

200932022A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成21年度総括・分担研究報告書



日和見感染症の診断/治療および
それを端緒とするHIV感染者の
早期発見に関する研究



研究代表者 安岡 彰

長崎大学病院
感染制御教育センター

平成22(2010)年3月

まえがき

新規AIDS患者の発生数が増加を続ける状況において、日和見感染症の適切な診断・治療の開発はエイズ対策の重要な課題の一つであります。さらに、感染拡大の防止や患者予後の改善のためにHIV感染者の早期発見が公衆衛生上の重要課題と位置づけられていますが、感染症診療の立場からもHIV感染者をいかに発見するかについて検討することも必要と考えられます。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、最新の診断・治療の研究と、関連する感染症の受診時にどのようにHIV診断につなげていくかを検討するための研究を行っております。3年計画の初年度の研究成果がまとまりましたのでお届けいたします。ご一読いただき忌憚なきご意見を賜れば幸いです。本研究は全国のHIV診療拠点病院の担当の方々のご協力のたまものであり、深く御礼申し上げます。患者の増加にともない、ますますお忙しいこととは存じますが、今後ともご協力・ご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

2010年3月

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とする
HIV感染者の早期発見に関する研究

研究代表者 安 岡 彰
長崎大学病院
感染制御教育センター

研究代表者	安岡 彰	長崎大学病院 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 病棟医長
	片野 晴隆	国立感染症研究所 感染病理部 室長
	山本 政弘	独立行政法人国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 内科医長
	古西 満	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター 准教授
	永井 英明	独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科 外来診療部長

目次

総括研究報告書

日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究.....8

研究代表者：安岡 彰（長崎大学病院 感染制御教育センター）

研究分担者：照屋 勝治¹、片野 晴隆²、山本 政弘³、古西 満⁴、永井 英明⁵

（¹国立国際医療センター戸山病院、²国立感染症研究所感染病理部、

³国立病院機構九州医療センター免疫感染症科、⁴奈良県立医科大学感染症センター、

⁵国立病院機構東京病院）

分担研究報告書

HIV感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査2008年

ー全国HIV診療拠点病院アンケート調査ー16

研究分担者：安岡 彰（長崎大学病院 感染制御教育センター）

研究協力者：塚本 美鈴¹、栗原慎太郎¹、高見 陽子¹、照屋 勝治²、岡 慎一²

（¹長崎大学病院 感染制御教育センター

²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32

研究分担者：安岡 彰¹、照屋 勝治²

（¹長崎大学病院 感染制御教育センター

²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：塚本美鈴¹、栗原慎太郎¹、高見陽子¹、渡辺珠代²、岡 慎一²

（¹長崎大学病院 感染制御教育センター

²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）

難治性日和見疾患の最適治療に関する研究40

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）

研究協力者：青木 孝弘（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）

カポジ肉腫とHHV-8感染の疫学44

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：菅野 隆行、佐多 徹太郎（国立感染症研究所感染病理部）

日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究.....50

研究分担者：山本 政弘（国立病院機構九州医療センター感染症対策室）

研究協力者：高濱 宗一郎（国立病院機構九州医療センター免疫感染症科）

免疫再構築症候群に関する情報収集と提供.....56

研究分担者：古西 満（奈良県立医科大学附属病院感染症センター）

研究協力者：善本 英一郎（奈良厚生会病院感染制御室）

宇野 健司（奈良県立医科大学感染症センター）

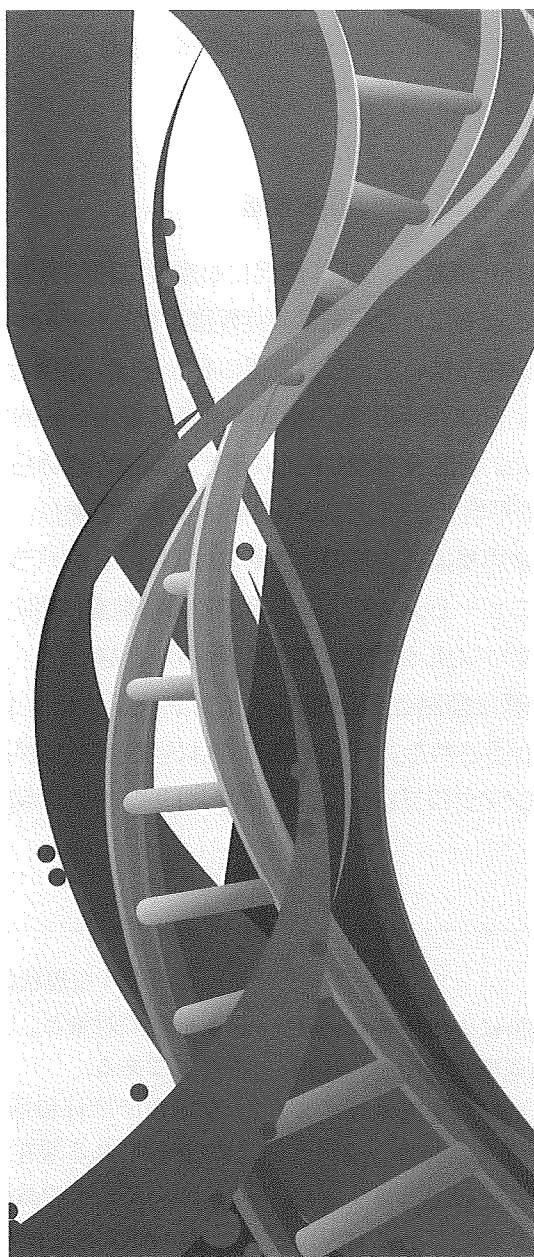
**AIDS合併結核診断およびHIV感染者の結核発病予測における
QuantiFERON®-TB 2G、ELISPOT assayの有用性についての検討.....64**

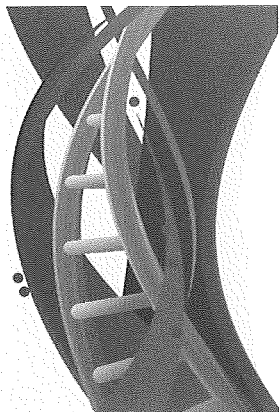
研究分担者：永井 英明（国立病院機構東京病院呼吸器科）

研究協力者：有賀 晴之（国立病院機構東京病院）

研究成果の刊行物に関する一覧表.....67

総括研究報告書





日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究

(H21—エイズ—一般—006)

研究代表者：安岡 彰（長崎大学病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治¹、片野 晴隆²、山本 政弘³、古西 満⁴、
永井 英明⁵

¹国立国際医療センター戸山病院 病棟医長

²国立感染症研究所感染病理部 室長

³国立病院機構九州医療センター 室長

⁴奈良県立医科大学 准教授

⁵国立病院機構東京病院 医長

研究要旨

日和見感染症の発生動向を調査し、ART時代にも重要な日和見感染症について、その診断と治療法を開発するとともに、免疫再構築症候群(IRIS)の特徴や対処方針の確立を目指した。また、日和見感染症の視点から医療機関におけるHIV感染者早期発見のための基礎データの蓄積も行った。2008年にも日和見感染症は増加しており、指標疾患悪性腫瘍の増加が特徴的であった。死亡率は低いCD4値との関連が認められた。非指標悪性腫瘍では2006-2008年の平均で一般人口の1.3倍の罹患率であり、肝臓癌、白血病、肺癌の頻度が高かった。免疫再構築症候群の発症時にはTh1/Th2バランスが著明に上昇する可能性が示唆された。ニューモシスチス肺炎治療での薬剤副作用の高さやアトバクソンの重要性、合併症としてのノカルジア症の特徴が明らかとなった。カポジ肉腫と関連するHHV-8の遺伝子型と感染経路との関連や、インターフェロン γ 応答測定法としてのELISPOT法の優位性が示された。HIV感染者ではSTD合併率が高く、これを指標とする検査の重要性、高ガンマグロブリン血症とHIV/HHV-8との関連についてのデータが得られた。

研究目的

HIV感染症はウイルスの感染によって慢性の免疫不全が徐々に進行し、日和見感染症や悪性腫瘍を発症することにより、致命的転帰をとるウイルス感染症である。強力な抗ウイルス療法(ART)により免疫不全の進行を止めることができるようになったものの、現在でも新たに発見されるHIV感染者の3割がAIDS発症、すなわち合併症を発症しており、また先行する厚生労働科学研究班の調査でも日和見合併症の報告数は年々増加の一途にあ

る。このような現状は先進諸国では例外的であり、日本独自の対策と、適切な診断治療技術の開発が不可欠である。

本研究では日和見感染症の発生動向を調査し、ARTが行われる現在においても重要な日和見感染症について、その診断と治療法を開発するとともに、HAART時代に新たに問題となっている免疫再構築症候群(IRIS)や頻度が高い合併感染症、カポジ肉腫等の特徴を明らかにし、対処方針の確立を目指した。それに加えて、比較的軽症の合併症

によって多くの患者がHIVと診断される前に医療機関を受診していることをとらえて、日和見感染症の視点から医療機関におけるHIV感染者の早期発見を推進するための基礎データを蓄積することも目標とした。

研究方法

本年度は重点項目として次の点を中心に検討した。

1. 日和見合併症の動向調査

報告時期の制約からエイズ動向委員会報告では充分把握できない日本の日和見合併症/感染症の動向は、厚生労働科学研究によって明らかにされてきた。本年もこの研究を継続するために、2008年分の日和見感染症の発生動向を全国HIV診療拠点病院へアンケート調査票送付によって調査した。得られたデータはこれまで蓄積されてきた13年間のデータに追加し動向を明らかにした。特に本年度は死亡と関連する要因についてこれまでのデータを解析した。また、同時に指標以外の悪性腫瘍についても調査を継続し、罹患率や特徴的腫瘍、患者背景などについて検討を行った。(安岡)

2. 重点合併症の診断・治療法の開発

(1)免疫再構築症候群

初年度はこれまでの発生動向調査成績を再検討するとともに、発生のメカニズムや発症の予見・診断のために、CD4陽性細胞のTh1/Th2バランスの影響について新規抗HIV療法を開始した患者で検討した。(古西)

(2)ニューモシスチス肺炎(PCP)の治療

エイズ治療・研究開発センターで2004年1月から2009年6月までに入院治療を行ったPCP 108例を対象に、診療録を元にレトロスペクティブに検討した。(照屋)

(3)HIV合併ノカルジア症

ノカルジア症は細胞性免疫が感染防御に重要な役割を果たしており、HIV感染者で常に念頭におくべき重要な疾患である。エイズ治療・研究開発センターで1997年10月から2009年6月までに経験した7例のノカルジア症について解析を行った。(照屋)

(4) HIV感染者におけるプロカルシトニンの臨床的有用性

プロカルシトニンは細菌感染症で特異的に上昇するマーカーとして、近年注目されている。HIV感染者の発熱時の各病態における本検査の成績を解析・検討することで、HIV領域における本検査の臨床的有用性を検討した。

(5)カポジ肉腫 (KS)

増加する日本国内のKS対策のため、KSの原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8/KSHV)が関連した75症例について、年齢、性別、HIV感染の有無などの臨床病理学的特徴とHHV-8の遺伝子型について検討した。(片野)

(6)HIV合併結核

近年、BCG接種の影響を受けない新しい結核診断法として、インターフェロングamma応答測定法 (Interferon-Gamma Release Assays : IGRAs) が開発された。IGRAは感度も特異度も良好であるが、HIV感染症などの免疫機能が低下している患者では感度が低下することが指摘されている。今年度は、免疫抑制状態の指標として、末梢血リンパ球数に着目し、ELISPOTと QuantiFERON®-TB 2G (QFT-2G) の比較解析を行った。(永井)

3. 病院におけるHIV検査の推進のための日和見合併症の特徴

(1)STDの罹患歴

重篤な日和見合併症を発症する以前にどのような疾患で医療機関を受診しているかを明らかにするために、新規HIV感染者での感染判明契機としてのSTDを過去5年間について調査した。(山本)

(2) STD患者におけるHIV検査の実態調査

福岡市内でSTD診療を行っている8施設にアンケートを依頼し、年間STD患者受診数、HIV検査を勧めた例数および契機をパイロット調査した。(山本)

(3) HIV感染者の早期発見に寄与する検査値異常の解析

平成17年7月から9月までの3ヶ月間の高ガンマグロブリン血症の頻度を調査した。また通院中

の患者125名(年齢:37.8±10.4歳(20-69)、性別:男性117名、女性8名、治療歴:未治療患者67名、治療患者58名、感染経路:性行為感染、除外基準:B型急性肝炎、HCV抗体陽性)における血清HHV-8との関連も検討した。(山本)

(倫理面への配慮)

HIV感染症は、特に高度のプライバシー保護が求められることから研究の遂行やデータの取り扱いには特段の注意を払い、必要に応じて研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

研究結果

1. 日和見合併症の動向調査

日和見合併症はこの数年と同様に2008年もニューモシスチス肺炎(PCP)(34.5%)が最多であり、サイトメガロウイルス感染症(14.4%)、カンジダ症(13.2%)、活動性結核(9.3%)と続いた。カポジ肉腫、悪性リンパ腫、トキソプラズマ脳症が増え、第6位から8位を占めた。死亡率は2008年には9.7%と2007年より低下していたが、ここ数年は横ばいの状態であった。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。

日和見合併症発症時の各種因子と死亡との関連を見てみると、主要感染症の中ではニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核およびカンジダ症で、非感染症疾患ではカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、HIV消耗性症候群において、CD4値が50以下の群で有意に死亡数が高かった。診断時の治療の有無と死亡との関連については、HIV脳症のみに治療がない群が死亡数が有意に低いという関連が見られた。

指標以外の悪性腫瘍調査では、これまでに合計173例の悪性腫瘍例が集積された。この数年悪性腫瘍を発症する患者は増加傾向にあったが、2008年は24例と2007年より減少していた。年齢調整罹患率では人口10万人当たり418.2となり、日本人の癌罹患率の1.30倍であった。肝臓癌、白血病、肺癌の頻度が高く、比較データがないものの肛門部腫瘍や睪丸・精巣腫瘍も多く認められた。腫瘍の発生はCD4が低い患者に多い傾向があるものの、いずれのCD4値でも発症が見られていた。HIVと診断されて1年以上経過例、日和見感染症

発症より年齢が高い群で頻度が高かった。予後不良例が多く認められた。

2. 重点合併症の診断・治療法の開発

(1)免疫再構築症候群

Th1/Th2バランスは、IRIS未発症例の12例で治療開始時が18.4、治療1ヵ月後が11.9と有意に低下した($p < 0.05$)。一方、IRISを発症した1例では治療開始時が8.9から治療1ヵ月後(IRIS発症時)が46.1と著明に上昇したことから、IRISの発症時にはTh1/Th2バランスが著明に上昇する可能性が示唆された。

(2)ニューモシスチス肺炎(PCP)の治療

ST合剤治療では21日間の治療完遂率は21%であった。中止の原因となった有害事象は皮疹が52例(48.1%)と最頻であった。ペンタミジン変更81例中、治療を完遂できたのは38例(46.9%)であった。中止の原因は薬剤熱が18例(42%)と最頻であった。治療完遂率はST合剤のみでは21%、ST合剤→ペンタミジンの組み合わせでは56%のみしか治療を完遂できなかった。一方、ST合剤→ペンタミジン→アトバコンと組み合わせることにより、治療完遂率は94%となった。ST合剤→ペンタミジン→アトバコンの治療により、3ヶ月以内の死亡率は2.7%(3/108)であった。

(3)HIV合併ノカルジア症

2004年以降に増加傾向がみられた。全例肺病変を認め、4例が播種性病変を認める重症例であった。7例中5例はPCPとの合併例であった。全例で、呼吸器由来検体からグラム陽性かつ抗酸菌染色陽性のフィラメント状の菌体が確認できた。3例は培養でノカルジアが検出された。ST合剤MINO、AMKなどによる治療が有効であったが、ST合剤は7例中4例でアレルギーなどの有害事象が見られた。

(4) HIV感染者におけるプロカルシトニンの臨床的有用性

これまでに3例の患者で検討した。検討を開始してまだまもないため症例が少なく結論づけるのは時期尚早であるが、ST合剤の薬剤熱、緑膿菌敗血症、妊婦(発熱なし)の3例とも陰性

(<0.5ng/ml)であった。

(5) カポジ肉腫

KS症例は68例で、そのうちエイズ関連は53例(平均45.8歳)、非エイズ関連が13例(平均71.8歳)であり、発症年齢に有意差が認められた。エイズ関連KSは全例男性であるのに対し、非エイズ関連KSでは約半数が女性であり、エイズ関連KSの極端な性差が確認された。HHV-8の遺伝子型の解析では、日本のHHV-8関連疾患の症例からはAとCとDが検出された。エイズ関連KSからはAとCが、非エイズ関連からはA、CとDが検出された。遺伝子型Dは非エイズ関連KSにのみ観察された。遺伝子型C、Dは日本由来のウイルスであり、遺伝子型Aは米国エイズ患者由来であることが推察された。

(6) HIV合併結核

全体の感度はQFT-2Gで74%(95%CI:68-80%)に対しELISPOTで92%(95%CI:89-96%)と有意にELISPOTで高値を示した($p<0.0001$)。末梢血リンパ球数が1000/ μ l以上であれば、QFT-2Gで88%(95%CI:82-94%)、ELISPOTで97%(95%CI:94-100%)と、ともに良好な感度を示した。しかし、末梢血リンパ球数が低下するに従い、ELISPOTの感度は比較的保たれているものの、QFT-2Gの感度は著しく低下する傾向を認めた。HIV感染者などのリンパ球数の低下した患者において、ELISPOTはQFT-2Gと比較しより高感度であると考えられた。

3. 病院におけるHIV検査の推進のための日和見合併症の特徴

(1)STDの罹患歴

STDを契機に感染が判明した例数は10-30%であり、梅毒、尖圭コンジローマ、赤痢アメーバ症、クラミジア・淋菌感染の順で頻度が高かった。

(2)STD患者におけるHIV検査の実態調査

年間STD患者受診数は、平均135.7±240.3人であった。またSTDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は、137人(平均15.2±32.5人)であり、うち40人が検査を行い1名陽性が判明した。STDとしては、泌尿器科が含まれているためその影響

も否定はできないが、尿道炎が最多であった。その内訳はクラミジア尿道炎がほぼ過半数であったが、淋菌性との合併例も10%程度認めた。年間STD患者受診数は平均151人、HIV検査を勧めた例数は平均17例であった。

(3) HIV感染者の早期発見に寄与する検査値異常の解析

当院でのHIV感染患者の約30%に高ガンマグロブリン血症を認めた。また、当院通院中の患者125名の血清HHV-8陽性率は28.8%であり、そのうち高 γ グロブリン血症($\geq 20\%$)を認める患者での陽性率は57.5%であり有意差を認めた。

考察

日和見感染症の動向が明らかになり、次第に悪性腫瘍が増加していること、CD4数が低いと死亡率が高くなることなどが示され、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患者の非指標悪性腫瘍の増加が明らかとなり、罹患率やHIV感染者に特徴的な悪性腫瘍についてのデータが得られた。

免疫再構築症候群発症時の指標となるデータやPCP治療薬の有用性や副作用、HIV合併ノカルジア症の病態や治療成績について明らかにすることができた。また、カポジ肉腫の特徴やHHV-8の遺伝子型の特徴、結核症診断のQFTのHIV感染者での有用性も明らかになった。

HIV患者早期診断のためのSTDの頻度や検査の実態、検査値異常についてもデータが得られた。

結論

日本におけるHIV関連日和見感染症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とするHIV感染者の発見についてのデータを集積した。

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. Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H,

- Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1→3) β -D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2009, 49:1128-31.
- Narukawa M, Yasuoka A, Note R, Funada H. Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA. *Tohoku J Exp Med.* 2009, 218:207-13.
 - 安岡 彰. 呼吸器感染症の院内感染予防策とは. 呼吸器感染症のすべて 南江堂 2009. pp205-206.
 - 安岡 彰. 免疫不全症で問題となる真菌症とは. 深在性真菌症Q&A. 医薬ジャーナル社 2009. pp19-21.
 - 安岡 彰. 口腔・食道カンジダ症の治療法は. 深在性真菌症Q&A. 医薬ジャーナル社 2009. pp165-167.
 - 安岡 彰. 医療・福祉施設における感染制御と臨床検査】各論 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 真菌 ニューモシスチス・イロベツイ 臨床検査 2009, 53:1391-1394.

研究分担者

照屋勝治

- 照屋勝治、HIV感染症における結核と非結核性抗酸菌症の特徴と治療法、化学療法の領域、25(4)、60-611、2009.
- 照屋勝治、針刺し事故のHIV感染リスクは？、Q&Aでわかる肥満と糖尿病、8(4)、572-573、2009.
- 照屋勝治、白血球中サイトメガロウイルス pp65抗原、診断と治療、97(9)、1720-1724、2009.
- 照屋勝治、微生物の種類別にみた施設内感染制御、HIV、臨床検査、53(11)、1427-1430、2009.
- 照屋勝治、HIV合併キャッスルマン病、日本エイズ学会誌、22(3)、184-191、2009.
- 照屋勝治、特集「話題の感染症」HIV、Medico、41(1)、12-16、2010.

片野晴隆

- Ueno T, Kaneko K, Katano H, Sato Y, Mazitschek R, Tanaka K, Hattori S, Irie S, Sata T, Ogawa-Goto K: Expansion of the trans-Golgi network following activated collagen secretion is supported by a coiled-coil microtubule-bundling protein, p180, on the ER, *Exp Cell Res* 2010, (in press)
- Nakamura T, Sato Y, Watanabe D, Ito H,

Shimonohara N, Tsuji T, Nakajima N, Suzuki Y, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T, Katano H: Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma, *Virology* 2010, (in press)

- Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H: Genotypic and clinico-pathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan, *J Med Virol* 2010, (in press)

山本 政弘

- Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. High molecular weight form of adiponectin in antiretroviral drug-induced dyslipidemia in HIV-infected Japanese individuals based on in vivo and in vitro analyses. *Intern Med.* 2009;48(20):1799-875. Epub 2009 Oct 15.
- Minami R, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E, and Yamamoto M. Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with thrombocytopenia in HIV-1 infected individuals." *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25(1), 1-8, 2009
- 治療後ウエスタンブロット法にて抗HIV抗体が陰性化し持続しているHIV感染症の一例 南留美, 高濱宗一郎, 安藤仁, 山本政弘 感染症学会雑誌. 2009, 83:251-255.

古西 満

- 古西 満, 宇野健司: 抗HIV療法後にみられる免疫再構築症候群, *BIO Clinica*: 24: 625-629, 2009.
- 古西 満, 善本英一郎, 宇野健司, 小川 拓, 忽那賢志, 中川智代, 米川真輔, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: HAART時代におけるHIV感染者のTh1/Th2バランス. *総合臨牀*, 56: 1474-1477, 2009.
- 善本英一郎, 古西 満, 宇野健司, 米川真輔, 中川智代, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一, 若月幸平, 中島祥介: HAART開始後短期間に急性虫垂炎を発症したHIV感染者の1例. *総合臨牀*, 58: 531-534, 2009.

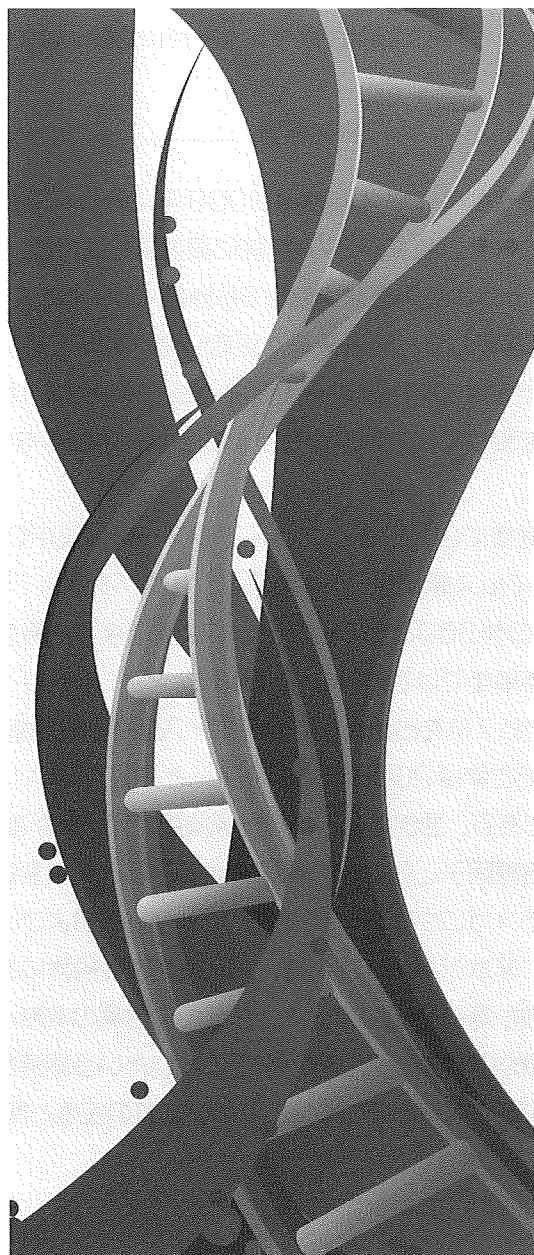
永井英明

- 永井英明. 微生物の種類別にみた施設内感染制御 2) 結核菌. *臨床検査*. 2009, 53:1367-1370.
- 永井英明. インターフェロン γ 応答測定法による結核感染の診断. *感染症*. 2009, 39:103-106.
- 永井英明. 新しい結核診断技術 インターフェロン γ 応答測定法. *日本胸部臨牀*. 2009, 68:417-

424.

4. 永井英明. TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現在と将来 HIV感染症合併結核の臨床像. 結核. 2009,84:204-207.
5. 永井英明. 結核 QuantiFERON-TB 第2世代(QFT-2G)の現状と注意点. Medicina. 2009, 46:583-585.
6. 永井英明. 結核 一般医家の診療上のpitfall. Medicina. 2009, 46:580-582.
7. 永井英明. リファブチンの臨床的意義. 化学療法の領域. 2009, 25:571-577.
8. 永井英明. 呼吸器疾患の新治療 ミコブテインカプセル. 呼吸. 2009, 28:151-155.

分担研究報告書





HIV感染症に伴う日和見合併症の 全国実態調査 2008年

—全国HIV診療拠点病院アンケート調査—

研究分担者：安岡 彰¹

研究協力者：塚本 美鈴¹、栗原慎太郎¹、高見 陽子¹、照屋 勝治²、
岡 慎一²

¹長崎大学病院 感染制御教育センター

²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2008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374病院に調査票を送付し、218病院から回答を得た(回答率58.3%)。うち、症例経験病院は86施設(39.4%)、総症例数は434例、総エピソード数は578回であり、過去最高を更新した。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。同じく発症時、抗HIV療法を受けていない群がもっとも多く、中断中を含めると90.8%が無治療例であった。

発症疾患はこの数年と同様に2008年もニューモシスチス肺炎(PCP)(34.5%)が最多であり、サイトメガロウイルス感染症(14.4%)、カンジダ症(13.2%)、活動性結核(9.3%)と続いた。その他2008年の傾向としては非結核性抗酸菌症が累積頻度では第5位であるが、2008年単年では8位となり、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、トキソプラズマ脳症が増え、第6位から7位を占めた。これらエイズ指標悪性腫瘍の増加が続いており、その影響と思われた。死亡率は2008年には9.7%と2007年より低下していたが、ここ数年は横ばいの状態である。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。日和見合併症発症時の各種因子と死亡との関連を見てみると、主要感染症の中ではニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核およびカンジダ症で、非感染症疾患ではカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、HIV消耗性症候群において、CD4値が50以下の群で有意に死亡数が高い傾向にあった。診断時の治療の有無と死亡との関連についてはHIV脳症のみに治療がない群が死亡数が有意に低いという関連が見られた。HIV診断から日和見合併症発症までの期間と死亡についてはいずれの疾患も関連が見られなかった。

研究目的

HAART療法が一般化し、HIV感染症の予後改善が図られる一方、新たに報告されるHIV感染者、AIDS患者数が増加の途にあるわが国においては、日和見合併症を発症する患者も年々増加傾向を示

している。HAART療法を適切なタイミングで開始するにあたり、いかにHIV感染症を早期発見し、日和見合併症を予防、早期発見し治療するかが患者の予後を規定する因子となっている。HIV感染症に関しては今後もこれらの改善のため、HIV感

染予防も含めた啓発活動やHIV感染早期発見の保健医療システムの構築、診断法および治療法の改善のさらなる発展が期待される場所である。このような状況のもと、日和見合併症の動向についても継続した調査が必要とされる場所である。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374ヶ所のHIV診療拠点病院とした。対象病院に対して調査票（付録1-1、1-2）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2008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感染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20年12月1日一部改訂、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医歯薬総合研究科の倫理委員会に諮り承認を得た(承認09100519)。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21年度は374のHIV診療拠点病院にアンケートを送付し、218病院(付録2)から回答が得られた(回答率58.3%)。2008年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは86病院(39.4%)で、罹患患者数は434例、総エピソード数は578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(日和見感染症が先に診断されて、その後にHIV感染症が発見さ

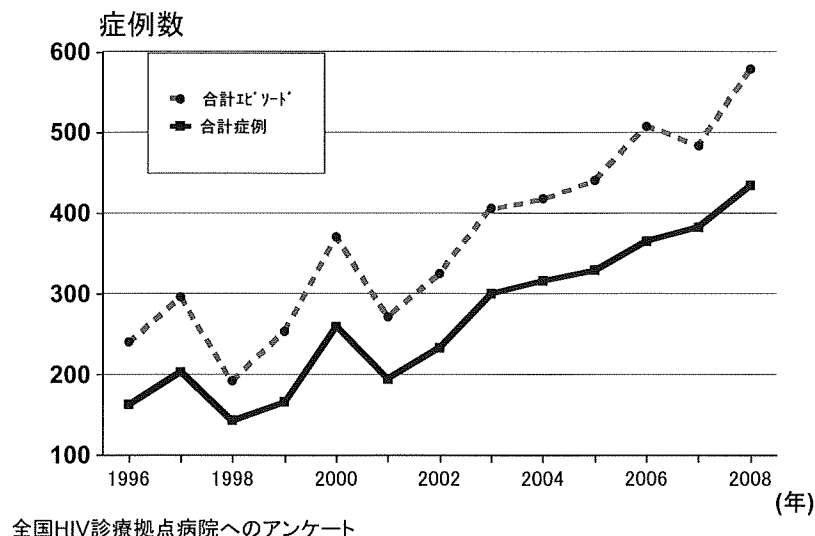


図1 日和見合併症報告数の推移

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(2008年は79.7%)。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、さらに一旦受診後來院しなくなった後、日和見感染症で受診する「長期未受診」も漸増している(2008年は両群で16.1%) (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、2002年以降日和見感染症発症例で抗HIV療法を1年以上受けている患者の割合は1割未満(2008年は7.9%)にすぎない状況が続いており、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かを設問で分けたのは2002年から)が多くを占め、2008年では90.8%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2008年では全体の1.2%で治療群の13.4%を占め、この数年と比較すると

減少していた。

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35.8%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。また、診断後1年を超える群では中断中の割合が多く(23.9%)見られた。

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5)。免疫不全状態の持続が疑われる日和見感染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、徐々に低下し、20%台で推移している。2007年には21.7%(83/382)となっていたが2008年

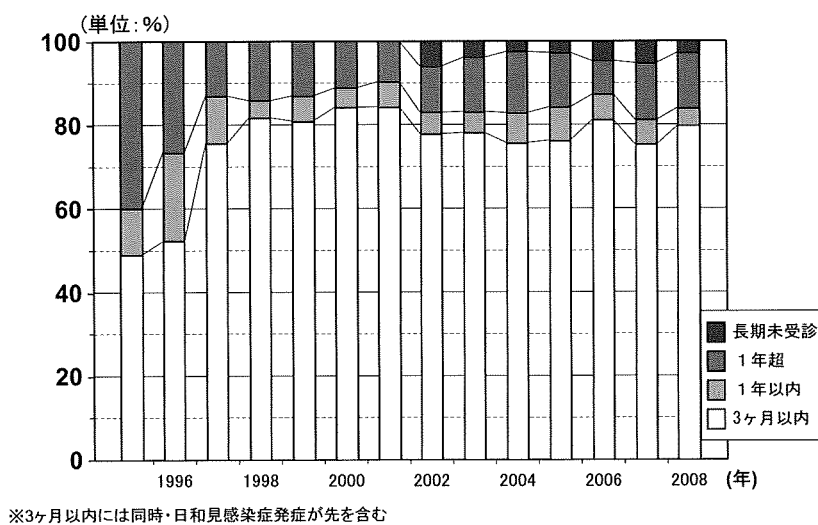


図2 HIV診断から日和見合併症発症までの期間

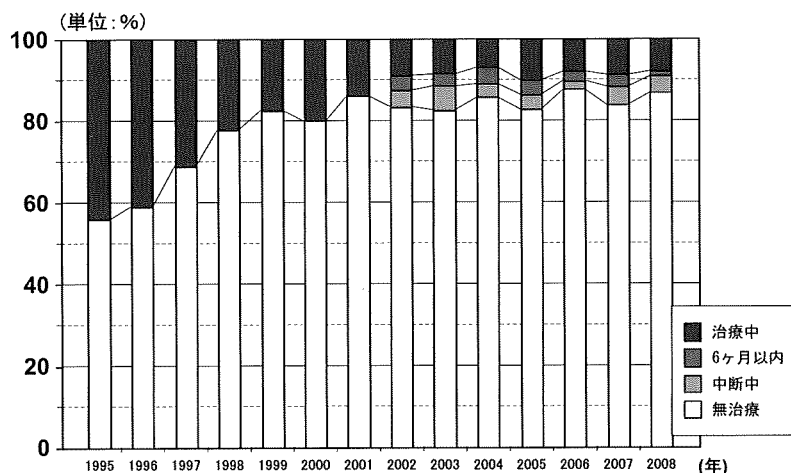


図3 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

はやや増加し26.7% (116/434)であった。

図6にこれまでに累積された日和見感染症の頻度を示した。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 (34.5%) で、

ついでサイトメガロウイルス感染症(14.1%)、カンジダ症(12.9%)、結核(9.2%)、非結核性抗酸菌症(4.6%)およびカポジ肉腫(4.6%)の順であった。図7には最新の2008年のみの頻度を示した。ニューモ

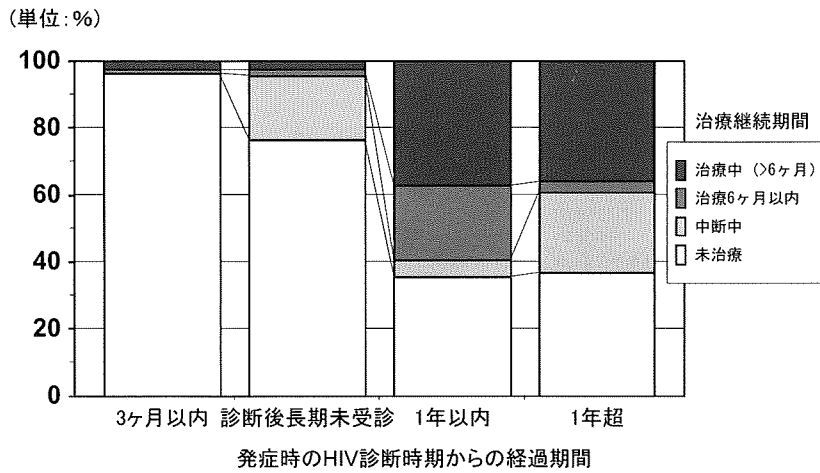


図4 日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連

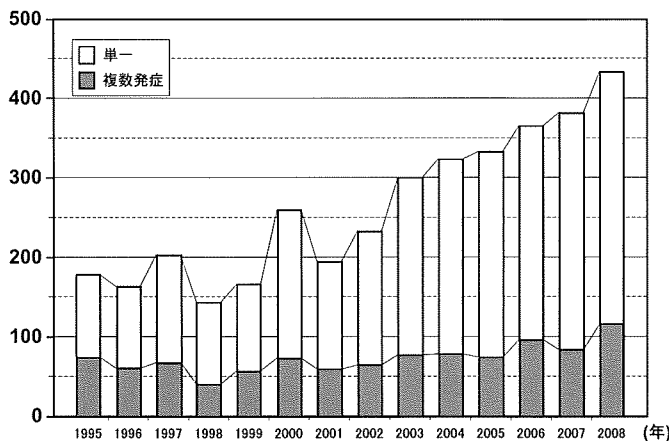


図5 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

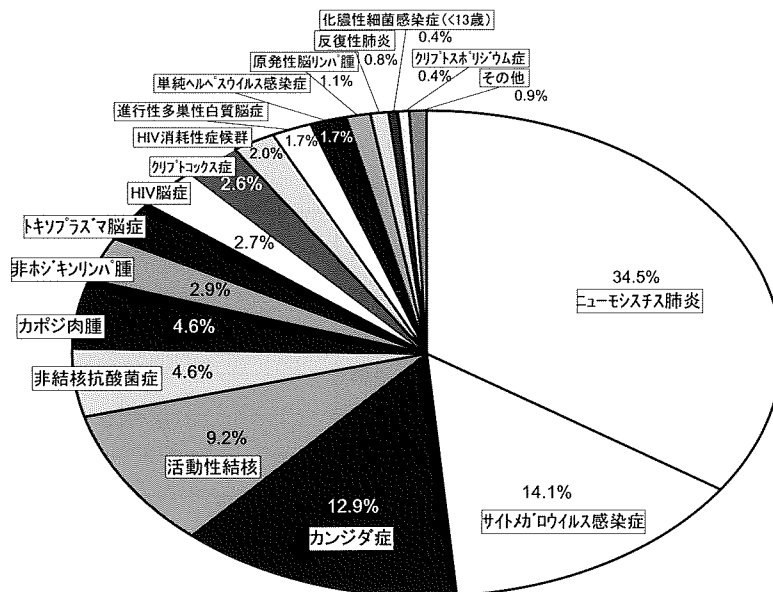


図6 AIDS指標疾患の頻度 1995-2008

シスチス肺炎(36.8%)、サイトメガロウイルス感染症(14.4%)、カンジダ症(13.2%)、結核(9.3%)、カポジ肉腫(5.6%)非ホジキンリンパ腫(3.9%)、となり、第4位までの感染症の頻度に大差はみられなかったが、2007年に引き続き、悪性腫瘍が第5、6位を占め、累積では第5位の非結核性抗酸菌症は第8位と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：症例実数、図9：相対頻度)では、ニューモシスチス肺炎が漸増しているが、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ない。悪性腫瘍(図10：症例実数、図11：相対頻度)ではカポジ肉腫と悪性リンパ腫がいずれも増加傾向を

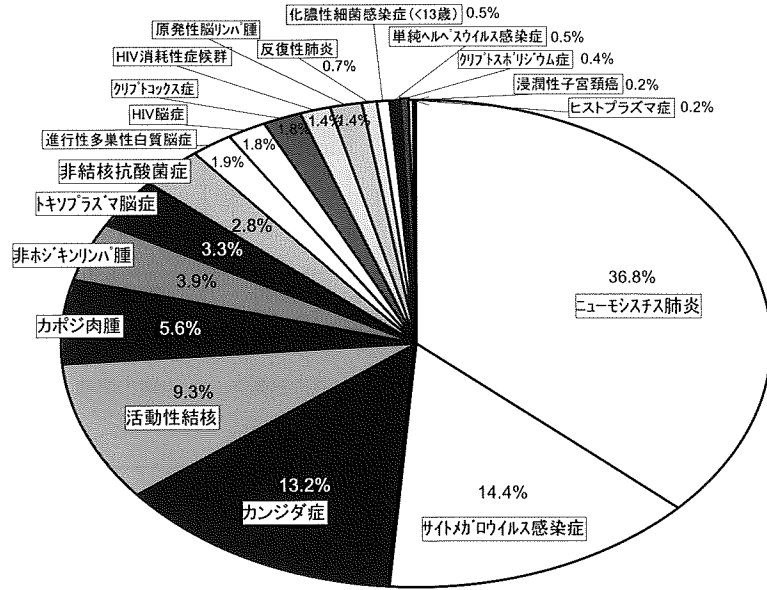


図7 AIDS指標疾患の頻度2008

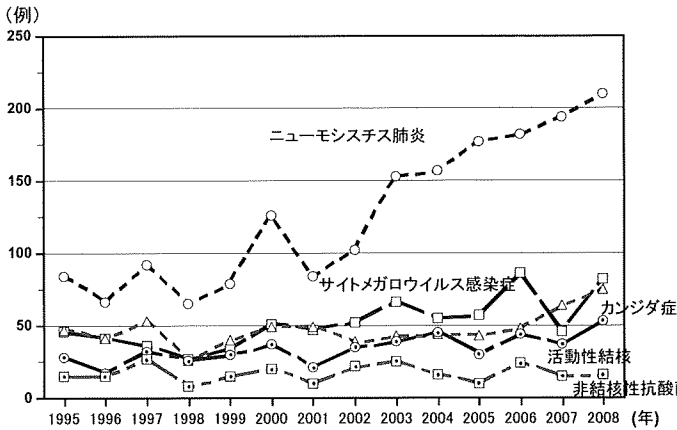


図8 頻度の高い日和見合併症例数の推移

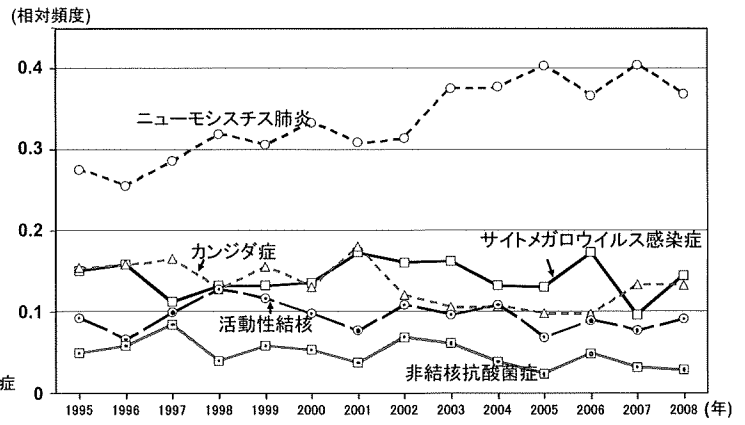


図9 頻度の高い日和見合併症の相対頻度の推移

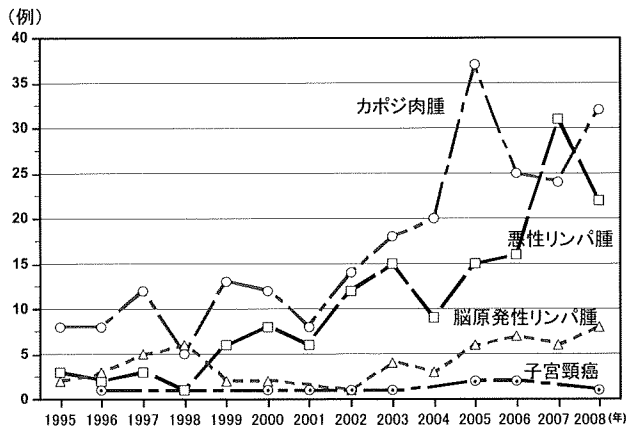


図10 日和見悪性腫瘍症例数の推移

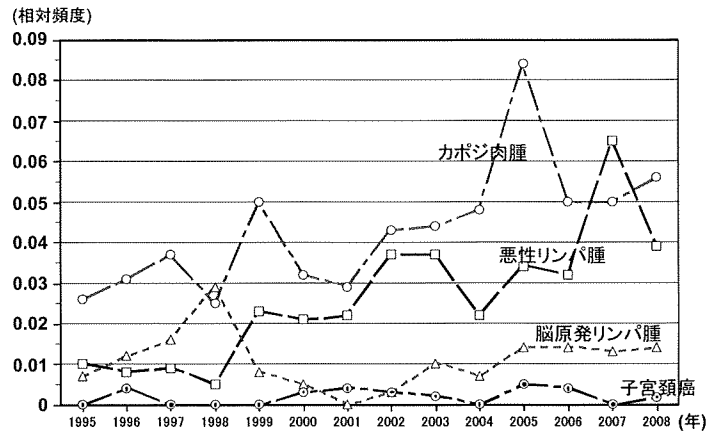


図11 日和見悪性腫瘍の相対頻度の推移

示す一方、脳原発リンパ腫については一旦低下傾向であったが2002年以降増加傾向を示すも、2005年からは横ばいの状態である。その他の疾患を図12～図15（図12・14：症例実数、図13・15：相対頻度）に示したが、2008年にはトキソプラズマ脳症に実数、相対頻度ともに増加が見られた。またHIV脳症の頻度がこの数年増加の兆候が認められたが、2008年については実数、相対頻度ともに低下していた。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を図16に示した。すべてのAIDS指標疾患を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%とやや増加していたものの、2008年は9.7%と低下していた。経時的な変化を見ると10%前後で下げ止まっているようも見える。図17に主要4疾患の年次別死亡率の変化を見たが、2007年に死亡率の増加がみられた結核は、2008年には低下していた。また、疾

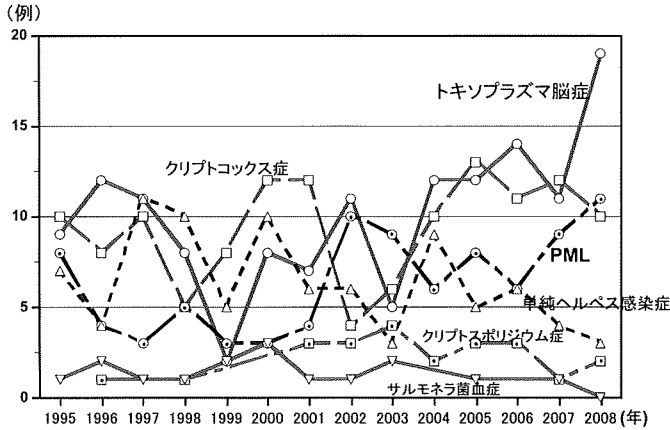


図12 日和見合併症例数の推移（その他疾患）(1)

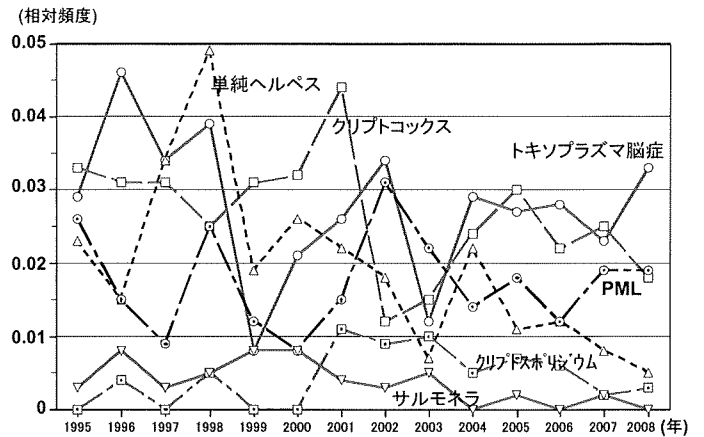


図13 日和見合併症の相対頻度の推移（その他疾患）(1)

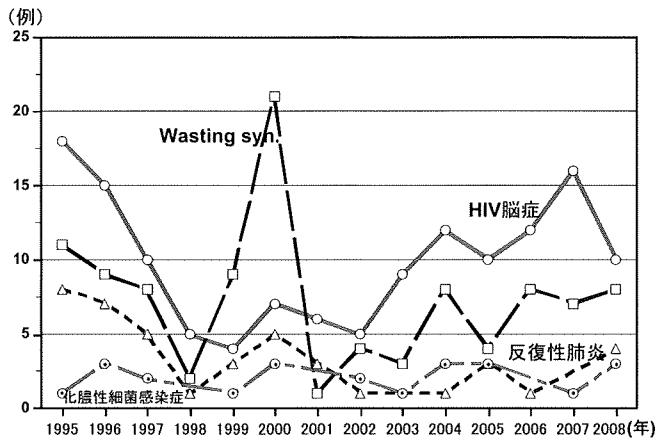


図14 日和見合併症例数の推移（その他疾患）(2)

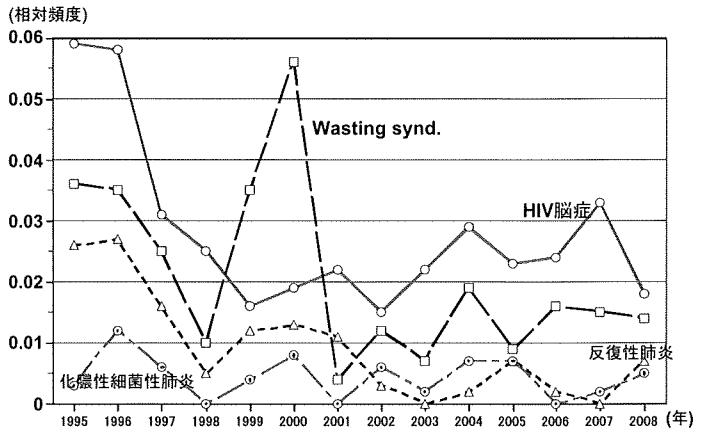


図15 日和見合併症の相対頻度の推移（その他疾患）(2)

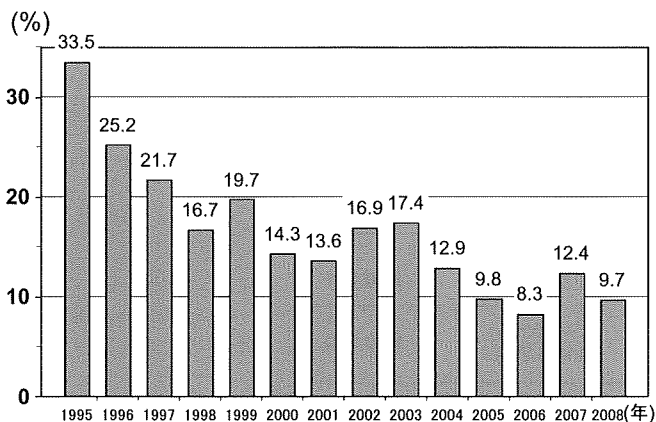


図16 日和見合併症によって死亡する割合

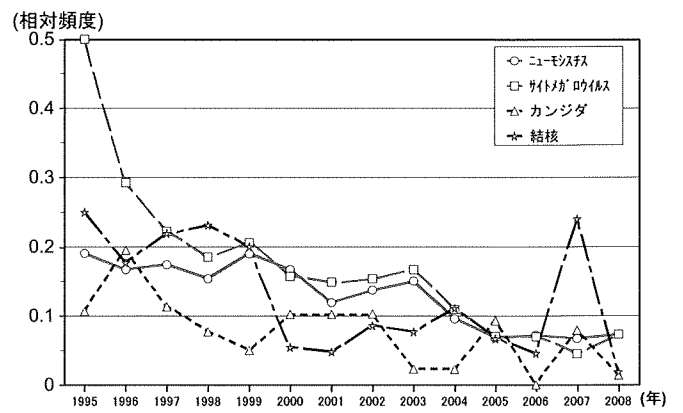


図17 主要4疾患の死亡率推移

患別の累積死亡率(図18)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。

また本年度はこれまでアンケートで収集した各種項目と予後との関連について検討を行った。累積症例が50例以上あり、かつ死亡率が高いものについて解析を行った。表1（主要感染症）および表2（非感染症）にはCD4数と死亡との関連を示した。CD4数を50未満の群と、51以上の群に、死亡については死亡か死亡以外（完治・改善・不変）の群に分けて解析してみると、全疾患では有意に関連がみられ、主要感染症のなかでは、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、

活動性結核、カンジダ症について有意に関連が見られ、これまでの知見より当然の現象であると考えられるが、日和見感染症発症時にCD4数が50未満であると、51以上あった群より死亡する割合が高くなる傾向が見られる。

また、表には示さないが、クリプトコックス症、トキソプラズマ脳症については、有意差はみられなかった。これを非感染症疾患でみると、カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、HIV消耗性症候群で有意差がみられ、やはりCD4数が50未満であると、死亡する割合が高い傾向にあった。表には示さないが、進行性多巣性白質脳症では有意差は見られなかった。

次にHIV診断から日和見合併症発症までの期間と死亡との関連を示した（表3、4）。全疾患で見

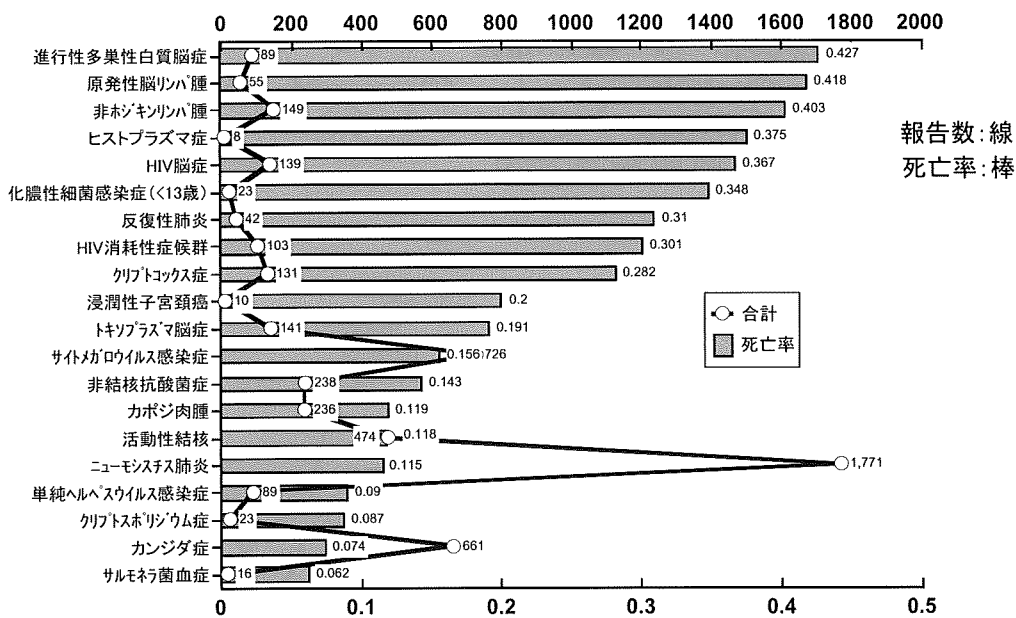


図18 疾患別の累積死亡率

表1 CD4数と日和見合併症による死亡との関連（主要感染症）

		死亡		P値
		死亡	死亡以外 (完治・改善・不変)	
全疾患	50未満	581(18.3%)	2591(81.7%)	P<0.001
	51以上	139(9.1%)	1393(90.9%)	
ニューモシスチス肺炎	50未満	158(13.1%)	1051(86.9%)	P<0.001
	51以上	24(5.4%)	424(94.6%)	
サイトメガロウイルス感染症	50未満	98(18.7%)	425(81.3%)	P<0.001
	51以上	7(4.7%)	143(95.3%)	
活動性結核	50未満	40(22.9%)	135(77.1%)	P<0.001
	51以上	8(3.5%)	223(96.5%)	
非結核抗酸菌症	50未満	26(14.4%)	154(85.6%)	P=0.980
	51以上	5(14.3%)	30(85.7%)	
カンジダ症	50未満	34(8.3%)	376(91.7%)	P=0.046
	51以上	7(3.8%)	177(96.2%)	