

した。特に、リンパ球数とQFT-2Gの感度について詳細に検討した。

2) 研究方法

結核感染が疑われた患者 (n=3017) に対し連続的にQFT-2Gを施行してきた。その中で、喀痰や気管支洗浄液の抗酸菌検査により結核菌培養陽性が確認された727名を解析対象とした。この集団には、検診発見の軽症肺結核や、空洞を有する重症結核、栄養状態、全身状態不良者、担癌患者など、多様な免疫背景を有する宿主が含まれている。この結核感染集団における末梢血ESAT-6, CFP-10刺激IFN- γ 産生量のpredictorとして、年齢、リンパ球数、単球数、好中球数、好酸球数、陽性コントロールIFN- γ 値、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、CRP、血清クレアチニン値、AST、ALTを設定し、linear regression modelを適用し解析した。

3) 研究結果 (図1)

末梢血リンパ球数、陽性コントロールIFN- γ 値が、結核感染者におけるIFN- γ 応答値に強く関連していると考えられた。対象患者をリンパ球数により亜集団に層別化し、それぞれの集団におけるQFT-2Gの結果を解析した。全体のQFT-2Gの結果は、陽性、陰性 (判定保留を含む)、判定不可はそれぞれ68%, 25.8%, 6.2%であった。リンパ球数正常 (>1800/ μ L, n=104) では陽性率89.3%、判定不可0%であったが、リンパ球数の減少とともに

陽性率は低下した。リンパ球数300~500/ μ L (n=57) では陽性率49.1%、判定不可14%、リンパ球数300/ μ L以下 (n=45) では陽性率26.7%、判定不可37.8%であった。

研究3

HIV感染者におけるQFT (2G、3G) およびELISPOTの同時測定の比較検討

1) 研究目的

結核感染の診断は、ツベルクリン反応からIFN- γ release assays (IGRAs) に移った。IGRAsのうちQFT-2GはQFT-3Gへ世代交代し、欧米ではELISPOTも承認されている。QFT-3Gは2Gよりも感度が上がり、ELISPOTも感度が高いといわれている。

しかし、HIV感染者では、免疫機能の低下により、IGARAsの感度は低下するといわれている。HIV感染者においてQFTとELISPOTを同時に施行し、感度について比較検討してきたが、さらにQFT-3Gのデータを加え、いずれの検査が有用かを検討した。

2) 研究方法

2008年1月15日から2011年12月13日までの間に、HIV感染者にQFTとELISPOTの検査を本人の同意の下に行ってきた。1人の患者に複数回検査しているが、定期的にIGRAsを行い、結核感染の

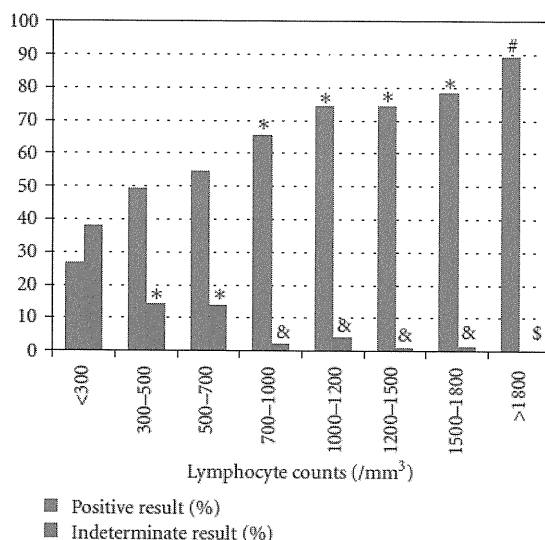


図1 結核患者におけるQFT-2Gと末梢リンパ球数

*: $P < .05$ versus <300/mm³ category.

&: $P < .05$ versus <300/mm³ category, $P < .05$ versus 300-500/mm³ category, and $P < .05$ versus 500-700/mm³ category.

#: $P < .05$ versus <300/mm³ category, $P < .05$ versus 300-500/mm³ category, $P < .05$ versus 500-700/mm³ category, and $P < .05$ versus 700-1000/mm³ category.

\$: $P < .05$ versus <300/mm³ category, $P < .05$ versus 300-500/mm³ category, $P < .05$ versus 500-700/mm³ category, $P < .05$ versus 700-1000/mm³ category, and $P < .05$ versus 1000-1200/mm³ category.

早期発見を試みているからである。QFTは当院では2010年4月より2Gから3Gへ切り替えたため、その前後でELISPOTとの比較を行った。

3) 研究結果

2008年1月15日から2011年12月13日までの間に、55人のHIV感染者にのべ121回のQFT-ELISPOT同時検査を行った。この中には結核の初診患者11名、結核の治療後の患者8名が含まれていた。

2Gと3Gを含んだ全QFTとELISPOTの結果を比較すると(図2)、QFTで見られた判定不可と判定保留はELISPOTでは見られず、陽性数はQFT:28に対してELISPOT:57であった。以下に、QFT-2Gと3Gを分けて結果を示す。

QFT-2Gは45人のHIV感染者にのべ71回行われた。QFTで見られた判定不可と判定保留はELISPOTでは見られず、陽性数はQFT:15に対してELISPOT:35であった(図3)。

患者をCD4数100/ μ L毎の群別にし、QFT-2GとELISPOTを比較すると(図4)、いずれの群におい

ても、ELISPOTの陽性率が同率以上であった。特にCD4数100/ μ L以下の群では、QFT-2Gでは判定不可が1例あったが、ELISPOTでは陰性という結果であり、判定不可例はなかった。

QFT-3Gは35人のHIV感染者にのべ50回行われた。QFTで見られた判定不可と判定保留はELISPOTでは見られず、陽性数はQFT:13に対してELISPOT:22であった(図5)。

患者をCD4数100/ μ L毎の群別にし、QFT-3GとELISPOTを比較すると(図6)、いずれの群においても、ELISPOTの陽性率が同率以上であった。特にCD4数200/ μ L以下の群では、QFT-3Gでは判定不可が3例あったが、ELISPOTでは判定不可はなく陰性2例、陽性1例という結果であった。

結核発病時点で両検査を行えた患者が11人いた。QFTの陽性率は63.6%であったが、ELISPOTの陽性率は90.9%と高値であった(表1)。QFT-3Gでは判定不可例が1例あった。

結核の既往が明確な症例(当院で結核の治療を終了)8人につき、両IGRAsを定期的のにべ26回行ったが、QFTでは陰性5例、判定保留11例、陽

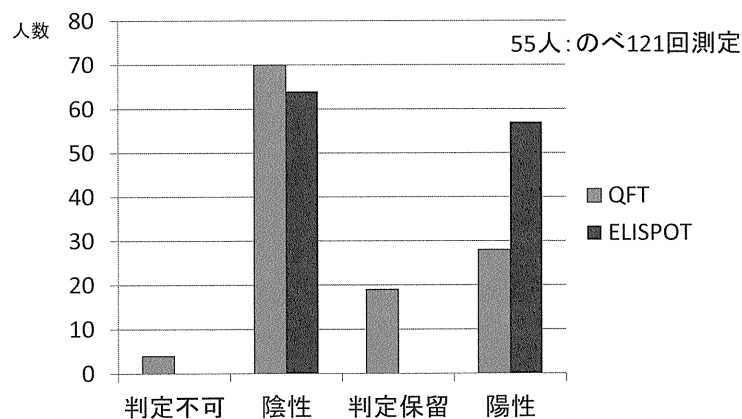


図2 HIV感染者におけるQFT (2G, 3G) およびELISPOTの同時測定の比較検討

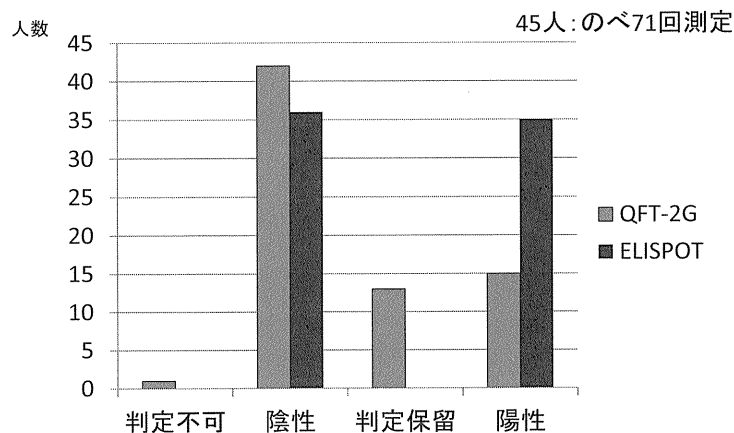


図3 HIV感染者におけるQFT-2GおよびELISPOTの同時測定の比較検討

性10例であったが、ELISPOTでは陰性6例、陽性20例であった（図7）。

QFTの判定不可は4例に認められたが、CD4数は4、15、45、126/μLであり、3例は50/μL以下であった。4例中3例はQFT-3Gであった。

研究4

HIV感染者におけるIGRAsの経時的変化と、INHの投与効果について

当院の外来に通院しantiretroviral therapy（ART）を行っているHIV患者に対して、定期的にQFT-2GとELISPOTを行い、経時的変化に関して検討

した。

当院に通院中のART中のHIV患者において、QFT-2G/ELISPOTをfollow中、両者ともに陽転化した症例を1例経験した。30歳代、男性。2007年8月にニューモシスチス肺炎で当院初診。QFT-2G/ELISPOTともに陰性であった。PCPは治癒し、ART（TDF/FTC + EFV）にて順調に経過した。2010年1月にQFT-2G/ELISPOTともに陽性となった。自覚症状はなく、CTにて肺野病変は認めなかった。2010年3月より、INH300mg/日の投与を開始したところ、QFTおよびELISPOTは陰性化した（図8）。

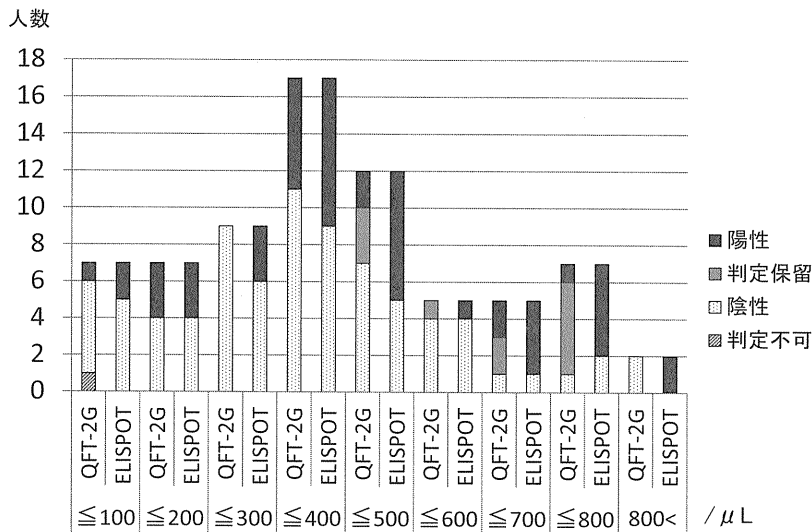


図4 HIV感染者におけるQFT-2GおよびELISPOTの同時測定と比較検討—CD4値別—

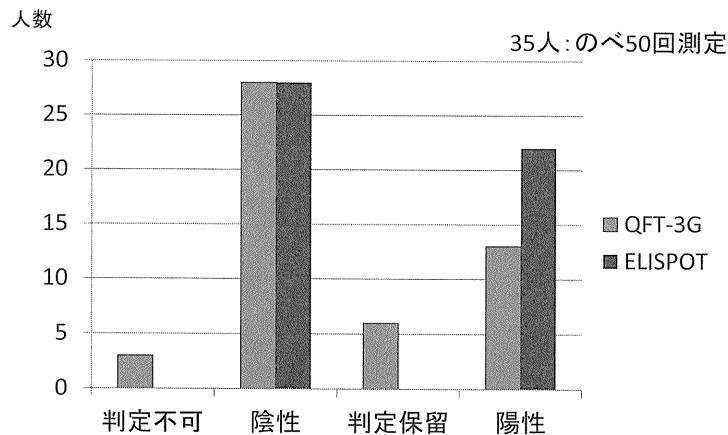


図5 HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOTの同時測定と比較検討

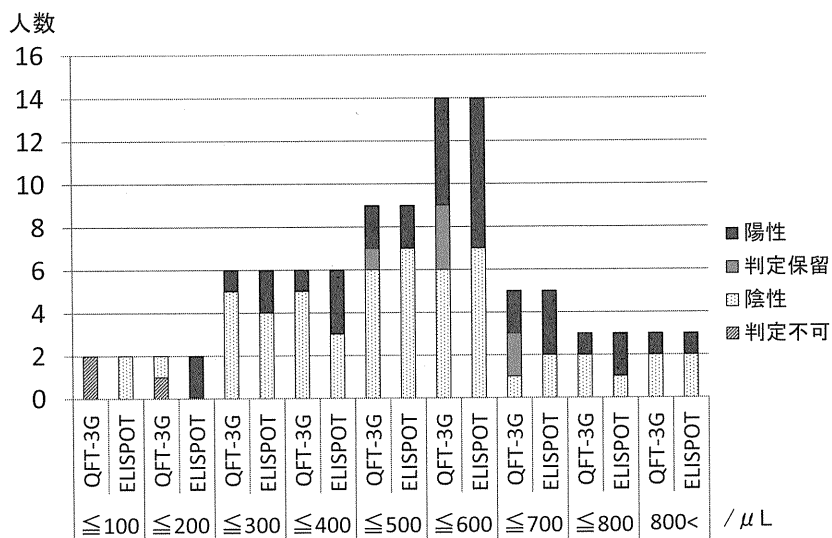


図6 HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOTの同時測定の結果比較検討—CD4値別—

表1 結核発病時のQFTおよびELISPOTの判定結果

QFTの Version	QFT判定	ELISPOT判定	CD4(/μL)
2G	(-)	(-)	11
2G	(+)	(+)	35
2G	(-)	(+)	50
2G	(+)	(+)	125
2G	(+)	(+)	152
2G	(+)	(+)	302
2G	(+)	(+)	318
2G	(+)	(+)	326
3G	判定不可	(+)	126
3G	(+)	(+)	244
3G	判定保留	(+)	531

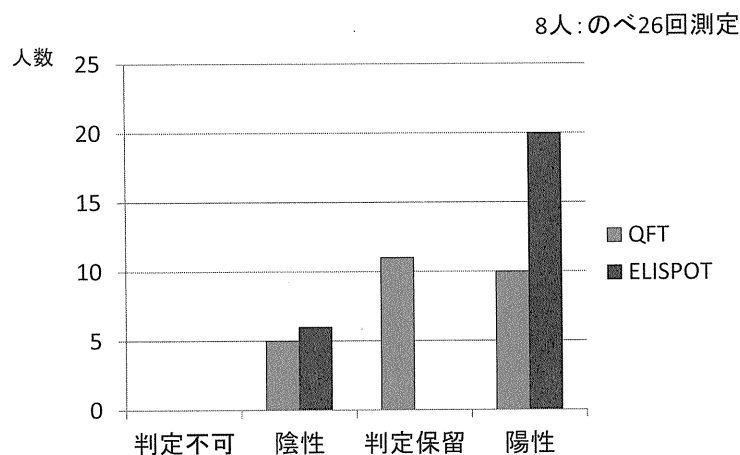


図7 結核既往者のQFTおよびELISPOTの判定結果

考察

BCG接種が普及している日本においてQFT-2Gを用いることにより、ツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者数を減少させることが可能となった。接触者健診においてQFT-2Gがツ反に比べ、その後の結核発病をより正確に予測すること認められている。

しかし、IGRAsは細胞性免疫応答を利用した検査法であり、免疫脆弱状態では偽陰性が問題となる。当院のデータでは、末梢血リンパ球数が低値ではQFT-2Gの感度は低下してしまうことが判明した(研究1,2)。ELISPOTの結果は末梢血リンパ球数に左右されない。HIV感染者においても、QFT-2Gに比べELISPOTを用いたIGRAがより高感度に結核感染を検出することがわかり、免疫抑制因子をもつ症例についてはELISPOTが有用であると言える。ELISPOTはT-SPOT®. TBとして欧米では製品化されており、わが国でも臨床試験が行われているので、近々承認されると考えられる。

HIV感染者にQFT(QFT-2G、QFT-3G)とELISPOTを同時に行った結果(研究3)、陽性率はELISPOTのほうが高いことが判明した。QFT-2Gよりも感度が高いといわれているQFT-3Gとの比較においても、同様のことが言えた。ただし、全例で結核感染が証明されているわけではないので、感度の比較にはならない。

結核発病時点での検討および結核既往例の検討でも、ELISPOTの陽性率はQFTよりも高く、

ELISPOTの感度が良好であることを示しており、HIV感染者における結核感染の診断には有用と思われた(研究3)。

QFT-2GおよびQFT-3GいずれのQFTでも、判定不可があり、CD4数が低値の症例では検査を行えない可能性があった。これに対してELISPOTでは判定不可はなく、いずれの症例でも陰性あるいは陽性の結果が得られた(研究3)。

以上の結果は、全血を用いるQFTに対して、細胞数を一定にそろえるELISPOTのほうが、CD4数低値のHIV感染者では有用であることを示しているものと思われる。

全血QFTはELISPOTより検査手技において技術的に、より簡便であるが、リンパ球減少、細胞性免疫が傷害されている被検者では、ELISPOTによるIGRAsが結核感染診断上、優位である。現時点で、本邦ではQFTのみが普及しており、将来的に、免疫健全被検者を含めすべてに対しELISPOTを適用する必要性はないと考えられるが、結核感染が強く疑われ、発病のリスクの高い免疫脆弱被検者に対してはELISPOTが有用であろう。IGRAsが用いられる最も重要な場面として、集団感染などの接触者健診があげられる。今後、高齢化が進む日本において、高齢者施設などでの免疫脆弱集団における感染などでは、ELISPOTが適切かもしれない。ただし、ELISPOTはPBMCを分離するという工程が加わり、全血法QFTに比べると技術的にやや煩雑である。スポットを可視化するシステムを

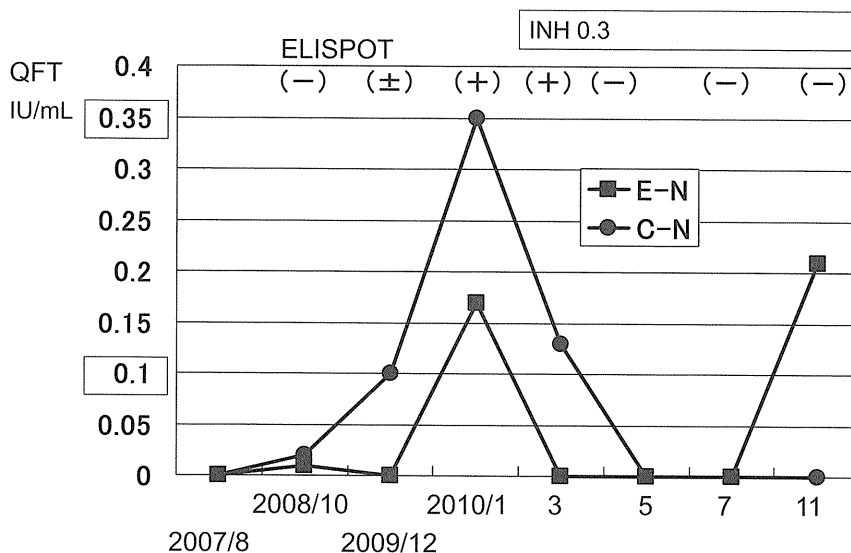


図8：ART中にQFT、ELISPOTが陽転化した症例

要するため、機器整備などハード面の問題もある。高蔓延途上国での1次的使用は現実的ではないであろう。さらには、IGRAsは結核既往と最近の曝露を区別することができず、T-SPOT®. TBの特異度や費用対効果も含め、今後の検討課題である。

ART中のHIV陽性者において、IGRAs陽転者については、将来、結核を発病してくるのか、またINH投与により結核発病を抑えることができるのか、明確な結論は出していない。今回、1例のみであるが、ART経過中にQFT、ELISPOTが陽転化し、INHの投与により、それぞれが陰性化した症例を経験した(研究4)。今後も症例の蓄積をしながら、HIV感染者におけるIGRAs陽転者への対応について検討していきたい。

研究成果の刊行物に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 平成21年度

安岡 彰

1. 安岡 彰: 第3章 診断と症状・合併症 日和見感染症. HIV感染症とAIDS. 大阪, 最新医学社, 67-77, 2010
2. Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S: Serum(1→3)β-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 49: 1128-1131, 2009
3. Narukawa M, Yasuoka A, Note R, Funada H: Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA. Tohoku J Exp Med 218: 207-213, 2009
4. 安岡 彰: 2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 3) 真菌 ニューモシスチス・イロベツィ. 臨床検査 53: 1391-1394, 2009
5. 安岡 彰: VI. HIV感染症の合併症 1. HIV感染症に合併する日和見感染症の現状. 日本内科学会雑誌 98: 70-77, 2009
6. 安岡 彰: 家庭・職場での感染対策. 最新医学社 65: 86-90, 2010
7. 安岡 彰: ニューモシスチス肺炎の診断. 日本胸部臨床 69: 124-130, 2010
8. 安岡 彰: 日和見感染症. 日本臨床 68: 486-490, 2010

照屋 勝治

1. 照屋勝治: HIV 合併キャッスルマン病. 日本エイズ学会誌 11: 184-191, 2009

片野 晴隆

1. Cheng B, Martinez FP, Katano H, Tang Q: Evidence of inability of human cytomegalovirus to reactivate Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus from latency in body cavity-based lymphocytes. J Clin Virol 46: 244-8, 2009
2. Dabaghmanesh N, Matsubara A, Miyake A, Nakano K, Ishida T, Katano H, Horie R, Umezawa K, Watanabe T: Transient inhibition of NF-κB by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation. Cancer Sci 100: 737-46, 2009
3. Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tying SK, Follmann D, Cohen JI: Long-Term Administration of Valacyclovir Reduces the Number of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected B Cells but Not the Number of EBV DNA Copies per B Cell in Healthy Volunteers. J Virol 83: 11857-61, 2009
4. Katano H, Ito H, Suzuki Y, Nakamura T, Sato Y, Tsuji T, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T: Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma. J Med Virol 81: 1951-8, 2009
5. Takahashi-Makise N, Suzu S, Hiyoshi M, Ohsugi T, Katano H, Umezawa K, Okada S: Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo and induces apoptosis via suppression of the NF-κB pathway. Int J Cancer 125: 1464-72, 2009
6. 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 63: 52-4, 2010
7. 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 82: 400-6, 2010
8. 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: (in press), 2010

山本 政弘

1. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E: High molecular weight form of adiponectin in antiretroviral drug-induced dyslipidemia in HIV-infected Japanese individuals based on in vivo and in vitro analyses. *Internal Medicine* 48: 1799-1875, 2009
2. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E: Human Herpesvirus 8 DNA Load in the Leukocytes Correlates with the Platelet Counts in HIV Type 1-Infected Individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25: 1-8, 2009
3. 南 留美、高濱宗一郎、安藤 仁、山本政弘: 治療後ウエスタンブロット法にて抗HIV抗体が陰性化し持続しているHIV-1感染症の1例. *感染症学雑誌* 83: 251-255, 2009

古西 満

1. 善本英一郎、古西 満、宇野健司、米川真輔、中川智代、笠原 敬、前田光一、三笠桂一、若月幸平、中島祥介: HAART開始後短期間に急性虫垂炎を発症したHIV感染者の1例. *総合臨床* 58: 531-534, 2009
2. 古西 満、善本 英一郎、宇野健司、小川 拓、忽那賢志、中川智代、米川真輔、笠原 敬、前田光一、三笠桂一: HAART時代におけるHIV感染者のTh1/Th2バランス. *総合臨床* 58: 1474-1477, 2009
3. 古西 満、宇野健司: HIV感染症の最新知見 7. 抗HIV療法後にみられる免疫再構築症候群. *BIO Clinica* 24: 49-53, 2010
4. 古西 満、菊池 嘉、小田原 陸、富成伸次郎、永井英明、今村顕史、田沼順子、善本英一郎: シンポジウム「抗HIV療法をいつ、どの薬剤で始めるか -症例経験から考える-」. *日本エイズ学会誌*: 75-80, 2010

永井 英明

1. 永井英明: 増刊号: 医療・福祉施設における感染制御と臨床検査 2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 2) 結核菌. *臨床検査* 53: 1367-1370, 2009
2. 永井 英明: インターフェロン γ 応答測定法による結核感染の診断. *感染症* 39: 103-106, 2009
3. 永井英明: 結核をめぐる課題と展望 新しい結核診断技術 インターフェロン γ 応答測定法. *日本胸部臨床* 68: 417-424, 2009
4. 永井英明: III. TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現在と将来 2. HIV感染症合併結核の臨床像. *結核* 84: 204-207, 2009
5. 永井英明: 苦手感染症の克服 結核 QuantiFERON-TB 第2世代(QFT-2G)の現状と注意点. *Medicina* 46: 583-585, 2009
6. 永井英明: 苦手感染症の克服 結核 一般医家の診療上のpitfall. *Medicina* 46: 580-582, 2009
7. 永井 英明: 結核と非結核性抗酸菌症診療の新展開 2. リファブチンの臨床的意義. *化学療法の領域* 25: 571-577, 2009
8. 永井英明: 呼吸器疾患の新治療 ミコブティンカプセル. *呼吸* 28: 151-155, 2009
9. 内堀 歩、宮崎 泰、有賀晴之、千葉厚郎: 髄液をもちいてinterferon-gamma release assayを検討した結核性髄膜炎の1例. *臨床神経学* 49: 428-431, 2009
10. 有賀晴之: VI. 新しい結核感染診断法の課題と展望 3. 免疫抑制者におけるQFTの適用と課題. *結核* 85: 24-25, 2010

研究成果の刊行に関する一覧表 平成22年度

安岡 彰

1. 安岡 彰: 血液媒介感染症. 疾病と治療. 東京, 南江堂, 274-278, 2010
2. 安岡 彰: 9.血液媒介感染対策・職業感染対策. 院内感染対策講習会②. 東京, 社団法人日本感染症学会, 41-50, 2010
3. 塚本美鈴: HIV感染者におけるメインテナンス・予防治療 ~導入療法と地固め療法~. IDSAガイドライン 真菌症治療のUP-TO-DATE. 大阪, 医薬ジャーナル社, 251-255, 2010
4. 安岡 彰: 特集ヘルペスウイルス科ウイルスによる感染症のすべて 3. サイトメガロウイルス感染症. 化学療法の領域 26: 57-59, 2010
5. 安岡 彰: Q&A形式 CASE Study. HIV感染症とAIDSの治療 1: 47-48, 54-55, 60-62,
6. 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
7. 安岡 彰: 日和見感染症. 日本臨牀 68: 486-490, 2010
8. 安岡 彰: 特集ニューモシスチス肺炎 update ニューモシスチス肺炎の診断. 日本胸部臨床 69: 124-130, 2010
9. 安岡 彰: HIV感染症とAIDS 第3章 診断と症状・合併症 日和見感染症. 最新医学社 別冊: 67-77, 2010
10. 安岡 彰: 特集インフルエンザ 家庭・職場での感染対策. 最新医学社 65: 86-90, 2010

照屋 勝治

1. 照屋勝治: HIV感染症/エイズ. Medical Practice 27: 363-370, 2010
2. 照屋勝治: 日本におけるHIV感染症の現状. 日本透析医会雑誌 25: 216-222, 2010
3. 照屋勝治: HIV, HTLV-1による肺病変. The Lung perspectives 18: 379-383, 2010

片野 晴隆

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. 大阪, 中山書店, 197-203, 2010
2. Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N: Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. Cancer Lett 300: 225-234, 2011
3. 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 83: 322-330, 2011
4. 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 28: 3325-3332, 2010
5. 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 82: 400-406, 2010
6. Hatano B, Kojima A, Sata T, Katano H: Virus detection using viro-ademebeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages. Jpn J Infect Dis 63: 52-54, 2010
7. 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
8. 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
9. 片野晴隆: 特集 ヘルペスウイルスのウイルス学 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). ウイルス 60: 237-246, 2010

山本 政弘

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* 17: 183-188, 2010
2. 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定量の基礎的検討. *国臨協九州* 10: 1-6, 2010

古西 満

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, 生駒貴代子, 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, 膳本英一郎, 三笠桂一: 急性Epstein-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

永井 英明

1. Komiya K, Ariga H, Nagai H, Teramoto S, Kurashima A, Shoji S, Nakajima Y: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 49: 1849-1855, 2010
2. Tamura A, Shimada M, Matsui Y, Kawashima M, Suzuki J, Ariga H, Ohshima N, Masuda K, Matsui H, Nagai H, Nagayama N, Toyota E, Akagawa S, Hebisawa A: The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. *Intern Med* 49: 95-102, 2010
3. 小宮幸作, 有賀晴之, 長山直弘, 松井芳憲, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 寺本信嗣, 田村厚久, 豊田恵美子, 永井英明, 赤川志のぶ, 中島由槻: 結核性胸膜炎に対する胸腔ドレーン留置後に発症した胸壁冷膿瘍の1例. *結核* 85: 673-677, 2010
4. 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 山根 章, 小宮幸作, 伊藤三郎, 鈴木純一, 加志崎史大, 島田昌裕, 松井芳憲, 川島正裕, 大島信治, 鈴木純子, 有賀晴之, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 寺本信嗣, 永井英明, 赤川志のぶ, 庄司俊輔, 蛇沢 晶, 中島由槻: 高齢者結核の臨床的検討. *結核* 85: 655-660, 2010
5. 松井芳憲, 田村厚久, 長山直弘, 赤司俊介, 荒木孝介, 木村裕樹, 島田昌裕, 鈴木純一, 加志崎史大, 川島正裕, 有賀晴之, 鈴木純子, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 寺本信嗣, 山根 章, 永井英明, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 庄司俊輔, 中島由槻: 肺Mycobacterium xenopi症の11例と本邦報告18例の検討. *結核* 85: 647-653, 2010
6. 大石和徳, 永井英明: 【最近話題のワクチン】肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? 2回接種の認可で十分かを検証する. *医学のあゆみ* 234: 213-216, 2010
7. 松井芳憲, 永井英明: 【呼吸不全の実地診療 治療ストラテジーの新たな展開】呼吸不全の実地診療・セミナー/呼吸不全をきたす疾患の実地診療のポイントII型呼吸不全の診断と治療(神経筋疾患、結核後遺症を含む)のすすめかた. *Medical Practice* 27: 623-627, 2010

8. 永井英明: 【COPDの診療update】COPDにおけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン. 日本医師会雑誌 138: 2528, 2010
9. 大石和徳, 川上和義, 永井英明, 砂川慶介, 渡辺彰: 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. 日本呼吸器学会雑誌 48: 5-9, 2010
10. Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, Kawakami Y, Tenjinbaru K, Maeda A, Li P, Gillard P, Roman F: Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. Hum Vaccin 6: 888-893, 2010
11. Nagai H, Ikematsu H, Tenjinbaru K, Maeda A, Drame M, Roman F P: A phase II, open-label, multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of an adjuvanted pre-pandemic (H5N1) influenza vaccine in healthy Japanese adults. BMC Infectious Diseases 10: 338, 2010
12. 永井英明: 新型インフルエンザ対策—ワクチンおよび抗ウイルス療法(治験薬も含めて). Progress in Medicine 30: 2309-2313, 2010
13. 大島信治, 有賀晴之, 新藤学, 永井英明: 国産新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンおよび季節性インフルエンザHAワクチンの同時接種の安全性についての検討(短報). 感染症学雑誌 84: 744-745, 2010
14. 永井英明: 新型インフルエンザワクチンの使用経験について. 東京内科医会会誌 26: 112-115, 2010
15. 永井英明: 新型インフルエンザワクチン—成人. 臨牀と研究 87: 1687-1691, 2010

研究成果の刊行に関する一覧表 平成23年度

安岡 彰

1. 泉川公一, 栗原慎太郎, 塚本美鈴: 8.呼吸器感染対策. 院内感染対策講習会②. 東京, 社団法人日本感染症学会, 57-65, 2011
2. 塚本美鈴, 安岡 彰: 特集 HIV感染症と呼吸器疾患 HIV感染症 近年の動向. 日本胸部臨床 70: 425-433, 2011
3. 安岡 彰: 特集 感染防止対策の最前線 医療従事者職業感染対策の現状と問題点. Pharma Medica 29: 45-49, 2011
4. Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Yamada K, Akamatsu N, Matsuda J, Nishino T, Hasegawa H, Izumikawa K, Takeya H, Yamamoto Y, Yasuoka A, Kohno S, Kamihira S: Clinical characteristics of seven patients with *Aeromonas* septicemia in a Japanese hospital. Tohoku J. Exp. Med. 225: 81-84, 2011
5. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S: The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res 11: 449-456, 2011
6. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S: Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. Med Mycol 49: 581-587, 2011

照屋 勝治

1. 照屋勝治: HIV感染症と呼吸器ウイルス感染. 日本胸部臨床 70: 460-468, 2011
2. 照屋勝治: 診断と治療のTopics 結核. HIV感染症とAIDSの治療 2: 25-23, 2011
3. 照屋勝治, 岡田誠治, 川名敬, 加藤哲朗, 佐原力三郎: シンポジウム「HIV感染と腫瘍」. 日本エイズ学会誌 13: 47-55, 2011

片野 晴隆

1. 片野晴隆、佐多徹太郎: Kaposi肉腫. ウイルス性皮膚疾患ハンドブック. 大阪, 中山書店, 145-149, 2011
2. 片野晴隆、佐多徹太郎: Kaposi肉腫以外のHHV-8関連疾患. ウイルス性皮膚疾患ハンドブック. 大阪, 中山書店, 150-151, 2011
3. 片野晴隆: 伝染性単核球症. 免疫の事典. 京都, 朝倉書店, 312, 2011
4. Nakano K, Katano H, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology*: in press, 2012
5. Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S: Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB pathway. *Cancer Sci*: in press, 2012
6. Nakai H, Sugata K, Usui C, Asano Y, Yamakita T, Matsunaga K, Mizokuchi Y, Katano H, Iwatsuki K, Yoshikawa T: A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol* 28: 23-25, 2011
7. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. *Front Microbiol* 2: 175, 2011
8. 大田泰徳、比島恒和、望月眞、児玉良典、片野晴隆: エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 30: 195-203, 2012
9. 長谷川宏美、片野晴隆、佐多徹太郎、長谷川秀樹: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV, HHV-8)とカポジ肉腫. 臨床と微生物 38: 233-240, 2011
10. 片野晴隆: 特集/皮膚科医のための感染症最新マニュアルウイルス感染と発癌. *Monthly Book Derma* 183: 12-18, 2011
11. 土松純子, 山中新也, 神谷秀喜, 北島康雄, 松永研吾, 佐多徹太郎, 片野晴隆, 菅野隆行: 皮膚に生じたKaposi肉腫を契機にAIDSの診断に至った1例. *皮膚科の臨床* 53: 1818-1822, 2011

山本 政弘

1. Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T: Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration. *BMC Infect Dis* 11: 146,

古西 満

1. 古西 満: 各論 II H. 真菌感染症 5. ニューモシスチス肺炎. 感染症専門医テキスト 第 I 部解説編. 東京, 南江堂, 1088-1092, 2011,
2. 古西 満: 第 III 章 エキスパート編 16. pentamidine吸入継続中に発熱、咳嗽が出現した31歳男性. 感染症専門医テキスト第 II 部ケーススタディ編. 東京, 南江堂, 2011, 346-353
3. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 片浪雄一, 忽那賢志, 小川 拓, 中川智代, 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. *日本エイズ学会誌* 13: 105-108, 2011
4. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: HIV感染者の骨血管相関に関する検討. *感染症学雑誌* 85: 384-385, 2011
5. 治田匡平, 古西 満, 宇野健司, 松島紫乃, 今中比砂野, 森田幸子, 北 啓二, 宇野雅之: ラルテグラビルの選択理由に関する検討. *Pharma Medica* 29: 99-103, 2011
6. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 三笠桂一: 抗HIV薬による瘻性歩行が疑われた1例. *Modern Physician* 31: 139-142, 2011

永井英明

1. 永井英明: 【ワクチンの有効性と安全性】インフルエンザワクチン(解説/特集). 医薬ジャーナル 47: 790-793, 2011
2. 永井英明: III. 診断の進歩 8. QFTの新しい展開(解説). Annual Review呼吸器 2011: 187-192, 2011
3. 永井英明: 特集 ワクチン接種のルールとスケジュール設計-4. 高齢者: 肺Mycobacterium xenopi症の11例と本邦報告18例の検討. 薬局 62: 74-78, 2011
4. 永井英明: 特集 HIV感染症と呼吸器疾患 HIV感染症と結核・非結核性抗酸菌症. 日本胸部臨床 70: 469-478, 2011
5. 三上 優、有賀晴之、大島信治、永井英明: 新型インフルエンザAの感染を契機に呼吸器疾患を合併し入院となった成人例6例の臨床的検討と季節性インフルエンザとの比較. 感染症学雑誌 85: 144-149, 2011
6. Komiya K, Ariga H, Nagai H, Kurashima A, Shoji S, Ishii H, Nakajima Y: Reversion rates of QuantiFERON-TB Gold are related to pre-treatment IFN-gamma levels. J Infect 63: 48-53, 2011
7. 石井崇史, 松井芳憲, 長山直弘, 檜垣直子, 戸根一哉, 日下 圭, 妹尾真美, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 寺本信嗣, 山根 章, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 庄司俊輔, 中島由槻: 結核性胸膜炎の治療中に対側胸水を呈した1例. 結核 86: 723-727, 2011
8. 久能木真喜子, 川辺芳子, 鈴木純子, 島田昌裕, 金子有吾, 松井芳憲, 川島正裕, 大島信治, 有賀晴之, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 長山直弘, 豊田恵美子, 町田和子, 中島由槻: 結核標準治療が行えない症例におけるlevofloxacinの使用状況と治療成績の検討. 結核 86: 773-779, 2011
9. 永井英明: 【結核医療が変わる】多剤耐性結核の現況(解説/特集). 感染と抗菌薬 14: 201-205, 2011

第3章

診断と症状・合併症

日和見感染症

要旨

日本では新規に HIV / AIDS と診断される患者が増加している。そのため、日和見感染症の発生数も増えており、その多くが一般の急性期医療施設で診断・治療が行われている。日本の日和見感染症は、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核が主要4疾患である。日和見感染症の発症は末梢血 CD4 陽性細胞数によって発症時期がおおむね規定されている。本稿では主要な疾患の診断治療について概説した。

日和見感染症の現状

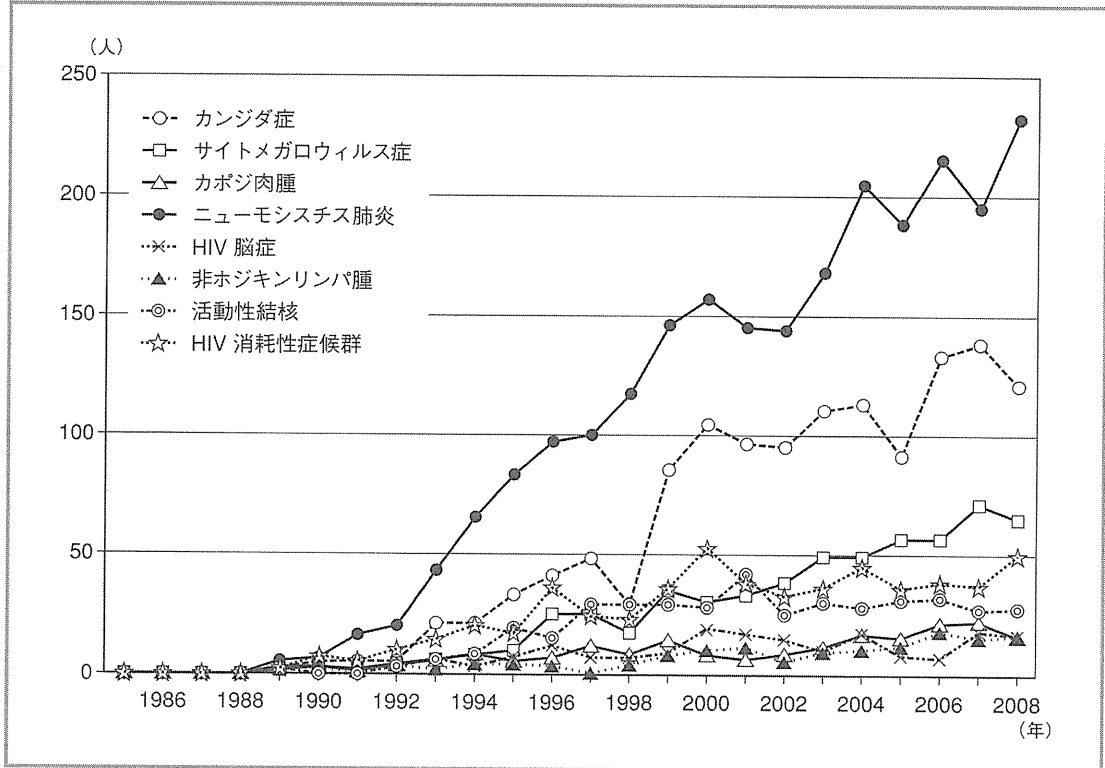
HIV / AIDS は免疫不全の進行により日和見感染症や悪性腫瘍を繰り返し発症する予後不良の疾患であったが、強力な抗ウイルス療法 (ART) の導入により様相が一変した。しかし、日本においては新規の HIV / AIDS 患者の増加が続いているため、日和見感染症も増加している。日和見感染症の発症時に HIV 感染者であることが判明していないことが多いため、広く市中の病院において診断・治療されている点も最近の特徴である。図1はエイズ動向委員会報告にみる日和見感染症の報告数の年次推移であるが、年々増加していることが明らかである。全国 HIV 診療拠点病院の協力による厚生労働科学研究エイズ対策事業で収集された日和見感染症の頻度を図2に示した。ニューモシスチス肺炎 (PCP)、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、カンジダ症、結核が日本における日和見感染症の主要4疾患である。

● キーワード

ニューモシスチス肺炎
サイトメガロウイルス
感染症
カンジダ症
結核

日和見感染症の発症時期は、末梢血 CD4 陽性細胞数 (CD4 数) によっておおむね規定されており (図3)、① 免疫不全の早期からみられる結核やカポジ肉腫、口腔カンジダ症、② $CD4 < 200 / \mu l$ からみられる PCP、食道カンジダ症、トキソプラズマ症、クリプトコックス症、③ 免疫不全が進行した $CD4 < 50 / \mu l$ でみられる CMV 感染症、

図1 エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の推移



非結核抗酸菌症におおむね分類できる。

ニューモシスチス肺炎 (PCP)

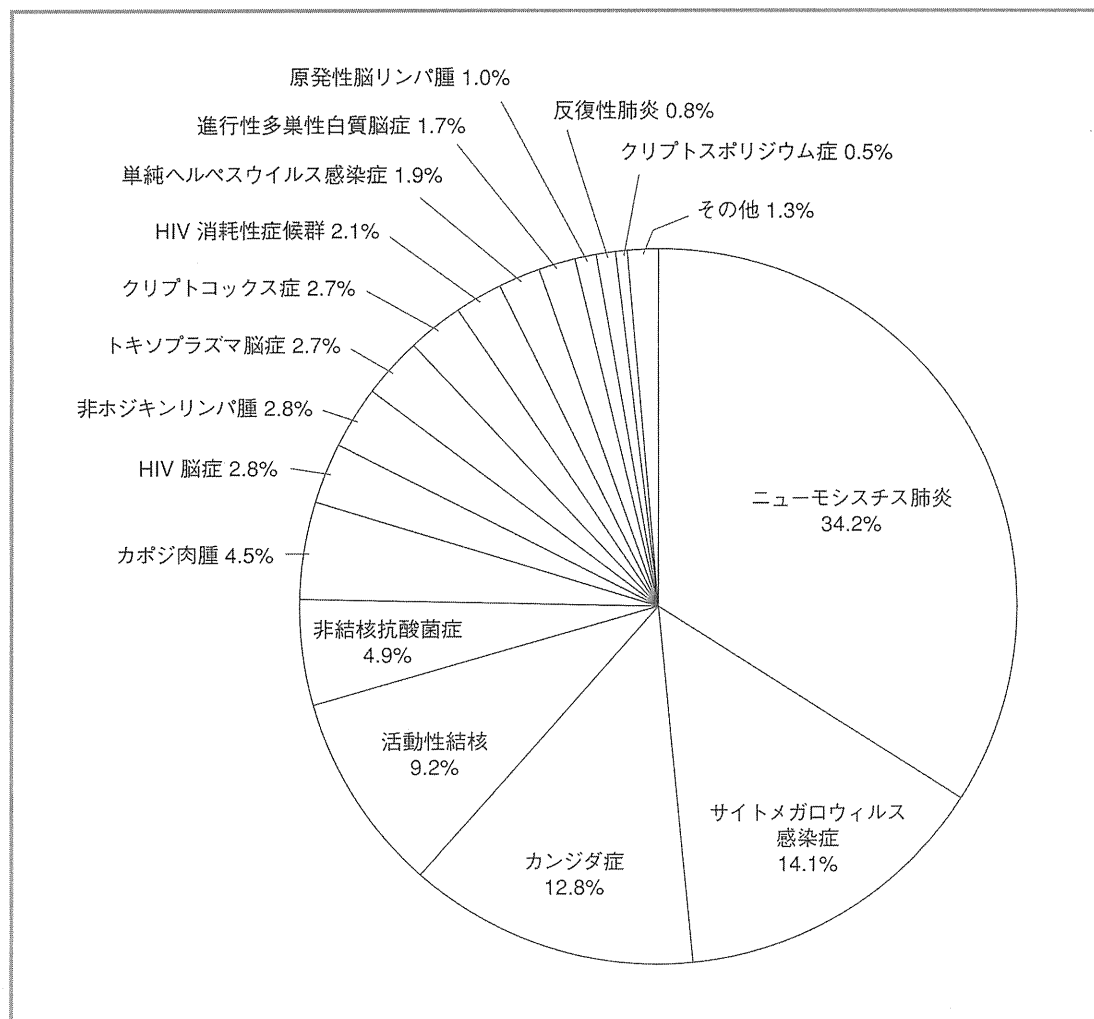
1. 病態

PCP は HIV 感染者で死亡リスクのある重篤な合併症としては最も頻度が高い。亜急性に進行するびまん性肺炎で、真菌に分類される *Pneumocystis jirovecii* が起炎菌である。顕性化に先行して体重減少や発熱の出没が見られる場合がある。CD4 < 200 / μl で発症するが、最も多いのは CD4 数が 2 桁台での発症である。

2. 症状・身体所見

発熱、息切れ/呼吸困難と喀痰を伴わない咳（乾性咳嗽）が主症状である。初発症状は発熱で、その時点では胸部 X 線で明らかな陰影を指摘できない場合も少なくない。息切れ/呼吸困難は低酸素血症の反映で、胸部 X 線所見から受ける印象より強くみられる。咳は認めない場合もあり、合併感染があれば喀痰を伴うこともある。胸部の聴診で

図2 AIDS 指標疾患の累積頻度

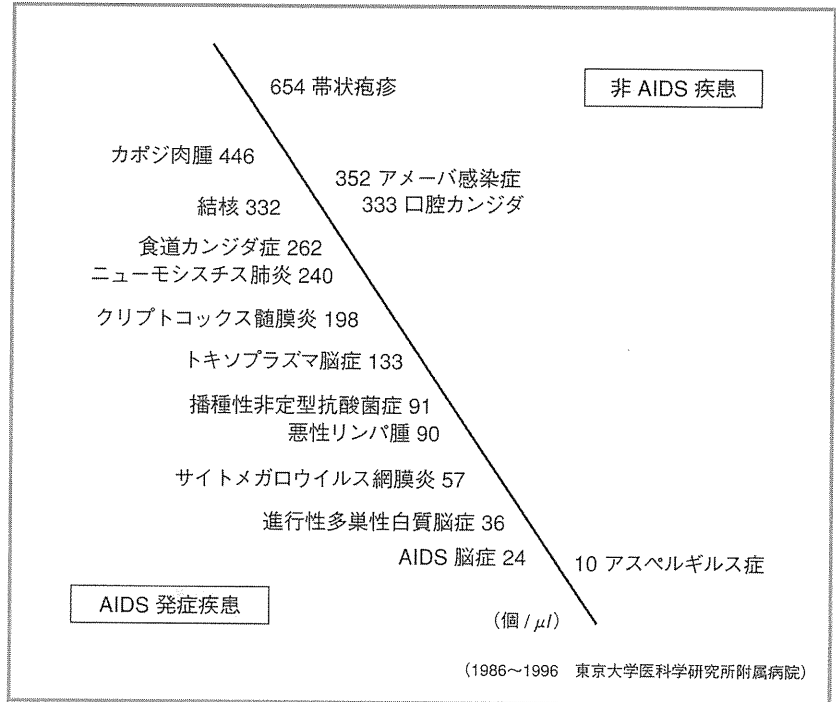


はラ音は聴取しないことが多い。

3. 検査所見

低酸素血症の反映として酸素飽和度 (SpO₂)、動脈血液ガス分析で動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下がみられる。低酸素血症は肺の換気血流不均衡が中心であるため動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の増加はみられず、むしろ過換気のため低下していることがある。血液生化学では LDH, KL-6, SP-D の上昇がみられる。CRP などの炎症所見は、ほかの合併感染がなければ中程度までの上昇を示す。真菌の血清マーカーである β -D-グルカンの上昇は PCP 診断に有用であり、HIV 感染者では数千 pg/ml まで上昇する例も少なくない。

図3 日和見感染の発症 CD4 数最大値



画像所見としては胸部単純X線で両側びまん性すりガラス陰影 (GGO) を呈し, 胸部 HRCT でも肺小葉単位での GGO が認められる. 分布はびまん性にみられるが均一ではなく, モザイク (あるいは地図状) の分布を示す (図4).

4. 診断

図4 PCP の胸部 HRCT 像



胸部X線・CT 画像と血液の β -D-グルカン高値から臨床的に疑われ, 呼吸器検体 (誘発喀痰, 気管支洗浄液) の塗沫検鏡所見または PCR などの遺伝子診断 (保険適応なし) で確定診断される. HIV 感染者では, 顕性となっていない軽度の *P. jirovecii* の増加で遺伝子検査が陽性となる偽陽性がみられるので, 結果の判断は臨床所見と併せて行う

必要がある。

5. 治療

スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤が第1選択の治療薬である。トリメトプリムとして 15 mg/kg/日が標準量であり、体重 60 kg では ST 合剤を 1日 12錠 (または 12 アンプル) を使用することになる。HIV 感染者では、ST 合剤での発熱・アレルギーの頻度が高く、骨髄機能低下や電解質異常 (高K血症, 低Na血症), 腎機能障害にも注意が必要である。

ST 合剤が使用できない場合や副作用がみられた場合は、ペントミジンを使用する。4 mg/kg ~ 3 mg/kg が標準量である。腎機能障害、膵機能障害に伴う低血糖や膵荒廃による高血糖、不整脈などに注意が必要である。また、しびれ感、特に口周囲のしびれや味覚障害は頻度が高く、発見が遅れると長く患者を悩ますことになる。ほかの治療法が困難な場合や予防投与では、ペントミジン 300 mg を吸入で投与することもできる。

標準治療は 21 日間であり、副作用などにより治療困難であれば、薬剤や投与方法を変更してこの期間の治療完遂を目指す。治療終了後は再発予防投与に移行する。治療薬としては、このほかに atovaquone が厚生労働省エイズ治療薬研究班 (<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/>) から入手できる。

治療に際しては PaO₂ の低下 (>70 mmHg) が認められる場合は、治療開始時点から副腎皮質ステロイドホルモンの併用を行うことが、救命の要となる。プレドニゾロン量で 80 ~ 60 mg/日から開始し、5日ごとに半減して治療終了までには終了させる。

6. 合併症

気胸や縦隔・皮下気腫の頻度が高い。ステロイドホルモンを併用した場合、経過中に CMV 肺炎が顕性化する場合がある。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

1. 病態

ヘルペス属ウイルスである CMV の感染症で、潜伏感染状態からの再活性化により発症する。HIV 感染者では網膜炎の頻度が高く、大腸炎、食道潰瘍、中枢神経感染症、肺炎の順である。最近の鋭敏な