

図 1 診療案内をどのようなことに利用したか

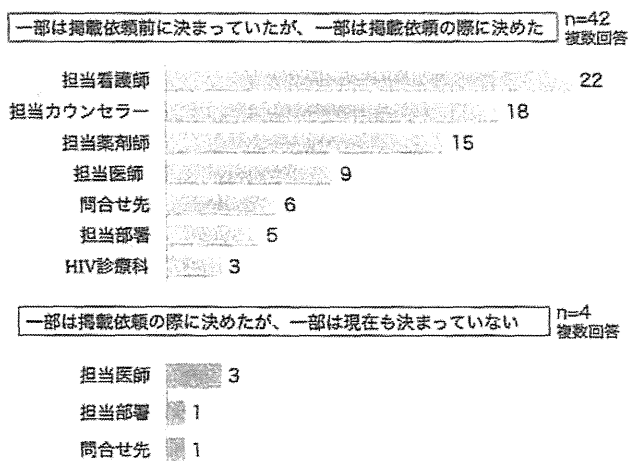


図 2 掲載依頼の際に決定した項目

一部は掲載依頼の際に担当者を決めた」42件 (14%)、「一部の掲載事項は掲載依頼前に決まっていたが、一部は現在も決まっていない」24件 (8%)、「全ての掲載事項は掲載依頼の際に決めた」16件 (5%)、「一部の掲載事項は掲載依頼の際に決めたが、一部は現在も決まっていない」4件 (1%)であった。

掲載依頼の際に、「全て」および「一部」の担当者を決めたという回答は20%であった。掲載の際に決定した事項は、「一部は掲載依頼前に決まっていたが、一部は掲載依頼の際に決めた」群では、看護師、薬剤師、カウンセラーを決めたという回答が多かった。「一部は掲載依頼の際に決めたが、一部は現在も決まっていない」群は、担当医師、担当部署、問合せ先という回答であった (図2)。

調査結果から活かしたこと

アンケート結果をもとに掲載内容の改訂を行った。まず2011-2012年版では、HIV医療に欠かせない社会資源利用に係わる「指定自立支援医療機関の有無」、「身体障害者福祉法15条第一項の指定医師の存在」、「MSWの担当者欄」を追加し、地図を詳細なものに変更した。保健所等から回答が多かった「初診時予約の要・不要」についても追加した。さらに2012-2013年版では、患者のHIV診療担当科以外のさまざまな診療科への受診の必要性から、「診療科別の診療実績」を追加した。

2011年には「拠点病院診療案内WEB」を立ち上げた (<http://hiv-hospital.jp/>)。

今後の課題

今回のアンケート結果から不十分とされた「新しい情報」、「担当課、担当医師 (記載が無い)」、「具体的な受診手続き」、「実際の診療実績」、「出産可能かどうか」、「地域の情報」、「土曜日、夜間の受診について」、「通訳の有無」といった内容の充実が必要である。

最新の情報の更新については冊子が年1回の発行であることを考えると限界があるため、情報の修正が容易なWebサイトで随時情報を更新することで最新情報の提供というニーズを満たすことが可能になると考える。

まとめ

「診療案内」は、患者・HIV検査受検者への病院情報の提供や紹介先・連携先の拠点病院を検索する情報源として活用されていたが、まだまだ不十分な点が多いことが明らかとなった。一方で「掲載依頼の際に担当者を決めた」とする回答が20%あり、掲載依頼により担当者の明確化が促され、「診療案内」がHIV診療体制整備の一助となっていると考えられた。今後も各職種の担当者掲載を続けることで、担当者の明確化が継続的に行われ、自施設の診療体制の振り返りや整備、拠点病院としての職員の意識向上へとつながっていくことが望まれる。

これからも、冊子・Webサイトそれぞれの特徴を生かし、効率的な情報収集および提供体制、その運用について検討していきたい。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」の一環として行った。「拠点病院診療案内」作成および、アンケートにご協力いただいた全国拠点病院、その他関係各所の皆さまに深謝致します。

活動報告

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結果より——

Problems of the Medical System about the Patient Referral of AIDS Core Hospitals

—— Investigation of Patient Referral of AIDS Core Hospitals to
Medical Institutions Other than AIDS Core Hospitals ——須貝 恵^{1,8)}, 辻 典子^{2,8)}, 吉用 緑^{3,8)}, センテノ田村恵子^{4,8)},
鈴木 智子^{5,8)}, 井内亜紀子^{6,8)}, 濱本 京子^{7,8)}, 山本 政弘³⁾Megumi SUGAI^{1,8)}, Noriko TSUJI^{2,8)}, Midori YOSHIMUCHI^{3,8)}, Keiko CENTENOTAMURA^{4,8)},
Tomoko SUZUKI^{5,8)}, Akiko IUCHI^{6,8)}, Kyoko HAMAMOTO^{7,8)}
and Masahiro YAMAMOTO³⁾¹⁾新潟大学医歯学総合病院感染管理部, ²⁾石川県立中央病院, ³⁾国立病院機構九州医療センター,⁴⁾北海道大学病院, ⁵⁾国立病院機構仙台医療センター, ⁶⁾国立病院機構大阪医療センター,⁷⁾広島大学病院, ⁸⁾公益財団法人エイズ予防財団リサーチレジデント¹⁾ Niigata University Medical and Dental Hospital, ²⁾ Ishikawa Prefectural Central Hospital,³⁾ National Hospital Organization Kyushu Medical Center, ⁴⁾ Hokkaido University Hospital,⁵⁾ National Hospital Organization Sendai Medical Center, ⁶⁾ National Hospital Organization Osaka National Hospital,⁷⁾ Hiroshima University Hospital, ⁸⁾ Japan Foundation for AIDS Prevention

はじめに

HIV 感染症が抗 HIV 薬による治療継続により管理可能な疾患となった現在、大都市圏での患者集中の問題のみならず、地方においても患者の高齢化、ならびにさまざまな合併症を伴う患者が増加している。その結果、拠点病院間のもとより、拠点病院以外の医療機関との連携の必要性が増している。

厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」班では、全国拠点病院の HIV/エイズ診療に関する情報を中心に病院情報を掲載した冊子、「拠点病院診療案内」（以下、「診療案内」）を作成し、拠点病院や保健所等における施設間連携の促進を目的として拠点病院の最新情報を提供してきた。

「診療案内」はブロック拠点病院情報担当職員を中心に毎年編纂を続けてきたが、2010 年にわれわれは「拠点病院診療案内の活用に関するアンケート調査」を実施し「診療案内」に対するニーズを検討し、その結果をもとに掲載内容の改訂、「拠点病院診療案内 WEB」の立ちあげ等を行った。

さらに 2011 年には、「診療案内」の内容充実と今後の HIV 医療体制構築にいかすために、拠点病院から拠点病院以外の病院や診療所/クリニックへの患者紹介実績を調査したので報告する。

対象および方法

2011 年 5 月から 6 月に「拠点病院診療案内 2010-2011」に掲載の拠点病院 379 施設を対象にアンケートを送付し、郵送にて回答を得た。

結 果

総回答数 228 施設で、回答率 60.2% であった。拠点病院以外の病院への患者紹介は 31% (71 施設) の拠点病院が行っていた。2010 年においては、拠点病院以外の病院への入院患者紹介が 28 施設で、外来患者紹介が 33 施設で行われていた。診療科別でみると、入院では内科 22 件、透析 1 件、精神科 8 施設、歯科 1 施設、その他 5 施設だった。外来では内科 11 施設、透析 2 施設、精神科 9 施設、歯科 21 施設、その他 4 施設だった。診療所/クリニックへの紹介実績は 39 施設で行われていた。内訳は、歯科がいちばん多く 28 施設、内科 16 施設、精神科 10 施設、透析 4 施設、その他診療科（肛門科、皮膚科、整形外科、眼科、外科、泌尿器科、リハビリ、等）9 施設であった（図 1）。

著者連絡先：須貝 恵（〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学医歯学総合病院感染管理部）

2013 年 2 月 12 日受付：2013 年 4 月 19 日受理

紹介先施設を選んだ理由(複数選択可)は入院では、「紹介先施設が受入に協力的であった」が16件、「紹介先(拠点病院)からの働きかけにより、受入に理解・協力を得た」が12件であった。外来では、「紹介先施設が受入に協力的であった」が22件、「患者さんの生活を考慮し、通院/入院がしやすい場所であった」が19件、「患者さん自身が紹介先を希望した/患者さんの以前からのかかりつけであった」が11件であった。

診療所/クリニックでは「紹介先施設が受入に協力的であった」が31件、「患者さんの生活を考慮し、通院/入院がしやすい場所であった」が30件、「患者さん自身が紹介先を希望した/患者さんの以前からのかかりつけであった」が23件であった(図2)。

診療科別の紹介先を選んだ理由では、内科は「患者さんの生活を考慮し、通院/入院がしやすい場所であった」がいちばん多い理由であったが、透析、精神科、歯科では、

「紹介先施設が受入に協力的であった」がいちばん多い理由であった。

考 察

病院への入院紹介は外来紹介・診療所/クリニックに比べ、「紹介先からの働きかけ」との回答が多く、「患者の生活を考慮」「患者の希望、かかりつけ」が少なかった。紹介先(転院先)を選ぶ際は治療上の理由が優先されることが多いからではないかと考えられる。病院外来・診療所/クリニックへの紹介は、病院入院に比べ「患者の生活圏の考慮」や「患者の希望/かかりつけ」との回答が多く、外来通院中で全身状態が比較的良好であることから、医療の面に加えて、より生活状況を重視した転院を担当医も患者の側も考慮することが伺われる。長期コントロールにおいては数カ月に1回程度の受診でHIV感染症診療は対応可能となっている。その反面、透析医療においては週に数回以上の通院が必要であり、歯科治療においても受診継続や早期受診、あるいは緊急受診が必要な場合があり、拠点病院以外でも患者ニーズにあった医療機関の選択が重要である。

歯科は他科に比べて「診療の協力施設として登録があった」と回答する割合が多かった。地域によっては、研究班、行政、歯科医師会などによるネットワーク構築が有効に機能していると考えられる¹⁾。

紹介先診療科は多岐にわたっており、自施設に該当科がないという理由で緩和ケアや精神科などの診療科への転院がみられた。HIV感染症が長期的な治療継続により管理可能な疾患となったことで、HIV感染症管理以外の生活習慣や加齢に伴う疾患の管理が重要となってきたことから、多岐にわたる診療科受診の必要性は今後ますます多くなると考える。

また、受入医療機関の開拓には拠点病院の働きかけが主体である現状が示された。その働きかけが拠点病院や中核拠点病院だけの負担にならないよう、ブロック拠点病院が必要に応じてバックアップしていく体制を継続していかなければならないと考える。

今後の課題

HIV感染症診療担当科以外のさまざまな診療科への受診の必要性から、「診療案内2012-2013」では全診療科の診療経験の有無の項目を追加した。本調査で示されたように拠点病院に該当診療科がないことで拠点病院以外への紹介も多くみられており、HIV感染を原因として患者の受診施設が制限されることがないように、医療体制の整備を進めなければならない。歯科の診療ネットワークは徐々に広がってきており¹⁾、他の診療科でもネットワークの構築は有効であると考えられる。そのためにも行政や地域医療関係機関と

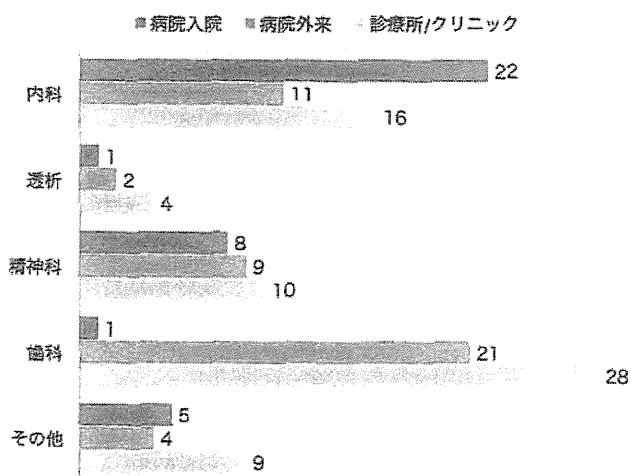


図1 診療科別にみた紹介実績ありの施設数

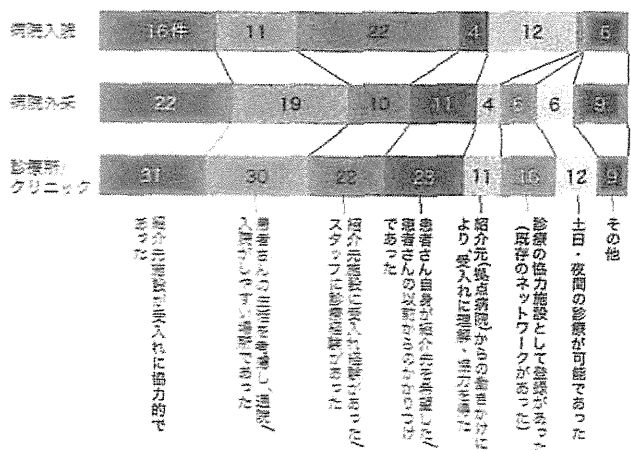


図2 紹介先を選んだ理由(複数選択可回答)

協働して地域の現状に応じた医療体制を目指し、研修会や情報共有の場を企画するなどの取組みを検討し、HIV 診療の理解と協力への働きかけを継続的に行いながら、地域医療機関とのネットワークを構築していく必要がある。

今後はブロック拠点病院、中核拠点病院、拠点病院そして地域医療機関の担うべき役割を理解し、そのうえで現在の HIV 診療に見合った医療体制の改善につなげていけるような協力体制を図ることが重要である。

その一助となるべく「診療案内」の掲載情報については、引き続き検討を重ねていきたい。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」の一環として行った。「拠点病院診療案内」作成および、アンケートにご協力いただいた全国拠点病院、その他関係各所の皆さまに深謝致します。

文 献

- 1) 前田憲昭：歯科の HIV 医療体制整備。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究 (研究代表者 山本政弘)。平成 23 年度総括・分担研究報告書：74-77。2012。

症 例

十二指腸乳頭部腫瘍が疑われた HIV 感染合併 CMV 感染症の 1 例

国立病院機構九州医療センター内科・臨床研究センター

南 留美 高濱宗一郎 中嶋恵理子 山本 政弘

(平成 24 年 8 月 31 日受付)

(平成 25 年 4 月 17 日受理)

Key words: HIV, cytomegalovirus, duodenitis

序 文

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、エイズ指標疾患の 1 つであり、免疫能の低下した HIV 感染者に比較的好く合併する感染症である。HIV 感染者において CMV は消化管の多様な部位に感染し、特に食道、胃、大腸に頻度が高い。十二指腸病変は頻度が低く¹⁾検索範囲内でも症例報告が散見される程度である。CMV 感染に伴う消化管病変は潰瘍を形成することが多く、出血や穿孔を起こしうる。今回、我々は、十二指腸乳頭部に腫瘤性病変をきたしたために十二指腸乳頭部腫瘍を疑われた HIV 感染合併 CMV 十二指腸炎の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：59 歳、男性。

主訴：味覚障害、食欲不振、体重減少 (-13kg/6 カ月)。

既往歴：梅毒、B 型・C 型肝炎の既往なし。その他特記事項無し。

家族歴：母、糖尿病。

生活歴：性指向は不明。海外渡航歴なし。薬物使用歴なし。喫煙なし。飲酒は付き合い程度。

現病歴：2009 年 7 月頃から、味覚障害、口腔内疼痛が出現し近医受診するも症状は改善しなかった。2009 年 11 月、食欲不振、体重減少を認めたため、近医にて上部消化管内視鏡施行。その際、カンジダ性食道炎および十二指腸乳頭部腫瘍性病変が認められた。HIV 抗体スクリーニング検査 (EIA 法) 陽性であったため、2009 年 12 月、当院紹介受診。

初診時現症：体温 36.7 度、脈拍 72/分、整。眼球結膜黄疸なし。眼瞼結膜貧血なし。口腔内白苔あり。頸

部リンパ節腫大なし。心音、呼吸音正常。腹部平坦、軟。圧痛なし。腫瘤触知せず。

初診時検査所見：末梢血検査は WBC 4,300/ μ L と正常、リンパ球 16.2% と低下、RBC 435 万/ μ L、Hb 11.2g/dL と軽度の貧血を認めた。生化学検査では肝・胆道系酵素の上昇なし、アミラーゼ上昇なし。空腹時血糖 233mg/dL、HbA1c 7.9% (JDS) と耐糖能障害を認めた。CA19-9、CEA の上昇なし。HIV 感染に関しては、HIV-1 抗体確認検査 (ウエスタンブロット法) 陽性。血漿中 HIV-RNA 量 26 万コピー/mL であった。CD4 陽性細胞数 49/ μ L と細胞性免疫の低下を認めた。活動性 CMV 感染症の指標である血中 CMV 抗原 (C7 HRP) は 8/52,000cells と陽性であった。上部消化管内視鏡 (Fig. 1a) では、カンジダ性食道炎および十二指腸乳頭周囲に不整な潰瘍を伴う腫瘤性病変を認め、肉眼上、乳頭部癌を疑う所見であった。腹部造影 CT では、十二指腸乳頭部付近に造影効果のある壁の肥厚を認めるも主膵管や総胆管の拡張は認めなかった。その他の腸管には壁在性の炎症や浸潤を示唆する瀰漫性の腸壁の肥厚や狭窄、腫瘤形成等の病変を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：十二指腸乳頭部の腫瘤性病変は病理所見上、粘膜の糜爛や線維化を伴い、細胞質内封入体を持つ細胞浸潤を粘膜上皮および間質に認めた (Fig. 3a)。浸潤している細胞は免疫染色にて CMV 陽性であったことより (Fig. 3b)、CMV 性十二指腸乳頭部炎と診断した。眼底所見では、網膜血管周囲に出血を伴う白斑を認め CMV 網膜炎と診断した。カンジダ食道炎、CMV 感染症以外には、明らかな日和見感染症の合併を認めなかった。免疫再構築症候群 (Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) による CMV 感染症の増悪を防ぐため valganciclovir 1,800mg/日にて 4 週間治療を行い、CMV 網膜炎に関しては白斑の減少、硝子体への細胞浸潤の低下

別刷請求先：(〒810-8563) 福岡市中央区地行浜 1-8-1
国立病院機構九州医療センター臨床研究センター
南 留美

Fig. 1 Endoscopic findings of the papilla of Vater
(a) The first examination, (b) 3 weeks after the medication of valganciclovir, (c) 6 months after the initiation of ART.

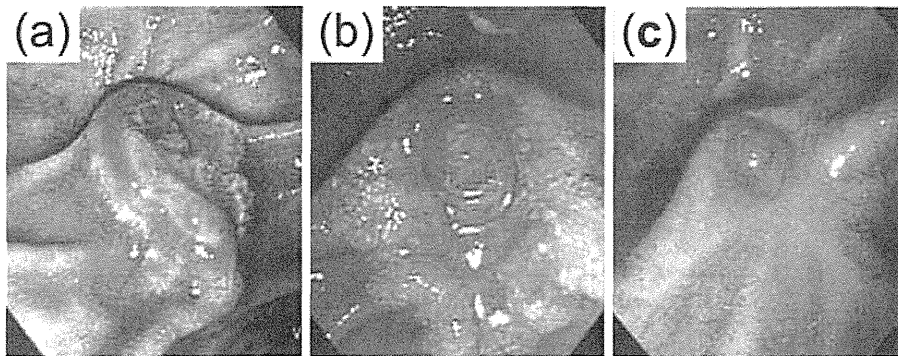
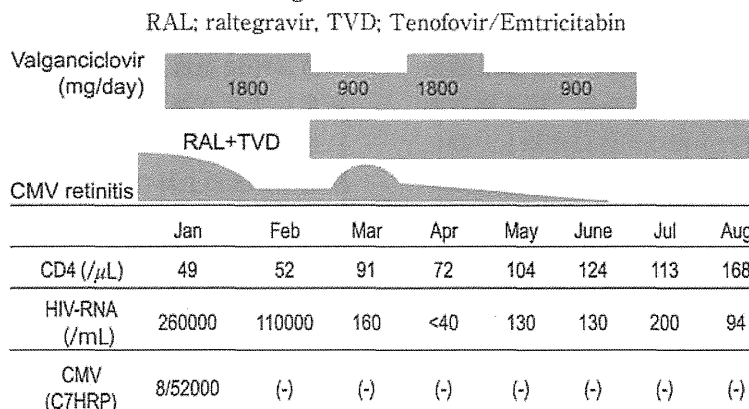


Fig. 2 Clinical course



を確認、CMV性十二指腸乳頭部炎に関しては、不整な潰瘍および腫瘤が縮小し軽度の発赤を残す程度にまで改善しているのを確認後 (Fig. 1b), valganciclovir を維持量 (900mg/日) に減量し、抗 HIV 療法 (raltegravir + tenofovir/emtricitabine) を開始した。抗 HIV 療法開始1カ月後に、眼底所見にて硝子体への細胞浸潤の増加を認めた。IRISによるCMV網膜炎の悪化と考え、valganciclovirを一旦治療量 (1,800mg/日) に増量し、その後改善した。CMV性十二指腸乳頭部炎に関しては、IRISを疑わせる所見は認めなかった。血中 HIV-RNA は、抗 HIV 療法開始後2カ月で感度以下 (<40 コピー/mL)、CD4陽性細胞数は抗 HIV 療法開始後1年で200/ μL 以上に回復した。初診時に認められた耐糖能異常に関しては、インスリン分泌量の低下を認めなかったことより、遺伝的要因 (母親が糖尿病) および HIV 感染に伴うインスリン抵抗性の亢進が原因と考えられ、抗 HIV 剤開始後、食事療法のみで改善した。抗 HIV 薬開始6カ月後、十二指腸病変は内視鏡にて消失しており (Fig. 3c)、組織学的にも CMV 陽性細胞は検出されなかった。以後、当科外来にて経過を見ているが、十二指腸乳頭部炎、網膜

症ともに再燃せず3年以上経過している。

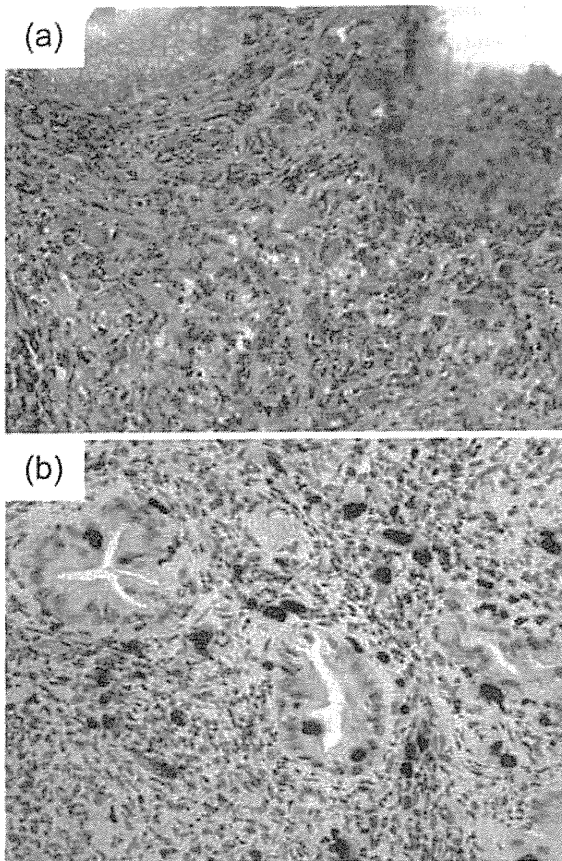
考 察

CMV 感染は、免疫不全の進行した HIV 感染症患者においてもっとも頻度の高い日和見感染の一つである。AIDS 患者においては約 50% が血中 CMV 抗原陽性であり²⁾、剖検では 60~90% に感染が認められたと報告がある^{3,4)}。CMV はあらゆる臓器に感染しうるが、消化管は肺、副腎について感染する頻度が高い臓器である。消化管においては、回腸末端や右側結腸が好発部位である⁵⁾。多発性に病変を認めることもあり、特に、十二指腸乳頭部炎の場合は、胆道系に感染を併発していることが多いと報告されている⁶⁾。本症例の場合、血液生化学所見からも画像所見からも胆道系感染の合併は認められなかった。また、腹部造影 CT 上、大腸病変も認められなかった。本症例のように十二指腸単独に病変を認めることは稀と報告されており、実際、1990 年以降の MEDLINE による検索では HIV 感染合併の CMV 十二指腸炎の報告は 6 例であり、2 例が腫瘤性病変、4 例がびらん、潰瘍病変であった¹¹⁷⁻¹²⁰⁾。CMV の消化管病変は多彩であるが、潰瘍を形成することが多く、腫瘤を形成することは少ない⁶⁾。潰瘍を

Fig. 3 Pathological finding of the biopsy specimen.

(a) The section shows severely inflamed duodenal mucosa with erosion and fibrosis. Atypical cells with enlarged and eosinophilic nuclei are seen in the epithelium as well as in the stroma. (H.E staining)

(b) Immunohistochemical studies reveal the infiltrating cells are strongly positive for CMV



形成する場合は、いわゆる打ち抜き様の潰瘍で潰瘍周辺には浮腫を伴わないことがほとんどであり¹¹⁾、潰瘍性大腸炎やクローン病と鑑別しにくいこともある。CMVは血管内皮細胞に感染することが多く¹²⁾、腸管上皮細胞や腺細胞に感染することは少ないことより、潰瘍形成は血液循環障害に起因すると考えられている¹³⁾。一方、腫瘍性病変は、消化管造影検査や内視鏡、腹部CTにて腫瘍性病変と似た所見を呈する⁸⁾。組織学的所見に関しては報告が少ないが、検討例では炎症性偽腫瘍様の所見を呈している¹⁴⁾。すなわち、粘膜および粘膜下の浮腫や線維化、肉芽種形成、炎症細胞浸潤を認め、CMVは血管内皮細胞よりむしろ、間質の線維芽細胞や上皮細胞内への感染を特徴とする。本症例においても、血管内皮にも少数の感染細胞を認めたが、主に間質に封入体のある細胞を認め、炎症および線維化を伴っていた。

腸管のCMV感染では、封入体は典型的なowl eyeにはなりにくいといわれている⁹⁾¹⁵⁾。HIV感染合併では、HIV感染非合併例に比べ病変に壊死を伴う症例の割合が多く報告されている⁸⁾。さらにHIV感染合併例では腸粘膜の構造異型を伴うこともありHE染色所見のみでCMV感染を診断するのは困難と考えられる。血中CMV抗原は活動性CMV感染症の指標となるが、CMV腸炎での感度は50%、CMV網膜炎での感度は30%と報告されており、血中CMV抗原の有無とCMV感染臓器病変の有無には相関はない⁸⁾¹⁶⁾。以上のことからCMV感染による臓器病変の最終診断には組織の免疫染色が重要である。

CMVによる消化管病変は、健常人に発症した場合、抗ウイルス薬の投与なく軽快する例も報告されている。一方、高齢者や重度の消化器病変を有する症例、HIV感染合併例では、抗CMV薬での加療が必要になる¹⁷⁾。さらに腸管穿孔や出血、腫瘍性病変による閉塞がある場合には外科的処置が必要になる。HIV感染に伴うCMV腸炎では病変が多発していることやCMVによる腸管の血流不全のために術後合併症も多く、緊急手術例の死亡率は54%~87%と報告されている¹⁸⁾。実際、消化管CMV腫瘍性病変を併発したHIV感染症15例の検討では、8例に外科的処置が施行されている。抗ウイルス薬を併用していない6症例のうちその後の経過が追えた4例はいずれも周術期の合併症にて死亡している。抗ウイルス薬を使用した症例では、外科的処置を併用した症例も含め検討可能症例7例中5例にて改善を認め、2例が死亡している。一方、HIV感染を合併していない消化管CMV腫瘍性病変9例の検討では、自然軽快1例、外科的処置が必要だった症例4例、抗ウイルス薬使用例(外科的処置併用例も含む)7例であったが、いずれも再燃なく予後良好であった⁸⁾。本症例は、腫瘍性病変が小さかったこと、十二指腸乳頭部に病巣がありながらも胆道系の閉塞がなかったことより外科的処置は行わず、valganciclovirの内服にて改善した。抗CMV薬の治療効果判定に関しては、血中CMV抗原の検出が有用であると報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、本例においてもvalganciclovir開始に伴い血中CMV抗原は陰性化した。しかし、前述のように血中CMV抗原の感度、特異度には限界があり、またIRISにおいては必ずしも血中CMV抗原は陽性化しないため、本例ではvalganciclovirによる治療効果の判定、臨床経過の評価は、十二指腸病変では内視鏡所見、網膜病変に関しては眼底所見を重視し、血中CMV抗原は参考所見とした。

CMV感染は、特に網膜炎においてIRIS発症のリスクが高く、2割前後の症例に認められるとの報告がある²¹⁾²²⁾。消化管においてもIRISにより腸管の穿孔を

きたした症例が報告されている²³⁾。十二指腸乳頭部病変に関する IRIS の検討は、文献的に報告例がなかったが、本症例は炎症を伴う腫瘍性病変であったため、開始後の IRIS 発症の可能性が高いと判断した。抗 HIV 療法開始前の日和見感染症の治療期間が1カ月未満であると IRIS のリスクが高まると報告されているため²⁴⁾、4週間の valganciclovir による治療後に抗 HIV 療法を開始した。結果、網膜病変には一度 IRIS を認めたが、十二指腸病変は IRIS を併発することなく経過した。CMV 網膜炎に関しては抗 HIV 療法導入後8週間以上の抗 CMV 療法を施行していれば抗 CMV 薬を中止しても予後に影響がないと報告されているため²⁵⁾、IRIS の治療を行った後に valganciclovir 900mg を8週間投与し中止した。現在、当院初診後3年以上経過しているが再燃はない。

本症例は十二指腸乳頭部腫瘍と肉眼的に鑑別が困難であったが組織診断により CMV 性十二指腸乳頭部炎と診断され保存的治療が奏効した1例である。HIV 感染症、移植後の免疫抑制剤の使用、抗悪性腫瘍剤の使用や膠原病に対するステロイドの使用などによる免疫不全の症例に腸管腫瘍性病変を認めた場合には、CMV 感染を疑い精査を進める必要がある。さらに診断には免疫染色を含めた組織診断が重要であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Wilcox CM, Schwartz DA : Symptomatic CMV duodenitis. An important clinical problem in AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1992 ; 14 : 293—7.
- 2) Jacobson MA, Mills J : Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 585—94.
- 3) Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA : Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000 ; 14 : 69—74.
- 4) Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL, Simrell CR, Macher AM : Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983 ; 112 : 357—82.
- 5) Drew WL : Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 449—56.
- 6) Cello JP : Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989 ; 86 : 539—46.
- 7) Mohan H, Bal A, Garg S, Dalal U : Cytomegalovirus-associated pseudotumor simulating gastric malignancy in acquired immunodeficiency syndrome: a case report with review of literature.

- Jpn J Infect Dis* 2007 ; 60 : 134—6.
- 8) Kelesidis T, Tozzi S, Mitty R, Worthington M, Fleisher J : Cytomegalovirus pseudotumor of the duodenum in a patient with AIDS: an unrecognized and potentially treatable clinical entity. *Int J Infect Dis* 2010 ; 14 : e274—82.
- 9) Kim Y, Cho Y, Lee J, Jin S, Shim C : CMV infection in an HIV patient with duodenal papillitis. *Endoscopy* 2007 ; 39 : E23.
- 10) Mong A, Levine MS, Furth EE, Laufer I : Cytomegalovirus duodenitis in an AIDS patient. *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 939—40.
- 11) 徳永博俊, 毛利圭二, 岡三喜男, 甲斐田祐子, 松本英男, 平井敏弘, 他 : サイトメガロウイルス腸炎による小腸穿孔を契機に診断された AIDS の剖検例. *川崎医学会誌* 2010 ; 3 : 53—60.
- 12) Iwasaki T : Alimentary tract lesions in cytomegalovirus infection. *Acta Pathol Jpn* 1987 ; 37 : 549—65.
- 13) 山田義也, 江川直人, 小澤 広, 門馬久美子, 榊信廣, 猪狩 亨, 他 : AIDS の消化管病変の臨床と病理. *胃と腸* 1999 ; 34 : 845—55.
- 14) Teixidor HS, Honig CL, Norsoph E, Albert S, Mouradian JA, Whalen JP : Cytomegalovirus infection of the alimentary canal: radiologic findings with pathologic correlation. *Radiology* 1987 ; 163 : 317—23.
- 15) Schwartz DA, Wilcox CM : Atypical cytomegalovirus inclusions in gastrointestinal biopsy specimens from patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic role of in situ nucleic acid hybridization. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 1019—26.
- 16) Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, *et al.* : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 431—4.
- 17) 大中貴史, 米澤昭仁, 今田和典 : 健常成人に認められたサイトメガロウイルス胃十二指腸炎の一例. *感染症誌* 2013 ; 87 : 49—52.
- 18) Michalopoulos N, Triantafillopoulou K, Beretouli E, Laskou S, Papavramidis TS, Pliakos I, *et al.* : Small bowel perforation due to CMV enteritis infection in an HIV-positive patient. *BMC Res Notes* 2013 ; 6 : 45.
- 19) 花房秀次, 松田文子, 田中葉子, 上杉妙子, 太田俊彦, 佐藤敏美, 他 : AIDS に合併したサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の早期診断及び治療効果判定における CMV 抗原検索の有用性. *感染症誌* 1994 ; 68 : 1105—12.
- 20) Roberto Manfredia, Tiziana Lazzarottob, Patrizia Spezzacatenab, Paola Dal Monteb, Antonio Mastroiannia, Olga V Coronadoa, *et al.* : Quantitative cytomegalovirus (CMV) antigenae-

- mia during antiviral treatment of AIDS-related CMV disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997 ; 40 : 299—302.
- 21) Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C : Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007 ; 4 : 9.
- 22) Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, *et al.* : Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 684—94.
- 23) von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF : Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection : an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : e38—40.
- 24) Haddow LJ, Moosa MY, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ : Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One* 2012 ; 7 : e40623.
- 25) Wohl DA, Kendall MA, Owens S, Holland G, Nokta M, Spector SA, *et al.* : The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2005 ; 6 : 136—46.

CMV-induced Duodenal Papillitis in a Patient with HIV-1 Infection

Rumi MINAMI, Soichiro TAKAHAMA, Eriko NAKASHIMA & Masahiro YAMAMOTO
Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

We present herein a case report of a 59-year-old patient with HIV-1 infection who developed a CMV-induced pseudotumor of the duodenum. The patient presented with oral pain and dysphagia. Physical examination revealed oral thrush. An EIA and a Western blot assay for antibodies to HIV were positive. His CD4-positive lymphocyte count was initially 49/ μ L with an HIV viral load of 2.6×10^5 copies/mL. Cytomegalovirus (CMV) reactivation was detected with the CMV antigenemia assay. He had CMV retinitis in both eyes with unilateral blurring. An endoscopic study revealed candida esophagitis, and a tumor-like lesion with an irregular ulcer at the papilla of Vater. Histological and immunohistochemical studies revealed a CMV-induced pseudotumor and severely inflamed duodenal mucosa with infiltration of CMV-positive cells. The patient was treated with oral valganciclovir and fluconazole for three weeks. As the oral thrush and retinitis showed improvement, he began antiretroviral therapy (ART), consisting of raltegravir and TDF/FTC. One month later the patient's CD4-positive cells increased to 130/ μ L and the level of HIV-RNA decreased to 160 copies/mL. The CMV retinitis had transiently worsened because of an ART-induced inflammatory response, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Six months after the ART initiation, an endoscopic study revealed that the esophagitis and the lesion at the papilla had improved. Biopsy showed no CMV-positive cells in the epithelium. The patient was now in a relatively healthy condition. CMV-induced pseudotumors of the duodenum are rare, and sometimes resemble malignancy. However, because this tumor responds to medical treatment physicians treating severely immunocompromised patients should be aware of its presentation and treatment.

[J.J.A. Inf. D. 87 : 441~445, 2013]

● 小川培地には生えない 抗酸菌 *M. genavense*

Hirschel らが 1990 年に同定不能な播種性抗酸菌症で死亡した AIDS 症例を初めて報告し、後年この抗酸菌は遺伝子学的解析から新たな抗酸菌として *Mycobacterium genavense* と命名されている。本菌は遅発育性（6～12 週）であるうえに、培養には Mycobactin J が必要なため小川培地には発育せず、診断に苦慮することがある。最近では HIV 感染者だけでなく臓器移植などの免疫不全患者に発症した *M. genavense* 感染症も報告されている¹⁾。本菌は土壌や水系からは見出されおらず、犬やペット用鳥類から分離されている。

2003 年に筆者らが経験した肺 *M. genavense* 症を合併した AIDS 症例（43 歳男性）をここで紹介する。

8 月から微熱、盗汗があり、9 月に近医を受診した。胸部 X 線写真で右肺野に空洞影を認めたため結核専門病院に紹介された。喀痰塗抹・PCR

法で結核菌を認めず、HIV 抗体検査が陽性であったため、当科へ転院となった。ペットとして鳥と犬を飼っていた。

血液検査では貧血と軽度白血球減少、 γ -GTP を主とした肝機能障害、低アルブミン血症を認めた。CRP は 0.7 mg/dL、CD4 陽性リンパ球数 7/μL、HIV-RNA 量 30 万 copies/mL であった。胸部 X 線写真では右上肺野に薄壁空洞を認め、胸部 CT 上では右上葉に径 5cm 大の空洞と周囲の散在性小結節影がみられた（図 1）。

確定診断目的で気管支鏡検査を実施した。空洞内の生検組織所見では肉芽腫の形成があり、抗酸菌染色で染まる短桿菌を認めた。また空洞内の擦過物塗抹鏡検で Gaffky 8 号相当の抗酸菌を認めた。しかし培養（小川培地）および PCR 法は陰性であった。そこで、結核予防会結核研究所（御手洗 聡先生）に菌同定を依頼し、Middlebrook 7H9 培地で 2ヵ月後にわずかな集落形成を認め、16S rRNA シークエンス解析で *M. genavense* と同定された。

当初は *M. kansasii* を想定し、イソニアジド＋リファンピシン＋エタンブロールで治療を開始し

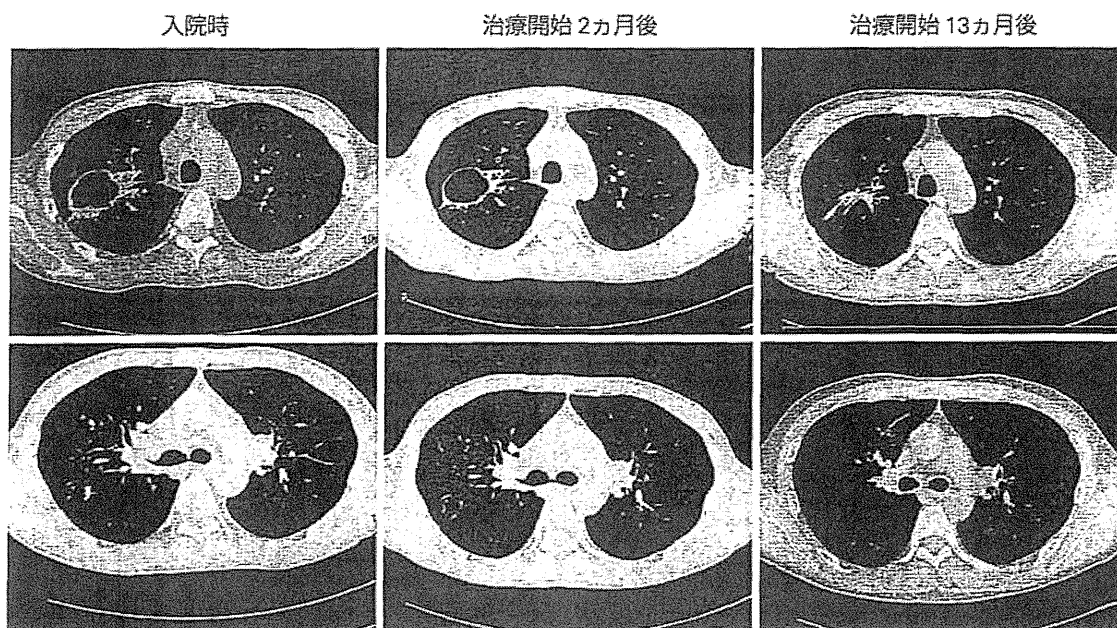


図 1. 胸部 CT 所見の経過



た。1ヵ月半ほど経過しても発熱は持続し、培養結果も陰性であったため、他の抗酸菌の可能性も考慮しクラリスロマイシンも追加した。解熱傾向がみられ、3週後から抗 HIV 治療も開始したところ、2週間程の経過で発熱は認めなくなった。胸部画像所見は徐々に改善し、約1年後には空洞と散布影は消失して索状影を残すのみとなった(図1)。CD4 陽性リンパ球数も増加したので、抗酸菌治療も終了したが、現在まで再発もなく経過している。

本例は経過中播種性感染症の所見はみられず、肺 *M. genavense* 症と診断した。そのため免疫不全が進行した HIV 感染者であったが、良好な治療経過を辿ったのかもしれない。

文献

- 1) Charles P et al : *Mycobacterium genavense* infection : a retrospective multicenter study in France, 1996-2007. *Medicine* 90 : 223-230, 2011

原 著

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——古西 満^{1,2)}, 宇野 健司²⁾, 善本英一郎^{2,3)}, 治田 匡平⁴⁾, 松島 紫乃⁴⁾,
小川 拓³⁾, 米川 真輔³⁾, 笠原 敬²⁾, 前田 光一²⁾, 三笠 桂一²⁾¹⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター, ²⁾ 同 感染症センター,
³⁾ 奈良厚生会病院感染制御室, ⁴⁾ 奈良県立医科大学附属病院薬剤部

目的: HIV 感染者に合併する慢性腎臓病が臨床的課題のひとつとなっている。そこで腎機能を評価する推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) の悪化を予測する臨床的因子について HIV 感染者で検討する。

対象・方法: 2008 年に当科外来を受診し、病状が安定していた HIV 感染者 64 名を対象とした。2008 年の eGFR と関連する臨床的因子を評価した。2011 年の eGFR による変化率と関連する臨床的因子も評価した。

結果: 2008 年 eGFR は抗 HIV 治療中の症例および飲酒習慣のある症例で低値の傾向があり、高血圧または糖尿病合併症例、中性脂肪・総コレステロール値が高値な症例で有意に低値であった。また、eGFR は修正比 (酸化ストレス) とは正の相関の傾向があり、脈波伝播速度とは有意な負の相関を認めた。eGFR 変化率はペントラキシン3と有意な負の相関を認め、多変量解析でも有意な関連を認めた。

結論: 高血圧、糖尿病または高脂血症を合併する HIV 感染者で eGFR が低値であった。また HIV 感染者で「腎血管連関」が認められた。ペントラキシン3が HIV 感染者で eGFR の悪化を予測する指標となることが示唆された。

キーワード: HIV 感染症, 推算糸球体濾過量, 脈波伝播速度, ペントラキシン3, 腎血管連関

日本エイズ学会誌 15: 164-168, 2013

結 言

HIV 感染者の予後改善に伴い、長期経過中に認める合併症が新たな臨床的課題となってきている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) も合併症のひとつとして注目され¹⁾、その評価には推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が用いられている²⁾。臨床医が HIV 感染者を長期管理するなかで、eGFR の悪化を予測できることは意義がある。そこで、今回われわれは当科通院中の HIV 感染者で eGFR および 3 年後の eGFR 変化率と臨床的因子との関連性を評価したので報告する。

対象と方法

2008 年 8 月から 10 月に当科外来を受診し、病状が安定していた日本人 HIV 感染者 64 名を対象とした。対象の平均年齢は 43.0 歳 (26~71 歳)、性別は男性 54 名・女性 10 名であった。Body mass index (BMI) の平均は 22.4 (16.5~30.1) であった。HIV 感染リスクは血液製剤 9 名、異性間

性的接触 26 名、同性間性的接触 29 名で、HIV 感染症の病態は 24 名 (37.5%) が AIDS であった。抗 HIV 治療中が 49 名 (76.6%) で、2008 年受診時 CD4 陽性細胞数は 455/ μ L (90~1,435/ μ L)、ウイルス量 40 コピー/mL 未満が 23 名 (35.9%)、1,000 コピー/mL 以上が 14 名 (21.9%) であった。

eGFR は血清クレアチニン値を測定し、日本腎臓病学会推算式³⁾で算出した。脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV) はフォルム PWV/ABI (オムロンコーリン(株)) で測定し、数値が高いほど動脈の硬化が強いと判定した。血管炎症マーカーであるペントラキシン3 (pentraxin3 : PTX3) を ELISA キット ((株)ベルセウス プロテオミクス) で血漿を検体として測定した。酸化ストレスは、活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 (Free Radical Analytical System 4, ウィスマー社) を用いた。血漿を採取し、酸化ストレス度は d-ROMs (reactive oxygen metabolites) test、抗酸化力は BAP (biological antioxidant potential) test を用いて測定後、修正比 (d-ROMs 値 \div BAP 値 \div 7.541)⁴⁾ を算出し、修正比が小さいほど酸化ストレスが大きいと判定した。

2008 年の eGFR と性別、HIV 感染症の病態、抗 HIV 治

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学健康管理センター)

2013 年 3 月 27 日受付; 2013 年 6 月 2 日受理

療の有無、喫煙および飲酒習慣の有無、BMI、高血圧または糖尿病合併の有無、B型肝炎ウイルス（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）感染の有無、2008年のCD4陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪値・総コレステロール値・PTX3値・修正比・PWVとの関連性について評価した。また、3年後（2011年）のeGFRで変化率を求め、前述の各因子との関連性について評価した。

本研究を実施するにあたり、被験者には事前に研究内容について十分説明したうえで同意を得た。

結 果

2008年のeGFRの平均は 84.9 ± 21.3 (平均 \pm SD) mL/min/ 1.73 m^2 で、 $60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ 未満の症例は8名（12.5%）であった。eGFRは性別、HIV感染症の病態、喫煙習慣の有無、BMI、HBVまたはHCV感染の有無では有意差はなく、抗HIV治療中の症例および飲酒習慣のある症例の方が低値の傾向（ $p=0.07$ ）があり、高血圧または糖尿病を合併する症例で有意に低値であった（ $p<0.05$ ）。eGFRはCD4陽性細胞数、ウイルス量で有意差はなかったが、中性脂肪値が 200 mg/dL 以上および総コレステロール値が 220 mg/dL 以上の症例のほうが有意に低値であった（ $p<0.05$ ）（図1）。高血圧または糖尿病、高脂血症の合併の有無でBMIに有意差はなかった。eGFRはPTX3値とは有意な相関を認めなかったが、修正比とは正の相関の傾向があり（ $p=0.09$ ）、PWVとは有意な負の相関を認めた（ $p<0.05$ ）（図2）。

2011年のeGFRの平均は 80.5 ± 20.1 (平均 \pm SD) mL/min/ 1.73 m^2 で、2008年に比べて有意に低下していた（ $p<0.01$ ）。2011年のeGFRを2008年と比較した変化率は 96.4

± 17.9 (平均 \pm SD) %で、変化率が90%以下の症例は19名（30.0%）であった。変化率は性別、HIV感染症の病態、HBVまたはHCV感染の有無、抗HIV治療の有無、BMI、高血圧または糖尿病合併の有無で有意差はなかった。BMIも3年間で有意な変化はなく、BMIの増減で変化率に有意差を認めなかった。また、変化率は2008年のCD4陽性細胞数、ウイルス量、中性脂肪値、総コレステロール値でも有意差は認めなかった（図3）。変化率は2008年の修正比、PWVとは有意な相関を認めなかったが、2008年のPTX3値とは有意な負の相関を認めた（ $p<0.05$ ）（図4）。

eGFRの変化率を目的変数、2008年のCD4陽性細胞数、ウイルス量、総コレステロール値、PTX3、修正比、PWV、抗HIV治療期間を説明変数として、重回帰分析を行った。PTX3のみに有意な関連を認めた（ $p<0.05$ ）。

考 察

今回の検討では、CKD病期のステージG3a以上に相当するeGFR $60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ 未満の症例が8名（12.5%）であった。これまでの報告ではステージG3a以上の頻度は3.5~9.7%であり⁹⁾、若干高い頻度であった。村松ら⁶⁾はCKDの有病率を2施設間で比較し、患者年齢分布やリスク因子の保有状況などで異なることを報告しており、施設ごとにCKDの発症状況を把握しておく必要性が改めて示された。

本検討では血清クレアチニン値でeGFRを算出したが、クレアチニン値は筋肉量や運動の影響を受けるためシスタチンCを用いた評価も行われるようになってきている。柳澤ら⁷⁾はHIV感染者の腎機能をシスタチンC値による推算式で評価すると、CKD有病率は減少すると報告している。

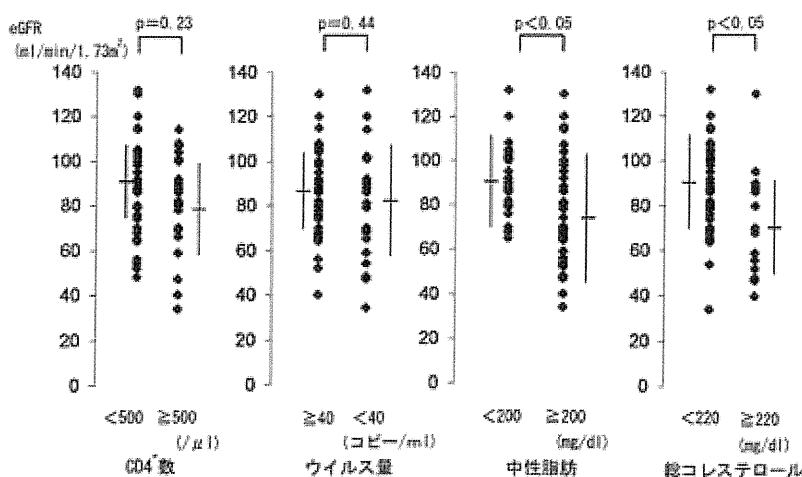


図1 2008年の推算糸球体濾過量（eGFR）とCD4陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

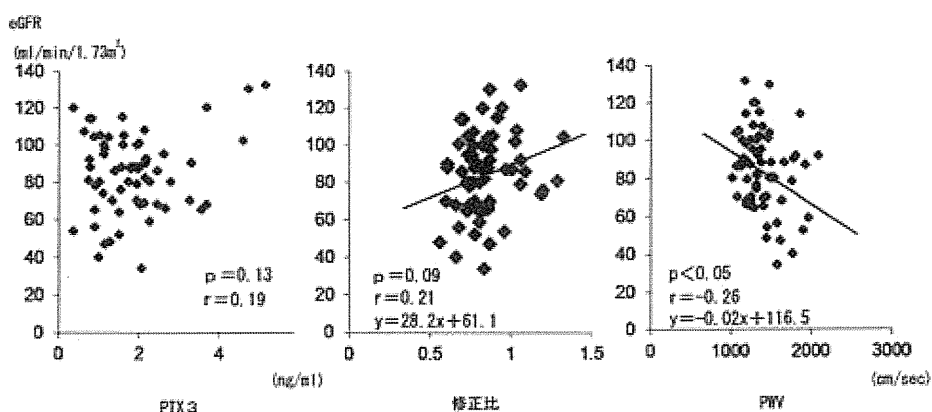


図 2 2008 年の推算糸球体濾過量 (eGFR) とペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

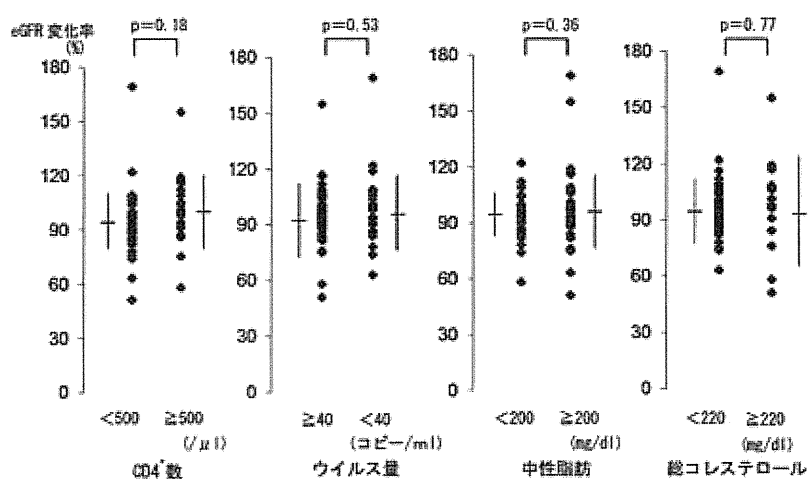


図 3 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年の CD4 陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

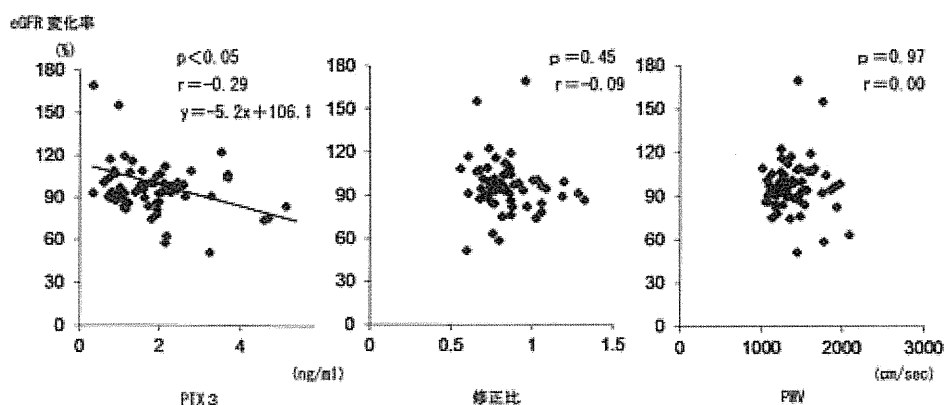


図 4 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年のペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

そのため、今後は eGFR の標準的な評価方法を確立することも重要な課題のひとつである。

HIV 感染症に伴う腎障害には複数の危険因子が指摘されている。高齢、人種、CD4 陽性細胞数の減少、高ウイルス量、高血圧・糖尿病・HCV 感染・高脂血症の合併、薬剤（テノホビル・リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬など）、蛋白尿等が報告されている^{3,8,9)}。われわれの検討では、抗 HIV 治療、飲酒習慣、高血圧または糖尿病の合併、高脂血症、酸化ストレス、PWV（動脈の硬化）が CKD の危険因子である可能性が示唆された。抗 HIV 治療薬ごとに検討しても症例数が少ないために、CKD と関連する薬剤は見出せなかったが、一般的に報告されているようにテノホビルなど腎機能に影響する薬剤⁸⁾には注意が必要である。高脂血症が腎臓に与える影響は脂質腎毒性仮説が提唱され、注目されている¹⁰⁾。さらに、eGFR と PWV の相関から HIV 感染者においても CKD と動脈の硬化に関連がある「腎血管連関」が存在し、酸化ストレスが病態へ関与している可能性に注目している¹¹⁾。HIV 感染者では、高脂血症、CKD、動脈硬化は密接な関連があることが示唆され、抗 HIV 薬による脂質代謝異常への対応はより重要になるものと考ええる。

PTX3 は急性炎症性蛋白であり、血管内皮細胞・マクロファージ・線維芽細胞・平滑筋細胞などで発現し、炎症刺激依存的に発現が増強することから、心筋梗塞、動脈硬化などのマーカーとして注目されている¹²⁾。炎症性マーカーとして知られている C 反応性蛋白 (CRP) がおもに肝臓で産生されるのとは異なり、PTX3 は全身のさまざまな細胞で産生されるので、局所的炎症をより敏感に反映すると考えられている。実際に CKD 患者においても PTX3 と eGFR との関連性があるという報告が散見されるようになっている¹³⁾。今回の検討でも 3 年後の eGFR 変化率と有意な関連を示したのは PTX3 のみであり、HIV 感染者の CKD 進行を予測するマーカーとなるのではないかと期待される。しかし、今回は高感度 CRP などとは比較していないので、PTX3 の有用性を判断するには今後の研究成果に負うところが残っている。

HIV 感染者においても CKD は心血管疾患の危険因子となることから、慎重に管理しなければならない。HIV 感染者の腎機能に影響する因子は多岐にわたるなかで、PTX3 は eGFR の悪化を予測するマーカーである可能性が示唆されたので、さらにエビデンスを集積していく必要があると考える。

文 献

- 1) Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP : Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 61 : 1-6, 2004.
- 2) CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会 : CKD 診療ガイド 2012. (日本腎臓病学会編), 東京, 東京医学社, 2012.
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53 : 982-992, 2009.
- 4) 永田勝太郎, 長谷川拓也, 広門靖正, 喜山克彦, 大槻千佳 : 生活習慣病と酸化ストレス防御系, *心身医* 48 : 177-183, 2008.
- 5) Ando M, Tsuchiya K, Nitta K : How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol* 16 : 363-372, 2012.
- 6) 村松崇, 柳澤如樹, 近澤悠志, 清田育男, 四本美保子, 大瀧学, 尾形享一, 萩原剛, 鈴木隆史, 菅沼明彦, 今村顕史, 天野景裕, 山元泰之, 新田孝作, 味澤篤, 福武勝幸, 安藤稔 : 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率—2 施設での調査結果—, *感染症誌* 87 : 14-21, 2013.
- 7) 柳澤如樹, 安藤稔, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤 : HIV 感染者における血清シスタチン C に基づく推算糸球体濾過量値の有用性, *感染症誌* 87 (臨時増刊号) : 327, 2013.
- 8) Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, Krishnasami Z, Willig JH, Martin JN, Moore RD, Eron JJ, Kitahata MM : Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 26 : 1907-1915, 2012.
- 9) Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella FJ Jr, Jacobson LP : Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection : a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 : 380-386, 2011.
- 10) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF : An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 5 : 713-721, 2009.
- 11) Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN : Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart* 99 : 365-372, 2013.
- 12) 奥谷大介 : 新しいメディエーター, Pentraxin3 の炎症反応における役割, *Jpn J Clin Immunol* 29 : 107-113, 2006.
- 13) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger

O, Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME : Plasma pentraxin3 in patients with chronic kidney disease : Associations with renal

function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality, *Clin J Am Nephrol* 2 : 889-897, 2007.

Clinical Factors Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in HIV-Infected Individuals

—Usefulness of Pentraxin 3—

Mitsuru KONISHI^{1,2)}, Kenji UNO²⁾, Eiichiro YOSHIMOTO^{2,3)}, Kyohei HARUTA⁴⁾, Shino MATSUSHIMA⁴⁾, Taku OGAWA²⁾, Shinsuke YONEKAWA²⁾, Kei KASAHARA²⁾, Koichi MAEDA²⁾ and Keiichi MIKASA²⁾

¹⁾ Center for Health Control, and ²⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University,

³⁾ Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital,

⁴⁾ Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital

Background : Chronic kidney disease has recently become an important cause on morbidity and mortality in HIV-infected individuals. Therefore, we aim to assess risk factors for deterioration of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in HIV-positive patients.

Methods : Sixty-four HIV-infected outpatients, whose physical condition was stable, were enrolled in this study between August and October in 2008. We evaluated the association between eGFR in 2008 and various clinical factors. In addition, we estimated the relationship between change rate of eGFR after 3 years and above-mentioned factors.

Results : The eGFR in 2008 tended to be low in patients receiving antiretroviral therapy or drinking customarily, and was significantly low in patients with hypertension, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia or hypercholesterolemia. The eGFR in 2008 significantly correlated with pulse wave velocity in 2008. The change rate of eGFR significantly correlated with pentraxin 3 which was only factor showed significant by multivariate analysis.

Conclusions : Our results indicate that HIV-infected patients may have reno-vascular syndrome, and that pentraxin 3 may be useful marker predicting decline of eGFR in HIV-positive individuals.

Key words : HIV infection, estimated glomerular filtration rate, pulse wave velocity, pentraxin 3, reno-vascular syndrome

症
例Case
report肝細胞癌の筋肉内転移を認めた HIV・HCV
重複感染症の 1 剖検例*米川真輔 古西 満 善本英一郎
宇野健司 三笠桂一**

はじめに HIV との重複感染で HCV の病態は悪化しやすいことが指摘されている¹⁾。今回われわれは、非加熱血液製剤によって HIV と HCV を重複感染した血友病 A の患者に肝細胞癌を発症し、治療経過中に筋肉内転移を認めた症例を経験した。肝細胞癌の筋肉内転移はまれであり、若干の文獻的考察を加え、報告する。

症 例

症 例：44 歳，男性。

主 訴：全身倦怠感。

家族歴：父が糖尿病，次兄は胃癌。

既往歴：32 歳，肺クリプトコッカス症。

現病歴：血友病 A のため使用した非加熱血液製剤で HIV，HCV に感染した。1993 年 6 月から HIV 感染症の治療目的で当科に紹介された。種々の薬剤を用いて抗 HIV 治療を行い、HIV-RNA 量は検出限界未満になったが、CD4 陽性細胞数は 100/ μ l 前後で推移した。

2000 年 3 月、実施した腹部超音波検査で肝臓 S4 に結節性病変を認めた。精査の結果、肝細胞癌と診断し、肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization: TAE) を施行した。その後局所再発のため 4 回の TAE を行ったが、病状は安定して

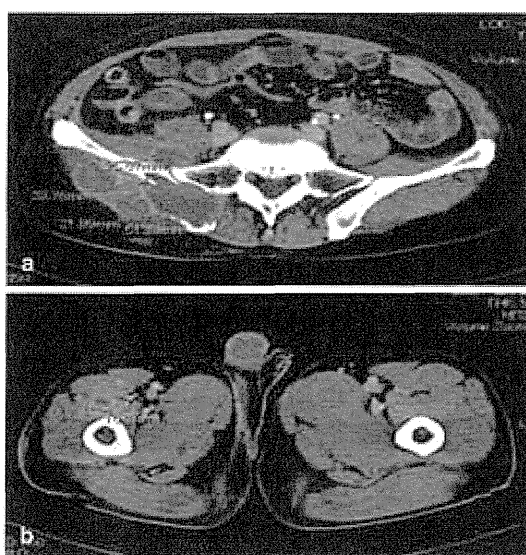


図 1 骨盤・大腿 CT 所見

右腸骨転移を認め、右腸腰筋および右大臀筋にも低吸収性腫瘍病変があり (a)。また右大腿四頭筋内にも同様の腫瘍性病変がみられる (b)。

いた。

2006 年 5 月に右腰痛を自覚し、CT で右腸骨転移を認めた。7 月には右臀部に腫瘍が出現し、CT で右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋への転移が疑われた (図 1)。放射線療法、ラジオ波焼灼療法、抗癌化学療法など集学的治療を実施した。転移病巣は増大傾向であったが、症状コントロールができたので、10 月に退院した。12 月下旬から全身倦怠感、黒色便、貧血を認めたため 12 月 26 日に緊急入院となった。

* Intramuscular metastasis of hepatocellular carcinoma in a patient with HIV and HCV co-infection: an autopsy case. 要旨は第 184 回日本内科学会近畿地方会にて発表した。

** S. Yonekawa (感染症センター), M. Konishi (健康管理センター), E. Yoshimoto, K. Uno, K. Mikasa (感染症センター): 奈良県立医科大学。



図2 頸部MRI所見

第3～5頸椎に転移を認め、頸髄が圧迫されている。

入院時身体所見:身長 169 cm, 体重 54.1 kg, 血圧 120/70 mmHg, 脈拍 96/min・整, 体温 37.3℃, 眼瞼結膜の貧血を認めた。腹部では肝臓を5横指, 脾臓を1横指触知した。両肘・膝関節の変形を認め, 右臀部に腫瘍を触知した。

入院時検査所見:赤血球数 $130 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 4.2 g/dL, Ht 13.3%, AST 536 IU/L, AST 80 IU/L, LDH 983 IU/L, ALP 713 IU/L, γ -GTP 446 IU/L, CK 170 IU/L, α -FP 171.076.5 mAU/mlであった。CD4 陽性細胞数 $32/\mu\text{l}$, HIV-RNA 量 50 コピー/ml 未満, HCV 抗体陽性であった。

臨床経過:入院後に上部消化管内視鏡, 大腸内視鏡を行い, 明らかな出血源は見出せなかったが, 輸血と第Ⅳ因子補充で病状は安定した。ところが入院3日目に右上肢筋力低下が出現し, 頸部MRIでC3-5レベルの頸椎転移病巣による頸髄圧迫所見を認めた(図2)。副腎皮質ステロイド薬投与と頸椎への放射線照射を行ったが, 入院11日目から呼吸筋麻痺も出現し, その5日後に永眠された。

剖検所見:死亡12時間後に剖検を実施した。肝臓全体に腫瘍結節があり, 両肺, 頸椎, 右腸骨, 右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋に転移病巣を認めた。小腸粘膜に広範囲なびらんがあり, 生前の消

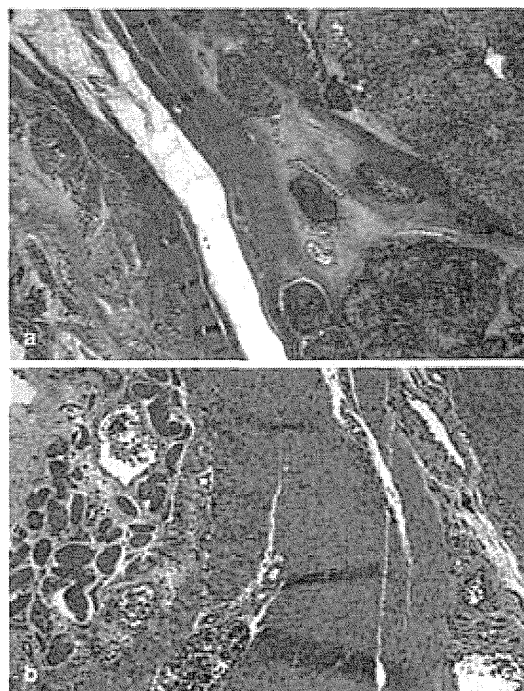


図3 右大腿四頭筋の病理組織像

中分化型肝細胞癌細胞を認め(a, 40倍), 一部は脈管内にも存在する(b, 200倍)。

化管出血源と考えられた。

右大腿四頭筋部の病理組織所見では, 筋肉内に中分化型肝細胞癌細胞を認め, 一部は脈管内にもみられた(図3)。

考 察

HIVとHCVの重複感染が, おのおのの感染症にどのような影響を与えるのかは, しばらくのあいだ議論になっていたが, 現在ではお互いに悪影響を及ぼすと考えられている¹⁾。しかし, 抗HIV治療が良好な効果を認める昨今では, HIV感染症よりもC型肝炎への影響が大きくなっている。Giordanoら²⁾によると, HIV/HCV重複感染例はHIV単独感染例に比べ, 強力な抗HIV治療が可能な時代で肝硬変が20倍, 肝細胞癌が5倍の発症リスクを有すると報告している。

本症例も非加熱血液製剤の使用から比較的早期に肝細胞癌を発症しており, HIV/HCV重複感染が臨床経過に影響を及ぼした可能性が考えられ

る。したがって、抗 HIV 治療によって HIV 感染症をコントロールできれば、適応に準じて HCV 感染症も治療することが治療戦略的に望ましい。

本症例は、画像的に右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋への転移を疑われたが、右腸骨転移があったので、右腸腰筋・大臀筋は同部からの直接進展の可能性も考えられる。そのため剖検で右大腿四頭筋の病巣を採取したところ、肝細胞癌の病理所見を示し、一部脈管内にも癌細胞を認め、血行性転移を証明できたと考えている。肝細胞癌に限らず固形癌の骨格筋への血行性転移は非常にまれで、血行性転移病巣の1%以下とされている³⁾。骨格筋は血流が豊富な組織であるにもかかわらず、骨格筋への血行性転移が少ない理由はいまだに確定していない。しかし、筋肉の収縮や血流、筋肉内に存在する乳酸等の物質が腫瘍細胞の定着や増殖を阻害することなどが推察されている^{4,5)}。

われわれの検索しえた範囲では、本邦での肝細胞癌の血行性筋肉内転移症例は7例が報告されている。腹直筋への転移が3例と多く、肝細胞癌は腹壁には肝円索に沿って増殖進展することがあるので、血行性転移との鑑別を要する。Natsuizaka

ら⁶⁾は肝細胞癌の肝外転移65例中1例のみが筋肉内転移を認めたと報告しており、海外での発症率に類似している。しかし本邦での報告例はいずれも2000年以降であり、今後は肝細胞癌の筋肉内転移症例が増えてくる可能性もあるので、その動向に注意する必要があると考える。

文 献

- 1) Operskalski EA, Kovacs A : HIV/HCV co-infection : pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 8 : 12-22, 2011
- 2) Giordano TA et al : Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 164 : 2349-2354, 2004
- 3) Kozyreva ON et al : Asymptomatic muscle metastases from esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 25 : 3780-3783, 2007
- 4) Seely S : Possible reasons for the high resistance of muscle to cancer. *Med Hypotheses* 6 : 133-137, 1980
- 5) Bar-Yehuda S et al : Resistance of muscle to tumor metastasis: a role for A3 adenosine receptor agonists. *Neoplasia* 3 : 125-131, 2001
- 6) Natsuizaka M et al : Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 1781-1787, 2005

南江堂



“誰も教えてくれなかった”論文の書き方、文章のこつ、学会発表の仕方を具体的に解説

論文のレトリック 医学研究発表の Tips & Pitfalls (改訂第2版)

著 廣谷 遼人

A5判・386頁 2001.7. ISBN978-4-524-22357-2
定価 **3,150円** (本体3,000円+税5%)

2013
internal medicine

非結核性抗酸菌症*

永井 英明¹ 押谷 洋平

非結核性抗酸菌症に関する最近1年間の全般的な話題：研究，診断，治療の動向

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria; NTM) は、結核菌群以外の培養可能な抗酸菌を一括した呼称であり、*Mycobacterium leprae* は人工培地上発育不能菌と言われており含まれない。現在、100種類以上の NTM が知られており、わが国でもそのなかの 20 種類以上の感染症例が報告されている。2001 年の調査では NTM のなかでは *M. avium* complex (MAC) が 82.8%、*M. kansasii* 症が 8.1% と、この 2 菌種がほとんどを占めている¹⁾。NTM 症の症例数は年々増加しており、特に MAC 症は増加しており、現在の MAC 症の罹患率は人口 10 万対 6~8 と推定されている。MAC に対する殺菌的な薬剤が存在しないため、治療に難渋する例が多く、NTM 症のなかでは MAC 症が最も重要な菌である。したがって MAC 症に対する研究が最も多く、しかもわが国から多数の研究が発表されている。

NTM 症の増加に関しては森本らが²⁾死亡に関する統計的分析を行い、1990 年代半ばから死亡数は増加しており、大部分は MAC 症と考えられ、医師の関心、検査法の改善、高齢化などが影響していると予測している²⁾。この増加傾向が続くと

10 年以内に結核の死亡数を抜く可能性を指摘している。

肺 MAC 症の発症メカニズムについては、宿主側の要因、菌側の要因についての研究がなされている。宿主側の要因として、慶長らは疾患感受性遺伝子の研究を行い、*MICA* 遺伝子の A6 アリルが肺 MAC 症と強く関連していると報告している³⁾。最近、免疫系に既知の異常がない播種性 NTM 症が東南アジアで複数報告されており、Browne らは抗インターフェロン (IFN)- γ 自己抗体が関与していると報告した⁴⁾。IFN- γ は抗酸菌防御に深く関わっているサイトカインであり、抗 IFN- γ 自己抗体の重要性は増すであろう。

菌側の要因としては、Ichikawa らは MAC のゲノム上に存在する挿入配列の解析を行い、新規挿入配列 *ISMav6* を見出し、日本の臨床分離株の 50~70% にみられるが欧米の分離株にはみられないことを報告した⁵⁾。このことが欧米に比べ日本で MAC 症が増加していることに関わっていると推測している。さらに中川らは *ISMav6* が IFN- γ 強誘導蛋白をコードする *cfp29* の直上流にある場合、未治療悪化の頻度が高いと報告し

* Nontuberculous Mycobacterial Infection

¹ 国立病院機構東京病院呼吸器センター (〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1) Hideaki Nagai, Yohei Oshitani: Center for Pulmonary Diseases, National Organization Tokyo National Hospital