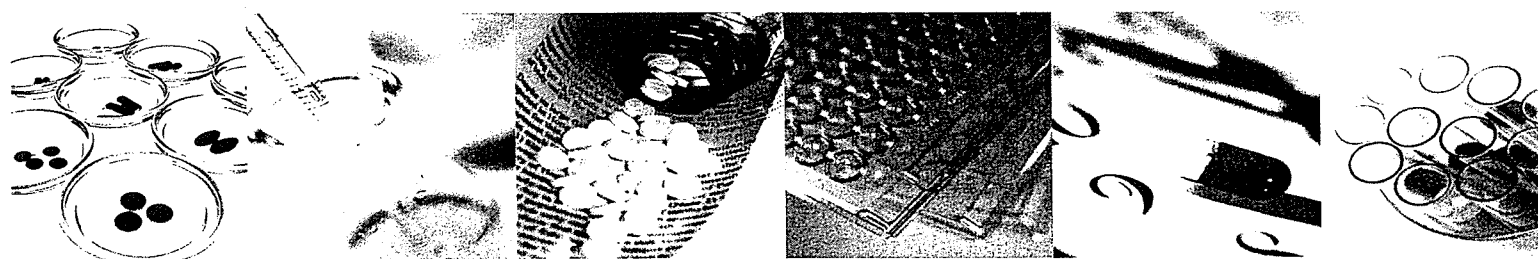


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
平成18年度総括・分担研究報告書

# 重篤な日和見感染症の早期発見と 最適治療に関する研究



主任研究者 安岡 彰

長崎大学医学部・歯学部附属病院  
感染制御教育センター

平成19(2007)年3月

## まえがき

平成18年度から新たに3年間、厚生労働科学研究エイズ対策事業として「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」が認められ研究を開始しました。ここに無事最初の1年の研究成果をまとめることができました。日和見感染症に関する研究の規模は先行研究に比べ大幅に縮小され苦しい状況にありますが、エイズの新規発症者が毎年増加している日本では、このような患者を救命し、適切な抗HIV療法を開始・維持するための方策を改善することも重要な課題であります。HIV医療の「セーフティネット」との自覚のもと、精力的に研究を進めて参りたいと存じます。

本研究、とくに日和見感染症の実態調査は全国HIV診療拠点病院の担当の方々の献身的なご協力によるところが大であります。本年度も患者の増加によりご多忙な中、多くの施設からご協力を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

研究に関する忌憚なきご意見をいただければ幸いです。

2007年3月

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究

主任研究者 安 岡 彰

長崎大学医学部・歯学部附属病院  
感染制御教育センター

**主任研究者** 安岡 彰 長崎大学医学部・歯学部附属病院  
感染制御教育センター 教授

**分担研究者** 照屋 勝治 国立国際医療センター  
エイズ治療・研究開発センター 医長

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

古西 満 奈良県立医科大学  
感染症センター 助教授

塚田 弘樹 新潟大学医歯学総合病院  
第二内科 講師

永井 英明 国立病院機構東京病院  
呼吸器科 医長

堀場 昌英 国立病院機構東埼玉病院  
呼吸器科 医長

## 目 次

### 総合研究報告書

#### 重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究(H18-エイズ-一般-008) .....6

主任研究者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター）

分担研究者：照屋 勝治<sup>1</sup>、片野 晴隆<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、竹内 勤<sup>4</sup>、古西 満<sup>5</sup>、  
塚田 弘樹<sup>6</sup>、永井 英明<sup>7</sup>、堀場 昌英<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>奈良県立医科大学 感染症センター、<sup>6</sup>新潟大学医学部 第二内科、

<sup>7</sup>国立病院機構東京病院 呼吸器科、<sup>8</sup>国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科）

### 分担研究報告書

#### 日本におけるAIDS指標疾患の動向－全国HIV診療拠点病院アンケート調査－ .....12

分担研究者：安岡 彰<sup>1,2</sup>、照屋 勝治<sup>3</sup>

研究協力者：栗原慎太郎<sup>1</sup>、本田 章子<sup>1</sup>、高見 陽子<sup>1</sup>、  
鳴河 宗聡<sup>2</sup>、菊池 嘉<sup>3</sup>、岡 慎一<sup>3</sup>

（<sup>1</sup>長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター、

<sup>2</sup>富山大学医学部感染予防医学／感染症治療部、

<sup>3</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感染者における免疫再構築症候群(サイトメガロウイルス網膜炎)

##### 発症予防に関する研究 .....32

分担研究者：照屋 勝治（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：渡辺 珠代、田沼 順子、阿部 泰尚、本田 元人

（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）

#### 日和見感染症の早期発見と治療(悪性リンパ腫) .....38

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：菅野 隆行、佐多徹太郎（国立感染症研究所 感染病理部）

#### 免疫再構築症候群への対処 .....42

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）

HIV合併原虫症新規治療薬の開発に関する研究.....	48
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：浅井 隆志 <sup>1</sup> 、所 正治 <sup>2</sup> （ <sup>1</sup> 慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室、 <sup>2</sup> 金沢大学大学院医学系研究科・寄生虫感染症制御学教室）	
虫垂炎は免疫再構築症候群に含まれるか？ .....	55
分担研究者：古西 満（奈良県立医科大学 感染症センター）	
研究協力者：善本英一郎（奈良県立医科大学 感染症センター）	
<i>Mycobacterium avium</i> complexによる免疫再構築症候群の原因解明と治療法の開発.....	61
分担研究者：塚田 弘樹（新潟大学医学部 第二内科）	
研究協力者：山崎 善隆 <sup>1</sup> 、田邊 嘉也 <sup>2</sup> （ <sup>1</sup> 信州大学医学部附属病院 内視鏡診療部、 <sup>2</sup> 新潟大学医学部 第二内科）	
HIV感染症におけるQuantiFERON-TB第2世代の有用性についての検討.....	67
分担研究者：永井 英明（国立病院機構東京病院 呼吸器科）	
研究協力者：有賀 晴之、川辺 芳子（国立病院機構東京病院）	
ニューモシスチス肺炎の早期診断に関する臨床研究.....	71
分担研究者：堀場 昌英（国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科）	
研究成果の刊行物に関する一覧表.....	79



# 重篤な日和見感染症の早期発見と 最適治療に関する研究 (H18 - エイズ - 一般 - 008)

主任研究者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院 教授）

分担研究者：照屋 勝治<sup>1</sup>、片野 晴隆<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>、  
竹内 勤<sup>4</sup>、古西 満<sup>5</sup>、塚田 弘樹<sup>6</sup>、  
永井 英明<sup>7</sup>、堀場 昌英<sup>8</sup>

(<sup>1</sup> 国立国際医療センター 医長

<sup>2</sup> 国立感染症研究所感染病理部 室長

<sup>3</sup> 東京大学医科学研究所 助教授

<sup>4</sup> 慶応大学医学部 教授

<sup>5</sup> 奈良県立医科大学 助教授

<sup>6</sup> 新潟大学医歯学総合病院 講師

<sup>7</sup> 国立病院機構東京病院 医長

<sup>8</sup> 国立病院機構東埼玉病院 医長)

## 研究要旨

HIV 感染症に見られる日和見感染症の動向および早期発見、発症予防に関して検討した。発生動向では HIV 診断と前後して発見された抗 HIV 治療を受けていない群で日和見感染症を発症していた。ニューモシスチス肺炎の頻度が増加し、さらにサイトメガロウイルス感染症も漸増していた。また悪性腫瘍の増加が見られ、死亡率が高い疾患でもあることから今後注意が必要と考えられた。

エイズ指標疾患の早期診断ではニューモシスチス肺炎の診断のためには間質性肺疾患での血中  $\beta$ -D-glucan 測定が鑑別に有用であること、HIV 感染者に見られる結核症であってもクオンティフェロン(QFT-2G)測定が診断のために使用できること、非結核抗酸菌症や悪性リンパ腫の近年の病態の変化などが明らかとなった。

免疫再構築症候群への対処では、非結核抗酸菌症において短期であっても発症予防投薬が有効である可能性が示唆され、対処法として今後有望である可能性が示唆された。

## 研究目的

HIV 感染症は強力な抗 HIV 療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART) の導入によって、臨床の様相が大きく変化した。その中で日和見感染症への対応はすでに不要であるかのような誤解があるが、実際には新たにエイズを発症する患者数は年々記録を更新している。日和見感染症を一度発症した場合の死亡率は 10% を越えており、日和見感染症の早期発見や適切な対応は重要な研究課題である。HIV に伴う日和見感染症対策として 1) 軽症感染症での HIV 早期発見・適切な抗 HIV 治療導入のための方策の検討、2) 重症日和見感染症の早期発見と適切な治療についての標準化、診断マーカーや新しい治療薬についての研究、3) HAART 時代の新たな問題である免疫再構築症候群の病態把握とその回避や対処法、などが重要と考えられる。本研究班は、日和見感染症の動向を継続して調査するとともに、重要な日和見感染症の早期発見の方法を確立し、適切な治療により死亡率の低減に寄与することを目標として研究を行ってきた。また、HAART に伴う日和見感染症の出現・悪化としてとらえられる免疫再構築症候群に対する対処についても基礎と臨床の両面から検討を行った。

## 研究方法

本研究では日和見感染症の早期発見と早期治療で現在重要と考えられる以下の点を中心に検討した。

### 1. HAART 時代の日和見感染症の動向と頻度の調査

先行研究によりエイズ動向委員会が法に基づく HIV 感染者報告をもとに解析した報告では、日和見感染症に関しては日本の動向を必ずしも表すものではないことが明らかとなっている。本研究ではこれまで厚生労働科学研究によって継続されてきた HIV 診療拠点病院に対するアンケート調査を引き継ぎ、1995 年以降の日和見感染症の全国動向データの集積に、本年度もさらにデータを積み重ねて解析を行った。またエイズ治療・研究開発センターでの日和見感染症の動向を調査した。(安岡、照屋)

### 2. エイズ指標疾患の早期発見に関する研究

#### a) ニューモシスチス肺炎(PCP)

PCP は最初に発症するエイズ指標疾患としてま

すまず頻度が増してきている。本症の早期診断と適正治療はエイズ発症という生命の危機を乗り越えるための重要な戦略である。PCP の臨床上的特徴を明らかにし、類似の間質性肺疾患との鑑別法を検討し、診断マーカーとしての血中  $\beta$ -glucan、KL-6、LDH の有用性を検討した。(堀場)

#### b) サイトメガロウイルス(CMV)

CMV は PCP に次ぐエイズ指標疾患であり、HAART 開始後も発症してくる日和見感染症としてその対処が重要である。早期診断・予防マーカーとしての、CMV 抗原血症のチェックと治療開始後の免疫再構築症候群を予防する方策として早期予防投薬について検討した。(照屋)

#### c) 結核

結核の早期診断に用いられるようになってきた結核特異的インターフェロン  $\gamma$  産生能検査 (QuantiFERON TB-2G; QFT-2G) は、これまでの結核の診断法を変える画期的検査法として注目されている。しかしながら本法は結核に対する特異的細胞免疫が誘導されているかどうかを検査する方法であるため、細胞性免疫不全である HIV 感染者でどの程度有用であるかはまだ明らかではない。HIV 感染者での有用性について検討した。(永井)

#### d) 非結核抗酸菌症

非結核抗酸菌症は結核に次いで 5 番目に頻度が高い日和見感染症であり、免疫再構築症候群の中でも、HAART の中断を余儀なくされる可能性のある疾患である。発症の背景と診断・治療について検討した。(照屋)

#### e) 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は増加の一途にあり、特にこの数年は EB ウイルス非関連リンパ腫が増加している。そのうち HHV-8 関連悪性リンパ腫の頻度と発症機序について症例を集積し検討した。(片野)

#### f) 原虫症

クリプトスポリジウムは日本でも集団感染が発生しており環境中に普遍的に見られる病原体である。HIV 感染者では難治性下痢症を起こすことが知られているが、病原体の検出はトレーニングを受けた検査室以外では必ずしも可能な状態とは言

い難く、発生頻度は過小評価されている可能性がある。遺伝子診断を用いた病原体の同定や類似病原体との鑑別法について検討した。(竹内)

### 3. 新しい日和見感染症の治療法・免疫再構築症候群への対処に関する研究

#### a)免疫再構築症候群

高度免疫不全状態で発見された HIV 感染者に HAART を開始した後、強い炎症所見を伴った日和見感染症が発症することが少なからず起こり、免疫再構築症候群と呼ばれている。HAART による新たな問題として対処が急がれている。この発症機序や頻度・疾患別特徴についてさらに明らかにするとともに、発症予防・発症時の対処について検討した。また、DNA マイクロアレイを用いて、免疫の再構築に関連して発現または減少している遺伝子の特定を試みた。(古西、中村)

#### b)非結核抗酸菌症

非結核抗酸菌による免疫再構築症候群の発症予防について臨床的検討を行った。また基礎的検討として本症の発症機序としての気管支細胞への侵入機序を培養細胞系を用いて明らかにするとともに、マクロライド系薬(クラリスロマイシン)による増殖抑制効果について検討した。(塚田、照屋)

#### c)トキソプラズマ症

トキソプラズマ症は *Toxoplasma gondii* による中枢神経感染症で、trimethoprim をキー薬剤として併用療法によって治療が行われるが、trimethoprim に対するアレルギーや不耐がみられると、治療が困難となるため、代替となる治療薬の開発が必要である。トキソプラズマ症の治療成績の解析と、新規治療薬ターゲットとなる標的酵素を明らかにする研究を行った。(竹内、照屋)

#### (倫理面への配慮)

HIV 感染症の特殊性に配慮し患者のプライバシー保護には特段の注意を払った。日和見感染症の全国調査を行うに先立って、長崎大学医歯薬総合研究科において疫学研究の倫理審査を申請し、許可を得て研究を行った。このほかにも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、文書及び口頭で患者に対して十分説明を行い任意の参加を得るよう徹底した。

## 研究成果

### 1. HAART 時代の日和見感染症の動向と頻度の調査

2005 年に発症した日和見感染症についてのアンケート調査は 260 病院から 333 症例 430 エピソードの回答を得た。報告病院数は毎年依頼の 70% 前後を維持していたが、報告症例数は年々増加しており、日本では HIV に合併する日和見感染症は HAART 時代においても増加していることが確認された。その主因は HIV 診断と前後して日和見感染症を発症するグループで 2005 年度は 75.7 % であった。しかし 2005 年には HAART 開始後 1 年以上の例がやや増加に転じていた。

頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎(33.0%) が最も多く、ついでサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核症の順であった。疾患頻度の推移ではエイズ初発疾患となりやすいニューモシスチス肺炎の増加が一段と顕著となっていた。またサイトメガロウイルス感染症も次第に増加し、特に発見後時間が経過した群において重要な日和見感染症となっていた。さらに悪性リンパ腫やカポジ肉腫も増加傾向であり、これらの疾患は死亡率が高く今後注意が必要と考えられた。

エイズ治療・研究開発センターでの検討では、外来患者数に対する日和見感染症発症頻度は 2000 年までは増加していたが、その後減少に転じていた。その中では悪性腫瘍が漸増していることが特徴的であった。

### 2. エイズ指標疾患の早期発見に関する研究

#### a)ニューモシスチス肺炎(PCP)

HIV 感染症に合併した PCP 17 症例のうち、前医における診断の遅れがあったのは 4 例で、3 例は間質性肺炎、1 例は過敏性肺臓炎と診断されステロイド治療を施行されていた。間質性肺炎を疑われた症例では LDH や KL-6 高値は PCP 診断の手がかりとはなっていなかった。PCP 症例で共通したマーカーは血中  $\beta$ -D-グルカン値で、平均 241.9 pg/mL (17.3-2110) で、検査数値と肺炎の程度とは関連はないものの、全例で陽性であった。このことから PCP を間質性肺炎から鑑別するのに有用と思われた。胸部画像所見では約半数の症例において PCP としては非典型的な画像所見であり、鑑別診断が容易ではない症例が認められた。画像所見のみで PCP を発見しようとするのは困難な場合があることが明らかとなった。



**b) サイトメガロウイルス(CMV)**

CMV 抗原血症は CMV 感染症発症のマーカーとして臨床で頻用されているが、CD4 数が低値になるほど陽性を示す患者の割合が増加し CD4<100/ $\mu$ l での血漿 CMV-DNA の陽性率は 53%であった(60/113)。CMV 抗原血症陽性例に対してバルガンシクロビル予防投与の有用性を検討する臨床研究を開始した。

**c) 結核**

HIV 感染症合併結核例 11 例で QFT-2G を測定した。このうち 10 例では QFT-2G は判定可能であったが、CD4 数が 16/ $\mu$ l と著しく低下した 1 例では判定不可となった。CD4 数が軽度から中等度低下例では QFT-2G は十分機能すると思われた。HIV 感染症合併結核における QFT-2G の感度は 72.7%であり、ツ反の 18.2%よりも有意に高かった。HIV 感染症合併結核においても QFT-2G は十分有用であると考えられた。

**d) 非結核抗酸菌症**

非結核抗酸菌症 52 例の検討では *M. avium* 30 件(68%)、*M. intracellulare* 3 件(7%)、MAC (未同定) 6 件(14%)、*M. kansasii* 3 件(7%)、同定不能 2 件(4.5%)であった。発生は HAART 行われるようになって自然発症の非定型抗酸菌症が減少した一方で、免疫再構築症候群症例の割合が増加してきていた。病型としては免疫再構築症候群症例ではリンパ節炎の頻度が高い ( $p=0.07$ ) のが特徴であった。2003 年以降より CD4<50/ $\mu$ l の全例で非定型抗酸菌症の予防投与を実施するようになってからは免疫再構築症候群の症例は激減した。

**e) 悪性リンパ腫**

従来の EB 関連悪性リンパ腫の頻度が減少し、非関連のリンパ腫が増加しつつあるが、ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) が関連するリンパ増殖性疾患 (Primary effusion lymphoma や multicentric Castleman's disease [MCD]) もその一つと考えられる。エイズ関連 MCD の自験 5 例を解析したところ、全例が HHV-8 陽性であり、そのうち 3 例に HHV-8 関連リンパ腫が併発していた。MCD では血中の HHV-8 量が上昇し、病態をよく反映していた。近年、カポジ肉腫が増加していることを考えると、HHV-8 関連リンパ増殖性疾患には今後一層

の注意が必要と思われた。

**f) 原虫症**

クリプトスポリジウムの遺伝子診断系について検討し、PCR-RFLP 法によって人感染の 90%以上を占める *C. hominis* と *C. parvum* について特異的検出を可能とする系を確立した。臨床検体を用いた検討でも混合感染を含む大部分で遺伝子決定が可能となった。

**3. 新しい日和見感染症の治療法・免疫再構築症候群への対処に関する研究****a) 免疫再構築症候群**

免疫再構築症候群への対処では、免疫再構築症候群時に発現する遺伝子について DNA マイクロアレイを用いて解析し、転写因子やアポトーシス制御遺伝子の増加、インターフェロン関連遺伝子の発現低下が認められた。

また、免疫再構築症候群の一つとして細菌感染症の関与を明らかにするため、急性虫垂炎の頻度を調査した。今回の検討では明らかな増加傾向は認めなかった。

**b) 非結核抗酸菌症**

非結核抗酸菌症において培養細胞実験で抗酸菌が細胞内で増殖させる系を検討し、細胞内増殖に対して有効な抗菌薬を評価する系を確立した。この系を用いた検討では比較的低濃度のクラリスロマイシンによって細胞内殺菌が亢進されるとの結果が得られた。また臨床的検討でも、HAART 開始時に短期間であってもアジスロマイシンの予防的投与を行うことで、免疫再構築症候群としての非結核抗酸菌症発症が抑えられる可能性が示唆されるデータが得られた。

**c) トキソプラズマ症**

原虫の治療では有用な治療ターゲットとしてのトキソプラズマの解糖系関連酵素が特定された。この酵素に作用する新規治療薬の探索を行っている。

**考 察**

日和見感染症の動向は、全国集計とエイズ治療・研究開発センターでの動向がやや異なって来ている傾向が見られ、両者の差異の解析が必要と考えている。ニューモシスチス肺炎については  $\beta$ -

glucan の重要性が明確になり、間質性肺炎診断時に本検査を行うような普及が必要となると考えられた。QFT-2G は HIV 感染者でも有用な診断法であり、さらに陽性コントロールを HIV 感染症の発見手段として用いるといった方向性も期待される。HIV 関連悪性リンパ腫が多様な要因によって発症することが明らかにされ、今後診断や治療に向けての応用が期待される。免疫再構築症候群では特に非結核抗酸菌症において基礎的検討、臨床検討のいずれからも短期であっても発症予防投薬が有用である可能性が示唆されるデータが出つつあり、次年度はさらに他の感染症でも発症予防投薬の有用性について検討を行う予定である。

## 結 論

重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関して、現在問題となっている疾患や症候群に対する病態の解析や対処法について明らかにした。

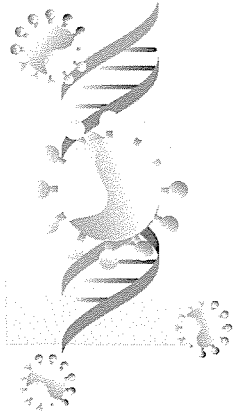
## 健康危険情報

特記事項なし。

## 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特記事項なし。





# 日本における AIDS 指標疾患の動向 — 全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査 —

分担研究者：安岡 彰<sup>1,2</sup>、照屋 勝治<sup>3</sup>

研究協力者：栗原慎太郎<sup>1</sup>、本田 章子<sup>1</sup>、高見 陽子<sup>1</sup>、  
鳴河 宗聡<sup>2</sup>、菊池 嘉<sup>3</sup>、岡 慎一<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター

<sup>2</sup>富山大学医学部感染予防医学／感染症治療部

<sup>3</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

厚生労働科学研究で継続調査されてきた、日本の HIV 感染者に見られる AIDS 指標疾患の動向調査を本研究班で引き続き行った。全国の HIV 診療拠点 369 病院に調査票を送付し、2005 年の日和見合併症(AIDS 指標疾患)について回答を依頼した。これまでのデータが蓄積されていたデータベース(Microsoft Access)を引き継ぎ、汎用性を持たせるためにインターフェースの改善も行った。

2005 年分のアンケート調査の回答率は 70.5%で、回答率を調査するようになって以来 70%前後とほぼ同じ水準で推移していた。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、2005 年度は 76.2 %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ていた。しかし 2005 年には HAART 開始後 1 年以上の例がやや増加に転じていた。

頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎(33.0%)、サイトメガロウイルス感染症(14.3%)、カンジダ症、結核症の順であった。疾患頻度の推移ではエイズ初発疾患となりやすいニューモシスチス肺炎の増加が一段と顕著となっていた。またサイトメガロウイルス感染症も次第に増加し、特に発見後時間が経過した群において重要な日和見感染症となっていた。さらに悪性リンパ腫やカポジ肉腫も増加傾向であり、これらの疾患は死亡率が高いことから今後注意が必要と考えられた。

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、2005 年度は 10.0%であった。

発症時 CD4 数では主要疾患での平均は CD4<100 / $\mu$ L 未満であったが、著しい高値で発症する例が散見されていた。

## 研究目的

新規に発見される HIV 感染者、AIDS 患者が増加の途にあるわが国では、HIV 感染に伴う日和見感染症の動向を知ることは、HIV 感染者の日和見感染症の治療のみならず、HIV 感染症の早期発見や適切な抗 HIV 療法 (HAART)、患者予後を考える上で重要な情報である。本研究は歴代の厚生労働科学研究費の HIV 関連日和見感染症の研究班で収集されてきたデータを継承・蓄積し、日本における日和見感染症に関する貴重な研究となっている。平成 18 年度からは本研究班が過去 10 年にわたるデータを継承し、2005 年における日和見感染症のデータを追加して解析を行った。

## 研究方法

全国 369 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、2005 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。

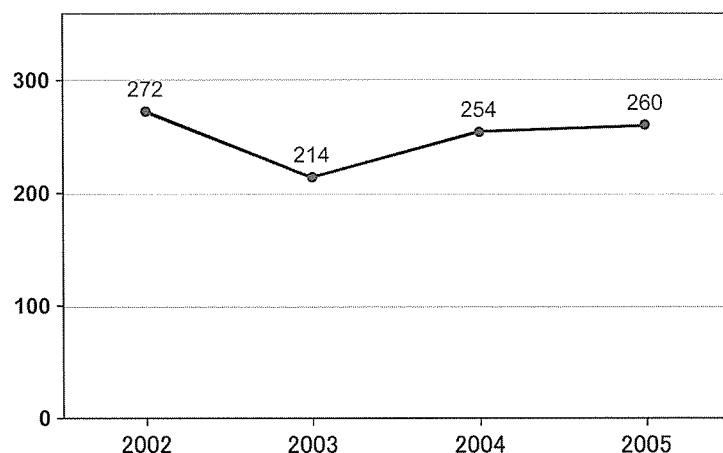
HIV 診療拠点病院では HIV 感染者の急増に伴って業務量が増加し、このような研究事業への協力が困難になりつつある現状を勘案し、質問事項はなるべく簡素に必要最小限とし、診療録を詳細に見直さなくても記載が可能なものとし、回答者への負担を減らすよう配慮した。また、2002 年分調査からは症例がない場合にも症例なしとの回答を送っていただくよう返信用紙を追加し、症例がない場合には FAX での返答も可能とした。期限までに回答がない施設には回答依頼を再送して回収率改善に努めた。回収されたデータは Microsoft

Access 2003 をもちいてデータベース化し集計した。データベースは本研究用の専用ソフトウェアとして改善を行い、メニュー画面、入力画面をもち、また必要な集計が容易に行えるようなクエリを構築した。

本研究は疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 26 日全部改訂、文部科学省・厚生労働省) に則り、研究施設では個人情報収集しないよう特段の配慮を行った。すなわち、調査票にはインシヤ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、研究計画を長崎大学医歯薬総合研究科の倫理委員会に諮り承認を得た。このため、本研究で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。

## 研究結果

平成 18 年度は 369 の HIV 診療拠点病院にアンケートを送付し、260 病院から 2005 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 70.5%)。回答率を計算することが可能な 2002 年以降では毎年 70% 前後と高い報告率が得られていた (図 1)。しかし、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 6 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、回答しなかったのか症例がなかったのかは判別できない。このため、この期間は対象症例の報告がなされた病院のみを「毎年回答」と計数したため、非常に少ない病院数と



4年間未回答病院: 27病院  
うち国立病院機構 7病院 大学病院 6病院

図 1 アンケート協力病院数の推移

なった。) 2002 年以降、一度も連絡をいただけない HIV 診療拠点病院が 27 病院 (7.3%) あり、このうち独立行政法人国立病院機構の病院が 7 病院、大学の関連施設が 6 病院であった。

2005 年に AIDS 指標疾患の罹患患者を経験していたのは 80 病院 (31.5%) で罹患患者数は 333 例、総エピソード数は 440 回であった。年別報告数の推移を図 2 に示した。この 10 年間の AIDS 指標疾患の総数は HAART の時代にあっても増加傾向となっていた。HIV 診療拠点病院からの報告率が毎年ほぼ一定であることや、毎年報告をいただけた 6 病院での推移が総報告数の推移と同じ傾向を示していることから、この増加は日本国内における実際の患者数の増加を反映しているものと考えられた。

HIV 感染症とはじめて診断された時期と、日和見合併症の発症時期との関連をみると (図 3)、HIV と診断されてから 3 ヶ月以内 (日和見感染症が先に診断されて、その後に HIV 感染症が発見された例を含む) の発症が、HAART が一般化した 1998 年以降、2001 年にかけて大部分を占めるようになった。すなわち、HAART 以前では HIV 感染者の病態が進行すると繰り返し日和見感染症を発症していたため、HIV と診断されて時間が経過しても日和見感染症の頻度は低くなかったが、HAART により HIV 診断後治療が開始された患者においての日和見感染症が減ったことが示唆された。しかし 2002 年以降、再び 1 年以上経過した症例の割合が増加傾向にあり、その一端として初回受診後長期未受診となる患者の存在 (2002 年分よ

り 1 年以上経過している患者と、長期未受診を区別するアンケート設問に変更) が明らかとなった。また 2003 年から、診断後 1 年以上を経過した例でもやや増加傾向が認められるようになった。

日和見合併症発症時点の抗 HIV 療法施行の有無 (図 4) でも、HIV 診断期間と同様の傾向が示された。すなわち 1999 年以降は抗 HIV 療法未施行例が AIDS 指標疾患発症者の 80% 以上を占めていた。また、2001 年分から調査項目とした治療中断中 (2000 年までは無治療例に含まれる) もあわせると、2005 年は 86.4% 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、2005 年で治療中の症例の 25.4% を占めていた。高度の免疫不全状態で HAART を開始すると潜在していた日和見感染症の活性化が生じ、免疫再構築症候群と呼ばれる病態を生じることが広く知られるようになったが、この区分の多くが免疫再構築症候群である可能性がある。一方 2005 年ではこれまでと比べて HAART を 6 ヶ月以上継続している群の割合がやや増加していた。これまで HAART を継続すれば日和見感染症は減少すると考えられていたが、最近の臨床では治療を継続してもその効果が十分でない患者の一群が見られており、このような背景を持つ患者の増加によって再増加に転じた可能性があり、今後注目していく必要があると考えられた。

HIV 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 5)、診

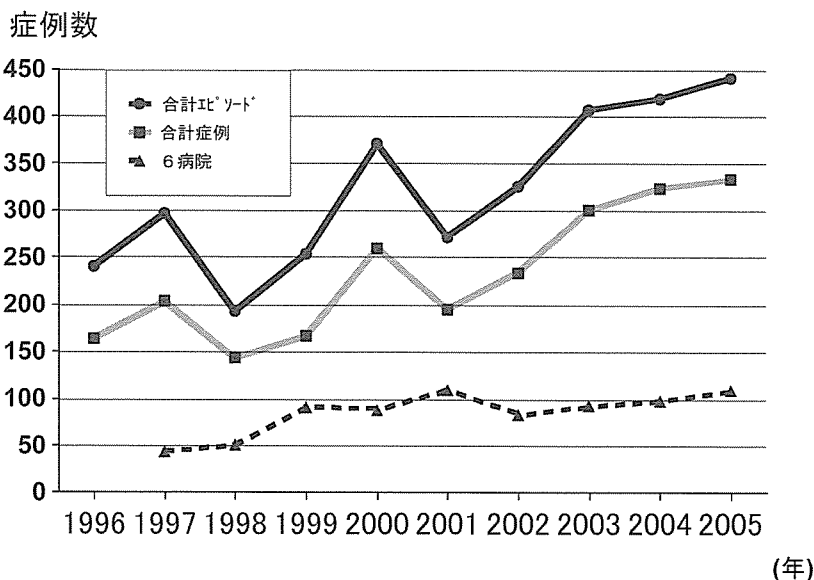


図 2 日和見合併症報告数の推移

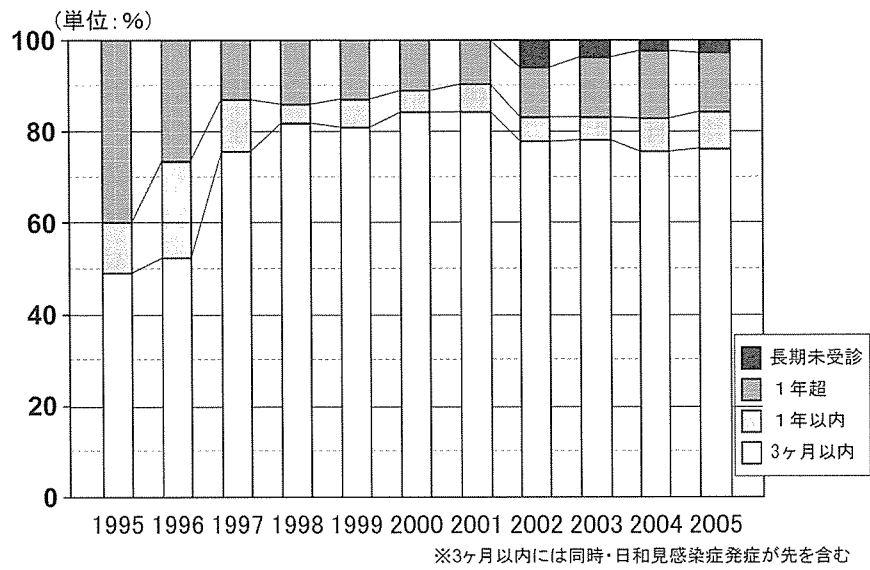


図3 HIV診断から日和見合併症発症までの期間

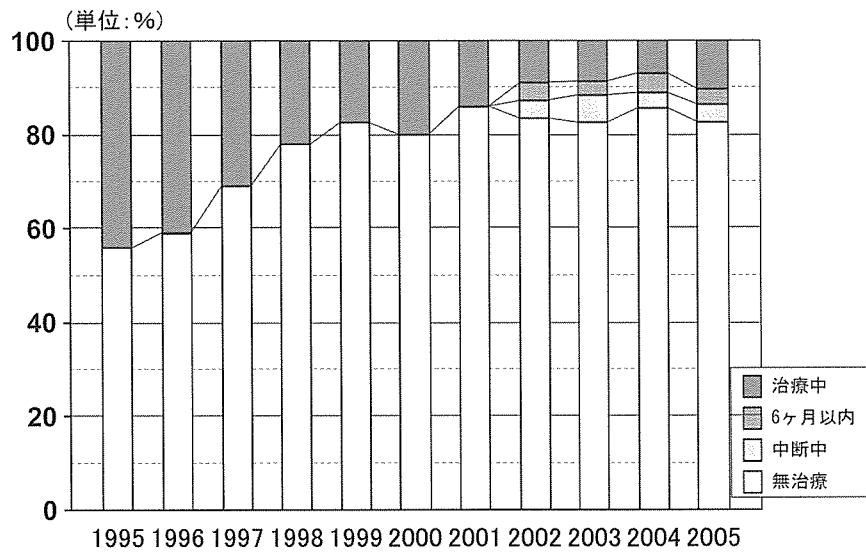


図4 日和見合併症発症時の抗 HIV 療法

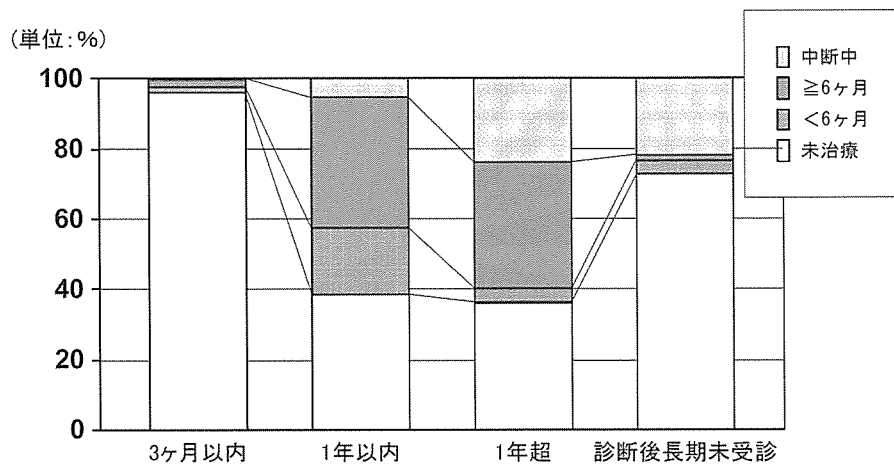


図5 診断時期別抗 HIV 治療期間

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 35.4% に過ぎず、抗 HIV 療法未施行 (35.9%) や治療中断 (24.0%) といった治療が行われていない例が過半数を占めた。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 治療では確実なアドヒアランス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しているかどうかについて検討した (図 6)。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、次第にその割合は低下し、2005 年には 22.2% (74/333) 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す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 7)。最も頻度が高い疾患はニューモシスチス肺炎で 33.0%、ついでサイトメガロウイルス感染症 (14.3%)、カンジダ症 (13.2%)、結核 (9.5%)、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 8 に示した。頻度が比較的高い疾患 (図 9) 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 10) ではカポジ肉腫と悪性リンパ腫が増加傾向にあった。

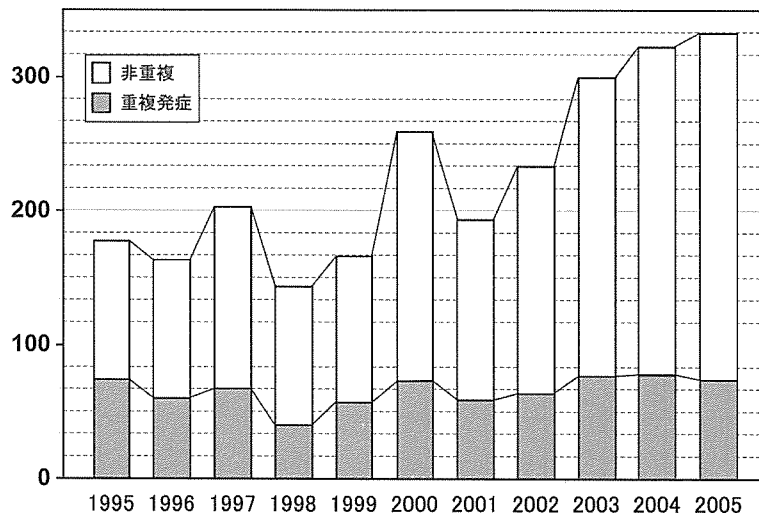


図 6 日和見合併症発症患者数と複数疾患発症の割合

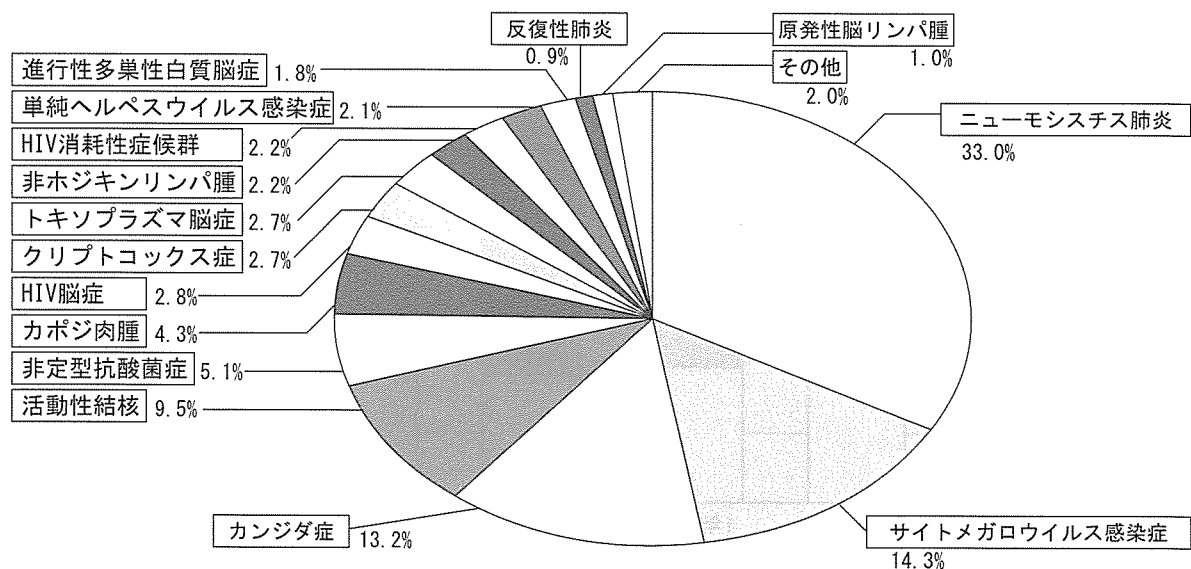


図 7 1995 年から 2005 年までのエイズ指標疾患の頻度



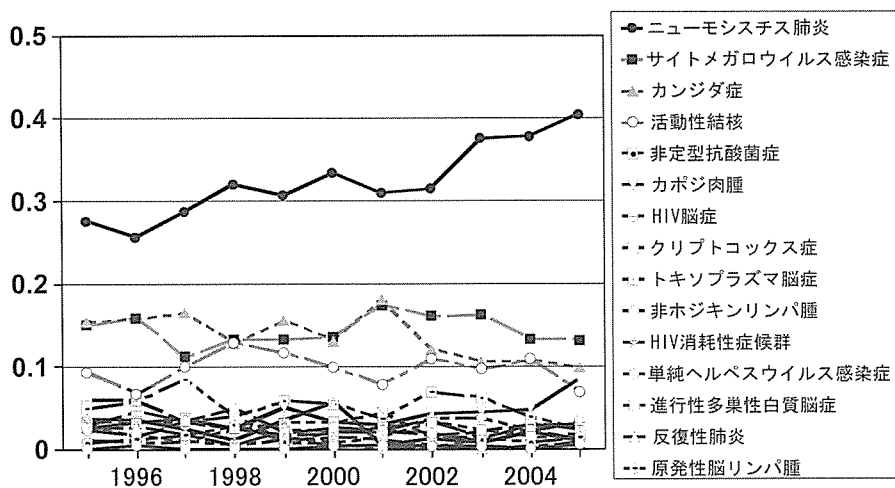


図8 日和見合併症の推移

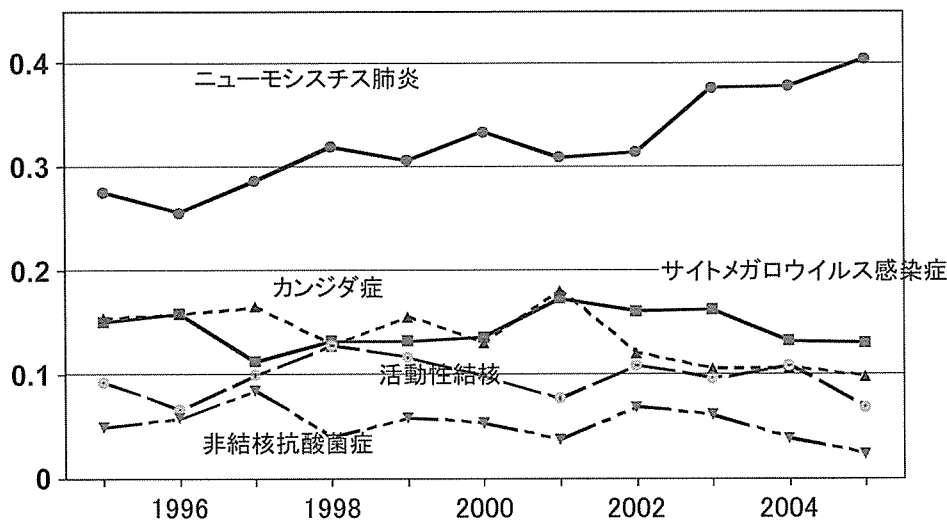


図9 日和見合併症の推移 —主要疾患—

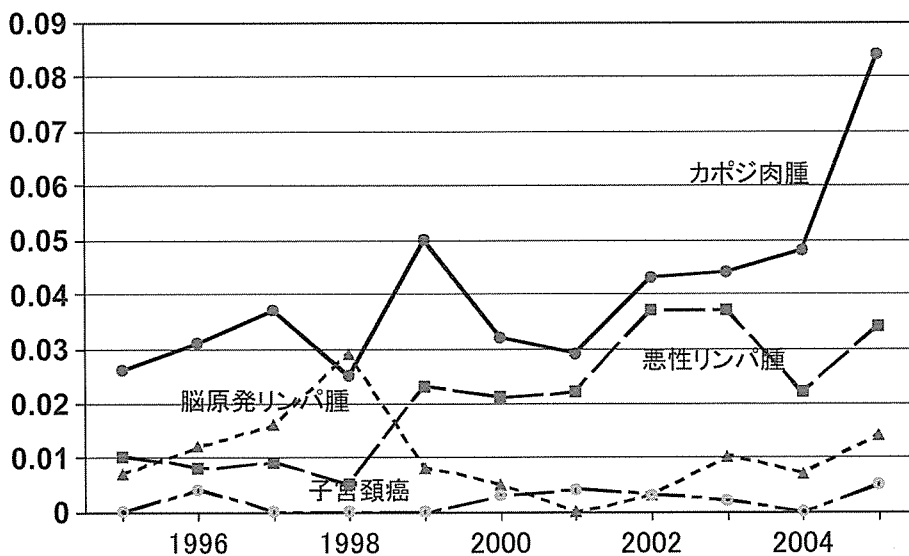


図10 日和見合併症の推移 —悪性腫瘍—

疾患頻度を HIV 発見の時期によって分けると (図 11)、HIV 診断後 3ヶ月以内(日和見感染症が先に発見を含む)ではニューモシスチス肺炎の頻度が高く、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核症の 4 大疾患が大きな割合を占めていた。診断後長期未受診後の発症でも 3ヶ月以内と同じ傾向を示した。これに対して、診断後しばらく経過してからの発症ではニューモシスチス肺炎の頻度が減り、より多彩な疾患が認められるようになっていた。特に診断後 3ヶ月以上 1年以内の群では、サイトメガロウイルス感染症が最も頻度が高い AIDS 指標疾患となっていた。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図 12 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おり、2005 年

で 10.0%となっていた。まだ高い死亡率でありさらに改善が必要であるが、これまでの日和見感染症の診断と治療に関する知見の蓄積と、日本における啓蒙が適切な治療につながってきた可能性が考えられた。図 13 に主要 4 疾患の年次別死亡率の変化を見たが、特にサイトメガロウイルス感染症とニューモシスチス肺炎の死亡率が低下しており、主要疾患の治療成績向上が全体の死亡率改善に寄与していると考えられた。疾患別の死亡率 (図 14) では、悪性腫瘍 (非ホジキンリンパ腫、原発性脳リンパ腫) と、進行性多巣性白質脳症、HIV 脳症やクリプトコックス症など中枢神経関連疾患が高い死亡率を示していた。

各疾患の発症時 CD4 値を図 15 に示した。ほとんどの疾患の最低値は CD4 が 0 ~ 1  $\mu$ L で、平均

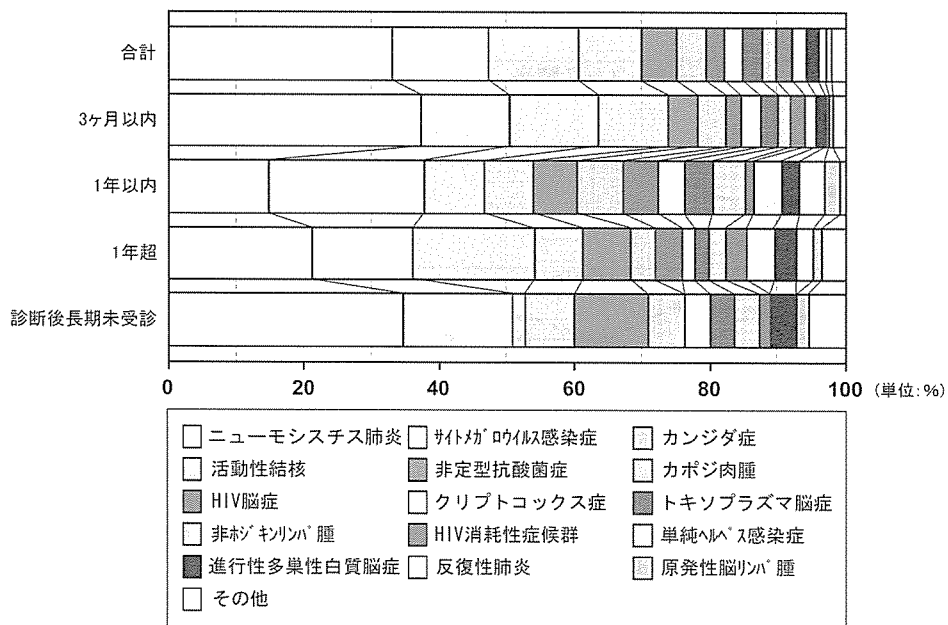


図 11 HIV 発見時期別疾患頻度

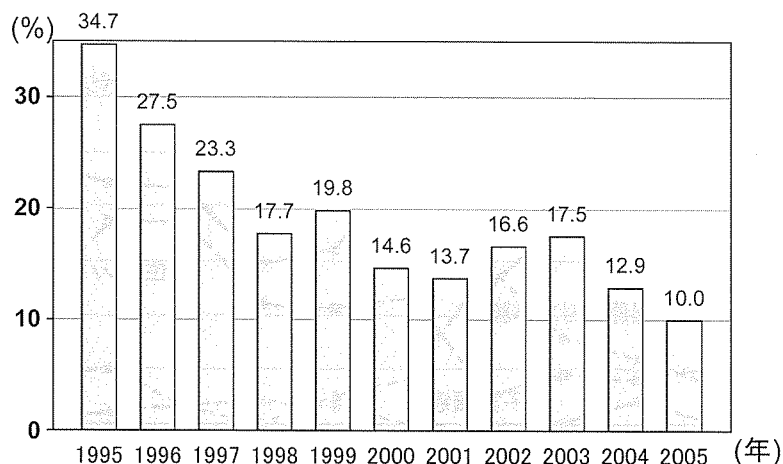


図 12 日和見合併症によって死亡する割合

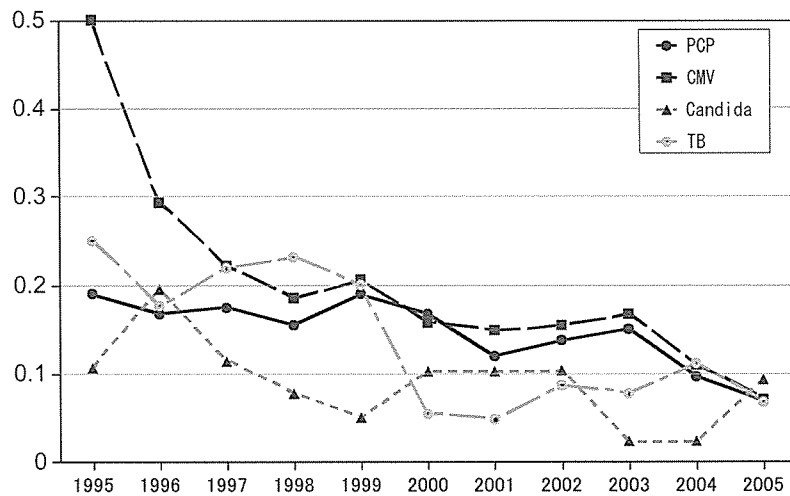


図13 四大疾患の死亡率の推移

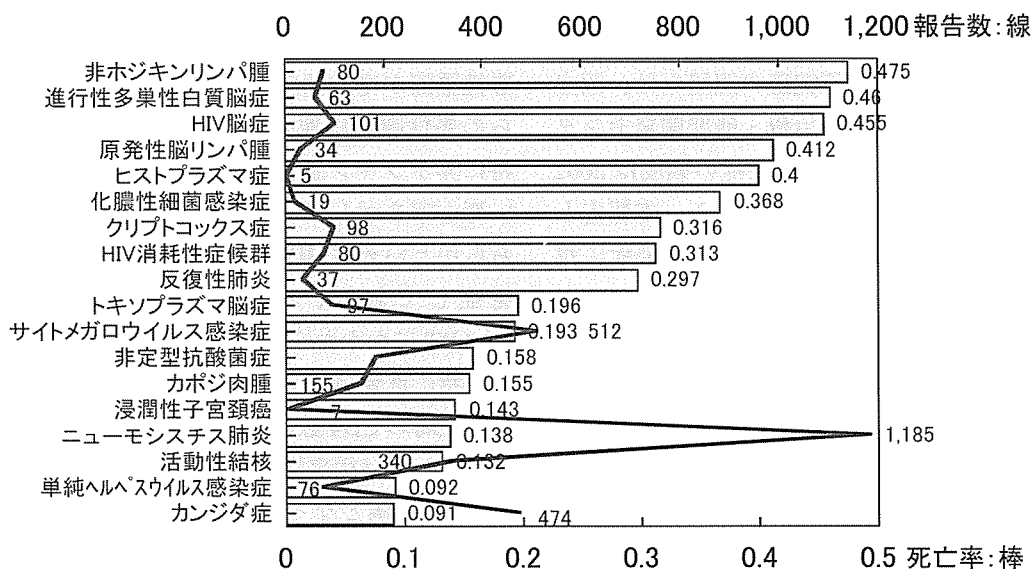


図14 疾患別の死亡率

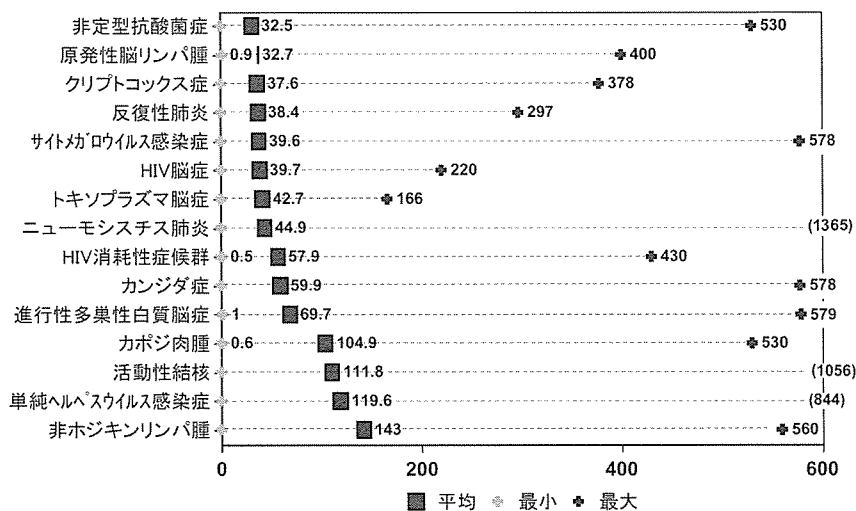


図15 疾患別 CD4 数の分布

値も 100  $\mu\text{L}$  未満であったが、最高値は 166 ~ 1365  $\mu\text{L}$  と著しい高い値を示した例もあり、このような例外的な症例に対する検討が今後必要であると考えられた。また、一連の疾患の中でカポジ肉腫、活動性結核、単純ヘルペス感染症（繰り返しもの）、非ホジキンリンパ腫が比較的高い CD4 数で発症する疾患として注意喚起が必要と考えられた。

## 考 察

日本においては新規 AIDS 発症者の増加傾向が続いており、これはすなわち AIDS 指標疾患が増加してきていることを示している。本研究による 2005 年度までの集計結果でも寄せられる症例数は増加の一途である。先進諸外国と異なり、日本においては日和見感染症・合併症対策もいまだ重要な課題であり、厚生行政上も重点的な対策が必要であると考えられる。本研究班の照屋らは、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター (ACC) においては、日和見感染症の頻度は 2002 年を境に減少に転じたと報告している。本報告との乖離の原因としては、ACC が HIV 感染症に対する啓蒙が比較的浸透している東京に位置しており、HIV の早期発見が可能となっている可能性や、全国集計で著明に増加しているニューモシスチス肺炎で HIV が判明した患者は、発見病院で治療されてから抗 HIV 療法のため ACC のような中核的な HIV 診療病院へ転送されている可能性が考えられる。本研究は全国 HIV 診療拠点病院の担当者の高い活動意欲と善意に支えられ、70%前後と高い回収率が得られていることから、日本全国で見した場合日和見感染症・合併症が増加しつつあるのは確実と考えられる。

本研究でみた日本の AIDS 指標疾患の最近の特徴のひとつとして、初発疾患としてのニューモシスチス肺炎が増加の一途であること、この主要なグループは HIV 診断後 3 ヶ月以内（日和見感染症が先の場合を含む）であること、ニューモシスチス肺炎の治療成績は向上しており死亡率は 10%を下回るようになってきたことなどがあげられる。HIV 感染症の発見疾患としてのニューモシスチス肺炎の重要性や治療法などに関する啓蒙が、ある程度奏功している可能性を示唆するものと考えられた。

同様に、1990 年代に高かった同一患者が複数疾

患を発症する割合が、この数年は低下し、2005 年では 22.2% となってきた。単一疾患のみを発症する患者の割合が増していることは、適切な日和見感染症治療に引き続いて HAART 療法が開始され、日和見感染症の連鎖が生じていないことを表すものと考えられた。

この数年の傾向としてサイトメガロウイルス (CMV) 感染症が第 2 位の疾患として増加傾向であった。特に、HIV 診断後 3 ヶ月から 1 年の患者群においては最も頻度が高い疾患となっており、免疫再構築症候群、或いはニューモシスチス肺炎が治癒した後に引き続いてくる疾患として重要であると考えられる。CMV 感染症の死亡率は著しい改善が見られているが今後注目していかなければならない。

さらに、最近の傾向としてカポジ肉腫、非ホジキン悪性リンパ腫、脳原発悪性リンパ腫といった悪性腫瘍が増加傾向にある点があげられる。これらの悪性腫瘍は他の疾患と比べて死亡率が高く、特に非ホジキン悪性リンパ腫では 47.5% と最も高い死亡率を示している。また発症時期としてもどちらかといえば HIV 診断から時間が経過してから発症しており、CD4 数も高い傾向がある。HAART にかかわらず発症している可能性があり、今後特に重要視していく必要があると考えられた。

発症時の CD4 数に関する検討では、主たる発症時期としては従来指摘されていたように CD4 数が 100  $\mu\text{L}$  未満となつてから多くの疾患が発症していたが、CD4 値の最高値に目を向けると、疾患によって 166  $\mu\text{L}$  (トキソプラズマ症) ~ 1,365  $\mu\text{L}$  (ニューモシスチス肺炎) と高い値で発症する例が認められていた。CD4 値は測定毎の変動が大きく、また薬剤や患者の状態によって大きな差が生じるため、今回のデータのみで CD4 値が高くても日和見感染症を発症すると断言することは困難であるが、少なくとも単回の測定データのみから日和見感染症発症のリスクを考えることは危険であると考えられた。CD4 値に関しては引き続き検討を加える必要がある。

HIV 感染症の早期発見のため様々な取り組みがなされており、HIV 抗体検査の普及や迅速診断法の導入などが着実に進められている。一方で HIV 感染症の診断は過半数が病院受診時の検査であり、医療従事者が HIV 感染症に気づくことも、重要な HIV 早期発見の手段である。このためには日和見