

日 胸：2009年5月

— 421 —

療を終了しても QFT-2G が陰性化しない場合、生きた結核菌が体内に存在していることを示しているといわれている。結核の治療終了後も陽性の者の中から、再発例が多く出現するのか注意深い経過観察を行うべきである。

b. 結核発病の予測は可能か

effector T 細胞数が結核菌量に反応するのであれば、IFN- γ 産生応答が強いほど結核菌数が多いと考えられ、そのような症例では結核の発病に移行する可能性が高いと想像される。しかし、実際には、低反応の発病者もいれば、高反応の潜在的結核感染者もいる。今後の研究結果を待ちたい。

c. 免疫機能低下患者における反応性（項目⑦を参照）

免疫機能低下患者では QFT-2G の反応が低下することが予想される。したがって、QFT-2G の結果が陰性であるだけでは結核菌感染を否定するには十分ではない。ほかの臨床結果と合わせて総合的に診断する必要がある。

しかしながら、当院での HIV 感染症合併結核における QFT-2G の感度⁵⁾は 76.9% であり、ツ反応（硬結で判定）の 15.4% よりも有意に高かった。HIV 感染症合併結核においても、QFT-2G は結核感染診断にツ反よりも有用であると考えられた。ただ、非 HIV 感染者における感度よりは低いことを認識しておかなければならない。

d. QFT-2G の応用

当院の Ariga ら⁶⁾は QFT-2G を結核性胸膜炎の診断に応用し、感度、特異度とも高い方法を開発した。胸膜炎の鑑別診断がぜひ必要な場合には、非常に有用と思われる。

4 QuantiferON[®]-TB 第 3 世代 (QFT-3G)

QFT-2G はツ反に代わる検査法として、汎用されるようになってきた。しかし、QFT-2G は採血後、12 時間以内に抗原刺激を行わなければならないという制限がある。したがって、検査会社までの距離によっては検査を行うことのできない施設も存在する。

このような QFT-2G の制約を克服しうる検査法として QFT-3G が開発された。QFT-3G では採血管の中にすでに刺激抗原が含まれており、採血後直ちに抗原刺激が始まるので、培養器があればその施設で処理が可能になる。専用の 1 ml 用採血管は陰性コントロール、陽性コントロール、抗原の 3 本である。抗原は ESAT-6, CFP-10 に、新たに TB7.7 が加わり、3 種類である。

37°C で 16~24 時間培養後に、遠沈し上清を採取する。この状態で冷蔵庫に 2 カ月保存できるといわれている。

QFT-3G は抗原を 3 種類含んでいるため、QFT-2G よりも感度が高く、かつ高特異度は維持されていると報告されている⁷⁾。

採血した施設で処理ができれば長期保存が可能となるので、検査会社へ依頼する時間的余裕ができることは大きな利点である。わが国でも近く認可されるといわれているが、大いに期待される。

5 エリスポット

T-SPOT[®].TB (T-SPOT) という日本では診断試薬として認可されていない IGRA があ

る。精製リンパ球と QFT-2G と同様の抗原を用いる。T-SPOT は、エリスポット (Enzyme-Linked ImmunoSpot : ELISpot) を用いた診断法である。エリスポットは、一般的には特定のサイトカインを産生する細胞をスポット (点) として可視化し、サイトカイン産生細胞数を測定する方法である。ヨーロッパを中心に使用されているが、T-SPOT は QFT-2G よりも感度が良好であり、免疫機能低下患者でも健常人と同様の感度を示すといわれている⁵⁾。したがって、今後わが国でも T-SPOT が承認され汎用されるようになるであろう。

【エリスポットの検査法】

ヘパリン採血した血液より末梢単核球 (peripheral blood mononuclear cells : PBMCs) を分離し、抗ヒト IFN- γ 抗体をコーティングした polyvinylidene fluoride (PVDF) 膜等で底を覆った 96 穴培養プレートに一定数を分注する。結核菌特異抗原 ESAT-6 および CFP-10 を添加して、20 時間前後培養する。結核感染者の PBMCs からは IFN- γ が分泌され、その場所で直ちに PVDF 膜上の抗ヒト IFN- γ 抗体と結合する。分泌された IFN- γ を染色することで、IFN- γ 産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化する。スポット 1 個が、IFN- γ 産生細胞 1 個に相当すると考えられる。IFN- γ を産生する細胞の個数を計測し、IFN- γ 産生細胞の数により結核感染を診断する。

6 メタアナリシスによる IGRAs の有用性

Menzies ら⁸⁾のメタアナリシスによれば、

IGRAs は BCG 接種を受けた人においては高い特異度を示した。しかしながら、IGRAs とツ反の感度は完全ではなく、いずれの検査も潜在性結核感染症と活動性結核の鑑別はできなかった。

その後も、IGRAs に関する論文が多数発表され、それらを踏まえたメタアナリシスが Pai ら⁹⁾により報告された。2008 年 3 月 31 日までに発表された 38 論文について検討しており、このうち 20 論文は Menzies らの報告⁸⁾にはない新しいものである。

感度は QFT については 22 論文 (1,369 例)、T-SPOT については 13 論文 (726 例) に見られた。全体の感度は QFT-2G は 78% (95%信頼区間 73~82%)、QFT-3G は 70% (95%信頼区間 63~78%)、T-SPOT は 90% (95%信頼区間 86~93%) であった。2 つの QFT の感度には差がなかったが、T-SPOT の感度は両 QFT よりも高かった。

ツ反の感度は 20 論文 (1,193 例) で示され、全体で 77% (95%信頼区間 71~82%) であった。ツ反の感度は 2 つの QFT と同程度であったが、T-SPOT より低かった。

特異度は QFT 全体で BCG 未接種者では 99% (95%信頼区間 98~100%)、BCG 接種者では 96% (95%信頼区間 94~98%) であった。T-SPOT の特異度は 93% (95%信頼区間 86~100%) であり、6 論文中 5 論文で BCG 接種者を含んでいた。QFT の特異度は多数の報告に基づいており、非常に高い特異度であることがわかる。しかし、T-SPOT の特異度については報告が限られており、さらにデータの集積が必要であるとされた。ツ反の特異度は、BCG 未接種者では 97% (95%信頼区間 95~99%) と高いが、BCG 接種者では 59%

(95%信頼区間 46~73%) と低く、ばらつきも大きかった。

Pai ら⁹⁾は、多くの報告はサンプルが少なく、いくつかの制限があると述べている。潜在性結核感染症の診断基準がないこと、ツ反の方法にばらつきがあることなどである。

IGRAs は潜在性結核感染症から活動性結核に進展することを予測できるかという点についても明確な回答はなく、今後の研究が待たれる。

7 免疫機能障害患者における IGRAs の有用性—HIV 感染症を中心に—

細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、ツ反応の診断能力は低下する。Johnson ら¹⁰⁾によれば活動性結核を合併した HIV 感染者の 30%、AIDS 発病例の 60%以上はツ反応硬結径が 10 mm 以下であったという。したがって、HIV 感染症では結核感染の診断法としてツ反応の有用性は低下する。そこで、結核感染の診断において高い感度を示す IGRAs が期待される。

IGRAs を用いて HIV 感染症における結核診断を行う際に注意が必要な点は、細胞性免疫機能が低下しているため、PHA による陽性コントロールが確実に得られるかという点である。これが得られない場合は判定不可となる。当院の症例⁵⁾では結核合併例における判定不可例が 1 例 (7.7%) あり、この症例は 13 例中 CD4 数が最も低値 (16/ μ l) であった。やはり免疫機能が著しく低下した症例は判定不可となる可能性があるため、この点については認識しておくべきである。しかし、外来通院中の HAART 施行例 25 例における

QFT-2G 検査では、判定不可例はなかった。25 例の CD4 数値は 100~1,157/ μ l (中央値 396/ μ l) であり、CD4 数が著しく低下していなければ QFT-2G は判定不可にならないと考えられた。

Brock ら¹¹⁾によれば 590 名の HIV 感染者に QFT-3G を行ったところ、陽性者には潜在性結核感染症のリスクを持った症例や結核の既往のある症例が多かった。しかし、CD4 数が少ないほど判定不可例が多かった。

T-SPOT については HIV 感染症においても十分に PHA に反応し、CD4 数に影響を受けないという報告¹²⁾がある。QFT-2G と T-SPOT を比較した報告¹³⁾では、判定不可例は QFT-2G 11%、T-SPOT 3%と QFT-2G のほうが多かった。特に 5 歳以下では QFT-2G では判定不可が多かった。南アフリカの HIV 感染症も結核も非常に多い地域での活動性結核を発病していない 160 名 (HIV 陽性者 74 名、陰性者 86 名) に対して、T-SPOT、QFT-2G、ツ反応を施行した報告¹⁴⁾がある。HIV 陽性者は陰性者に比べ、ツ反応の陽性率は有意に低かった。しかし、T-SPOT (陽性率：HIV 陽性者 52%、HIV 陰性者 59%) も QFT-2G (陽性率：HIV 陽性者 43%、HIV 陰性者 46%) も陽性率に HIV 陽性・陰性に差がなかった。両者とも中等度に進んだ HIV 感染症では感度が落ちないとしている。ただし、判定不可例は T-SPOT で 1%、QFT-2G で 7%認められている。上記の報告¹³⁾¹⁴⁾をみると T-SPOT に比べ、QFT-2G は免疫能が低下した状態では判定不可例が生じやすいと考えられる。

HIV 感染症合併結核における IGRAs の有用性についての報告は少なく、エリスポットについての報告が散見されるのみである。

Chapman ら¹⁵⁾は 39 例の HIV 感染症合併結核におけるエリスポットの感度は 90%と非常に高く、有用であったと報告している。

Liebeschuetz ら¹⁶⁾によるアフリカの小児の前向き研究では、エリスポットの結核診断の感度は 83%であり、ツ反応の感度の 63%に比較し有意に高かった。免疫機能が低下していると考えられる 3 歳以下の小児、HIV 感染症、低栄養状態における結核感染に対するツ反応の感度は 51%, 36%, 44%であった。これに対してエリスポットは、それぞれ 85%, 73%, 78%と高値であり、エリスポットは免疫機能の低下にも影響を受けにくいという結果であった。

文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 59-64.
- 2) 日本結核病学会予防委員会. クオンティフェロン®TB-2G の使用指針. *結核* 2006 ; 81 : 393-7.
- 3) 財団法人結核予防会. 改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説. 2007.
- 4) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, ほか. 結核既往者における QuantiFERON-TB 2G test の検討. *日呼吸会誌* 2005 ; 43 : 154.
- 5) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, ほか. HIV 感染症における結核感染診断に対しての QuantiFERON-TB 第 2 世代の有用性についての検討. *結核* 2007 ; 82 : 635-40.
- 6) Ariga H, Kawabe Y, Nagai H, et al. Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1559-67.
- 7) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of two whole blood interferon- γ assays in tuberculosis patients and healthy controls. *J Infection* 2008 ; 56 : 348-53.
- 8) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis : new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection : areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 340-54.
- 9) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review : T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 177-84.
- 10) Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 194-8.
- 11) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006 ; 7 : 56.
- 12) Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005 ; 19 : 2038-41.
- 13) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* : a prospective study. *Lancet* 2006 ; 367 : 1328-34.
- 14) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 514-20.
- 15) Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002 ; 16 : 2285-93.
- 16) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay : a prospective cohort study. *Lancet* 2004 ; 364 : 2196-203.

10%前後で推移しており（12年間の平均9.4%）、HIV感染者において無視できない合併症であることが報告された。死亡率は1995～1999年と2000～2006年を比べると後者が低く予後の改善を示していた。結核発症時期としては、HIV感染のどの時期でもおこる合併症であることが示されていた。なお非定型抗酸菌症は5位であり、日本では抗酸菌症は重要なHIV合併症であることが報告された。続いて、永井がHIV合併結核の臨床像・治療とその問題点について総説とHIV合併結核の自験例を踏まえて報告・提言を行った。佐々木結花氏より、潜在性結核感染の診断・治療、HIV管理中の結核発病減少、HIV/結核二重感染症例の治療という課題について、AIDS合併結核症例調査とHIV合併結核の早期発見・予防に関する調査の結果の報告とそれに基づく提言をいただいた。山田は日本全体におけるHIV/TB合併結核率の推定の課題について報告した。

HIV流行状況は低蔓延ではあるが、結核については中

蔓延国であり、HIV感染の無視できない合併症であり、HIV合併結核の臨床的問題等を考慮すると、HIV合併結核の発生動向とともに、予防・治療・予後の状況を継続的に把握し、二重感染への対応改善を行っていく必要があると考えられた。

なお、3で報告された「潜在性結核感染への対策のアンケート調査」（2007年分）および4で報告された「HIV合併結核調査」は、厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」（主任研究者：加藤誠也）の補助金により行われた。

研究組織は以下のとおり：山田紀男（結核予防会結核研究所）、佐々木結花（独立行政法人国立病院機構千葉東病院）、藤田 明（東京都立府中病院）、永井英明（独立行政法人国立病院機構東京病院）、堀場昌英（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院）、加藤誠也（結核予防会結核研究所）

2. HIV感染症合併結核の臨床像

国立病院機構東京病院呼吸器科 永井 英明

はじめに

HIVはおもにCD4陽性Tリンパ球（CD4）に感染し、CD4数を著しく減少させるため重篤な細胞性免疫障害を生じる。細胞性免疫が結核の感染・発病を防いでいるため、HIV感染症では結核の感染・発病のリスクはきわめて高い。

日本では結核対策により、結核の罹患率は人口10万対20.6（2006年）まで低下したが、欧米に比較すると依然として高率であり、日本は結核については中蔓延国で

ある。また、HIV感染者数は年々増加しており、2007年の報告例は1500名となった。このような状況下では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性が高い。当院では両者合併例は1992年以来徐々に増加し、2007年末までに62例を経験している。そのうち、結核を契機にHIV感染症の合併が判明した症例が74.2%に及んでおり、HIV感染症と知らずに結核を発病する例が多い点は問題である。

結核患者におけるHIV感染症の合併頻度については、全国レベルの調査はないが当院の症例について調べたと

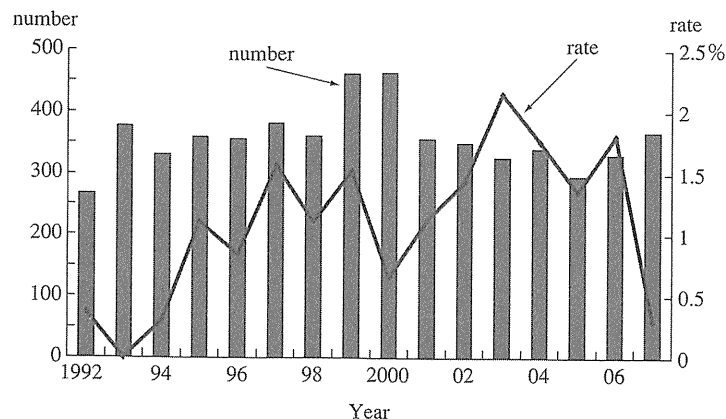


Fig. 1 Number of patients with TB and coinfection rate of HIV

ころ²⁾、抗 HIV 抗体陽性率は結核患者全体では1%前後である (Fig. 1)。

強力な抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) により、HIV 感染症の予後は著明に改善している。HAART は HIV 感染症における日和見感染症の合併リスクを減少させており、HIV 感染者を早期に発見し適切な時期に HAART を開始することが、結核発病を防ぐうえできわめて重要である。

HIV 感染症合併結核の臨床的特徴

症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様である。

細胞性免疫機能が低下した状態で結核を発病すると、血行性の全身播種が起りやすく、頻回に再燃することがある。肉芽腫の形成不全、局所リンパ節への波及、肺外結核 (リンパ節、血行播種型、消化管、泌尿生殖器、中枢神経系など) を認めることが多い。胸部 X 線写真では、免疫機能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫機能が低下した時期では、乾酪性壊死は起りにくくなり、非空洞形成、下葉の病変、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。特に、肺門・縦隔のリンパ節腫脹は目立つ所見であり、特徴的である。

進行が速い場合があるので早期発見が重要である。

診 断

結核の罹患率の高いわが国では、HIV 感染者に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念頭に置き、結核菌の検索を行うべきである。血液培養での結核菌の検出は、非 HIV 感染者の結核ではまれであるが、HIV 感染者の結核ではしばしば認められる。

ツベルクリン反応 (ツ反) は細胞性免疫機能の低下のため陰性であることが多い。最近、結核感染診断法としてリンパ球のインターフェロン γ 産生能を測定する方法 (QuantiFERON[®]-TB 第2世代) が開発され、HIV 感染症合併結核例での有用性が示唆されている³⁾。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、当院のエイズ合併結核13例では、陽性率76.9%とツ反の陽性率15.4%に比較し感度は有意に高かった³⁾。

HIV 感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) (あるいはstreptomycin) の4剤で開始する6カ月間のいわゆる短期療法

でよいとされている⁴⁾。しかし、最近6カ月治療では再発率が高く、治療期間を延長したほうがよいという報告があり⁵⁾、適切な治療期間について検討が必要であると指摘している。臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

当院での結核の治療成績を見ると (Fig. 2)、71%の症例は治癒しているが、結核による死亡例は11%と高率であり、いずれも重症結核例であった。

HIV 感染症合併結核の治療上の問題点

HIV 感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点がいくつかある。

①薬剤の副反応が起りやすい

HIV 感染症では薬剤の副反応が起りやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を内服中に副反応が生じた場合、原因薬剤の同定が困難となり、すべての治療を中断せざるをえない状況に追い込まれることがある。

②リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤 (rifampicin, rifapentine, rifabutin) は肝臓と腸管においてチトクローム P450 (特に CYP3A4) の誘導作用が強い。CYP3A4 により代謝されるプロテアーゼ阻害薬 (PI) や非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗 HIV 作用は低下する。酵素誘導能の最も弱いリファブチンは多くの PI および NNRTI との併用が可能であるが、酵素誘導の強い RFP は主にエファビレンツとの併用が可能である。

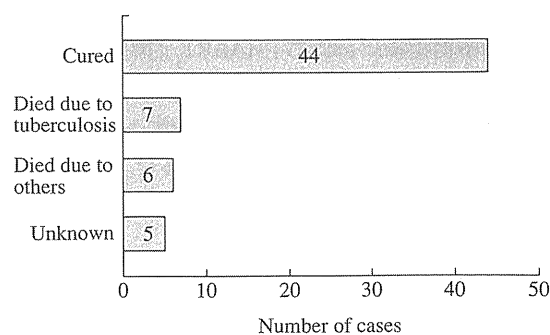


Fig. 2 Treatment outcome of TB in patients with HIV and TB

結核の治療と HAART を同時に行う場合は、RFP による結核の治療中であればエファピレンツを用い、リファブチンによる結核治療中であれば PI を用いる方法が主流である (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm)。リファブチンは今までエイズ治療薬研究班より譲り受けていたが、わが国でも承認され、近々発売となる。

③免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期に HAART を開始した場合、結核の一時的悪化を見ることがある⁹⁾。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部 X 線所見の悪化 (肺野病変および胸水の増悪) などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられており、免疫再構築症候群といわれている。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

④多数の薬剤の投与

抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に投与すると、10 数個の薬剤を内服することになる。また、日和見感染症の治療薬、予防薬を加えるとさらに多数の薬剤を内服することになり、患者の負担は大きい。

HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに HAART を行っている患者では、HAART が有効であれば抗 HIV 薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。

結核の診断がついた時点で抗 HIV 薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たに HAART を開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期はない。上記の治療上の問題点についての配慮が必要であり、いつから HAART を開始すべきか悩む症例が多い。

HAART の開始時期は CD4 数により以下の 3 つに分けられる。

① CD4 数がきわめて少ないためにできるだけ早急に始める。

② CD4 数に余裕があり、2 カ月間、結核の治療を行い、その後 HAART を開始する。2 カ月後では PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起こりに

くくなるからである。

③ CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この 3 パターンを分ける CD4 数の基準が、種々のガイドラインで異なり^{7)④~⑥)}、HAART の開始時期に苦慮する。^④ Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al.: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. February 2005, 16. Available at <http://www.bhiva.org>. ^⑤ Bartlett, JG. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program. 2006, 69. Available at <http://www.hopkins-aids.edu/>. ^⑥ Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2008, 52-54. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

2008 年の DHHS ガイドライン¹¹⁾では、「専門家の意見」としてできるだけ早く HAART を開始する方向を示した。すなわち、CD4 数が 0~100 では 2 週後、100~200 では 8 週後、200~350 では 8 週後で医師が判断、>350 では 8~24 週後または抗結核治療終了後という基準である。しかし、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために予定どおり HAART を開始できない例が多いのが実情であり、筆者は症例ごとの配慮が必要であると考えている。

ま と め

HIV 感染症合併結核では、結核発病を契機に HIV 感染症の合併が判明する例が多く、結核患者には HIV スクリーニング検査を行うべきである。結核としては非典型的な病像を呈する例が多く、診断に苦慮する場合がある。重症例、肺外結核が多い。薬剤の副反応、薬剤相互作用、IRS、他の合併症などで、結核と HIV 感染症ともに治療が難しい。HAART をいつから開始すべきか、エビデンスのある指針はない。HIV 感染症と結核を合併した場合は、診断、治療ともに困難な症例が多いので、HIV 感染症を早期に発見し、医療機関で経過観察することにより結核合併を防ぐ努力が必要である。

文 献

- 1) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌. 1997; 35: 267-272.
- 2) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核. 2001; 76: 679-684.
- 3) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 他: HIV 感染症における結核感染診断に対しての QuantiFERON®-TB 第 2 世代の有用性についての検討. 結核. 2007; 82: 635-640.
- 4) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Preven-

- tion/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 603–662.
- 5) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. : Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 1199–1206.
- 6) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. : Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 158 : 157–161.
- 7) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision, World Health Organization, Geneva, 2004, 40.

結核

QuantiFERON[®]-TB 第2世代(QFT-2G)の 現状と注意点

永井 英明

ポイント

- QFT-2Gは、感度・特異度ともに高い結核感染診断法である。
- BCG接種の影響を受けないので、ツベルクリン反応に代わる検査法である。
- 結核患者の接触者検診，医療関係者の結核管理，結核の補助診断などに用いられる。
- 結核に感染して，8～10週間後に陽転化すると考えられている。
- 結核発病（活動性結核）の証拠にはならないことを十分認識しなければならない。

結核感染の新しい診断法

従来，結核感染の診断はツベルクリン反応（以下，ツ反）によって行われてきた。この方法はBCG未接種者においては感度，特異度ともに高く，基本的には優れた方法であるが，BCG接種者においては，現われる反応が過去のBCG接種によるものか，最近受けた結核感染によるものかが区別できないという大きな問題がある。BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では，結核感染の有無をツ反で判定するのはしばしば困難をきわめる。そこにBCG接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ (IFN- γ)産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法であり，IGRAs(interferon-gamma release assays)と呼ばれている。

現在，わが国で承認されているIGRAは

QuantiFERON[®]-TB第2世代(以下，QFT-2G)である。QFT-2Gは，結核菌由来の特異抗原early secreted antigenic target 6(ESAT-6)とculture filtrate protein 10(CFP-10)の刺激による末梢血リンパ球のIFN- γ 産生能を測定する検査法で，結核感染の診断有用性は高い。Moriら¹⁾によれば，QFT-2Gの結核感染の診断における感度は89%，特異度は98.1%である。

QFT-2Gの使用指針

QFT-2GはBCG接種の影響を受けないため，接触者検診，医療関係者の結核管理，結核の補助診断などにツ反に代わって用いられている²⁾。

■ 接触者検診

結核菌の排菌患者に接触した人々に対する接触者検診では，結核感染の有無を今まではツ反で判定していたが，新しい指針³⁾ではQFT-2G

をツ反に代わる検査として実施することができるとした。かつての接触者検診では、29歳以下に限定してツ反検査を実施していたが、最近では30～49歳の日本人の約95%は結核未感染と推定されること、QFT-2Gを用いれば既往BCG接種の影響を受けずに結核感染を効率よく診断できること、および「潜在性結核感染症」に対しては従来以上に積極的な治療の適用が推奨されていることなどを考慮すると、今日では30歳以上の年齢にも感染の有無の確認検査を積極的に行うべきであるとされている³⁾。ただし、50歳以上については、QFT-2Gの感度・特異度が明確でないため、QFT-2Gの使用は限定的にすべきである。

小児では全般に低めに結果が出るので、5歳以下の乳幼児に対してはツ反を優先し、5歳以上(12歳未満)に対してはツ反との併用を考慮しながらQFT-2Gを行い、その結果の解釈を慎重に行うよう求められている。

結核感染が明らかな者でも、感染初期はQFT-2Gおよびツ反で陽性とならない。感染してから両検査が陽性となる期間は8～10週間程度と推定されている。したがって、基本的には感染性結核患者との最終接触から8週間以上経過後にQFT-2Gを行う。

■ 医療関係者の結核管理

従来、結核感染のリスクが予想される職場に配属される職員については、二段階ツ反検査と、患者接触時のツ反検査が勧奨されてきた。しかし、二段階ツ反は不正確であり、またブースター現象が起ころうる。QFT-2Gにはこれらの問題がないので、今後はツ反を廃止してQFT-2Gを行うことが推奨されている。ベースラインのQFT-2Gをおさえておき、この検査で陰性の者が、感染性結核に接触後に陽転化した場合は化学予防を行う。

■ 結核の補助診断

QFT-2Gは結核の補助診断として有用である。細菌学的な確証はないが、胸部X線所見や臓器の所見から結核性の疾患が考えられるとき、QFT-2Gが陽性であれば結核感染があることが判明し、結核の治療を開始して、その反応をみることは許される。ツ反よりも特異度が高いのでQFT-2Gが陰性であれば、結核を否定できる可能性は高く、除外診断の有用性ははるかに大きい。非結核性抗酸菌症のなかで最も多い*Mycobacterium avium* complex感染症ではQFT-2Gは陽性にならないこともその有用性を大きくする。

なお、QFT-2Gで「陽性」と判定された場合、それが結核の既往を意味するのか、それとも最近の感染を意味するのかを区別することはできない。この点についてはツ反と同様である。QFT-2G陽性を結核発病と考え、当院に結核の治療を依頼してくる医師がしばしばいるが、QFT-2Gは結核発病(活動性結核)の証拠にはならないことを十分認識していただきたい。あくまでも補助診断として、傍証として利用されるべきである。

また、結核発病リスクの高い者に対する化学予防の適応の決定に用いることができる。免疫抑制作用のある薬剤を使用する前に、QFT-2Gを行い、陽性者に対してINHの予防投与を行うことが可能である。

■ QFT-2Gの問題点および使用上の注意

QFT-2Gに対しては結核感染の感度・特異度から大きな期待が寄せられているが、わからないことも多く、これからのデータの集積に注意を払うべきである。

■ 結核の治療効果判定の指標として使えるか

結核の治療を行うことにより、IFN- γ 産生応答が低下する例が多く、QFT-2G は結核の治療効果判定の指標に使える可能性がある。しかし、当院で行った検討⁴⁾では、結核の治療終了後1年以上経過している患者43例中、QFT-2G 陽性20例(46.5%)、判定保留9例(20.9%)、陰性14例(32.6%)であった。治療が終了しても約50%の症例は陽性のままである。

QFT-2G で IFN- γ を産生するのは effector T 細胞であり、この effector T 細胞数は抗原の減少に伴い、減少すると考えられている。すなわち、結核の治療により IFN- γ 産生応答が低下するのは、治療により結核菌数が減少し、IFN- γ 産生 effector T 細胞が減少するためと理解されている。したがって、結核の治療を終了しても QFT-2G が陰性化しない場合、生き残った結核菌が体内に存在していることを示しているといわれている。結核の治療終了後も陽性の者のなかから、再発例が多く出現するのか、注意深い経過観察を行うべきである。

■ 結核発病の予測は可能か

effector T 細胞数が結核菌量に反応するのであれば、IFN- γ 産生応答が強いほど結核菌数が多いと考えられ、そのような症例では結核の発病に移行する可能性が高いと想像される。し

かし、実際には、低反応の発病者もいれば、高反応の潜在的結核感染者もいる。今後の研究結果を待ちたい。

■ 免疫機能低下患者における反応性

免疫機能低下患者では QFT-2G の反応が低下することが予想される。

当院での HIV 感染症合併結核における QFT-2G の感度⁵⁾は76.9%であり、ツ反応の15.4%よりも有意に高かった。HIV 感染症合併結核において、QFT-2G は結核感染診断にツ反よりも有用であると考えられる。しかし、非 HIV 感染者における感度よりは低い。

T-SPOT®.TB(以下、T-SPOT)という、わが国では診断試薬として認可されていない IGRA がある。精製リンパ球と QFT-2G と同様の抗原を用いる。T-SPOT は、エリスポット(ELISPOT)法を用いた診断法である。ヨーロッパを中心に使用されているが、T-SPOT は QFT-2G よりも感度が良好であり、免疫機能低下患者でも健常人と同様の感度を示すといわれている⁵⁾。したがって、今後わが国でも T-SPOT が承認され汎用されるようになるであろう。

■ QFT-2G の応用

当院の Ariga ら⁶⁾は QFT-2G を結核性胸膜炎の診断に応用し、感度、特異度とも高い方法を開発した。胸膜炎の鑑別診断がぜひ必要な場合には、大いに有用と思われる。

文 献

- 1) Mori T, et al : Specific detection of tuberculosis infection : An interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 170 : 59-64, 2004
- 2) 日本結核病学会予防委員会 : クオンティフェロン® TB-2G の使用指針. 結核 81 : 393-397, 2006
- 3) 石川信克(監修) : 改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説, 財団法人結核予防会, 2007
- 4) 有賀晴之, 他 : 結核既往者における QuantiFERON-TB 2G test の検討. 日呼吸会誌 43 : 154, 2005
- 5) 永井英明, 他 : HIV 感染症における結核感染診断に対する QuantiFERON-TB 第2世代の有用性についての検討. 結核 82 : 635-640, 2007
- 6) Ariga H, et al : Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. Clin Infect Dis 45 : 1559-1567, 2007

第23回日本エイズ学会シンポジウム記録

「HIV-1 感染と悪性腫瘍」

HIV-1 Infection and AIDS-associated Malignancies

岡田 誠治¹⁾, 片野 晴隆²⁾, 萩原将太郎³⁾, 永田 安伸⁴⁾, 安岡 彰⁵⁾Seiji OKADA¹⁾, Harutaka KATANO²⁾, Shotaro HAGIWARA³⁾,
Yasunobu NAGATA⁴⁾ and Akira YASUOKA⁵⁾¹⁾ 熊本大学エイズ学研究センター, ²⁾ 国立感染症研究所感染病理部, ³⁾ 国立国際医療研究センター血液内科, ⁴⁾ がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, ⁵⁾ 長崎大学病院感染制御教育センター

1. はじめに

HIV-1 感染者では、非感染者に比べて悪性腫瘍の合併率が高いことが知られている。エイズ指標疾患としてのカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮癌の合併は特に高率であり、CD4 細胞数が減少している HIV-1 感染者においては、カポジ肉腫と脳原発悪性リンパ腫の合併が著しく高い。近年、抗 HIV-1 薬多剤併用療法 (HAART) の普及により HIV-1 感染者の免疫状態が良好になり、日和見感染とカポジ肉腫の合併頻度は減少しているが、代わって様々な悪性腫瘍の合併頻度が増加し、新たな問題となっている。世界的には、肺癌・肝臓癌・肛門癌・ホジキンリンパ腫の合併頻度は有意に高く、非ホジキンリンパ腫とともに HIV-1 感染者の生命予後を脅かすものとなっている。本邦においては、浸潤性子宮癌の合併は少ないが、新規 HIV-1 感染者の増加と共にカポジ肉腫・悪性リンパ腫を合併する患者数は増加しており、他の様々な悪性腫瘍の合併とともに今後大きな問題となることが予想されている。従って、HIV-1 感染に伴う悪性腫瘍の制御は HIV-1 感染者の生命予後を改善するうえで重要な課題である。HIV-1 感染者における悪性腫瘍の合併には、様々な要因 (社会的要因・薬剤乱用・同性愛・喫煙・飲酒など) が深く関与しているため、国や地域でその様相が異なる。

そこで本シンポジウムでは、本邦における HIV-1 感染者の悪性腫瘍合併の現状を分析し、その問題点について議論し、HIV-1 感染に合併する悪性腫瘍の予防・治療の今後の方向性について考察した。

2. HIV の悪性腫瘍の動向 (安岡 彰)

1) 日和見合併症の増加

HIV の治療は ART (Anti-Retroviral Therapy) の普及に

著者連絡先: 岡田誠治 (〒860-0811 熊本市本荘 2-2-1 熊本大学エイズ学研究センター)

2010 年 4 月 26 日受付

より軌道に乗ったかのように見なされているが、エイズ動向委員会報告によれば HIV 感染者の数、さらには日和見感染症などを発症したことを意味するエイズ発症者の発生は年々増加しており、様々な合併疾患への対応は現在でも重要な課題である。エイズの診断は 23 の指標疾患の発症によってなされるが、HIV 診断から 7 日以内の報告であるエイズ動向委員会報告では日和見合併症の発生動向の全貌を知ることはできない。このため我々は厚生労働科学研究として全国エイズ診療拠点病院の協力により、日和見合併症の調査を行ってきた。これによると日和見合併症の発生は年々増加を続けており、特に最も頻度が高いニューモシスチス肺炎の数および割合が増加してきているのが特徴的である。また、それに続く疾患としてサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核があげられ、これらが日本で主要 4 疾患と位置づけられる。

2) エイズ指標悪性腫瘍の動向

さらに最近の特徴としてエイズ関連悪性腫瘍の増加があげられる。エイズ指標疾患の中に含まれる悪性腫瘍は悪性リンパ腫 (大細胞型、免疫芽球型または Burkitt 型)、脳リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌の 4 つである。このうち悪性リンパ腫は 1995 年の 3 例から 2007 年には 31 例と増加しており、年毎の日和見合併症の中で占める割合でも 1995 年の 1.0% から 2007 年には 6.5% とこの 10 年あまりで約 5 倍に増加した。カポジ肉腫も 1995 年の 8 例から 2007 年は 24 例となり、割合も 2.6% から 5.0% と 2 倍程度まで増加してきた。この結果、日本における日和見合併症の発生順位では前述の 4 大疾患に次いで第 5 位が悪性リンパ腫、第 6 位がカポジ肉腫となってきた。

3) 非指標悪性腫瘍の動向

ART の普遍化により HIV 感染者の予後が改善したものの、それと平行して指標疾患とは直接関係しない悪性腫瘍が目立つようになってきたといわれることから、日本における HIV 感染者での悪性腫瘍の発生動向を知るために、2007 年および 2008 年の日和見感染症調査に同梱して悪性

腫瘍の発生をさかのぼってアンケート調査した。

年毎の発生数は1999年までは年2例までの報告であったが2000年から徐々に増加し、2007年には36例もの報告が見られるようになっていた。2007年の発生数を元にエイズ動向委員会では報告されるエイズ発症者の数を用い、我々の日和見感染症報告数によって本調査の補正率を補正してHIV感染者の非指標悪性腫瘍の罹患率を求めたところ、2007年でHIV感染者10万人あたり311と算出された。これを動向委員会報告の年齢構成を用いて昭和60年モデル人口での年齢調整罹患率を求めると、人口10万人あたり790となった。2002年の日本人の人口10万人あたり年齢調整罹患率は国立がんセンターの統計で304と報告されていることから、HIV感染者は一般人口と比べて2.6倍罹患率が高いと計算された。

各腫瘍毎の罹患率を日本人の罹患率と比較してみると、肝臓癌、肺癌、白血病ではHIV感染者が数倍罹患率が高かった。日本人での罹患率データがないが肛門部癌や睾丸・精巣腫瘍の罹患率も高値であった。罹患率に関する世界の報告を見ると、Hodgkin病、肛門部腫瘍、肺癌、肝臓癌などで罹患率が高いことが報告されており、日本でも同様の傾向にあることが確認された。一方白血病については日本での発生率の高さが際だっており、今後詳細な検討が必要と考えられた。

感染経路別に見ると医原性（主に凝固因子製剤による）感染者での肝臓癌、同性間性感染による患者での睾丸・精巣腫瘍と肛門部腫瘍の割合の高さが目立っていた。

発生時のCD4数の分布を見るとCD4数が低い患者での発生がやや多い傾向はあるものの、CD4数が600/ μ L以上でもある程度の発生が見られ、日和見感染症とは異なり広い分布を示した。

発生の年齢を見ると、50歳代が最頻値および中央値であり、次いで60歳代となっていた。これはHIV感染者の年齢構成と比較し高齢者で多い傾向がみられた。発生時期ではHIV診断後1年以上経過した慢性期に発見される例が3/4をしめた。腫瘍の予後も不良の傾向であった。

3. エイズ関連悪性リンパ腫（岡田誠治）

悪性リンパ腫は、HIV-1感染者に合併する悪性腫瘍のうち最も多いものの一つであり、エイズ指標疾患の一つとなっている。HIV-1感染者に合併するリンパ腫はどのほとんどがB細胞性リンパ腫であり、特に、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）とバーキットリンパ腫が多い。抗HIV-1薬多剤併用療法（HAART）の導入以来、非ホジキンリンパ腫、特にDLBCLと原発性中枢神経リンパ腫の合併率は減少している。しかし、本邦においてはHIV-1感染者の増加と共に非ホジキン病を発症する患者数はむしろ増加し

ているのが現状である。エイズに合併する悪性リンパ腫は悪性度が高いものが多く、様々なエイズ特有の合併症を伴うため治療が困難である。2007年の永井らによる全国調査の結果、本邦においては標準的治療法が確立しておらず、担当医が治療に苦慮している診療実態が明らかにされた¹⁾。その結果を踏まえて、味澤らにより「エイズ関連非ホジキンリンパ腫（ARNHL）治療の手引き」が作成された²⁾。また、エイズリンパ腫の多施設共同臨床試験が開始されるなど、本邦におけるエイズリンパ腫治療標準化の体制が整いつつある。

原発性中枢神経リンパ腫は、HIV-1感染に合併して脳に限局して発症する予後不良のリンパ腫であり、組織型はほとんどがDiffuse Large B cell lymphoma（DLBCL）である。CD4数が低下している患者に多く、ほぼ100%にEBV感染が認められる。トキソプラズマ感染症との鑑別が問題になるが、PCR法による髄液中のEBVの確認と脳生検により診断が可能である。HAARTによるHIV-1感染のコントロールと放射線全脳照射が有効であるが、全脳照射を行った場合には、しばしば後遺症としての晩発性白質脳症が合併する。そのため、High dose MTX療法などの化学療法が検討されているが、日和見感染症合併などで全身状態の悪い場合には化学療法は、困難である。

永井らの報告³⁾によると、本邦においては、その半数がHIV-1感染症の診断を受ける前に発症しており、CD4数が低下してエイズが進行している例が多い。また、治療ではほとんど全脳照射が選択されているが、HAART時代に入り、PS良好例では、晩発性白質脳症の発症も少なく、予後も比較的良好になっている。

本邦においては、エイズ発症までHIV-1感染に気がつかない例が30%に認められる。その中で原発性脳リンパ腫や非ホジキン病を初発症状として来院し、HIV感染に気がつかない場合があり注意が必要である。原発性脳リンパ腫と一部の非ホジキン病は、免疫不全に伴うリンパ腫であり、HIV-1感染を適切にコントロールしていれば発症予防可能なことから、HIV-1の早期発見・早期治療によりエイズ関連悪性リンパ腫の発症を大幅に減らせることができると考えられる。

エイズリンパ腫の治療には、感染症科・血液科をはじめとする複数の診療科が関わるが多いため、その有機的な連携と集学的治療体制の構築が重要である。また、薬剤の代謝・副作用耐性などに関してはかなりの人種差があることから、今後、日本人に最適化された治療法の確立が必要である。

4. カポジ肉腫の臨床病理とHHV-8感染（片野晴隆）

カポジ肉腫はエイズに合併する悪性腫瘍としては悪性リ

ンパ腫と並んで頻度の高い疾患であり、エイズ患者の5%がカポジ肉腫を合併している。エイズ患者におけるカポジ肉腫の発症は男性同性愛者 (Men who have sex with men ; MSM) に限定され、女性や血液製剤による HIV 感染者でのカポジ肉腫発症はまれである。近年は新規 HIV 感染者の約7割が MSM であり、この数年でカポジ肉腫の発症率は急激に増加している。カポジ肉腫ではすべての症例でヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8, HHV-8/KSHV) が検出され、HHV-8 はカポジ肉腫の原因ウイルスと考えられている⁴⁾。

1) カポジ肉腫の臨床病理学的特徴と HHV-8 の遺伝子型

これまで日本のカポジ肉腫の多数例を解析した研究がないことから、日本のカポジ肉腫および、HHV-8 関連疾患 (Primary effusion lymphoma および multicentric Castleman's disease) の臨床病理学的特徴を明らかにするため、国立感染症研究所感染病理部にコンサルトされた HHV-8 関連疾患 75 症例を対象とし、臨床病理学的解析及び、HHV-8 の遺伝子解析を行った⁵⁾。その結果、エイズ関連カポジ肉腫は非エイズ例に比べ発症年齢が有意に若く、また、エイズ関連は全例男性である点が大きな特徴であった。HHV-8 の遺伝子型は A-F の 6 種類が知られるが、日本の症例からは遺伝子型 A, C, D が検出され、B, F は見られなかった

(図 1)。日本のエイズ関連カポジ肉腫、HHV-8 関連疾患からは遺伝子型 A と C が主に検出され、非エイズ関連症例からは遺伝子型 C と D が主に検出された。遺伝子型 C は地中海沿岸やユーラシア大陸に広く見られるウイルスであり、一方で遺伝子型 A は米国のエイズ患者によく見られる遺伝子型である。これらのデータから、日本の患者から検出された遺伝子型 C, D は日本元来のウイルスであり、遺伝子型 A は米国エイズ患者由来であることが推察された。

2) カポジ肉腫の診断

HHV-8 はすべての病型のカポジ肉腫から検出されることから、HHV-8 の検出はカポジ肉腫の診断に有用である。われわれは HHV-8 の潜伏感染タンパク latency associated nuclear antigen (LANA) がすべてのカポジ肉腫細胞に発現していることを報告し、現在では LANA の免疫組織化学はカポジ肉腫の確実な病理組織診断法として定着している。特に、カポジ肉腫の初期病変である patchy stage の病理組織像は、皮膚炎などの組織像と近似し、鑑別が困難であったが、LANA の免疫組織化学はこうした症例においても、HHV-8 感染細胞を確実に同定し、他の疾患との鑑別を可能としている。加えて、血清中の抗 HHV-8 抗体を検出する ELISA や HHV-8 感染細胞を用いた免疫蛍光染色

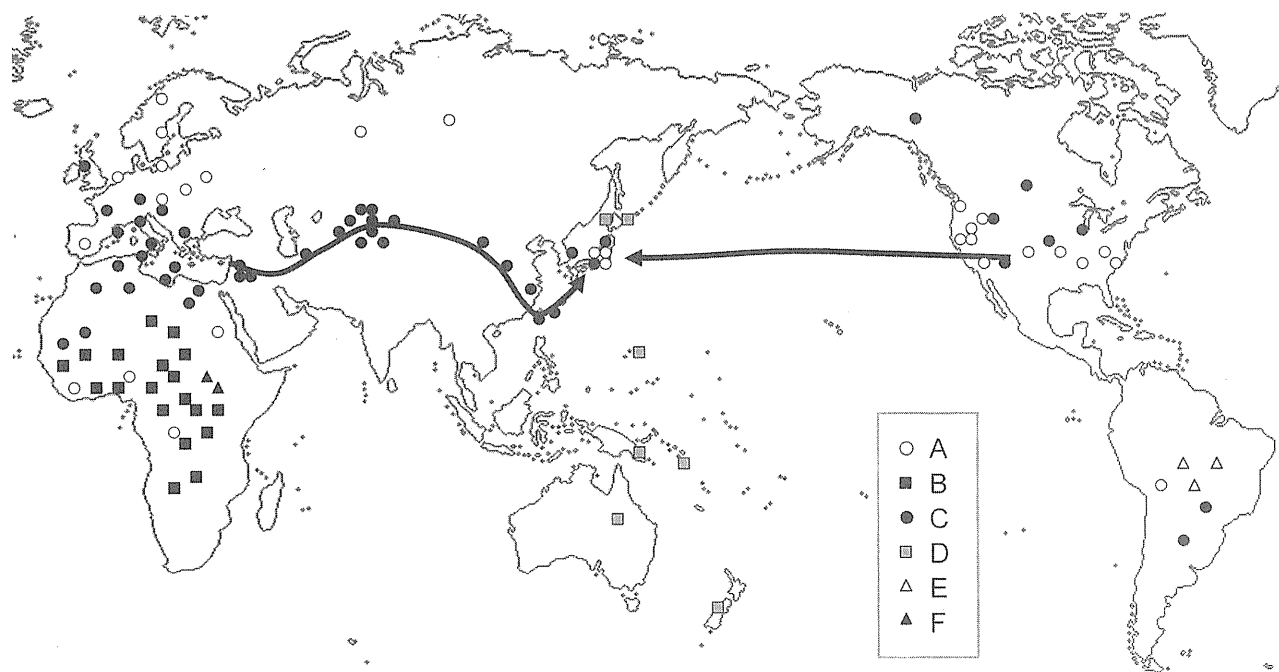


図 1 日本の HHV-8 の遺伝子型

世界における遺伝子型 A から F の大まかな分布と、推定される日本への伝搬経路を示す。遺伝子型 A は世界に広く見られるウイルスで、米国のエイズ患者によく見られる。C は地中海沿岸からユーラシア大陸に広く見られ、D はオセアニアに特有である。日本のエイズ患者ではおもに A と C が、非エイズ患者ではおもに C と D が見られる。

などの血清診断はカポジ肉腫の発症予知に有用である。

3) 予防法としての HHV-8 ワクチンの開発

カポジ肉腫に対する治療法は HAART や放射線療法, liposomal doxorubicin を用いた化学療法が有効である。皮膚の単発病変の予後はよいが, 内臓病変は予後不良である。有効な予防法は開発されていないが, われわれは HHV-8 非感染者には HHV-8 ワクチンが有効と考え, HHV-8 ワクチンの開発を目指し研究を行っている。これまで HHV-8 に対するワクチンが開発されていない理由は, HHV-8 の宿主免疫反応が明らかでないことや, カポジ肉腫ではウイルスの再活性化が起こらず, 治療法としてのワクチンの有効性が疑問視されていることなどが挙げられる。しかし, HHV-8 感染では粘膜がその主要な感染経路と考えられ, 粘膜組織に IgA を効率的に誘導する粘膜ワクチンは HHV-8 感染を予防できる可能性がある。そこで, 今回, HHV-8 をマウスの腹腔または鼻粘膜へ接種し, そのマウスの免疫応答を検討することで, HHV-8 粘膜ワクチン開発の前提となる基礎データの収集を目的に実験を行った (図 2)⁶⁾。そ

の結果, HHV-8 接種群では非接種群に比べ, 脾細胞における IFN- γ の産生量が有意に増加していた。腹腔, 経鼻接種群とも, 血清中に HHV-8 特異的 IgG, IgA が検出され, さらに, 鼻洗浄液, 唾液に HHV-8 特異的 IgA の産生が見られた。血清中の IgG が認識する HHV-8 タンパクは K8.1, ORF59 などであった。さらに, HHV-8 粒子を接種して得られた抗血清, および鼻洗浄液は *in vitro* で 293 細胞への HHV-8 感染を阻害することが明らかになった。HHV-8 感染は唾液, または同性愛行為を介した粘膜感染であり, 本実験結果から, IgA を効率よく誘導する粘膜ワクチンは HHV-8 の予防ワクチンとして有効である可能性が示唆される。カポジ肉腫は危険因子がはっきりしており, ひとたび有効なワクチンが開発できれば, その普及は早く, 大きな予防効果が期待できる。今後, 感染動物モデル等を用いて HHV-8 粘膜ワクチン開発の可能性を検討する。

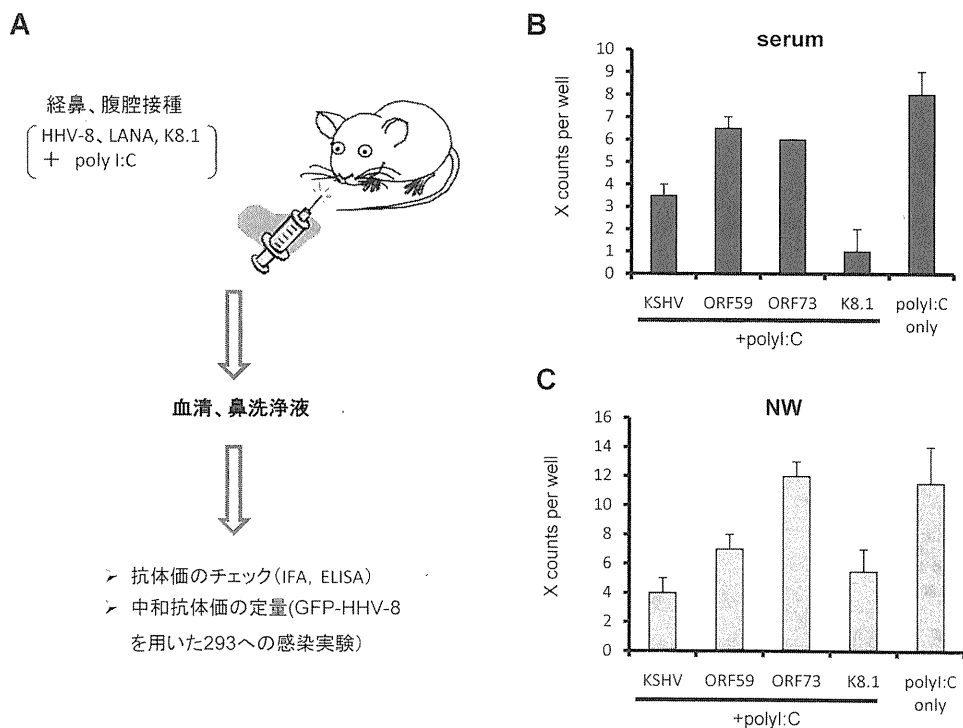


図 2 HHV-8 ワクチン開発のための基礎実験

A. 実験の概略。HHV-8 のウイルス粒子, または HHV-8 がコードするウイルスタンパクを精製したものを polyI : C をアジュバントに経鼻, 腹腔接種する。血清, 鼻洗浄液を回収し, 抗体価の測定と中和試験を行う。B. 血清による中和実験。HHV-8 または HHV-8 タンパクを腹腔接種したマウスの血清を GFP 発現組換 HHV-8 と混和し, 293 細胞へ感染させ, 感染細胞数をカウントしたもの。K8.1 および HHV-8 粒子を接種したマウス血清が HHV-8 の感染を有意に抑制している。C. 鼻洗浄液による中和実験。HHV-8 または HHV-8 タンパクを鼻粘膜接種したマウスの鼻洗浄液の感染中和能。血清と同様に K8.1, HHV-8 粒子接種マウスの鼻洗浄液の中和能が高い。

5. HIV 感染に合併した白血病（萩原将太郎）

1) 背景

HIV 感染は、CD4 陽性 T リンパ球の減少により細胞性免疫の低下をきたし、さまざまな感染症のリスクを増加させるが、同時に悪性腫瘍の発生頻度を増加させることが知られている。HIV 感染者に発症する代表的な悪性腫瘍であるカポジ肉腫、子宮頸がん、非ホジキンリンパ腫などはエイズ指標疾患とされ、HIV 患者に特に頻度が高く、これらの発症がエイズ発症と診断される条件にもなっている。近年、Highly active anti-retroviral therapy (HAART) の導入により、HIV による日和見合併症による死亡率は減少している。我が国における調査では HAART 以前の 1995 年の日和見合併症による死亡率は約 35% と非常に高かったのに比して 2004 年では約 13% に減少している。エイズ指標疾患への罹患が減少している一方で、非エイズ指標疾患としての悪性腫瘍の増加が指摘されている。非エイズ指標悪性腫瘍には、肺がん、肝臓がん、大腸がん、ホジキンリンパ腫、白血病、その他の血液腫瘍などがあげられる¹⁾。

2) 我が国における HIV 関連血液腫瘍

図 3 に平成 20 年度厚生労働科学研究安岡班による調査の結果を示す²⁾。悪性リンパ腫を除く我が国における HIV 関連血液腫瘍は近年増加傾向にある。その内訳としては、急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病が最も多く、次いで慢性骨髄性白血病、以下、骨髄異形成白血病、多発性骨髄腫、骨髄線維症の順であった。

3) HIV 感染の合併症としての血液疾患

HIV 感染者においては、白血球減少、貧血、血小板減少などの血液異常がしばしば見られる。Marche C (1992) は 125 例の HIV 感染者における骨髄生検を検討し 74% に骨

髄異形成を認めたと報告している⁸⁾。Sutton らは、1990 年から 1996 年までの 7 年間におけるフランス国内 12 の血液病センターで診断された HIV の先行感染を伴う急性骨髄性白血病 16 例についての後方視的解析を行っている。HIV 感染者数、年齢性別構成などから推定される HIV 関連急性骨髄性白血病の発症リスクは、全人口に比して 2.05 倍であった⁹⁾。HIV 感染者においては、血液腫瘍の発症リスクが高まると思われる。

HIV 感染者において血液疾患のリスクが増加する理由は不明であるが、以下のような機序が考えられる。

- 1) 血液細胞・造血支持組織への HIV 感染
- 2) HIV 産生蛋白による発がん
- 3) HAART による血液毒性
- 4) HIV 関連悪性腫瘍治療に伴う二次発がん

まず、血液細胞・造血支持組織への HIV 感染について、図 4 に HIV の造血組織への影響について模式図を示す。HIV は、T リンパ球のみならず造血前駆細胞にも感染することが知られている¹⁰⁾。また、造血支持組織であるストローマ細胞やマクロファージに対しても感染が起きる。造血支持組織への HIV 感染は、造血前駆細胞の分化・増殖に関与するサイトカイン産生に影響を及ぼすとともに、造血前駆細胞との細胞間情報伝達を障害する可能性がある。

また、HIV が産生する蛋白の一部は骨髄抑制の原因となりうることが知られている。特に、Tat は細胞増殖抑制サイトカインである TGF- β の産生を誘導することにより、造血前駆細胞の増殖・生存を抑制すると考えられている。近年、HIV 産生蛋白が発がんに関与している可能性が示唆されつつある。Tat は double strand DNA break の修復に関与することによってゲノムの不安定化を誘導するとの報告がある。また、同じく HIV 産生蛋白の一つである Vpr は、

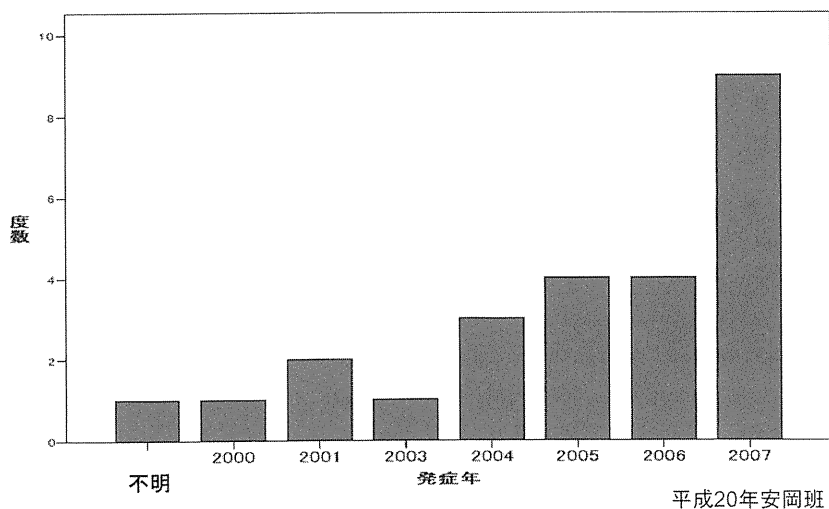


図 3 日本における HIV 関連血液腫瘍発症推移

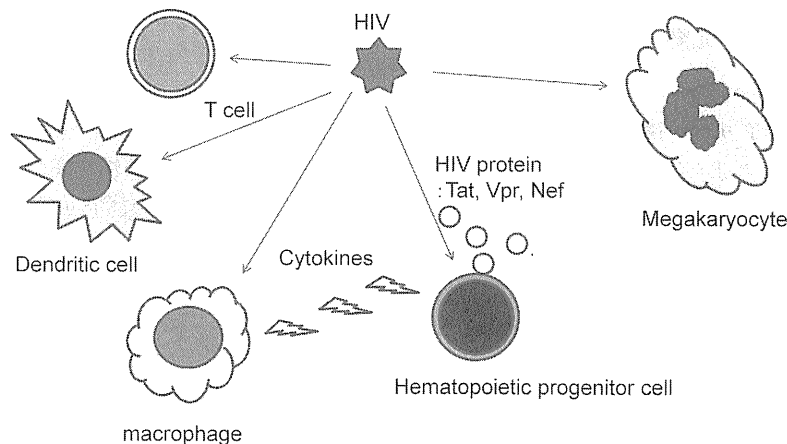


図 4 HIV 感染の造血組織への影響

double strand DNA break を誘導し、DNA を傷害することが示唆されている。これらの機序により、HIV の産生蛋白は、発がんに寄与する可能性が考えられている。

抗レトロウイルス薬の一部は血液毒性を持つことが知られているが、長期にわたる HAART が起因と思われる骨髄異形成症候群 (MDS) の報告がある。第 5, 第 7 染色体の異常を伴っており、治療関連 MDS/白血病に多く見られる染色体異常であったことから HAART の影響である可能性が示唆された¹¹⁾。因果関係についての直接的な証明はされておらず、更なる調査が必要と思われる。

HIV 感染者の長期生存に伴い、悪性リンパ腫の増加が問題となっている。悪性リンパ腫の治療では、アルキル化剤、抗がん抗生物質、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤などが使用されるが、これらの投与によって二次発がんが発生することがある。Mani らは HIV 関連リンパ腫に対して R-EPOCH 療法を施行した後に第 11 染色体長腕の欠失を伴う急性骨髄性白血病を発症した 1 例を報告している。第 11 染色体長腕には MLL gene が存在し、抗がん剤、特にトポイソメラーゼ阻害剤による切断部位として知られている。

4) 治療について

HIV 関連急性白血病に対する治療法は確立されていない。Sutton らの後方視的調査では、15 例の急性骨髄性白血病に対して、標準的な寛解導入療法が施行され、11 例に完全寛解を得ていた。しかし、長期生存は 3 例であり、他は再発あるいは感染症、悪性リンパ腫発症により死亡している。国立国際医療センターでは、これまでに 3 例の HIV 感染を合併した急性白血病を経験しているが治療効果は一過性であり予後不良であった。最近、HIV 関連白血病に対する同種造血細胞移植の試みが報告されている。移植片対ウイルス効果を狙った移植や、CCR5 Δ 32homozygote のド

ナーからの同種移植を行い、残存 HIV の血液細胞への再感染を防ぎ HAART の離脱を図る治療の開発など、造血幹細胞移植を急性白血病に対する治療としてだけでなく、HIV に対する治療にも応用が可能になってきている。

5) まとめ

HIV 感染に伴う血液悪性腫瘍は、非エイズ指標悪性腫瘍の中でも重要である。今後、HIV 感染者の長期生存に伴い増加が予想され、適切な対策が必要である。

6. 非エイズ関連悪性腫瘍の特徴 —治療戦略とその成績— (永田安伸)

1) 背景

HIV 感染者は非感染者と比較し悪性腫瘍の合併が高いことが知られている。

HAART が導入されて以降、カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、中枢神経原発悪性リンパ腫といったエイズ関連悪性腫瘍は減少しているが、エイズ指標疾患でない悪性腫瘍 (非 AIDS 悪性腫瘍: 以下 NADC) が増加し、進行期で発見され、病勢の進行が早く、予後不良なため主要な死因となっていることが報告されている。しかし、臨床学的な特徴や各種治療、それらに対する反応、治療成績については本邦ではまとまった報告がなく、当院での症例の検討を行った。

2) 方法

2004 年 3 月～2009 年 10 月の期間、HIV 感染症と NADC を合併した当院受診患者を対象とした。診療録を後方視的に解析し悪性腫瘍の種類、治療、生存期間、CD4 数、HIV-RNA 量、HIV 診断から NADC 診断までの期間、生存期間を検討した。また予後に影響する因子として、病期、治療内容、Performance Status (PS)、HIV の病勢について検討を行った。

3) 結果

31例の患者を認めた。年齢の中央値は60歳(29-76歳)、観察期間は中央値7.4年(2.2-24年)であった。男性30例、女性1例、限局期(Stage II以下)14例、進行期(Stage III以上)17例、喫煙習慣ありが54%、飲酒習慣ありが35%であった。NADC診断後HIVが判明した例が3例、HIV感染症診断後NADCを合併した例が28例であった。NADC診断時のCD4リンパ球数は280/μl(16~897)、HIV-RNA量2650 copies/ml(<50~1.6×10⁵)であった。HIV診断からNADC診断までの中央値は6.9年(0.6~22.7年)であり、HAART導入後、最近5年間で31例15癌種と多様なNADCを認めた(表1)。13例がNADCにより死亡した。生存期間の中央値は2.3年(0.04~4.9年)であった。HIVの病勢、免疫抑制状態とNADCの予後に明らかな相関は見られず、PS、病期が有意な因子(p=0.03, p=0.01)と考えられた(表2)。

治療の内容は治療が行えなかったものが4例、単独治療が15例(手術5例、化学療法5例、放射線療法1例、その他4例)、複数の治療を組み合わせたものが12例(手術+化学療法1例、手術+放射線療法1例、化学療法+放射線療法3例、手術+化学療法+放射線療法7例)であった。また化学療法を行った16症例の内、標準量投与ができた

ものは9例、減量投与したものが7例であった。減量しなければならない理由は、有害事象が多く出現したためである。特に、血球減少と感染症の頻度が高く、Grade III-IVの発症頻度はともに38%と高率であった。

4) 考察

海外文献ではHIV感染症の有無で悪性腫瘍に対する治療を躊躇してはならないとの報告があり、当院の症例でも悪性腫瘍合併に対して手術や化学療法、放射線療法など複数の治療を組み合わせた症例が認められた。化学療法に伴う血球減少や感染症頻度の増悪、抗がん剤とPIやNNRTIなどの薬物相互作用に注意をしながら、腫瘍内科医を含む各分野の専門家と感染症科医師との他科連携を密にすることで集学的治療を行うことが重要である。

5) 結論

HAARTによりHIVのコントロールを良好にすることでエイズ関連悪性腫瘍は減少したが、NADCは増加傾向である。PS、病期ともに健常人での悪性腫瘍の予後に関与するものと類似しており、合併症に注意し非HIV感染者と同様に標準的な治療を行うことが重要と考える。

7. 結 語

新たな抗HIV-1薬の開発と多剤併用療法の普及により、HIV-1感染者の予後は劇的に改善した。しかし、HIV-1感染者はHIV-1感染のコントロールが良好であっても悪性腫瘍の合併率が高く、悪性腫瘍の合併は、HIV-1感染者の生命予後を規定する最重要因子の一つとなっている。本シンポジウムでは、本邦におけるHIV-1感染者の悪性腫瘍合併の現状と対策について議論した。HIV-1感染に合併する悪性腫瘍は、①進行が早く治療困難例が多い、②エイズ特有の合併症への対策が必要、③抗HIV-1薬・日和見感染治療薬と抗腫瘍薬の薬剤相互作用を考慮した治療が必要であり、治療にあたってはエイズ治療専門医と腫瘍専門医の密接な連携が重要である。また、HIV-1感染者の悪性腫瘍合併は年々増加しており、今後、予防・検診による早期発

表1 がん種と症例数

悪性腫瘍	人数	悪性腫瘍	人数
大腸癌	6	ホジキンリンパ腫	2
舌癌	3	皮膚癌	1
咽頭癌	3	前立腺癌	1
肺癌	3	卵巣癌	1
胃癌	2	胆嚢癌	1
肛門管癌	2	食道癌	1
膵癌	2	精巣癌	1
肝細胞癌	2		

表2 生存に関わる因子の解析

Factor	Univariate HR (95% CI)	P	Multivariate HR (95% CI)	P
手術の有無	0.26 (0.08-0.87)	0.029	0.3 (0.08-1.2)	0.079
PS	12 (2.4-61)	0.003	6.7 (1.2-37)	0.031
病期 (Stage)	11 (2.2-52)	0.003	8.9 (1.6-51)	0.014
CD4 (NADC 診断時)	1.0 (0.99-1.01)	0.24		
HIV-RNA (NADC 診断時)	1.0 (0.99-1.01)	0.71		
CD4 (最低値)	1.0 (0.99-1.01)	0.41		

HR : Hazard Ratio

見を含めた対策が必要である。

文 献

- 1) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, Okada S : Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol* 87 : 442-443, 2008.
- 2) 味澤篤, 永井宏和, 小田原隆, 照井康仁, 上平朝子, 四本美保子, 萩原将太郎, 岡田誠治 : エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き. *日本エイズ学会誌* 11 : 108-125, 2009.
- 3) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanebe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kanbe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S : Whole brain radiation alone produces favorable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*, 84 : 499-505, 2010.
- 4) 片野晴隆 : ヒトヘルペスウイルス 8 のウイルス学. *日本エイズ学会誌* 11 : 171-178, 2009.
- 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) 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.
- 7) 平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策事業安岡班総括報告書.
- 8) Marche C, Tabbara W, Matthiessen L : The bone marrow in human HIV infection. A bioptic study of 125 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 143 : 191-197, 1992.
- 9) Sutton L, GueÂnel P, Tanguy M-L, Rio B, Dhedin N, Casassus P, Lortholary O : Acute myeloid leukaemia in human immunodeficiency virus infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol* 112, 900-908, 2001.
- 10) Alexaki A, Wigdahl B : HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *Plos Pathogen* 4 : 1-9, 2008.
- 11) Rieg S, Lübbert M, Kern WV, Timme S, Gärtner F, Rump J-A : Myelodysplastic syndrome with complex karyotype associated with long-term highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 145, 665-678, 2009.

内科総合誌

Medical Practice

2010 vol. 27 臨時増刊号

テラーメイド治療のための 治療薬の選択と 使用法ガイドライン

実地医家に必須の56疾患

XI. 感染症

3. HIV 感染症/エイズ

照屋勝治

文光堂