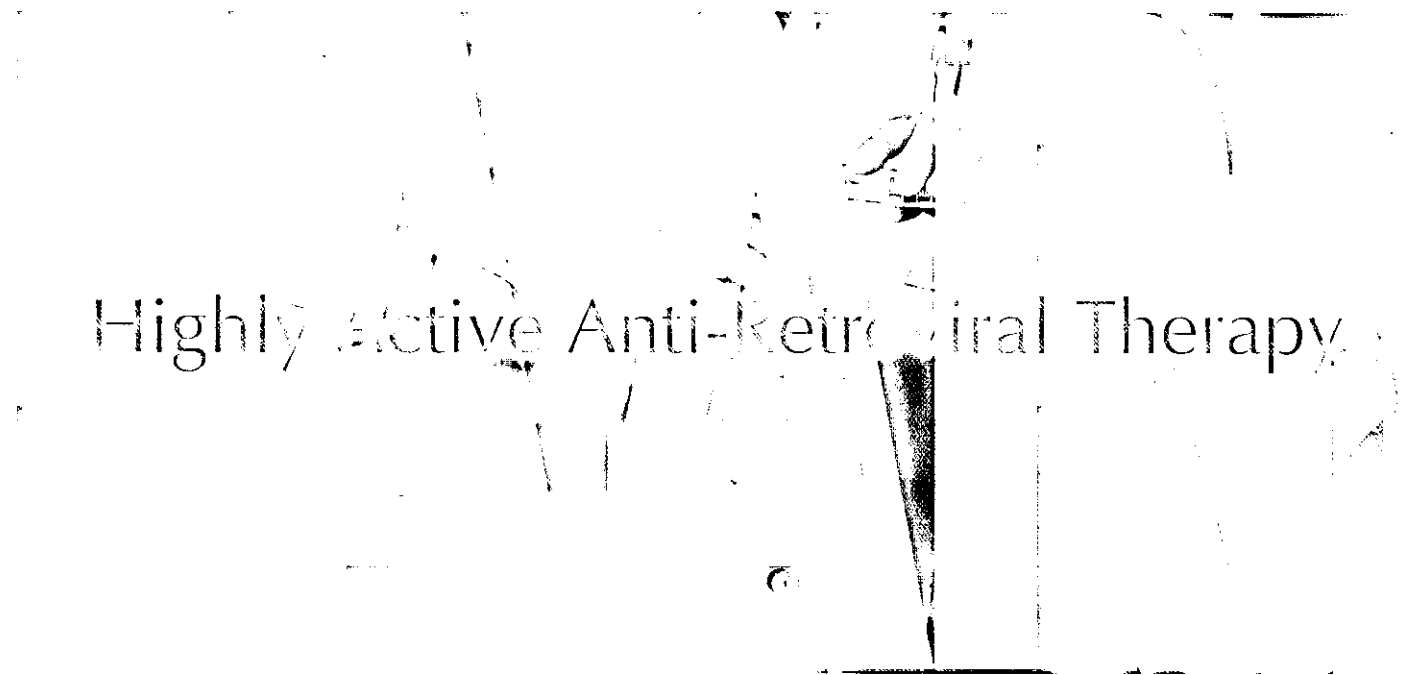


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# HAART時代の日和見合併症に関する研究

平成16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 感染予防医学 助教授

平成17(2005)年3月

## まえがき

厚生労働科学研究の「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班も2年目を終えることになりました。免疫再構築症候群の実態解明をはじめ、難治性合併疾患に関してのいくつかの新知見も得ることができ、これをご報告できることを喜ばしく思っております。このような成果が得られましたのは、分担研究者各位のご努力とともに、各方面の皆様のご温かいご支援、ご指導によるところであります。ここに厚く御礼申し上げます。

本年度も各拠点病院の御担当者の方々に日和見合併症のアンケート調査にご協力いただきました。ご多忙の中、多数の施設からご回答いただきましたことに深く感謝申し上げます。この調査研究は継続して行われることが求められており、次年度以降も継続されるものと思います。今後ともご協力の程、よろしくごお願い申し上げます。

2005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

**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

**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 厚生労働技官

片野 晴隆 国立感染症研究所  
感染病理部 室長

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

竹内 勤 慶應義塾大学医学部  
熱帯医学・寄生虫学教室 教授

川上 和義 琉球大学大学院医学研究科  
感染病態制御学 助教授

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

古西 満 奈良県立医科大学附属病院  
感染症センター 講師

## 目次

## 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>、片野 晴隆<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、竹内 勤<sup>4</sup>、川上 和義<sup>5</sup>、  
河野 茂<sup>6</sup>、北村 唯一<sup>7</sup>、古西 満<sup>8</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— .....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>、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パーキットリンパ腫の調査報告

当センターにおける *Mycobacterium avium complex (MAC)* に関連した

## 免疫再構築症候群症例の検討 .....24

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：恩田 順子、原田 壮介（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 .....32

分担研究者：片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部）

研究協力者：佐多徹太郎<sup>1</sup>、佐藤 由子<sup>1</sup>、菅野 隆行<sup>1</sup>、藤井 丈士<sup>2</sup>、立川 夏夫<sup>3</sup>、  
比島 恒和<sup>4</sup>、小柳津直樹<sup>5</sup>（<sup>1</sup>国立感染症研究所感染病理部、<sup>2</sup>国立国際医療センター臨床検査部病理、<sup>3</sup>同 ACC、<sup>4</sup>東京都立駒込病院病理科、<sup>5</sup>東京大学医科学研究所附属病院検査部病理）

## CMV 感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討 .....40

分担研究者：中村 哲也（東京大学医科学研究所附属病院）

研究協力者：岡 慎一<sup>1</sup>、永田洋一<sup>2</sup>、蕪城俊克<sup>3</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>東京大学医科学研究所附属病院、<sup>3</sup>東京大学医学部附属病院眼科）

## 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 .....44

分担研究者：竹内 勤（慶應義塾大学医学部）

研究協力者：有菌 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症に対する免疫療法の開発と免疫再構築症候群の病態解明に関する研究 .....50

分担研究者：川上 和義

（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：宮城 一也、仲村 究

（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—続報— .....58

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 .....66

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>、坂本いずみ<sup>2</sup>、國枝 武伸<sup>3</sup>、大庭 拓<sup>4</sup>、金田 大太<sup>5</sup>、有馬 靖佳<sup>5</sup>、岡本 光生<sup>6</sup>、松尾 崇<sup>7</sup>、健山 正男<sup>8</sup>、池谷 健<sup>9</sup>、堀場 昌英<sup>10</sup>、間宮 均人<sup>11</sup>、山本 政弘<sup>12</sup>、野田 昌昭<sup>13</sup>、長嶋 和郎<sup>14</sup>、野田 和幸<sup>15</sup>、冠木 智之<sup>16</sup>

（<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院・泌尿器科、<sup>2</sup>国立病院機構名古屋医療センター・総合内科、

<sup>3</sup>天理よろづ相談所病院・神経内科、<sup>4</sup>名古屋第一赤十字・第4内科、

<sup>5</sup>大阪赤十字病院・神経内科、<sup>6</sup>横浜市立大学医学部附属病院・神経内科、

<sup>7</sup>宮崎大学医学部附属病院・第3内科、<sup>8</sup>琉球大学医学部附属病院・第一内科、

<sup>9</sup>藤枝市立総合病院・小児科、<sup>10</sup>国立病院機構東埼玉病院・呼吸器科、

<sup>11</sup>国立病院機構名古屋医療センター・内科、

<sup>12</sup>国立病院機構九州医療センター・感染症対策室、

<sup>13</sup>広島市立広島市民病院・内科、<sup>14</sup>北海道大学医学部・分子細胞病理学、

<sup>15</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院・神経内科、

<sup>16</sup>埼玉県立小児医療センター・感染免疫アレルギー科）

## 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査 .....84

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>、濱口 元洋<sup>5</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>国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、

<sup>5</sup>国立病院機構名古屋医療センター血液内科）

## 研究成果の刊行物に関する一覧表 .....93

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>、片野 晴隆<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、竹内 勤<sup>4</sup>、  
川上 和義<sup>5</sup>、河野 茂<sup>6</sup>、北村 唯一<sup>7</sup>、古西 満<sup>8</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> 琉球大学医学部、<sup>6</sup> 長崎大学大学院、

<sup>7</sup> 東京大学医学部、<sup>8</sup> 奈良県立医科大学医学部)

- 研究要旨 HAART 時代の日和見感染症・悪性腫瘍(日和見合併症)の特徴と問題点を明らかにし、克服のための対策を検討した。全国 HIV 診療拠点病院に対するアンケート調査では、日和見合併症の発生数は年々増加しており、多くが HIV 診断早期の無治療例であった。治療開始後に発症した例では開始後 3 ヶ月以内の例の頻度が高く、免疫再構築症候群の関与が考えられた。疾患の頻度としてはニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症が多く、死亡率は悪性リンパ腫、進行性多巣性白質脳症が高かった。本研究班ではこれらの HAART 時代に特徴的な疾患に対して検討を加え、それぞれ成果が得られた。また患者の予後改善のためには診断と治療についての啓蒙が重要と考え、講習会の開催やガイドライン・研修資料などを作成した。

## 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、日和見合併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合併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合併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. 日和見合併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合併症の動向調査を継続し、全国 HIV 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。さらに、本年度は視点を変えてこれまでのデータの解析を行った。(安岡、源河)

### 2. 難治性日和見合併症の病態解明、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。エイズ治療・研究開発センター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。(片野、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 などを用いて検討し、病変発生にいたる遺伝子変異について解析した。またハイリスク患者の血液を用いて早期発見が可能かどうかについて検討した。(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診断時にはしばしば重症化し治療抵抗性である。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。また、クリプトコックスの病原因子について変異株を用いて検討した。また、高度免疫不全状態で問題となる薬剤耐性カンジダの治療法について検討した。(川上、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

高度免疫不全状態に陥った HIV 感染者に HAART を開始した際にみられる日和見合併症の発症/悪化は、免疫改善に伴うものとして免疫再構築症候群(IRS)と呼ばれ、HAART 時代の新たな問題点である。本症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、特に IRS としての非結核性抗酸菌症およびサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎について retrospective に解析した。(中村、古西、源河)

### 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

日和見合併症を発症して来院した病院においてはじめて HIV と診断される割合は HIV の診断理由の大きな部分を占めているが、発見の端緒となる病院は必ずしも HIV/AIDS に精通した施設ではなく、治療成績が危惧される。HIV 感染症を疑うための指針や、診断のための技術、治療指針の策定や開発は重要な課題である。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、本年度は米国 CDC ではじめて公開された日和見感染症の治療ガイドラインを解析・日本語化を行った。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。(竹内、安岡、中村、古西)

#### (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、疫学研究に関する

倫理指針(平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省)に沿って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. 日和見合併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。個々の疾患比率ではi)ニューモシスチス肺炎31.1%、ii)サイトメガロウイルス感染症14.6%、iii)カンジダ症(主に食道)14.3%の頻度が高かった。また、ニューモシスチス肺炎、悪性リンパ腫、カポジ肉腫の増加傾向が特徴的であった。昨年も報告したように抗HIV療法を受けていない例(2003年; 82.5%)、HIV診断後3ヶ月以内の例(2003年; 80.6%)が増加している点が上げられた。HAART導入例では導入後6ヶ月以内の症例が約3割を占め、最近では免疫再構築症候群による発症の割合が高いことが示唆された。日和見合併症を発症した患者の転帰は17.6%(2003年)が死亡であり、現在でも日和見合併症が患者予後に大きな影響を与えている実態が明らかとなった。

### 2. 難治性日和見合併症の病態解明、治療方針の確立

#### (1) 悪性リンパ腫、カポジ肉腫

HIV合併リンパ腫の病理診断から見た頻度は欧米ではHAART導入後に変化が見られていると報告されているが、日本の主要3病院の病理部における調査ではこれまでのdiffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)がほとんどを占めるものから、それ以外の病型の増加が見られてきており、特にBurkitt lymphomaが目立つようになってきていた。また、DLBCLでもこれまで日本ではEBウイルス抗原陽性例がほとんどであったものが、その割合の低下が見られていた。

Burkitt lymphoma2例の治療経過ではCODOX-IVAC療法が有効であったが、HAARTの導入は副

作用の増強のため困難を強いられた。

HIVに見られるDLBCLではほとんどが節外性発生であるがこの理由は明らかでなかった。DLBCLでは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、節外性発生の要因としてもこのLFA-1が重要であることを明らかにした。

カポジ肉腫についてもHAART+ribosomal doxorubicinによる化学療法について、および病理診断の技術提供として研究を継続中である。

#### (2) 進行性多巣性白質脳症

本年度も進行性多巣性白質脳症(PML)の診断依頼が45件あり、このうち6例で陽性であった。PML例でのJCウイルス遺伝変異としてこれまで報告してきた調節領域変異とともにコード領域(VP1ループ)でも変異が認められることを明らかにした。PMLを発症していない免疫不全状態の患者14例の血液からはJCウイルス遺伝子は検出されなかった。

#### (3) 難治性・耐性真菌症

免疫不全状態での*C. neoformans*治療強化の手段としてCpG-DNAによる免疫賦活の効果を検討した。実験的感染マウスではCpG-DNAを加えることによって生存率の改善が確認され、またHIVで見られるCD4機能低下状態で行ってもこの効果が認められ、HIV感染症でも有効である可能性が示唆された。*C. neoformans*の病原因子欠損株の特徴を検討したところ、37℃での発育性などが低下していた。

アゾール耐性カンジダの薬剤感受性がラクトフェリンを併用することにより改善することを明らかにした。この作用は血清添加で誘導されるが、HIV感染者の血清では誘導が低下することが明らかとなり、この原因蛋白の検索を行っている。

### 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171例のIRS疑い例が認められ、このうち帯状疱疹、非結核抗酸菌症、CMV感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症について詳細を調査した。IRSはCMV感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症では罹患疾患の再発・再燃として起こることが多いのに対し、帯状疱疹、非結核



抗酸菌症は先行感染症が明らかでないことが多かった。このほか各疾患でIRSの起こり方に特徴があり、治療と予防を考える上では疾患別に対策を講じる必要があると考えられた。発症に特徴的なHAARTはなくどのような組合せでも生じていた。

非結核抗酸菌症ではリンパ節炎型の頻度が高く、HAARTの中止を必要とする割合が高かった。

CMV網膜炎では定型的な網膜炎とともにブドウ膜炎を起こす頻度が高く、発生時点での網膜病変の広がりがある後の再発や眼機能予後に関連していた。

#### 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、その効果的な習得・技能維持のための対策を検討した。またCD-ROMを作成しており、近日中に配布予定である。米国CDCではじめて日和見合併症の治療のガイドラインが公表されたため、この日本語要約版を作成した。

#### 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%にも達しており、本症の重要性が明らかとなった。免疫再構築症候群は疾患により病態や特徴が異なることが明らかとなり、今後は個別の疾患として検討していく予定である。本年度はCMVや非結核抗酸菌症について検討することができた。悪性リンパ腫やクリプトコックス、耐性カンジダ症、PMLの診断や治療にも新しい知見が得られた。今後これらの成果をさらに進めつつ、診断や治療の指針を総合的に構築していく予定である。

#### 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。

#### 研究発表

各分担研究者の報告を参照

#### 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—

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>、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 日本における HIV の日和見合併症の動向調査を本年も継続した。全国の HIV 診療拠点 370 病院に調査票を送付し、2003 年の日和見合併症（エイズ指標疾患）について回答を依頼した。またこのデータを継続して入力・解析するソフトウェアについても改善を図った。

2003 年分のアンケート調査の回答率は 71.1%であった。HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) が行われるようになった 1997 年以降と比較すると、日和見合併症の発症総数は増加傾向にあった。増加が著しいのは HIV と診断されて 3 ヶ月以内（日和見合併症が先に認められて、その後に HIV 感染症が診断された例を含む）のグループで、2003 年度は 88.9%であった。また、治療中断中や、HAART 開始後 3 ヶ月以内で免疫再構築症候群が疑われる例が大部分を占め、HAART が継続されている例の日和見合併症はごく少数となっていた。

頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎 (31.1%)、サイトメガロウイルス感染症 (14.6%)、カンジダ症、結核症の順であった。疾患頻度の推移では AIDS 初発疾患となりやすいニューモシスチス肺炎が増加してきており、また悪性リンパ腫やカポジ肉腫も増加傾向にあった。一方、HIV 脳症や HIV 消耗性症候群は減少してきていた。日和見合併症を発症した患者の死亡率は現在でも高く、2003 年度は 17.6%であった。

## 研究目的

強力な抗 HIV 療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART)が導入された先進工業国では、HIV にみられる日和見感染症、悪性腫瘍(以後 日和見合併症)が減少してきたことが報告されている。しかしながら、日本においては新しく発見される HIV 感染者数は増加の一途にあり、さらに問題は AIDS 発症者も同様に増加していることである。これまで、厚生労働科学研究「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)」で日和見合併症の動向調査が継続され、また本研究班でも引き続き 2002 年の動向を報告してきた。昨年までの結果をみても日和見合併症は総数として増加してきており、この調査の継続は重要な課題である。本年も 2003 年の日和見合併症について全国 HIV 診療拠点 370 病院を対象に調査を継続し、その結果を解析した。

## 研究方法

全国 370 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、2003 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含めず、プライバシー保護に十分配慮した。回答率を改善させるため、質問事項はなるべく簡素に必要な最小限とし、診療録を詳細に見直さなくても記載が可能なものとし、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。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 Microsoft Access 2002 をもちいてデータベース化し集計した。このデータベースは今後も継続してデータ収集に供することができるように、インターフェースを改善し、誰でも簡単に入力することができるような検討も行った。以上の研究は疫学研究に関する倫理指針(平成 14 年 6 月 17 日、文部科学省・厚生労働省)に沿って施行した。

## 研究結果

2004 年は 370 拠点病院に発送し、263 病院から 2003 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 71.1%)。AIDS 指標疾患の罹患患者を経験していたのは 79 病院(30.0%)であった。HAART が行われて以降である 1997 年以降毎年報告があったのは 9 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変化とは言えないが、9 病院の経過を見ると、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ている。従って総報告数の増加は全国での日和見合併症増加が主な要因と考えられた。報告数は 2003 年は 412 エピソードと初めて 400 台を超えた。

HIV 感染症が発見された時期と、日和見合併症の発症時期の関連をみると(図 2)、HIV と診断されてから 3 ヶ月以内(日和見合併症が先に認められて、その後に HIV 感染症が診断された例を含

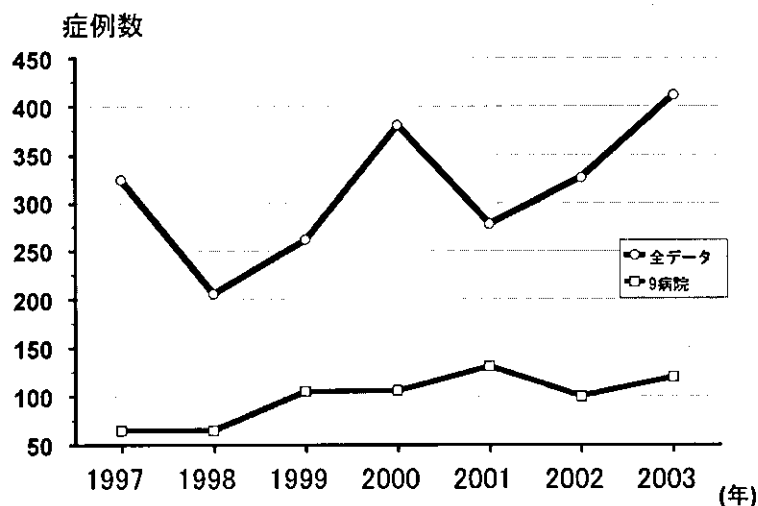


図 1. 日和見合併症報告数の推移

む)がHAARTが一般化した1998年以降80%以上を維持しており、日和見合併症の多くが、HIVと診断されてまもなく、あるいはHIV感染症の判明前に発症していることが示された。ただ、この数年は診断後1年以上を経過した例が再び増加する傾向にあった。

日和見合併症発症時点の抗HIV療法施行の有無では(図3)、1999年以降は80%以上が無治療例が占めていた。また、2002年分から調査項目とした治療中断中(2001年までは無治療例に含まれる)もあわせると、2003年は88.9%が発症時点で抗HIV療法を受けていないことが明らかとなった。抗HIV療法を受けている例の中でも、治療開始後3ヶ月以内の開始初期の例が比較的多く、2003年で治療中の症例の28.9%を占めていた。

これまでに集計された日和見感染症の頻度を示した(図4)。最も頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎で31.1%、ついでサイトメガロウイルス感染症(14.6%)、カンジダ症、結核、非結核性抗酸菌症の順であった。

疾患の相対頻度の年次推移を図5-a, b, c, dに示した。頻度が比較的高い疾患(図5-a)では、ニューモシスチス肺炎が次第に増加傾向にあった。また、サイトメガロウイルス感染症も横ばいかやや増加傾向であった。悪性腫瘍(図5-b)ではカボジ肉腫と悪性リンパ腫が増加傾向にあった。高度免疫不全状態で発症する疾患(図5-c)では減少傾向が認められた。それ以外の疾患(図5-d)では年次ごとの増減がみられるが特定の傾向は明らかではなかった。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図6に示した。HAART以前の1995年では死亡率は35%と非常に高く、その後低下してきているが、2001年を境に再び増加に転じた可能性が考えられる。また、HAART後においても死亡率は高く、2003年で17.6%と日和見合併症を発症した患者の6人に1人は死亡していた。疾患別の死亡率(図7)では、悪性腫瘍(悪性リンパ腫や子宮頸癌)、進行性多巣性白質脳症、クリプトコックス症が高い死亡率を示していた。また、発症頻度の高いニューモシスチス肺炎でも死亡率は15.9%に達していた。

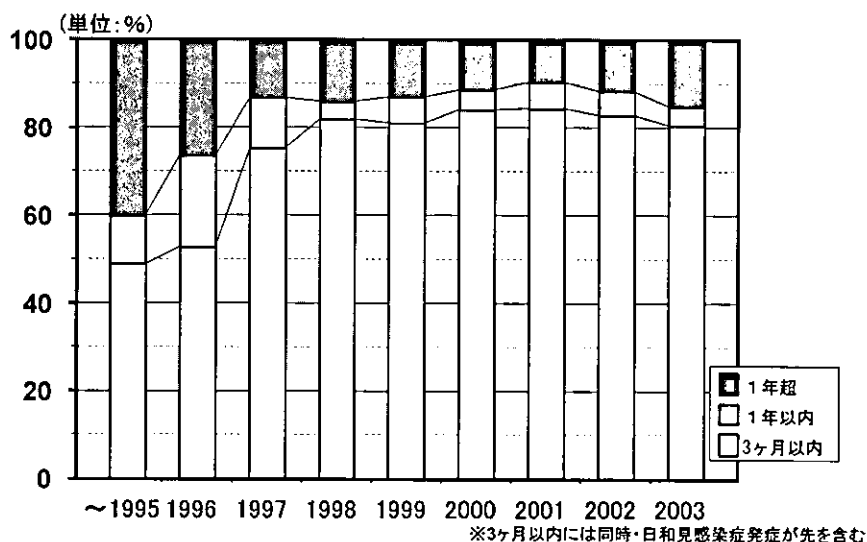


図2. HIV診断から日和見合併症発症までの期間

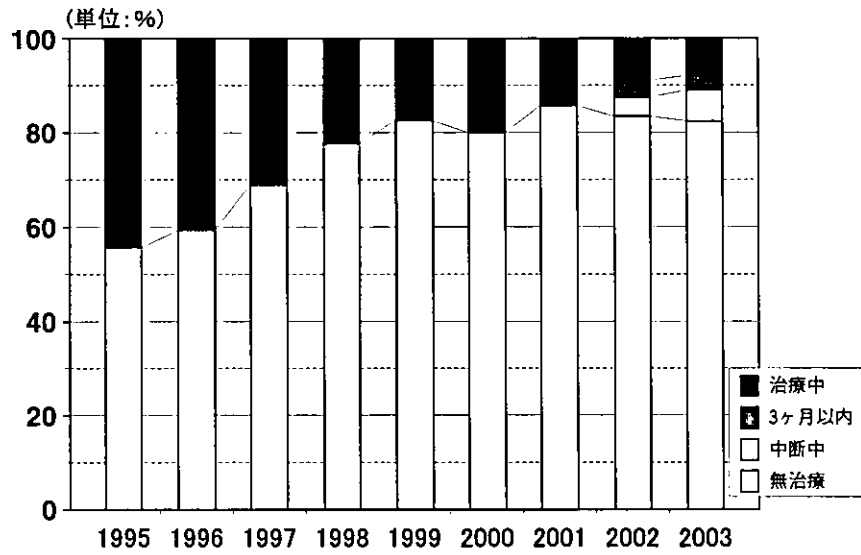


図3. 日和見合併症発症時の抗 HIV 療法

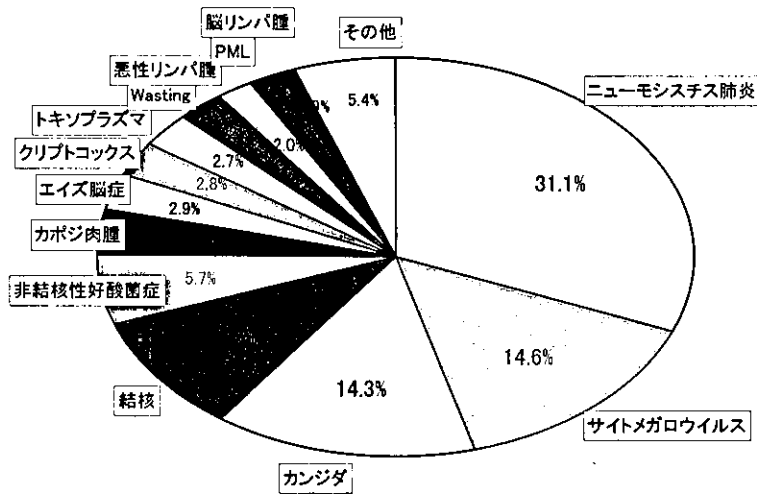


図4. AIDS 指標疾患の頻度 1995 - 2003

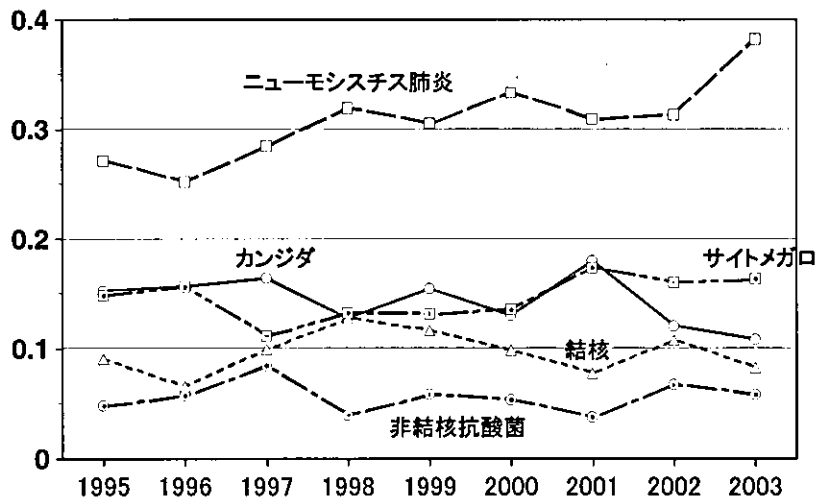


図5-a. 日和見合併症の推移(1)

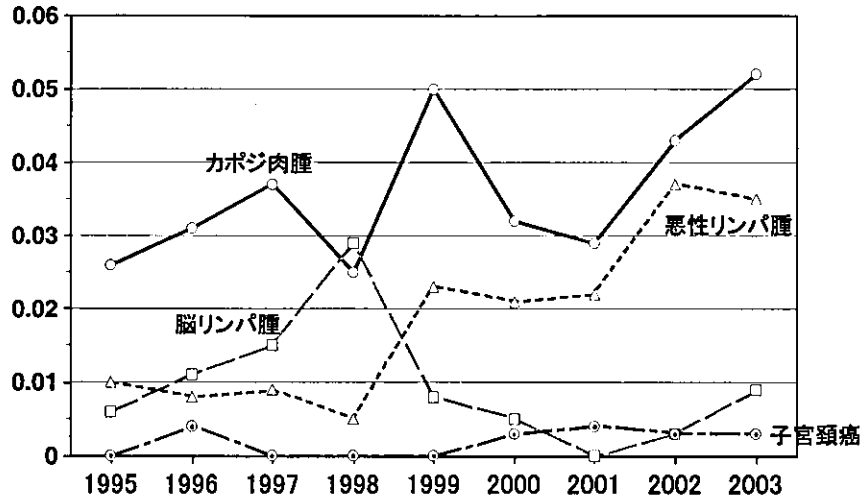


図 5-b. 日和見合併症の推移(2)

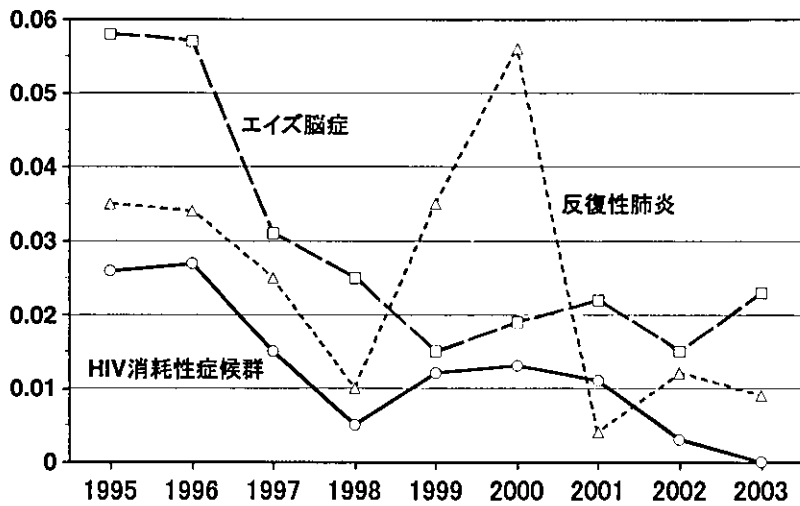


図 5-c. 日和見合併症の推移(3)

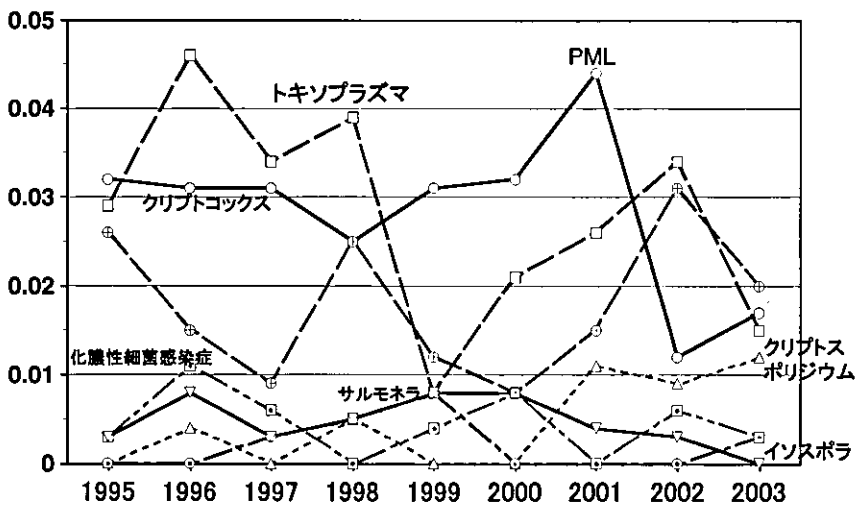


図 5-d. 日和見合併症の推移(4)

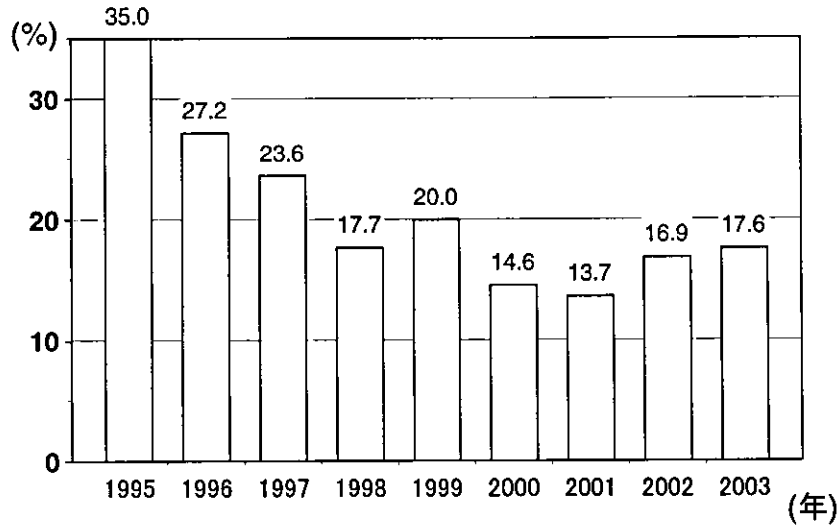


図6. 日和見合併症によって死亡する割合

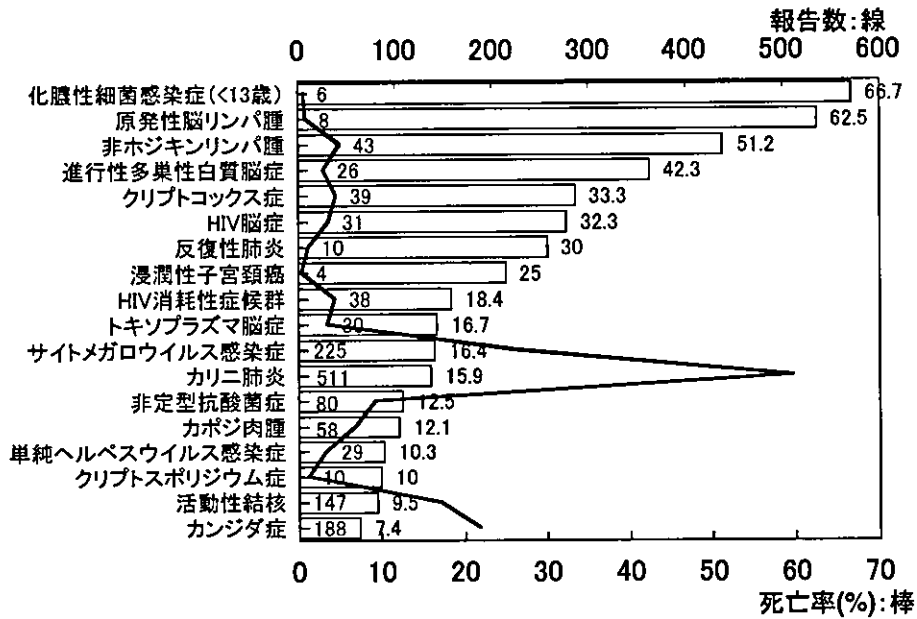


図7. 疾患別の死亡率

考察

エイズ動向委員会が発表する日本のHIV感染者新規報告数は、年々増加しており、危惧される場所である。さらに、新たにAIDSを発症した患者数も増加している点は、日本のHIV対策を考える上で重視すべき点であろう。本研究調査でも日和見合併症の報告総数が増加の一途にあることはこの傾向と一致している。

また、日和見合併症を発症しているのがHIVと診断されてから3ヶ月以内で、抗HIV薬を投与されていない患者が大部分であるということは、多くが日和見合併症で来院し、その治療過程でHIV

陽性であることが判明していることが考えられる。以前は日和見合併症はHIV診療の専門施設において経験することが多かったが、現在では日和見合併症の治療は必ずしもHIV診療になれていない施設での治療にゆだねられているということになる。HIVの日和見合併症は特殊で、一般臨床になじみのない疾患が多く治療法も異なることから、一般医療機関に対する啓蒙活動が重要となってきている。

一方、逆の見方をすると日和見合併症は抗HIV療法を継続している患者での発症は少なくなっていると言え、HAART療法の効果が間接的に示さ

れている。しかし、今回の調査では HIV と診断されてから 1 年以上経過した症例での発症が再び増加傾向にあり、その理由として抗 HIV 薬中断例での日和見合併症増加があげられる。治療薬の進歩とともに HAART 療法はより服用しやすいものとなってきたが、まだ十分耐用できない患者や、定期的な服用が困難な患者も少なくなく、このような患者では日和見合併症を発症する危険性が再び高まってきている可能性がある。今後もこの点にも着目した継続調査が必要であると考えられる。

抗 HIV 療法開始中の日和見合併症発症のうち、28.9% は治療開始後 3 ヶ月以内であった。本研究班の課題の一つである免疫再構築症候群は、抗 HIV 療法開始後おおむね 3 ヶ月以内に発症するとされており、28.9% の症例の大部分が免疫再構築症候群である可能性がある。現在の日本において、免疫再構築症候群は日和見合併症発症の重要な一要因といえることができる。本症候群の発症機序解明と発症予防法の確立も、重要な研究継続課題であることが改めて明らかとなった。

日和見感染症の頻度とその変化では、ニューモシスチス肺炎が最も多く、また相対頻度も増加傾向にある。ニューモシスチス肺炎はすでに治療法がおおむね確立しているが、治療薬の選択や治療のタイミング、副作用の対処など技術を要する日和見感染症であることも確かである。ニューモシスチス肺炎を診療する機会が増えている一般急性期病院や救急病院の医師に対する情報伝達を進めていく必要がある。

また、悪性リンパ腫は今回の検討でも死亡率が高いことが明らかとなったが、相対頻度も増加してきている。その理由はまだ明らかではないが、患者が軽度の免疫不全状態で長期生存するようになったことが可能性の一つとして考えられる。今後も病態の解明と治療法の改善を続ける必要がある。また、死亡率の高さから進行性多巣性白質脳症やクリプトコックス症も重要な課題である。

今回、日和見合併症発症例の死亡率を検討したが、HAART 以前の頃と比べれば低下してきているものの、依然として高い死亡率を示している。たとえ HAART が浸透して予後が改善しても、それに到達する前に致死転帰をとる可能性があれば、HIV 感染者の予後が十分改善したとは言えない。重篤な日和見合併症が発症するまえに、HIV 感染者を発見することが急務であり、これは自主

的な抗体検査の普及だけでは十分カバーすることができない。医療機関での HIV 検査が患者発見のもう一方の重要な方策であり、プライバシーの保護を計りつつ、より積極的な病院での検査施行への転換が必要であると考えられる。

## 結論

HIV にみられる日和見合併症の全国拠点病院調査を行い HAART 時代における日和見合併症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) Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, Chiranairadul P, Chosa T, Sirinirund P, Miyazaki T, Kakeya H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Ishida Y, Kohno S. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand. *Yeast*. 21(10):809-12, 2004.
- 2) 安岡 彰、クリプトコックス症、検査と技術 32:6-9, 2004.
- 3) 安岡 彰、ニューモシスチス・カリニ、日本胸部臨床 63 巻増刊 呼吸器感染症：2005, 63:S191-196. 2004.
- 4) 安岡 彰、HIV 感染症 感染と抗菌薬：7:424-429, 2004.
- 5) 安岡 彰、呼吸器関連のウイルス感染：The Lung perspectives. 12:278-281, 2004.
- 6) 安岡 彰、ニューモシスチス肺炎の診断と治療 内科：94:883-888, 2004.



表 1A. アンケート調査表

## 日和見感染症 回答票

貴施設名： \_\_\_\_\_

患者イニシャル(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 2003/ \_\_\_\_\_ (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 2003/ \_\_\_\_\_ (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 2003/ \_\_\_\_\_ (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1B. アンケート用指標疾患一覧

&lt; 1 &gt;

**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 >肺泡-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. カボジ肉腫**

- (1) 確定診断  
組織による病理診断
- (1) 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、これまでカボ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