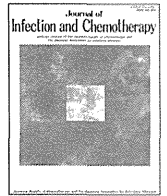


## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Mikiko Ogata, Kazuko Tanaka, and Misao Takano. The authors also thank Akiko Nakano as study coordinator, and all the other staff at the AIDS Clinical Center for their help in completion of this study.

## REFERENCES

- Lahuerta M, Wu Y, Hoffman S, et al. Advanced HIV disease at entry into HIV care and initiation of antiretroviral therapy during 2006-2011: findings from four sub-Saharan African countries. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:432-441.
- Hall HI, Halverson J, Wilson DP, et al. Late diagnosis and entry to care after diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a country comparison. *PLoS One*. 2013;8:e77763.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed May 24, 2014.
- Baroco AL, Oldfield EC. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:409-416.
- Heiden D, Ford N, Wilson D, et al. Cytomegalovirus retinitis: the neglected disease of the AIDS pandemic. *PLoS Med*. 2007;4:e334.
- Yust I, Fox Z, Burke M, et al. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:550-559.
- Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:1016-1024. e1015.
- Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2005;112:771-779.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333-360.
- Piiparinen H, Hockerstedt K, Gronhagen-Riska C, et al. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *J Clin Virol*. 2004;30:258-266.
- Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant*. 2009;9:258-268.
- Fryer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD; The Collaborative Study Group. 2010 Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO international standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid Amplification (NAT)-based assays. WHO ECBS Report WHO/BS/10.2138. Available at: [http://www.nibsc.org/pdf/HCMV\\_IS.pdf](http://www.nibsc.org/pdf/HCMV_IS.pdf). Accessed April 23, 2014.
- Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis*. 2013;56:367-373.
- Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, et al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis*. 2001;33: 1756-1761.
- Brantsaeter AB, Holberg-Petersen M, Jeansson S, et al. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection—a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis*. 2007;7:127.
- Pellegrin I, Garrigue I, Binquet C, et al. Evaluation of new quantitative assays for diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3124-3132.
- Hsiao NY, Zampoli M, Morrow B, et al. Cytomegalovirus viraemia in HIV exposed and infected infants: prevalence and clinical utility for diagnosing CMV pneumonia. *J Clin Virol*. 2013;58:74-78.
- Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight. *AIDS*. 2014;28:1903-1910.
- Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. 2009;10:143-152.
- Machida U, Kami M, Fukui T, et al. Real-time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2536-2542.
- Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:575-582.
- Abdul-Ali D, Kraft CS, Ingersoll J, et al. Cytomegalovirus DNA stability in EDTA anti-coagulated whole blood and plasma samples. *J Clin Virol*. 2011;52:222-224.
- Pang X, Zhang M, Cao M, et al. Stability analysis of cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Bar virus (EBV) viral load in whole blood sample stored at different temperatures for varied duration. (Abstract M10). In: *26th Clinical Virology Symposium*. Daytona Beach, Florida: The Pan American Society for Clinical Virology; 2010.
- Pillay D, Lipman MC, Lee CA, et al. A clinico-pathological audit of opportunistic viral infections in HIV-infected patients. *AIDS*. 1993;7: 969-974.
- Wilkes MS, Fortin AH, Felix JC, et al. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1988;2:85-88.
- Gourlain K, Salmon D, Gault E, et al. Quantitation of cytomegalovirus (CMV) DNA by real-time PCR for occurrence of CMV disease in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2003;69:401-407.
- Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, et al. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. 1995;172: 527-531.
- Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004;363:2116-2121.
- Hu H, Jabs DA, Forman MS, et al. Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis. *J Infect Dis*. 2002;185:861-867.
- Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*. 2002;16: 877-887.
- Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis*. 2005;192:640-649.
- Spector SA, Wong R, Hsia K, et al. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest*. 1998;101:497-502.
- Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:538-544.
- Dotd KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS*. 1997; 11:F21-F28.
- Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naive patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8:e65348.
- Paltiel AD, Goldie SJ, Losina E, et al. Preevaluation of clinical trial data: the case of preemptive cytomegalovirus therapy in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2001;32:783-793.
- Salmon-Ceron D, Fillet AM, Aboulker JP, et al. Effect of a 14-day course of foscarnet on cytomegalovirus (CMV) blood markers in a randomized study of human immunodeficiency virus-infected patients with persistent CMV viremia. Agence National de Recherche du SIDA 023 Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:901-905.
- Walmsley S, O'Rourke K, Mortimer C, et al. Predictive value of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and digene hybrid capture DNA assays for CMV disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27:573-581.



## Case report

## Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia



Yoshitaka Furukawa<sup>a,\*</sup>, Teruto Hashiguchi<sup>b</sup>, Rumi Minami<sup>c</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>c</sup>, Hiroshi Takashima<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Division of Blood Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kagoshima University Hospital, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan

<sup>b</sup> Laboratory and Vascular Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

<sup>c</sup> Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, 1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka 810-8563, Japan

<sup>d</sup> Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 5 January 2014

Received in revised form

20 January 2014

Accepted 21 January 2014

## Keywords:

HIV infection

Exacerbation of anemia

Cessation of ART

Beta thalassemia

## ABSTRACT

We report a patient with Japanese minor  $\beta$  thalassemia and HIV-1 infection.

The patient showed prolonged anemia, which was originally attributed to chronic parvovirus B19 infection. Twelve years later, the patient presented with exacerbation of microcytic anemia following cessation of anti-retroviral therapy; the exacerbation resolved when anti-retroviral therapy was resumed. Sequencing of the  $\beta$  globin gene revealed heterozygosity for a four-nucleotides deletion at codon 41/42 and minor  $\beta$  thalassemia was confirmed.

Because HIV-1-infected patients frequently show anemia due to nutritional deficiencies, opportunistic infections, AIDS-related malignancies, drug treatment and a direct effect of HIV-1 on the bone marrow, it is likely to overlook other causes of anemia.

Thalassemia should be considered in the differential diagnosis of anemia even in HIV-1 infected patients, when microcytic anemia without iron deficiency is observed.

Our case suggested that active HIV infection may have worsened  $\beta$  thalassemia, and early introduction of anti-retroviral therapy is beneficial for the recovery of anemia.

© 2014, Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

HIV-1 infected patient frequently manifest anemia [1]. Anemia prior to anti-retroviral therapy (ART) is often caused by amebic or cytomegalovirus colitis, parvovirus B19 infection, and HIV-1 infection itself [2]. After anti-retroviral therapy, anemia is mainly due to ART therapy itself, especially using Zidovudine (ZDV or AZT), which resulting in macrocytic changes.

In this paper, we present an HIV-1-infected  $\beta$ -thalassemia patient who showed exacerbation of microcytic anemia along with the cessation of ART, and the anemia resolved when ART was resumed. Hemoglobinopathy should be considered in the

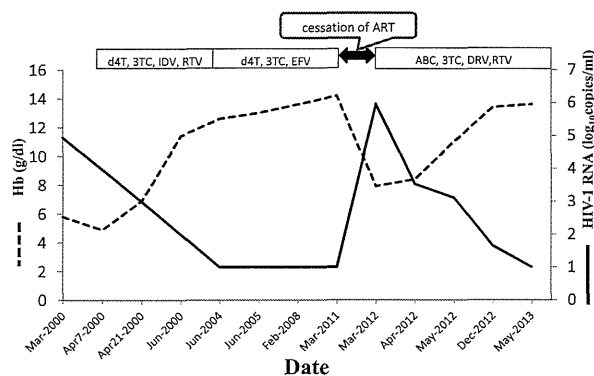
differential diagnosis of anemia even in HIV-1 infected patient, especially where there is microcytic anemia without iron deficiency. Early re-introduction of anti-retroviral therapy is beneficial for the recovery of anemia in  $\beta$ -thalassemia patient with HIV infection.

### 2. Case report

In March 2000, the patient, in his early forties, was admitted to the Kyushu Medical Center with Pneumocystis pneumonia. Since two months before the admission, severe anemia had continued. The HIV-1 RNA copy number in the plasma was 90,000 copies/ml (Fig. 1) and CD4 positive T cell count was 70/ $\mu$ l. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) was diagnosed. At the time of admission (March 2000), the hemoglobin concentration [Hb] was 5.8 g/dl and mean corpuscular volume (MCV) was 72.4 fl. On April 7,

\* Corresponding author. Tel.: +81 99 275 5635; fax: +81 99 275 5641.

E-mail addresses: [furukawy@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp](mailto:furukawy@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp), [furukawy@aol.com](mailto:furukawy@aol.com) (Y. Furukawa).



**Fig. 1.** Clinical course of Hemoglobin (Hb) and HIV RNA copy number along with the cessation of anti-retrovirus therapy (ART) and re-administration of ART. Correlation between HIV-1 viremia and exacerbation of anemia was observed. d4T sanilvudine, 3TC lamivudine, IDV indinavir, RTV ritonavir, EFV efavirenz, ABC abacavir, DRV darunavir.

following the administration of antibiotics, [Hb] declined to 4.7 g/dl without any hemorrhagic lesion, and the white blood cell (WBC) count declined to 900/ $\mu$ l. On April 13, bone marrow aspiration showed hypoplasia, and antiretroviral therapy [Sanilvudine (d4T), Lamivudine (3TC), Indinavir (IDV), and Ritonavir (RTV)]; later switched to d4T, 3TC, and Efavirenz (EFV)] was started on the same day. PCR of the bone marrow fluid revealed parvovirus B19 infection which suggested that the pancytopenia was caused by the bone marrow suppression due to antibiotics administration, or by HIV-1 infection itself, and parvovirus B19 infection-accelerated severe anemia. On April 21, HIV RNA was reduced to 1000 copies/ml and [Hb] was 7.6 g/dl. He discharged on May 2000 and his [Hb] continued to recover. On July 2000, his [Hb] was 12.5 g/dl; however, MCV was 82.7 fl and remained microcytic. The cause of continued anemia of the patient was attributed to chronic parvovirus B19 infection at that time and was reported elsewhere [3].

Five years later in June 2005, he attended Kagoshima University Hospital. At that time, the CD4 positive T cell count was 465/ $\mu$ l and the HIV-1 RNA copy number in the plasma was undetectable (<50 copies/ml). RBC was 5 million/ $\mu$ l, [Hb] was 13 g/dl, MCV was 79 fl and the reticulocyte count was 15%. For three years he continued the same antiretroviral therapy (d4T, 3TC, EFV) during which the HIV-1 RNA copy number was always undetectable and the CD4 count ranged between 441 and 790/ $\mu$ l. At that time, his [Hb] level ranged between 11.4 and 13.9 g/dl and MCV ranged between 77 and 79 fl.

In Feb 2008, he moved to another prefecture. Four years later, in March 2012, he again visited Kagoshima University Hospital due to job re-relocation, and complained of easy fatigue. He had discontinued antiretroviral therapy of his own will eight months prior to this visit. His HIV-1 RNA copy number in the plasma was 920000 copies/ml, CD4 count was 101/ $\mu$ l, [Hb] was 7.9 g/dl, MCV was 64 fl and reticulocyte count was 19%. He showed no evident opportunistic infection at this time. Four days later, antiretroviral therapy [3TC, Abacavir (ABC), Darunavir (DRV), RTV] was resumed. Ten days after re-administration of ART, his [Hb] was 7 g/dl, but 24 days after re-administration of ART (April 2012), his [Hb] increased to 8.4 g/dl and MCV was 68 fl, HIV-1 RNA copy number decreased to 3300 copies/ml and CD4 count recovered to 308/ $\mu$ l. In May 2012 (52 days after re-administration of ART), his [Hb] increased to 11 g/dl, HIV-1 RNA copy number decreased to 1300 copies/ml and CD4 count recovered to 422/ $\mu$ l. One year later in May 2013, his [Hb] increased to 13.6 g/dl along with the complete inhibition of HIV RNA copy number in the plasma (Fig. 1). The serum iron in March 2012 was 37  $\mu$ g/dl (normal range 44–192) and UIBC was 161  $\mu$ g/dl

(normal range 111–255). However, 24 days after re-administration of ART, serum iron was 92  $\mu$ g/dl and UIBC was 112  $\mu$ g/dl without iron administration, which suggested his microcytic anemia was not from iron deficiency. Because the [Hb] in March 2012 was so low with microcytic change and there was no hemorrhagic lesion or opportunistic infection, another reason for the anemia was suspected.

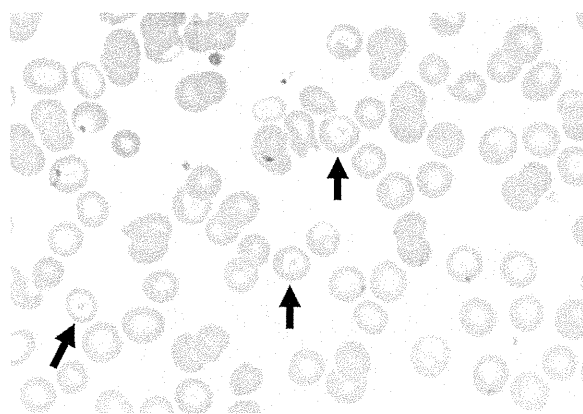
Target cells were observed in the peripheral blood (Fig. 2). Hemoglobin analysis revealed a HbA2 of 9% and HbF of 4%, which suggested the existence of a hemoglobinopathy. Further tests for hemoglobinopathies showed a prolongation of the glycerol lysis time (107 s, compared to the normal control of 22–55sec) which implies elevated osmotic resistance. Finally, DNA sequencing revealed heterozygosity in the  $\beta$  globin gene, with the deletion of 4 nucleotides at codon 41/42 (TTCTTT to TT) in one allele (Fig. 3), and  $\beta$ -thalassemia minor was diagnosed.

### 3. Discussion

Anemia is a common clinical finding in HIV-1-infected patients. Many factors may contribute to the development of anemia in HIV-1-infected patients including nutritional deficiencies, opportunistic infections, AIDS-related malignancies, drug treatment and a direct effect of HIV-1 on the bone marrow [2].

Our case showed severe anemia ([Hb] 5.8 g/dl) when AIDS was first diagnosed, when he had a high HIV-1 RNA in the plasma. The patient's anemia improved after anti-retroviral therapy, but mild anemia continued. At this time the anemia was attributed to chronic parvovirus B19 infection [3,4]. However, even after the recovery of the CD4+ cell count, mild anemia with microcytic change continued for years. Because his anemia was mild ([Hb] 13 g/dl), it was not investigated further at that time. Twelve years later, when he ceased ART, he again showed moderate microcytic anemia (Hb 7.9 g/dl), and this anemia resolved when ART was resumed. Because there was no hemorrhagic lesion, or opportunistic infection, we sought another cause of anemia. First, the hemoglobin fraction was measured, and both Hb-A2 and Hb-F were elevated, suggesting a hemoglobinopathy. Finally, sequencing of the  $\beta$  globin gene revealed a four-nucleotide deletion at codon 41/42 in one allele of the  $\beta$  globin gene, leading to the diagnosis of  $\beta$  thalassemia minor.

Even in non-thalassemic HIV-1 carriers, higher values of Hb-A2 have been observed during ART, especially with Zidovudine (ZDV) [5–7]: that is increased HbA2 alone is not a sufficient reason to suspect thalassemia in HIV-1 patients receiving ART. However, treatment with anti-retroviral drugs such as ZDV often results in



**Fig. 2.** Target cells were observed in the blood film (arrows).

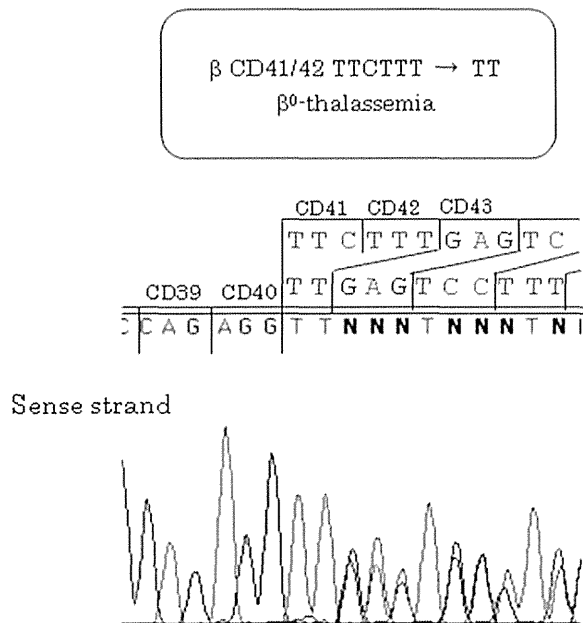


Fig. 3. DNA sequencing revealed four-nucleotide deletion at codon 41/42 in one allele of the β-globin gene.

macrocytosis [8]. It has also been reported that mean corpuscular volume (MCV) of HIV-1 patients with thalassemia after ART increased from microcytic levels to normocytic levels, and ART did not worsen anemia in patients with thalassemia [9,10]. Therefore, HIV-1-infected patients with non-iron-deficient microcytic anemia, in whom a hemoglobinopathy is suspected from abnormal hemoglobin fractions should be subjected to gene analysis to make a concrete diagnosis of thalassemia.

Thalassemia is relatively rare in Japan, where malaria is uncommon. The frequency of β-thalassemia in Japan is one in 600 to 1000 of the general population [11].

Most β-thalassemia patients in Japan are heterozygote and present with thalassemia minor. They are prone to be misdiagnosed as having iron deficiency anemia.

The four-nucleotide deletion at codon 41/42 in β globin gene found in this patient is the fourth most frequent mutation found in Japanese β thalassemia patients [11]. It is not known whether active HIV-1-infection (i.e. not controlled by ART) exacerbates all types of β thalassemia, but in the present case there was a strong temporal association between exacerbation of microcytic anemia when HIV-1 infection worsened following cessation of ART, and resolution of the anemia when ART was resumed (Fig. 1). Although most β-thalassemia in Japanese is heterozygous and shows no overt hemolysis but mild anemia with macrocytosis, it is reported that some of the mutant including four-nucleotide deletion at codon 41/42 observed in our case occasionally do have acute exacerbation by acquired factors such as pregnancy and infection [11].

Effect of HIV replication on erythropoiesis is not well understood. The pathogenesis of anemia in HIV-positive patients could be

multifactorial [2]. Dysfunction of erythroid differentiation related to bone marrow (BM) microenvironment damage and stromal cell impairment by HIV-1 infection is reported [12]. It is also reported that IL-1β, IFN-γ, TGFβ1 and TNFα, which are elevated in BM as a result of chronic inflammation that may be associated with HIV-1 viremia, suppress the growth of progenitor cell *in vitro* and may play an important role in the induction of HIV-associated anemia [13]. Moreover, unbalanced hemoglobin chain synthesis during HIV-1 infection has been reported [14]. These multiple factors may be involved in the temporal correlation between HIV-1 viremia and exacerbation of microcytic anemia observed in the present case.

In conclusion, thalassemia should be considered in the differential diagnosis in an HIV-1-infected patient who presents with microcytic anemia without iron deficiency.

And early introduction of anti-retroviral therapy is beneficial for the recovery of anemia in β thalassemia.

### Conflict of interest

The authors declare that there have no conflict of interest.

### References

- [1] Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl. 7A):275–43S.
- [2] Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M, et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis* 2004;38:1454–63.
- [3] Yamamoto M, Siho M, Miyamura T, Makao R, Suematsu E, Kashiwagi S, et al. A case of acquired immunodeficiency syndrome with parvovirus B19 infection and chronic anemia. *J AIDS Res* 2001;3:127–35.
- [4] Morelli P, Bestetti G, Longhi E, Parravicini C, Corbellino M, Meroni L. Persistent parvovirus B19-induced anemia in an HIV-infected patient under HAART. Case report and review of literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:833–7.
- [5] Routy JP, Monte M, Beaulieu R, Toma E, St-Pierre L, Dumont M. Increase of hemoglobin A2 in human immunodeficiency virus-1-infected patients treated with zidovudine. *Am J Hematol* 1993;43:86–90.
- [6] Wilkinson MJ, Bain BJ, Phelan L, Benzie A. Increased haemoglobin A2 percentage in HIV infection: disease or treatment? *AIDS* 2007;21:1207–8.
- [7] Pornprasert S, Sukunthamala K, Leechanachai P, Sanguansermsri T. Increased Hb A2 values in an HIV-1-infected patient receiving antiretroviral drugs: a pitfall for thalassemia antenatal diagnosis. *Hemoglobin* 2009;33:158–61.
- [8] Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther* 2004;26:92–7.
- [9] Pornprasert S, Leechanachai P, Klinbuayaem V, Leenasirimakul P, Sukunthamala K, Thunjai B, et al. Effect of haematological alterations on thalassaemia investigation in HIV-1-infected Thai patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med* 2008;9:660–6.
- [10] Pornprasert S, Sonboon P, Kiatwattanacharoen S, Klinbuayaem V, Leenasirimakul P, Promping C, et al. Evolution of hematological parameters in HIV-1-infected patients with and without thalassemia carriage during highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2009;10:88–93.
- [11] Hattori Y. Thalassemia mutations and their clinical aspects in Japan. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl. 2):90–2.
- [12] Moses A, Nelson J, Bagby Jr GC. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood* 1998;91:1479–95.
- [13] Gibellini D, Clo A, Morini S, Miserocchi A, Ponti C, Re MC. Effects of human immunodeficiency virus on the erythrocyte and megakaryocyte lineages. *World J Virol* 2013;2:91–101.
- [14] Galacteros F, Amaudric F, Prehu C, Feingold N, Doucet-Populaire F, Sobel A, et al. Acquired unbalanced hemoglobin chain synthesis during HIV infection. *C R Acad Sci III* 1993;316:437–40.

## 研究ノート

## HIV 母子感染児の告知支援に関する解析と対策の評価

辻 麻理子<sup>1)</sup>, 山本 政弘<sup>1)</sup>, 外川 正生<sup>2)</sup>, 井村 弘子<sup>3)</sup>,  
和田 裕一<sup>4)</sup>, 塚原 優己<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター/臨床研究センター。

<sup>2)</sup> 大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科。

<sup>3)</sup> 沖縄国際大学総合文化学部人間福祉学科, <sup>4)</sup> 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター産婦人科,

<sup>5)</sup> 独立行政法人国立成育医療センター周産期センター産科

**目的:** HIV 母子感染児の病名告知では, 心理的問題, 家族関係や学校生活への影響など多様な問題が発生する。本研究では, 医療者向けの総論的パンフレットを作成し, 感染児への病名告知における支援環境の整備を図る。

**対象および方法:** ① HIV 母子感染の現状, ② 中学・高校生における HIV 感染症に関する認識の調査・分析を行い, 感染児, 家族, 医療関係者に対応可能なパンフレットの項目の抽出と検討を行った。作成したパンフレットは, 感染児支援や研究にあたる医療関係者等に評価を求め妥当性を検証した。

**結果:** 医療関係者や家族では, 子どもの告知に対する迷いや見解の多様性が認められた。HIV 感染児の告知後反応は, 落ち着いた反応から抑うつ的なものまで多様であった。中学・高校生のアンケート結果では, HIV 感染症の認識にてネガティブな見解や知識の混乱が見られた。HIV 母子感染に関する研究者や医療者による告知支援パンフレット (『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』) の評価は 8 割以上が肯定的であり, 自由記述では具体的な事例や文言を含めた資料作成の要望が見られた。

**結論:** 今後はモデル事例と具体的チェック項目を記載した実践編 (事例編) の作成が必要と思われる。中学・高校生のアンケート結果から, 感染児の生活環境調整・心理社会的基盤作りとしても, 子どもへの HIV 感染症の予防啓発活動は重要であると考えられる。

**キーワード:** HIV 母子感染, 感染児, 告知支援, パンフレット

日本エイズ学会誌 16: 176-184, 2014

## 序 文

日本では, 平成 23 年 12 月までに妊娠転帰が明らかな HIV 感染妊娠は 777 例で出生児は 518 例である。このうち母子感染報告は 52 例であり, 近年でも少数例ではあるが報告が続いている<sup>1)</sup>。一方, HIV に感染した妊婦から出生し, 感染が判明している子ども (以下感染児) の最多年齢は 16 歳 (9 人/52 人) であり, 全感染児の 75% が 11~19 歳の 10 代が占めている<sup>1)</sup>。また, 感染児の服薬状況は, cART の副作用が 20 例中 6 例認められ, アドヒアランス維持が困難な例は中断例を含めると 45% に上っている<sup>2)</sup>。

アドヒアランス維持は HIV 診療において最も重要な課題のひとつである。WHO はその手段として「GUIDELINE ON HIV DISCLOSURE COUNSELLING FOR CHILDREN UP TO 12 YEARS OF AGE」において子どもの理解力に応じて段階的に病名を説明し, 学齢期 (6~12 歳) には HIV

という病名を告知することを推奨している<sup>3)</sup>。しかし日本における感染児への病名告知は, 平成 19 年度の調査報告によると追跡可能な感染児 23 例中 7 例の実施に留まっている<sup>2)</sup>。また, 日本には感染児の告知に関する独自のガイドラインが存在しないため, 感染児への病名告知では医療関係者や家族が病気や感染経路の説明, 治療アドヒアランスの確保, 家族関係への影響の緩和や心理的反応への支援等といった問題に手探りで個別に対応している現状がある。感染児の最多年齢である 16 歳は, 第二次性徴, 性活動も活発な時期と重なるため, アドヒアランス維持と感染拡大防止の観点から告知の必要性が増している。しかし, この年代は心身の成長の個別性が大きく, 情緒的に不安定になりやすい時期であるため, 実際の告知では, 医療者や保護者が告知のタイミングや対応に悩んでいる<sup>2)</sup>。また, HIV 感染症に関する子どもの学習は, 新学習指導要領において中学 3 年生からの取扱いであり<sup>4)</sup>, 提供される授業時間数は限られ, 正しい知識を得る機会は少ない。そのような状況で告知を行ったケースのなかでは, 感染児に抑うつ状態, 内向的・逃避的状态など予期せぬ反応が見られた。告知した教育施設からは受け入れ困難に加え登校制限

著者連絡先: 辻麻理子 (〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1 独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター/臨床研究センター)

2013 年 9 月 20 日受付; 2014 年 6 月 6 日受理

を受けたという報告があり、問題は山積している<sup>2)</sup>。未告知の場合、感染児の飲み疲れやアドヒアランス不良に関して感染児と医療者や保護者が服薬および治療の意義を共有しにくい<sup>2)</sup>ため、その支援は容易ではない<sup>2)</sup>。そのため、告知経験のある医療関係者等からは、思春期の子どもの心理的特徴を考慮し、子ども自身の傾向や生活環境のアセスメント、家族・学校関係者・地域の支援者を含めた支援体制の構築が求められている<sup>2,5)</sup>。

本研究では、感染児への告知支援として、1) 医療関係者等が活用できるパンフレット(『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、パンフレットの有用性に関して専門家に評価を求め、検討を加えることを目的とする。

## 方 法

パンフレットの内容の決定と作成したパンフレットの評価を以下の手順で行った。

### 1. パンフレットの項目の抽出

#### 1-1. HIV 母子感染の現状

HIV 母子感染の疫学ならびに告知の現状について、日本エイズ学会誌、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業(母子・周産期領域)の報告書の分析を行った。さらに、HIV 母子感染に関する診療または研究経験がある医療関係者等を対象に、平成16年～24年、断続的に感染児に対する病名告知に関する聞き取り調査を行い、HIV 母子感染児への病名告知の実態把握を行った。

#### 1-2. 中学・高校生世代の HIV 感染症に対する認識の現状

感染児に直接 HIV 感染症に関する認識を尋ねることは、その行為が病気を伝える可能性と成り得ることを否定できず、その後の告知時に、子どもが事前の質問をどのように受け取るか不明なため実施は難しい。そのため、感染児の最多年齢世代である中学・高校生に対して HIV/AIDS に関する認識調査を行い、その世代の疾患に対する認識を基にパンフレット項目を抽出する方法をとった。

分析対象：2004年1月～2008年12月に実施した性教育講演会の受講者943名(中学3年生188名、高校1年生～3年生758名)を対象に、無記名自記式質問用紙を用いた集団アンケート(図1)。有効回答数は912(有効回答率96.7%)。統計手法は、 $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

### 2. パンフレットの評価

調査対象者にパンフレットを配布し、自記式アンケートを行い、結果を分析した。

(1) 調査対象：当研究班協力経験がある医療関係者、感染妊婦への対応経験がある医療関係者(産科・内科等)20名。

(2) 調査内容：① HIV 感染児への病名告知(支援)経験有無、②パンフレットの評価(評価項目)見やすさ、わかりやすさ、分量・サイズ、有用性、情報の適切さ、参考度、③自由記載。

(3) 調査期間：平成24年7～11月。

## 結 果

### 1. パンフレットの項目の抽出

#### 1-1. HIV 母子感染の現状

先行研究のうち、HIV 母子感染児の現状の詳細が報告されていたのは平成19年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書<sup>2)</sup>と尾崎ら(2008)<sup>5)</sup>の報告であった。報告<sup>2,5)</sup>では、小児科調査研究班に報告された感染児は累積44例であり、そのうち17例が追跡不可能(11例死亡、6例不明・帰国)、27例が追跡可能症例と考えられた。このうち調査の同意が得られたのは23例であった。この時点の感染児の臨床区分は無症状が20例、CD4値500/ $\mu$ L以上13例、Log<sub>10</sub> HIV-RNA コピー/mLが2未満13例、3未満6例であり、半数以上がウイルス学的にコントロールされていた。HAARTについては、17例がアドヒアランス良好であったが、6例に副作用が出現しており、5例に耐性が発生していた。アドヒアランスは3例で90%以下が確認され、4例に治療中断が見られた。理由としては飲み疲れ(2例)、親の非協力(1例)、本人の反発(1例)があげられた。病名告知は、7例実施されており、7～16歳の幅があった。感染児の反応としては、「ショックが大きかった」、「抑うつ状態になった」、「落ち着いていた」とさまざまであった。低年齢では「理解できていないようであった」との報告も見られた。感染児の周囲への病名告知例が6例あり、学校以外の施設では保健所、児童相談所、教育委員会があげられていた。告知を受けた施設の反応について4例から回答が得られていた。告知を受けた施設の反応は、3例が問題なし、あるいは協力的、1例が動揺していた。動揺していた1例では、病名告知後の教育機関側の受容が困難となり、登校制限が起こったことが報告された。周囲に対する告知が適切であったかどうかは、1例が適切で、2例はどちらともいえない、1例は早かった(不適切)との回答であった。主治医が考える告知時期は思春期(中学・高校生)が多く、HAART 導入時期や家族が希望した時期もあげられていた。支援体制では、カウンセリングは14例に実施されており、利用されている社会資源としてカウンセラー(臨床心理士)以外にも保健師、児童相談所、MSW、通訳、ピアカウンセラーなど多岐にわたる支援体制が活用されていた。

一方、平成16年以降実施している医療関係者(厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業研究班協力者で感染児の告知に関与経験がある者)への告知に関する聞き取



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。

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  $\chi^2$  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 $\chi^2$ 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な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"> <li>・思春期</li> <li>・治療時期</li> <li>・段階的な説明と一度での説明</li> </ul>
アセスメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心身の発達、性格特徴</li> <li>・生活環境(家庭・学校・地域)</li> <li>・支援体制</li> </ul>
関係者連携	<ul style="list-style-type: none"> <li>・連携強化</li> <li>・連携認識、目標、経過の共有</li> <li>・役割共有</li> </ul>
告知	<ul style="list-style-type: none"> <li>・誰が、いつ、どこで、何を伝えるか</li> <li>・フォロー体制の準備</li> <li>・今後の治療関係を考慮した対応</li> </ul>
フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・支援対象：子どもの保護者</li> <li>・関係機関への支援</li> <li>・関係機関との連携</li> </ul>

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

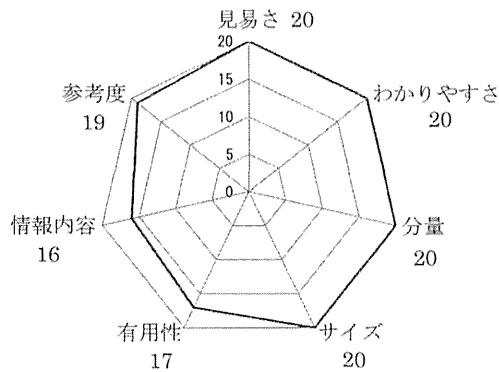


図 3-1 医療関係者によるパンフレットの総合評価  
アンケート回答者 (n=20, 医療関係者) による  
パンフレットに対する総合的評価を示す (数字  
は回答者数)。

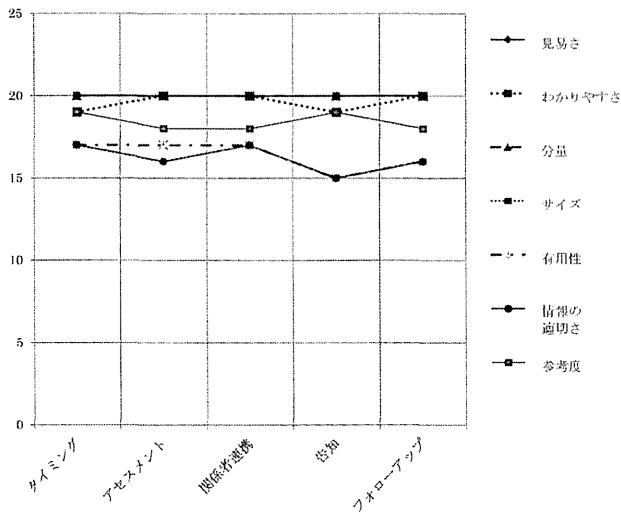


図 3-2 医療関係者によるパンフレットの項目ごとの評価  
アンケート回答者 (n=20, 医療関係者) によるパンフ  
レットに対する項目ごとの評価を示す (数字は回答者数)。

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、家族等への想い等）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<sup>2)</sup>、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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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のか」「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見つから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退院している10～15歳の男女5名に半構造面接を実施し、子どもが思う病名告知の調査である<sup>9)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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らる問題」という人間関係がトップである<sup>10)</sup>。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った例もあることから<sup>2)</sup>、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ーピング。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 TSUJI<sup>1)</sup>, Masahiro YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Masao TOGAWA<sup>2)</sup>, Hiroko IMURA<sup>3)</sup>,  
Yuichi WADA<sup>4)</sup> and Yuuki TSUKAHARA<sup>5)</sup>

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

<sup>2)</sup> Pediatric Emergency Department, Osaka City General Hospital Children's Medical Center,

<sup>3)</sup> Faculty of Arts and Human Science Department, Okinawa International University,

<sup>4)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Sendai Medical Center,

<sup>5)</sup> 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<sup>1)</sup>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
  - ・ CD4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られる。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<sup>2)</sup>。

## 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、②AIDS発症例が多く、③ART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、④ART開始時のヘモグロビン値が低く、⑤ART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

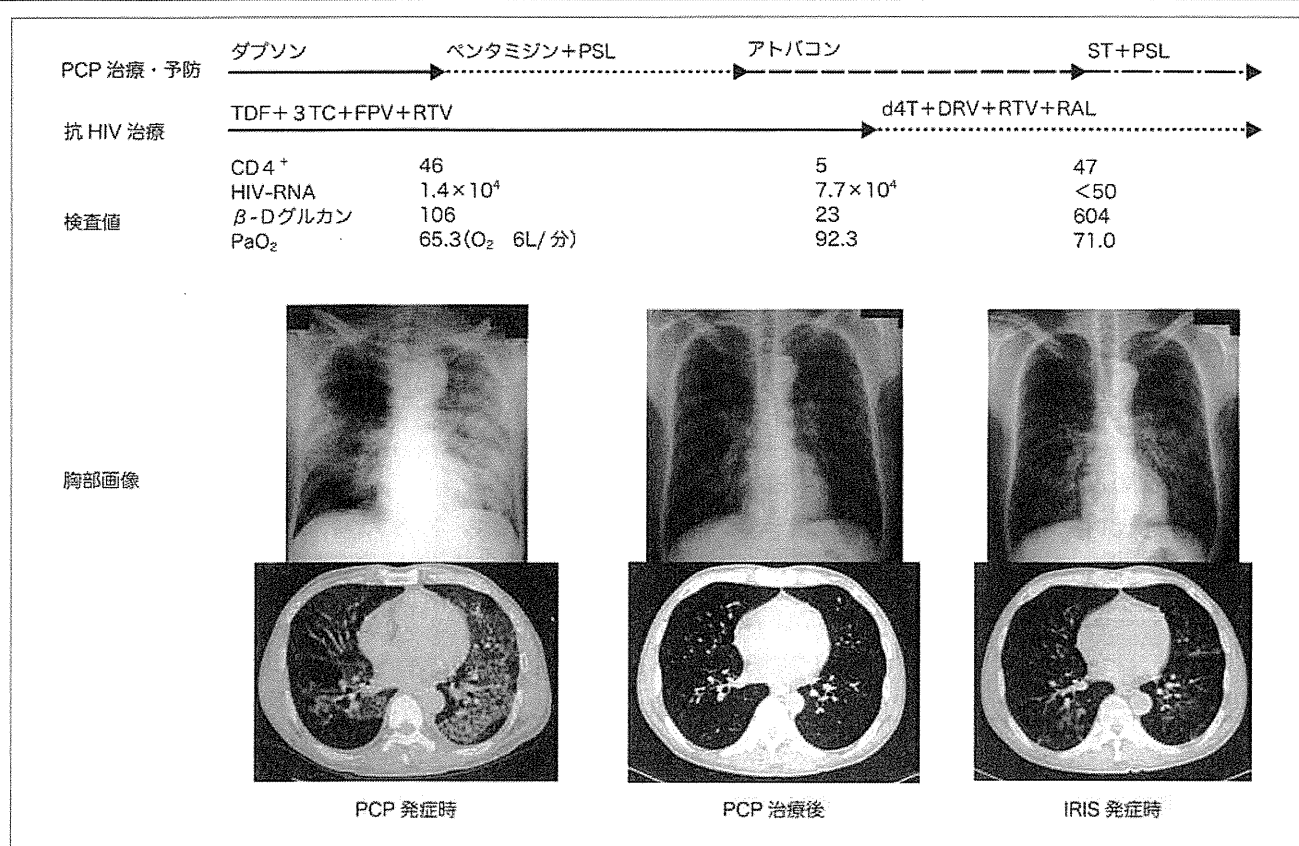


図 ニューモシスチス肺炎(PCP)によるparadoxical IRISを発症した1例の経過

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：ホスアンブレナビル、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 <sup>#</sup>	43.0±10.9	39.6±1.0
性別(男性/女性)	58/8	153/9
AIDS/AC <sup>##</sup>	55	76
ART前		
CD4 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L) <sup>##</sup>	18(1-227)*	102(3-639)*
CD8 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L) <sup>##</sup>	249(9-2,933)*	536(38-2,499)*
HIV-RNA量(コピー/mL) <sup>##</sup>	$1.5 \times 10^5$ ( $1.0 \times 10^4 - 4.1 \times 10^5$ )	$5.7 \times 10^4$ ( $1.9 \times 10^2 - 1.3 \times 10^5$ )
白血球数(/ $\mu$ L)	3,354±1,940	4,071±1,877
ヘモグロビン値(g/dL) <sup>##</sup>	10.9±2.0	12.8±2.1
ART1カ月		
$\Delta$ CD4 <sup>+</sup> 数(倍) <sup>##</sup>	8.1±12.9	3.3±3.7
$\Delta$ CD8 <sup>+</sup> 数(倍)	2.2±1.8	1.9±3.1
log $\Delta$ HIV-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/ $\mu$ L未満(p<0.001)、②ART開始

時のHIV-RNA量が $1.0 \times 10^5$ 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<sup>3)</sup>。

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<sup>2)</sup>と考えられている。

### III. IRISの発症率

Müllerら<sup>4)</sup>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%，带状疱疹が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  $1.3 \times 10^5$  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

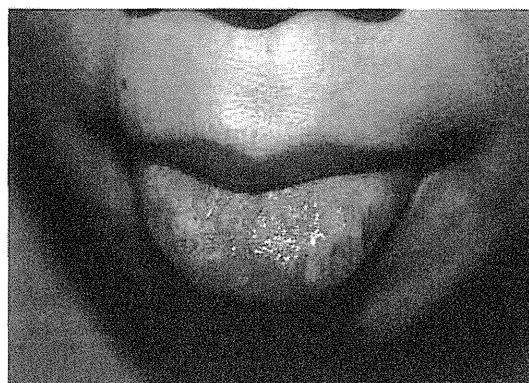


図1 舌にみられたアフタ

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、ペア血清で 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  $35.7^{\circ}\text{C}$ 。  
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。

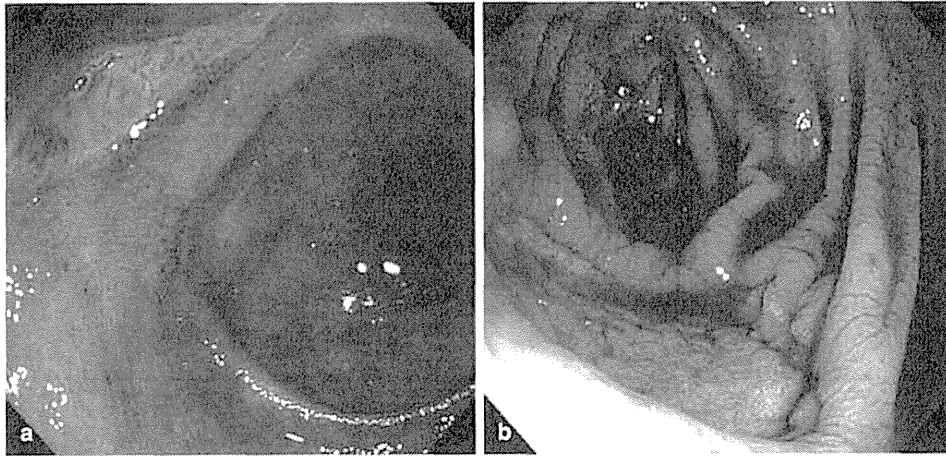


図2 下部消化管内視鏡で認めた潰瘍性病変  
a: 回腸, b: 上行結腸。

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 4 mm 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<sup>1)</sup>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

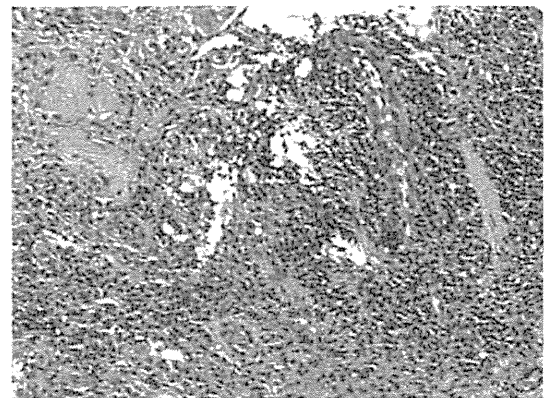


図3 大腸生検の病理所見  
慢性炎症細胞浸潤と炎症性肉芽組織を認める。

大の再生上皮を伴う縦走潰瘍を 1 ヶ所認めるのみで, 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す。臨床像が完成されていく<sup>2)</sup>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<sup>3,4)</sup>。

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<sup>1)</sup>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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>7)</sup>、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) 鯉潤智彦ほか: 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  $\mu\text{m}$ , 幅 0.3~0.5  $\mu\text{m}$  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  $\gamma$  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れ

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)