

200830007A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
平成20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



研究代表者 **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21(2009)年3月

## まえがき

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の「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」班は、3年間の研究期間を終え、ここに報告書を作成することができました。これは研究分担者各位の精力的な研究と、全国HIV診療拠点病院のご担当者の方々の惜しみないご協力によるものです。ここに厚く御礼申し上げます。日和見感染症は増加の一途にあり、さらに一般の悪性腫瘍も急増するなど、HIV感染症で見られる合併症については、今後も重点的に取り組んでいかなければならない課題が山積しております。本報告をお読みいただき、忌憚なきご意見をいただければ幸いです。また、みなさまが今後この領域の研究にご参画いただきますことを願っております。

2009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

研究代表者 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



- 研究代表者** 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
- 研究分担者** 照屋 勝治 国立国際医療センター戸山病院  
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.....8

研究代表者：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）

研究分担者：照屋 勝治<sup>1</sup>、片野 晴隆<sup>2</sup>、竹内 勤<sup>3</sup>、古西 満<sup>4</sup>、

山崎 善隆<sup>5</sup>、永井 英明<sup>6</sup>、堀場 昌英<sup>7</sup>

（<sup>1</sup>国立国際医療センター戸山病院 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>慶応大学医学部、

<sup>4</sup>奈良県立医科大学、

<sup>5</sup>信州大学医学部附属病院、

<sup>6</sup>国立病院機構東京病院、

<sup>7</sup>国立病院機構東埼玉病院）

## 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－.....14

研究分担者：安岡 彰<sup>1</sup>、照屋 勝治<sup>2</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>国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター）

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>、渡辺 珠代<sup>3</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戸山病院 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.....26

研究分担者：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）

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>、渡辺 珠代<sup>2</sup>、岡 慎一<sup>2</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>国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター）

## HIV感染者における麻疹感染症の現状.....32

研究分担者：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）

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>、渡辺 珠代<sup>2</sup>、岡 慎一<sup>2</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>国立国際医療センター戸山病院 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

研究分担者：照屋 勝治（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター（ACC））

研究協力者：岡 慎一（同上）、  
田沼 順子（同上）、  
塚田 訓久（同上）、  
佐野 和美（同上、薬剤部）、  
青木 孝弘（同上）

## 日和見感染症の早期発見と治療（悪性リンパ腫）.....40

研究分担者：片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部）  
研究協力者：中村 智之、佐多徹太郎（国立感染症研究所感染病理部）  
比高 恒和（東京都立駒込病院病理科）

## HIV合併原虫症の診断と新規治療薬の開発に関する研究 .....45

研究分担者：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（慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室）  
所 正治（金沢大学大学院医学系研究科 寄生虫感染症制御学教室）

## 免疫再構築症候群に関する調査および情報提供 .....53

研究分担者：古西 満<sup>1</sup>、照屋 勝治<sup>2</sup>、永井 英明<sup>3</sup>、堀場 昌英<sup>4</sup>、山崎 善隆<sup>5</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戸山病院 エイズ治療・研究開発センター、  
<sup>3</sup>国立病院機構東京病院呼吸器科、  
<sup>4</sup>国立病院機構東埼玉病院呼吸器科、  
<sup>5</sup>信州大学医学部附属病院内視鏡診療部）研究協力者：善本英一郎<sup>6</sup>、小田原 隆<sup>7</sup>、今村 顕史<sup>8</sup>、藤 純一郎<sup>9</sup>、  
後藤 哲志<sup>10</sup>、日笠 聡<sup>11</sup>、原永 修作<sup>12</sup>、健山 正男<sup>12</sup>、  
矢嶋敬史郎<sup>13</sup>、上平 朝子<sup>13</sup>  
（<sup>6</sup>奈良厚生会病院感染制御室、  
<sup>7</sup>東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、  
<sup>8</sup>都立駒込病院感染症科、  
<sup>9</sup>東京女子医科大学感染症科、  
<sup>10</sup>大阪市立総合医療センター感染症センター、  
<sup>11</sup>兵庫医科大学血液内科、  
<sup>12</sup>琉球大学医学部感染病態制御学、  
<sup>13</sup>国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科）

***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** .....61

研究分担者：山崎 善隆（信州大学附属病院内視鏡診療部）

研究協力者：田邊 嘉也（新潟大学第二内科）、塚田 弘樹（新潟市民病院）

**AIDS合併結核診断およびHIV感染者の結核発病予測におけるQuantiFERON®-TB 2G、  
ELISPOT assayの有用性についての検討** .....66

研究分担者：永井 英明（国立病院機構東京病院）

研究協力者：有賀 晴之（国立病院機構東京病院）

**ニューモシチス肺炎の重症化の要因に関する臨床的研究** .....69

研究分担者：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)

研究代表者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治<sup>1</sup>、片野 晴隆<sup>2</sup>、竹内 勤<sup>3</sup>、  
古西 満<sup>4</sup>、山崎 善隆<sup>5</sup>、永井 英明<sup>6</sup>、  
堀場 昌英<sup>7</sup>

<sup>1</sup>国立国際医療センター戸山病院 医長

<sup>2</sup>国立感染症研究所感染病理部 室長

<sup>3</sup>慶応大学医学部 教授

<sup>4</sup>奈良県立医科大学 准教授

<sup>5</sup>信州大学医学部附属病院 助教

<sup>6</sup>国立病院機構東京病院 医長

<sup>7</sup>国立病院機構東埼玉病院 医長

### 研究要旨

増加し続けるHIVの日和見感染症に対応するため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、について研究した。

日和見感染症の頻度を明らかにし、ニューモシスチス肺炎や悪性腫瘍の増加が明らかとなった。早期発見に関しては結核の診断法のQFTの有用性、抗結核薬の副作用が高頻度であること、進行性多巣性白質脳症の治療の可能性、悪性リンパ腫の発症とウイルス感染の関連、クリプトスポリジウムの診断などについての知見が得られた。また免疫再構築症候群発症の危険因子、非結核抗酸菌による免疫再構築症候群の発症予防の可能性、ニューモシスチス肺炎の重症化要因、サイトメガロウイルス感染の活性化阻止、トキシプラズマ治療薬ターゲットの構造などが明らかとなった。

## 研究目的

日本では新規患者の増加に伴ってHIVの日和見感染症も増加しており、予後の改善のためには適切な診断と治療が必須である。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、について研究を行うとともに、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た。

## 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（エイズ指標疾患）の動向と頻度の調査

2007年の日和見感染症について全国HIV診療拠点病院にアンケートを行い、これまで蓄積された1995年以降の全国動向データとあわせて解析した。またHIV感染者の指標疾患以外の悪性腫瘍の動向、2007年から成人に流行した麻疹の感染と感染予防への対応も調査した。(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結核特異的インターフェロン $\gamma$ 産生能検査(QuantiFERON TB-2G; QFT)の、細胞性免疫不全であるHIV感染者での有用性について検討した。(永井)

また、治療に用いられるrifabutin (RBT)の血中濃度、結核症の治療薬耐容性についても検討した。(照屋)

#### b) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

治療法がなく、HAARTによっても機能予後が悪いPMLの予後改善法について検討した。(照屋)

#### c) 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、それ以外のウイルス感染との関連を検討した。(片野)

#### d) 原虫症

クリプトスポリジウムの数値処理可能な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 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)の発症因子を明らかにするため、発症群66名と非発症群162名の臨床的背景の差を比較し、その成果をもとに手引きの冊子を作成した。またIRISの発症機序を解明するために、HAARTがTh1/Th2バランスに与える影響について評価した。(古西)

#### b) ニューモシスチス肺炎 (PCP)

PCPの治療経過をレトロスペクティブに検討し、重症化の要因を検討した。(堀場)

#### c) 非結核抗酸菌症

抗酸菌を気管支上皮細胞内で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、単球・好中球の遊走抑制の効果を検討した。(山崎)

#### d) サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

PCP経過中のCMVウイルス量の動態と、抗CMV薬による予防的介入によるウイルス量の変化、CMV疾患の発生頻度の変化について検討した。(照屋)

#### e) 原虫症

トキソプラズマの治療標的となるNTaseの結晶解析、抗クリプトスポリジウム効果のある物質の特定をおこなった。(竹内)

### 4) 成果の公表

エイズ予防財団の成果発表事業を活用し、研究成果の一般への公表・普及を行った。

### (倫理面への配慮)

HIV感染症では特にプライバシーの問題が大きいことから特段の注意を払った。日和見感染症の全国調査では、予め長崎大学大学院医歯薬総合研究科の倫理審査に諮り、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各倫理指針に従い、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、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) 日和見感染症の動向と頻度の調査

AIDS指標疾患はニューモシスチス肺炎(PCP)(33.5%)が最多であった。2007年の傾向としてサイトメガロウイルス(CMV)感染症がやや減少していた。結核は第4位で9.2%(2007年単年では7.7%)と横ばいであったが2007年は死亡率が高かった。悪性リンパ腫、カポジ肉腫といったエイズ指標悪性腫瘍の増加が続いており、特に2007年度は悪性リンパ腫の増加が顕著であった。死亡率は2007年では横ばいからやや増加しており、死亡率は12.4%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。非指標悪性腫瘍の発生数は年々増加し、2007年には37例であった。2007年の年齢調整罹患率は790/10万となり、日本人のがん罹患率と比較して2.6倍であった。肝臓癌、肺癌、胃癌、白血病の頻度が高く、日本人のがん頻度とは大きく異なっていた。麻疹はHIV感染者13例で発症しており、1例は死亡していた。

### 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。またELISPOT法はさらに高感度で免疫不全患者にも適した検査法であった。

RBTの血中濃度は17例で測定した。抗結核薬に

対するアレルギー発生はINH、RFPで高く8%前後で見られた。複数の薬剤に対してアレルギーを呈することが多く、またPZAの重篤な肝機能障害などその他の副作用の頻度も高かった。51例中12例(23.6%)で治療経過中に抗結核薬の変更や中止などが必要であり、初回レジメンの忍容性は低かった。

#### b) 進行性多巣性白質脳症(PML)

PML発症時点からHAARTとともにプレドニゾロンを漸減しながら投与したところ、神経機能の悪化を来さず治療できた症例を経験した。この方法は今後PML治療を変える可能性を秘めていると思われた。

#### c) 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫組織からEBVが90%で検出され、HIVも30%で検出された。このほかCMV、HBV、HHV-6、HSV、TTVなどのウイルスが検出された。またEBVが検出された例での定量的ウイルス量の検討では1細胞あたり1コピー以上の高いウイルス量が検出された症例が12例であり、残りの8例は陰性か低コピー数であり、2群間ではEBVのリンパ腫発症への関与の違いがあることが示唆された。今回新たにHIVのインテグレーションが見られたリンパ腫の1例が発見された。

#### d) 原虫症

クリプトスポリジウム遺伝子の一般検査室で簡便に施行可能なリアルタイムPCR法を確立し、まれな腸管外クリプトスポリジウム症の診断に用いることができた。

### 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、多変量解析でCD4数50 $\mu$ L未満とウイルス量 $1.0 \times 10^6$ コピー以上が有意な発症リスクであった。これまでの成果を「診療のポイント Ver.2」としてまとめた。Th1/Th2比は、HAART開始前に比べ1ヵ月後で有意な低下を認めた。



## b) ニューモシスチス肺炎 (PCP)

PCP例では27例中20例でCMV DNAが陽性で、死亡例では全例陽性であった。呼吸管理を要した5例中4例が死亡した。死亡例の剖検肺所見としては肺泡隔壁の肥厚、炎症細胞と線維化が著明で肺泡構造の破壊が認められた。死亡例では血清アルブミン及びPaO<sub>2</sub>の低値、KL-6とCRPが有意に高値で、より高齢者である傾向が認められた。

## c) 非結核抗酸菌症

BEAS-2B細胞内でのMAC増幅モデルでの好中球あるいは単球の遊走能は、それぞれクラリスロマイシンMICの1/4倍、1倍、4倍でコントロールに比し有意に抑制された。クラリスロマイシンはMACの上皮細胞内増幅により惹起される炎症細胞遊走を抑制することが明らかになり、マクロライド系抗酸菌は比較的低濃度でもMACによる免疫再構築症候群発症を抑制する可能性が示唆された。

## d) サイトメガロウイルス感染症

PCPの治療中には、血中CMVウイルス量の増加が見られ、PCPの治療に併用されるステロイドによるさらなる免疫抑制が関連していると考えられた。PCP治療開始と同時に抗CMV治療薬を開始した場合は、ウイルス量の増加が抑えられた。予防的CMV治療が、CMV疾患の発症予防となっている可能性が示唆された。

## e) 原虫症

トキソプラズマの治療ターゲットとしてのNTPase、ビルビン酸キナーゼI等の結晶化が可能となり、その構造解析を行った。鉄代謝関連物質による抗クリプトスポリジウム効果が見いだされた。

## 4) 成果の公開

エイズ予防財団の成果発表事業により、大阪(10月18日)、東京(11月1日)、沖縄(12月13日)に日和見感染症の解説と研究成果の発表を行い、参加者から有意義であったとの評価を得た。

## 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。またHIV患者の発癌についても初めてのデータが得られた。診断では結核症に対する新しいマーカーである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要因を抽出することができ、発症予防のための非結核抗酸菌症に対するクラリスロマイシン、PMLに対するステロイドの投与方法など今後の治療に対して示唆に富む結果が得られた。

## 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、その成果を公開した。

## 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特記事項なし。

## 研究発表

## 研究代表者

## 安岡 彰

1. 安岡 彰. 内科必携画像診断 ニューモシスチス肺炎. 内科. 2008. 101:1395-1397.
2. 安岡 彰. 第Ⅱ部臓器別のアプローチ感染症 7届出が必要な感染症. 臨床透析. 2008. 24:1002-1004.
3. 安岡 彰. HIV (ヒト免疫不全ウイルス). ウイルスハンドブック. 2008. 76-77.
4. 安岡 彰. ウイルス性肺炎・ニューモシスチス肺炎. 総合臨床. 2008. 57:888-891.
5. 安岡 彰. 日和見感染症としての抗酸菌感染症. 呼吸器科. 2008. 13:13-17.

## 研究分担者

## 照屋勝治

1. Teruya K, Oka S, Fukutake K, Amano K, Furutani S, Hayashi K, Masaki Y, Kimura S. Evaluation of the COBAS ampliprep/COBAS TaqMan system for quantification of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA by real-time PCR. *Kansenshogaku Zasshi*. 2008 Jan;82(1):20-5.
2. Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A\*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect*. 2008 May;10(6):689-98.

## 片野晴隆

1. Dewan MZ, Tomita M, Katano H, Yamamoto N, Ahmed S, Yamamoto M, Sata T, Mori N, and Yamamoto N. An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. *Int J Cancer* 2009 124: 622-9.
2. Nozawa N, Yamamoto Y, Fukui Y, Katano H, Tsutsui Y, Sato Y, Yamada S, Inami Y, Nakamura K, Yokoi M, Kurane I, and Inoue N. Identification of a 1.6 kb genome locus of guinea pig cytomegalovirus required for efficient viral growth in animals but not in cell culture. *Virology* 2008 379: 45-54.
3. Liem NT, Nakajima N, Phat LP, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasaka T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, and Suzuki K. H5N1-Infected Cells in Lung with Diffuse Alveolar Damage in Exudative Phase from a Fatal Case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 2008 61: 157-60.
4. Dewan MZ, Takamatsu N, Hidaka T, Hatakeyama K, Nakahata S, Fujisawa J, Katano H, Yamamoto N, and Morishita K. Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. *J Virol* 2008 82: 11958-63.

## 竹内 勤

1. Saito T, Maeda T, Nishi M, Hashimoto H, Wu B, Roos DS, Takeuchi T, Asai T. A Novel GDP-dependent pyruvate kinase isozyme from *Toxoplasma gondii* is targeted to both the mitochondrion and the apicoplast. *J. Biol. Chem.*, 2008 (in press)

2. Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. Differences in protein profiles of the isolates of *Entamoeba histolytica* and *E. dispar* by surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) ProteinChip assays. *Parasitol Res*, 2007, 102, 103-110.

## 古西 満

1. Masaaki Takahashi, Mitsuru Konishi, Yuichi Kudaka, Naoya Okumura, Atsushi Hirano, Nami Terahata, Kazuhide Banno, Tsuguhiro Kaneda: A conventional LC-MS method developed for the determination of plasma raltegravir concentrations. *Biol Pharm Bull*, 2008. 31: 1601-1604.
2. 善本英一郎, 古西 満, 宇野健司, 中川智代, 米川真輔, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: Tenofovir 過量内服を含む HAART 開始後短期間に急性腎不全をきたした HIV 感染者の 1 例. *感染症誌*, 2008. 82: 650-653.

## 山崎善隆

1. Tadashi Okabe, Yoshitaka Yamazaki, Miho Shiotani, Takefumi Suzuki, Mayumi Shiohara, Eriko Kasuga, Shigeyuki Notake, Hideji Yanagisawa. An amino acid substitution in PBP-3 in *Haemophilus influenzae* associate with the invasion to bronchial epithelial cells. *Microbiol Res* 2008, in press
2. 山崎 善隆. 上皮細胞内に侵入する *Haemophilus influenzae* とクラリスロマイシンの細胞内殺菌効果. *感染と抗菌薬* 11, 327-333, 2008

## 永井英明

1. 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 島田昌裕, 鈴木純一, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 永井英明, 田村厚久, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅 慢性肝炎合併結核患者の結核化学療法による肝障害の検討 *結核* 2008. 83(1):13-19.
2. 永井英明 呼吸器疾患の治療 肺結核と結核性胸膜炎 (解説/特集) *日本医師会雑誌* 2008. 137:S198-S201.
3. 永井英明 【結核】結核の病態 HIV 感染と結核臨床検査 2008. 52(10): 1115-1118.
4. 永井英明, 池田和子, 織田幸子, 城崎真弓, 菅原美花, 山田由美子, 今井敦子, 遠藤卓, 大野稔子, 河部康子, 小西加保留, 山田三枝子. 緩和ケア病棟における後天性免疫不全症候群患者の受

け入れについての検討 医療 2008, 62(8):436-439.

5. 永井英明 結核の治療法と院内感染対策 化学療法の領域 2008, 24(増):58-65.

#### 堀場昌英

1. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 \*6 and \*26. Clin Infect Dis 2007, 45:1230-1237





## 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—

研究分担者：安岡 彰<sup>1</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>、渡辺 珠代<sup>3</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戸山病院 エイズ治療・研究開発センター

### 研究要旨

これまでの日和見合併症の動向に、本年度は2007年にみられた症例を調査し、合わせて解析を行った。全国のHIV診療拠点370病院に調査票を送付し、218病院から回答を得た(回答率58.9%)。総症例数は382例であり、年々増加が続いていた。HIVと診断されて3ヶ月以内の日和見合併症発症(HIV診断より日和見合併症診断が先の例を含む)が最多であったが、1年以上群や長期未受診群で抗HIV療法未施行/中断群の割合も漸増している傾向が見られた。

発症疾患はニューモシスチス肺炎(PCP)(33.5%)が最多であった。2007年の傾向としてサイトメガロウイルス(CMV)感染症がやや減少していた。結核は第4位で9.2%(2007年単年では7.7%)と横ばいであったが2007年は死亡率が高かった。悪性リンパ腫、カポジ肉腫といったエイズ指標悪性腫瘍の増加が続いており、特に2007年度は悪性リンパ腫の増加が顕著であった。

死亡率はこれまで低下していたが、2007年は横ばいからやや増加しており、1回の日和見合併症発症により12.4%が死亡していた。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

HIV感染症の治療は、新しい知見や新薬の登場によって次々と変化し、より患者の予後改善がはかられている。しかしながら、日本においては日和見合併症を発症する患者も増加しており、抗HIV療法以前に、いかに日和見合併症を予防し、早期に発見し、適切に治療するかが患者の予後を規定する因子となっている。日和見合併症の現状については、HIV診断後7日以内に報告しなければならぬ感染症法に基づく報告ではうかがい知ることができない部分が多く、継続した調査が必要となっている。本研究では木村班から続く日和見合併症の全国動向調査を継続し、これまでのデータと併せて最新の日和見合併症の動向を分析することを目的とした。

### 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、調査の対象は全国のHIV診療拠点病院とした。対象病院に対して調査票(表1)を郵送し、回答を返送していただくアンケート形式とした。調査対象期間は2007年1月～12月に診断したAIDS指標疾患について、その最終診断を確認した上での記入を依頼した。

回答率の改善と診療担当医の負担低減のため、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。これは情報量の低下という負の側面も持つが、本研究は正確な日和見合併症の動向を知るという目的に特化し、個別の疾患の詳細

調査については割愛した。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、これまでのデータとともにMicrosoft Access 2003をもちいて構成されたデータベースに入力し集計した。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大学院医歯薬総合研究科の倫理委員会に諮り承認を得た(承認08100889)。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20年度は370のHIV診療拠点病院にアンケートを送付し、218病院から回答が得られた(回答率58.9%)。2007年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは82病院(37.6%)で、罹患患者数は382例、総エピソード数は483回であった。年別報告数の推移を図1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2)、HIVと診断されてから3ヶ月以内(日和見合併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1997年以降、2001年にかけて大部分を占めるようになった。しかし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、さらに一旦受

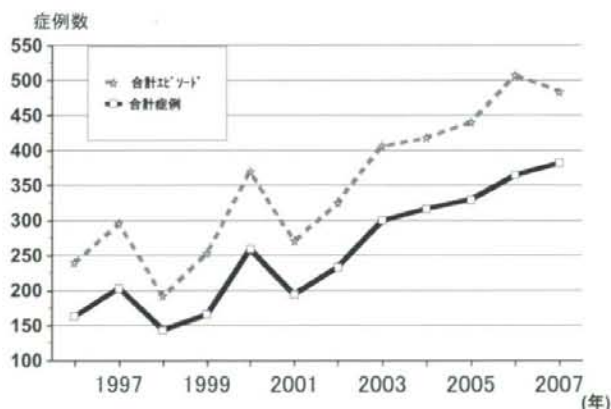


図1 日和見合併症報告数の推移

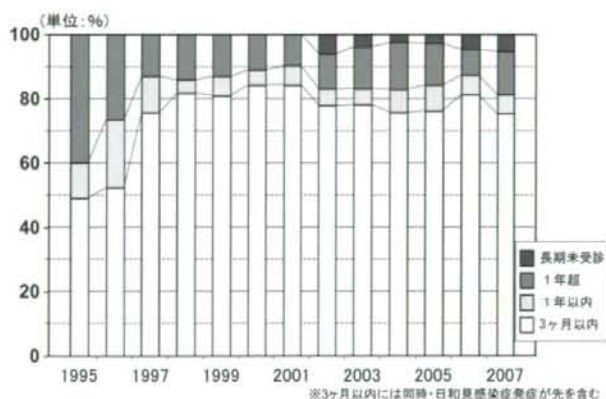


図2 HIV診断から日和見合併症発症までの期間

診後來院しなくなった後、日和見合併症で受診する「長期未受診」も漸増している(長期未受診の選択肢は2002年以降設定)。

日和見合併症発症時点の抗HIV療法施行の有無(図3)では、日和見合併症発症例で抗HIV療法を1年以上受けている患者の割合は1割未満(2007年は8.8%)にすぎず、治療を受けていないか治療を中断している患者(無治療か治療中断中)を設問で分けたのは2002年からが多くを占め、2007年では88.2%であった。治療のうち治療期間が6か月未満の、免疫再構築症候群が疑われる患者は2007年では全体の2.9%で、治療群の25.0%をしめた。

HIVとの診断から日和見合併症発症までの期間と抗HIV療法の継続期間とによるクロス集計をみ

ると(図4)、HIV診断後3か月以内と長期未受診例では当然未治療例・治療中断例がほとんどであるが、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37.5%と約1/3しかなく、やはり未治療や治療中断例が過半数を占めた。

発症する日和見合併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5)。免疫不全状態の持続が疑われる日和見合併症の同一年複数発症患者は、1995年には全患者の41.6%(74/178)を占めていたが、年を追う毎にその割合は低下し、2007年には21.7%(83/382)となっていた。図6にこれまでに累積された日和見合併症の頻度を示した。

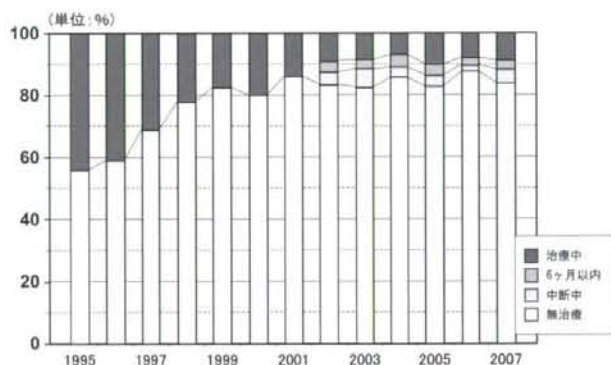


図3 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

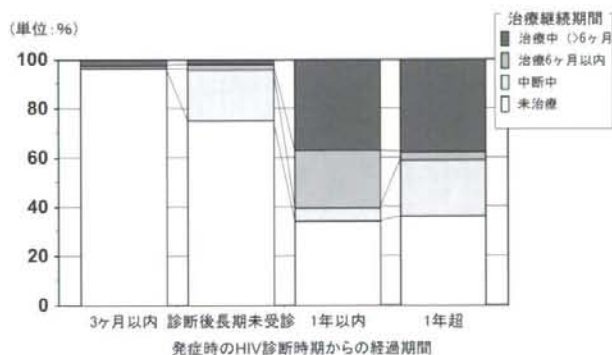


図4 日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連

AIDS指標疾患としてもっとも頻度が高いのはニューモシスチス肺炎で34.2%で、最近まで次第に頻度を増してきている。ついでサイトメガロウイルス感染症(14.1%)、カンジダ症(12.8%)、結核(9.2%)、非結核性抗酸菌症(4.9%)、カポジ肉腫

(4.5%)の順であった。これを最新の2007年のみで見ると(図7)、ニューモシスチス肺炎(40.4%)、カンジダ症(13.3%)、サイトメガロウイルス感染症(9.6%)、結核(7.7%)、非ホジキンリンパ腫(6.5%)、カポジ肉腫(5.0%)となり、ニューモシス

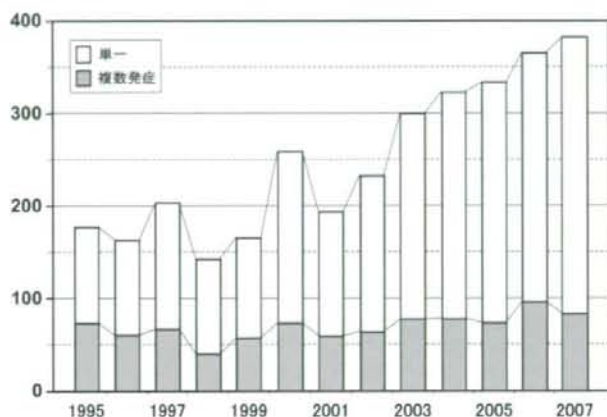


図5 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

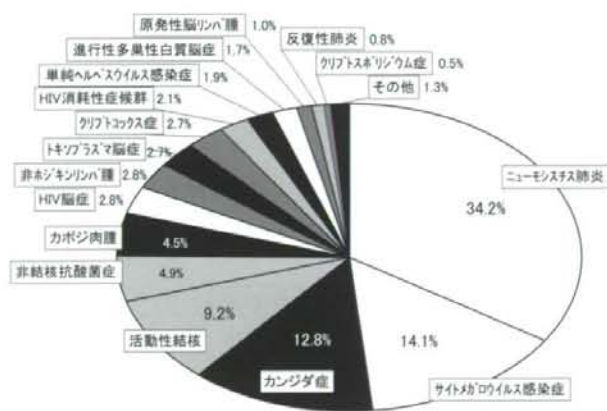


図6 AIDS指標疾患の累積頻度(2007年まで)

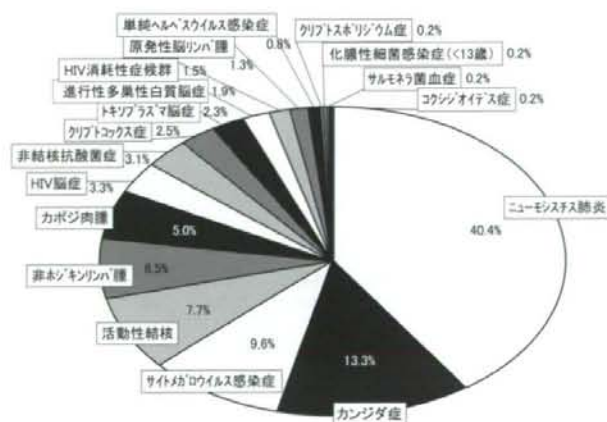


図7 2007年におけるAIDS指標疾患の頻度



チス肺炎の頻度が増したのに対し、サイトメガロウイルス感染症はやや減少し、また悪性腫瘍が第5、6位を占めるようになるなど変化が見られていた。

疾患の頻度の年次推移では、第1位から5位までの疾患では(図8)では、ニューモシスチス肺炎が持続的に増加傾向であったが、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、結核、非結核抗酸菌症では大きな増減は見られず、時期により順位が入れ替わっていた。悪性腫瘍(図9)ではカポジ肉腫と悪性リンパ腫がいずれも増加傾向にあり、特に2007年では悪性リンパ腫の増加が目立っていた。その他の疾患を図10、図11に示したが、HIV脳症の頻度がこの数年増加の兆候が認められた。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図12に

示した。カンジダ症や単純ヘルペス感染症など比較的予後がよい疾患もすべて含めた、いずれか一つの疾患を発症した場合の死亡率は、次第に低下してきていたが、2007年では12.4%とやや増加しており、経時的な変化を見ても10%前後で下げ止まっているようにも見る事ができる。図13に主要4疾患の年次別死亡率の変化を見たが、2007年には結核の死亡率が増加しているのが特徴的であった。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での死亡率が高いことが特徴的であった。

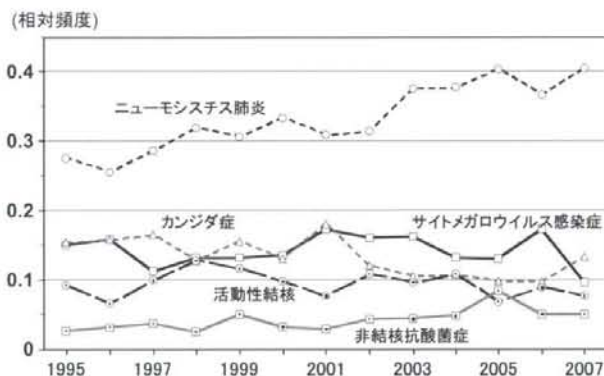


図8 頻度の高い日和見合併症の相対頻度の推移

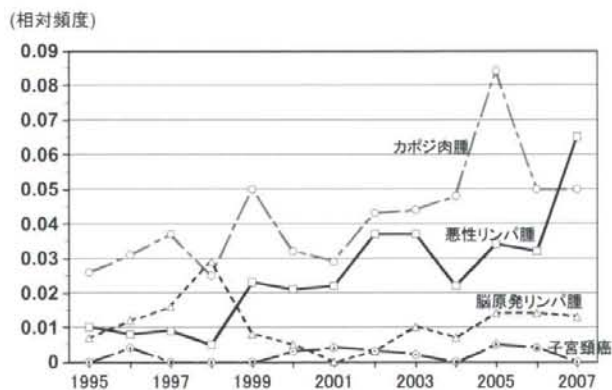


図9 日和見悪性腫瘍の相対頻度の推移

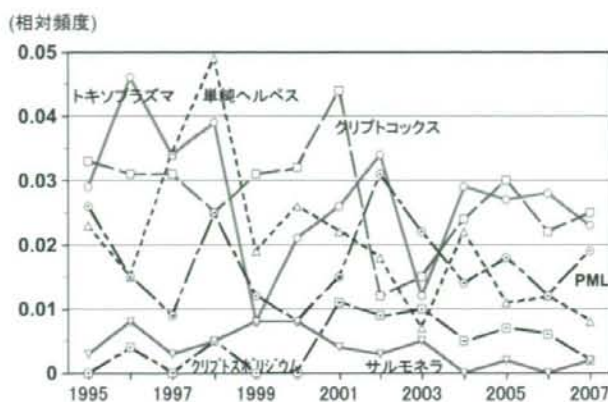


図10 日和見合併症の相対頻度の推移(3)

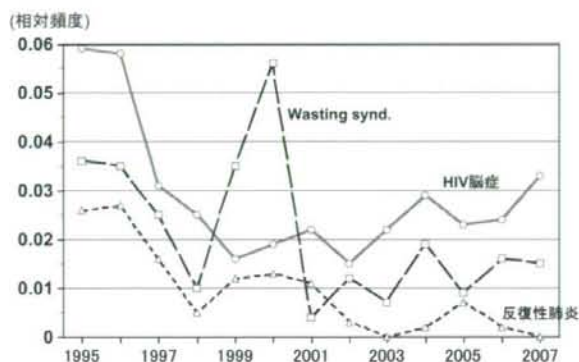


図11 日和見合併症の相対頻度の推移(4)

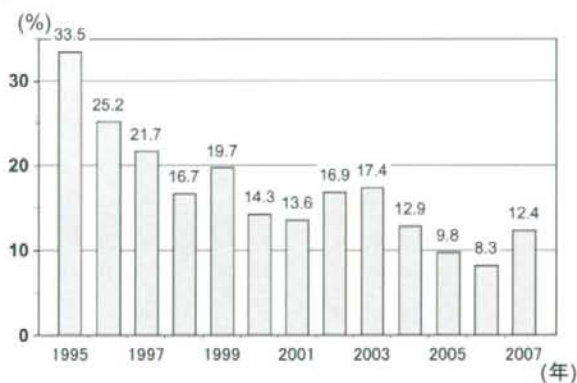


図12 日和見合併症による死亡率の推移

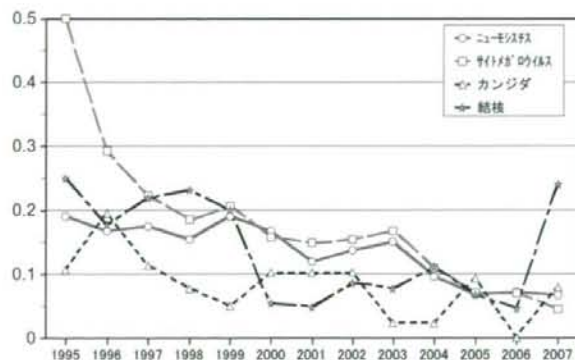


図13 主要4疾患の死亡率推移