常に考慮すべき呼吸器感染症

3) 高齢化する
HIV感染症と呼吸器感染症

藤井 毅

Key words HIV感染症/AIDS, 細胞性免疫不全, 呼吸器感染症, ニューモシスチス肺炎, 結核

はじめに

HIV (human immunodeficiency virus) 感染症は、CD4陽性Tリンパ球 (CD4細胞) の破壊に伴う慢性進行性の細胞性免疫不全疾患である。我が国における後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 発症の定義は、HIV感染者が表に示す23種類のAIDS指標疾患のいずれかを発症した場合と定められている。CD4細胞数 (健常者では700～1,300個/μl) が200個/μl未満に低下すると、AIDS発症のリスクが高くなる。

1981年、米国で最初のAIDS患者が報告されてから約15年間、HIV感染症は致死性の疾患として恐れられていたが、有効な抗HIV療法 (antiretroviral therapy : ART) の開発・改良によって、予後は劇的に改善した。現在では、HIV感染症は長期管理が必要な慢性疾患に位置付けられており、一般集団と比べてその平均余命はほとん

ど差がなくなっている¹⁾。一方、生命予後の改善による患者の高齢化に伴う問題点も指摘されるようになっている。すなわち、HIV感染者では、急性心筋梗塞等の心血管障害や肺癌、大腸癌、肛門癌、口腔咽頭癌等の悪性腫瘍、骨折、腎機能障害、脂質代謝異常、糖尿病等、HIV感染自体もしくはARTの影響によるさまざまな合併症の頻度が非感染者に比べて高く、これらの合併症に対する治療薬とARTとの相互作用の問題がある。さらに、HIV関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorder : HAND) や加齢に伴うADL (activities of daily living) の低下により、医療機関への通院や服薬率の遵守が難しくなる点、また、特に男性同性愛者では家族の協力による在宅介護が困難となるケースが少なくない一方で、介護施設の受け入れ体制が未だに不十分である点等も指摘されている。しかしながら、これらは、主に日常的にHIV感染者の診療に携わっている医療従事者が直面し

東京医科大学八王子医療センター感染症科

The 45th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; Respiratory diseases to general physician～ the present situation and problems in super-aged society ; 4. Respiratory disease to consider constantly ; 3) Aging with HIV infection and respiratory tract infection.

Takeshi Fujii : Department of Clinical Infectious Disease, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Japan.

表 AIDS 指標疾患

A. 真菌症	D. ウイルス感染症
1. カンジダ症（食道，気管・気管支・肺）	13. サイトメガロウイルス感染症
2. クリプトコッカス症（肺以外）	14. 単純ヘルペスウイルス感染症（肺炎・食道炎）
3. コクシジオイデス症	15. 進行性多巣性白質脳症
4. ヒストプラズマ症	E. 腫瘍
5. ニューモシスチス肺炎	16. Kaposi 肉腫
B. 原虫症	17. 原発性脳リンパ腫
6. トキソプラズマ脳症	18. 非 Hodgkin リンパ腫
7. クリプトスポリジウム症	19. 浸潤性子宮頸癌
8. イソスポラ症	F. その他
C. 細菌感染症	20. 反復性肺炎
9. 化膿性細菌感染症（13 歳未満多発/反復）	21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成
10. サルモネラ菌血症（再発を繰り返す）	22. HIV 脳症
11. 活動性結核	23. HIV 消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）
12. 非結核性抗酸菌症（全身播種性）	

ている問題といえる。General physicianにとってより重要な問題は，HIV感染が判明していない状態でAIDSを発症して受診してくる“いきなりAIDS”患者のなかに高齢者が少なからず存在しているという点であると思われる。本稿では，国内におけるHIV感染症/AIDSの年齢分布を含めた疫学と，AIDS関連呼吸器感染症のなかでgeneral physicianが日常臨床で遭遇する可能性がある点でも重要なニューモシスチス肺炎及び結核を中心に解説する。

1. HIV感染症/AIDSの疫学

1980年代以降，HIV感染者数は世界中で爆発的に増加し，ピーク時の1997年には年間約347万人の新規感染者が集計された。ARTの有効性が確立すると共に，さまざまな対策が実施された結果，2016年の新規感染者数は約180万人となり，AIDS関連疾患による年間死亡者数はピーク時の2005年の約200万人から2016年には約100万人に半減している。現在，全世界のHIV感染生存者の総数は約3,670万人と推計されている²⁾。

日本国内では，エイズ動向委員会により，感染症法（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律）の届出をもとに，集計結

果が毎年報告されている²⁾。AIDS患者数及びAIDS未発症のHIV感染者数の総数は2008年頃までは年々増加傾向にあったが，その後は年間1,500名前後で推移している。そのうち，約3割はAIDSを発症して見つかる“いきなりAIDS”症例である。2016年末までの総累積報告数は27,400名に達している。感染経路は約7割が男性同性間性交渉，約2割が異性間性交渉で，残りが静注薬物注射や母子感染，その他及び不明と報告されている。

2012～2016年に報告されたHIV感染症/AIDSの年齢分布では，性的にアクティブと一般的に考えられている20～40歳代が全体の約8割を占めているが，60歳以上も7%と決して少なくない（図1A）。注目すべきは，60歳以上ではその半数以上がAIDSを発症して判明しているという点である（図1B）。その理由にはいくつかの要因があると思われるが，患者自身及び医療従事者が高齢を理由に，HIV感染症を疑わなかったことによる検査の遅れが関与している可能性は否定できない。

2. AIDS指標疾患と呼吸器感染症

AIDS指標疾患（表）のなかで，呼吸器感染症としてはニューモシスチス肺炎及び結核（活動

図 1 日本国内における HIV 感染症/AIDS 患者の年齢分布 (A) 及び 60 歳以上の報告数の推移 (B)

性肺結核または肺外結核) が特に重要である。クリプトコッカス症と非結核性抗酸菌症は、肺病変のみの場合、指標疾患に該当しない。サイトメガロウイルス感染症では、CD4 細胞数が著明に低下した HIV 感染者に網膜炎や消化管病変 (食道炎、大腸炎) をしばしば起こすが、肺炎を生じることが稀である³⁾。単純ヘルペスウイルスによる肺炎は極めて稀である。反復性肺炎については、ART が導入される以前の検討では、非 HIV 感染者に比べて細菌性肺炎の発生頻度が 6 倍高く、CD4 細胞数の低下に伴って罹患頻度が高くなることが示されている⁴⁾。肺炎の起炎菌としては肺炎球菌やインフルエンザ桿菌が多いが、特に免疫不全が進行した状態では、緑膿菌や MRSA (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*) を含む黄色ブドウ球菌も重要な原因菌となる³⁾。細菌性肺炎は、HIV 感染の有無にかかわらず、高齢者における重要な疾患であるため、その詳細については割愛する。

3. ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP)

真菌の一種である *Pneumocystis jirovecii* を病原微生物とする日和見感染症であり、以前はカリニ肺炎と呼ばれていた重篤な呼吸器感染症である⁵⁾。現在でも AIDS 指標疾患のなかで最も頻度が高く、AIDS 患者の 40% で発症、国内においては毎年 250～300 例の患者が報告されている²⁾。

発熱・乾性咳嗽・呼吸困難が 3 主徴であるが、病初期は呼吸苦を自覚していない場合も少なくない。HIV 感染者に合併した PCP (HIV-PCP) は、他の免疫不全患者に合併した場合 (non HIV-PCP) と比べて亜急性の経過で症状が進行することが多い。また、HIV-PCP では、non HIV-PCP と比べ、発熱や低酸素血症等の程度が比較的軽く、死亡率も前者では 10～20%、後者では約 30～60% と報告されている⁵⁾。一般的な臨床検査所見では、LDH 上昇、CRP 陽性、動脈血酸素分圧 (PaO₂) 低下等の非特異的な所見がみられる。

典型的な胸部単純 X 線所見は、両側対照性の肺門周辺及び中下肺野に優位なびまん性すりガ

図2 PCPの胸部HRCT画像所見

- A：両側肺野にびまん性のすりガラス状陰影があり，肺門側に優位であり胸膜直下には正常な部分が多い。
 B：両側肺野のすりガラス状陰影が地図状（モザイク状）に分布している。
 C：すりガラス状陰影に混じて結節影がみられる。
 D：すりガラス状陰影に混じて空洞影がみられる。

ラス状陰影であるが，病初期では異常を指摘できない症例が約10％程度ある．胸部CT（computed tomography）所見では，すりガラス状陰影がモザイク状に分布する所見や胸膜直下に正常部分を残した所見が比較的特徴的な像としてみられるが，浸潤影や結節影，嚢胞・空洞形成等多彩な陰影を呈することもある⁵⁾（図2）。

これらの症状や画像所見は非特異的であるため，HIV感染が不明な場合に最初からPCPを疑うことは容易ではない．実際に急性気管支炎や細菌性肺炎の診断で各種抗菌薬の投与を受けたり，薬剤性肺炎や原因不明の間質性肺炎等の診断でステロイドの投与を受けたりしているケースは少なくない．PCPの病態形成には宿主の免疫反応が関与しているため，ステロイドが一時的に奏効したかに見える場合があるため，注意

が必要である．患者が比較的高齢である場合，HIV感染がベースにあることを最後まで疑われることなく，PCPの診断が得られずに不幸な転帰をとった患者もある程度存在しているのではないかと推測される．

*P. jirovecii*の細胞壁の主要な構成成分である β -D-グルカンの血中濃度の測定は，ニューモシスチス肺炎の非侵襲的補助診断法として極めて有用である．最近のメタ解析によると，ニューモシスチス肺炎診断における血中 β -D-グルカンの測定感度は95％（91～97％），特異度は86％（82～90％）と報告されている⁶⁾。

*P. jirovecii*は，他の真菌とは異なり，培養検査では検出することができないため，確定診断は，誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液等を用いて，Diff-Quik染色やギムザ染色で*P. jirovecii*の栄養

体を、グロコット染色や蛍光抗体法でシストを鏡検で直接検出する必要がある。PCR (polymerase chain reaction) 法やLAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法を用いた遺伝子検査は極めて高感度であり、鏡検によって菌体が確認できない場合には、微生物学的な診断根拠となり得る。しかしながら、*P. jirovecii*の保菌率は、HIV感染者では10～68.8%、非HIV免疫不全患者では15.9～58.8%、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 等の既存の肺疾患がある患者では4.4～33.8%と高い。すなわち、遺伝子検査では定着しているだけの*P. jirovecii*が検出されている可能性があることを念頭に置いて、臨床像や画像所見、血中 β -Dグルカン値等と合わせて総合的に診断する必要がある⁵⁾。

治療薬の第一選択はST合剤であり、Trimethoprimとして15～20 mg/kg/日、通常1回3～4錠を1日3回経口投与する。人工呼吸を要する重症例や腸管からの吸収障害がある場合は、ST合剤の注射製剤を通常1回3～4バイアルを1日3回点滴静注で用いる。治療期間は21日間を目安とする。室内気での $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ もしくは $\text{AaDO}_2 \geq 35 \text{ mmHg}$ の場合 (中等症以上) は、ステロイド (プレドニゾロンで60～80 mg/日から漸減) を併用する。ST合剤の副作用により治療が継続できない場合は、第二選択薬であるペンタミジン4 mg/kg/日・1日1回点滴静注、もしくはアトバコン1回750 mg・1日2回経口投与に切り替えて、残りの治療期間投与する。アトバコンはST合剤やペンタミジンに比べて副作用が少なく、使いやすい薬剤であるが、有効性が劣るため、第一選択薬としては用いない方がよい⁵⁾。

発症及び再発予防法の有用性は確立しており、HIV感染者でCD4細胞数が200/ μl 未満の場合は、ST合剤1錠/日を連日、あるいは2錠/日を週3回で内服する。抗HIV療法によってCD4細胞数が3カ月以上200/ μl を超えれば、予防投与

を中止してよい³⁾。

4. 結核

結核は、世界的にはAIDS指標疾患の中で最も死亡者数が多い疾患である。WHO (World Health Organization) の報告によると、2016年に世界中で結核に罹患した約1,040万人の10%がHIV感染者であり、HIV感染者の死因の約40%が結核であることが示されている⁷⁾。日本国内における2016年の結核患者登録数は17,625人であるが、うちHIV感染例は44人 (0.25%) と報告されている⁸⁾。エイズ動向委員会報告によると、HIV感染者に合併した活動性結核患者数は1985～2016年の累積報告数564人であり、ニューモシスチス肺炎、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症に次いで4番目に多い。

通常、結核に感染した場合の発病率は一生涯に5～10%程度であるが、HIV感染者での発病リスクは年間で3～16%と高率であり、CD4細胞数の減少に伴って発病率は上昇する³⁾。

肺結核の症状は、発熱、咳嗽、喀痰、体重減少等非HIV感染者と基本的には同様であるが、CD4細胞数が著明に低下している患者では、免疫応答が低いためにかえって症状が軽微となる場合もある。画像所見では、免疫不全が進行すると乾酪性壊死は起こりにくくなり、非空洞形成や肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影等非典型像を認めるようになる。また、リンパ節結核や胸膜炎、心外膜炎、粟粒結核、髄膜炎、腸結核、腎結核等の肺外結核の頻度も高い。

ツベルクリン反応は、細胞性免疫機能低下のため陰性となることが多いが、結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay : IGRA) のHIV感染者における感度は、T-SPOTが72%、QFT-Gが61%と有用であることが示されている⁹⁾。

確定診断には結核菌の検出が必要であるが、HIV合併結核では炎症反応が乏しいために呼吸

器由来検体の採取が比較的難しい。一方、播種性の病変がある場合は、血液から結核菌が検出されることがある。

治療に関しては、非HIV症例の結核患者と同様に、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) の4剤を2カ月間投与し、その後、INH、RFPの2剤を4カ月継続する、いわゆる短期療法が選択される。しかしながら、6カ月治療では再発率が高いという報告もあり、適切な治療期間については議論がある³⁾。臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では、治療期間を3カ月間延長することも考慮される。

HIV合併結核の治療においては、薬剤の副反応が起りやすく、リファマイシン系薬剤と抗HIV薬の相互作用、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) の合併等の問題点があるため、治療経験の多い医療機関に相談することが望ましい。

結核患者における抗HIV療法の開始時期について、米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services : DHHS) のガイドラインでは、1) CD4細胞数<50/ μ lでは、結核治療開始

後2週間以内に抗HIV療法を開始する、2) CD4細胞数 $\geq$ 50/ μ lで、臨床的に重症例では、結核治療開始後2~4週間以内に抗HIV療法を開始する、臨床的に重症でない場合は、結核治療開始後8~12週間以内に抗HIV療法を開始する、と推奨されている³⁾。しかしながら、髄膜炎や心膜炎、呼吸不全等の重症結核では、IRISを発症した場合に致死的となり得るため、早期治療の開始は推奨されない。

おわりに

HIV感染者は、時に重篤な呼吸器感染症を発症するが、早期に適切な治療を行えば救命できることが少なくない。ARTが進化した現在においては、一旦日和見感染症を克服できれば、長期生存が期待できるようになっている¹⁰⁾。特に原因不明の亜急性に進行する間質性肺炎や非典型画像所見を呈する肺結核・肺外結核に遭遇した場合には、年齢や性別にかかわらず、AIDSである可能性を考慮し、積極的にHIV検査を実施することが重要であると考えらる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Gueler A, et al : Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland : matched comparison with general population. *AIDS* 31 : 427-436, 2017.
- 2) API-Net エイズ予防情報ネット. <http://api-net.jfap.or.jp/index.html>
- 3) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/Guidelines>
- 4) Hirschtick RE, et al : Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 333 : 845-851, 1995.
- 5) 藤井 毅 : ニューモシスチス肺炎の診断と治療. *日医雑誌* 146 : 499-502, 2017.
- 6) Karageorgopoulos DE, et al : Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia : a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 19 : 39-49, 2013.
- 7) Global tuberculosis report 2017. <http://www.who.int/tb/country/en/>
- 8) 疫学情報センター 年報 結核予防会結核研究所. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/>
- 9) Cattamanchi A, et al : Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals : a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56 : 230-238, 2011.
- 10) 高折晃史 : HIV感染症~エイズ診療の現状と未来. *日内会誌* 106 : 451-456, 2017.