

図4. 2000年度調査に報告されたHIV感染症例のRNAコピー数の分布。

#### HIV RNAコピー数の分類区分

区分1	測定感度以下
区分2	測定感度以上～999 (/mL)
区分3	1000～4999 (/mL)
区分4	5000～9999 (/mL)
区分5	10000～49999 (/mL)
区分6	50000 (/mL) 以上

なお、図4に示した報告中のRNA測定方法は、アンプリコア法（RT-PCR）459例、高感度RT-PCR法154例、記載なし86例で、他の方法の報告はなかった。

#### (3)-6. CD4陽性リンパ球数とRNAコピー数との関係

生存例について報告されたCD4陽性リンパ球数とRNAコピー数との関係は、図5に示すような分布となった。なお、図5を作成するにあたり、測定感度以下に関しては、アンプリコア法（RT-PCR）の場合に400 (/mL)、高感度RT-PCR法の場合に50 (/mL)を便宜的に代入した。

CD4陽性リンパ球数を横軸、RNAコピー数の常用対数（Log10）を縦軸にとると、回帰係数は-0.0012、相関係数はr=0.30 (P<0.01)となった。

さらに、図4のように区分化されたRNAコピー数と、CD4陽性リンパ球数との相関を評価するために、上述のRNAの6区分における順位とCD4陽性リンパ球数を50 (/μL)間隔で区切った区分の順位についてKendallの順位相関係数を算出すると、t=-0.23 (p<0.01)となり、相関関係が確認された。

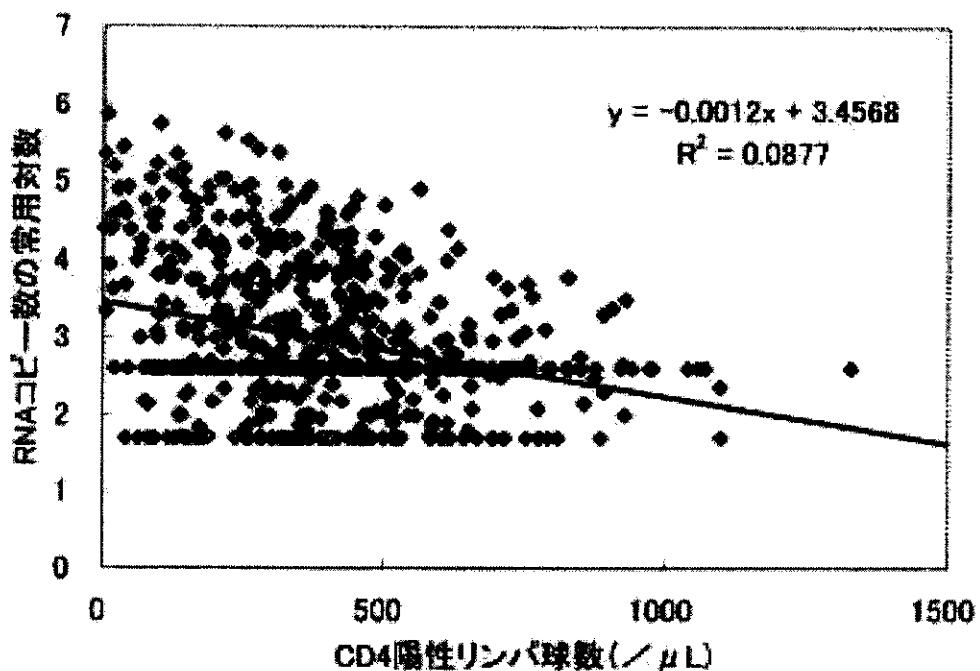


図5. HIV感染生存症例（2次感染を除く）におけるCD4陽性リンパ球数とHIV RNAコピー数との関係（n=693）。

### (3)-7. 薬剤の使用状況（1999年6月1日～2000年5月31日）

2000年度は14種類の薬剤について調査を行った。2次感染を除いた生存中のHIV感染症例について、現在使用中のものおよび過去に使用歴があるが現在は使用していないものの分布は図6のようになった。

使用中の薬剤で最も多く使われていたのは3TCで、次にd4T、AZTの順であった。プロテアーゼ・インヒビターの中ではnelfinavirの使用報告が多くなった。

過去に使用歴があり、現在は使っていない薬剤として最も多く報告されたのはAZTで、次いでddI、ddCの順であった。

使用中の薬剤の組み合わせの中で、報告の多かったものはd4T+3TC+nelfinavir 100例（2次感染・第4ルートを除くと97例）、AZT+3TC+nelfinavir 60例（2次・3次感染、第4ルートを除くと58例）、AZT+3TC 43例（2次・3次感染、第4ルートを除くと42例）の順であった。20例以上の報告があった組み合わせを表8に示した。

抗HIV薬について「投与歴なし」と報告されていたものは139例（血友病Aが110例、血友病Bが25例、VWDが1例、類縁疾患が1例、第4ルートが0例、2次・3次感染が2例）であった。

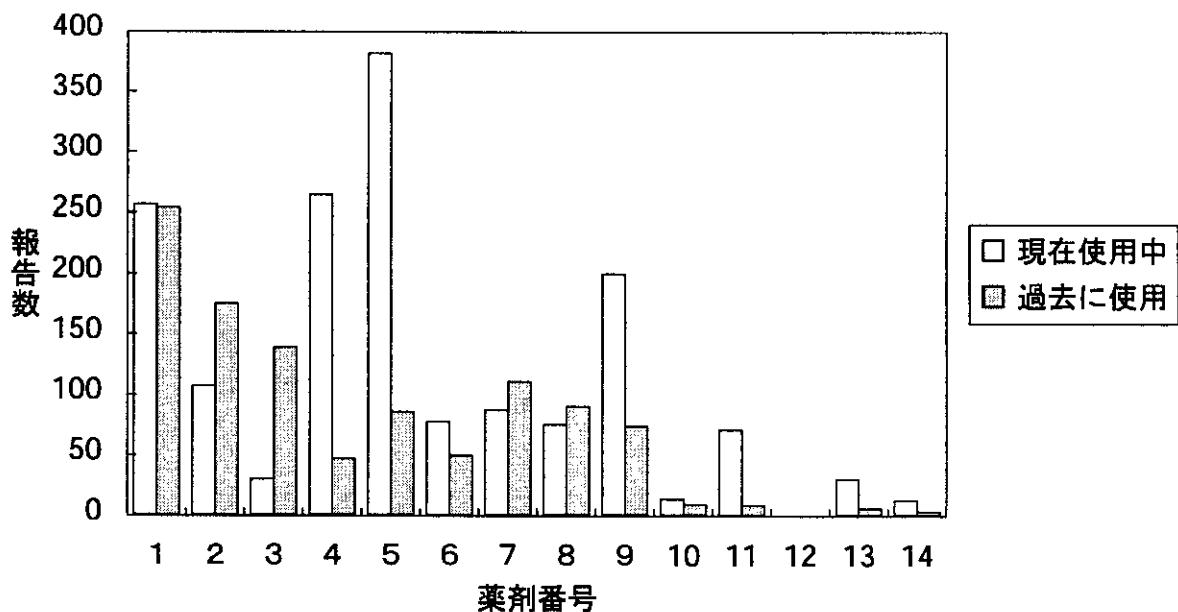


図6. 生存症例における治療薬剤の使用状況（1999年6月1日～2000年5月31日）

図6における薬剤番号と薬剤名

薬剤番号	薬剤名	薬剤番号	薬剤名
1	AZT (レトロビル)	8	saquinavir (インビラーゼ、フォートベース)
2	ddI (ヴァイデックス)	9	nelfinavir (ビラセプト)
3	ddC (ハイビッド)	10	nevirapine (ビラミューン)
4	d4T (ゼリット)	11	efavirenz (ストックリン、サステイバ)
5	3TC (エピビル)	12	delavirdine (レスクリプター)
6	ritonavir (ノービア)	13	ABC (ザイアジエン)
7	indinavir (クリキシバン)	14	amprenavir (エジネラーゼ)

表8. 1999年6月1日～2000年5月31日におけるHIV治療薬の組合せ  
(生存症例の報告中で、合計20例以上の報告があるもの)

薬剤組合せ	報告数*	2次・3次感染	第4ルート
d4T+3TC+indinavir	21	0	0
AZT+ddI	22	0	0
d4T+3TC+efavirenz	26	1	0
AZT+3TC+indinavir	33	1	0
AZT+3TC	42	1	0
AZT+3TC+nelfinavir	58	2	0
d4T+3TC+nelfinavir	96	3	1

\* 2次・3次感染および第4ルートを除く

### (3)-8. HIV非感染の症例におけるHCV感染と肝炎の病期

生存症例に関する2000年度調査報告においては、HCV感染について3307例の報告（感染あり1641例、感染なし1220例、感染不明446例）があり、これによる感染率は57%であった。死亡症例に関しては、HCV感染有無の調査は行わなかった。

肝炎の病期に関しては、HCV感染のある生存症例において 肝炎なし426例、急性肝炎 5例、慢性肝炎1155例、肝硬変35例、肝癌12例、不明 8例であった。以上の割合を図7に示した。

死亡報告においては肝炎なし 3例、急性肝炎 0例、慢性肝炎 8例、肝硬変 2例、肝癌 4例、不明 1例であった。

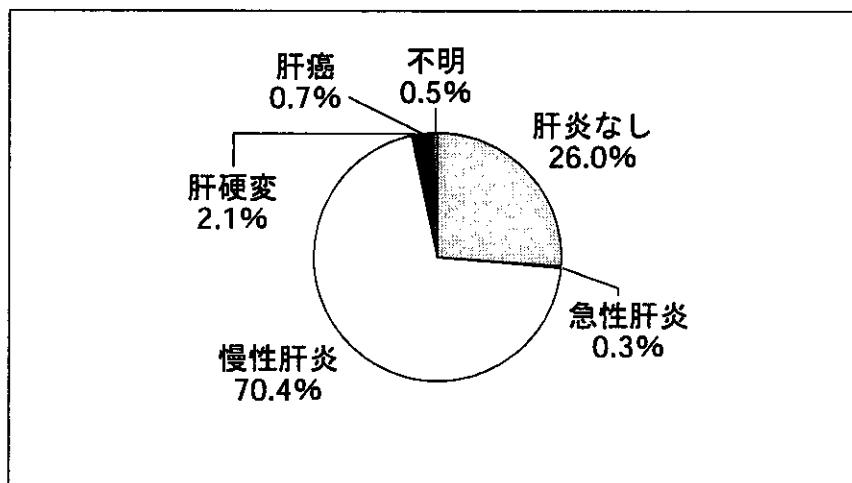


図7. HCV感染があるHIV非感染症例における肝炎の病期（単年度集計）。

### (3)-9. HIV感染症例におけるHCV感染と肝炎の病期

第4ルートおよび2次感染を除いた2000年度の報告例におけるHCVの感染率は、生存例において98%（感染あり704例、感染なし12例、感染不明36）であった。

第4ルートおよび2次感染については感染あり2例、感染なし13例、感染不明4例の報告があった。

HCV感染がある生存例における肝炎の病期は第4ルートおよび2次・3次感染症例を除く症例において、肝炎なし91例、急性肝炎3例、慢性肝炎568例、肝硬変26例、肝癌5例、不明11例となっていた。図8には以上の割合を示した。

死亡報告11例においては、肝炎なし1例、急性肝炎1例、慢性肝炎3例、肝硬変4例、肝癌2例、不明0例であった。

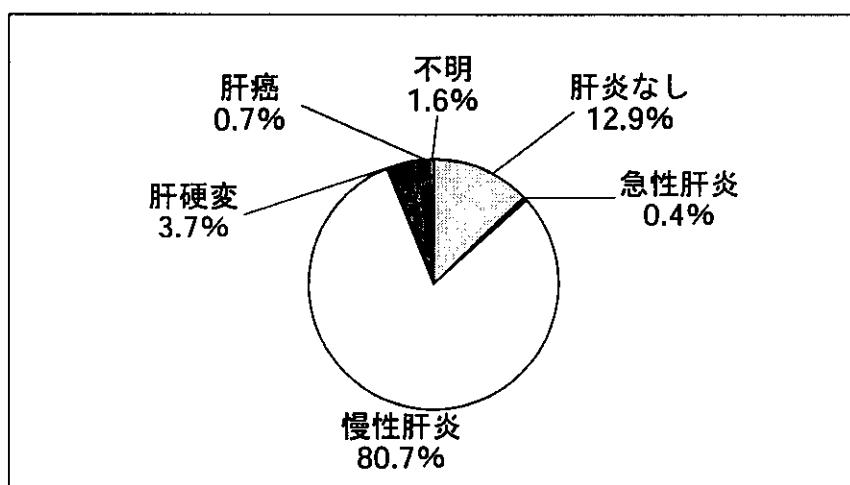


図8. HCV感染があるHIV感染症例（血友病、VWDおよび類縁疾患症例）における肝炎の病期（単年度集計）。

#### (4)1999年度までの調査と総合した集計

##### (4)-1. 登録症例における出生年の分布

登録された症例（死亡例も含む）における出生年（西暦）の分布を図9に示した（2次・3次感染および第4ルートは除く）。

図9の中で、先天性の血液凝固異常症例における男子の最高齢はVWD症例で1905年の出生、女子の最高齢は類縁疾患（AT欠乏症）で1918年の出生であった。

血友病Aおよび血友病Bについて最高齢の症例はそれぞれ、1909年9月および1919年9月の出生であった。また、登録された最年少はそれぞれ2000年4月および2000年3月の出生であった。

HIV感染がある血友病症例の最年少は1984年2月の出生（血友病B、男）で、これ以後の血友病の感染例は報告がなかった。

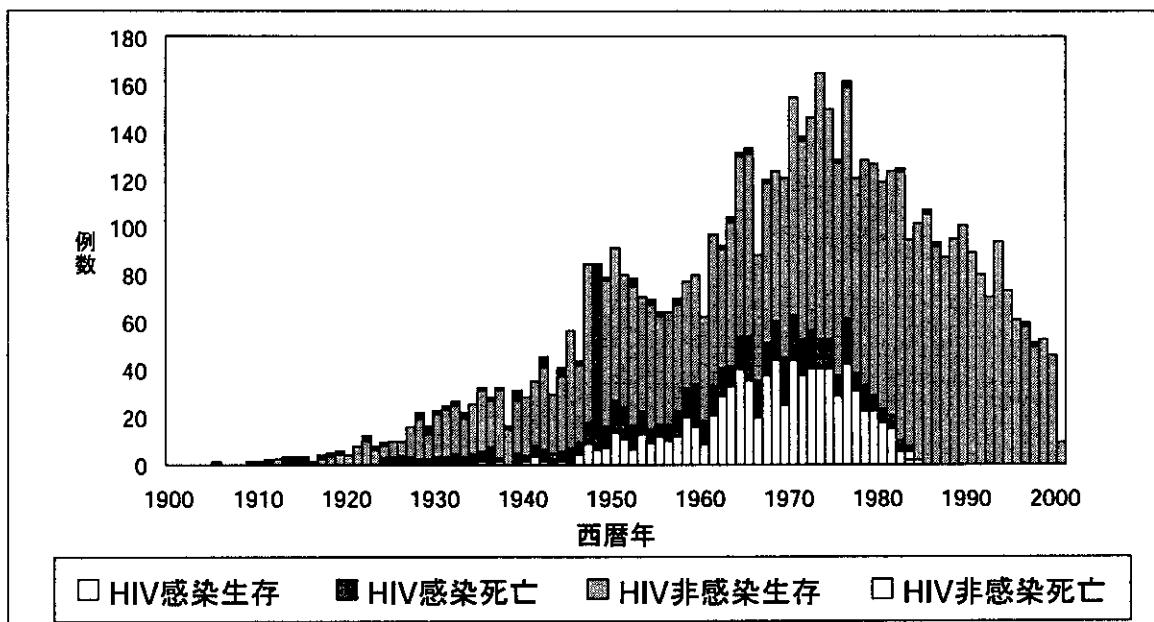


図9. 登録症例における出生年の分布（2次・3次感染および第4ルートを除く）。

##### (4)-2. 血液凝固異常症（男子）の年齢分布と日本の男子の年齢分布

わが国における血液凝固異常症の年齢分布と、日本人男子全体における年齢分布との関係を図10に示した。図10では、表1の症例の中からHIV感染のない生存中の男子の症例と、HIV感染がある男子の全症例（生存中および死亡）の年令別症例数をカラムで示し、一方、日本人男子全体の年令分布を折れ線で示した。日本人男子の分布は、1999年10月1日時点のデータ（保健と年金の動向：厚生の指標臨時増刊（第47巻14号），厚生統計協会編，東京，2000）に基づき、相対的な分布形態がもっとも相似となるような最適な係数（図のデータからは $1.0 \times 10^6$ と算出された）を乗じて表現した。

HIV感染死亡例については、その多くはHIV感染がなければ現在でも生存しているものと仮定し、日本人男子全体の人口分布と血液凝固異常症の男子の人口分布との比較のために、図10のカラムに加えた。

双方の分布を比べると、血液凝固異常症の症例では高齢者側と若年者側の双方において、人口分布の割合が日本人男子全体としての割合よりも低かった。これは出生後まだ期間が短く診断に至っていない症例があることと、血友病の止血治療が不十分であった1950年代以前に出生した血友病患者の寿命が短命であったことに起因するものと考えられた。

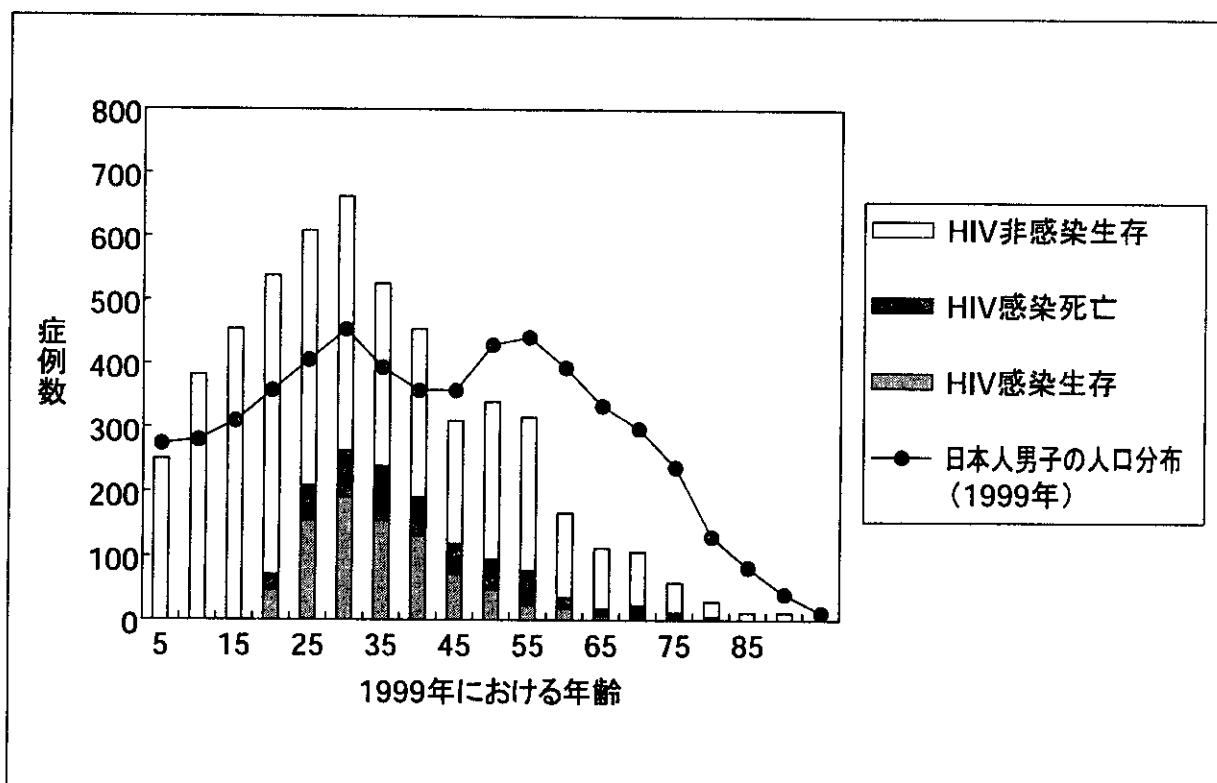


図10. 日本人男子の年齢分布と血液凝固異常症例（男子）における年齢分布。

#### (4)-3. 血友病の出生年分布と重症度

2000年5月31日現在で生存しているわが国の血友病患者について、その出生年次別の症例数を図11～14に示す。図11および13は血友病Aについて、HIV非感染およびHIV感染例を、また、図12および14は血友病BについてHIV非感染例と感染例とを示した。

血友病AおよびBにおける重症度の分布は各年度で変動しているが、血友病A全体としての重症、中等症および軽症の症例数の割合はHIV非感染症例において48.4%、29.4%および22.2%、HIV感染症例において67.8%、21.5%および10.7%であった。

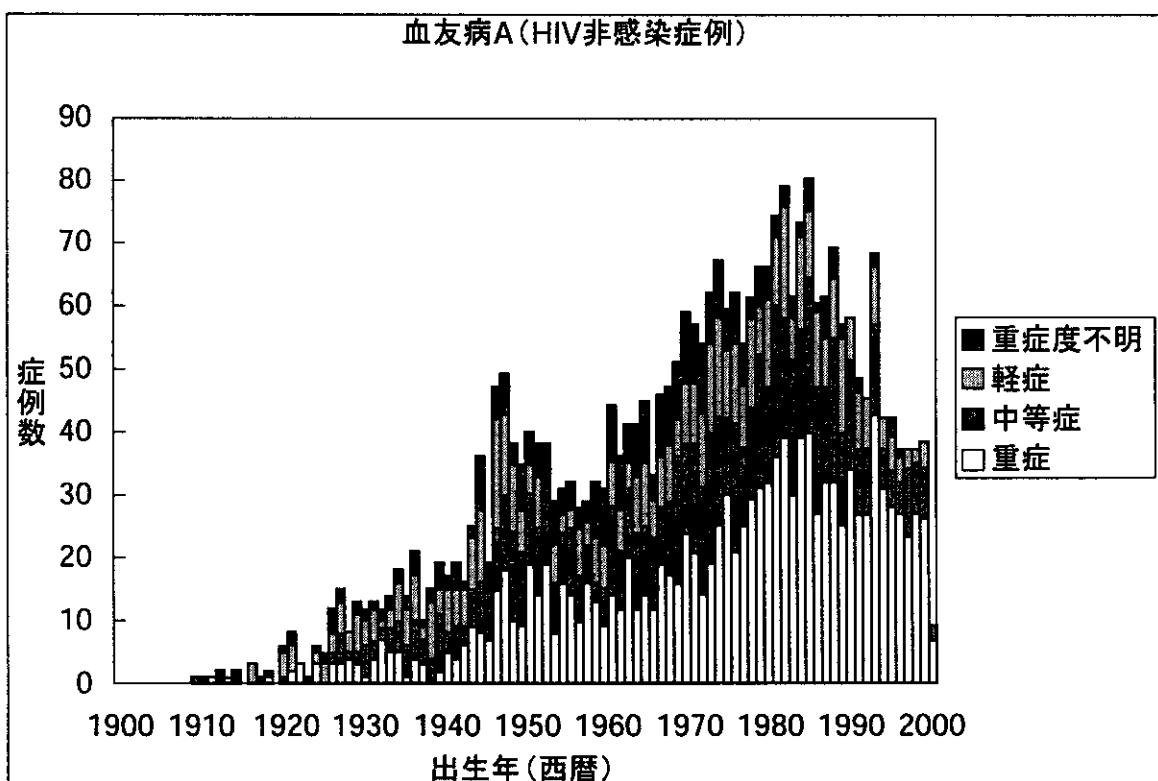


図11. 血友病A症例の出生年と重症度 (HIV非感染症例)

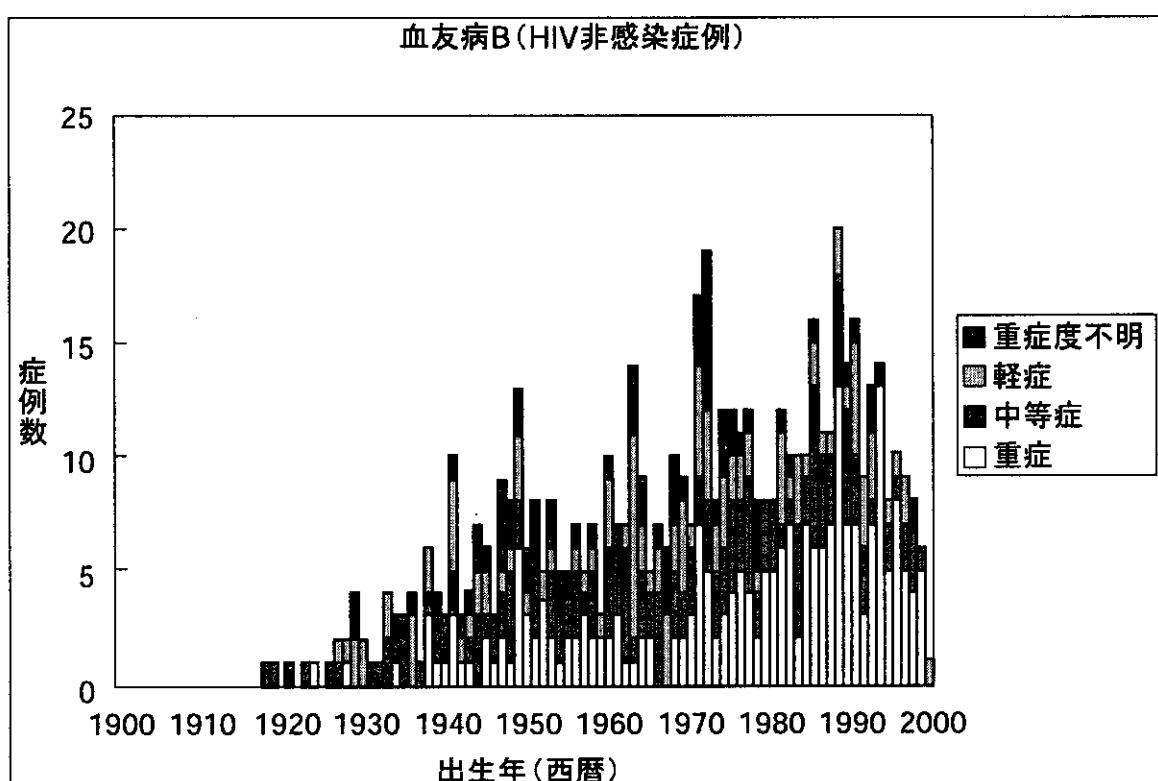


図12. 血友病B症例の出生年と重症度 (HIV非感染症例)

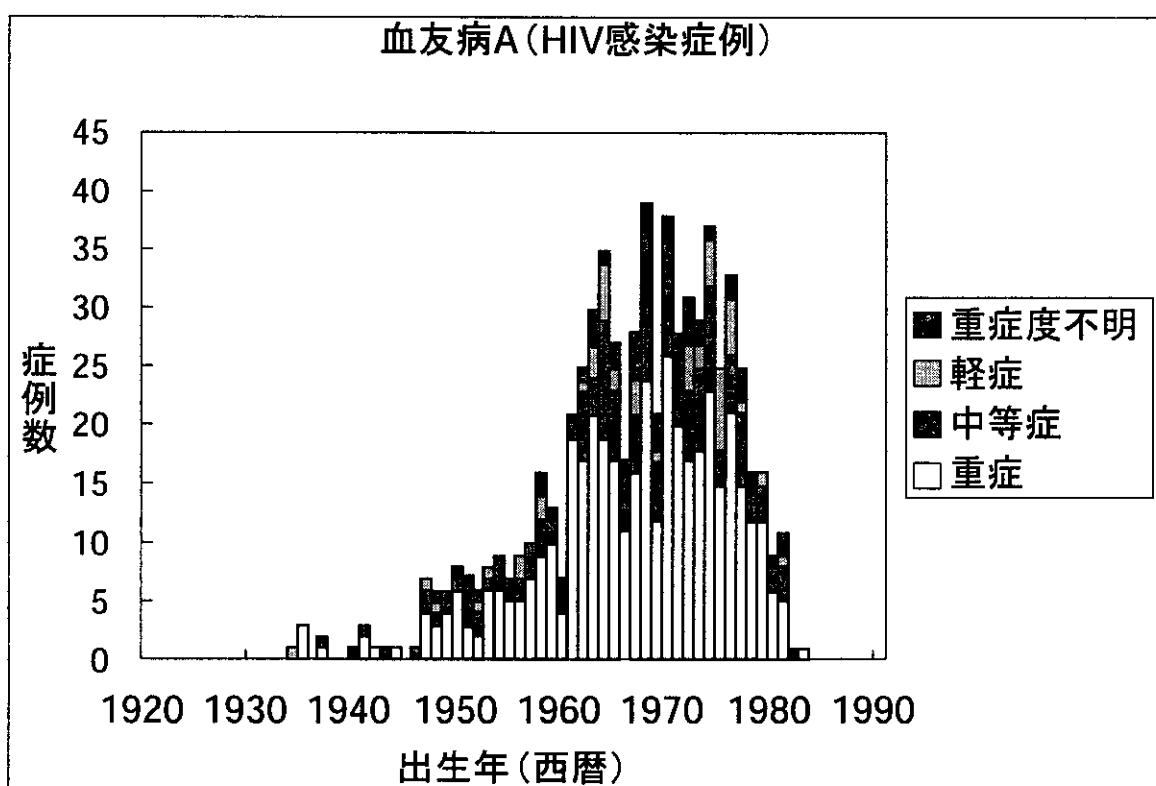


図13. 血友病A症例の出生年と重症度 (HIV感染症例)

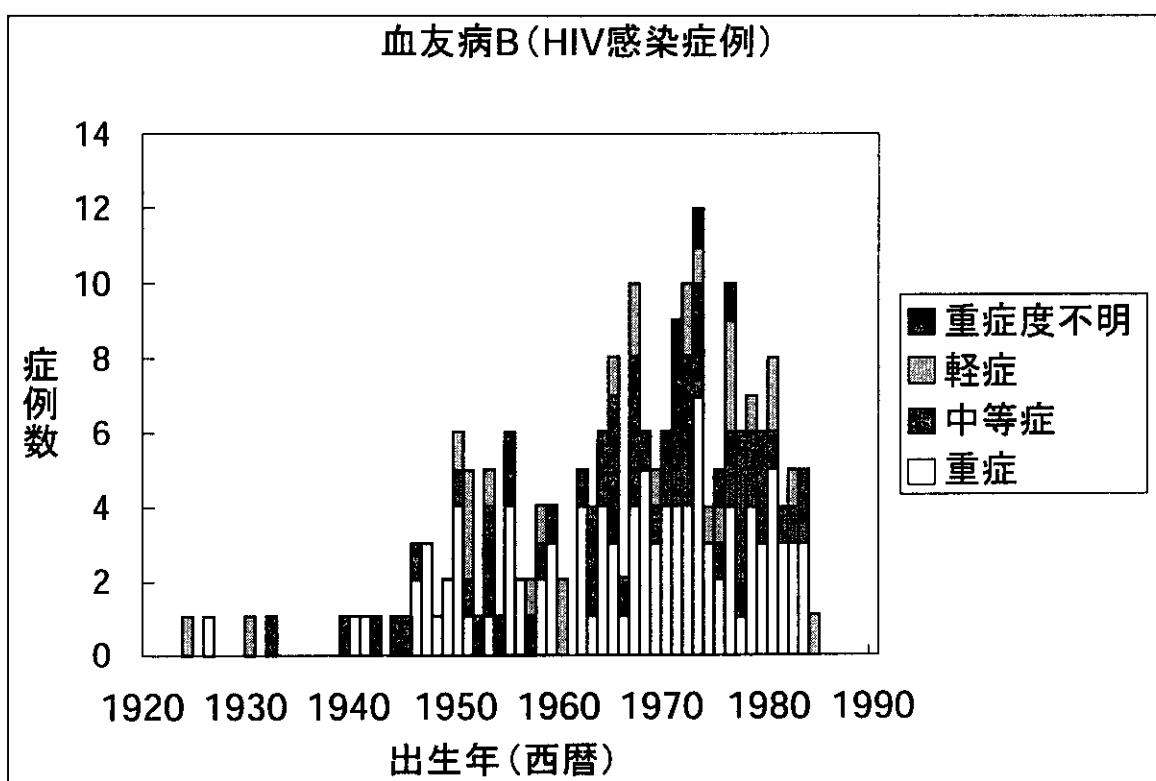


図14. 血友病B症例の出生年と重症度 (感染症例)

血友病Bにおける重症、中等症および軽症の症例数の割合はHIV非感染症例において43.8%、33.3%および22.9%、HIV感染症例において51.3%、35.0%および13.7%であった。血友病A、BとともにHIV感染例は血液凝固因子製剤の輸注量、回数の多い重症型の占める割合が高かった。また5歳未満の患者（HIV非感染例）は重症型の登録されている割合が、それ以上の年齢の群より高く、中等症、軽症はそれ以後に診断されているものと考えられた。

なお、以上は重症度不明の症例数を除いて算出した。

#### (4)-4. 血友病の有病率

1999年10月1日付の日本の男子人口は61,358,000人（保健と年金の動向：厚生の指標臨時増刊（第47巻14号），厚生統計協会編，東京，2000）と報告されており（2000年における数値は未発表）、一方、表3および4における男子血友病Aおよび血友病Bの生存症例数から2000年に誕生した症例数を差し引くと、4436人であった。これより日本人男子10万人に対する同年の生存男子血友病患者数を算出すると7.2人となった。1980年の吉田の報告（吉田邦男：血友病の疫学 血友病，福武勝博、藤巻道男、長尾 大編，全国ヘモフィリアの会発行、1981,p19-57）では4.5人、1991年の福井らの報告（福井 弘,田中一郎：血友病の疫学，血友病の診療，藤巻道夫,長尾 大編，（財）血液製剤調査機構,東京,1993,p7-16）では5.7人、1997年の福武らの報告（厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班：血友病の現状, HIV感染者発症予防・治療に関する研究班報告書1997, 福武勝幸編, 東京, 1999, p39-44）では、6.4人であり、今回の調査結果が最も多く、欧米の有病率と大きな差異はなかった。

#### (4)-5. HIV非感染例における死亡報告の累積

昨年度までの集計（1997年11月1日～1999年5月31日までの集計）と2000年度のHIV非感染死亡報告18例を合計すると、2000年5月31日までの累積死亡症例数は、55例（男52例、女3例）となった。この累積55例の死因は、肝疾患17例、出血15例、肝疾患と出血の重複1例、その他15例で、不明が7例であった。

疾患別では、血友病A 39例（男39例）、血友病B 9例（男9例）、VWD 2例（男1例、女1例）、類縁疾患5例（男3例、女2例）であった。

#### (4)-6. HIV感染例における年次死亡数の変化

2000年度調査の報告と累積すると、血液凝固因子製剤によりHIV-1に感染し2000年5月31日までに死亡した症例は、2次・3次感染を除き523例となった。疾患別内訳は血友病A：396例、血友病B：117例、VWD：1例、類縁疾患：7例、第4ルート：2例であった。

累積523例の、疾患別年次別の死亡報告数の推移を図15に示した。これまでの報告では最初の死亡症例は1983年にあり、以後、多少の変動を伴いつつ1994年まで増加した。その後、1995年および1996年に僅かな減少を見た後、1997年に著しい減少を示した。

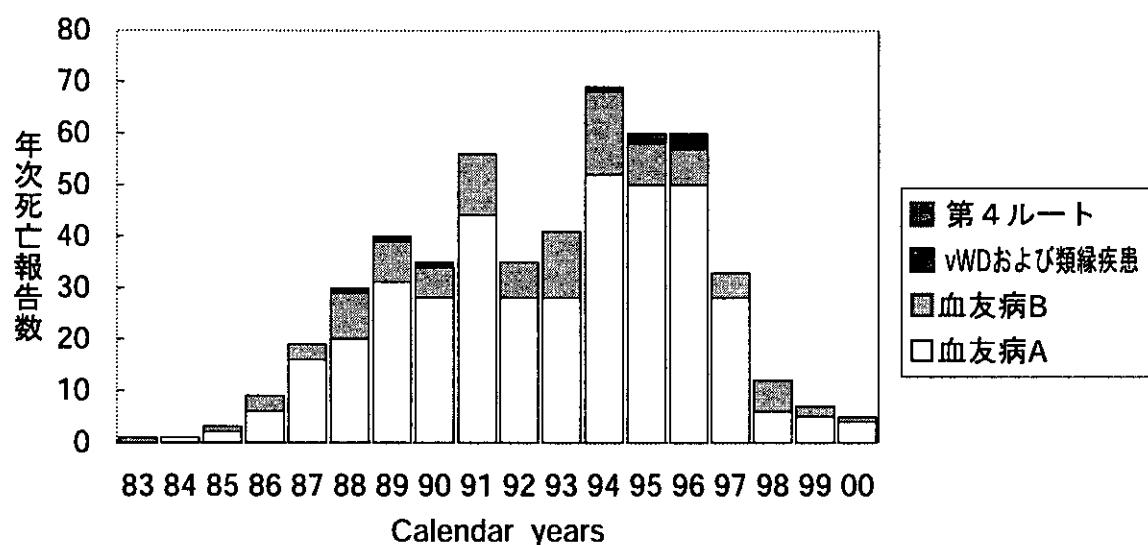


図15. 疾患別の年次死亡数の変化（1983年～2000年）。

523例の死亡例の内、厚生労働省のエイズ動向委員会が定める特徴的疾患を発症していた報告があった症例は373例、なかつた症例は150例であった。図16には死者数の年次推移を、AIDSに特徴的疾患の有無に分けて示した。死亡時にAIDSに特徴的な疾患に罹患していなかった患者数は年間5～15人程度であった。

AIDSに特徴的症状を呈して死亡した症例数は1994年に年間最高54人となったが、HAART治療が導入されはじめた1997年には21人と減少し、その後も1999年までは減少傾向が続いた。2000年については1月1日から5月31日までの集計で2人であった。

1997年以後、HIV感染症例における年次死亡報告数は継続して低いように見えるが、2000年度の集計が5月末日までであるので、今後も継続した観察が必要であろう。

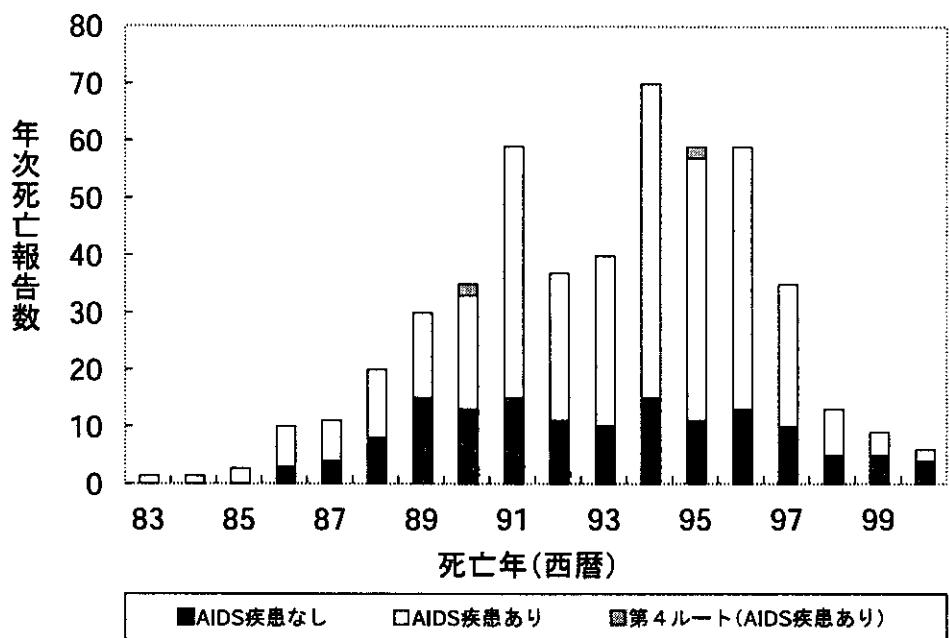


図16. エイズに特徴的疾患の有無により分別した年次死亡数の推移。2000年度は5月31日までの集計。1990年および1995年のカラム最上段（網かけ部分）の2例は第4ルート症例で、2例ともエイズに特徴的疾患あり。

#### (4)-7. 累積死亡報告における死亡時のエイズ関連日和見疾患

累積死亡報告において、死亡時に罹患していたエイズに関連した日和見疾患の累積報告数を表9に示した。カリニ肺炎が115件と最も多く、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症の順であった。

表9. 死亡時に発症の報告があったエイズ関連日和見疾患の累積数（2次・3次感染の症例を除く）(1983年～2000年)

疾患名	累積報告数	疾患名	累積報告数
カンジダ症	98	化膿性細菌感染症	23
クリプトコックス症（肺以外）	14	コクシジオイデス症	0
クリプトスボリジウム症	5	HIV脳症	89
サイトメガロウイルス感染症	96	ヒストプラズマ症	1
単純ヘルペス感染症	17	イソスピラ症	0
カポジ肉腫	6	非ホジキンリンパ腫	16
原発性脳リンパ腫	9	活動性結核	11
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	44	HIV消耗性症候群	77

カリニ肺炎	115(2)	反復性肺炎	40
進行性多発性白質脳症	24	浸潤性子宮頸癌	0
トキソプラズマ脳症	19		

(カッコ内は累積報告数中の第4ルート症例)

#### (4)-8. CD4陽性リンパ球数の総括的な経時変化

旧研究班時代のデータも総括し、15年間にわたるCD4陽性リンパ球数の経時的変化を図17に示した。

1985年から1996年までのデータは旧山田班によるもので、当時「一般」および「精密」の2群に分類されていたデータを統合し、さらに、測定年月日が各年の6月末日および12月末日に近いデータを選択して、重複の報告を削除することにより算出した。

ただし、旧データには正確な生年月日が得られていない症例も多いので、1997年以後のデータとの整合性は未だ完全ではない。

CD4陽性リンパ球数のHIV感染症例全体における平均は、旧山田班の1995年後期集計時において最小値を示した後、緩やかな上昇に転じていたことが確認された。これは、逆転写酵素阻害薬の併用療法による効果や、治験として一部で使用されたプロテアーゼ阻害薬の効果に依拠するものかも知れない。

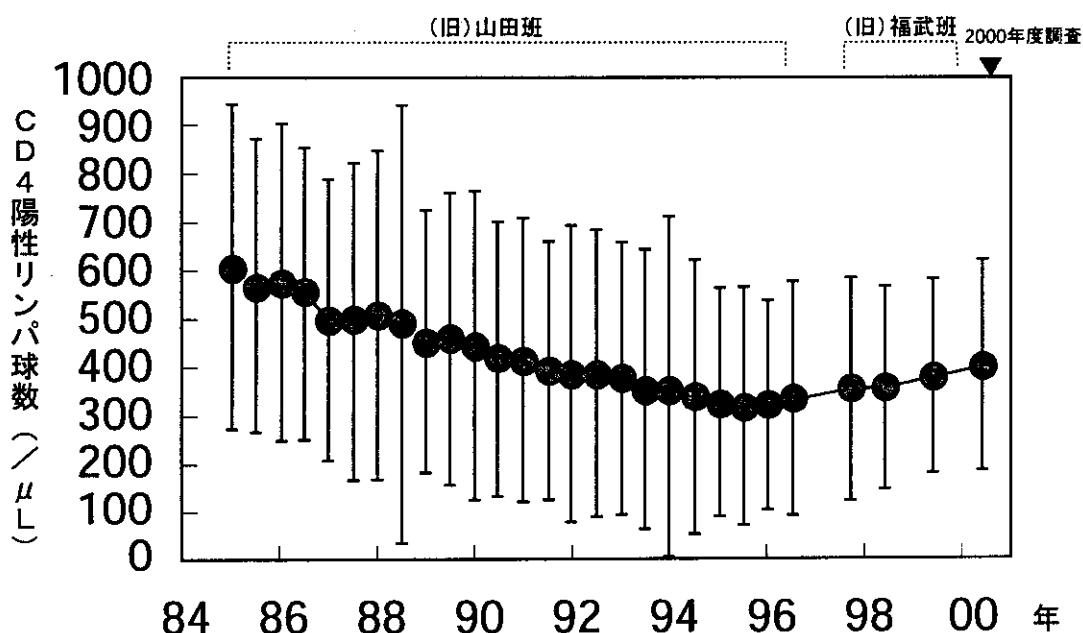


図17. HIV感染症例におけるCD4陽性リンパ球数の長期的な推移。

2000年度調査における第4ルートおよび2次・3次感染症例を除いたCD4陽性リンパ球数の平均値およびSDは $398 \pm 218$  ( $/\mu\text{L}$ ) となり、旧福武班の最終集計よりも一層の増加を示した。

#### (4)-9. HIV感染症例における1997年以後のCD4陽性リンパ球数とRNAコピー数の変化

1997年から2000年にかけて報告されたCD4陽性リンパ球数の経時変化を図18および19に示した。どちらも第4ルートおよび2次・3次感染を除き、図18には全ての報告値を、図19には1997年の調査時点でのプロテアーゼ・インヒビターによる治療が行われていた症例についての報告値を図示した。図18および19において、RNAコピー数の区分は図4と同様とした。

全体としてのCD4陽性リンパ球数（図18）は97年および98年の平均値間では有意差がないが、その後有意に上昇し（ $p<0.01$ ）、一方、RNAコピー数は97年と98年の間に顕著に減少（ $p<0.01$ ）した後、大きな変化は観察されなかった。すなわち抗HIV療法が奏効するとまずRNAコピー数が減少し、次いでCD4陽性リンパ球数が回復することを示しているものと考えられる。

このような経時的な推移は1997年にプロテアーゼ・インヒビターによる治療が行われていた症例（図19）においても全く同様であったが、図19における平均値の有意差は、図18よりも若干鋭敏に検出された。

また、図18および19の双方の場合において、RNAコピー数の減少は97年から98年にかけて大きく、その後はあまり著しい変化が見られなかった。

なお、図18および19に対応する基本統計量を表10および表11に掲載した。

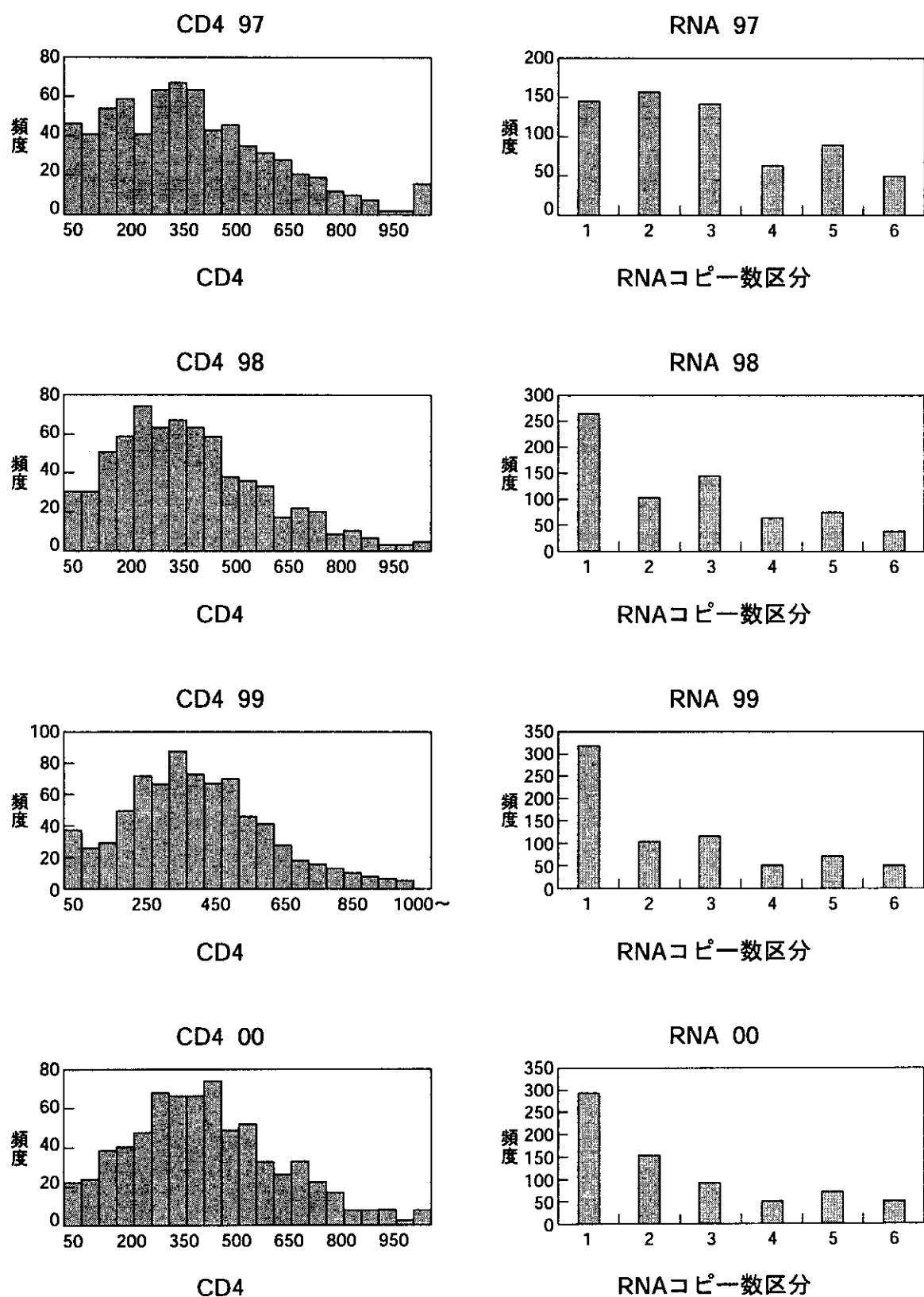


図18. HIV感染症例におけるCD4陽性リンパ球数とRNAコピー数の変化。(1997年～2000年)。

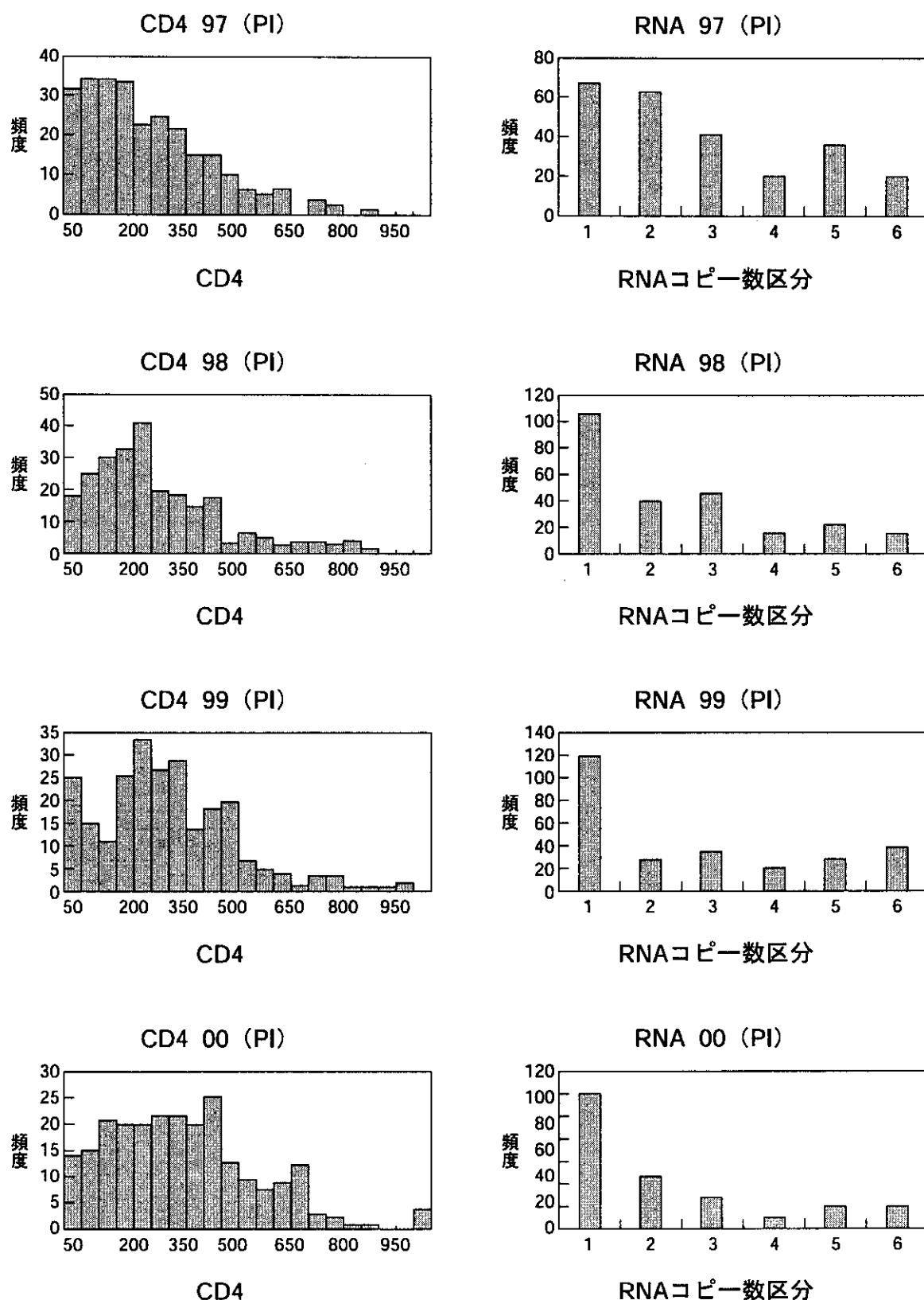


図19. HIV感染症例におけるCD4陽性リンパ球数とRNAコピー数の変化（1997年～2000年）。1997年にプロテアーゼ・インヒビターによる治療がされていた症例。

表10. CD4+細胞数の年次変化  
第4ルートおよび2次・3次感染を除いた全体

調査年	97	98	99	00
平均	352.2	354.1	376.1	398.2
SD	231.8	211.9	202.1	217.8
中央値	330.0	330.0	356.0	380.0
例数	681	703	754	710

第4ルートおよび2次・3次感染を除いた症例で、1997年時点  
プロテアーゼ・インヒビターが使用されていた群

調査年	97	98	99	00
平均	226.8	265.0	303.4	336.8
SD	167.3	179.2	196.7	219.3
中央値	192.5	230.5	280.0	313.0
例数	266	254	249	236

表11. RNAコピー数の年次変化  
第4ルートおよび2次・3次感染を除いた全体

区分	97	98	99	00
検出限界以下	143	264	328	293
~999	151	101	105	149
1000~4999	139	139	117	101
5000~9999	52	66	55	45
10000~49999	74	76	81	77
50000~	39	39	56	38

第4ルートおよび2次・3次感染を除いた症例で、1997年時点  
プロテアーゼ・インヒビターが使用されていた群

区分	97	98	99	00
検出限界以下	67	108	118	105
~999	65	35	29	50
1000~4999	40	41	35	31
5000~9999	23	22	16	10
10000~49999	33	26	23	19
50000~	21	19	27	20

#### (4)-10. HCV感染率

HCV感染率は、2000年度に報告がない症例については1997年から1999年の報告を用い、また、HCVの感染が不明である症例を除いて計算した。2000年5月31日現在で生存中の血液凝固異常症例のHCV感染率を表12に示した。血液凝固異常症例全体では65%（2647/4068）と高率であった。疾患別にみると、血友病A 70%、血友病B 70%、VWD 32%、類縁疾患 38%であり、血友病A、BがVWDおよびその他類縁疾患に比較して高率であった。

表12. 生存中の血液凝固異常症例のHCV感染の状況

	HCV (+)	HCV (-)	不 明	感染率 (%)*
血友病A	2031	887	767	70
血友病B	436	183	167	70
VWD	117	246	303	32
類縁疾患	63	105	112	38
計	2647	1421	1349	65%

\*HCV感染不明例を除いて計算

表13. 生存中のHIV非感染例のHCV感染の状況

	HCV (+)	HCV (-)	不 明	感染率 (%)*
血友病A	1426	878	693	62
血友病B	254	180	149	59
VWD	114	246	300	32
類縁疾患	58	105	112	36
計	1852	1409	1254	57%

\*HCV感染不明例を除いて計算

表14. 生存中のHIV感染例のHCV感染の状況

	HCV (+)	HCV (-)	不 明	感染率 (%)*
血友病A	605	9	74	99
血友病B	182	3	18	98
VWD	3	0	3	100
類縁疾患	5	0	0	100
計	795	12	95	99%

\*HCV感染不明例を除いて計算

さらに、血液凝固異常症例をHIV非感染例（表13）とHIV感染例（表14）に2分し、それぞれのHCV感染率を求めた。血液凝固異常症例全体のHCV感染率は、HIV非感染例では、57%（1852/3261）、HIV感染例では99%（795/807）であった。血液凝固異常症例では、HIV非感染例においても過半数がHCVに感染していること、HIV感染例はほぼ全例HCV感染を重複していることが判明した。疾患別にHCV感染率をみると、HIV非感染例では、血友病A 62%、血友病B 59%、VWD 32%、類縁疾患 36%であった。一方、HIV感染例では、血友病A 99%、血友病B 98%、VWDおよび類縁疾患はともに100%であった。

次にHIV非感染例におけるHCV感染率を疾患別および出生年代別に図20に示した。出生年代を1950年代以前と、1950年代から10年ずつ区切った年代で比較すると、1970年代までは各疾患ともに大きな変化はなく、1980年代に半減し、1990年代以後はほとんど見られなくなるという傾向であった。これは、HCVの同定が1988年、検査方法の確立・献血時の検査開始が1989年であったことを反映する結果と考えられる。類縁疾患に関しては1950年以前のHCV感染率は50～80年代の感染率よりも低かった。また、血友病Aおよび血友病Bの感染率がVWDおよび類縁疾患よりどの年代においても高率であった。これは、血友病患者はVWDあるいは他の類縁疾患よりも出血頻度が多く、血液製剤の輸注回数が多いこと、さらに、血友病患者の多くが多人数のプール血漿を原料として作成された第VIII因子濃縮製剤（血友病A）あるいはプロトロンビン複合体製剤（血友病B）を使用していたのに対し、VWDでは少人数から作成されたクリオプレシピテートを使用していたことに起因すると考えられた。

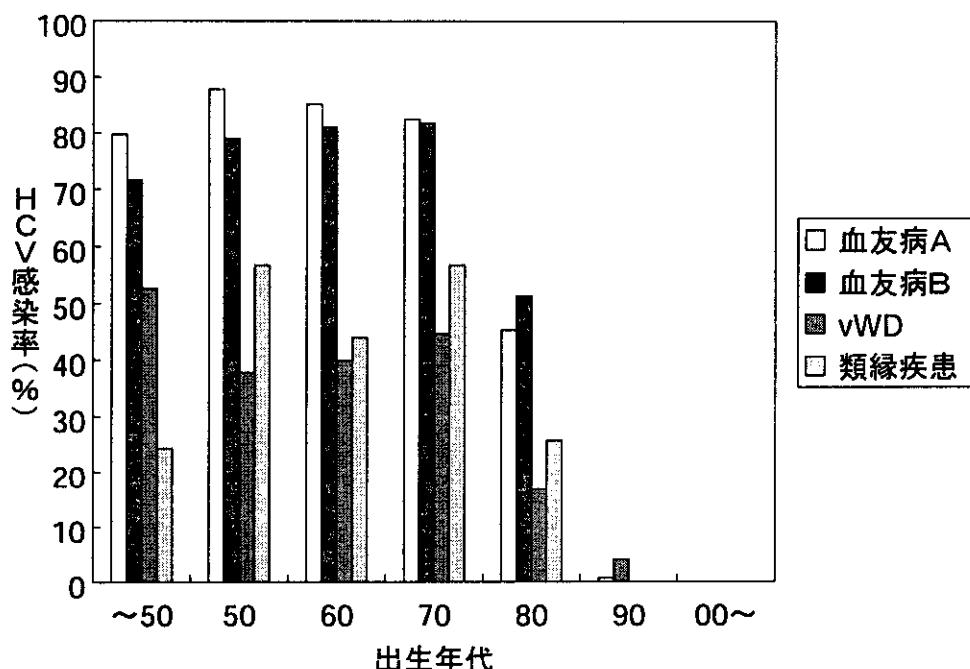


図20. HIV非感染症例における疾患と出生年代別のHCV感染率。

### 3. まとめ

この調査は、全ての血液凝固異常症（出血性素因と血栓性素因）を対象として行った。しかし、血友病と類縁疾患のHIV感染の調査が最も重要な事項であったことから、血友病の診療施設を対象施設の中心にしたため、血友病とフォンヴィレブランド病については非常に良く把握出来たものの、例えばHIV非感染における血友病類縁疾患の登録総数は275例と少なく、特に血栓性素因の把握は未だ不十分な結果であろう。この調査は血漿分画製剤との関係の深い、血液凝固異常症の患者に、将来起こるかも知れない様々な問題の分析にも役立つことを念頭に置いたものであり、今後はよりひろく血液凝固異常症が把握できるように調査対象施設の再調整を行う必要がある。

本調査はプライバシー保護の観点から、病院名、生年月日、病名と居住都道府県名以外の属性情報は把握できない形になっており、生年月日の正確な記載に多くを依存しているため感染者数の正確な把握には、なお限界がある。しかし、歴史的、社会的な状況から、生年月日などの患者属性が把握できなかつた従来の調査と比べて、調査対象施設の充実とともに重複症例の除去等により調査精度は大きく向上したものと考えられる。現時点では調査票が未回収となっている施設も若干残っているが、この中には多くの症例を伴う施設は含まれていないと考えられ、また、血友病およびHIV感染症の双方とも特殊な疾患であるため、地方の血友病治療の中心的医療機関と自宅近くの医療機関を併診している患者が多いものと推測される。

したがって、HIV感染症例については、今後調査が進行しても登録総数には大きな変動は起きないと考えられる。

ただし、HIV非感染の症例に関しては、新規の報告例もあり、旧福武班報告よりもさらに増加した総数となった。HIV非感染の新規登録症例は、新たな出生等により、今後も増加していくであろう。

1997年における発症予防治療班の改組の後、初年度の報告として凝固因子製剤による感染症例総数として1495例（2次・3次感染を除く）が暫定的に報告されたが、記載内容の再確認と個人識別作業の進展により1434人に修正され、これが同班1997年（平成9年）度の正式報告数となった。

その後も調査の進展により、若干の修正がされているが、1998年（平成10年）度および1999年（平成11年）度に関する当該研究班の報告書は、残念ながら出版されていない。

そこで、1997年度の正式報告数と比べると、今回の調査報告による感染総数は4例の減少となった。これは、これまでに報告された生年月日および疾患名を修正する報告などがあったためである。

しかし、これはHIV感染者の全数に対しては僅かな変化であり、これまでに報告されている出生年次別の患者数と、その地域分布などに大きな変化はない。