

陽性率を知ることはHHV-8の疫学とカポジ肉腫の発症を考えるうえで、極めて重要な情報であり、日本におけるエイズ関連カポジ肉腫の発症コントロールの基礎情報となる。

## B. 研究方法

### 1 検体

2010年に中部地域で開催された、MSMを対象とする無料匿名HIV検査会に来場し、同意の得られたMSM 32名の血液で、HIVなどの検査の残りの検体を用いた。検査に先立ち、被検者に対する説明と同意を取得しやすいようにするために、HHV-8に関する情報ページの作成を行った(図1)。HIV検査が終了し、止血待合室で、止血を待機している被検者に対し、HHV-8検査に関する説明書と同意書を配布した(添付資料1、2)。無料匿名HIV検査会での検査はすべて匿名で行われるため、同意書に検査番号を自署することで書面で

の同意を得た。被検者には結果の通知を行うために、インターネット上で結果の告知システムを立ち上げ、IDとパスワードで結果を閲覧できるようにした(図2)。

### 2 血清中HHV-8抗体検査

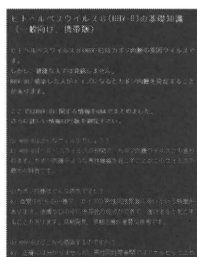
血清中の抗HHV-8抗体検査は免疫蛍光染色法(immunofluorescence assay, IFA)とEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)の2つの方法で行い、どちらかの方法で陽性であれば陽性とした。

#### (1) 免疫蛍光染色法

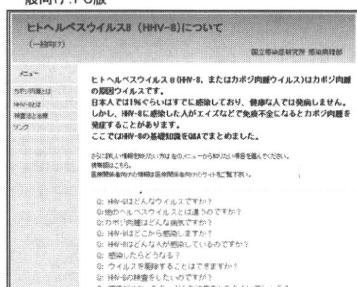
(immunofluorescence assay, IFA)

HHV-8持続感染細胞株TY-1をフォルボルエステル存在下で72時間培養し、遠心後、スミアスライドに細胞を添付し、アセトンにて固定、乾燥を行なった。スミアスライドは使用まで冷凍保存した。血清は55℃30分間の非働化処理を行い、Block Ace(雪印乳業)で40倍希釈し、スミアスライド上の細胞と1時間室温にて反応させた。PBSで3回洗浄後、FITC標識抗ヒトイムノグロブリン抗体を室温で30分反応させた。PBSで洗浄後、水溶性封入剤でスライドをマウントした。スライドは蛍光顕微鏡で観察し、HHV-8感染細胞の核、または細胞質に特異的なシグナルがある場合

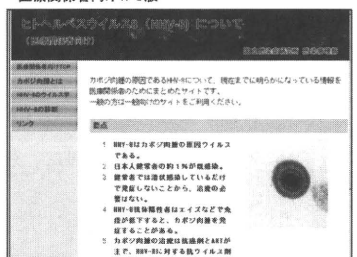
一般向け:携帯版



一般向け:PC版



医療関係者向け:PC版



一般向け、医療関係者向けのHHV-8に関する情報ページを国立感染症研究所のサーバーに設置した。一般向けでは携帯版とPC版の2つを作成した。これらのサイトは<http://www.nih.go.jp/niid/pathology/KSHV/index.html>から閲覧可能である。

図1 HHV-8に関するHPの開設

止血室でHHV-8検査同意書の受け取り。  
「ID/パスワード票」の交付。

ID/パスワード表の例

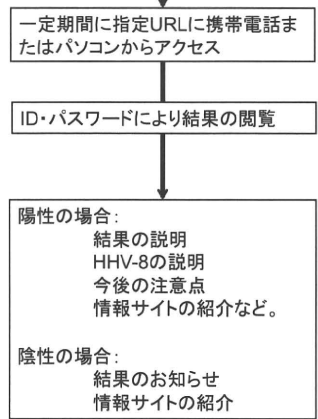
HHV-8検査	ID/パスワード
ID: 099	

この票は結果を知るためには必要なものです。再発行はいたしませんので、結果が分かるまで、大切に保管してください。

結果を見る方法

- 検査終了後の2010年12月16日午後1時から12月22日午後1時までに下記のURLに携帯電話、または、パソコンからアクセスしてください。  
<http://www.nih.go.jp/niid/pathology/KSHV/nsgoya/>
- QRコードは右側にあります。
- アクセス後は画面の指示に従い、自分のIDを選択すると、ユーザー名とパスワードを入力する画面になります。「ユーザー名」には上記のIDを、「パスワード」には下記のパスワードを半角で入力してください。
- 携帯電話の古い機種の一部では結果が見えないことがあります。
- 上記期間終了後はアクセスができなくなりますので、必ず、期間中にアクセスしてください。期間終了後の結果の照会はできません。
- 電話、メール等での結果の問い合わせは対応できませんので、ご了承ください。

パスワード: XXXXX



被検者はHHV-8検査同意書と引換にID/パスワード票を交付される。帰宅後、一定期間にID/パスワード票に書かれているURLにアクセスし、ID、パスワードを入力すると陽性が陰性の結果とともに簡単な説明がなされ、HHV-8の情報サイトへのリンクが貼られている。

図2 WebによるHHV-8検査結果通知法の概要

に陽性とした。

## (2) Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

既に報告のある血清中の抗HHV-8抗体を特異的に検出するELISAを使用した (Katano et al. J. Virol 74: 3478-85, 2000)。このELISAはHHV-8がコードするタンパクであるORF73, ORF59, ORF65, K8.1の4種類を抗原とし、96 well plate上で血清中の抗HHV-8抗体を検出するものである。2次抗体としてアルカリフォスファターゼ標識抗ヒトイムノグロブリン抗体を反応させ、発色はp-Nitrophenyl phosphate Substrate tabletを用いて行い、405nmの吸光度をELISA plate readerを用いて計測した。

### (倫理面への配慮)

本研究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の審査、承認を得て行った (承認番号228)。

## C. 研究結果

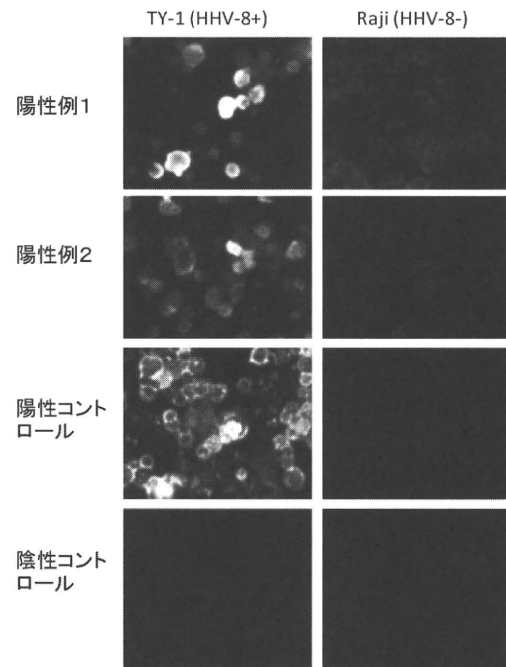
HHV-8検査の同意が得られた32人のHIV陰性のMSMのうち5名 (15.6%) が抗HHV-8抗体陽性であった。陽性血清はすべて、HHV-8感染細胞を用いた免疫蛍光法で陽性であり、ELISAでの陽性者はいなかった。陽性検体の免疫蛍光法では、いずれもHHV-8陽性細胞株TY-1の核内または細胞質に陽性シグナルを認めた。抗核抗体などの非特異反応を否定するために、HHV-8陰性細胞であるRajiでもこれらの検体を検査したが、陽性シグナルは認められなかったことから、TY-1での反応は特異的であると判断した (図3)。

## D. 考察

小規模の調査ではあるが、HIV陰性の日本人MSMの抗HHV-8抗体の陽性率に関する初めての調査であり、欧米のMSMと変わらぬ陽性率であったことは、日本のMSMの間でHHV-8が広く感染していることが推定され、大変意義深い。今回の検査ではHIV以外にもHBV, HCV、梅毒の検査が行われ、被検者はHIV, HBV, HCVに関して、全員が陰性であった。こうした検体から抗HHV-8抗体が検出されたことは、HHV-8抗体検査がSTD感染の早期マーカーになる可能性を示している。

HHV-8の感染経路に関しては未だに不明な点が多い。アフリカなどのHHV-8の流行地域ではすでに小児期から血清抗体陽性者が現れ、成人では50%以上の陽性率となるが、こうした地域では唾液を介した母子水平感染などが感染ルートとして考えられている。しかし、アジアや欧米などのHHV-8の非流行地域では健常者での血清抗体陽性率は10%以下であり、一方、男性同性愛者のHHV-8抗体陽性率は8-25%と高いことから、男性同性愛行為がHHV-8の重要な感染ルートであることが推察されている。感染者の唾液中に比較的高いコピー数のHHV-8が検出されることから、粘膜を介した感染経路が考えられるが、その詳細はこれまでのところ明らかになっていない。いずれにせよ、近年の日本におけるカポジ肉腫発症者の増加はMSMのHIV感染者の増大によるものであるが、そのMSMの間で、HHV-8が、欧米並みに、広く蔓延していることが関連していると考えられる。MSMの間でHHV-8感染が拡大する原因を検討していくとともに、HHV-8にはまだワクチンが開発されていないことから、ワクチン開発も視野に入れた、有効な感染予防法についても検討が必要である。

今回の検査ではサンプル数が小さく、今回の結果のみで日本のMSMにおけるHHV-8抗体陽性率



陽性例 (上2例) ではHHV-8陽性細胞TY-1の核、または細胞質に陽性シグナルを認め、HHV-8陰性細胞Rajiではシグナルを認めない。

図3 陽性サンプルのIFA

を確定し、非MSMにおける陽性率と比較することはできない。機会があれば十分な被検者数によるHHV-8抗体検査を再度行い、同年齢、同性別の非MSMの検体と比較することが必要である。さらに、同時に行われる検査時のアンケートと照合することで、MSMにおけるHHV-8感染経路の推定が可能かもしれない。

## 謝辞

本研究は無料HIV検査会を主催する名古屋医療センターをはじめ、Angel Life Nagoya、名古屋市、名古屋市立大学 市川誠一先生など、多くの関係者のご協力を得て行われました。ここに深謝いたします。

## E. 結論

小規模な調査の結果であるが、日本のHIV陰性MSMにおけるHHV-8の感染率は約15%と欧米並みであった。MSMの間におけるHHV-8感染が予想され、感染経路の解明や、ワクチンなどの予防措置を検討する必要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N: Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. *Cancer Lett* 2011 300:225-234.
- 2) Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 2011 83: 322-30.
- 3) Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine* 2010 28:3325-3332.
- 4) Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H: Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol* 2010 82:400-406.
- 5) Hatano B, Kojima A, Sata T, Katano H: Virus

detection using viro-adembeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages. *Jpn J Infect Dis* 2010 63:52-54.

## 和文

- 1) 片野晴隆、佐多徹太郎「Primary effusion lymphoma原発性滲出液リンパ腫」癌診療指針のための病理診断プラクティス リンパ球増殖疾患 中山書店、大阪 2010. 11
- 2) 岡本尚、木村宏、片野晴隆、塚田訓久、今井健一、高折晃史「エイズ発症の危険因子としての微生物間相互作用」日本エイズ学会誌 12:59-66、2010
- 3) 岡田誠治、片野晴隆、萩原将太郎、永田安伸、安岡彰「HIV-1感染と悪性腫瘍」日本エイズ学会誌 12:81-88、2010
- 4) 片野晴隆「Epstein-Barr ウイルス (EBV) とカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV, HHV-8)」特集 ヘルペスウイルスのウイルス学 ウイルス 60: 237-246、2010

## 口頭発表

### 海外

- 1) Katano H, Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T.: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice 35th International Herpesvirus Workshop. (Salt Lake City, U.S.A.) 2010.7.

### 国内

- 1) 坂本康太、福本 瞳、佐藤由子、水谷隆太、佐多徹太郎、片野晴隆 ヒトヘルペスウイルス8関連疾患におけるウイルス micro RNA の発現 第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月 徳島
- 2) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆 自発的再活性化が亢進したKSHV感染細胞株の解析 第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月 徳島
- 3) 片野晴隆、坂本康太、武内恵梨香、菅野隆行、福本 瞳、佐多徹太郎 HHV-8がコードするマイクロRNA miRK12-3はRapGef2の発現を抑制し潜伏感染維持に貢献する 第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月 徳島
- 4) 福本 瞳、坂本康太、佐多徹太郎、片野晴隆 ヒトヘルペスウイルス8がコードするmiRNAの血清診断への応用 第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月 徳島
- 5) 片野晴隆、坂本康太、福本 瞳、菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎HHV-8がコードする

- miRNAの発現とその診断への応用 第7回 EB 7) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆 日本にお  
ウイルス研究会 2010年7月 札幌 けるKSHV関連疾患の臨床病理とKSHV遺伝  
子型解析 第99回日本病理学会総会 2010年  
6) 片野晴隆、坂本康太、福本 瞳、菅野隆行、 4月 東京  
佐藤由子、佐多徹太郎 HHV-8がコードする  
miRNAの発現とその診断への応用 第25回 ヘ  
ルペスウイルス研究会 2010年6月 浜松

### ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) 検査について

今回はHIV、C型肝炎、B型肝炎、梅毒検査に加えて、希望する人にはヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) の検査を行います。HHV-8はカポジ肉腫の原因となるウイルスで、この検査をすることで将来、万が一、HIVに感染し、エイズを発症した際に、カポジ肉腫を発症する危険性があるかどうかを知ることができます。

以下の説明を読んで、検査を希望する人は同意書にHHV-8検査の申し込みをしてください。

#### 《カポジ肉腫とは》

主に皮膚に起こる悪性腫瘍(がん)で、同性愛男性のエイズ患者に高い頻度で発症します。放置すると様々な部位に発症(転移)して、重症化することもあります。

#### 《HHV-8とは》

カポジ肉腫の原因となるウイルスで、HHV-8は日本人健常者の1%が感染していますが、健常者であれば感染しても病気は発症しません。しかし、HHV-8に感染している人がエイズになると免疫が低下し、HHV-8が増え、カポジ肉腫を発症することがあります。カポジ肉腫は同性愛男性エイズ患者にしか発症しないことなどから、HHV-8は同性愛者の間で広まっているウイルスと考えられます。HHV-8については下記の携帯サイトから情報を得ることができます。

<http://www.nih.go.jp/niid/pathology/KSHV/HHV8ippan-keitai.htm>



#### 《HHV-8を調べる理由》

この検査をすることで将来、仮にHIVに感染し、エイズを発症した際に、カポジ肉腫を発症する危険性があるかどうかを知ることができます。また、カポジ肉腫はエイズ以外の免疫不全症でも発症することがあり、HHV-8の結果は将来の治療に役に立つことがあります。

#### 《HHV-8の結果とその対処法》

HHV-8は一度感染したら生涯ウイルスは体内に潜伏すると考えられています。健康な人であれば、感染しても何も症状は出ませんので、治療の必要はありません。

HIV陰性でも、HHV-8陽性の場合には、コンドームを使用するなど、HIV感染予防にさらに注意が必要です。

HIV陽性でHHV-8も陽性の場合にはカポジ肉腫を発症する可能性がありますので、皮膚などに異常が起きていないか、常に注意を払い、不安な点があればすぐに担当医師にご相談ください。

#### 《HHV-8検査の方法と費用》

HHV-8の検査はHIVの検査をした残りの血液を使用して行います。したがって、HHV-8検査のためだけの採血は行ないません。検査費用も無料です。

#### 《HHV-8検査結果を知る方法》



## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

同意書と引き替えにお渡ししたIDとパスワードにより、インターネット上で検査結果を知ることができます。一定の期間内に所定のURLに携帯電話またはパソコンからアクセスいただけます。

《検査結果の研究発表について》

今回の検査の結果をまとめ、個人情報などがわからないようにした状態で、学会や学術雑誌等に研究として発表することがあります。

《お問い合わせの受付先》

HHV-8の検査はHIV検査とは別に下記の研究事業で行われるものです。本検査についてのお問い合わせは下記にご連絡ください。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究(研究代表者 安岡 彰)」  
研究分担者 片野晴隆 (国立感染症研究所感染病理部) Tel: 03-5285-1111  
研究協力者 横幕能行 (国立病院機構名古屋医療センター) Tel: 052-951-1111

添付文書1 HHV-8検査説明書-2

## ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) 検査 同意書

2010年12月11日の無料匿名 HIV 検査会でのHHV-8の検査に同意します。

ID 番号 : \_\_\_\_\_

- 同意する場合は上記に HIV 検査の ID を記入し、「HHV-8 検査受付」にお持ち下さい。その際には HIV 検査の ID カードを提示してください。
- 本人による ID 番号の記載と、HHV-8 検査 ID/パスワード票の受け取りをもって同意と見なします。

添付文書2 HHV-8検査同意書

## 日和見感染症の診断／治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究

研究分担者：山本 政弘 (独) 国立病院機構九州医療センター  
AIDS/HIV総合治療センター

研究協力者：高濱 宗一郎 (独) 国立病院機構九州医療センター  
免疫感染症科

### 研究要旨

HIV患者の早期発見に関する研究として1) STDを端緒とする早期発見、2) 早期発見に寄与する検査値異常の解析を引き続き行った。

当院における、新規HIV感染者に関してはSTDの割合は5～30%であった。また福岡市内のSTD診療および消化器科専門診療25施設でのアンケートの結果、総受診者数は4883人であった。STDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は、216人であり、うち177人が検査を行い1名陽性が判明した。STD診療施設でのさらなる抗体検査推進として、STD患者への抗体検査の負担費用や保険適応の明確化、保健所での検査を勧めるパンフレットをどのように広く配布するかなど主な今後の課題として指摘された。またHIV感染者では、血清HHV-8と血小板数の関連も明らかとなった。

### 研究目的

HIV感染症においても早期発見、早期治療が必要であることはいうまでもないが、無症候期が長期間続くHIV感染症においては、急性期を除き、特徴的な症状を呈することは少なく、VCT (Voluntary Counseling and Testing) でなければ早期からの診断は困難である。そこで本研究においては、HIV感染者の早期発見に役立ち、なおかつHIV感染に合併しやすいSTDなど軽微な感染症の解析やそれらの感染症に伴うスクリーニングとして役立つ検査値異常などの解析を行なうことを目的としている。

### 研究方法

新規に感染が判明した患者背景の解析を行ない、感染判明の端緒となった軽微な感染症、STDなどの解析、またその際の症状や検査値異常などの解析を行なった。本研究においては下記の2点を中心に検討を行った。

#### 1) STDを端緒とする早期発見

##### (1) 新規HIV感染者の感染判明契機の解析

当院における新規HIV感染者のうち、感染判明契機としてのSTDを平成17年から平成22年までの過去6年間を引き続き調査した。

##### (2) STDクリニックおよび消化器科専門施設におけるHIV検査の実態

福岡市内にてSTD診療を行っている、前回の9施設に加え、新たに回答を頂いた16施設(うち、消化器科専門は2施設)の計25施設での年間STD患者受診者数、HIV検査を勧めた例数および契機の多施設調査を行った。

#### 2) 早期発見に寄与する検査値異常の解析

##### 血清HHV-8と血小板数の解析

HIV感染症においては特発性血小板減少性紫斑病の合併がよく知られている。このうちHIV感染に合併しやすいHHV-8感染との関連について解析を行なった。

ある月の当院通院中の患者125名（年齢：37.8±10.4歳（20-69）、性別：男性117名、女性8名、治療歴：未治療患者67名、治療患者58名、感染経路：性行為感染、除外基準：B型急性肝炎、HCV抗体陽性）における血清HHV-8と血小板数の関連を検討した。

## 研究結果

### 1) STDを端緒とする早期発見

#### (1) 新規HIV感染者の感染判明契機の解析

STDを契機にHIV感染が判明した年毎の割合は、5~30%であった。また、その内訳は、梅毒、尖圭コンジローマ、赤痢アメーバ症、クラミジア・淋菌感染症、B型肝炎の順であった（図1）。

### (2) STDクリニックおよび消化器科専門施設におけるHIV検査の実態

25施設の1年間の受診目的を示す（図2）。年間STD患者受診数は、平均195.3±413.9人であった。またSTDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は、216人（平均8.6±14.1人）であり、うち177人が検査を行い1名陽性が判明した。STDの受診契機としては、前回のパイロット調査と同様、尿道炎（頸管炎）が最多であった（図2、3）。尿道炎で原因が判明した病原体のうち最も多かったのは、クラミジア感染症で57.5%であったが、淋菌性との合併例も10%程度認められた（図4）。

### 2) 早期発見に寄与する検査値異常の解析 血清HHV-8と血小板数の解析

ある月における当院通院中の患者数は125名であり、血清HHV-8陽性率は28.8%であった。血小

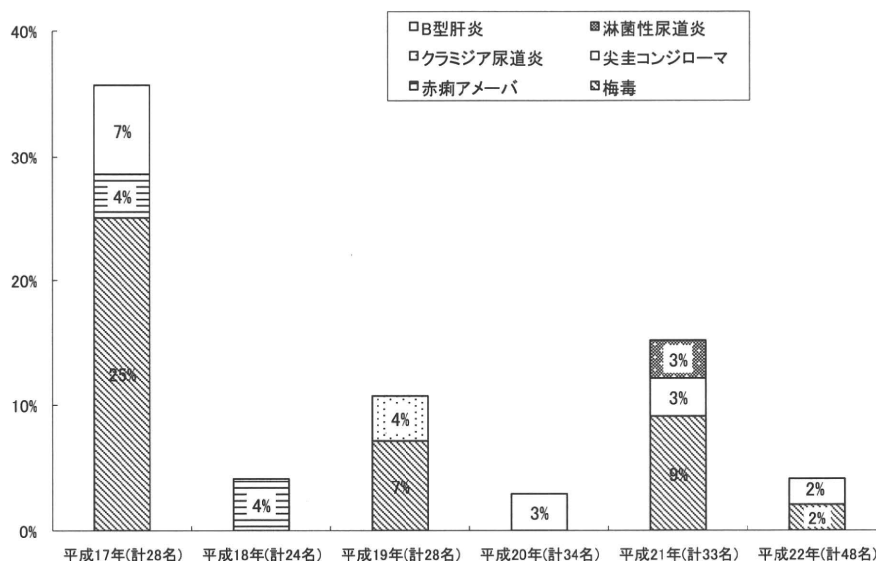


図1 新規HIV感染者における感染判明契機としてのSTDの割合

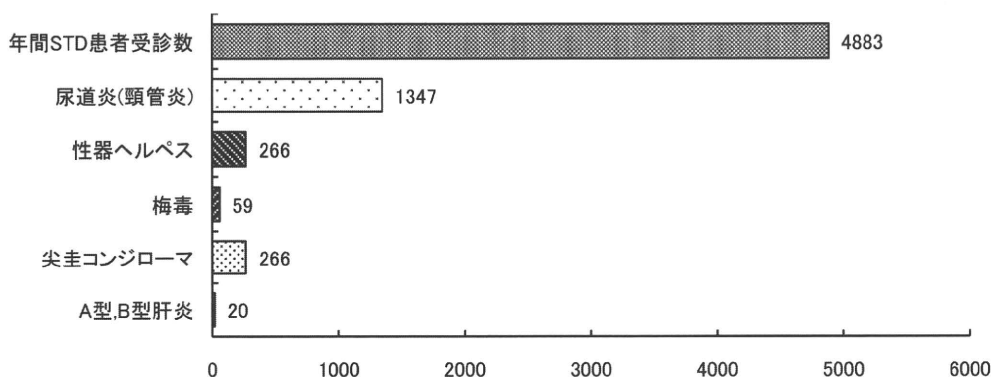


図2 STDクリニックおよび消化器科専門25施設のアナケート結果

板低値 ( $<15 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) の患者では、血清HHV-8値は血小板正常値の患者より有意に高く、血清HHV-8陽性率は80%であった(図5)。また血清HHV-8陽性者では陰性者と比較し、有意に血小板数は低値であった(図6)。

## 考察

日和見感染症発症を防ぐためにも、HIV感染の早期発見、早期治療が必要となってくる。また無症候期では特徴的な症状を呈することは少なく、早期からの診断は困難である。そこで本研究においては、HIV感染に合併しやすいSTDなど軽微な

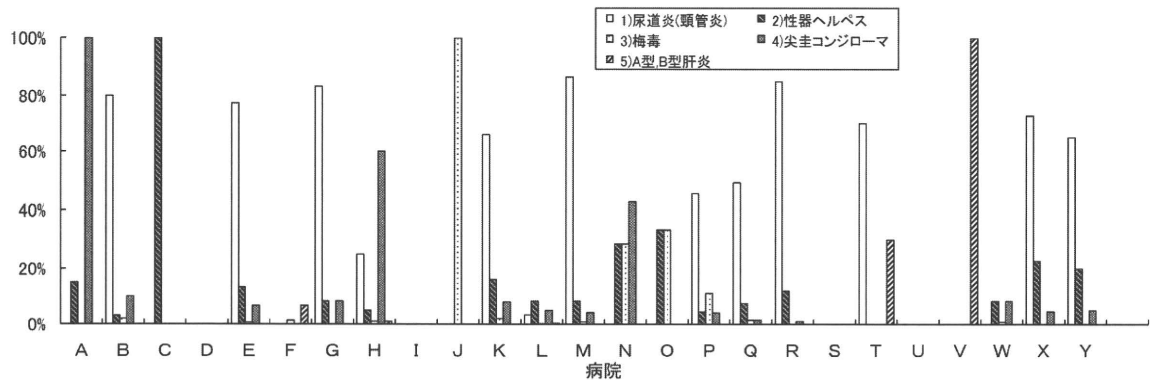


図3 各施設でのSTDの内訳

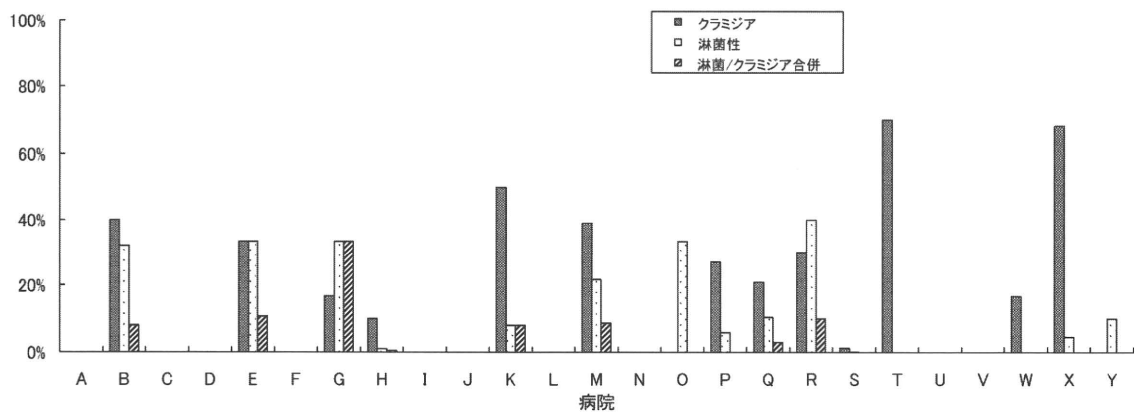


図4 各施設での尿道炎の原因菌

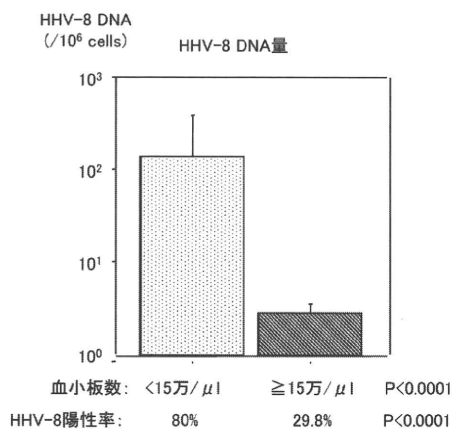


図5 血小板数15万/ $\mu\text{l}$ で分けたHHV-8DNA量との関係

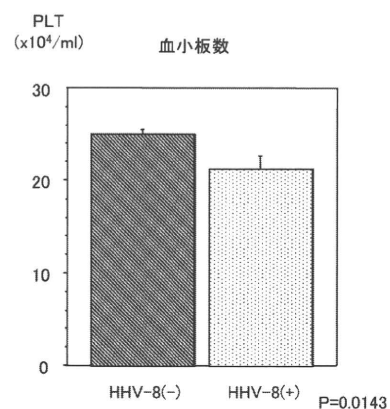


図6 HHV-8の有無と血小板数との関係

感染症の解析やそれらの感染症に伴うスクリーニングとして役立つ検査値異常などの解析を行った。新規HIV感染者においてはSTDの割合は高く、STD診療での早期発見が重要となってくる。しかし、今回のSTD診療施設へのアンケートの結果、STDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は、216人であり、うち177人が検査を行い1名陽性が判明した。しかし25施設での年間総受診者数は4876名であり、HIV抗体検査を勧めた患者数は4.5%にも満たなかった。この原因および問題点としては、STD患者への抗体検査の負担費用の無料化や保険適応の明確化（HIV抗体検査の実施回数が多いと査定にあう）、また同意取得の困難さが挙げられた。さらに抗体検査推進の方策としては、HIV感染の疑いがあれば検査が行える環境を整えること、関連機関にパンフレットを広く配布し、保健所での検査を勧めること、学校での性教育で性病の存在と予防法を徹底すること等が挙げられた。以上のような原因や問題点が解決されることで、今後STDを契機にHIV抗体検査を勧める施設が多くなり、さらなるHIV感染者を早期に発見できると推測された。

また血清HHV-8と血小板数に相関関係を認めており、早期にHIV感染者を発見する契機になると考えられた。

## 謝辞

本実態調査アンケートは福岡市内のSTDクリニックを含む関連施設の協力により継続することができた。御多忙の中、アンケートに御協力頂いた事に心より感謝申し上げます。

## 結論

HIV感染者においては、STDなど軽微な感染症の罹患率が高く、STDクリニック受診を契機にHIV感染が判明することもあった。またHIV感染者の検査値異常として、血小板減少を認めた。

## 研究発表

### 1.論文発表

#### 原著欧文

- 1) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother.* 2010 Aug 13.

- 2) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 2010 Oct; 88(1):72-9

#### 原著和文

- 1) 田中沙希恵、藤野達也、堀田飛香、原田浩邦、中村辰己、高橋真梨子、高濱宗一郎、安藤仁、南留美、山本政弘 TaqManPCR法によるHIV-1 RNA定量の基礎的研究 国臨協九州、10(1)、1-6、2010
- 2) 矢永由里子、江崎直樹、牧野麻由子、山本政弘、辻麻理子、高田知恵子、三木浩司 HIV陽性者のメンタルヘルスへのアプローチ～心理職が目指す予防とケアについての検討その1～エイズ学会雑誌12(3)、153-157、2010
- 3) 山本政弘 図説HIV感染症に生じた性感染症関連合併症の2例 日本性感染症学会誌21(2) 78-79、2010.

## 2.学会発表

- 1) Minami R, Takahama S, Ando H, Yamamoto M, Some antiretroviral drugs increased the degree of steatosis in hepatitis B virus infected hepatocytes XVIII International AIDS Conference\_18-23, July, 2010, Vienna, Austria
- 2) 高濱宗一郎、南留美、山本政弘 AILDを合併し、SLE様症状を呈した、パルボウイルスB19感染合併HIV感染症の一例 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 3) 川本大輔、宮代守、樋脇弘、高橋真梨子、南留美、山本政弘 福岡地域で得られたHIVの免疫耐性 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 4) 渡邊大、伊部史朗、近藤恭子、上平朝子、南留美、笹川淳、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、山本政弘、金田次弘、白阪琢磨 残存ウイルス量測定 of 臨床的意義について 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 5) 服部純子、椎野禎一郎、湯永博之、林田庸総、

- 吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、加藤真吾、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、岡慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、白阪琢磨、小島洋子、森治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦互 2000～2009年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 6) 牧園祐也、請田貴史、川本大輔、北村紀代子、狭間隆司、濱田史朗、橋口卓、山本政弘、井上緑 福岡地域における男性同性間のHIV感染対策とその推進CBO「Love ActFukuoka (LAF)」の啓発活動の展開とコミュニティセンターhacoの有用性について 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 7) 大石裕樹、安藤仁、高橋昌明、高濱宗一郎、南留美、石橋誠、山本政弘 EFV, TDF/FTCの大量服用後の薬物血中動態について 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 8) 渡邊大、上平朝子、白阪琢磨、横幕能行、濱口元洋、南留美 急性HIV感染症の入院37症例の検討 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 9) 南留美、高濱宗一郎、長与由紀子、城崎真弓、辻麻理子、山本政弘 抗HIV療法施行中に血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を併発したHIV-1感染症例 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 10) 鈴木智子、田村恵子、須貝恵、辻典子、小塚雅子、井内亜紀子、濱本京子、井上緑、矢永由里子、濱口元洋、山本政弘 拠点病院診療案内の作成効果の検討その1～利用者の背景と活用状況の分析 平成22年11月25日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 11) 鈴木智子、田村恵子、須貝恵、辻典子、小塚雅子、井内亜紀子、濱本京子、井上緑、矢永由里子、濱口元洋、山本政弘 拠点病院診療案内の作成効果の検討その2～拠点病院の回答から今後の課題へ 平成22年11月25日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 12) 辻麻理子、南留美、高濱宗一郎、城崎真弓、長与由紀子、本松由紀、石川謙介、本田慎一、早川宏平、山本政弘 当院における就労問題に対するカウンセリングによる取り組み 平成22年11月25日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 13) 増田香織、池本美智子、長与由紀子、城崎真弓、高濱宗一郎、南留美、山本政弘 当院におけるHIV感染患者に対する栄養指導の現状と効果について 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会学術総会
- 14) 菊池嘉、遠藤知之、南留美、伊藤俊広、田邊嘉也、上田幹夫、横幕能行、渡邊大、藤井輝久、宮城島拓人、建山正男、中村仁美 多施設共同疫学調査におけるHAARTの有効率2009 平成22年11月24日 東京 第24回日本エイズ学会総会



## 【アンケート】

病院名

1. 貴院での現在の年間 STD 患者受診数（概算で結構です）

約（ ）名

（可能であれば以下もご記入ください）

うち

- |             |       |
|-------------|-------|
| 1) 尿道炎      | 約（ ）名 |
| うち クラミジア    | 約（ ）名 |
| 淋菌性         | 約（ ）名 |
| 淋菌/クラミジア合併  | 約（ ）名 |
| 2) 性器ヘルペス   | 約（ ）名 |
| 3) 梅毒       | 約（ ）名 |
| 4) 尖圭コンジローマ | 約（ ）名 |
| 5) A型, B型肝炎 | 約（ ）名 |

2. 上記 STD 患者のうち HIV 検査を勧めた人数

約（ ）名

うち実際に HIV 検査を行なった人数

約（ ）名

うち HIV 陽性だった人数

約（ ）名

3. HIV 陽性だった患者の検査の契機となった疾患は？

- |             |       |
|-------------|-------|
| 1) 尿道炎      | 約（ ）名 |
| うち クラミジア    | 約（ ）名 |
| 淋菌性         | 約（ ）名 |
| 淋菌/クラミジア合併  | 約（ ）名 |
| 2) 性器ヘルペス   | 約（ ）名 |
| 3) 梅毒       | 約（ ）名 |
| 4) 尖圭コンジローマ | 約（ ）名 |
| 5) A型, B型肝炎 | 約（ ）名 |
| 6) その他      | 約（ ）名 |

4. 以下のあてはまるものに○を付けて下さい

- (1) STD 患者には積極的に HIV 検査を勧めている
- (2) STD 患者でもあまり積極的に HIV 検査を勧めていない
- (2) の回答をされたかたにお聞きします。

積極的に勧めない理由は？

- |               |     |
|---------------|-----|
| 1) 査定の問題      |     |
| 2) 同意をとることが困難 |     |
| 3) その他        | ( ) |

5. 今後 STD 患者の HIV 検査推進のためにはどのような方策が必要だと思いますか？自由にお書きください。

アンケートに御協力いただきまして有り難うございました。

表1 使用したアンケート回答票

## 免疫再構築症候群に関する情報収集と提供

研究分担者：宇野 健司 奈良県立医科大学附属病院 感染症センター

研究協力者：善本 英一郎<sup>1</sup>、古西 満<sup>2</sup>

<sup>1</sup>奈良厚生会病院 感染制御室

<sup>2</sup>奈良県立医科大学附属病院 感染症センター

### 研究要旨

免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) の発症機序における Th1/Th2 バランスの役割を検討した。新規に抗 HIV 治療を開始した HIV 感染者 19 名の末梢血を用いて、CD4<sup>+</sup>細胞内の IFN- $\gamma$  と IL-4 を染色後フローサイトメトリーで測定した。IRIS 未発症例 18 名では抗 HIV 治療開始時、1、3 ヶ月後の Th1/Th2 比に有意な変化はなかったが、IRIS 発症した 1 例では 1 ヶ月後 (IRIS 発症時) に Th1/Th2 比が著明に上昇した。以上から、IRIS 発症には Th1/Th2 バランスの変化が関与する可能性が示唆された。

IRIS としての *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の臨床像・臨床経過を明らかにするために、14 施設に調査票を送付し、60 例の症例を集積した。MAC 症による IRIS の多くは抗 HIV 治療前に MAC 症を認めず、MAC 症の治療・予防中の症例にも発症していた。生命予後は悪くないが、リンパ節炎型を中心に一部経過が遷延化する症例が存在し、このような症例への有効な対処法が必要であると考えられた。

### 研究目的

免疫不全が進行した状態で抗 HIV 治療を開始した後、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することを経験する。これは、抗 HIV 治療によって急速な HIV の減少と免疫能の改善が起こり、体内に存在する病原体などに対する免疫応答が誘導されるために生じると考えられている。そのため、この現象は免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれている。しかし、IRIS に関するエビデンスはまだ十分ではなく、解明すべき課題が数多く残っている。IRIS 発症は抗 HIV 治療がもたらす免疫系の再構築に起因するが、抗 HIV 治療後の Th1/Th2 バランスについては十分に検討されていない。そこで我々は、CD4<sup>+</sup>細胞内サイトカインを染色して Th1 細胞・Th2 細胞を判別する方法を用いて、抗 HIV 治療前後の Th1/Th2 バランスを測定し、IRIS 発症に

おける Th1/Th2 バランスの役割について考える。

また、IRIS にはさまざまな病態が存在し、その臨床像・臨床経過も多彩である。以前の調査でわが国では *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症による IRIS の頻度が高く、しかもその対応に難渋することが多い傾向も認めている<sup>1,2)</sup>。そこで、今回は長期経過も含めた MAC 症による IRIS の臨床像をより詳細に解析するために、多施設での調査を実施する。

### 研究方法

1) 新規に抗 HIV 治療を開始した HIV 感染者 19 名を対象として、抗 HIV 治療の開始前と 1 ヶ月後、3 ヶ月後に Th1/Th2 バランスを測定した。Th1/Th2 バランスの評価には、全血を phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) と ionomycin で刺激した後に産生された CD4<sup>+</sup>細胞内の interferon (IFN)- $\gamma$  と inter-

leukin (IL) -4をフローサイトメトリーで測定する方法を用いた。IFN- $\gamma$ 陽性CD4<sup>+</sup>細胞をTh1細胞、IL-4陽性CD4<sup>+</sup>細胞をTh2細胞とし、その比をTh1/Th2バランスとした。

対象症例の平均年齢は37.9歳(26~63歳)で、男性15例・女性4例であった。既にAIDSを発症している症例は6例で、HIV感染リスクは異性間性的接触が6例・同性間性的接触が13例であった。抗HIV治療開始前の平均CD4<sup>+</sup>数は160.9/ $\mu$ L(2~357/ $\mu$ L)、平均HIV-RNA量は $6.8 \times 10^4$ コピー/mL( $8.2 \times 10^3 \sim 1.6 \times 10^5$ コピー/mL)であった。抗HIV治療内容は表の通りであった。IRISは症例19のみに発症した(表1)。

2) MAC症によるIRISの臨床像・臨床経過を明らかにするために、調査票を作成し(図1)、14施設に送付した(表2)。調査内容は、IRIS発症前のMAC感染症の有無、IRIS発症時のMAC感染症治療・予防状況、IRISでのMAC感染症の病型、抗HIV治療開始からIRIS発症までの期間、IRISへの対応およびIRISの転帰などであった。

## 研究結果

1) 新規に抗HIV治療を開始した19例中1例(症例19)にIRISを発症した。この症例の概要を紹介する(図2)。

症例は54歳・男性。平成21年3月に発熱、呼吸困難で他院に入院し、ニューモシスチス肺炎

(PCP)を発症したHIV感染症(AIDS)と診断されたため当科へ転院となった。転院後、sulfamethoxazole/trimethoprim(ST合剤)、その後pentamidine点滴でPCP治療を行なうとともに、併発した細菌性肺炎に対してmeropenem(MEPM)を投与し、病状は安定した。4月末から抗HIV治療(ABC/3TC+LPV/RTV)を開始した。抗HIV治療開始前のCD4<sup>+</sup>数は41/ $\mu$ L、HIV-RNA量は $9.5 \times 10^4$ コピー/mLであり、1ヵ月後にはCD4<sup>+</sup>数は463/ $\mu$ L、HIV-RNA量は $1.5 \times 10^2$ コピー/mLとなった。胸部画像検査のフォローのために実施した胸部CTでスリガラス影は改善していたが、右下葉、左舌区に新たな小斑状影を認めた。喀痰抗酸菌検査で塗抹ガフキーII号・培養で*Mycobacterium kansasii*を分離したことから、非結核性抗酸菌による肺感染症型のIRISと診断した。抗HIV治療をABC/3TC+RALに変更するとともに、isoniazid(INH)+rifabutin(RBT)+ethambutol(EB)で抗抗酸菌治療を開始した。

新規に抗HIV治療を開始後もIRISを発症しなかった18例では、治療後にはCD4<sup>+</sup>数は有意に増加、HIV-RNA量は有意に低下し、Th1/Th2比は治療前、1ヵ月後、3ヵ月後で有意な変化を認めなかった(図3~5)。IRISを発症した症例19では、1ヵ月後のCD4<sup>+</sup>数とTh1/Th2比は著明に増加し、HIV-RNA量は1ヵ月後に著明に低下していた(図3~5)。

症例	年齢	性別	病期	感染リスク	CD4 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L)	HIV-RNA量(c/mL)	抗HIV治療	IRIS
1	26	男	AC	同性	185	$9.6 \times 10^4$	TDF/FTC+FPV+RTV	-
2	27	男	AC	同性	261	$2.5 \times 10^4$	ABC/3TC+ATV+RTV	-
3	28	男	AIDS	同性	59	$9.5 \times 10^4$	TDF/FTC+FPV+RTV	-
4	28	男	AC	同性	252	$3.4 \times 10^4$	TDF/FTC+EFV	-
5	28	男	AC	同性	190	$5.5 \times 10^4$	ABC/3TC+FPV+RTV	-
6	29	男	AIDS	同性	108	$1.4 \times 10^5$	ABC/3TC+LPV/RTV	-
7	30	男	AC	同性	169	$1.1 \times 10^5$	TDF/FTC+FPV+RTV	-
8	31	男	AC	同性	357	$1.6 \times 10^4$	TDF/FTC+FPV+RTV	-
9	34	女	AC	異性	2	$1.5 \times 10^5$	d4T+3TC+LPV/RTV	-
10	35	女	AIDS	異性	8	$8.3 \times 10^3$	d4T+3TC+LPV/RTV	-
11	36	男	AIDS	同性	175	$1.8 \times 10^4$	TDF/FTC+ATV+RTV	-
12	37	男	AIDS	同性	58	$1.6 \times 10^4$	TDF/FTC+RAL	-
13	37	男	AC	同性	303	$1.9 \times 10^4$	FTC/FTC+FPV+RTV	-
14	39	男	AC	同性	218	$1.6 \times 10^5$	TDF/FTC+ATV+RTV	-
15	48	男	AC	同性	214	$9.9 \times 10^4$	ABC/3TC+ATV+RTV	-
16	49	男	AC	異性	127	$5.0 \times 10^4$	d4T+3TC+LPV/RTV	-
17	61	女	AC	異性	156	$7.1 \times 10^4$	ABC/3TC+ATV	-
18	63	女	AC	異性	175	$2.7 \times 10^4$	TDF/FTC+ATV+RTV	-
19	54	男	AIDS	異性	41	$9.9 \times 10^4$	ABC/3TC+LPV/RTV	+

表1 検討対象の概要

***Mycobacterium avium* complex (MAC) による免疫再構築症候群 (IRIS) の調査**

IRIS発症時の年齢 ( ) 歳 症例の性別 : 男性 女性

IRIS発症前のMAC感染症の有無  
なし あり  
 (病型: 播種性 リンパ節炎 肺感染症 消化管感染症 その他)

IRIS発症時のMAC感染症治療・予防状況  
治療・予防なし 治療中 治療していたが中断・終了 予防中 予防していたが中断・終了

治療・予防に使用したMAC感染症治療薬 ( )

IRIS発症時のHAARTでの抗HIV薬 ( )

HAART開始前(時)の検査値 CD4<sup>+</sup>数 ( ) / $\mu$ L、 HIV-RNA量 ( ) コピー/mL

IRIS発症時の検査値 CD4<sup>+</sup>数 ( ) / $\mu$ L、 HIV-RNA量 ( ) コピー/mL

最終観察時の検査値 CD4<sup>+</sup>数 ( ) / $\mu$ L、 HIV-RNA量 ( ) コピー/mL

上記HAART開始からIRIS発症までの期間 ( ) 日 / 週 /ヵ月

IRISでのMAC感染症の病型 播種性 リンパ節炎 肺感染症 消化管感染症 その他  
 (リンパ節腫脹の部位: )

IRISへの対応 なし あり

IRISへの対応として実施したこと  
抗MAC治療 開始 追加 変更 (使用薬剤: )  
NSAIDs  
ステロイド薬(使用薬剤: 初期投与量: 総投与期間: )  
HAARTの中止  
その他 ( )

IRISの転帰 IRISへの対応が不要になり、HAARTが継続できている  
IRISへの対応を継続しながらHAARTを行なっている  
HAARTを行なうことができない  
死亡

IRIS発症から上記の転帰を判定した時期までの期間 ( ) 日 / 週 /ヵ月

調査へのご協力ありがとうございました

図1 調査票の内容

- 国立国際医療研究センター病院エイズ治療研究開発センター
- 国立病院機構大阪医療センター感染症内科
- 国立病院機構名古屋医療センター感染症科
- 国立病院機構九州医療センター免疫感染症内科
- 国立病院機構東埼玉病院呼吸器科
- 東京大学医科学研究所感染免疫内科
- 都立駒込病院感染症科
- 横浜市立市民病院感染症内科
- 京都大学医学部血液・腫瘍内科学
- 大阪市立総合医療センター感染症センター
- 兵庫医科大学血液内科
- 北野病院血液内科
- 琉球大学医学部感染症制御学
- 奈良県立医科大学感染症センター

表2 調査票送付先の一覧

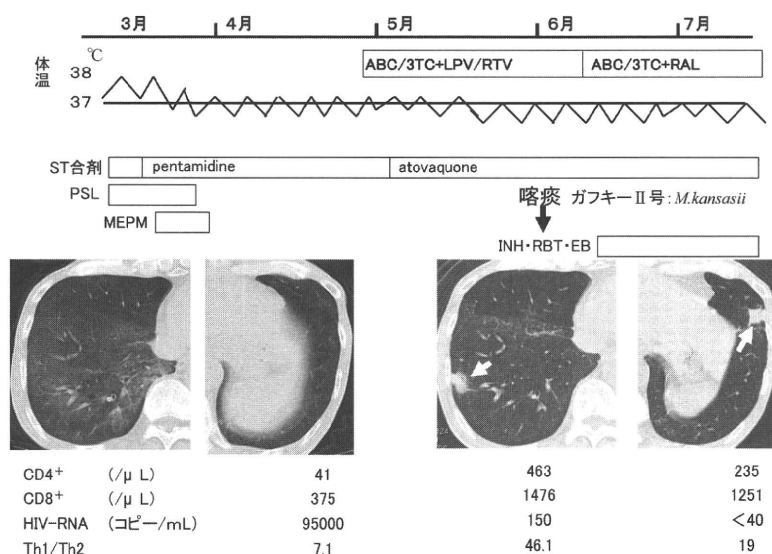


図2 症例19 (IRIS発症例) の臨床経過

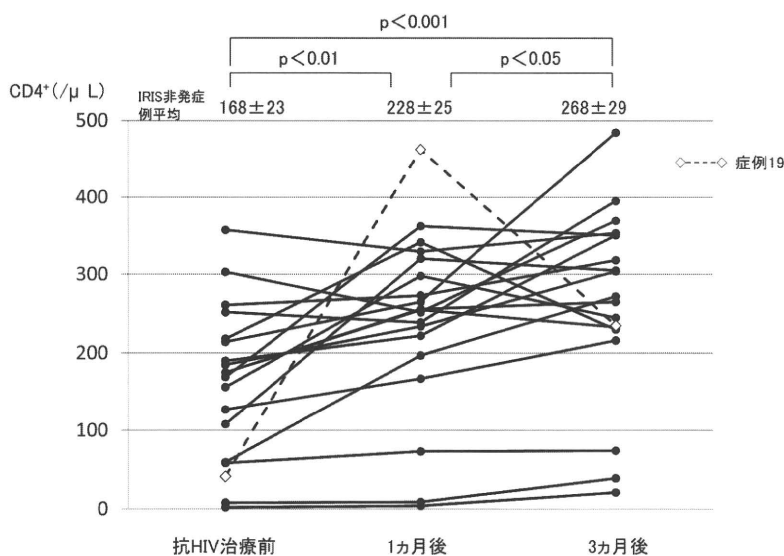


図3 抗HIV治療前後でのCD4+数の変化

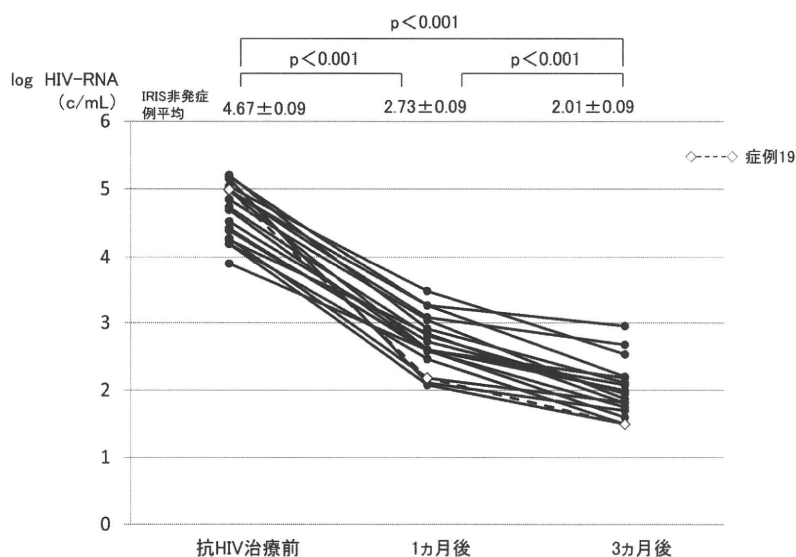


図4 抗HIV治療前後でのHIV-RNA量の変化

2) 14施設から60例(男性57例・女性3例、平均年齢40.0歳)のMAC症によるIRIS症例を集積した。

IRIS発症前にMAC症を発症していた症例は19例(32%)で、その病型は播種型10例、リンパ節炎型4例、肺感染型4例、消化管感染型1例であった。IRIS発症時にMAC症の治療中が17例(28%)、予防中が14例(23%)、中断中が2例、実施なしが27例であった。IRIS発症時に実施していたMAC症に対する治療・予防の内容は、表3の通りであった。IRIS発症時の抗HIV治療は、バックボーンではd4T+3TCが26例と最も多く、キードラックではLPV/RTVが23例、EFVが22例などであった(図6)。

IRISの病型は播種型18例、リンパ節炎型19例、肺感染型17例、消化管感染型4例、その他2例であった。抗HIV治療開始からIRIS発症までの期間は、平均49.9日(4~360日)であった(図7)。42例(70%)は抗HIV治療開始後30日以内、53例(88%)は3ヵ月以内にIRISを発症していた。IRIS発症前のMAC症の有無やMAC症によるIRISの病型で、抗HIV治療開始からIRIS発症までの期間を比較したが、統計学的な有意差は認めなかった(表4)。CD4+数は抗HIV治療開始時が $22.0 \pm 23.2/\mu\text{L}$ 、IRIS発症時が $110.9 \pm 89.9/\mu\text{L}$ であり、HIV-RNA量はIRIS発症時に測定していた全例で抗HIV治療開始時よりも低下していた(図8)。

IRISの対応として、MAC症の治療は29例で新

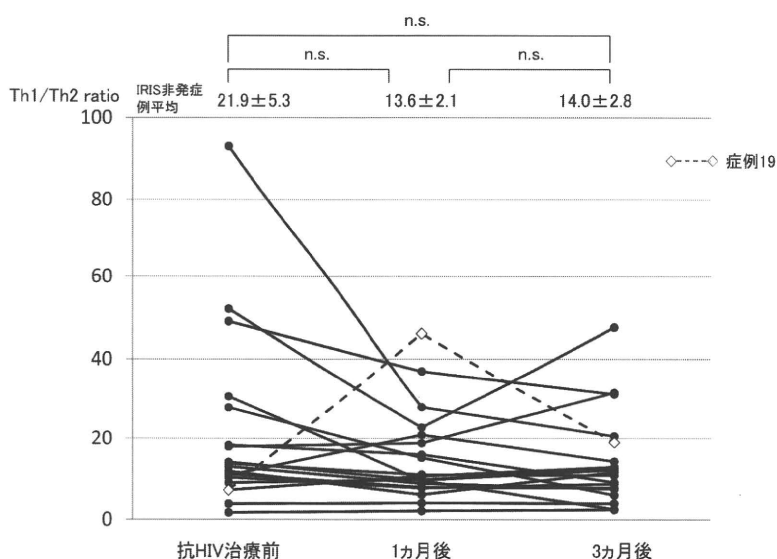


図5 抗HIV治療前後でのTh1/Th2比の変化

治療薬	
RBT+EB+CAM/AZM+キノロン	6
RBT+EB+CAM/AZM	5
EB+CAM/AZM+キノロン	3
RBT+EB+キノロン	1
RBT+EB+AZM+AMK	1
EB+CAM+キノロン+AMK	1
予防薬	
AZM	10
CAM	2
AZM+EB	1
CAM+EB	1

表3 免疫再構築症候群発症時に行っていたMAC症の治療・予防



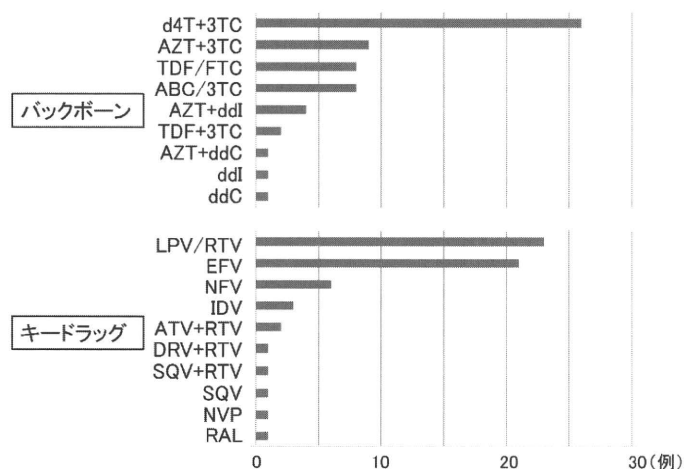


図6 免疫再構築症候群発症時に使用していた抗HIV薬

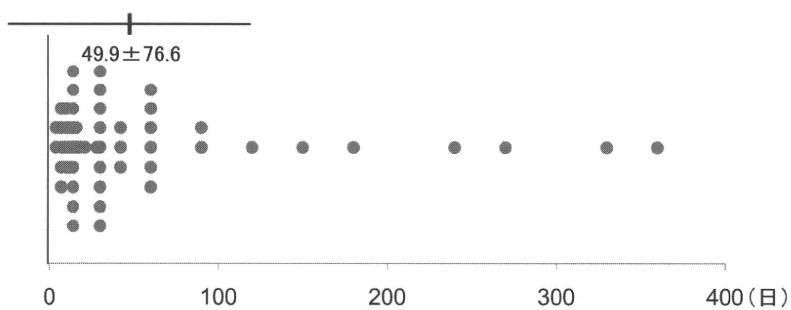


図7 抗HIV治療開始から免疫再構築症候群発症までの期間

IRIS発症前のMAC感染症	あり	なし	
	32.9±41.1日	57.7±87.7日	n.s.
IRISの病型	播種型	リンパ節炎型	肺感染症型
	50.1±88.5日	30.9±24.1日	66.8±92.1日
			n.s.

表4 抗HIV治療開始から免疫再構築症候群発症までの期間の比較

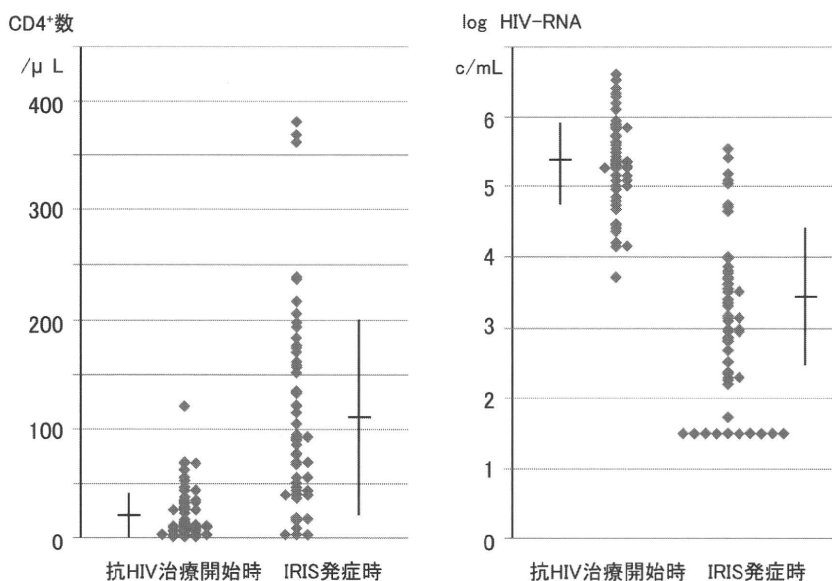


図8 抗HIV治療開始時・免疫再構築症候群発症時のCD4+数とHIV-RNA量

たに開始され、13例で薬剤追加、8例で薬剤変更、9例で継続されていた。副腎皮質ステロイド薬は25例（42%）で使用され、抗HIV治療は12例（20%）で中断されていた（表5）。転帰は3例が死亡したが、死亡原因がMAC症であったのは1例（2%）のみであった。最終観察時に2年以上のIRISへの対応が必要であった症例は14例（23%）あり、7例がリンパ節炎型であった（表6）。最終観察時のCD4<sup>+</sup>数は平均293.3 ± 240.8/μL、HIV-RNA量は57例中39例で検出限界未満となっていたが、5例が1.0 × 10<sup>4</sup>コピー/mL以上であった。

## 考察

抗HIV治療後に何らかのIRISを発症する頻度は、16.1（3.1～39.1）%である<sup>3)</sup>と報告されている。IRISは患者にとって苦痛であり、臨床医にとって治療遂行の妨げとなるため、抗HIV治療を行なう上で重要な問題の一つである。IRISの発症は抗HIV治療による免疫能の改善が誘因となっているが、免疫能が改善しても発症しない症例も多く、その根本的な発症機序は明確ではない。また、

IRISの診断基準<sup>4)</sup>は現時点では除外診断的な色合いが強く、IRISの診断に有効なバイオマーカーも必要である。

ヘルパーT（Th）細胞（CD4<sup>+</sup>細胞）は、サイトカインの産生様式にもとづいて機能的に異なるTh1細胞とTh2細胞とに分類することができる。主に細胞性免疫機構を活性化するIL-2やIFN-γなどを産生するTh1細胞と、主に液性免疫機構を活性化するIL-4、IL-5、IL-10などを産生するTh2細胞が存在する。このTh1細胞とTh2細胞とのバランス（Th1/Th2バランス）が様々な疾患の病態に関連することが知られており、HIV感染症の病態との関連についても注目されている。そこで、我々はIRISの発症にTh1/Th2バランスが関与している可能性について検討している。抗HIV治療前、1、3ヵ月後にしたところ、IRISを発症しなかった18例では治療前後でTh1/Th2比に有意な変動はないが、IRISを発症した1例では発症時にTh1/Th2比が著明に増加している。したがって、Th1細胞優位へのシフトがIRIS発症に関与する可能性が示唆される。

抗MAC治療	開始	29例（48%）
	薬剤の追加	13例（22%）
	薬剤の変更	8例（13%）
	現治療の継続	9例（15%）
	なし	1例（2%）
NSAIDs使用		18例（30%）
ステロイド薬使用		25例（42%）
外科的処置		3例（5%）
抗HIV治療の中断		12例（20%）

表5 MAC症による免疫再構築症候群への対応

	播種型	リンパ節炎型	肺感染型	消化管感染型
1年以上のIRIS対応	4 / 18	8 / 19	5 / 17	1 / 4
18 / 60（30%）	（22%）	（42%）	（29%）	（25%）
2年以上のIRIS対応	2 / 18	7 / 19	4 / 17	1 / 4
14 / 60（23%）	（11%）	（37%）	（24%）	（25%）

表6 MAC症による免疫再構築症候群の病型別にみた経過

IRISとTh1/Th2バランスとの関連性はまだ検討症例数が少なく、結論を出す段階にはない。しかし、Th1細胞優位へのシフトがIRIS発症に関連するという報告<sup>5-7)</sup>が散見されるようになってきている。また、最近ではTh17細胞や制御性T細胞のバランスとIRISの発症とに関連があるという報告<sup>8,9)</sup>もみられ、今後も幅広い視点からIRISの発症機序に関して検討し、その成果を集積していくことが必要である。

わが国のIRISの中でMAC症は比較的頻度が高く、しかも対応に苦慮する症例もある<sup>1,2)</sup>ことから、重要な病態の一つであると考えている。しかし、わが国ではMAC症によるIRISの臨床像や臨床経過は症例報告がある程度で、十分には把握されていない。そこで、MAC症によるIRIS症例について調査することにした。今回は、MAC症によるIRISをできるだけ共通認識をもって診断するために、対象施設を限定して調査を実施した。

今回の調査では、IRIS発症前にMAC症を発症していた症例は19例(32%)のみであり、多くの症例がparadoxicalではなく、unmaskingと呼ばれる状態でIRISを発症していた。海外の報告<sup>10,11)</sup>でもIRIS発症前にMAC症を発症している率は、24~30%と報告されており、今回の調査結果と類似していた。MAC症によるIRISを発症した症例は、大半が抗HIV治療開始時のCD4+数が50/μL未満で、約90%の症例が抗HIV治療開始後3ヵ月以内にIRISを発症し、さらにMAC症の治療・予防中にもIRISを発症していた。また、MAC症によるIRISの病型には肺感染型がリンパ節炎型や播種型と同じ位の頻度でみられ、Phillipsら<sup>10)</sup>の報告と同様の結果であった。したがって、MAC症と診断していない症例でもCD4+数が50/μL未満の場合には、抗HIV治療開始後3ヵ月間はMAC症によるIRIS発症に注意が必要であることが示唆された。

今回の調査では、MAC症によるIRISの長期経過についても調べた。副腎皮質ステロイド薬は25例(42%)で使用され、抗HIV治療は12例(20%)で中断されていた。3例の死亡例があったが、MAC症による死亡は1例(2%)のみで、MAC症によるIRISの生命予後は悪くないと考えられた。Phillipsら<sup>10)</sup>の報告でも、MAC症による死亡率は51例中2例(3.9%)であった。しかし一方で、IRISへの対応が2年以上必要であった症例が14例(23%)存在し、その多くがリンパ節炎型で

あった。Riddellら<sup>11)</sup>はこのような症例をnon-responderと呼び、20例中4例(20%)が該当したと報告しており、我々の調査と類似した頻度であった。したがって、対応に難渋するMAC症によるIRIS症例がリンパ節炎型を中心に存在するので、これらの症例の特徴をさらに把握し、有効な対処法を見出すことが今後の重要な課題の一つであると考ええる。

## 結論

- 1) IRISの発症機序として、Th1/Th2バランスにおけるTh1優位へのシフトが関連している可能性が示唆された。
- 2) MAC症によるIRISの多くは抗HIV治療前にMAC症を認めていなかった。また、MAC症の治療・予防中の症例にもIRISを発症していた。
- 3) MAC症によるIRISの生命予後は悪くないが、リンパ節炎型を中心に一部経過が遷延化する症例が存在していた。

## 参考文献

- 1) 古西 満、源河いくみ、中村哲也、善本英一郎、今村顕史、山元泰之、上平朝子、山中克郎、永井英明. 免疫再構築症候群の発症状況調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART時代の日和見合併症に関する研究 平成15年度総括・分担研究報告書. 82-87, 2004.
- 2) 古西 満、源河いくみ、中村哲也、善本英一郎、今村顕史、山元泰之、上平朝子、濱口元洋. 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART時代の日和見合併症に関する研究 平成16年度総括・分担研究報告書. 84-92, 2005.
- 3) Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 10: 251-261, 2010.
- 4) Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 57: 167-170, 2006.
- 5) Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Vicaut E, Lagrange PH, Sereni D, Autran B: Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration

- syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS*. 20: F1-F7, 2006.
- 6) Elliott JH, Vohith K, Saramony S, Savuth C, Dara C, Sarim C, Huffam S, Oelrichs R, Sophea P, Saphonn V, Kaldor J, Cooper DA, Vun MC, French MA. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 200: 1736-1745, 2009.
  - 7) Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS, Van Rie A, Murdoch DM: Multi-analyte profiling of ten cytokines in South Africa HIV-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *AIDS Rev Ther*. Oct 7; 7: 36, 2010.
  - 8) Seddiki N, Sasson SD, Santner-Nanan B, Munier M, van Bockel D, Ip S, Marriott D, Pett S, Nanan R, Cooper DA, Zaunders J, Kelleher AD: Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4<sup>+</sup> T cells is associated with over-active CD4<sup>+</sup> T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. *Eur J Immunol*. 39: 391-403, 2009.
  - 9) Hartigan-O'Connor DJ, Jacobson MA, Tan QX, Sinclair E: Development of Cytomegalovirus (CMV) immune recovery uveitis is associated with Th17 cell depletion and poor systemic CMV-specific T cell responses. *Clin Infect Dis*. 52: 409-417, 2011.
  - 10) Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R, O'Shaughnessy M, Montaner J: Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: Spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 41: 1483-1497, 2005.
  - 11) Riddell J IV, Kaul DR, Karakousis PC, Gallant JE, Mitty J, Kazanjian PH: *Mycobacterium avium* complex immune reconstitution inflammatory syndrome: Long term outcomes. *J Transl Med* 2007, Oct 15; 5: 50.
- 代謝異常. HIV感染症とAIDSの治療, 1: 24-29, 2010.
- 3) 治田匡平、古西 満、乾 比砂野、生駒貴世子、森田幸子、北 啓二、宇野雅之: HIV感染者の薬疹に関する臨床的検討. *日本病院薬剤師会雑誌*, 46: 215-218, 2010.
  - 4) Hoshino S, Konishi M, Mori M, Shimura M, Nishitani C, Kuroki Y, Koyanagi Y, Kano S, Itabe H, Ishizaka Y: HIV-1 Vpr induces TLR4/MyD88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. *J Leukoc Biol*, 87: 1133-1143, 2010.
  - 5) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S: Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 84: 499-505, 2010.
  - 6) 古西 満、米川真輔、宇野健司、善本英一郎、三笠桂一: 急性Ebstein-Barrウイルス感染症を発症したHIV感染症の1例. *内科*, 105: 344-346, 2010.

#### 学会発表

- 1) 古西 満: HIV感染者の骨血管相関について考える. 第24回日本エイズ学会 (ランチョンセミナー6: HIV感染症と骨代謝異常～今やれること、すべきこと～), 2010.11.24～26. (東京).
- 2) 宇野健司、古西 満、善本英一郎、中川智代、笠原 敬、小川 拓、片浪雄一、忽那賢志、米川真輔、前田光一、三笠桂一: HIV感染者における腹囲測定の有効性の検討. 第24回日本エイズ学会、2010.11.24～26. (東京).
- 3) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、今中比砂野、片浪雄一、忽那賢志、小川 拓、中川智代、米川真輔、笠原 敬、前田光一、三笠桂一: 抗HIV治療が酸化ストレス/抗酸化力に与える影響. 第24回日本エイズ学会、2010.11.24～26. (東京).
- 4) 善本英一郎、宇野健司、古西 満、忽那賢志、治田匡平、片浪 雄、小川 拓、中川智代、笠原 敬、前田光一、三笠桂一、守川公美: 急性HIV感染経過中にDILSを発症したAIDSの一例. 第24回日本エイズ学会、2010.11.24～26. (東京).
- 5) 治田匡平、今中比砂野、宇野雅之、古西 満、宇野健司、善本英一郎、中川智代、笠原 敬、片浪雄一、忽那賢志、米川真輔、前田光一、三笠桂一: raltegravirの選択理由を指標とした

#### 健康危険情報

特になし

#### 研究発表

#### 論文発表

- 1) 古西 満、宇野健司、善本英一郎: 免疫再構築症候群への対応. *日本臨牀*, 68: 508-511, 2010.
- 2) 古西 満、宇野健司: HIV感染者における骨