

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。またART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処として、3) PCP発症時のPCP治療期間と早期ART導入の検討を行った。当院における過去6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。STD重複感染者では2疾患以上STDを合併する症例も増加傾向であった。

一方で、早期発見を目的として、福岡市内のSTD診療施設に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15施設の年間総受診者数は、1,600～2,000名であった。そのうちHIV検査を勧めた患者数は144名であった。実際抗体検査を施行した患者数は、風俗業の定期健診を除けば、53名で、うち陽性例は1名であった。抗体検査を積極的に勧める割合は3割程度にとどまった。勧めない理由としては、本人への同意が困難である、保険適応ではあるものの査定を受ける等が主であり、今後の検討課題となった。

また、ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究に関しては、PCP発症時のPCP治療期間と早期ART導入の検討を行った。

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。また、ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処として、PCP発症時のPCP治療期間の検討も行った。

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25年までの過去6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STD診療施設にアンケートを依頼し、年間STD患者受診数、HIV検査を勧めた例数および契機を調査した。

(3) PCPの治療期間と早期ART導入の検討

平成17年1月から平成24年12月までに当院でPCP治療を受けた28例に対して、IRISの危険因子として、治療期間、治療からART開始までの期間、治療開始21日後のGaシンチによる治療効果判定を後方視的に検討した。また早期ART導入2例についても検討した。

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12例で24%であった。STDの内訳として、非淋菌性尿道炎6例、梅毒2例および赤痢アメーバ症、尖圭コンジローマ、淋菌性尿道炎、B型肝炎がそれぞれ1例ずつであった(図1)。また

STD重複感染者では2疾患以上の合併症例も増加傾向であった(図2)。

(2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見

福岡市性感染症研究会に参加した各診療施設にアンケート調査を依頼し、後日回答を頂いた15施設における、年間STD患者受診数、HIV検査を勧めた例数および契機を調査した。年間STD患者受診数は、1,600~2,000名であった。STDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は計144人(1施設当たり平均8人)であった。HIV抗体検査を行った患者数は、146人(うち93人は風俗業の定期健診)であり、HIV抗体陽性であった患者数1名であった(図3)。

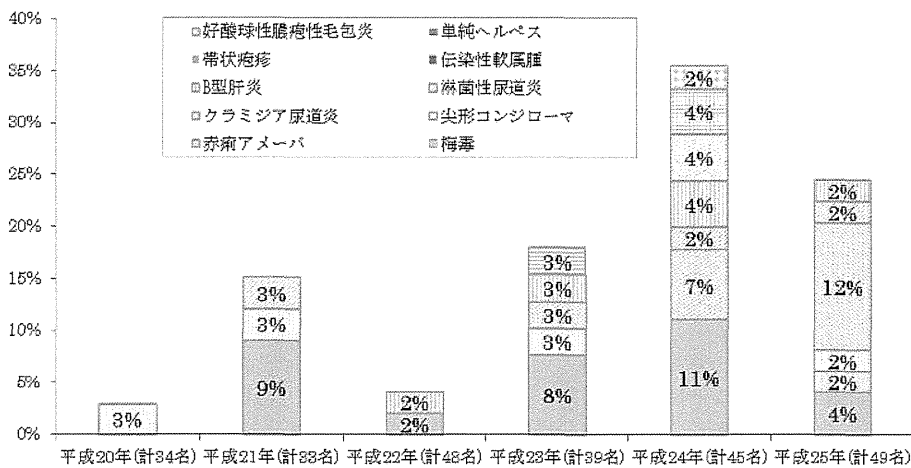


図1 新規HIV感染者における感染判明契機としてのSTDの割合

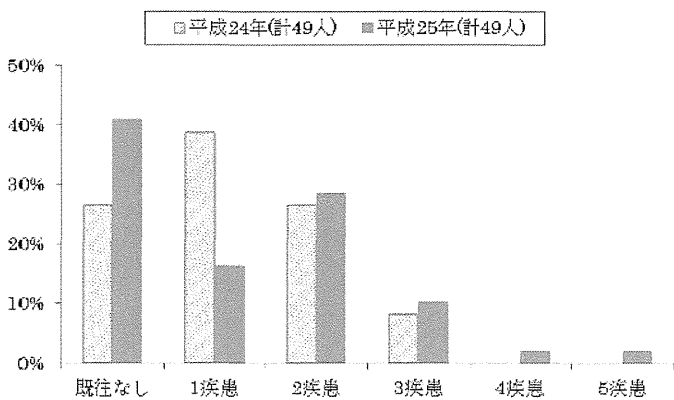


図2 新規HIV感染者における感染判明時のSTD既往数

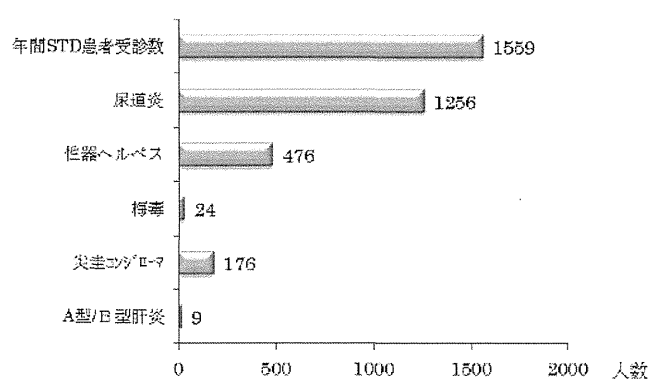


図3 STD診療15施設のアンケート結果

(3) PCP治療期間と早期ART導入の検討

PCP-IRISを発症したのは4例であり、すべて治療開始21日の時点での⁶⁷Gaシンチおよび胸部CTで疾患活動性を認めた。PCPの治療期間は21日間、28日間、35日間以上の3群に分類されたが、4例とも28日間であった。さらに治療終了後7日以内の早期cART導入例であった。一方、⁶⁷Gaシンチ陰性は4例であった。7日以内の早期cART導入例が1例、15日以降のcART導入例が3例であり、すべてPCP-IRISは認めなかった(表1)。またPCP治療開始後2週間以内の早期ART導入に関しては、効果判定としてGaシンチで活動性の残存を評価することで2週間のPCP追加治療のみで無症状の軽症PCP-IRISに留まり、その後の異常陰影は消失した。

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。今回の調査では当院でのSTD重複感染は増加傾向にあった。またSTD診療施設へのアンケートに関しては、前回平成22年次のアンケート結果と今回平成25年次のアンケートの結果を比較検討を行った。ほぼ同意見であったが、抗体検査を勧めない割合が若干増加していた。その理由としては、検査費用がかかる、保険適応ではあるが今なお査定を受ける、知識不足、陽性判明時の患者不安の軽減への対策が困難である事などが挙げられていた(図4A, 4B, 4C, 4D)。疾患によって、抗体検査を勧めないとの意見もあった。しかし当院のHIV陽性例では数疾患のSTDを罹患している例も増えてきているため、既往も含めSTDを認めた際には抗体検査をさらに勧めていく必要があると考えられた。一方で、風俗業の定期健診の一環として抗体検査を施行しているところもあり今後さらに啓蒙を継続する必要があると考えられた。

PCP治療期間と早期ART導入の検討に関しては、治療効果判定として⁶⁷Gaシンチの有用性が示唆された。さらに疾患活動性を認めなければ、比較的早期にcART開始は可能と考えられ、さらに疾患活動性があっても、35日間以上の治療を行えば、比較的早期にcART開始してもIRISを抑制できると考えられた。

表1 PCP治療期間とART導入時期によるPCP-IRISの有無

PCP 治療期間	治療 21 日目の Ga シンチ	PCP 治療開始から ART 導入までの期間	PCP-IRIS なし	PCP-IRIS あり
			(n=17)	(n=4)
21 日間	陽性	22 ~ 28 日	0	0
		29 ~ 35 日	0	0
		36 日以降	1	0
	陰性	22 ~ 28 日	1	0
		29 ~ 35 日	0	0
		36 日以降	3	0
28 日間	陽性	22 ~ 28 日	0	0
		29 ~ 35 日	0	4
		36 日以降	1	0
	陰性	22 ~ 28 日	0	0
		29 ~ 35 日	0	0
		36 日以降	11	0
35 日間以上	陽性	22 ~ 28 日	0	0
		29 ~ 35 日	0	0
		36 日以降	11	0
	陰性	22 ~ 28 日	0	0
		29 ~ 35 日	0	0
		36 日以降	0	0

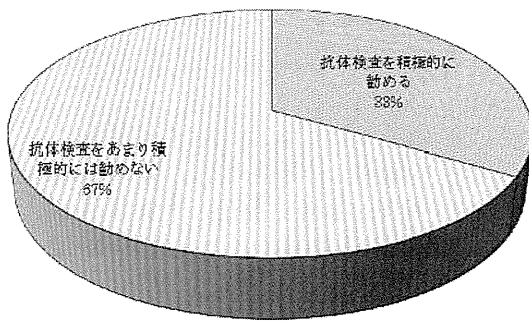


図4A HIV抗体検査提案の有無

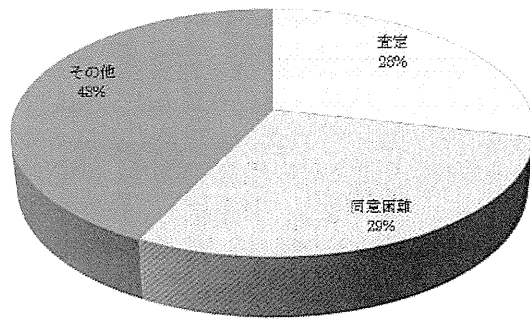


図4B 抗体検査を積極的に勧めない理由

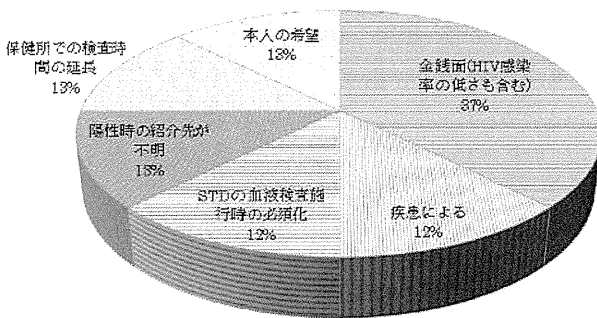


図4C 積極的に勧めない“その他”の理由

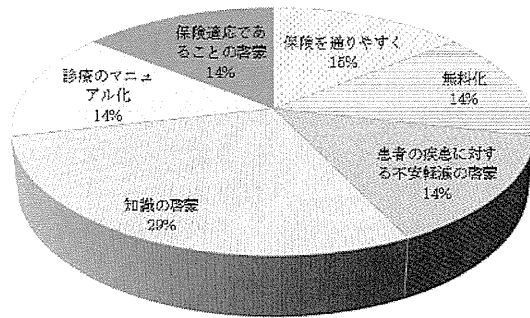


図4D HIV検査推進の方策

E. 結論

HIV感染症ではSTDなど軽微な感染症の罹患率が高く、今回の検討では少ないながらもSTDの種類の重複例が増加していることが判明した。STD診療施設でのアンケートでは、検査費用や抗体陽性判明時の対処法および抗体検査の査定などが、抗体検査を勧めにくい主な問題として取り上げられており、それぞれに対策を講じる必要があると考えられた。

また早期ART導入に関しては、PCPにおいては⁶⁷Gaシンチを治療判定として使用することは有用であると考えられ、早期ART導入の判断材料になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

1) 活用状況を考慮した「拠点病院診療案内」の

あり方についての検討—拠点病院診療案内の活用に関するアンケート調査より—：須貝 恵、鈴木智子、センチノ田村恵子、辻 典子、井内亜紀子、濱本京子、吉用 緑、山本政弘 日本エイズ学会雑誌 15巻3号 199-200 2103

- 2) 拠点病院の患者紹介現状から考える医療体制の課題—拠点病院から拠点病院以外の医療機関への患者紹介実績調査より—：須貝 恵、辻 典子、吉用 緑、センチノ田村恵子、鈴木智子、井内亜紀子、濱本京子、山本政弘 日本エイズ学会雑誌 15巻3号 201-203 2103
- 3) 十二指腸乳頭部腫瘍が疑われたHIV感染症合併CMV感染症の一例：南 留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、山本政弘 感染症学会雑誌 87巻4号 441-445 2013
- 4) HIV感染患者に対するサイトメガロウイルス感染症の治療：末廣久美子（国立病院機構九州医療センター 眼科）、江内田寛、久富 智朗、山本政弘、南 留美、石橋達朗：臨床眼科（0370-5579）67巻 10号 Page1763-1768（2013.10）

2. 口頭発表

- 1) テノホビル/エムトリシタビン・ロピナビル/リトナビル内服例を現行レジメンとラルテグラビル・ダルナビル/リトナビルに無作為割付する多施設共同臨床試験：西島 健、渦永博之、遠藤知之、堀場昌英、古賀道子、内藤俊夫、井戸田一朗、鄭 真徳、藤井輝久、高田清式、山本政弘、宮川寿一、田邊嘉也、満屋裕明、岡 慎一 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 2) アディポネクチン遺伝子、グルコキナーゼ調節タンパク遺伝子変異が抗HIV薬による脂質代謝異常に与える影響：南 留美、高橋真梨子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、郭 悠、城崎真弓、長与由紀子、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月21日 熊本
- 3) ART導入による骨塩定量と骨代謝マーカーの推移：高濱宗一郎、南 留美、郭 悠、中嶋恵理子、長與由紀子、城崎真弓、山本政弘、安藤仁、喜安純一 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月21日 熊本
- 4) HIV患者の認知機能に関する因子の解析ーその1ー：辻麻理子、郭 悠、阪木淳子、曾我真千恵、城崎真弓、長與由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南 留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 5) HIV患者の認知機能障害に関する因子の解析ーその2抑うつの影響ー：辻麻理子、郭 悠、阪木淳子、曾我真千恵、城崎真弓、長與由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南 留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 6) HIV患者の認知機能に関する因子の解析ーその3ー薬物濫用の影響：郭 悠、阪木淳子、辻麻理子、曾我真千恵、城崎真弓、長與由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南 留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 7) MSM向けエイズ対策としてのコミュニティセンターの意義と妥当性の検討：牧園祐也、荒木順子、石田敏彦、太田 貴、金城 健、後藤大輔、伊藤俊広、内海 眞、鬼塚哲郎、山本政弘、健山正男、塩野徳史、金子典代、市川誠一 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月22日 熊本
- 8) MSM向けインターネット横断調査に続く追跡パネル調査法の妥当性の検討：金子典代、塩野徳史、健山正男、山本政弘、鬼塚哲郎、内海 眞、伊藤俊弘、岩橋恒太、市川誠一 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月22日 熊本
- 9) ニューモシスチス肺炎の治療判定におけるガリウムシンチの有用性の検討：高濱宗一郎、郭 悠、中嶋恵理子、南 留美、喜安純一、長與由紀子、城崎真弓、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 10) HIV感染者におけるステロイド吸入および全身投与の影響：中嶋恵理子、郭 悠、高濱宗一郎、南 留美、長与由紀子、城崎真弓、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月22日 熊本
- 11) 国内感染者集団の大規模塩基配列解析4：サブタイプと感染リスクによる伝播効率の差異：椎野禎一郎、服部純子、渦永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、上田幹夫、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南 留美、健山正男、杉浦 互 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 12) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向：重見 麗、服部純子、蜂谷敦子、渦永博之、渡邊 大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田 昇、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 13) HIVチーム医療における心理検査の運用の検討ーその1ー：辻麻理子、阪木淳子、曾我真千恵、城崎真弓、長與由紀子、首藤美奈子、郭 悠、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南 留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月22日 熊本
- 14) HIVチーム医療における心理検査の運用の検討ーその2ー神経心理学的検査を応用したケアの実践：阪木淳子、辻麻理子、曾我真千恵、城崎真弓、長与由紀子、郭 悠、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南 留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月22日 熊本
- 15) 門脈塞栓など多彩な病変分布で発症したAIDS関連 intravascular large B-cell lymphoma (IVL-BCL) の一例：喜安純一、高濱宗一郎、郭 悠、中嶋恵理子、南 留美、油布祐二、大島孝一、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本

- 16) 九州医療センターにおけるHIV/HBV重複感染者のB型肝炎ウイルス遺伝子型の検討：高橋真梨子、南留美、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月21日 熊本
- 17) HIV医療と介護の連携を目指した取り組み：介護支援専門員と介護従事者を対象としたHIVAIDS出前研修の報告：首藤美奈子、南留美、中嶋恵理子、高濱宗一郎、郭悠、城崎真弓、長與由紀子、吉用緑、山本政弘 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 平成25年11月20日 熊本
- 18) 10 cases of HIV-associated lymphoma：中嶋恵理子、高濱宗一郎、南留美、山本政弘 第75回日本血液学会学術集会 平成25年10月12日 札幌

H. 知的財産権の出願・登録（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

付録 1-1

【アンケート】

病院名

1. 貴院での現在の年間 STD 患者受診数（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) 尿道炎 約（ ）名

うち クラミジア 約（ ）名

淋菌性 約（ ）名

淋菌/クラミジア合併 約（ ）名

2) 性器ヘルペス 約（ ）名

3) 梅毒 約（ ）名

4) 尖圭コンジローマ 約（ ）名

5) A 型, B 型肝炎 約（ ）名

2. 上記 STD 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. HIV 陽性だった患者の検査の契機となった疾患は？

1) 尿道炎 約（ ）名

うち クラミジア 約（ ）名

淋菌性 約（ ）名

淋菌/クラミジア合併 約（ ）名

2) 性器ヘルペス 約（ ）名

3) 梅毒 約（ ）名

4) 尖圭コンジローマ 約（ ）名

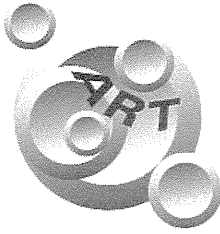
5) A 型, B 型肝炎 約（ ）名

6) その他 約（ ）名

付録 1-2

4. 以下のあてはまるものに○を付けて下さい
- (1) STD 患者には積極的に HIV 検査を勧めている
 - (2) STD 患者でもあまり積極的に HIV 検査を勧めていない
- (2) の回答をされたかたにお聞きします。
- 積極的に勧めない理由は？
- 1) 査定の問題
 - 2) 同意をとることが困難
 - 3) その他 ()
5. 今後 STD 患者の HIV 検査推進のためにはどのような方策が必要だと思えますか？自由にお書きください。

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。



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

HIV感染症に関連した免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia：ITP）が抗HIV治療（combination antiretroviral therapy：cART）後に悪化した2症例を経験し、免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）を発症したと考えた。

Graves病-IRISを発症した3症例では、抗甲状腺薬などの長期治療が必要であるが、cARTの継続は可能であった。抗TSH受容体抗体（TRAb）が陰性化した症例を経験した。当院におけるIRISの発症率は、症例数ベースで14.2%、cART数ベースで14.0%、AIDS症例で21.0%、CD4⁺数50/ μ L未満症例で20.0%であった。

IRISを発症した7例8エピソードでTh1/Th2バランスを測定した。抗酸菌症-IRISとITP-IRISの症例では、cART開始時に比べIRIS発症時にはTh1/Th2比が高くなっていた。

A. 研究目的

抗HIV治療（combination antiretroviral therapy：cART）によって体内のHIV複製が抑制されると、CD4陽性細胞数の増加だけでなく、単球やマクロファージなどの機能も回復する。この免疫回復に伴って、体内に存在する抗原（病原体など）に対する過剰な炎症反応が惹起されることがある¹⁾。この現象は免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）と呼ばれ、HIV感染症診療における課題の一つとなっている。IRISに関する知見は集積されてきているが、その全容は未だ十分に把握されていない。そこで、IRISの臨床病態を明らかにする目的で若干の検討を行ったので、報告する。

B. 研究方法

1) IRISが疑われた免疫性血小板減少症

（immune thrombocytopenia：ITP）

cARTの開始後にITPの悪化を認めた症例を経験したので、その臨床像を診療録から把握した。

2) Graves病-IRISの経過

Graves病-IRISを発症した3症例に対する治療経過を診療録から把握した。

3) 当院におけるIRISの発症率

2000年から2013年に当院でcARTを実施したHIV感染者148名を対象とした。男性が132名（89.2%）、AIDS発症者が81名（54.7%）を占めていた。初回cARTが136回、効果不十分で変更したcARTが42回、CD4⁺細胞数が50/ μ L未満で開始したcARTは70回であった。

IRISの診断はShelburneの基準（表1）²⁾に準じ、HIV感染症診療経験10年以上の医師2名で協議した上で判断した。

4) IRISにおけるTh1/Th2バランス

cART開始時とIRIS発症時にTh1/Th2バランスを測定したHIV感染者7名（IRISエピソード8件）を対象とした（表2）。

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⁺細胞内のIFN- γ 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- γ 陽性CD4⁺細胞をTh1細胞、IL-4陽性CD4⁺細胞をTh2細胞とし、その比をTh1/Th2バランスとした。

C. 研究結果

1) IRISが疑われたITP (表3)

症例1: 40歳代・男性

2009年8月に紹介され、CD4⁺数462/ μ L、ウイルス量 2.7×10^4 コピー/mL、血小板数 $27.3 \times$

10^4 / μ Lであった。無治療で徐々に血小板数・CD4⁺数が減少し、2013年4月には血小板数 10.1×10^4 / μ L、CD4⁺数145/ μ L、ウイルス量 2.0×10^5 コピー/mLで、cARTをTDF/FTC+RALで開始した。5月に血小板数が 4.9×10^4 / μ Lに減少し、CD4⁺数283/ μ L、ウイルス量は 2.5×10^2 コピー/mLであった。PA-IgGが陽性でITPと考えた。*Helicobacter pylori*抗体が陽性であったが、除菌をする前にcARTの継続で血小板数は回復した。本症例ではcART開始3ヵ月後に帯状疱疹-IRISも発症した。

表1 ShelburneらによるIRISの診断基準

表2 Th1/Th2バランスを測定したIRIS症例の一覧

症例	年齢(歳)	性別	cART	IRIS	発症時期(ヵ月)
1	62	女	ABC/3TC+LPV/r	Graves病	33
2	54	男	ABC/3TC+LPV/r	肺NTM症	1
3	43	男	TDF/FTC+RAL	結核症	1
4	72	女	TDF/FTC+RAL	帯状疱疹	5
5	35	男	TDF/FTC+FPV/r	帯状疱疹	3
6-1	41	男	TDF/FTC+RAL	帯状疱疹	3
6-2				ITP	1
7	37	男	TDF/FTC+DRV/r	ITP	1

表3 cART後に血小板減少が悪化した2症例

		症例1 40歳代・男性	症例2 30歳代・男性
初診時	血小板数(/ μ L)	27.3×10^4	18.8×10^4
cART前	血小板数(/ μ L)	10.1×10^4	11.6×10^4
	CD4 ⁺ 数(/ μ L)	145	277
	ウイルス量(c/mL)	2.0×10^5	1.0×10^5
cART レジメン		TDF/FTC+RAL	TDF/FTC+DRV/rit
cART後	日数	28日	21日
	血小板数(/ μ L)	4.9×10^4	5.5×10^4
	CD4 ⁺ 数(/ μ L)	283	374
	ウイルス量(c/mL)	2.5×10^2	3.3×10^2
	PA-IgG(ng/10 ⁷)	127	62
	ピロリ菌抗体(U/mL)	19.0 (+)	<3.0 (-)
	他のIRIS発症	帯状疱疹	なし
ITP-IRISへの対応	cART継続のみ	cART継続のみ	
血小板数正常化までの期間	4ヵ月	4ヵ月	

症例2：30歳代・男性

2009年に他院でHIV感染症の診断を受けたが、通院を中断していた。2013年2月に当科を受診し、CD4⁺数377/μL、ウイルス量 8.5×10^4 コピー/mL、血小板数 18.8×10^4 /μLであった。4月にはCD4⁺数227/μL、ウイルス量 1.0×10^5 コピー/mL、血小板数 11.6×10^4 /μLとなり、TDF/FTC + DRV/ritでcARTを開始した。3週間後には血小板数が 5.5×10^4 /μLに減少し、CD4⁺数374/μL、ウイルス量は 3.3×10^3 コピー/mLであった。PA-IgGが陽性でITPと考えたが、*Helicobacter pylori*抗体は陰性であった。cARTの継続で血小板数は回復し、その他のIRISは発症しなかった。

2) Graves病-IRISの経過

症例A：50歳代・男性

2007年9月にAIDS発症後のサルベージ療法でd4T + DRV/rit + RALにcARTを変更し、治療効果は良好であった。2009年12月（cART変更26ヵ月後）に動悸、下痢・頻尿、体重減少を認めた。CD4⁺数は252/μL、ウイルス量は検出限界未満であった。ホルモン検査では甲状腺機能亢進パターンを示し、抗TSH受容体抗体（TRAb）が陽性、エコーで甲状腺のびまん性腫大と内部血流の亢進、甲状腺シンチグラフィでヨード摂取率が59.4%であったので、Graves病-IRISと診断した。cARTを継続しながら、チアマゾール（MMI）30mg/日の投与を開始した。甲状腺機能をみながらMMI投与量を調整し、24ヵ月後に5mg/日、29ヵ月後に5mg/隔日まで減量した。TRAbはMMI開始5ヵ月

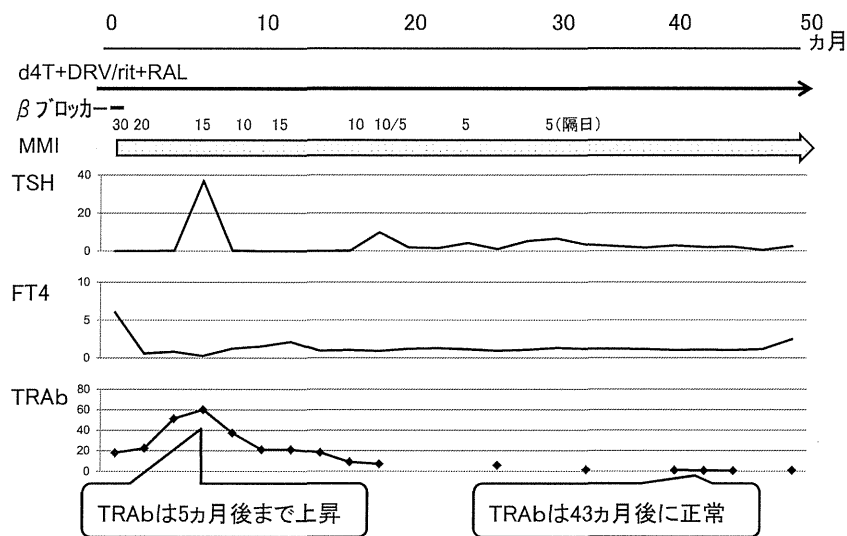


図1 Graves病-IRISを発症した症例Aの治療経過

表4 Graves病-IRISを発症した3症例の経過概要

	症例A	症例B	症例C
年齢/性	50歳代/男性	60歳代/女性	40歳代/男性
cART	d4T+DRV/r+RAL	ABC/3TC+LPV/r	TDF+3TC+ATV/r
CD4 ⁺ 数(前/IRIS)	5/356	156/562	51/935
ウイルス量(前/IRIS)	7.7×10^4 /-	7.1×10^4 /-	3.9×10^5 / <20
TSH(IRIS/最終)	<0.03 /2.48	<0.03 /2.26	<0.03 /0.08
FT4(IRIS/最終)	6.04/1.19	3.39/0.95	1.67/2.21
FT3(IRIS/最終)	19.4/2.48	13.5/3.0	5.0/6.1
TRAb(IRIS/最終)	18.0/0.9	33.6/8.6	5.2/3.8
最高TRAb(時期)	60.2(5ヵ月)	33.6(0ヵ月)	8.8(7ヵ月)
IRIS対応	cART継続	cART継続	cART継続
開始時→最終時	MMI 30mg →5mg隔日	MMI 15mg →5mg+T4 25 μg隔日	MMI 15mg →5mg
期間(IRIS～最終)	49ヵ月	31ヵ月	16ヵ月

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

後まで増加し、その後徐々に低下して43ヵ月後に正常化した(図1、表4)。

症例B：60歳代・女性

無症候性キャリア(AC)でABC/3TC+LPV/ritの投与を開始した。開始時のCD4⁺数は156/ μ L、ウイルス量は 7.1×10^4 コピー/mLであった。cART開始後33ヵ月後に体重減少と甲状腺腫大の訴えがあり、ホルモン検査では甲状腺機能亢進パターンを示し、TRAbが陽性、エコーで甲状腺のびまん性腫大と内部血流の亢進を認め、Graves病-IRISと診断した。cARTは継続しながら、MMIを15mg/日の量で開始し、甲状腺機能をみながらMMI投与量を減量した。途中からレボチロキシン(T4)を併用し、甲状腺機能は安定した。TRAb値はIRIS発症時が最も高値で、治療によって低下しているが、治療31ヵ月後も陽性を示していた(表4)。

症例C：40歳代・男性

AIDSを発症後にTDF+3TC+ATV/ritでcARTを開始した。開始時のCD4⁺数は51/ μ L、ウイルス量 3.9×10^5 コピー/mLであった。cART開始65ヵ月後に発汗と眼球突出に気づき、ホルモン検査では甲状腺機能亢進パターンを示し、TRAbが陽性、エコーで甲状腺のびまん性腫大と内部血流の亢進を認め、Graves病-IRISと診断した。cARTは継続しながら、MMIを15mg/日の量で開始し、甲状腺

機能をみながらMMI投与量を減量したが、未だに不安定な状態が続いていた。TRAb値はIRIS発症7ヵ月後が最高値となり、治療によって低下しているが、治療16ヵ月後も陽性を示していた(表4)。

3) 当院におけるIRISの発症率

2000年から2013年の14年間に当院で経験したIRISは21名25エピソードであった。IRISと診断した疾患は、帯状疱疹が8エピソード(32%)と最も多く、非結核性抗酸菌(NTM)症が4エピソード(16%)、サイトメガロウイルス(CMV)感染症、Graves病がそれぞれ3エピソード(12%)などであった(表5)。

当院ではcART実施症例数をベースとしたIRIS発症率は14.2%、cART実施数あたりで見ると14.0%であった。IRISの発症リスクが高いと考えられるAIDS症例やCD4⁺数50/ μ L未満症例でのcART実施数あたりのIRIS発症率は、それぞれ21.0%、20.0%であった(表6)。最も発症症例数が多かった帯状疱疹-IRISの発症率は、症例数ベースで5.4%、cART実施数ベースで4.5%であった。

表5 当院で発症したIRISの内訳

帯状疱疹	8(32%)
非結核性抗酸菌(NTM)症*	4(16%)
サイトメガロウイルス(CMV)感染症**	3(12%)
Graves病	3(12%)
免疫性血小板減少症(ITP)	2(8%)
結核性リンパ節炎	1(4%)
ニューモシスチス肺炎	1(4%)
進行性多巣性白質脳症(PML)	1(4%)
慢性B型肝炎	1(4%)
虫垂炎	1(4%)

* 肺MAC症 2、播種性MAC症 1、肺M. kansasii症 1

** CMV網膜炎 2、CMV腸炎 1

表6 当院における全ての疾患を含めてIRISの発症率

症例数	21/148 (14.2%)
cART回数	25/178 (14.0%)
AIDS症例	17/81 (21.0%)
CD4 ⁺ 数50/ μ L未満症例	14/70 (20.0%)

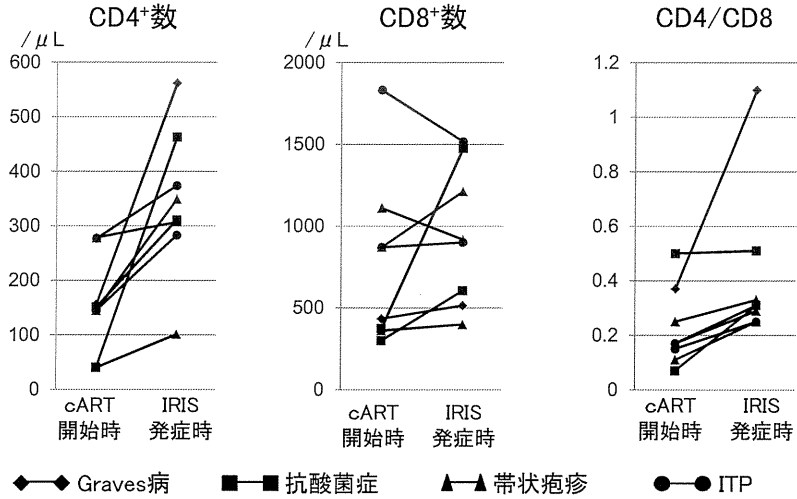


図2 cART開始時とIRIS発症時のCD4+数・CD8+数・CD4/CD8の変化

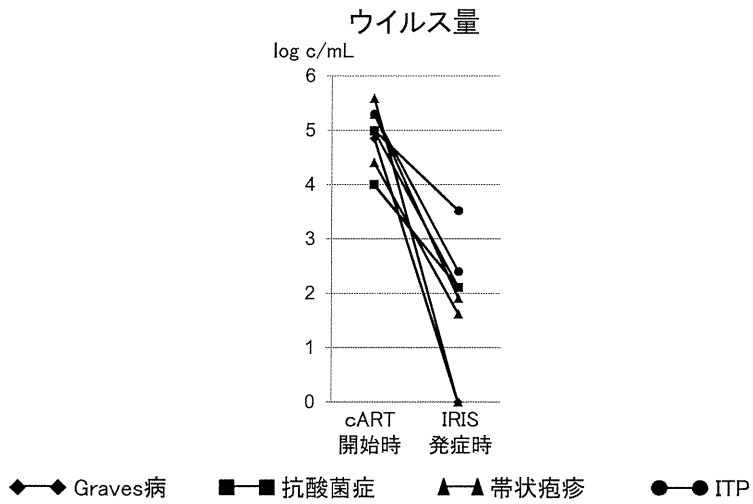


図3 cART開始時とIRIS発症時のウイルス量の変化

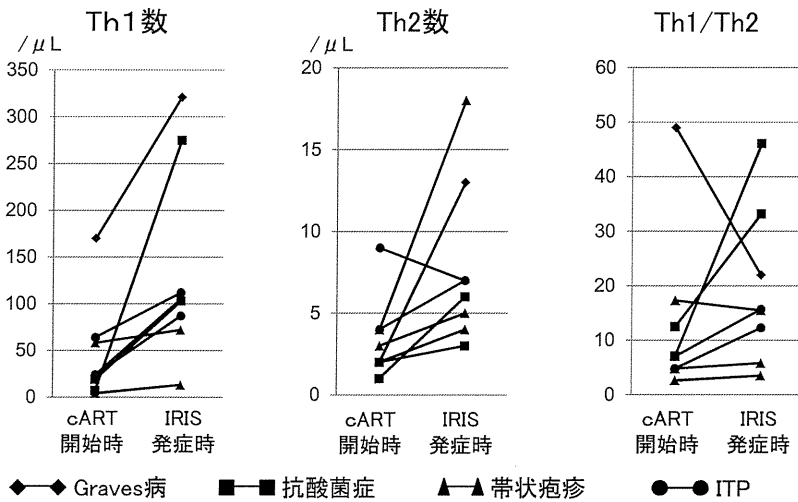


図4 cART開始時とIRIS発症時のTh1数・Th2数・Th1/Th2の変化

4) IRISにおけるTh1/Th2バランス

cART開始時に比べIRIS発症時では、CD4⁺数は全エピソードで増加し、CD8⁺数は6エピソードで増加、2エピソードで減少していたが、CD4/CD8比は全エピソードで増加していた(図2)。また、ウイルス量は全エピソードで減少していた(図3)。すなわち、IRIS発症時にはcARTが十分な治療効果を示していた。

cART開始時と比較してIRIS発症時には、Th1細胞数は全エピソードで増加し、Th2細胞数も1エピソードを除いて増加していた。Th1/Th2比の変化は、発症した疾患によって異なっていた。すなわち、抗酸菌症では3倍以上に増加し、ITPでは2倍ほどの増加を認めたが、帯状疱疹では変化がなく、Graves病では減少していた(図4)。

D. 考察

進行性多巣性白質脳症(PML)や結核性髄膜炎など中枢神経系に発症したIRISでは予後が不良なことや重篤な後遺症を残すことがある。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、cARTの継続が困難となることもある。IRISに関する課題として、正確な診断、的確な対処法、発症予測や予防法の確立など多くのことが残されている。それらを解決していくためには、基礎的研究だけでなく、臨床経験を地道に積み上げていくことが重要である。

IRISの疾患には日和見感染症や日和見腫瘍だけではなく、自己免疫疾患も存在している。HIV感染者では時に血小板減少症を認め、cARTの時代においても血小板数が75,000/ μ L未満に減少する症例は1.5%ほど存在すると報告されている³⁾。HIV感染症に関連した血小板減少症は、血小板抗体が誘導される免疫学的な機序と巨核球へのHIV感染による機序が指摘されている。

我々の経験した2症例は初診時には血小板数は正常値であったが、cART開始時には 10.0×10^4 / μ L前後に減少していた。この時点ではHIV感染症に関連した血小板減少症(ITP)を疑い、cARTによって改善するものと考えていた。しかし、cART開始3~4週後に血小板数は 5.0×10^4 / μ L前後まで半減し、いずれの症例もPA-IgGが陽性であり、cART継続のままで回復したことから、ITP-IRISの可能性があると考えた。

海外では、ステロイド薬で治療した症例⁴⁾やステロイド薬や免疫抑制薬でも改善しないのでトロンボポイエチン受容体作動薬を使用した症例⁵⁾がITP-IRISとして報告されているが、報告は少ない。我々が経験した症例は海外の報告例に比べて軽症であり、軽症なため報告されていないITP-IRISが存在している可能性は否定できない。今後は、ITP-IRISの発症状況に注意を払う必要があると考える。

1998年に海外で初めてGraves病-IRISの3症例が報告されている⁶⁾。わが国では2003年に最初の症例報告が掲載されている⁷⁾。しかし、いずれの報告も発症時から短期間の経過に限られた内容であり、Graves病-IRISの長期経過は十分に把握されていない。

そこで、今回我々はGraves病-IRISを発症した3症例の長期経過(16~49ヵ月)を追跡した。いずれの症例でもIRIS発症後もcARTを継続でき、HIV感染症に対する治療効果は良好な状態を維持していた。TRAbの値は2例ではIRIS診断・治療開始後にも上昇し、5ヵ月後と7ヵ月後にピークを認めたが、1例は診断時がピークであった。したがって、自己抗体産生はMMI治療を開始しても直ちには制御できない可能性が高いことが明らかになった。また、甲状腺機能も安定するまでは長期を要し、MMIだけでなく、T4の併用も考慮して治療する必要があった。TRAbの陰性化は1例でみられたが、治療開始後43ヵ月を要しており、Graves病-IRISを発症した場合、長期にわたる対応を要することが示唆された。今後は、MMI治療が中止可能であるのかなどについてさらに経過を追っていくことが必要である。

Müllerら⁸⁾は、54のコホート研究のメタ解析を行い、IRISの発症率を検討している。全体ではcARTを開始した13103名中1699名(13.0%)にIRISを発症し、疾患別では結核症が15.7%、クリプトコックス髄膜炎が19.5%、ぶどう膜炎が37.7%、帯状疱疹が12.2%、カポジ肉腫が6.4%、PMLが16.7%、何らかのIRISが16.1%の発症率であったと報告している。しかし、各コホート研究ではIRIS発症率には大きな差が認められている。これは、cARTを開始する症例での免疫不全の重症度や合併症の種類などの差、合併症の治療内容やcART開始時期の違いなどが影響するとともに、

IRISを確実に診断する方法が確立していないことが要因となっていると考える。そのため、施設毎にIRISの発症率を把握する必要があるのかもしれない。

我々の施設では、cART実施症例数をベースとしたIRIS発症率は14.2%、cART実施数あたりで見ると14.0%であった。これは、前述したメタ解析中の何らかのIRISの発症率が16.1%であったことからみると、近似した発症率であると感じた。また、AIDS発症やCD4+数50/ μ L未満の症例に限るとIRISの発症率は高くなり、この2つはIRIS発症リスクになっていると考えられた。

ヘルパーT (Th) 細胞 (CD4+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)- γ 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。Th1/Th2バランスは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。これまでの検討から、抗酸菌症-IRIS発症時にはTh1/Th2バランスがTh1優位へ強くシフトし、ITP-IRISではそれに比べると弱い、Th1優位へシフトすることを認めている。

Vigneshら⁹⁾は、結核症治療後にcARTを開始して結核症-IRISを発症した12名と発症しなかった33名を対象に結核菌抗原に対するTh1細胞の反応について解析している。患者の末梢血単核球をPPDおよびESAT-6の刺激下で培養後にCD4+細胞内のIFN- γ を染色し、フローサイトメーターによる測定でTh1反応を評価している。その結果、結核症-IRISを発症した症例では発症しなかった症例に比べ、結核菌抗原に反応するTh1細胞比率がcART開始前、2週後、6週後のいずれの時期でも高いことを指摘している。したがって、結核をはじめとする抗酸菌によるIRISの発症にはTh1細胞の活性化が強く関わっていると考えられる。

また、免疫性血小板減少症の病因は血小板抗原に対する免疫寛容を失うことである。発症機序の一つとして、T細胞バランスの重要性が指摘されている。Th1優位へのシフトやTh17細胞の活性化、制御性T細胞の活性低下などがITP発症に関わっ

ている¹⁰⁾。今回2例だけではあるが、ITP-IRIS発症時にTh1/Th2バランスがTh1優位にシフトしていたことは興味深いことであると考えられる。今後も症例の集積を続けていく必要がある。

E. 結論

- 1) ITP-IRISと診断した2症例を経験した。cART開始後に血小板減少を認めた場合にはITP-IRISも考慮する必要があることが明らかとなった。
- 2) Graves病-IRISの長期経過(16~49ヵ月)を追跡した。cARTを継続して抗甲状腺治療を行ったが、甲状腺機能の安定には長期間を要した。TRAbは抗甲状腺治療後にも増加したが、治療により陰性化する例もみられた。Graves病-IRISの対応は長期にわたることが明らかとなった。
- 3) 当院でのIRIS発症率は14.0%であり、メタ解析報告と近似した発症率であった。AIDS発症やCD4+数50/ μ L未満の症例ではIRIS発症率が高くなった。
- 4) 抗酸菌症-IRIS、ITP-IRISではcART開始時に比べてIRIS発症時にはTh1/Th2バランスがTh1優位にシフトすることが認められた。

参考文献

- 1) Lipman M, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 19: 20-25, 2006.
- 2) Shelburne SA, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 57: 167-170, 2006.
- 3) Vannappagari V, et al: Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era on highly active antiretroviral therapy. *Platelets* 22: 611-618, 2011.
- 4) Wood M, et al: An unusual haematological presentation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS* 23: 147-148, 2012.
- 5) Quach H, et al: Successful use of eltrombopag without splenectomy in refractory HIV-related immune reconstitution thrombocytopenia. *AIDS* 26: 1977-1979, 2012.
- 6) Gilquin J, et al: Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 352: 1907-1908, 1998.
- 7) 守谷研二、ほか：HAART中にGraves病を発症したHIV感染症例 *日本エイズ会誌*、5:158-

162, 2003.

- 8) Müller M, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10: 251-261, 2010.
- 9) Vignesh R, et al: TB-IRIS after initiation of antiretroviral therapy is associated with expansion of preexistent Th1 responses against *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 64: 241-248, 2013.
- 10) Johnsen J: Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *J Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 306-312, 2012.

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古西 満、三笠桂一：小川培地には生えない抗酸菌 *M.genavense*。肺 MAC 症診療 Up to Date－非結核性抗酸菌症のすべて－（倉島篤行、小川賢二編集）211-212、南江堂、東京、2013.
- 2) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、松島紫乃、小川 拓、米川真輔、笠原 敬、前田光一、三笠桂一：HIV感染者の推算糸球体濾過量（eGFR）に関連する臨床的因子－ペントラキシン3の有用性－ *日本エイズ学会誌*、15:164-168, 2013.
- 3) 米川真輔、古西 満、善本英一郎、宇野健司、三笠桂一：肝細胞癌の筋肉内転移を認めた HIV・HCV重複感染の1剖検例 *内科*、110: 791-793, 2013.

2. 口頭発表

- 1) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、福盛達也、菱矢直邦、山田 豊、吉本 昭、小川 拓、米川真輔、笠原 敬、中村（内山）ふくみ、前田光一、三笠桂一：HIV感染者の腎血管連関と脂質代謝異常 第87回日本感染症学会総会、2013.
- 2) 福盛達也、中村（内山）ふくみ、吉本 昭、山田 豊、佐藤公俊、菱矢直邦、白石直敬、小川 拓、宇野健司、笠原 敬、前田光一、古西 満、三笠桂一：CMV多発神経根炎とDiffuse infiltrative lymphocytosis syndrome（DILS）を合併したAIDSの1例 第87回日本感染症学会総会、2013.
- 3) 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田恭平、松島紫乃、谷口美苗、福盛達也、小川 拓、米川真輔、笠原 敬、中村（内山）ふくみ、前田

光一、三笠桂一：HIV感染者における動脈の硬化（arterial stiffness）－非感染者との比較－ 第27回日本エイズ学会総会、2013.

- 4) 宇野健司、古西 満、善本英一郎、治田恭平、松島紫乃、笠原 敬、福盛達也、中村（内山）ふくみ、米川真輔、小川 拓、前田光一、谷口美苗、三笠桂一：HIV感染者の脈波伝播速度に関連する臨床的因子 第27回日本エイズ学会総会、2013.
- 5) 善本英一郎、古西 満、宇野健司、治田恭平、小川 拓、笠原 敬、三笠桂一：縦隔気腫を合併したAIDS関連ニューモシスチス肺炎の2例 27回日本エイズ学会総会、2013.
- 6) 小川 拓、宇野健司、笠原 敬、善本英一郎、古西 満、三笠桂一：HIV感染症に血球貪食症候群を合併した3例 7回日本エイズ学会総会、2013.
- 7) 治田恭平、松島紫乃、古西 満、宇野健司、善本英一郎、小川 拓、三笠桂一、宇野雅之：当院におけるfosamprenavir使用症例の検討 27回日本エイズ学会総会、2013.

H. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）

1. 特許取得

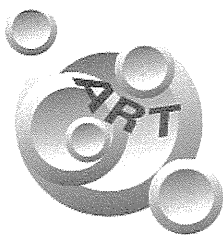
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症)の早期発見および治療についての研究

(2) 抗GPL core IgA抗体による *M.avium complex* 症の早期発見についての研究

研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院疾患センター

研究要旨

(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症)の早期発見および治療についての研究

抗HIV療法 (antiretroviral therapy: ART) を行っているHIV感染者において、interferon-gamma release assays (IGRAs)が陽転した場合、将来結核を発病してくるのか、またINH投与により結核発病を抑えることができるのかを明らかにすることを目的とする。結核の既往がない症例で初回IGRAsが陽性であった6例では、3～5年間経過を追っているが、結核発病者はいない。結核の既往がない症例で経過中にIGRAsが陽性となった4例では、2例にINHの予防投与を行い、IGRAsの陰転化を認めた。しかし、他の2例では未治療で経過観察している間にIGRAsは陰転化した。4例とも陽転してから3～4年が経過するが結核を発病していない。

いずれの症例もARTにより免疫機能が回復していることが、結核発病のリスクを低下させている可能性がある。

(2) 抗GPL core IgA抗体による *M.avium complex* 症の早期発見についての研究

播種性 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の早期発見のために、MAC細胞壁由来 glycopeptidolipid (GPL) core 抗原にするIgA抗体検査を当院の外来通院中のHIV感染者32例に対して行った。

25例は約1年の間をあけて2回行った。すべての検査結果は陰性であり、現時点ではMAC感染者を認めなかった。

(1) HIV感染者におけるLTBI (Latent Tuberculosis Infection : 潜在性結核感染症) の早期発見および治療についての研究

A. 研究目的

抗HIV療法 (antiretroviral therapy:ART) 中のHIV感染者において、interferon-gamma release assays (IGRAs)が陽転した場合、将来結核を発病してくるのか、またINH投与により結核発病を抑え

ることができるのか、明確な結論は出ていない。これらを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

当院の外来に通院しARTを行っているHIV患者に対して、定期的にIGRAs (QFT-2G, QFT-3G, ELISPOT, T-SPOT) を行い、LTBIの早期発見を試みる。陽転者に対しては精査を行い、結核を発病していない場合はINH投与し、投与群と非投与群について経過を観察する。

C. 研究結果

年1回のIGRA検査を2回以上行えた症例41例を対象としたところ、以下の5群に分かれた。

- 1群. 結核の既往がない症例で
初回IGRAs陽性.....6例 (表1)
- 2群. 結核の既往がない症例で
経過中にIGRAs陽性.....4例 (表2)
- 3群. 結核の既往がない症例で
IGRAs陰性.....23例
- 4群. 結核の既往がある症例で
初回IGRA(ELISPOT)陽性.....7例 (表3)
- 5群. 結核の既往がある症例で
初回IGRAs陰性.....1例

結核の既往がない症例で初回IGRAsが陽性であった6例では、3~5年間経過を追っているが、結核発病者はいない。また、検査結果に変動が見られた。

結核の既往がない症例で経過中にIGRAsが陽性となった4例では、2例にINHの予防投与を行い、IGRAsの陰転化を認めた。他の2例では未治療で経過観察している間にIGRAsは陰転化した。4例とも陽転してから3~4年が経過するが結核を発病していない。

当院で結核の治療歴のある症例で初回IGRA(ELISPOT)陽性であった症例では、7~13年陽性が持続している症例が3例、8~15年で陰性化した症例が4例であった。

表1. 1群：結核の既往がない症例で初回IGRAs陽性

	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/09/30	2陰性	陽性	361	5年
2009/10/06	2陰性	陰性	481	
2010/10/26	3陰性	判保	485	
2011/11/29	3判保	陰性	537	
2013/01/10	3判保	T陰性	455	
2013/12/12	ND	T陰性	464	
<hr/>				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/08/05	2陰性	陽性	487	5年
2009/12/15	2陰性	陰性	360	
2010/11/09	3陰性	陰性	408	
2012/01/10	3陰性	陰性	320	
2012/12/13	3陰性	T陰性	619	
2013/11/14	ND	T陰性	459	
<hr/>				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/11/11	2陰性	陽性	481	5年
2009/12/22	2判保	陰性	634	
2011/11/29	3陽性	陽性	508	
2012/02/28	3陽性	陽性	620	
2013/02/07	3判保	T陽性	697	
2013/12/19	ND	T判保	469	
<hr/>				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2010/10/26	3陰性	陽性	234	3年
2011/11/08	3陰性	陽性	151	
2012/12/13	3陰性	T陰性		
2013/12/12	ND	T陰性	275	
<hr/>				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/11/04	2判保	陽性	767	5年
2009/11/17	2判保	陰性	760	
2010/11/09	3陽性	陽性	691	
2012/01/10	3陽性	T陽性	525	
2013/12/19	ND	T陽性	628	
<hr/>				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/09/30	2陰性	陽性	288	5年
2009/11/17	2陰性	陽性	237	
2010/10/26	3陰性	陰性	246	
2011/12/20	3判保	T陰性	223	
2014/01/09	ND	T陰性	117	

表2. 2群：結核の既往がない症例で経過中にIGRAs陽性

	QFT	ELISPOT	CD4		
2007/08/14	2陰性	ND	583	4年	
2008/10/07	2陰性	陰性	337		
2009/12/15	2判保	判保	428		
2010/01/12	2陽性	陽性	356		
2010/03/30	2判保	陰性	418		
2010/05/11	3陰性	陰性	337		
2010/07/27	3陰性	陰性	550		
2010/11/16	3判保	陰性	523		
2011/12/13	3判保	陰性	487		
2013/03/07	ND	T陰性	474		
2014/01/10	ND	T陰性	453		
<hr/>					
	QFT	ELISPOT	CD4		
2008/09/30	2陰性	陰性	535		3年
2010/05/11	3陰性	陰性	635		
2010/11/09	3陽性	陽性	540		
2011/03/15	3陰性	陽性	581		
2013/01/31	3陰性	T陰性	665		
<hr/>					
	QFT	ELISPOT	CD4		
2010/03/30	2陰性	陰性	163	3年	
2011/01/25	3陰性	陽性	349		
2011/04/12	3陰性	陰性	313		
2011/12/13	3陰性	陰性	554		
2012/12/06	3陰性	T陰性	718		
2013/10/24	ND	T陰性	669		
<hr/>					
	QFT	ELISPOT	CD4		
2008/09/16	2陰性	陰性	468	3年	
2011/01/18	3陰性	陽性	778		
2011/03/08	3陰性	陽性	585		
2012/02/07	3陰性	陽性	675		
2012/12/27	ND	T陰性	467		
2013/12/19	ND	T陰性	586		

2:QFT-2G
3:QFT-3G
T:T-SPOT TB
判保:判定保留

D. 考察

上記の結核の既往のないIGRAs陽性者10例中8例では、INHの投与を行わなくても結核を発病していない、IGRAsが自然経過で陰転化する例もあることから、IGRAs陽性者に一律INHの投与を行うことには慎重にならざるをえない。

IGRAは検査を繰り返すと、感染危険の有無にかかわらず検査結果に変動があることが報告されており、比較的短期間に起こる場合もある (Doman SE et al. Am J Respir Crit Care Med 189:77-87, 2014)。変動の理由として検査法や検査結果の解釈の不安定さ、感染と関係が無い免疫系

の変動などが考えられているが明確ではない。

上記の症例はARTにより免疫機能が回復 (CD4 \geq 200 μ L) していることが、結核発病のリスクを低下させている可能性が大きいとも考えられた。

結核患者のELISPOTの陰性化には8~15年を要することが判明した。

E. 結論

HIV感染者においてIGRAsが陽性化した場合、INH長期未治療でも結核を発病しない例もあり、

表3. 4群：結核の既往がある症例で初回IGRAs陽性 (いずれも当院で結核治療)

結果に変動なし				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/09/30	2陽性	陽性	328	2002.11 TB発病 治療終了後 ELISPOT 10年持続
2009/11/17	2陽性	陽性	428	
2013/01/17	ND	T陽性	203	
2013/11/14	ND	T陽性	218	
結果に変動あり				
	QFT	ELISPOT	CD4	
2008/09/09	2陽性	陽性	675	1999.8 TB発病 治療終了後 ELISPOT 13年持続
2009/11/17	2陽性	陽性	450	
2010/11/09	3陽性	陽性	486	
2011/11/08	3陽性	陽性	523	
2012/12/27	ND	T陽性	557	
2013/11/14	ND	T陽性	544	
2008/09/30	2陰性	陽性	224	2002.6 TB発病 治療終了後 ELISPOT 8年で陰性化
2010/03/30	2陰性	判保	387	
2010/11/09	3陽性	陽性	326	
2011/12/20	3判保	陰性	330	
2008/09/16	2陰性	陽性	643	2001.8 TB発病 治療終了後 ELISPOT 8年で陰性化
2010/11/09	3陽性	陰性	558	
2011/12/20	3判保	陰性	601	
2013/12/12	ND	T陰性	501	
2008/10/07	2判保	陽性	764	1998.10 TB発病 治療終了後 ELISPOT 11年で陰性化
2009/10/20	2判保	陽性	769	
2011/12/13	3陽性	陰性	498	
2013/01/17	3陽性	T判保	789	
2013/11/14	ND	T陰性	727	
2008/09/30	2判保	陽性	971	1998.1 TB発病 治療終了後 ELISPOT 15年で陰性化
2009/10/27	2判保	判保	853	
2011/01/18	3陽性	陽性	1046	
2011/11/08	3判保	陽性	635	
2013/01/10	ND	T陽性	484	
2013/12/05	ND	T陰性	652	
2008/10/14	2判保	陽性	644	2005.9 TB発病 治療終了後 ELISPOT 7年持続
2010/03/16	2判保	陽性	798	
2011/01/11	3陽性	陽性	679	
2011/11/15	3陽性	陽性	596	
2012/12/13	3陽性	T陽性	569	
2013/12/19	ND	T陽性	716	

2:QFT-2G
3:QFT-3G
T:T-SPOT TB
判保:判定保留

また陽性のIGRAsが未治療で陰性化する例もあり、LTBIの治療を行うべきかの判断は難しい。症例を増やす必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 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

(2) 抗GPL core IgA抗体による *M. avium* complex症の早期発見についての研究

A. 研究目的

Mycobacterium avium complex (MAC) 細胞壁由来 glycopeptidolipid (GPL) core抗原にするIgA抗体は肺MAC症の診断において、感度84.7%、特異度100%である (Kitada. Am J Respir Crit Care Med 177:793-797, 2008)。

進行したHIV感染症においては播種性MAC症の合併リスクが高く、治療に難渋する。播種性MAC症に至る前にMAC症の診断が可能であれば重篤化する前に治療が可能となる。前年度では非HIV肺MAC症の症例における同抗体の有用性の検討を行ったが、本年度はHIV感染者における同抗体のMAC症早期発見についての有用性の検討を行った。

B. 研究方法

当院通院中のART施行中で、MAC症を合併していないHIV感染者において、同抗体を測定し、陽性率の検討と経過におけるMAC症合併の検討を行った。

C. 研究結果

当院に通院中のHIV感染者42例 (CD4:112~902/ μ L) に同抗体検査を行ったが全例陰性であった。このうち32例は1年をあけて2回施行したがいずれも陰性であった。

D. 考察

免疫能の低下したAIDS患者に合併した播種性MAC症では抗GPL core IgA抗体の陽性率は4%と極めて低いという報告があった (青木孝弘他, HIV合播種性MAC症における血清学的診断の後視的検討. 2013年日本エイズ学会学術集会・総会)。しかし、肺MAC症を合併した症例では陽性であったという。IgA抗体検査は気道感染症としての肺MAC症には有用であっても、AIDSに合併した播種性MAC症では有用でないとの報告であり、驚きであった。

播種性MAC症の早期発見目的にはこの抗体検査を行う意義はないと考えられる。

E. 結論

AIDS患者に合併した播種性MAC症では抗GPL core IgA抗体検査の陽性率は極めて低い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

- 1) 永井英明：【忘れるな!皮膚結核-真正結核・結核疹・BCG副反応を中心に】 (Part4.) 日本の結核の現状(総説02) HIVと結核 Visual Dermatology, 12(9) 964-967, 2013.
- 2) 永井英明：“「結核—古くて新しい感染症—」新しい診断法：HIV合併結核とIGRA” 最新医学, 68(11) 2467-2471, 2013.
- 3) 永井英明：【呼吸器感染症の实地診療 最近の臨床上の進歩と課題の克服】 实地医家が遭遇する治療上の課題の克服の実際 結核 標準治療の実際と特定治療のすすめかた Medical Practice, 30(10) 1783-1787, 2013.
- 4) 永井英明、押谷洋平：非結核性抗酸菌症 呼吸と循環 61(8), 769-773, 2013.
- 5) 永井英明：肺炎球菌ワクチン接種時期と再接種の安全性(Q&A) 日本醫事新報 4663, 74-75, 2013.
- 6) Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M: Reevaluation of the Japanese guideline for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan, J Infect Chemother, 19(4) 579-587, 2013.
- 7) 井上恵理、妹尾真実、長山直弘、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、永井英明、赤川志のぶ、豊田恵美子、大田 健：肺 *Mycobacterium kansasii* 症と肺結核症における「拡がり1」の