

図 VIII-21

### CD4陽性細胞数<200/mlの患者数 1998年の治療薬剤数別

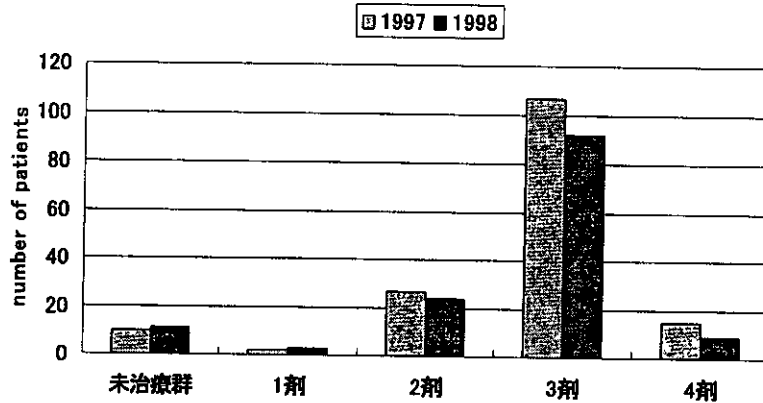
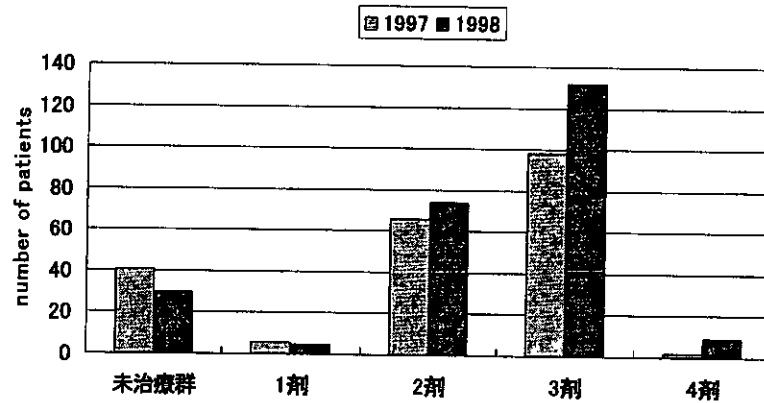


図 VIII-22

### HIV-RNA<400c/mlの患者数 1998年の治療薬剤数別



## 11. まとめ

1997年10月30日に前回の調査を行ったが、1998年度は7ヶ月後の1998年5月31日付けにて2年目の調査を実施した。この調査を行った時期の治療開始に関する考え方は、CD4陽性細胞500個以下、または血漿中のHIV-1RNA量が20000-30000コピー/ml以上の症例を治療対象とするのが基本的なコンセンサスであった。

HIV-1 RNA の定量法もアンプリコアモニターが主になり、施設間差もあまりなくなってきた。血漿中 HIV-1 RNA 量の成績を統一するため、前年の調査で 500 コピー/ml 未満と登録された成績は便宜的に 400 コピー/ml 未満に統一した。また、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 以上 1000 コピー/ml 未満の中には測定感度が 1000 コピー/ml で感度以下の症例が 999 コピー/ml として含まれている。血友病の感染者はジドブジンの登場以来、市販された抗 HIV 薬を順次投薬されてきたため、耐性の獲得率が高く、治療効果が十分得られない例が多いことが予想されているが、今回の成績からも血漿中 HIV-1 RNA 量が高値の群では、CD4 には大きな変化が無いものの、前年よりも血漿中 HIV-1 RNA 量が大幅に増加した症例が認められており、免疫学的には変化がないが、ウイルス学的には耐性獲得例を示したものと考えられる。今後、血中薬物濃度の測定や薬剤耐性検査が普及し、耐性を避けた治療薬の組み合わせを選べるようになる必要がある。また、同時に従来の治療薬と交差耐性のない新薬の登場が切望される。

## IX. HIV 感染者の肝炎の状況について

産業医科大学 小児科  
 聖マリアンナ医科大学 小児科  
 東京医科大学 臨床病理科

白幡 聡  
 瀧 正志  
 福武 勝幸

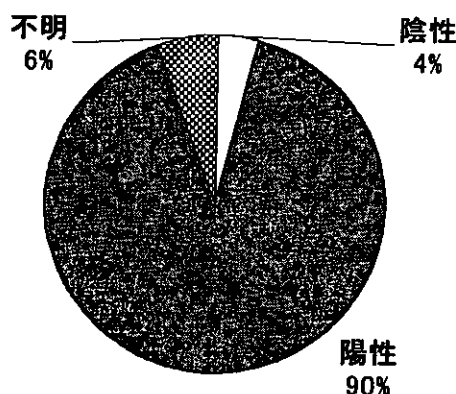
### 1. C型肝炎抗体の保有状況

表 IX-1 C型肝炎抗体の保有状況

	陰性	陽性	不明	合計
1997	25	677	98	800
1998	30	714	45	789

図 IX-1

### 血液凝固因子製剤によるHIV感染者の C型肝炎ウイルス抗体 1998/5/31現在



血液製剤により HIV - 1 に感染した症例について、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体の保有状況を調べた結果を上記に示す。抗体陰性が確認されているのは 4%のみであり、輸血や非加熱製剤の投与により多くの症例が HCV に感染したことを示している。抗体の有無が不明の症例の多くも陽性と考えられる。

### 2. 肝炎の状況

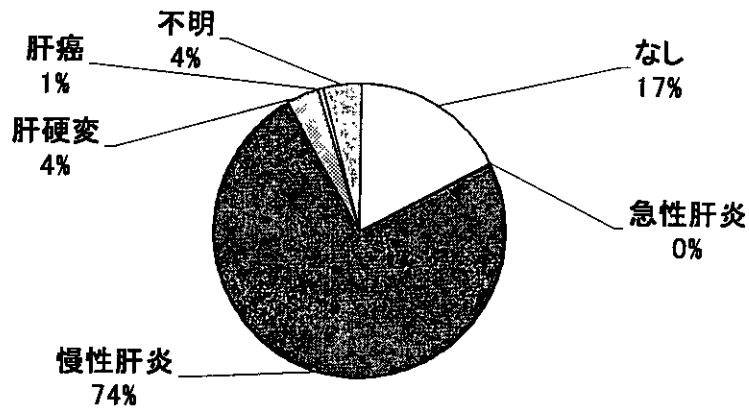
抗 HCV 抗体陽性者のうち 17%は自然治癒やこれまでの治療による治癒例と考えられ肝機能に異常を認めないが、74%は慢性肝炎、4%が肝硬変症、1%が肝癌の状況にあった。

表 IX-2 肝炎の状況

	なし	急性肝炎	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	不明
1997	136	6	556	33	1	68
1998	136	3	584	29	5	32

図 IX-2

血液凝固因子製剤によるHIV感染者の肝炎の状況  
1998/5/31現在



一般に血液凝固因子により HCV に感染した症例はウイルス量が多く、複数のサブタイプの感染が多いなどインターフェロン治療の効果が悪い例が多いと考えられているが、今後できるだけ早期に治療を試みる必要がある。既に感染から長期間経過している血液製剤による感染者が、QOL を維持しつつ早期に慢性肝炎の治療を受けることを可能にするためには、インターフェロンの自己注射による家庭治療の道を開くなどの治療を受けやすい環境を整える措置が必要である。

X. 医薬品副作用被害・研究振興基金、調査研究事業（健康調査）  
和解手続の実施状況

産業医科大学 小児科	白幡 聡
東京医科大学臨床病理科	福武 勝幸
聖マリアンナ医科大学 小児科	瀧 正志
産業医科大学 小児科	白幡 聡
聖マリアンナ医科大学附属研究施設	立浪 忍
静岡県立こども病院 血液腫瘍科	三間屋純一
名古屋大学医学部附属病院 輸血部	高松 純樹
関西医科大学洛西ニュータウン病院 内科	上田 良弘
奈良県立医科大学 小児科	吉岡 章
広島大学医学部附属病院 輸血部	高田 昇

1997年度の調査には、血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者および2次、3次感染者から、生存者として823症例、死亡者として500症例の調査票が回収された。1998年度は生存例については2回目の調査となるので、生存例の最新の状況をまとめると共に、1997年度との差異について分析を加えた。

1. 健康調査手続の実施状況

表 X-1 健康調査手続の実施状況

	なし	あり	不明	合計
1997	38	623	139	800
1998	40	650	99	789

表 X-2 1997年に「なし」であった38名の1998年の調査結果

	なし	あり	不明	合計
1998	24	7	3	38

38人中7人が「あり」となり手続きをとっていたが、24人はそのまま「なし」であり、3人は報告が得られなかった。

表 X-3 1997年に「不明」であった139名についての1998年の調査結果

	なし	あり	不明	空欄
1998	11	34	55	39

139人中11人は「なし」であり、34人は「あり」と手続きをとっていることが判明したが、94人については「不明」ないし「空欄」であり依然状況は判明しなかった。

表 X-4 1998年新規に登録された52名の内訳

	なし	あり	不明	空欄
1998	4	32	16	0

1998年度新規に詳細情報が登録された52名では、「あり」が32名を占めていた。

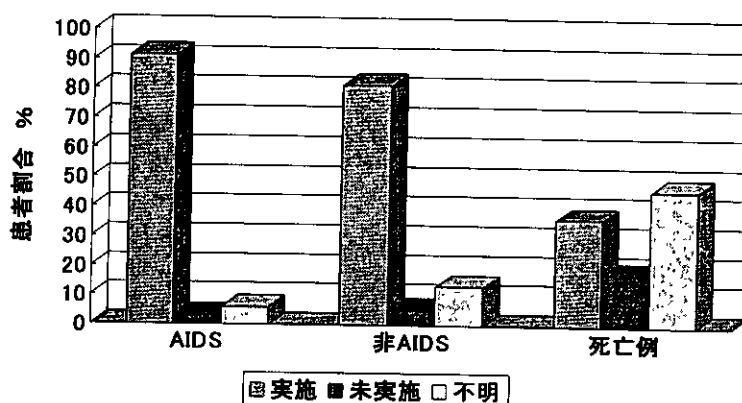
表 X-5 健康調査手続の実施状況

	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
AIDS	63	91.3	2	2.9	4	5.8	69	100.0
非AIDS	587	81.5	38	5.3	95	13.2	720	100.0
死亡例	184	36.3	89	17.6	234	46.2	507	100.0

図 X-1

## 健康調査の実施状況

1998/5/31現在



## 2. 生存例の健康調査手続の実施状況

生存例の健康調査手続の実施状況をブロック別に見ると、ブロック間で差が見られ、80%以上の実施を示したのは東北、中部、近畿、四国の各ブロックで、北海道、関東、北陸、中国の各ブロックでは「あり」が70%以下であった。

表 X-6 健康調査のブロック別実施状況 (生存例全体)

	1998/5/31 現在							
	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
北海道	35	77.8	3	6.7	7	15.6	45	100.0
東北	67	87.0	4	5.2	6	7.8	77	100.0
関甲信	219	80.2	14	5.1	40	14.7	273	100.0
北陸	15	88.2	0	0	2	11.8	17	100.0
中部	43	89.6	1	2.1	4	8.3	48	100.0
近畿	116	83.5	4	2.9	19	13.7	139	100.0
中国	33	70.2	6	12.8	8	17.0	47	100.0
四国	13	86.7	1	6.7	1	6.7	15	100.0
九州	109	85.2	7	5.5	12	9.4	128	100.0
全国	650	79.5	40	4.9	128	15.6	818	100.0

表 X-7 健康調査のブロック別実施状況 (AIDS 生存症例)

	1998/5/31 現在							
	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
北海道	2	50.0	1	25.0	1	25.0	4	100.0
東北	4	80.0	0	0	1	20.0	5	100.0
関甲信	26	96.3	0	0	1	3.7	27	100.0
北陸	0	-	0	-	0	-	0	-
中部	3	100.0	0	0	0	0	3	100.0
近畿	12	100.0	0	0	0	0	12	100.0
中国	8	88.9	0	0	1	11.1	9	100.0
四国	2	100.0	0	0	0	0	2	100.0
九州	6	85.7	1	14.3	0	0	7	100.0
全国	63	91.3	2	2.9	4	5.8	69	100.0

### 3. 和解の手続きの状況

表 X-8 和解の手続きの状況

	1998/5/31 現在			
	なし	あり	不明	合計
1997	36	634	130	800
1998	32	670	87	789

新たに 36 名の和解手続実施者が判明したが、なお 87 名が不明のまま登録されている。

表 X-9 1997年「なし」の36名

	なし	あり	不明	空欄
1998	24	5	2	5

表 X-10 1997年「不明」の130名

	なし	あり	不明	空欄
1998	2	39	51	38

表 X-11 1998年新規の52名

	なし	あり	不明	空欄
1998	5	35	12	0

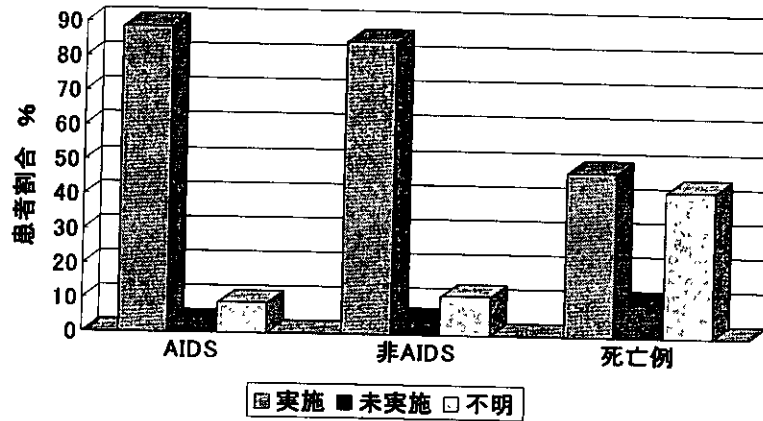
表 X-12 病態別和解手続の実施状況

	1998/5/31 現在							
	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
AIDS	61	88.4	2	2.9	6	8.7	69	100.0
非 AIDS	609	84.6	30	4.2	81	11.3	720	100.0
死亡例	243	47.9	49	9.7	215	42.4	507	100.0

図 X-2

## 和解手続の実施状況

1998/5/31現在



### 4. 生存例の和解手続の実施状況

生存例の和解手続の実施状況をブロック別に見ると、ブロック間で差が見られ、80%以上の実施を示したのは東北、中部、近畿、中国の各ブロックで、北海道、関東、北陸の各ブロックでは「あり」が70%以下であった。

表 X-13 和解手続のブロック別実施状況 (生存例全体)

	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
北海道	40	88.9	0	0	5	11.1	45	100.0
東北	69	89.6	3	3.9	5	6.5	77	100.0
関甲信	218	79.9	14	5.1	41	15.0	273	100.0
北陸	15	88.2	0	0	2	11.8	17	100.0
中部	42	87.5	1	2.1	5	10.4	48	100.0
近畿	122	87.8	6	4.3	11	7.9	139	100.0
中国	38	80.9	2	4.3	7	14.8	47	100.0
四国	12	80.0	2	13.3	1	6.7	15	100.0
九州	114	89.1	4	3.1	10	7.8	128	100.0
全国	670	84.9	32	4.1	87	11.0	789	100.0



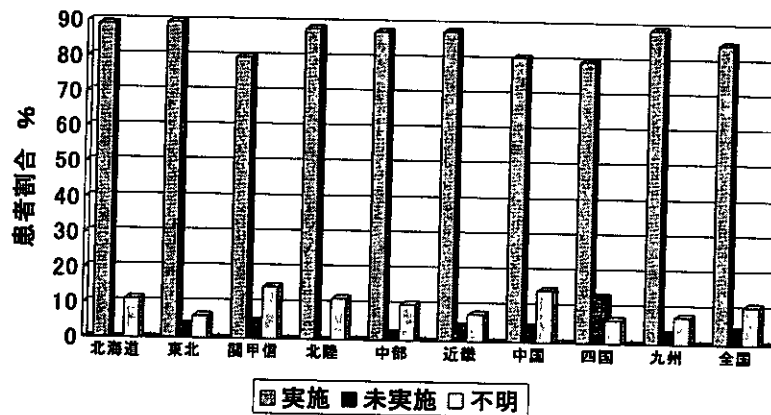
表 X-14 和解手続のブロック別実施状況 (AIDS 発症生存症例)

	1998/5/31 現在							
	実施		未実施		不明		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%
北海道	3	75.0	0	0	1	25.0	4	100.0
東北	4	80.0	0	0	1	20.0	5	100.0
関甲信	24	88.9	0	0	3	11.1	27	100.0
北陸	0	0	0	0	0	0	0	-
中部	3	100.0	0	0	0	0	3	100.0
近畿	11	92.6	1	7.4	0	0	12	100.0
中国	7	77.8	1	11.1	1	11.1	9	100.0
四国	2	100.0	0	0	0	0	2	100.0
九州	7	100.0	0	0	0	0	7	100.0
全国	61	88.4	2	2.9	6	8.7	69	100.0

図 X-3

## 和解手続の実施状況

1998/5/31現在



### 5. まとめ

調査研究事業が始められたのは 1993 年からであり、当初の対象は CD4 陽性細胞数が 500 個以下の感染者に限られていた。その後、1997 年から CD4 細胞の数の制限がなくなり、2 次、3 次感染者へも対象が広げられた。しかし、未発症者を対象とした事業であり、AIDS 発症者と死亡者は対象外であるため、「なし」と回答された症例や死亡例における「不明」の症例には、この規定が理由で対象外であった症例が含まれている。その他の理由としては、本人の不同意、プライバシーの保護への不安、情報の不足等が考えられる。

血液製剤による HIV 感染の訴訟は、1996 年 3 月に和解に至った。従って、和解の手続きは死亡例も含めて、全ての感染者にとって当然の権利であるが、今回の調査結果では、和解手続を終了しているか、既に手続に参加している者は、AIDS 発症例で 88%、未発症例で 85%、死亡例で 48% であった。1998 年の調査では「不明」と回答された症例の中には、既に手続を終了している例も相当数含まれているであろう。また、死亡例には「なし」が 10% 報告されている。1997 年度の調査結果と比べて、不明が 130 人から 87 人へと減り、和解が済んでいる例が 36 人判明した。これにより、1997 年度では目立った、地域による差も縮小した（図 X-3）。

この調査では「不明」や「実施していない」の理由を確かめていないが、社会的支援のための情報提供の不足があってはならない。医療機関からの情報提供のなかで、健康調査の手続にしても、和解手続にしてもプライバシーは十分守られるという情報の提供が重要である。一方、既に死亡している例では、遺族が病名を承知しているかが不明の場合も多く、医療機関から遺族へ対しての情報提供には限界がある。大変に難しい問題ではあるが、プライバシーの保護に十分な注意を払い、行政を含めた情報提供の体制を確立する必要がある。

## X I. 本邦の凝固因子製剤によるHIV-1感染者におけるAIDS累積発症率の経時変化について（全国調査小委員会）

聖マリアンナ医科大学附属研究施設	立浪 忍
東京医科大学 臨床病理科	福武勝幸
聖マリアンナ医科大学 小児科	瀧 正志
産業医科大学 小児科	白幡 聡
静岡県立こども病院 血液腫瘍科	三間屋純一
名古屋大学医学部付属病院 輸血部	高松 純樹
関西医科大学洛西コーナ病院 内科	上田 良弘
奈良県立医科大学 小児科	吉岡 章
広島大学医学部附属病院 輸血部	高田 昇

### 抄録

新旧のHIV感染者発症予防・治療に関する研究班のNatural History委員会および全国調査小委員会の調査に基づき、本邦の凝固因子製剤によるHIV-1感染者におけるAIDS累積発症率の経時変化について解析した。1983年から1994年までのAIDS累積発症率は、旧研究班のNatural History 委員会のデータを用い、報告されたAIDS発症年月をKaplan-Meier法と統計モデルにより解析した。全国調査小委員会の調査からは、1997年10月30日および1998年5月30日付けのHIV-1感染者、AIDS発症者、および死亡者についての総数から、この時点におけるAIDS累積発症率を推定した。AIDSの発症率には明らかな年齢依存性があり ( $p<0.01$ )、年齢が高いほどAIDS発症率が高かった。全国調査小委員会の集計を用いると、1997年10月30日および1998年5月30日のAIDS累積発症率は、AIDS関連疾患に関する記載がない死亡症例を分母および分子の双方から除くと、38%および39%であった。また、全ての死亡例をAIDS発症例に追加して算出した場合には、44%および45%であった。これらの発症率は、Natural History委員会の調査から予測される理論曲線の下方に位置し、1994年から1997年の間に、AIDS発症についてのハザード関数の減少が起こったことが示された。

### 1. はじめに

本研究班の全国調査小委員会は、旧研究班のNatural History 委員会と同様な全国調査を行っている<sup>1, 2)</sup>。しかし、その調査方法の詳細はかなり異なっている。すなわち、Natural History 委員会の継続したサーベイランスは、委員会によって登録された症例についての継続調査であったが、全国調査小委員会は当初より全数調査を目標としている<sup>3)</sup>。

Natural History 委員会の調査は、このようにコホート調査的な性格のもので、特定の症例を固定した場合の経時的な変化を観察するのに適していたが、旧研究班の調査が開始された当初は複数施設を受診している感染者を個々に識別できるような情報は収集されておらず、その結果、Natural History 委員会で登録された症例においても、正確な生年月日が得られていない症例が含まれていた。

一方、全国調査小委員会の調査では、正確な生年月日をもとに重複報告例のチェックを行っている。とくに、同定困難な場合にはローマ字イニシャル2文字を報告して頂くことによって、厳密な重複計数の回避を行ってきた。しかしながら、全国の多数の施設を調査対象としたため、特定の症例について多施設から相補的な情報が得られることもあり、個々の症例を経時的に追跡することは、重複を削除した後の各年度のデ

ータファイルを合成した後にはじめて可能となる。

このように調査方法と特色が異なる調査ではあるが、1998年までのAIDS発症率を把握するには、これらの調査結果を合わせて検討する以外に方法はない。

本稿では、以上2つの調査による結果を概説し、本邦における凝固因子製剤によるHIV-1感染者のAIDSの累積発症率について検討する。

## 2. 方法

1983年から1994年までのAIDS累積発症率は、旧研究班のNatural History 委員会のデータを用い、生年月日、疾患名、AIDS発症年月を抽出した。

AIDSの累積発症率は、1994年3月末日を打ち切り日としてKaplan-Meier法<sup>4)</sup>による時間依存的発症率を算出するとともに、Weibullおよびlog logistic関数<sup>5)</sup>による当てはめを行い、これらを1998年12月31日まで外挿した。さらに、年齢を共変量として比例ハザード・モデルによる解析を行い、AIDS発症に関する年齢依存性を検討した。

以上の計算においては、時間軸の起点は1983年1月1日とし、共変量に用いた年齢もこの時点における年齢とした。この年齢を用いて、解析症例を小児・少年群(Children and adolescents:CA)、青年群(Young Adults:YA)および中年群(Older Adults:OA)の3群にわけ、ハザード関数のモデル $h(t,X)$ にはCox<sup>6)</sup>による

$$h(t,X)=h_0(t)\exp(\beta X) \quad (1)$$

を用いた。

(1)式中の共変量 $X$ には上記3群の年齢区分に対応する識別変数を用い、その値には

$$X= \begin{matrix} (0,0) & \dots & \text{CA 群} \\ (1,0) & \dots & \text{YA群} \\ (0,1) & \dots & \text{OA群} \end{matrix} \quad (2)$$

を代入した。

全国調査小委員会の調査においても、1998年度の調査からは用紙「様式1」および「様式2」にAIDS発症年月に関する記載欄を設け、Natural History 委員会による調査期間も含めたAIDS発症日に関する情報の収集を行った。しかし、回収した98年度の調査用紙においては、これに記載のない発症例が数多くあり、また、すでに報告された1997年10月30日までの死亡例については、AIDS発症日に関する情報は全く不明である。

そこで、全国調査小委員会の集計としては、1997年10月30日および1998年5月30日付けのHIV-1感染者、AIDS発症者、および死亡者についての総数から、この時点におけるAIDS累積発症率を推定した。

## 3. 結果

### 3.1 ハザード・モデルによる解析結果

表1. 解析に用いたNatural History 委員会症例の内訳。

Disease	Number of patients	Number of AIDS	Age (average $\pm$ SD) (years)
Hemophilia A	663	154	18.4 $\pm$ 12.2
Hemophilia B	168	42	17.7 $\pm$ 12.8
Others	6	2	9.3 $\pm$ 7.0
Total	837	198	18.2 $\pm$ 12.3

年齢は1983年1月1日における年齢。

Natural History 委員会のファイルから解析した対象症例数を表1に示す。血友病Aが663人、血友病Bが168人、その他が6人（この内2人はvWD）で、合計837人を用いた。Natural History 委員会による感染者の登録総数はこれより多かったが、この解析にあたり、全国調査小委員会のこれまでの調査経験を踏まえた生年月日の再確認と、重複計数の回避を行ったため、対象数が減少した。

1983年当初における年齢分布は図1に示すように若年者が多く、平均15.4歳、標準偏差18.2歳で、中央値は12.3歳であった。

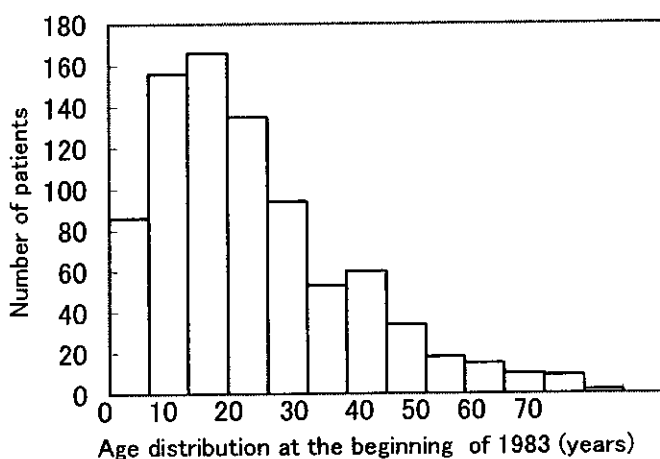


図1. 解析に用いたNatural History委員会症例における年齢分布。

Kaplan-Meier法による1994年3月末におけるAIDS累積発症率は、表2に示すように27±2%であった。これを小児・少年群 (CA)、青年群 (YA) および中年群 (OA) に分けると、それぞれ、23±2%、31±3%および41±6%であった。これら3群における累積発症率にはLogrank検定<sup>7)</sup>により有意差が認められた (p<0.001)。

表2. CA, YA および OA 各群の人数と、1994年4月末までのKaplan-Meier法によるAIDS累積発症率。

Groups	Range of age	Number of patients	Cumulative fraction of Patients with AIDS (%) (Kaplan-Meier estimate ± SE)
Children and adolescents (CA)	0~17	489	23 ± 2
Young adults (YA)	18~34	260	31 ± 3
Older adults (OA)	35~64	88	41 ± 6
Total	0~64	837	27 ± 2

Statistically significant difference was found in the cumulative fraction of patients with AIDS among three groups CA, YA, and OA by the log-rank test (p<0.001).

Weibull およびlog logisticモデルによる理論曲線は、図2に示すごとく双方とも1994年までの累積発症率の変化をよく記述していたが、1994年以後の外挿部分については、その差が大きくなる傾向であった。なお、図2ではWeibull およびlog logisticモデルによる理論曲線に、それぞれ WおよびLを表示した。

1997年10月30日におけるWeibull およびlog logistic関数の外挿値は、それぞれ49%および46%であった。

比例ハザード・モデルによる結果は表3に示す。帰無仮説β=0が明確に否定された (p

<0.001) ことにより、年齢が高いほどAIDSの発症率が高いことが検証された。

表2に示すように、CA群におけるAIDS発症についてのハザードを基準にとると、YA群におけるハザード比は1.55 (95%CI: 1.14~2.11、 $p=0.0048$ )、OA群におけるハザード比は2.27 (95%CI: 1.51~3.41、 $p<0.0001$ ) であった。

図3には、対数累積ハザード関数の3群における比較を対数時間に対してプロットした。3本の対数累積ハザード関数はほぼ直線で、かつ、互いに平行であり、表3の結果に対応した比例ハザード性の正当性が確認された。

表3. Cox 比例ハザードモデルによるハザード比。

Group	Relative hazard	( 95% CI )	Probability
CA	1		
YA	1.55	(1.14~2.11)	$p=0.0048$
OA	2.27	(1.51~3.41)	$p<0.0001$

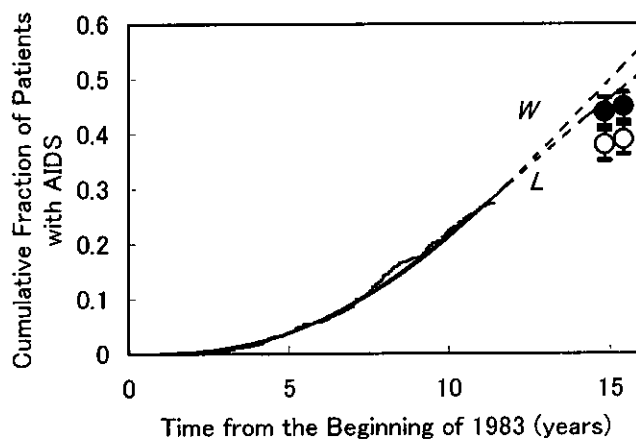


図2. 全国調査小委員会の集計による1997年10月30日および1998年5月30日の各時点におけるAIDS累積発症率 (○および●印) とNatural History委員会データによる理論曲線 (W はWeibull、L はlog logistic関数)。○はAIDS関連疾患に関する記載がない死亡症例を分母および分子の双方から除いた計算値、●は全ての死亡例をAIDS発症例に追加して算出した値で、誤差棒は95%信頼区間。図3. CA, YAおよびOA3群についての対数累積ハザード曲線。

### 3.2 全国調査小委員会データの集計結果

全国調査小委員会による98年度までの調査からは、1997年10月30日付けおよび1998年5月30日の生存AIDS発症者数としてそれぞれ136人および139人という集計が得られた。また、同日付け累積死亡者数は490人および499人で、それぞれの死亡者数の中でAIDS関連疾患に関する記載が報告されているものは355人および359人となっていた。AIDS関連疾患に関する記載がない症例を分母および分子の双方から除くと、これら各時点におけるAIDS累積発症率はそれぞれ38%および39%であった。また、全ての死亡例をAIDS発症例に追加して算出した場合には、1997年10月30日付けおよび1998年5月30日の各時点における累積AIDS発症率は44%および45%であった。これらの各発症率とその95%信頼区間を図2の中に○、●および誤差棒で

示した。

なお、分母となったHIV-1感染者総数の中で生年月日の得られたものは1410例で、1983年当初における年齢の平均、中央値、標準偏差はそれぞれ、18.6歳、15.9歳および12.3歳で、解析に用いたNatural History委員会の年齢分布とほぼ一致するものであった。

#### 4. 考察

本解析において用いたデータは、本邦の凝固因子製剤によるHIV-1感染者におけるAIDSの発症状況に関するデータとしては最大規模のものであるが、とくに解析の起点とした年月日については説明が必要であろう。すなわち、解析の時間軸の起点を1983年の1月1日としたので、通常の解析のようにseroconversionからの期間によってAIDS発症率が表現されているわけではない。この点については、以下のように考えている。

まず、解析した症例は全て凝固因子製剤により感染したものであるため、感染の期間は限定されている。そこで、代表的な期日を持って計算の原点としても、平均的な特徴は掌握できるであろうと仮定した。代表的な期日については、Natural History委員会による平成2年度の報告において、当時の調査から推定されたseroconversionの平均的な時期について西暦1983.3年<sup>8)</sup>（すなわち、1983年4月）と報告されている。また、同委員会と本研究班のLTNP小委員会によって調査されたLTNP暫定基準を満たす対象に関する調査においては、感染推定時期について記載があった99例中、最も多かったのが1991～1993年(53例)で、ついで1984～1986年(39例)となっていた。さらに、全国調査小委員会のこれまでの調査における最初の死亡報告が1983年にあり、これ以前には死亡およびAIDS発症の報告はない。

以上のことを考慮し、今回の解析においては便宜的な時間軸の起点を1983年の1月1日とした。これはあくまで便宜的な起点であるため、図2の横軸をseroconversionからの経過時間あるいは経過時間に約4ヶ月を加算したものと近似的に解釈すると、実際のseroconversionの時期が多様であることに起因する誤差が含まれることになる。しかし、このことによる発症率の誤差については、時間の経過とともに増大することはなく、Kaplan-Meier法自身の標準誤差よりも更に小さくなることが、疑似乱数を使った計算機シミュレーションにより確認されている<sup>9)</sup>。したがって、実際の平均的なseroconversionの時期が1983年から大きくはずれることがなければ、今回のような計算も、seroconversionを起点とする諸外国の報告と比較することが可能であろう。

このような観点から1994年当時までの諸外国の血友病に関する報告をみると、Sabinら<sup>10)</sup>は111人の英国のコホートにおいて感染後12年の時点におけるAIDS累積発症率を45% (95% CI: 31～58%) と報告している。Chariottiらは732人のイタリアの血友病患者において、感染後8年の時点におけるAIDS累積発症率を14.9から17.8%とし、用いる統計モデルに依存して、10年時点における値は20%から30%の範囲に入ると推定している(11)。さらに、フランスの研究グループSEROCOの報告(12)では、407人のフランスの血友病患者におけるAIDS累積発症率は感染後10年において27.4% (95% CI: 21.1～32.7) となっている。これらと比較すると、Natural History委員会のデータをもとにした1994年3月末における累積発症率はイタリアからの報告値に最も近い。しかしながら、前述のごとく本邦の症例におけるAIDSの潜伏期間はseroconversionを起点として得られている訳ではないので、厳密な比較は今のところ困難である。

HIV-1感染者において、年齢がAIDSへの進行に大きく寄与する因子であることについては多数の報告がある<sup>13-15)</sup>。結果に述べたように、本邦の感染者においても、こ

の傾向は図3にあるように明確に確認された。たとえば、OA群におけるAIDS発症のハザードは、CA群の2.27倍となっていた(表3)。

Munoz and Xu<sup>16)</sup>は、米国の他施設コホート研究の結果から、seroconversion後12年以上経過した時点では、Weibull関数はAIDS発症のハザード値について、upper estimateを与える傾向があることを指摘している。また、Chariotti<sup>17)</sup>らの複数のモデル関数を用いた検討では、log logistic関数が、AIDS累積発症率について最も低い推定を算出していた。これらの報告を考慮すると、図2において、1994年3月末における累積発症率は、Weibullおよびlog logistic関数による2本の外挿曲線の間にあるものと考えられよう。

全国調査小委員会による累積発症率は集計期日時点における感染者総数とAIDSの累積発症者数を用いたものであるが、1997年10月30日以前の死亡例についてはAIDS発症日についての情報が収集されていないので、現状ではKaplan-Meier方による計算はできなかった。死亡例の中でAIDS関連疾患に関する記載がない症例についても、CD4+細胞数の値はかなり低い例が多く、70%以上の症例において200/ $\mu$ L未満であった。したがって、AIDS関連疾患に関する記載がない症例の全てを、AIDS発症率の算定から除外した場合(図2の○の値)は、実際の発症率よりも低い値になる可能性も残った。そこで今回は、死亡例を含めた計算と、除外した計算の双方を提示した。少なくとも、これら2つの値の範囲にあると解釈することはできよう。

このことから、図2に示されるように、全国調査小委員会によるAIDS累積発症率はNatural History委員会の調査から予測される発症率の延長上にはないことになり、1994年から1997年の間に、それ以前には観察されなかったAIDS発症についてのハザード関数の減少が起こったものと考えられる。

福武ら<sup>17)</sup>は、1997年における年次死亡数の顕著な減少を観察した結果を諸外国からの報告<sup>18, 19)</sup>と比較検討することにより、これをプロテアーゼ阻害剤が本邦の治療に導入されたためであろうと結論している。また、福武らの報告では、1997年の顕著な年次死亡数の減少に先立ち、緩やかな年次死亡数の減少が1994年から1997年にかけて見られている。このことは、1997年以前にハザード関数の減少が起こったことを強く示唆するもので、今回の解析結果と一致する。

なお、Natural History委員会の調査は1997年3月まで継続されたが、1994年以後のAIDS発症年月に関しては十分なデータが収拾できていなかった。これは、第10回国際エイズ会議が横浜で開催された後、Natural History委員会全体として調査表の回収率が低下したことと、旧研究班における主たる興味の影響が、全体的なAIDS発症率の問題からHCVの重複感染、HIV-1のRNAの定量法あるいは長期末発症者の問題などに移行したためであろう。そこで、本解析においてはデータが充実していた1994年3月末までの期間について解析したため、1994年から1997年にかけてのハザード関数の変化を直接算出することはできなかった。

今後、全国調査小委員会による追跡調査やデータ整備作業が進展し、この期間にAIDSを発症した症例数を確定することができれば、実際のハザード関数の変化を解析することが可能になろう。

## 文献

- 1) Yamada K: Pathological status and therapy of HIV-infected hemophiliacs in Japan. Southeast Asian J Trop Med Public Health 23 (Suppl 2) : 127-130, 1992.
- 2) Tatsunami S, Mimaya J, Meguro T, Kuwabara R, Yamada K: Analysis of clinical AIDS-free interval after CD4+ cell counts fall below  $200 \times 10^6 L^{-1}$  in



- Japanese haemophiliacs infected with HIV-1. *Haemophilia* 4: 41-46, 1998.
- 3) 厚生省 HIV 感染者 発症予防・治療に関する研究班 : The CSG Communication, 1997.
- 4) Kaplan EL, Meier P : Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 53 : 457-481, 1958.
- 5) Klein JP, Moeschberger : *Survival Analysis - Techniques for Censored and Truncated Data*, New York, Springer, 1997.
- 6) Cox DR : Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society [B]* 34 : 187-220, 1972.
- 7) Mantel N : Ranking procedures for arbitrarily restricted observation. *Biometrics* 23 : 65-78, 1967.
- 8) 三間純一, 目黒 嵩, 立浪 忍, 藤村吉博, 高松純樹, 福武勝幸, 柳川 洋, 福井弘 : Natural history 委員会報告, 平成2年度厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書, pp9-16, 1992.
- 9) 立浪 忍, 三間屋 純一, 桑原理恵, 山田兼雄, 矢後長純 : 疑似乱数を用いた Kaplan-Meier 方の繰り返しによる誤差の幅, 第10回日本計算機統計学会論文集, pp130-133, 1996.
- 10) Sabin CA, Phillips A, Elford J, Griffiths P, Janossay G, Lee C : The progression of HIV disease in a haemophilic cohort followed for 12 years. *Br J Haematol* 83 : 330-333, 1993.
- 11) Chiarotti F, Palombi M, Schinaia N, Ghirardini A, Bellocco R : Median time from seroconversion to AIDS in Italian HIV-positive haemophiliacs : Different parametric estimates. *Stat Med* 13 : 163-175, 1994.
- 12) Boufassa F, Carre N, Deveau C, Sultan Y, Gazengel C, Blanc A, Paynet J, Ramirez D, Meyer L : HEMCO: a French prospective study of hemophiliacs infected by human immunodeficiency virus typr 1 (HIV-1). *Hematol Cell Ther* 38 : 193-198, 1996.
- 13) Ragni MV, Kingsley LA: Importance of age in prognostic staging system for AIDS. *N Engl J Med* 321: 1408-1409, 1989
- 14) Rosenberg PS, Goedert JJ, Bigger RJ : Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. *AIDS* 8 : 803-810, 1994.
- 15) Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Janossy G, Lee CA : Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free of AIDS after HIV infection. *BMJ* 309 : 309-313, 1994.
- 16) Muñoz A, Xu J : Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med* 15 : 2459-2473, 1996.
- 17) 福武勝幸, 上田良弘, 立浪忍 他 ; 血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウイルス感染者の死亡数年次推移と死因の解析 (1983-1997), *臨床血液*, 40, 550-555, 1999.
- 18) Jacobson M A, French M: Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination of antiretroviral therapy. *AIDS* 12(suppl A): S157-S163, 1998.
- 19) Fleming P L, Ward J W, Karon J M, Hanson, D L, DeCok K M: Declines in AIDS incidence and death in the USA: a single change in the epidemic. *AIDS* 12(suppl A): S55-S61, 1998.

## X II. 死亡数の年次推移と死因の解析 (1983-1997)

日和見感染症・死因調査小委員会

東京医科大学 臨床病理科	福武 勝幸
関西医科大学洛西ニュータウン病院 内科	上田 良弘
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター	岡 慎一
都立駒込病院 感染症科	味澤 篤
名古屋大学医学部付属病院 輸血部	高松 純樹

### 抄録

血液凝固因子製剤を通じてヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)に感染し、1997年10月30日までに死亡した患者数の年次推移と死因について報告する。全国1446医療機関を対象に調査し、施設間の重複を排除して症例を固定した。血液製剤によりHIV-1に感染した1434症例のうち、493症例が死亡していた。出生年代が早いほど死亡率が高く、AIDSの特徴的症状を認めた群のCD4陽性細胞数は平均25個/ $\mu$ lであったのに対して、AIDSの特徴的症状を認めずに死亡した群の平均は158個であった。AIDSの特徴的症状を呈した死亡者は1994年まで増加を続け、1995年と96年は45人、42人とほぼ同数であったが、1997年は19人と著明に減少した。抗HIV療法の進歩で日和見疾患も減少したが、予防が可能なカリニ肺炎や非定型抗酸菌症などがなお死因の上位を占めた。日本での死亡数の減少は米国に比べて1年遅れた。適切な治療法の普及と新薬の迅速な導入が、患者の生命を守る上で極めて重要である。

### はじめに

ヒト免疫不全ウイルス1型(Human Immunodeficiency Virus type-1; HIV-1)は1970年代の終わり頃から、血漿分画製剤の原料血漿中に混入し<sup>1)</sup>、血液凝固因子製剤を通じて血友病患者を中心に多くの感染被害をもたらした<sup>2, 3)</sup>。1980年代の半ばから日本でもウイルス不活化製剤が使われるようになり、血液凝固因子製剤を通じた新たなHIV-1感染は起こらなくなったが、日本では凝固因子製剤を通じてHIVに感染した血友病の患者がHIV感染者の多くを占めている。昭和61年度から厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班において血友病患者を中心にHIV-1感染者の動態と病態を把握する発症予防・治療の研究が進められ、HIV感染症の研究として重要な役割を果たしてきた。平成9年度には研究体制の改変が行われ、凝固因子製剤を通じてHIVに感染した患者を対象にした調査と治療法を開発する臨床研究の組織となった。これを機会に感染者数とその病態の調査研究は、現在の進歩した医学と社会環境に相応しいものに再構築された。ここに報告する死亡数の年次推移と死因は、全国の1446の医療機関から回収された493症例の死亡報告をもとに解析した結果であり、我が国のHIV-1感染症の治療法を発展させるために今後とも役立てていきたい。

### 対象と方法

#### 1. 調査対象

本研究班の調査は日本全国の血液凝固異常症の全ての患者を対象に行われたが、この

研究では血液凝固因子製剤の使用によりHIV-1に感染し、1997年10月30日までに、死亡した患者を対象とした。調査先はこれまでの研究班の班員または班友であった血友病とHIV-1感染症の専門医、ならびに血液凝固因子製剤を製造または販売している製薬会社の協力を得て把握した血液凝固因子製剤の納入先医療機関とした。

## 2. 調査方法

厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班事務局から調査票を郵送して、平成9年10月30日の時点での情報提供の協力を要請した。調査は調査票の複雑化を避けるために、患者数を正確に把握することを目的とした簡潔な内容の一次調査（1997年12月1日締切り）と患者の身体的・社会的状況を調べる二次調査（1998年2月1日締切り）に分けて行い、死亡者と死因についての研究は一次調査と二次調査のそれぞれ調査票様式2により実施した。送付した調査票はそれぞれ1924通（1446医療機関、1506診療科）であった。本研究に用いた調査項目は表1に示す。なお、調査に当たっては、プライバシーの保護と感染者の気持ちを配慮し、HIV訴訟原告団など感染者の方々の意見も取り入れて調査票を作成した。

表1 血液製剤によるHIV感染者死亡例の調査項目

調 査 項 目	
施設名	病名
施設カルテ番号	死因（特徴的疾患）
性別	肝疾患の有無
生年月日	死亡直前のCD4細胞数
現住所の都道府県名	

## 3. 集計方法

全国の医療施設から返却された調査票をもとに、血液凝固因子製剤の使用によりHIVに感染し、1997年10月30日までに、死亡した患者についての報告書を聖マリアンナ医科大学及び東京医科大学において集計・解析した。感染者のプライバシーを保護するため、患者属性については病名、生年月日、性別、現住所の都道府県名のみとした。集計に際して、同一人物について複数の施設からの報告による重複を避けるために、重複症例の判定基準として調査票に記載された生年月日および病名の双方が一致した場合は同一人物と判断し症例を固定した。また、死亡集計の重複判定には、死亡年月日も参考とした。AIDS発症の診断は厚生省エイズ動向委員会の診断基準に従って行った。

## 結果

### 1. 死亡患者数と出生年代別死亡率

血液製剤によりHIV-1に感染した1434症例のうち、平成9年10月30日までに493症例が死亡しており、疾患別の内訳は表2に示す。このうち厚生省のエイズ動向委員会が定める特徴的疾患で死亡した症例は348例、それ以外の原因で死亡した症例は145例であった。出生年代別の解析では図1のように感染者数の多い、1960年代と1970年代の出生者に死亡数が多かったが、死亡率では出生年代が早いほど高率であった。AIDSの特徴的疾患による死亡症例では、CD4陽性細胞数は平均25個と著明に減少していたが、AIDSの特徴的疾患を認めずに死亡した症例の平均は158個であった。

表2 凝固因子製剤による HIV 感染全国調査の結果

1997/10/30 現在

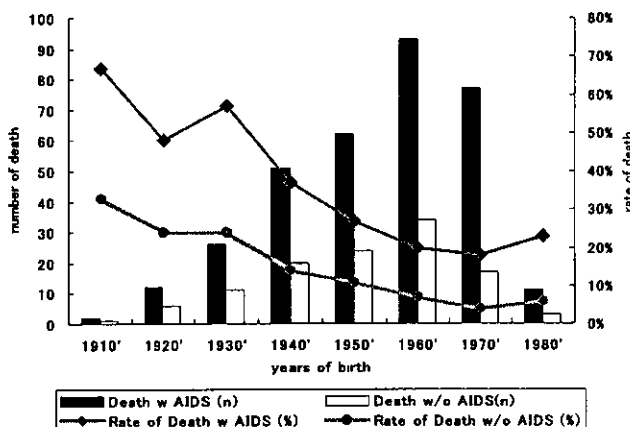
	血友病 A	血友病 B	類縁疾患	小計	その他	総数
[1] HIV 感染者	1083 (2)	322 (2)	21 (9)	1426(13)	8 (4)	1434 (17)
[2] AIDS 患者数	472 (2)	147 (1)	7 (2)	626 (5)	5 (2)	631 (7)
[3] 死亡数	373 (2)	110 (1)	7 (2)	490 (5)	3 (1)	493 (6)

1998/7/13 集計。( )内は女性数を再掲。[2] は [1] に含まれる。[3] は [2] に含まれる。

重複未確認 18 例 (生年月日不明だが重複なしと判定した。)

女性血友病 3 例 (前研究班からの死亡報告例。生年月日不明だが、今回は女性血友病死亡例の報告がないため重複なしと判定し例数に加えた。)

図 1 HIV感染者における出生年代別の死亡者数と死亡率。



2. 死亡時に罹患していたエイズに特徴的な疾患

死亡時に罹患していた日和見疾患の累積報告数を表3に示す。カリニ肺炎が108件と最も多く、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症の順であった。また、各疾患の経時的な推移を表4に示すが、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、カリニ肺炎および非定型抗酸菌症などの予防が可能な疾患が、1997年においても高頻度に認められた(図2)。

表3 死因として報告されたエイズに特徴的な疾患の累積数

疾患名	累積報告数	疾患名	累積報告数
カンジダ症	89	化膿性細菌感染症	19
クリプトコックス症 (肺以外)	15	コクシジオイデス症	0
クリプトスポリジウム症	3	HIV脳症	77
サイトメガロウイルス感染症	92	ヒストプラズマ症	0
単純ヘルペス感染症	16	イソスポラ症	0
カボジ肉腫	6	非ホジキンリンパ腫	14
原発性脳リンパ腫	8	活動性結核	10
リンパ性間質性肺炎	0	サルモネラ菌血症	1
非定型抗酸菌症	41	HIV消耗性症候群	72
カリニ肺炎	101	反復性肺炎	37
進行性多発性白質脳症	21	浸潤性子宮頸癌	0
トキソプラズマ脳症	19	その他	12