

明に悩む、心配である。

- ・中学生以降の性行動の活発化に備え小6の夏休みに教育入院を実施し、病名告知した。

3) 告知の準備と感染児の反応

- ・告知の数年前より親が「同じだから頑張ろう」と伝えていた。告知後の受け入れは良好。
- ・診療科の変更（小児科から内科）のタイミングで告知を実施。変更前に毎月1回医療関係者の合同カンファレンスを実施して保護者支援やカウンセラー配置など準備を進めた感染児の反応に不安はあったが、反応も落ち着いていた。

4) 周囲への告知に関する意見

- ・周囲への告知では、教育機関は言われてすぐ理解するのは難しいと感じた。かえって混乱するし、子どもが対応できるように育てるほうが良いように思う。
- ・スタンダードプリコーションができていないことが多いので、まずはその周知徹底が図れるとよいのではないかと。

以上の結果からパンフレット作成について以下の項目を抽出した。

HIV 母子感染の現状から抽出された項目

① 告知のタイミング

未告知ゆえ、病気の知識を直接的な表現で医療者や家族から得る機会に乏しく、自覚症状が少ない感染児自身に健康管理の必要性が自覚しにくい点から以下の項目を抽出した。

- ・治療開始時期を告知時期として検討・発達段階を考慮し病気や治療を段階的に説明。

② 感染児の告知後の反応のアセスメントとフォローアップ

告知後のメンタルヘルス状態の悪化の報告とその予防から以下の項目を抽出した。

- ・思春期の特性の説明・子どもの個別性と支援体制のアセスメント。
- ・保護者や多職種チームでの感染児の支援・関係者で連携した支援。

③ 学校や地域への対応

教育機関等への告知による二次的問題や周囲への告知は適切であると積極的に認められなかった点から以下の項目を抽出した。

- ・病名を知らない地域の人との連携。

1-2. 中学・高校生世代の HIV 感染症に対する認識の現状

1) 有効回答数 912 の内訳

性別：男性 352 名、女性 556 名、不明 4 名。

学年：中学 3 年生 165 名、高校 1 年生 384 名、高校 2 年生 180 名、高校 3 年生 183 名。

2) 設問に対する回答

HIV 陽性者に対する受け入れは、「自然に接する」72.8%、「あまり親しく付き合わないようにする」14%、「その人と話さないようにする」0.2%、「近寄らないようにする」2%、「全く付き合いをやめる」3%、「その他」8%、であった。「その他」は「意識してしまって付き合いえない」「周りと一緒に無視するだろう」「無視する」といった否定的な対応のみであった。学年ごとの違いでは、中学 3 年生で 62%、高校 1 年生で 71%、高校 2 年生で 81%、高校 3 年生で 80% を占め、年齢が上がると肯定的対応の割合が高くなった ($p < 0.01$)。

3) 陽性者への対応の違いと各項目への回答の関連

陽性者に対する受け入れの違いが、回答に影響を与えているかについても検討を加えた。「自然に接する」と回答した 667 人を肯定的対応群とし、それ以外の回答をした 245 人を否定的対応群とした（「その他」は前述のとおり否定的回答のみであったため、否定的対応群に加えた）。上記二群と、各質問項目の関連性について χ^2 検定を用いて検討した。その結果、肯定的対応群と否定的対応群で有意な差がみられたのは、感染経路を「コンドームなしでの性行為」を選択し、「回し飲み・握手・蚊」を選択しない傾向（すべて $p < 0.01$ ）であった。この項目の正答率は、肯定的対応群では 7 割以上であった（表 1）。一方、肯定的対応群と否定的対応群の両群の 80% 以上が輸血を感染経路として選択したのに対し、注射の回し打ちは肯定的対応群でも約 4 割しか選択せず、知識の混乱がうかがえた。HIV 感染症に関する知識や情報の入手経路では、全対象者にて学校教育が 75%、TV 45%、漫画・雑誌 12%、書籍 7%、先輩・友人 5%、家族 2% であった（複数回答）。このうち、学校教育を情報源とする傾向は肯定的対応群に多く見られた（78%、 $p < 0.001$ ）。学校でのエイズ学習の必要性に関する全対象の回答は、「絶対に必要」51%、「内容によっては必要」21%、「必要ない」4%、「わからない」24% であり、肯定的対応群が否定的対応を示す生徒に比べエイズ学習の必要性を認識していた（ $p < 0.001$ ）。

一方、両群間で有意な差が見られなかったのは、「HIV/エイズという病気を知っているか」に対する「詳しく知っている」「大体知っている」の回答（肯定群 47%、否定群 37%）、「HIV とエイズの違いがわかるか」に対する「わからない」の回答（肯定群 84%、否定群 89%）、「HIV の検査場所」を「知らない」とする回答（肯定群 76%、否定群 82%）であった。「HIV・エイズは自分と関係があるか」に対する「関係がある」（肯定群 49%、否定群 44%）の回答、「わからない」の回答（肯定群 45%、否定群 48%）においても差がみられなかった。以上の結果からパンフレット作成について以下の項目を抽出した。

表 1 肯定的対応群と否定的対応群での HIV の感染経路の知識の比較

質問項目	肯定的対応群 n=667		否定的対応群 n=245		p 値
	感染する	感染しない	感染する	感染しない	
Q5. HIV エイズの感染経路はどれか					
コンドームなしで性行為をする	587 (88)	80 (12)	189 (77.1)	56 (22.9)	<0.0001*
コップの回し飲みをする	44 (6.5)	623 (93.5)	35 (14.2)	210 (85.8)	<0.0004*
握手をする	7 (1.1)	660 (98.9)	12 (4.8)	233 (95.2)	<0.0008*
同じ蚊に刺される	205 (30.7)	462 (69.3)	114 (46.5)	131 (53.5)	<0.0001*

数値は n (%) を示す *有意差あり (p<0.05)。

有効回答 912 人について、陽性者に対する対応に関する回答をもとに肯定的対応群 (n=667) と否定的対応群 (n=245) に群分けし、各質問項目との関連性を分析し、有意な差が見られた項目を示す。数字は回答者数、括弧内は%を示す。統計解析は χ^2 検定を行った。

中学・高校生世代の HIV 感染症に対する認識の現状から抽出された項目

① アセスメント、タイミングの考慮

教育機関での学習量が増える上級生で肯定的対応の評価が増えたこと、感染経路の知識に混乱がみられたことから以下の項目を抽出した。

- ・段階的な説明・心身の発達、生活環境の把握・正しい医療情報の提供。

② フォローアップ体制、関係者連携

この年代の正しい知識の獲得にはサポートが必要なことや「自分のこととして」HIV/AIDS を考えるのは全体の半数に留まるため以下の項目を抽出した。

- ・感染児を一人の人間として尊重する姿勢・家族からの支援の必要性。
- ・多職種チームによる対応と支援の必要性。

以上の結果から、医療関係者が感染児に対する告知を行うための総論的パンフレット『この子の明日の健康のために子どもの HIV 感染について告知と支援を考える』を作成した (A5 サイズ 20 ページ。カラー刷り：図 2)。各項目の柱とその内容の概要は以下のとおりである。

I. タイミング：思春期の特性の説明、治療開始時期が告知の時期の一案となること、感染児の理解や反応を考慮し段階的説明で準備を進めること。

II. アセスメント：感染児の希望・特性・告知後の影響を事前に評価検討すること、学校生活や地域生活における支援者などセーフティーネットの構築を前提とすること。

III. 関係者連携：病名を知る・知らないにかかわらず、それぞれの立場で感染児を支えることは可能であり、中心的役割になる家族を支え、家族が感染児を支えられるよう支援すること。

IV. 告知：告知内容を決めるときの具体的な構成、子

タイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・思春期 ・治療時期 ・段階的な説明と一度での説明
アセスメント	<ul style="list-style-type: none"> ・心身の発達、性格特徴 ・生活環境(家庭・学校・地域) ・支援体制
関係者連携	<ul style="list-style-type: none"> ・連携強化 ・連携課題、目標、経過の共有 ・役割共有
告知	<ul style="list-style-type: none"> ・誰が、いつ、どこで、何を伝えるか ・フォロー体制の準備 ・今後の治療関係を考慮した対応
フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> ・支援対象：子どもの保護者 ・治療継続への支援 ・関係機関との連携

図 2 パンフレットの構成 (目次)

パンフレット『この子の明日の健康のために子どもの HIV 感染について告知と支援を考える』の目次より、パンフレットの全体構成を示す。

どもを個人として尊重し、成人患者同様に子どもが治療に参加しながら療養生活を続けられるよう支援すること。

V. フォローアップ：定期受診による相談利用や健康管理の継続は結果的に感染児の安定に繋がること、家族により感染児が支援され、その家族も医療関係者等から支えられ安心して感染児の支援に対応できること、支援者同士が互いを支え合うことの重要性。

2. パンフレットの評価

調査対象者の回答を以下に示す。

① HIV 感染児への病名告知経験の有無：経験有：1 名、経験なし：19 名。

② パンフレットの総合評価 (図 3-1)：「総論的パンフレットとしては必要な情報が書かれている」との肯定的意見が中心であったが、より実践的な視点 (具体的な文言や事例記載) への期待が寄せられた。

③ パンフレットの各項目の評価 (図 3-2)：各項目の

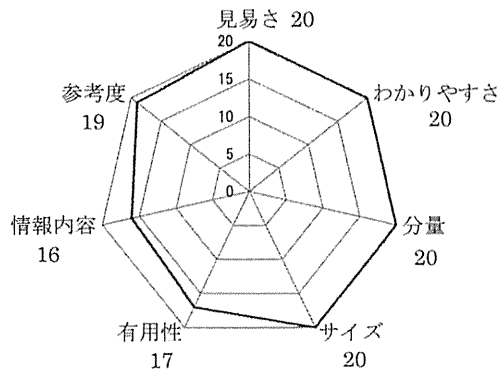


図 3-1 医療関係者によるパンフレットの総合評価アンケート回答者 (n=20, 医療関係者) によるパンフレットに対する総合的評価を示す (数字は回答者数)。

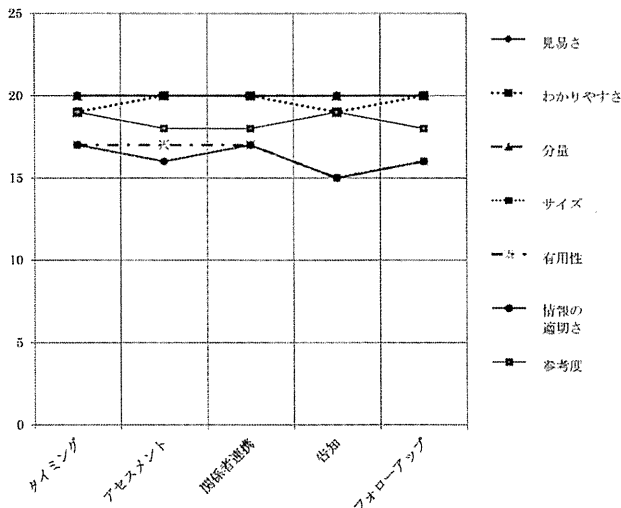


図 3-2 医療関係者によるパンフレットの項目ごとの評価アンケート回答者 (n=20, 医療関係者) によるパンフレットに対する項目ごとの評価を示す (数字は回答者数)。

評価では、告知やフォローアップについての情報の内容、有用性、参考度について、具体的内容 (文言・事例) を求める意見が見られた。自由記載からは、「総論的参考になる」「検討すべきポイントが整理しやすくヒントになる」「分量・内容とも踏み込みすぎずに良い」「全体として必要な情報がコンパクトにまとめられている」「告知プロセスに沿って書かれているのでわかりやすく参考になる資料」「告知に対する心構えができる」との評価と、「具体的な事例やコラム文言があると良い」「窓口の情報提供」「病態告知などコラムが欲しい」と具体例提示が求められた。

考 察

1. 本研究の特徴

日本における感染児の最多年齢は16歳になり、すべての感染児の75%が11～19歳の10代が占めている現状では、感染児への告知やその支援体制を整えることは喫緊の課題である。しかし、わが国では感染児の病名告知のガイドラインは存在せず、各地で関係する医療関係者や保護者が取り組んでいる。そのため、本研究ではHIV感染症における感染児への病名告知について、医療関係者が実施概要を理解するためのパンフレットを作成した。作成に当たっては、HIV感染症領域での研究、感染児の同世代の中高校生のHIV感染症に関する認識の分析・検討を行い、感染児のアセスメント (生活環境、病気の知識・認識、生活や治療における思いや希望、家族等への思い等) をもとに支援を構築する内容としたことで、80%以上の母子感染領域の専門家である評価者から肯定的な評価を得ることができた。

2. 子どもに病名告知をすること

2-1. 医療関係者、保護者における「難しさ」の背景

感染児の告知が追跡調査が行えた約3割しか進んでいない点に関しては、実施しなかった理由を尋ねた調査がないため詳細は不明である。しかし、告知支援体制を構築する重要性は以前から指摘されており²⁾、筆者が行った感染児の告知に関与した医療関係者への聞き取りでも、親の体調や感染経路を含めた告知時の説明に関する不安が報告された点から、何らかの問題は存在していると推測された。研究班活動や個別の相談から予測される問題のひとつには、わが国の感染児の状況に合ったガイドラインが存在しないことが考えられた。

一方で、HIV感染症と同じように近年慢性疾患として捉えられるようになってきた小児がんの研究にみられるような「子どもに病名を告知すること」特有の医療関係者や保護者が抱える問題があることも推測された。小児がんにおける362名の小児がん医療の専門医に対する調査からは、患児に病名を「いつも」伝えている医師は9.5%、「ほとんど」伝えている医師は28%で、合計でも37.5%であった。「まれに」伝えている、「全く」伝えていない医師は、伝えている医師に比べ有意に『患児が、がんの診断に気づくことは希望をなくすことに繋がる』と考えており、『患児に伝える義務がある事』『診断を知ることがコンプライアンスの向上に繋がる事』といった見解を持ちにくいことが報告されていた⁶⁾。保護者に関しては、小児がん患者の親15例について告知に関する親の意向調査⁷⁾から、10代の子どもを持つ多くの親が「子どもからの質問があれば告知する必要がある」と考える一方で、子どもに病名を知る

この意向を尋ねていなかった。親が告知してもよいと思う条件は、医療の現状、子どもの病状、予後に関する正確な情報を得ていることが影響していた。親のコーピングについて17名の親に実施された調査研究⁸⁾では、子どもの告知に対して親が行っていたコーピングは親自ら告知についてどうすべきか考え努力することである『問題解決』と医療スタッフへの相談を中心とした『医療者サポートによる情報収集』であり、中学生の子どもを持つ親は『医療者サポートによる情報収集』とカタルシス・被支持・援助や協力の依頼、という項目で構成される『情緒的サポート希求』を多く利用していた。上記の研究からは、医療者や保護者が子どもに病気を伝えるには、彼ら自身に子どもの受け入れに関する肯定的な予測や治療経過の見通し、専門家によるサポートといった保証が必要であり、それらが得られない状況では告知に踏み切ることが難しいことが推測された。これらの傾向は、HIV医療での感染児に対する病名告知に関する関係者の聞き取りでも耳にした内容であった。また、HIV感染症においては、「母子感染」という感染経路を伝えることの難しさもあると考えられる。筆者のもとに寄せられた複数の告知相談においても「母親からの感染という事をどう伝えたらいいのか」「告知後の子どもの反応が心配」「ひどく落ち込んだりするのではないか」「子どもは本当に元気に成長していけるのか」といった声が寄せられた。このような「周囲の大人の不安」が、告知を難しくする見えないハードルになっていることも推測された。HIV感染の告知は、大人であっても心理的なショックを受け、抑うつ反応や逃避的行動が見られることは珍しいことではない。それが10代の成長途中の子ども達を対象としたときに、心理的影響や理解の程度、アドヒアランスへの影響などが、医療関係者や保護者がわからない、サポートの見通しがつかない状況では告知は「難しく」なるだろう。医療関係者や保護者はこのような自らの傾向を知ったうえで、問題としてあげられた項目を具体的に一つずつ検討し、対処の必要性の優先順位を付け、手順を考え、判断に迷うときは目の前の子どもの視点や特徴に合わせて再検討することを繰り返し、必要な情報の確保と現実的な見通しを構築していく作業が重要になると考える。

2-2. 「病気を伝えられること」への子どもの気持ち

また、小児がんの研究では、医療関係者や保護者だけでなく、子どもの視点からの研究がある。思春期の患児で小児がん初発時に病名を伝えられずに退院している10～15歳の男女5名に半構面面接を実施し、子どもが思う病名告知の調査である⁹⁾。患児は「病名は自分のことだから知りたいと思っているが、『治る』という言葉がセットでなくてはならない」と考えていて、「病名を知りたい、と思ったタイミングを大切にしてほしい」「まず知りたいか

どうかの意思を確認してほしい」とタイミングへの要望が報告された。さらに病名告知時は「子どもが望む環境とサポートがある」「病名を知る事だけが大事ではなく、入院期間や治療方法など治るための方法も同様に重要で知りたいと考えている」ことが判明し、子どもの意思を尊重したタイミングの見極めや説明の必要性が示唆された。HIV感染児においても、モデルや見通しが得られたことが奏功したと思われる事例として「HIV感染女性の先輩である母親がいるので特に取り乱した様子も反発する様子もなく落ち着いていた」との報告があった²⁾。筆者に相談があった複数例においても、子どもの段階的な意思確認や見通しの提供は有効であったことが報告されている。このような「子どもの病気を子どもと共に考える」プロセスや、それを通して明らかになる子どもの気持ちは、告知を予定する医療者や保護者の不安に対しても見通しのひとつになり、告知において欠かせない視点・取り組みであると考えられる。

3. 本研究の限界と今後の課題

本研究で作成したパンフレットは、評価者の8割以上から肯定的評価を得たが、目的を感染児に対する病名告知の概要理解と設定したため、事例提示等の具体的内容の記載が少ない構成となっており、評価者からは事例や具体的文言の要望が寄せられた。そのため、今後はモデル事例や具体的なチェックリストを加えた実践編の作成が必要になると考える。また、WHOのガイドラインでは差別が少ない学校や地域社会の環境づくりが告知支援の補助的役割を果たす必要性が示されており³⁾、これは残された課題と考える。本研究で実施した中学・高校生のアンケート調査で、「自分の周りにHIV陽性者がいる」場合の対応を尋ねたところ、「自然に接する」と答えた生徒は高校2年生で最多の82%であり、否定的な対応は18%であった。最も少ない中学3年生では肯定的対応が62%、否定的対応が38%であった。これらの結果は、調査対象である中学・高校生ではHIV陽性者に対する受け入れ態勢が整っている、との解釈も可能であろう。しかし、回答者である中学・高校生世代とは、生活の大半を学校で過ごし、そこでの人間関係が生活に大きな影響を与えている。文部科学省の調査によると、中学・高校生の学校の問題と関連した不登校の原因は、「いじめ」や「いじめを除く友人関係をめぐる問題」という人間関係がトップである¹⁰⁾。実際、学校現場では子ども達がそれまで親しくしていた人から無視される、態度を変えられたことが原因で不登校に至る例は多い。かりに6～8割の人は受け入れていても、友人から「無視される」「自然に接してもらえなくなる」ことは、この世代にとって不登校の原因となりうることは想像に難くない。また、病名告知を受けた教育施設が受容困難となり登校制限が起こった例もあることから²⁾、教育する側においても子ども

達に学習する機会を通してスタンダードプリコーションを含めた正しい知識を持つことが重要であると考え。

以上の点からも、WHOのガイドラインが示すように、差別が少ない学校環境は告知支援の補助的役割を果たす可能性があると考えられるため、教育現場におけるHIV感染症に関する正しい認識の提供や人権感覚育成の機会は今後も必要になると考える。

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）により実施した。本研究においてご指導ご鞭撻を賜りましたご関係の皆様方に深謝いたします。

文 献

- 1) 塚原優己：HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究。平成24年度総括・分担研究報告書。
- 2) 和田裕一，喜多恒和，外川正生：平成19年度HIV母子感染全国調査研究報告書。平成20年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究，2008。
- 3) GUIDELINE ON HIV DISCLOSURE COUNSELLING FOR CHILDREN UP TO 12 YEARS OF AGE. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data : 2011.
- 4) 新学習指導要領・生きる力 第2章 各教科第7節 保健体育。http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/new-cs/youryou/chu/hotai.htm#hoken
- 5) 尾崎由和，外川正生，葛西健郎，大場悟，國方徹也，吉野直人，榎本てる子，戸谷良造，喜多恒和，和田裕一，塚原優己，稲葉憲之：わが国におけるHIV母子感染の現状—全国の病院小児科へのアンケート調査から—。日本エイズ学会誌 10 : 107-117, 2008。
- 6) 戈木クレイグル滋子，中川薫，岩田洋子，原純一，Mayer Deborah K, Terrin Norma C, Tighiouart Hocine, Jeruss Stefanie, Parsons Susan K : 小児がん専門医の子どもへのtruth-tellingに関する意識と実態 病名告知の現状。小児がん 42 : 29-35, 2005。
- 7) 山下早苗，井下光：外来通院している小児がん患者への告知に対する親の意向—告知に対する親の不確かさに焦点を当てて—。日本小児看護学会誌 14 : 7-15, 2005。
- 8) 山下早苗，真鍋美貴，高野政子：外来通院している小児がん患者への告知に対する親のコピーング。日本小児看護学会誌 15 : 90-97, 2006。
- 9) 伊藤久美，遠藤実，海老原理絵，三谷明佳，矢通純子：小児がんを体験した子どもが語る『自分の病名を知りたい』と思うとき。日本小児看護学会誌 19 : 43-49, 2010。
- 10) 文部科学省：平成23年度児童生徒の問題行動等生徒指導上の諸問題に関する調査。

Evaluation of Support for Disclosure of HIV Infection to Children with HIV from Mother-to-Child Transmission

Mariko TSUJI¹⁾, Masahiro YAMAMOTO¹⁾, Masao TOGAWA²⁾, Hiroko IMURA³⁾,
Yuichi WADA⁴⁾ and Yuuki TSUKAHARA⁵⁾

¹⁾ Department of AIDS/HIV Research Treatment Center, Clinical Research Institute,
National Hospital Organization Kyushu Medical Center,

²⁾ Pediatric Emergency Department, Osaka City General Hospital Children's Medical Center,

³⁾ Faculty of Arts and Human Science Department, Okinawa International University,

⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Sendai Medical Center,

⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, National Center for Child Health and Development

Objective : When disclosing HIV status to children with HIV from Mother-to-Child transmission, psychological problems and family relationships may occur. In this study, we prepared an introductory pamphlet for health care workers, and investigated how it promoted the support to infected children.

Materials and Methods : We (1) investigated the current situation of infected children, (2) analyzed the situation of recognition of HIV infection in junior and high school students. Based on our results, we extracted and evaluated helpful articles, for infected children, family, and health care workers. We created a pamphlet for guidance on disclosure of infected children. The pamphlet was also evaluated by health care workers who supported or performed research on infected children.

Results : The family and health care workers showed a diversity of opinions about the situation of disclosure to children. After disclosure, infected children showed various responses, such as a depressive reaction or a relatively calm response. The questionnaire survey of junior and senior high school students showed confusion about knowledge and negative views in the recognition of HIV infection. Based on these results, we designed a pamphlet, called "Consideration of disclosure and support for HIV infection in children for their health in the future". Medical researchers and health care workers who were involved with infected children evaluated the pamphlet, and there was greater than 80% positive evaluation. In the section on free descriptions, some evaluators requested more materials, including concrete examples and phrases.

Conclusions : In the future, an improved version of the pamphlet with model examples and a checklist will be required. Based on the survey results of junior and senior high school students, awareness of prevention of infected children is still important, not only for their own health, but also for adjustment of circumstances, and psychosocial and social aspects of infected children.

Key words : HIV mother-to-child transmission, infected children, disclosure support, pamphlet

免疫再構築症候群と抗HIV治療

*奈良県立医科大学健康管理センター

古西 満

免疫再構築症候群 (IRIS) は免疫不全状態からの回復過程に病原体などへの過剰な炎症反応を生じる病態である。臓器移植患者での免疫抑制薬の減量時や結核患者での初期悪化時などにもみられる現象である。特に HIV 感染者では強力な抗 HIV 治療 (ART) が可能になり、IRIS が新たな臨床的課題の一つになっている。IRIS には難治化するもの、重度の後遺症を残すもの、致死的なものもあるため注意が必要である。しかし IRIS の診断基準は概念的で、確定診断に役立つマーカーも見出されていないこともあり、最適な管理法も確立していない。免疫不全が進行する前に HIV 感染症を診断し、ART を開始することが IRIS の発症リスクを軽減すると考える。

はじめに

免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRIS) は免疫能が回復する過程で過剰な免疫反応 (炎症) を生じ、有害な事象をもたらす病態である。有効な抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy ; ART) を受けた HIV 感染者ではしばしば IRIS を発症し、新たな臨床的課題となっている。その詳細は十分に解明されていないが、本稿では IRIS の概念・発症機序、危険因子、発症率、管理などについて概説する。

I. IRIS の概念と発症機序

IRIS として発症、悪化する疾患は、日和見感染症だけでなく、悪性腫瘍、ウイルス性肝炎、自己免疫疾患、炎症性疾患など多彩である。また、IRIS を確実に診断するための臨床マーカーは存在しない。そのため IRIS を確定診断することは難しく、現時点では確立した診断基準もない。しかし Shelburne ら¹⁾の提唱した診断基準 (表 1) などは IRIS の概念を理解するための一助となる。したがって

表 1 Shelburne らによる IRIS の診断基準

- 1) HIV に感染している
- 2) 有効な抗 HIV 治療 (ART) を行っている
 - ・ HIV-RNA 量の減少
 - ・ CD 4 陽性リンパ球数の増加 (HIV-RNA 量の減少より遅れてもよい)
- 3) 炎症過程に矛盾しない臨床症候がある
- 4) 以下の臨床経過を除外
 - ・ すでに診断された日和見感染症で予測される経過
 - ・ 新たに診断される日和見感染症として予測される経過
 - ・ 薬剤の副作用

今のところ IRIS の診断は概念に照らし合せ、慎重な臨床的判断によって下すことになる。日和見感染症の IRIS には異なる発症形式があるので、注意が必要である。1 つは ART 開始前には認識されていなかった疾患が ART 開始後に顕在化するもので、unmasking IRIS と呼ばれる。もう 1 つは ART 開始前に診断・治療されて改善していた疾患が ART 開始後に悪化するもので、paradoxical IRIS (図) と呼ばれている。

IRIS 発症は有効な ART 開始が契機であり、ART が HIV 感染症の病態にどう影響するかを知ることが IRIS の発症機序を解明する手がかりになる。HIV の半減期は 1 ~ 4 日で、ART 開始後 1 ~ 2 週以内に HIV 増幅は 90 % 以上減少する。その結果 T 細胞が回復し始めるが、当初は主にメモリー T 細胞が増加してくる。同

時にマクロファージや好中球、NK 細胞などの自然免疫機構の回復も認める。しかし制御性 T 細胞活性の低下は持続するため免疫応答の調整不全を認め、病原体などに対する過剰な炎症が惹起され、IRIS を発症すると考えられている²⁾。

II. IRIS 発症の危険因子

IRIS の発症リスクを解析するために、IRIS 発症例 66 名と未発症例 162 名について臨床的因子を比較した。単変量解析では、IRIS 発症例で①年齢が高く、② AIDS 発症例が多く、③ ART 開始時の CD4 陽性リンパ球数・CD8 陽性リンパ球数が低く、HIV-RNA 量が高く、④ ART 開始時のヘモグロビン値が低く、⑤ ART 開始 1 カ月後の CD4 陽性リンパ球数の増加率が高いことに有意差

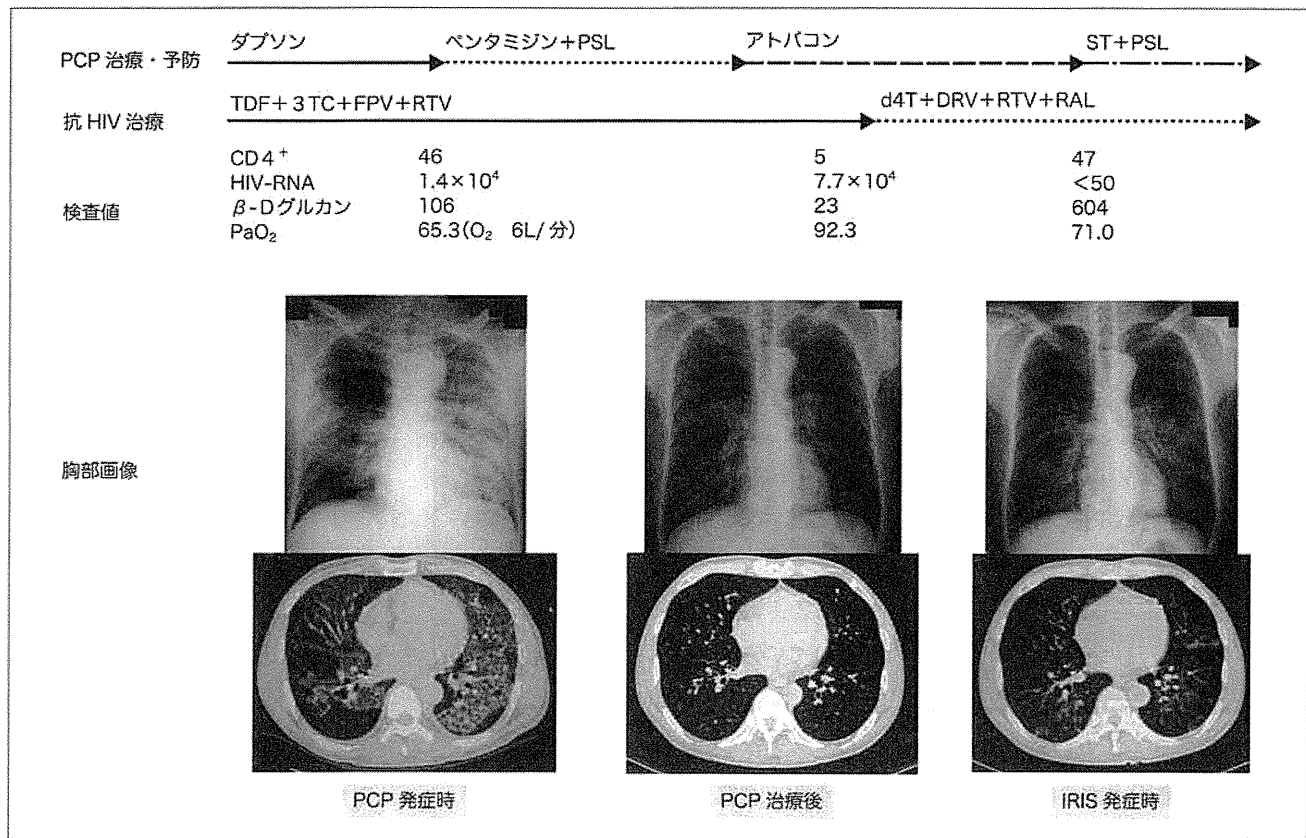


図 ニューモシスチス肺炎(PCP)によるparadoxical IRISを発症した1例の経過

抗HIV薬への耐性獲得のため免疫能が低下し、PCPを発症した。PCP治療後にサルベージ療法を行ったところ、治療効果があり、PCPによるIRISを発症した。PSL：プレドニゾロン、ST：ステロイド、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、3TC：ラミブジン、FPV：ホスアンプレナビル、RTV：リトナビル、d4T：スタブジン、DRV：ダルナビル、RAL：ラルテグラビル。

表2 IRIS発症にかかわる危険因子の解析結果(単変量解析)

臨床的因子	IRIS発症(n=66)	IRIS未発症(n=162)
年齢 [#]	43.0±10.9	39.6±1.0
性別(男性/女性)	58/8	153/9
AIDS/AC ^{##}	55	76
ART前		
CD4 ⁺ 数(/μL) ^{##}	18(1-227)*	102(3-639)*
CD8 ⁺ 数(/μL) ^{##}	249(9-2,933)*	536(38-2,499)*
HIV-RNA量(コピー/mL) ^{##}	1.5×10 ⁵ (1.0×10 ⁴ -4.1×10 ⁵)	5.7×10 ⁴ (1.9×10 ² -1.3×10 ⁵)
白血球数(/μL)	3,354±1,940	4,071±1,877
ヘモグロビン値(g/dL) ^{##}	10.9±2.0	12.8±2.1
ART1カ月		
ΔCD4 ⁺ 数(倍) ^{##}	8.1±12.9	3.3±3.7
ΔCD8 ⁺ 数(倍)	2.2±1.8	1.9±3.1
logΔHIV-RNA量(コピー/mL)	2.2±0.8	2.0±0.7
HIV-RNA量<400コピー/mL	22	74

: p<0.05, ## : p<0.001, * : 中央値(最小-最大)

を認めた(表2)。さらに、多変量解析(ロジスティック解析)では、①ART

開始時のCD4陽性リンパ球数が50/μL未満(p<0.001)、②ART開始

時のHIV-RNA量が1.0×10⁵コピー/mL以上(p<0.05)がIRIS発症と有意に関連する臨床的因子であった³⁾。

これまでの報告では、IRIS発症はART開始時のHIV感染症の病状が進行していること、ARTの治療反応がよいこと、感染症の既往があること、体内に存在する抗原量が多いことなどが影響する²⁾と考えられている。

III. IRISの発症率

Müllerら⁴⁾は、54のコホート研究を用いたメタ解析でIRISの発症率を検討した。その結果、ARTを開始したHIV感染者で何らかのIRISを発症した頻度は16.1%であった。また、AIDS発症例ではサイトメガロウイルス網膜炎が37.7%、クリプトコック

ス髄膜炎が19.5%，結核症が15.7%，進行性多巣性白質脳症が16.7%，カポジ肉腫が6.4%，帯状疱疹が12.2%の頻度でIRISを発症した。

しかし、IRIS発症率は対象をどのように設定するかによって大きく異なってくる。IRISの発症リスクを多くもつ集団を対象にすると、IRISの発症率は高くなる。また、疾患頻度も地域における感染症の侵淫度が影響し、地域差や人種差が生じるので、注意が必要である。

IV. IRISの管理

IRISを発症しても有効なARTは可能な限り継続することが基本である。発症・悪化した疾患が感染症であれば、その治療を開始、強化、変更する。それでもIRISの改善がなければ、過剰な炎症を制御するためNSAIDsやステロイド薬を併用する。特に、ステロイド薬は臓器障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無効な場合に考慮する。重篤な症例では、プレドニゾロンを1 mg/kg/日の量で開始し、1～2週間の継続後に減量を始める。最終的にIRISがコントロールできないときには、一時的にARTを中止する必要もある。

IRISを予防できるのかは明らかになってない。しかし、危険因子を少なくすることで予防につながる可能性はある。最も重要なことはHIV感染症を早期に診断し、免疫不全が進行する前にARTを開始することである。免疫不全が進行した感染者では、ART開始前に顕在化していない日和見合併症の有無を評価し、免疫能に応じた日和見感染症予防策

を実施する。日和見感染症を発症した症例では、適切な治療によって病原体の抗原量を少なくした後にARTを開始することが望ましい。結核症例では、早期にARTを開始するほどIRISが発症しやすいことが指摘されている。一方で、ART開始を遅らせると新たな日和見感染症の発症や生命予後の悪化につながるという報告がある。そのため、日和見感染症の治療開始後どのタイミングでARTを開始すべきかが議論されているところである。

また、薬剤によるIRIS予防も模索されている。マラビロク(CCR5阻害薬)、NSAIDs、スタチン、ビタミンD、ステロイド薬などが候補となっているが、それらの効果は症例報告の範囲にとどまっている。将来的に副作用が少なく、有効なIRIS予防薬が見出されることが期待されている。

参考文献

- 1) Shelburne SA III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, *et al*. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002; 81: 213-27.
- 2) Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 415-30.
- 3) 古西 満, 照屋勝治, 永井英明, 他. 免疫再構築症候群に関する調査および情報提供. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」平成20年度報告書: 2009; 53-61.
- 4) Müller M, Wandel S, Colebunders R, *et al*. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251-61.

症
例Case
report

Behçet 病を合併した HIV 感染症の 1 例*

古西 満 善本英一郎 片浪雄一
宇野健司 三笠桂一**

はじめに HIV 感染症ではしばしば口腔内や消化管に潰瘍性病変を形成し、その原因も多彩である。また、HIV 感染症ではときに膠原病関連疾患を合併することも知られている。

われわれは、当初 HIV 感染者に発症した特発性アフタ性潰瘍や単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染症と考えていたが、最終的に不全型 Behçet 病と診断した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：61 歳，女性

主 訴：下血。

家族歴：父は心臓病，がん(詳細不明)。

既往歴：45 歳，子宮筋腫(手術)。

生活歴：喫煙・飲酒習慣はなかった。

現病歴：200X 年 8 月に左腋窩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。初診時の CD4 陽性リンパ球数は $211/\mu\text{L}$ ，ウイルス量は 1.3×10^5 コピー/mL で、リンパ節生検結果は HIV 関連リンパ節炎であった。11 月から抗 HIV 治療を開始し、治療効果は良好で CD4 陽性リンパ球数は $350/\mu\text{L}$ 以上、ウイルス量は検出限界未満になった。

初診時にわずかな口腔内アフタを認めたが、自然に消失した。2 年後の 2 月に下血を認め、緊急

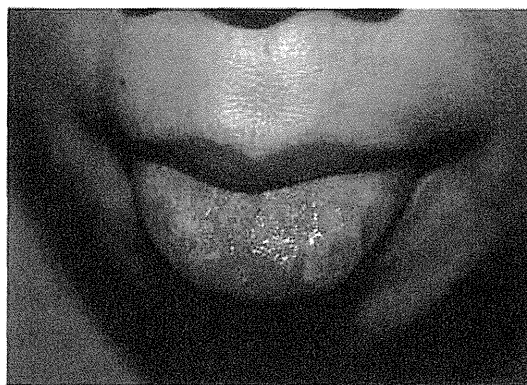


図 1 舌にみられたアフタ

入院した。下部消化管内視鏡を行い、S 状結腸と横行結腸に潰瘍を認めた。生検所見は非特異的潰瘍であったが、ベア血清で HSV 抗体 (IgG) が 29.2 から 128.0 以上に上昇したため、valaciclovir (VACV) を投与した。その後下血はなかったが、口腔内アフタが出現した。再度 VACV を投与しても改善がなく、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原も陰性であったので、特発性アフタ性潰瘍と考えて prednisolone (PSL) を投与した。速やかにアフタは改善したが、PSL を減量すると再発するという状態が 1 年ほど続いた。

5 年後の 6 月に口腔内アフタの再発、霧視、下血があり、再入院となった。

再入院時身体所見：身長 146.0 cm，体重 51.2 kg，
血圧 96/50 mmHg，脈拍 84/分・整，体温 35.7℃。
眼瞼結膜の貧血を認めた。口腔内には多数のアフタがあり(図 1)，臀部にも潰瘍形成を認めた。右

* A case of HIV infection with Behçet's disease.

要旨は第 86 回日本感染症学会総会にて発表した。

** M. Konishi (健康管理センター/感染症センター)，E. Yoshimoto (感染症センター/奈良厚生会病院内科)，Y. Katanami，K. Uno，K. Mikasa (感染症センター)：奈良県立医科大学。

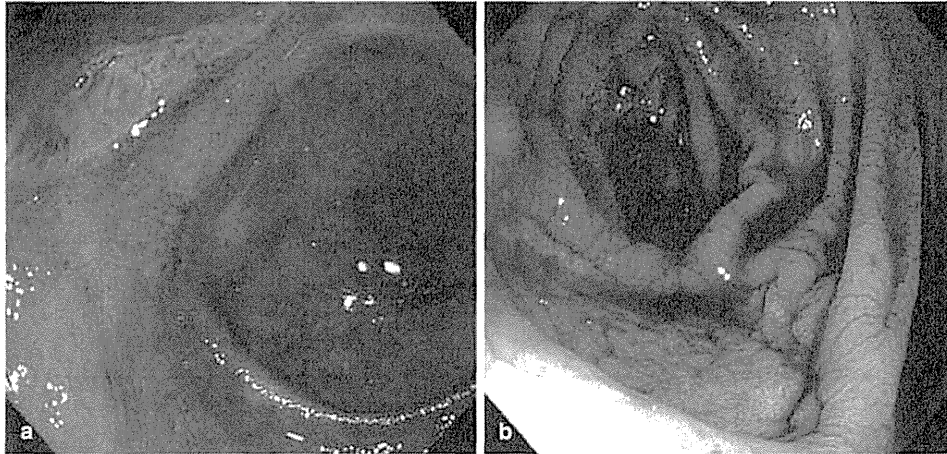


図2 下部消化管内視鏡で認めた潰瘍性病変
a: 回腸, b: 上行結腸.

第2指近位指節間関節が腫脹していた。

入院時検査所見: 赤血球数 $177 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 6.9 g/dL, Ht 21.0%, 白血球数 $9,100 / \mu\text{L}$ (好中球 81%), 赤沈 91 mm/1時間, CRP 7.8 mg/dL であった。HSV 抗体(IgG)は128.0以上, CMV 抗原は陰性, 赤痢アメーバ抗体も100倍未満, 抗核抗体などの自己抗体も陰性であった。CD4陽性リンパ球数は $295 / \mu\text{L}$, ウイルス量は検出限界未満であった。

臨床経過: 入院後に下部消化管内視鏡を行い, 回盲部から横行結腸にかけてほぼ円形で辺縁明瞭な4mmから約4分の1周を占める大きさまでの潰瘍が多発していた(図2)。また結腸全体に白色瘢痕を多数認めた。病変部の生検病理所見では好中球を含む慢性炎症細胞浸潤と炎症性肉芽組織を認めたが, 特異的な感染を示唆する所見はなかった(図3)。

入院当日に輸血を行うとともに, 口腔内アフタに対してPSL(10 mg/日)投与を開始した。霧視のため眼科を受診したところぶどう膜炎と診断され, HLA検査でHLA-B52を認めた。脳MRI-MRAでは異常所見はなかった。厚生労働省の診断基準¹⁾から不全型Behçet病と診断し, 7月からPSLを増量した(20 mg/日)。その後病状は安定したが, 口腔内アフタをときどき再発した。12月に下部消化管内視鏡を行ったところ, 回盲部に2 cm

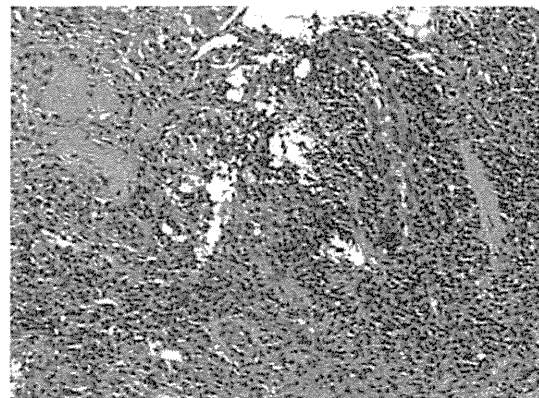


図3 大腸生検の病理所見
慢性炎症細胞浸潤と炎症性肉芽組織を認める。

大の再生上皮を伴う縦走潰瘍を1ヵ所認めるのみで, その他は瘢痕化していた。

考 察

Behçet病は長期にわたって多彩な全身症状を繰り返し, 臨床像が完成されていく²⁾疾患とされている。そのため初期にはBehçet病と診断されないこともある。またHIV感染症では口腔や消化管にしばしば潰瘍性病変を合併し, その原因はCMVやHSVによる感染症や特発性潰瘍などであることが多い^{3,4)}。

本症例は血清HSV抗体の上昇, VACVやPSLの治療反応から当初はHSV感染症や特発性アフ

タ性潰瘍と考えていたが、その後の臨床経過から Behçet 病の診断にいたっている。本症例では口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍と網膜ぶどう膜炎の2つの主症状および変形や硬直を伴わない関節炎、回盲部潰瘍で代表される消化器病変の2つの副症状を認め、厚生労働省の診断基準¹⁾に基づいて不全型 Behçet 病と診断している。

HIV 感染症では免疫調整不全を伴うことから、しばしば膠原病関連疾患を合併することや自己抗体を認めることはよく知られている⁵⁾。Behçet 病は原因不明の全身性慢性疾患で、近年その本体として自己炎症性疾患との関連性が指摘されている⁶⁾。HIV 感染症に Behçet 病を合併した症例は1989年に初めて報告され⁷⁾、その後も1例の報告がみられる程度で、合併頻度は決して高いものではないと考えられる。しかし Zhang ら⁸⁾は1999年～2006年に入院した中国人 HIV 感染者98名中15名に Behçet 様疾患を認めたと報告しており、人種によって HIV 感染症に Behçet 病を合併する頻度も異なるのかもしれない。

われわれの検索しえた範囲では、わが国で Behçet 病を合併した HIV 感染症は、これまでに2例の学会報告のみである。いずれも血友病のため使用した非加熱血液製剤で HIV に感染した症例である。1例は口腔潰瘍の精査中に消化管穿孔で緊急手術となり、回盲部の多発性潰瘍を認めたため Behçet 病の疑診例となっている⁹⁾。もう1例は陰部潰瘍、口腔内アフタ、両眼のぶどう膜炎があり、消化管出血のために行った下部消化管内視鏡検査で回腸終末部に抜き打ち様潰瘍を認め、Behçet 病と診断されている¹⁰⁾。両症例とも口腔病変を認めてから Behçet 病の診断までが短期間であり、その点はわれわれの症例とは異なっている。

HIV 感染症に合併した Behçet 病の治療法は確立していないが、一部の症例で抗 HIV 治療のみで症状が改善したと報告されており⁷⁾、興味深い点である。本症例では抗 HIV 治療が HIV 感染症には有効であったにもかかわらず、症状の増悪緩解を繰り返し、Behçet 病には PSL が効果を示している。ほかの報告でも PSL をはじめとする免疫抑制薬や colchicine, thalidomide が使用されており、HIV 感染症に合併した Behçet 病の治療方針は症例ごとに検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 松田隆秀, 鳥飼圭人: Behçet 病の診断: 臨床像と自然歴を含めて. 医のあゆみ 215: 41-47, 2005
- 2) Sakane T et al: Behçet's disease. N Engl J Med 341: 1284-1291, 1999
- 3) Shiboski CH et al: The oral HIV/AIDS research alliance: updated case definition of oral disease endpoints. J Oral Pathol Med 38: 481-488, 2009
- 4) Bhaijee F et al: Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. Patholog Res Int 2011, Apr 26, 2011
- 5) Maganti RM et al: Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. Nat Clin Pract Rheumatol 4: 428-438, 2008
- 6) 石ヶ坪良明, 寒川 整: 自己炎症性疾患としてのベーチェット病. 日臨免誌 34: 408-419, 2011
- 7) Gómez-Puerta JA et al: Behçet's disease in an HIV-1-infected patient treated with highly active antiretroviral therapy. Isr Med Assoc J 8: 513-514, 2006
- 8) Zhang X et al: Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. J Rheumatol 34: 1760-1764, 2007
- 9) 鯉淵智彦ほか: 回盲部に穿孔を生じ腸管ベーチェットが疑われた HIV-1 感染者の1例. 日エイズ会誌 4: 335, 2002
- 10) 山本 圭ほか: 特徴的な内視鏡像を呈した HIV 感染合併ベーチェット病の1例. Prog Dig Endosc 67: 77, 2005

8. 結核・非結核性抗酸菌症の現況

永井英明*

Keywords ● 結核, 非結核性抗酸菌, *Mycobacterium avium* complex, *M. kansasii*, *M. abscessus*/tuberculosis, nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, *M. kansasii*, *M. abscessus*

要旨 ● 抗酸菌の代表的な菌種は結核菌である。結核菌以外の抗酸菌を非結核性抗酸菌 (NTM) という。日本は結核中蔓延国である (罹患率は 10 万対 16.7)。高齢者結核が多い。NTM 症は増加傾向にあり, ヒト-ヒト感染は認められないが, 治療に難渋する。NTM は環境常在菌であり, 土や水からの感染が確認された症例がある。

1 はじめに

抗酸菌は細胞壁に多量の脂肪を含み, 加温しないと染色されにくい, いったん染色されると酸やアルコールで脱色されにくくなる。この性質が抗酸菌と呼ばれる由縁であり, 菌が酸に対して強いという意味ではない。代表的な菌種は結核菌である。結核菌以外の抗酸菌を非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) というが, 人工培地で培養可能な菌種であるという条件があり, 癩菌は人工培地で培養できないので NTM に含まれない。本稿では結核および NTM 症の代表的な菌種について述べる。

2 結核

1) 結核菌

結核菌は長さ 2~5 μm , 幅 0.3~0.5 μm の桿菌である。細胞内寄生菌であり, 酸素の豊富な環境において発育する偏性好気性菌である。発育至適温

度は 37°C, 至適 pH は 6.4~7.0 である。結核菌の分裂時間は 13~20 時間と長いので, 培養検査に長時間を要し, コロニーの確認には 3 週間ほどかかる。培養で認められた結核菌は紐状に集まるのが特徴的であり, これをコード形成という。

結核菌はヒト以外の動物には感染症を引き起こしにくく, ヒトが最適の生存環境となっている。実験動物としてはモルモットが高い感受性を示すので結核に関する実験には用いられている。

2) 結核の感染と発病

結核の感染経路は一般的には気道であり, 感染者の咳, くしゃみなどによる飛沫核を吸入することにより感染する空気感染 (飛沫核感染) である。結核菌を吸い込んでもただちに発病するわけではなく, 気道には病原体を排除する機能があるため, 感染が成立する確率は 50% 程度である。

感染が成立するとツベルクリン反応やインターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assays: IGRAs) が陽性となるが, 結核感染が成立した時点で発病するのは免疫機能が正常であ

Current State of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis

Hideaki NAGAI*

* Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Tokyo

* 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)

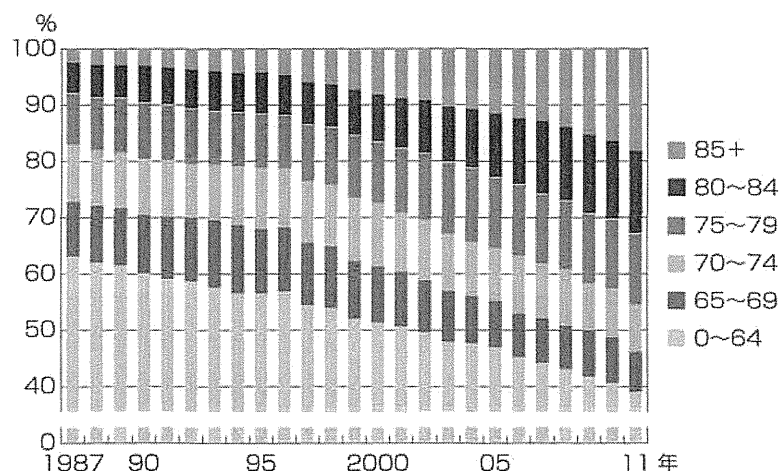


図1 新登録結核患者内の高齢結核患者が占める割合の年齢階層別年次推移(1987~2011年)

〔結核研究所疫学情報センター，編，結核年報2011(2)小児結核・高齢者結核，結核2013：88：611-6より引用〕

ば、5~10%程度である。残りのグループの中から免疫機能が低下することにより、一生の間に5~10%の人が発病してくるといわれている。細胞性免疫機能が低下する病態では結核を発病しやすくなり、発病の危険因子としては、糖尿病、珪肺、胃切除の既往、多量喫煙、ステロイド・抗腫瘍・免疫抑制薬の使用者、悪性腫瘍、人工透析、高齢、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus：HIV)感染症などがある。

結核菌が体内に広がる経路には、経気道性散布、リンパ行性散布、血行性散布、経腸管性散布、局所での周囲組織への進展などがあり、結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を引き起こし得る。

肺結核の発病様式として、感染に引き続いてただちに発病する1次結核と、結核菌に感染して数年後に発病する2次結核があるが、明確に分けることはしばしば困難である。

結核の病理所見は多彩であり、非特異的な滲性反応が起こり、次いで細胞性免疫の成立により肉芽腫形成が見られる繁殖性反応が起こり、修復機転により周辺に線維形成が見られるようになる(増殖性反応)。その後、線維層は収縮して瘢痕組織になり治癒する(硬化反応)。肺結核における空洞形成は遅延型過敏反応によって生じるアレルギー機序によるものである。

3) 結核の疫学

世界保健機関(World Health Organization：WHO)によると、2012年には世界で860万人の結核患者が新しく発生し、130万人(HIV感染症合併例が32万人)が死亡したと推定されている¹⁾。結核はいまだに途上国を中心に社会に大きなインパクトを与えている疾患である。

日本の結核罹患率は年間10~11%の割合で順調に減少してきたが、1977年頃より減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2012年の結核罹患率は10万対16.7となり、減少のスピードもやや速まっているが、欧米先進国の結核罹患率が3~5前後の現状と比較すると依然として高率であり、年間21,283人(2012年)の結核患者が新たに登録されている²⁾。このうち喀痰塗抹陽性肺結核患者数は8,237人である。わが国は依然として結核の中蔓延国である。

中でも高齢者ほど結核罹患率が高い。新登録結核患者のうち50%以上を70歳以上の高齢者が占めており、この割合は年々増加している(図1)³⁾。80歳以上が結核患者の実に1/3を占めている。

高齢者は結核の高蔓延時代を経験しているので、年齢が高齢になるにつれ結核の推定既感染率は上昇し、この人たちの中から高齢ゆえに免疫能

が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。したがって、高齢者で長引く咳、痰などの呼吸器症状を示す人、あるいは症状がなくても胸部 X 線写真で異常影を示す人については必ず結核を鑑別診断に入れなければならない。

都道府県別に罹患率をみると、大阪府（10 万対 27.1、2012 年）、東京都（21.7）、沖縄県（21.2）、徳島県（21.1）、奈良県（20.5）の順に高く、長野県（9.5）、福島県（9.9）、宮城県（9.9）、山形県（10.0）、北海道（10.7）の順に低い。罹患率の最も高い大阪府の中でも大阪市は 42.7 と高値である。

受診の遅れと診断の遅れが相変わらず認められており、結核感染対策という視点に立てば改善されなければならない。有症状結核のうち症状発現から初診までの期間が 2 カ月以上（受診の遅れ）の割合は 18.7%（2012 年）であり、働き盛りの 30～59 歳に限ってみると 33.7% と 3 人に 1 人は受診が遅れている。受診の遅れの間にも多数の人々に感染を広げている可能性がある。有症状結核のうち初診から診断までの期間が 1 カ月以上（診断の遅れ）の割合は 22.0% であり、医療機関における結核診断の遅れが依然として認められ、医療従事者の結核診断の甘さがみられる。院内感染対策上、問題である。

近年、外国出生者の新登録結核患者数は増えており、1,000 人を超え、全体の 5% を占めている。特に 20 歳代では新登録結核患者の 3 人に 1 人以上は外国出生者である。

2012 年中の結核による死亡者数は 2,110 人で、前年に比べ 56 人減少し、死亡率は 1.7 である。死因順位は、26 位である。

4) 多剤耐性結核

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は 10 種類ある抗結核薬のいずれかに耐性のある結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるイソニアジド (isoniazid: INH) とリファンピシン (rifampicin: RFP) の両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核 (multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB) という。この両薬剤のいずれかが欠けても十分な結核

治療ができないが、さらに多剤耐性結核菌の中で、少なくとも 1 つの注射薬 [カナマイシン (kanamycin: KM)、カプレオマイシン (capreomycin: CPM)、アミカシン (amikacin: AMK)] と 1 種類のフルオロキノロン薬に耐性を獲得した耐性菌による超多剤耐性結核 (extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB) が世界的にも増加傾向にある。

2012 年のわが国の MDR-TB は 60 例であり、薬剤感受性検査が行われた 8,347 例中 0.7% であり、増加傾向にない²⁾。

ピラジナマイド (pyrazinamide: PZA) を含む短期化学療法で治療された患者の割合と MDR-TB の頻度との間には逆相関があると言われており、PZA の使用が浸透してきた現状では今後の MDR-TB の減少が期待される。

3 非結核性抗酸菌 (NTM) 症

1) NTM の種類

NTM は塵埃、土壌、水などの自然界に広く存在しており、現在、150 種類以上が知られている。わが国でもその中の 30 種類以上の感染症例が報告されている。NTM 症の中では *Mycobacterium (M.) avium* complex (MAC) 症が最も多く約 80% を占め、*M. kansasii* 症 (8%)、*M. abscessus* 症 (3%) が続く。その他に稀少菌種による NTM 症がわずかに存在する。

2) NTM の感染と発病

NTM 症では患者家族や大量排菌者との接触者からの発病例がほとんどないことから、ヒトからヒトへの感染は無視し得ると考えられている。

NTM は自然環境に広く存在するので、曝露の機会が多いが、弱毒であるため宿主側の因子が重要であると考えられてきた。後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) に合併する全身播種型の MAC 症などはその典型である。興味深いことに AIDS 合併全身播種型 MAC 症の起炎菌は 97% が *M. avium* といわれている。肺局所の防御能の低下も重要な要素であ

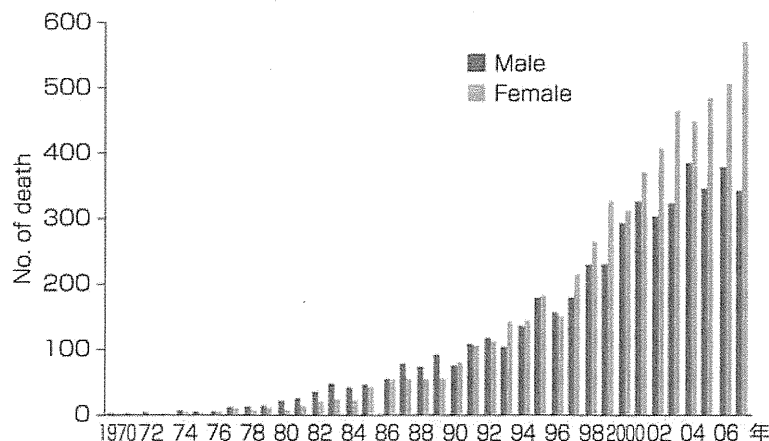


図 2 日本における NTM 症死亡数の推移

(森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, ほか, 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析, 結核 2011; 86: 547-52 より引用)

り, 肺 MAC 症は肺結核後遺症, じん肺, 肺気腫などに二次的に発症することがある。

しかし, 基礎疾患の明らかでない症例も多数あり, 肺 MAC 症は中年女性の中葉舌区に病変を作ることが多いことがわかってきた。その原因としては, 水に棲息している MAC を家事などで吸い込みやすいことや, 閉経に伴う女性ホルモンの低下などが指摘されているが, 明らかではない。

NTM は環境に存在する菌であり, 環境からの感染については MAC 症について多数の報告がある。

水環境では, MAC は浴室のシャワーヘッドにバイオフィルムを形成して存在するといわれ, 浴室からの分離菌の約半数が患者の分離菌とほぼ同一であったという⁴⁾。病院の給湯システムから検出された MAC と患者の MAC が同一の遺伝子であったという報告⁵⁾や, シャワーヘッド・台所・配管からの分離菌が患者の分離菌と同一であったという報告もある⁶⁾。

MAC は土壌から 20~60% と高率に検出されるといわれており, 農業やガーデニングと MAC 感染症との関係が指摘されている。*M. avium* 皮内反応陽性は陰性者に比べ土壌に曝露する職業に 6 年以上の長期に従事している率が高いという報告がある⁷⁾。35 人の MAC 症のうち 6 人で土壌由来 MAC 菌と患者由来菌が同一で, 6 人とも週 2 回以

上の土壌曝露作業をしていたという⁸⁾。

しかしながら, 環境からの MAC 感染の可能性はあるが, 同様の環境で発病しない人がおり, やはり環境因子よりも宿主因子のほうが発病への影響は大きいであろう⁹⁾。

3) NTM 症の疫学

近年, MAC 症を含めた NTM 症の増加が指摘されており, 特に中年以降の基礎疾患のない女性に発症した肺 MAC 症の増加が顕著である。NTM 症に関しては結核のような全国レベルのサーベイランスはなく, いくつかの研究グループの推定罹患率が報告されている。それによると年々罹患率は上昇し, 2007 年では 10 万対 5.7 であった。菌喀痰塗抹陽性肺結核患者の罹患率が 2012 年では 10 万対 6.5 であり²⁾, NTM 症の罹患率はすでにこの値を超えている可能性がある。森本らは人口動態統計と国勢調査を基にした死亡統計調査を行い, NTM 症による死亡者数が年々増加し女性が男性を上回ると報告した (図 2)¹⁰⁾。

NTM 症の増加の理由については, 高齢化, 治療しない患者の蓄積, 疾患に関する関心の高まり, 診断技術の進歩などが指摘されているが, 明確ではない。

4) NTM の診断基準

日本結核病学会および日本呼吸器病学会は、2007年の米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society : ATS) / 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) の診断基準を基に新たに診断基準を作成した¹¹⁾。以下の A, B を満たすことが必要としている。

A. 臨床的基準 (以下の2項目を満たす)

- 1) 胸部画像所見 (HRCT を含む) で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰性、気管支または細気管支拡張所見のいずれか (複数可) を示す。ただし、先行肺疾患による陰影がすでにある場合は、この限りではない。
- 2) ほかの疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準 (菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす)

- 1) 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
- 2) 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
- 3) 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
- 4) まれな菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

5) NTM 症の各論

ここでは代表的な NTM 症である MAC 症と *M. kansasii* 症、最近増加している *M. abscessus* 症について述べる。

a. 肺 MAC 症

MAC は Runyon 分類のⅢ群 (非発色菌 nonphotochromogens) に属する。S 型の集落を形成し、灰白色あるいは象牙色を呈する。一般に光発色性は認められない。*M. avium* と *M. intracellulare* に亜分類される。薬剤感受性に一部差を認めるものの両感染症の臨床像に有意な差を認めないとの報告が多い。

①症状

症状としては咳嗽、喀痰が主であるが、慢性に経過することが多く、発熱はあっても高熱になることは少ない。無症状で健康診断により胸部異常影を指摘されることがある。しかし、AIDS などの免疫不全に合併したときは、全身播種型の病型を呈することが多く、発熱、倦怠感、食欲不振などの全身症状が強くなる。

②病型

線維空洞型：肺結核後遺症の空洞性病変や嚢胞性病変、じん肺症、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、肺切除や胸郭整形術後、気管支拡張症、肺線維症、サルコイドーシスなどの既存病変に感染したと思われるタイプと、既存病変がはっきりしないタイプがある。上葉に好発し、結節影・空洞影を呈し、結核との鑑別は困難である。

結節・気管支拡張型：中葉舌区型、Lady Windermere syndrome などともいわれる。中高年の女性が80%以上を占め、増加傾向にある。中葉舌区に好発し、胸膜直下の小結節の集簇と限局性気管支の壁肥厚・拡張が特徴である。

孤立結節型：胸部 X 線写真で孤立結節影としてみつかり、肺癌との鑑別のためしばしば切除される。

全身播種型：主に AIDS に合併する。CD4 陽性 T リンパ球数が $50/\mu\text{l}$ 以下になると高率に発症。ほとんどが *M. avium* である。血液、骨髓、リンパ節、腸管、肝などに播種するが、肺野病変に乏しい。診断は血液培養による。

過敏性肺炎類似型 (まれ) : Hot tub (室内設置用 24 時間循環型浴槽) の使用に伴い発症した過敏性肺炎様疾患である。

b. *M. kansasii* 症

Runyon 分類のⅠ群 (光発色菌) である。かつての報告は東京周辺に限られていたが、全国へ広がっている。一般に先行肺病変のない男性に多く、30~40 歳代が最も多い。製鉄ないし鉄工所の金属粉塵曝露者に多い傾向がある。ほかの NTM に比べ、病原性が高い。上葉に好発し高率に空洞を形成し、結核との鑑別困難であるが、結核に比

べ空洞は薄壁で散布巣が少ない傾向がある。AIDS患者では全身播種型を呈しやすいが、MAC症よりも播種型の頻度は低く、半数以上は肺疾患である。抗菌薬に良好に反応するので積極的に治療する。

C. *M. abscessus* 症

肺病変を引き起こす迅速発育菌 (rapidly growing mycobacterium: RGM) の中では最多である。韓国、台湾、米国ではMAC症について第2位の頻度である。中年以降の基礎疾患のない非喫煙女性に多い。画像では結節・気管支拡張型肺MAC症に類似していることが多い。MACと同時排菌する症例や、MACから*M. abscessus*へ菌交代する症例もある。

最近では、*M. abscessus* は *M. abscessus* complex というように、亜分類された菌の集合と考えられている。Haradaによれば、従来法で*M. abscessus* と診断された102例の菌を遺伝子学的に精査したところ、*M. abscessus* 72例、*M. massiliense* 27例、*M. bolletii* 3例に分けられた¹²⁾。このように分けられた*M. abscessus* と *M. massiliense* では治療効果に差があり、後者のほうが治療に反応しやすく、前者ではclarithromycin耐性になりやすい。

治療はNTMの中で最も困難といわれている。

◆文献

- 1) WHO. Global tuberculosis report 2013. (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 2) 公益財団法人結核予防会、編。結核の統計2013。東京、2013。
- 3) 結核研究所疫学情報センター、編。結核年報2011 (2) 小児結核・高齢者結核。結核2013;88:611-16。
- 4) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al. The recovery of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis 2007;45:347-51.
- 5) Aronson T, Holtzman A, Glover N, et al. Comparison of large restriction fragments of Mycobacterium avium isolates recovered from AIDS and non-AIDS patients with those of isolates from potable water. J Clin Microbiol 1999;37:1008-12.
- 6) Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, et al. Mycobacterium avium in a shower linked to pulmonary disease. J Water Health 2008;6:209-13.
- 7) Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al. Environmental risk factors for infection with Mycobacterium avium complex. Am J Epidemiol 2006;164:32-40.
- 8) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al. Genetic relatedness of Mycobacterium avium-intracellulare complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. Clin Microbiol Infect 2013;19:537-41.
- 9) Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al. Environment or host? A case-control study of risk factors for Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:684-91.
- 10) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, ほか。日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析。結核2011;86:547-52。
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会。肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針:2008年。結核2008;83:525-6。
- 12) Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, et al. Clinical and microbiological differences between Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense lung diseases. J Clin Microbiol 2012;50:3556-61.

肺結核

永井英明 東京病院呼吸器センター

専門医からのキーメッセージ

- わが国は依然として結核の中蔓延国である。
- 結核菌の感受性検査を怠ってはならない。
- 副作用に注意しながら、決められた期間は確実に治療を続けなければならない。

肺結核とは

抗酸菌の代表的菌種である結核菌による呼吸器感染症である。

わが国の結核患者数は年々順調に減少し、2012年の結核患者数は21,283人で罹患率は人口10万対16.7である。しかし、この罹患率は欧米先進国の10万対5以下の状況と比べればきわめて高く、わが国は結核中蔓延国である。新登録結核患者の55.6%は70歳以上の高齢者が占めており、患者の主体は高齢者である。結核の治療法は確立しているが、2012年の死亡者数は2,110人であり、高齢者は基礎疾患もあり死亡リスクが高い。

診断と検査

肺結核の確定診断は、喀痰、胃液、気管支洗浄液などからの結核菌の検出である。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても核酸同定法が行われる。喀痰から直接rifampicin(RFP)耐性遺伝子の検出が可能な検査法もある。感受性検査は結核の治療効果を左右するのでもっとも重要であり、確実に施行しなければならない。

治療の一般方針

1. 治療方針の立て方

治療開始時期には結核菌の感受性は不明であり、下記の標準治療を開始する。のちに結核菌の薬剤耐性が判明した時点で、薬剤の変更を検討する。高齢患者が多いので、薬剤の副作用には注意が必要である。

2. 治療の実際¹⁾

処方例

●(A)法

下記4剤を2ヵ月間投与、その後INH+RFPのみ4ヵ月間継続。合計6ヵ月間治療。

- ① isoniazid (INH) 1回5 mg/kg(最大300 mg), 1日1回(朝食後)
- ② rifampicin (RFP) 1回10 mg/kg(最大600 mg), 1日1回(朝食後)
- ③ ethambutol (EB) 1回15 mg/kg(最大750 mg), 1日1回(朝食後), または streptomycin (SM) 1回15 mg/kg(最大1,000 mg), 筋注, 週2~3回
- ④ pyrazinamide (PZA) 1回25 mg/kg(最大1,500 mg), 1日1回(朝食後)

●(B)法

下記3剤を2ヵ月間投与、その後INH+RFPのみ7ヵ月間継続。合計9ヵ月間治療。

- ① isoniazid (INH) 1回5 mg/kg(最大300 mg), 1日1回(朝食後)
- ② rifampicin (RFP) 1回10 mg/kg(最大600 mg), 1日1回(朝食後)
- ③ ethambutol (EB) 1回15 mg/kg(最大750 mg), 1日1回(朝食後), または streptomycin (SM) 1回15 mg/kg(最大1,000 mg), 筋注, 週2~3回

初回標準治療法は、上記の(A)法あるいは(B)法を用いる。

通常は標準治療法(A)法を選択する。高齢者や肝機能障害などでPZAを投与できない例に対しては、標準治療法(B)法を選択する。EB耐性よりもSM耐性の頻度が高いので、初期2ヵ月は通常はEBを選択する。

(A)法は6ヵ月間(180日)、(B)法は9ヵ月間

(270日)を標準治療期間とする。ただし、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、3ヵ月を超える培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬併用例などではおのおの3ヵ月間(90日)延長することができる。不規則な服薬や中断は耐性菌をつくってしまうので、決められた期間は確実に服薬することが重要である。

経過中に耐性菌であることが判明した場合、感受性の残った薬剤を多剤併用して行う。INHとRFPは最強の抗結核薬であり、どちらかあるいは両薬剤が使用できない場合は、治療期間の延長が必要となり、副作用の多い他の薬剤を多数組み合わせなければならず、治療に難渋する。

標準治療ができない場合の治療法については、日本結核病学会治療委員会による指針¹⁾および日本結核病学会の結核診療ガイドライン²⁾を参考にすべきである。

患者指導のポイント

結核患者の治療を行うにあたって、患者の人権を尊重するとともに、患者の十分な理解と協力が得られなければならない。患者には以下の点を十分説明し、理解を求める。

- ① 結核は空気感染により、ほかの人へ感染を広げる。喀痰塗抹検査で陽性の場合はそのリスクが非常に高いので、入院治療を受けることになる。
- ② 結核の治療が順調に進めば、喀痰塗抹検査は2週間～1ヵ月で陰性化するので、その間は入院と

なる。順調に治療が進む条件としては、結核菌が耐性菌でないこと、副作用が起こらないこと、他の合併症が起こらないことなどがある。

- ③ 治療が順調にいても、決められた期間(6ヵ月ないし9ヵ月間)は決められた量の抗結核薬を継続しなければならない。不規則な内服あるいは中断は、再発を起こす可能性があり、耐性菌を生じることもある。

明日への指針


結核は一般の人も医療者も過去の病気と考えがちであり、診断の遅れが今でも高頻度に見られている。わが国は依然として結核中蔓延国であるので、日常臨床の現場では常に見落としがちなように注意し、感染の拡大を防がなければならない。しかし、確実に患者数は減少しているので、近い将来、真の「過去の病気」になる可能性が高い。

多剤耐性菌については触れなかったが、多剤耐性菌に有効と考えられる delamanid が近々承認されるであろう。delamanid は久々の抗結核薬であり、この薬剤の耐性菌をつくってはならないので、使用にはあたってはある程度の制約がつくと思われる。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：結核 83：529-535, 2008
- 2) 日本結核病学会：結核診療ガイドライン、改訂第2版、南江堂、東京、2012

呼吸器 今日結核診療のスタンダードを示した



結核診療ガイドライン

結核 診療ガイドライン

改訂第2版

西江堂
出版

監修 日本結核病学会

「結核の現状」、「結核の診断」、「結核菌検査」、「患者の管理」、「結核の治療」、「潜在性結核感染症」の構成で、結核の基本から実践までを幅広く網羅した「公式ガイドライン」

■ B5判・134頁 2012.5. 定価(本体3,000円+税) ISBN978-4-524-26859-7

nankodo 詳細情報(序文、目次、サンプルページ、書評)を弊社Web(www.nankodo.co.jp)でご案内しております。ぜひご覧ください。