

検査法で CMV の活性化状態が早期に検出できるが、HIV 領域では必ずしも治療が必要とは限らないので、見極めが重要である。CD4 < 50 / μ l でリスクが高い。

網膜炎は片眼の周辺から出現することが多く、早期発見が難しい。CD4 数が低いことが判明したら、眼科へ紹介することが重要である。

2. 症状・身体所見

網膜炎では視野欠損・視覚障害である。眼底所見では血管に沿って見られる乳白色綿花様病変で、出血を伴うこともある。

大腸炎では発熱・下痢・腹痛、食道潰瘍では嚥下痛・胸骨裏面痛、中枢神経病変では頭痛・麻痺・知覚障害や意識障害がみられる。また、初感染の場合は CMV による伝染性単核症を発症する。

3. 検査所見

血液を用いた CMV 測定法として、サイトメガロウイルス抗原血症 (C7-HRP, C10 / C11) と定量 PCR 法がある。HIV 感染者では陽性であったらすぐに治療が必要というわけではないが、CMV の活性化状態を知る方法として有用である。網膜炎では、眼底検査で前述の所見が認められる。大腸炎、食道潰瘍では内視鏡で多発性潰瘍を認め、生検により核内封入体を伴った感染細胞が検出される。中枢神経感染では髄液でウイルス性髄膜炎所見 (単球増多, タンパク増多など) を認め、髄液を用いた PCR で CMV が陽性となる。

4. 診断

罹患臓器の病理 / 細胞診検体で核内封入体を認めれば、確定診断となる。網膜炎では眼底所見から診断するが、抗原血症や PCR 陽性であれば確実である。

5. 治療

ガンシクロビル、ホスカルネットと経口薬でガンシクロビルのプロドラッグであるバルガンシクロビルがある。

第1選択はガンシクロビル / バルガンシクロビルで、可能であれば点滴投与から開始し経口薬であるバルガンシクロビルにスイッチする。ガンシクロビルは 5 mg / kg を 1 日 2 回、バルガンシクロビルは 1,800 mg を分 2 で投与する。両剤は骨髄抑制が強く、投与開始から 1 週間ほどで白血球減少が出現するので、頻回のモニターが欠かせない。

ホスカルネットはガンシクロビルが使用できなかつたり効果が不十分な場合に用いる。9 mg/kg を1日2回投与する。腎障害を起しやすく、投与に際しては水分負荷を行う。腎機能低下時には投与量を調節する必要がある。骨髄抑制もみられることがある。

いずれの薬剤も2～3週間の治療量投与によって改善がみられたら、維持量（投与回数を1回に減らす）に減量し、ARTによる免疫回復まで継続することが望ましい。CMVは免疫不全が強いと抗ウイルス薬単独では効果が望めない場合がある。この場合、免疫の回復に努めるとともに（ART併用も考慮される）、ガンシクロビルとホスカルネットの併用（1剤の治療量+他剤の維持量）も考慮される。

5. 合併症

網膜炎では炎症を起した部位での視力は回復しないため、早期発見が極めて重要である。また、網膜炎の瘢痕部から網膜剥離を起しやすい。大腸炎や食道潰瘍では、穿孔や修復時の狭窄が起る場合がある。髄膜炎では神経機能障害が残る場合がある。

カンジダ症

1. 病態

酵母様真菌である *Candida* による感染で、*Candida albicans* が多くを占めるがそのほかの *Candida spp.* も見られる。口腔・食道カンジダ症が最も頻度が高く、女性では膣・外陰部カンジダ症もみられる。また、カテーテル関連などによるカンジダ血症も HIV 感染者では頻度が高い。口腔および陰部カンジダ症は CD4 数が 200～300/ μ l 前後からみられ、HIV の発見端緒となる。食道カンジダ症は CD4 数が 200 前後からみられ、AIDS 指標疾患である。

2. 症状・身体所見

口腔カンジダ症は口内の違和感や疼痛がある場合もあるが、多くは偶然に口腔内所見で発見されることが多い。食道カンジダ症は嚥下時の違和感や疼痛、胸骨裏面痛（胸部正中の持続した痛み）であるが、上部消化管内視鏡時に偶然粘膜の白苔、発赤、浅い潰瘍などが発見される割合が高い。陰部カンジダ症は陰部の搔痒感が主症状である。

3. 検査所見/診断

肉眼的あるいは内視鏡の所見で診断可能であるが、白苔とその付着

粘膜の擦過/生検で菌糸をのびした酵母様真菌の集簇を認め、培養により *Candida spp.* を検出する。

4. 治療

アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール）の経口投与が中心である。7日（口腔・陰部）～14日（食道）程度の期間投与する。口腔カンジダ症はトローチやシロップ剤による治療も可能である。

結核

1. 病態

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を吸入することによる感染症であり、基本的病態は一般の結核と同じである。HIV感染者では菌の曝露を受けた際の発症率ははるかに高いことと、進行が速く曝露から数ヶ月で排菌状態になる可能性がある点が異なっている。また、粟粒結核（結核の全身播種）や髄膜炎といった肺外結核の割合が高い。肺結核でも肺門・縦隔リンパ節腫脹や下肺野病変、肺炎様陰影など非定型的所見の割合も多くなる。

2. 症状・身体所見

一般の結核と同様である。

3. 検査所見

胸部X線は、前述のとおり非定型的所見がみられる頻度が高くなるが、撒布像を伴った浸潤影・結節影で空洞が見られやすいなど、結核の基本的所見は HIV 患者でも同様である。免疫的な診断法であるツベルクリン (PPD) は $CD4 < 200 / \mu l$ では陰性化することが多く、診断的価値が低い。結核菌に対するインターフェロン γ 産生細胞の有無をみるクオンティフェロン (QFT) 検査は、高度の免疫低下では判定不能となるが、PPDよりは診断的意義がある。

4. 診断

通常結核診断と同様である。

5. 治療

基本的には一般の結核治療と同じで、最初の2ヶ月間イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) (ストレプトマイシン: SM)、ピラジナシド (PZA) の4剤で治療し、臨床効

果がみられ薬剤耐性でないことが判明したら、4ヵ月間の INH, RFP 治療を追加する6ヵ月短期療法を行う。菌陰性化の遅れや広範な病変などが見られれば3ヵ月程度、中枢神経や骨・関節結核では3～6ヵ月程度の治療延長を考慮する。

6. 合併症

HIV 感染者では RFP や INH に対する薬剤の副作用/過敏症の発症率が高く、治療完遂に難渋することが少なくない。また、RFP や リファブチン (RBT) では抗 HIV 薬との相互作用が見られるため、ART を開始するタイミングと治療薬選択・投与量に注意が必要である。

非結核抗酸菌症

1. 病態

Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) による播種性菌血症が最も多く、このほか MAC のリンパ節炎、肺感染症、一部 *M. kansasii* による肺感染症がみられる。播種性菌血症は CD4 < 100 / μ l でみられ、原因不明の発熱では最も考慮されるべき病態である。

2. 症状・身体所見

播種性菌血症は出没する発熱であり、下痢や腹痛などがみられることがある。

3. 検査所見/診断

血液を用いた抗酸菌検査が必要であり、培養で陽性となれば確診となる。便や呼吸器検体から検出された場合、播種性病変の傍証となる。腹部 CT やエコー検査で腹腔内のリンパ節腫脹が見られることが多い。血液生化学検査では特徴は少ないが ALP 高値がみられることがある。

4. 治療

クラリスロマイシンと EB の2剤を中核薬剤とし、これに RBT, アミカシン, 新キノロン (シプロフロキサシン: CPMX, レボフロキサシン: LVFX, スパルフロキサシン: SPFX など) を組み合わせた3～4剤治療が推奨される。治療期間は少なくとも6～12ヵ月であり、ART による免疫の改善が治療終了の必要条件となる。

5. 合併症

免疫再構築症候群が最も起りやすい日和見感染症の1つである。

トキソプラズマ症

1. 病態

原虫である *Toxoplasma gondii* による中枢神経感染である。CD4<200/ μ l で発症する。既感染後の潜伏感染にある患者が多いが、時に新規感染から発症する例もある。

2. 症状・身体所見

発熱，頭痛，麻痺や知覚異常などの神経障害，意識障害や痙攣などがみられる。

3. 検査所見/診断

既感染例では，血液のトキソプラズマ IgG 抗体が陽性である。IgM 抗体が陽性となることは少なく，診断的価値は乏しい。頭部 CT/MRI で脳に多発性の占拠性病変（SOL）を認め，周囲に脳の浮腫を伴う。造影で SOL はリング状に濃染される（ring enhancement）。脳悪性リンパ腫との鑑別が重要である。

4. 治療

Pyrimethamine と sulfadiazine（いずれもエイズ治療薬研究班から供給）の併用が第1選択である。Sulfadiazine の代わりにクリンダマイシンを用いると，副作用の発生が少ない。2週間の治療で有効であれば，さらに4週間以上の治療を追加継続する。

クリプトコックス症

1. 病態

真菌である *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎が主で，進展すると播種性感染となる。非 HIV 例で頻度が高い肺感染もみられる。

2. 症状・身体所見

髄膜炎では発熱，頭痛，意識障害，痙攣などがみられるが，髄膜刺激症状が比較的軽微で，局在の明らかでない発熱と全身衰弱から意識障害に至る例もあり，進行するまで診断されない例もあり注意が必要である。

3. 検査所見/診断

真菌性髄膜炎としての髄液所見は軽微であることがあり、髄液の墨汁染色による真菌検出、髄液・血液のクリプトコックスネオフォルマンス抗原検査が重要である。

4. 治療

アムホテリシンB＋フルシトシンによる最低 14 日間の治療に加え、フルコナゾールによる 4～8 週間の維持治療が標準である。

5. 合併症

進行例では全身臓器に播種し予後不良である。髄膜炎の診断が遅れると、意識障害や麻痺などの後遺症が残る。

進行性多巣性白質脳症

1. 病態

JC ウイルス感染によって引き起される脳白質の変性症である。CD4<50/ μ l の高度免疫不全で起りやすい。

2. 症状・身体所見

視覚障害や麻痺，認知障害。

3. 検査所見/診断

頭部 MRI で白質に T2 低信号域，フレア高信号域を形成する。隣接する灰白質は正常のまま残されるのが特徴である。脳浮腫などは通常見られない。髄液や脳組織から JC ウイルスの遺伝子検出が有用である。

4. 治療

現時点では有効な特異治療はない。ART による免疫の回復で、沈静化するのを期待するしかない。

おわりに

HIV の日和見感染症は稀用薬による的確な治療が必要であり、治療の実際においては経験のある専門家に相談することが望ましい。

Serum (1→3) β -D-Glucan as a Noninvasive Adjunct Marker for the Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia in Patients with AIDS

Tamayo Watanabe,^{1,2} Akira Yasuoka,³ Junko Tanuma,¹ Hirohisa Yazaki,^{1,2} Haruhito Honda,¹ Kuniyoshi Tsukada,¹ Miwako Honda,¹ Hiroyuki Gatanaga,^{1,2} Katsuji Teruya,¹ Yoshimi Kikuchi,¹ and Shinichi Oka^{1,2}

¹AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, Tokyo, ²Division of Infectious Disease, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, and ³Infection Control and Education Center, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

High serum (1→3) β -D-glucan levels are described in patients with *Pneumocystis* pneumonia (PCP). We evaluated the diagnostic value of β -D-glucan in 111 patients with AIDS who had PCP and confirmed its usefulness. However, it does not correlate with disease severity and is not suitable for monitoring response to treatment.

Pneumocystis pneumonia (PCP) is associated with significant morbidity and mortality in patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection [1, 2]. PCP is usually diagnosed microscopically by identifying *Pneumocystis jirovecii* in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) or bronchoscopically obtained lung tissue [3]. Bronchoscopy, however, is invasive, especially in patients with hypoxemia associated with PCP. Therefore, a minimally invasive method is desirable for diagnosis.

Serum (1→3) β -D-glucan (hereafter, β -D-glucan) is a common component of the cell wall of most fungi and is the major component of the cyst of *P. jirovecii*. Therefore, it is measured in patients who are suspected to have PCP, as well as in those with deep-seated mycotic infections [4]. Although β -D-glucan has been used as an adjunct test for the diagnosis of PCP [5], only a few reports have evaluated its level [5–7] and its correlation with other parameters (such as lactate dehydrogenase

[LDH] level) in mixed populations that included a small number of HIV-infected patients [6]. For this purpose, we analyzed the correlation between β -D-glucan levels and other parameters among patients with AIDS who have PCP.

Methods. We evaluated data from 111 consecutive HIV-1-infected patients with PCP at the International Medical Center of Japan, an 885-bed tertiary care hospital in Tokyo, from April 1997 through July 2007. This study was approved by the Ethics Review Committee of the hospital (IMCJ-H20-569). Patients who did not undergo diagnostic bronchoscopy were excluded from the study.

Medical records were reviewed, and the following data were collected: age; sex; mode of infection; CD4⁺ cell count; serum levels of LDH, β -D-glucan, and C-reactive protein (CRP); and alveolar-arterial oxygen tension gradient (AaDO₂). Serum β -D-glucan levels were measured using the Fungitec G MK test (Seikagaku). Manipulation was performed as described elsewhere [4, 5], in accordance with the manufacturer's instructions. Serum β -D-glucan levels in HIV-1-infected patients without PCP determined during the same period were used as a control. If serum β -D-glucan levels had been determined several times for the same patient, only the first measurement was included. Although oral and esophageal candidiasis are superficial infections, they were included as an independent factor and analyzed. In this report, the term *candidiasis* refers to oral and/or esophageal candidiasis.

The diagnosis of PCP was established by identification of *P. jirovecii* in BALF. Each BALF specimen (100 μ L) was centrifuged at 900 g for 2 min by means of a Shandon Cytospin III device, and a monolayer of deposited cells were stained using Diff-Quik (Dade Behring) and examined microscopically for the presence of *P. jirovecii*.

Data were expressed as means \pm standard deviations (SDs) or as medians. Differences in categorical variables between patients with PCP and control patients were assessed using the Mann-Whitney *U* test. The Mann-Whitney *U* test (for comparison of 2 groups) and the Kruskal-Wallis test (for comparison of 3 groups) were used for analysis of differences in serum β -D-glucan levels. A receiver-operating-characteristic (ROC) curve was constructed to illustrate the cutoff value for β -D-glucan. The relationships were analyzed by linear regression analysis. Differences were considered significant at $P < .05$. Statistical analyses were performed using SPSS, version 17.0 (SPSS).

Results. A total of 111 patients had a definite diagnosis of PCP, and serum β -D-glucan level was measured in each. Of

Received 4 March 2009; accepted 27 May 2009; electronically published 2 September 2009.

Reprints or correspondence: Dr. Shinichi Oka, AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (oka@imcj.hosp.go.jp).

Clinical Infectious Diseases 2009;49:1128–31

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4907-0028\$15.00

DOI: 10.1086/605579

these patients, 67 also had candidiasis at admission. Of the control group (425 patients who did not have PCP), 28 had candidiasis, 3 had cryptococcal infection, and 394 had neither.

The patients with PCP were older than the control patients (mean \pm SD, 42.3 \pm 11.9 vs 38.7 \pm 11.7 years; $P < .01$), and CD4⁺ cell counts were significantly higher in the control patients than in the patients with PCP (mean \pm SD, 178.6 \pm 155.6 vs 49.1 \pm 63.1 cells/ μ L; $P < .001$). Sex and mode of transmission of HIV were similar in both groups ($P = .81$ and $P = .53$, respectively). All patients with PCP received treatment, and 6 patients died of PCP.

Of the patients with PCP, 67 had candidiasis and 44 did not; of the control patients, 28 had candidiasis, 3 had cryptococcal infection, and 394 did not have any fungal infection. The median (range) serum β -D-glucan level in each group was 171.2 (14.9–2966), 209.6 (2.4–2469), 7.40 (1.0–73.0), 22.7 (9.3–69.7), and 8.25 (1.0–310) pg/mL, respectively (Figure 1). The median serum level of β -D-glucan among all patients with PCP (174.8 [2.4–2966] pg/mL) was significantly higher than that among the control patients (8.2 [1.0–310.1] pg/mL) ($P < .001$). The presence of candidiasis in both the PCP group and the control group and of cryptococcal infection in the control group did

not significantly influence serum levels of β -D-glucan ($P = .53$, $P = .83$, and $P = .08$, respectively).

With respect to the diagnostic value of β -D-glucan, the area under the ROC curve for β -D-glucan level was 0.964 (95% confidence interval, 0.945–0.984) (Figure 2). A β -D-glucan cut-off value of 23.2 pg/mL (which represented the technique's threshold of detection) had a sensitivity of 96.4% and a specificity of 87.8%.

There was no correlation between serum levels of β -D-glucan and AaDO₂ at room air ($r = 0.125$; $P = .30$), LDH ($r = .030$; $P = .76$), or CRP ($r = .002$; $P = .62$). In 42 instances, serum β -D-glucan levels were measured before and after treatment. On the basis of a cutoff value of 23.2 pg/mL, normalization of serum β -D-glucan levels was noted in 7 patients. In contrast, serum β -D-glucan levels slightly increased in 9 patients despite clinical improvement being noted at week 3. This finding indicates that β -D-glucan levels reflected the clinical course in only 16.7% of patients (7 of 42) within 3 weeks of treatment.

Discussion. The present study has reported 3 major findings. The first major finding is the usefulness of quantitative measurement of serum β -D-glucan levels for the diagnosis of PCP. With a cutoff value of 23.2 pg/mL, β -D-glucan level had

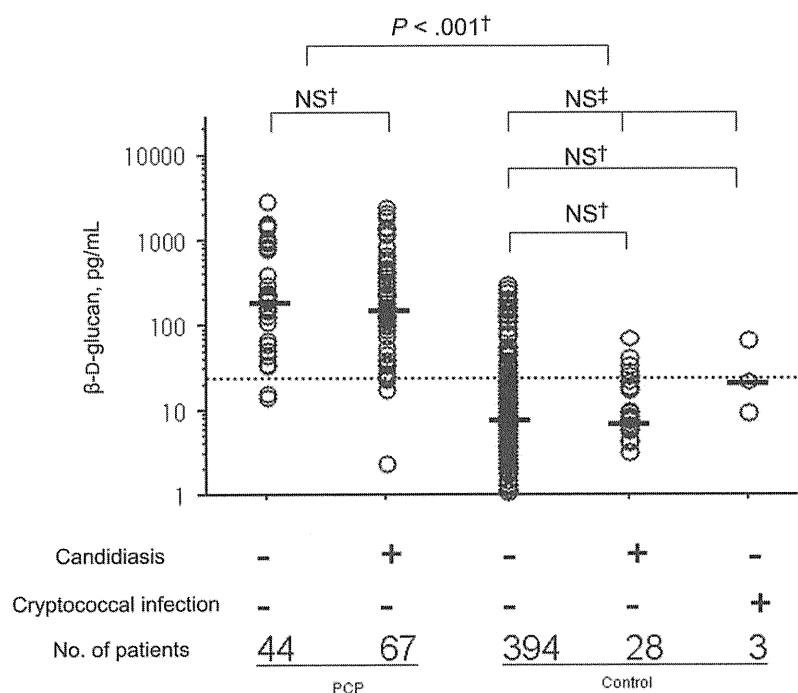


Figure 1. Serum levels of (1→3) β -D-glucan. Levels of β -D-glucan in serum were examined before treatment of *Pneumocystis pneumonia* (PCP), candidiasis, and cryptococcal infection. The Mann-Whitney U test (\dagger) and the Kruskal-Wallis test (\ddagger) were used for comparison of serum β -D-glucan levels. Individual values are plotted, and horizontal bars represent medians. The presence of candidiasis in both the PCP group and the control group and of cryptococcal infection in the control group did not significantly influence serum β -D-glucan levels ($P = .53$, $P = .83$, and $P = .08$, respectively). Serum β -D-glucan levels were significantly higher in patients with PCP than in those without PCP, despite the presence of candidiasis and cryptococcal infection ($P < .001$). NS, not significant.

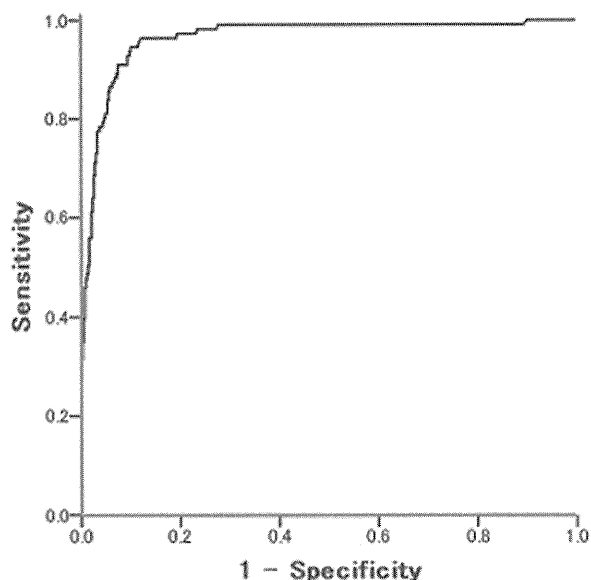


Figure 2. Receiver-operating-characteristic (ROC) curve for the (1→3) β -D-glucan cutoff. The area under the ROC curve for β -D-glucan was 0.964 (95% confidence interval, 0.945–0.984). A β -D-glucan cutoff value of 23.2 pg/mL (which represented the technique's threshold of detection) had a sensitivity of 96.4% and a specificity of 87.8%.

a high sensitivity (96.4%) and specificity (87.8%) for the diagnosis of PCP. Interestingly, serum β -D-glucan levels among those with PCP were not affected by the presence of superficial fungal infection (ie, oral and/or esophageal candidiasis). Deep-seated mycosis other than PCP and cryptococcal infection are quite rare in Japan, and no patients were suspected to have aspergillosis in this study. Hence, we could not analyze the effect of aspergillosis. According to our data and those of others [4], β -D-glucan level increases during cryptococcal infection, but the level is significantly lower than that observed during PCP. The number of *P. jirovecii* organisms in the lungs of patients with AIDS may be significantly higher than that in patients without AIDS [8]. In a meta-analysis of 7 reports in which PCP was diagnosed by staining, the average sensitivity of induced sputum was 56%, whereas that of BALF was >95% [9]. To eliminate false-positive and false-negative results, we analyzed data obtained only from patients who underwent BALF analysis and had a definite diagnosis of PCP.

The second major finding was that the serum level of β -D-glucan does not reflect the severity of PCP in patients with AIDS. Although Shimizu et al [10] reported that β -D-glucan is a negative prognostic marker for PCP in patients with connective tissue diseases, there was no significant difference in β -D-glucan level between survivors and nonsurvivors in our study. Furthermore, Tasaka et al [6] reported that serum levels of LDH correlated with those of β -D-glucan in patients with PCP,

whereas our data showed no such relationship. These differences are probably the result of differences in the patient populations studied, especially regarding whether the patients have HIV-1 infection. Considered collectively, these results emphasize the need for further studies to define the exact relationship between β -D-glucan and prognosis as well as LDH.

The third major finding of the present study was that β -D-glucan level did not reflect the effectiveness of therapy. In nearly 85% patients, serum β -D-glucan levels did not decrease to normal despite clinical improvement. Furthermore, 20% of patients had increased levels of β -D-glucan during the early phase of treatment. However, β -D-glucan levels normalized several months or years after treatment in all patients. These results mean that β -D-glucan levels increase transiently early during treatment and decrease thereafter but do not always return to normal during treatment. The transient increase in β -D-glucan level is probably due to lysis of *P. jirovecii* shortly after treatment.

PCP is usually suspected on the basis of chest radiographic findings, clinical symptoms, and low CD4⁺ cell counts in HIV-infected patients. In the present study, a high serum level of β -D-glucan (especially >23.2 pg/mL by the MK test) was found to be highly indicative of PCP in practically all patients with AIDS. Therefore, the β -D-glucan test is useful for the diagnosis of PCP, especially in HIV-infected patients who are unable to undergo bronchoscopy owing to severe hypoxemia. In conclusion, the present study has demonstrated that β -D-glucan is a useful, noninvasive adjunct marker for the diagnosis of PCP in patients with AIDS. However, its serum levels do not reflect the severity of the disease, and it is not suitable for monitoring response to treatment.

Acknowledgments

We thank all staff of the AIDS Clinical Center for the care of patients.
Financial support. Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (grant for AIDS research AIDS-H18-008).
Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl 1):S5–14.
2. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356:291–6.
3. Cushion MT, Beck JM. Summary of *Pneumocystis* research presented at the 7th International Workshop on Opportunistic Protists. *J Eukaryot Microbiol* 2001; 48(Suppl):101S–5S.
4. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al. Plasma (1→3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345:17–20.
5. Yasuoka A, Tachikawa N, Shimada K, Kimura S, Oka S. (1→3) beta-D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3:197–9.

6. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* **2007**; 131:1173–80.
7. Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1→3) beta-D-glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia. *Ann Intern Med* **2007**; 147:70–2.
8. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* **2004**; 350:2487–98.
9. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* **2002**; 20:982–9.
10. Shimizu A, Oka H, Matsuda T, Ozaki S. (1→3)-beta-D glucan is a diagnostic and negative prognostic marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* **2005**; 23:678–80.

トピックス

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

安岡 彰

要 旨

HIV感染症に見られる日和見感染症は、新規患者の増加を反映して増加の一途にある。ニューモシスチス肺炎、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、結核が4大疾患であるが、悪性リンパ腫やカボジ肉腫といった悪性腫瘍が増加してきている。また、HIVの指標疾患ではない悪性腫瘍もHIV感染者に増加しつつある。免疫再構築症候群への対処も含めて、今後の課題が残されている。

〔日内会誌 98:2814~2821, 2009〕

Key words : エイズ指標疾患, ニューモシスチス肺炎, 悪性腫瘍, 免疫再構築症候群

1. 日和見感染症の動向

日本のHIV(Human Immunodeficiency Virus)感染症動向の特徴の一つが、HIV感染者数のみならず、AIDS(Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)を発症した患者数も年々増えている点にある。都市部においてはHIV感染症の患者がまれではなく医療機関を受診するようになったが、全国いずれの地域でも日和見感染症を発症した未診断のHIV感染者が受診することは、決して稀なことではなくなってきた。

HIVの日和見感染症の発生動向は、法に基づくHIV患者の届け出データによるエイズ動向委員会報告と、厚生労働科学研究費によって継続されてきた日和見感染症アンケート調査のデータによって知ることができる。

1) エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症
エイズ動向委員会報告は感染症法に基づく第

5類感染症の報告データを集計し解析したもので、日和見感染症の動向は年1回出される年報の中で「AIDSと診断した指標疾患」のデータを用いて推移が報告されている。この報告は法に基づく全数報告であるため捕捉率は高いと推測されるが、AIDSと診断された時点の日和見感染症のみが報告されていること（その後に発症したものは報告されない）、HIV/AIDSと診断して7日以内の報告義務があるため、日和見感染症が正しく診断されているとは限らないという限界がある。特にHIV消耗性症候群(スリム病)は本来他の疾患を除外したうえで診断するべきだが、体重減少と慢性的な下痢または発熱という基準から、AIDS診断当初は仮の診断として用いられやすい傾向がある。

図1に動向委員会報告にみられる主要疾患の年次推移を示した。多くの疾患が右上がりであり、AIDSの日和見感染症は年々増加してきている。特にニューモシスチス肺炎とカンジダ症は顕著に増加してきている。図2にこれまでの累計での疾患の頻度内訳を示した。この頻度はAIDS

やすおか あきら：長崎大学病院感染制御教育センター

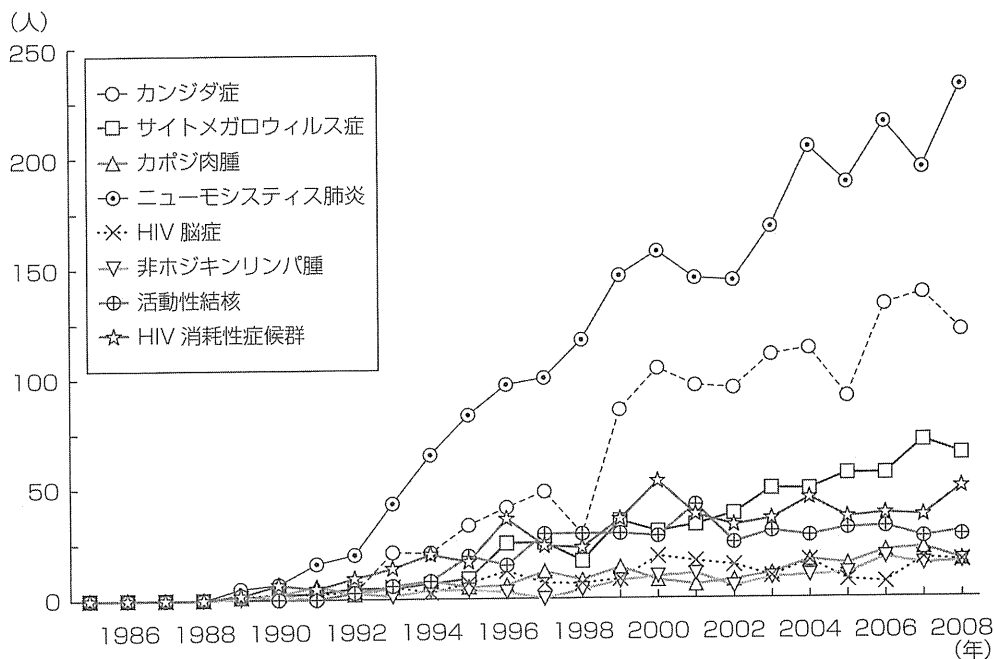


図 1. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の推移

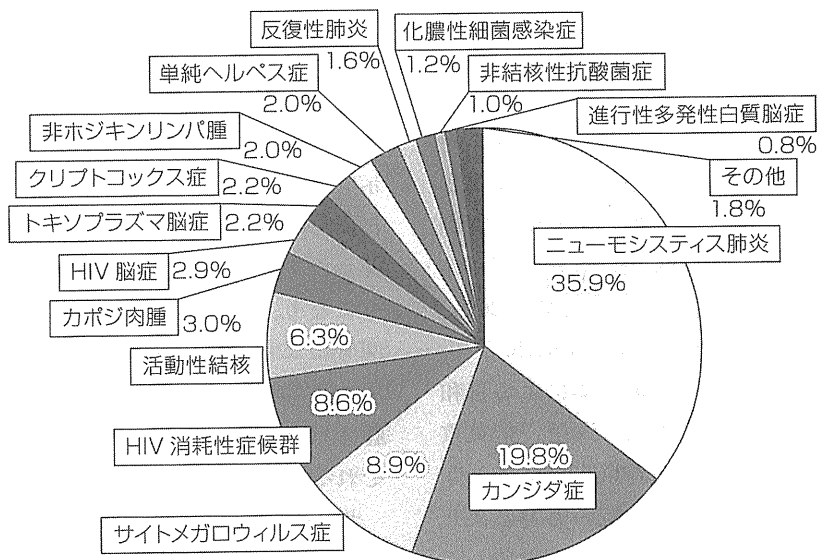


図 2. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症の頻度

診断時点での日和見感染症の頻度（初発疾患の頻度）を表しているものと考えられる。ニューモシステス肺炎が 35.9% と最も多く、次いでカンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、HIV

消耗性症候群と続く。HIV 消耗性症候群は前述の通り過剰に診断されている可能性がある。

動向委員会報告の日和見感染症データで興味深いのは図 3 に示した疾患毎の日本籍患者と外

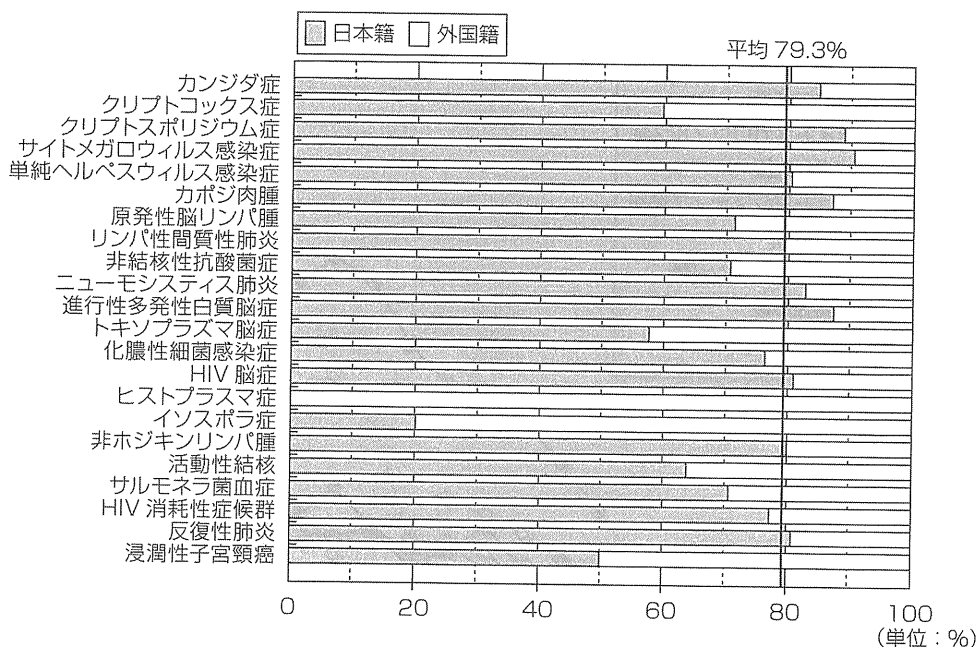


図 3. エイズ動向委員会報告に見る日和見感染症発症者の国籍割合

国籍患者の割合である。AIDS患者の累積日本人割合は79.3%（HIV患者でも78.2%とほぼ同じ割合である）であるが、日和見感染症によって割合が大きく異なっている。外国籍患者に多いものとして、クリプトコックス症、トキソプラズマ症、活動性結核などがあげられる。なおイソスポラ症、ヒストプラズマ症、浸潤性子宮頸癌も外国籍患者に多いが、症例数はそれぞれ5例、3例、2例であることに注意が必要である。

2) 厚生労働科学研究班による調査結果

厚生労働科学研究エイズ対策事業による日和見感染症のデータ収集・解析は、木村 哲東京大学教授（現エイズ予防財団理事長）により開始され、全国エイズ診療拠点病院の協力により1995年分からのデータを毎年収集してきた。このアンケート調査は強制力はないものの毎年60～70%の回答率を維持しており、診断が確定した後の調査であるため実情を最も表した疫学調査と考えられる。

本調査でも日和見感染症の例数は年々増加してきており、2007年の報告数は483エピソード

であった。

図4にこれまでの累積の疾患頻度を示した。ニューモシスチス肺炎が最も多く、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核症が4大疾患であった。図5は2007年単独の疾患頻度を示したが、第4位までは順番の入れ替わりはあるものの同じであったが、5、6位の疾患として非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫が見られるようになり、悪性腫瘍の頻度が増加してきていた。図6にエイズ指標疾患のうち悪性腫瘍の相対頻度の推移を示したが、悪性リンパ腫とカポジ肉腫の増加が顕著であり、1995年と比較し最近ではそれぞれ4～5倍、2倍に増加していた。

日和見感染症による死亡率は1995年では33.5%と、何らかの日和見感染症を発症すると3人に1人が死亡する高さであったが、年々低下し、最近では10%前後まで改善してきている（図7）。しかし近年は死亡率は下げ止まっており、また下がったとはいえ、食道カンジダ症のような生命予後にあまり関係しないような疾患も含めて、何らかの日和見感染症を起こせば10人に1人が

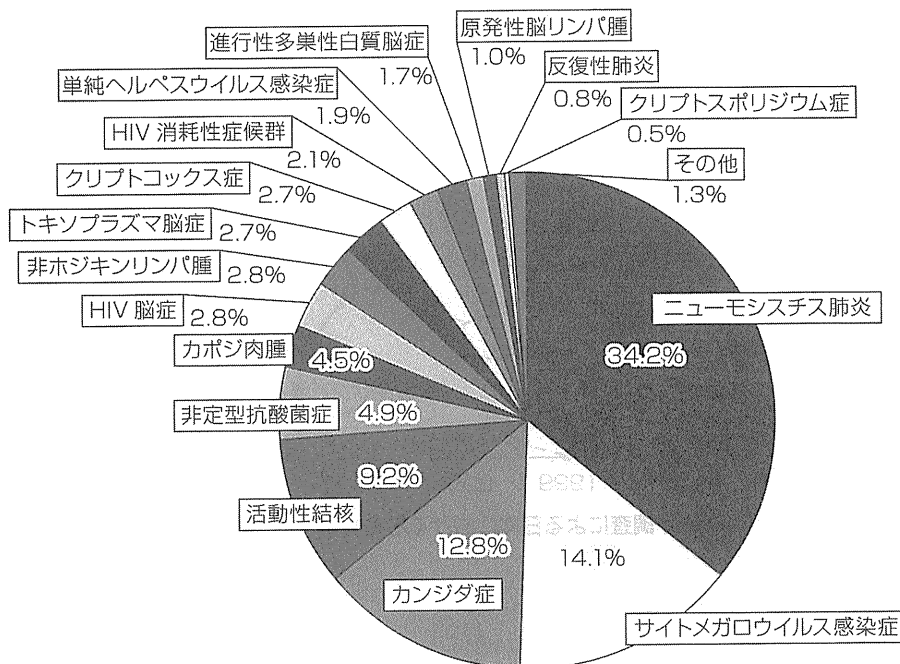


図 4. アンケート調査による日本におけるエイズ指標疾患の累積頻度

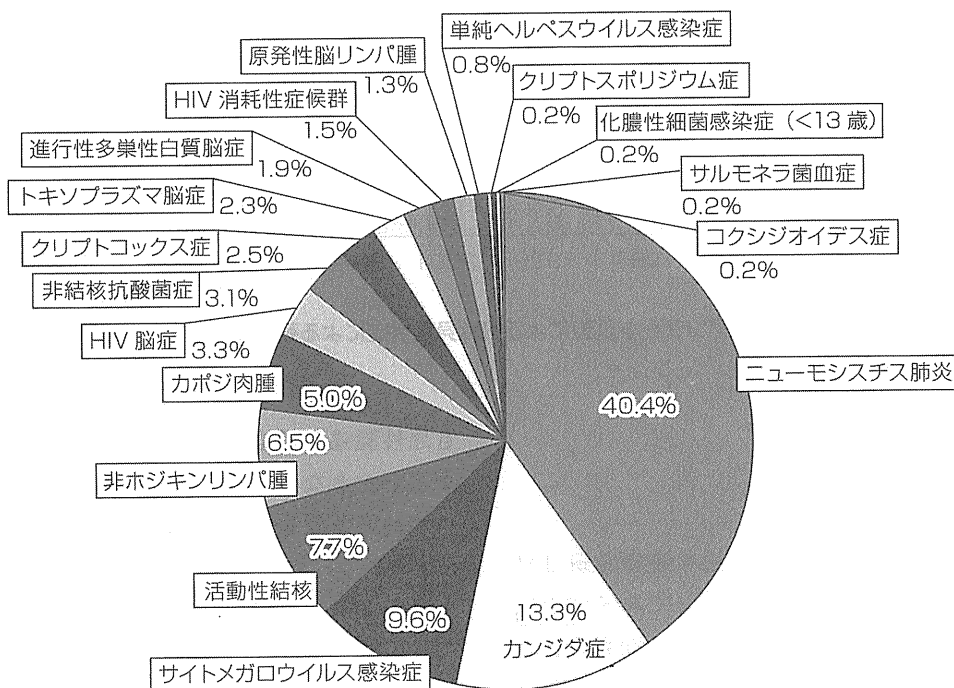


図 5. アンケート調査によるエイズ指標疾患の頻度 2007 年

死亡するというのは、非常に高いリスクが存在している。

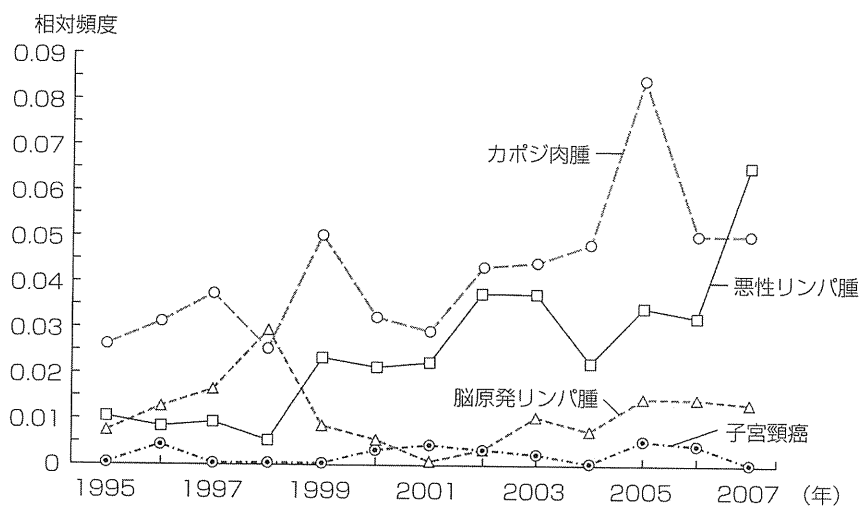


図 6. アンケート調査による日本における日和見悪性腫瘍の相対頻度の推移

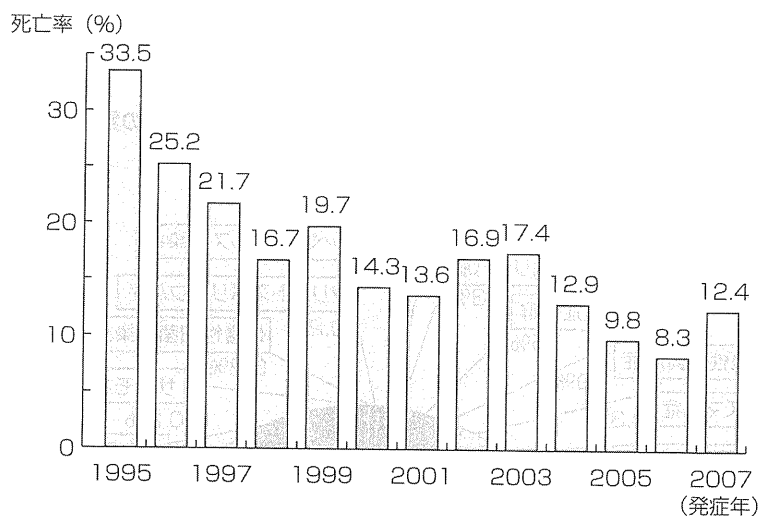


図 7. アンケート調査による日和見合併症による死亡率の推移

2. 悪性腫瘍の増加

厚生労働科学研究の日和見感染症研究班は日和見感染症のアンケートに同梱してエイズ指標疾患に含まれない悪性腫瘍の発生動向も調査した。

抗HIV療法開始後も軽度の免疫不全が持続するHIV感染症では、悪性腫瘍の発生頻度が増すことが報告されるようになったが、本邦において

も悪性腫瘍を発症する患者が増加していることが明らかとなった(図8)。2007年の患者数を元に年齢調整罹患率を計算すると人口10万あたり790となり、日本人の悪性腫瘍罹患率の2.5倍近くになることが明らかとなった。疾患の頻度を図9に示すが、一般の悪性腫瘍の頻度と比較して肝臓癌、肺癌、白血病の頻度が高く、また精巣・睪丸腫瘍や肛門部癌が上位に見られていた。

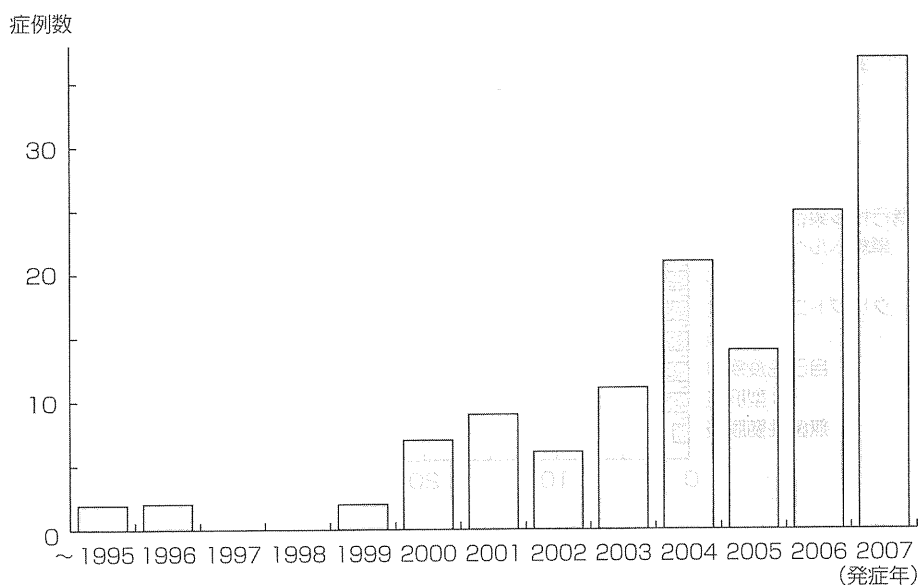


図8. アンケート調査による日本の HIV 感染者におけるエイズ非指標悪性腫瘍症例数の年次推移

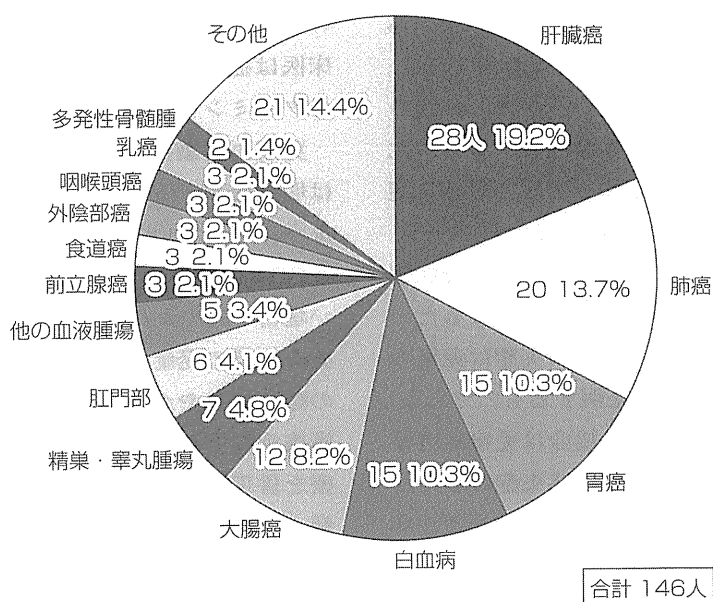


図9. アンケート調査における HIV 感染者に見られた非指標悪性腫瘍の頻度

3. 免疫再構築症候群

高度の免疫不全 (CD4 数 100/μ以下, 多くは

50/μ以下) を来した患者に抗HIV療法を開始すると, ウイルス増殖の抑制に伴って急速に細胞性免疫が回復し, いったん沈静化した日和見感染症が再燃したり, 新たに日和見感染症を発症

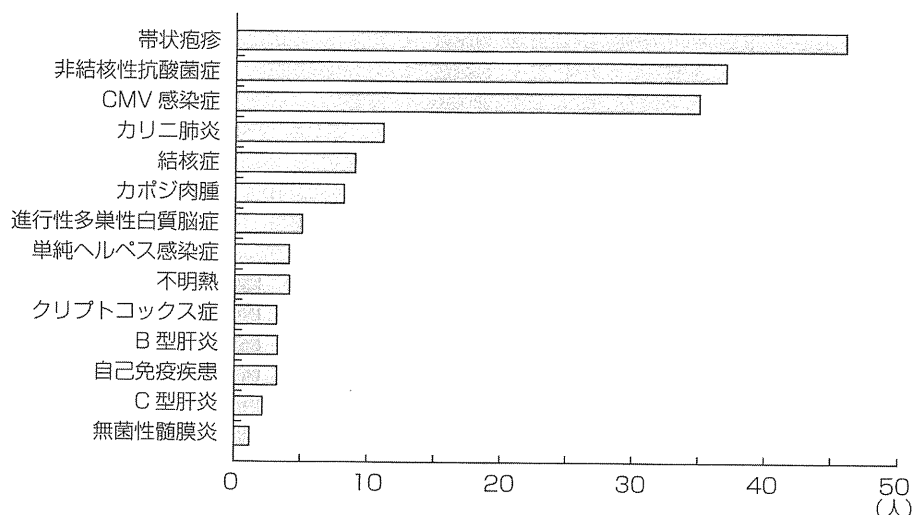


図 10. 免疫再構築症候群で頻度が高い日和見感染症
 (古西 満 (奈良県立医科大学)「免疫再構築症候群の発症状況調査」
 平成 15 年度厚生労働科学研究エイズ対策事業報告書より引用)

することを免疫再構築症候群と呼んでいる。これは免疫不全状態では生体内に存在する病原体や抗原に対する免疫応答が不十分となっており、病原体等が生体内に共存しているためと推定される。治療によって免疫応答が回復すると、比較的急激に強い炎症所見を伴って日和見感染症の発症/再燃が起これると考えられている。

免疫再構築症候群は、治療によって免疫状態が回復しているのに日和見感染症が起こるといふ逆説的な現象であるが、発症の実態は免疫の回復が起こっていることを証明するものである。高度の免疫不全がある患者の場合は免疫再構築症候群を念頭に置いて、日和見感染症の治療と HAART のタイミングについて検討する必要がある。

厚生労働科学研究において古西らは免疫再構築症候群と考えられた疾患の頻度をまとめている(図 10)。この報告の中で治療に難渋し、HAART の注視が必要であった頻度が高いものとして、非結核抗酸菌症や結核を上げている。肉芽腫を形成する疾患や中枢神経感染症では、免疫再構築症候群で予後の悪化や HAART の複雑化を来す可能性があり、より慎重な対応が必要である。

一方で HAART 導入の遅れは複数の日和見感染症の発症リスクが増し、患者利益にならない。臨床医は症例毎に日和見感染症の治療と HAART のタイミングを的確に判断する必要がある。

免疫再構築症候群の適切な対処方針については明確なガイドラインがないが、我々は以下のように考えている。

CD4 数が低いが発症していない場合：速やかに HAART を開始する。免疫再構築症候群の発症を嚴重にモニターし、発熱などの際には速やかな受診を指示しておく。免疫再構築症候群が見られた場合は日和見感染症の治療を併用し、非ステロイド消炎鎮痛剤や、中等量(プレドニゾン換算で 30~40 mg/日)のステロイドホルモンを併用する。それでも高度の炎症がコントロールできなければ、HAART を数週間程度中止し、炎症が治まってから再開する。

日和見感染症で HIV 感染症が発見された場合：まず、日和見感染症の治療を開始する。短期間で治療が終了できる疾患では治療終了を待って、HAART を開始する。HAART 開始後再燃が見られた場合は「発症していない場合」に準じて対応する。日和見感染症の治療が長期にわたる疾

患の場合は治療が安定した段階（結核の場合は強化治療の2カ月が終了した時点）でHAART開始を検討する。強力な日和見感染症の治療法がない場合は、速やかにHAARTを開始する。

おわりに

HIVに見られる日和見感染症は、患者の増加に

伴って普遍的な疾患となりつつあり、感染症を診断する際にはHIV感染症が原因にあることも鑑別の一つとして想起することが、患者予後の改善につながる。

HIVの日和見感染症は決して過去の病態ではなく、むしろ悪性腫瘍の増加や免疫再構築症候群への対処など、今後課題が残されている。

特集：Human herpesvirus 8 (HHV-8) とその関連疾患

HIV 合併キャッスルマン病

HIV-associated Multicentric Castleman's Disease

照屋 勝治

Katsuji TERUYA

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

International Medical Center of Japan, AIDS Clinical Center

1. はじめに

キャッスルマン病は、1956年に Castleman らにより初めて報告されたリンパ増殖性疾患である¹⁾。臨床的に、病変の限局した単発性 (Unicentric Castleman's disease : UCD) と、多発性 (Multicentric Castleman's disease : MCD) に分類され、さらに病理組織学的に、硝子血管型 (hyaline vascular type : 壁に硝子化と豊富な血管増生を伴う大きな胚中心を持つリンパ濾胞の増生を特徴とする) と、形質細胞型 (plasma cell type : リンパ濾胞間の広範な形質細胞の増生が特徴で濾胞内の硝子化血管増生は乏しく、無構造な好酸生物質を認める) の2つに分類される。UCD の多くは硝子血管型、MCD のほぼ全例が形質細胞型を示しており、臨床症状や予後、HHV-8 感染の関連の有無などの点で異なる点が多く、その病態は全く異なっている²⁾ (表1)。

HIV 感染者においては HHV-8 関連疾患として、MCD の合併が見られることが多い。MCD は急速に進行しうる予後不良の疾患であり、HIV 合併症例における致死率は 70-85%、平均生存期間は 8-14 か月³⁾ であり、標準治療も未だ確立していない。本稿では HIV 合併 MCD について概説する。

2. HIV 合併 MCD の疫学

HHV-8 関連疾患の一つであるカポジ肉腫 (KS) が、HAART の導入後に頻度が減少している一方で、同じ HHV-8 関連疾患である MCD は近年増加傾向にあることが示されている。MCD の発生頻度は preHAART 時代 (1983-1986) が 0.6/1000 人・年であったのが、early-HAART 時代 (1997-2001) には 2.8/1000 人・年、later-HAART (2002-2007) 時代には 8.3/1000 人・年と明かな増加傾向となっている⁴⁾。一方、同じデータベースを用いて KS の発生頻度を検討すると、これら3つの期間でそれぞれ 520, 85, 63/

著者連絡先：〒162-8655 新宿区戸山1-21-1

2009年10月14日受付

1000 人・年と減少していた。

多変量解析では、MCD 発症のリスク因子として、1) Nadir の CD4 値が 200/ μ l 以上、2) 加齢、3) HAART 歴がない、4) 非白人、が挙げられている⁵⁾。

3. HIV 合併 MCD と HHV-8 の関連

MCD は 1978 年に初めて報告された⁶⁾、ほぼ全例で病理学的には形質細胞型を示す疾患であり、UCD と異なりその発症には HIV 感染症を含めた免疫不全状態を背景として、持続性 HHV-8 感染が発症に直接関連していると考えられている⁷⁾。これまでの報告では、HIV 合併例の 100%、非 HIV 免疫不全例の 50% で HHV-8 感染が見られるとされているが⁸⁾、検出感度の問題も考慮すればほとんどの症例で HHV-8 が関与している可能性があると思われる。ただし日本では HHV-8 の抗体保有率が極端に低く、75 例の日本の MCD 症例の検討では、HHV-8 感染の関与が証明されたのは HIV 合併 MCD の 3 例のみであったと報告されている⁹⁾。

HHV-8 は HIV 感染例において、MCD の他にもカポジ肉腫や Primary effusion lymphoma (PEL) などの新生物の発症にも関与しており、MCD 発症例においても、同時あるいはこれらの先行発症、あるいは続発して発症する例が見られる。これら3つの疾患が合併した症例の報告も散見される⁹⁾。

MCD 等の HHV-8 関連疾患の発症に先立って、宿主体内で HHV-8 の活性化が先行することが知られている。HIV 感染者 125 例の白血球中の HHV-8-DNA 量の検討では、HHV-8 関連疾患を発症していない症例も含む 37 例で HHV-8 の DNA が検出可能であった。HHV-8 が検出される例はされなかった群に比べ有意に血小板数が少なく、HHV-8 の DNA 量は血小板数と負の相関を示したと報告されている¹⁰⁾。HAART を導入して CD4 数が 200/ μ l 以上を維持できていたにも関わらず、血中の HHV-8 が持続陽性を示し、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に

表 1 キャッスルマン病の臨床分類

	UCD	MCD
病変の数	単発性, 大	多発性, 小
病変部位	縦隔>腹部	表在リンパ節>深部
全身症状*	なし	ほぼ全例
検査値異常**	なし	ほぼ全例
病理分類	90%が硝子血管型	ほぼ全例形質細胞型
HHV-8の関連	関連なし	発症との関連あり
免疫不全との関連	関連なし	発症との関連あり
合併症	なし	・カポジ肉腫 ・primary effusion lymphoma ・非ホジキンリンパ腫
治療	病変切除	化学療法など
予後	良好	不良

*発熱, 体重減少など

**貧血, 高ガンマグロブリン血症, CRP高値など

PEL, 23か月後に肺カポジ肉腫を発症した症例が報告されている¹¹⁾。

4. 発症病理

UCDもMCDも, その発症にはIL-6もしくは類似ポリペプチドの過剰産生が関連していると考えられている。UCDの場合IL-6産生部位である病変の切除により, IL-6レベルの減少と共に全身症状の改善が得られる¹²⁾。

MCDでは全身のリンパ節腫大を認め, しばしば肝脾腫を合併するが, 同様に血清IL-6レベルの増加が見られ, 発熱, 体重減少, 貧血, 高ガンマグロブリン血症などの全身症状と関連していると考えられる。病変リンパ節内のどの細胞がIL-6を産生しているかについては, まだ特定できていない。マウスを用いた検討ではIL-6のtransgenic expressionにより, リンパ節腫脹, 形質細胞の異常増殖, 脾腫, 貧血などMCDと同様の症状を呈する。

HHV-8は多数の感染細胞に潜伏感染しており, 通常ほとんどはウイルスを産生しないが, 免疫不全状態の持続などにより感染細胞が活性化されると, 溶解感染へ移行しHHV-8ウイルスを産生するようになる。HHV-8に感染したB細胞は, ウイルスのコードするIL-6(vIL-6: ヒトIL-6(hIL-6)と25%の相同性をもつ)も産生し, これがヒトのIL-6レセプターを刺激してIL-6依存性の細胞を増殖させることが病態に関与していると考えられている。MCDだけでなくPELでもvIL-6の産生が見られるが, KSではほとんど産生されない¹³⁾。

さらにhIL-6の過剰産生もMCDの病態に役割を果たしている可能性がある。HHV-8の蛋白であるLANA-1と

vFLIPはHHV-8感染細胞からのIL-6産生を刺激する。hIL-6を中和する抗体が, MCDの症状を緩和することが報告されている¹⁴⁾。

HHV-8に感染したimmunoblastは非常に増殖力が強く, いわゆるmicrolymphomaから, 顕在化した形質芽球形リンパ腫を起こしうる。ただし増殖している細胞はpolyclonalであり¹⁵⁾, MCD病変におけるHHV-8ゲノムも同じくpolyclonalである¹⁶⁾ことから, MCDの段階では腫瘍性増殖とは異なっている。

5. 臨床症状および検査値異常

MCDの臨床症状はHIV症例と非HIV症例で特に違いは見られない。20例のHIV合併MCDの検討では, 発熱, 末梢リンパ節腫脹, 肝脾腫, 体重減少, 呼吸器症状, 浮腫などが頻度の高い症状であった³⁾。検査所見としては, 貧血, 血小板減少, 低アルブミン血症, 高 γ -グロブリン血症, CRP高値, 血清HHV-8増加などがみられ¹⁷⁾, 治療が有効な場合, 速やかに検査データの改善が得られる(表2)。HHV-8定量については, MCDの病勢評価に有用であるといういくつかの報告がなされている^{18,19)}。

MCDでは症状の進行速度はさまざまであり, 一部は数年の経過で進行しあるものは急速に進行するが, HIVではrapidly progressive formが多く, 数週以内に死亡しうる急速進行型が多い²⁰⁾。

6. 診 断

診断には, まず発熱および全身性のリンパ節腫脹と強い炎症反応から, 臨床的にMCDの発症を疑うことが重要で