

20030555

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15年度 総括・分担研究報告書



Highly Active Anti-Retroviral Therapy

主任研究者 **安岡 彰**

富山医科薬科大学医学部 感染予防医学 助教授

平成16(2004)年3月

## まえがき

数年前、HAART療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)の劇的な効果を目の当たりにした HIV 研究者は、HIV 感染症の治癒も可能ではないかと考えた。そして Hit Early Hit Hard という治療を推し進めたが、これは幻想に過ぎなかったようである。昨今は抗 HIV 療法の見直しが進み、より長期的な展望の元の治療となりつつある。これと同様のことが日和見感染症・日和見悪性腫瘍にも言え、HAART の登場により日和見合併症はコントロールできたと考えた時期があった。しかし、実際は日和見合併症の発生総数は増加しており、発生頻度でも横ばいか微増が認められる。このような状況は平成 12～14 年度の厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業「HIV の合併症に関する研究」班(主任研究者：木村 哲 東京大学教授)で明らかにされ、これに対する対策が検討されてきた。その結果多くの問題が解決されたが、未だコントロール困難な疾患が残存しており、これらに対する継続した研究が必要である。また HIV の日和見合併症発症の背景が変化したことにより、これらの疾患の診断・治療がこれまでのような一部の専門医の手から、より一般の医療機関へと広がりつつある。これまでに明らかにされた知見を、図らずもこれらの診断・治療に携わることになる医師やスタッフに効果的に伝えていくことも日和見合併症研究班の重要な課題と考えられる。さらに HAART により新たな問題として登場した免疫再構築症候群はその発生頻度や発生機序、適切な治療法がまだ確立しておらず、そのため診断基準もまだ明確ではない。HAART 時代における日和見合併症の問題点に焦点を絞り、臨床研究を開始したのが本研究班である。初年度であり確実な成果とは言い難いものもあるが、研究は着実に進められ、確かな手応えが得られている。本報告書を我々の研究の方向性を示すものとしてお読みいただき、忌憚なきご意見を賜れば幸いである。

また、本研究班の成果は全国 HIV 診療拠点病院をはじめとする多くの方々のご協力によるところが大である。忙しい診療の合間にアンケートや調査にご協力いただいたことをここに感謝する次第である。

2004 年 3 月

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

主任研究者 安 岡 彰

富山医科薬科大学医学部 感染予防医学

<b>主任研究者</b>	安岡 彰	富山医科薬科大学医学部 感染予防医学 助教授
<b>分担研究者</b>	源河いくみ	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 厚生労働技官
	佐多徹太郎	国立感染症研究所 感染病理部 部長
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室 教授
	斉藤 厚	琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学 教授
	河野 茂	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学 教授
	北村 唯一	東京大学医学部 泌尿器科 教授
	中村 哲也	東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 助教授
	古西 満	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター 助手
	池田 和子	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 患者支援調整官

## 総括研究報告書

### HAART時代の日和見合併症に関する研究(H15-エイズ-005) .....6

主任研究者：安岡 彰（富山医科薬科大学医学部感染予防医学 感染症治療部 助教授）  
 分担研究者：源河いくみ<sup>1</sup>、佐多徹太郎<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、竹内 勤<sup>4</sup>、斎藤 厚<sup>5</sup>、  
 河野 茂<sup>6</sup>、北村 唯一<sup>7</sup>、古西 満<sup>8</sup>、池田 和子<sup>1</sup>  
 （<sup>1</sup>国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、<sup>2</sup>国立感染症研究所、  
<sup>3</sup>東京大学医科学研究所、<sup>4</sup>慶應義塾大学医学部、<sup>5</sup>琉球大学大学院、  
<sup>6</sup>長崎大学大学院、<sup>7</sup>東京大学医学部、<sup>8</sup>奈良県立医科大学感染症センター）

## 分担研究報告書

### HIV日和見合併症の動向—全国拠点病院アンケート調査および エイズ治療・研究開発センターでの調査— .....10

分担研究者：安岡 彰（富山医科薬科大学医学部感染予防医学／感染症治療部）  
 研究協力者：鳴河 宗聡<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>2</sup>、本田美和子<sup>2</sup>、湯永 博之<sup>2</sup>、照屋 勝治<sup>2</sup>、  
 立川 夏夫<sup>2</sup>、菊池 嘉<sup>2</sup>、岡 慎一<sup>2</sup>、木村 哲<sup>2</sup>  
 （<sup>1</sup>富山医科薬科大学感染予防医学／感染症治療部、  
<sup>2</sup>国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

### 当センターで経験した悪性リンパ腫とカポジ肉腫症例の検討 .....22

分担研究者：源河いくみ（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）  
 研究協力者：上田 晃弘（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

### 難治性日和見合併症（悪性腫瘍）に関する研究 .....28

分担研究者：佐多徹太郎（国立感染症研究所感染病理部）  
 研究協力者：片野 晴隆<sup>1</sup>、佐藤 由子<sup>1</sup>、尾崎 泰子<sup>1</sup>、Jeffrey I Cohen<sup>2</sup>  
 （<sup>1</sup>国立感染症研究所感染病理部、<sup>2</sup>米国国立衛生研究所）

### 急性期病院の第1線医師、検査技師等に対する啓蒙・診断技術移転法の解析 .....34

分担研究者：竹内 勤（慶應義塾大学医学部）  
 研究協力者：有働 直樹<sup>1</sup>、井関 基弘<sup>2</sup>（<sup>1</sup>京都府立医科大学、<sup>2</sup>金沢大学医学部）

### 難治性クリプトコッカス髄膜炎に対する非メチル化 CpG オリゴ DNA を用いた 免疫療法の可能性 .....52

分担研究者：斎藤 厚  
 （琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野）  
 研究協力者：川上 和義、宮城 一也、金城 武士  
 （琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野）

## 経気道感染における *Cryptococcus neoformans* の病原因子探索に関する研究 .....60

分担研究者：河野 茂（長崎大学医学部附属病院第二内科）  
研究協力者：小林 奨、宮崎 義継（長崎大学医学部附属病院第二内科）

## 進行性多巣性白質脳症の PCR 診断と病態解析 .....68

分担研究者：北村 唯一<sup>1</sup>  
研究協力者：鄭 懐穎<sup>1</sup>、余郷 嘉明<sup>1</sup>、西川 典子<sup>2</sup>、石橋 誠也<sup>3</sup>、中川 広人<sup>4</sup>、  
大谷 良<sup>5</sup>、雷本 秀和<sup>5</sup>、矢崎 直子<sup>6</sup>、高橋 洋一<sup>6</sup>、杉原 浩<sup>6</sup>、  
冠木 智之<sup>7</sup>  
(<sup>1</sup> 東京大学医学部・泌尿器科、<sup>2</sup> 長野赤十字病院・神経内科、  
<sup>3</sup> 群馬大学医学部附属病院 神経内科、<sup>4</sup> 福井大学医学部附属病院 第二内科、  
<sup>5</sup> 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、<sup>6</sup> 聖マリアンナ医科大学病院 神経内科、  
<sup>7</sup> 埼玉県立小児医療センター 感染免疫科)

## 免疫再構築症候群の病態解明と回避の手段、発症時の対応 .....78

分担研究者：中村 哲也（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）  
研究協力者：遠藤 宗臣、藤井 毅、山田 晴美、岩本 愛吉  
（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

## 免疫再構築症候群の発症状況調査 .....82

分担研究者：古西 満<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup> 奈良県立医科大学感染症センター、  
<sup>2</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、  
<sup>3</sup> 東京大学医科学研究所感染免疫内科)  
研究協力者：善本英一郎<sup>1</sup>、今村 顕史<sup>2</sup>、山元 泰之<sup>3</sup>、上平 朝子<sup>4</sup>、山中 克郎<sup>5</sup>、  
永井 英明<sup>6</sup>  
(<sup>1</sup> 奈良県立医科大学感染症センター、<sup>2</sup> 東京都立駒込病院感染症科、  
<sup>3</sup> 東京医科大学臨床検査医学科、<sup>4</sup> 国立病院大阪医療センター免疫感染症科、  
<sup>5</sup> 国立名古屋病院総合内科、<sup>6</sup> 国立療養所東京病院呼吸器科)

## 日和見感染症発症予防のための服薬支援に関する研究 .....88

分担研究者：池田 和子（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）  
研究協力者：杉浦 互<sup>1</sup>、小河原光正<sup>2</sup>、乗原 健<sup>3</sup>、山中 京子<sup>4</sup>、城崎 真弓<sup>5</sup>、  
齋藤 京子<sup>6</sup>、小野瀬友子<sup>6</sup>、石坂美千代<sup>6</sup>、徳永 紀子<sup>6</sup>、渡辺 恵<sup>6</sup>、  
大金 美和<sup>6</sup>、伊藤 将子<sup>6</sup>、福山 由美<sup>6</sup>、武田 謙治<sup>6</sup>、山田 由紀<sup>6</sup>、  
中野恵美子<sup>6</sup>、立川 夏夫<sup>6</sup>、湯永 博之<sup>6</sup>、寺門 博之<sup>7</sup>、高野 操<sup>8</sup>、  
川村佐和子<sup>9</sup>  
(<sup>1</sup> 国立感染症研究所エイズ研究センター、<sup>2</sup> 国立療養所近畿中央病院、  
<sup>3</sup> 国立療養所宇多野病院、<sup>4</sup> 大阪府立大学、<sup>5</sup> 国立病院九州医療センター、  
<sup>6</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、<sup>7</sup> 国立国際医療センター  
<sup>8</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科、<sup>9</sup> 東京都立保健科学大学)

## HAART 時代の日和見合併症に関する研究 総括研究報告書

# HAART 時代の日和見合併症に関する研究 (H15-エイズ-005)

主任研究者：安岡 彰（富山医科薬科大学医学部）

分担研究者：源河いくみ<sup>1</sup>、佐多徹太郎<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、竹内 勤<sup>4</sup>、  
斎藤 厚<sup>5</sup>、河野 茂<sup>6</sup>、北村 唯一<sup>7</sup>、古西 満<sup>8</sup>、  
池田 和子<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、

<sup>2</sup> 国立感染症研究所、<sup>3</sup> 東京大学医科学研究所、<sup>4</sup> 慶應義塾大学医学部、

<sup>5</sup> 琉球大学大学院、<sup>6</sup> 長崎大学大学院、<sup>7</sup> 東京大学医学部、

<sup>8</sup> 奈良県立医科大学感染症センター)

### 研究目的

強力な抗 HIV 療法(HAART)により HIV 感染症の様相が変化したが、日和見感染症は再び増加の傾向にある。この背景には HIV と診断されないまま高度の免疫不全に至り日和見感染症を発症する患者が急増していることと、HAART 失敗例の存在、さらに高度の免疫不全状態から抗 HIV 療法を開始した場合数ヶ月以内に日和見感染症を起こす免疫再構築症候群と呼ばれる病態が少なからずみられることがあげられる。このように日和見合併症のコントロールが現在でも重要な研究課題であることから、HAART 時代の今日的な日和見合併症への対処を検討することを目的とした。

### 研究方法

本研究では、HAART 時代の日和見合併症として特に問題となっている点に絞って検討を行った。

#### 1. 日和見感染症の動向と頻度の調査

「日和見感染症の治療に関する研究」研究班(主任研究者：木村 哲、平成 12～14 年)で行ってき

た日和見感染症の動向調査を引き継ぎ、全国 HIV 診療拠点病院を対象に質問紙送付によるアンケート調査を行った。また日本の HIV 感染者の 10%弱を診療するエイズ治療・研究開発センター(ACC)において診療録を用いた retrospective な解析をおこなった。(安岡、源河)

#### 2. 難治性日和見感染症の病態解明、治療方針の確立

##### (1) 悪性リンパ腫、カポジ肉腫

悪性リンパ腫及びカポジ肉腫は HIV に合併する悪性腫瘍の代表疾患で、HAART 時代にも発生頻度が高く適切な治療方法が確立していない。ACC での治療成績を解析すると共に、日本に見られる悪性リンパ腫の特徴を解析し治療の方向性を検討した。(佐多、源河)

##### (2) 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症(PML)は JC ウイルスによる脳変性疾患であり、現在の所有効な治療法は確立していない。疑い例の診断を PCR などを用いて検討すると共に、ハイリスク患者の血液を用いて早期発見を行う試みを開始した。(北村(余郷))

### (3) 難治性・耐性真菌症

HIVに好発するクリプトコックス症は発症初期には非特異的所見しかみられず、診断時にはしばしば重症化し治療抵抗性である。同一由来 *C.neoformans* 株で病原性が増した菌から増加した要素を調べることによって病原因子を検討した。またクリプトコックス症での免疫応答を解析し、重症時における免疫療法の可能性について CpG-DNA を用いて検討した。(斎藤、河野)

### 3. 免疫再構築症候群の病態解明と回避の手段、発症時の対処

高度の免疫不全状態に陥った HIV 感染者に HAART を導入すると、免疫の回復にもかかわらず開始後数日～数ヶ月以内に日和見合併症が発症/悪化することが知られるようになった。この発生頻度と疾患分布を調査し、併せて検討症例の集積を行いデータベースを作成した。また、臨床例の免疫応答を細胞レベルで検討し、疾患の定義と診断基準につながる要素を検討した。(中村、古西)

### 4. 頻度が高い AIDS 合併疾患についての診断・治療の標準化・診断技術移転法の解析

AIDS を発症した患者が HIV 専門ではない急性期型病院を受診する頻度が増しているが、HIV に伴う日和見感染症の診断や治療に関する技術は、HIV 診療経験が浅い施設と専門施設との格差が大きい。治療についての症例の収集と専門医による討議を経て、最終的には標準治療集の作成を目標とし、初年度は症例の収集を開始した。また、特殊な診断技術として原虫感染症の診断技術向上のため規模を拡大した講習会を開催すると共に技術移転の方法について検討した。また HIV によく認められる疾患の診断方法がどの程度必要かについての調査を開始した。(源河、竹内、安岡、中村、古西)

### 5. 日和見感染症発症予防のための服薬指導

服薬が困難となり日和見感染症が発症する患者を減少させるためには薬剤の特徴を理解した服薬指導が重要である。抗 HIV 薬や日和見感染症予防薬の服薬について薬剤の特色やその副作用と服薬率との関連などの基礎的データの収集を行うと共に、効果的な指導方法を検討した。(池田)

### (倫理面への配慮)

HIV 感染症は疾患の特殊性から患者のプライバシー保護には特段の注意が必要である。従って症例のデータ収集を行う際にはプライバシー保護に最大限の努力を行い、個人が識別できる可能性がある情報を完全に除去した上での取り扱いを徹底した。臨床研究や臨床検体の採取と利用、患者個人へのアンケートなどを行う際には各施設で倫理委員会に諮って承認を得た上、患者へ文書及び口頭で十分説明を行い任意の参加を得るよう徹底した。(PML の早期診断では参加施設の倫理委員会へ申請して行った。)

## 研究結果

### 1. 日和見感染症の動向と頻度の調査

同一病院からの報告数で比較すると日和見合併症は HAART 導入の 1997 年以降、総数で微増傾向が認められた。個々の疾患比率で見ると、特に大きな変動は見られないものの、悪性リンパ腫はこの数年増加していた。最近の日和見合併症発症患者の特徴として抗 HIV 療法を受けていない例 (2002 年; 87.4%)、HIV 診断後 3 ヶ月以内の例 (2002 年; 79.6%) が増加している点が上げられた。HAART 導入例では導入後 6 ヶ月以内の症例が 3 割を占め、免疫再構築症候群による発症の割合が予想より高い可能性が示唆された。HAART 導入が日和見感染症増加の一因と推定され、今後より重視する必要があると思われる。ACC の症例で検討すると、発生数のみならず発症頻度も増加の傾向がみられていた。

### 2. 難治性日和見感染症の病態解明、治療方針の確立

#### (1) 悪性リンパ腫、カポジ肉腫

カポジ肉腫症例 25 例の検討では進行例の頻度が高く(腫瘍、免疫状態、全身状態いずれも進行と判断されるのが全体の 64%)、このうち 2 例は致命的転帰をとっていた。2 例では HAART 導入後に後に増悪が見られ、カポジ肉腫でも免疫再構築症候群が発生していた。治療は非進行例では HAART 導入のみで改善していたが、進行例では HAART+ribosomal doxorubicin による化学療法が有効であった。また、HAART のまえに化学療法を先行させた例では免疫再構築様の悪化を認めず、治療の順序についてもさらに検討する必要が考え

られた。

悪性リンパ腫は 14 例が認められ、このうち脳原発を除く 12 例を解析した。化学療法抵抗性例が多く、完全寛解となったのは手術と化学療法を併用した 1 例のみで、化学療法単独では一旦改善しても全例再燃していた。悪性リンパ腫の標準療法である CHOP から HIV 合併リンパ腫に有効と報告された EPOCH 療法を検討したが、欧米の報告とは異なり、治療抵抗性であった。

日本で見られる悪性リンパ腫は B 細胞性 diffuse large タイプがほとんどを占め、欧米の症例と病型が大きく異なることが明らかになってきた。EB ウイルス抗原陽性で LFA-1(leukocyte function-associated antigen-1)を高頻度に発現していることを明らかにした。LFA-1 は高脂血症治療薬の statin が結合することが報告されていたため、マウスを用いた実験を行ったところ、リンパ腫の apoptosis を誘導することが明らかとなった。治療応用が有望であり今後臨床治験も含めた検討を行う予定である。

### (2) 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症(PML)の診断依頼が 47 件あり、このうち 5 検体で陽性であった。PML が進行して死亡した剖検検体を用いた検討では、調節領域の欠失と重複の程度により病変の進行が推測できた。PML の予後判定因子として血液を用いた事前診断が有用ではないかと考え、全国の共同施設とともに検討を開始した。

### (3) 難治性・耐性真菌症

免疫不全状態での *C.neoformans* 治療を考える上で免疫療法の可能性を検討した。免疫賦活刺激として CpG-DNA を検討し、実験的感染マウスで生存率の改善が確認された。しかし免疫抑制状態が高度の HIV 感染者では CD4 による活性化が不足した場合に有効であるかどうか今後検討が必要と思われた。また、*C.neoformans* を動物にパッセージすると病原性が増強するが、この現象を利用して病原因子を RNA サブトラクション法を用いて解析し、いくつかの因子を分離した。

## 3. 免疫再構築症候群の病態解明と回避の手段、発症時の対処

免疫再構築症候群(IRS)の発症頻度調査を行い日和見合併症の 4～15%が関連しているとのデータが得られた。7 施設で 176 例の IRS 疑い例が認め

られ、現在これらの症例を詳細に検討して IRS の特徴や診断基準作成を進めている。また IRS により非結核性抗酸菌症を発症した患者の液性及び細胞性免疫能の計測を試みたが、これまでには有意な変化は見られなかった。

## 4. 頻度が高い AIDS 合併疾患についての診断・治療の標準化・診断技術移転法の解析

原虫疾患診断のための講習会を開催すると共に、復習可能な教材として CD-ROM の作成や Web 上でのトレーニングシステム構築を進めている。そのほかの疾患についても症例の集積を進めている。

## 5. 日和見感染症発症予防のための服薬指導

治療成功のために服薬率の検討を行い、日和見感染症治療薬としては ST 合剤でアレルギー発症が、抗結核薬では HAART 薬との相互作用が問題となっていた。HAART 失敗例では modified DOT(Directly Observed Therapy)を検討し、自己服薬ではコントロール困難な 11 例中 9 例で順調なコントロールが得られた。うち 2 例では DOT を終了後も良好な服薬習慣獲得が可能となった。

## 考察

本年度の検討で、HAART が一般化した後にも日和見感染症や悪性腫瘍が重要な合併症として HIV 感染者の治療や予後に大きな影響を与えていることが改めて明らかとなった。特に免疫再構築症候群が施設によっては合併疾患の 15%にも達するということは本症候群のコントロールが従来考えられていた以上に重要であることを明らかにした。本研究では悪性リンパ腫やカポジ肉腫の治療に一定の方向性を見だしつつあり、またクリプトコックス症にも新しい治療方向を示すものとなっている。今後これらの成果をさらに進めつつ、HIV 診療では一般的だが一般病院ではまれな疾患を適切に診断治療する方策についてより具体的な検討を進めていく予定である。

## 自己評価

### 1. 達成度について

初年度であり基礎的準備に時間を要したが、当



初予定していた研究項目について着手し一部ではすでに有用なデータが出てきており、おおむね達成したと考えている。

## 2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

未だ最終成果には至っていないが、悪性リンパ腫やカポジ肉腫、免疫再構築症候群の病態とその診断基準作成の基礎データとなるものとして意義のあるデータが収集されつつある。特に悪性リンパ腫は日本で見られるものは世界の動向とは異なっており国際的にも意義の大きいデータと思われる。普遍的疾患の診断技術移転や標準治療指針の策定は日本のHIV医療レベル向上に役立つものとなると考えている。

## 3. 今後の展望について

上記の点をより推し進め、実効あるデータとしていきたい。

## 結論

HAART時代の日和見合併症の問題点と特徴を明らかとし、今後の治療指針の策定を検討した。

## 知的所有権の出願・取得状況

現時点では特記事項なし。

## HAART 時代の日和見合併症に関する研究 分担研究報告書

# HIV 日和見合併症の動向

## —全国拠点病院アンケート調査および エイズ治療・研究開発センターでの調査—

分担研究者：安岡 彰（富山医科薬科大学感染予防医学／感染症治療部）

研究協力者：鳴河 宗聡<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>2</sup>、本田美和子<sup>2</sup>、瀧永 博之<sup>2</sup>、  
照屋 勝治<sup>2</sup>、立川 夏夫<sup>2</sup>、菊池 嘉<sup>2</sup>、岡 慎一<sup>2</sup>、  
木村 哲<sup>2</sup>

（<sup>1</sup>富山医科薬科大学感染予防医学／感染症治療部、

<sup>2</sup>国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

### ■研究要旨

HIV の日和見合併症の動向を知る目的で、全国の HIV 診療拠点病院に調査票を送付し、2002 年に各病院で経験したエイズ指標疾患について調査を行った。またエイズ治療・研究開発センターでの日和見合併症の発生頻度を同センターのデータベースをもとに retrospective に集計した。

全国アンケート調査では回答率は 74.8%であった。HAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)が行われるようになった 1997 年以降で比較すると、日和見合併症の発症総数は増加している傾向が見られた。最も頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎(30.1%)、カンジダ症(14.8%)、サイトメガロウイルス感染症(14.6%)、活動性肺結核(9.6%)の順であった。HIV 感染症と診断されて 3 ヶ月以内(同時あるいは日和見合併症が先に診断されたものを含む)の発症例が年々増加し、2002 年には 79.6%に達していた。抗 HIV 療法との関連を見ても未治療例が増加し 2002 年には 87.4%であった。治療開始後の発症例のうち約 3 割は治療開始後 6 ヶ月以内であり、抗 HIV 療法導入で免疫が回復したことによって日和見感染症が発症する免疫再構築症候群が大きく関与していることが示唆された。

エイズ治療・研究開発センターでの調査では HAART 開始後の 1997 年には日和見合併症発症率が 34.9 / 100 人・年 とそれまでの半分まで減少していたが、その後は横ばいか、やや増加傾向となっていた。はじめて AIDS と診断されたときの疾患としてはニューモシスチス肺炎(36.7%)、活動性結核(16.3%)、食道カンジダ症(12.5%)、サイトメガロウイルス感染症(8.8%)が主なものであり、これにカポジ肉腫と播種性非定型抗酸菌症、クリプトコックス症の 7 疾患で 9 割近くを占めていた。

昨今の HIV 感染症の増大と日和見合併症発症の背景の変化は、これらの合併症が一般急性期病院や救急医療の現場で主に診断・治療されることを意味し、このような新しい担い手に対して診断と治療に関する情報を提供することが重要な課題であると考えられた。

## 研究目的

先進工業国では強力な抗 HIV 療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART)により、日和見合併症は減少したことが報告されている。しかし日本においては必ずしも減少傾向ではないことを報告してきた。日和見感染症の動向調査は重要な継続研究課題であり、「HIV 感染症の合併症に関する研究班 (平成 12-14 年: 主任研究者 木村 哲)」で行われていた日和見合併症の全国 HIV 拠点病院調査を継続し、今回 2002 年分を追加した上で新たに解析を行った。また、日本の HIV 患者数の 1/10 近くを診療している国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (ACC)の日和見疾患の推移も併せて検討した。

## 研究方法

### 研究 1 : 全国の HIV 診療拠点病院へのエイズ指標疾患アンケート調査

全国 365 の HIV 診療拠点病院の病院長・診療担当医宛に表 1(A, B)に示す調査票を送付し、2002 年 1 月～12 月に各病院で見られた AIDS 指標疾患について回答を依頼した。質問票は個人を特定できるデータは求めず、プライバシー保護に十分配慮した。また回答内容を見直し、診療録を詳細に見直さなくても記載が可能なように修正を加えて回答者への負担を減らすよう努力した。また、2001 年度調査からは症例がない場合にも症例なしとの回答を送っていただくよう返信用紙を追加し、症例がない場合には FAX での返答も可能とした。また今年度の調査では期限までに回答がない施設には回答依頼を再送して回収率改善に努めた。回

収されたデータは 2001 年までのデータと合わせて Microsoft Access 2002 をもちいたデータベースを作成し解析した。

### 研究 2 : エイズ治療・研究開発センターにおける日和見疾患の頻度調査

エイズ治療・研究開発センターでの 1996 年から 2002 年までの日和見感染症/合併症の発生動向について ACC 患者データベースを用い、診療録をレビューして得られた疾患の情報を retrospective に追加し、これまでの日和見感染症の発生数および疾患頻度、年次別の発生頻度を検討した。集計した疾患は AIDS 指標 23 疾患に加えて、カンジダ症、帯状疱疹、単純ヘルペス、細菌感染症、悪性腫瘍、アスペルギルスなど HIV に関連する疾患を追加して検討した。年次別発生頻度は発生数を各年度の受診患者数で除し、100 人/年当りの数として表した。

## 研究結果

### 研究 1

2003 年は 365 拠点病院に発送し、273 病院から 2002 年に見られた日和見合併症についての回答が得られた(回答率 74.8%)。AIDS 指標疾患の罹患患者を経験していたのは 76 病院(27.8%)で総エピソード数は 326 回であった。HAART が本格的に開始された 1997 年以降毎年報告があったのは 10 病院のみであった。本調査が開始された 1995 年からの報告数の推移を図 1 に示した。報告総数であるためその増減は必ずしも国内での日和見合併症の数とは言えないが、10 病院の経過を見る限り、

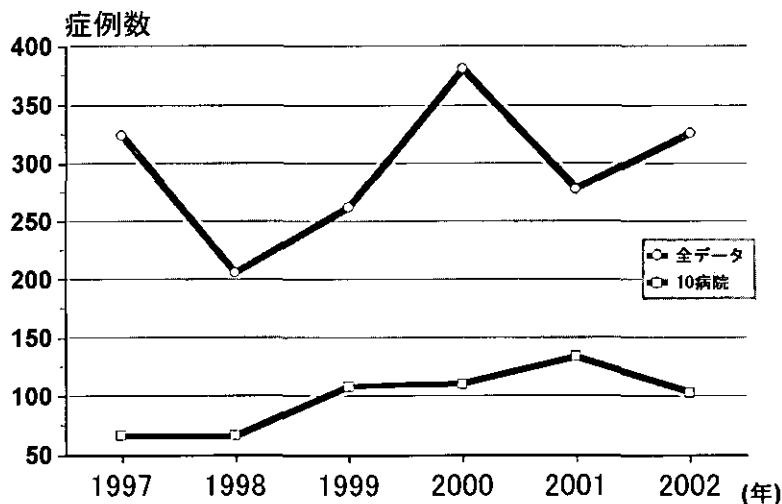


図 1. 全国調査における日和見合併症報告数の推移

HAART 時代に入って以降の日和見合併症の総数は増加傾向が見られた。これまでに集計された日  
和見感染症の頻度を示した(図2)。最も頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎で30.1%、ついでカンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、結核の順であった。年別の疾患頻度を図3に示した。HAART 導入による影響は1997年頃から現れたと考えられるが、その前後で比較しても明確な変化は認められていなかった。図4は日  
和見感染症が HIV 診断されてからどの程度経過してから発症したかを見たものであるが、日  
和見合併症発症は HIV 診断の3ヶ月以内(日  
和見合併症の診断が HIV 診断の前または同時も含む)の頻度が徐々に増加していた。これは HAART 治療開始後ある程度経過した患者からの日  
和見合併症発症が減ったことと、新規発見される患者の増加、特に合併症発症で発見される患者の増加の二つの要因によると思われる

た。抗 HIV 療法施行例との関連を見ても(図5)同様の傾向で、未治療例の頻度が増しているのが明らかである。また2002年の調査から抗 HIV 療法開始からの時期を調査したが、治療例のうち約3割が治療開始後6ヶ月以内であることが明らかとなった。昨今抗 HIV 薬を開始して6ヶ月以内に起こる免疫再構築症候群が問題となっているが、今回明らかとなった日  
和見合併症の相当数が免疫再構築症候群として発症している可能性が示唆された。

研究 2

エイズ治療・研究開発センターにおける抗 HIV 療法の薬剤組合せ数を図6に示した。1997年から現在の主流である3剤併用のいわゆる HAART 療法が治療群の過半数を占めるようになっており、次第に比率が増加してきていたが、2002年にはそれまでより3剤以上の併用患者数の割合が減少に転じていた。しかし、併用薬剤数は治療群の

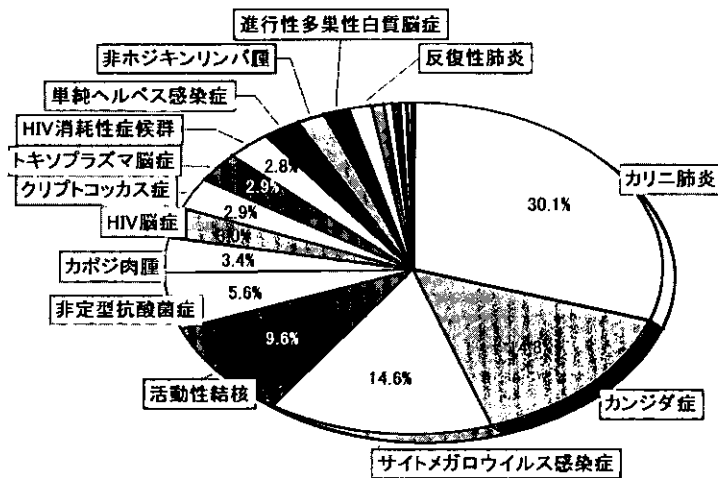


図2. 全国調査において頻度が高い日和見合併症

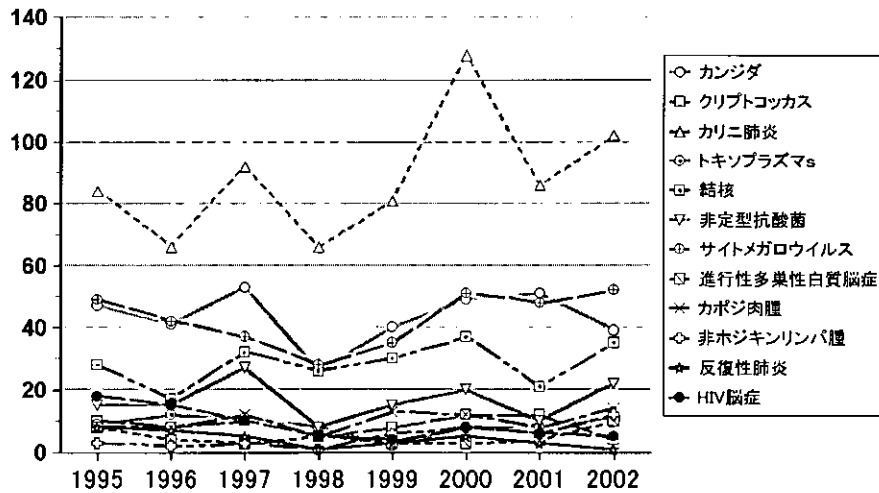


図3. 全国調査における主な日和見合併症の推移

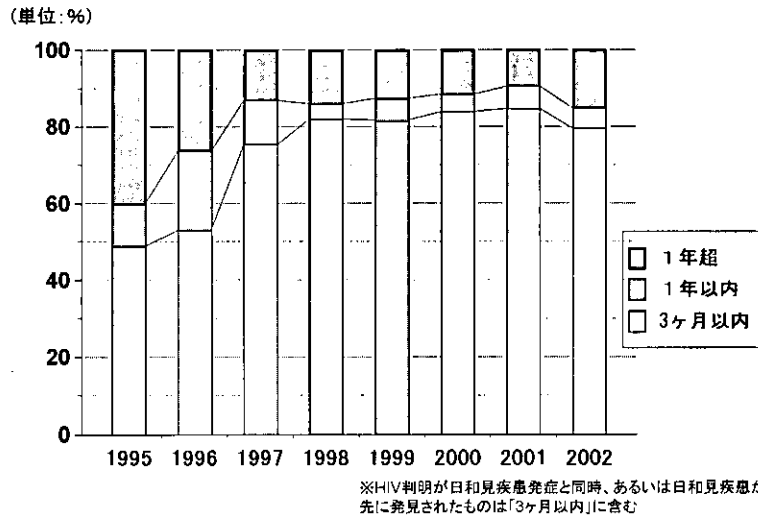


図4. 全国調査での HIV 感染判明から日和見疾患発症までの期間

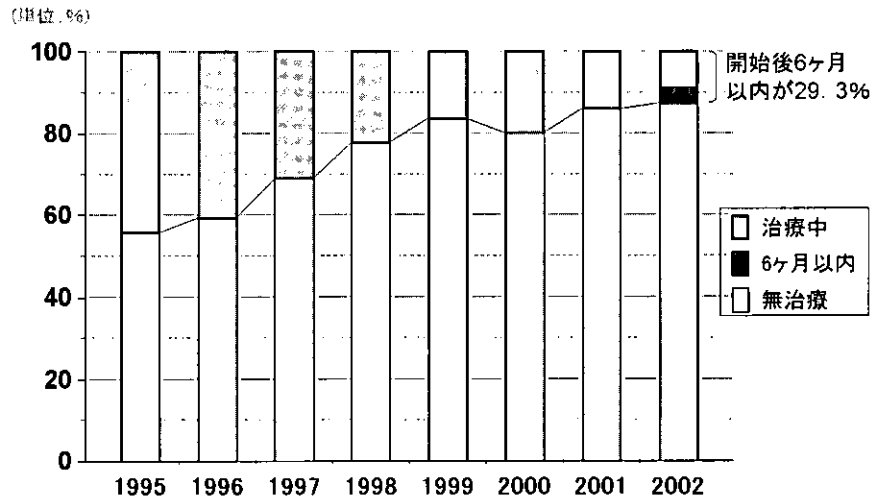


図5. 日和見合併症発症時に抗 HIV 療法が行われていた場合

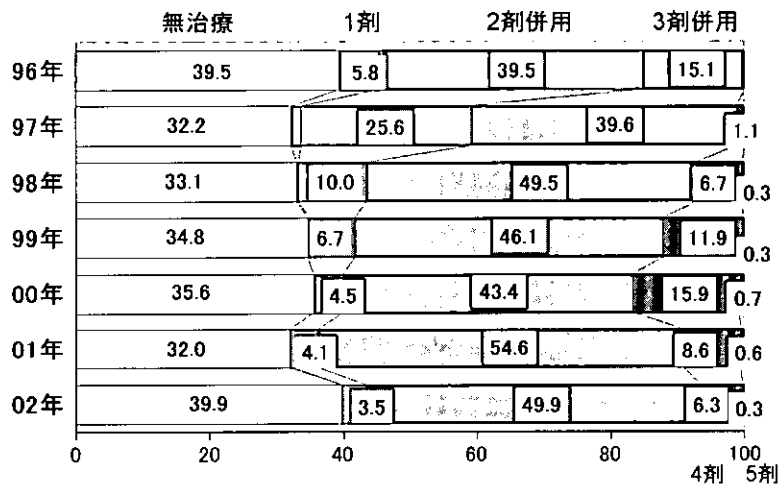


図6. エイズ治療・研究開発センターにおける抗 HIV 薬の併用数の変化

※ロピナビル/リトナビル合剤は1剤と算定

94.0%が3剤以上の併用であり、2剤併用群も efavirenz+lopinavir/ritonavir といった強力な併用の頻度が増してきていた。抗HIV薬未治療患者の増加はHIVの治療ガイドラインの変化を反映しているものと推定された。日和見合併症の年次別発生頻度を図7に示した。HAART以前と考えられる1996年には78.9(100患者・年)であったのが、97年には32.9と半減していた。しかしその後は微増傾向がみられていたが、2002年には34.9と減少しており持続した増加傾向は一旦消失していた。図8に入院患者が死亡退院した割合を年次別示した。96年と比べそれ以降は減少しているものの、ある程度の発生数があり、重症な日和見感染症で

生していることが示された。図9に主な疾患の年次別発生頻度を示したが、CMV網膜炎や非定型抗酸菌症などがHAART時代以前と比べて1/2程度まで減少しているのに対して、カリニ肺炎や結核が横ばいからやや増加傾向にあるのが対照的であった。しかし2002年は前年までと比べ全般に頭打ちの傾向であった。初めてAIDS発症と診断された疾患の内訳を図10に示した。これまで通りカリニ肺炎、活動性結核、食道カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症の頻度が高かった。今回の集計では発症時にみられていたエイズ指標疾患を複数計数したが、主要7疾患で9割近くを占めこれらの疾患がエイズ発症疾患として注目すべきで

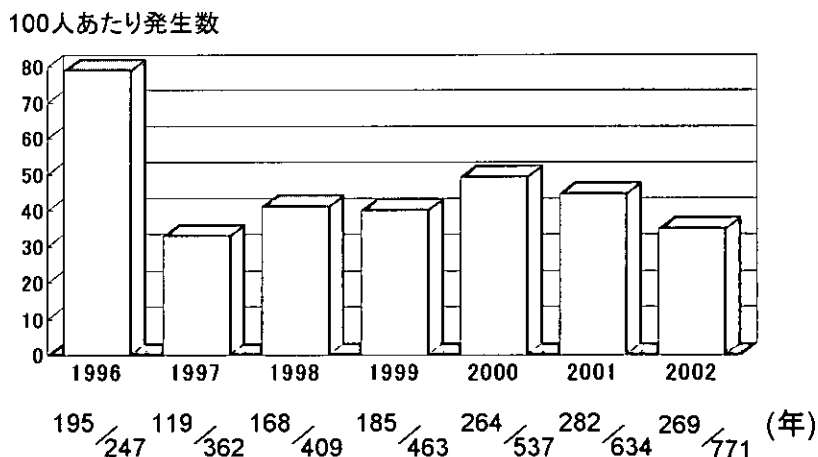


図7. エイズ治療・研究開発センターでの日和見合併疾患の年次別発生頻度  
発見された初発例を中心に死亡患者が継続して発 することが改めて明らかとなった。

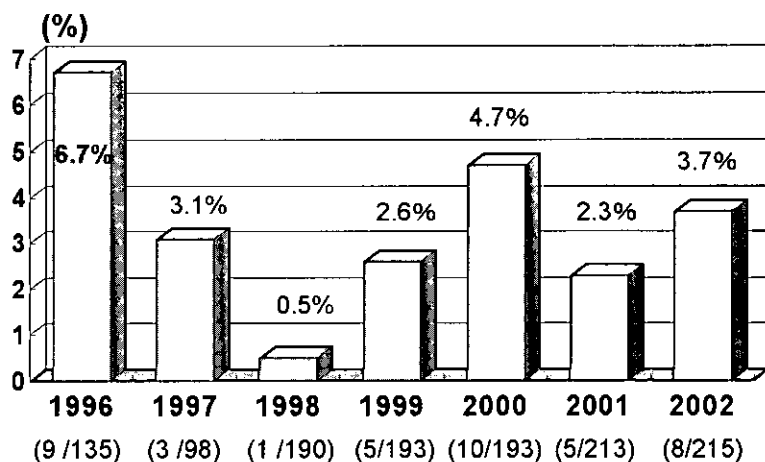


図8. エイズ治療・研究開発センター入院患者が死亡した割合

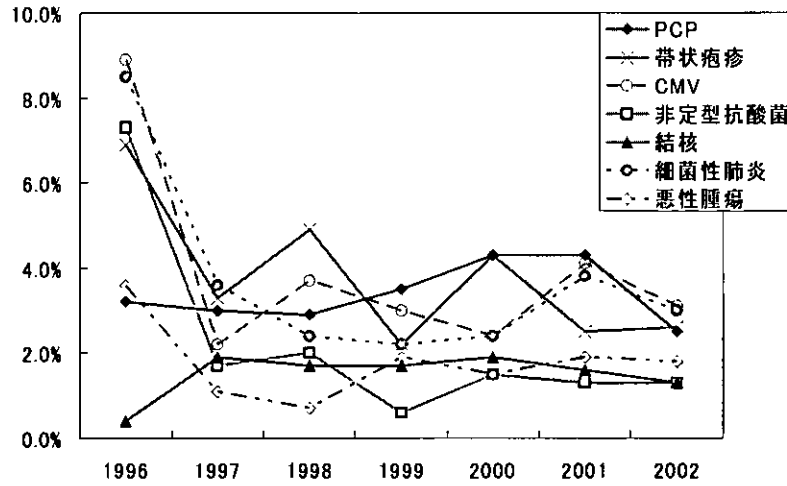


図9. エイズ治療・研究開発センターにおける主な日和見疾患の年次別発生頻度

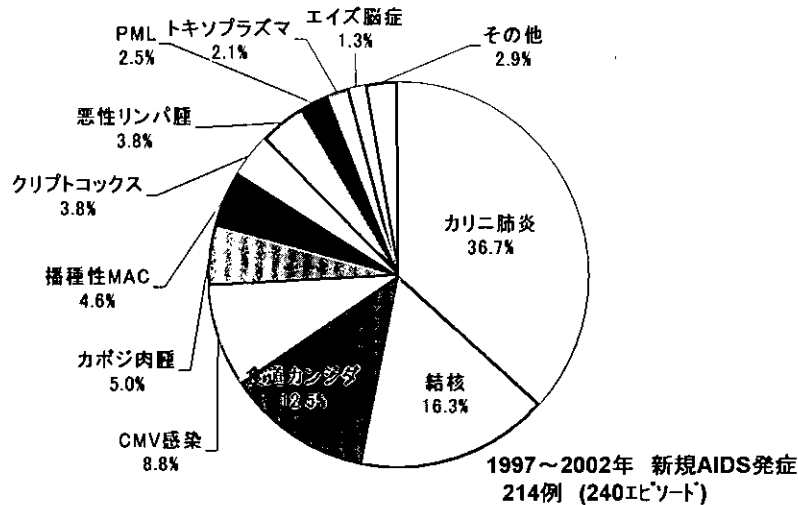


図10. エイズ治療・研究開発センターにおいて新しくエイズを発症した際の指標となった疾患

考察

HAART時代に入り先進諸国では日和見合併疾患の減少が見られ、HIVのトピックスは抗HIV薬と長期効果、薬剤の副作用といった点に移っている。本邦でもHAART導入以降日和見合併症が減少したことは我々をはじめとした研究で明らかとなっている。しかしながら、日本における日和見合併症は持続した減少傾向が見られず、1997年以降再び増加の兆しが見られてきた。これは全国調査による総数で見た場合でもその傾向が見られ、またエイズ治療・研究開発センターでの発生頻度で見た場合でも同様である。このような欧米諸国との違いは、新しいHIV感染者、AIDS患者が増加している現状と関連していると考えられる。これは今回の検討でのHIV診断から3ヶ月以内の日和見合併症発症例が年々増加していることから

裏付けられる。すなわち、日和見感染症を発症してはじめてHIVと診断される患者が増加することによりHIV合併疾患が増えているということであり、これはHAART時代以前の同じ患者が繰り返し日和見感染症を発症するという場合とはその対策が根本的に異なることになる。すでにHIV陽性と診断されているのであれば、その診療はHIV診療に比較的精通した専門医が行い、かつ日和見合併症の想起は比較的容易である。しかし、昨今のような日和見疾患発症が先でその後でHIVが診断される状況では、医療全体としてみればまれな疾患であるHIV合併日和見感染症や悪性腫瘍を最初に想起することは難しく、またその診療の担い手はHIV診療に必ずしも精通していない一般急性期病院や救急医療の医師達にゆだねられることになる。このような日本の特殊性を考えれば、HIV合

併疾患の現状と特徴を明らかにし、それを想起するヒントと標準的な治療法をこれら潜在的な HIV 合併疾患の治療の担い手に提供することは重要な厚生労働研究班の課題と考えられる。

今回の全国調査では抗 HIV 薬開始の時期から日和見感染症発症までの時期についても調査したが、前述のように初発例の増加を裏付けるように抗 HIV 薬を投与されていない患者の割合が年々増加し、2002 年には 87.4% を占めるまでになっていた。これと同時に、治療を行っている場合でも治療開始から 6 ヶ月以内の発症が治療開始例の 29.3% (全体の中では 3.7%) を占めていた。これは治療開始直後はまだ免疫不全状態にあることの影響も考えられるが、一方 HAART 治療を開始することによって日和見合併症が発症する免疫再構築症候群が起こっている可能性も示唆される。免疫再構築症候群はその定義がまだあいまいであり解決すべき問題が多いが、HAART 時代の日和見合併症の少なからぬ部分が免疫再構築症候群として発生している可能性があり、今後も注目していく必要がある。

発生している疾患は従来から指摘されているカリニ肺炎、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核が頻度の高い疾患であることが改めて示された。特にエイズ治療・研究開発センターの集計で示した AIDS の初発疾患である、カリニ肺炎、結核、食道カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症(主に網膜炎)については標準的な治療指針を提示することが必要と考えられ、本研究班の重要なテーマと位置づけられる。また、これ以外のより早期に発症する口腔カンジダ症や帯状疱疹といった疾患についても今後集計・解析し、これらの疾患が見られるようになる頃の、HIV 感染症がさほど進行していない時期に HIV 感染者であると診断できるようにすることが、本邦において日和見合併症を減少させる重要な方策であろう。

## 結論

HIV にみられる日和見合併症の全国拠点病院調査及びエイズ治療・研究開発センターの動向を調査し、その HAART 時代の特徴を明らかにした。

## 健康危険情報

特記事項なし。

## 研究発表

- 1) Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S and Oka S. Primary nelfinavir(NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naive patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol.* 27: 252-262, 2003.
- 2) Yamamoto Y, Teruya K, Ktano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S and Oka S. Rapidly progressive human herpesvirus 8-associated solid anaplastic lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Leukemia and Lymphoma.* 44:1631-1633, 2003.
- 3) 石崎有澄美、菊池 嘉、畑生俊光、狩野繁之、安岡 彰、岡 慎一 わが国で初めて Artemether-lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの 1 症例. *感染症学雑誌* 77 : 34-37,2003.
- 4) 土屋亮人、平林義弘、今井和成、菊池 嘉、立川夏夫、源河いくみ、照屋勝治、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲 Saquinavir(SQV) soft-gel capsule(SGC)+ ritonavir(RTV)と SQV hard-gel capsule + RTV および SQV-SGC 単独投与時の薬物動態の比較 *感染症学雑誌* 77 : 436-442,2003.

## 謝辞

アンケート調査に御協力いただいた HIV 診療拠点病院の先生方に深謝いたします。



表 1-A 全国拠点病院アンケート回答票

## 日和見感染症 回答票

貴施設名： \_\_\_\_\_

患者ニックネーム（姓・名） \_\_\_\_\_ 性別（ 男性・女性 ） 年齢： \_\_\_\_\_ 歳

ID番号（カルテ番号） \_\_\_\_\_

## 日和見感染症-1

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2002/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ l 不明
- ④診断根拠番号：(1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。  
その他の根拠： \_\_\_\_\_
- ⑤転帰：( 完治・改善・不変・死亡・その他 )
- ⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療  
(未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後6ヶ月以内の発症・その他 )
- ⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから  
(3ヶ月以内・1年以内・1年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 )

## 日和見感染症-2

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2002/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ l 不明
- ④診断根拠番号：(1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。  
その他の根拠： \_\_\_\_\_
- ⑤転帰：( 完治・改善・不変・死亡・その他 )
- ⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療  
(未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後6ヶ月以内の発症・その他 )
- ⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから  
(3ヶ月以内・1年以内・1年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 )

## 日和見感染症-3

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2002/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ l 不明
- ④診断根拠番号：(1)・(2)・合致せず 「指標疾患の診断法」に合致しない場合、具体的な診断根拠を記載下さい。  
その他の根拠： \_\_\_\_\_
- ⑤転帰：( 完治・改善・不変・死亡・その他 )
- ⑥日和見感染症発症時の抗 HIV 治療  
(未治療・治療中の発症・中断中の発症・治療開始後6ヶ月以内の発症・その他 )
- ⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから  
(3ヶ月以内・1年以内・1年を超える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明 )

表 1-B 全国拠点病院アンケート用指標疾患表

指標疾患 (Indicator Disease) サーベイランスのための HIV 感染症/AIDS 診断基準より

日和見感染症の種類番号

↓ 診断根拠番号

[真菌症] ↓

### 1. カンジダ症 (食道、気管、気管支、肺)

〔(1)〕確定診断 (いずれか一つに該当)

- ① 内視鏡もしくは剖検による肉眼的観察によりカンジダ症を確認
- ② 患部組織の顕微鏡検査によりカンジダを確認

〔(2)〕臨床的診断

嚥下時に胸骨後部の疼痛があり、以下のいずれかが確認される場合

- ① 肉眼的に確認 (いずれか一つ)
  - < A > 紅斑を伴う白い斑点
  - < B > プラク (斑)
- ② 粘膜擦過標本で真菌のミセル様繊維を顕微鏡検査で確認できる

口腔カンジダ症が存在

### 2. クリプトコッカス症 (肺以外)

〔(1)〕確定診断 (いずれか一つに該当)

- ① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部組織又はその浸出液においてクリプトコッカスを検出。

### 3. コクシジオイデス症

- 1) 全身に播種したもの
- 2) 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

〔(1)〕確定診断 (いずれか一つに該当)

- ① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部又はその浸出液においてコクシジオイデスを検出。

### 4. ヒストプラズマ症

- 1) 全身に播種したもの
- 2) 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

〔(1)〕確定診断 (いずれか一つに該当)

- ① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部又はその浸出液においてヒストプラズマを検出。

### 5. カリニ肺炎 (注) 原虫という説もある

〔(1)〕確定診断

顕微鏡検査により、ニューモシスチス・カリニを確認。

〔(2)〕臨床的診断 (すべてに該当)

- ① 最近 3 か月以内に (いずれか一つの症状)
  - < a > 運動時の呼吸困難
  - < b > 乾性咳嗽
- ② (いずれか一つに該当)
  - < a > 胸部 X 線でび漫性の両側間質像増強
  - < b > ガリウムスキャンでび漫性の両側の肺病変

&lt; 2 &gt;

- ③(いずれか一つに該当)  
 < a > 動脈血ガス分析で酸素分圧が70 mmHg 以下  
 < b > 呼吸拡散能が80%以下に低下  
 < c > 肺胞-動脈血の酸素分圧較差の増大  
 ④細菌性肺炎を認めない

[原虫症]

**6. トキソプラズマ脳症** (生後1か月以後)**(1)** 確定診断

組織による病理診断により、トキソプラズマを確認

**(2)** 臨床的診断 (すべてに該当)

- ①< a > 頭蓋内疾患を示唆する局所の神経症状  
 または、  
 < b > 意識障害  
 ②< a > CT、MRIなどの画像診断で病巣を認める  
 または、  
 < b > コントラスト薬剤の使用により、病巣が確認できる  
 ③< a > トキソプラズマに対する血清抗体を認める  
 または、  
 < b > トキソプラズマ症の治療によく反応する

**7. クリプトスポリジウム症** (1か月以上続く下痢を伴ったもの)**(1)** 確定診断

組織による病理診断または一般検査により、クリプトスポリジウムを確認

**8. イソスポラ症** (1か月以上続く下痢を伴ったもの)**(1)** 確定診断

組織による病理診断または一般検査により、イソスポラを確認

[細菌感染症]

**9. 化膿性細菌感染症** (13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)

- 1) 敗血症、 2) 肺炎、 3) 髄膜炎、 4) 骨関節炎  
 5) 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍

**(1)** 確定診断

細菌学的培養により診断

**10. サルモネラ菌血症** (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)**(1)** 確定診断

細菌学的培養により診断

**11. 活動性結核** (肺結核又は肺外結核)**(1)** 確定診断

細菌学的培養により診断

**(2)** 臨床的診断

培養により確認できない場合には、X線写真等により診断

**1 2. 非定型抗酸菌症**

- 1) 全身に播種したもの
- 2) 肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

**(1) 確定診断**

細菌学的培養により診断

**(2) 臨床的診断**

下記のいずれかにおいて、顕微鏡検査により、結核菌以外の抗酸菌を検出した場合は、非定型抗酸菌症と診断。

< a > 糞便、汚染されていない体液

< b > 肺、皮膚、頸部もしくは肺門リンパ節以外の組織

[ウイルス感染症]

**1 3. サイトメガロウイルス感染症** (生後 1 か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)**(1) 確定診断**

組織による病理診断により、核内封入体を有する巨細胞の確認

**(2) 臨床的診断**

サイトメガロウイルス性網膜炎については、特徴的臨床症状で診断可。

(眼底検査によって、網膜に鮮明な白斑が血管にそって遠心状に広がり、数か月にわたって進行し、しばしば網膜血管炎、出血又は壊死を伴い、急性期を過ぎると網膜の痂皮形成、萎縮が起こり、色素上皮の斑点が残る。)

**1 4. 単純ヘルペスウイルス感染症**

- 1) 1 か月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
- 2) 生後 1 か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの

**(1) 確定診断**

①組織による病理診断、②培養、③患部組織又はその浸出液からウイルスを検出することにより診断。

**1 5. 進行性多巣性白質脳症****(1) 確定診断**

組織による病理診断

**(2) 臨床的診断**

CT、MRIなどの画像診断法により診断

[腫瘍]

**1 6. カポジ肉腫****(1) 確定診断**

組織による病理診断

**(2) 臨床的診断**

肉眼的には皮膚または粘膜に、下記のいずれかを認めること。

①特徴のある紅斑

②すみれ色の斑状の病変

ただし、これまでカポジ肉腫を見る機会の少なかった医師は推測で診断しない。

**1 7. 原発性腫リンパ腫****(1) 確定診断**

組織による病理診断

**(2) 臨床的診断**

CT、MRIなどの画像診断法により診断