



図 1 HIV 患者で見られた CMV 初感染による CMV 肺炎

VZV 肺炎

水痘は 2~8 歳の小児に好発し通常は良好な経過をたどるが、成人に罹患した場合には重篤化しやすく、肺炎を含めた重篤な合併症を来す確率が高いことが知られている。罹患年齢により肺炎合併率は大きく異なっており、小児では水痘肺炎の合併はまれであるが、成人水痘では健常人でも 20% の頻度で肺炎を合併すると報告されている⁷⁾。ただしその多くは一般細菌による 2 次感染が主体であり、ウイルス自体による原発性肺炎の頻度は 0.8% と低い。米国のデータでは 400 件に 2.3 件という報告があり、米国の陸軍兵が訓練中に発生した 114 例の検討では 18 例 (16.3%) で X 線上間質影あるいは結節影の混在した

肺炎像が認められた⁷⁾。免疫不全宿主や慢性肺疾患をもった患者も肺炎合併の頻度が高いといわれている。南アフリカの HIV 患者での報告では、12 例の患者のうち 7 例が肺炎を発症し、入院後 12 時間以内に抗ウイルス薬を投与したにもかかわらず 3 例が死亡したとしている⁸⁾。

一般的に肺炎の合併は、皮疹出現後 1~6 日目に起こることが多く、皮疹が見られない症例に肺炎が発症することはまれである。胸部 X 線検査では、肺門より広がる両側びまん性の、気管支周囲を中心とした多発小結節影 (直径 5 mm 以下) が認められ、この疾患に特徴的な所見とされている。胸部 CT 検査でもほぼ同様の多発小結節影が背側を中心に認められる。また胸水や肺門リンパ節腫脹が認められることもある。回復期以降は肺内のびまん性の小石灰化結節影を残すことがある。気管支鏡検査では時に気管支粘膜に水疱や潰瘍を認めることがある。図 2 は当科で経験した HIV 合併水痘症例で出現した肺野病変である。両側肺野に結節影を認めた。呼吸器症状はなく臨床的肺炎症例ではなかった。発症時の CD4 数は 300 台で抗 HIV 治療は未導入であった。

VZV による肺炎は通常、初感染 (水痘) に続発して起こることが多いが、播種性帯状疱疹の合併症としても起こり得る。HIV 患者において、VZV の内因性再燃による肺炎を繰り返した症例の報告がある⁹⁾。本報告では BALF からのウイルス分離は成功せず、BALF からの PCR での VZV 検出が診断の根拠となっており、著者らは VZV 肺炎が疑われる場合には、感度の点から積極的に PCR を用いるべきであるとしている。

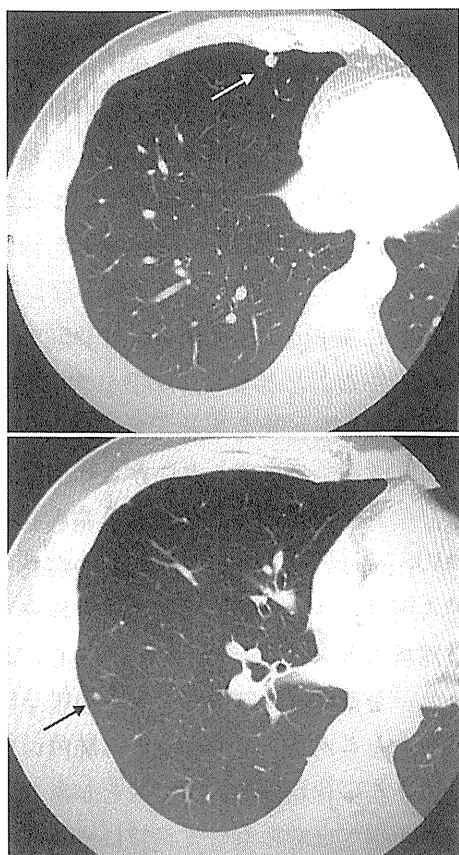


図 2 HIV 患者の水痘感染における両肺野の結節性陰影

アデノウイルス肺炎

アデノウイルス感染は決して頻度は高くないが、HIV 感染者では致死的な肺炎を来し得る重要な鑑別疾患である。AIDS 患者を対象とした前向き検討では、HIV 感染によりアデノウイルス感染のリスクが上昇することが分かっているが、病型のほとんどが胃腸炎であった¹⁰⁾。その他、AIDS 患者で発症し得るまれな病型としては、肝壊死¹¹⁾、脳炎¹²⁾、そして間質性肺炎¹³⁾などが報告されている。これまでの case report のほとんどが他疾患と

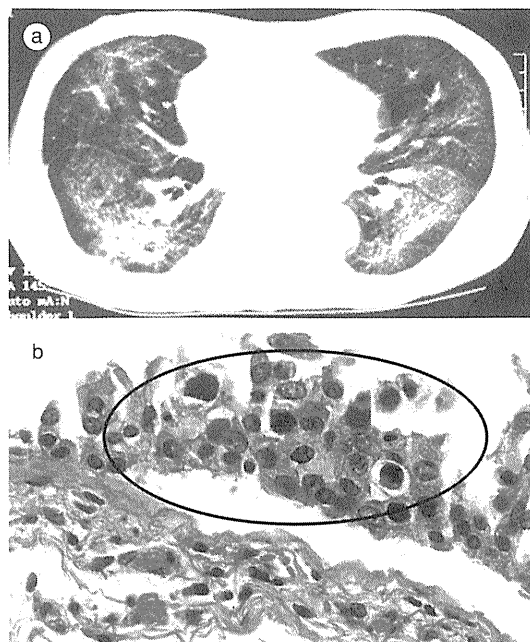


図 3 PCP と合併したアデノウイルス肺炎
a. CT 所見。
b. 同症例の剖検病理所見。核内封入体陽性細胞 (smudge cell) を認める。

の併発であることから、診断がしばしば困難であり、かなりの症例が見逃されている可能性もある。

27 歳の HIV 感染者が PCP を発症し、治療にもかかわらず呼吸不全で死亡したが、剖検の結果、アデノウイルス肺炎を併発していたことが判明した報告がなされている¹⁴⁾。当科でも気管支内視鏡検査を行い、PCP の確定診断のもと治療を行ったにもかかわらず (図 3a)、臨床症状の改善が見られず永眠され、その後の剖検の結果、肺胞内の *Pneumocystis jirovecii* とともに、壊死性気管支炎・細気管支炎と核内封入体陽性細胞 (smudge cell) を認め (図 3b)、免疫染色によりアデノウイルスが検出された症例を経験している。

呼吸器検体の細胞診では、アデノウイルス感染に特徴的な封入体 (smudge cell) が、し

ばしば CMV 感染に伴う封入体 (owl's eye) と間違えられることがあり、注意が必要である¹⁵⁾。

先述のように、ほぼすべての患者はアデノウイルス肺炎に加えてほかの疾患を合併しているため、診断は極めて困難である。ただし、アデノウイルスの一病型としての胃腸炎を反映してか、肺炎の case report の多くで下痢症状を認めており、診断のヒントになり得るかもしれない¹⁶⁾。

麻疹肺炎

麻疹は伝染性の強いウイルス感染症である。先進国ではワクチン接種により患者が激減したが、病院内を含む集団感染はいまだに起こっており、先進国の中では例外的に麻疹患者が多数報告されている本邦においては、十分な注意が必要であると思われる。

麻疹肺炎は麻疹の重篤な合併症であり、麻疹関連死亡のほとんどは肺炎によるとされている。麻疹ウイルスによる肺炎では細菌による 2 次感染が高率で 30~50% に見られる。肺炎合併の頻度は年齢によって異なっており、米国の 1987~2000 年までの 67,000 例以上の症例の検討では、肺炎合併率は 5.9% で、5 歳未満で 8.6%、5~19 歳で 2.2%、20~29 歳で 6.1%、30 歳以上で 9.3% と、5~19 歳で合併頻度が少ないが、5 歳未満の小児と 30 歳以上の成人で高率である¹⁷⁾。

HIV 患者など細胞性免疫の低下した症例では、致死的な巨細胞性肺炎を生ずる。免疫不全宿主では麻疹に特有の皮疹が出現せず、発熱と肺炎像のみで発症することもあるとされ、この場合には診断は極めて困難である。

麻疹肺炎の自然経過に関しては、少数例の報告例は散見されるが大規模な検討は見あたらない。おおむね免疫健全人の肺炎では多くは経過観察のみで自然軽快するようであり、免疫不全宿主例などでは重症化し致死性となる場合があるようである。Goetz らは、10 例の麻疹肺炎の臨床経過について報告している¹⁸⁾。患者は全例リバビリンを含む抗ウイルス薬などの特異的治療を受けず、supportive に管理された。5 例は ICU で管理され、6 例は人工呼吸器管理を要した。人工呼吸器管理を要した 6 人のうち 2 例が死亡したが、1 例が AIDS 発症患者であった。回復した残り 4 例は平均 6.75 日で離脱し軽快していた。

麻疹肺炎を疑ううえで最も注意すべき点は、しばしば麻疹に特徴的な皮疹を呈さない症例があるということである。発症時に気づかれず、死亡後に麻疹感染が判明したというケースレポートがある¹⁹⁾²⁰⁾。当科においても、原因不明の脳炎による死亡後、剖検により特徴的な細胞内封入体の存在から、亜急性麻疹脳炎と診断された症例を経験している。本症例では、おそらくは麻疹感染を起こしたと思われる時期に一致して、胸部 X 線で肺炎像を認めていたが自然軽快していた。経過中、麻疹を疑うような皮疹はまったく認められなかった。流行状況、麻疹患者との接触歴などから、積極的に麻疹肺炎を疑い、麻疹 IgM 抗体などの血清検査を繰り返すことが診断の鍵であろうと思われる。

生ワクチンである MMR ワクチンは、重度免疫不全に接種した場合にはワクチン株による発症リスクがある。重度免疫不全の HIV 感染小児にワクチン株の麻疹による肺炎を発症した症例報告がある²¹⁾²²⁾。

表 2 インフルエンザシーズンにおける超過死亡 (人口 1 万人あたり)

	1991~92 年	1992~93 年	1993~94 年
HIV 患者 (13 歳以上)	12.56	14.65	9.37
一般人口			
13 歳以上	1.21	1.19	1.1
25~54 歳	0.1	0.09	0.09
65 歳以上	7.03	6.82	6.35

(Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001; 161: 441-6 より改変引用)

インフルエンザ肺炎

インフルエンザ肺炎と呼ぶ場合、インフルエンザに関連して起こる肺炎の総称であることが多く、純粋にインフルエンザウイルスが肺炎の原因となる純ウイルス性肺炎、ウイルス性肺炎と細菌性肺炎の混合感染型、そして 2 次性の細菌性肺炎を含んでいる。後二者は発病後 3~4 日を過ぎてから発症することが多く、純ウイルス性肺炎は発症とほぼ同時に肺炎像が出現し、急速進行して、呼吸不全から死亡にいたる電撃的な経過をたどる。従来の季節性インフルエンザによる純ウイルス性肺炎はかなりまれな病態であり、HIV 患者のような免疫不全状態であってもまれであると考えられ、当科における経験例もない。ただし、抗 HIV 治療が導入される以前のインフルエンザによる死亡率の検討では、HIV 患者においてインフルエンザシーズンにおける超過死亡が著しく高いことが示されており、HIV 患者ではインフルエンザが重篤化するリスクが高いことが知られていた²³⁾(表 2)。

さて、2009 年にいわゆる新型インフルエンザ (H1N1pdm) が出現したが、これは従来のインフルエンザとはまったく異なり、中年層

を中心に死亡例が多く、基礎疾患のない免疫正常の成人でもウイルス性肺炎による多くの死者を出している。重症化の病態に関して、現時点でも十分なエビデンスが得られているとは言い難く、また今後起こり得る変異によって、病原性がどう変化するか予測も難しい状況である。

臓器移植患者²⁴⁾や妊婦²⁵⁾では、H1N1pdm 罹患による ICU 入室または死亡に関するリスクが高いことが報告されており、免疫不全宿主では病態が悪化する可能性が示唆されている。メキシコにおける検討²⁶⁾では、呼吸器症状で来院した 126 例の HIV 患者のうち、30 例 (23.8%) が RT-PCR 法による H1N1pdm 感染例であった。これらのうち 16 例 (53.3%) は入院管理となり、12 例 (40%) は活動性日和見疾患を併発しており、6 例 (20%) が死亡した。96 例の H1N1 非感染例では 54 例 (56.2%) が入院となり、12 例 (12.5%) が死亡した。入院例全例の解析では、抗 HIV 治療 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) を行っていることと、HIV ウイルス量が検出限界以下になっていることが高い生存率と関係していた ($p=0.019$)。H1N1pdm の感染は HAART 導入の有無で補正しても高い死亡率と関連していた ($p=0.043$)。H1N1pdm 感染

例では、日和見疾患の合併がある場合に重症化する傾向があり、入院期間の延長 ($p=0.0013$)、入院率 ($p<0.0001$)、人工呼吸器管理 ($p=0.0086$)、死亡 ($p=0.026$) と関連していた。オセルタミビルの投与が遅れると、入院患者の死亡は有意に増加した ($p=0.0022$)。死亡例のオセルタミビル投与までの期間は発症から 11 日目であったが、生存例では 1 日未満であった。以上のデータより著者らは HIV 感染者においては、HAART が導入されていない場合、H1N1pdm 感染が重症化すると結論づけている。

一方で、HIV 感染者の H1N1pdm 感染での臨床経過は、non-HIV 患者のそれと同じであるという報告もいくつかなされている^{27)~29)}。逆に肺炎などの重症例は、非 HIV 例と比べても少なかったとする報告もある³⁰⁾。

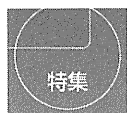
H1N1pdm に対するワクチンの反応性に関する検討では、反応性が不良であり接種後の免疫獲得は 6 割にすぎなかった³¹⁾。対象者の CD4 の中央値は $502/\mu\text{l}$ であり、92% の症例は HAART により、血中 HIV ウイルス量は検出限界以下であった。ワクチン接種後に 40 倍以上の防御レベルに達したのは 61% であり、ワクチン接種時に血中 HIV ウイルス量が検出限界以下でなかった 9 例では、4 例 (44%) でしか防御レベルの反応が得られなかった。

重要なのは H1N1pdm が致死的となり得るのは重症のウイルス性肺炎で、初期には HRCT で両側性のすりガラス様陰影を呈する例がある³²⁾ ことであり、画像上、common disease である PCP と鑑別することが難しい点である。CD4 値が低い症例では肺内に *P. jirovecii* が colonize することがわかってお

り、BALF で *P. jirovecii* が証明されても、PCP と確定診断することは難しい場合がある。今後、H1N1pdm の病原性が沈静化し、完全に従来の季節性インフルエンザと同等となるまでは、PCP と疑われる症例でも治療中の臨床経過が典型的ではない場合には H1N1pdm の可能性も考慮して、エンピリックな抗インフルエンザ薬の投与も念頭に置くべきであると考えられる。

文献

- 1) de Roux A, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004 ; 125 : 1343-51.
- 2) Millar AB, Patou G, Miller RF, et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS. Respiratory pathogen or passenger? *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 1474-7.
- 3) Mann M, Shelhamer JH, Masur H, et al. Lack of clinical utility of bronchoalveolar lavage cultures for cytomegalovirus in HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1723-8.
- 4) Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 2001 ; 119 : 844-51.
- 5) Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, et al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1756-61.
- 6) 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.
- 7) Weber DM, Pellicchia JA. Varicella pneumonia : study of prevalence in adult men. *JAMA* 1965 ; 192 : 572-3.
- 8) Popara M, Pendle S, Sacks L, et al. Varicella pneumonia in patients with HIV/AIDS. *Int J Infect Dis* 2002 ; 6 : 6-8.
- 9) Fraisse P, Faller M, Rey D, et al. Recurrent vari-



- cella pneumonia complicating an endogenous reactivation of chickenpox in an HIV-infected adult patient. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 776-8.
- 10) Khoo SH, Bailey AS, de Jong JC, et al. Adenovirus infections in human immunodeficiency virus-positive patients : clinical features and molecular epidemiology. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 629-37.
 - 11) Krilov LR, Rubin LG, Frogel M, et al. Disseminated adenovirus infection with hepatic necrosis in patients with human immunodeficiency virus infection and other immunodeficiency states. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 : 303-7.
 - 12) Anders KH, Park CS, Cornford ME, et al. Adenovirus encephalitis and widespread ependymitis in a child with AIDS. *Pediatr Neurosurg* 1990-1991 ; 16 : 316-20.
 - 13) Ostermann A, Klueppelberg U, Wassermann K, et al. Non-specific interstitial pneumonia (NIP) : immunohistologic screening of etiologic agents. *In Vivo* 1994 ; 8 : 613-9.
 - 14) Koopmann J, Dombrowski F, Rockstroh JK, et al. Fatal pneumonia in an AIDS patient coinfecting with adenovirus and *Pneumocystis carinii*. *Infection* 2000 ; 28 : 323-5.
 - 15) Soldatou A, Davies EG. Respiratory virus infections in the immunocompromised host. *Paediatr Respir Rev* 2003 ; 4 : 193-204.
 - 16) Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992 ; 5 : 262-74.
 - 17) Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles : a review. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : S4-16.
 - 18) Goetz MB, Mathisen GE. Clinical course and treatment of adults with severe measles pneumonitis. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 443.
 - 19) Enders JF, McCarthy K, Mitus A, et al. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Engl J Med* 1959 ; 261 : 875-81.
 - 20) Markowitz LE, Chandler FW, Roldan EO, et al. Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 480-3.
 - 21) Measles immunization in HIV-infected children. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 1057-60.
 - 22) Goon P, Cohen B, Jin L, et al. MMR vaccine in HIV-infected children : potential hazards? *Vaccine* 2001 ; 19 : 3816-9.
 - 23) Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 441-6.
 - 24) Smud A, Nagel CB, Madsen E, et al. Pandemic influenza A/H1N1 virus infection in solid organ transplant recipients : a multicenter study. *Transplantation* 2010 ; 90 : 1458-62.
 - 25) Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 27-35.
 - 26) Ormsby CE, Rosa-Zamboni DD, Vázquez-Pérez J, et al. Severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased mortality in patients with late and advanced HIV disease. *AIDS* 2010 ; 25 : 435-9.
 - 27) Perez CM, Dominguez MI, Ceballos ME, et al. Pandemic influenza A (H1N1) in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2010 ; 24 : 2867-9.
 - 28) Isais F, Lye D, Llorin R, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in HIV-infected adults : clinical features, severity, and outcome. *J Infect* 2010 ; 61 : 437-40.
 - 29) Riera M, Payeras A, Marcos MA, et al. Clinical presentation and prognosis of the 2009 H1N1 influenza A infection in HIV-1-infected patients : a Spanish multicenter study. *AIDS* 2010 ; 24 : 2461-7.
 - 30) Martinez E, et al. 2009 H1N1 virus infection in HIV+ adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010. Abstract 802LB.
 - 31) Tebas P, Frank I, Lewis M, et al. Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals. *AIDS* 2010 ; 24 : 2187-92.
 - 32) Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, et al. High-resolution computed tomography findings in an HIV-positive patient with swine-origin influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Br J Radiol* 2010 ; 83 : 179.



結核

Tuberculosis

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・研究開発センター病棟医長 **照屋 勝治**
Katsuji Teruya

Summary

HIV患者の急増に伴い、結核の中蔓延国である日本でもHIV合併結核の増加が懸念されている。HIV合併結核では薬剤耐性結核のリスクが高く、また結核の診断や治療の点でも、非HIV例とは異なったいくつかの問題点が存在している。従来、免疫再構築症候群(IRIS)のリスクや薬物有害事象の懸念から、まず結核治療のみを先行させ、抗HIV治療はある程度遅らせることが推奨されてきたが、2011年の抗HIV治療ガイドラインの改訂により、生存率改善の観点から結核発病早期からの抗HIV治療導入が推奨されるようになってきている。

Key words

- HIV合併結核
- RFP単独耐性
- インターフェロン γ 応答アッセイ (IGRAs)
- 免疫再構築症候群

はじめに

HIV感染症の病態は、「HIVが感染宿主のCD4細胞を破壊することにより体内のCD4細胞数を進行性に枯渇させ、細胞性免疫を破綻させるもの」と表現できる。細胞性免疫は、結核菌に対する感染防御機構において最も重要な役割を果たしているため、HIV患者では免疫不全の進行に伴い結核感染および発病のリスクがきわめて高い。HIV患者が最も多いアフリカにおいては、結核患者の30%以上がHIV患者であり、剖検による検討ではHIV患者の50%が活動性の結核を有している¹⁾。HIV合併結核患者のほとんどは途上国に存在しており、2000年現在の1,150万人のHIV合併結核患者のうち、7割がサハラ以南アフリカ、2割が東南アジアに存在する。一方、先進国においてはHIV合併結核の患者数は少ないが、1980年以降のHIVの蔓延によって多くの国で結核患者数の減少にブレーキをかける要因になっている。米国では、結核発症患者の3分の1がHIVにも感染していると報告している²⁾。日本は、先進国のなかでは例外的に結核の有病率が高く、結核の「中蔓延国」に位置付けられているため、今後のHIV患者の増加に伴い、重複感染例の増加が懸念される状況であるといえる。

本稿では、HIV合併結核の診断と治療に関する最近のTopicsについて概説する。

HIV患者における耐性結核のリスクと高い死亡率

イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)の2

剤に耐性をもつ多剤耐性結核(multi-drug resistant tuberculosis ; MDR-TB)や、INH, RFP, フルオロキノロンの3剤に加え、さらにアミカシン, カナマイシン, またはカプレオマイシン(発売中止)の少なくとも1剤に耐性をもつ超多剤耐性結核(extensively drug-resistant tuberculosis ; XDR-TB)の世界的増加が報告されており、治療上の大きな問題となってきている。

HIV合併結核では薬剤耐性結核の頻度が高く、しかも非HIV例と比べて死亡率が高い。米国におけるMDR-TBの頻度は、1980年代は0.4%であったのが1991年には3.5%と増加しており、多くはニューヨークにおける発生であった。米国疾病管理予防センター(CDC)は8件のMDR-TBのアウトブレイクを解析し、患者の90%がHIV患者であったと報告している。多変量解析では、HIV感染自体がMDR-TBの独立したリスク因子であった³⁾。同じく、米国における1993年～2007年の83例のXDR-TBの報告例では31例(37.3%)がHIV患者であり、死亡率も非HIV患者の9.6%(5/52)に比べ、HIV患者では67.7%(21/31)と高かった⁴⁾。エストニアの検討からも、HIV感染(OR 3.12)は結核の治療歴(OR 10.54)やアルコール依存(OR 1.98)と並んでXDR-TBのリスク因子となっている⁵⁾。南アフリカにおいて、2005年～2007年に診断された272例のMDR-TBと382例のXDR-TBの検討では、HIV感染の合併率はそれぞれ90%, 98%, 1年後の死亡率はそれぞれ71%, 83%であり、MDR-TBの40%, XDR-TBの51%は診断後30日以内に死亡していた⁶⁾。

Dhedaらは、南アフリカの4つの地域の指定治療施設において2002年8月～2008年2月に診断されたXDR-TB 195例について、予後に関するリスク因子の解析を行った。21例は治療開始前に死亡し、174例が結核治療を受けたが(HIV患者は82例)、62例(36%)は経過観察期間中に死亡した。HIV患者の死亡率は41%(34/82)であり、非HIV患者の30%(28/92)と比べて高かったが有意差はなかった($p=0.13$)。モキシフロキサシン(MFLX)の使用は死亡率を89%減少させ($p=0.003$)、使用薬剤数が多い場合には死亡率が低かった($p<0.0001$)。多剤併用療法(HAART)の有無による解析では、ハザード比0.38($p=0.01$)でHAART実施群の死亡率が低かった⁷⁾。

明確な機序は不明であるが、HIV感染自体がRFPに対する単独耐性獲得のリスク因子であるという報告

も少なくない。Sandmanらの検討では、RFP単独耐性の21例と48例の対照患者とを比較し、RFP単独耐性患者ではHIV患者が多く(81% vs 46%, $p=0.03$)、また播種性病変(48% vs 19%, $p<0.001$)の症例も多かった⁸⁾。HIV患者では結核治療中の耐性獲得率も高く、その多くはRFPの単独耐性であるという報告もある⁹⁾。HIV患者でリファマイシン系薬剤の血中濃度が低いとする報告もなされており、RFP単独耐性獲得の機序として薬剤吸収不良が関連している可能性も示唆される¹⁰⁾。

以上より、HIV合併結核では耐性菌感染のリスクが高いことを念頭に置いたうえで、治療前に菌の検出および薬剤感受性試験を行うことがきわめて重要であり、治療反応性が不良の場合には薬剤感受性試験を繰り返す必要がある。特に、HIV合併結核では炎症が乏しいことから呼吸器由来検体の採取が容易でない場合があり、診断自体がしばしば困難である。そのため、喀痰塗抹検査を含め各種検査でも結核感染が証明できず、エンピリック治療が必要となることも少なくないが、その場合でも治療前に最低3回以上の培養検体(胃液採取含む)を採取しておくべきであろう。

当科の経験例で薬剤耐性検査が実施可能であった102例の検討¹¹⁾では、INH耐性が4.9%, RFP耐性が2.9%, 多剤耐性(RFP+INH)が2.0%, 1つ以上の薬剤に耐性を有する症例は11.2%であった。

インターフェロン γ 応答アッセイ(IGRAs)の結核診断における意義

HIV患者におけるツベルクリン反応(ツ反)は、CD4数 ≤ 200 cells/ μ Lの免疫不全例では活動性結核患者の30%程度しか陽性にならず、CD4数 >200 cells/ μ Lでも50%程度しか陽性にならない¹²⁾ことや、BCGが接種される日本においては結核診断における特異度に大きな問題があるため、結核診断における本検査の臨床的意義は乏しい。一方、インターフェロン γ 応答アッセイ(interferon- γ release assays ; IGRAs)(クオンティフェロン, T-SPOT)は、結核の潜伏感染(latent tuberculosis infection ; LTBI)の診断や活動性結核の補助的診断法として非HIV患者における有用性の知見が集積され、すでにツ反に代わる検査法となっており、HIV患者においてもその有用性が期待されている。

結核菌由来の特異抗原(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)

でリンパ球を刺激してインターフェロン γ 産生能を測定するクオンティフェロン-3G(QFT-3G)では、ツ反で用いられるPPD抗原とは違って結核菌に対する特異度が高い。あらかじめ刺激抗原が塗布された3組の専用採血管(陰性コントロール・結核菌抗原・陽性コントロール)で採血を行い、十分攪拌した後に37°Cの保温器に入れることにより直ちに刺激培養が開始できる仕組みになっている。現時点では、HIV患者における本検査法の有用性について、いまだ十分な検討がなされていない。インターフェロン γ 産生能で評価するため、細胞性免疫能が低下しているHIV合併結核例では感度が低下する可能性があるが、本検査法は特異度が高いため、陽性結果の場合の臨床的意義は高いと考えられる。なお、結果の解釈にあたっては、本検査法で用いられる結核菌特異抗原が例外的に*M. marinum*と*M. kansasii*由来の抗原に交差反応する点について念頭に置いておく必要がある。

590例のHIV患者を対象としてQFT-3Gの有用性を検討した報告¹³⁾では、27例の陽性者が検出されLTBIが示唆された。マイトジェンであるPHAに対する反応性はCD4数が低い場合に有意に低下しており($p < 0.001$)、結果判定が不能となるPHA non-responderはCD4数 < 100 cells/ μ Lの場合は23.5%で認められた。また、CD4数が低いほど“intermediate(判定保留)”の判定となる傾向があった。理論的には、結核罹患率はCD4数にかかわらず同等か、もしくはCD4数が低いほど罹患率が高くなると予想される(抵抗性減弱により曝露後の感染率が高いため)が、論文中のデータをもとに筆者が作成した表1では、CD4数の低下に伴い陽性率が低下していた。以上より、①CD4数 < 300 cells/ μ Lの時点ですでに感度の低下があること、また②CD4数 < 100 cells/ μ Lの場合には感度が著しく低下しており本法の有用性はほとんどない可能性があること、などが示

唆される。

他の免疫不全例と比較した場合でも、HIV患者ではIGRAsの感度が低い可能性がある。ツ反、QFT-3G、T-SPOTの陽性率に関し、肝移植患者120例、HIV患者116例、血液悪性腫瘍患者95例を対象に行った検討では、陽性率が他の2法と比べてツ反で10.9%と低く、QFT-3Gが15.1% ($p = 0.033$)、T-SPOTが18.4% ($p < 0.001$)であった。いずれかの検査が陽性であった割合はHIV患者が9.5%と有意に低く、肝移植患者35.8% ($p < 0.001$)、血液悪性腫瘍患者29.5% ($p < 0.001$)であった。陽性コントロールの反応不良で判定不能となった割合は、QFT-3Gで有意に高かった(QFT-3G 7.2% vs T-SPOT 0.6%, $p < 0.001$)¹⁴⁾。

一方、新しい診断法として尿中の結核菌由来抗原(lipoarabinomannan; LAM)を直接検出する方法も検討されている。この検査法では、感度がHIV患者のほうが非HIV患者よりも高く($p = 0.001$)、またHIV患者でもCD4数 < 200 cells/ μ Lの重度免疫不全例のほうが、CD4数 > 200 cells/ μ Lの場合よりも有意に感度が高い($p = 0.003$)。CD4数 < 200 cells/ μ Lの塗抹陰性、培養陽性症例の25%で本検査が陽性であったと報告されている¹⁵⁾。結核菌抗原に対するインターフェロン γ 産生をみるIGRAs検査では、結核感染の有無を判定することはできるが、潜伏感染なのか、あるいは活動性結核なのかを判定することは原理上不可能であり、陽性結果が活動性結核を意味する本検査とは本質的に異なっている。また、結核菌に対する免疫応答をみているIGRAsは、宿主の免疫不全が進むほどその感度が低下しうが、抗原検出検査では感度が宿主の免疫状態に左右されず、場合によっては免疫不全宿主ほど高い感度が期待できる。今後は、両検査の併用による診断への応用が期待できるかもしれない。

表1. HIV患者を対象としたQFT-3Gの有用性の検討

CD4数	患者数*	陽性	陰性	判定不能	陽性率	判定不能率
<100	17	0	13	4	0%	23.5%
100~199	37	1	35	1	2.7%	2.7%
200~299	63	2	55	5	3.2%	7.9%
≥ 300	473	24	440	10	5.1%	2.1%
合計	590	27	543	20	4.6%	3.4%

*: 患者数は(陽性)+(陰性)+(判定不能)と一致するべきであるが、数が一致しない箇所がある。

(文献13)より筆者作成)

結核の治療について

現在のところ、抗結核薬の効果はHIV患者であっても非HIV患者と同等であるという考え方が主流である。すなわち、非HIV患者の結核と同様、6ヵ月短期治療で十分であるとする考え方が多いが、短期治療と9～12ヵ月の延長治療を比較すると前者で再燃率が高かったとする報告がいくつかある¹⁶⁾。HIV合併結核患者を対象として、週3回の間歇治療における6ヵ月治療(n=167, 2HREZ/4HR)と9ヵ月治療(n=160, 2HREZ/7HR)に無作為割り付けした検討では、治療成功率(83% vs 76%)および3年時点での死亡率(36% vs 35%)で両群に差を認めなかったが、治療後の再発率が6ヵ月治療群で有意に高いという結果であった(15% vs 7%, $p<0.05$)¹⁷⁾。米国胸部疾患学会(ATC)のガイドラインでは、HIV患者においても基本的に非HIV患者と同じ治療でよいとしているが、他方でINHとrifapentine(本邦未承認)の週1回投与による治療はHIV患者で再発率が高いとして禁忌としており、治療による効果がHIV患者と非HIV患者で全く同一ではないことを認めている。標準治療法で治療を行っても、非HIV患者と比べ再発が多く死亡率が高いという報告もある¹⁸⁾。

HIV患者では肺外結核の頻度も高いが、結核性髄膜炎や心外膜炎など非HIV患者ではステロイドが併用される病態では、臨床的な判断が求められる。ジンバブエのスタディでは、6週間のステロイド投与によりHIV患者の心外膜炎における著明な生存率の改善がみられたと報告している¹⁹⁾。一方で、胸膜炎の患者を対象にしたプレドニゾン投与に関する大規模な無作為比較試験(RCT)では、生存率における効果はみられなかった²⁰⁾。髄膜炎を対象とした検討でも、ステロイド併用による死亡および機能障害の点のベネフィットは証明されなかった²¹⁾。

抗結核薬と抗HIV薬の相互作用について

抗HIV治療を導入する場合には、RFPが抗HIV薬である非核酸逆転写酵素阻害薬(NNRTI)とプロテアーゼ阻害薬(PI)の代謝に大きな影響を与える点が問題となる。RFPは、薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘

導することでPIの血中濃度を大幅(75～95%)に低下させるため、基本的にRFPとPIは併用できない。PIを少量のリトナビル(RTV)と併用するboosted PIが行われるようになり、この場合にはRFPとPIを併用できる可能性があるが現時点ではデータが限られており、基本的には推奨されない。よって、結核の治療と抗HIV治療(HAART)を併用する場合には、RFPをリファブチン(RFB)に変更するのが一般的に推奨されている方法である。

RFBの抗結核効果については十分なエビデンスがあるとはいいがたいが、HIV患者50例を対象に行ったウガンダの検討では、培養陰性化までの期間はRFPとRFBで差がなかったと報告されている²²⁾。非HIV患者の検討でも、RFPとRFBの6ヵ月治療におけるrandomized trialで両者の有効性に差異はみられていない。

RFPによる酵素誘導は導入から2週間で最高に達し、投与を中止した場合でも2週間は誘導された酵素の影響が残るとされるため、HAARTを開始する場合には、まずRFPをRFBへ変更し、変更後2週間程度経過して誘導された酵素がベースラインまで戻るのを待ってからHAARTを導入するほうが安全である。

抗HIV薬の種類は多数であり新規薬剤が次々と出てきているため、薬物相互作用についての最新の情報を入手しておくことが重要である。米国CDCのサイト²³⁾が参考になる。主要な相互作用と推奨投与量について表2, 3にまとめた。

上述のように、RFBは抗結核治療とHAARTを同時に行う際に使用されるが、HIV患者においてはRFBの薬物動態が非HIV患者と異なっている可能性を示す報告が出ている。HIV合併結核患者10例を対象としたRFBの薬物動態に関する検討では、非HIV患者の場合はRFBの C_{max} は通常0.3～0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布するが、HIV患者で通常量の300mg週3回を内服した場合は10例中5例で、ロピナビル(LPV)/rと併用してRFB 150mg週3回内服した場合には10例中9例でRFBの C_{max} は0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の低値となっており、治療に十分な血中濃度に達していなかった。耐性獲得阻止のためには、 AUC_{0-24} が3.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 以上となる必要があるが、HIV患者で中央値は2.71 (RFB単独内服)、2.97 (LPV/rと併用)であった。10例中1例では結核の再発がみられ、RFBに対する耐性を獲得していた²⁴⁾。

表2. RFPと抗HIV薬の相互作用²³⁾

一般名	抗HIV薬	RFP投与量	コメント
プロテアーゼ阻害薬(必ずRTVと併用)			
SQV/r	SQV 400mg/RTV 400mg × 2/日	通常量(600mg/日)	薬剤性肝障害のリスクが高い。 (推奨されない)
LPV/r	倍量(4錠×2/日)	通常量(600mg/日)	薬剤性肝障害のリスクが高い。 (推奨されない)
ATV/r	禁忌		プロテアーゼ阻害薬の 血中濃度が低下する。
DRV/r			
非核酸系逆転写酵素阻害薬			
EFV	800mg(増量, 60kg以上) 600mg(60kg以下)	通常量(600mg/日)	EFVのAUCが22%低下
ETR	禁忌		ETR濃度が著明に低下
NVP	通常量(200mg×2/日)	通常量(600mg/日)	NVPのAUCは37~58%低下, Cminは68%低下
インテグラーゼ阻害薬			
RAL	倍量(800mg×2/日)*	通常量(600mg/日)	RAL濃度は40~61%低下
CCR5阻害薬			
MVC	倍量(600mg×2/日)	通常量(600mg/日)	MVCのCminは78%低下

*: 原文より著者改変: 血中濃度が低下するため, 倍量(800mg×2/日)を推奨する意見が多い。

SQV: サキナビル, RTV: リトナビル, LPV: ロピナビル, ATV: アタザナビル, DRV: ダルナビル, EFV: エファビレンツ, ETR: エトラピリン, NVP: ネビラピン, RAL: ラルテグラビル, MVC: マラピロク

表3. RFBと抗HIV薬の相互作用²³⁾

一般名	抗HIV薬	RFB投与量	コメント
プロテアーゼ阻害薬			
FPV	通常量(1,400mg×2/日)	減量 (150mg/日 or 300mg/週3)	
NFV	通常量(1,250mg×2/日)	減量 (150mg/日 or 300mg/週3)	RFBのAUCは207%上昇
プロテアーゼ阻害薬(RTVと併用)			
LPV/r	通常量(2錠×2/日)	減量 (150mg/日 or 150mg/週3)	RFBのAUCは303%上昇
SQV or IDV or FPV or ATV or DRV/r	通常量	減量 (150mg/日 or 150mg/週3)	RFBのAUCが上昇
非核酸系逆転写酵素阻害薬			
EFV	通常量(600mg×1/日)	増量(450~600mg/日)	RFBのAUCが38%低下
ETR	通常量(200mg×2/日)	通常量(300mg/日 or 週3)	ETRのCminが45%低下
NVP	通常量(200mg×2/日)	通常量(300mg/日 or 週3)	両者とも血中濃度の変化は少ない
インテグラーゼ阻害薬			
RAL	通常量(400mg×2/日)	通常量(300mg/日 or 週3)	おそらく問題ない。データ少。
CCR5阻害薬			
MVC	通常量(300mg×2/日)	通常量(300mg/日 or 週3)	おそらく問題ない。データ少。

FPV: ホスアンプレナビル, NFV: ネルフィナビル, IDV: インジナビル

結核発症例における HAARTの導入時期について

これまで結核発症例におけるHAARTの導入時期については, まず結核治療を先行させ, HAART開始がある程度遅らせることが多く行われてきたといえる。

抗HIV治療と抗結核治療を同時に行うことの問題点として, ①免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)による結核の症状悪化の可能性, ②HAART薬と抗結核薬の相互作用の問題, ③薬剤内服に関連する有害事象が高率であるため, HAARTを併用すると責任薬剤の同定が困難にな

る、④多数の薬剤内服による毒性増強の可能性が挙げられる。特に、IRISは結核自体の自然な悪化と臨床的に明確に区別することは困難であるため、その頻度や臨床的重要性が過少評価されている可能性がある。HAART開始後3ヵ月以内に発症した結核は死亡率が高いという報告があり、IRISの臨床的重要性を間接的に示唆しているとも考えられる²⁵⁾。IRISは、結核治療開始からHAART開始までの期間が短いほど頻度が高い。南アフリカの検討では、IRISの頻度は全体で12%であったが、結核治療開始2ヵ月以内のHAART開始では32%、1ヵ月以内のHAART開始では70%でIRISがみられたとしている²⁶⁾。

しかしながら、最近、HAART導入を遅らせることにより結核患者の死亡率が上昇するという報告が複数出てきたことから、結核合併例の早期HAART導入を推奨する意見が多くなってきている。2011年のDHHSガイドライン²⁷⁾では、2つのRCT(SAPIT trial, CAMELIA study)の結果を踏まえたうえで、「結核発症例は、全員結核治療開始後8週間以内にHAARTを開始する」こと、特に「CD4数200cells/ μ L未満の患者については結核治療開始後2~4週間以内にHAARTを開始する」ことを推奨する内容へ改訂されている。

Abdool Karimらは、CD4数 \leq 500cells/ μ Lの患者を対象に、HAARTの開始時期に関して結核治療とHAARTを併用する群(結核治療開始後4週以内、あるいは結核治療開始後8~12週)と結核治療終了後までHAARTを遅らせる群(結核治療開始後24~28週)に

無作為割り付けして検討を行った(SAPIT trial)。その結果、結核治療中にHAARTを導入することで56%の死亡率の減少がみられたと報告した²⁸⁾。この結果を受け、本RCTは途中で「結核治療開始後24~28週」群への症例のエントリーを中止した。ただし、この検討結果の解釈においては問題点がないわけではない(表4)。今回の解析結果をそのまま先進国における適切な医療へ一般化することが果たして妥当なのか、慎重に検討する必要があるように思われる。SAPIT trialは、その後「結核治療開始後4週以内」群、「結核治療開始後8~12週」群への症例エントリーが継続され、その結果が2011年の「レトロウイルスと日和見感染症に関する学会(CROI)」で報告されている²⁹⁾。「結核治療開始後4週以内」にHAART導入した群(n=214)と「結核治療開始後8~12週」に導入した群(n=215)の比較検討では、「AIDS関連疾患あるいは死亡」は、それぞれ6.9 vs 7.8/100人年で両群間に有意差を認めなかった。ただし、CD4数 $<$ 50cells/ μ Lの群に限定すると、それぞれ15.5%、26.6%であり、早期に治療したほうがイベント発症率が有意に低かった(p=0.02)。一方、IRISは「結核治療開始後4週以内」に治療を導入した群で有意に発症頻度が高かった(11% vs 5%, p=0.009)。

もう1つのRCT(CAMELIA study)は、カンボジアで行われている。結核治療開始後2週、あるいは8週時点でHAARTを導入する群へ無作為割り付けを行った。その結果、前者では17.8%(59/332)、後者では27.4%(90/329)が死亡し、その差は有意だったとして

表4. SAPIT trial²⁸⁾における問題点

1. 死亡率が高すぎる?
「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 5.4% (25/467)
「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 12.7% (27/213)
* 死因が明記されているもののうち、2例は結核死、6例は呼吸不全と記載 →これらの合計8例(32%)については、IRISの関与が否定できない。
2. 検討症例の多くが結核再治療例
全体の3分の1を占めている(33.9%, 174/514)。
結核治療自体の成功率が低い。
「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 57.7% (198/343)
「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 57.3% (98/171)
3. 抗結核薬のアドヒアランスが不良
Successful completion (処方85%以上を内服)の割合
「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 16.9% (58/343)
「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 12.3% (21/171)

表5. HIV合併結核のHAART導入時期に関する主な報告

報告	デザイン	HAART導入時期	死亡率	コメント
J Acquir Immune Defic Syndr 43 : 42, 2006	レトロスペクティブ n=1,003 タイ	anytime	11.3% (> 6 ヶ月) vs 4.1% (< 6 ヶ月) p=0.018	表6にHAART導入時のCD4ごとの死亡率をまとめた
J Int AIDS Soc 12 : 14, 2009	レトロスペクティブ n=69 イラン	Group 1 : CD4<200→8週 Group 2 : CD4<100→2週 100<CD4<200→8週	CD4<100の群で, 27.7% (Group 1) vs 4.5% (Group 2) p=0.03	Group 1 は2002年~2005年, Group 2 は2005年~2006年 の症例を解析 (両群の時期が異なっている)
J Acquir Immune Defic Syndr 50 : 148, 2009	レトロスペクティブ +プロスペクティブ n=313 スペイン	< 2 ヶ月 vs ≥ 3 ヶ月	9.3% (< 2 ヶ月) vs 19.7% (≥ 3 ヶ月) p=0.011	≥ 3 ヶ月群の具体的な HAART開始時期は明示され ていない
N Engl J Med 362 : 697, 2010 (SAPIT trial)	RCT n=642 南アフリカ	< 3 ヶ月 vs 6~7 ヶ月	5.4/100PY (< 3 ヶ月) vs 12.1/100PY (6~7 ヶ月) p=0.003	IRISの頻度 12.4% (< 3 ヶ月) vs 3.8% (6~7 ヶ月) p<0.001
XVIII International AIDS Conference, Abstract THLBB106 (CAMELIA study)	RCT n=661 カンボジア	2週 vs 8週	8.28/100PY (2週) vs 13.77/100PY (8週) p=0.002	IRISの頻度 4.03/100PY (2週) vs 1.44/100PY (8週) p<0.001

いる。本検討は、本稿執筆時点(2011年3月)でまだ論文化されておらず、詳細な情報は不明である。

表5に、これまでの関連報告の概要をまとめた。多くの検討でHAART開始を結核治療終了まで待つことは予後不良と関連しているという結果となっており、問題は結核治療中のどの時点でHAARTを導入するかという点に絞られてきている印象がある。

Manosuthiらの検討では、HAARTを結核治療開始後6ヵ月以内に開始することで、それ以後に開始する群に比べて有意に生存率が向上することを示した³⁰⁾。しかし、論文中的数据を抽出して筆者が作成した治療開始時期ごとの死亡率を示した表6をみると、6ヵ月以内にHAARTを導入した場合はそれより早めに導入しても生存率に大きな違いはない。結核治療開始後4~6ヵ月にHAARTを導入した場合が、最も低い死亡率(2.2%)になっているのも興味深い。一方、9ヵ月以降に導入した場合には明らかな死亡率上昇がみられている。

先進国でのHIV合併結核治療の参考データとして、当科(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)で経験した129例についての臨床的検討結果を提示する¹¹⁾。診断時のCD4数は 165.3 ± 158.3 cells/ μ Lであり、108例(83.7%)で肺外病変を認

表6. HAART開始時期と死亡率(n=411)

	開始時期	死亡率
1	< 2 ヶ月	4.2% (4/95)
2	< 4 ヶ月	4.7% (7/150)
3	< 6 ヶ月	4.1% (8/195)
4	< 9 ヶ月	4.8% (13/269)
5	< 12ヵ月	5.6% (17/305)
6	≥ 12ヵ月	12.3% (13/106)
上記データより開始時期ごとに算出		
1'	< 2 ヶ月	4.2% (4/95)
2'	2~4 ヶ月	5.5% (3/55)
3'	4~6 ヶ月	2.2% (1/45)
4'	6~9 ヶ月	6.8% (5/74)
5'	9~12ヵ月	11.1% (4/36)
6'	≥ 12ヵ月	12.3% (13/106)

(文献30)より筆者作成)

め、27例(20.9%)は粟粒結核であった。結核発病2年後までに4例が死亡し、全体の死亡率は3.1%であった。死亡4例のうち3例は、それぞれ結核発病0ヵ月後(悪性リンパ腫)、1ヵ月後(単純ヘルペスウイルスによる出血性腸炎)、3ヵ月後(子宮頸癌)にHAARTが導入されたが、いずれも原疾患により死亡した。残りの1例は末期肝硬変例のためHAARTが導入できず、原疾患で死亡していた。結核死は1例もなかった。129例のうち24例は結核発症時HAART導入中であり、

残りの105例のうち、その後HAARTが導入され経過が観察できている74例の検討では、結核治療後12週未満のHAART導入が14例(18.9%)、12~24週未満での導入が30例(40.5%)、24~28週未満での導入が11例(14.9%)、28週以降が19例(25.7%)であった。12週未満でのHAART導入では21.4%(3/14)でIRISがみられ、12~24週未満で6.7%(2/30)、24週以降では0%(0/30)であった。

おわりに

DHHSのHIV治療ガイドラインが改訂されたことにより、今後、結核合併症例への早期HAART導入が行われるようになれば、IRISや薬剤の有害事象の頻度上昇が問題になってくる可能性がある。早期のHAART導入が、果たして先進国においても途上国と同様なメリットをもたらすのか否か、今後の展開に注目したい。

文献

- 1) Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, et al : Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* **24** : 23-29, 2000
- 2) Friedman LN, Williams MT, Singh TP, et al : Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* **334** : 828-833, 1996
- 3) Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, et al : The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **154** : 1478-1483, 1996
- 4) Shah NS, Pratt R, Armstrong L, et al : Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* **300** : 2153-2160, 2008
- 5) Kliiman K, Altraja A : Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* **150** : 766-775, 2009
- 6) Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al : HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 80-86, 2010
- 7) Dheda K, Shean K, Zumla A, et al : Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa ; a retrospective cohort study. *Lancet* **375** : 1798-1807, 2010
- 8) Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et al : Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis ; a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* **159** : 468-472, 1999
- 9) Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al : The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* **348** : 928-931, 1996
- 10) Weiner M, Benator D, Burman W, et al : Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* **40** : 1481-1491, 2005
- 11) 千葉明生, 田沼順子, 橋本亜希, 他 : 当センターのHIV感染者における結核症例の検討. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録O8-041, 東京, 2010
- 12) Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al : Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* **148** : 1292-1297, 1993
- 13) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al : Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* **7** : 56, 2006
- 14) Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al : Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* **136** : 198-204, 2009
- 15) Dheda K, Davids V, Lenders L, et al : Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples. *PLoS One* **5** : e9848, 2010
- 16) Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al : Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* **332** : 779-784, 1995
- 17) Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al : Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis ; a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 743-751, 2010
- 18) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, et al : BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB) /HIV infection 2005. *HIV Med* **6**(Suppl. 2) : 62-83, 2005
- 19) Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al : Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* **84** : 183-188, 2000
- 20) Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis* **190** :

- 869-878, 2004
- 21) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al : Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* **351** : 1741-1751, 2004
 - 22) McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al : Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **154** : 1462-1467, 1996
 - 23) CDC : Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis (http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm)
 - 24) Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al : Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis* **49** : 1305-1311, 2009
 - 25) Koenig SP, Riviere C, Leger P, et al : High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **48** : 829-831, 2009
 - 26) Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al : Tuberculosis-associated immune reconstitution disease ; incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* **21** : 335-341, 2007
 - 27) Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Jan 10, 2011 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=7>)
 - 28) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al : Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* **362** : 697-706, 2010
 - 29) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al : Optimal Timing of ART during TB Therapy ; findings of the SAPiT Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011 ; Abstract #39LB
 - 30) Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, et al : Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **43** : 42-46, 2006

第24回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム「HIV感染と腫瘍」

AIDS-Associated Neoplasms

座長：

照屋 勝治 ((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター)

シンポジスト：

岡田 誠治 (熊本大学エイズ学センター)

川名 敬 (東京大学医学部産科婦人科)

加藤 哲朗 (東京慈恵会医科大学感染制御部)

佐原力三郎 (社会保険中央総合病院大腸肛門病センター)

シンポジウムのねらい

抗 HIV 治療の進歩により HIV 患者の生命予後は改善し、これまで問題とされてきたいわゆる日和見感染症の頻度は劇的に減少した。これに伴い、相対的に HIV 患者における悪性腫瘍の予防、診断、治療の重要性がクローズアップされるようになってきている。

日本では HIV 感染の診断の遅れが依然として問題であり、現在も報告症例の3割弱がエイズ発症後に診断されている状況であるが、悪性リンパ腫でエイズを発症する症例が少なくない。今後の HIV 患者の急増に伴い、HIV 合併悪性リンパ腫例が増加する可能性が高いと考えられ、この場合の予後は必ずしも良好ではないことが知られている。

またパピロームウイルス (HPV) 感染に関連した子宮頸癌や肛門癌、尖圭コンジローマといった腫瘍も、これから増加する可能性に注意が必要である。尖圭コンジローマは悪性腫瘍ではないものの、HIV 感染による免疫不全を反映して、巨大あるいは無数に多発する重症型として臨床現場でしばしば遭遇するようになった。

さらに予後の改善に伴う患者の高齢化も相まって、他の悪性腫瘍合併例の増加が問題となってきている。カボジ肉腫や非ホジキンリンパ腫、侵襲性子宮頸癌、バーキットリンパ腫、脳原発リンパ腫といった AIDS 指標疾患はもちろん、いくつかの非 AIDS 指標悪性腫瘍も、HIV 感染による免疫能低下により有意にリスクが上昇することが指摘されている。

以上を踏まえ、本シンポジウムでは、悪性リンパ腫、HPV 関連癌、非エイズ指標悪性腫瘍、尖圭コンジローマをテーマに4人の演者に解説していただいた。

本邦におけるエイズ関連悪性リンパ腫の現状と課題

岡田誠治 (熊本大学エイズ学研究センター)

Actual status of AIDS-related malignant lymphoma in Japan

Seiji OKADA

抗 HIV-1 薬の開発と多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy ; HAART) の普及により、HIV-1 感染者の予後は劇的な改善を認めている。治療の長期化に伴い、循環器疾患、代謝性疾患、肝疾患とともに、悪性腫瘍の合併が増加している。特にエイズ関連悪性リンパ腫 (AIDS-related malignant lymphoma : エイズリンパ腫) 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、最近、HIV-1 感染者の長期予後を脅かす問題としてクローズアップされている。HIV-1 感染者に合併するリンパ腫はそのほとんどが 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 (Diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) とバーキットリンパ腫が多い。HAART の普及に伴い、DLBCL と原発性中枢神経リンパ腫の合併率は減少しており、代わってバーキットリンパ腫の頻度が増加している (表1)。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増加している。

HIV-1 感染者に合併する悪性腫瘍の多くは感染症に起因するが、エイズリンパ腫においても Epstein Barr virus (EBV) 感染によるものが多く認められる。特に HIV-1 感染者の脳原発悪性リンパ腫とホジキンリンパ腫ではほぼ 100% に

著者連絡先：照屋勝治 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 (独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター)

2011年4月12日受付

表 1 エイズ関連悪性リンパ腫における免疫不全状態と EBV 感染

悪性リンパ腫の病型	免疫不全	頻度	EBV 陽性率
・全身性非ホジキンリンパ腫			
バーキットリンパ腫	軽度	55%	
古典的バーキットリンパ腫		30%	30%
形質細胞様分化所見を伴うバーキットリンパ腫		20%	50-70%
非定型的バーキットリンパ腫		<5%	30-50%
び慢性大細胞性B細胞リンパ腫 (DLBCL)		30%	
胚中心芽球型	軽度	20%	30-40%
免疫芽球型	高度	10%	90-100%
・原発性中枢神経リンパ腫	高度	<5%	100%
・原発性滲出液リンパ腫	高度	<5%	90%
・口腔形質芽球性リンパ腫	高度	<5%	50%
・ホジキン病	軽度		100%

EBV 感染が認められる。ホジキンリンパ腫は、むしろ HIV-1 のコントロールが良好な例に多く認められており、その病因は不明である。一方で、DLBCL やバーキットリンパ腫においては EBV 陽性率は半数程度であり、EBV 感染以外の原因が考えられている。原発性滲出性リンパ腫は、カポジ肉腫の原因ウイルスでもある HHV-8 の潜伏感染が病因であるが、その約 90% に EBV 感染が合併している。

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、しばしば治療が困難となる。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ことが明らかにされた (Int J Hematol 87 : 442, 2008)。その結果を踏まえて、味澤らは「エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き」を作成した (日本エイズ学会誌 11 : 108-125, 2009)。しかし、薬剤相互作用の少ないインテグラーゼ阻害薬 (Raltegravir) の登場など、毎年新たな抗 HIV-1 薬が開発されていることから、常に最新情報をもとにした化学療法と抗 HIV-1 薬の選択が必要となっており、治療の手引きの Up-to-date な改訂が必要である。最近、エイズリンパ腫の多施設共同臨床試験が開始されており、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。

本邦においては、エイズ発症まで HIV 感染に気がつかない例が約 30% に認められる。その中で原発性中枢神経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

中枢神経リンパ腫と非ホジキンリンパ腫の一部は免疫不全に伴うリンパ腫であり、HIV 感染を適切にコントロールしていれば発症予防が可能であると考えられている。原発性中枢神経リンパ腫は、EB ウイルス感染を原因とし、主に進行した HIV-1 感染症に合併する。HAART 及び放射線療法が有効であるが、再発率も高く予後不良である。本邦においては、HAART 併用下の全脳照射 (30Gy) で生命予後の改善を認めているが、晩発性白質脳症の合併が問題となっている。近年、大量メソトレキセート療法などの全身的な抗癌剤療法が試みられつつあるが、全身的な副作用や合併症が多く、本邦における治療例は少ない。今後、QOL (Quality of Life) を考慮した治療の標準化が必要であると思われる。

エイズリンパ腫の予後は HAART 併用下の化学療法で改善を認めているが、治療にあたっては、日和見感染症と抗 HIV-1 薬・抗腫瘍薬・日和見感染治療薬等の薬剤相互作用について、十分な注意が必要である。また、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、その有機的な連携が重要であり、更に、専門看護師・専門薬剤師・医療ソーシャルワーカー・臨床心理士などの専門家を加えたチームでの集学的治療体制の構築が必要である。

HPV ワクチンの導入と HPV 関連癌の予防の可能性

川名 敬 (東京大学医学部産科婦人科学)

HPV Vaccine preventable diseases including HPV-related cancer
Kei KAWANA

1. はじめに

ヒトパピローマウイルス (HPV) は性交経験があれば男女を問わずだれでも感染することから、HPV 感染と関連性のある疾患 (HPV 関連疾患) は誰でも発症しうる。そして HIV 感染者では HPV 関連疾患が持続し、増悪しやすいことが知られている。HPV 関連疾患で最も重要なものは子宮頸癌であることは言うまでもないが、それ以外にも多くの HPV 関連疾患があり、HPV ワクチンによって予防しうる。尖圭コンジローマや肛門癌は HIV 感染者の代表的な HPV 関連疾患であり、男性の疾患予防効果も証明され、HPV ワクチンの男性への接種が始まっている。

2. HPV ワクチンで予防しうる悪性腫瘍

HPV は、ヒトにだけ感染する最も小型な DNA ウイルスである。ウイルス遺伝子はたった 8 つしかない。粘膜型 HPV は、性的接触によって生殖器粘膜や外陰部皮膚に感染する。湯船や銭湯で感染することはない。性活動の多様化によって性行為感染 sexually transmission による HPV 感染は様々な粘膜におよぶ (図 1)。粘膜型 HPV は関連する疾患によって大きく 2 つに分けられる。子宮頸癌をはじめとする HPV 関連癌から検出される HPV をハイリスク (high-risk) HPV と呼び、16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 型が代表的なハイリスク HPV である¹⁾。尖圭コ

ンジローマなどの良性乳頭腫から検出される HPV をローリスク (low-risk) HPV と呼び、HPV6, 11, 42, 43, 44 が挙げられる。

ハイリスク HPV が様々な粘膜に感染すると、それぞれの臓器の粘膜内に上皮内腫瘍 intraepithelial lesion : IN (癌の前駆病変) を形成し、更にその一部が癌となる²⁾。したがって、HPV 関連癌と呼ばれるものは図 1 に示すように多岐にわたる。ハイリスク HPV は、どの臓器粘膜に感染しても、子宮頸癌と同じように癌化に関与しているわけである。

HIV 感染者では、HPV 関連疾患は増悪することがわかっている³⁾。そのような観点から、HIV 感染者においては、HPV 関連癌は脅威となっている。実際、米国のデータによると、男女合わせた HPV 関連癌をすべてまとめると、年間約 20000 人の HPV 関連癌の罹患者が増加している。年間約 10000 人が子宮頸癌に罹患しているの、子宮頸癌と同じ数だけの患者が子宮頸癌以外の HPV 関連癌に罹患していることになる²⁾。

子宮頸癌以外の HPV 関連癌において HPV が寄与する癌のほとんどが HPV16/18 が原因である (図 1)。HPV16/18 感染を予防できる HPV ワクチンによる疾患予防のインパクトは子宮頸癌よりも他の HPV 関連癌の方が高いと言える。つまり HPV16/18 の感染を予防すれば、少なくとも HPV に起因する肛門癌、膣癌、咽頭癌、外陰癌、陰茎癌の大部分は撲滅できると期待される²⁾。特に肛門癌は癌全体の大部分が HPV16/18 に起因するので、HPV ワクチンの意義が大きい。そのようなことから米国では HPV (4 価) ワクチンの適応症として、最近になって子宮頸癌、外陰癌、膣癌

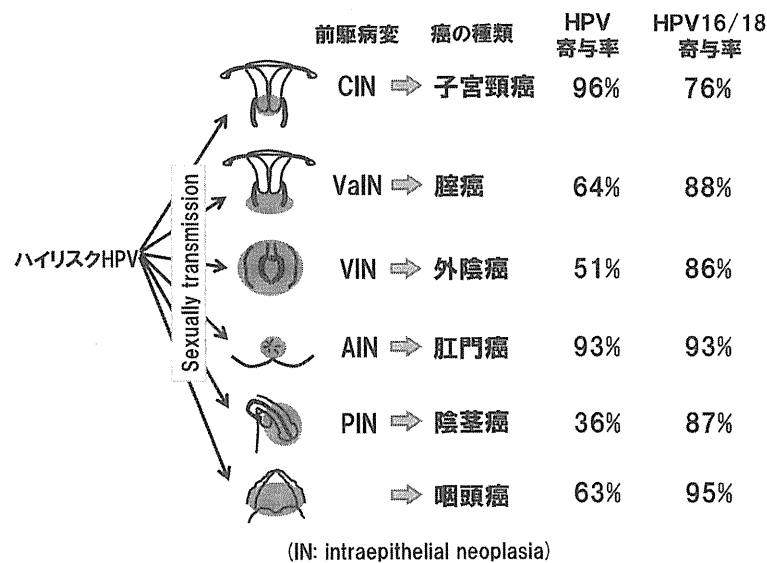


図 1 ハイリスク HPV に関連する癌

に加えて肛門癌が承認された。

3. HPV ワクチンで予防する良性疾患：尖圭コンジローマ

HPV ワクチンの重要な予防可能疾患に尖圭コンジローマがある。尖圭コンジローマ罹患者は女性の場合は 10-20 歳代の若年者が主体であり、一度罹患すると再発を繰り返す。これらの点から尖圭コンジローマは、命に関わる疾患ではないものの（稀に悪性転化するが）、特に若年女性にとって脅威となる疾患である。しかし HPV6/11 陽性者（感染者）のうち、尖圭コンジローマを発症している有病者は約 25% に過ぎない⁴⁾。尖圭コンジローマを発病していない HPV6/11 の不顕性感染者が実際には尖圭コンジローマ罹患者の 4 倍いることになる。

4. HPV4 価ワクチンの有効性

このように HPV ワクチン、特に HPV6/11/16/18 の感染を予防できる HPV4 価ワクチンの導入によって多くの疾患を予防できる。図 2 に HPV4 価ワクチンによって予防する疾患（VPD）を列挙した。適応症になっていない男性の陰茎癌についても HPV4 価ワクチンの有意な疾患予防効果が示されていることから、罹患者数の減少が十分に期待できる。しかも HPV4 価ワクチンの臨床試験は男性に対しても施行されている。男性の尖圭コンジローマでも HPV ワクチンの疾患予防効果が明確となり⁹⁾、男性への接種が承認・推奨されるようになった。米国では、9-26 歳の男女に HPV4 価ワクチンの接種が推奨され、導入されている。ちなみに現在日本で使用できる HPV2 価ワクチンは、男性への接種は国内外で承認されていない。

HPV4 価ワクチン（ガーダシル[®]）の 16-26 歳を対象にした 3 つの大規模臨床試験（世界数十か国）を統合して解析されている⁵⁻⁷⁾。14 タイプの HPV-DNA が陰性かつワクチンタイプ（6/11/16/18）の抗体が陰性である集団を“未感染者の集団”（per-protocol efficacy : PPE 群）とし、PPE 群では、HPV6/11/16/18 のいずれかに起因する各臓器の前癌病変

HPV16/18	
・子宮頸癌	
・子宮頸部上皮内腫瘍 CIN1-3	
・肛門癌	
・肛門上皮内腫瘍 AIN1-3	
・陰癌	
・陰上皮内腫瘍 VaIN2-3	
・外陰癌	
・外陰上皮内腫瘍 VIN2-3	
・陰茎癌	
・陰茎上皮内腫瘍 PIN2-3	
・咽頭癌	
HPV6/11	
・尖圭コンジローマ	
・若年性再発性呼吸器乳頭腫症（JORRP）	
・成人再発性呼吸器乳頭腫症（RRP）	

太字：4 価ワクチンが米国で承認されている適応症

図 2 HPV4 価ワクチンによって予防する疾患

対象：16～26 歳女性
追跡期間：3.5～4 年

	ワクチン群		プラセボ群		予防効果 (%)	95% 信頼区間
	n	cases	n	cases		
PPE 群						
CIN2/3, AIS	7,864	2	7,865	110	98.2	93,100
VIN2/3	7,900	0	7,902	13	100	67,100
VaIN2/3	7,900	0	7,902	10	100	55,100
尖圭コンジローマ	4,689	5	4,735	140	96.4	91,99
ITT 群						
CIN2/3, AIS	8,823	142	8,860	293	51.5	40,60
VIN2/3	8,956	8	8,969	30	73.3	40,89
VaIN2/3	8,956	2	8,969	14	85.7	38,98
尖圭コンジローマ	8,689	63	8,702	305	79.5	73,85

図 3 HPV4 価ワクチンによる HPV6/11/16/18 に起因する疾患予防効果

(CIN2/3, AIS, VIN2/3, VaIN2/3) の発症をほぼ100% 予防していることがわかる (図3)。この結果から、絶対的な HPV 未感染者である学童女子に HPV ワクチンを接種すれば、HPV6/11 による尖圭コンジローマ、HPV16/18 による子宮頸癌、外陰癌、膣癌はほぼ撲滅できると推察される。一方、ワクチンタイプの既感染者、有病者などを含む一般集団 (intention-to-treat : ITT 群) では、ワクチン群にも評価疾患が発生しているため、予防効果としては子宮頸部疾患で約50%、外陰、膣疾患で70-80%と低下してしまう。

豪州では、2007年から HPV4 価ワクチン (ガーダシル®) の集団接種を12-18歳の学童女子に行い、更に15-26歳の女性に2年間の無料接種キャンペーンを実施した。その結果、豪州ではすでに尖圭コンジローマ患者が減少していることが報告されている^{8,9)}。すでに疾患予防効果が目に見えて現れていることは大きなインパクトがあると言える。HPV16/18に起因する癌が大部分を占めている肛門癌についても疾患の減少効果がやすいのではないかと思われる。

参考文献

- 1) zur Hausen H : Papillomavirus and cancer : from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2 : 342-350, 2002.
- 2) Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR : HPV prophylactic vaccine and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*, 113 : 3036-3046, 2008.
- 3) Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr : Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 283 : 1031-1037, 2000.
- 4) Mao C et al : Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 188 : 677-684, 2003.
- 5) CDC : FDA licensure of quadrivalent HPV vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the ACIP. *MMWR* 59 (20), 2010.
- 6) Kjaer SK et al : A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2 : 868-878, 2009.
- 7) Muñoz N et al : Impact of Human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 102 : 325-339, 2010.
- 8) Donovan B et al : Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*,

E-pub, 2010.

- 9) Fairley CK et al : Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 85 : 499-502, 2009.

非 AIDS 指標悪性腫瘍

加藤哲朗 (東京慈恵会医科大学 感染制御部)

Non-AIDS defining Malignancy

Tetsuro KATO

1. はじめに

近年の抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART あるいは antiretroviral therapy, ART) は HIV 感染症患者の予後を改善させ、患者も長期生存が期待できる時代となった¹⁾。しかし一方で各種長期合併症が新たに問題となっている。なかでも HIV 感染症患者の悪性腫瘍の問題は管理が複雑であり、また予後を規定しうる疾患であるため特に重要である。

HIV 感染症患者に発生する悪性腫瘍は大きく二つに分類される (表2)。一つは AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-Defining Malignancies ; ADM あるいは AIDS-Defining Cancers ; ADC) であり、カボジ肉腫、原発性脳リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸癌が含まれる。もう一つは非 AIDS 指標悪性腫瘍 (Non-AIDS-Defining Malignancies ; NADM あるいは Non-AIDS-Defining Cancers ; NADC) である。この NADM の中には肛門癌、ホジキンリンパ腫、原発性肺癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、頭頸部癌などが含まれる。これらの腫瘍は非 HIV 感染症患者にも発症しうるが、HIV 感染症患者において、より発生頻度が高いことが近年の報告から明らかとなった²⁾。HIV 感染症患者の長期生存が可能となった現在、この問題の重要性が増してきている。本稿では HIV 感染症における NADM の特徴などについて概説する。

2. 非 AIDS 指標悪性腫瘍の頻度

現在 ART により HIV 感染症のコントロール及び免疫力の回復が可能となり、これが悪性腫瘍の発症の頻度にどのような影響を与えるかが注目されていたが、各種報告によるとそれは ADM と NADM によって異なっていることが示された。ART によって、カボジ肉腫と一部の非ホジキンリンパ腫の頻度は減少しているものの、NADM に関しては減少していないとしている²⁾。また NADM の発生頻度が非 HIV 感染症患者に比して有意に高く、特に肛門癌、原発性肺癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫は、HAART が確立された時代において有意に増加している。