

平成 15 - 17 年度

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

— 総合研究報告 —

平成 18(2006)年 3 月

主任研究者 安 岡 彰

平成 15 年度 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 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
	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	東京大学医学部附属病院 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

平成 16 年度 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 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

平成17年度 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 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

総合研究報告書

HAART 時代の日和見合併症に関する研究(H15-エイズ-005) 8

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¹、佐多徹太郎²（平成 15 年度）、片野 晴隆²（平成 16～17 年度）、
中村 哲也³、竹内 勤⁴、斎藤 厚⁵（平成 15 年度）、川上 和義⁶（平成 16～17 年度）、
河野 茂⁷、北村 唯一⁸、古西 満⁹、池田 和子¹（平成 15 年度）（¹ 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、² 国立感染症研究所 感染病理部、³ 東京大学医科学研究所、⁴ 慶應義塾大学医学部、⁵ 琉球大学医学部、⁶ 東北大学医学部、⁷ 長崎大学大学院、⁸ 東京大学医学部、⁹ 奈良県立医科大学医学部）

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— 14

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¹、源河いくみ²、菊池 嘉²、岡 慎一²、木村 哲²（¹ 富山大学医学部感染予防医学・感染症治療部、² 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）

難治性日和見疾患の病態解明、治療方針の確立

1. カポジ肉腫(H15 年度報告)、2. 悪性リンパ腫(H15～17 年度報告)、3. 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 (H16 年度報告) 20

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¹、恩田 順子¹、原田 壮平^{1*}、萩原将太郎²（¹ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、² 国立国際医療センター血液
内科）* 現在、聖路加国際病院 感染症科

難治性日和見合併症（悪性腫瘍）に関する研究 30

分担研究者：佐多徹太郎（平成 15 年度 国立感染症研究所 感染病理部）

片野 晴隆（平成 16、17 年度 国立感染症研究所 感染病理部）

平成 15 年度：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、

平成 16 年度：CMV 感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討、

平成 17 年度：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 36

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¹、藤井 毅¹、山田 晴美¹、岩本 愛吉¹、永田 洋一¹、小田原 隆¹、
岡 慎一²、蕪城 俊克³（¹ 東京大学医科学研究所、² 国立国際医療センター、³ 東京大学医学部附属病院）

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	40
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 ¹ 、井関 基弘 ² 、塩田 恒三 ³	
（ ¹ 京都市立医科大学、 ² 金沢大学大学院医学研究科、 ³ ルイ・パスツール医学研究センター）	
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	48
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、仲村 究	
（琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学）	
<i>Cryptococcus neoformans</i> の病原因子探索に関する研究	60
分担研究者：河野 茂（長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学）	
研究協力者：宮崎 義継 ¹ 、泉川 公一 ¹ 、小林 奨 ¹ 、掛屋 弘 ¹ 、塚本 美鈴 ²	
（ ¹ 長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学、 ² 長崎大学医学部歯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	64
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 懐穎、余郷 嘉明（東京大学医学部附属病院・泌尿器科）	
免疫再構築症候群に関する調査と冊子作成	68
分担研究者：古西 満 ¹ 、源河いくみ ² 、中村 哲也 ³	
（ ¹ 奈良県立医科大学附属病院 感染症センター、 ² 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、 ³ 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 ¹ 、今村 顕史 ² 、山元 泰之 ³ 、上平 朝子 ⁴ 、濱口 元洋 ⁵ 、山中 克郎 ⁶ 、永井 英明 ⁷	
（ ¹ 奈良県立医科大学附属病院 感染症センター、 ² 東京都立駒込病院感染症科、 ³ 東京医科大学臨床検査医学科、 ⁴ 国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、 ⁵ 国立病院機構名古屋医療センター血液内科、 ⁶ 国立病院機構名古屋医療センター総合内科、 ⁷ 国立病院機構東京病院呼吸器科）	
研究成果の刊行物に関する一覧表	75

HAART時代の日和見合併症に関する研究 総合研究報告書

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¹、佐多徹太郎²、片野 晴隆²、中村 哲也³、
竹内 勤⁴、斎藤 厚⁵、川上 和義⁶、河野 茂⁷、
北村 唯一⁸、古西 満⁹、池田 和子¹

¹国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター、

²国立感染症研究所、³東京大学医科学研究所、

⁴慶應義塾大学医学部、⁵琉球大学医学部、⁶東北大学医学部、

⁷長崎大学大学院、⁸東京大学医学部、⁹奈良県立医科大学医学部）

■研究要旨

HAART時代においても日和見感染症・悪性腫瘍（日和見合併症）がHIV感染症のコントロールにおいて重要な課題であることから、特に増加しつつある疾患や難治疾患、新たな問題点に焦点を当て、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、日和見合併症の発症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、研究班を組織し研究を行った。

研究方法

本研究では、現在の日和見合併症の様相の特徴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た。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 2002 年から 2004 年分についてそれぞれ翌年に行った。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

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。(佐多・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。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。

高度免疫不全状態で問題となる薬剤耐性カンジダの耐性機構及び治療法について検討した。(齋藤・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。本症の発生頻度と疾患分布を主要な HIV 診療病院で調査して現状を明らかにするとともに、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)

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。(平成 15

年度、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。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、必要なものについて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払い、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. 難治性日和見感染症の病態解明、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。悪性リンパ腫ではこれまでは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。カポジ肉腫ではすべての症例でKSHVの関連が明らかであり、ウイルスの由来は欧米由来のものとは日本古来のウイルスがあることが明らかとなった。

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ている。Burkitt lymphoma 2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。このため、今後の治療方法の一つとして造血幹細胞移植の可能性を検討し、HIV感染者においても施行可能であることが示唆された。

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接着因子である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。接着因子阻害として高脂血症治療薬であるstatinが有効である可能性も示唆された。

カポジ肉腫はribosomal doxorubicinや早期のHAART導入が有効であることが明らかとなった。また、LANA抗体など病理診断の方法を確立し、診断技術を提供した。

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*治療強化の手段として、CpG-オリゴDNA (CpG-ODN) による免疫賦活の効果を検討した。CpG-ODNがTh1免疫

応答の誘導を介して肺及び脳内における感染を制御しうること、そしてクリプトコックス由来のマンノプロテイン (MP) が樹状細胞を介して CpG-ODN の治療効果に関与することが明らかとなった。また CpG-ODN はフルコナゾールによる致死的小マウスクリプトコックス症の治療効果をさらに増強し、ヒト樹状細胞からの IL-12 産生を増強することが明らかになり、難治性クリプトコックス症に対して抗真菌化学療法のアジュバントとして使用できる可能性が示唆された。

C. neoformans の病原因子を明らかにする目的で *in vivo* において発現量が増加している遺伝子を同定し、そのうちの一つである *cis*-prenyltransferase 遺伝子のノックアウト株 (B4500CISD 株) を作成したところ、このノックアウト株では 37℃ における *in vitro* 発育能が低下し、マウスの気道感染モデルで病原性が低下することが明らかとなった。

食道カンジダ症の難治化要因であるアゾール耐性カンジダの耐性化機序とその対策を検討した。エルゴステロール生成の酵素遺伝子 *ERG3* の欠損株を作成し、アゾール系抗真菌薬に対して高度耐性化することを報告した。*ERG3* 欠損により、*in vivo* では組織侵襲性が低下して病原性が低下すること、*in vitro* での耐性化がみられるが抗菌ペプチド等が治療に有効で、実際に高用量のフルコナゾールで治療可能であること、鉄の過剰でこの効果が消失することなどを明らかにした。

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。IRS の回避法について HIV の診療に当たる医師の意見を集約したところ、非結核抗酸菌症、CMV 感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、クリプトコックス症を

発症した場合には、約 6 割の医師はその疾患が治療 (安定) 後に HAART を開始すると回答した。一方、カポジ肉腫では、約 6 割の医師が早期から HAART を開始するとした。これらのデータをもとに、治療の手引きを作成した。

一方、IRS の臨床像の調査では、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やその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。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。

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。

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

HAART が一般化した後も、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なことが明らかとなった。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。これらの疾患は臨床症例が各病院に 1～数例しかなく、統合的な研究やデータの集積が困難

な状況にある。厚生労働科学研究のような施設横断的に検討できる方法を引き続き継続し、日本における日和見合併症対策を、今後も推進する必要があると考えられた。

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

特記事項なし。

HAART 時代の日和見合併症に関する研究

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¹、源河いくみ²、菊池 嘉²、
岡 慎一²、木村 哲²

¹富山大学医学部感染予防医学・感染症治療部

²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を明らかにするために、厚生労働科学研究「HIV 感染症の合併症に関する研究」班（主任研究者：木村 哲）で継続されていた全国 HIV 診療拠点病院に対する調査を本研究班でも継続して行った。全国の HIV 診療拠点病院に調査票を毎年送付し、前年の日和見合併症（エイズ指標疾患）について回答を依頼した。またこのデータを入力・解析するソフトウェアを作成し、継続したデータ収集が可能とした。

3 年間のアンケート回答率は 68.6～74.8%と良好であった。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次第に増加する傾向にあった。増加が著しいのは HIV と診断されて 3 ヶ月内（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、75～80%をしめた。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。

2004 年までの集計で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で、AIDS 発症者も同様に増加している点は大きな課題である。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が、この調査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た。

研究方法

全国の HIV 診療拠点病院の病院長・診療担当医宛に調査票を毎年送付し、その前年 1 年間（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。回答率を改善させるため、簡素な調査を心がけ、診療録を詳細に見直さなくても記載が可能なものとした。本研究班での調査からは、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た。送付されたデータは Microsoft Access をもちいてデータベース化し集計した。

なお、研究に当たってはプライバシーの保護に最大限の配慮を行い、疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日、平成 16 年 12 月 26 日全部

改正、文部科学省・厚生労働省）を遵守して行った。

研究結果

アンケートの回収率は平成 15 年度 71.1%、平成 16 年度 74.8%、平成 17 年度 68.6%と良好であった。総エピソード数は年々増加し、2004 年分（平成 17 年度施行）では 418 回であった。HAART が行われて以降である 1997 年以降、2004 年分まで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。したがって、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、HIV と診断されてから 3 ヶ月以内の日和見合併症発症（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%であり、日和見感染症の多くが 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。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、その要因として HIV 治療を継続できず治療中止となったり、受診しなくなる患者が問題と考えられた。

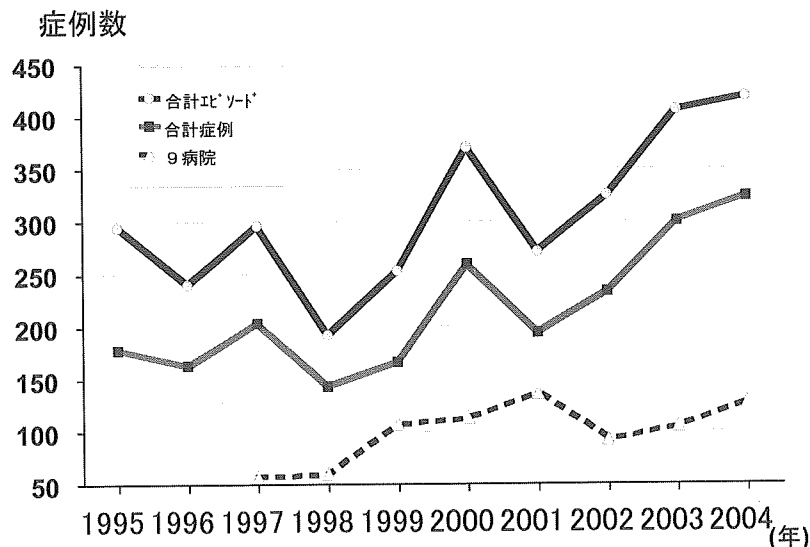


図 1. 全国 HIV 診療拠点病院へのアンケートによる日和見合併症報告数の推移

日和見合併症発症時点の抗 HIV 療法施行の有無では (図 2)、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%を占めており、免疫再構築症候群の関与が考えられた。

これまでに累積された日和見感染症の頻度を示した (図 3)。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。

各疾患の年次推移では、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。悪性腫瘍ではカポジ肉腫と悪性リンパ腫が増加傾向にあった。一方エイズ脳症や HIV 消耗性症候群 (wasting syndrome) は次第に減少傾向が見られた。

日和見合併症を発症した患者の死亡率は、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。

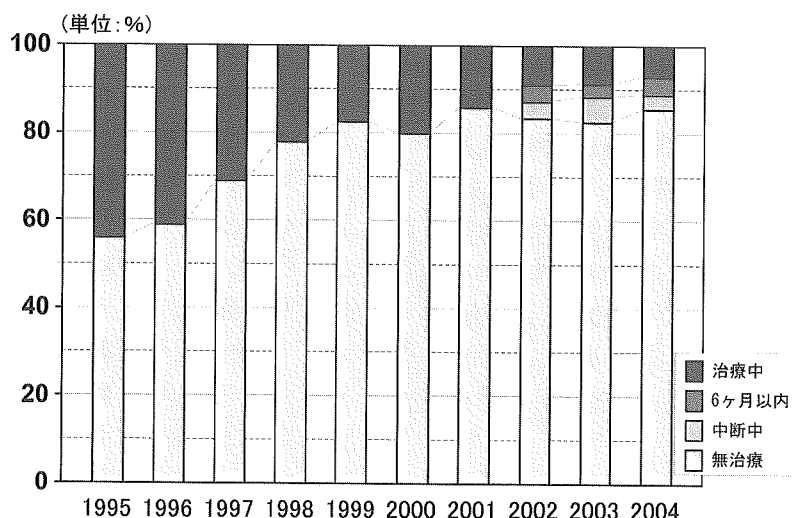


図 2. 日和見合併症発症時点での抗 HIV 療法継続期間

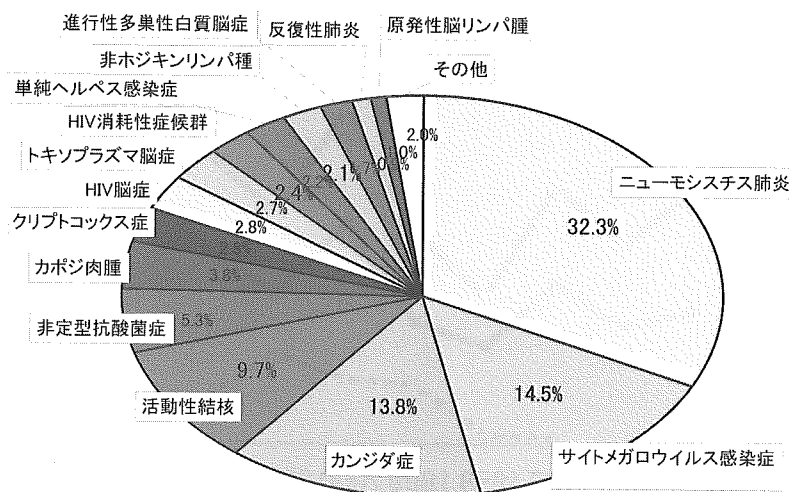


図 3. AIDS 指標疾患の頻度

考察

エイズ動向委員会報告でも AIDS 発症患者は増加してきているが、本研究においても HAART 時代に入った後でも日和見合併症が増加してきていることが明らかとなった。これは現在の日本におけるエイズ対策では、日和見合併症対策もいまだ重要な課題であることを示している。その主因は 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、いわゆる“いきなりエイズ”であることが改めて示された。この場合患者は日和見合併症で一般の急性期病院を受診し、その治療過程で HIV 陽性であることが判明することとなる。現在では日和見合併症の治療は、必ずしも HIV 診療に慣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 の日和見合併症の治療の理解を深めるために、一般医療機関に対する啓蒙活動が重要である。

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、再び増加傾向にあり、この要因として抗 HIV 療法が困難な例や受診中断例が問題となっている。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。

日和見合併症発症の機序として免疫再構築症候群も重要な要因の一つとなってきている。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明らかとなった。

日和見合併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。日和見合併症の中でも本症の診断と治療の要点について、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。

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、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。しかし現在でも死亡率は 12.9% であり、依然として高い死亡率であるといえる。HIV 感染者の予後改善のためには、重篤な日和見合併症が発症する前に HIV 感染者を発見することが急務であり、一般医療機関での HIV 検査の推進もその方策の一つと考えられた。

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。ニューモシスチスカリニ肺炎。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り組み。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.
- 12) Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, Chiranairadul P, Chosa T, Sirinirund P, Miyazaki T, Takeya 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.
- 13) 安岡 彰。クリプトコックス症。検査と技術。32:6-9,2004.
- 14) 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.
- 15) 安岡 彰。HIV 感染症。感染と抗菌薬。7:424-429, 2004.
- 16) 安岡 彰。呼吸器関連のウイルス感染。The Lung perspectives. 12:278-281,2004.

- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.

難治性日和見疾患の病態解明、治療方針の確立

1. カポジ肉腫 (H15 年度報告)

2. 悪性リンパ腫

- ①当センターで経験した悪性リンパ腫症例の検討 (H15～17 年度報告)
- ②当センターで経験したバーキット腫症例の検討 (H16 年度報告)
- ③ 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 (H17 年度報告)

3. 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 (H16 年度報告)

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¹、恩田 順子¹、原田 壮平^{1*}、萩原将太郎²

¹ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、

² 国立国際医療センター血液内科)

* 現在、聖路加国際病院 感染症科

■研究要旨

1. カポジ肉腫

当センターで経験した 25 症例の CD4 の中央値は $77/\mu\text{l}$ 、AIDS-related KS staging system の poor risk group に入る症例が多くを占めたが、HAART とリボゾーマルドキソルビンなどの治療により治療成績は良好であった。HAART の投与により KS が悪化する症例があり免疫再構築による悪化が疑われた。リボゾーマルドキソルビンを HAART に先行して投与した症例では、KS の悪化がみられなかった。

2. 悪性リンパ腫

平成 17 年度までに HIV 合併悪性リンパ腫 20 例の悪性リンパ腫症例 (原発性脳リンパ腫を除く) を経験しているがその大部分が Diffuse large B cell lymphoma の進行例で強力な化学療法を中心とした集学的治療にもかかわらず、予後はきわめて不良であった。また、欧米では頻度の高いバーキットリンパ腫症例を同時に 2 例経験した。このような予後不良例に対して、非 HIV 患者においては、積極的な造血幹細胞移植療法が治療に導く治療とされている。今回、東京都内の造血幹細胞移植施設の HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の実態を調査し、HIV 合併血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法の適応について検討を行った。調査の結果、4 症例の HIV 陽性患者に対して造血幹細胞移植が施行されていた。造血幹細胞移植療法は、自家移植、同種移植、臍帯血移植など多様な幹細胞ソースが利用されていた。移植対象症例は、Ph1 陽性急性リンパ性白血病や ATL など予後不良悪性腫瘍、また重症型再生不

良性貧血など通常の治療では治癒が極めて困難なものであった。HIV 関連リンパ腫に対する造血幹細胞移植例は、今回の調査では見出せなかったが国内でも既に、HIV 陽性患者に対して同種造血幹細胞移植など高度な幹細胞移植療法が既に実施されていることから、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢造血幹細胞移植については技術的には十分実施可能と考える。今回の HIV 関連血液疾患に対する造血幹細胞移植療法の実態調査を踏まえ、今後の HIV 関連リンパ腫に対する有望な治療戦略として、HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢造血幹細胞移植についての試案を作成した。

3. 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

CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始し、3 ヶ月以上の経過観察が可能であった患者を対象として診療録を用いて調査を行い、MAC 関連の免疫再構築症候群をきたした患者 12 例を抽出し、MAC 感染症の対象臓器ごとに分類し、臨床的特徴や治療後の経過についての検討を行った。

MAC 関連再構築症候群は肺 MAC 症、表在リンパ節 MAC 症、播種性 MAC 症の 3 臨床病型があり臨床病型ごとに特徴が見られた。

CD4 陽性リンパ球数 $50/\mu\text{l}$ 未満の状態から HAART を開始した患者群を用いた解析では MAC 一次予防は HAART 開始後の MAC 症の発症予防に有効であることが示唆されたが、予防中の発症例もみられたためにさらなる症例の蓄積による検討を要するものと考えられた。

1. カポジ肉腫

研究目的

国立医療センターで平成 15 年までに経験したカポジ肉腫 (KS) について、組織型、進行度、治療内容と成績などについて検討を行った。

研究結果

(1) 患者背景

対象となった症例は 25 例ですべて男性、平均年齢は 39.6 歳であった。

HIV の感染経路はすべて MSM (Men who have sex with men) であった。CD4 数の中央値は $77/\mu\text{l}$ で、HAART の投与を受けていた例は 5 例、未施行が 20 例であった。

(2) AIDS-related KS staging system による分類

AIDS-related KS staging system によるステージ分類では T1I1S1: 16 例 (64%)、T1I0S0: 3 例 (12%)、T0I0S1: 2 例 (8%)、T0I1S1: 2 例 (8%)、T0I1S0: 1 例 (4%)、T0I0S0: 1 例 (4%) と Poor risk 例が多くをしめていた。

(3) KSHV の検出

血液の KSHV-PCR は 8 例が陽性、17 例が陰性であった

(4) 治療内容

HAART 単独、HAART とリポゾーマルドキソルピシンの投与、ビンクリスチンなどの局所投与、放射線、手術療法の併用などが行われていた。

リポゾーマルドキソルピシンは、11例に投与が行われた。20mg/m²を2～3週毎に投与が行われ、総投与量の平均は120mg/m²であった。副作用は嘔気、下痢などで、白血球、1000/μl未満の症例はなく骨髄抑制は軽度であった。HAARTに先行してリポゾーマルドキソルピシンを投与した7例にKSの悪化はなかった。

(5) 治療成績

腫瘍の消失：11例、縮小：11例、不変：1例、死亡2例であり、大部分の症例で治療成績良好であった。死亡例は、悪性リンパ腫の合併症例と種々の日和見感染症を合併し多臓器不全で死亡した症例であった。

KSの治療のためのHAART投与後にKSが悪化した2症例あり、その1例は、HAART投与前のCD4が122/μl、投与後が186/μl、staigingがT1H1S1で、d4T、3TC、RTV、SQVが使用され悪化まで期間は14日でHAARTを継続し改善した。もう1例は、HAART投与前のCD4が55/μl、投与後が84/μl、staigingがT1H1S1で、d4T、3TC、EFVが使用され、悪化まで期間は14日でリポゾーマルドキソルピシンを併用し改善した。両症例は免疫再構築症候群による悪化が疑われた。

考察

KS診断時にPoor riskの症例が多くをしめたが、HAART単独、またはリポゾーマルドキソルピシンの投与により治療成績は良好であった。

HAARTを開始した後悪化した症例があり免疫再構築による悪化が疑われた。リポゾーマルドキソルピシンの副作用は軽く、HAARTに先行して投与した症例にKSの悪化はなかった。

参考文献

- 1) Krown, SE, Testa, MA, Huang, J. AIDS-related KS: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group Staging Classification. J Clin Oncol 1997; 15:3085-92.
- 2) Northfelt, DW, Dezube, BJ, Thommes, JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized Phase III clinical trial. J Clin Oncol 1998; 16:2445-51.
- 3) Stewart, S, Jablonowski, H, Goebel, FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposo-

mal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related KS. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol 1998; 16:683-91.

研究発表

- 1) 源河 いくみ、上田 晃弘、吉田 邦仁子、鈴木 康弘、田沼 順子、矢崎 博久、本田 美和子、瀧永 博之、照屋 勝治、立川 夏夫、安岡 彰、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲 HAART時代のカポジ肉腫の検討 第17回エイズ学会総会、神戸、2003年。

2. 悪性リンパ腫

①当センターで経験したHIV合併悪性リンパ腫症例の検討

平成17年度までに当センターで経験した中枢神経系悪性リンパ腫を除いたHIV合併悪性リンパ腫症例を表1に示す。現在までに20例の悪性リンパ腫症例(原発性脳リンパ腫を除く)を経験しているがその15例がDiffuse large B cell lymphomaの進行例で強力な化学療法を中心とした集学的治療にもかかわらず、予後はきわめて不良であった。生存曲線を図1に示すと3年生存率は25%と非常

に低値であった。このような予後不良症例に対して造血幹細胞輸血などのさらに高度な治療を検討することが急務である。

②当センターで経験したバーキット腫症例の検討

HIV合併悪性リンパ腫のほとんどがdiffuse large B cell typeであるが、今回、我々は初めてしかも同時期に2例のBurkitt Lymphoma/Burkitt Like Lymphomaを経験した。症例1は、左腋窩リンパ節原発のBurkitt Lymphoma、症例2は胃粘膜および右腸骨原発のBurkitt Like Lymphomaであった。2例ともにCODOX-M・IVAC療法を行った。

表1. 当センターで経験したHIV合併悪性リンパ腫

年齢性別	CD4	病理	治療	化学療法内容	転帰	生存・観察期間
33M	0	diffuse large cell B	化学療法	mBACOD	死亡	157
30M	52	anaplastic large cell (T)	化学療法	CHOP	死亡	31
39F	106	diffuse large cell B(EBV+)	化学療法+放射線+CD20	CHOP~DHAP~Rのみ	死亡	806
36M	252	diffuse large cell B	手術+化学療法	CHOP	CR	1935
37M	23	diffuse large cell B(S/O)	放射線+化学療法	CHOP	死亡	148
44M	75	diffuse large immunoblastic(EBV+)	化学療法+放射線	EPOCH~DHHP	死亡	110
61M	21	diffuse large cell B	手術+放射線+CD20		死亡	436
51M	68	diffuse large cell B(EBV+)	放射線療法+化学療法	EPOCH~DHHP	死亡	115
55M	414	diffuse large cell B(EBV+)	化学療法	EPOCH	死亡	183
58M	45	diffuse large cell B(EBV+)	放射線療法		死亡	57
32M	71	anaplastic large cell B(EBV+)	手術+化学療法+LAK	CHOP~ESHAP	死亡	366
53M	90	diffuse large cell B	化学療法+CD20	EPOCH+R~ESHAP	死亡	233
33M	127	diffuse large cell B(EBV+)	化学療法+CD20+LAK	EPOCH	CR	743
27M	138	Burkitt's like lymphoma	化学療法	CODOX-IVAC	CR	562
40M	360	Burkitt's lymphoma	化学療法+放射線	CODOX-IVAC	CR	554
32M	67	皮膚:Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, 胃:diffuse large cell B	化学療法+CD20	EPOCH+R	CR	373
32M	50	Primary Effusion Lymphoma(EBV+, KSHV-)	放射線+CPA,PSL→化学療法	EPOCH	死亡	273
52M	52	diffuse large cell B	化学療法+放射線	CHOP	CR	373
68M	68	diffuse large cell B	化学療法	CHOP	PR	155
42F	42	diffuse large cell B	化学療法+PBSCT	CHOP+high dose MTX+AraC, MEAM	PR	196

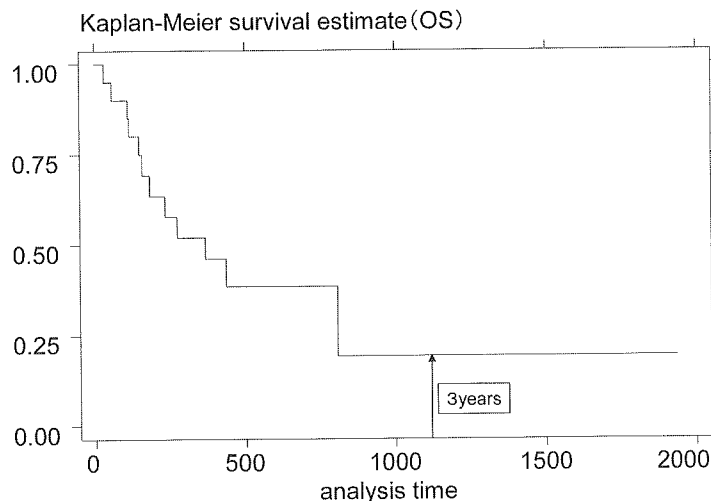


図1. 悪性リンパ腫症例の生存曲線