

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17年度 総括・分担研究報告書



Highly Active Anti-Retroviral Therapy

主任研究者 安岡 彰

富山大学医学部 感染予防医学 助教授

平成18(2006)年3月

## まえがき

厚生労働科学研究エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症」研究班は無事3年間の研究期間を終えることができました。日和見感染症・日和見悪性腫瘍はHIV感染症が明らかになった当初からの問題でありながら、今日でもまた新しい困難が出現し、対策が求められております。本研究期間中にも、定期受診困難例での発症増加など新たな問題が明らかとなりました。また個別の疾患では症例がいくつもの病院に散在するためまとまって検討することが困難であり、多くの問題点が残されております。本研究班ではいくらかの解決案と、新たな問題点の発見があったと自負しておりますが、本報告書をごらんいただき、忌憚なきご意見を賜れば幸いです。

研究が無事に終了いたしましたのは、分担研究者・研究協力者の方々のご努力と、諸先輩方の的確なご助言・ご支援によるものと実感しております。ここに厚く御礼申し上げます。

また、種々の調査に対しましては全国HIV診療拠点のご担当者の方々のご温かいご協力により行うことができました。全国的なHIV感染者の増加によりご多忙な中でのご支援に心より感謝申し上げます。日和見感染症の動向調査は今後も何らかの形でバトンタッチして継続されるものと思いますが、引き続きのご協力をよろしくお願い申し上げます。

2006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

富山大学医学部 感染予防医学

## 主任研究者

安岡 彰 富山大学医学部  
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 東北大学医学部保健学科  
基礎検査学 教授

河野 茂 長崎大学大学院医学研究科  
感染分子病態学 教授

北村 唯一 東京大学医学部附属病院  
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（富山大学医学部 感染予防医学 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 感染病理部、<sup>3</sup>東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科、<sup>4</sup>慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室、<sup>5</sup>東北大学医学部保健学科 基礎検査学、<sup>6</sup>長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学、<sup>7</sup>東京大学医学部附属病院 泌尿器科、<sup>8</sup>奈良県立医科大学附属病院 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— .....12

分担研究者：安岡 彰（富山大学医学部 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>富山大学医学部感染予防医学・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）

## HIV合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法

## 都内複数施設へのアンケート調査と当センターでの試み .....30

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：萩原将太郎（国立国際医療センター 血液内科）

## 難治性日和見合併症（悪性腫瘍）に関する研究 .....40

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：木ノ本正信<sup>1,2</sup>、佐藤 由子<sup>1</sup>、徳永 研三<sup>1</sup>、佐多徹太郎<sup>1</sup>、森 茂郎<sup>3</sup>、森下 保幸<sup>4</sup>、立川 夏夫<sup>5</sup>、岡 慎一<sup>5</sup>、Michael Weiden<sup>6</sup>、Yoshihiko Hoshino<sup>6</sup>（<sup>1</sup>国立感染症研究所感染病理部、<sup>2</sup>エイズ予防財団、<sup>3</sup>帝京大学病理、<sup>4</sup>東京大学病理、<sup>5</sup>国立国際医療センター ACC、<sup>6</sup>New York University）

## 抗 HIV療法開始前後におけるリンパ球遺伝子発現の変化の解析 .....46

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：小田原 隆（東京大学医科学研究所附属病院）

## 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 .....50

分担研究者：竹内 勤（慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室）

研究協力者：有菌 直樹<sup>1</sup>、井関 基弘<sup>2</sup>、塩田 恒三<sup>3</sup>（<sup>1</sup>京都府立医科大学、<sup>2</sup>金沢大学大学院医学研究科、<sup>3</sup>ルイ・パスツール医学研究センター）

<b>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</b> .....	58
分担研究者：川上 和義 (東北大学医学部保健学科 基礎検査学)	
研究協力者：金城 武士、宮城 一也 (琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学)	
<b><i>Cryptococcus neoformans</i> の病原因子探索に関する研究</b> .....	66
分担研究者：河野 茂 (長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学)	
研究協力者：小林 奨 <sup>1</sup> 、泉川 公一 <sup>1</sup> 、宮崎 義継 <sup>1</sup> 、塚本 美鈴 <sup>2</sup> (1長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学、 <sup>2</sup> 長崎大学医学部歯学部附属病院第二内科)	
<b>進行性多巣性白質脳症の PCR 診断と病態解析</b> .....	70
分担研究者：北村 唯一 (東京大学医学部附属病院・泌尿器科)	
研究協力者：鄭 懷穎 <sup>1</sup> 、余郷 嘉明 <sup>1</sup> 、伊東 大介 <sup>2</sup> 、前田亜佐子 <sup>3</sup> 、小林 康孝 <sup>3</sup> 、野山 麻紀 <sup>4</sup> 、 松浦 基夫 <sup>4</sup> 、白井和佳子 <sup>5</sup> 、上田 晃弘 <sup>6</sup> 、針谷 康夫 <sup>7</sup> 、小澤鉄太郎 <sup>8</sup> 、荒木 賢介 <sup>9</sup> 、 本多 幸 <sup>10</sup> 、健山 正男 <sup>11</sup> 、池谷 健 <sup>12</sup> 、堀場 昌英 <sup>13</sup> 、間宮 均人 <sup>14</sup> 、 山本 政弘 <sup>15</sup> 、野田 昌昭 <sup>16</sup> 、大野 孝江 <sup>17</sup> 、岸田 修二 <sup>18</sup> (1東京大学医学部附属病院・泌尿器科、 <sup>2</sup> 慶應義塾大学病院・神経内科、 <sup>3</sup> 福井総合病院・リハビリ科/神経内科、 <sup>4</sup> 市立堺病院・腎代謝免疫内科、 <sup>5</sup> 千葉大学医学部附属病院・神経内科、 <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> 前橋赤十字病院・神経内科、 <sup>8</sup> 新潟大学医歯学総合病院・神経内科、 <sup>9</sup> 京都大学医学部附属病院・神経内科、 <sup>10</sup> 国立病院機構長崎医療センター・血液内科、 <sup>11</sup> 琉球大学医学部附属病院・第一内科、 <sup>12</sup> 藤枝市立総合病院・小児科、 <sup>13</sup> 国立病院機構東埼玉病院・呼吸器科、 <sup>14</sup> 国立病院機構名古屋医療センター・内科、 <sup>15</sup> 国立病院機構九州医療センター・感染症対策室、 <sup>16</sup> 広島市立広島市民病院・内科、 <sup>17</sup> 東京大学医学部・神経内科、 <sup>18</sup> 東京都立駒込病院・神経内科)	
<b>免疫再構築症候群に関する調査と冊子作成</b> .....	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> (1奈良県立医科大学附属病院 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附属病院 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> 、山中 克郎 <sup>6</sup> 、 永井 英明 <sup>7</sup> (1奈良県立医科大学附属病院 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、 <sup>6</sup> 国立病院機構名古屋医療センター総合内科、 <sup>7</sup> 国立病院機構東京病院呼吸器科)	
<b>研究成果の刊行物に関する一覧表</b> .....	101

## 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（富山大学医学部 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>東北大学医学部、<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。1995 年分から集積された日和見合併症の動向を調査する全国 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 時代に特徴的な日和見疾患（悪性腫瘍、進行性多巣性白質脳症、難治性・耐性真菌症、免疫再構築症候群、原虫症）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）導入後においても日本では日和見合併症は増加傾向である。これは 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、HAART 失敗例の存在、高度の免疫不全状態から抗 HIV 療法を開始した場合に免疫再構築症候群と呼ばれる日和見合併症発症が高頻度に見られることなどの複合要因による。HIV 感染者の予後改善のためにはこれらの解決が必要であることから、研究班を組織した。平成 17 年度はこれまでの成果を発展させるとともに提言をまとめるべく研究を行った。

## 研究方法

### 1. 日和見合併症の動向と頻度の調査

1995 年分からの日和見合併症の動向調査を継続し、2004 年分について全国 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。集計結果は 1995 年分から集積されているデータと合わせて、経時変化と、全期間を通じての傾向について解析を行った。（安岡）

### 2. 難治性日和見合併症の病態解明、治療方針の確立

#### a) 悪性リンパ腫、カポジ肉腫

本年度は特に対処法が定まっていない悪性リンパ腫を中心に行った。これまでのエイズ治療・研究開発センターでの化学療法の成果をまとめるとともに、移植併用療法についての検討を行った。また、日本に見られる悪性リンパ腫およびカポジ肉腫の特徴を解析し治療の方向性を検討した。さらに HIV のインテグレーションがリンパ腫の直接原因となった例についての解析を行った。（片野、源河）

#### b) 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）

#### c) 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。本年度は、CpG-ODN のクリプトコックス症における感染防御効果とマンノプロテインに対する樹状細胞の応答性についてさらに詳細な解析を行った。また、クリプトコックスの病原因子について検討を継続した。

高度免疫不全状態で問題となる薬剤耐性カンジダのうち、エルゴステロール合成酵素 ERG3 の欠損株における耐性機序を検討した。（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感染症の発症／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。昨年までに行ったアンケート調査をさらに解析するとともに、これらのデータを元に治療の手引きを作成した。また、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）

### 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 発見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。米国 CDC ではじめて公開された HIV に見られる日和見感染症の治療ガイドラインを解析し、これを元に診療の手引きを作成した。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。（竹内、安岡、源河、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。研究にあたっては「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」に従い、日和見感染症の全国疫学調査、PML の予見の臨床研究は該当施設の

倫理委員会の承認を得た。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取り扱った。臨床研究では、倫理委員会での承認事項を遵守し、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。

## 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 32.3%、ii) サイトメガロウイルス感染症 14.5%、iii) カンジダ症（主に食道）13.8%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。抗HIV療法を受けていない例（2004年；89.0%）、HIV診断後3ヶ月以内の例（2004年；75.7%）が増加している点が上げられた。また、診断後長期経過している患者でもHAARTが行われている患者は1/3程に過ぎず、受診行動に問題がある可能性が示唆された。HAART導入例では導入後6ヶ月以内の症例が約35%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12.9%（2004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

#### a) 悪性リンパ腫、カポジ肉腫

日本の主要3病院の病理部において悪性リンパ腫およびカポジ肉腫の動向を調査した。リンパ腫では従来diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)がほとんどを占めていたが、最近はその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。カポジ肉腫では以前より早期例が増え、免疫組織学的検索では全例でKSHVが陽性であった。

今回、われわれはHIVインテグレーションが直接、リンパ腫の発症に関連したと考えられる症例

を発見した。症例は59歳男性エイズ患者で、剖検時に採取した病変部DNAを解析した結果、HIVがSTAT3遺伝子の1st exon上流にインテグレートしており、STAT3の高発現により発症したリンパ腫と考えられた。

悪性リンパ腫の治療成績は不良であり、初期のm-BACODからCHOP、EPOCHへと変更し、さらにHAARTを追加して行うように治療方針を変更してきた。今後の治療方法の一つとして造血幹細胞移植法の可能性を検討した。東京都内の造血幹細胞移植を行っている施設に対する調査で、4例のHIV陽性患者に対する造血幹細胞移植が行われていた。まだ予後不良の難治例のみが対象であったため成績は必ずしも良好とはいえなかったが、今後HIV関連悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植は十分実施可能と考えられた。

#### b) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

PML診断の方法として原因ウイルスであるJCウイルス検出の系を確立し、全国からの検査依頼に対応した。PML発症機序の一つとしてJCウイルスの遺伝子変異があり、調節領域およびコード領域 (VP1 ループ) で変異が認められることを明らかにした。早期診断法としてPMLを発症していない免疫不全状態の患者19例の血液からJCウイルス遺伝子検出を試みたが、これまでの報告と異なり、無症状のHIV感染者の末梢血からはJCウイルスは検出されなかった。

#### c) 難治性・耐性真菌症

免疫不全状態での*C. neoformans*治療を強化の手段としてCpG-ODN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-ODNを加えることによって生存率の改善が確認され、フルコナゾール治療効果を増強することも明らかとなった。またCpG-ODNはサイトカイン産生も増強することが確認された。

*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が、これは気道感染での病原性低下と関連していた。

### 3. 免疫再構築症候群(IRS)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。この対処法について、日本の専門医の意見を集約し、治療の手引きを作成した。

#### 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。これらの効果的な移転のため診断の手引きCD-ROMの作成し配布した。

#### 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、個別の対処方針が必要と考えられた。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。

#### 自己評価

##### 1. 達成度について

日和見合併症は個別の施設での経験数が限られ、施設横断的な検討が重要となってきている。本研究では主要研究施設や全国診療拠点病院の協力により、HAART時代に問題となっている日和見合併症の実態や治療についてデータを集積することができ、これらを元に新たな知見が得られ、ほぼ所定の目標を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

欧米諸国とは異なる、日本のHIV感染症に伴う日和見合併症の動向や、問題点について全国集計、アンケート、その他の検討によってデータを集積しており、国内では他で得られない貴重なデータが集積されたと考えている。

##### 3. 今後の展望について

本研究の疫学データ収集などは今後も継続する必要がある。また、治療指針についても継続したアップデートが望まれる。

#### 結論

HAART時代の日和見合併症について、日本における動向、現在問題となっている免疫再構築症候群や、難治性疾患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

特記事項なし。

#### 研究発表

##### 主任研究者

##### 安岡 彰

- 1) 安岡 彰。AIDS (HIV感染症)。疾患別最新処方 第4版。2005; 716-717.
- 2) 安岡 彰。ニューモシステイスカリニ肺炎。抗生物質・抗菌薬療法ガイド。2005; 249-251.
- 3) 安岡 彰。これを見たらHIVを疑え。治療増刊号。2005; 37:1287-1288.
- 4) 安岡 彰。SARSに学ぶ病院感染対策。富山医科大学看護学会誌。2005;6:5-9.
- 5) 安岡 彰。免疫再構築症候群の実際と対応。医学のあゆみ。2005; 213:881-885.

##### 分担研究者

##### 源河いくみ

- 1) 源河いくみ、吉田邦仁子、岡 慎一、狩野繁之編 HIV陽性症例に合併した赤痢アメーバ症の検討 エイズに合併する寄生虫症 フリープレス 2005.
- 2) 塚原優己、矢永由紀子、稲葉憲之、喜多恒和、稲葉淳一、山田里佳、蓮尾泰之、源河いくみ、外川正生、大金美和、川戸美由紀。HIVと妊娠をめぐる諸問題。日本エイズ学会誌。7: 93-98, 2005.

## 片野 晴隆

- 1) Katano H, Hogaboam CM. Herpes virus-associated pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med.* 2006:(in press)
- 2) Hasegawa H, Sawa H, Lewis M, Orba Y, Sheehy N, Yamamoto Y, Ichinohe T, Tsunetsugu-Yokota Y, Katano H, Takahashi H, Matsuda J, Sata T, Kurata T, Nagashima K, Hall WW. Development of Thymus-Derived T-cell Leukemia/Lymphoma in Mice Transgenic for the Tax gene of Human T-Lymphotropic Virus Type-I (HTLV-I). *Nature Med.* 2006:(in press)
- 3) Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, Katano H. Quantitative analysis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. *J Infect Dis.* 2006:(in press)
- 4) Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol.* 2005;128:739-750
- 5) Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T. Lack of human herpesvirus 8 infection in lungs of Japanese patients with primary pulmonary hypertension. *J Infect Dis.* 2005;191:743-745

## 中村 哲也

- 1) Tomonari A, Takahashi S, Shimohakamada Y, Ooi J, Takasugi K, Ohno N, Konuma T, Uchimaruk K, Tojo A, Odawara T, Nakamura T, Iwamoto A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 36:261-2, 2005.

## 竹内 勤

- 1) Khalifa SAM, Imai E, Kobayashi S, Haghghi A, Hayakawa E, Takeuchi T. Growth promoting effect of iron-sulfur proteins on axenic culture of *Entamoeba histolytica*. *Parasite*, 2005, (in press)
- 2) Kobayashi S, Imai E, Haghghi A, Khalifa SAM, Tachibana H, Takeuchi T. Axenic cultivation of *Entamoeba dispar* in newly designed yeast extract-iron-gluconic acid-dihydroxyacetone-serum medium. *J Parasitol*, 91, 1-4, 2005.12.6
- 3) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. *Entamoeba invadens*: cysteine protease inhibitors block excystation and metacystic development. *Exp Parasitol*, 109, 27-32, 2005.12.6
- 4) Miyahira Y, Takashima Y, Kobayashi S, Matsumoto Y, Takeuchi T, Ohyanagi-Hara M, Yoshida A, Ohwada A, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Ogawa H. Immune responses against

a single CD8<sup>+</sup>-T-cell epitope induced by virus vector vaccination can successfully control *Trypanosoma cruzi* infection. *Infect Immun.*, 73, 7356-73635, 2005.

## 川上 和義

- 1) Miyagi K, Kawakami K, Kinjo Y, Uezu K, Kinjo T, Nakamura K, Saito A: CpG oligodeoxynucleotides promote the host protective response against infection with *Cryptococcus neoformans* through induction of interferon-gamma production by CD4<sup>+</sup> T cells. *Clin Exp Immunol*, 140: 220-229, 2005.
- 2) Kawakami K: Innate immunity in the lungs to cryptococcal infection, In: *Fungal Immunology Book* (Haffnagle GB, Fidel P, eds), Kluwer Publishers, in press, 2005.
- 3) Nakamura K, Miyagi K, Koguchi Y, et al. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 are not involved in the host response to a fungal infectious pathogen, *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Med Immunol Microbiol*, in submission.

## 北村 唯一

- 1) Zheng H.-Y., Takasaka T., Noda K., Kanazawa A., Mori H., Kabuki T., Joh K., Oh-ishi T., Ikegaya H., Nagashima K., Hall W.W., Kitamura T., Yogo Y. New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Gen. Virol.* 86:2035-2045, 2005.
- 2) Zheng H.-Y., Ikegaya H., Takasaka T., Matsushima-Ohno T., Sakurai M., Kanazawa I., Kishida S., Nagashima K., Kitamura T., Yogo Y. Characterization of the VP1 loop mutations widespread among JC polyomavirus isolates associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333:996-1002, 2005.
- 3) Zheng H.-Y., Ikegaya H., Nakajima M., Sakurada K., Takasaka T., Kitamura T., Yogo Y. Two distinct genotypes (MY-x and MX) of JC virus previously identified in Hokkaido Ainu. *Anthropol. Sci.* 113:225-231, 2005.
- 4) Ikegaya H., Iwase H., Zheng H.-Y., Nakajima M., Sakurada K., Takatori T., Fukayama M., Kitamura T., Yogo Y. JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues. *J. Virol. Meth.* 126:37-43, 2005.

## 古西 満

- 1) Mitsuru Konishi, Ken Takahashi, Eiichiro Yoshimoto, Kenji Uno, Kei Kasahara, Keiichi Mikasa: Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV-infected patients. *AIDS* 19: 1240-1241, 2005.
- 2) Shimura M, Tokunaga K, Konishi M, Sato Y, Kobayashi C, Sata T, Ishizaka Y: Premature sister chromatid separation in HIV-1-infected peripheral blood lymphocytes. *AIDS* 19: 1434-1438, 2005.
- 3) Mitsuru Konishi, Eiichiro Yoshimoto, Kenji Uno, Kei Kasahara, Keiichi Mikasa: A case of pulmonary *Mycobacterium avium* infection with growing nodules after commencing highly active antiretroviral therapy. *Respir Med Extra* 1:93-95, 2005.

# 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>富山大学医学部感染予防医学・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、2004 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。

2004 年分のアンケート調査の回答率は 68.6%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（日和見感染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、2004 年度は 75.7 %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感染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(32.3%)、サイトメガロウイルス感染症(14.5%)、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。

日和見合併症を発症した患者の死亡率は 1990 年半ばと比べて減少してきているものの現在でも高く、2004 年度は 12.9%であった。

## 研究目的

強力な抗 HIV 療法 (Highly Active Anti-Retroviral 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、日和見悪性腫瘍(以後 合わせて日和見合併症と記載)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てきた。本研究は日本における日和見合併症の動向を示す貴重なデータであると考えられ、本研究班でも引き続き調査を行ってきた。平成 17 年度研究でも 2004 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, c, d) に示す調査票を送付し、2004 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。

本疫学研究は 2000 年以前からの継続研究であるが、個人情報保護法の制定及びそれに伴って改正された疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正、文部科学省・厚生労働省) に則り、研究方法を修正した。すなわち、調査票にはイニシャルや患者番号など連結することにより個人を特定できるデータを含まないものとし、研究計画を富山医科薬科大学 (2005 年 10 月より富山大学等と統合し、富山大学と改称) の倫理委員会

に諮り承認を得た。これらの改善により収集されるデータは個人情報を含まないが、データの取り扱いには慎重を期し、管理された研究室内で、担当研究者のみが取り扱える環境で管理した。

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、回答者の負担を減らすよう努力した。また、2002 年分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 2003 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。

また、本年度はエイズ動向委員会から発表される AIDS 患者の動向から、日和見感染症のデータを分析し、これまで集積されたアンケート調査と比較した。

## 研究結果

平成 17 年度は 370 拠点病院に発送し、254 病院から 2004 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 68.6%)。AIDS 指標疾患の罹患患者を経験していたのは 88 病院 (34.6%) で総エピソード数は 418 回であった。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。(ただし 2002 年以前は症例がなければ回答不要であったため、回答しな

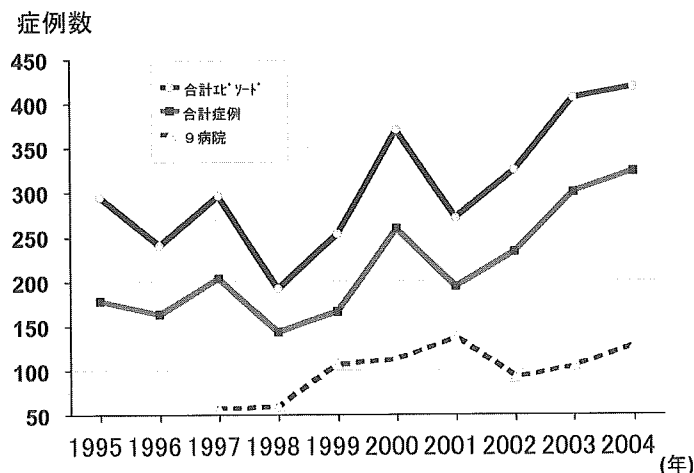


図 1. 全国 HIV 診療拠点病院へのアンケートによる日和見合併症報告数の推移

かったのか症例がなかったのかは判別できない。) 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数は報告率などの影響を受け、増減が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。

HIV感染症が発見された時期と、日和見合併症の発症時期との関連をみると(図2)、HIVと診断されてから3ヶ月以内(日和見感染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)がHAARTが一般化した1998年以降主流を占めるようになり、2001年には84.3%となった。近年では日和見感染症の多くがHIVと診断されてもなく、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。しかしその後は再び1年以上経過した症例の割合が増加傾向にあり、その一因として初回受診後長期未受診となる患者の存在(2002年より1年以上経過している患者と、長期未受診を区別する設問に変更)が認められた。しかし受診継続中で1年以上を経過した例が増加傾向にあることも明らかであった。

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年以降は抗HIV療法未施行例が80%以上を占めていた。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、2004年は89.0%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、2004年で治療中の症例の37.6%を占めていた。

HIV感染症との診断から日和見合併症発症までの期間と抗HIV療法の継続期間との関連では(図4)、診断後1年以上経過してから発症した例でも、抗HIV療法を6ヶ月以上継続されている例は32.1%に過ぎず、抗HIV療法未施行(38.6%)や治療中断(25.7%)が多数を占めた。このことは抗HIV治療を維持できない場合には日和見合併症のリスクが高くなっていることが示されており、抗HIV治療では確実なadherence維持が大切であることが日和見合併症の発症という点からも裏付けられた。

一人の患者が同一年に複数の日和見合併症を起こしているかどうかについて検討した(図5)。1995年には複数発症患者は全患者の41.6%(74/178)を占め、2/5の患者は複数またはそれ以上の疾患を同一年に発症していたが、次第にその割合

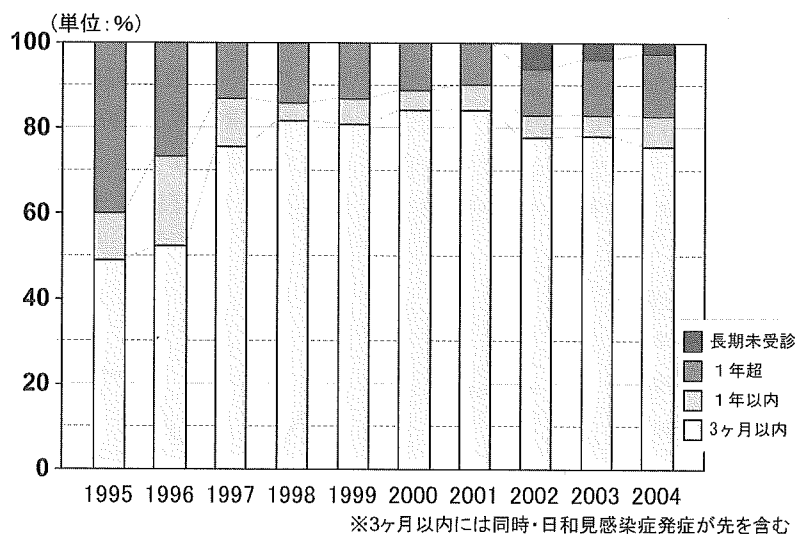


図2. HIV診断から日和見合併症発症までの期間

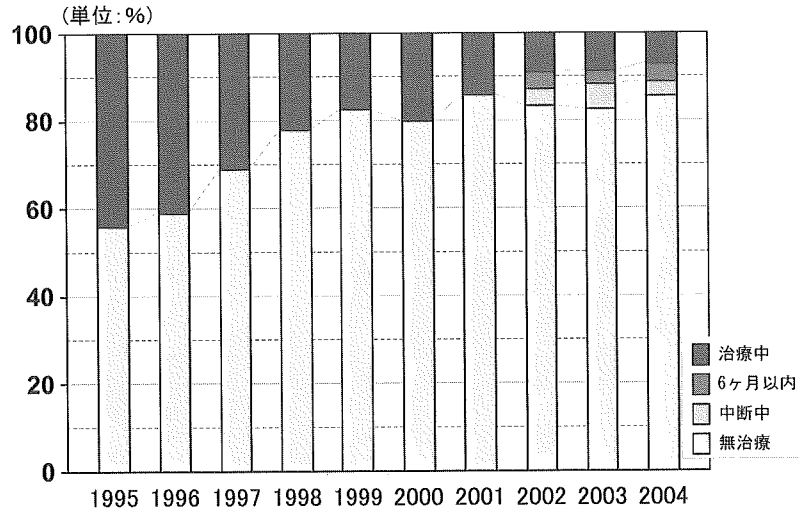


図3. 日和見合併症発症時点での抗 HIV 療法継続期間

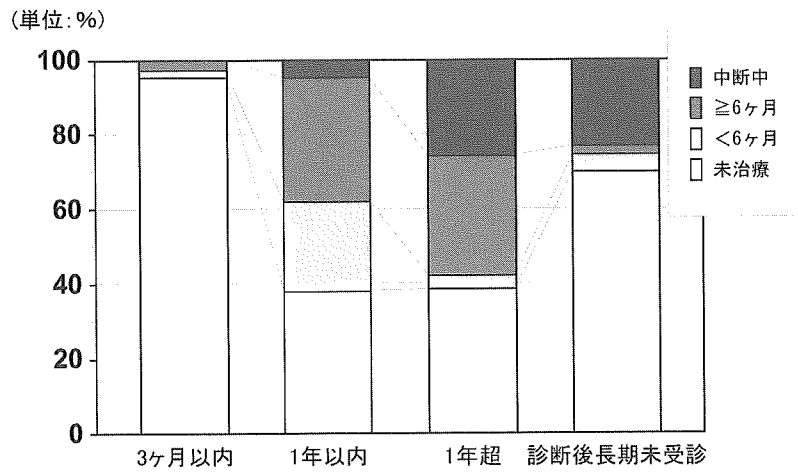


図4. HIV 診断と日和見合併症診断の時期別に見た治療継続の割合

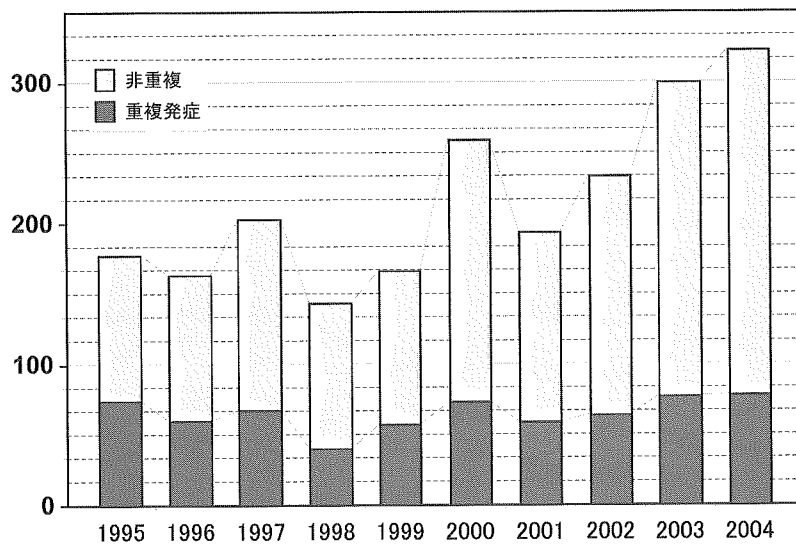


図5. 日和見合併症発症患者数と複数疾患発症の割合

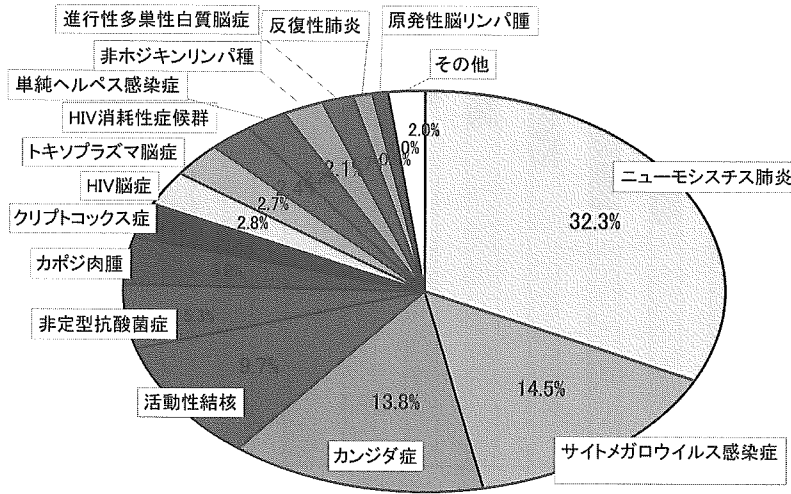


図6. AIDS 指標疾患の頻度

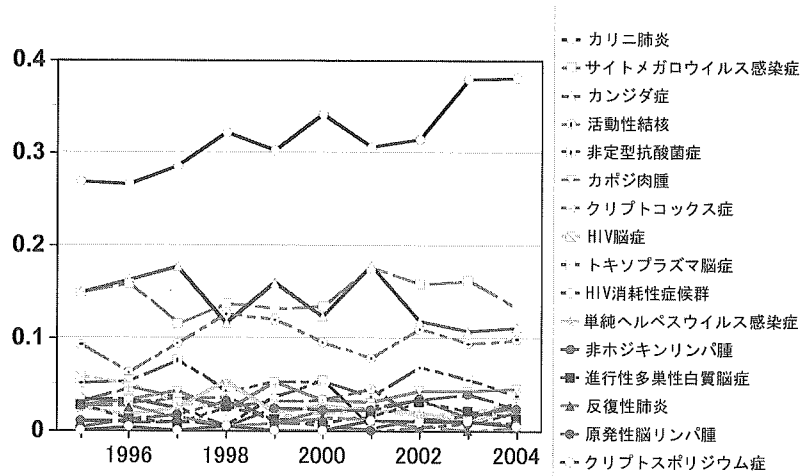


図7. 各日和見合併疾患の推移

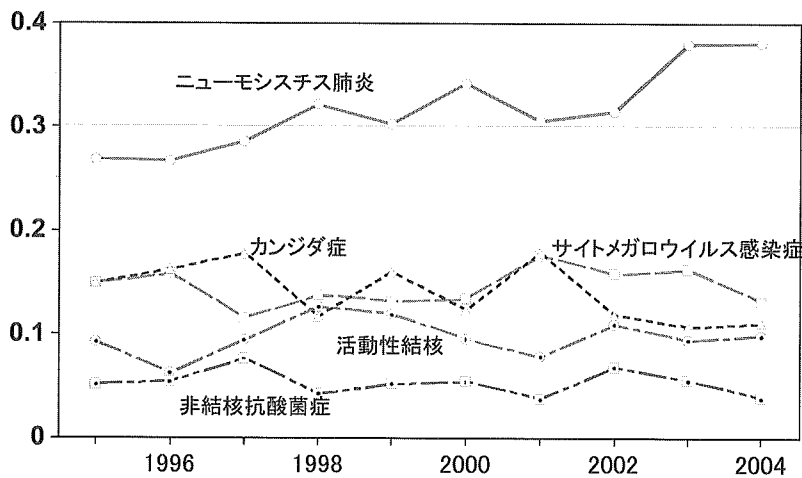


図8. 日和見合併疾患の推移 — 主要疾患 —



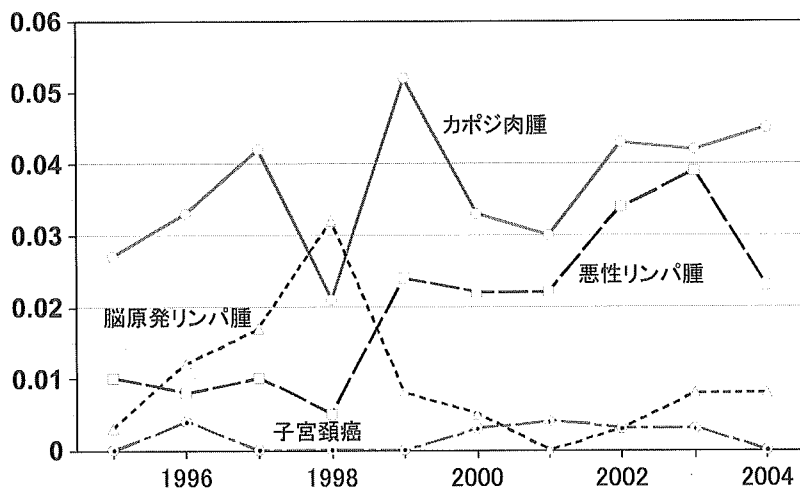


図9. 日和見合併疾患の推移 — 悪性腫瘍 —

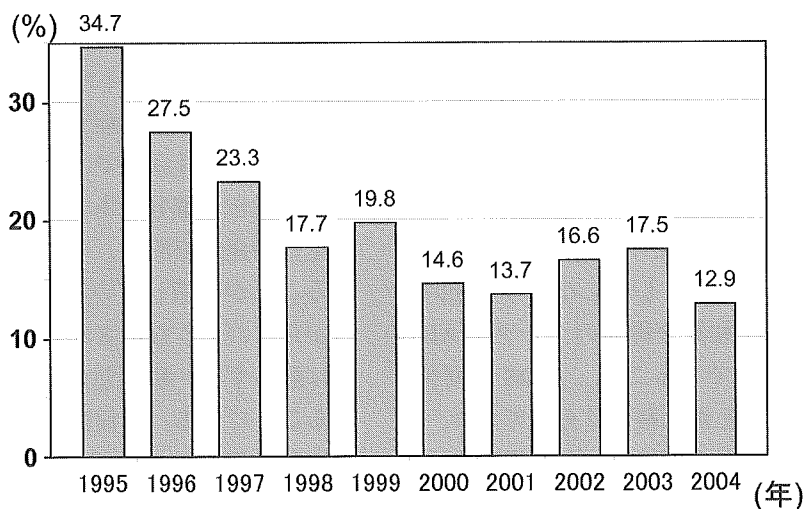


図10. 日和見合併症によって死亡する割合

は低下し、2004年には24.1% (78/323) となっていた。これは初発の疾患でHIV感染症と診断され、治療が成功すれば、その後は抗HIV療法により新たな日和見合併症を発症するリスクが低下しているためと推定される。

これまでに累積された日和見感染症の頻度を示した(図6)。最も頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎で32.3%、ついでサイトメガロウイルス感染症(14.5%)、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7に示した。頻度が比較的高い疾患(図8)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9)ではカポジ肉腫と悪性リンパ腫が増加傾向にあった。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図10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、それでも2004年で12.9%となんらかの日和見合併症を発症した患者の8人に1人は死亡していた。疾患別の死亡率では、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。

図 11 はエイズ動向委員会報告に見る日和見合併症の年次推移を示した。この報告の主眼は HIV、AIDS 患者の把握にあり、診断後 7 日以内の報告が義務づけられている。従って日和見合併症という観点からは、HIV/AIDS 診断時の暫定的診断名であり、一旦 AIDS 発症後に発生した日和見感染症の報告は対象外であるため AIDS 初発の日和見合併症という色彩が強い。このデータで見るとニューモシスチス肺炎がアンケート調査以上に急増しており、ついでカンジダ症が多く認められていた。また最近ではサイトメガロウイルス感染症が第 3 位と増加傾向にあることも特徴的であった。この報告では HIV 消耗性症候群 (wasting syndrome) が第 3～4 位に認められるが、本症の診断は他の疾患の除外の上に成り立つため、初診時の暫定的診断という意味合いが強いものと思われた。

### 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、危惧されるところである。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。しかしながら、動向委員会で収集される日和見合併症のデータは AIDS 発症時点のもののみであること、AIDS 診断後 7 日以内に報告することが義務づけられており、この時点では日和見合併症の確定診断が得られないことも少なくないと推定され、必ずしも最終診断名ではない可能性がある。今回アンケート調

査と動向委員会のデータを比較してみると、動向委員会のデータではニューモシスチス肺炎の増加が急峻であり、これは初発疾患としてのニューモシスチス肺炎の位置づけを表したものと考えることができ、我々が示してきたようにあらたにニューモシスチス肺炎で HIV/AIDS と診断される患者が増加していることを裏づけるものと考えられた。また動向委員会報告では HIV 消耗性症候群 (wasting syndrome) が第 3～4 位と多く認められた。本症は他の原因が明らかでない発熱、体重減少、下痢などの持続の場合に診断される疾患であり、他の感染症が除外できなければ診断できないはずである。おそらく、当初の診断として wasting syndrome と届け出、最終的には何らかの疾患と診断された結果、動向委員会の報告と我々の調査データとの間に大きな乖離がみられたものと推測される。このことから、日本における日和見合併症の動向を明らかにするためには動向委員会の報告データのみでは不十分であり、診断が確定した後での調査を継続することが今後も重要と考えられる。

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。当然ながらこのような患者は HIV 専門病院を受診するとは限らず、一般の急性期病院を受診し治療を受けることになる。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

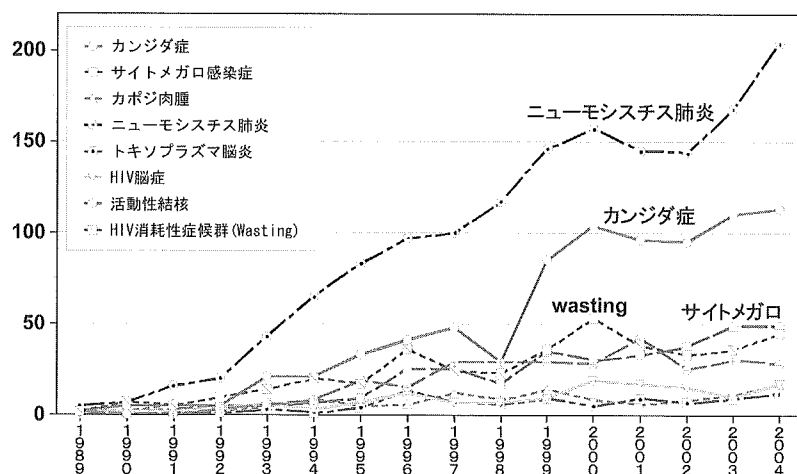


図 11. エイズ動向委員会報告にみる日和見感染症の推移

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、HIV診断後1年以上経過した患者での日和見合併症発症が、この数年再び増加傾向にあることが示された。この背景を明らかにするために、背景別でのHIV療法の継続期間を検討したところ、1年以上経過した患者でも抗HIV療法を6ヶ月以上受けている割合は32.1%にすぎず、未治療や治療中断例が6割を占めた。このことは診断後長期経過してもHAART療法を受けないあるいは受けられない患者が増加傾向にあり、このような背景からも日和見合併症が発症するようになっていと考えられた。すなわち、HAART療法が適切に行なわれていれば、今のところHIV感染症が進行するという徴候はなく、日和見合併症は引き続き発生しにくくなっていると考えられる。昨今の患者増加に伴いHIV感染者の背景も多様化してきており、定期的な受診が困難であったり、服薬のadherenceを維持できない患者層も増えてきている。このような患者でもHAART療法の導入とは別に、日和見合併症を起こさないようにする努力を行う必要があり、adherenceを維持できない患者でも実行可能な発症予防や早期発見の方策を検討することが求められている。

抗HIV療法開始中の日和見合併症発症のうち、37.6%は治療開始後3ヶ月以内であり、2002年からこの選択肢を追加して以来、年々増加傾向にある。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、これら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で、代表的な日和見感染症は発症しにくくなったものの、癌化の阻止という点では免疫不全の影響がみられ、時間の経過が長くなるにつれ悪性リンパ腫が発生しやすくなった可能性が考えられる。今後も病態の解明と治療法の改善を続ける必要がある。またその仮定にたてば、今後HIVとは直接関連が示されていないそのほかの悪性腫瘍の合併の頻度も高くなる可能性があり、今後検討が必要かもしれない。

今回、日和見合併症発症例の死亡率を検討したが、HAART以前の頃と比べ低下してきており、また同一患者で複数疾患が発症する割合も低下してきていることが明らかとなった。これはHAARTが導入されることにより免疫の改善がみられたことが大きいと考えられるが、さらに診断技術の改善やその普及、HIV感染症を想起するという啓蒙の成果も考えられる。しかし、現在でも死亡率は12.9%であり、これは死亡率の高さで恐れられた重症急性呼吸器症候群(SARS)の死亡率を上回っており、依然として高い死亡率であるといえる。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命的転帰をとる可能性があるれば、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。このためには、必ずしもHIVに関心がない一般臨床医へ、適切な情報をコンパクトに伝えていく努力を行う必要があると思われた。

## 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) 安岡 彰。AIDS(HIV感染症)。疾患別最新処方 第4版。2005; 716-717.
- 2) 安岡 彰。ニューモシステイスカリニ肺炎。抗生物質・抗菌薬療法ガイド。2005; 249-251.
- 3) 安岡 彰。β-glucan. 感染症クリニカルガイド。2005; 117.
- 4) 安岡 彰。これを見たら HIV を疑え。治療増刊号。2005; 37:1287-1288.
- 5) 安岡 彰。SARS に学ぶ病院感染対策。富山医科薬科大学看護学会誌。2005;6:5-9.
- 6) 安岡 彰。病院内の感染(院内感染)対策。抗菌・抗カビの最新技術と DDS の実際。2005;214-222.
- 7) 安岡 彰。子供の HIV 感染症の諸問題－日和見感染症とその治療。小児内科。2005;37:341-344.
- 8) 安岡 彰。覚えておきたい国際感染症の知識－エイズ。臨床看護。2005;31:207-212.
- 9) 境美代子、安岡 彰、北川洋子、鳴河宗聡、三村泰彦。当院における感染性廃棄物減量化への取組み。環境感染。2005;20:205-209.
- 10) 安岡 彰。免疫再構築症候群の実際と対応。医学のあゆみ。2005; 213:881-885.
- 11) 安岡 彰、木村真春、北田光一。後天性免疫不全症、HIV 感染症。わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005。2005; 227-231.