

## HIVにおける真菌症

安 岡 彰

富山大学医学部 感染予防医学

### 要 旨

HIV 合併真菌症について、1) エイズ動向委員会による平成16年エイズ発生動向、2) 厚生労働科学研究エイズ対策事業による日和見感染症の動向調査、3) HIV 合併アスペルギルス症の自験例17例の解析を行った。AIDS 症例は年々増加傾向にあり、真菌症はニューモシスチス肺炎35.7%、カンジダ症19.1%、クリプトコックス症2.4%の頻度で認められた。カンジダ症は日本人に、クリプトコックス症は外国籍患者に多く、2例認められたヒストプラズマ症はいずれも外国籍患者であった。死亡率ではクリプトコックス症が32.7%と高く、予後不良であった。

17例のアスペルギルス症の解析では、肺アスペルギルス症が13例、脳病変2例、副鼻腔および胃に病変がみられたものが各1例であった。アスペルギルス症のリスク因子として HIV 感染者に特徴的であったのは CD4 細胞数が  $10/\mu\text{l}$  以下という点であった。剖検診断の比率が高く、治療成績も不良であったが、ポリコナゾールによる治療例1例で改善が認められていた。

**Key words:** HIV 感染症 (HIV infection), カンジダ症 (candidiasis), クリプトコックス症 (cryptococcosis), アスペルギルス症 (aspergillosis), 抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy), 免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome)

### はじめに

HIV 感染症は日本においては新規 HIV 感染者数、新規 AIDS 発症者数とも毎年増加の一途にある。とくに AIDS 患者の発症数が年々増加している先進国はほかになく、憂慮する事態となっている。HIV 感染症は強力な抗 HIV 療法 (highly active anti-retroviral therapy; HAART) によって免疫不全の進行を阻止または回復することが可能となっており、適切な治療が行われている患者においては日和見感染症は見られなくなっている。しかし、日和見感染症を発症してはじめて発見されるエイズ患者、いわゆる“いきなりエイズ”が増加していることから、HIV にみられる真菌症を診療する機会も増加しているのが現状である。

今回、日本における HIV にみられる真菌症の実態を明らかにするために、1) エイズ動向委員会による平成16年エイズ発生動向から真菌症の解析<sup>1)</sup>、2) 厚生労働科学研究エイズ対策事業による日和見感染症の動向調査からの真菌症の解析<sup>2)</sup>、3) 筆者がこれまでに経験した17例の HIV 合併アスペルギルス症の解析を行った。

### 平成16年エイズ発生動向による真菌症

後天性免疫不全症候群 (acquired immuno-deficiency syndrome; AIDS) および HIV 感染症 (AIDS の無症候性

感染状態と位置づけられる) は新感染症法の5類感染症で全数報告に指定されている。HIV/AIDS 診断から7日以内に報告が義務づけられているため、日和見感染症に関しては診断確定前の暫定病名である可能性があるが、AIDS 初発患者の数はほぼ網羅されていることになる。

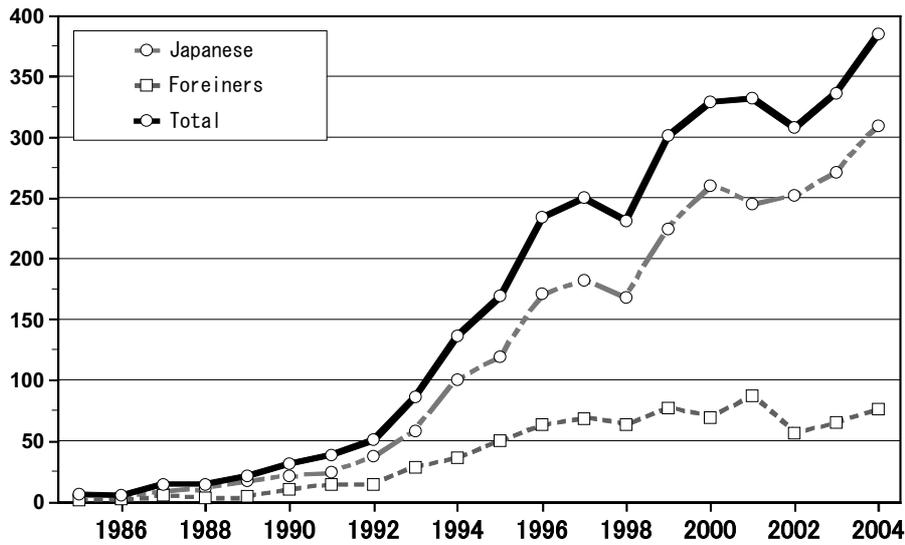
Fig. 1 は年別、国籍別の AIDS 患者の新規報告数の推移であるが、年々増加の一途にあり、その主体は日本人である。Fig. 2 にエイズ発生時の指標疾患の頻度を示したが、真菌症としてはニューモシスチス肺炎35.7% 1,517例、カンジダ症19.1% 813例、クリプトコックス症2.4% 102例が認められた。このほかの指標疾患である真菌症は、ヒストプラズマ症が2例報告されているが、コクシジオイデス症は報告がない。Fig. 3 に各指標疾患別に国籍別患者頻度を示した。平均の頻度 (日本人が77.0%) と比較して、カンジダ症は日本人の頻度が高く、一方クリプトコックス症は外国籍患者の頻度が高かった。ヒストプラズマ症は外国籍患者2例が報告されていた。

### 厚生労働省研究班による日和見感染症の動向調査

本調査は1995年頃からの日和見感染症の動向を HIV 診療拠点病院 (2004年で370病院) の診療担当者に毎年アンケート用紙により調査を行ったものである。回答率は60~70% (2003–2004年、病院数を基準) であった。任意のアンケート回答であるため全数の調査ではないが、毎年診断確定後の調査であり疾患の頻度としては

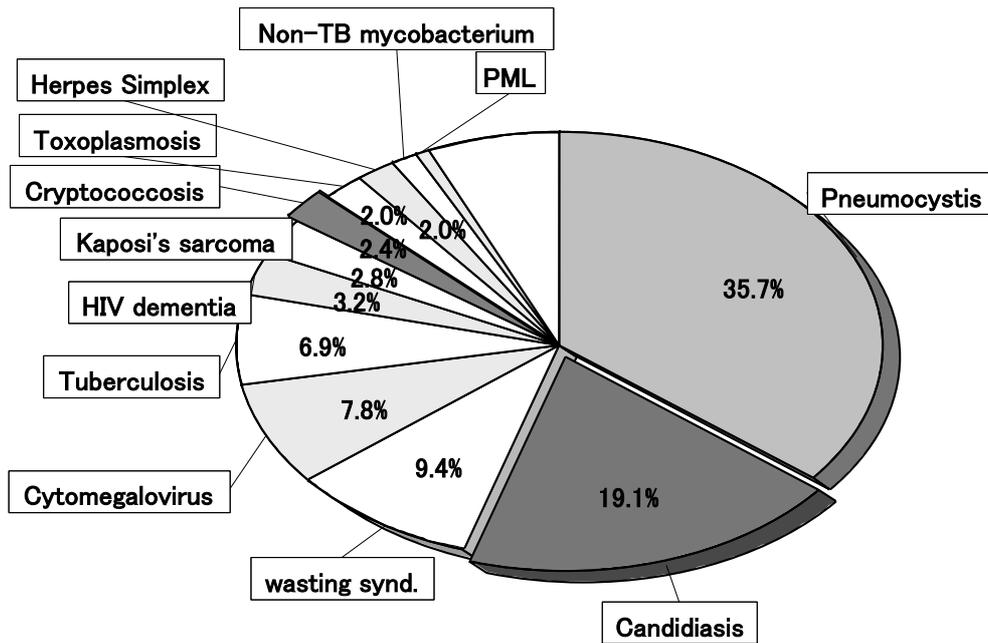
別刷請求先: 安岡 彰

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
富山大学医学部 感染予防医学



From "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 1. Annual reported number of new AIDS cases in Japan.



Adapted from "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 2. The ratio of AIDS-related OIs in Japan.

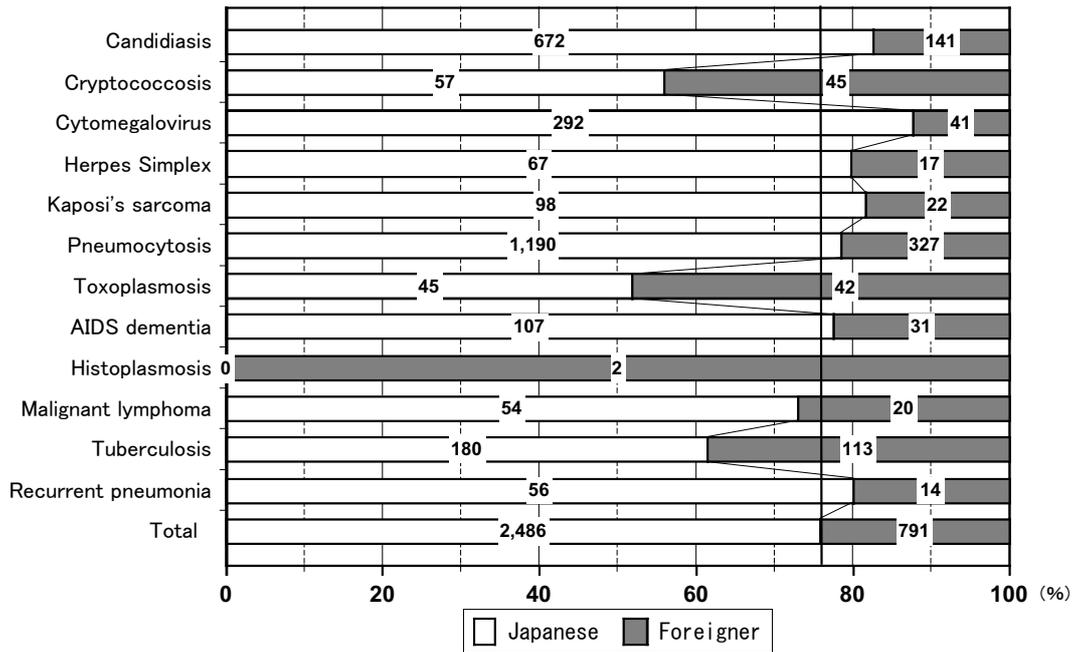
より正確なデータであると考えられた。

疾患の報告数は次第に増加傾向にあり、2004年分では418エピソードに達した。患者背景では1997年以降 HIV 診断と同時にあるいは3ヶ月以内の患者が75~80%を占めていた。また抗 HIV 療法を受けていない患者の割合が増加しており、2004年では未治療例85.6%、治療中断例が3.4%と、合わせて89.0%を占めた。さらに治療を行っている例(全体の11.0%)のうち、治療期間が6ヶ月未満が治療中発症の37.0%を占め、抗 HIV 療法に

よって日和見感染症の増悪を見る免疫再構築症候群が大きく関与している可能性が示唆された。

指標疾患の頻度のうち、真菌症はニューモシスチス肺炎が第1位の頻度で32.3%、カンジダ症が第3位で13.8%、クリプトコックス症が第7位で2.8%であった。

真菌症が総報告数の中に占める割合(毎年の報告のなかに該当疾患が占める割合)の推移を Fig. 4 に示した。ニューモシスチス肺炎が増加傾向にあるが、カンジダ症、クリプトコックス症は大きな変化がみられなかつ



Adapted from "Annual report of HIV trends in Japan" by the AIDS epidemiology committee

Fig. 3. Japanese/Foreigner ratio of patients in each OI.

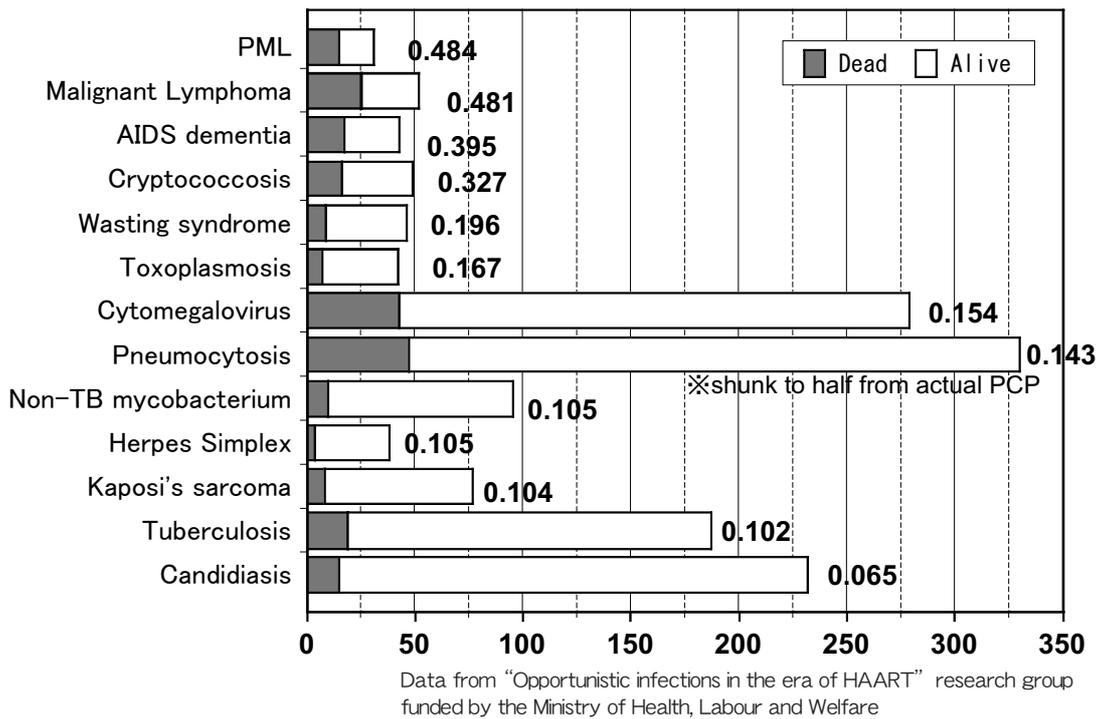


Fig. 4. Percentage of death with AIDS-related OIs.

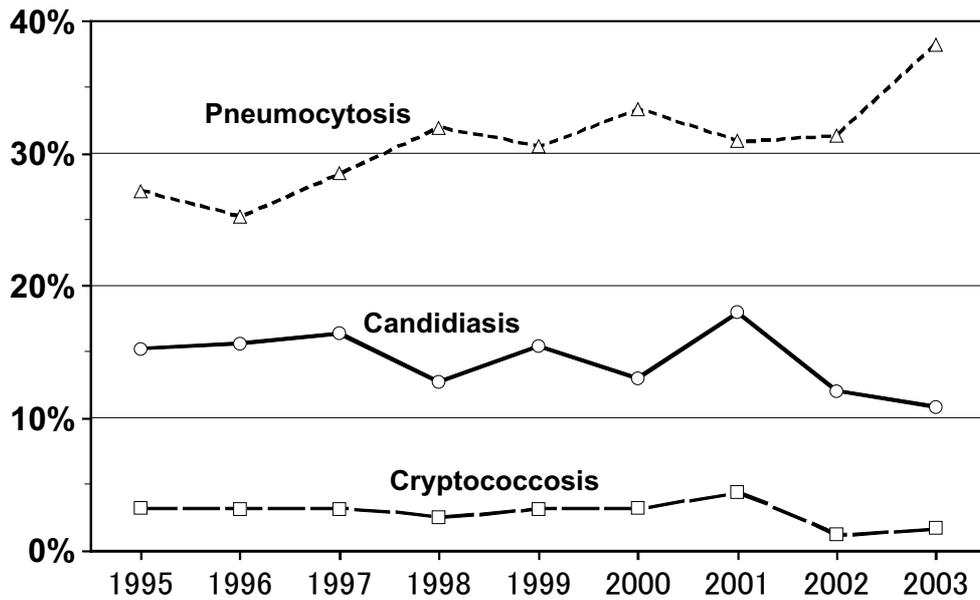
た. なお, 発生数の実数としてはいずれの疾患も増加傾向を示していた.

疾患別での死亡率を Fig. 5 に示した. クリプトコックス症が32.7%と高く, ニューモシチス肺炎が14.3%, カンジダ症が6.5%であった.

**HIV 感染者にみられたアスペルギルス症**

筆者が集計し得たアスペルギルス症は17例であっ

た. 病変は肺アスペルギルス症が13例 (侵襲性肺アスペルギルス症11例, 慢性壊死性肺アスペルギルス症2例), 脳病変2例, 副鼻腔および胃に病変がみられたものが各1例であった. また, 肺陰影が認められ血清抗原陽性により臨床的にアスペルギルス症と診断したが, 病原体が証明されなかった2例も集計に含めた. 発症のリスクとしては Fig. 6 のように, 非 HIV 症例で指摘されている発症リスクに加えて,  $CD4 \leq 10 / \mu l$  も大きな因子の



Data from "Opportunistic infections in the era of HAART" research group funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Fig. 5. Relative frequency of AIDS-related mycosis in Japan.

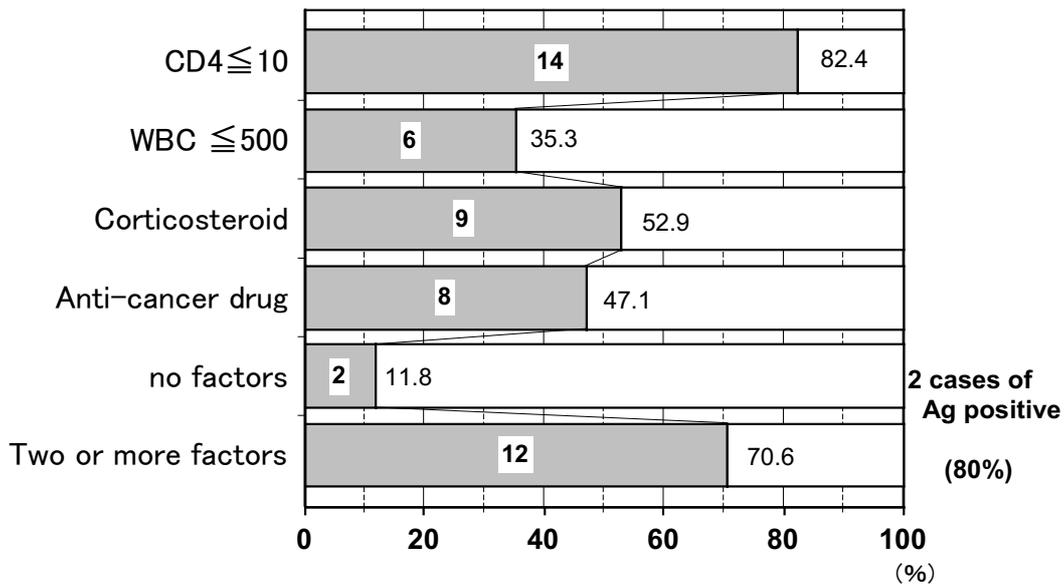


Fig. 6. Risk factors of AIDS-related aspergillosis.

一つであった。また複数の要因が重なっている例が70.6%であったが、抗原陽性のみが診断根拠であった2例を除くと重複要因が認められたものは80.0%にまで達した。診断方法は10例が剖検時診断で、生前に菌体が証明されたのは5例のみであり、本症の生前診断が難しいことが改めて示された。治療と転帰を Fig. 7 に示したが、抗原陽性の2例を除くと生存はポリコナゾールによる治療例が1例のみで、治療にかかわらず大部分が死亡転帰であった。

考 察

HIV 感染症の様相はこの10年ほどで大きく様変わり

し、有効な HAART 療法により免疫不全の進行を食い止めることができ、日和見感染症は発症しにくくなってきた。しかし日本においては、HIV 感染者のみならず、AIDS 発症者、すなわち何らかの日和見感染症を発症した患者も増加の一途にあることが今回提示したデータでも明らかである。日和見感染症を発症する患者の背景をみると、その多くが HIV と診断されたのが日和見感染症とほぼ同時で、HAART を受けていない患者が大部分を占めた。これはこれまで HIV に感染していることを気づかずに免疫不全が進行し日和見感染症を発症して医療機関を受診し HIV 感染症と診断される、いわゆる“いきなりエイズ”患者で日和見感染症がみられていること

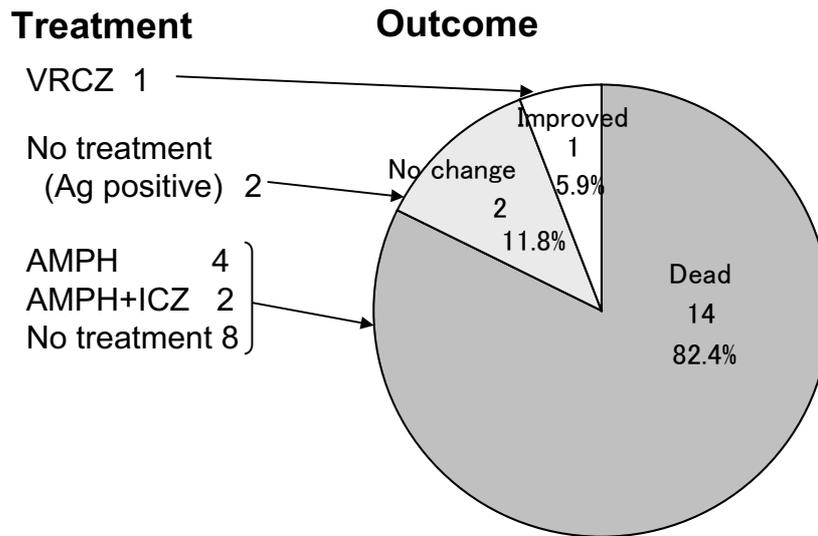


Fig. 7. Treatment and outcome of the AIDS-related aspergillosis.

を示している。HAART 以前の日和見感染症は同一患者で繰り返し発症するものであり、多くの場合は HIV 感染症が背景にあることはすでに明らかとなっており、治療を行うのは HIV 診療に慣れている医療施設が多かった。ところが“いきなりエイズ”患者はあらゆる医療施設で診療されることになり、また HIV 感染症という背景因子が判明しないままに診断・治療が開始される場合が多く、必ずしも最善の治療とはならない可能性がある。すなわち、日和見感染症としてみた場合は以前よりも治療成功率は低下している可能性がある。発症の背景が明らかでない真菌症をみた場合には常に鑑別の一つとして HIV 感染症を念頭に置き、検査の項目として HIV 抗体検査をルチンに入れるべきであろう。

HIV 感染症に見られる真菌症として最も重要な疾患はニューモシスチス肺炎であった。動向委員会報告で 35.7%、研究班集計でも 32.3%と最も高頻度で、びまん性スリガラス陰影を見た場合はニューモシスチス肺炎を考慮し、HIV 感染症の可能性を想起する必要がある。また真菌症の血清診断として広く使われている  $\beta$ -glucan が非常に高くなることも知られており<sup>3)</sup>、びまん性の肺陰影に加え  $\beta$ -glucan 高値の場合、真っ先に本症を考慮すべきである。

次に多い疾患としてはカンジダ症であった。今回の集計対象となった疾患は食道カンジダ症であり、日和見感染症第 2～3 位の疾患頻度を占めていた。今回のデータには含まれないが、口腔カンジダ症は食道カンジダ症の 3 倍程度の頻度があり、HIV 発見疾患や、免疫不全初期のマーカーとしても重要である。女性では膣カンジダ症も多いとされる<sup>4)</sup>。HIV 感染症ではカテーテル関連カンジダ血症の発生率も高いことが報告されている<sup>5)</sup>。

カンジダ症はアゾール系抗真菌薬で容易にコントロールが可能であるが、長期にわたって反復使用されるとアゾール耐性菌が出現することが知られている<sup>6)</sup>。HAART 以前では大きな問題であったが、最近では免疫不全が年

余にわたって持続する頻度が減少したことと、キャンディン系など異なる系統の薬剤の登場によりコントロールが可能となってきている。

クリプトコックス症は頻度はさほど高くないものの、死亡率が高く難治性であった。この一因として、HIV のクリプトコックス症は多くが髄膜炎であり、非 AIDS 例での肺病変主体の病態と大きく異なることがあげられる。さらに髄膜炎としても非典型的で、明らかな髄膜刺激症状を呈さずに意識障害や全身状態の悪化として来院する場合が少なくない<sup>7)</sup>。このような診断の遅れが予後不良につながっていると考えられる。クリプトコックス症では抗原検査が有力な診断根拠となるため、免疫不全が進行した HIV 感染者で感染症の検査や状態悪化時にはクリプトコックス抗原検査はルチン検査として行う必要がある。

HIV に見られる真菌症として、統計に上がりにくいが重要視されているものにアスペルギルス症があげられる<sup>8)</sup>。今回筆者が経験した 17 例についてまとめたが、きわめて予後不良であった。特に白血球減少や副腎ステロイドホルモンの使用は HIV 感染者でも高頻度に見られる背景である。これに CD4 数が  $10/\mu l$  未満という要素がアスペルギルス症発症に関与していることが明らかとなった。慢性細胞性免疫不全である HIV 感染症ではこれらの要素が容易には改善しないことが、アスペルギルス症の予後不良の要因の一つと考えられた。最近ポリコナゾールによる治療が奏功した一例があり、新しい薬剤やこれらの併用投与が今後予後の改善に寄与することが期待される。

このほか HIV に見られる真菌症としてはヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ペニシリウムマルネフェイなどがあるが、報告はまだ少数にとどまっている。しかし、外国人患者も一定割合を維持しており、このような患者では日本に通常見られない真菌症についても考慮する必要がある。

最近の HIV にみられる日和見感染症では、一旦沈静化したり顕性化していなかった日和見感染症が、抗 HIV 療法 (HAART) を開始した後に再燃したり顕性化することが少なからず起こることが話題となっている<sup>9)</sup>。これは HAART により免疫不全が改善すると、残存していたり潜在している病原体やその抗原に対する免疫応答が急激に起こるためと説明され、免疫再構築 (炎症) 症候群 immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) と呼ばれている。IRIS は結核や非結核抗酸菌症など肉芽腫を形成する疾患で頻度が高く、真菌症ではクリプトコックス症で起こりやすいことが知られている。特にクリプトコックス症は髄膜炎であり、IRIS が起こると意識障害や神経障害を来す可能性があることから、本症についての十分な理解が求められている。

### ま と め

日本では、HIV に伴う日和見感染症は増加してきており、広く臨床医が経験する時代となってきた。特にアスペルギルス症や免疫再構築症候群としてのクリプトコックス症について、今後さらなる知見が求められている。

### 文 献

- 1) エイズ動向委員会. 平成16年エイズ発生動向年報.  
[http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/04nenpo/nenpo\\_menu.htm](http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/04nenpo/nenpo_menu.htm)

- 2) 安岡 彰, 鳴河宗聡, 源河いくみ, 菊池 嘉, 岡 慎一, 木村 哲: HIV 日和見合併症の動向 - 全国拠点病院アンケート調査 - 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART 時代の日和見合併症に関する研究平成17年度報告書. pp.12-29, 2006.
- 3) Yasuoka A, Oka S, Tachikawa N, Kimura S, Shimada K: (1→3)  $\beta$ -D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Diagn Lab Immunol 3: 197-199, 1996.
- 4) Reef SE, Mayer KH: Opportunistic candidal infections in patients infected with human immunodeficiency virus: prevention issues and priorities. Clin Infect Dis 21 (Suppl 1): S99-102, 1995.
- 5) Fisher-Hoch SP, Hutwagner L: Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. Clin Infect Dis 21: 897-904, 1995.
- 6) Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH: Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 35: 2302-2305, 1991.
- 7) Sugar AM: Cryptococcosis in the patient with AIDS. Mycopathologia 114: 153-157, 1991.
- 8) Decker CF, Parenti DM: Invasive aspergillosis in patients with HIV infection: report of two patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr 4: 603-606, 1991.
- 9) Lipman M, Breen R: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Curr Opin Infect Dis 19: 20-25, 2006.

## Fungal Infections in HIV-Infected Patients

Akira Yasuoka

Clinical Infectious Diseases, Faculty of Medicine University of Toyama  
2630 Sugitani, Toyama, Toyama 930-0194, Japan

Recent situation of HIV-related mycosis was discussed in this paper, with the analysis of 1) annual report of HIV trends in Japan by the AIDS epidemiology committee, 2) report of HIV-related opportunistic infections (OIs) collected by the AIDS-OIs research group funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, and 3) 17 cases of HIV-related aspergillosis collected by the author. Annual AIDS cases were increasing, and their major diseases were included with the following mycosis: pneumocystis pneumonia 35.7%, candidiasis 19.1%, and cryptococcosis 2.4%. There were two foreigner's cases of histoplasmosis and no coccidioidosis. Candidiasis was likely to be shown in Japanese patients and cryptococcosis was in foreigners. Outcome of cryptococcosis was very poor as 32.7% of patients died.

There were 17 HIV-related aspergillosis, which consisted of 13 cases of lung diseases, 2 of brain lesions, and one each of sinus and stomach disease. Remarkable risk factor of HIV-related aspergillosis was decrease of CD4 cell count less than  $10/\mu l$ , in addition to the usual risk factors of aspergillosis. Outcome of aspergillosis was very poor, as all treated cases died except one recent case treated with voriconazole.