

200727011A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成19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20(2008)年3月

まえがき

本研究班事業で集積された2006年の日和見感染症の症例数は過去最高を記録し、HIVに見られる日和見感染症が多くの病院で経験する疾患となりつつあることを実感する状況となってきました。本研究はHIVの治療ができる時代にあつての日和見感染症の状況を把握し、現状にあつた診断法と治療法の改善を目指すものです。2年目を終えることができ、臨床の場に有用な成果が集積できたものと自負しております。

このような成果が得られたのも、各種アンケート調査へのご協力をはじめとするHIV医療に携わる多くの方々のご支援によるところが大変大きいものであります。ここに深く御礼申し上げます。研究成果をご一読いただき、忌憚なきご意見を賜れば幸いです。

2008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

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 准教授

山崎 善隆 信州大学医学部附属病院
内視鏡診療部 助教

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

総括研究報告書

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.....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¹、片野 晴隆²、竹内 勤³、古西 満⁴、山崎 善隆⁵、
永井 英明⁶、堀場 昌英⁷

（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 慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室、

⁴ 奈良県立医科大学 感染症センター、⁵ 信州大学医学部附属病院、

⁶ 国立病院機構東京病院 呼吸器科、⁷ 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－10

分担研究者：安岡 彰¹、照屋 勝治³

研究協力者：栗原慎太郎¹、本田 章子¹、高見 陽子¹、
鳴河 宗聡²、渡辺 珠代³、菊池 嘉³、岡 慎一³

（¹ 長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター、

² 富山大学医学部感染予防医学／感染症治療部、

³ 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）

日本の HIV 感染者に見られた悪性腫瘍（エイズ指標疾患を除く）の発生状況－速報－30

分担研究者：安岡 彰¹、照屋 勝治²

研究協力者：栗原慎太郎¹、本田 章子¹、高見 陽子¹、渡辺 珠代²、岡 慎一²

（¹ 長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター、

² 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）

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34

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：田沼 順子、立川 夏夫（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）39

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）

HIV 合併原虫症新規治療薬の開発に関する研究44

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¹、所 正治²

（¹慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室、

²金沢大学大学院医学系研究科・寄生虫感染症制御学教室）

免疫再構築症候群の発症に関連する臨床的因子51

分担研究者：古西 満¹、照屋 勝治²、永井 英明³、堀場 昌英⁴

研究協力者：善本英一郎¹、小田原 隆⁵、今村 顕史⁶、藤 純一郎⁷、
後藤 哲志⁸、日笠 聡⁹、健山 正男¹⁰

（¹奈良県立医科大学 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国立病院機構東京病院 呼吸器科、

⁴国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科、

⁵東京大学医科学研究所 感染免疫内科、

⁶都立駒込病院 感染症科、

⁷東京女子医科大学 感染症科、

⁸大阪市立総合医療センター 感染症センター、

⁹兵庫医科大学 血液内科、

¹⁰琉球大学 感染病態制御学)

***Mycobacterium avium complex* による免疫再構築症候群の原因解明と治療法の開発**59

分担研究者：山崎 善隆（信州大学医学部附属病院 内視鏡診療部）

研究協力者：田邊 嘉也¹、塚田 弘樹²

（¹新潟大学医学部 第二内科、²新潟市民病院 感染症科）

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65

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（国立病院機構東京病院）

ニューモシスチス肺炎の最適治療に関する臨床研究69

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77



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¹、片野 晴隆²、竹内 勤³、
古西 満⁴、山崎 善隆⁵、永井 英明⁶、
堀場 昌英⁷

(¹国立国際医療センター 医長

²国立感染症研究所感染病理部 室長

³慶応大学医学部 教授

⁴奈良県立医科大学 准教授

⁵信州大学医学部附属病院 助教

⁶国立病院機構東京病院 医長

⁷国立病院機構東埼玉病院 医長)

研究要旨

増加しつつある HIV に合併する日和見感染症の適切な診断・治療方法を明らかにするための検討を行った。日和見感染症の動向では報告数は過去最高となりニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症、悪性腫瘍が増加していた。HIV にみられる指標疾患以外の悪性腫瘍についても集計を行い、肝癌、肺癌、胃癌、白血病の順で頻度が高かった。HIV 感染者でも結核診断のための QFT が有用なこと、免疫再構築症候群として発症する非結核抗酸菌症はマクロライドの発症予防投薬で減少できる可能性が細胞実験及び臨床データから示されたこと、免疫再構築症候群としての CMV 感染症も発症前の CMV ウイルス検査が有用である可能性、悪性リンパ腫患者では組織中から各種ウイルスが検出されることなどが明らかとなった。

研究目的

日本では HIV に伴う日和見感染症は増加の一途にあり、エイズ治療・研究開発センターなど専門施設から、一般病院へと診療の場を変えつつある。これに対応するため 1) HIV 合併日和見感染症の早期発見、2) 日和見感染症の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) 免疫再構築症候群の病態把握とその回避や対処法、などを検討し、一般病院への情報提供を行うことが重要となっている。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、免疫再構築症候群を考慮に入れた適切な治療を確立し、その情報発信も最終目標としている。

研究方法

本研究では重点項目として以下の点を中心に検討した。

1. 日和見感染症の動向と頻度の調査

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た。また本年度は HIV 感染者の悪性腫瘍も集計した。(安岡)

2. HIV 合併日和見感染症の早期発見

a) 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 γ 産生能検査 (QuantiFERON TB-2G; QFT) は免疫応答による反応系であるため、細胞性免疫不全である HIV 感染者での有用性はまだ明らかではない。HIV 感染者での使用適否について検討した。(永井)

b) 非結核抗酸菌症

HAART 療法の阻害因子としても本症は重要な疾患であることから、発症の背景と免疫再構築症候群として発症する因子について検討した。また、非結核抗酸菌症の治療薬である rifabutin の薬剤血中濃度についての検討を開始した。(照屋)

c) サイトメガロウイルス (CMV)

免疫再構築症候群として発症した患者の治療前のウイルス検出が、発症のマーカーとなるかどうかを検討した。(照屋)

d) 悪性リンパ腫

増加しつつある EB ウイルス非関連リンパ腫について、EB ウイルス以外のウイルス感染との関連を検討した。またエイズ治療・研究開発センターにおける悪性リンパ腫の治療成績に影響する要因について検討した。(片野、照屋)

e) 原虫症

日本において診断が困難な AIDS 指標疾患の一つである、クリプトスポリジウム症の病原体の同定、遺伝子定量法について検討した。(竹内)

3. 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

免疫再構築症候群の発症因子を明らかにするため、発症群と非発症群の臨床的背景の差を比較した。(古西)

b) ニューモシスチス肺炎 (PCP)

昨年度の診断に引き続き、PCP の治療成績と治療薬の効果、副作用について検討した。(堀場)

c) 非結核抗酸菌症

抗酸菌をヒト気管支上皮培養細胞内に侵入・増殖させる系を確立し、比較的低濃度のクラリスロマイシンによる細胞内殺菌の効果を検討した。(山崎)

d) トキソプラズマ症

原虫特異的酵素で治療標的となる NTPase とピルビン酸キナーゼ II (PyKII) についての構造解析をおこなった。(竹内)

(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では長崎大学医学部・歯学部附属病院の倫理審査に諮り、承認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疫学研究や臨床研究など各種倫理指針に従い、必要な場合は各施設で倫理委員会に諮って承認を得た上、倫理指針に従って文書または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. 日和見感染症の動向と頻度の調査

2006年までの集計結果で日和見感染症は増加を続けており、2006年には総エピソード数は499件と過去最高となった。初発疾患としてのニューモシスチス肺炎、HIV診断後3ヶ月以上経過後ではCMV感染症やMAC症の重要性が明らかとなった。また悪性リンパ腫やカポジ肉腫といった悪性腫瘍が増加していた。

HIVに見られる指標疾患以外の悪性腫瘍の頻度についての全国調査では、106例の悪性腫瘍例が報告された。最も頻度が高い腫瘍は肝癌で、肺癌、胃癌、白血病の順であった。感染ルート別では医原性（凝固因子製剤が中心）で肝癌が約2/3を占めていた。同性間・異性間では乳癌など性別に関連するものを除き発生傾向は全体と同様であった。白血病ではCD4が低い患者で発生率が高く免疫不全との関連が示唆された。全体に死亡率が高く予後不良であった。

2. HIV合併日和見感染症の早期発見

a)結核

QFTはHIV感染者の結核でも陽性となることが明らかとなり、これまでのツベルクリン反応などより有用性が高かった。また非結核HIV患者での検討では、QFT陽性コントロールが陰性となる例はなく、QFTはHIV感染者でも結核の診断に使用できることが確認された。

b)非結核抗酸菌症(MAC)

非結核抗酸菌症はHAART治療時代では過半数が免疫再構築症候群として発症していた。MAC発症者はHIVに対する抑制作用及び免疫改善作用が強いlopinavir投与群で頻度が高かった。免疫不全が進行した患者でのHAART導入に際しては、予め1ヶ月以上アジスロマイシンによる発症予防投薬を行ったところ、免疫再構築症候群の発症は有意に低下した。

c)サイトメガロウイルス(CMV)

免疫再構築症候群として発症し発症前のCMVウイルス量が測定されていた患者4例のうち、2例では治療前にウイルスが検出されていた。免疫再構築症候群の抑制のためにはHAART開始前のCMVウイルスの検出および発症前投与が有用で

ある可能性が示唆され、今後さらに検討が必要と考えられた。

d)悪性リンパ腫

悪性リンパ腫組織からEBV、HHV-8、HIVのほかCMV、HBV、HHV-6、HSV、TTVなどのウイルスが検出された。CMVなどでは非疾患部と比較しウイルス量が多く検出された症例も認められた。治療に関する成績では治療開始前のCD4低値、血小板低値が予後不良因子であった。またHAART併用が治療予後の改善に関与していた。関連疾患としてキャスルマン病も3例認められていた。

e)原虫症

リアルタイムPCRを用いたクリプトスポリジウム遺伝子の定量系を構築し、接種オーシスト数との相関が得られた。

3. 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

非発症AIDS群と比較して免疫再構築症候群を発症した群ではヘモグロビン、CD4数、CD8数、総蛋白の低値とHIV-RNAの高値が認められた。HAARTの薬剤との関連ではd4Tを含む組合せが免疫再構築症候群のリスクが高いという結果であった。

b)ニューモシスチス肺炎(PCP)

ST合剤による治療は全例有効であったが、副作用発現の頻度が高かった。ステロイドホルモン投与や入院時IgE値と副作用出現には明らかな関連がなかった。免疫再構築症候群を発症した例は副腎皮質ステロイドホルモンの投与によりコントロールが可能であった。治療中にはCMV感染、単純ヘルペス感染、食道カンジダ症、クリプトコックス髄膜炎などの合併感染が認められた。

c)非結核抗酸菌症

1/4MICと比較的低濃度のクラリスロマイシンによっても細胞内殺菌が亢進され、サイトカイン・ケモカインの産生が抑制されていた。非結核抗酸菌症の発症に上皮細胞の関与が推定され、クラリスロマイシン予防投薬により本症の免疫再構築症候群が抑制される可能性が示唆される結果であっ

た。

d) トキソプラズマ症

NTPaseの結晶化が可能となり、抗トキソプラズマ薬としてピリメサミンとの比較を行った。効果は認められたが、ピリメサミンを越える効果は認められなかった。PyKIIについては細胞内分布を解析した。

考 察

日和見感染症の動向は、増加傾向や発症時期による日和見感染症の違いが明らかになるとともに、疾患様相が年々変化していることも明らかとなり、我が国唯一の疫学データとして貴重な成果が得られた。診断では結核症に対する新しいマーカであるQFTが日本のHIV感染者にも用いることができることが明らかとなり、また悪性リンパ腫発症に様々なウイルスが関与する可能性が示唆されるなど貴重な成績が得られた。

免疫再構築症候群の発症に高度の免疫低下、HIV-RNAの高値や、治療薬としてlopinavir投与の関連が明らかになるなど今後の治療方針に根拠となる成績が得られた。また発症予防のために非結核抗酸菌症に対するクラリスロマイシン投与、CMV感染症のウイルス量測定による予防投薬などが方策となる可能性が示唆された。

自己評価

1. 達成度について

日和見感染症の早期発見、新しい診断法や治療法の開発、免疫再構築症候群への対処など、成果が明らかとなっており、研究2年目として予定していた内容を達成することができた。

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

抗HIV療法が長期にわたるようになり、日和見感染症の様相も変化してきていることが明らかになり、またQFTなど新しい診断法や免疫再構築症

候群への対処法に関する示唆に富むデータが集積されてきており、今後も本研究を継続し、新たな問題点を検討する必要がある。さらに本研究で得られた知見を加え、一般診療担当者への情報提供も今後積極的に行っていききたい。

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。

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¹、照屋 勝治³

研究協力者：栗原慎太郎¹、本田 章子¹、高見 陽子¹、
鳴河 宗聡²、渡辺 珠代³、菊池 嘉³、岡 慎一³

(¹長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター

²富山大学医学部感染予防医学／感染症治療部

³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

2006 年にみられた HIV に合併する日和見感染症の動向を調査し、これまでに蓄積されてきた 1995 年以降の調査データと合わせて検討した。全国の HIV 診療拠点 369 病院に調査票を送付し、229 病院から回答を得た（回答率 62.1%）。

総エピソードは 499 回と過去最高を更新した。2006 年度も HIV と診断されて 3 ヶ月以内の日和見感染症発症（HIV 診断より日和見感染症診断が先の例を含む）が多く認められた。同じ背景から抗 HIV 療法を受けていない群が最も多かったが、治療中断している例も多く、両者を併せた HIV の無治療例が 89.3% を占めた。

発症疾患はこの数年と同様、ニューモシスチス肺炎（PCP）（33.5%）、サイトメガロウイルス（CMV）感染症 14.6%、カンジダ症 12.8%、結核 9.4% の順であった。経年変化では PCP、CMV 感染症、カポジ肉腫、悪性リンパ腫の増加傾向が続いていた。

HIV 診断時期別特徴では診断 3 ヶ月以内の群では PCP が最も多く、一方 3 ヶ月～1 年では CMV 感染症が多く認められた。また 3 ヶ月以降で非結核抗酸菌症の頻度が高くなっていった。

死亡率は年々低下しており 2006 年は 8.4% であった。悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向が認められた。

研究目的

強力な抗ウイルス療法（Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART）が本格的に導入されて 10 年が経過した今日、様々な理由から治療継続が困難な症例が発生し、再び日和見感染症への対処の重要性は高まってきている。また、AIDS を発症してから HIV に感染していることが判明する患者も増加傾向が続いており、日和見感染症の動向は日本の HIV 対策を考える上で重要なデータである。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。本年度もこれまでに集積されてきたデータに、2006 年における日和見感染症発生状況のデータを収集・追加し解析を行った。

研究方法

日本の HIV 診療の現状では HIV と診断されるとほとんどの場合は HIV 診療拠点病院へ紹介されることから、調査の対象は全国 369 の HIV 診療拠点病院とした。対象病院の病院長・診療担当医宛に表 1 (a, b, c, d) に示す調査票を送付し、2006 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。

アンケート送付施設からの回答率を改善させ、症例の急増で多忙となっている診療担当医の負担を減らすため、アンケート項目はなるべく簡素で必要最小限なものとし、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での返信も可能とした。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19年8月16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を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たうえ、研究計画は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。本研究で収集されるデータは個人情報を含まないが、HIV感染症の臨床データであることから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。

研究結果

平成19年度は369のHIV診療拠点病院にアン

ケートを送付し、229病院から2006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62.1%）。回答率を算出することが可能な2002年以降では毎年60-70%とほぼ安定した報告率が得られていた。（図1）。

2006年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは80病院（34.9%）で罹患患者数は360例、総エピソード数は499回と過去最高を更新した。年別報告数の推移を図2に示した。この10年間のエイズ指標疾患の総数は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。2002年以降は再び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。

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療法未施行例がエイズ指標疾患発症者の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

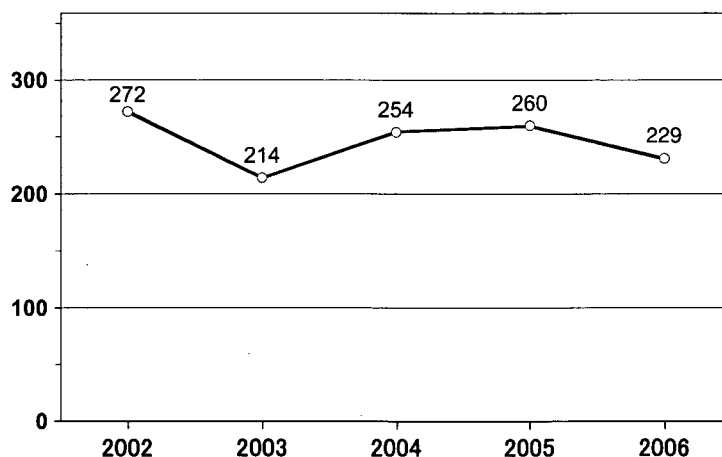


図1 アンケート協力病院数の推移

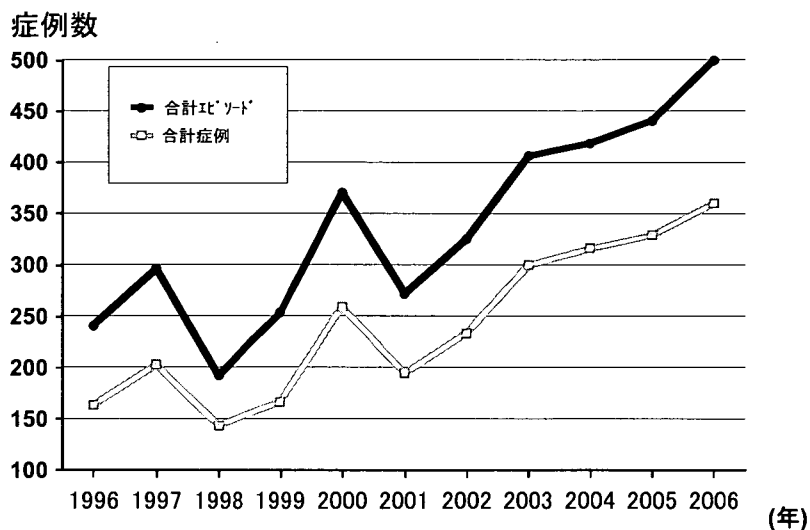


図2 日和見合併症報告数の推移

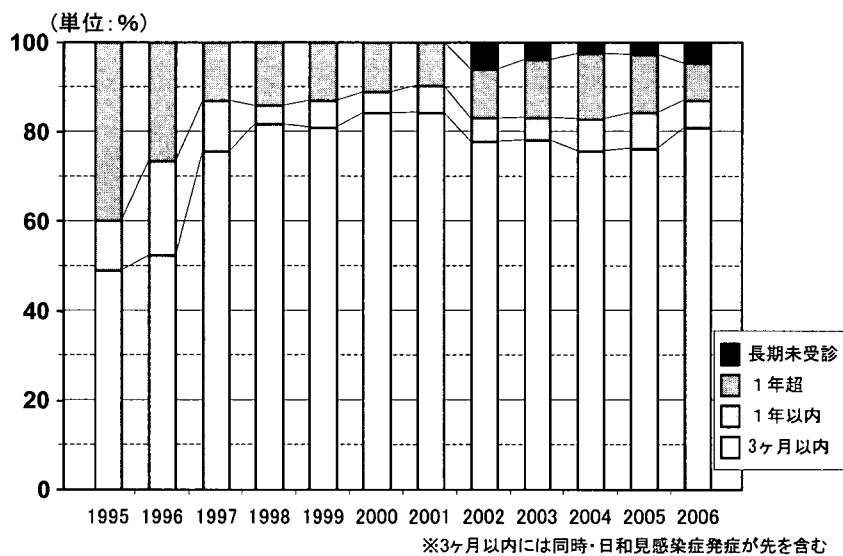


図3 HIV診断から日和見感染症発症までの期間

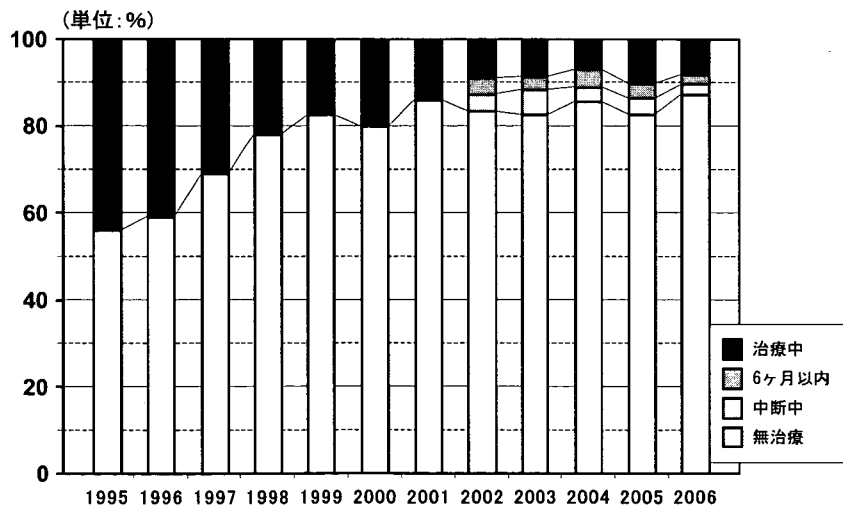


図4 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

中（2001年までは無治療例に含まれる）もあわせると、2006年は89.3%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6ヶ月以内の開始初期の例が比較的多く、2006年で治療中の症例の21.6%を占めていた。ただ、この比率は昨年度の検討（2005年）では25.4%であったが、2006年はやや低下していた。

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40.1%に過ぎず、抗HIV療法未施行（37.6%）や治療中断（22.3%）といった治療が行われていない例が過半数を占めた。

発症する日和見感染症が高度の免疫不全の持続を背景として見られているかどうかの指標として、

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割合を検討した（図6）。1995年には複数発症患者は全患者の41.6%（74/178）と2/5の患者は2つ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、2006年には26.7%（96/360）となっていた。

図7にこれまでに累積された日和見感染症の頻度を示した。集計を始めて以来最も頻度が高い疾患は常にニューモシスチス肺炎で33.5%、ついでこの数年はサイトメガロウイルス感染症が2位となり14.6%であった。さらにカンジダ症（12.8%）、結核（9.4%）、非結核性抗酸菌症（5.1%）、カポジ肉腫（4.4%）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は集計を始めた当初は第

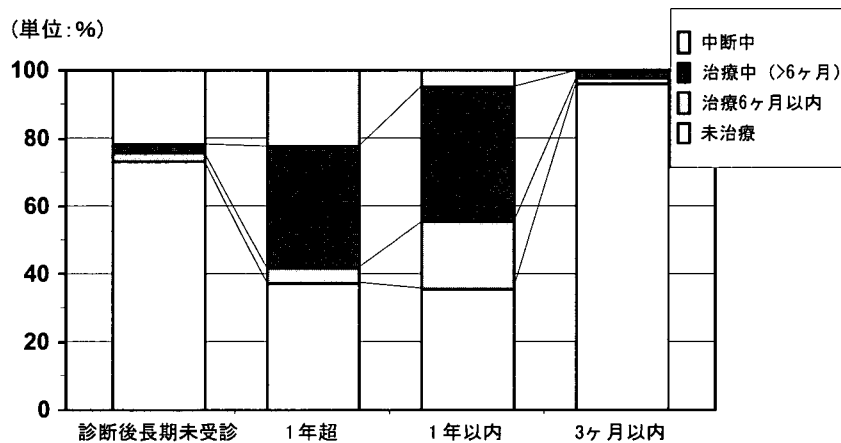


図5 HIVの診断時期別の抗HIV治療状態

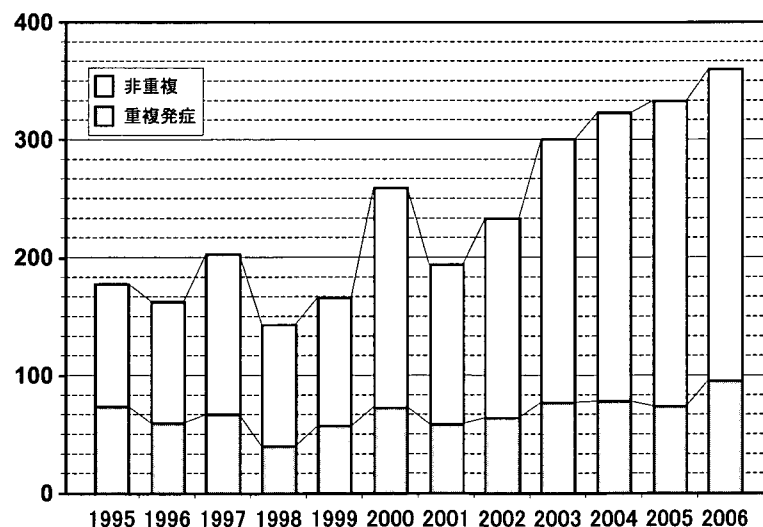


図6 1年間に複数の日和見感染症を発症する患者の割合

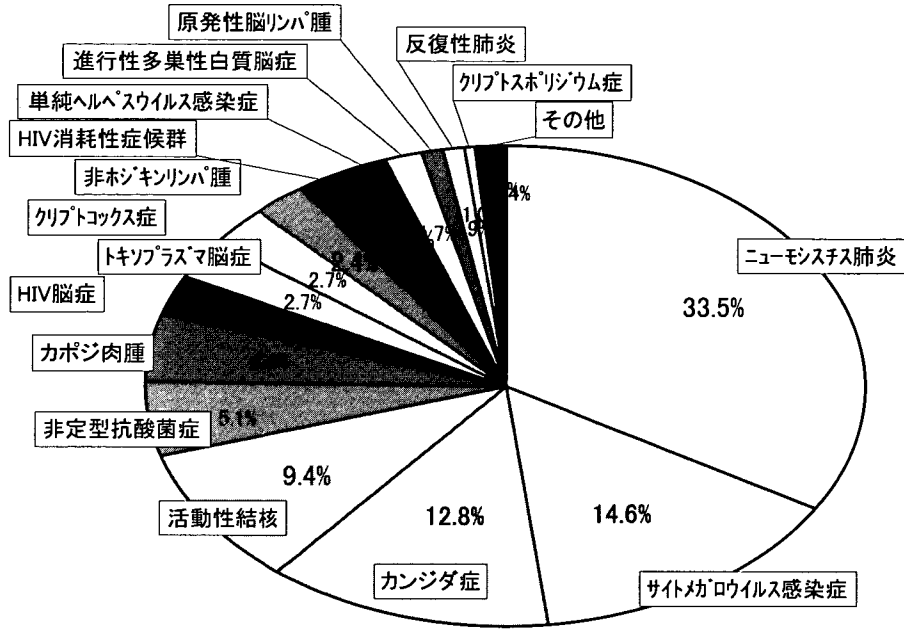


図7 AIDS 指標疾患の頻度 1995-2006

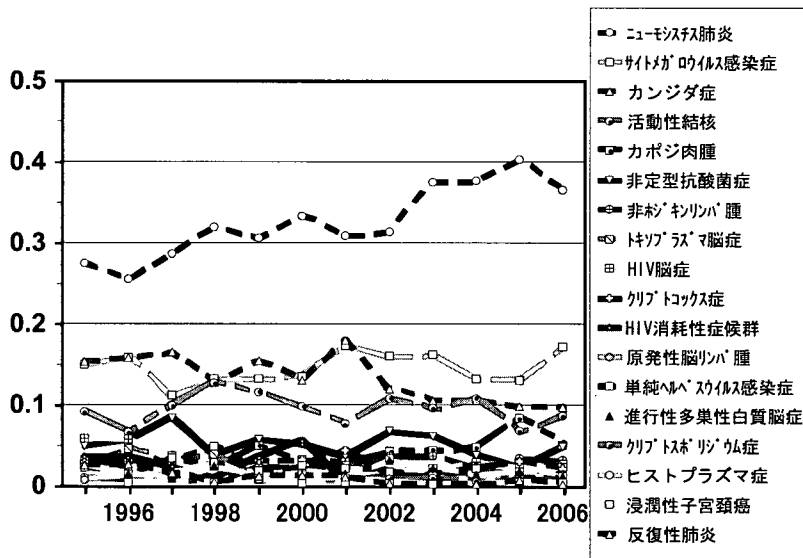


図8 日和見合併症の推移

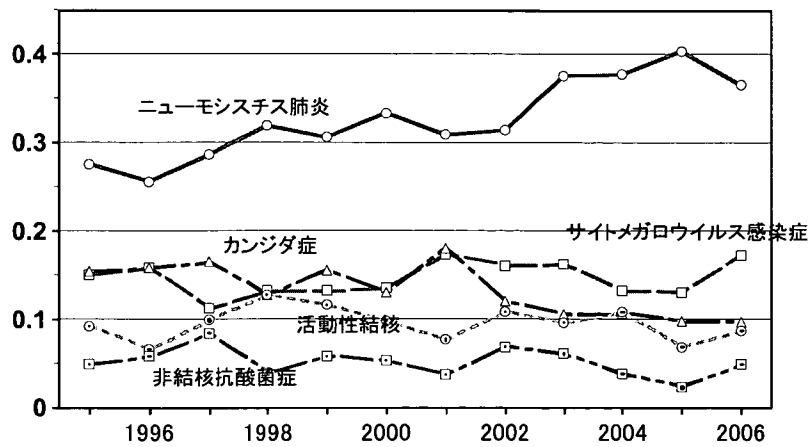


図9 日和見合併症の推移 —主要疾患—

3位の疾患であったが次第に相対頻度が増し、2002年にカンジダ症をぬき第2位の疾患となった。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。2005年にカポジ肉腫の頻度が急増し注目されたが、2006年は前年より低下していた。しかし全体の経過を見た場合、カポジ肉腫が増加傾向にあることは明らかである。

疾患頻度をHIV発見の時期によって分けてみると(図11)、HIV診断後3ヶ月以内にみられた日和見感染症(日和見感染症が先に発見された場合を含む)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3ヶ月以上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。また3ヶ月以上経過した群では非結核抗酸菌症の頻度が高くなっていくのも特徴的であった。

地域別での疾患頻度を図12に示した。北海道、北陸は疾患総数が関東の1/10しかなく、相対頻度を比較するのは困難であるが、症例数の多い関東、東海、関西を比較した場合、東側に結核がやや多い傾向が見られるものの疾患による大きな偏りは認められなかった。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図13に示した。HAART以前の1995年では死亡率は35%と非常に高かったが、その後低下してきており、2006年では8.4%となっていた。図14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の死亡率が大きく低下してお

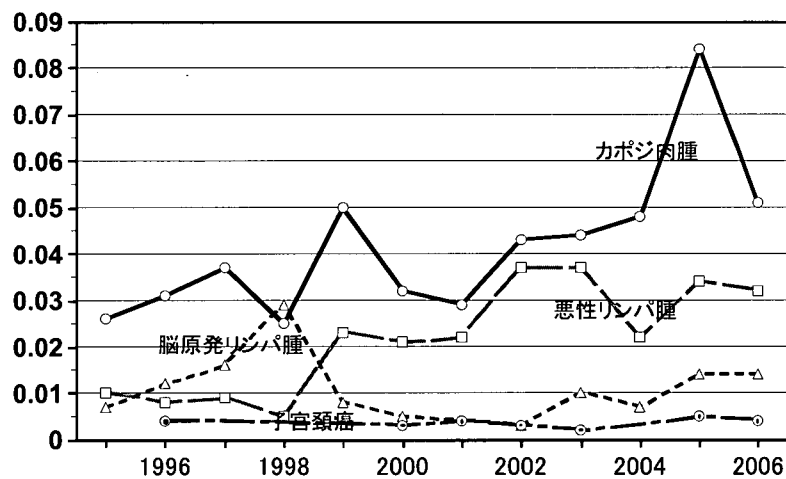


図10 日和見合併症の推移 —悪性腫瘍—

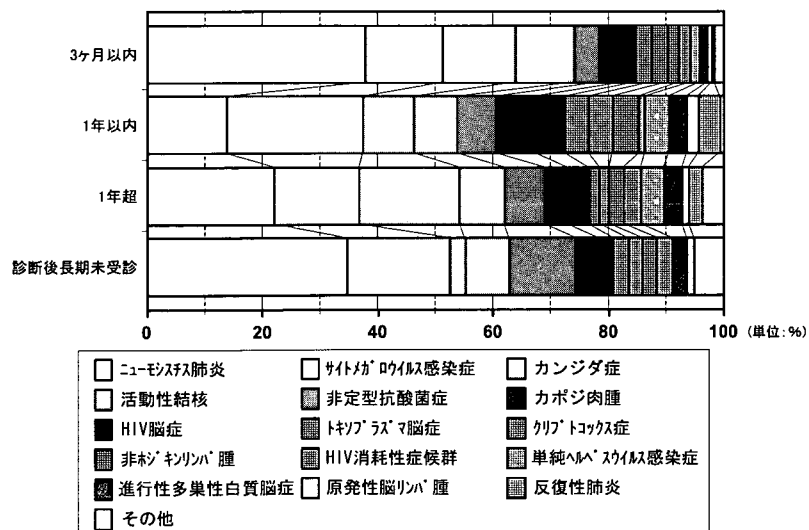


図11 HIV発見時期別疾患頻度

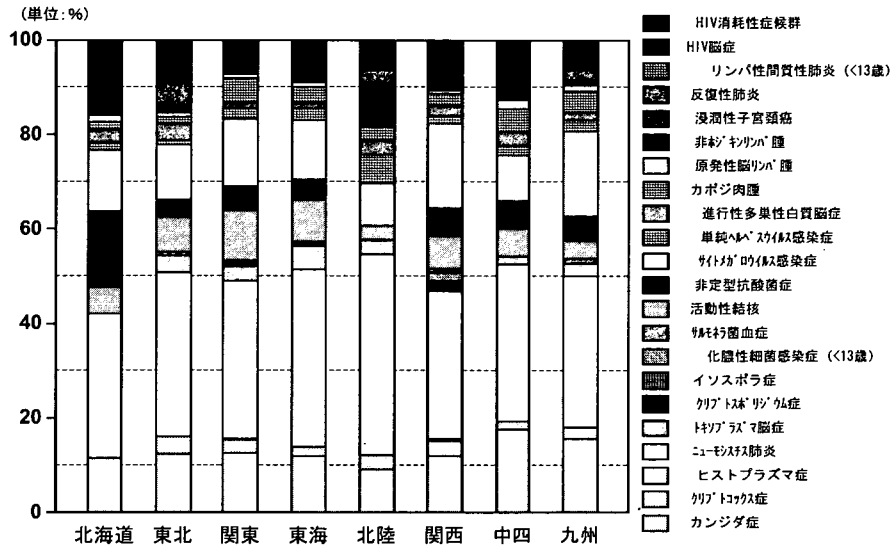


図12 地域(ブロック)別日和見感染症の頻度

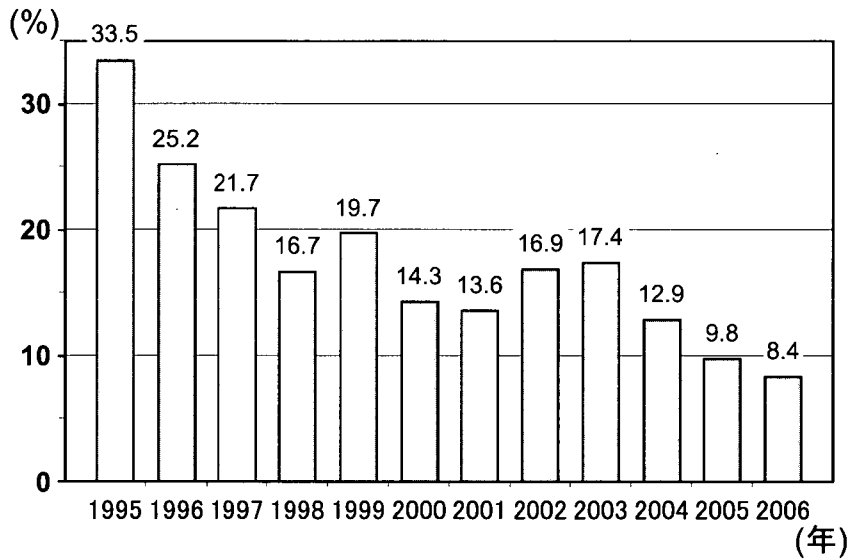


図13 日和見感染症によって死亡する割合

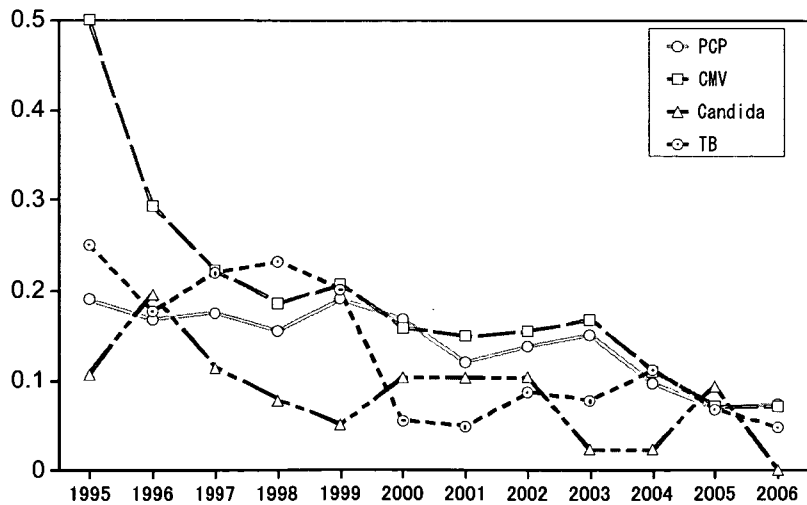


図14 主要日和見感染症の死亡率推移

り、また最も頻度が高いニューモシスチス肺炎も死亡率が1/2に低下していた。このような主要疾患の治療成績向上が全体の死亡率改善に大きく寄与していると考えられた。疾患別の死亡率（図15）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での死亡率が高いことが特徴的と思われた。

考察

HAARTが導入されて10年以上が経過した。当初はHAARTにより日和見感染症が減少するのではないかと考えられていたが、日本における発生総件数は減少せず、むしろ2006年1年間に見られた日和見感染症は過去最高の数値となった。この増加は、HIVと診断されてから3ヶ月以内の日和見感染症が大部分を占めるようになったこと、1年のうちに日和見感染症が繰り返し起こる患者の割合が低下してきていることから、HAART以前のような同一患者が繰り返し日和見感染症を起こしているのではなく、新規にHIV感染・AIDS発症が判明する患者の増加によるものである。エイズ動向委員会の報告を見ても、日本においては新規にAIDSを発症する患者数が年々増加傾向を続けており憂慮される。

HIV診断時期と日和見感染症の発症タイミングや日和見感染症発症時の抗HIV療法実施状況を見ると、多くがHIV診断後3ヶ月以内のHIV療法未実施の患者であることがわかるが、2006年の変化

として一旦HIVと診断された後、医療機関を長期受診していなかった患者からの日和見感染症発症が増加した点があげられる。当然であるがこのような患者は多くがHIV治療を受けていないか、一旦開始した治療を中断していた。また、1年以上治療を行っていて日和見感染症を発症した患者でも、HAARTを行っている割合は1/2未満であり、治療を行っていないか治療中断が過半数を占めた。HAARTは以前と比べて服薬がしやすくなり副作用も低減し継続しやすくなっているとはいえ、一定の割合で治療の継続が困難で治療が導入できなかったり途中でドロップアウトする患者が発生するものと考えられる。このような患者へのセーフティネットとしても、適切な日和見感染症の診断と治療の改善を図ることが重要である。

疾患別の頻度としてはニューモシスチス肺炎が最頻疾患であり、相対的な頻度も年々増加の傾向にある。これはAIDSの最初に見られる疾患が本症であることが多いためと考えられる。本症の死亡率は1995年頃と比べて半減しており、HIV感染症以外では診療することが少ないニューモシスチス肺炎の診断と治療に関する知識と経験が、ある程度浸透してきたためではないかと推測される。

次に多い疾患はサイトメガロウイルス（CMV）感染症であった。2002年にカンジダ症を越えて第2位の疾患となって以来、さらに差を広げつつある。これはCMV網膜炎が初期からHAART開始後1年を経過するくらいまで認められる疾患であることに加え、CMV抗原血症（CMV antigene-

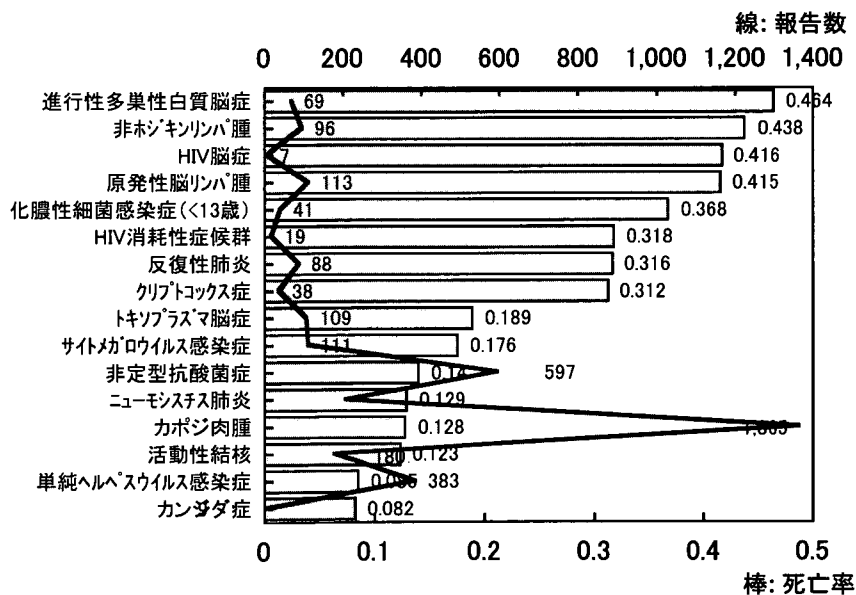


図15 疾患別の死亡率

mia) やPCR法などによる診断が得られやすくなったことも関連していると思われる。特にHIVと診断されてから日和見発症まで3ヶ月～1年以内での発症疾患では最頻となっていることは特徴的といえる。免疫が著しく低下した状態で発見された患者では、HAART開始後も1年までの間は眼科による診察やCMV antigenemiaなどによる定期検査が必要であると考えられる。

日本では結核が第4位、非結核抗酸菌症が第5位と抗酸菌症も重要な日和見疾患である。これらは免疫再構築症候群を発症しやすい疾患であることが知られており、適切な対処法についての検討を続ける必要がある。

疾患の年次推移を見た場合、悪性リンパ腫、カポジ肉腫が増加してきている。前者は発症後の予後もまだ悪く、各方面からの検討が求められている。カポジ肉腫については昨年度(2005年データ)で急増しておりその後の動向が注目されたが、2006年度は2005年よりは減少していた。しかし全体としては増加傾向にあることは明らかである。本症の治療薬であるリポ化ドキシソルピシンが日本でも保険承認薬として使用できるようになった。HAARTによる改善も知られている本疾患の治療成績の変化と、治療の組合せや選択法の検討、さらに病態解明が課題として残されている。

日和見感染症による死亡率を見ると年々改善が見られており、2006年では8.4%となっていた。これはAIDSを発症してもHAARTにより免疫の回復が得られるようになったことと、日和見感染症に対する治療成績の改善の両方が寄与しているものと思われる。主要4疾患の死亡率の推移を見ると、すべてで減少傾向にあり、特に第2位の疾患であるサイトメガロウイルス感染症が1995年と比べて1/5に、第1位の疾患であるニューモシスチス肺炎が1/2に低下しており、これら主要疾患の治療成績の改善が死亡率全体の主たる改善理由であった。一方疾患別での死亡率を見ると非ホジキンリンパ腫、原発性脳リンパ腫といった悪性腫瘍、進行性多巣性白質脳症、HIV脳症、クリプトコックス症、トキソプラズマ症といった中枢神経疾患で高い死亡率を示していた。中枢神経感染症の疾患頻度は高くないものの、今後はこれらの治療成績の改善も課題となってくると思われた。

謝辞

本研究はHIV診療拠点病院の担当者の方々の暖かいご支援により成立している。年々患者が増加して業務が多忙になる中、調査にご協力いただいたことに深く感謝申し上げる。本年度ご協力いただいた施設を表2に示した。

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開始後10年を越えた日本でのエイズ指標疾患の特徴や経時変化を明らかにした。

健康危険情報

特記事項なし。

表 1-a アンケート回答票

日和見感染症 回答票

貴施設名： _____

患者情報： 識別 ID _____ 性別（ 男性・女性 ） 年齢： _____ 歳

感染時期： _____ 年頃・不明 感染経路：（同性間感染・異性間感染・医原性感染・不明・その他）

日和見感染症－1

- ①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2006/ _____ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μ 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・^{2ヶ月以上}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 ）
同時・日和見が先を含む

日和見感染症－2

- ①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2006/ _____ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μ 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・^{2ヶ月以上}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 ）
同時・日和見が先を含む

日和見感染症－3

- ①日和見感染症の種類番号： _____ ②発症年月 2006/ _____ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： _____ / μ 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・^{2ヶ月以上}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 ）
同時・日和見が先を含む

表 1-b アンケート用連絡表

日和見感染症アンケート 連絡票

長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター 行

FAX 095-819-7766

貴施設名 _____

ご担当者名 _____

- 2006年は、_____例のエイズ診断疾患を満たす疾患を発症した患者を診療しました。
- 2006年には、該当する患者は認めませんでした。

※ FAX による送付は該当症例がない場合のみとしてください。

----- (切り取り) -----

記入例

日和見感染症 回答票

貴施設名： 長崎大学附属病院患者情報： 識別 ID 長 01 性別 (男性・女性) 年齢： 36 歳感染時期： 2006 年頃・不明 感染経路： (同性間感染)・異性間感染・医原性感染・不明・その他)

日和見感染症-1

①日和見感染症の種類番号： <u>5</u>	②発症年月 2006/ <u>8</u> (日は不要です)
③発症時 CD4 陽性リンパ球数： <u>25</u> / μ l、不明	
④診断根拠番号： (1)・(2)・ <u>合致せず</u> 「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： <u>両側間質性肺炎 + β-D グルカン上昇</u>	
⑤転帰： (完治・ <u>改善</u> 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・ ^{2ヶ月以上} 中断中の発症・ <u>治療開始後6ヶ月以内の発症</u> その他)	
⑦日和見感染症発症時期は HIV と診断されてから <u>3ヶ月以内</u> 1年以内・1年を越える・HIV 診断は以前だが最近まで受診せず・不明) <small>同時・日和見が死を含む</small>	