候群(DIC)、ARDS、ADH分泌異常症候群(SIADH)、気胸、縦隔気腫などがある³⁾。

b. 鑑別診断

胸部X線写真上の鑑別すべき疾患としては、転移性肺腫瘍、サルコイドーシス、塵肺、過敏性肺臓炎、肺胞微石症などがあげられる。

5. 治療と予後

a. 治療

粟粒結核は重症例が多いが、感受性菌であれ

ば初回標準治療法に従えばよい。しかし、DICなどを合併した場合はその治療が必要になる。

肺外結核として、脳結核、結核性髄膜炎、結核性心外膜炎を合併している場合は、それぞれ水頭症、脳神経麻痺、心外膜炎着予防のために、ステロイド剤の投与を考慮すべきである(prednisolone換算30-60mg/日)。重症呼吸不全を呈する場合も、ステロイド剤の短期投与が効果を示すことがある。

基礎疾患のためにステロイド剤の投与を行っている場合は、引き続き同量を投与すべきであるが、rifampin使用例では、ステロイド剤の効果が低下するため、ステロイド剤の約50%の増量が必要である。

AIDS合併例において抗HIV薬と抗結核薬を併用する際には、薬剤の副作用、薬剤の相互作用、免疫再構築症候群などを考慮しなければならない難しさがある⁹⁾。

b. 予後

予後をみると85.1%は治癒しており³⁾、早期に診断し治療を開始すれば十分治癒しうる疾患である。しかしながら、ARDSとDICは粟粒結核症の予後不良因子であり、両者の合併例については注意深い観察が必要である¹⁰⁾。

■ 文 献

- 1) Iseman MD: Disseminated Tuberculosis. In: A Clinician's Guide to Tuberculosis, p 167, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 2) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課: 結核の統計(1995年版~2007年版), 結核予防会, 1995-2007.
- 3) 永井英明ほか: 粟粒結核症の臨床的検討. 結核 73: 611-617, 1998.
- 4) Mori T, et al: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 170: 59-64, 2004.
- 5) Hong SH, et al: High resolution CT findings of miliary tuberculosis. J Comput Assist Tomogr 22: 220-224, 1998.
- 6) 永井英明ほか: Human Immunodeficiency Virus(HIV)感染症における結核. 日胸疾会誌 35: 267-272, 1997.
- 7) Prout S, et al: Disseminated tuberculosis. S Afr Med J 58: 835-842, 1980.
- 8) Maartens G, et al: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, haematologic abnormalities, and outcomes in 109 treated adults. Am J Med 89: 291-296, 1990.
- 9) 永井英明: HIV合併結核の現状と展望. 呼吸器科 11: 423-427, 2007.
- 10) 永井英明ほか: DICを合併した粟粒結核症—4症例の報告—. 結核 62: 469-474, 1987.

解 説 臨 床

非結核性抗酸菌症に対する薬物治療の検証

永井 英明

要 旨 非結核性抗酸菌 (NTM) 症は殺菌的に有効な薬剤がなく、一部の NTM を除いて治療は困難である。また、感受性試験の結果と臨床効果が一致しない場合が多く、感受性のある薬剤を投与しても除菌できない可能性があることを十分に理解しておかなければならない。わが国の代表的な NTM 症のうち、肺 *M. kansasii* 症は結核と同様抗結核薬に良好に反応するが、肺 MAC 症は遭遇する頻度が最も高いにもかかわらず治療に難渋する。クラリスロマイシンの登場により肺 MAC 症の治療成績は向上したが、現在使用可能な抗菌薬の組み合わせだけで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、今回は触れなかった外科療法を組み合わせ集学的治療で肺 MAC 症に対応すべきである。

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(12)：1146—1150，2008
 キーワード：非結核性抗酸菌症 *Mycobacterium avium* complex クラリスロマイシン
 アジスロマイシン

I. はじめに

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) は塵埃、土壌、水などの自然界に広く存在し、現在 100 種類以上が知られているが、わが国でもそのなかの 20 種類以上の感染症例が報告されている。NTM 症のなかでは *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が最も多く約 80% を占め、残りの大部分は *M. kansasii* 症であり、その他に希少菌種による NTM 症がわずかに存在する。診断技術の進歩と医療関係者の関心が高まったためか、近年、肺 MAC 症を含めた NTM 症の増加が指摘されており、特に中年以降の基礎疾患のない女性に発症した肺 MAC

症の増加が顕著である。

なお、NTM 症には患者家族や大量排菌者との接触による発症例が殆どないことから、ヒトからヒトへの感染は無視し得ると考えられている。

また、殺菌的に有効な薬剤がなく、一部の NTM を除いて治療は困難である。したがって、手術可能例において「病変部の切除」という手段は極めて有効であるが、今回は「薬物治療」について述べる。

NTM 症の治療指針については、日本結核病学会¹⁾、米国胸部学会 (ATS)/米国感染症学会 (IDSA)²⁾、英国胸部学会 (BTS)³⁾ がそれぞれ発表しているが、主に前 2 者を参考に述べる。なお、ATS/IDSA の治療指針²⁾ は 10 年ぶりに改訂され、幾つかの新しい指針が示されている。

わが国の代表的な NTM 症のうち、肺 *M. kansasii* 症は結核と同様、抗結核薬に良好に反応するが、肺 MAC 症は遭遇する頻度が最も高いにもかかわらず治療に難渋する。そこで、本稿では肺 MAC 症について詳しく述べる。

Review of drug therapy of nontuberculous mycobacteriosis
 国立病院機構東京病院呼吸器内科
 Hideaki Nagai
 Department of Pulmonary Diseases, National Hospital Organization
 Tokyo Hospital, Tokyo 204-8585, Japan

II. NTM に対する薬剤感受性試験

NTM に対する薬剤感受性試験の意義については議論が多い。MAC 症は結核と異なり、リファンピシン(RFP)やエタンブトール(EB)などの抗結核薬に対する感受性結果が治療効果に反映せず、クラリスロマイシン(CAM)の感受性試験だけが臨床効果と相関している。また、*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum* は無作為対照比較試験では評価されていないが、薬剤感受性試験の結果が臨床効果と一致するといわれている。さらに、*M. abscessus* と *M. simiae* は薬剤感受性試験と臨床効果は一致しないが、興味深いことに *M. abscessus* の皮膚や軟部組織感染では両者は一致するという。

感受性のブレイクポイントは検査室レベルで決定されてきたが、臨床的な意味合いについて検証されているものは少ない。また、感受性試験そのものについても、用いる培地を含めて、各々の菌にどの試験が適切なか十分な検証がなされていない部分もある。したがって、感受性試験の限界を認識し、感受性のある薬剤を投与しても除菌できない可能性があることを十分に理解しておかなければならない。

III. MAC 症の治療

AIDS における MAC 症は全身播種型を呈し、日和見感染症として重要な位置を占めている。その臨床的エビデンスは多数集積されており、治療法もほぼ確立している。この項では、AIDS に合併した MAC 症には触れずに、治療に難渋する肺 MAC 症について述べる。

1. 肺 MAC 症の治療レジメ

MAC 症の治療に不可欠な薬剤は CAM, アジスロマイシン(AZM), EB である。これらの薬剤を RFP やアミノグリコシドの注射剤と併用して用いる。

日本結核病学会の治療指針¹⁾では、ストレプトマイシン(SM), カナマイシン(KM), エンビオマイシン(EVM)のうち1薬剤と、EB, RFP の3薬剤あるいはこれにイソニアジド(INH)を加えた4薬剤に CAM を 600 mg/日以上を加えるとしている。これらに反応しない場合は、フルオロキノロン(FQ)やアミカシン(AMK)などを考慮する。なお、治療期間は菌陰性化後9~12カ月を提唱している。表1に、上記を踏まえたわが国で使用可能な抗菌薬による治療法の1例を示した。

また、表2には ATS/IDSA が推奨する治療指針²⁾を提示した。ATS/IDSA の指針に新たに加わった治療法は、

表1 日本結核病学会指針¹⁾を基にした肺 MAC 症の抗菌薬治療

・CAM	600~800 mg/日
・RFP	450 mg/日
・EB	15 mg/kg/日
・SM あるいは KM	0.5~0.75 g (15 mg/kg を超えない)2~3回/週 (2~6カ月)
・重症例に対しては FQ を加える	

間欠投与法である。結節/気管支拡張型症例、連日投与法に耐えられない空洞型症例、積極的な治療を要求しない症例(疾患の抑制が目標)などが対象である。なお、CAM は消化器症状により内服できない場合があるので、500 mg ×2/日(わが国では400 mg ×2/日か)と分けてもよい。また、体重 50 kg 以下、または 70 歳以上の場合、500 mg/日あるいは 250 mg ×2/日(わが国では 200 mg ×2/日か)に減量してもよい。投与量調節をしても連日投与法に耐えられないときは、間欠投与法も考慮すべきである。注射薬は重症度、治療の反応により選択する。

リファブチンは CAM と併用した場合、肝代謝を阻害されるため、血清濃度が2倍以上になる。したがって、リファブチンの副反応(ぶどう膜炎、白血球減少、胃腸障害、多発関節痛症候群)は CAM と併用しているときに起こりやすい。リファブチンは 300 mg/日が適量であるが、結節/気管支拡張型の高齢者に対し CAM と併用する場合 150 mg/日まで減らす必要があるかもしれない。なお、リファブチンは、2008 年秋にわが国でも発売になる見通しである。

2. 肺 MAC 症の治療に関するエビデンス

1) CAM の登場以前の治療

抗結核薬を中心とした肺 MAC 症の治療成績は良好ではない。副作用が少なく、しかも臨床的に有効な薬剤がないからである。

CAM の登場以前に行われた HIV 陰性肺 MAC 症の治療についての多施設共同二重盲検無作為対照比較試験がある。BTS がヨーロッパで行ったものであり³⁾、2回の培養陽性が確認された肺 MAC 症を、RFP+EB(RE)投与群と RFP+EB+INH(REH)投与群に分け、2年間の治療とその後3年間を追跡した。RE 群 37 例、REH 群 38 例で開始したが、それぞれ6例、8例が脱落した。肺 MAC 症による死亡は、5年間でそれぞれ0例、3例、24カ月後の菌陽性例は7例、4例、再排菌例は8例、2例、5年後生存かつ菌陰性例は 32.3%、43.3%であった。治療成績は REH 群のほうが有意によかったが、死亡率が高かった理由は不明である。また、化学療法開始前の感受性検査の結果

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 al¹², *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、貪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用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みるために、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、治療効果をみた。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 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ではなく、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)。
- 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)。
- 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 opportunistic 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 小林賀奈子 大西隆行 森健一 上田 嶋男 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、健常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・新潟大学医歯学総合病院 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。

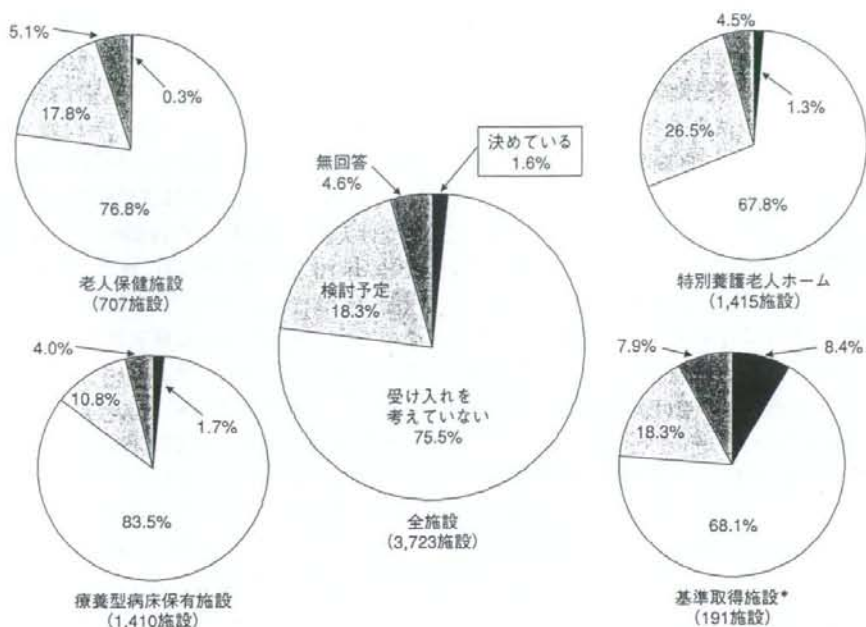
HIV 感染者の受け入れ依頼があった施設で実際に受け入れた施設は、それぞれ2、3、13、9施設で全体では27施設（41.5%）であり、33施設（50.8%）は受け入れず、5施設は無回答であった。受け入れた施設のうち依頼症例全例を受け入れた施設は20施設（74.1%）であった。

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いない」（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いない」（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いない」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」という質問に対する自由記載 (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」という質問に対する自由記載 (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も予想される。受け入れ依頼のあった 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%) は受け入れを考慮していなかった。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だけでなく、血液媒介感染症対策マニュアルに沿って対応するとしており、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、検査や処方を出来高にする)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。

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 年後の国もあり、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 年以來徐々に増加

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、咯痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様である。進行が速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

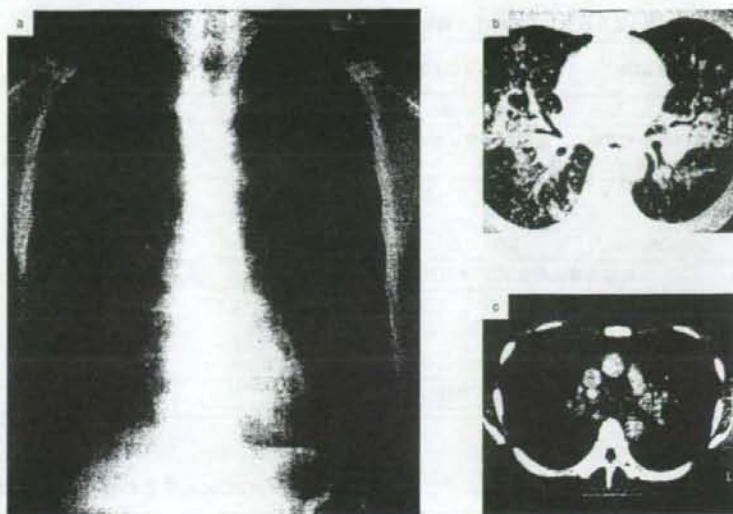


図 30 歳の AIDS 合併粟粒結核患者の X 線写真
胸部単純 X 線写真(a)では縦隔陰影の拡大と両肺の中肺野を中心に浸潤影を認める。胸部単純 CT(b)では両側の気管支に沿った浸潤影と両側びまん性の小粒状影を認め、造影 CT(c)では縦隔リンパ節腫大、リンパ節の辺縁が造影される rim enhancement を認める。

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 ⁽¹⁾	BHIVA 2005 ⁽²⁾	Johns Hopkins University 2006 ⁽³⁾	DHHS 2008 ⁽⁴⁾ (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
結核の導入療法終了(8 週)以降に開始を考慮			200~350/mm ³ 8 週後で case by case
> 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. 薬剤の副反応が起こりやすい

HIV 感染症では薬剤の副反応が起こりやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を内服中に副反応が生じた場合、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「日和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, 蛇沼晶, 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の QuantiFERON[®] 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しての緩和ケアが中心であり、AIDS患者に対しての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ケースが多い。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