

図14 疾患別の累積死亡率

## 考察

2007年の日和見合併症の発生頻度もこの数年の推移を裏付けるような結果であった。日和見合併症の総症例数は最多を更新し、総エピソード数も最多水準を維持していた。エイズ動向委員会発表のAIDS発症者数も同様の傾向であり、日和見合併症を発症して発見されるHIV感染者の増加に歯止めがかかっていない現状が続いていた。

発症の主体はこれまでHIVと診断されていない、抗HIV療法を受けていない患者群であるが、最近の傾向として、一旦診断されても継続した医療を受けていない長期中断例や、受診していても抗HIV療法を始めることができない患者群での日和見合併症が増加傾向にある点が上げられる。このような患者への抗HIV療法維持の支援も重要であるが、どうしても定期的な服用や受診ができない患者のために日和見合併症への備えを継続していく必要もある。さらに、治療を受けている患者の25%は抗HIV療法開始後6か月以内の発症で、この群は免疫再構築症候群が示唆される。日和見合併症の発症機序として免疫再構築症候群も重要な原因であると推定され、今後も適切な対応指針を検討する必要があると考えられた。一方で日和見合併症を繰り返して発症する患者の割合は低下しており、抗HIV療法が開始された後は免疫不全が改善していることがうかがわれた。

日和見合併症の頻度ではニューモシスチス肺炎が最も多くまた増加傾向にあった。その死亡率は減少してきているが、ニューモシスチス肺炎への適切な対処が多く、AIDS発症者の救命に重要である。次に頻度が高い疾患としてサイトメガロウイルス感染症がある。経時的な死亡率は急速に低下しており、これは適切な対処が行われるようになったことと同時に、診断法が進歩し早期発見が行われるようになった点も、頻度増加の一因と推定される。2007年はこれまでの傾向からするとやや少なく、頻度としてはカンジダに次ぐ3位となった。結核は経時的に相対頻度が変わらず第4位の疾患である。世界的にはHIV感染症との関連で増加していて問題とされている。先進国の中では日本は頻度が高く、また2007年は死亡率が急増していることから今後注意が必要である。

特にこの数年注目すべきなのは悪性リンパ腫、カポジ肉腫といったエイズ指標の悪性腫瘍の増加で、予後も悪いことから適切な早期発見、早期治療法の開発が急務である。特に2007年は悪性リンパ腫が急増し、カポジ肉腫の頻度を上回った。別項で報告した非指標悪性腫瘍も増加しており、HIV感染者での悪性腫瘍対策は今後の合併症対策として重視すべき点と考えられる。

## 謝辞

本研究はHIV診療拠点病院の担当者の方々のご協力により毎年継続することができた。年々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ます。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継続し、その頻度分布や経時変化を解析した。日本では日和見合併症の増加が続いており、初発疾患としてのニューモシスチス肺炎の重要性や免疫再構築症候群の関与、結核の動向、悪性腫瘍が増加傾向にあることなどを明らかにした。

## 健康危険情報

特記事項なし。

表1 使用したアンケート回答票

## 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 2007/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu\text{l}$ 、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・<sup>2ヶ月以上</sup>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 2007/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu\text{l}$  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・<sup>2ヶ月以上</sup>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 2007/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)
- ③発症時 CD4 陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu\text{l}$  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・<sup>2ヶ月以上</sup>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2 日和見アンケートにご協力いただいた施設(218施設)

市立札幌病院	茨城西南医療センター病院
北海道大学病院	独立行政法人国立病院機構 栃木病院
独立行政法人国立病院機構 札幌南病院	足利赤十字病院
市立小樽病院	群馬大学医学部附属病院
旭川医科大学附属病院	独立行政法人国立病院機構 高崎病院
独立行政法人国立病院機構 道北病院	前橋赤十字病院
市立旭川病院	埼玉医科大学附属病院
旭川赤十字病院	防衛医科大学校病院
JA北海道厚生連総合病院旭川厚生病院	自治医科大学附属さいたま医療センター
厚生連総合病院帯広厚生病院	独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院
市立釧路総合病院	独立行政法人国立病院機構 千葉東病院
総合病院釧路赤十字病院	国保直営総合病院君津中央病院
総合病院北見赤十字病院	財団法人東京都保健医療公社 大久保病院
北海道立紋別病院	東京都立府中病院
北海道立江差病院	国立国際医療センター
釧路労災病院	独立行政法人国立病院機構 東京病院
弘前大学医学部附属病院	公立昭和病院
八戸市立市民病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
岩手県立中央病院	東京医科大学病院
独立行政法人国立病院機構 盛岡病院	東京大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 西多賀病院	帝京大学医学部附属病院
東北大学病院	東京慈恵会医科大学附属病院
宮城県立循環器・呼吸器病センター	東邦大学医療センター大森病院
宮城県立がんセンター	東京大学医科学研究所附属病院
仙台市立病院	東海大学医学部附属東京病院
大館市立総合病院	東京女子医科大学病院
平鹿総合病院	国家公務員共済組合連合会立川病院
山形大学医学部附属病院	駿河台日本大学病院
山形県立中央病院	日本医科大学附属多摩永山病院
米沢市立病院	厚木市立病院
山形県立日本海病院	神奈川県立足柄上病院
福島県立医科大学附属病院	横浜市立大学医学部附属病院
財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院	川崎市立川崎病院
公立岩瀬病院	津久井赤十字病院
福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院	独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター
財団法人竹田総合病院	聖マリアンナ医科大学病院
いわき市立総合磐城共立病院	川崎市立井田病院
独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院	東海大学医学部附属病院
財団法人温知会会津中央病院	北里大学病院
筑波大学附属病院	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
総合病院土浦協同病院	独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院
独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター	長岡赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 茨城東病院	新潟市民病院
水戸赤十字病院	新潟県立新発田病院



新潟県立中央病院	小牧市民病院
富山大学附属病院	愛知県立循環器呼吸器病センター
独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター	名古屋大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 医王病院	名古屋市立大学病院
石川県立中央病院	愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院
国民健康保険小松市民病院	愛知医科大学附属病院
金沢医科大学病院	藤田保健衛生大学病院
公立能登総合病院	三重県立総合医療センター
独立行政法人国立病院機構 石川病院	滋賀医科大学附属病院
福井大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院
福井県立病院	関西医科大学附属洛西ニュータウン病院
独立行政法人国立病院機構 福井病院	公立南丹病院
山梨大学医学部附属病院	京都府立与謝の海病院
富士吉田市立病院	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
都留市立病院	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
大月市立中央病院	大阪大学医学部附属病院
山梨赤十字病院	大阪市立大学医学部附属病院
長野県立須坂病院	関西医科大学附属病院滝井病院
信州大学医学部附属病院	近畿大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 長野病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院	大阪市立総合医療センター
長野赤十字病院	東大阪市立総合病院
諏訪赤十字病院	星ヶ丘厚生年金病院
岐阜県総合医療センター	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター
岐阜大学医学部附属病院	兵庫県立淡路病院
岐阜県立下呂温泉病院	兵庫医科大学病院
高山赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院
独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター	奈良県立医科大学付属病院
富士宮市立病院	鳥取大学医学部附属病院
静岡市立清水病院	島根大学医学部付属病院
焼津市立総合病院	島根県立中央病院
藤枝市立総合病院	益田赤十字病院
市立島田市民病院	川崎医科大学附属病院
磐田市立総合病院	岡山大学医学部歯学部附属病院
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター
静岡県立総合病院	財団法人倉敷中央病院
浜松医科大学医学部附属病院	岡山労災病院
県西部浜松医療センター	独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院	川崎医科大学附属川崎病院
静岡済生会総合病院	広島大学病院
順天堂大学医学部附属静岡病院(順天堂伊豆長岡病院)	独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	広島市立広島市民病院
名古屋第二赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 呉医療センター
岡崎市民病院	独立行政法人国立病院機構 関門医療センター
徳島大学病院	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院
香川大学医学部附属病院	香川県立中央病院

三豊総合病院
独立行政法人国立病院機構 愛媛病院
愛媛県立新居浜病院
愛媛労災病院
恩賜財団済生会西条病院
西条中央病院
村上記念病院
松山赤十字病院
愛媛県立中央病院
松山記念病院
市立八幡浜総合病院
市立宇和島病院
高知大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 高知病院
高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
高知県立幡多けんみん病院
高知県立安芸病院
福岡大学病院
産業医科大学病院
独立行政法人国立病院機構 九州医療センター
聖マリア病院
佐賀大学医学部附属病院
佐賀県立病院好生館
長崎大学医学部・歯学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
佐世保市立総合病院
熊本大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
大分大学医学部附属病院
大分県立病院
独立行政法人国立病院機構 西別府病院
宮崎大学医学部附属病院
宮崎県立宮崎病院
独立行政法人国立病院機構 都城病院
鹿児島県立大島病院
県民健康プラザ鹿屋医療センター
琉球大学医学部附属病院
沖縄県立中部病院



## 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

研究分担者：安岡 彰<sup>1</sup>、照屋 勝治<sup>2</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>、  
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

### 研究要旨

HIV感染者に見られた非エイズ指標悪性腫瘍の頻度について全国調査を行った。年々発生数は増加しており、2007年には37例が認められた。2007年の年齢調整罹患率は人口10万あたり790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。HIVと診断されて1年以上経過している患者、高齢者での発生頻度が高かった。悪性腫瘍の頻度が急増していることが示唆され、今後十分な調査の継続と、早急な対策が必要と考えられた。

### 研究目的

HIV感染者の予後が大きく改善し、長期間継続して医療機関を受診するようになってきたこの数年の間に、HIV感染者における非エイズ指標悪性腫瘍の発生が高まっていることが報告されるようになってきた。しかし、日本における発生状況については、まとまった報告はなされていない。本研究班は、日和見合併症の調査で全国のHIV診療拠点病院に対するアンケート調査のシステムが整っていることから、悪性腫瘍の発生についても同時に行うことで系統だったデータが得られ、悪性腫瘍の発生動向が明らかにできるものと考えられた。

### 研究方法

日和見合併症の疫学研究で行っているアンケート調査に、悪性腫瘍の調査票も同梱して370のHIV診療拠点病院へ送付し、回答を依頼した。悪性腫瘍の調査は2007年度の調査が初回であることから、2007年度はこれまでに経験した悪性腫瘍のすべての症例について記載を依頼した。2008年度は昨年の調査で報告漏れの施設・症例の追加と、前回以降の新規症例について同様に回答を依頼した。経験症例がない施設にも、データがないことについての返信を依頼し、回答率が明らかになる

ようにした。

悪性腫瘍の調査も日和見合併症の調査と同様に、発生の実態を正確に把握するために回答率の改善を最優先とし、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。

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。その際、同一施設からの年度を跨いで重複報告、紹介元と紹介先施設からの重複報告が考えられるため、症例の出生年、疾患名、発生年、報告病院の地域などが一致する症例については重複と見なして一元化した。

国立がんセンターがん対策情報センターからWeb上で公開されている最新の日本におけるがん統計データ<sup>2)</sup>を用い、得られたHIV感染者の罹患率と比較した。

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、研究計画を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。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

アンケートの回答は2年合わせて266施設(71.9%)から得られた。そのうち49施設(18.4%)で、合計146例の悪性腫瘍例が報告された。腫瘍の発生年で見ると(図1)、この5年ほどで急速に増加してきており、2007年には37例の悪性腫瘍患者が発生していた。

2007年の症例を元に、同年のエイズ動向委員会報告の患者数とその年齢分布<sup>3)</sup>を用いてHIV/AIDS患者の罹患率の推定を行った。同梱して収集した日和見感染症の報告症例数が382例であり、同年のエイズ動向委員会発表のエイズ発症患者が418例であることから本アンケートによる悪性腫瘍例の推定補足率(382/418)を求めた。現在の生存するHIV/AIDS患者数が不明であるため、これまでの累積報告のHIV/AIDS患者が、凝固因子製剤による患者も含めて約15千例であることから、一割強を減じ13千例と仮定した。これらの値を用いて罹患率を計算すると、非AIDS指標悪性腫瘍は感染者人口10万あたり311となった。この集団を昭和60年モデル人口に当てはめると、2007年のHIV/AIDS患者の年齢調整悪性腫瘍罹患率は人口10万対790と算出された。最新の日本人の癌罹患率は2002年の304と報告されており、2007年のHIV感染者の罹患率はこの2.6倍高かった。

報告された悪性腫瘍の頻度を図2に示した。もっとも頻度が高いのが肝臓癌(28例、19.2%)であり、肺癌、胃癌、白血病の順番であった。日本人の癌の頻度と、2007年の罹患率を元にしたHIV感染者の推定罹患率を比較すると(図3)、肝臓癌と白血病の罹患率の高さが顕著であり、肺癌も頻度が高かった。症例数が少ないが、喉頭癌や骨髄腫もHIV/AIDS患者で目立った。

感染経路別に腫瘍の頻度を見ると(図4)、医原性(主に凝固因子製剤)による感染者で肝臓癌が2/3を占めており、突出していた。同性間感染者では精巣・睾丸腫瘍と肛門部癌の頻度が目立った。感染経路にかかわらず白血病の頻度が高かった。

腫瘍の発生とHIVと診断された時期との関連は、詳細の回答は求めず3か月以内、3か月～1年、

1年以上の3区分で回答を依頼したが、日和見感染症と大きく異なり、約7割が1年以上経過してから発生していた(図5)。

腫瘍発生時のCD4数の分布では(図6)、CD4数が低い患者での発生が多かったものの、CD4数の増加に伴う患者の減少カーブは日和見感染症と比べてなだらかで、601  $\mu$ L以上のCD4数であっても腫瘍の発生が認められた。主要な疾患別でのCD4分布を見ても(図7)、ほぼ同じような傾向を示していた。

腫瘍発生時の年齢分布では、50代以上の年齢が高い患者が6割強を占めていた(図8)。日和見感染症発症患者の年齢分布と比べ高齢者の割合がきわめて目立っていた。感染経路別で見た場合、医原性の患者が若年で発症している傾向が認められた(図9)。

予後については発症からの経過時間を検討していないため参考程度であるが、死亡・悪化が過半数を占め予後不良であった(図10)。

## 考察

諸外国からはHIV感染者の悪性腫瘍が増加していることが報告されるようになり、日本でも、臨床医から悪性腫瘍発生が増している可能性が指摘されるようになった。しかし施設毎には数例ずつの発生であり、全国的な調査はおそらく本研究が最初のものと考えられる。年別の頻度ではこの数年増加傾向にあり、特に2007年は37例と急増していた。この数とエイズ動向委員会報告の患者数、AIDS発症例からアンケート調査の補足率や2007年のHIV感染者の生存者数などを推計して、昭和60年の日本のモデル人口により調整した罹患率は人口10万対790となり、日本人の癌罹患率と比べて2.6倍高いとする推計結果が得られた。2007年の患者数が急増していることから、2008年以降の発生についても当面注目する必要があると考えられる。

腫瘍の頻度は肝臓癌、肺癌、胃癌、白血病の順であって、日本人の悪性腫瘍の頻度である胃癌、大腸癌(結腸癌+直腸癌)、肺癌の順とは大きく異なっていた。肝臓癌については医原性による感染者が大半を占め、これは凝固因子製剤によるC型肝炎ウイルスの重感染が大きく影響しているものと考えられた。白血病は感染経路にかかわらず頻



度が高かった。個別の症例数は少ないが、病型は特定のものでなく、持続する軽度の免疫不全を背景として白血病全般で発生頻度が増している可能性が考えられた。同性間性交渉による感染者では肛門部癌や精巣・睾丸腫瘍の頻度が目立った。

腫瘍の発生時期では、約7割がHIVと診断されて1年以上経過してから発生していた。これはHAARTにより免疫が回復した後も、時間の経過とともに悪性腫瘍が発生していることを示しており、HIV感染者の経過観察では免疫状態にかかわらず悪性腫瘍のスクリーニングを継続して行う必要があると考えられた。

CD4数の分布では、CD4数が低い群で発症数は多いものの、601/μL以上でも一定数の患者が見られており、日和見感染症ほどにはCD4値による発症リスクを推定できなかった。

腫瘍発生時の年齢では、HIV感染者の年齢分布とは明らかに異なり、高齢者に多く認められた。エイズ発生動向年報によるとHIV/AIDSの報告時点での年齢では、60歳以上の患者はHIV/AIDS合わせて720例(5.2%)しか認められていないが、こ

の群での悪性腫瘍発生が1/3を占めており、高齢のHIV感染者の診療では常に悪性腫瘍の発生を念頭におく必要があると考えられた。

## 結論

HIVにみられる悪性腫瘍の発生状況を調査し、日本人のがん罹患率と比較して頻度が高く、発生する疾患も異なることが明らかとなった。

## 健康危険情報

特記事項なし。

## 参考文献

- 1) Bonnet F., et.al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. Clin Infect Dis. 2009, 48:633-639.
- 2) 国立がんセンターがん対策情報センター：<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 3) 平成19年エイズ発生動向年報：[http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/07nenpo/nenpo\\_menu.htm](http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/07nenpo/nenpo_menu.htm)

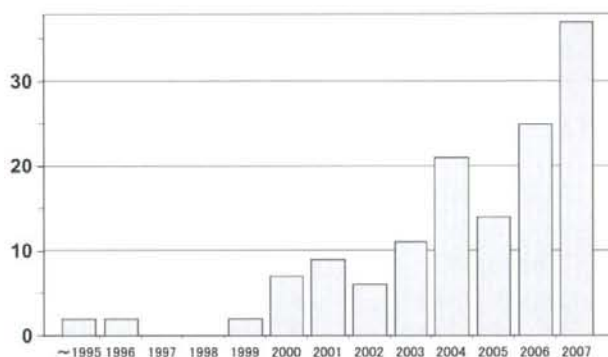


図1 AIDS非指標腫瘍発症症例数の年次推移

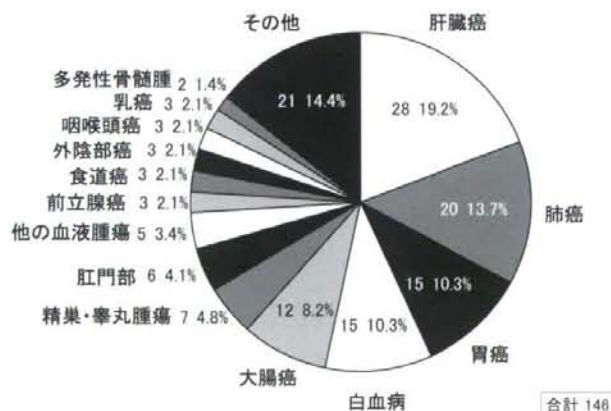


図2 HIV感染者に見られた非指標悪性腫瘍の頻度

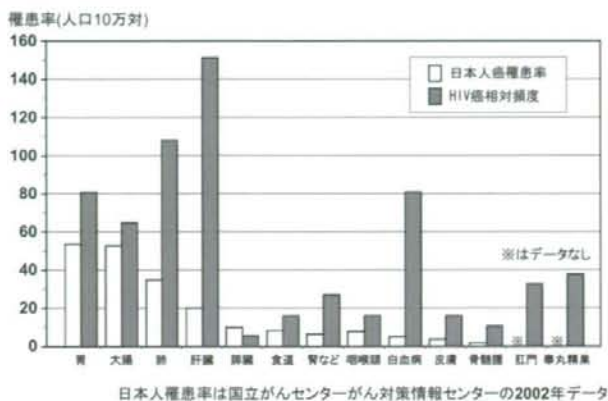


図3 日本人の悪性腫瘍頻度との相対比較

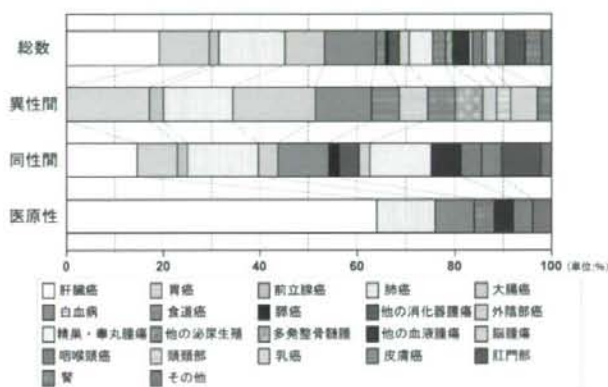


図4 感染経路別腫瘍頻度

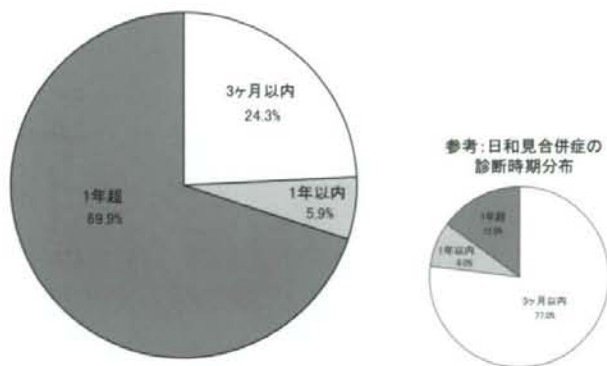


図5 HIV診断から腫瘍発生までの経過時間

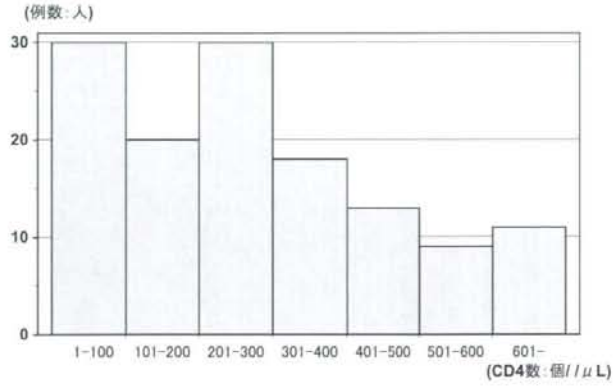


図6 腫瘍発症時のCD4数の分布

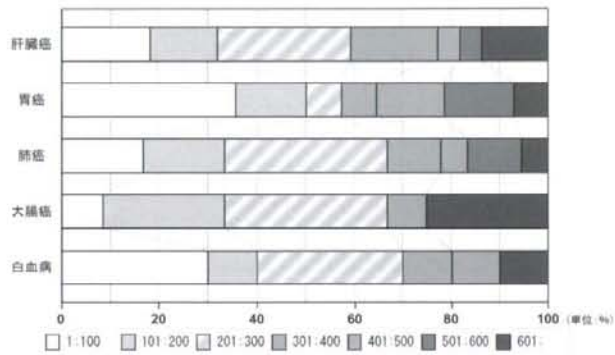


図7 主要疾患発症時のCD4数の分布

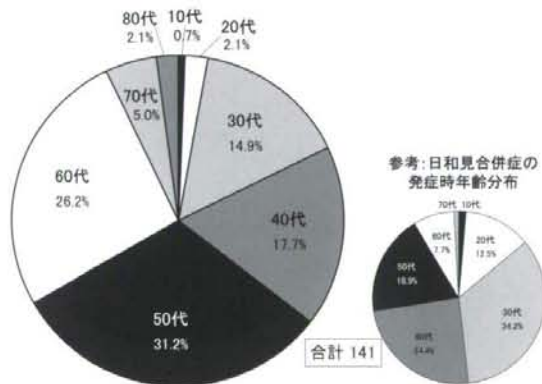


図8 腫瘍発症時の年齢分布



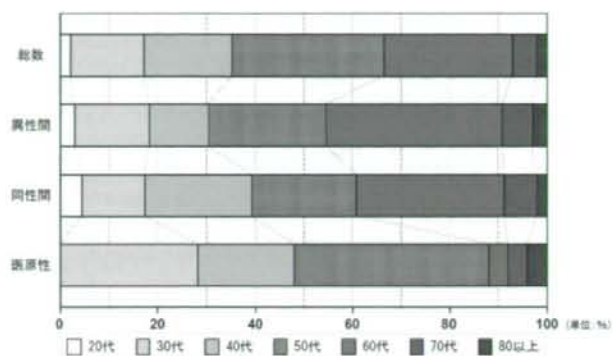


図9 感染経路別腫瘍発生時の年齢分布

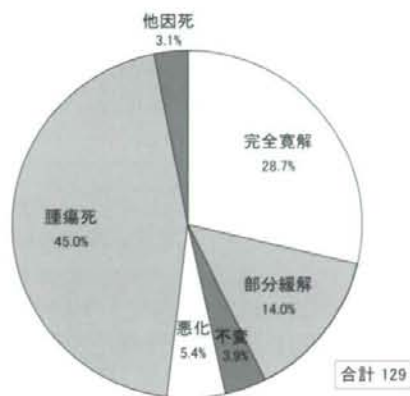


図10 腫瘍発生後の予後



## HIV感染者における麻疹感染症の現状

研究分担者：安岡 彰<sup>1</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>、  
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

### 研究要旨

HIV感染者の麻疹感染および施設の対応を調査した。アンケート回答施設のうち7施設(3.0%)で、13例のHIV感染者の麻疹感染を経験していた。死亡例も1例見られた。HIV感染者に対する抗体検査(10施設)や何らかの感染対策(7施設)を行っている施設はまだ少なく、今後麻疹感染のハイリスクであるHIV感染者に対して、感染予防策を検討する必要があると考えられた。

### A. 研究目的

2007年および2008年の春から初夏にかけて、日本国内において麻疹の流行が見られた。この流行は青少年世代の患者が多く、大きな社会問題となった。これを受けて麻疹排除計画が実行に移されている<sup>1</sup>。麻疹ワクチン2回接種が推進されており、また大学などの教育機関でも、在学生や入学生に対して麻疹に対する免疫の確認やワクチン接種が行われるようになってきた。麻疹は免疫不全状態では重篤化し、致死性の転帰もあり得ることから、本邦におけるHIV感染者での麻疹感染の実態を明らかにする目的でアンケート調査を行った。

### B. 研究方法

2008年春に緊急アンケートとしてHIV診療拠点病院へ調査票を送付した。(1)HIV感染者の麻疹発症の有無、患者が見られた場合、(2)患者発生の時期、(3)年齢層、(4)感染は院内か市中か、(5)発症時のCD4数、(6)患者の転帰、さらに病院での対策として(7)HIV感染者に麻疹抗体を調べているか否か、(8)HIV感染者の麻疹感染対策の有無、について調査した。

### C. 研究結果

回答は235病院から得られた。HIV感染者での麻疹発症を経験した施設は7施設(3.0%)で、13例の患者が発生していた。感染時期は2007年が9例

と多く、それ以前が4例であった。年齢は10代が1例、20代が5例、30代が6例で、40代以上が1例であった。感染の場所は10例が市中感染であったが、3例は病院感染として発生していた。発症時のCD4数は50  $\mu$ L未満が3例、50 - 100  $\mu$ Lはなく、100  $\mu$ L代が6例、200  $\mu$ L以上が4例であった。11例は軽快していたが、1例は麻疹により死亡していた。(1例は転帰記載なし。) HIV感染者の麻疹抗体価は以前より調べている施設が2施設、2007年から症例によって行っている施設が8施設あったが、残りの施設では特に対応はとられていなかった。麻疹感染予防策は7施設で行われており、CD4数が高い患者に対するワクチン接種、抗体検査の実施などがあげられていた。

### D. 考察

麻疹は小児の疾患と考えられがちであったが2007年春の青少年の流行で広く感染の機会のある、重篤化する感染症としての認識が広まった。HIV感染者も感染した場合に重篤化の危険がある免疫不全症として注意が喚起されていたが、今回日本においてもHIV感染者が麻疹により死亡していたことが明らかとなり、対策の必要性が明らかとなった。HIV感染者ではCD4数が200  $\mu$ L未満(乳幼児では高度免疫不全に相当するCD4数)では、生ワクチンである麻疹ワクチンはワクチン株自体による麻疹発症のリスクから禁忌とされてい

るが、CD4数が高い患者では接種が可能である<sup>2)</sup>。現在日本では麻疹排除計画として、ワクチンを2回接種するという対策が推進されており、医療従事者にも2回のワクチン接種を推奨するというガイドラインが、日本環境感染学会から出されている<sup>3)</sup>。HIV感染者に対してもCD4数が200/μL以上で十分保たれている症例に対しては、抗体検査やワクチンの接種などより積極的に麻疹罹患を予防する処置を行っていく必要があると考えられた。

#### E. 結論

HIV感染者の麻疹感染の状況と麻疹対策の現状を調査した。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 参考文献

- 1) 麻疹排除計画 available from;  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/>
- 2) American Academy of Pediatrics: Measles Immunization in HIV-Infected Children, *Pediatrics* 1999, 103:1057-1060.
- 3) 日本環境感染学会, 院内感染対策としてのワクチンガイドライン. available from;  
<http://www.kankyokansen.org/iinkai/vacguide.pdf>





## 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

研究分担者：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（ACC）病棟医長）

研究協力者：岡 慎一（同上、ACCセンター長）、  
田沼 順子（同上、厚生労働技官）、  
塚田 訓久（同上、厚生労働技官）、  
佐野 和美（同上、薬剤部）  
青木 孝弘（同上、ACC医師）

### A. 研究の背景および目的

1996年以降、強力な抗HIV療法（HAART）が行われるようになり、日和見感染症の発生率および死亡率は劇的に低下して、HIV感染症の予後は著しく改善した。しかし最近になって、特にAIDSを発症してからHAARTを開始した患者群で、治療開始後数ヶ月以内にニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス（CMV）などによる日和見疾患が発症したり、増悪したりする免疫再構築症候群（IRS）が臨床上の大きな問題となってきている。これにより例えばMACリンパ節炎でHAARTが継続できない例や、CMV網膜炎を発症して重篤かつ非可逆な視力障害によるQOLの著しい低下を来す症例が出てきている。AIDSを発症してからHIV感染が診断される割合が高い本邦においては、今後IRSの頻度も増加することが懸念され、HIV患者の予後改善およびQOL保持の観点から、IRS発症予防に関する臨床的検討が急務である。

一方、日和見合併症の治療においては、これまで本研究においてMAC（非結核性抗酸菌症）、トキソプラズマ脳症、PML（進行性多巣性白質脳症）などにつき臨床的検討を行い最適治療に関する提言を行ってきたが、本年度は最近発生頻度の増加が見られており、かつ薬物の有害事象の頻度が高く治療に難渋することの多い結核を本研究の対象とした。

またRifabutin（RFB）は、Rifampicin（RFP）を改良したRifamycin系抗菌薬であり、結核菌を含む各種抗酸菌に対する優れた抗菌活性をもつ。本邦では2008年10月に発売されたが、それまでも厚生労働省エイズ治療薬研究班、または国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおい

て個人輸入され、治療に用いられてきた。RFBは、RFPに比べると、CYP3A4をはじめとする酵素の誘導作用が弱く、種々の抗HIV薬との併用が可能であるが、抗HIV薬と併用した場合のRFB血中濃度は十分検討されておらず、十分な抗抗酸菌活性が得られているかどうか、不明である。実際、2007年国際エイズ会議において、HIV結核患者ではRFBの単独投与およびプロテアーゼ阻害剤と併用投与した際のAUCが、薬剤耐性獲得基準値や治療基準値を下回っていたという小規模な研究報告があった<sup>1,2)</sup>。また、人種間の違いによる薬物動態の変化は全く検討されておらず、アジア人における薬物動態のデータは乏しい。適正治療を行うための基礎データとして日本人を対象とした薬物動態の解析が必要である。

### B. 研究方法

#### 1) CMV-IRSの発症予防に関する検討（研究協力者：塚田訓久）

2004年1月～2008年7月までにACCで経験したニューモシスチス肺炎（PCP）症例のうち、治療中経時的にCMV-geniQの測定値が得られている症例を対象として、1) PCP経過中のCMVウイルス量の動態と、2) 抗CMV薬による予防的介入によるウイルス量の変化について検討を行った。CMV-geniQの結果に基づいた予防的治療が行われるようになり、CMV疾患の発生頻度が変化したか否かについても検討を行った。

## 2) PML-IRSの発症予防に関する検討 (研究協力者: 青木孝弘)

HAART開始前にPMLと診断された50代女性に対し、IRSを抑える目的でHAART開始と同時にプレドニンの併用を行った。以後、MRIによる病変の変化を確認しながら、プレドニンの投与量を漸減した。

## 3) RFBの薬物動態に関する検討 (研究協力者: 田沼順子、岡慎一、佐野和美)

RFBを含む抗酸菌治療中の20歳以上の日本人HIV感染者で、文書により同意を得た者を対象に2008年2月12日より症例登録を開始した。2009年3月31日まで症例登録を行う予定。2009年2月までに1群6例、2群11例の計17例を症例登録し、血液検体の採取を行った(表1)。Cmax, Tmax,

AUC<sub>τ</sub>, およびt<sub>1/2</sub>の測定を算出し、また自・他覚所見、臨床検査値異常の有無などによる安全性の評価を行う。

## 4) 結核治療に関する臨床的検討

2002年1月～2008年5月までにACCで経験した結核症51例を対象とした。各抗結核薬毎のアレルギー発生率、その他の副作用発生率について検討した。アレルギー発生例については、減感作法の成績についても検討を行った。

### (倫理面への配慮)

研究によって知りうる診療情報、特に患者や接触者、関係者など個人情報の取り扱いに十分に注意する。

表1

投与群	被験者		試験日		
	例数	ART	1日目	1週目 (7-14日)	1ヶ月目 (20-40日)
第1群	10	無	300mg 1日1回		
第2群	10	有	150 mg 1日1回連日または隔日*		

\* 第2群のリファブテン投与量は、「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - December 1, 2007」米国DHHS: A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) に基づいて調節する。

### ● 血中濃度測定

第1群 (HAART併用なし):

投与前, 投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後

第2群 (HAART併用あり)

投与前, 投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, (隔日投与の場合)48時間後

## C. 研究結果

### 1) CMV-IRSの発症予防に関する検討

PCPの治療中のCMV活性化を経時的に評価すると、CMV疾患が発生していないにもかかわらず、血中CMVウイルス量の増加が見られた（図1左）。特に治療開始後最初の1-2週では、ほぼ全例で10倍程度のCMVウイルス量の増加が確認されており、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る。図

2はステロイド併用の有無による違いを検討した結果であるが、症例数は少ないものの、やはりステロイドを併用しない場合には、ステロイド併用群と比べて明かにCMV活性化の程度が低い。一方、PCP治療開始と同時に予防的に抗CMV治療を開始している症例では、ほぼ全例でウイルス量の増加が抑えられており、半数ではCMVウイルス量が検出限界未満となっていた（図1右）。

ACCでは、血中CMVが高ウイルス量（10,000 copies/ml以上）の場合に積極的に予防的治療を行

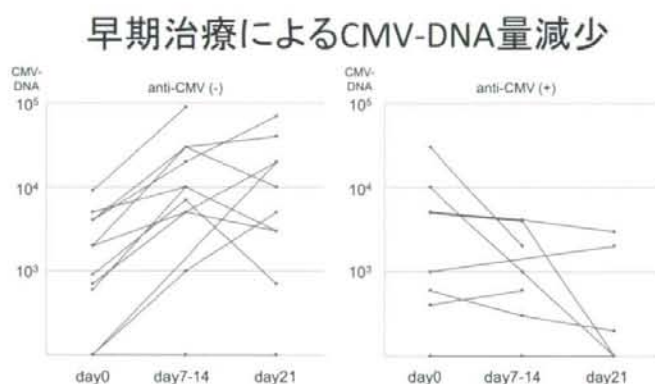


図1

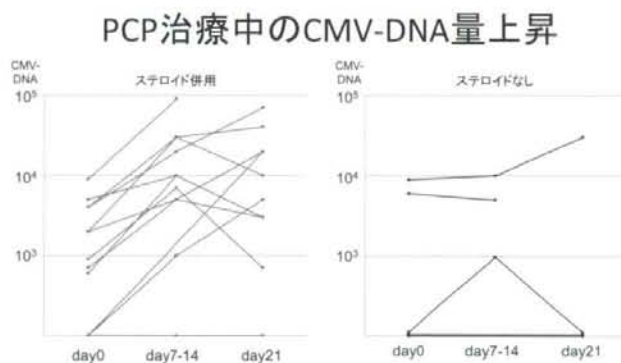


図2



うようになってきているが、それに伴い2006年以降、PCP治療後HAART開始前までに発生するCMV疾患は全く見られないという結果が得られ、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(図3)。

## 2) PML-IRSの発症予防に関する検討

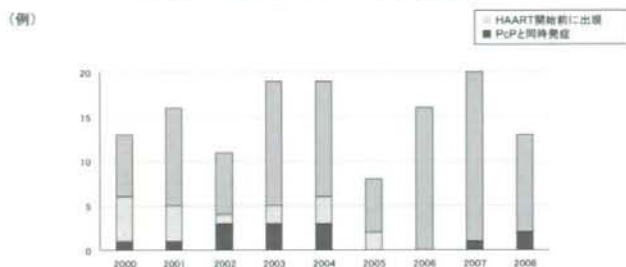
症例の経過を図4に示した。プレドニンはMRIでPML病変の悪化がないことを確認後に漸減し、

合計3ヶ月投与された。その結果、HAART開始後4ヶ月の時点で、PML病変を進行させることなく、著明なCD4数の増加を得ることができた。

## 3) RFBの薬物動態に関する検討

血中濃度の測定は、2009年3月31日より順次行われ、最終的に評価する予定である。現時点で得られているデータでは、一部でRFBの血中濃度が著しく低い症例がある可能性を示していた。

### PCP治療例における CMV病変合併の年次推移



2006年以降、同時発症例を除きPCP例のCMV病変合併はみられていない

図3

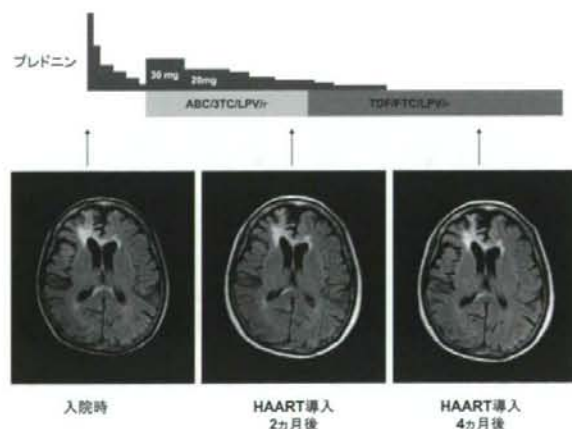


図4

## 4) 結核治療に関する臨床的検討

薬剤アレルギーの診断は、原則的に低容量の challenge test によるアレルギー反応の再現により行った。アレルギー発生は key drug である INH、RFP で高く 8% 前後で見られた (図5)。複数の薬剤に対してアレルギーを呈することが多いのが特徴であり (図6)、発生率は 51 例中 6 例 (17.6%) に達した。薬剤の減感作は図6で示された 7 薬剤で試みられ、5 薬剤で成功 (71%) しており、減感作の成功率は高かった。

アレルギー以外の有害事象も高頻度であり、特に PZA の重篤な肝機能障害には注意が必要と考えられた (図7,8)。以上よりアレルギー反応と合わせて、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。

## D. 考察

PCP 治療中はその治療でステロイドの併用がしばしば行われるため、その期間はさらに免疫能が低下すると考えられる。今回の検討で、PCP 発症例の特にステロイド併用群において、治療中に CMV の著明な活性化がおこることが示された。抗 CMV 治療はこの活性化を抑制することが可能であり、ACC のデータではこの preemptive therapy (予防的治療) が行われるようになってから、HAART 開始前の CMV 疾患の発生数が減少していることが示されている。これは理論的には、予防的抗 CMV 治療により、HAART 後の IRS 網膜炎の発症リスクも低下できる可能性を示したといえよう。経時的に CMV 活性化を評価すべき基準を明確に定義し、発症リスクのある患者に対し、HAART 後の CMV ウイルス量のモニターと適切な発症予防を行うことは、IRS 網膜炎を予防する戦

## 薬剤アレルギーの発生頻度

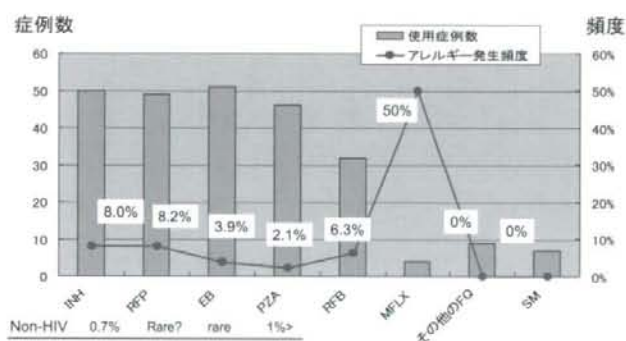


図5

## アレルギーを呈した9症例の検討

	INH	RFP	EB	PZA	RFB	MFLX	合計
症例1	●			●			2
症例2		●				●	2
症例3	●		●				2
症例4						●	1
症例5		●					2
症例6	●		●		●		3
症例7		●					1
症例8		●					1
症例9					●		1

● 減感作実施

○ 薬剤性肺臓炎例

図6

略として、今後詳細な検討を行う価値があると考えられる。

PMLは特異的治療法が存在せず、かつACCの成績ではHAARTを導入することで、ほぼ100%の症例でIRSによる臨床症状の悪化が認められている。今回、HAART開始と同時にプレドニンを併用することにより、IRSを防止しつつ、CD4数を増加させることに成功した。HAART導入時の適切なステロイド併用は、PMLのIRSを最小限に抑えつつ救命することが可能であることが示唆された。PMLはHAARTによりほぼ全例で救命可能となった一方で、脳病変によるQOLの低下が問題となっており、IRSを防止するこのような戦略は、今後もさらに症例を重ねて検討を続けていく必要がある。

HIV合併結核の治療では、高い有害事象の発生率が、マネジメントを比較的困難にしていると考えられた。特に高い確率で発生する薬剤アレルギー

が問題であるが、減感作の試みは成功率が高いため、試みる価値がある。今後、結核合併HIVは本邦で症例が増える可能性もあり、医療機関を対象とした治療マニュアルの作成の必要性も検討する必要があると考えられた。

## F. 参考文献

- 1) Weiner et al. Association between Acquired Rifamycin Resistance and the Pharmacokinetics of Rifabutin and Isoniazid among Patients with HIV and Tuberculosis. Clin Infect Dis (2005); 40:1481-1491.
- 2) Boulanger et al. PK analysis of rifabutin given with lopinavir/ritonavir to persons co-infected with TB and HIV. Abstract 4th IAS 2007 conference. (2007) 22-25 July, Sydney, Australia. (<http://www.ias2007.org/pag/Abstracts.aspx?SID=155&AID=3834>)

### 結核治療中の肝機能障害



図7

### 結核治療に伴うその他の主な副作用



図8