

Figure 1. Definitive diagnostic ability of bronchoscopy for pulmonary tuberculosis. Relationship between the samples and *M. tuberculosis* culture-positive cases.

the 201 (3.5%) patients had pneumothorax, with 4 out of the 7 requiring tube drainage for this complication. However, no cases required treatment except for the use of intravenous stypitic measures to cope with endobronchial hemorrhage at the time of the FBS procedure, and no other serious complications were reported.

Discussion

Kohno (6) reported in Japan in 1990 that, in a comparison of 91 BA and BW samples obtained via FBS, the smear-positive rates were 20.9% in BA and 23.9% in BW, and culture-positive rates were 58.2% in BA and 84.8% in BW. This report also demonstrated that TBB showed positive findings in 25 of 33 cases (75.8%), which led the authors to conclude that BW was superior to BA for the definitive diagnosis of PTB and that FBS was useful for obtaining a rapid PTB diagnosis. Subsequently, Kurashima and Takano (7) also indicated that BW was superior to BA for PTB diagnosis, and Kikuchi et al (8), based on the analysis of 50 cases using FBS, highlighted the usefulness of this procedure in a rapid (30%) and definitive (39%) PTB diagnosis. Outside Japan, the usefulness of smear and/or culture examinations of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained by bronchoscopy in patients with suspected PTB, whose sputum smear results were negative, has been shown in a few small case studies (9-11) (n=20-40). Baughman et al (19) also indicated the superiority of smears from BAL in comparison to sputum in detecting AFB (68%, 34/50 cases vs. 13%, 6/47 cases) and in obtaining cultures positive for *M. tuberculosis* (92%, 46/50 cases vs. 51%, 24/47 cases).

The use of PCR examinations for *M. tuberculosis* detec-

tion was introduced in the 1990s for the diagnosis of tuberculosis, but the sensitivity of PCR in smear-negative samples proved to be below 50%, and therefore, the 1997 guidelines of the American Thoracic Society (ATS) proposed that PCR examination should be limited to smear-positive samples (20). However, Wong et al (21) described that 105 out of 108 sputum smear-negative PTB cases were positive for *M. tuberculosis* based on PCR results from BA samples. Recently, Tueller et al (15) indicated that a PCR inspection using the FBS procedure was useful for the diagnosis of tuberculosis patients who had negative smear results in sputum samples, because PCR in BAL samples showed positive results in 93 of 120 (78%) cases that ultimately proved to be culture-positive for *M. tuberculosis*. Several Japanese reports using a small number of cases (n=34-82) have also indicated the usefulness of PCR for the detection of *M. tuberculosis* in BW (12-14). The present study established, in a relatively large sample size, high positive rates obtained in the bronchoscopy samples in patients who were culture positive, but who were negative for both their sputum smear and PCR, and has helped to confirm the validity of using FBS for PTB diagnosis.

To date, there have been few studies discussing the relationship between radiographic characteristics of PTB and positive rates of bronchoscopy samples. Kikuchi et al (8) discussed that FBS was useful for improving PTB diagnosis in cases with minimal disease, and Takahashi et al (14) indicated that the PTB diagnostic rate by FBS was higher in infiltrative shadow cases than in nodular shadow cases. The present study, for the first time, analyzed the association between radiographic features and positive rates of PTB samples in detail. The results showed that the presence or ab-

sence of cavitory shadows did not affect the positive rates of the bronchoscopy samples, while the rates of smears that were positive for AFB and PCR positive for *M. tuberculosis* were higher in intermediate disease cases than in minimal disease cases, although there were no significant differences between those of TBB and culture. These results suggest that there is a much stronger association between the precision of FBS sampling from the PTB lesions and obtaining a definitive diagnosis of PTB than there is between the characteristics of PTB shadows on radiographs and a diagnosis; nevertheless a rapid diagnosis was more easily and more frequently obtained from shadows with a larger spread on radiographs.

Among the benefits of FBS in PTB diagnosis, is that the combination of variously derived bronchoscopy sample data such as smear and PCR of BALF (15), smear and PCR of BW and TBB (14) can increase the ability to obtain a rapid diagnosis. The present study demonstrated that the positive diagnostic rates increased as greater numbers of bronchoscopy samples were combined. The positive rate reached 92% when smear, PCR, and TBB of bronchoscopy samples were all combined with post-bronchoscopy sputum smear, indicating the value of the combined use of bronchoscopy samples in achieving a rapid PTB diagnosis. To arrive at a definitive diagnosis of PTB by obtaining cultures positive for *M. tuberculosis*, FBS has previously been considered to be significant (6-11), and recently Dickson et al (22) also confirmed that BALF culture is superior to culture of gastric aspirate for obtaining positive culture results. In this study, we obtained positive cultures for *M. tuberculosis* in 175 of the current 201 cases (87%), furthermore, 80 out of the 201 (40%) cases were cases where *M. tuberculosis* would not have been obtained if FBS had not been performed. There were no significant differences in the radiographic features between the 80 bronchoscopy-proven PTB cases and the remaining 121 cases in which positive cultures of *M. tuberculosis* would have been obtained even if FBS had not been performed. These results indicate that it is not possible to predict the culture outcome of FBS using the radiographic findings.

It is possible to ascertain precisely which drugs to select as treatment for PTB by obtaining cultures of *M. tuberculo-*

sis and conducting a drug susceptibility test. However, this aspect has not been addressed in any of the previous reports on the FBS examination. Yoshiyama et al (23) reported that about half of the multidrug-resistant tuberculosis cases have acquired resistance and that understanding drug susceptibility of cultured *M. tuberculosis* is very important in measuring this phenomenon. Therefore, the implementation of the drug susceptibility test is regarded as important in the current standard treatment criteria for tuberculosis (24). Drug-resistance to INH, RFP, EB, and/or SM in this study was present in 8 out of 80 cases (10%) in which PTB was diagnosed only by FBS. The use of a drug susceptibility test on cultured *M. tuberculosis* obtained by FBS procedures is thought to be valuable for securing the success of PTB treatment in a way that cannot be obtained by QFT2G examination.

Problems of nosocomial infection and complications are often cited as the disadvantages of FBS procedures; no cases of tuberculosis (including latent tuberculosis) have occurred among the medical staff concerned with the FBS examinations in this laboratory. The ATS also suggests that FBS should be performed with appropriate infection control precautions with BAL and/or TBB for patients in whom a diagnosis of tuberculosis has not been established from sputum (25). We consider that the benefits of current FBS procedures outweigh the risks and its use should therefore not be avoided due to any fears of nosocomial infection.

The findings of the present study concluded that FBS is an important procedure to obtain a diagnosis for patients with suspected PTB whose sputum smear and PCR results were both negative. This conclusion is based on the ability of FBS to arrive at a rapid and definitive diagnosis, coupled with the opportunity it provides to test for drug susceptibility. Comparisons between the relative abilities of FBS and QFT-2G in tuberculosis diagnosis, the assessment of the rapidity of diagnosis achievable by combining the data from these two modalities, and also the usefulness of transcription-reverse transcription concerted reaction (TRC) examinations (26) which have been recently introduced in place of PCR examinations to evaluate bronchoscopy samples, should therefore be the focus of future studies.

References

1. Japan Anti-tuberculosis Association. STATISTICS of TB 2008. 1st ed. Japan Anti-tuberculosis Association, Tokyo, 2008: 3.
2. Aoki M, Katayama T, Yamagishi F, et al. Efficacy of PCR-microwell plate hybridization method (AMPLICOR™ MYCOBACTERIUM) for detection of *M. tuberculosis*, *M. avium* and/or *M. Intracellulare* in clinical specimens. *Kekkaku* **69**: 593-605, 1994 (in Japanese, Abstract in English).
3. 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* **170**: 59-64, 2004.
4. Kawabe Y. Application and problems of QuantiFERON TB-2G for tuberculosis control programs—(2) clinical use of QuantiFERON TB-2G—. *Kekkaku* (in Japanese) **82**: 61-66, 2007 (in Japanese, Abstract in English).
5. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* **117**: 1049-1054, 2000.
6. Kohno S. Diagnostic value of bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis: bronchial aspirate, bronchial washing and transbronchial biopsy. *Kekkaku* **65**: 33-36, 1990 (in Japanese).
7. Kurashima A, Takano T. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial diseases. *Kekkaku* **67**: 771-774, 1992 (in Japanese, Abstract in English).
8. Kikuchi N, Ikari H, Kawashima T, Onozaki I, Shirasawa T. Diagnostic yield of sputum and gastric aspirate in pulmonary tuberculosis—indication of bronchoscopy for smear-negative cases—. *Ko-*

- kyu (Respiration Research) **12**: 490-495, 1993 (in Japanese, Abstract in English).
9. de Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* **93**: 329-332, 1988.
 10. Chan HS, Sun AJM, Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* **168**: 215-220, 1990.
 11. Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chairasert A. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* **89**: 621-623, 1995.
 12. Fujita A. Significance of bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kikanshigaku (JJSB)* **23**: 320-325, 2001 (in Japanese, Abstract in English).
 13. Shirakawa T, Hamamoto J, Imamura F, et al. A three-year feasibility study of bronchoscopic examination for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kikanshigaku (JJSB)* **23**: 326-331, 2001 (in Japanese, Abstract in English).
 14. Takahashi N, Uehara N, Hattori T, et al. Clinical value of bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kikanshigaku (JJSB)* **23**: 332-335, 2001 (in Japanese, Abstract in English).
 15. Tueller C, Chhajed PN, Bruitrago-Tellez C, Frei R, Frey M, Tamm M. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* **26**: 767-772, 2005.
 16. The Committee for Classification of Tuberculosis in the Japanese Society for Tuberculosis (Nippon Kekkaku-byo Gakkai Byokei Bunrui Iinkai). The criteria of chest roentgenogram classification of pulmonary tuberculosis established by the Japanese Society for Tuberculosis (Nippon Kekkaku-byo Gakkai no Hai-kekkakushou X-sen Bunrui). *Kekkaku* **34**: 885, 1959 (in Japanese).
 17. Abe C, Aono A, Hirano K. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates compared with the proportion method on solid media. *Kekkaku* **76**: 657-662, 2001 (in Japanese, Abstract in English).
 18. Mitarai S, Kobayashi I, Abe C, et al. Comparative study of BACTEC MGIT 960 AST and conventional proportion method using Ogawa medium for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Kekkaku* **82**: 449-454, 2007 (in Japanese, Abstract in English).
 19. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. *Chest* **99**: 92-97, 1991.
 20. American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* **155**: 1804-1814, 1997.
 21. Wong CF, Yew WW, Chan CY, et al. Rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis via fibreoptic bronchoscopy: utility of polymerase chain reaction in bronchial aspirates as an adjunct to transbronchial biopsies. *Respir Med* **92**: 815-819, 1998.
 22. Dickson SJ, Brent A, Davidson RN, Wall R. Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* **37**: 1649-1653, 2003.
 23. Yoshiyama T, Ito K, Ogata H, et al. Process of acquiring drug resistance, retrospective review of records of MDR TB. *Kekkaku* **79**: 717-724, 2004 (in Japanese, Abstract in English).
 24. The Committee for Treatment of Tuberculosis in the Japanese Society for Tuberculosis (Nippon Kekkaku-byo Gakkai Chiryu Iinkai). Review of the standard treatment for tuberculosis (Kekkaku Iryou Kijun no Minaoshi-2008). *Kekkaku* **83**: 529-535, 2008 (in Japanese).
 25. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* **161**: 1376-1395, 2000.
 26. Takakura S, Tsuchiya S, Isawa Y, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory samples by transcription-reverse transcription concerted reaction with an automated system. *J Clin Microbiol* **43**: 5435-5439, 2005.

特集 HIV 感染症と呼吸器疾患

HIV 感染症

近年の動向

塚本美鈴* 安岡 彰*

Summary

この数年の HIV 感染症および AIDS 患者数の新規発生頻度は世界的に見ると、ゆるやかながら減少傾向に転じている。しかしながらいまだ治療が必要とされる人々が 1,000 万人いる。わが国では男性同性愛者を中心に HIV 感染が広がっており、さらなる包括的支援が必要である。HIV に見られる日和見合併症も増加を続けており、感染症の診断の際には鑑別として念頭に入れておくことが予後の改善につながる。

Key words ▶ HIV, AIDS, 日和見合併症 / HIV, AIDS, opportunistic disease of HIV/AIDS

はじめに

HIV 感染症はウイルスの感染によって慢性的な免疫不全が徐々に進行し、日和見感染症や悪性腫瘍を発生することにより致命的転帰をとる疾患である。強力な抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) により免疫不全の進行を止めることができるようになったものの、わが国では現在でも新たに発見される HIV 感染症の 3 割が AIDS 発症、すなわち合併症を発症しており、年々増加の一途にある。

世界の動向

国連合同エイズ計画: UNAIDS レポート「世界のエイズ流行」2010 年版によれば、2009 年末時点で HIV とともに生きる人々は 3,300 万人、男女比はおおよそ半々、新たに HIV に感染した人は 260 万人、180 万人が AIDS で亡くなったとしている¹⁾。経年的に見てみると、新規感染患者はピークを迎えたと考えられる 1999 年以降 19% 減少しており、緩やかではあるが、減少傾向となっている。2001 年との比較では、新規 HIV 感染者数は 310 万から 260 万へ減少している。同期間に 25% 以上の減少を示している国は 33 カ国あり、流行が深刻な国であるエチオピア、ナイジェリ

HIV Infection : Trend of Recent Years

Misuzu TSUKAMOTO*, Akira YASUOKA*

* Nagasaki University Hospital, Infection Control and Education Center, Nagasaki

* 長崎大学感染制御教育センター (〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1)

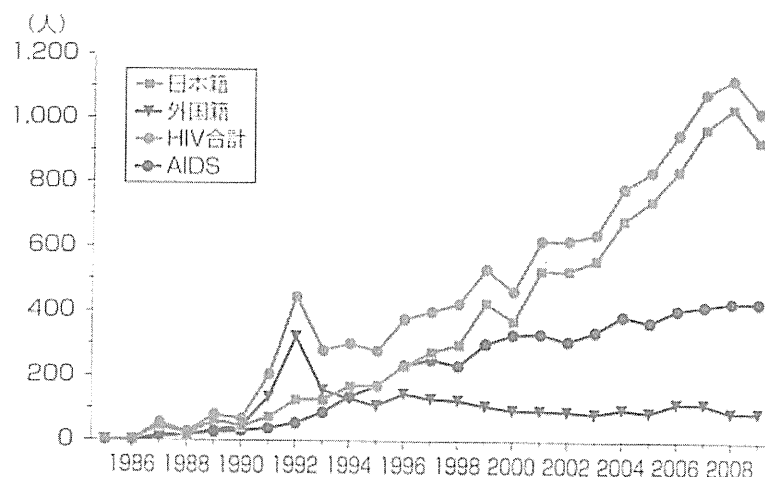
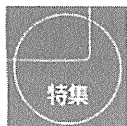


図1 HIV感染者およびAIDS患者の年次推移
(厚生労働省エイズ動向委員会、平成21年エイズ発生動向年報より引用)

ア、南アフリカ、ザンビア、ジンバブエでも流行は横ばい、あるいは減少する兆しが見えている。その一方で、増加傾向を示す国や地域もあり、なかでも東ヨーロッパおよび中央アジア5カ国を含む7カ国ではHIV新規感染がこの2001年から2009年に25%以上増加している。AIDSによる死亡者数は治療へのアクセスが改善し、2004年のピーク時と比較すると19%の減少となっている。しかし死亡者数も地域や国での格差が見られ、新規HIV感染者数の推移と同じく、東ヨーロッパや中央アジアでは増加傾向を示している。治療へのアクセスに関する進展としては、2009年だけで120万人が新たに治療を提供され、2004年以降、低・中所得国で治療を受けている人の数は13倍の520万となった。しかし、この数は2010年に発表されたWHOの新ガイドラインによる治療が必要な人々の36%に過ぎず、治療が必要なHIV陽性者はまだ1,000万人いると推定されている。UNAIDSが掲げる「新規感染ゼロ、差別ゼロ、エイズによる死亡ゼロ」という目標を達成するには、

HIV/AIDSの背景にさまざまにとりまく貧困、男女の不平等、保健・教育制度の不平等、セックスワーカーとその顧客、セクシュアルマイノリティーへの差別・偏見などといった問題に、世界をあげて多方面からのアプローチで効果的に対策をとっていかねばならない。

わが国の動向

2010年5月に発表された厚生労働省エイズ動向委員会2009年エイズ発生動向年報報告によると、凝固因子製剤による感染例を除いた新たなHIVに感染者数は1,021件で過去3位、AIDS患者は431件過去最高と同数、合計では1,452件で過去3位であり、年々増加傾向を示していたが、久しぶりに減少傾向となった(図1)。しかしながらこれには2009年の新型インフルエンザの影響も考えられ、現在までに報告されている2010年速報値報告では新規HIV感染者は1,050件で過去3位、新規AIDS患者は453件で過去1位、合

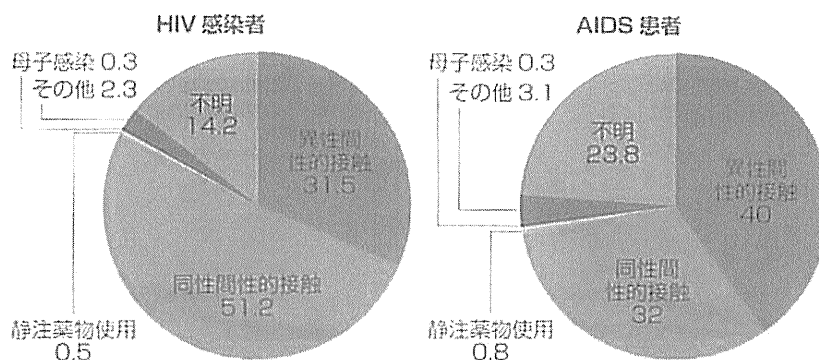


図 2 HIV 感染者・AIDS 患者の感染経路別内訳 (2009 年末までの累計)
(厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

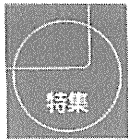
計では 1,503 件となり、2008 年に次いで過去 2 位と、再び増加傾向に転じている。2009 年までの累計では HIV 感染者数は 11,573 件、AIDS 患者 5,330 件となっている。特にこの 5 年間の報告件数は HIV 感染者では 5,013 件で累計の 43.3%、AIDS 患者では 2,053 件で累計の 38.5%を占めており、近年の報告数増加は著しい。感染経路別では HIV 感染者および AIDS 患者とも性的接触によるものがほとんどを占めている (図 2)。年齢分布では累計で見ると HIV 感染者では 20~39 歳 (70.4%) に集中しているが、AIDS 患者では 25 歳から 60 歳以上まで幅広い分布である。国籍・性別で見ると、HIV 感染者では日本国籍、外国国籍とも男性では 25~39 歳、女性では 20~34 歳の報告が多い。AIDS 患者では日本国籍男性で 25 歳以上の全年齢層に分布し、女性は 25~44 歳の報告例が多い。2009 年で目立つのは日本国籍男性 AIDS 患者の 35~39 歳が前年 63 件 (17.5%) から 94 件 (24.4%) に著しく増加した点である。

報告地別に見てみると、HIV 感染者では、日本国籍男性例はすべてのブロックで増加が続いたが、2009 年は横ばい~減少した地域が

多い中、九州では増加が続いている。女性、他国籍ではほぼ横ばいの傾向である。AIDS 患者では、日本国籍の男性例は北海道・東北、関東・甲信越 (東京都を除く)、北陸を除くほかのブロックで増加していた。外国国籍例は男性女性とも、累計で関東・甲信越、東京、東海、近畿での報告が目立ち、2009 年も同傾向であった²⁾³⁾。

男性同性間と在日外国人の HIV 感染

わが国の疫学的特徴として、日本国籍男性の増加が HIV 感染者および AIDS 患者とも著しい点が挙げられる。新規 HIV 感染者における感染経路別にみると、累計 (8,490 件) では同性間性的接触が 65.8%、異性間性的接触が 28.1%となっており同性間性的接触による感染が多くを占め、2009 年の報告では同性間性的接触が 73.7%、異性間性的接触が 16.6%であった。AIDS 患者報告数は累計 (4,021 件) での感染経路別では、異性間性的接触が 37.8%、同性間性的接触が 39.7%を占めほぼ同数であるが、2009 年の報告数 386 件のなかでは異性間性的接触が 28.0%、同性間



HIV 感染症と呼吸器疾患

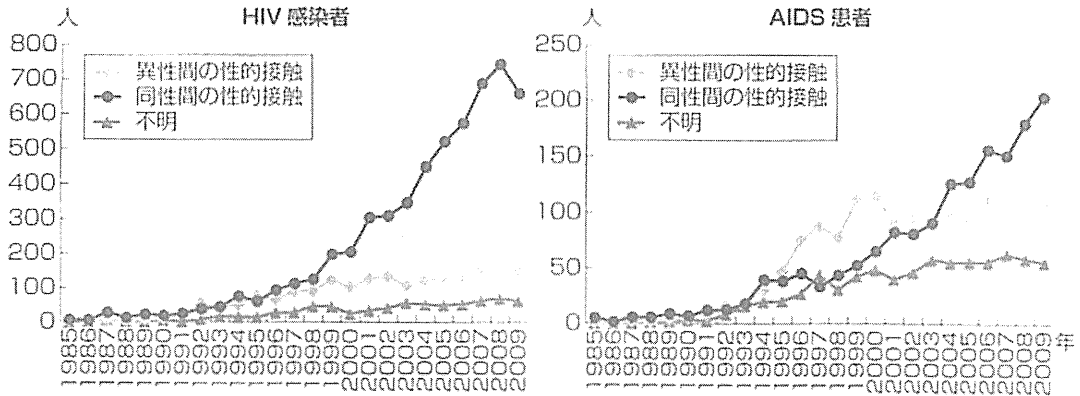


図3 日本国籍男性 HIV 感染者の経路別・年次推移

* 静脈薬物使用、母子感染、その他は除く

(厚生労働省エイズ動向委員会、平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

性的接触が 53.1% と同性間性的接触の割合が増加傾向を示している (図 3)。

市川らによると、男性同性間の性的接触 (men who have sex with men: MSM) における未発症 HIV (human immunodeficiency virus) 感染者、AIDS 患者の有病率 (人口 10 万人対) を算出したところ、HIV 感染者が 692.9 人、AIDS 患者が 188.9 人で、MSM 以外の男性におけるそれぞれの有病率 (7.2 人、5.8 人) と比較して極めて高く、加えて 2008 年の新規発生率は、HIV 感染者・AIDS 患者ともに 2001 年の 2 倍に上昇していることが明らかになっている⁴⁾。この男性同性愛者層に対しての HIV 感染予防対策や種々の支援活動は厚生労働省の「男性同性間の HIV/STI 感染予防に関する啓発事業」として財団法人・エイズ予防財団を通じて、NGO 団体と連携してとられ、男性同性愛者での予防行動パターンは改善してきているとの調査結果がある。しかしながら、セクシュアル・マイノリティに対する社会の偏見と差別は、自身の性的指向を明らかにして社会生活 (職場・学校・家庭などでの生活) を送り、同性愛者が

同性愛者として生活権を顕示することを困難にしている。そのことは、その存在を不可視化しており、対策が必ずしも必要とされている人々に達していないという問題が残されている⁵⁾。

同じく在日外国人も言葉の問題や法的問題などで HIV 予防啓発、治療へのアクセスに関する情報が伝わりにくく、HIV 感染対策が脆弱と考えられる層である。報告数はこの 10 年ほど HIV/AIDS 合わせて 140~170 件程度で推移しているが、2005 年までを見ると在日外国人では AIDS 報告件数の占める割合が日本国籍と比べて 40% 台と高い傾向にあったが、この 4 年ほどは 30% 台となり 2009 年には 25.2% と日本国籍 30.1% より低かった。

日和見合併症の動向

HIV の日和見感染症の発生動向は、法に基づく HIV 患者の届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合併症アンケート調査のデータによって知ることができる。エイ

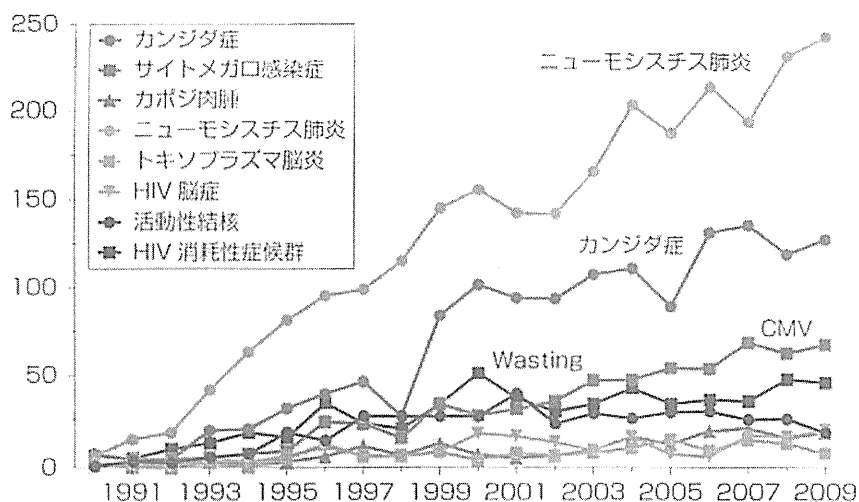


図 4 エイズ動向委員会報告に見る日和見合併症の推移
(厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

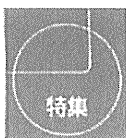
ズ動向委員会報告は感染症法に基づく第 5 類感染症の報告データを集計し解析したもので、捕捉率は高いと推測されるが、AIDS が診断された時点での日和見合併症のみが報告されていること（その後に発生したものは報告されない）、HIV/AIDS と診断して 7 日以内の報告義務があるため、日和見感染症が正しく診断されているとは限らないという限界がある。図 4 に動向委員会報告に見られる主要疾患の年次推移を示した。多くの疾患が漸増しており、特にニューモシスチス肺炎とカンジダ症は群を抜いている。

厚生労働科学研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、木村哲班により開始され、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状を最も反映した疫学調査と考えられる⁶⁾。

本調査でも日和見合併症の例数は年々増加

してきており、2009 年の総エピソード数は 557 回であった。これまでの累積では AIDS 指標疾患として最も頻度が高いのはニューモシスチス肺炎 (35.3%) で、ついでサイトメガロウイルス感染症 (14.0%)、カンジダ症 (12.8%)、結核 (9.0%)、非結核性抗酸菌症 (4.5%) およびカポジ肉腫 (4.5%) の順であった (図 5)。最新の 2009 年のみの頻度では、ニューモシスチス肺炎 (42.6%)、サイトメガロウイルス感染症 (12.6%)、カンジダ症 (12.1%)、結核 (7.1%)、非ホジキンリンパ腫 (6.4%)、非結核性抗酸菌症 (3.0%)、ほぼ同数でカポジ肉腫 (3.2%) となり、第 4 位までの感染症の頻度に大差は見られなかったが、非ホジキンリンパ腫の増加が目立つ (図 6)。日和見悪性腫瘍頻度については近年増加傾向が見られている (図 7)。

HIV 感染症とはじめて診断された時期と、日和見合併症の発症時期との関連を見ると (図 8)、HIV と診断されてから 3 カ月以内 (日和見感染症が先に診断されて、その後に



HIV 感染症と呼吸器疾患

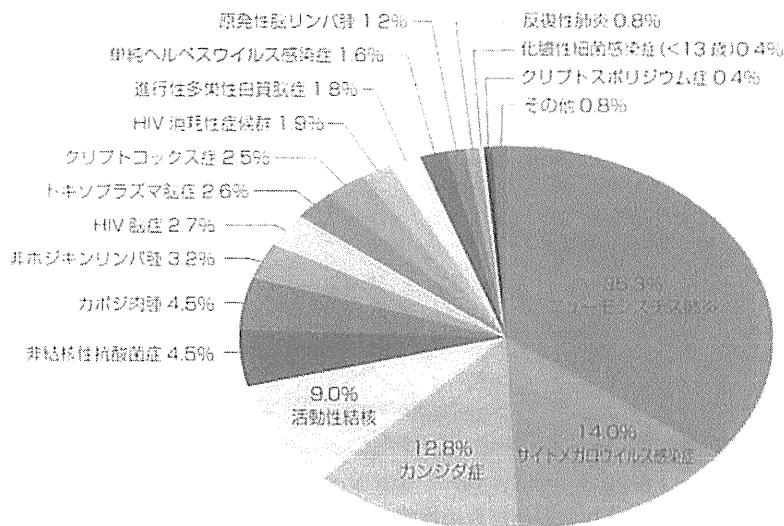


図 5 AIDS 指標疾患の累積頻度：1995～2009 年

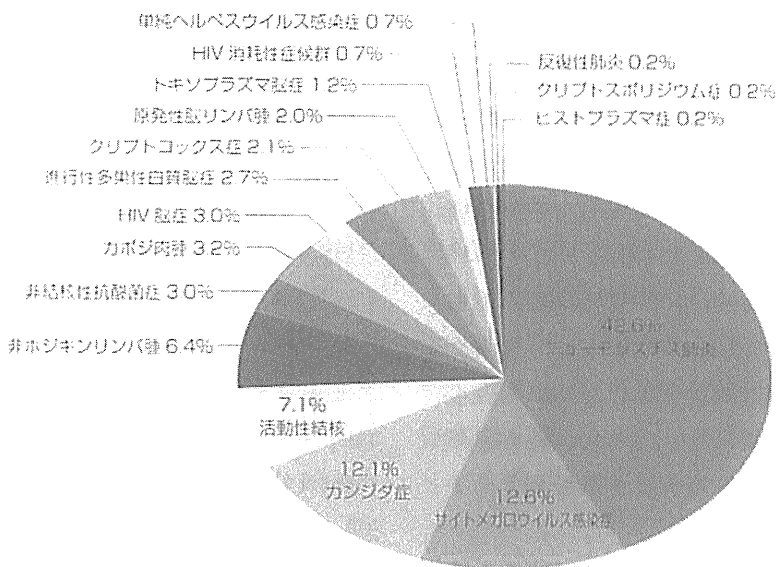


図 6 AIDS 指標疾患の頻度：2009 年

HIV 感染症が発見された例を含む)の発症が、HAART が一般化した 1998 年以降、2001 年にかけて大部分を占めるようになった。一方、2002 年以降は再び 1 年以上経過した症例および一旦受診後來院しなくなった後に、日和見感染症で受診する「長期未受診」が増え、

両群あわせ 15%前後で推移している(長期未受診の選択肢は 2002 年以降設定)。日和見合併症発症時点の抗 HIV 療法施行の有無(図 9)では、2002 年以降日和見合併症発症例で抗 HIV 療法を 1 年以上受けている患者の割合は 1 割未満にすぎない状況が続いていた

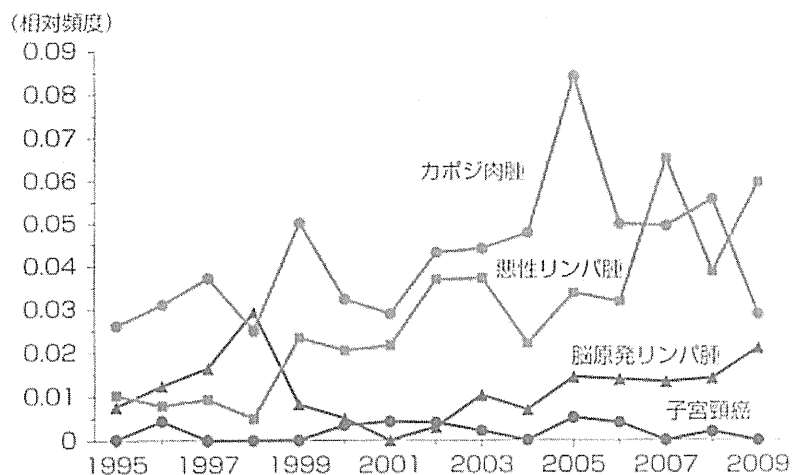


図7 日和見悪性腫瘍の相対頻度の年次推移

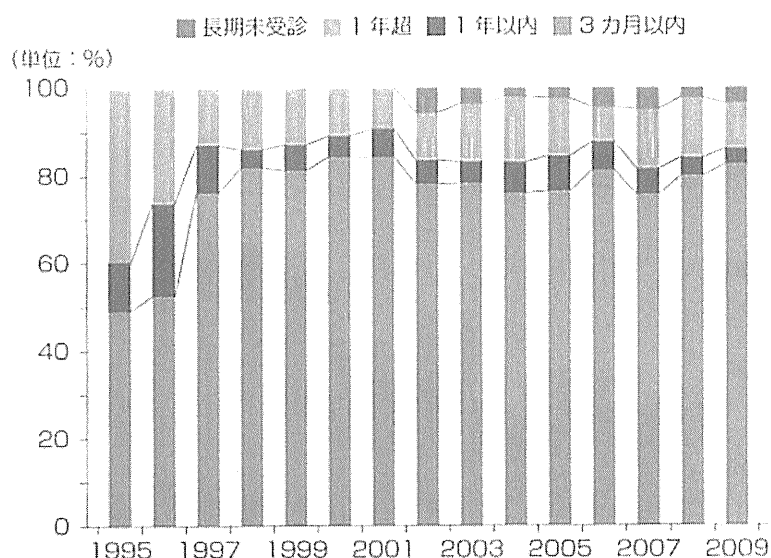


図8 HIV診断から日和見合併症発症までの期間

※3カ月以内には同時・日和見感染症発症が先を含む。

が、2009年は9.8%と前年の7.9%より増加していた。治療を受けていないか治療を中断している患者（無治療か治療中断中かを設問で分けたのは2002年から）が多くを占め、90%近くある。

発症する日和見感染症が高度の免疫不全の持続を背景として見られているかどうかの指

標として、1人の患者が同一年に複数の日和見合併症を起こしている割合を検討した（図10）。免疫不全状態の持続が疑われる日和見感染症の同一年複数発症患者は、1995年には全患者の41.6%（74/178）を占めていたが、徐々に低下し、20%台で推移している。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を

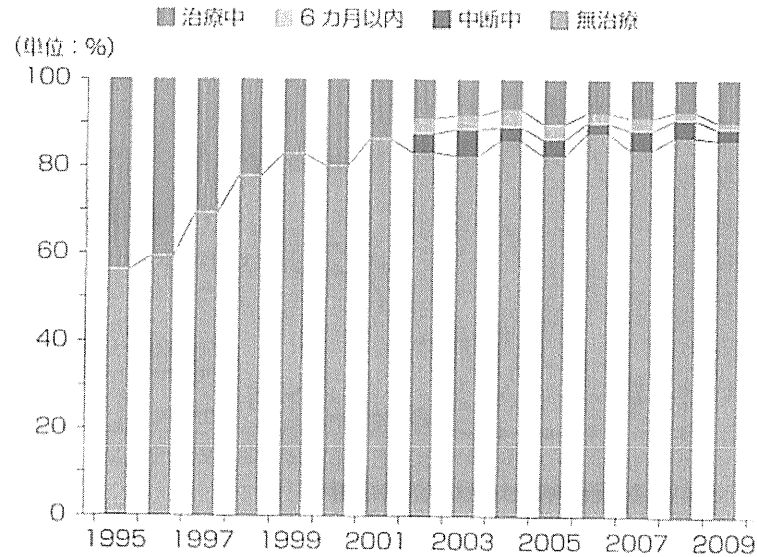
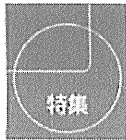


図 9 日見合併症発症時の抗 HIV 療法の有無

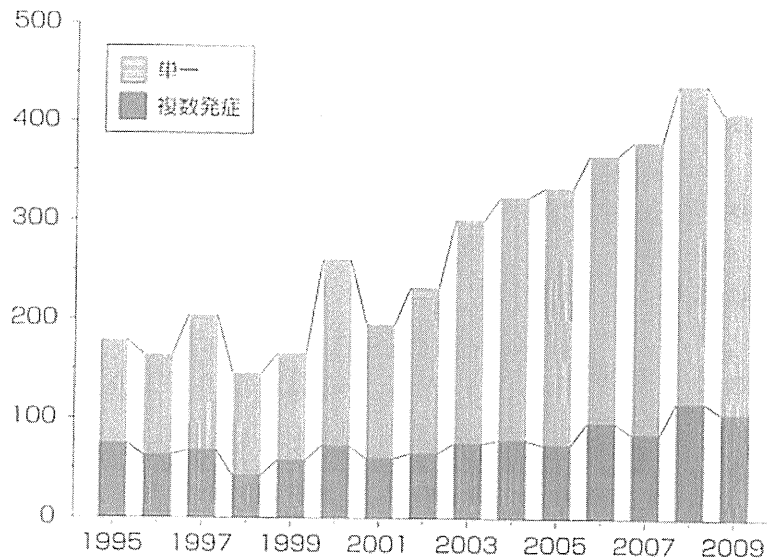


図 10 同一年に複数の日見合併症を発症する患者の割合

図 11 に示した。すべての AIDS 指標疾患を含めたいずれか 1 つの疾患を発症した場合の死亡率は次第に低下し、ここ数年の経時的な変化を見ると 10% 前後で横ばい状態であったが、2009 年は 8.1% で過去最低の死亡率であった⁶⁾。

おわりに

この数年の HIV 感染症および AIDS 患者数の新規の発生頻度は世界的に見るとゆるやかながら減少傾向に転じているにもかかわらず、いまだわが国では著しく増加し続けてお

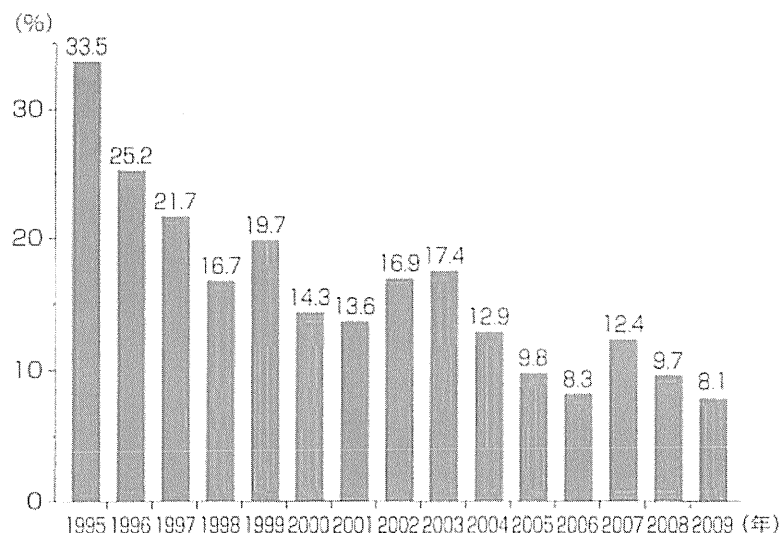


図 11 日和見合併症によって死亡する割合

り、日和見合併症の発生頻度もそれを裏付ける結果が続いている。今後 HIV 感染の予防啓発、治療へのアクセスしやすい環境がいきわたりにくい層へ、さらなる効果的な対策が望まれる。また、日和見合併症の発症の主体はこれまでどおり HIV と診断されていない、抗 HIV 療法を受けていない患者群であるが、一旦診断されても継続した医療を受けていない長期中断例や、受診していても抗 HIV 療法を始めることができない、あるいは中断せざるを得ない患者群での日和見合併症発症も見逃してはならない。このような患者への抗 HIV 療法維持の支援も重要である。

文献

- 1) Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 (UNAIDS).
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成 21 年エイズ

発生動向年報. 平成 22 年 5 月 27 日.

- 3) 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成 22 年エイズ発生動向年報. 平成 23 年 2 月 7 日.
- 4) 市川誠一. 男性同性間の HIV 感染対策とその介入効果に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事 (主任研究者, 市川誠一) 研究報告書.
- 5) 市川誠一. 男性同性間の HIV 感染対策に関するガイドライン: 地方自治体における男性同性間の HIV 感染対策への対応とコミュニティーセンターの役割と機能. 厚生労働省エイズ対策研究事業男性同性間の HIV 感染対策とその評価に関する研究. 平成 18 年 3 月.
- 6) 塚本美鈴, 安岡 彰, 照屋勝治, ほか. HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査 2009 年: 全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (研究代表者, 安岡 彰: 日和見感染症の診断・治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究) 研究報告書 (作成中).

医療従事者職業感染対策の現状と問題点

長崎大学病院感染制御教育センター 安岡 彰

KEY WORDS

- 血液媒介感染症
- 4種ウイルス感染症
- 結核
- インフルエンザ

はじめに

「院内感染(病院感染)」の定義には、医療施設職員が業務中に感染症に罹患した場合が含まれている。職員が感染症に罹患することは職員の健康問題に留まらず、職員から患者への感染伝播のリスクにもつながっている。院内感染対策としても職業感染対策に取り組む必要があり、人事担当の事務職員に任せきりにせず、感染対策担当者が積極的に関与すべき領域である。

I. 職業感染と労働災害

職員が業務上罹患しうる感染症には、B型肝炎やHIVを代表とする血液媒介感染症、麻疹・水痘を代表とする小児期のウイルス感染症、結核を代表とする空気感染/飛沫感染症などがあげられる。感染対策としては曝露の防止と曝露後の対応の2つの観点から対応が必要である。

職業感染の予防対策のうち労災保険の給付対象とされているのは、血液媒介感染症であるB型肝炎の曝露後対策と、HIVの発症予防投薬である。また、結核は感染症予防法によって曝露者に対する定期検査と感染者に対する潜在性結核治療(発症予防投薬)が公費によってカバーされる。

II. 血液媒介感染対策

業務上注意すべき血液媒介感染症としては、遭遇頻度と罹患した場合の重大さを勘案するとB型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus; HBV)、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus; HCV)、HIVが主要な病原体である。これ以外にも梅毒トレポネーマ、HTLV-1、パルボB19ウイルス、出血熱ウイルスやマラリアなどでも血液を介した感染が知られている。

Infection control in healthcare personnel.

Akira Yasuoka (教授)

1. 感染防止策

標準予防策のなかにすべて盛り込まれており、血液・体液に触れる可能性がある場合の手袋やマスク、ゴーグルなどの着用、環境表面が血液に汚染された場合の消毒、針刺し防止策などがある。針刺し防止には①針やメスなどの鋭利物は安全機能付きのものを用いること、②鋭利物廃棄容器(針捨てボックス)の利用、③針の操作時には手袋を着用すること、④安全教育、などがある。また、HBVに対しては有効なワクチンがあるので、患者や患者体液に接する可能性があるすべての医療従事者、医療系学生は就業(実習)前か開始後すみやかに3回の接種からなるHBワクチンを実施する必要がある。

2. 曝露後対策

HBVに対してはHBワクチンにより抗体保持者となった場合は必要ないが、それ以外は表1に従ってHBワクチンとHB抗体高力価ガンマグロブリンの接種を行う。以前は曝露血液のHBc抗原の有無によって対応が分かれていたが、現在では区別されない。

HIVに対しては、曝露の程度と患者のウイルス量に応じて表2、表3に従って抗HIV薬服用による発症予防を行う。

HCVに対する発症予防策は現時点ではない。HCVでの主たる健康被害は慢性化によって慢性肝炎から肝硬変・肝癌発生へと進展することであるので、急性感染がみられた時点で必要に応じて抗ウイルス療法を行い、慢性化を阻止することが主要な対策になる。

いずれの血液媒介病原体の曝露でも、曝露直後の患者と受傷者のウイルス抗原抗体および受傷者の定期的検査フォローアップが重要である。表4に

表1. HBVの曝露後感染予防

血液の状態	HBsAg(+)	HBsAg不明
ワクチン未接種	HB-IG×1 HBワクチンスタート	HBワクチンスタート
ワクチン反応例	治療不要	治療不要
ワクチン不応例	HB-IG×1 HBワクチンスタート HB-IG×2*	感染源のrisk↑ ⇐に準じる
ワクチン反応不明	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→HB-IG×1 ワクチンブースト	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→ワクチンブースト

*2セットのワクチン接種でも不応例
HB-IG: 抗HBsヒト免疫グロブリン

表2. HIV針刺し事故時、粘膜曝露時の予防内服

	血液の状態	低ウイルス量	高ウイルス量	HIV感染 状態不明	由来不明 (針捨て容器の なかの針など)
		(VL<1,500) (無症候期)	(AIDS 急性感染期)		
針刺し	非高度 (擦過や非中空針など)	2剤	≥3剤	No*	No*
	高度 (留置針、明らかな 血液付着など)	≥3剤	≥3剤	No*	No*
粘膜曝露	少量 (数滴)	(2剤)	2剤	No*	No*
	多量 (多量の飛沫)	2剤	≥3剤	No*	No*

*HIV感染のリスクが十分あれば2剤併用を考慮

(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

表3. HIVの予防内服として推奨される薬剤

2剤服用の場合 TDF+3TCまたはFTC	3剤服用の場合の追加薬 LPV/r
AZT+3TCまたはFTC	ATV±RTV FPV±RTV
d4T+3TCまたはFTC ddI-EC+3TCまたはFTC	IDV±RTV SQV+RTV EFV

TDF: テノホビル, 3TC: ラミブジン, FTC: エムトリシタピン, AZT: ジドブジン, d4T: サニルブジン, ddI-EC: ジダノシン, LPV: ロピナビル, ATV: アタザナビル, RTV: リトナビル, FPV: ホスアンブレナビル, IDV: インジナビル, SQV: サキナビル, EFV: エファビレンツ

(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

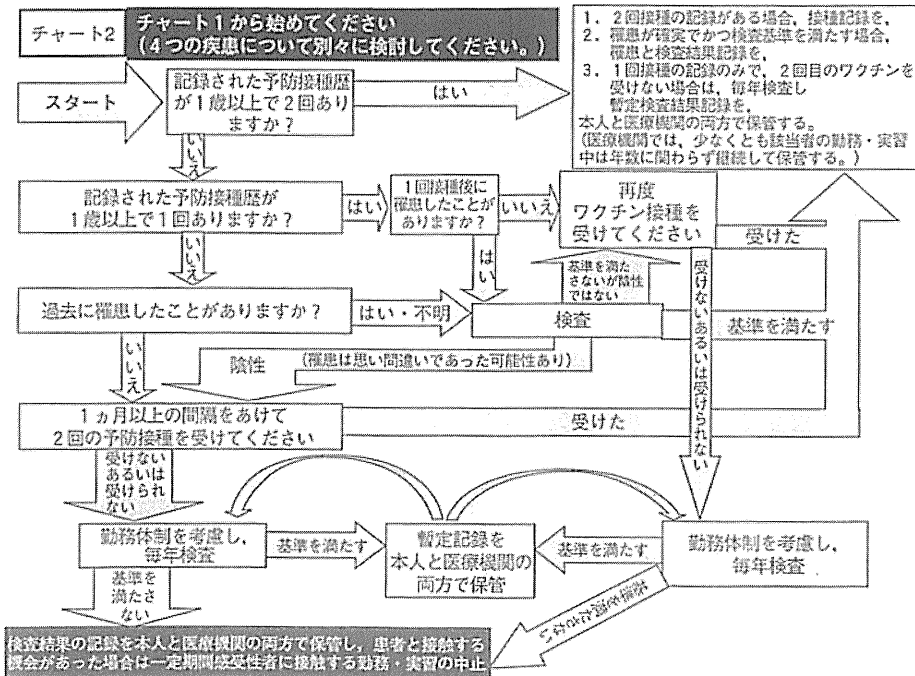
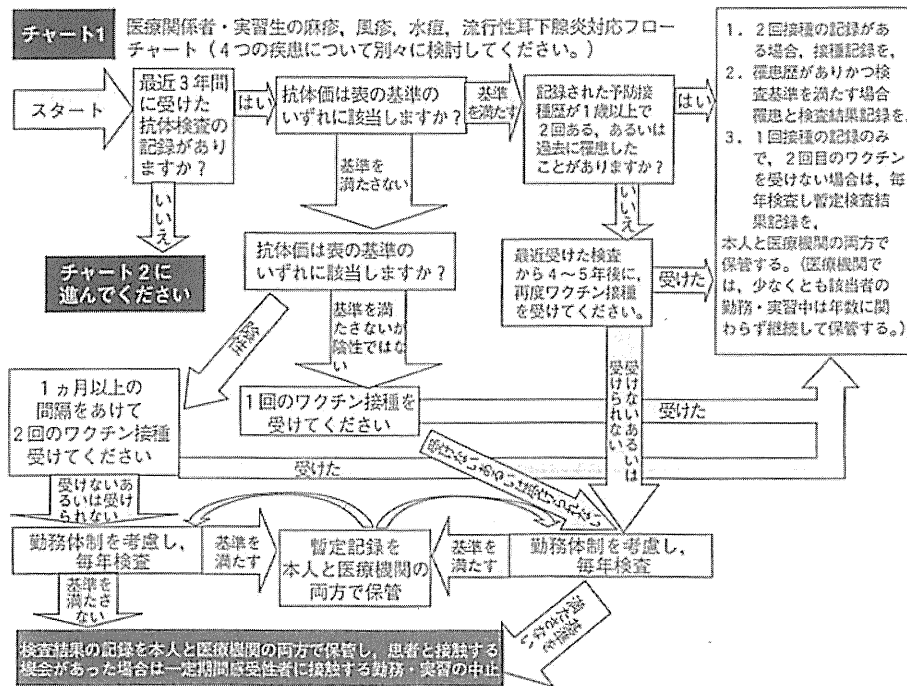


図. ワクチンプログラム
(日本環境感染学会ホームページから入手可能)

発覚直後と2ヵ月後、可能であれば3～6ヵ月後にIGRA (QFT) を行い、直後と比べて陽性化した場合は感受性菌

であればisoniazid (INH) の潜在性結核治療(発症予防投薬)を行う。また、それ以降も職員健康診断時の胸部

X線を活用して、少なくとも2年後までは注意深く発症を観察し、早期診断・早期治療に心がける。

表5. 4種ウイルス感染症の曝露後対策

・麻疹：72時間以内＝ワクチン ハイリスク者で6日以内＝高力価ガンマグロブリン	
・水痘：120時間(可能な限り72時間)以内＝ワクチン ハイリスク者で96時間以内＝ガンマグロブリン	
・風疹：	} 有効な曝露後予防策は知られていない
・ムンプス：	

2. インフルエンザ

1) 感染防止策

シーズンが始まる前に、職員に対してワクチンを接種する。

2) 曝露後対策

流行期に入ったら、職員に対して健康管理を指示し、インフルエンザの患

者に適切な防御をせずに接した場合や同居家族がインフルエンザを発症した場合は、曝露から5日間は業務中マスク着用を指示し、症状発症前の感染期間での感染拡大を防止する。発症予防投薬は一般的には推奨されず、症状が発現したときに(迅速検査の陽性化を

待たずに)速やかに治療する。ただし、病院内での感染拡大がみられる場合や、免疫不全者などリスクが高い職員の場合は、オセルタミビルなどによる発症予防投薬を考慮する。

おわりに

医療施設は職員の職業感染対策について従来より広範な対応が必要とされるようになってきた。個別の対応の考え方にはまだ未解決の部分も残されているが、本稿に示した対策をバランスよく行うことが求められている。

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 は急速に進行す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/

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

著者連絡先：〒162-8655 新宿区戸山1-21-1

2009年10月14日受付

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	・カボジ肉腫 ・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か月後に肺カボ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性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

表 2 Rituxan 治療 1 か月後の各種検査値異常の変化 (n=20)

	治療後の変化	p 値
ヘモグロビン (g/dl)	+4.8	<0.001
血小板 ($\times 10^4$ /ul)	+7.5	0.011
アルブミン (g/dl)	+0.9	<0.001
CRP (g/dl)	-5.9	0.003
CD4 数 (/ul)	+80	0.011
血漿 HHV-8 (copies/ml)	-700	0.018

文献 17) より改変

ある。確定診断は、腫大リンパ節あるいは節外病変の生検を行い、病理学的検討を行うことでなされる。CRP の高値や血清 HHV-8 のウイルス量の上昇、血小板減少などの検査値も本疾患を疑う手がかりとなる²¹⁾。生検病理では大部分が形質細胞型であり、硝子血管型は 10% 未満である。HIV 患者では、全例で病変内に HHV-8 が証明される³⁾。

重要なのは、HHV-8 の活性化が病態の本態であるため、HHV-8 関連疾患、特にリンパ腫の存在を見逃さないことである。特に HIV 合併 MCD では悪性度の高い形質芽球性リンパ腫の発症リスクが高い²²⁾。その他、PEL や稀ではあるが、geminotropic lymphoproliferative disorder と呼ばれるリンパ増殖疾患の合併も報告されている²³⁾。MCD、形質芽球性リンパ腫は HHV-8 単独で起こるが、PEL や geminotropic lymphoproliferative disorder の発症には、EBV の共感染が関連していることが多い。HIV 合併 MCD から発生した形質芽球性リンパ腫は monoclonal な増殖である²⁴⁾。恐らくは HHV-8 の活性化によって引き起こされた、HHV-8 感染 immunoblasts の過剰な増殖により、新たな変異の蓄積が起こることが発症に関連すると推測されている。MCD 患者 60 例を中央値で 20 か月追跡したプロスペクティブコホートでは、14 例が非ホジキンリンパ腫を発症した (3 例: PEL, 5 例: PEL-like phenotype EBV-HHV-8 リンパ腫, 6 例: 形質芽球性リンパ腫/白血病)。非ホジキンリンパ腫の発生頻度は MCD を発症していない HIV 患者の 15 倍高いと推定された²⁵⁾。

検討症例は少ないが、2 報 6 例で MCD ではガリウムシンチで取り込みが見られないとする報告があり^{26,27)}、高度に集積が見られる合併悪性リンパ腫の検出において有用である可能性がある。

HIV 合併 MCD における FDG-PET での検討では、再燃例を含む活動性 MCD 7 例と寛解期 2 例について行い、CT で腫大の見られないリンパ節での集積も検出され病変リン

パ節の検出感度が高かったという報告がある²⁸⁾。SUV 値は活動期に比べ寛解期で有意に低値であり (Median 4.8 vs 2.5, $p=0.011$)、活動性の評価や治療の効果判定の指標となりうる可能性も示唆された。ただし、悪性リンパ腫合併との鑑別は難しく、MCD 診断における本検査の意義は現時点では不明である。

腫瘍性疾患の他にも、多発神経炎や重症筋無力症などの神経系合併症を起こすことがある。中枢神経系に MCD の病変を形成した報告もある²⁹⁾。

7. 治 療

現時点では、治療例に関するケースレポートや少数例での検討があるのみであり、各治療法を比較検討したものはなく、標準治療は存在しない。ただし Rituximab 単独、あるいは化学療法と組み合わせた治療法で、有効かつ長期にわたる寛解状態を誘導したという報告が多く、今後のさらなる検討が期待されている。

1) Rituximab (抗 CD20 抗体) と化学療法の併用、あるいは単独治療

Rituximab が単独、および化学療法との併用で有効であったとの報告が多数存在する。特に化学療法との併用例では、寛解持続期間が長く、検討症例数の点でも他の治療法に比べて信頼性の高い報告がなされていると言える。一方で、MCD に高頻度に合併する KS については、Rituximab の投与により悪化する可能性が示唆されている。Rituximab の投与後の再燃例においても、Rituximab の単剤再治療が有効であり、耐性を誘導されることなく反復治療が可能である可能性も示唆されている。

一方、多剤併用化学療法あるいは単剤での治療例では、効果は持続的でなく再燃を防ぐために維持治療を要するとする報告が多い。

i) Rituximab と化学療法との併用

① 4 例の HIV 合併 MCD に対し、Rituximab 4 回投与と化学療法を併用することにより、16-46 か月という長期にわたって寛解が維持できた³⁰⁾ (表 3)。

② 化学療法で寛解状態になったが、維持治療を中止すると再燃するために、化学療法を中止できない HIV 合併 MCD 23 例を対象。vinblastine, etoposide あるいは、pegylated liposomal doxorubicin を使用して、中央値で 13 か月間寛解状態を維持していた。Rituximab を 1 週毎に計 4 回投与し、化学療法を中止したところ、22 例で 60 日間、17 例で 1 年間、再発無く寛解状態を維持できた (1 例は他の原因で死亡)。KS の合併があった 12 例中 8 例では悪化が見られた³¹⁾。

③ 硝子血管型の HHV-8 陽性 HIV 合併 MCD 症例に対し、HAART と同時に R-CHOP を 6 コース行い、寛解となった。3 年間の経過観察で再燃なし³²⁾。

表 3 Rituximab と化学療法の併用療法による長期寛解例

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
CHOP (cycle)	3	1	0	1
Rituximab (dose)	4	4	4	4
その他	・ liposomal doxorubicin ・ Vincristine	Dexamethasone	・ Dexamethasone ・ liposomal doxorubicin	none
寛解期間 (月)	23	4	42	16
再発の有無	No (肺 KS で死亡)	Yes	No	No
再発時の治療	No	CHOP×1 +Rituximab×4	NA	NA
寛解期間 2 (月)	NA	46	NA	NA

文献 30) より改変

ii) Rituximab 単独

① HIV 合併 MCD 症例に対する Rituximab での症例報告 10 例のまとめ。2 例は死亡したが 8 例 (80%) は CR となっていた。全例 HAART 施行中の発症であった。CR 例 8 例のうち 5 例は KS の合併を認めたが、うち 3 例 (60%) では KS 病変の悪化を認めた³³⁾。

② 治療歴のない 21 例の HIV 合併 MCD に対し、1 週毎に 4 回、Rituximab を投与し、中央値で 12 か月間経過観察した。1 例は治療完遂前に死亡。治療を完遂できた 20 例の全例で発熱などの症状が消失した。2 年間の全生存率は 95% で、再発なし生存は 79% であった。診断時には 80% で血中の HHV-8 が検出されたが、治療 1 か月後には 20%、3 か月後には 10% で検出された。KS 合併例 11 例中 4 例で病変の悪化を認めた³⁴⁾。

③ ABV (doxorubicin, vincristine, bleomycin) 8 サイクル、抗 IL-6 抗体、cidofovir, liposomal daunorubicin 24 コースのいずれの治療も無効であった症例に対し、Rituximab の単回投与が奏功して HHV-8 の DNA が検出限界以下になり、その後 14 か月にわたり寛解が維持できた³⁵⁾。

④ Rituximab で治療され、寛解後再発した 3 例に対し、Rituximab 単剤による再治療が有効であった。反応はウイルス量と相関していた³⁶⁾。

iii) 化学療法単独

① エトポシド 50 mg/day による治療の 2 例。1 例は初回治療、2 例目はドキシル、パクリタキセル、経口ガンシクロビルによる治療にも関わらず再発を繰り返している例であった。2 例とも効果は持続的で、それぞれ 1.5 か月、6 か月観察しているが効果は持続している³⁷⁾。

② 非 HIV 症例で、腎疾患のためにシクロスポリン A の投与を 17 年受け、KS とキャッスルマン病を発生した症

例。liposomal doxorubicin による治療で両者とも軽快。血清中の HHV-8 のウイルス量も減少が見られた³⁸⁾。

③ HIV 合併 MCD 症例で、liposomal doxyrubicin とエトポシドが有効であった 1 症例³⁹⁾。

④ 非 HIV 症例の HHV-8 関連 MCD に対して、MTX が有効であり、54 か月以上に渡って寛解を持続していた⁴⁰⁾。

2) 抗ウイルス薬

HHV-8 は in vitro でガンシクロビル、ホスカビル、シドフォビルのいずれにも有効であり、特にシドフォビルは最も強力な抗 HHV-8 活性を持っている⁴¹⁾。

臨床例で有効性が報告されているのは、現時点ではガンシクロビルのみであり、シドフォビルについては無効であったという報告がある⁴²⁾。

i) ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用⁴³⁾

唾液中に HHV-8 の排出が間欠的に認められている 26 症例 (HIV 感染 16 例と非 HIV 10 例) を対象とした randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial の報告がある。まず被験者はバルガンシクロビル 900 mg/day 投与群とプラセボ投与群 13 例ずつに割り付けられ、8 週間に渡って内服した。その後 2 週間の washout の期間をおいた後、プラセボとバルガンシクロビルにそれぞれ内服を切り替え同じく 8 週間の内服した。試験期間中、被験者は連日、口腔内より唾液のサンプルを採取し real time PCR により HHV-8 の定量を行った。検体の回収率は 88% であった。その結果、HHV-8 が検出される期間はバラガンシクロビル投与により 46% も減少し、検出された検体のウイルス量は 0.3 log 低く、いずれも有意差が認められ、ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用が示された。治療開始前に HHV-8 が検出可能であった症例では、HIV 感染者と非 HIV 感染者ともに、バルガンシクロビルの 8 週投与により 2 log