

特集：HAART時代の日和見感染症

非定型抗酸菌症

天野景裕

東京医科大学病院臨床検査医学科

1. はじめに

非定型抗酸菌は抗酸菌のうち結核菌群を除外したもので、これらによる感染症を非定型抗酸菌症と呼んでいる。AIDSに合併する非定型抗酸菌症は重度な免疫不全状態で生じる日和見感染症である。起因菌としては *Mycobacterium avium complex* (MAC) が大部分を占め、AIDSにおいては全身播種性病変をひきおこすことが特徴的である。本稿では発症頻度の高いMAC感染症について述べる。

2. 疫学的特徴

AIDSにおけるMAC感染症はCD4陽性リンパ球数(CD4)が50個/μL未満では高率に発症し、AIDS患者の10~40%に認められる。特に10個/μL未満のHIV感染者ではその40%で1年以内にMACが血液培養で陽性になる¹⁾。一般的には、潜伏していた菌の再活性化よりも比較的最近感染した結果の可能性が高いとされている²⁾。

3. 感染経路

MACは土壌や水中などの自然環境中に広く存在し、食物中にも認められるもので、現実的にその暴露を防ぐことは不可能である³⁾。消化管、呼吸器が人体への侵入門戸で、血行性に全身播種する。

4. 症候

臨床症状：播種性MAC感染症では、原因不明の発熱(高熱が続くことが多い)、寝汗、体重減少、食欲不振、全身倦怠などの非特異的な症状が多い。腹腔リンパ節腫脹、肝脾腫に伴う腹痛や消化管粘膜の障害による慢性下痢などもよくみられる。縦隔リンパ節腫大による胸部圧迫感を生じることもある。

理学的所見：肝臓脾臓の腫大、全身のリンパ節腫大、黄疸、貧血など。

5. 検査所見

血液検査：進行性の貧血、白血球減少、肝機能異常

(ALPやLDHの上昇)などが50%以上の症例で見られる。

画像診断：CT、超音波：肝脾腫、リンパ節の腫大(腹腔、縦隔など)

Gaシンチグラフィ：著明な脾臓への異常集積は特徴的である。

6. 確定診断

血液、骨髓、リンパ節などから抗酸菌培養でMACを検出することにより診断される。肝生検も有用である。尿、糞便、喀痰、胃液からの検出は検体への菌の混入や単なるcolonizationの可能性も高く、繰り返し認められる場合を除いて信頼性に乏しい。

7. 診断のポイント

CD4が50個/μL未満のHIV感染者に上記のような症状、所見がみられた時には本疾患を疑い、抗酸菌の血液培養を行うことが重要である。

8. 治療^{4,5)}

① クラリスロマイシン(CAM) 800~1,000mg/日 経口分2+エタンブトール(EB) 15mg/kg/日 経口分1

② アジスロマイシン(AZM) 600mg/日 経口分1+ EB 15mg/kg/日 経口分1

①と②の臨床的効果は同等とされている。

③ 重症の場合は、上記2剤の組み合わせに以下の1~2剤を組み合わせる。どの組み合わせが最も良いかは、今のところは明らかではない。

a. リファブチン(RFB) *300mg/日 経口分1

b. シプロフロキサシン(CPFX) 1,000~1,500mg/日 経口分2

c. レボフロキサシン(LVFX) 500~750mg/日 経口分1

d. アミカシン(AMK) 点滴静注 10~15mg/kg/日

e. スパルフロキサシン(SPFX) 300mg/日 経口分1

*RFBは国内未発売であるが、エイズ治療薬研究班から入手可能である。

治療に対する反応性は比較的ゆっくりとしたものであ

著者連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院臨床検査医学科

2004年1月6日受付

り、通常臨床症状の改善には2~4週間はかかる。結核菌と異なり非定型抗酸菌では、*in vitro*の標準的感受性検査が確立していないばかりでなく、その結果が*in vivo*の薬効とパラレルではないことに注意する必要がある。また、薬剤相互作用に注意する必要がある。CAMとRFBはチトクロームP450代謝薬でありPIやNNRTIを用いたHAARTとの併用には注意を要する。CAMはHAART時の容量調節は推奨されていないが、EFVとの併用時は皮疹の頻度が高くなるため要注意である。RFBはPIとの併用でRFBの減量、EFVとの併用では増量が推奨されている。

- 1) RFBを半量へ：IDV, NFV, APV 併用時：RFB 150 mg/日
- 2) RFBを4分の1量へ：RTV, RTV/SQV, LPV/RTV 併用時：RFB 150 mg 隔日投与
- 3) RFBを増量：EFV 併用時：RFB 450~600 mg/日
AZMはチトクロームP450代謝ではなくHAART時の容量調節は通常必要ない。

9. 免疫再構築症候群

播種性MAC感染症を合併した患者ではその頻度は高く、HAART開始後2週間~3か月以内に生じることが多い。高熱、白血球増加、リンパ節腫脹をきたし、傍大動脈リンパ節、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節などの腫脹がしばしばみられ、MAC immune recovery lymphadenitisとも呼ばれている⁶⁾。治療は播種性MAC感染症と同様であるが、症状が劇烈な場合は短期間のステロイド投与が功を奏する場合がある。筆者は、プレドニゾロンを1 mg/kgで開始し速やかに解熱を認め、約2週間で漸減投与、中止可能となった症例を経験した。しかし、適切な治療によってもコントロール不能な場合も多々あり、その場合は一旦HAARTを中断することで軽快することが多い。

CD4が50個/ μ L未満のHIV感染者では、HAART開始前にMAC感染症の合併の有無をよく見極めておくべきであり、合併患者では十分な治療を行ってからHAARTを導入すべきと考えられる。MAC感染症の治療をどの程度行ってからHAARTを導入すべきかは、現在のところ決まったものはないが、患者の条件が許せば、臨床症状の改善後少なくとも1か月程度はMAC感染症の治療を継続した後にHAARTを開始したほうが良いと考えられる。

10. 予 防⁷⁾

1次予防

開始基準：CD4が50個/ μ L未満になったら以下の予防投与を開始する。ただし、すでに発症している場合には予防投与のみでは耐性を生じる危険性があるため、予防投与を開始する際には十分にMAC感染症を除外しておくべき

である。少なくとも1回は抗酸菌血液培養の陰性を確認しておいたほうが良いだろう。

中止基準：HAARTによりCD4が増加し、100個/ μ L以上が少なくとも3か月続けば、1次予防は中止可能である。

再開基準：再度CD4が50~100個未満となった場合は1次予防を再開すべきである。

推奨療法：① CAM 800 mg/日 経口分2

② AZM 1,200 mg/週 経口分1

代替療法：RFB 300 mg/日経口分1

CD4が100個/ μ L未満のHIV感染者における播種性MAC感染症の頻度をCAMは69%、AZMは59%低下させ、①と②はほぼ同等と考えられる。RFBは上記2剤の内服が副作用で困難な場合に考慮するが、明らかに予防効果は劣る。

小児では以下の開始基準と容量が推奨されている。

6~13歳 CD4<50個/ μ L

2~6歳 CD4<75個/ μ L

1~2歳 CD4<500個/ μ L

12か月未満 CD4<750個/ μ L

① CAM 15 mg/kg/日 経口分2 (最大800 mg)

② AZM 20 mg/kg/週 経口分1 (最大1,200 mg)

2次予防

免疫状態の改善無しには、治療中止によって高率に再発を生じることと、前述の免疫再構築症候群を生じやすいことから、以下の条件が整うまでは治療を継続することが推奨されている。MAC感染症の治療を12か月以上継続し、かつ再発の兆候が無く、CD4 100個/ μ L以上が6か月以上続いている場合には、1次予防の投与方法への変更あるいは中止を考慮することができる。しかし、再発する可能性は十分あるため、注意深い観察が求められる。現在のところ12歳以下の小児では、データが限られていることから、2次予防は生涯継続すべきと考えられている。

妊婦においても同様の予防が行われるべきであるが、動物実験による催奇形性のデータや限られた報告からは、初期3か月は中止することを考慮する必要がある。投与するならば、AZMが推奨される。2次予防の場合はAZMとEBの併用が推奨されている。

文 献

- 1) Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, Kaslow RA : Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 329 : 1922-1926, 1993.
- 2) Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, Hadley WK,

- Lazarus E, Mohanty PK, Modin GW, Feigal DW, Cusick PS, Sande MA : Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. J Infect Dis 164 : 994-998, 1991.
- 3) Yajko DM, Chin DP, Gonzalez PC, Nassos PS, Hopewell PC, Reingold AL, Horsburgh CR Jr, Yakrus MA, Ostroff SM, Hadley WK : *Mycobacterium avium* complex in water, food, and soil samples collected from the environment of HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 9 : 176-182, 1995.
- 4) Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C, Benson CA, Meek K, Siepmann N, Craft JC : Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS. AIDS 11 : 311-317, 1997.
- 5) Koletar SL, Berry AJ, Cynamon MH, Jacobson J, Currier JS, MacGregor RR, Dunne MW, Williams DJ : Azithromycin as treatment for disseminated *Mycobacterium avium* complex in AIDS patients. Antimicrob Agents Chemother 43 : 2869-2872, 1999.
- 6) Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, Japour AJ : Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 351 : 252-255, 1998.
- 7) 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA), November 28, 2001.

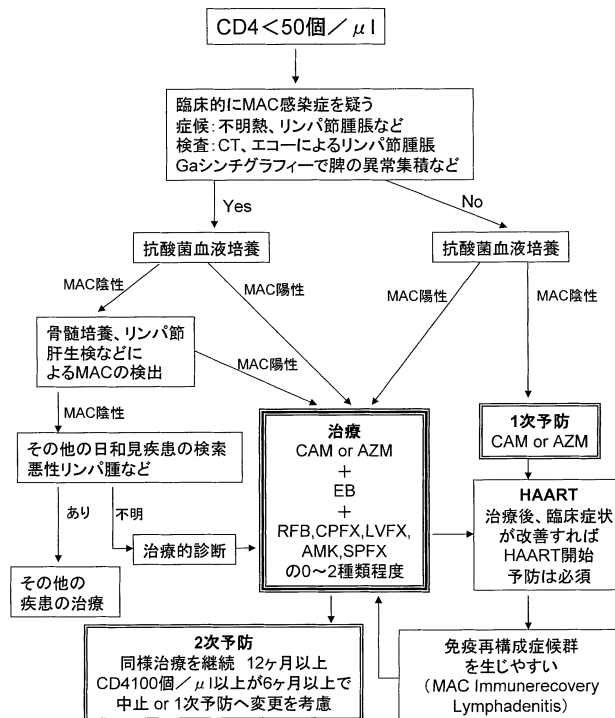


図 1 MAC 感染症診療の流れ