

## エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

研究分担者：照屋 勝治 独立行政法人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（ACC）

研究協力者：青木 孝弘、渡辺 恒二、山元 佳、矢崎 博久  
独立行政法人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（ACC）

### 研究要旨

PCP-IRIS防止の観点からのARTの適切な導入時期は、PCP治療後2-4週である可能性がある。*P. jirovecii*のRT-PCRはPCP発症例と定着例を鑑別できる可能性が示された。赤痢アメーバ抗体高値例はその後に侵襲性赤痢アメーバ症の発症リスクが高かった。PMLの機能的予後はART時代においても良好とは言えなかった。*H. pylori*の新規感染率は0.22/100人・年と推計された。

### A. 研究目的

1996年以降、強力な抗HIV治療（ART）が行われるようになってから、日和見疾患の発生率および死亡率は劇的に低下し、HIV感染症の予後は著しく改善した。しかしながら、現在でも感染者の約3割は、AIDSを発症してのちにHIV感染が判明しているいわゆる"いきなりエイズ"であるのが現状である。そのため、ARTが可能な今日においても、難治性日和見疾患の発症により、救命できない症例が後を絶たない。今後、HIV感染症の予後をさらに改善するためには、早期発見、早期治療による"いきなりエイズ"症例を減少させる必要があることはもちろんであるが、ART導入に伴う免疫再構築症候群（IRIS）の対策や、人種により頻度に差のある治療薬物の副作用発現率なども念頭においた、日和見疾患の最適治療法を確立する必要がある。

本研究では、エイズ関連日和見疾患に関する臨床的検討および解析を行い、現時点での最適治療に関する提言を行うことを目的とする。

### B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

#### 1) PCP発症後のART開始時期と免疫再構築症候群の開始時期に関する検討

#### 目的

PCP治療後すぐにARTを開始するとPCPが再燃する免疫再構築症候群（IRIS）という病態が知られている。PCP治療後にART開始を遅らせることで、IRISのリスクを減少できる可能性があるが、IRIS防止の観点からの適切なART開始時期については未だ十分な検討がなされていないのが現状である。今回、当科におけるPCP治療後のPCP-IRISについてARTの開始時期とIRIS発症リスクとの関連、および日和見疾患の日和見疾患の発生頻度等につき臨床的検討を行う。

#### 方法

1997年11月から2012年3月までにPCP発症後にARTを導入し3ヶ月以上経過が観察できた277例を対象とした。

#### 結果

PCP発症からART開始までの期間とIRIS発症率は、21日以内（PCP治療中）：28.6%（2/7）、22-35日：15.4%（4/26）、36-49日：1.9%（1/54）、50-63日：1.3%（1/77）、63日以後：0%（0/120）

であった(表1)。IRIS発症例は非発症例と比較して優意にART開始までの期間が短かった( $p=3.85E-5$ )。PCP発症からART開始までの期間と日和見疾患の発生頻度は、21日以内(PCP治療中)：0% (0/7)、22-35日：3.8% (1/26)、36-49日：9.3% (5/54)、50-63日：16.9% (13/77)、63日以後：23.3% (28/120)であった。

## 考察

ART開始時期を遅らせることはPCP-IRISの発症リスクの低下と関連していたが、同時に日和見疾患の発症リスク増大も認められた。適切なARTの開始時期は症例毎に検討されるべきであるが、概ねPCP発症後36-49日(PCP治療終了後2-4週)が適切である可能性がある。

## 2) 唾液検体を用いた定量的RT-PCR法によるニューモシチス肺炎と*Pneumocystis jirovecii*定着の鑑別(青木孝弘)

### 目的

簡便で感度・特異度の高いPCP診断法として、*P. jirovecii*のRT-PCR法の有用性について検討を行

った。

### 方法

2010年9月から2012年4月におけるACCの新規患者で同意の得られた189例を対象とした。検体は唾液を用いて行った。PCPの診断は胸部CT所見でのPCPに合致する所見の有無で行った。RT-PCR法陽性でPCPが否定的である例を定着症例とした。

### 結果

平均年齢は36(19-72)歳、男性183例、女性6例であった。CD4数は265(3-850)/ $\mu$ l、CD4<200/ $\mu$ lの症例が33.9%であった。RT-PCRの陽性率は全体で17.5%(33/189)、CD4<200/ $\mu$ lで40.6%(26/64)、CD4 $\geq$ 200/ $\mu$ lで5.6%(7/125)であった。胸部CTでPCP所見が確認できたのは18例のうち17例がCD4<200/ $\mu$ lであった。定着症例は15例だった。RT-PCRのカットオフ値を2500コピー/mlとすると、感度、特異度ともに100%であり、PCP発症例と定着症例を鑑別可能であった(図1)。

表1 ART開始時期と臨床的IRISの頻度

PCP→ART (days)	例数	IRIS	頻度
0-21	7	2	28.6%
22-35	26	4	15.4%
36-49	54	1	1.9%
50-63	77	1	1.3%
64-	120	0	0.0%

$p=0.0023$  ( $\chi$ 二乗検定)

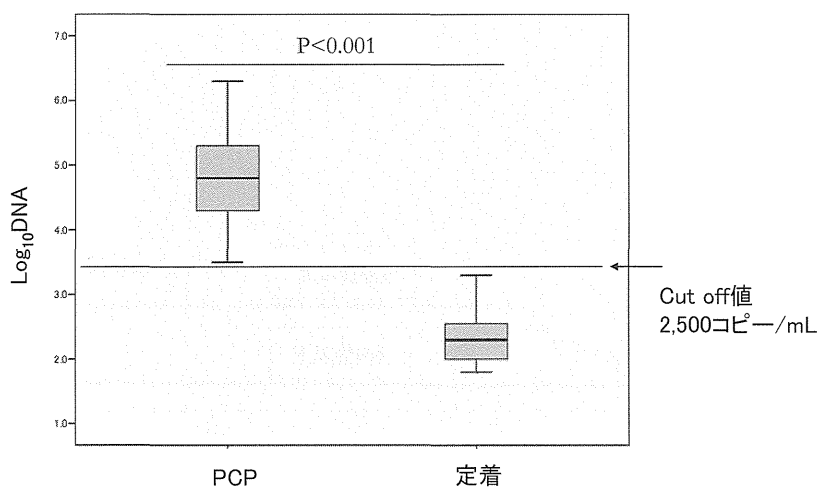


図1 PCPと定着症例の唾液中*P. jirovecii* DNA量

## 考察

外来で簡単に採取できる唾液で、PCP発症例と定着症例が鑑別できる可能性が示唆された。

### 3) HIV感染者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義 (渡辺恒二)

#### 目的

HIV感染患者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義について検討する。

#### 方法

2006年1月から2012年4月までの間に当院を初診した患者を対象とした。アメーバ抗体検査結果とその後のアメーバ発症の有無につき診療録を元に後向きに解析した。

#### 結果

初診患者1519例中、1303例に赤痢アメーバ抗体が測定された。抗体陽性率は21.3% (277/1303)であった。このうち、アメーバ性疾患の既往あるいは初診時の精査で赤痢アメーバを発症していた83例を除く194例が無症候性抗体陽性者であった。抗体価が400倍以上の症例では、200倍以下の症例と比較して、その後に侵襲性赤痢アメーバ症を発症するリスクが高かった (RR 21.0,  $p < 0.001$ ) (図2)。

#### 考察

赤痢アメーバ抗体価高値例では、無症状であっても下部消化管内視鏡検査などの検査を積極的に行い、適切に治療する必要があると考えられる。

### 4) 当施設における進行性多巣性白質脳症22例の予後についての後方視的検討 (山元佳)

#### 目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) の機能的予後を検討する。

#### 方法

1997年1月から2012年5月までのACCにおけるPML症例を対象に診療録を元に検討を行った。

#### 結果

症例は22例、発症年齢は39 (25-64) 歳であった。ART導入前の発症が11例、導入後の発症が11例でunmasking IRISと考えられたのは5例であった。フォロー期間の中央値は359日で、死亡者は5例 (22.7%)。PSは4が6例、2-3が4例、0-1が7例であった。KM曲線により算出した診断1年以降の生存率は72.4%であった。死亡症例およびPS4の7症例で初発症状を脳幹や中小脳脚に認め、PS3以下の症例と比較して優位に多く、unmasking IRISは0例と有意に少なかった。

#### 考察

脳幹周囲に初発病変を持つ例、unmasking IRISの症例では、機能的予後が悪い可能性が示唆される。

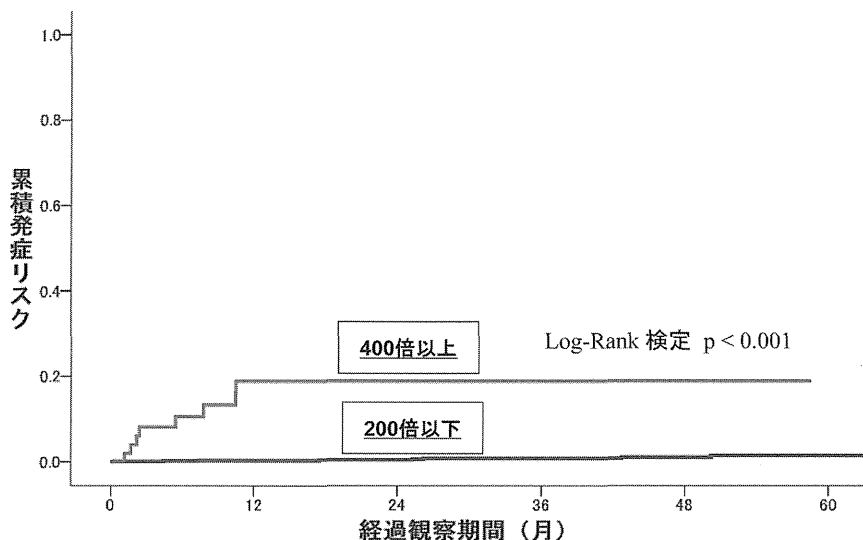


図2 侵襲性赤痢アメーバ症累積発症率と初診時抗体価

## 5) HIV感染者の*Helicobacter pylori*新規感染 について (矢崎博久)

### 目的

HIV感染成人における*H. pylori*の新規感染率を明らかにする。

### 方法

*H. pylori*抗体陰性かつ呼気検査陰性の280例を対象に、抗体検査および呼気検査による3年間の追跡調査を行う。

### 結果

3年間の追跡が出来たのは234例であった。観察中に2例が新規感染例が診断できた。新規感染率は0.22/100人・年と推定された。

## E. 結論

PCP-IRISの予防の観点からのARTの適切な導入時期はPCP治療終了後2-4週である可能性がある。*P. jirovecii*のRT-PCRはカットオフ値を適切に設定することでPCPと定着例の鑑別に有用であった。無症候性のアメーバ赤痢抗体高値例は、その後に侵襲性赤痢アメーバ症を発症するリスクが高かった。PMLの生命予後は改善しているが、機能予後は不良であり、特に脳幹病変、unmasking IRIS症例の機能予後の悪さが問題であった。HIV感染者の追跡調査による*H. pylori*新規感染率は0.22/100人・年と推計された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

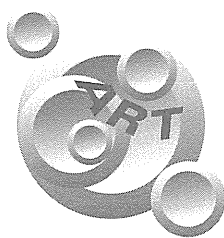
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



## ART導入後のエイズ患者における 日和見感染症の病理学的解析

研究分担者：片野 晴隆 国立感染症研究所感染病理部

### 研究要旨

エイズ剖検例における日和見感染症および腫瘍の頻度を日本病理学会の剖検輯報データベースに登録されている症例について調査した。2009年までのエイズ剖検例は828例であった。病理学的に確認された感染症で最も頻度の高い疾患はサイトメガロウイルス感染症で37%の症例にみられた。以下、ニューモシチス肺炎（23%）、カンジダ症（7%）、非定型抗酸菌症（6%）と続く。ARTが導入された1997年の前後で比較すると、ニューモシチス肺炎、カンジダ症、C型肝炎、B型肝炎などは1998年以降の症例で頻度が増加していた。腫瘍性疾患では悪性リンパ腫は17%、カポジ肉腫は9%のエイズ剖検例に認められ、悪性リンパ腫については1998年以降にやや頻度の上昇がみられる。他の悪性腫瘍では肺癌、肝癌、胃癌、白血病が1%程度の頻度でみられ、いずれも1998年以降の症例で発症頻度が上昇していた。ART導入後のウイルス性肝炎や腫瘍性疾患の増加は、ARTによりエイズ患者の長期生存が可能になったことと関連するであろう。特に腫瘍性疾患の増加は顕著であり、今後も悪性腫瘍の発生には注意が必要である。

### A. 研究目的

エイズ患者では、さまざまな日和見感染症が観察されると同時に、悪性リンパ腫、カポジ肉腫をはじめとした腫瘍性疾患の頻度も高い。ARTが導入されてから、日和見感染症の頻度は下がったが、現在でもHIV感染者およびエイズ患者は増加し続けており、悪性腫瘍の発症率に関しては、近年、むしろ、上昇傾向にある。HIV感染者の死亡率はARTの導入により、劇的に減少したが、現在でもエイズにより死亡に至る症例が存在する。その一部の症例については、病理解剖され、日和見感染症、腫瘍などの詳細な病理学的検討がなされている。剖検時に見いだされる日和見感染症はARTの時代においても治療が功を奏さなかった、問題のある疾患であり、これらの実態を正確に把握することは、今後の診断、治療を考える上で、有益である。しかし、日本のエイズ剖検症例の多数調査

は1993年以降、行われておらず、ARTが導入されたあとの剖検例における日和見感染症の実態は明らかにされていない。そこで、本研究では、日本病理学会の剖検輯報データベースを検索することで、日本で行われたエイズ剖検例の疫学調査を行うと共に、東京および大阪の主要エイズ拠点病院の病理医を対象に、剖検記録から日和見感染症などの項目についてアンケート調査を行うこととした。本年度は剖検輯報データベースを検索したデータから結果が得られた。主要エイズ拠点病院の病理医を対象とした調査は現在も引き続き調査を行っており、来年度に継続される。

## B. 研究方法

### 1. 剖検輯報データベースの検索

剖検輯報データベースは日本病理学会が全国の大学病院や認定病院・一般病院における病理解剖の記録を多数集めた「日本病理剖検輯報」の内容をコンピュータのデータベース上におさめたものであり、1974年度から始まっている。登録されている内容は、剖検年、年齢、性別、解剖部位、病悩期間、手術、臨床診断、治療、癌原発部位-組織型（進展度、術後状態、機能、分化度、細胞）などである。2010年度までのデータを「非悪性病変；AIDS（後天性免疫不全症候群）」をキーワードに検索し、合致する症例を抽出した。

### 2. 統計学的解析

日本におけるART導入が1996年から1997年にかけてであることから、1997年以前と1998年以降の2群に分け、任意の比率について、カイ2乗検定により有意差を検定した。

### (倫理面への配慮)

日本病理学会の剖検輯報データベースの利用は利用計画申請につき、同学会の剖検情報委員会の審査の上で行われた。登録されたデータはすべて連結不可能匿名化されており、研究者が個人情報を入手することはできない。

## C. 研究結果

### 1. 日本のエイズ剖検例における日和見感染症の頻度

剖検輯報データベースには1974年から2009年分までで1,011施設、約106万の剖検データが集積されていた。そのうち、エイズ剖検例は828例であった。エイズ剖検例の年次推移を見ると96年をピークに減少傾向にある（図1）。平均年齢は45歳で、30歳台と40歳台が多いが、20歳以下や70歳以上の症例も見られる（図2）。性別では男性が93%を占めた（図3）。疾患別の発症頻度を見ると、最も多い合併症は肺炎（42%）であり、これはさ

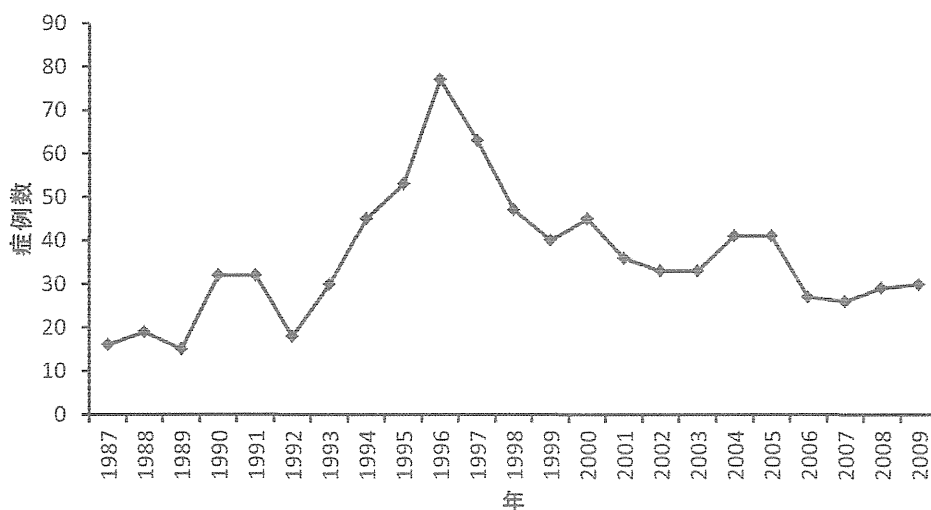


図1 エイズ剖検例の年次推移

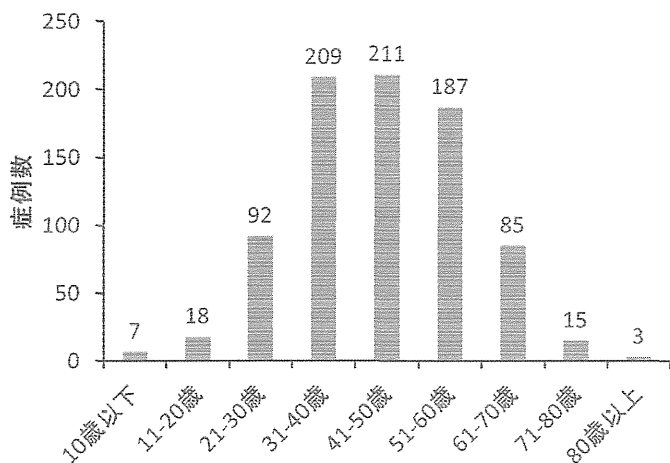


図2 年齢構成

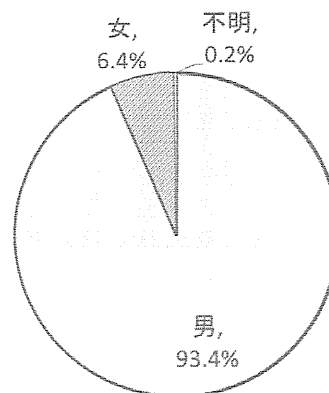


図3 男女比

まざまなカテゴリーの肺炎を含んでいる（図4）。病原体が同定されている疾患ではサイトメガロウイルス感染症（CMV）が最も多く、37%、次いでニューモシテイス肺炎（PCP、22%）、リンパ腫（17%）、肝炎・肝硬変（11%）、カポジ肉腫（9%）、カンジダ症（6%）、非定型抗酸菌症（6%）と続く。悪性腫瘍では、リンパ腫、カポジ肉腫が多いが、肺癌（1.7%）、肝癌（1.3%）、胃癌（1%）、白血病（0.5%）などが見られ、欧米で比較的良好に報告される子宮頸癌の頻度は0.4%にとどまっている。

## 2. ART導入による日和見感染症の変化

ARTが導入された1997年の前後で疾患別にその変化を比較すると、1997年以降に有意に増加している日和見感染症は、カンジダ症、活動性結核、進行性多巣性大脳白質脳症（PML）、C型肝炎、B型肝炎、梅毒であり、逆に減少している疾患は非定型抗酸菌症であった（図5）。悪性腫瘍でみると、肺癌が0.5%から2.8%へ、肝癌が0.5%から2.1%へ発症頻度が上昇していた（図6）。カポジ肉腫に関

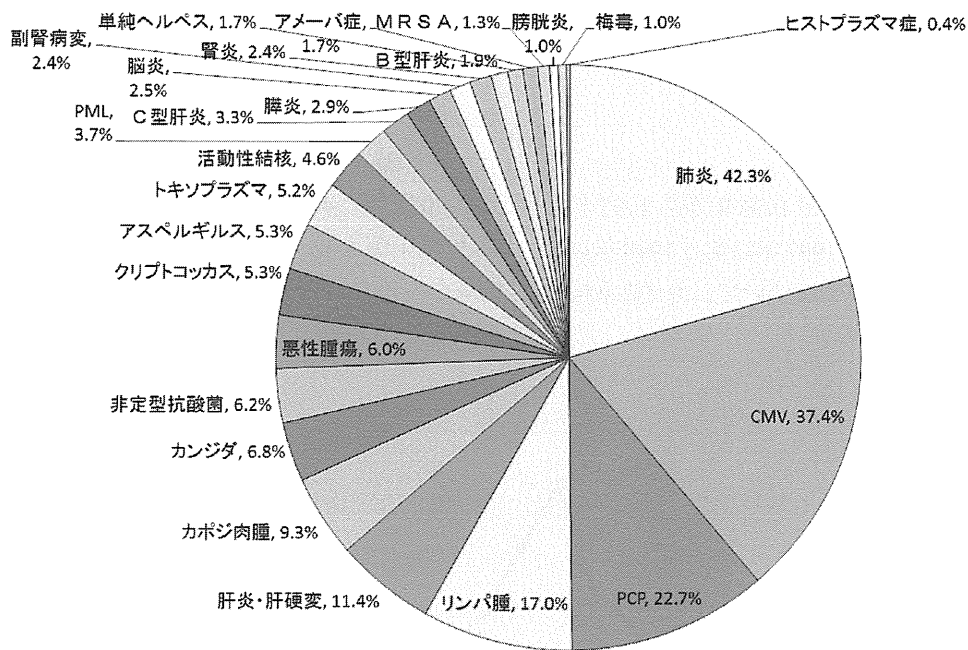


図4 疾患別頻度

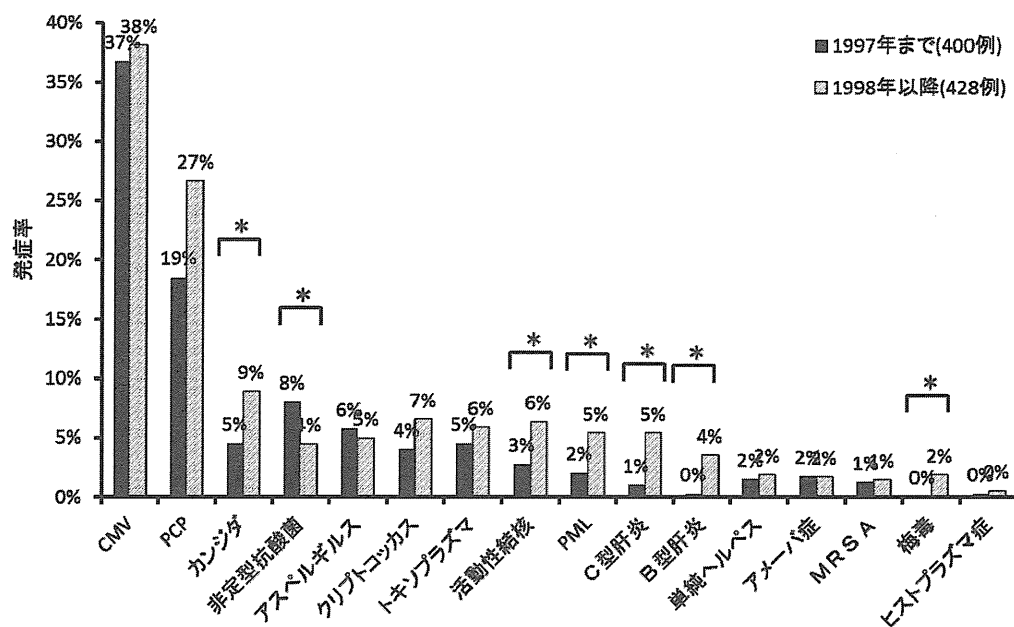


図5 日和見感染症の発症頻度の変化 (\*は統計学的有意差があることを示す。)

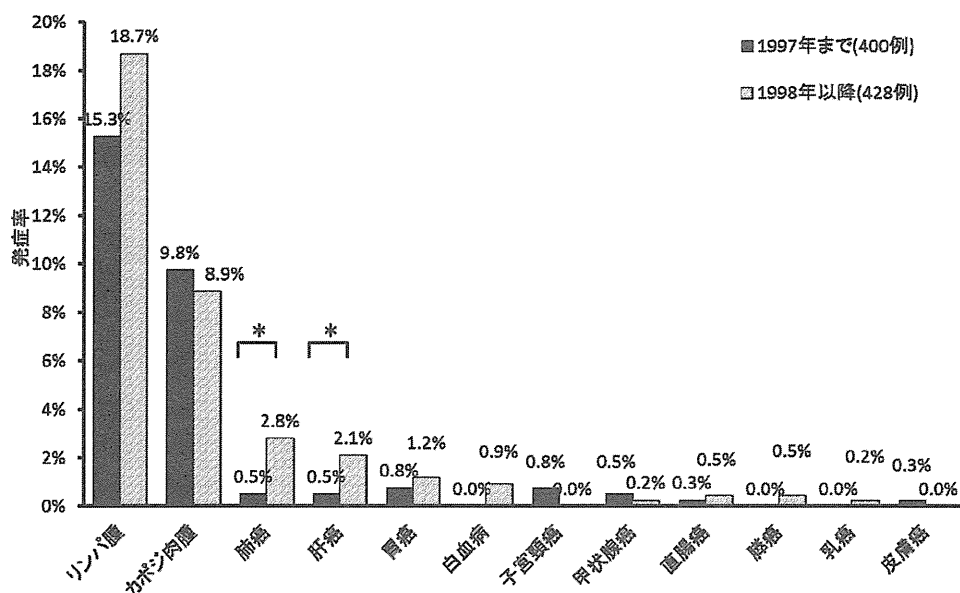


図6 悪性腫瘍の発症頻度の変化  
(\*は統計学的有意差があることを示す。)

しては1997年前後で9-10%程度の発症であり、変化はないが、リンパ腫は1997年までが15.3%、1998年以降が18.7%と暫増傾向にある。しかし、統計学的な有意差は認められなかった。

#### D. 考察

日本病理学会の剖検輯報データベースは、日本で行われる剖検のほとんどを網羅しており、これだけ大規模な剖検例のデータベースは国際的にも比類がない。日本で行われたエイズ剖検例は登録されているだけでも800を超えており、これらのデータの解析から日本のエイズ剖検例のほぼ正確な病理疫学情報が得られると考えられる。日和見感染症に関しては、臨床で見られた頻度と近似したデータが得られており、エイズ患者の臨床でよく見られるCMV、PCP、カンジダ症、非定型抗酸菌症の4大疾患は剖検例でも頻度が高い。リンパ腫、カポジ肉腫は、エイズ患者の臨床では約5%程度の頻度で見られているが(研究代表者の分担研究報告書を参照)、剖検例ではそれぞれ、17%、9%と、頻度が高くなっている。これは、リンパ腫、カポジ肉腫が死因に関連している症例が多いことを示唆している。

1998年以降に頻度が上昇している日和見感染症として、カンジダ、活動性結核、PML、C型・B型肝炎、梅毒があるが、肝炎については診断技術の進歩が頻度の上昇に関連していることが予想される。それ以外の疾患ではARTの時代でも発症頻

度は変わらないことから、現在の剖検でも、日和見感染症の種類、頻度などはART導入前の時代とそれほど変化がないことがうかがえる。リンパ腫は1998年以降でやや増加傾向、カポジ肉腫はほぼ横ばいであるが、肺癌、肝癌の増加は顕著である。ART導入後のウイルス性肝炎や腫瘍性疾患の増加は、ARTによりエイズ患者の長期生存が可能になったことと関連するであろう。特に腫瘍性疾患の増加は顕著であり、今後も非エイズ指標疾患を含めた悪性腫瘍の発生には注意が必要である。

剖検輯報データベースでは、剖検時の所見を記録するにとどまるため、臨床経過や治療についてはほとんど情報がない。剖検輯報データベースではすべてのデータが連結不可能匿名化されており、施設名も明らかにされないことから、臨床情報を追加するには、各施設の担当者から、これらの情報をすべて収集し直す必要がある。また、剖検輯報データベースはおもに癌を検索するために作られたところがあり、感染症に関して、十分な記載がされていない症例も多い。それにしても、本調査は日本のエイズ剖検例の多くを網羅していると考えられ、エイズ末期の状態をほぼ正確に反映した結果が得られたものと考えられる。これよりもさらに詳細な情報は、現在、主な拠点病院の病理担当者から収集しているところであり、来年度以降には臨床情報を加えた考察が可能になるものと期待される。



## E. 結論

エイズ剖検例における日和見感染症および腫瘍の頻度、発症部位などを剖検輯報データベースから調査した。エイズ剖検例828例を検索し、日和見疾患、悪性腫瘍の頻度を明らかにした。また、カンジダ症、C型肝炎、B型肝炎、肺癌、肝癌などはARTが導入された1998年以降の症例で頻度が増加していた。本調査は日本の剖検例のほぼすべてを網羅しており、エイズ末期の状態をほぼ正確に反映していると考えられる。現在、臨床経過を含めた詳細を各施設病理担当者の協力を得て、調査中である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H: Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol* 84:479-486, 2012.
- 2) Nakano K\*, Katano H\*, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology* 425:95-102, 2012. (\*equal contribution)
- 3) Katano H, Sato S, Sekizuka T, Kinumaki A, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Morikawa S, Saijo M, Mizutani T, Kuroda M: Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. *Int J Clin Exp Pathol* 5:814-823, 2012.
- 4) Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S: Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB pathway. *Cancer Sci* 103:775-781, 2012.
- 5) Ablordey A, Amissah DA, Aboagye IF, Hatano B, Yamazaki T, Sata T, Ishikawa K, Katano H: Detection of *Mycobacterium ulcerans* by the loop mediated isothermal amplification method. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1590, 2012.

- 6) 大田泰徳、比島恒和、望月 眞、児玉良典、片野晴隆：カレントトピックス エイズ関連リンパ腫の病理診断. *病理と臨床* 2012, 30: 195-203.
- 7) 片野晴隆、佐藤由子、佐多徹太郎、長谷川秀樹：病原体の同定. *病理解剖マニュアル 病理と臨床* 2012, 30: 269-277.
- 8) 片野晴隆：ヒトヘルペスウイルス8とカポジ肉腫. *感染症* 2012, 42: 38-43.

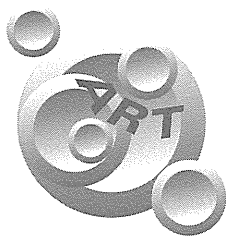
## 2. 学会発表

- 1) 片野晴隆、比島恒和、佐藤由子、長谷川秀樹：EBV関連腫瘍におけるEBVがコードするmiRNAの発現. 第101回日本病理学会総会. 東京. 2012.4.
- 2) 片野晴隆、坂本康太、関塚 剛、佐藤由子、長谷川秀樹、黒田 誠：KSHV関連疾患におけるウイルスmiRNAの発現. 第9回EBウイルス研究会. 鳥取 2012.7.
- 3) Katano H, Sakamoto K, Sekizuka T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M: Expression profiles of KSHV-encoded miRNAs in KSHV-associated diseases. 2012 International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases. Philadelphia, July, 2012.
- 4) Sakamoto K, Hishima T, Sato Y, Hasegawa H, Katano H: Expression profiles of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded miRNAs in EBV-associated lymphomas. International Herpesvirus Workshop 2012, August 2012.
- 5) 菅野隆行、長谷川秀樹、片野晴隆：KSHV細胞間感染のメカニズムの探索. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 2012.11.
- 6) 片野晴隆：エイズ剖検例における日和見感染症と腫瘍の実態. 第26回 日本エイズ学会学術集会総会 横浜 2012.11.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし





## 軽微な感染症（STDなど）を端緒とする HIV感染者の早期発見

研究分担者：山本 政弘 国立病院機構九州医療センター  
AIDS/HIV総合医療センター 部長

研究協力者：高濱宗一郎 国立病院機構九州医療センター  
免疫感染症科 レジデント

### 研究要旨

HIV感染者の早期発見に関する研究として、1) STDを端緒とする早期発見、2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見の解析を行った。

当院における過去5年間の新規HIV感染者に関してはSTDの割合は3～22%であった。うち一例は、好酸球性毛嚢炎がHIV感染症判明の契機となった症例であった。

また福岡市内の一般歯科医院にHIV早期発見に関するアンケートを依頼した。回答を頂いた52施設の年間総受診者数は、約135,000名であった。そのうち免疫不全が疑われた患者数は130名であったが、実際にHIV検査を勧めた患者数は1名にすぎなかった。免疫不全が疑われた患者に対し、約半数の施設でHIV検査を勧めることに消極的であり、個人情報や抗体検査の勧め方を含め、今後の検討課題となった。

### A. 研究目的

HIV感染症において早期治療が推奨されるようになってきている。早期発見治療によりパートナーへの感染の危険性が減少することが報告されている。日和見感染症および免疫再構築症候群を減らすためにも早期発見は今なお重要である。そこで、本研究においては、HIV感染者の早期発見に役立ち、なおかつHIV感染に合併しやすいSTDなど軽微な感染症の解析やそれらの感染症に伴うスクリーニングとして役立つ検査や臨床所見などの解析を行なうことを目的としている。

### B. 研究方法

新規に感染が判明した患者背景の解析を行ない、感染判明の端緒となったHIV感染に合併しやすいSTDの解析や検査や臨床所見などの解析を行った。本研究においては下記の2点を中心に検討を行った。

### STDを端緒とするHIV感染者の早期発見

#### (1) STDを端緒とする早期発見

当院における新規HIV感染者のうち、感染判明契機としてのSTDを平成20年から平成24年までの過去5年間調査した。

#### (2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見

福岡市内の歯科医院にアンケートを依頼し、免疫不全が疑われるような口腔内病変や、口腔内所見からHIV検査を勧めた人数、また今後HIVを積極的に勧めるかどうか調査した。

### C. 研究結果

#### (1) STDを端緒とする早期発見

新規HIV感染者のうちSTDを契機に感染が判明した例数は22%であった。

内訳として、梅毒、クラミジア尿道炎、B型肝炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、淋菌性尿道炎、好酸球性膿疱性毛包炎の順であった（図1）。

## (2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見

当院口腔外科医師より、福岡市内の歯科医院にアンケートを依頼し、免疫不全が疑われるような口腔内病変や、口腔内所見から HIV 検査を勧めた

人数、また今後 HIV を積極的に勧めるかどうか調査した (表 1)。アンケート回答を頂いた施設は、89 施設中 52 施設 (58.4%) であった。年間総受診者数は、約 135,000 名であり、一施設平均は 1,700

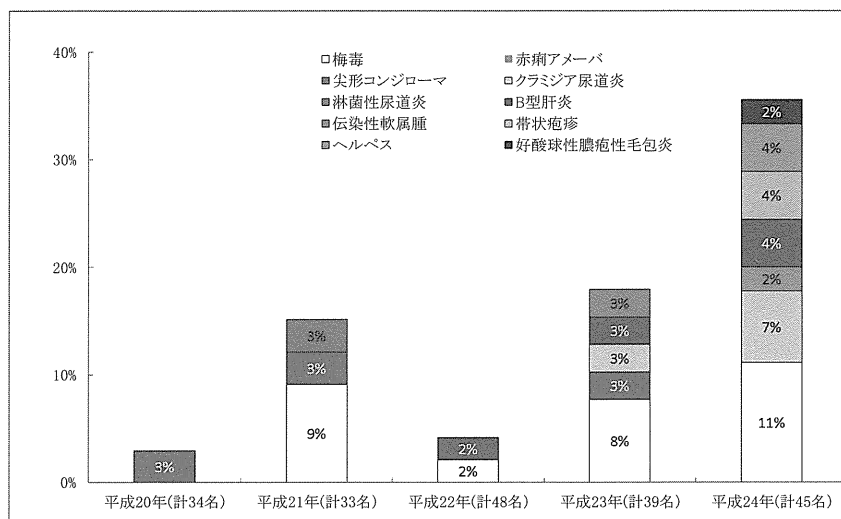


図 1 新規 HIV 感染者における感染判明契機としての STD の割合

表 1 使用したアンケート回答票

## 【アンケート】

## 1. 貴院での現在の年間受診数 (概算で結構です)

約 ( ) 名

(可能であれば以下もご記入ください)

うち

## 1) 口腔内に免疫不全を疑わせる所見を認めたもの

約 ( ) 名

うち 口腔内カンジダ 約 ( ) 名

壊死性歯肉周囲炎 約 ( ) 名

カポジ肉腫等 約 ( ) 名

その他 ( )

## 2) ヘルペス、梅毒など性感染症を認めたもの

約 ( ) 名

## 2. 上記患者のうち HIV 検査を勧めた人数

約 ( ) 名

うち実際に HIV 検査を行なった人数

約 ( ) 名

うち HIV 陽性だった人数

約 ( ) 名

## 3. 以下のあてはまるものに○を付けて下さい

(1) 免疫不全や性感染症を疑う患者には積極的に HIV 検査を勧めたい

(2) そのような患者でもあまり積極的に HIV 検査を勧めていない

アンケートに御協力いただきまして有り難うございました。

名であった。その内訳として、免疫不全の疑い：130名、口腔内カンジダ症：107名、壊死性歯肉周囲炎：13名、カポジ肉腫：0名、ヘルペス・梅毒：113名、その他：6名であった（図2）。

#### D. 考察

日和見感染症発症を防ぐためにも、HIV感染の早期発見、早期治療が必要となる。しかし無症候期では特徴的な症状を呈することは少なく、早期からの診断は困難である。そこで本研究においては、HIV感染に合併しやすいSTDなど軽微な感染症の解析やそれらの感染症に伴うスクリーニングとして役立つ検査や臨床所見などの解析を行った。新規HIV感染者においてはSTDの割合は高く、STD診療での早期発見が重要となってくる。今回の調査では、HIV感染陽性判明症例の中にはSTD重複感染者も散見されるようになった。またSTD以外の皮膚疾患である、好酸球性膿疱性毛包炎の診断より早期発見に至ったことは重要である。好酸球性膿疱性毛包炎に関しては、発症機序は不明であるが、免疫再構築症候群との関連性を示唆する報告もあり注意する皮膚疾患であると考えられた。

また、早期発見に寄与する検査および臨床所見として、福岡市内の歯科医院にアンケートを依頼した。年間総受診者数は、約135,000名であり、うち免疫不全を疑われた患者は約130名にも上ったが、実際にHIV検査を勧めた人数は1名であった。今後の診療においてHIV検査を積極的に勧めるとの回答を頂いた施設は20施設であり、消極的な施設は21施設、記載なしは11施設であった。消極的な施設の意見としては、個人情報との関連もあるため、患者とのかかわり方や検査の勧め方の

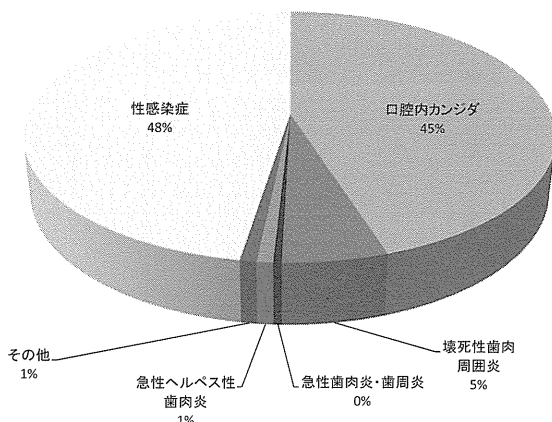


図2：歯科医院受診にて免疫不全を疑われた疾患

難しさが挙げられた。しかし今回のアンケートを契機に、講演会の開催を希望する声や、今まではほとんどHIV感染症との関連性を考えたことがなかったため今後念頭に置き注意していくとの前向きな意見も得られた。以上のような点が解決されることで、今後免疫不全を疑わせる、口腔内病変を契機にHIV感染者を早期に発見できると可能性があると考えられた。

#### E. 結論

HIV感染者においては、STDなど軽微な感染症の罹患率が高く、特に梅毒に関してはHIV感染症を疑わせる疾患の一つと考えられた。一部にSTD以外の皮膚疾患でもHIV感染が判明したことは特筆すべきことであった。また口腔内病変からかなりの症例で免疫不全が疑われていたことから、今後さらに歯科医師への啓発が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

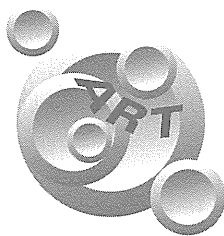
##### 1. 原著論文

- 1) エファピレンツ、テノホビル/エムトリシタビンを大量服用した症例の血中濃度推移について：大石裕樹（国立病院機構九州医療センター薬剤科）、安藤仁、高橋昌明、高濱宗一郎、喜安純一、南留美、石橋誠、山本政弘 日本エイズ学会誌（1344-9478）14巻1号 Page42-45(2012.02)

##### 2. 口頭発表

- 1) HIV関連神経認知障害（HAND）：診断の実際と今後の展開：山本政弘、健山正男、田沼順子、飯田敏晴、高田清式、岸田修二 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 2) HIV感染症の長期療法成功のカギ～新しい治療コンセプトへの挑戦～：山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月26日 神奈川
- 3) HIV感染症の初回治療でアタザナビル/リトナビルを固定してエプジコムとツルバダを無作為割り付けするオープンラベル多施設臨床試験：ET study 96週結果：西島健、高野操、石坂美千代、湯永博之、菊池嘉、遠藤知之、堀場昌英、金田暁、藤井毅、内藤俊夫、吉田正樹、立川夏夫、横幕能行、藤井輝久、高田

- 清武、山本政弘、松下修三、健山正男、田邊嘉也、満屋裕昭、岡 慎一 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月24日 神奈川
- 4) ブロック拠点病院と中核拠点病院における連携の在り方について～中核拠点病院におけるチーム医療と研修の実績～：井内亜紀子、センチノ田村恵子、鈴木智子、須貝 恵、辻典子、濱本京子、吉用 緑、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月24日 神奈川
- 5) 当院における歯科医師、歯科衛生士HIV/AIDS研修プログラムについて：吉川博政、山本政弘、城崎真弓、長与由紀子、前田憲昭 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月24日 神奈川
- 6) MSM対象のHIV/STI迅速検査会実施とCBOターゲットアプローチの考察：牧園裕也、鷺山和幸、山本政弘、北村紀代子、塩野徳史 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 7) 経済的・社会的問題に支援が必要なHAND合併HIV患者に退院支援を行った一事例：中隈碧、古賀雪子、高濱宗一郎、喜安純一、南留美、中嶋恵理子、城崎真弓、長与由紀子、首藤美奈子、辻麻理子、阪木淳子、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 8) 九州ブロックにおける自治体と中核拠点病院等が協働したHIV検査相談研修会実施のための体制整備を目的とする講師養成会議と研修会実施について：辻麻理子、阪木淳子、曾我真知恵、米山朋子、石坂昌子、長与由紀子、松尾聖麿、緒方 積、長浦由紀、財津和宏、友枝紗記、藪内文明、泉真理子、久米信也、茂志保、牧園裕也、野田雅美、齊藤和義、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 9) HIV急性感染にHIV関連心筋炎を合併した一例：波戸崎萌奈美、喜安純一、高濱宗一郎、南留美、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 10) 筋肉内膿瘍との鑑別が困難であったHIV感染合併ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫の一例：野中彩沙、喜安純一、高濱宗一郎、南留美、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 11) 骨硬化症を呈したHIV感染者の一例：高濱宗一郎、喜安純一、中嶋恵理子、南留美、長與由紀子、城崎真弓、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 2012年11月24日 神奈川
- 12) HIV侵入阻害剤（CCR5阻害剤）がTリンパ球アポトーシスに与える影響：南留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、高橋真梨子 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 2012年11月24日 神奈川
- 13) HIV/HBV重複感染例におけるtenofovir/emtricitabineのHBV感染症に対する抗ウイルス効果及び免疫学的効果の検討：堀場昌英、上平朝子、横幕能行、今村淳治、高濱宗一郎、山本善彦 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 2012年11月26日 神奈川
- 14) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向：服部純子、椎野禎一郎、渦永博之、林田庸総、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原 孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、加藤真吾、藤井 毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、岡 慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、白阪琢磨、小島洋子、森 治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 15) 九州医療センターにおけるウイルス指向性検査：高橋真梨子、南留美、山本政弘 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 平成24年11月25日 神奈川
- 16) Hypereosinophilic syndrome as the initial manifestation of adult T-cell leukemia: 中嶋恵理子、土師正二郎、立川義倫、大島孝一、油布祐二 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月20日 京都
- 17) HBV/HIV重複感染例に対する抗HBV療法についての検討：村田昌之、古庄憲浩、南留美、小川栄一、光本富士子、迎 はる、大西八郎、豊田一弘、貝沼茂三郎、岡田享子、山本政弘、林 純 第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会 平成24年11月5日 福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし



## 免疫再構築症候群に関する臨床的研究

研究分担者：古西 満 奈良県立医科大学健康管理センター

研究協力者：宇野 健司 奈良県立医科大学感染症センター

### 研究要旨

免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）の発症機序におけるTh1/Th2バランスの役割を検討した。新規に抗HIV治療（antiretroviral therapy：ART）を開始したHIV感染者32名の末梢血を用いて、CD4<sup>+</sup>細胞内のIFN- $\gamma$ とIL-4を染色後フローサイトメトリーで測定した。IRISを発症しなかった症例27名ではART開始前、1、3ヵ月後のTh1/Th2比に有意な変化はなかった。1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2名ではART開始前に比べ1ヵ月後（IRIS発症時）のTh1/Th2比が著明に上昇していた。ところが、帯状疱疹（2名）とGraves病（1名）のIRISを発症した症例では発症時にもTh1/Th2比の上昇はみられなかった。また、結核症によるIRISが再燃した際にもTh1/Th2比が上昇した。以上から、抗酸菌によるIRISの発症にはTh1/Th2バランスが関与する可能性が示唆された。

ART中のHIV感染者84名で甲状腺機能（TSH、FT3、FT4）を評価した。IRIS-Graves病3名（3.6%）、無痛性甲状腺炎1名（1.2%）、亜急性甲状腺炎1名（1.2%）、慢性甲状腺炎3名（3.2%）、潜在性甲状腺機能低下9名（10.7%）、T4単独低下8名（9.5%）、亜急性甲状腺炎続発症1名（1.2%）を認めた。ART中のHIV感染者では、比較的高い頻度で甲状腺機能異常を認めることが明らかになった。

### A. 研究目的

免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）は、抗HIV治療（antiretroviral therapy：ART）による免疫回復に伴って発症すると考えられている。しかしIRIS発症機序の詳細は十分には明らかになっていない。ヘルパーT（Th）細胞（CD4<sup>+</sup>細胞）は、サイトカインの産生様式にもとづいて機能的に異なるTh1細胞とTh2細胞とに分類することができる。主に細胞性免疫機構を活性化するinterleukin(IL)-2やinterferon(IFN)- $\gamma$ などを産生するTh1細胞と、主に液性免疫機構を活性化するIL-4、IL-5、IL-10などを産生するTh2細胞が存在する。我々は、このTh1細胞

とTh2細胞とのバランス（Th1/Th2バランス）とIRIS発症との関連に注目し、検討を進めている。

IRISの疾患は、日和見感染症や日和見腫瘍とともに自己免疫疾患も存在している。わが国でも甲状腺機能亢進症を呈するGraves病がIRISとして経験するようになっている。そこで、ARTを行っている症例における甲状腺機能異常の実態をパイロット的に調査する。また、IRIS-Graves病の臨床像も明らかにする。

## B. 研究方法

1) 新規にARTを開始したHIV感染者32名を対象として、ART開始前と1ヵ月後、3ヵ月後およびIRIS発症時にTh1/Th2バランスを測定した。Th1/Th2バランスの評価には、全血をphorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) とionomycinで刺激した後に産生されたCD4<sup>+</sup>細胞内のIFN- $\gamma$ とIL-4をフローサイトメトリーで測定する方法を用いた。IFN- $\gamma$ 陽性CD4<sup>+</sup>細胞をTh1細胞、IL-4陽性CD4<sup>+</sup>細胞をTh2細胞とし、その比をTh1/Th2バランスとした。

対象症例の平均年齢は40.4歳(26~72歳)で、男性26名・女性6名であった。既にAIDSを発症している症例は11名で、HIV感染リスクは異性間性的接触が8名・同性間性的接触が24名であった。ART開始前の平均CD4<sup>+</sup>数は163/ $\mu$ L(2~357/ $\mu$ L)、平均log HIV-RNA量は4.63コピー/mL(3.08~5.73コピー/mL)であった。ART内容は表の通りであった(表1)。IRISはART治療開始後5ヵ月目と3ヵ月目に発症した帯状疱疹2名、33ヵ月目に

発症したGraves病1名、1ヵ月目に発症した肺非結核性抗酸菌症(*Mycobacterium kansasii*)1名、1ヵ月目に発症した結核症1名の計5例にみられた(表2)。

2) ARTを行っているHIV感染者84名で甲状腺機能(TSH、FT3、FT4)を評価した。対象の平均年齢は46.7歳(25~75歳)で、男性72名・女性12名であった。HIV感染症の病態はACが48名、AIDSが36名であった。

潜在性甲状腺機能低下はFT4が正常値でTSHのみが上昇している病態、T4単独低下はTSHが正常値でFT4のみが低下している病態とした。

## C. 研究結果

1) 新規にARTを開始した32例では、CD4<sup>+</sup>数が有意に増加、HIV-RNA量も有意に低下していた(図1、2) IRISを発症しなかった27例でTh1/Th2比の推移をみると、ART開始前17.7、1ヵ月後11.5、3ヵ月後11.8と有意な変化を認めなかった(図3)。一方、1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2例

表1 Th1/Th2バランスを評価したHIV感染者の概要

年齢(歳)	40.4(26~72)
性別(男/女)	26 / 6
AC/AIDS	21 / 11
CD4 <sup>+</sup> 数( / $\mu$ L)	163(2~357)
logHIV-RNA (c/mL)	4.63(3.08~5.73)
ART薬の組合せ	TDF/FTC+FPV+RTV 8
	TDF/FTC+ATV+RTV 4
	d4T+3TC+LPV/RTV 4
	TDF/FTC+RAL 4
	TDF/FTC+DRV+RTV 3
	ABC/3TC+ATV+RTV 2
	TDF/FTC+EFV 2
	ABC/3TC+LPV/RTV 1
	ABC/3TC+ATV 1
	ABC/3TC+DRV+RTV 1
	ABC/3TC+FPV+RTV 1

表2 免疫再構築症候群を発症した症例の概要

症例	年齢(歳)	性別	IRIS	発症時期(ヵ月)	ART前		IRIS時	
					CD4 <sup>+</sup> 数	HIV-RNA	CD4 <sup>+</sup> 数	HIV-RNA
1	72	女	帯状疱疹	5	40	390000	101	(-)
2	35	男	帯状疱疹	3	278	26000	307	42
3	61	女	Graves病	33	156	71000	562	(-)
4	54	男	肺NTM症	1	41	99000	463	150
5	43	男	結核症	1	151	10000	311	130



ではART開始前が各々7.1、12.5で、1ヵ月後 (IRIS発症時) が各々46.1、33.2とそれぞれ著明に上昇していた。ところが、帯状疱疹とGraves病の IRISを発症した症例では発症時にもTh1/Th2比の上昇はみられなかった(表3)。

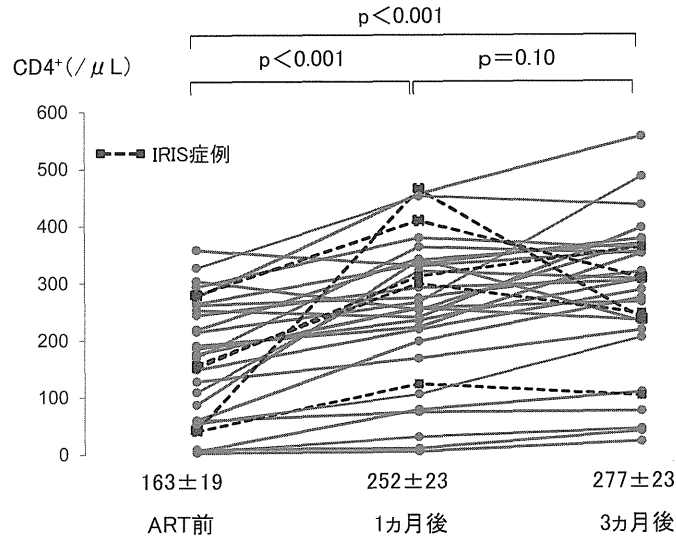


図1 ART前後でのCD4+数の変化

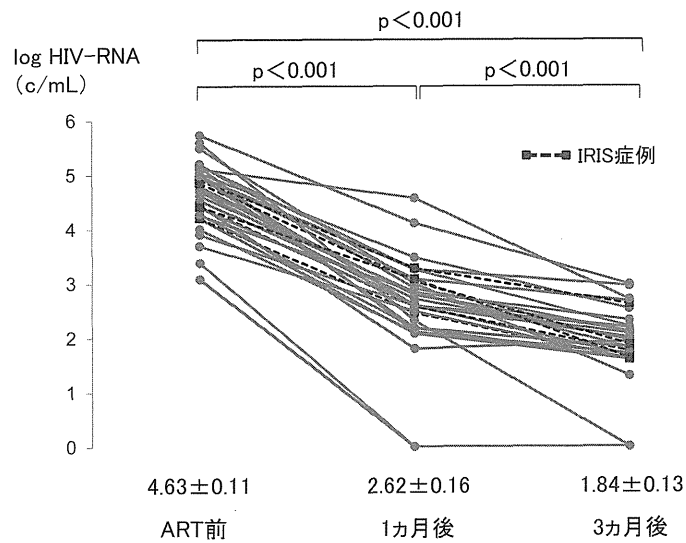


図2 ART前後でのウイルス量の変化

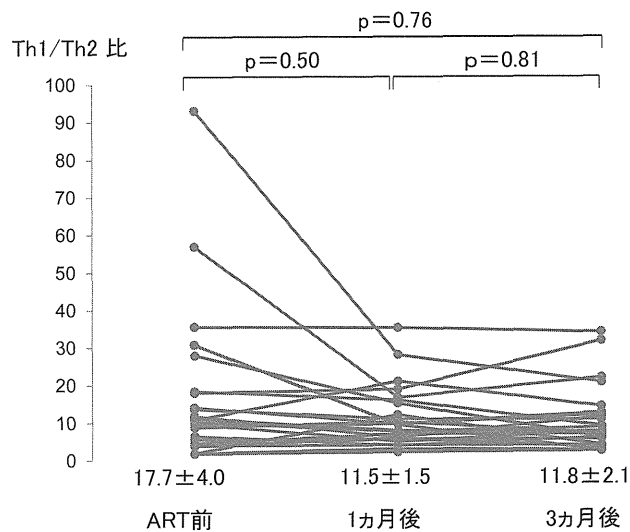


図3 ART前後でのTh1/Th2比の変化 (IRIS未発症例)

2) 結核症によるIRISを発症した症例は副腎皮質ステロイド薬を減量中に再燃し、その時のTh1/Th2比を測定することができた。

症例は44歳・男性。200X年12月にリンパ節腫脹の精査中にHIV感染症が判明し、当科に紹介された。当科受診時はCD4<sup>+</sup>数が147/ $\mu$ L、HIV-RNA量が18000コピー/mLであった。リンパ節生検ではHIV関連リンパ節炎の診断であったが、脳MRIで左前頭葉に浮腫を伴う腫瘤を認めトキソプラズマ抗体も陽性であったので、トキソプラズマ脳症の治療を開始した。3週後からART(TDF/FTC+RAL)を導入した。1ヵ月後から腋窩・縦隔などのリンパ節が増大し、リンパ節の穿刺膿汁から結核菌を検出した。Th1/Th2比はART前が12.5、IRIS発症時(1ヵ月後)が33.2であった。抗結核治療(INH+RBT+EB+PZA)を始めたが、リンパ節がさらに増大するため約1ヵ月後からプレドニゾロン(PSL)を60mg/日で投与した。

3ヵ月後のTh1/Th2比は14.5になっていた。11ヵ月の経過でPSLを10mg/日まで減量したところ約2ヵ月後に再度リンパ節の増大・自潰がみられ、膿汁中に結核菌(塗抹陽性、培養陰性、PCR陽性)を認めた。その時のTh1/Th2比は21.7とやや上昇していた。IRISの再燃と判断し、ARTは中止せずにPSLを80mg/日まで増量して対応した(図4)。

3) ARTの経過中にみられた甲状腺機能異常は、甲状腺機能亢進が5名(5.9%)、甲状腺機能低下が21名(25.0%)であった。甲状腺機能亢進の内訳はIRIS-Graves病が3名(3.6%)、無痛性甲状腺炎が1名(1.2%)、亜急性甲状腺炎が1名(1.2%)であった。甲状腺機能低下の内訳は慢性甲状腺炎が3名(3.2%)、潜在性甲状腺機能低下が9名(10.7%)、T4単独低下が8名(9.5%)、亜急性甲状腺炎続発症が1名(1.2%)であった。

ART中に甲状腺機能異常を認めた症例と認めなかった症例の臨床指標を比較した。年齢、性別、

表3 免疫再構築症候群を発症した症例でのTh1/Th2比の変化

症例	IRIS	発症時期(ヵ月)	ART前	IRIS発症時
1	帯状疱疹	5	2.6	1.6
2	帯状疱疹	3	17.3	15.5
3	Graves病	33	49.0	22.0
-----				
4	肺NTM症	1	7.1	46.1
5	結核症	1	12.5	33.2

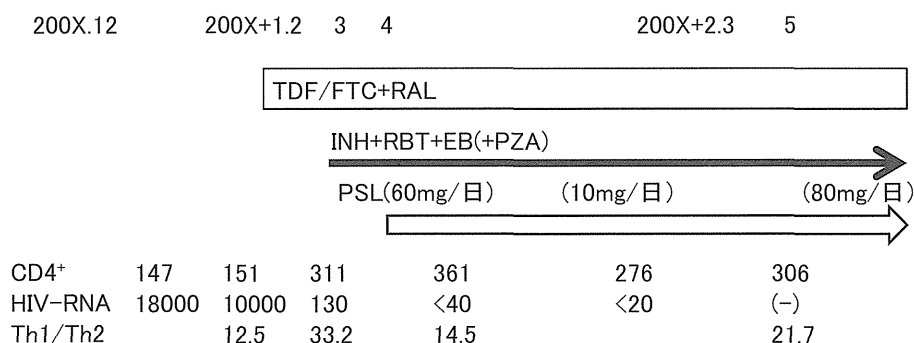


図4 結核症によるIRISを発症・再燃した症例の臨床経過

AIDS発症の有無、経過中の最低CD4<sup>+</sup>数、甲状腺機能検査時のCD4<sup>+</sup>数、ART期間には有意差を認めなかった(表4)。

4) IRIS-Graves病の1例について紹介する。症例は61歳・女性。200X年4月にパートナー検診でHIV感染症が判明した。その時のCD4<sup>+</sup>数が289/ $\mu$ L、HIV-RNA量が9200コピー/mLであった。200X+2年9月にCD4<sup>+</sup>数が156/ $\mu$ L、HIV-RNA量が71000コピー/mLとなり、ABC/3TC+ATVでARTを開始した。HIV-RNA量は速やかに減少したが、CD4<sup>+</sup>数は200/ $\mu$ L台で推移したため、200X+3年6

月からARTをABC/3TC+LPV/ritに変更した。その後CD4<sup>+</sup>数も増加し、経過は良好であったが、200X+5年6月(ART開始後33ヵ月)に体重減少と甲状腺腫大を認めた。甲状腺機能検査では、TSHが0.03 $\mu$ U/mL未満、FT3が13.5pg/mL、FT4が3.39ng/dLと甲状腺機能亢進を示し、TSH受容体抗体(TRAbs)は33.6IU/Lと高値であった。甲状腺エコーでは軽度腫大と血流亢進を認めた。以上からIRIS-Graves病と診断し、チアマゾール(MMI)15mg/日の投与を開始した(図5)。甲状腺機能は安定し、TRAbsも低下しているが正常化していな

表4 甲状腺機能異常と正常のHIV感染者での比較

	異常例 (n=25)	正常例 (n=59)	p値
年齢(歳)	49.4±11.9	45.5±13.4	0.21
性別(男/女)	19/6	53/6	0.18
AIDS発症(名)	13(52.0%)	23(39.0%)	0.27
最低CD4 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L)	101±89	119±99	0.44
検査時CD4 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L)	405±248	434±224	0.61
ART期間(ヵ月)	61.5±53.7	61.0±54.6	0.97

ART開始後(ヵ月)

0 5 10 15 20 25 30 35

ABC/3TC+ATV

ABC/3TC+LPV/r

体重減少

甲状腺腫大

MMI

CD4 <sup>+</sup>	156	298	245	232	424	386	456	562
HIV-RNA	71000	1100	74	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Th1/Th2	59.2	37.0	31.3					22.0
TSH	4.33	0.95						<0.03
FT3	3.49	4.28						13.5
FT4	1.05	1.30						3.39
TRAb	<1.0	2.2						33.6
	(保存検体)	(保存検体)						

(FT4: 0.90-1.80 FT3: 2.2-4.1 TSH: 0.35-3.73 TRAb: <1.0)

図5 IRIS-Graves病を発症した症例の臨床経過

表5 IRIS-Graves病を発症した3症例の概要

症例	年齢(歳)	性別	病態	抗HIV治療	発症時期(ヵ月)	症状	FT4 (ng/dL)	FT3 (pg/mL)	TSH ( $\mu$ U/mL)
1	61	女	AC	ABC/3TC+LPV/r	33	体重減少、 甲状腺腫大	3.39	13.5	<0.03
				CD4 <sup>+</sup> :156→562					TRAb: 33.6(IU/L)
2	46	男	AIDS	d4T+DRV/r+RAL	26	体重減少、 動悸、下痢、 頻尿、微熱	5.06	>20.0	<0.03
				CD4 <sup>+</sup> :5→356					TRAb: 18.0(IU/L)
3	42	男	AIDS	TDF+3TC+ATV/r	65	発汗	1.67	5.0	<0.03
				CD4 <sup>+</sup> :51→935					TRAb: 5.2(IU/L)

いため、MMIは5mg/日の量で投与を継続している。

本症例を含めてこれまでに我々が経験したIRIS-Graves病の概要は表5のとおりである。発症時年齢は42～61歳、性別は男性が2名、女性が1名で、無症候性キャリア（AC）が1名、AIDSが2名であった。ARTは各々別の組合せであったが、発症時にはCD4+数の良好な回復がみられた。発症時期はART開始後26～65ヵ月後であった。症状は典型的な甲状腺機能亢進症である場合と軽微な場合とがあった。検査値は症状の強い方が甲状腺ホルモン値は高く、TRAbは全例陽性であった。治療はMMIを15～30mg/日で開始し、徐々に減量を行った。2名はMMIを1年以上投与しているが、TRAbは正常化していないため、また1名は投与期間が4ヵ月と短期であるため、MMIの投与は継続中である。しかし、3症例とも甲状腺機能は安定しており、ARTは継続できている。

#### D. 考察

抗HIV薬の改良に伴いその安全性は高くなっているが、ART開始後にみられるIRISは免疫不全が進行した症例を中心に一定頻度で発症している。進行性多巣性白質脳症や結核性髄膜炎など中枢神経系のIRISでは予後不良のこともある。また、結核性リンパ節炎などのIRISでは病状コントロールが難しく、治療遂行の妨げとなることもある。そのため、IRISの正確な診断、発症予測や予防が求められている。IRISの発症はARTによる免疫能の回復（免疫再構築）が誘因となっているが、その詳細は十分には解明されていない。IRISの発症機序を明確にすることは、前述の課題（正確な診断、発症予測や予防）を解決するために役立つと考える。

Th1/Th2バランスが様々な疾患の病態に関連しており、HIV感染症の病態との関連についても注目されている。そこで、我々はこのTh1/Th2バランスがIRIS発症に関与している可能性について臨床的検討を続けている。ART前、1、3ヵ月後のTh1/Th2比は、IRISを発症しなかった27例では有意な変化はなかった。一方、1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2名ではART前に比べIRIS発症時にTh1/Th2比は著明に上昇していた。ところが、帯状疱疹（2名）とGraves病（1名）のIRISを発症した症例では発症時にもTh1/Th2比の上昇は

みられなかった。したがって、抗酸菌によるIRIS発症時にはTh1/Th2バランスがTh1優位へシフトするが、IRISの疾患によっては他の機序が関与している可能性が示唆された。また、結核症のIRIS症例で副腎皮質ステロイド薬の減量中に再燃した際にTh1/Th2比が再度上昇したことから、再燃にもTh1/Th2バランスの変化が関わっている可能性が推察された。

Pornprasertら<sup>1)</sup>は、結核症によるIRISを発症時に血漿中のIFN- $\gamma$ が上昇し、IL-10が低下した症例を報告している。他にも結核症によるIRISの発症に結核に対するTh1優位な反応が関わっていると報告がされている<sup>2,3)</sup>。したがって、我々の知見と一致する報告が多く、抗酸菌によるIRISでのTh1/Th2バランスのTh1優位へのシフトは重要な機序であると考えられる。

IRISの疾患は、日和見感染症や日和見腫瘍とともに自己免疫疾患も存在している。1998年に海外で初めてIRISとしてGraves病の3症例が報告されている<sup>4)</sup>。わが国では2003年に最初の症例報告が掲載されている<sup>5)</sup>。しかし、IRIS-Graves病の発症頻度は明確になっておらず、今回パイロット的に我々の施設におけるART施行症例における発症率を検討したところ、84名中3名（3.6%）の頻度であった。加えて、ART施行症例におけるその他の甲状腺機能異常についてみると、潜在性甲状腺機能低下が9名（10.7%）、T4単独低下が8名（9.5%）と多く認められることが明らかになった。

わが国における甲状腺機能異常症の頻度に関する検討では、顕在性甲状腺機能亢進症が0.4%、潜在性甲状腺機能亢進が0.8%、顕在性甲状腺機能低下症が0.5%、潜在性甲状腺機能低下が4.7%、T4単独低下が3.2%であったと報告されている<sup>6)</sup>。この報告と比べると、ART施行症例では甲状腺機能異常の頻度が高いことが示唆される。これはARTの影響なのかHIV感染自体によるものなのかは明確ではない。今回の検討では甲状腺機能異常の有無でART期間には差異がなく、HIV感染自体が影響している可能性が推察される。しかし、Beltranら<sup>7)</sup>はHIV感染者の甲状腺機能低下はART施行症例に多いと報告している。したがって、HIV感染者の甲状腺機能異常については大規模な調査で評価する必要があると考える。

IRIS-Graves病はART開始から長期間を経て発症することがすでに指摘されているように、我々