

第76回総会教育講演

# エイズに合併する肺病変

岡 慎一

キーワード：エイズ，抗 HIV 併用療法，肺合併症，カリニ肺炎，抗酸菌感染症

## 1. HIV 治療の現状

エイズの初めて報告されたのが1981年であるので、今年でちょうど20年経過したことになる。この間病態や治療薬などに関する数多くの発見があり、治療法は大きく進歩した。特に、逆転写酵素阻害薬 (RTI) 2 剤と本邦では1987年から臨床応用されたプロテアーゼ阻害薬 (PI) とを組み合わせた3剤併用療法 (HAART) は非常に強力で、HIV 感染者の予後を劇的に改善させた。われわれの施設においても Fig. 1 に示すように1997年以降治療の主体は3剤以上の併用療法となった。治療法の変化に伴い1996年以前とそれ以降では日和見感染症の発症頻度は、半減した (Fig. 2)。エイズによる死亡も、1996年の HIV 入院患者の135名に対するエイズ死亡者数が9名 (入院患者あたりの死亡率6.7%) であったのに

対し、1997年から2000年までの4年間の HIV 入院患者692名あたりのエイズによる死亡は18名 (入院患者あたりの死亡率2.6%) と半減した (Fig. 3)。18名の死亡原因の内訳も、HAART を半年以上服薬できたにもかかわらず死亡にいたったのは5例 (28%) で、それ以外は入院時既に重篤で手遅れであった場合 (44%) や、合併感染していたC型肝炎が肝硬変・肝臓癌に進行していた場合 (22%) など、HAART が受けられなかった例に集中した (Fig. 4)。適切な HAART が受けられさえすれば予後は大幅に改善したといえる。しかし、HAART 療法は、副作用が多いこと、服用が難しいこと、継続しなければいけないこと、経済的な負担も大変なことなど種々の問題点も残されている。副作用に関しては、約80%の患者が吐気など何らかの副作用を呈しており、約16%の患者はこれら副作用のために治療の変更を余儀なくされ

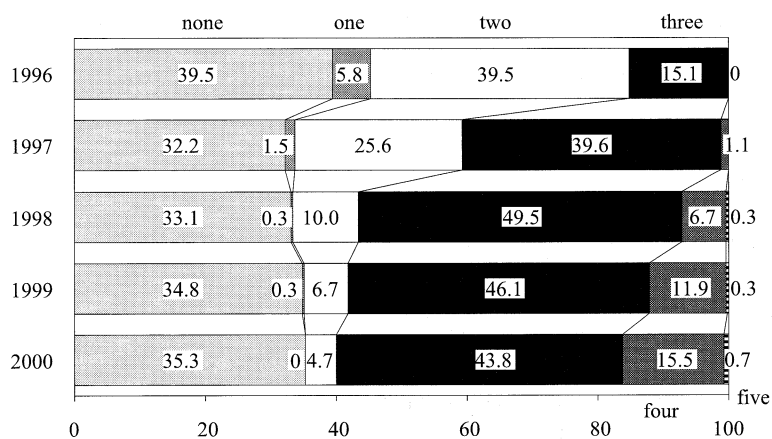


Fig. 1 Change of anti-HIV regimens in ACC

国立国際医療センター，エイズ治療研究開発センター (ACC)

連絡先：岡 慎一，国立国際医療センター，エイズ治療研究開発センター，〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 (E-mail: oka@imcj.hosp.go.jp)  
(Received 30 Oct. 2001)

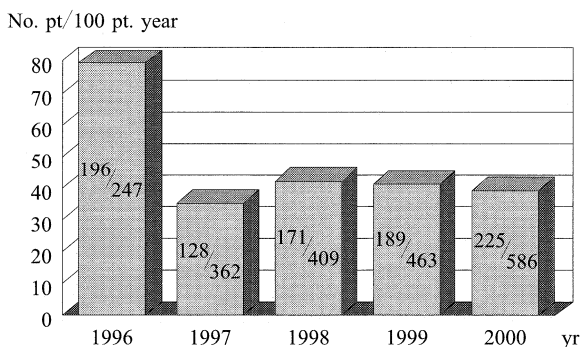


Fig. 2 Incidence of opportunistic infections in ACC

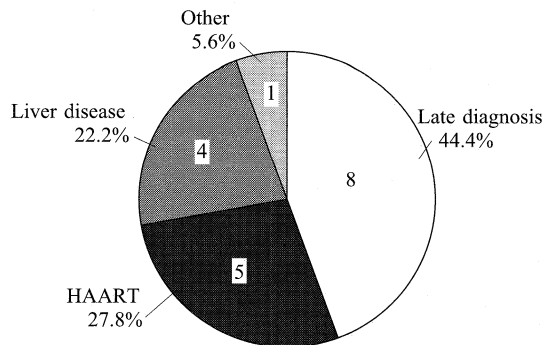


Fig. 4 Reasons of AIDS death since 1997 (n=18)

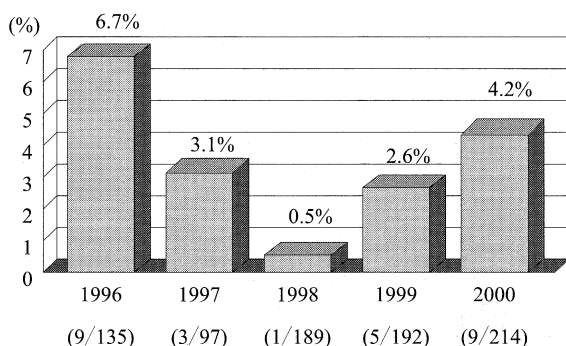


Fig. 3 No. of AIDS death in ACC

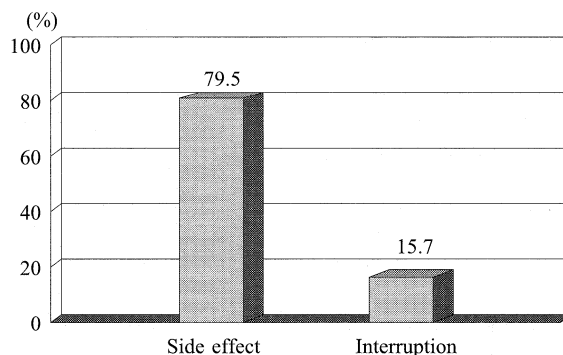


Fig. 5 Rate of side effect and interruption of HAART in ACC

ている (Fig. 5)。血友病患者ではPIによる出血傾向の増悪も問題である。また、PIを含んだHAARTの治療期間が長くなるにつれ、Lipodystrophyという脂肪の沈着異常を呈し高脂血症や高血糖を伴う副作用も高頻度に併発することが明らかになった。HAARTの継続によりいわゆる生活習慣病の危険がでてきたことになる。また、HAARTは、95%以上の服薬率で継続しなければ耐性ウイルスの出現につながるが、症状のない患者が副作用の多い治療を継続することは極めて困難である。しかし、HAARTのこのような問題点を解決すべく非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) などの新薬も次々と開発されてきた。最近ではPIを含まないNNRTIによるHAARTが可能となった。新しいHAARTは従来のものに比べ、副作用は少なく、服用も楽で、治療効果はほぼ同等である。1999年以降のHAARTはPIを含んだものからNNRTIを主体としたものへ変化している。HAARTは進化している。しかし、予後は改善されたが治癒はあり得ない。したがって治療法が改善されたとはいえ、耐性ウイルスの出現と新薬開発といういたちごっこをしていることになる。

2. 日和見感染症への対処

HIV感染症の治療は、抗HIV薬を用いたエイズ発症予防と日和見感染症に対する対処という2本の柱からなる。先にHAARTを中心に述べたが、後半は日和見感染症への対処法についてまとめる。HIV感染症に伴う日和見感染症への対処の特徴は、確定診断が最優先されることであろう。これは、治療が優先される白血病の日和見感染症との大きな違いである。特に、Table 1にあげた5つの日和見感染症は重要で、診断がつけば治療可能であるが、診断できなかった場合には予後不良となり、医療格差のでやすい疾患である。それぞれの疾患における当科における診断方法をTable 1に示しておく。もう1つHIVに伴う日和見感染症の大きな特徴として重要なことは、これら日和見感染症が同時に合併するという点である。5つの日和見感染症の平均発症CD4リンパ球数はすべて50/μl以下であった (Table 2)。

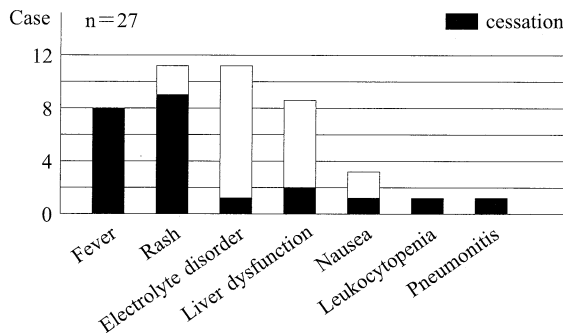
当科における日和見合併症として最も頻度の高いものは、HAART前後を通しカリニ肺炎である。これは、エイズ患者を診療していく上でカリニ肺炎が重要であることはHAART時代にも変わっていないことを示している。

**Table 1** Major opportunistic infections and diagnostic methods

| Opportunistic infection  | Diagnostic method  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia</li> <li>• CMV retinitis</li> <li>• Toxoplasma encephalitis</li> <li>• Cryptococcus meningitis</li> <li>• Atypical mycobacterial infection</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BALF; Diff-Quik stain sputa; PCR</li> <li>• Occular exam. CMV antigen</li> <li>• Brain CT or MRI, Ab</li> <li>• Ag, Indian ink stain, culture</li> <li>• LN biopsy, blood culture, PCR (Blood)</li> </ul> |

**Table 2** Mean CD4 count at diagnosis of OI

| Opportunistic infection                 | Mean CD4 count ( $/\mu l$ ) |
|---|-----------------------------|
| • <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia | 40                          |
| • CMV retinitis                         | 13.4                        |
| • Toxoplasma encephalitis               | 41.9                        |
| • Cryptococcus meningitis               | 40.5                        |
| • Atypical mycobacterial infection      | 21.1                        |



**Fig. 6** Adverse events during therapy with sulfamethoxazole/trimethoprim

**Table 3** A protocol of a 5-day course of desensitization to sulphamethoxazole/trimethoprim (ST)

| Day | ST (g)  |         |
|-----|---------|---------|
|     | morning | evening |
| 1   | 0.005   | 0.01    |
| 2   | 0.02    | 0.04    |
| 3   | 0.1     | 0.2     |
| 4   | 0.4     | 0.8     |
| 5   | 1       | (1)     |

カリニ肺炎の確定診断と他の日和見感染症の除外診断ができれば、ST合剤とステロイドを用いた治療を3週間行うことになる。当科における4年間のカリニ肺炎の治療成績はカリニ肺炎47例中治療45例(95.7%)と良好であったが、ST合剤による3週間の治療継続例はわずか35%に留まる(Fig. 6)<sup>1)</sup>。これはHIV患者におけるST合剤に対する発疹等のアレルギー発症率が高いことに起因する。治療中に発疹が出た場合の治療はペンダミジンを用いることになるが、治療を終了した後の二次予防にはST合剤が優れている。このため、ST合剤に対するアレルギーを呈した患者に対しては、脱感作療法を行うことになる。脱感作プロトコールは世界的にも統一されたガイドラインはないが、当科における5日間のプロトコール(Table 3)は脱感作成功率が84%と欧米の他施設と同等以上の成功率であり是非参考にされたい<sup>2)</sup>。

カリニ肺炎に留まらず、エイズ患者に伴う日和見感染症の診断は、確定診断が非常に重要である。特に結核や非定型抗酸菌(MAC)の治療は長期化することが多く、

自信を持って治療を継続するためにも確定診断は重要である<sup>3)</sup>。特に中枢神経系の合併症に関してはPCRによる診断が重要である<sup>4)</sup>。HAARTによりCD4リンパ球数が改善された場合にはカリニ肺炎をはじめ多くの日和見感染症の再発予防を中断することが可能である。しかし、CD4リンパ球数が $500/\mu l$ 以上に回復したためMACに対する予防を中断したところ脊椎カリエスで再発した例を経験した。予防中断後も注意深い観察は不可欠である。

### 3. エイズにおける日和見合併症の推移

先に述べたように、確かにHAARTが可能になってからエイズに伴う日和見合併症は激減した。しかし、2大肺合併症であるカリニ肺炎と結核の頻度は不変もしくは増加傾向にある。カリニ肺炎に関しては、HIVに感染していることを知らずに生活している人が、はじめに合併する重篤な日和見合併症であり、HIV感染者数の増加に伴うカリニ肺炎の増加である。結核に関しては、その多くは、東南アジアやアフリカから来日しているHIV感染者の発症である。特にHIV感染率の高い国からの

不法滞在者は、今後とも増加すると推定され、エイズに伴う結核の合併例は今後とも増加すると思われ注意が必要である。

## 文 献

- 1) Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, et al.: Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Intern Med. 2001; 40: 221-226.
- 2) Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, et al.: A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000; 85: 241-244.
- 3) Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y, et al.: PCR detects *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in AIDS patients with focal CNS complications. Intern Med. 1999; 38: 556-562.
- 4) Yamamoto Y, Yasuoka A, Kikuchi Y, et al.: Two cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Intern Med. 2001; 40: 454-458.

### — The 76th Annual Meeting Educational Lecture —

## PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH AIDS

Shinichi OKA

**Abstract** HIV infection was first reported in 1981 in USA. It has been 20 years since then. Owing to understandings of pathogenesis of this disease and development of new drugs such as the HIV-specific protease inhibitor (PI), prognosis of disease has been tremendously improved. Especially after 1997 in Japan, the strategy of anti-HIV treatment shifted from two drugs combination to three drugs combination, which is called highly active antiretroviral therapy (HAART). HAART was so effective that prevalence of HIV associated opportunistic infections were decreased dramatically. Mortality among hospitalized HIV-infected patients was decreased from 6.7% in 1996 to 2.6% since then in ACC. However, 80% of patients receiving HAART suffered from side effects and 15% of them had to be changed their treatment due to side effects. Furthermore, an unexpected side effect, namely lipodystrophy syndrome (LDS), was emerged among patients who were receiving HAART more than one year. LDS was first reported as re-distribution of lipid such as central obesity with or without lipo-atrophy from extremities and/or face. Now only cosmetic change, but also it is associated with elevation of lipid and glucose level. Therefore, those patients who have LDS are in face of the risk for the ischemic heart diseases. Our survey indicated that the rate of LDS in Japanese patients were almost same as that of Caucasian patients reported elsewhere.

*Opportunistic infections associated with HIV infection*

Treatment for HIV infection consists of two major arms; one is use of anti-HIV drugs to prevent development of AIDS described above and the other is diagnosis, treatment, and prophylaxis of opportunistic infections. There are five very important opportunistic infections; *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), cryptococcus meningitis, toxoplasma encephalitis, cytomegalovirus (CMV) infection, and

*Mycobacterium avium* complex (MAC) bacteremia. Because if these five were able to diagnose, a patient can survive under appropriate treatment. On the other hand, if these were not diagnosed, patient must be AIDS death. After introducing HAART, number of CMV retinitis, MAC bacteremia, and AIDS dementia complex were decreasing. However, number of PCP sustained high because PCP is the first indicator disease of AIDS if the patient did not know his HIV status. The first choice of drug is sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) for PCP treatment. If the patient were in severe respiratory failure, corticosteroid is used concomitantly. Treatment is usually continued for 3 weeks. We have successfully treated 45 out of 47 cases of PCP for 4 years. However, those patients treated with ST for 3 weeks were limited only 35% because of very high rate of side effects of ST. If the patient was intolerant to ST, treatment was switched to pentamidine. After finishing the treatment, the patient is to be treated with a 5-day course of oral desensitization to ST. More than 80% of patients who were previously intolerant to ST became successfully getting tolerance by this method.

**Key words:** AIDS, Highly active antiretroviral therapy, Pulmonary complication, *Pneumocystis carinii* pneumonia, Mycobacterial infection

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Shinichi Oka, AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan. (E-mail: oka@imcj.hosp.go.jp)