

表 4 Valganciclovir によるウイルス排出期間の変化

	HIV 感染	非 HIV 感染
>20% 減少	11 (68.8%)	5 (55.5%)
±20% 以内	2 (12.5%)	3 (33.3%)
>20% 増加	3 (18.8%)	1 (11.1%)
合計	16 例	9 例*

*1 例は全期間でウイルスの排出を認めず、解析から除外した文献 43) より著者作成

copies/ml 程度のウイルス量の減少が見られた。

ところがバルガンシクロビルの抗 HHV-8 効果は個体差が存在する可能性がある。表 4 に Valganciclovir 投与によるウイルス HHV-8 排出期間の変化をまとめたが、減少が見られたのは HIV 症例の 7 割弱であり、2 割弱の症例では逆にウイルス排出期間の延長が認められている。

ii) ガンシクロビル単剤による有効例

ガンシクロビルによる治療が有効であった HIV 合併 MCD3 例の報告がある。1 例は他の原因で死亡したが、1 例は治療量を 7 日間と維持量 14 日間の治療を行い、以後は再燃なく 12 か月が経過した。もう 1 例は、4 週間程度のガンシクロビルによる間歇的治療を繰り返し、1 年 2 か月で 4 回の再燃を繰り返したが、その都度ガンシクロビルが有効であった。最後の再燃時に HAART が導入され、以後は 18 か月にわたり再燃を認めていない⁴⁴⁾。

3) その他

i) サリドマイド : Rituximab とサリドマイドの併用治療により 20 か月以上寛解を維持している症例⁴⁵⁾や、40 か月に渡りサリドマイドを単剤維持投与され、寛解状態を維持しているという報告がある⁴⁶⁾。liposomal doxorubicin を含む各種多剤併用療法が無効であったが、経口エトポシドがある程度の有効性を示し、その後サリドマイドにスイッチすることで血小板数が増加し、著効した症例報告もある⁴⁷⁾。

ii) 抗 IL-6 レセプター抗体 : 他施設共同、前向き試験が 28 例で検討され、有望な成績が出されている⁴⁸⁾。しかし本試験の対象症例には HIV 陽性例は含まれておらず、HHV-8 陽性例も 2 例しか含まれていない。

iii) インターフェロン α : HIV 合併 MCD に対し、3 例中 2 例で 3-6 か月の寛解が得られた³⁾。ケースレポートでは単独治療で 1 年以上⁴⁹⁾、あるいは 2 年以上⁵⁰⁾ にわたり寛解状態が維持できたという報告がある。

iv) 脾臓摘出 : 効果は 1-3 か月程度でしかなく、また再燃のための治療を要する³⁾。

v) 多剤併用治療 : Rituximab による治療が無効であり、

多臓器不全から一時は心停止に到った症例が、その後、高用量ステロイド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ガンシクロビルの併用療法により寛解に持ち込んだ症例⁵¹⁾。

vi) ステロイド : しばしば全身的治療として他の治療と併用されるが、単独で持続的な効果が証明された報告は見あたらない。

8. MCD における HAART の影響

先述のように、HAART 導入後に MCD の発生頻度は逆に増加しているという疫学的事実も合わせ、HAART による免疫の再構築が MCD の予後に与える影響については不明な点が多い。

HAART の時代になって MCD の予後が改善したという報告がある⁵²⁾。しかしながら、1) 無症状で血中 HHV-8 が検出されていた症例が、HAART 後に結局 MCD を発症した⁵³⁾ という報告や、2) MCD の症例に HAART を導入しても、再燃を抑える効果は認められなかったという報告⁵²⁾、3) HAART 導入後も、血中の HHV-8 レベルは不変であり、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に PEL、23 か月後に肺カポジ肉腫を発症して死亡した症例¹¹⁾ など、HAART による免疫再構築でも、MCD のコントロールに必要な抗 HHV-8 免疫を、短期間で誘導することは難しいことが示唆されている。

一方で、HAART 導入後に免疫再構築症候群 (IRIS) のような機序で、MCD の発症リスクが高まるという報告もなされている²⁰⁾。以上のことから、Stebbing らは MCD に関する総説の中で、「HAART 導入前に MCD を発症した患者については、HAART 導入前に Rituximab による治療を行う。その後 HAART により免疫が再構築されるまで、HHV-8 の増殖を抑える目的で 3 か月程度のバルガンシクロビルの投与を検討する」という考え方を述べている⁵⁴⁾。

文 献

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9 (4) : 822-830, 1956.
- 2) Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. : Castleman's disease and lymphoma : report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 69 (2) : 119-126, 2002.
- 3) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 10 (1) : 61-67, 1996.
- 4) Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. : The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence

- of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 20 (4) : 775-779, 2009.
- 5) Casper C : The aetiology and management of Castleman disease at 50 years : translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 129 (1) : 3-17, 2005.
 - 6) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. : Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 69 (1) : 86-90, 1978.
 - 7) Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, et al. : Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease. *Br J Haematol* 120 (3) : 471-477, 2003.
 - 8) Suda T, Katano H, Delsol G, et al. : HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 51 (9) : 671-679, 2001.
 - 9) Codish S, Abu-Shakra M, Ariad S, et al. : Manifestations of three HHV-8-related diseases in an HIV-negative patient : immunoblastic variant multicentric Castleman's disease, primary effusion lymphoma, and Kaposi's sarcoma. *Am J Hematol* 65 (4) : 310-314, 2000.
 - 10) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, et al. : Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with the platelet counts in HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25 (1) : 1-8, 2009.
 - 11) Bestawros A, Boulassel MR, Michel RP, et al. : HHV-8 linked to Kaposi's sarcoma, Castleman's disease and primary effusion lymphoma in a HIV-1-infected man. *J Clin Virol* 42 (2) : 179-181, 2008.
 - 12) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74 (4) : 1360-1367, 1989.
 - 13) Cannon JS, Nicholas J, Orenstein JM, et al. : Heterogeneity of viral IL-6 expression in HHV-8-associated diseases. *J Infect Dis* 180 (3) : 824-828, 1999.
 - 14) Foussat A, Fior R, Girard T, et al. : Involvement of human interleukin-6 in systemic manifestations of human herpesvirus type 8-associated multicentric Castleman's disease. *AIDS* 13 (1) : 150-152, 1999.
 - 15) Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. : Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 97 (7) : 2130-2136, 2001.
 - 16) Judde JG, Lacoste V, Briere J, et al. : Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 92 (9) : 729-736, 2000.
 - 17) Bower M, Powles T, Williams S, et al. : Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 (12) : 836-839, 2007.
 - 18) Boivin G, Cote S, Cloutier N, et al. : Quantification of human herpesvirus 8 by real-time PCR in blood fractions of AIDS patients with Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *J Med Virol* 68 (3) : 399-403, 2002.
 - 19) Grandadam M, Dupin N, Calvez V, et al. : Exacerbations of clinical symptoms in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with multicentric Castleman's disease are associated with a high increase in Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA load in peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 175 (5) : 1198-1201, 1997.
 - 20) Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, et al. : An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 340 (24) : 1923-1924, 1999.
 - 21) Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. : HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol* 83 (6) : 498-503, 2008.
 - 22) Deloose ST, Smit LA, Pals FT, et al. : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 19 (5) : 851-855, 2005.
 - 23) Du MQ, Diss TC, Liu H, et al. : KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 100 (9) : 3415-3418, 2002.
 - 24) Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. : HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 95 (4) : 1406-1412, 2000.
 - 25) Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 99 (7) : 2331-2336, 2002.
 - 26) Chim CS, Choi FP, Ooi GC, et al. : Absence of gallium uptake in multicentric Castleman's disease of plasma cell type. *Haematologica* 86 (4) : 442-443, 2001.
 - 27) Okamoto I, Iyonaga K, Fujii K, et al. : Absence of gallium uptake in unicentric and multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 42 (8) : 735-739, 2003.

- 28) Barker R, Kazmi F, Stebbing J, et al. : FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36 (4) : 648-652, 2009.
- 29) Ribeiro LT, Simao GN, Matos AL, et al. : Intracranial Castleman's disease presenting as hypopituitarism. *Neuroradiology* 46 (10) : 830-833, 2004.
- 30) Bestawros A, Michel R, Seguin C, et al. : Multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy and rituximab in four HIV-positive men : a case series. *Am J Hematol* 83 (6) : 508-511, 2008.
- 31) Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al. : Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease : ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 25 (22) : 3350-3356, 2007.
- 32) Flejsierowicz M, Ahmed MS, Kotov P, et al. : Successful treatment of aggressive HIV-associated multicentric Castleman's disease : a case report. *WMJ* 107 (4) : 191-194, 2008.
- 33) Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, et al. : Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 85 (3) : 185-187, 2006.
- 34) Bower M, Powles T, Williams S, et al. : Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 (12) : 836-839, 2007.
- 35) Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, et al. : Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 98 (12) : 3473-3475, 2001.
- 36) Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. : Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 110 (12) : 4132-4133, 2007.
- 37) Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr., et al. : Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 66 (2) : 148-150, 2001.
- 38) Bollen J, Polstra A, Van Der Kuyl A, et al. : Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient : case report. *BMC Blood Disord* 3 (1) : 3, 2003.
- 39) Fowler A, Collins L, de Ruiter A, et al. : Multicentric Castleman's disease in a patient with HIV. *Int J STD AIDS* 17 (1) : 63-64, 2006.
- 40) Jacobs SA, Vidnovic N, Patel H, et al. : Durable remission of HIV-negative, Kaposi's sarcoma herpes virus-associated multicentric Castleman disease in patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Rheumatol* 26 (7) : 1148-1150, 2007.
- 41) Kedes DH, Ganem D : Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99 (9) : 2082-2086, 1997.
- 42) Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E : Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 103 (11) : 4368-4369, 2004.
- 43) Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. : Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 198 (1) : 23-30, 2008.
- 44) Casper C, Nichols WG, Huang ML, et al. : Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 103 (5) : 1632-1634, 2004.
- 45) Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. : Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 22 (10) : 1232-1234, 2008.
- 46) Starkey CR, Joste NE, Lee FC : Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 81 (4) : 303-304, 2006.
- 47) Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, et al. : Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 75 (3) : 176-177, 2004.
- 48) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 (8) : 2627-2632, 2005.
- 49) Nord JA, Karter D : Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 14 (1) : 61-62, 2003.
- 50) Kumari P, Schechter GP, Saini N, Benator DA : Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 31 (2) : 602-604, 2000.
- 51) Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. : Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure : report of two cases. *AIDS* 22 (13) : 1685-1687, 2008.

- 52) Aaron L, Lidove O, Yousry C, et al. : Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients : the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 35 (7) : 880-882, 2002.
- 53) de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. : Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17 (9) : 1407-1408, 2003.
- 54) Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. : HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol* 83 (6) : 498-503, 2008.

XI. 感染症

3. HIV 感染症/エイズ

照屋勝治

■ 治療の目的と目標

HIV 感染症は 1996 年以前には有効な治療法がなく、エイズを発症すれば為すすべもなく 1~2 年のうちに死亡する予後不良の疾患であった。1996 年から HAART (highly active anti-retroviral therapy) と呼ばれる多剤併用療法が行われるようになり、わが国を含め多くの国で死亡者数の激減が報告され、患者の予後の劇的な改善がみられている。これによりそれまで致死性の疾患であった HIV 感染症は、現在では慢性感染症であるとまでいわれるようになった。ただし現在のレベルの HAART では、体内から HIV を完全に除去することはできないと考えられており、いったん内服治療を開始した場合には、原則として年余にわたり内服を継続する必要がある。

HIV 感染症の治療の目的は、「免疫能の回復・保持による日和見疾患(OI)の発症阻止」であり、そのためには耐性ウイルス出現を阻止するために「血中の HIV 量を可能な限り低レベルに抑制する」ことが必要である。具体的には「血中ウイルス量を検出限界以下(50 copies/ml)まで抑制し、CD4 数を増加させることで免疫能を回復させることである」と表現できる。CD4 数が 200/ μ l 以上となった場合には OI の発症リスクは著しく低下するため、CD4 数 200/ μ l 以上を維持することが最低限の目標であるといえよう。治療に成功した場合は、CD4 数は治療後 1 年で 150~200/ μ l 程度増加するため、理論的には治療開始時に CD4 数が 0/ μ l であっても、1 年後には CD4 数 200/ μ l をほぼ達成できる計算になる。実際には CD4 数の増加速度は、患者の年齢や疾患の進行度により個人差が大きい。LPV/r で治療を行った症例を 4 年間追跡した検討では、CD4 細胞数は平均して 440/ μ l 増加していた¹⁾。

■ 主な薬剤の適応と使用量、
主な副作用

2009 年 10 月時点で使用可能な抗 HIV 薬は 21 種類あるが、服薬錠数や飲みやすさ、副作用プロフィール、これまでの治療成績などを考慮すると、実際に可能な組み合わせはそれほど多いものではない。最近になって 1 日 1 回内服のレジメンが積極的に導入されてきており、服薬継続のしやすさという点で大きな進歩をみせている。表 1 に現在使用可能な薬剤についてまとめた。

頻用される米国 DHHS ガイドラインの初回治療の推奨レジメンを図 1 に示した²⁾。NRTI 2 剤に加え、NNRTI あるいは PI を組み合わせる 3 剤併用療法が推奨されている。

1. 核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

現在、このクラスの薬剤で頻用されているのは、TDF、FTC、ABC、3TC の 4 薬剤である。それぞれ、ツルバダ[®](TDF/FTC)、エプジコム[®](ABC/3TC)の合剤として使用されることが多い。かつて頻用された AZT は消化器系の副作用や骨髄抑制が他剤に比べて強く、現在では積極的に使用される意義はない。d4T は消化器系の副作用が少ない点で優れているが、1 年以上の長期使用で NRTI の重篤な副作用である乳酸アシドーシスの発症リスクが高く、頬のこけなどの lipatrophy の頻度も高い。ddI は空腹時投与が要求される点で服薬アドヒアランスに難点があるうえ、最近になって長期使用者における門脈圧亢進症の発症が報告されており³⁾、もはや積極的に用いられるべき薬剤ではない。

a. テノホビル(TDF)

内服初期に腹部膨満感が高頻度に見られるが、経過とともに軽快することが多い。腎機能障害、骨塩量低下の可能性が指摘されており、長期的副

表1 使用可能な HIV 治療薬 (2009年10月現在)

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)					
一般名	略号	商品名	1日内服量	食事との関連	使用頻度*
テノホビル	TDF	ビリアード	1錠×1回	関連なし	○
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ	1錠×1回	関連なし	○ ⁺
アバカビル	ABC	ザイジェン	2錠×1回 or 1錠×2回	関連なし	○
ラミブジン	3TC	エビビル(150, 300 mg 錠)	1錠(300 mg)×1回 or 1錠(150 mg)×2回	関連なし	○
ジドブジン	AZT	レトロビル	2 or 3 カプセル×2回	関連なし	△
サニルブジン	d4T	ゼリット(15, 20 mg カプセル)	2カプセル×2回	関連なし	×
ジダノシン	ddI	ヴァイデックス(25, 50, 100 mg 錠, 125, 200 mg EC カプセル)	2錠×2回 or 2カプセル×1回	空腹時	×
合剤	TDF/FTC (TVD)	ツルバダ	1錠×1回	関連なし	○
	ABC/3TC	エブジコム	1錠×1回	関連なし	○
	AZT/3TC	コンビル	1錠×2回	関連なし	△
非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)					
一般名	略号	商品名	1日内服量	食事との関連	使用頻度
エファビレンツ	EFV	ストックリン(200, 600 mg 錠)	3錠(200 mg)×1回 or 1錠(600 mg)×1回	関連なし	○
エトラビルン	ETR	インテレンス	1錠×2回	食後	△
ネビラピン	NVP	ピラミューン	1錠×2回	関連なし	×
デラビルジン	DLV	レスクリプター	2錠×3回	関連なし	×
プロテアーゼ阻害薬 (PI)					
一般名	略号	商品名	1日内服量	食事との関連	使用頻度
ダルナビル	DRV	ブリジスタ(300, 400 mg 錠)	(2錠(400 mg) + RTV 100 mg) × 1回 or (2錠(300 mg) + RTV 100 mg) × 2回	食後	○
ロピナビル	LPV/r	カレトラ(200 mg 錠, 80 mg/ml 液)	2錠×2回 or 5 ml × 2回	関連なし	○
アタザナビル	ATV	レイアタッツ(150 mg, 300 mg カプセル)	(2カプセル(150 mg) + RTV 100 mg) × 1回	食後	○
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ	2錠×2回 or (1錠 + RTV 100 mg) × 2回 or (2錠 + RTV 100 mg) × 1回	関連なし	△
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト	5錠×2回 or 3錠×3回	食後	×
インジナビル	IDV	クリキシバン	4カプセル×3回	空腹時	×
サキナビル	SQV	インビラーゼ(200 mg カプセル, 500 mg リキッド)	(2錠(500 mg) + RTV 100 mg) × 2回	食後	×
リトナビル	RTV	ノービア(100 mg カプセル, 80 mg/ml 液)	6カプセル×2回 or 7.5 ml × 2回	食後	×**
インテグラーゼ阻害薬 (II)					
一般名	略号	商品名	1日内服量	食事との関連	使用頻度
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス	1錠×2回	関連なし	△
侵入阻害薬 (EI)					
一般名	略号	商品名	1日内服量	食事との関連	使用頻度
マラビロク	MVC	シーエルセントリ	2錠×2回	関連なし	△

*○：使用頻度高い，△：使用頻度低い，×：基本的に選択されない。

**単独では基本的に選択されないが，他のPIとの少量併用で使用される。

*単剤としては使用頻度低く，合剤(TDF/FTC)として使用されることが多い。

図1 初回治療薬として推奨される薬剤の組み合わせ

	NNRTI or PI		+	NRTI	
推奨	NNRTI	EFV [QD]		TDF+FTC [QD]	
	PI	ATV+RTV [QD] DRV+RTV [QD] FPV+RTV [BID] LPV/r [QD] or [BID]			
代替	NNRTI	NVP [BID]		ABC+3TC [QD] ddl+3TC [QD] AZT+3TC [BID]	
	PI	ATV [QD] FPV+RTV [QD] FPV [BID] SQV+RTV [BID]			

[QD] : 1日1回, [BID] : 1日2回

作用の可能性については今後の報告に注意が必要である。HBV に活性を持つことから、慢性 B 型肝炎患者に投与した場合には、中断後に B 型肝炎ウイルス(HBV)のリバウンドによる肝炎の悪化が起こりうる。

b. アバカビル(ABC)

自験例では数%で過敏症が発生しており、海外では再投与で死亡例も報告されているため注意が必要である。内服中、特に2週間以内に発熱や発疹が出現した場合には過敏反応の可能性があるが、ABC 中止の判断は慎重に行い、一度中止した場合は決して再投与してはならない。ABC の過敏症には HLA-B*5701 との関連が明らかになっている⁴⁾が、この HLA は日本人にはほとんど存在しておらず、欧米(10~20%)に比べて、日本で ABC の過敏症が少ない理由と考えられている。最近になって、ABC の使用と虚血性心疾患のリスク上昇が関連している可能性が指摘されている⁵⁾。

c. ラミブジン(3TC)

ほとんど副作用のない薬剤であり、剤型も小型で少量であるため非常に飲みやすく、長期内服という点からは魅力的な薬剤である。B 型肝炎にも抗ウイルス効果があり、B 型肝炎キャリアーに対

する HAART に本剤を含めることで、HAART 関連の肝障害のリスクを軽減することができる。しかし、投与継続1年程度で HBV に対する耐性化が起こり、一時的な肝炎の flare up が起こる可能性がある。また B 型肝炎キャリアーに本剤の投与を開始した場合には、中止することでリバウンドによる肝炎が起こる可能性があるため、一度投与を開始したら本剤が HIV に耐性になった後も、簡単に投与を中止できないという問題点がある。

d. エムトリシタビン(FTC)

海外での臨床試験では、2%未満の頻度で皮膚変色がみられ、特に有色人種に頻度が高かった。現時点では機序不明であるが、薬剤の中止により可逆性である。HBV に活性を持つことから、3TC と同様に慢性 B 型肝炎患者に投与した場合には中断後に HBV のリバウンドによる肝炎の悪化が起こりうるので注意を要する。

2. 非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

EFV は1日1回内服が可能であり、1日1~3錠と内服数も少ないうえ、消化器系の副作用も少ない点から、1999年の承認以来、キードラッグとして頻用されている薬剤である。注意すべき重要な副作用は、イライラ、うつ気分、不眠などの

366 XI. 感染症

精神神経系副作用であり、特に不眠は頻度が高い。NVPは代謝系の副作用が少なく長期内服に向いている薬剤であるが、比較的高頻度(3割程度)で肝機能障害や薬剤アレルギーで内服が継続できないこと、抗ウイルス作用が弱いことから、キードラッグとして最近はほとんど用いられることはなくなっている。DLVは内服錠数、回数が多いうえ、初回選択薬としての効果も十分証明されておらず、現時点で臨床では全く使用されていない。

ETRは、EFVやNVPに耐性のK103N、Y188L変異株にも有効な第二世代のNNRTIである。

現時点では初回治療例での保険適用がなく、NNRTIを含む他の抗HIV薬に耐性が認められる場合にのみ使用が検討されることとなっている。

a. エファビレンツ(EFV)

投与初期にはめまい、ふらつきなどの中枢神経系副作用がほぼ必発である。内服継続により軽快することがほとんどであるため、患者にはこの副作用についてよく説明し、最初の数日間は我慢して服用することが重要である。不眠や鮮明な夢、悪夢なども本剤に特徴的な副作用である。うつ病や強迫神経症などを発症する場合もあり、精神疾患の既往のある症例は投与を避けるべきである。内服開始2～4週以内に過敏症状が出ることもあるが、経過観察かあるいはステロイドの短期使用により乗り切れることが多い。サルで催奇形性が認められているため、妊婦への投与は禁忌であり、若年女性への投与は慎重に行う。

b. エトラビリン(ETR)

臨床試験においては、19%の高頻度で発疹がみられたが、これによる中断は2%のみであり、多くは一過性で軽快するため内服継続可能である。EFVの副作用で最大の懸念事項である中枢神経系の副作用は少なく、めまい、ふらつきもほとんど認められない。このように従来のNNRTIと比べて、格段に副作用が少ない可能性がある。

3. プロテアーゼ阻害薬(PI)

1997～98年にかけてはIDV、NFVが重要なキードラッグとして使用されていたが、1999年にEFVが登場してからは、これらの副作用が強いPIにとってかわって使用されるようになり、

PIの使用頻度は一時期激減した。しかし2000年に登場したLPV/r以降のPIは、1回服用量の減少および消化器症状の副作用が改善されており、従来に比べて格段に飲みやすくなったことから、初回治療における選択薬剤として現在まで頻用されている。

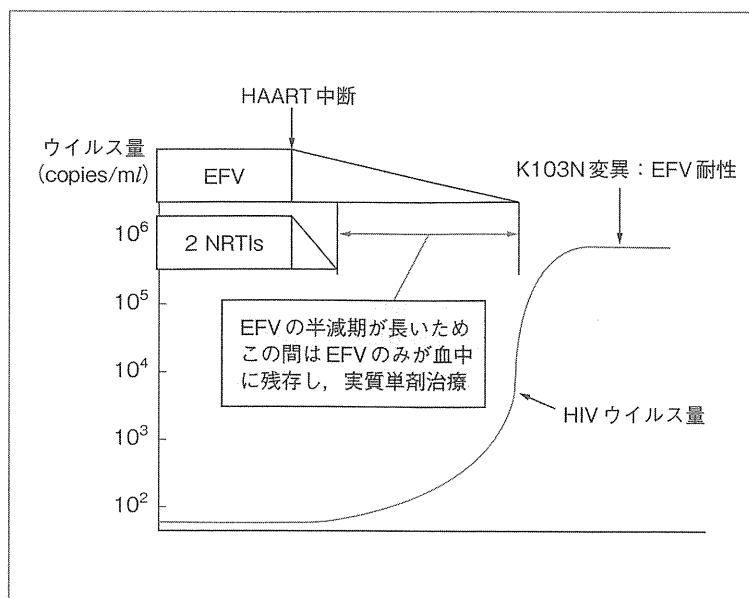
このクラスの薬剤は、脂質異常症、特に中性脂肪の上昇が頻度の高い副作用である。ATVはRTVでブーストする形で使用頻度が高まっている薬剤であり、LPV/rに比べて抗ウイルス作用は弱い印象があるが、脂質異常症の副作用がLPV/rに比べて軽度である。一方、ARTEMIS試験による検討では、DRV/RTVの1回投与がLPV/rの1回または2回投与と比較して非劣勢であり、治療前のウイルス量が100,000 copies/ml以上の場合には、治療後に50 copies/ml未満となった割合がDRV/RTV群で79%であったのに対し、LPV/r群では67%であり有意差を認めていた。DRVはLPV/rよりもさらに強力な現在最強のPIであると考えられる。グレード2以上の下痢の副作用については4% vs 11%($p < 0.001$)とLPV/rと比較して有意に少なく、中性脂肪や総コレステロールの上昇も有意に低かった⁶⁾。発売当初は初回治療の患者への保険適用はなかったが、2009年9月よりプリジスタナイブ[®]錠が発売となり、初回治療例での1日1回投与が可能となっている。

■ 薬のテーラーメイド使用法

初回治療における米国DHHSガイドラインの推奨レジメンは図1に示した通りであるが、以下の場合においてはガイドラインとは異なる治療薬剤を選択することを考慮する必要がある。薬剤によりそれぞれ異なった副作用プロフィールを持つため、個々の患者における最適な治療薬の組み合わせの判断はしばしば難しい場合も多い。

以下、考慮すべき状況下での選択薬剤の一例を挙げた。推奨として挙げた処方例は筆者の私見である。処方例についてはさまざまな考え方があるため、難症例においては必要に応じて専門医の判断を仰ぐことも検討すべきである。

図2 HAART 中断による EFV 耐性獲得の機序



1. 免疫再構築症候群(IRIS)などにより、
HAART 中断のリスクがある場合
(推奨)EFV の処方は避ける。

HAART 開始前に、すでになんらかのOIを発症している場合、HAART 開始後2週間程度で免疫応答の急激な回復に伴い、炎症反応が増強してOIの症状が悪化する免疫再構築症候群(IRIS)を発症することがある。CD4数が $50/\mu\text{l}$ 未満の重度免疫不全状態の患者に対してHAARTを導入する場合にも、治療開始前にすでに潜在していたOIがIRISとして顕在化するリスクがある。IRISはニューモシスチス肺炎や、非結核性抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎などでしばしばみられ、症状が重篤な場合には、HAARTの一時中断を余儀なくされることもある。

このようにIRISのリスクが高いと判断され、HAART中断のリスクが想定される場合には、EFVの投与は避けたほうが望ましい。EFVは半減期が長く(40~55時間)、中止後も長時間にわたって体内に残存するため、中止後にリバウンドしてくるHIVに対して、EFVが単剤で曝露してしまうことになる(図2)。EFVはK103Nのような塩基のアミノ酸変異で容易に高度耐性化する

ため、このような場合の耐性化のリスクは高い。逆にEFVによるHAART開始後、種々の理由によりHAARTを中止せざるを得ない場合には、中断後1ヵ月程度経過した時点での薬剤耐性検査を実施すべきである。

2. 腎障害が存在する、あるいは腎障害のリスクが高い場合

(推奨)TDFの処方は避ける。ABC/3TC(エブジコム[®])などを選択する。

TDFはガイドラインで推奨されている薬剤であるが、腎機能障害のリスクが他のNRTIに比べて高いため、投与中は尿検査や血清クレアチニンなどの腎機能のフォローアップが重要となってくる。HAART開始前に、クレアチニンクリアランスが低い症例や、蛋白尿陽性などすでに腎障害が認められている症例に対してTDFを含んだレジメンでHAARTを導入した場合、腎機能が悪化してもTDFの副作用による腎障害なのか、あるいは原疾患による腎機能の悪化かを鑑別することは容易ではない。また、腎機能障害を持っている症例では、TDFの使用が悪化の進行を速める可能性も危惧される。よって、このような症例ではABC/3TCを選択することも考慮する。

またエイズ指標疾患として、CMV網膜炎や悪

368 XI. 感染症

性リンパ腫を発症した患者では、ガンシクロビルや化学療法薬など腎機能障害のリスクの高い他の薬剤を併用せざるを得ない。このような症例でも、腎機能障害を助長する TDF の使用を避けることを考慮する。

3. 精神疾患を持っている、あるいは既往がある場合

(推奨)EFV や ATV の処方避ける。

なんらかの精神疾患の既往が明らかな場合には、EFV 投与によりうつ気分、イライラ感、強迫行動などの精神神経系の副作用が発生するリスクが高いため、EFV は避けるべきである。EFV の投与後1年以上経過してから、うつ気分や不眠、イライラ感などを訴える場合があるが、この場合には精神疾患の既往がなくとも、EFV による精神症状を疑って他剤への変更を検討すべきである。

ATV は EFV ほど頻度は高くないが、明らかに ATV 投与に関連した副作用としてのうつ気分が存在する。代替薬が検討できる場合には、精神疾患を持っている患者への本剤の使用は、積極的には検討すべきではないだろう。

4. コントロール不良な糖尿病、高度の脂質異常症がある場合

(推奨)PI の処方避ける。RAL を選択する。

PI は耐糖能を悪化させ、糖尿病のコントロールを悪化させるリスクがある。さらに脂質異常症の副作用もほぼ必発であるため、コントロール不良な糖尿病で危惧される心血管疾患のリスクもさらに増大させる可能性がある。代替薬としては EFV などの NNRTI があるが、EFV も PI ほどではないが、脂質異常症の副作用の頻度は高い。

2009年10月より新規作用機序の HIV 治療薬である RAL が、初回治療の薬剤として保険適用となった。RAL は EFV に勝る抗 HIV 活性を持っており、かつ耐糖能や脂質代謝への影響がほとんどないことが特徴である。新規薬剤であるため、副作用、特に長期的副作用についてはまだ不明な点があるのは否めないが、今後このような症例に対しては、積極的な使用が検討される薬剤であると考えられる。

5. 虚血性心疾患の既往がある場合

(推奨)PI, ABC, ddI の処方避ける。RAL を選択する。

PI および ABC, ddI については、その使用と心血管疾患の発症リスク上昇との関連を示す報告が増えてきている。明確な結論を得るためには、まだ検討されるべき余地を残しているが、現時点では虚血性心疾患の既往がある場合には、これらの薬剤を避けるべきであると考えられる。

PI にかわるキードラッグとしては、現時点では脂質代謝に影響の最も少ない RAL の選択が最適であろう。

6. 他疾患の合併により多数の併用薬剤の内服が必要な場合

(推奨)PI, NNRTI を避ける。RAL を選択する。

複数の基礎疾患を持ち、それぞれに対して複数の治療薬が処方されている場合には、HIV 治療薬との薬物相互作用が問題となる。相互作用により薬剤の血中濃度が低下してしまう場合には、望む効果が期待できないばかりではなく、HIV 治療薬の濃度が低下する場合には薬剤耐性のリスクも発生する。逆に併用薬剤の濃度が上昇することで、重篤な副作用のリスクも懸念される。PI や NNRTI は cytochrome P450 (CYP) が薬物代謝に関連しており、同酵素が代謝に関与するすべての薬剤と相互作用を持ち、その種類は多岐にわたる。一方、RAL はグルクロン酸抱合により代謝され CYP が関与しないため、薬物相互作用の問題が PI, NNRTI に比べ格段に管理しやすいという点で、このような症例で使用しやすい薬剤であるといえる。

7. 胃潰瘍、胃炎などがある場合

(推奨)ATV を避ける。

ATV の吸収は胃内の pH に依存し、pH が上昇すると血中濃度が低下するリスクがあるため、H₂ ブロッカーは併用注意、プロトンポンプ阻害薬は併用禁忌となっている。胃潰瘍や胃炎などの既往がある症例に ATV を選択した場合、これらの薬剤が使えなくなってしまう点を考慮する必要がある。

8. 生活が不規則な場合

(推奨)EFV を避ける。

従事する職業に関連して規則的な生活を送ることが不可能な場合には、内服直後にめまいなどの副作用のリスクが高く、基本的に眠前投与が推奨されているEFVの投与は避けることが望ましい。HAART開始後に転職したり、生活パターンが変わったりすることもあり得るので、EFVを内服している患者に対しては、生活リズムに関する問診を定期的に行い、場合によってはEFVの変更も考慮することが重要である。

9. 危険を伴う職業に従事している場合

(推奨)EFV を避ける。

建設業など高所での作業や、バランスを崩した場合に危険を伴う職業に従事している場合にも、めまいの副作用があるEFVの投与は避けることが望ましい。

10. 若年女性の場合

(推奨)十分な説明の後で、場合によってはATVを避ける。EFVを避ける。

ATVによる治療では、程度の差はあるが高ビリルビン血症がほぼ必発であり、眼球結膜の黄染が起りうる。あくまで美容上の問題であるが、開始に際しては、「眼球結膜の黄染が起りうる」、「多くは軽度であり、ほとんど気づかれない程度であることが多い」、ことをあらかじめ説明しておくことが望ましい。

EFVは催奇形性があるため、若年女性にEFVを使用する場合にはその可能性を十分に説明する。特に挙児希望がある場合には、EFVは避けるべきである。

11. 血友病で出血の頻度が高いあるいはインヒビター症例

(推奨)PIを避ける。NNRTIあるいはRALを選択する。

PIは血友病患者の出血傾向を悪化させる可能性がある。特にインヒビター症例では、この副作用は大きな問題であり、脳出血などの重篤な出血リスクを防ぐ意味でも、可能な限りPIの使用は避けることが望ましい。

■ 治療の有効性の判断のしかたと

フォローのしかた

治療の効果判定は、HIVウイルス量測定によって行われる。HIVウイルス量を検出限界以下(< 50 copies/ml)に持続的に抑制できれば、治療成功である。多くの症例は治療開始後6ヵ月以内にウイルス量が検出限界以下となるが、治療開始前のウイルス量が高い場合(> 100,000 copies/ml)には、1年程度を要することもある。

一方、治療にもかかわらず1)HIVのウイルス量が全く低下せず高値が持続している場合や、2)一度検出限界以下になったあと、ウイルス量がリバウンドし高値となった場合、には治療失敗である可能性が高い。以下の状況の場合には、臨床医がしばしば治療の有効性の判断に迷う場合がある。

1. HIVウイルス量が上下に変動する場合

前述のように、治療後にウイルス量が検出限界以下になるまでの期間は個人差が存在するが、ウイルス量が上下(増えたり減ったり)する場合には、治療失敗のリスクが高い。以下の可能性を考慮して十分な問診を行うとともに、以下の検査を提出する。

(考慮すべきポイント)

① 服薬アドヒアランスの確認：ウイルス量が上下している場合には、飲み忘れによりきちんと内服できていない可能性が最も高い。服薬がしっかりできているか確認を行い、必要であれば服薬アドヒアランスの重要性について、改めて患者教育を行う。服薬できない原因があれば、それを改善する方法がないか、服薬レジメンの内容あるいは服薬時間などの再検討を行う。

② 食事との関連：HIV治療薬によっては、食後あるいは空腹時の内服で吸収が著しく変化する薬剤が存在する。適切なタイミングで服薬ができているか確認する。

③ 併用薬剤の確認：近医で処方された薬剤や、市販薬を自己判断で長期内服していないか確認する。市販薬として入手可能なH₂ブロッカーはATVの吸収率を低下させうる。

④ サプリメントなどの内服の確認：漢方薬な

ど他の相互作用を起こす薬剤を内服していないか確認する。セントジョーンズワート(セイヨウオトギリソウ)は市中で簡単に入手できるサプリメントに含まれているが、PIと同時に内服するとPIの血中濃度を著しく低下させることがわかっている。

(実施すべき検査)

① 薬物血中濃度測定：患者が「確実に内服しています」と答えた場合でも必ず提出する。しばしば「嘘をついている」ことがあり、この場合には薬物の血中濃度は著しい低値となることが多い。

② 薬剤耐性検査の提出：ウイルス量が上下している場合には、すでに耐性変異が出現している場合がある(特に3TC耐性のM184V)。

2. 検出限界以下を継続しているが、CD4数が増加しない場合

HIV治療に伴い、通常は徐々にCD4数の増加がみられるのが普通であるが、症例によってはウイルス量は検出限界以下を維持しているにもかかわらず、1~2年が経過してもCD4数が100/ μ l未満のまま上昇がみられないこともある。このような症例のHAARTは治療失敗ではないため、CD4数増加を期待して、HAART薬を変更するなどの治療強化を行っても、多くの場合は無効である。

ただし、以下の状況がCD4数が増加しない原因になっている可能性がある。

① d4T, AZT, ddIを用いたHAARTを行っている場合：これらの薬剤はABC, TDFを用いたHAARTに比べてCD4数の増加数が低く、ABCあるいはTDFに薬剤を変更することにより、CD4数が増加したという報告がある。

② 併用薬剤による骨髄抑制の可能性：ST合剤、ガンシクロビル、アジスロマイシンなど、合併するOIに対して用いられる薬剤の骨髄抑制が、CD4数が増加しない原因になっていることもしばしばである。中止や減量が可能か検討する。

■ 薬を変更する判断のしかたと

次に使う薬

治療にもかかわらずHIVウイルス量が検出限界以下とならず、高値を継続する場合には治療失

敗と判断される。治療失敗の原因のほとんどは、患者が薬を定期的に内服できない、悪い服薬アドヒアランスである。

今回の治療薬を決定するためには、薬剤耐性検査を行い、どのような耐性変異が入っているかを調べることが必要であるが、あまりにも服薬アドヒアランスが悪く、薬剤の選択圧が働いていない場合には、薬剤耐性検査で全く耐性が検出できないことがあることも留意する必要がある。必要に応じて、入院下で1週間程度、厳密な服薬管理を行ってしっかり内服させたうえで、退院直前に耐性検査を提出して、耐性変異を検出することも試みる価値がある。これにより服薬に関する教育効果も期待できる。

重要なのは、治療失敗であるからといって、慌てて新しい薬剤に治療を変更してはならないということである。服薬アドヒアランスの悪い患者に対して単純に新規薬剤を投与しても、新たな薬剤耐性を生むだけである。服薬指導を伴わない、治療開始・変更は治療失敗の元である。

文 献

- 1) Cvetkovic, R.S., Goa, K.L. : Lopinavir/ritonavir : a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 63(8) : 769-802, 2003
- 2) Department of Health and Human Services(DHHS) : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. November 3, 2008
- 3) Kovari, H., Ledergerber, B., Peter, U. et al. : Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine : a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 49(4) : 626-635, 2009
- 4) Mallal, S., Nolan, D., Witt, C. et al. : Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359(9308) : 727-732, 2002
- 5) Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT : DAD Study Groups : Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 22(14) : F17-24, 2008
- 6) Mills, A.M., Nelson, M., Jayaweera, D. et al. : Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients : 96-week analysis. *AIDS* 23(13) : 1679-1688, 2009

HIV, HTLV-1による肺病変

Pulmonary manifestations of HIV and HTLV-1

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究センター病棟医長 照屋 勝治 *Katsuji Teruya*

Key words

リンパ球性間質性肺炎, リンパ球性胞隔炎, 慢性閉塞性肺疾患, 肺高血圧症,
HTLV-1 関連気管支肺胞症/細気管支肺胞異常症

Summary

HIV 感染症はほぼすべての感染者に最終的には免疫不全状態を引き起こすが、慢性持続感染の過程の部分症として、種々の肺合併症をきたしうる。特に HIV 関連肺高血圧症は、preclinical な病態も含めると高頻度である可能性があり、抗 HIV 薬による治療効果についても疑問視する報告があることから、患者の長期予後が改善してきている現在、最も注意が必要な合併症であると考えられる。

HTLV-1 感染は成人 T 細胞性白血病の原因ウイルスで

あるが、その発症頻度は 1,000 ~ 2,000 人に 1 人と低い。一方、HTLV-1 関連気管支肺胞症/細気管支肺胞異常症と呼ばれる肺合併症は、感染者の 10% 弱で認めるといふ報告もあり、頻度の高い合併症である。関連する多くの報告があり、HTLV-1 感染によりさまざまな形で肺病変を呈することは確実であると思われるが、明確な診断基準が存在しないため多少の混乱がみられているのが実情である。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus ; HIV)は後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS)の原因ウイルスであり、CD4リンパ球に感染してCD4細胞数を減少させることで

免疫不全を引き起こす。小児 HIV 感染例においては、成人 HIV 感染例ではまれであるリンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia ; LIP)を高頻度に起こすことが以前より知られていたが、成人 HIV 感染者においても、慢性持続感染症の部分症として肺合併症をきたしうるということがわ

かってきた。

一方、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型(human T lymphotropic virus ; HTLV-1)は成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia ; ATL)の原因ウイルスであり、感染者の1,000~2,000人に 1 人の割合で ATL を発症させると推定されているが、ATL のほかにもさ

さまざまな非腫瘍性疾患の発症に関与していることが明らかになっており、その1つとして気管支肺病変を呈することが知られている。

I HIVによる肺病変

1. LIP

LIPは小児HIV感染例において高頻度にみられる病態で、感染者の30～40%で認められると報告されており¹⁾、13歳未満のHIV感染者のAIDS指標疾患である。病理学的には肺内でのびまん性のリンパ球増殖がみられるが、腫瘍性疾患ではなくポリクローナルな増殖である²⁾。典型的には2歳以上となった時点で、乾性咳嗽と低酸素血症でLIPを発症することが多い。全身性のリンパ節腫脹や無痛性の耳下腺腫脹を高頻度に伴う。興味深いことに、LIPの発症頻度は成人HIV感染者では、小児HIV感染者に比べて極端に低い。胸部画像所見としては、粒状影、粒状網状影が主体である¹⁾。小児のLIPの予後は良好であり、症状および画像上の変化は可逆性で、ステロイド治療や抗HIV治療(highly active anti-retroviral therapy; HAART)により改善がみられ、しばしば無治療で自然軽快する。

成人HIV感染者においても頻度は高くないが、LIPの発症がみられる。胸部X線では、主として下肺野に網状影、結節影、スリガラス様陰影、結節影を認める³⁾。CTでは、両側性のスリガラス様陰影、辺縁不整の小葉中心性結節影や、胸膜直下あるいは気管支血管周囲の小結節がみられる⁴⁾。嚢胞形成を末梢肺野に認めることがあ

り、細気管支周囲のリンパ増殖から起こる閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans; BO)が機序として想定されている⁵⁾。

Chaytらは、HIV合併LIPの患者では、LIPを発症していないHIV感染者に比べて肺内のHIV感染細胞が有意に増加していると報告しており⁶⁾、HIV感染とLIP発症との関連性を示唆している。またEpstein-Barr virus (EBV)との共感染があるとLIP発症のリスクが高い。EBVに感染したB細胞は*in vitro*でHIVに感染しやすく、肺内におけるHIVの増殖を促進する可能性が考えられている⁷⁾。

成人LIPにおいても、HIV量の減少とCD4細胞数の上昇により改善がみられるという報告があり⁸⁾、HAARTの効果が期待できる。

図1に当センターで経験したLIPのCT画像を提示した。

2. リンパ球性胞隔炎

HIV感染者では画像所見が全く正常であるにもかかわらず、気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage; BAL)

を行うとリンパ球増多がみられるという報告があり、HIVに対する肺内における免疫応答としてのリンパ球性胞隔炎(lymphocytic alveolitis)が、比較的高頻度に起こっている可能性が示唆されている。

GuillonらはHIV感染者を対象に気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取し、肺に腫瘍性あるいは感染性疾患のないHIV感染者122例(31例がAIDS)のうち、88例(72%)でリンパ球性胞隔炎がみられたと報告している⁹⁾。呼吸器症状が全くなく胸部X線も正常である46例の検討でも、27例(58.6%)でリンパ球性胞隔炎の所見が認められていた。

TwiggらはHIV感染者のBALF中のHIV量を検討し、100copies/mL以上を陽性とした場合、CD4細胞数が500/ μ L以上の場合にはBALF中のHIVの陽性率は0%、200～500/ μ Lでは57%、200/ μ L未満では83%で陽性であり、免疫不全の進行に伴い肺内のHIV量が増加することを示した¹⁰⁾。BALF中のリンパ球数の割合はCD4細胞数が200～500/ μ Lのほうが、

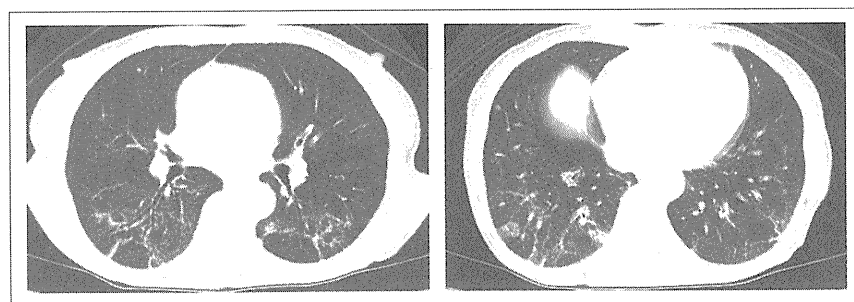


図1. HIV-LIPのCT所見

60代女性。呼吸困難を主訴に受診した際に、HIV感染が判明した。各種検査でも病原体は検出されず、経気管支肺生検(TBLB)でII型肺胞上皮細胞の増生と胞隔へのリンパ球の高度の浸潤がみられ、HIVによるLIPが強く疑われた。HAART開始後に症状は軽快し、画像所見も改善がみられた。

500/ μ L以上, 200/ μ L未満と比較して有意に高く, またBALF中のリンパ球数はBALF中のHIV量と有意に逆相関するため, HIV感染者でみられるリンパ球性胞隔炎は肺内のHIVに対する免疫応答を表していること, そして免疫不全が進行すると免疫応答が低下するために, CD4細胞数200/ μ L未満では肺炎の減弱が起こると考察している。

HIV急性感染時にリンパ球性胞隔炎を起こしたという報告も散見される。HIVの急性感染とともに, 胸部画像所見で全く所見がないにもかかわらず, 咳などの呼吸器症状と低酸素血症を呈するが, 2~4週間の経過で自然軽快するのが特徴である¹¹⁾¹²⁾。

図2に当センターで経験した急性感染後のリンパ球性胞隔炎疑い症例を呈示した。

3. 慢性閉塞性肺疾患

McGuinnessらは, 抗酸菌感染や反復性細菌感染が否定された10例の気管支拡張例を報告している¹³⁾。このうち6例は4週以内の肺炎のエピソードがあり, さらに3例については16週以内の肺炎の既往が確認された。しかしながら肺炎自体は限局した肺葉のみであったにもかかわらず, 8例では気管支拡張像が複数の肺葉で認められていた。著者らは, 肺内の肺胞マクロファージへのHIV感染が局所の防御能を低下させ, 反復性の感染を起こすことで気管支拡張を起こしやすいのではないかと考察している。

Crothersらは, 1,014例のHIV感染者と713例の非感染者をprospectiveに追跡し, 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

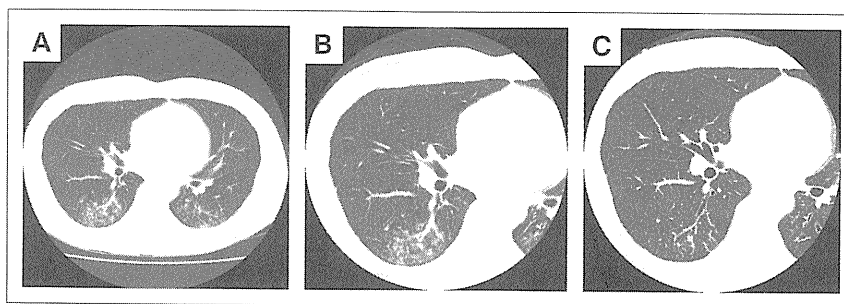


図2. HIV急性感染例におけるリンパ球性胞隔炎のCT所見

40代男性。急性HIV感染発症後に発熱が遷延。発症3週目で肺胞気-動脈血酸素分圧(A-aDO₂)43.7mmHgの拡散障害を認めた。CTでは両側S6領域に淡い濃度上昇域を認めたが他の部位は正常であった(A:発症3週目, B:発症3週目, HRCT)。右S6のBALF所見では好中球>リンパ球の細胞増多を認め, 病原体は検出されず。セフトリアキソン(CTRX)による抗菌治療を開始したが, 発症5週目でもA-aDO₂47.5mmHg, CT所見も改善しなかったためHAARTを開始した。治療開始1週後, 2週後にはA-aDO₂はそれぞれ14.1mmHg, 7mmHgと劇的な改善を認めた。2週後には異常陰影も完全に消失した(C:HAART2週後)。

の発症リスクについての検討を行った。HIV感染者の10%, 非感染者の9%でCOPDの発症が確認され有意差はなかった(p=0.4)が, 年齢, 人種, 喫煙, 静注薬物使用, アルコールの因子で補正すると, HIV感染はCOPD発症の独立したリスク因子であったと報告している[Odds ratio 1.47(1.01-2.13, p<0.05)]¹⁴⁾。

Diazらは, 肺病変を合併していない243例のHIV感染者について拡散能と胸部CTの検討を行い, HIV感染者では病期の進行に伴い拡散障害が起こり, それは気腫性変化によるものであると報告している¹⁵⁾。

4. 肺高血圧症

HIV感染者では非感染者に比べ肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)の頻度が高いことが知られており, HIV-related pulmonary arterial hypertension(HRPAH)と呼ばれている¹⁶⁾。心エコーによる検討では, HIV感染者の35%がpreclinical

PAHの可能性があると報告がなされている¹⁷⁾。

HAARTによるPAHの治療効果については一定の見解が得られていない。HAARTの有無にかかわらずPAHの発症がみられ, HAARTは逆にPAHの発症を促進するとする報告もあるが¹⁸⁾, 一方で予後を改善するとする報告もある¹⁹⁾。

組織学的には非HIV感染者でのPAHとの差異は全くない。ただし肺血管周囲の炎症がPAHの病態に関連することが示唆されていることから, HIV感染に伴う慢性炎症が, 局所におけるサイトカイン過剰産生を誘発し, 発症に関与している可能性はある。

II HTLV-1による肺病変

HTLV-1感染者はカリブ海諸国, 南アメリカ, アフリカなどの熱帯地域に分布し, 日本では沖縄や南九州を中心に感染者が多いが, 最近になって全国的な罹患率の増加が問題となってきて

おり、献血者を対象とした検討では関東、近畿地域における2007年時点のHTLV-1キャリア率は20%程度に達していることが判明している。

HTLV-1感染者ではATL以外にさまざまな非腫瘍性疾患を合併することが知られている。関連肺病変については、HTLV-1関連気管支肺胞症/細気管支肺胞異常症 (HTLV-1 associated bronchitis/bronchiolo-alveolar disorder; HAB/HABA) と呼ばれている。HTLV-1抗体陽性率の高い長崎県平戸島の住民を対象にした調査では、胸部X線写真に粒状影を呈する頻度はわずかな変化も含めると、抗体陽性者では242例中17例(7%)、抗体陰性者では655例中5例(0.8%)であったとの報告がある²⁰⁾。HTLV-1に対する免疫応答により、さまざまな形で肺病変を呈することは確実と思われるが、明確な診断基準が存在せず報告者によって疾患の捉え方が異なっているため、多少の混乱がみられている印象がある。

HTLV-1は肺の線維芽細胞や上皮細胞にも感染するため、HTLV-1感染細胞に対する免疫応答によって引き起こされる細気管支炎、胞隔炎が、HAB/HABAの発症機序として想定されている。HABAでは肺機能検査における拡散能の低下が特徴であり、画像所見で異常を認めない症例においても拡散障害を認める場合がある。また拘束性障害や閉塞性障害を認める頻度も低くない²¹⁾。

HABAの画像所見では、呼吸細気管支や気管支血管束に沿ったリンパ球浸潤を反映して、小葉中心性の粒状影を認める頻度が高く、そのほかに気管支血管束の肥厚、スリガラス様陰影、

小葉間隔壁の肥厚、浸潤影などの所見が認められると報告されている²²⁾。

1. リンパ球性胞隔炎

HTLV-1関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺(HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; HAM/TSP)の患者では、ATLにみられる日和見感染やATL細胞の浸潤とは異なる肺病変が高率に合併することが報告されている。Sugimotoらは6例のHAM患者でBALFを採取し、うち5例でリンパ球増多を認めたが、そのうち4例は胸部X線で異常を認めなかったと報告している²³⁾。これは、HAM/TSP患者においてsubclinicalにリンパ球性胞隔炎が合併している可能性を示唆している。

また30例のHTLV-1キャリアを用いたBALFの検討では、リンパ球増加(>18%)が11例でみられ、BALF中のリンパ球数は末梢血単核細胞(PBMC)のproviral DNA量と有意に相関していた。またBALF中のproviral DNA量は、BALF中のリンパ球数と有意に相関がみられていた²⁴⁾。

2. びまん性汎細気管支炎

HTLV-1が関連した気管支肺病変のなかには、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis; DPB)に類似した臨床症状、画像および病理像を呈するものがある。しかし臨床的に副鼻腔炎の合併がなく、病理学的には間質に泡沫細胞が認められないなど、DPBと異なる慢性細気管支炎の所見を呈する症例があることが知られている。

HTLV-1キャリアでびまん性肺病変

をもつ症例の肺生検例を対象とした病理学的検討では、検討された32例のうち、21例(66%)は慢性細気管支炎、5例(16%)は慢性線維化間質性肺炎、5例(16%)はATL細胞浸潤、1例(3%)はリンパ増殖性疾患と診断された。慢性細気管支炎と診断された21例中7例は、一般的DPBの病理所見に一致するものであったが、残り14例は厳密にはDPBと診断できない慢性細気管支炎であり、これがHTLV-1感染と直接関連した肺病変である可能性が高いと考察している²⁵⁾。

文 献

- 1) Pitcher RD, Beningfield SJ, Zar HJ: Chest radiographic features of lymphocytic interstitial pneumonitis in HIV-infected children. *Clin Radiol* 2010; **65**: 150-4.
- 2) Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al: Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; **19**: 178-85.
- 3) Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL, et al: HIV-associated lymphocytic interstitial pneumonia: radiologic manifestations and pathologic correlation. *Radiology* 1989; **170** (1 Pt 1): 83-7.
- 4) McGuinness G, Scholes JV, Jagirdar JS, et al: Unusual lymphoproliferative disorders in nine adults with HIV or AIDS; CT and pathologic findings. *Radiology* 1995; **197**: 59-65.
- 5) Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, et al: Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994; **18**: 745-8.
- 6) Chayt KJ, Harper ME, Marselle LM, et al: Detection of HTLV-III RNA in lungs of patients with

- AIDS and pulmonary involvement. JAMA 1986 ; **256** : 2356-9.
- 7) Montagnier L, Gruest J, Chamaret S, et al : Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. Science 1984 ; **225** : 63-6.
- 8) Najjar N, El Gamal A, Halabi S, et al : A 38-year-old man with HIV infection and subacute onset of cough and dyspnea. Chest 2005 ; **128** : 4008-12.
- 9) Guillon JM, Autran B, Denis M, et al : Human immunodeficiency virus-related lymphocytic alveolitis. Chest 1988 ; **94** : 1264-70.
- 10) Twigg HL, Soliman DM, Day RB, et al : Lymphocytic alveolitis, bronchoalveolar lavage viral load, and outcome in human immunodeficiency virus infection. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; **159** (5 Pt 1) : 1439-44.
- 11) Jouvessomme S, Couderc LJ, Ferchal F, et al : Lymphocytic alveolitis after primary HIV infection with CMV coinfection. Chest 1997 ; **112** : 1127-8.
- 12) Ong EL, Mandal BK : Primary HIV-I infection associated with pneumonitis. Postgrad Med J 1991 ; **67** : 579-80.
- 13) McGuinness G, Naidich DP, Garay S, et al : AIDS associated bronchiectasis ; CT features. J Comput Assist Tomogr 1993 ; **17** : 260-6.
- 14) Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al : Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest 2006 ; **130** : 1326-33.
- 15) Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al : The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; **160** : 272-7.
- 16) Degano B, Guillaume M, Savale L, et al : HIV-associated pulmonary arterial hypertension ; survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS 2010 ; **24** : 67-75.
- 17) Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, et al : Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. AIDS 2008 ; **22** : 825-33.
- 18) Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al : Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension ; results of the HIV-HEART Study. HIV Med 2008 ; **9** : 550-6.
- 19) Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al : Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection ; improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004 ; **38** : 1178-85.
- 20) 河野 茂, 東山康仁, 迎 寛, 他 : HTLV-1 キャリアーの疫学および HTLV-1 関連肺疾患の免疫学的, ウイルス学的検討. 日胸疾患会誌 1992 ; **30** : 763-9.
- 21) Sugimoto M, Nakashima H, Matsumoto M, et al : Pulmonary involvement in patients with HTLV-I-associated myelopathy ; increased soluble IL-2 receptors in bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1989 ; **139** : 1329-35.
- 22) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al : Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type I. Radiology 2006 ; **240** : 559-64.
- 23) Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, et al : T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. Lancet 1987 ; **2** : 1220.
- 24) Mori S, Mizoguchi A, Kawabata M, et al : Bronchoalveolar lymphocytosis correlates with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA load in HTLV-I carriers. Thorax 2005 ; **60** : 138-43.
- 25) Sugimoto M, Kitaichi M, Ikeda A, et al : Chronic bronchioloalveolitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. Curr Opin Pulm Med 1998 ; **4** : 98-102.

照屋 勝治

平成4年 琉球大学医学部卒業

現在, 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター病棟医長

専門分野: 呼吸器, 感染症

E-mail : kteruya@acc.ncgm.go.jp

特集 HIV 感染症と呼吸器疾患

HIV 感染症と呼吸器ウイルス感染

照屋勝治*

Summary

HIV 感染症では、各種のウイルスが重篤な下気道感染へと進展し、致死的な肺炎を発症し得る。重篤な免疫不全を反映して、ウイルス性肺炎も単独で発症することはまれであり、しばしば他疾患と合併して発症するため、診断は容易でないことが多い。ウイルス性肺炎の場合は画像上、両側性のすりガラス様陰影を呈し得るが、これは PCP の画像所見と類似している。今後、H1N1pdm の流行拡大によりインフルエンザ肺炎症例が増加する可能性があり、PCP との鑑別も含めて注意が必要であると考えられる。

Key words ▶ サイトメガロウイルス肺炎、水痘肺炎、アデノウイルス肺炎、麻疹肺炎、インフルエンザ肺炎／
cytomegalovirus pneumonia, varicella zoster virus pneumonia, adenovirus pneumonia, measles pneumonia,
influenza virus pneumonia

はじめに

ウイルス性肺炎は小児で見られ、成人では比較的まれな病態である。そのため、ウイルス性肺炎の原因ウイルスや頻度に関する知見は、現在においてもそれほど多くない。ウイルス性肺炎では診断が困難なことが多いこと、また細菌性肺炎の合併がしばしば起こるため、ウイルス性肺炎単独の病態評価が難しいことも、おそらくはその一因となっている。しかしながら、HIV 感染症をはじめ今後さまざまなタイプの免疫不全宿主が増加するにつれ、鑑別疾患としてのウイルス性肺炎の重要

性が高まってくると考えられる。

ウイルス性肺炎の疫学

一般的に小児では RS ウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) やパラインフルエンザウイルスが最も頻度の高い病原体であり、成人ではインフルエンザウイルスが主な原因であるとされる。インフルエンザウイルス、RSV、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなどは免疫不全患者で重症の下気道病変を引き起こし、致命的になり得ることが知られているが、このような呼吸器感染症の HIV 患者における病原性や疫学につい

Respiratory Viral Infections in Persons with HIV Infection

Katsuji TERUYA *

* National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center, Tokyo

* 独立行政法人国立国際医療研究センター病院, エイズ治療・研究開発センター (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)

ては、現在までまとまった知見が存在しないのが実情である。

Roux らの、免疫健全者におけるウイルス性肺炎の病原体別の頻度の検討は、これを考えるうえでの参考になるだろう¹⁾。市中肺炎症例 1,356 例からペア血清による検討が可能であった 338 例について検討し、61 例のウイルス性肺炎を抽出したところ、原因としては 27 例がインフルエンザ A、10 例がインフルエンザ B であり、インフルエンザウイルスが合計 37 例 (61%) と最も多かった。次いでパラインフルエンザが 11 例 (18%)、RSV が 5 例 (8%)、アデノウイルスが 5 例 (8%)、複数のウイルスの混合感染が 3 例 (5%) であった。HIV 患者においては、これらに加えて内因性再燃として発症し得るサイトメガロウイルス (cytomegalo virus : CMV) 肺炎や、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) 肺炎の可能性を念頭に置くべきであると考えられる。

CMV 肺炎

CMV 肺炎は高度の細胞性免疫不全を背景として発症する典型的な日和見感染症である。多くの成人では CMV は潜伏感染状態にあり、免疫が正常である場合にはなんら問題はないが、HIV 感染の進行により細胞性免疫が高度に障害される状況に陥ると、CMV が内因性に再活性化することで CMV 肺炎を発症し得る。

HIV 患者における CMV 肺炎の診断の難しさは、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) から CMV が検出されても、必ずしも臨床的 CMV 肺炎の発症を意味

しない点にある。HIV 患者では CD4 数が 50/ μ l 未満となると CMV 網膜炎や腸炎の発症リスクが高くなるが、臨床的 CMV 肺炎の発症はまれである。仮に BALF から CMV が検出され、肺局所での CMV 再活性化が証明される場合でも、多くは特に治療を必要とせず自然軽快する²⁾。これは HIV 以外の細胞性免疫不全宿主、例えば臓器移植に伴う免疫不全状態においては、臨床的 CMV 肺炎の頻度が高く、発症した場合には治療にかかわらず予後不良であるという点と大きな対照をなしているといえる。

71 例の HIV 患者 (無症候性キャリア 19 例、CMV 網膜炎 6 例、急性呼吸器症状 46 例) に対し、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行し、その後 3 カ月の経過観察を行った検討では、無症候性キャリアの 47%、網膜炎の全例、肺症状の 72% で CMV が検出された。呼吸器症状のあった 1 例が CMV 肺炎を発症し死亡したが、無症候性キャリアや網膜炎の症例からは CMV 肺炎の発症は認められなかった。著者らは HIV 患者においては呼吸器症状の有無にかかわらず BAL から CMV は高頻度に分離され、それは少なくとも 3 カ月以内の CMV 肺炎の発症とは関連していないと報告している³⁾。

このように HIV 患者では肺内での CMV 活性化が CMV 肺炎発症を意味しないことが多く、文献上は極めてまれと扱われていることすらある。ところが実際の症例では、ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis pneumonia : PCP) の治療のみではなかなか改善が見られない状況で、抗 CMV 薬を併用すると臨床症状の改善が得られる場合があり、CMV 肺炎の併発が疑われた症例に少なからず遭遇す

る。HIV 患者では PCP の頻度が高いため、PCP に CMV 肺炎が併発した場合にはその診断の難しさから、CMV 肺炎の臨床的意義が過小評価されている可能性が否定できない。

176 例の PCP の予後に関する多変量解析⁴⁾では、BALF での CMV 培養陽性が独立した予後因子となっていた、という事実もその可能性を示唆していると著者は考えている。

Yoshida ら⁵⁾は、HIV 患者 70 例〔15 例の CMV 感染症含む（網膜炎 11 例、肺炎 1 例、食道炎 1 例、網膜炎と食道炎 1 例、結腸炎と肺炎 1 例、副腎炎 1 例）〕について、全血と血漿を用いた CMV の real time PCR を行い、全血で 3,000 copies/ml、血漿で 1,000 copies/ml が CMV 疾患の存在と相関していたと報告した（感度 93%、86%、特異度 89%、85%、陽性予測率 70%、63%、陰性予測率 98%、95%）。CD4 が 50/μl 以下に限定すると陽性予測率はそれぞれ 78%、71%へと上昇した。

著者らの施設ではこの結果を踏まえ、PCP 治療中は CMV-DNA のモニタリングを行い、全血で 3,000 copies/ml 以上となった場合には 5 mg/kg/day の ganciclovir の投与を、10,000 copies/ml となった場合には 5 mg/kg×2/day の ganciclovir の投与を行い、pre-emptive に CMV の治療を併用している。

これまで述べてきたように、HIV 患者における臨床的 CMV 肺炎はまれであり、また発症が疑われる例でも多くは PCP などの他疾患の合併があることから、CMV 肺炎のみの画像所見を検討した報告はほとんどない。1994 年に CMV 以外にほかの病原体が検出できず、CMV 肺炎と診断された HIV 患者 21 例の画像所見について報告がなされてい

表 1 CMV 肺炎における画像所見 (n=21)

	症例数	頻度
#1 Ground-Glass Attenuation	9	42.8%
#2 Dense consolidation	7	33.3%
#3 Masses (>3 cm)	12	57.1%
#4 Interstitial Reticulation	6	28.6%
#5 Adenopathy	5	23.8%
#3 or #4	13	61.9%
#3 without #1	7	33.3%
#1 without #3	4	19%

(McGuinness G, Scholes JV, Garay SM, et al. Cytomegalovirus pneumonitis: spectrum of parenchymal CT findings with pathologic correlation in 21 AIDS patients. Radiology 1994; 192: 451-9 より改変引用)

る⁶⁾。本検討のまとめを表 1 に示した。すりガラス様陰影、浸潤影、気管支壁肥厚など多彩な所見を呈するが、PCP などほかの合併疾患と大きく異なり CMV 肺炎に特徴的と思われたのは、mass shadow（腫瘤影）の存在であった。従来、すりガラス様陰影は特徴的所見といわれ、本検討でも 42.8%で認められているが、mass shadow を認めたものを除くと（表 1 で #1 without #3）、わずかに 19%で見られるのみであった。一方で 1/3 の症例は mass shadow のみが所見であった。

HIV 患者の多くは成人であるため、CMV の初感染の頻度は高くないが、免疫不全状態で CMV の初感染を起こした場合は CMV 肺炎を発症することがある。図 1 は当科で経験した CMV 肺炎の 1 例である。CMV 初感染による伝染性単核球症を契機に HIV 感染が判明し、発症時の CD4 数は 110/μl であった。胸部 X 線で両側性陰影を認めたため PCP が疑われたが、BALF で *P. jirovecii* (-) であった。血中 CMV は 2,000 copies/ml であり、抗 CMV 治療のみで陰影の改善が得られた。