

## 2011年度日和見アンケートにご協力いただいた施設(251施設)

市立札幌病院	独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター
札幌医科大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 茨城東病院
北海道大学病院	水戸赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター	独立行政法人国立病院機構 栃木病院
市立小樽病院	芳賀赤十字病院
旭川医科大学病院	足利赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター	栃木県立がんセンター
市立旭川病院	栃木県立岡本台病院
旭川赤十字病院	群馬大学医学部附属病院
JA北海道厚生連帯広厚生病院	独立行政法人国立病院機構 高崎総合医療センター
市立釧路総合病院	前橋赤十字病院
総合病院釧路赤十字病院	埼玉医科大学病院
北見赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 西埼玉中央病院
広域紋別病院	独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院
市立函館病院	独立行政法人国立病院機構 埼玉病院
北海道立江差病院	千葉県立東金病院
釧路労災病院	独立行政法人国立病院機構 千葉東病院
独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター	国保直営総合病院君津中央病院
弘前大学医学部附属病院	東京勤労者医療会東葛病院
青森県立中央病院	東京都立広尾病院
八戸市立市民病院	都立大塚病院
岩手医科大学附属病院	都立駒込病院
岩手県立中央病院	財団法人東京都保健医療公社荏原病院
独立行政法人国立病院機構 盛岡病院	東京都立多摩総合医療センター
独立行政法人国立病院機構 岩手病院	国立国際医療研究センター
独立行政法人国立病院機構 宮城病院	独立行政法人国立病院機構 東京病院
東北大学病院	公立昭和病院
宮城県立循環器・呼吸器病センター	日本赤十字社医療センター
大館市立総合病院	杏林大学病院
平鹿総合病院	東京医科歯科大学医学部附属病院
秋田赤十字病院	慶應義塾大学病院
山形大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学附属病院
山形県立中央病院	東邦大学医療センター大森病院
山形市立病院済生館	日本医科大学付属病院
米沢市立病院	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター
鶴岡市立荏内病院	財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センター
地方独立行政法人山形県・酒田市病院機構 日本海総合病院	東京大学医科学研究所
置賜広域病院組合 公立置賜総合病院	東京女子医科大学病院
公立大学法人 福島県立医科大学附属病院	国家公務員共済組合連合会立川病院
財団法人太田総合病院附属太田熱海病院	社会保険中央総合病院
公立岩瀬病院	聖路加国際病院
福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院	東京都保健医療公社豊島病院
財団法人竹田総合病院	厚木市立病院
いわき市立総合磐城共立病院	神奈川県立足柄上病院
独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院	神奈川県立こども医療センター
社団医療法人呉羽会呉羽総合病院	横浜市立大学附属病院
財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院	川崎市立川崎病院
財団法人温知会会津中央病院	津久井赤十字病院
筑波大学附属病院	独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター
総合病院土浦協同病院	川崎市立井田病院

東海大学医学部附属病院	静岡赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 相模原病院	JA静岡厚生連遠州病院
北里大学病院	市立伊東市民病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター
横浜市立みなと赤十字病院	名古屋第二赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	岡崎市民病院
新潟大学医歯学総合病院	独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院
長岡赤十字病院	名古屋市立東部医療センター
新潟市民病院	名古屋大学医学部附属病院
新潟県立中央病院	名古屋市立大学病院
富山大学附属病院	藤田保健衛生大学病院
富山県立中央病院	三重県立総合医療センター
独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター	独立行政法人国立病院機構 三重中央医療センター
独立行政法人国立病院機構 医王病院	滋賀医科大学附属病院
石川県立中央病院	京都大学医学部附属病院
国民健康保険小松市民病院	洛西ニュータウン病院
金沢医科大学病院	公立山城病院
公立能登総合病院	公立南丹病院
独立行政法人国立病院機構 石川病院	独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター
福井大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
市立敦賀病院	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
独立行政法人国立病院機構 福井病院	独立行政法人国立病院機構 刀根山病院
独立行政法人国立病院機構 甲府病院	大阪市立大学医学部附属病院
山梨県立中央病院	大阪医科大学附属病院
富士吉田市立病院	近畿大学医学部附属病院
都留市立病院	大阪府立急性期・総合医療センター
大月市立中央病院	大阪市立総合医療センター
山梨赤十字病院	東大阪市立総合病院
長野県立須坂病院	地方独立行政法人りんくう総合医療センター
信州大学医学部附属病院	神戸市立医療センター中央市民病院
JA長野厚生連佐久総合病院	兵庫県立尼崎病院
長野赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター
諏訪赤十字病院	公立豊岡病院組合立豊岡病院
岐阜県総合医療センター	兵庫医科大学病院
岐阜大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院
岐阜県立多治見病院	奈良県立医科大学付属病院
木沢記念病院	和歌山県立医科大学附属病院
岐阜県立下呂温泉病院	独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター
高山赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 米子医療センター
独立行政法人国立病院機構 長良医療センター	島根大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター	島根県立中央病院
富士宮市立病院	独立行政法人国立病院機構 浜田医療センター
焼津市立総合病院	川崎医科大学附属病院
藤枝市立総合病院	岡山大学病院
市立島田市民病院	財団法人倉敷中央病院
磐田市立総合病院	岡山労災病院
浜松赤十字病院	川崎医科大学附属川崎病院
市立湖西病院	広島大学病院
県西部浜松医療センター	独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院	広島市立広島市民病院
順天堂大学医学部附属静岡病院(順天堂伊豆長岡病院)	独立行政法人国立病院機構 呉医療センター

独立行政法人国立病院機構 関門医療センター
徳島大学病院
徳島県立中央病院
香川大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院
香川県立中央病院
三豊総合病院
高松赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 愛媛病院
公立学校共済組合三島医療センター
愛媛県立新居浜病院
愛媛労災病院
西条中央病院
村上記念病院
愛媛県立今治病院
松山赤十字病院
愛媛県立中央病院
松山記念病院
市立八幡浜総合病院
市立宇和島病院
愛媛県立南宇和病院
高知大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 高知病院
高知県立安芸病院
九州大学病院
福岡大学病院
産業医科大学病院
独立行政法人国立病院機構 九州医療センター
飯塚病院
佐賀大学医学部附属病院
長崎大学病院
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
佐世保市立総合病院
熊本大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
熊本市立熊本市民病院
大分大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 別府医療センター
独立行政法人国立病院機構 大分医療センター
独立行政法人国立病院機構 西別府病院
宮崎大学医学部附属病院
宮崎県立宮崎病院
鹿児島大学病院
鹿児島県立大島病院
独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター
県民健康プラザ鹿屋医療センター
琉球大学医学部附属病院
沖縄県立南部医療センター・子供医療センター
沖縄県立中部病院

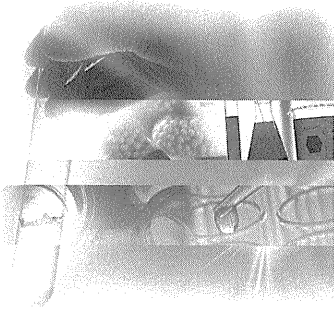


## HIV感染者の非指標悪性腫瘍の動向調査

研究分担者：安岡 彰 長崎大学病院 感染制御教育センター

研究協力者：塚本 美鈴、栗原 慎太郎、高見 陽子、志岐 直美

長崎大学病院 感染制御教育センター



### 研究要旨

日本におけるHIV患者に見られるエイズ非指標悪性腫瘍の実態を明らかにするために、研究各年度においてHIV診療拠点病院を対象にアンケート調査を行った。本研究期間には2008-2010年に診断された腫瘍の数を調査した。2008年25例から2010年43例と推移し増加傾向が明らかであった。2009-2010年の発生数を元に計算した昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率は615.4/10万となり、一般人口の罹患率の1.87倍であった。疾患では肺癌、肝臓癌、胃癌、白血病の順となり、喉頭癌、骨髄腫、肛門部癌、睪丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。発症時のCD4分布は低値での発症が多いものものなだらかな分布を示し、CD4が高くても発症が認められた。

### 研究目的

抗HIV療法による患者予後の改善と、HIV感染者が感染した後も長期生存が得られるようになったなかで、HIVの指標疾患以外の悪性腫瘍の発生が高まっていることが報告されるようになった。日本の発生動向を示すデータがないことから、先行研究において日和見感染症のアンケート調査と合わせて悪性腫瘍に関する調査を行った。その結果、2007年には非指標悪性腫瘍患者の発生の急増が見られ、継続した調査が必要と考えられたため、本研究においても継続して調査を行うこととした。

### 研究方法

HIV感染者の大部分がHIV診療拠点病院で診療を受けていると見なされることから、本研究はこれらの病院を対象にアンケート調査票を送付して記入を依頼する方法をとった。HIV関連日和見合併症の疫学研究で行っているアンケート調査に、悪性腫瘍の調査票も同梱してHIV診療拠点病院へ送付し、回答を依頼した。本研究期間では2008-2010年に発症した症例についての回答を依頼した。本研究ではなるべく多くの施設の協力を得て

発生の実態を明らかにすることを主眼とし、アンケート項目については簡素で必要最小限のものとして、各症例の診療録を詳しく調べなくても回答できる範囲にとどめ、担当医／担当者の負担を軽くするように努めた。

回収されたデータはMicrosoft Accessをもちいてデータベース化し集計した。エイズ指標疾患と異同が難しい非ホジキンリンパ種、脳リンパ腫、子宮頸癌、カポジ肉腫については集計から除外した。

得られた結果は国立がんセンターがん対策情報センターからWeb上で公開されている最新の日本におけるがん統計データと比較して、HIV感染者の罹患率と比較した。

本研究は疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正：文部科学省・厚生労働省）に則り、研究解析施設では個人情報収集しないよう十分配慮した。

### 研究結果

年次別の発生数（図1）では、1999年までは年0～2例の発生であったのが、2000年には7例見ら

れるようになり、それ以降漸増傾向となった。2007年に41例と増加後、2008年25例、2009年26例とやや落ち着いたように見えたが、2010年には43例と過去最高の発症数となった。

単年度では増減の影響が大きくなるため、2009年と2010年の2年のデータを元に1年当りの平均腫瘍発生数と人口10万あたりの罹患率を計算した。同時に行った日和見感染症の報告数とエイズ発症報告数<sup>2)</sup>と比較して捕捉率を算出し(≒99%)、現在の生存HIV感染者数を約16千人と仮定して人口10万人当たりの罹患率を求めると230.0と算定された。昭和60年のモデル人口を元にして算出する年齢調整罹患率を求めると、人口10万人当たり615.4となった。これは日本人の癌罹患率329.7と

比較すると1.87倍高かった。この数値は発症数が小さいため3年間の研究期間中変動が大きく、1.26~1.87で変動した。

報告された悪性腫瘍の累積報告数を図2に示した。もっとも頻度が高い腫瘍は2010年度には肺癌となり、40例が認められた。2009年までは肝臓癌であったため、肺癌の急増が目立っていた。2位が肝臓癌、胃癌、白血病の順番であった。日本人の癌の頻度と比較すると肝臓癌と白血病の罹患率の高さが顕著であり、肺癌も頻度が高かった。症例数が少なくバラツキも大きいのが、喉頭癌や骨髄腫、肛門部癌、睾丸・精巣腫瘍の頻度が高かった。

腫瘍発生時の末梢血CD4数の分布(図3)では、CD4数が低いほど患者数が多い傾向が見られた

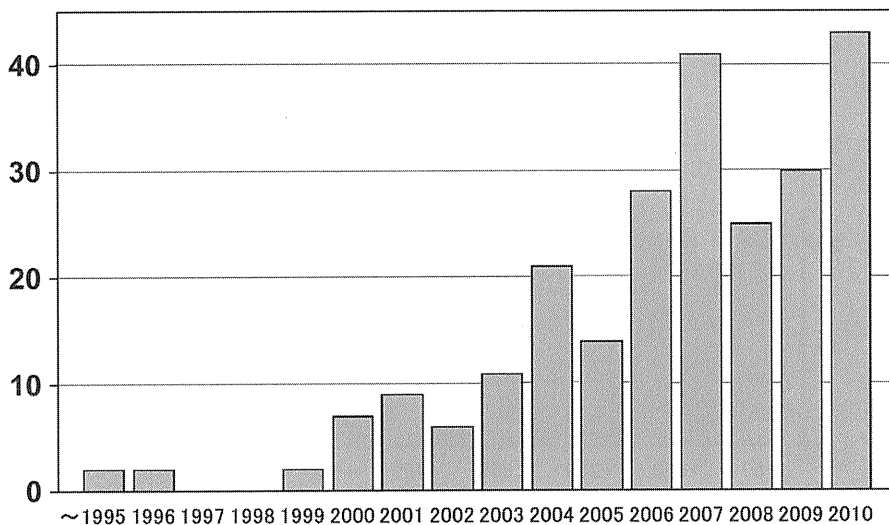


図1 年別非指標悪性腫瘍発症例数

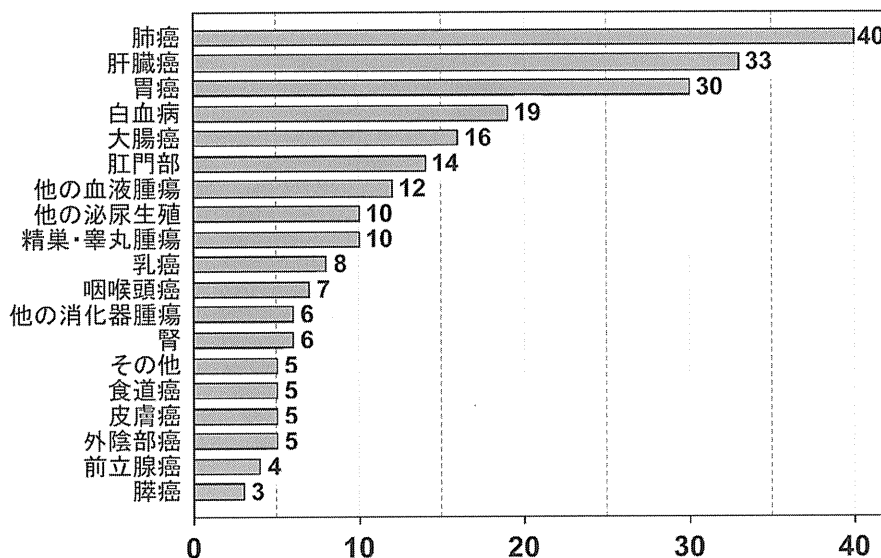


図2 非指標悪性腫瘍の疾患別報告数

が、日和見感染症と異なりその傾斜はゆるやかで、CD4数が500/ $\mu\text{L}$ 以上でも全体の17.0%の患者が発症していた。

腫瘍発生時の年齢(図4)は、50歳代が中央値で60歳代が最頻値であった。HIV感染者では母数が少ない80歳代でも5例で見られるなど、年齢が高い感染者で見られていた。

## 考察

本研究により、日本においてもHIV感染者に非指標悪性腫瘍が発生しており、その数はこの数年増加しつつあることが明らかとなった。現時点では一般人口と比べたときの発症率は2倍未満であるが、発生疾患の分布は明らかに異なっており、

単純に高齢化のみが要因でないことは明らかである。今後の診療において、また医療政策を考える上に置いて悪性腫瘍の発生を念頭に置くことが肝要であると考えられた。

## 結論

HIVにみられる悪性腫瘍の発生状況を調査し、日本人のがん罹患率と比較して頻度が高く、発生頻度の高い疾患も異なることが明らかとなった。

## 健康危険情報

特記事項なし。

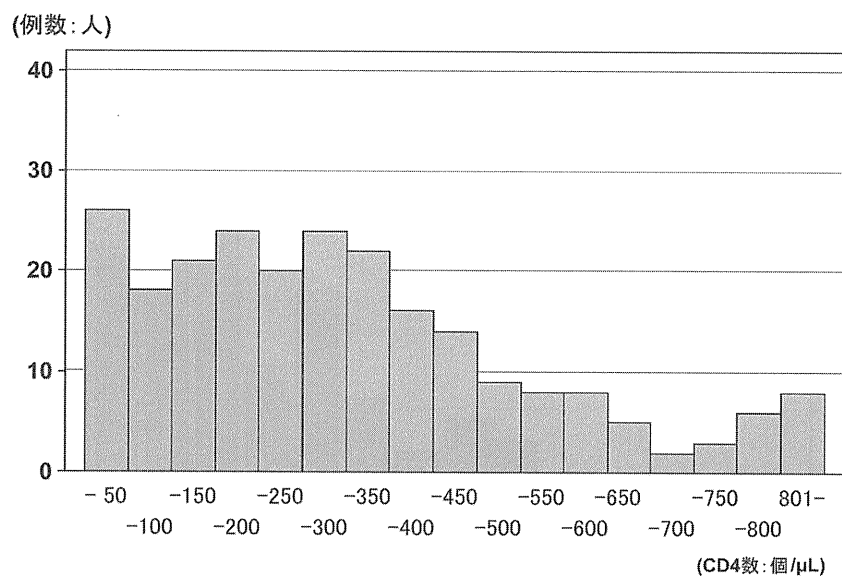


図3 腫瘍発症時のCD4数の分布

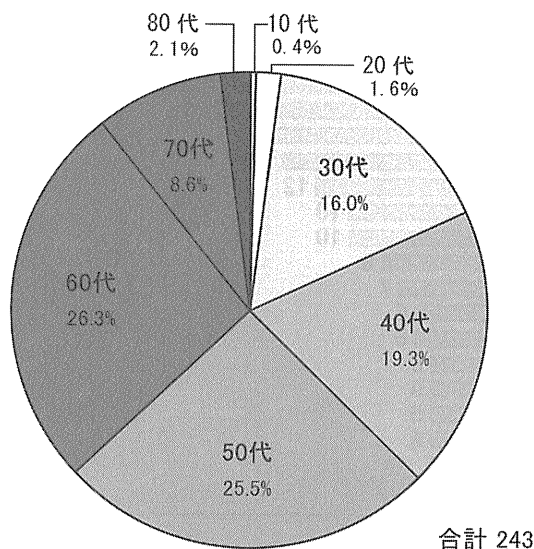
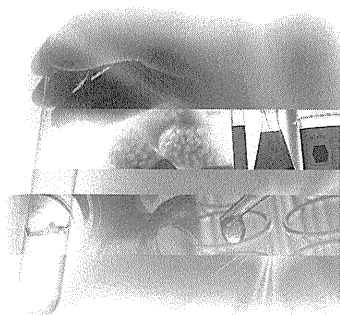


図4 腫瘍発症時の年齢分布

## 参考文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ：  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 平成 22 年エイズ発生動向年報：[http://api-net.jfap.or.jp/status/2010/10nenpo/henpo\\_menu.htm](http://api-net.jfap.or.jp/status/2010/10nenpo/henpo_menu.htm)





## エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

研究分担者：照屋 勝治 独立行政法人国立国際医療研究センター  
エイズ治療・研究開発センター（ACC）

研究協力者：田沼 順子、青木 孝弘、渡辺 恒二、水島 大輔、  
小林 泰一郎、千葉 明生

独立行政法人国立国際医療研究センター  
エイズ治療・研究開発センター（ACC）

### 研究要旨

HIV感染で問題となる各種日和見疾患の最適治療につき臨床的に検討を行った。各検討から、診断と最適治療に関連して以下の項目についての提言を行った。

1) PCPの適正治療のためにアトバコンの保険認可を検討すべきである、2) CT上、PCPの所見に合致しない濃度の高い浸潤影を認める場合には、BALFによるノカルジア症の積極的検索が必要、3) RT-PCR法はPCPの診断に十分な感度を有しており、保菌と発症の鑑別や治療効果の判定にも有用である、4) 頭痛を訴える症例では積極的にクリプトコッカス抗原を提出すること、5) HIV合併結核では耐性の頻度が高いため、3回以上は検体を採取し培養検査による感受性検査を行うこと、6) リファブチンは日本人HIV患者では良好な薬物動態を示す、7) 梅毒の治療成績は満足できるものではなく、PCG筋注製剤の保険認可を検討すべきである、8) 赤痢アメーバ症発症患者に対するニトロイミダゾール投与後のシスト駆除は不要である可能性が高い、9) CMV量の定期的モニタリングとpreemptive therapyによりCMV疾患の発症予防が可能である、10) トキソプラズマは信頼できる検査がない一方で、治療開始が遅れると予後不良のため、疑った時点で早期に治療を導入することが重要。

### 研究目的

1996年以降、強力な抗HIV治療（HAART）が行われるようになってから、日和見疾患の発生率および死亡率は劇的に低下し、HIV感染症の予後は著しく改善した。しかしながら、現在でも感染者の約3割は、AIDSを発症してのちにHIV感染が判明しているいわゆる"いきなりエイズ"であるのが現状である。そのため、HAARTが可能な今日においても、難治性日和見疾患の発症により、救命できない症例が後を絶たない。今後、HIV感染症の予後をさらに改善するためには、早期発見、早期治療による"いきなりエイズ"症例を減少させる必要があることはもちろんであるが、難治性日和見疾患に対して、HAART導入に伴う免疫再構

築症候群（IRIS）の対策や、人種により頻度に差のある治療薬物の副作用発現率なども念頭において、日和見疾患の最適治療法を確立する必要がある。

本研究では、主として臨床症例をもとにした、エイズ関連日和見疾患の臨床的検討および解析を行い、現時点で考えられる最適治療に関する提言を行うことを目的とする。

## 結果と考察

### (1) ニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療について (初年度)

研究協力者：青木孝弘

#### 背景・目的

PCPは頻度の高い重要な日和見疾患であるが、治療薬剤の有害事象発生が高率であり、多くの症例で21日間の治療完遂が困難である点が問題となっている。HIV合併PCPの治療成績を検討し、新規治療薬剤の承認の必要性について検証することを目的とする。

#### 方法

ACCで2004年1月から2009年6月までに入院治療を行ったPCP108例を対象として臨床的検討を行った。治療薬剤の有害事象の頻度と治療完遂率について、診療録をもとにレトロスペクティブに検討した。

#### 結果

対象患者の年齢は中央値で34.3 (23-68) 歳、男性102例、女性6例であった。治療は全例ST合剤で開始されたが、21日間の治療完遂率は21%であった。投与期間は平均12日であり、中止の原因となった有害事象は皮疹が52例 (48.1%) と最頻であった。ST合剤を中止した87例中、81例はペンタミジン静注、5例はアトバコンに治療が変更された。1例はそのまま治療中止となった。ペンタミジンへの変更81例中、治療を完遂できたのは38例 (46.9%) であった。中止の原因は薬剤熱が18

例 (42%) と最頻であった。治療中止の43例中31例はアトバコン、8例は治療終了、2例はペンタミジン吸入へと治療が変更された。経過中にアトバコンに治療が変更された36例では33例 (94%) が治療を完遂できていた。

以上の経過を図1にまとめた。ST合剤のみでは21%、ST合剤→ペンタミジンの組み合わせでは56%のみしか治療を完遂できなかった。一方、ST合剤→ペンタミジン→アトバコンと組み合わせることにより、治療完遂率は94%となった。ST合剤→ペンタミジン→アトバコンの治療による、3ヵ月以内の死亡率は2.7% (3/108) であった。

#### 考察

PCPの標準治療薬であるST合剤とペンタミジンは有害事象の発現率が高く、2つを組み合わせても21日間の治療完遂率は56%に過ぎなかった。本検討で示されたST合剤の治療完遂率21%は海外の報告と比較しても著しく低く、薬剤の有害事象の発生率に人種差が存在する可能性が示唆された。一方、日本では未認可薬であるアトバコンは、忍容性に優れており、有害事象による中止率も6%に過ぎなかった。

現在、アトバコンはエイズ治療薬研究班から入手可能な薬剤であるが、PCPの頻度の高さを考えると、その都度、研究班からの入手手続きを行うことは、煩雑である上に適切な治療が迅速に行えないという点で問題があると思われる。HIVの最も重要な日和見疾患であるPCPの適正治療のために、アトバコンの保険認可を検討すべきであると考えられた。

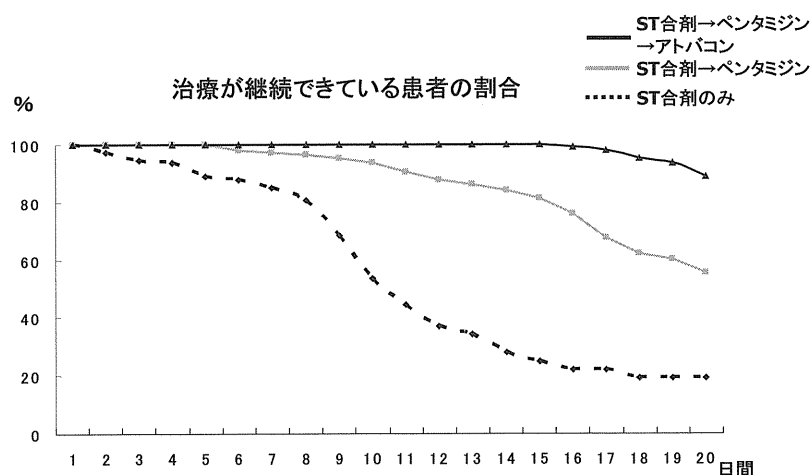


図1：PCP治療の継続率

## (2) HIV合併ノカルジア症の診断、治療について（初年度）

### 背景・目的

ノカルジア症は細胞性免疫が感染防御に重要な役割を果たしており、HIV感染者で常に念頭におくべき重要な疾患であるが、比較的稀であり臨床的背景や治療成績などのデータに乏しいのが実態である。ACCの経験例からノカルジア症の臨床像を明らかにすることを目的とする。

### 方法

ACCで1997年10月から2009年6月までに経験した7例のノカルジア症について診療録をもとに、画像所見、検査所見、治療成績について臨床的解析を行った。

### 結果

1997年から2003年までの7年間は症例はなかった。しかしながら、2004-6年の3年間で2例、2007年から2009年の3年間で5例経験しており、頻度は増加傾向となっていた。

全例で肺病変を認め、4例では播種性病変を認める重症例であった（3例：脳、1例：心外膜）。7例中5例はPCPとの合併例であった。2004年～2009年6月までに108例のPCPを経験しているため、2004年以降の合併頻度は4.6%（5/108）と計算された。5例中2例では非結核性抗酸菌症の合併も見られた。全例で、呼吸器由来検体からグラム陽性かつ抗酸菌染色陽性のフィラメント状の菌体が確認できた。3例は培養でノカルジアが検出された。培養陰性であった4例のうち3例は、前医でキノロン系薬などの抗菌薬の前投与があった。CRPは7例中5例で10mg/dL以上であった（中央値12.2mg/dL）。

胸部CTの画像所見は、7例中5例で浸潤影を呈した（3例：一葉限局、2例：多葉病変）。3例で肺門・縦隔リンパ節の腫大が見られた。1例は6.5cm大の腫瘤性病変を呈し、悪性疾患との鑑別を要した。

臨床経過からそれぞれ単剤での有効性が評価できたのは以下の通りであった。ST合剤：5例全例有効、MINO：3例中2例有効、AMK：3例中2例有効、IPM：2例中1例有効、DOXY：1例中有効なし。1例は薬剤感受性結果と実際の臨床効果に

乖離が認められた。ST合剤は7例中4例でアレルギーなどの有害事象が見られた。全例が治癒し、予後は良好であった。

### 考察

ACCでの経験症例では培養による分離率が低く（7例中3例（43%）、臨床検体からの染色による検出が診断に有用であった。PCPとの合併例が多いため、CT上PCPの所見に合致しない濃度の高い浸潤影を認める場合には、BALFによる病原体の積極的検索が必要と考えられた。

## (3) RT-PCR法を用いた AIDS 関連ニューモシスチス肺炎の早期診断に関する研究（次年度）

研究協力者：青木孝弘

### 背景・目的

PCPの確定診断は、気管支内視鏡検査を実施し、気管支肺胞洗浄液から *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) を検鏡で直接確認する方法が標準である。しかしながら内視鏡検査は侵襲性があり重症例では実施困難な場合もある。喀痰を用いた *P. jirovecii* の RT-PCR 法は侵襲性が低いが、その診断における有用性はまだ確立していない。

### 方法

ACCで2005年1月から2009年12月までに *P. jirovecii* の PCR 検査を実施した95例を対象に本検査の臨床的PCP診断における感度と特異度についてレトロスペクティブに検討を行った。また2010年9月1日から10月31日の間に当科外来に初回受診した全20例のうち同意のとれた19例についてプロスペクティブに検討を実施した。

### 結果

1) レトロスペクティブな検討による RT-PCR の有用性（表1）

●BALFにより *P.jirovecii* の菌体を確認した46例はPCRは全例が陽性であり感度は100%であった。一方、非PCP症例では49例中9例が陽性であり、特異度は81.6%であった。

2) プロスペクティブな検討による RT-PCR の有用性（図2）

9例中4例の陽性例があり、全例がCD4数が

100/μL未満の症例であった。陽性の4例のうち、画像所見等から臨床的にPCPと診断されたのは2例（100,000、20,000copies/mL）であり2例は未発症保菌例（800、100copies/mL）であると考えられた。4例の陽性例はST合剤の投与により、4週後の再検でRT-PCR法での陰性化が確認できた。

考察

レトロスペクティブな検討により、RT-PCR法はPCPの診断に十分な感度を有しているが、特異度が低く偽陽性の問題があると考えられた。プロスペクティブな検討では、非PCP例の陽性例はCD4数低値例に限られており、未発症保菌状態を反映していると想定されたが、臨床的PCP例と未発症例ではコピー数が大きく異なっており、一定のcutoff値により発症例と保菌状態を区別できる可能性が示唆された。陽性例はいずれも抗菌治療により速やかな陰性化が見られ、治療効果判定としても有用である可能性がある。

(4) クリプトコッカス髄膜炎の臨床的検討 (次年度)

研究協力者：青木孝弘

背景・目的

クリプトコッカス髄膜炎はAIDS患者に発生する深在性真菌症で最も重篤となりうる感染症である。日本では症例数が他の日和見疾患と比較すると少なく、症状も非特異的なため診断に難渋することもある。死亡率も高い上にHAART後の免疫再構築症候群の問題など解決すべき問題が多い。ACCにおける臨床例の解析を行い、診断と治療の現状につき解析を行う。

方法

ACCで1997年から2009年12月までに診断・加療を行ったAIDS関連クリプトコッカス髄膜炎患者17例について診療録などよりretrospectiveに解析を行った。

表1 PCP診断における喀痰PCRの感度と特異度

		PCR陽性	
PCP	BALFで確定診断例	46例	46例
	臨床診断例	39例	33例
非PCP		49例	9例

感度	100% (46/46)
特異度	81.6% (40/49)

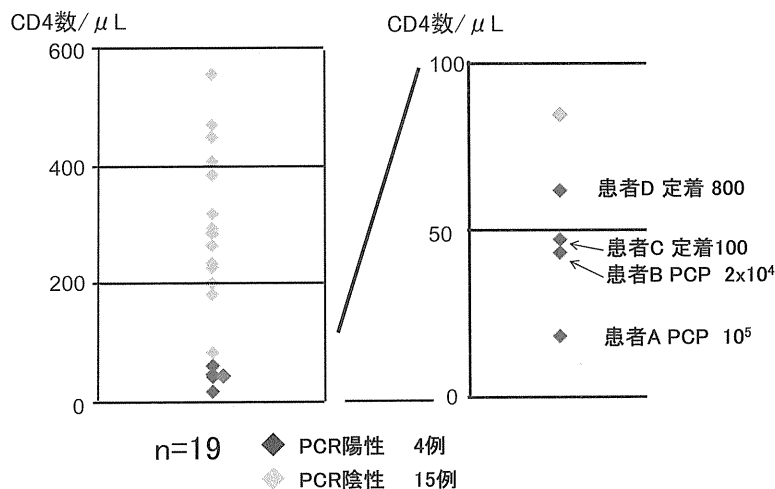


図2 P. jirovecii-PCRの結果とCD4数の関係

## 結果

診断時の症状は、意識障害あるいは髄膜刺激症状が7例(41.1%)、頭痛と発熱のみが9例(52.9%)、発熱のみ1例(5.9%)であった。日本人が9例、外国国籍が8例であり、CD4の中央値は16 $\mu$ Lであった。CD4数50 $\mu$ L未満が12例(75%)を占めていた。

髄液検査が行われた16例中14例で髄液培養が陽性であった。培養陰性であった2例も墨汁染色では菌体が確認できていた。血清クリプトコッカス抗原検査は、17例全例で陽性であり、感度が高かった。

10例でHAARTが導入され、3例(30%)でIRISによる臨床症状の悪化が見られた。IRIS発症に関連した因子は今回の検討では見いだすことができなかった。

12か月後の生存率は72%であった。

## 考察

症状は非特異的で症状による診断は困難であると考えられた。一方で血清クリプトコッカス抗原は感度が高く診断に有用であり、疑った場合、あるいは頭痛を訴える症例では積極的にクリプトコッカス抗原を提出することが診断感度を上げる可能性が考えられた。現在でも3割弱で救命できておらず早期診断、治療開始が重要であると考えられる。HAART後の高率なIRISの発生が臨床上の問題となっており、その適切なマネジメントについての検討が今後の課題であると考えられた。

## (5) HIV感染者における結核症例の検討 (次年度)

研究協力者：千葉明生

### 背景・目的

HIVは結核を合併しやすい一方、細胞性免疫障害を反映した非HIV症例との臨床像の違いが指摘されている。ACCにおける臨床例の解析を行い、その臨床像を明らかにすることを目的とする。

### 方法

ACCで1996年1月1日から2010年8月31日に抗結核療法を施行した129症例を対象にretrospectiveに解析を行った。

### 結果

喀痰塗沫陽性例は54例であった(41.9%)。塗沫陰性化時期が不明であった5例を除き、塗沫陰性化までの期間を検討したところ、12週時点でも2割程度で塗沫陽性が持続していた(図3)。

有害事象は54.6%の症例で認められた。アレルギー反応と考えられる発熱(32例、24.8%)、皮疹(24例、18.6%)が多く、次いで肝機能障害19例(14.7%)、血球減少19例(14.7%)、末梢神経障害13例(10.1%)が多かった。末梢神経の13例中8例はINHが原因薬剤であり、血球減少19例中11例はRFPが原因薬剤となっていた。

耐性検査(n=102)では、INH耐性が4.9%、RFP耐性が2.9%、多剤耐性が2.0%、なんらかの薬剤に耐性を示した例が11.2%であった。

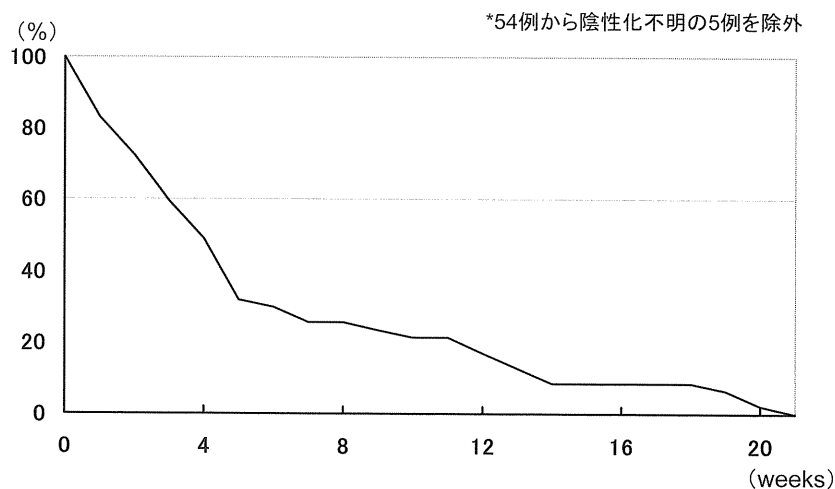


図3 結核治療開始から塗沫陰性までの期間 n=49\*

考察

塗沫陽性例では有効な抗結核治療にもかかわらず、排菌停止までに長期間を要する症例が多く、有効性に関して臨床的に判断が難しい症例もあらうことが分かった。さらに耐性検査では11.2%で何らかの耐性を示していることも合わせ、治療開始前には耐性検査のための培養検査を必ず3回以上提出することが重要であると思われた。

(6) 日本人HIV感染者における  
リファブチンの薬物動態(次年度)

研究協力者：田沼順子

背景・目的

Rifabutin (RFB) は、Rifampicinに比しCYP3A4に対する影響が弱く、抗レトロウイルス薬、特にプロテアーゼ阻害剤との併用が容易であるが、近年、プロテアーゼ阻害剤併用時の減量による血中濃度の低下が懸念されている。また、日本人のRFB薬物動態についてはデータがなく検討が必要とされている。

方法

2008年2月から2009年3月に当院でRFBを処方したHIV陽性者に対し、服用1-4週目の血漿中RFB濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定した。

結果

HAART未実施9例(Group I)、HAART実施中7例(Group II)の参加を得た。対象はすべて男性で、年齢36(23-60)歳、体重57.3(44-66)kg、CD4数63(2-249)/mm<sup>3</sup>、HIV-RNA量4.97(3.43-6.62)copies/mL、RFB服用期間12(5-29)日(以上、median(range))であった。RFB使用疾患は、結核13例、MAC症4例、M.kansasii症1例であった。

通常は抗酸菌療法後にHAARTが開始されるためRFB服用期間はGroup IIの方が長かったが(Group I:II 7:14日, p=0.07)、Group IとIIで背景因子に有意な差はなかった。RFB投与量は、Group Iは300mg 24時間毎、Group IIは全例がlopinavir-ritonavirを併用しており150mg 48時間毎であった。

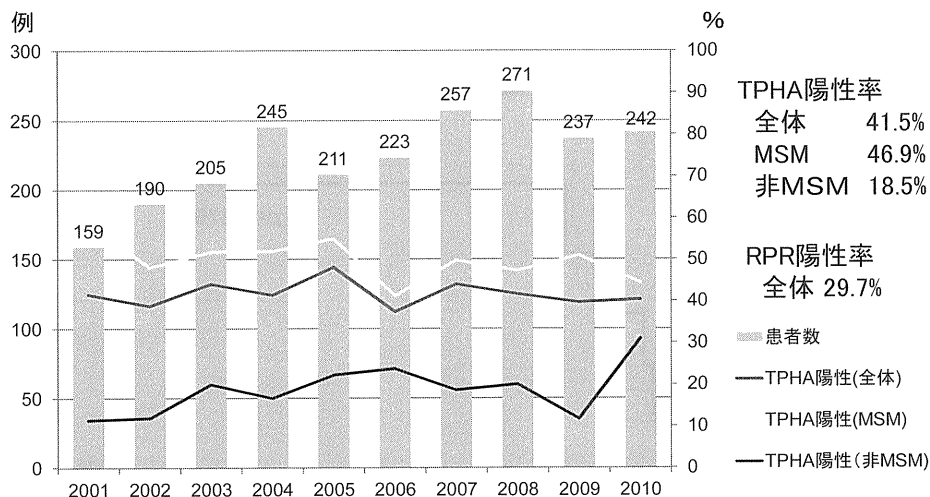
薬物動態指標を検討した結果は以下の通りであった(Group I:II)。

(1) RFB:

Cmax 0.44(0.39-0.49):0.29(0.29-0.32) µg/mL (p=0.12),  
AUC0-24 5.23(4.18-6.28):3.38(3.05-3.71) µg h/mL (p=0.32),  
Tmax 2.0:5.0h、

(2) 25-desacetyl rifabutin (活性代謝物):

Cmax 0.05(0.02-0.09):0.14(0.12-0.16) µg/mL (p=0.06),  
AUC0-24 0.82(0.30-1.34):2.07(1.62-2.52) µg h/mL (p=0.12),



TPHA 陽性850例、陰性1190例、未検査194例

図4 TPHA陽性率の推移 n=2240

## 考察

日本人HIV感染者においては、Lopinavir-ritonavir併用時150mg 48時間毎に減量した場合でも、十分なRFBおよび活性代謝物の血中濃度が得られることが分かった。

## (7) ACCにおけるHIV合併梅毒患者の検討 (最終年度)

研究協力者：青木孝弘

### 背景・目的

HIV感染者では梅毒の罹患率が高い。一方で、梅毒治療の第一選択とされるペニシリン系抗菌薬による高率な薬剤アレルギー発現と、免疫不全を反映した治療反応不良性の可能性も危惧されているのが現状である。

今回、HIV合併梅毒患者における治療上の問題を明らかにすることを目的とし、ACCで診断および治療された梅毒患者を対象とした臨床的検討を行った。

### 方法

2001年1月から2010年12月の当科初診患者を対象に、初診時の梅毒罹患率について検討を行った。梅毒治療成績に関しては、2008年から2010年の3年における治療例を対象とした。治療効果については「血清RPRが、梅毒治療開始後6か月から12か月で4倍以上低下した」場合を有効と判定した。

## 結果

2001年1月から2010年12月までの当科の新規登録患者2240例中（男性同性愛者（MSM）が72.6%を占める）、TPHAの陽性率は41.5%、RPRの陽性率は29.7%であった。2001年からの経時的な陽性率の推移は10年間で不変であった（図4）。

2008年から2010年の3年間におけるRPR陽性192例中、治療が必要と判定された58例（30.2%）で梅毒の治療が行われた。治療に関連した薬物アレルギーの発生頻度は高く、AMPCで24%（12/50）、PCGで28.6%（2/7）であった。治療効果の判定が可能であったのは42例であり、うち31例（73.8%）が有効、11例（26.2%）が無効または再感染と判定された。

## 考察

HIV初診患者の40%がすでに梅毒の罹患歴を持っており、うち3割以上が治療が必要な活動性梅毒の状況であった。経時的な傾向は最近10年間で変化がなかったが、罹患率が非常に高いため、初診時はもちろん、通院中も定期的に梅毒検査を行う必要性が示唆された。治療成績も必ずしも良好とは言えず（無効疑いが26.2%）、梅毒の治療成績が罹患後早期に治療を開始する（罹患後1年以内）ことで改善しうることを合わせると、6-12ヶ月毎に定期的に検査を実施することも検討すべきであると考えられる。

治療に用いられるペニシリン系薬剤への薬物アレルギーは高頻度であり、4分の1の症例が治療薬

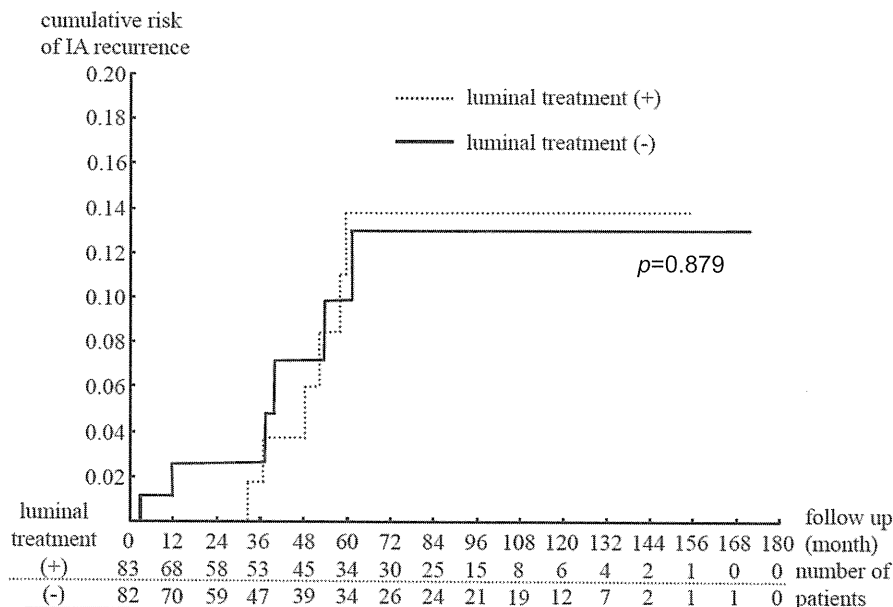


図5 赤痢アメーバ症再発リスク

剤の変更を必要としていた。日本では海外で標準的に使用される PCG 筋注用製剤が使用できないため、内服の AMPC を使用している状況である。使用薬剤の変更によりアレルギーの頻度が減少し、梅毒治療がより容易になる可能性もあるため、日本でも PCG 筋注製剤の認可を検討する必要があると思われる。

今回の治療成績の検討では無効例疑いが 26.2% も存在したが、HIV 感染者では性的活動性が高いことが予想されるため、治療無効例と再感染を区別することは容易ではない。よって治療成績の解釈においてはこの点を念頭に置く必要がある。

### (8) HIV 感染合併赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除有用性に関する検討 (最終年度)

研究協力者：渡辺恒二

#### 背景・目的

シスト駆除薬（パロモマイシンなど）は、日本で保険使用が認められていない。シスト駆除が必要な症例では、治療薬剤を熱帯病治療薬研究班から入手する必要があり、現時点ではニトロイミダゾール治療後の患者に対するシスト駆除は全例には行うことができていないのが現状である。一方、赤痢アメーバ症発症患者に対するシスト駆除薬投与の再発予防効果に関する検討は、非 HIV 症例を含めても国内外に存在しない。

今回、シスト駆除薬投与による赤痢アメーバ症再発予防効果に関して、臨床的検討を行った。

#### 方法

1997年4月から2010年3月までに HIV 感染合併赤痢アメーバ症と診断された ACC 通院中の 170 症例を対象に、治療に関する有効性（特にシスト駆除の有用性）について後方視的に評価を行った。

#### 結果

対象 170 症例のうち、165 例で検討に必要なデータが得られた。83 例では初期治療後にシスト駆除が行われ、82 例ではシスト駆除は行われていなかった。両群については、それぞれ中央値で 50 カ月および 43 カ月間、経過観察が出来ていた。発症時の CD4 数、HAART の有無、アメーバ症の病型に関して両群に差を認めなかった。

経過観察中に再発が両群で 6 例ずつ、計 12 例 (7.2%) で見られた。再発率に関して両群に差を認めなかった (図 5)。

再発を認めた群 (12 例) と認めなかった群 (153 例) について多変量解析を行ったところ、HCV 抗体陽性率と経過中の梅毒発症がアメーバ症再発の独立したリスク因子であることが判明した。

#### 考察

当院の患者を対象とした赤痢アメーバ症発症患者に対するニトロイミダゾール投与後のシスト駆除は、再発率を低下させることはできなかった。再発のリスク因子の解析では、HCV 抗体陽性率と経過中の梅毒発症がリスク因子となっており、HIV 感染者では性行動が活発であることを反映して、赤痢アメーバの再感染が起こっている可能性が示唆されたといえる。今回の結果は、日本におけるリスクグループ内に多くのシストキャリアが

表 2 Preemptive therapy (早期治療) の CMV 疾患発症阻止効果

CMV 早期治療	なし n=62	あり n=16	p 値
CMV 臓器病変	21 33.9	2 12.5	0.082

#### CMV DNA・アンチゲネミア陽性例での多変量解析

n=78	crude		adjusted	
	HR	95% CI (p 値)	HR	95% CI (p 値)
CMV 早期治療あり	0.28	0.06-1.34 (0.11)	0.17	0.03-1.13 (0.07)
年齢	0.99	0.94-1.03 (0.51)	0.97	0.92-1.02 (0.19)
ステロイドの使用	1.02	0.39-2.71 (0.96)	0.63	0.19-2.14 (0.46)
化学療法の使用	2.6	0.48-14.0 (0.27)	7.25	0.95-55.5 (0.06)
CD4/μl	0.99	0.97-1.01 (0.15)	0.98	0.96-1.00 (0.11)
CMV DNA 量 (log10)	1.81	0.06-1.34 (0.11)	2.94	1.13-7.63 (0.03)



存在しており、高頻度にヒト-ヒト感染が起こっていることを示唆していると考えられた。リスクグループ間にシストキャリアがどの程度の割合で存在しているのかについての疫学調査も、今後の課題であると思われる。

### (9) HIV患者における サイトメガロウイルス臓器病変に 関する臨床的検討（最終年度） 研究協力者：水島大輔

#### 背景・目的

血中サイトメガロウイルス（CMV）活性化（CMV-DNA量あるいはアンチゲネミア）を指標とした抗CMV早期治療（preemptive therapy）の有効性は臓器移植領域で認められているが、HIV領域では生命予後を改善するevidenceに乏しいとの理由から推奨されていない。一方、血漿CMV-DNA量とCMV臓器病変発症との関連が示唆する報告（Yoshida et al. CID 2001,33:1756）があり、ACCでは2000年頃より、これらを指標とした抗CMV早期治療を行っている。

今回、CMVに対するpreemptive therapyの臨床的意義について、臨床的検討を行った。

#### 方法

2000～2001年および2005～2006年に当院初診となったCD4 100/μL以下でCMV DNAまたはアンチゲネミア陽性のHIV患者のうち、初診時にCMV疾患を発症しておらず、かつ12週以上経過観察が出来た78症例を対象とした。

#### 結果

78例中16例でpreemptive therapyが行われた。preemptive therapyが行われた群では、ステロイドが使用されている傾向があり（68.8% vs 20.0%,  $p=0.055$ ）、CMV量が高い傾向があった（3.3log vs 2.9log,  $p=0.051$ ）。

23例（29.5%）が経過観察中にCMV疾患を発症した。網膜炎（60.9%）、腸炎（34.8%）が多く、19例（82.6%）はHAART開始前に発症、残りの4例はHAART後の免疫再構築症候群として発症した。

多変量解析により、preemptive therapyの実施はHR 0.17（ $p=0.07$ ）でCMV疾患の発症を阻止する傾向を認めた。CMV量が多いほどCMV疾患を発症するリスクが高かった（HR 2.94,  $p=0.03$ ）（表2）。

#### 考察

CMVの活性化がみられた78名では、preemptive therapyにより有意差は認めなかったが（ $p=0.07$ ）、CMV疾患の発症阻止に有用である可能性が示唆された。またCMV量の定期的モニタリングがCMV疾患発症の予測するツールとして有用であることが示唆されたといえる。CMVは網膜炎を発症した場合には視力に後遺症を残し、腸炎を発症した場合には下血から致命的となりうる重症感染症を発症するため、早期診断・治療はもちろん、予後を改善するためには発症を阻止することが極めて重要である。preemptive therapyの必要性について、今後さらに症例数を増やした検討が必要であると思われる。

表3 トキソプラズマ症の症状と検査成績

症状		n=23
発熱	9例 (39%)	
頭痛	7例 (30%)	
神経巣症状	11例 (48%)	
痙攣	5例 (22%)	
意識障害	10例 (43%)	
検査		n=23
リング状造影効果	22例 (96%)	
多発病変	18例 (78%)	
トキソプラズマ抗体 (LA/PHA/EIA) 陽性	14例 (61%)	
髄液トキソプラズマPCR陽性	4例 (29%)	n=14

臨床診断: 20例 生検/剖検: 3例

## (10) トキソプラズマ脳炎23例の 臨床的検討（最終年度）

研究協力者：小林泰一郎

### 背景・目的

トキソプラズマ脳炎（TE）は国内のAIDS指標疾患の2.9%を占め、診断に難渋することが多く、時に致死的となりうる重要な疾患である。

今回、診断・治療および予後に関する臨床的検討を行った。

### 方法

1996年1月～2011年6月に当院を受診したHIV感染者で、臨床的または組織学的にTEと診断された23例を対象に、後方視的に臨床的検討を行った。20例は臨床診断であり、3例は組織学的に診断された。

### 結果

症状発現率は発熱39%、頭痛30%、巣症状43%、意識障害43%であった。画像所見では、リング状増強効果を96%で認め、78%が多発病変を呈していた（表3）。

トキソプラズマの抗体陽性率は61%であり、髄液のPCRは14例で実施され陽性率は29%であった。

初期治療は14例がpyrimethamine / sulfadiazineで開始され、5例がpyrimethamine / clindamycinで行われた。それぞれの治療完遂率は21%、60%であった。sulfadiazineの中止理由としては、薬疹（70%）が最も多く、次いで肝障害（40%）、薬剤熱（30%）が多かった（表4）。

治療効果は13例（59%）で治療開始1週間以内に臨床的改善が得られ、画像上の改善は中央値で15日目（n=19）で確認された。死亡率は17%であった。意識障害がある場合（ $p=0.015$ ）、3週以内に画像上の改善が得られない場合（ $p=0.015$ ）が予後と関連していた。IRISとして発症した10例には死亡例がなく、予後は良好である傾向があった（ $p=0.066$ ）。

### 考察

今回の検討では、症状は非特異的でそれぞれの感度も低く、画像所見では96%でリング状増強効果を認めていたが、重要な鑑別疾患である脳リンパ腫でも同様の所見を呈するため、診断に有用であるとは言えなかった。トキソプラズマの抗体陽性率や髄液を用いたPCRの感度も低く、診断の困難さが浮き彫りになったといえる。一方で、診断が遅れ、意識障害を発症すると予後が悪化することも、今回の検討で示唆された。確定診断は非常に困難であるため、疑った症例では各種検査を迅速に実施したあと、エンピリックに治療を開始することが重要であると言える。

### 健康危険情報

特になし

### 研究発表

#### 総説

- 1) 照屋勝治：HIV合併キャッスルマン病 日本エイズ学会誌 22(3) 184-191 2009.
- 2) 照屋勝治：HIV感染症/エイズ Medical

表4 トキソプラズマ症の治療成績

初期治療薬		n=23	
pyrimethamine / sulfadiazine	14例(完遂率:21%)		
pyrimethamine / clindamycin	5例(完遂率:60%)		
sulfamethoxazole / trimethoprim	2例		
pyrimethamine / atovaquone	1例		
pyrimethamine / azithromycin	1例		

sulfadiazine の変更理由		n=10		治療効果	
薬疹	7例	1週間以内の 症状改善	n=22	13例 (59%)	
肝障害	4例	画像上の改善		15日	
薬剤熱	3例	median[range]	n=19	[8-72日]	
腎障害	2例				
血球減少	2例				

- Practice 27 (臨時増刊号) 363-370 2010.
- 3) 照屋勝治：HIV、HTLV-1による肺病変 The Lung perspectives 18(4) 379-383 2010.
  - 4) 照屋勝治：HIV感染症と呼吸器ウイルス感染症 日本胸部臨床 70(5) 460-468 2011.
  - 5) 照屋勝治：シンポジウム「HIV感染と腫瘍」日本エイズ学会誌 13(2) 47-55 2011.
  - 6) 照屋勝治：結核、HIV感染症とAIDSの治療 2(1) 25-33 2011.

#### 学会発表

- 1) 照屋勝治、他：当科におけるHIV合併ノカルジア症の臨床的検討 第23回日本エイズ学会名古屋 11月 2009年.
- 2) 青木孝弘、他：ニューモシスチス肺炎108例の治療の検討 第23回日本エイズ学会 名古屋 11月 2009年.
- 3) 青木孝弘、他：RT-PCR法を用いたAIDS関連ニューモシスチス肺炎の早期診断に関する研究 第24回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 11月 2010年.
- 4) 千葉明生、他：当センターのHIV感染者における結核症例の検討 第24回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 11月 2010年.
- 5) 青木孝弘、他：当センターにおけるAIDS関連クリプトコッカス髄膜炎17例の検討 第84回日本感染症学会総会・学術講演会 京都 4月 2010年.
- 6) 青木孝弘、他：当センターにおけるHIV合併梅毒患者の検討 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 12月 2011年.
- 7) 渡辺恒二、他：HIV感染合併赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除有用性に関する検討 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 12月 2011年.
- 8) 水島大輔、他：HIV患者におけるサイトメガロウイルス臓器病変に関する臨床的検討 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 12月 2011年.
- 9) 小林泰一郎、他：トキソプラズマ脳炎23例の臨床的検討 第25回日本感染症学会総会・学術講演会 東京 12月 2011年.

