

表2 CD4数と日和見合併症による死亡との関連（非感染症）

|               |      | 死亡         | 死亡以外<br>(完治・改善・不変) | P値                |
|---------------|------|------------|--------------------|-------------------|
| 全疾患           | 50未満 | 581(18.3%) | 2591(81.7%)        | <b>P&lt;0.001</b> |
|               | 51以上 | 139(9.1%)  | 1393(90.9%)        |                   |
| カポジ肉腫         | 50未満 | 18(19.4%)  | 75(80.6%)          | <b>P=0.001</b>    |
|               | 51以上 | 7(5.5%)    | 121(94.5%)         |                   |
| 非ホジキン<br>リンパ腫 | 50未満 | 28(65.1%)  | 15(34.9%)          | <b>P&lt;0.001</b> |
|               | 51以上 | 30(33.0%)  | 61(67.0%)          |                   |
| 原発性<br>脳リンパ腫  | 50未満 | 19(44.2%)  | 24(55.8%)          | P=0.726           |
|               | 51以上 | 3(37.5%)   | 5(62.5%)           |                   |
| HIV脳症         | 50未満 | 35(42.7%)  | 47(57.3%)          | P=0.083           |
|               | 51以上 | 9(25.7%)   | 26(74.3%)          |                   |
| HIV消耗性<br>症候群 | 50未満 | 26(41.3%)  | 37(58.7%)          | <b>P=0.003</b>    |
|               | 51以上 | 4(12.9%)   | 27(87.1%)          |                   |

表3 HIV診断から日和見合併症までの期間と死亡との関連（主要感染症）

|                       |       | 死亡         | 死亡以外<br>(完治・改善・不変) | P値             |
|-----------------------|-------|------------|--------------------|----------------|
| 全疾患                   | 3ヶ月以内 | 532(15.0%) | 3014(85.0%)        | <b>P=0.006</b> |
|                       | 1年以内  | 69(21.0%)  | 260(79.0%)         |                |
|                       | 1年超   | 119(17.7%) | 553(82.3%)         |                |
| ニューモシ<br>スチス肺炎        | 3ヶ月以内 | 166(12.0%) | 1218(88.0%)        | P=0.498        |
|                       | 1年以内  | 4(8.5%)    | 43(91.5%)          |                |
|                       | 1年超   | 14(9.3%)   | 136(90.7%)         |                |
| サイトメガロ<br>ウイルス<br>感染症 | 3ヶ月以内 | 70(14.8%)  | 402(85.2%)         | P=0.629        |
|                       | 1年以内  | 13(17.6%)  | 61(82.4%)          |                |
|                       | 1年超   | 18(18.2%)  | 81(81.8%)          |                |
| 活動性結核                 | 3ヶ月以内 | 43(13.4%)  | 277(86.6%)         | P=0.228        |
|                       | 1年以内  | 4(15.4%)   | 22(84.6%)          |                |
|                       | 1年超   | 3(5.5%)    | 52(94.5%)          |                |
| 非結核<br>抗酸菌症           | 3ヶ月以内 | 20(14.4%)  | 119(85.6%)         | P=0.355        |
|                       | 1年以内  | 1(5.6%)    | 17(94.4%)          |                |
|                       | 1年超   | 9(19.6%)   | 37(80.4%)          |                |
| カンジダ症                 | 3ヶ月以内 | 35(7.5%)   | 429(92.5%)         | P=0.134        |
|                       | 1年以内  | 0(0.0%)    | 26(100%)           |                |
|                       | 1年超   | 12(11.3%)  | 94(88.7%)          |                |

表4 HIV診断から日和見合併症までの期間と死亡との関連（非感染症）

|               |       | 死亡         | 死亡以外<br>(完治・改善・不変) | P値             |
|---------------|-------|------------|--------------------|----------------|
| 全疾患           | 3ヶ月以内 | 532(15.0%) | 3014(85.0%)        | <b>P=0.006</b> |
|               | 1年以内  | 69(21.0%)  | 260(79.0%)         |                |
|               | 1年超   | 119(17.7%) | 553(82.3%)         |                |
| カポジ肉腫         | 3ヶ月以内 | 20(13.4%)  | 129(86.6%)         | P=0.325        |
|               | 1年以内  | 1(3.7%)    | 26(96.3%)          |                |
|               | 1年超   | 5(15.2%)   | 28(84.8%)          |                |
| 非ホジキン<br>リンパ腫 | 3ヶ月以内 | 34(40.0%)  | 51(60.0%)          | P=0.901        |
|               | 1年以内  | 8(44.4%)   | 10(55.6%)          |                |
|               | 1年超   | 9(37.5%)   | 15(62.5%)          |                |
| 原発性<br>脳リンパ腫  | 3ヶ月以内 | 10(35.7%)  | 18(64.3%)          | P=0.839        |
|               | 1年以内  | 4(44.4%)   | 5(55.6%)           |                |
|               | 1年超   | 4(44.4%)   | 5(55.6%)           |                |
| HIV脳症         | 3ヶ月以内 | 25(32.5%)  | 52(67.5%)          | <b>P=0.04</b>  |
|               | 1年以内  | 10(62.5%)  | 6(37.5%)           |                |
|               | 1年超   | 10(52.6%)  | 9(47.4%)           |                |
| HIV消耗性<br>症候群 | 3ヶ月以内 | 17(26.6%)  | 47(73.4%)          | N.A            |
|               | 1年以内  | 2(66.7%)   | 1(33.3%)           |                |
|               | 1年超   | 9(42.9%)   | 12(57.1%)          |                |

ると、3ヶ月以内、1年以内、1年超の3群に有意差が見られ、1年以内群で死亡する割合が高い傾向がうかがえるも、主要感染症をみると、いずれも関連はみられなかった。唯一非感染症であるHIV脳症について関連が見られ、3ヶ月以内で死亡割合が低く、1年以内、1年超群で高い傾向にあった。

さらに日和見合併症診断時の治療の有無と、死亡との関連をみた。全疾患で見ると、関連が見られたが、表5に示した主要感染症では関連は見られなかった。ここでも表6に示すように、唯一HIV脳症に関して治療の有無と死亡に有意に関連が見られ、治療を行われていた群で死亡割合が高い傾向が見られた。

最後にこれら各種因子と死亡との関連について多変量解析をおこなった(表7、8)。前述と同じく、CD4数と死亡との関連が、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、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見られた。HIV診断からの期間についてはいずれの疾患も関連性はなかった。また、治療の有無についてはHIV脳症について有意差が見られ、治療を行っていない群において死亡率が低い傾向にあった(Odds ratio:0.32)。

## 考察

2008年の日和見合併症の発生頻度も、この数年のHIV感染患者およびAIDS患者数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、総エピソード数は過去最多を更新し、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どおり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、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、あるいは中断せざるを得な

表5 日和見合併症診断時の治療の有無と死亡との関連(主要感染症)

|               |      | 死亡         | 死亡以外<br>(完治・改善・不変) | P値             |
|---------------|------|------------|--------------------|----------------|
| 全疾患           | 治療あり | 173(19.9%) | 696(80.1%)         | <b>P=0.001</b> |
|               | 治療なし | 621(15.2%) | 3455(84.8%)        |                |
| ニューモシスチス肺炎    | 治療あり | 19(12.7%)  | 107(87.3%)         | P=0.235        |
|               | 治療なし | 184(11.5%) | 1411(88.5%)        |                |
| サイトメガロウイルス感染症 | 治療あり | 30(16.0%)  | 158(84.0%)         | P=0.936        |
|               | 治療なし | 83(16.2%)  | 429(83.8%)         |                |
| 活動性結核         | 治療あり | 5(9.8%)    | 46(90.2%)          | P=0.512        |
|               | 治療なし | 50(13.0%)  | 333(87.0%)         |                |
| 非結核抗酸菌症       | 治療あり | 11(13.9%)  | 68(86.1%)          | P=0.715        |
|               | 治療なし | 23(15.8%)  | 123(84.2%)         |                |
| カンジダ症         | 治療あり | 11(9.7%)   | 103(90.4%)         | P=0.390        |
|               | 治療なし | 38(7.3%)   | 484(92.7%)         |                |

表6 日和見合併症診断時の治療の有無と死亡との関連(非感染症)

|           |      | 死亡               | 死亡以外<br>(完治・改善・不変) | P値             |
|-----------|------|------------------|--------------------|----------------|
| 全疾患       | 治療あり | 173(19.9%)       | 696(80.1%)         | <b>P=0.001</b> |
|           | 治療なし | 621(15.2%)       | 3455(84.8%)        |                |
| カポジ肉腫     | 治療あり | 8(15.7%)         | 43(84.3%)          | P=0.400        |
|           | 治療なし | 20(11.3%)        | 157(88.7%)         |                |
| 非ホジキンリンパ腫 | 治療あり | 17(43.6%)        | 22(56.4%)          | P=0.775        |
|           | 治療なし | 43(41.0%)        | 62(59.0%)          |                |
| 原発性脳リンパ腫  | 治療あり | 4(25.0%)         | 12(75.0%)          | P=0.090        |
|           | 治療なし | 19(50.0%)        | 19(50.0%)          |                |
| HIV脳症     | 治療あり | <b>16(59.3%)</b> | 11(40.7%)          | <b>P=0.020</b> |
|           | 治療なし | 35(34.7%)        | 66(65.3%)          |                |
| HIV消耗性症候群 | 治療あり | 9(39.1%)         | 14(60.9%)          | P=0.377        |
|           | 治療なし | 22(29.3%)        | 53(70.7%)          |                |

い患者群での日和見合併症発症も見逃してはならない。このような患者への抗HIV療法維持の包括的支援は重要である。さらに、治療を受けている患者の10~25%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。

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症例数、頻度ともに増加傾向にあった。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のAIDS発症者の救命に引き続いて重要である。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。

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、これまで第5位の頻度であった非結核性抗酸菌症を抑え頻度も上昇してきている。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。

すでにこれまでの知見で明らかなように、日和見合併症発症時のCD4数と予後との関連は主要感染症およびカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫の悪性腫瘍および、HIV消耗性症候群でみられ、CD4値が低いほど死亡する割合が高い傾向にあり、やはりHIV感染症の早期発見から適切な時期での抗HIV療法開始及び継続に関して啓発、診断・治療法開発、長期的動向や追跡調査、患者支援などといった社会学、政策、疫学、医学的な包括的システム・支援策の構築が望まれるところである。また今回の解析で興味深いのは、HIV脳症に関しては発症時の治療の有無と予後の関連をみると、発症時に治療が行われている方が死亡する割合が高いといった傾向がみられたことであった。詳細に

表7 多変量解析による各種因子と死亡との関連（主要感染症）

|                               | 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                            | 非結核抗酸菌症          | カンジダ症                       |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------------------------|
|                               | P値<br>Odds Ratio                 | P値<br>Odds Ratio                 | P値<br>Odds Ratio                 | P値<br>Odds Ratio | P値<br>Odds Ratio            |
| CD4値<br>(51以上:1.00)           | <b>&lt;0.0001</b><br><b>2.98</b> | <b>&lt;0.0001</b><br><b>5.43</b> | <b>&lt;0.0001</b><br><b>8.08</b> | 0.843<br>1.12    | <b>0.024</b><br><b>2.83</b> |
| HIV診断<br>からの期間<br>(1年以内:1.00) | 0.619<br>1.32                    | 0.496<br>0.78                    | 0.400<br>0.52                    | 0.517<br>2.04    | 0.998<br>5.49               |
| (1年超:1.00)                    | 0.696<br>1.13                    | 0.421<br>0.77                    | 0.944<br>1.05                    | 0.290<br>0.60    | 0.395<br>0.67               |
| 治療の有無<br>(有:1.00)             | 0.200<br>0.66                    | 0.680<br>0.89                    | 0.913<br>1.08                    | 0.538<br>1.35    | 0.304<br>0.61               |

表8 多変量解析による各種因子と死亡との関連（非感染症）

|                               | カポジ肉腫                       | 非ホジキンリンパ腫                        | 原発性脳リンパ腫         | HIV脳症                       | HIV消耗性症候群                  |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                               | P値<br>Odds Ratio            | P値<br>Odds Ratio                 | P値<br>Odds Ratio | P値<br>Odds Ratio            | P値<br>Odds Ratio           |
| CD4値<br>(51以上:1.00)           | <b>0.002</b><br><b>4.72</b> | <b>&lt;0.0001</b><br><b>4.70</b> | 0.672<br>1.50    | 0.063<br>2.55               | <b>0.01</b><br><b>5.94</b> |
| HIV診断<br>からの期間<br>(1年以内:1.00) | 0.140<br>5.44               | 0.363<br>1.14                    | 0.355<br>0.37    | 0.189<br>0.43               | 0.170<br>0.15              |
| (1年超:1.00)                    | 0.581<br>0.70               | 0.776<br>1.16                    | 0.270<br>0.32    | 0.215<br>0.50               | 0.520<br>0.66              |
| 治療の有無<br>(有:1.00)             | 0.074<br>0.36               | 0.776<br>0.64                    | 0.079<br>5.24    | <b>0.042</b><br><b>0.32</b> | 0.385<br>0.57              |

関しては本研究では知りえないところであるが、HIVウイルスはHIV-1感染早期より脳への感染細胞の侵入が成立し、活発なウイルス増殖を伴わない状態で脳症の状態が進行し、かつ抗ウイルス薬が移行しにくい中枢神経系では、一旦抗HIV療法が始まり、免疫不全状態が改善しても脳症の治療自体に対しては不十分であるとの報告もある。HARRT導入後のこれら中枢神経系疾患の動向についても今後、種々の報告とあわせて注目していきたいところである。

## 謝辞

本研究はHIV診療拠点病院の担当者の方々からのご協力により毎年継続することができている。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心より深く感謝申し上げます。本年度ご協力いただいた施設を付録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、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。

## 日和見感染症アンケート 連絡票

長崎大学病院 感染制御教育センター 行  
FAX 095-819-7766

貴施設名 \_\_\_\_\_

ご担当者名 \_\_\_\_\_

- 2008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。
- 2008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)

## 日和見感染症 回答表 記入例

貴施設名：長崎大学

回答者名：〇〇〇〇

ID \_\_\_\_\_ 長01 \_\_\_\_\_

性別 ( 男性・女性 )

年齢： 31 歳

## 日和見感染症-1

- ①日和見感染症の種類番号： 5 ②発症年月 2008/ 5 (日は不要です)
- ③発症時CD4陽性T<sup>+</sup>球数： 63 / $\mu$ 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： 両側間質性肺炎 +  $\beta$ -glucan高値
- 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・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年を越える・HIV診断は以前だが最近まで受診せず・不明 )

## 日和見感染症 回答票

貴施設名： \_\_\_\_\_ 回答者名： \_\_\_\_\_  
 ID \_\_\_\_\_ 性別（ 男性・女性 ） 年齢： \_\_\_\_\_ 歳

## 日和見感染症－1

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2008/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)  
 ③発症時CD4陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ 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・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・日和見が診断された

## 日和見感染症－2

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2008/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)  
 ③発症時CD4陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ 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・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・日和見が診断された

## 日和見感染症－3

- ①日和見感染症の種類番号： \_\_\_\_\_ ②発症年月 2008/ \_\_\_\_\_ (日は不要です)  
 ③発症時CD4陽性リンパ球数： \_\_\_\_\_ / $\mu$ 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・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・日和見が診断された

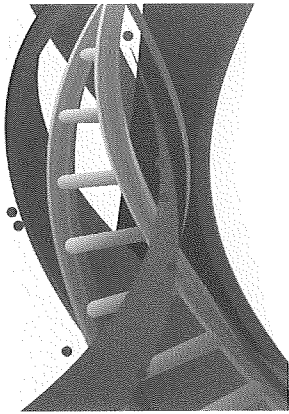
## 日と見アンケートにご協力いただいた施設(218施設)

|                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| 市立札幌病院                 | 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院    |
| 札幌医科大学医学部附属病院          | 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院    |
| 北海道大学病院                | 成田赤十字病院               |
| 独立行政法人国立病院機構 札幌南病院     | 都立広尾病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 道北病院      | 東京都立府中病院              |
| 市立旭川病院                 | 財団法人東京都保健医療公社東部地域病院   |
| 旭川赤十字病院                | 国立国際医療センター 戸山病院       |
| JA北海道厚生連総合病院旭川厚生病院     | 独立行政法人国立病院機構 東京病院     |
| 厚生連総合病院帯広厚生病院          | 杏林大学医学部付属病院           |
| 総合病院釧路赤十字病院            | 順天堂大学医学部附属順天堂医院       |
| 北海道立紋別病院               | 東京医科大学病院              |
| 釧路労災病院                 | 町田市市民病院               |
| 青森県立中央病院               | 東京大学医学部附属病院           |
| 八戸市立市民病院               | 東邦大学医療センター大森病院        |
| 独立行政法人国立病院機構 弘前病院      | 東京大学医科学研究所附属病院        |
| 岩手県立中央病院               | 国家公務員共済組合連合会立川病院      |
| 独立行政法人国立病院機構 盛岡病院      | 社会保険中央総合病院            |
| 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター  | 日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院 |
| 独立行政法人国立病院機構 西多賀病院     | 厚木市立病院                |
| 東北大学病院                 | 神奈川県立足柄上病院            |
| 宮城県立循環器・呼吸器病センター       | 横浜市立市民病院              |
| 秋田大学医学部付属病院            | 神奈川県立こども医療センター        |
| 大館市立総合病院               | 横浜市立大学医学部附属病院         |
| 平鹿総合病院                 | 川崎市立川崎病院              |
| 山形大学医学部附属病院            | 津久井赤十字病院              |
| 山形県立新庄病院               | 独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター |
| 鶴岡市立荘内病院               | 川崎市立井田病院              |
| 日本海総合病院                | 東海大学医学部附属病院           |
| 福島県立医科大学付属病院           | 秦野赤十字病院               |
| 独立行政法人国立病院機構 福島病院      | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院    |
| いわき市立総合磐城共立病院          | 北里大学病院                |
| 独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院 | 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター |
| 社団医療法人呉羽会呉羽総合病院        | 横浜市立みなと赤十字病院          |
| 財団法人温知会会津中央病院          | 独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院  |
| 南相馬市立総合病院              | 新潟大学医歯学総合病院           |
| 筑波大学附属病院               | 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             |
| 独立行政法人国立病院機構 栃木病院      | 新潟県立中央病院              |
| 大田原赤十字病院               | 富山大学附属病院              |
| 足利赤十字病院                | 独立行政法人国立病院機構 医王病院     |
| 独立行政法人国立病院機構 宇都宮病院     | 石川県立中央病院              |
| 栃木県立岡本台病院              | 国民健康保険小松市民病院          |
| 群馬大学医学部附属病院            | 金沢医科大学病院              |
| 前橋赤十字病院                | 公立能登総合病院              |
| 独立行政法人国立病院機構 西群馬病院     | 独立行政法人国立病院機構 石川病院     |
| 埼玉医科大学附属病院             | 福井大学医学部附属病院           |

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| 福井県立病院                     | 大阪市立大学医学部附属病院           |
| 市立敦賀病院                     | 大阪医科大学附属病院              |
| 独立行政法人国立病院機構 福井病院          | 近畿大学医学部附属病院             |
| 市立甲府病院                     | 大阪市立総合医療センター            |
| 富士吉田市立病院                   | 東大阪市立総合病院               |
| 都留市立病院                     | りんくう総合医療センター市立泉佐野病院     |
| 山梨赤十字病院                    | 星ヶ丘厚生年金病院               |
| 長野県立須坂病院                   | 神戸大学医学部附属病院             |
| 信州大学医学部附属病院                | 独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター   |
| 独立行政法人国立病院機構 松本医療センター 松本病院 | 独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院 |
| 独立行政法人国立病院機構 長野病院          | 独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター   |
| 長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院       | 公立豊岡病院組合立豊岡病院           |
| 飯田市立病院                     | 兵庫医科大学病院                |
| 長野赤十字病院                    | 独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院     |
| 諏訪赤十字病院                    | 奈良県立医科大学付属病院            |
| 岐阜大学医学部附属病院                | 和歌山県立医科大学附属病院           |
| 木沢記念病院                     | 独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター |
| 高山赤十字病院                    | 鳥取県立中央病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 長良医療センター      | 島根大学医学部付属病院             |
| 独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター      | 島根県立中央病院                |
| 富士宮市立病院                    | 川崎医科大学附属病院              |
| 静岡市立清水病院                   | 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター   |
| 焼津市立総合病院                   | 財団法人倉敷中央病院              |
| 市立島田市民病院                   | 岡山労災病院                  |
| 磐田市立総合病院                   | 津山中央病院                  |
| 共立湖西総合病院                   | 川崎医科大学附属川崎病院            |
| 静岡県立こども病院                  | 広島大学病院                  |
| 県西部浜松医療センター                | 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター   |
| 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院  | 広島市立広島市民病院              |
| 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 呉医療センター    |
| 静岡赤十字病院                    | 独立行政法人国立病院機構 山口宇部医療センター |
| 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター     | 独立行政法人国立病院機構 関門医療センター   |
| 岡崎市民病院                     | 徳島大学病院                  |
| 愛知県立循環器呼吸器病センター            | 香川大学医学部附属病院             |
| 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院        | 独立行政法人国立病院機構 香川小児病院     |
| 名古屋市立大学病院                  | 香川県立中央病院                |
| 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院       | 三豊総合病院                  |
| 愛知医科大学附属病院                 | 高松赤十字病院                 |
| 三重県立総合医療センター               | 独立行政法人国立病院機構 愛媛病院       |
| 滋賀医科大学附属病院                 | 愛媛県立三島病院                |
| 京都大学医学部附属病院                | 愛媛県立新居浜病院               |
| 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院         | 恩賜財団済生会西条病院             |
| 公立山城病院                     | 西条中央病院                  |
| 公立南丹病院                     | 村上記念病院                  |
| 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター      | 西条市立周桑病院                |
| 京都府立与謝の海病院                 | 愛媛県立中央病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター      | 松山記念病院                  |
| 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター  | 市立八幡浜総合病院               |
| 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院         | 市立宇和島病院                 |
| 大阪大学医学部附属病院                | 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      |
| 高知県立幡多けんみん病院           |
| 九州大学病院                 |
| 久留米大学病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター  |
| 飯塚病院                   |
| 佐賀県立病院好生館              |
| 長崎大学病院                 |
| 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  |
| 熊本市立熊本市民病院             |
| 大分大学医学部附属病院            |
| 独立行政法人国立病院機構 別府医療センター  |
| 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               |
| 鹿児島大学病院                |
| 鹿児島県立大島病院              |
| 独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター |
| 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：塚本美鈴<sup>1</sup>、栗原慎太郎<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。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睾丸・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。

### 研究目的

抗HIV療法の普及とより簡便で副作用の少ない抗HIV薬の開発により、HIV感染者の生命予後は非感染者のそれに近づいてきた。長期生存に伴って、HIV感染者の悪性腫瘍の発生が問題とされるようになってきたことから、厚生労働科学研究「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(平成18～20年)では、全国のHIV診療拠点病院における非指標悪性腫瘍の発生状況を調査した。その結果2000年頃より日本でもHIV患者の悪性腫瘍発生が増加傾向にあることが判明した。継続した調査研究が必要と考えられたため、本研究班でも引き続き全国調査を行い、これまでのデータとあわせて発生動向や非指標悪性腫瘍の特徴について検討を行った。

### 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374のHIV診療拠点病院へ送付し、回答を依頼した。本年度は診断が確定していると考えられる2008年に発症/発見された悪性腫瘍の事例について報告を

依頼し、あわせてそれ以前の症例についての追加報告も依頼した。本研究ではなるべく多くの施設の協力を得て発生の実態を明らかにすることを主眼とし、アンケート項目については簡素で必要最小限のものとして、各症例の診療録を詳しく調べなくても回答できる範囲にとどめ、担当医/担当者の負担を軽くするように努めた。この結果として各腫瘍の詳細を明らかにするには限界があるが、今後必要に応じた追加検討で対応することとした。アンケートには返信票を同梱し、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。

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の重複報告、紹介元と紹介先施設からの重複報告を除外するために、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。

得られた結果は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>1)</sup>と比較して、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日全部改正、平成20年12月1日一部改正：文部科学省・厚生労働省)に則り、研究解析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病院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より慎重を期し、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

2009年のアンケートは症例なしの報告も含めて191施設(51.1%)から回答が得られた。2007年および2008年のアンケート結果データと併せて解析した。報告のうちエイズ指標疾患に含まれる悪性リンパ腫、子宮頸癌、脳リンパ腫、カポジ肉腫および悪性でない腫瘍の報告を除外した。この結果これまでに合計173例の悪性腫瘍が認められていた。

年次別の発生数(図1)を見ると2000年頃から次第に発生数が増加してきており、2007年には40例

の報告が見られたが、2008年には24例とそれまでの急増傾向の持続は見られなかった。

2008年は2007年より報告数が減少したことから、最近の平均的な罹患率を計算するために2006年から2008年までの3年間の悪性腫瘍報告数を元に1年当りの平均腫瘍発生数を計算した。本検討はアンケート調査でありその捕捉率を計算する方法として、同時に行った日和見感染症の報告数を、感染症法に基づくエイズ発症報告数の報告率と比較することによって算出した。3年間の日和見感染症のアンケート回答症例数が1181であり、エイズ発症報告数が1255であること(捕捉率94.1%)から、悪性腫瘍の報告もこの捕捉率であると仮定した。また、2008年までのHIV感染者、エイズ発症者が16890人であることから、現在の生存者数を約1.5万人と仮定して人口10万人当たりの罹患率を求めると214.7と算定された。昭和60年のモデル人口を元にして算出する年齢調整罹患率を求めると、人口10万人当たり418.2となった。これは日本人の癌罹患率321.5と比較すると1.30倍高かった。

報告された悪性腫瘍の報告数を図2に示した。もっとも頻度が高いのが肝臓癌の30例で腫瘍全体の17.3%をしめた。次いで肺癌、胃癌、白血病の

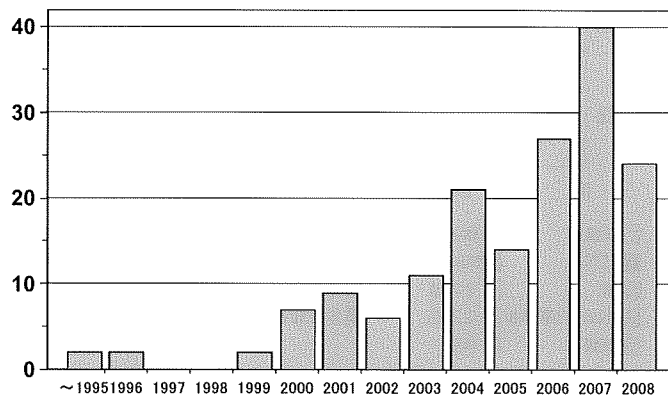


図1 年別の悪性腫瘍発生件数

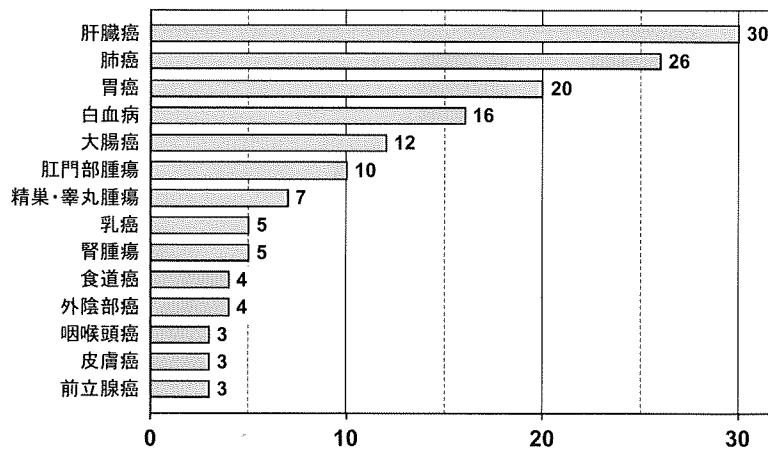


図2 非指標悪性腫瘍の疾患別報告数

順番であった。日本人の癌の頻度と、2006～8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、皮膚癌や骨髄腫もHIV/AIDS患者で目立っていた。また、日本人での罹患率データはなかったが、HIV感染者では肛門部癌、睾丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。

感染経路別にみた悪性腫瘍の特徴(図4)では、医原性感染(主に血液凝固因子による血友病患者の感染)で肝臓癌が2/3を占め、際だっていた。同性間感染患者では肛門部癌、睾丸・精巣腫瘍の頻度が高いことが特徴的であった。腫瘍発生時の末梢血CD4数の分布(図5)では、CD4数が低いほど患者数が多い傾向が見られる

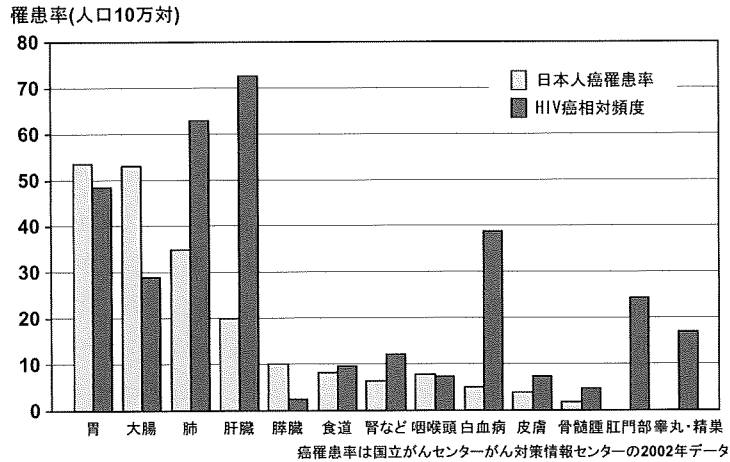


図3 標準人口調整後の一般日本人の悪性腫瘍頻度との相対比較

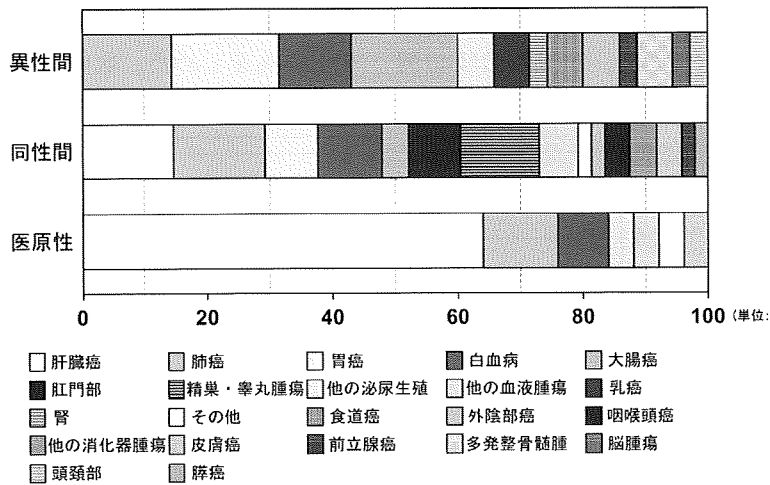


図4 感染経路別の相対的主要頻度

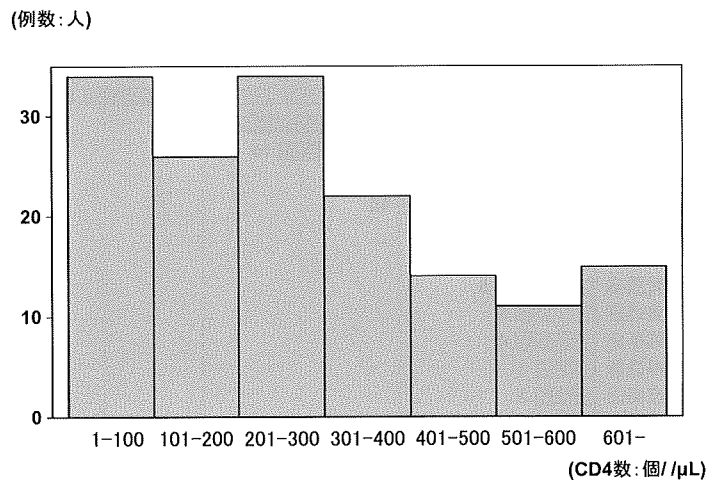


図5 非指標悪性腫瘍発症時のCD4数の分布

が、日和見感染症と異なりその傾斜はゆるやかで、CD4数が200以下での発症は発症時のCD4数が判明している患者の38.8%であり、一方CD4数が500以上でも全体の16.6%の患者が発症していた。図6に主要な悪性腫瘍別のCD4分布を示したが、腫瘍の種類にかかわらず、種々のCD4値で発症が認められていた。

腫瘍発生時の年齢(図7)は、50歳代が中央値及び

最頻値であり、60歳代、40歳代の順であった。HIV感染者では母数が少ない80歳代が2.4%を占めており、年齢が高い感染者で発症が見られていた。日和見感染症の発症年齢(HIV感染者の発見年齢に近い)と比較すると、明らかに高い年齢層で発症していた。感染経路別に見た年齢分布(図8)では、異性間・同性間に比べ医原性感染患者で年齢が若い傾向にあった。

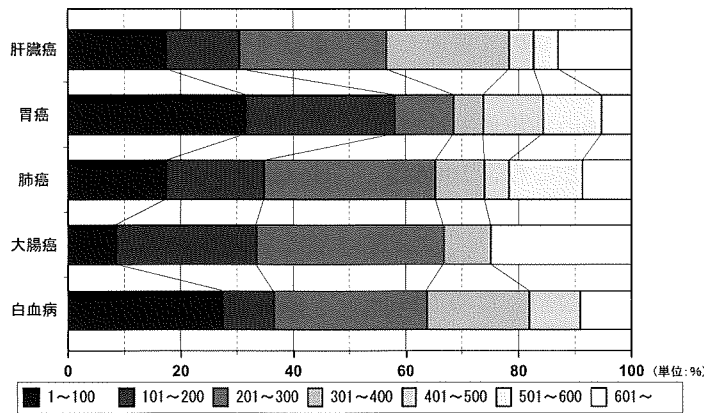


図6 頻度の高い悪性腫瘍での発症時のCD4数分布

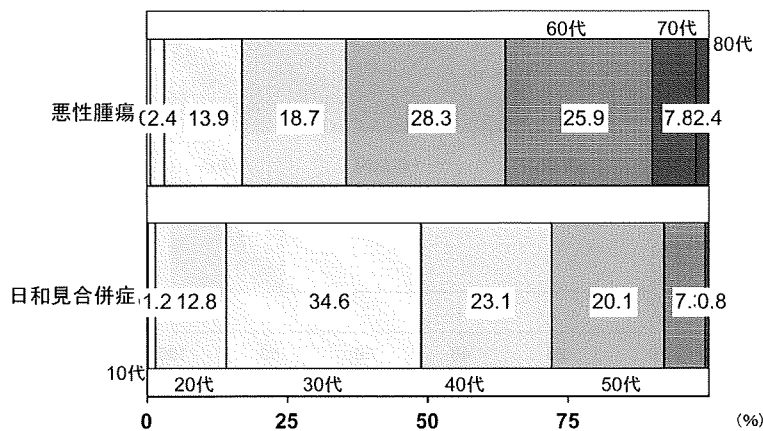


図7 腫瘍発症時と一般日和見合併症発症時の年齢分布比較

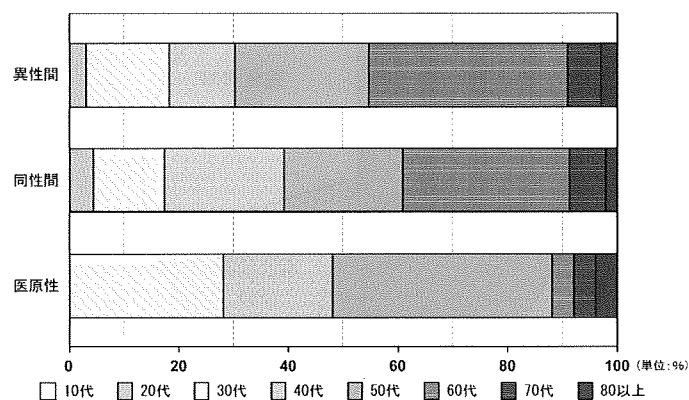


図8 感染経路別の腫瘍発症時年齢

腫瘍発生時期(図9)はHIV診断から1年以上経過しての発症が全体の2/3を占め、3ヵ月以内(同時発見を含む)が8割近い日和見感染症と対照的であった。すなわち、HIVと診断されしばらく経過を見ている間に腫瘍が発生してきている状況が明らかとなった。

腫瘍の予後(図10)は腫瘍死が42.2%で他因死と悪化を合わせると5割となり、予後不良であった。

**考察**

厚生労働科学研究エイズ対策事業の「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」(平成18～20年度)でHIV感染者の非指標悪性腫瘍の発生状況の調査を開始したところ、2006年、2007年と発生数が急増していたため、喫緊の課題として本研究班でも継続して検討した。2008年の発生は24例の報告にとどまり、持続した増加傾向は認めなかった。しかし本研究は全国HIV診療拠点病院の厚意によるアンケート調査を元にしており、単年度の動きだけでは全体の動向を結論づけ

ることはバイアスがあると思われ、当面継続調査が必要と考えられた。

2006-2008年の発生数を元に罹患率を求め、これを昭和60年のモデル人口を元に調整した年齢調整罹患率を求めると、一般人口と比べて、HIV感染者では1.3倍の悪性腫瘍罹患率となり、諸外国で報告されているとおり、日本でもHIV感染者の悪性腫瘍罹患率が高いことが確認できた。本集計ではエイズ指標疾患でありHIV感染者で発生頻度が高い悪性リンパ腫、脳リンパ腫、子宮頸癌、およびそれとの区別が困難な疾患を除外してあり、実際の悪性腫瘍罹患率はより高率であることになる。男性同性愛によるHIV感染者での肛門部腫瘍、Hodgkinリンパ腫、肺癌、肝臓癌などで高率であることが知られているが、日本人でも同様の傾向が認められた。

諸外国のデータと最も異なるのは白血病の頻度が高い点である。調査は疾患名把握が目的であるため個別の状況に関するデータは十分でないが、病型も様々であり特定のものが見られているわけ

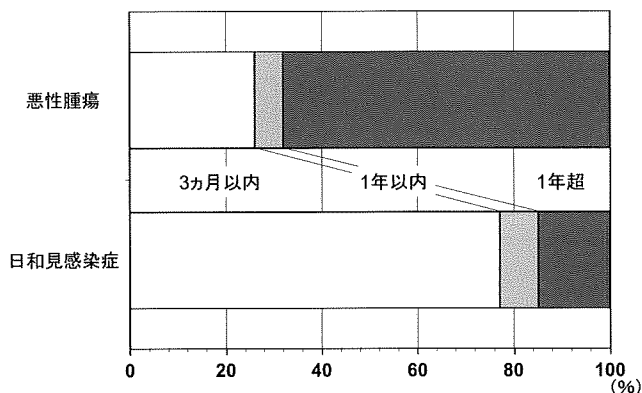


図9 HIVと診断されてから疾患発生までの期間—日和見感染症との比較—

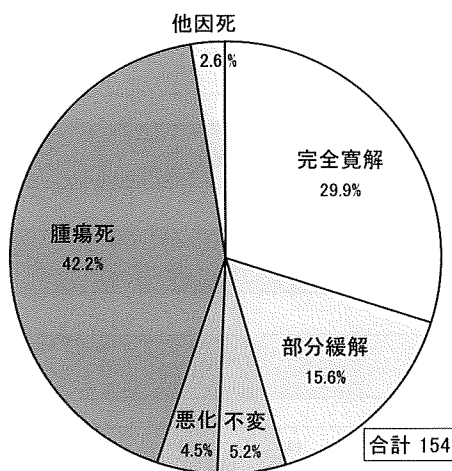


図10 悪性腫瘍罹患後の予後

ではなく、今後検討が必要と考えられた。

悪性腫瘍の発生理由として、C型肝炎ウイルスやEBウイルス、HPVなどの癌関連ウイルスの感染や、長期の軽度免疫不全の持続、抗HIV薬による治療などが推定されている。凝固因子製剤による医原性感染患者では肝臓癌が最も多くて若年者が罹患しており、これはC型肝炎ウイルスの重感染が関連している。男性同性愛による感染者の肛門部腫瘍もHPVが推定されている。しかし、それ以外の腫瘍も含めて頻度が増しており、罹患率の高さは複合要因が考えられる。最近ではHIV感染症の長期予後改善のためにはCD4数が高いうちから抗ウイルス療法を行うことが推奨されるようになってきた。このことは悪性腫瘍の発生からは軽度免疫不全状態が回復するという側面と、長期にわたり抗ウイルス薬が投与されるという側面を持つことになる。結果として非指標悪性腫瘍の頻度がどうなっていくのかについて、長期的な観察も必要と考えられた。

今回の検討で、非指標悪性腫瘍は治療によりCD4数が回復した後の長期観察中に、特に年齢が高いHIV感染者で発生しやすいといえるかもしれない。抗HIV療法が軌道に乗った後の経過観察は、数ヶ月に1回の受診となる傾向があるが、悪性腫瘍の発生に注意を払い、これを念頭に置いた検診を行っていくことが重要になるものと考えられた。

## 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、発生頻度の高い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

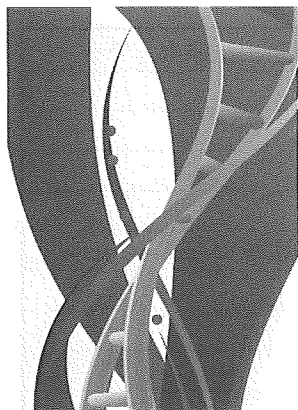
- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 平成20年エイズ発生動向年報：[http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/08nenpo/nenpo\\_menu.htm](http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/08nenpo/nenpo_menu.htm)

## HIVに合併する悪性腫瘍アンケートにご協力いただいた施設（190施設）

|                       |                            |
|-----------------------|----------------------------|
| 市立札幌病院                | 国立国際医療センター 戸山病院            |
| 札幌医科大学医学部附属病院         | 独立行政法人国立病院機構 東京病院          |
| 北海道大学病院               | 杏林大学医学部附属病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 札幌南病院    | 順天堂大学医学部附属順天堂医院            |
| 独立行政法人国立病院機構 道北病院     | 東京医科大学病院                   |
| 市立旭川病院                | 町田市民病院                     |
| 旭川赤十字病院               | 東京大学医学部附属病院                |
| J A北海道厚生連総合病院旭川厚生病院   | 東邦大学医療センター大森病院             |
| 厚生連総合病院帯広厚生病院         | 東京大学医科学研究所附属病院             |
| 総合病院釧路赤十字病院           | 東京女子医科大学病院                 |
| 北海道立紋別病院              | 国家公務員共済組合連合会立川病院           |
| 釧路労災病院                | 社会保険中央総合病院                 |
| 弘前大学医学部附属病院           | 日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院      |
| 青森県立中央病院              | 厚木市立病院                     |
| 八戸市立市民病院              | 神奈川県立足柄上病院                 |
| 岩手県立中央病院              | 横浜市立市民病院                   |
| 独立行政法人国立病院機構 盛岡病院     | 横浜市立大学医学部附属病院              |
| 独立行政法人国立病院機構 岩手病院     | 川崎市立川崎病院                   |
| 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター | 津久井赤十字病院                   |
| 独立行政法人国立病院機構 西多賀病院    | 独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター      |
| 宮城県立循環器・呼吸器病センター      | 川崎市立井田病院                   |
| 秋田大学医学部附属病院           | 東海大学医学部附属病院                |
| 大館市立総合病院              | 秦野赤十字病院                    |
| 平鹿総合病院                | 北里大学病院                     |
| 山形大学医学部附属病院           | 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター      |
| 山形県立新庄病院              | 横浜市立みなと赤十字病院               |
| 鶴岡市立荘内病院              | 新潟大学医歯学総合病院                |
| 日本海総合病院               | 長岡赤十字病院                    |
| 福島県立医科大学附属病院          | 新潟市民病院                     |
| 独立行政法人国立病院機構 福島病院     | 新潟県立新発田病院                  |
| いわき市立総合磐城共立病院         | 新潟県立中央病院                   |
| 財団法人温知会会津中央病院         | 富山大学附属病院                   |
| 筑波大学附属病院              | 石川県立中央病院                   |
| 独立行政法人国立病院機構 茨城東病院    | 国民健康保険小松市民病院               |
| 水戸赤十字病院               | 金沢医科大学病院                   |
| 大田原赤十字病院              | 独立行政法人国立病院機構 石川病院          |
| 足利赤十字病院               | 福井大学医学部附属病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 宇都宮病院    | 福井県立病院                     |
| 栃木県立岡本台病院             | 市立敦賀病院                     |
| 群馬大学医学部附属病院           | 独立行政法人国立病院機構 福井病院          |
| 前橋赤十字病院               | 市立甲府病院                     |
| 独立行政法人国立病院機構 西群馬病院    | 富士吉田市立病院                   |
| 埼玉医科大学附属病院            | 山梨赤十字病院                    |
| 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院    | 長野県立須坂病院                   |
| 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院    | 信州大学医学部附属病院                |
| 都立広尾病院                | 独立行政法人国立病院機構 松本医療センター 松本病院 |
| 東京都立府中病院              | 独立行政法人国立病院機構 長野病院          |



|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| 長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院      | 独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター |
| 飯田市立病院                    | 鳥取県立中央病院                |
| 長野赤十字病院                   | 島根大学医学部附属病院             |
| 諏訪赤十字病院                   | 島根県立中央病院                |
| 岐阜大学医学部附属病院               | 川崎医科大学附属病院              |
| 高山赤十字病院                   | 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター   |
| 独立行政法人国立病院機構 長良医療センター     | 財団法人倉敷中央病院              |
| 独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター     | 岡山労災病院                  |
| 富士宮市立病院                   | 川崎医科大学附属川崎病院            |
| 静岡市立清水病院                  | 広島大学病院                  |
| 焼津市立総合病院                  | 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター   |
| 市立島田市民病院                  | 広島市立広島市民病院              |
| 磐田市立総合病院                  | 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター    |
| 共立湖西総合病院                  | 独立行政法人国立病院機構 山口宇部医療センター |
| 静岡県立総合病院                  | 独立行政法人国立病院機構 関門医療センター   |
| 県西部浜松医療センター               | 徳島大学病院                  |
| 順天堂大学医学部附属静岡病院（順天堂伊豆長岡病院） | 香川大学医学部附属病院             |
| 静岡赤十字病院                   | 独立行政法人国立病院機構 香川小児病院     |
| 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター    | 香川県立中央病院                |
| 岡崎市民病院                    | 三豊総合病院                  |
| 愛知県立循環器呼吸器病センター           | 高松赤十字病院                 |
| 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院       | 独立行政法人国立病院機構 愛媛病院       |
| 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院      | 愛媛県立新居浜病院               |
| 愛知医科大学附属病院                | 恩賜財団済生会西条病院             |
| 藤田保健衛生大学病院                | 愛媛県立中央病院                |
| 三重県立総合医療センター              | 松山記念病院                  |
| 京都大学医学部附属病院               | 市立宇和島病院                 |
| 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院        | 高知大学医学部附属病院             |
| 公立山城病院                    | 高知県立幡多けんみん病院            |
| 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター     | 九州大学病院                  |
| 京都府立与謝の海病院                | 久留米大学病院                 |
| 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター     | 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター   |
| 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター | 飯塚病院                    |
| 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院        | 佐賀県立病院好生館               |
| 大阪大学医学部附属病院               | 長崎大学病院                  |
| 大阪市立大学医学部附属病院             | 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター   |
| 近畿大学医学部附属病院               | 佐世保市立総合病院               |
| りんくう総合医療センター市立泉佐野病院       | 熊本大学医学部附属病院             |
| 星ヶ丘厚生年金病院                 | 熊本市立熊本市民病院              |
| 神戸大学医学部附属病院               | 大分大学医学部附属病院             |
| 独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター     | 独立行政法人国立病院機構 別府医療センター   |
| 独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院   | 宮崎県立宮崎病院                |
| 独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター     | 鹿児島大学病院                 |
| 公立豊岡病院組合立豊岡病院             | 鹿児島県立大島病院               |
| 兵庫医科大学病院                  | 独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター  |
| 独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院       | 県民健康プラザ鹿屋医療センター         |
| 奈良県立医科大学附属病院              | 琉球大学医学部附属病院             |
| 和歌山県立医科大学附属病院             | 沖縄県立中部病院                |



## 難治性日和見疾患の最適治療に関する研究

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

### 研究要旨

1996年以降、強力な抗HIV治療（HAART）が行われるようになってから、日和見疾患の発生率および死亡率は劇的に低下し、HIV感染症の予後は著しく改善した。しかしながら、現在でも感染者の約3割は、AIDSを発症してのちにHIV感染が判明しているいわゆる“いきなりエイズ”であるのが現状である。そのため、HAARTが可能な今日においても、難治性日和見疾患の発症により、救命できない症例が後を絶たない。今後、HIV感染症の予後をさらに改善するためには、早期発見、早期治療による“いきなりエイズ”症例を減少させる必要があることはもちろんであるが、難治性日和見疾患に対して、HAART導入に伴う免疫再構築症候群(IRIS)の対策や、人種により頻度に差のある治療薬物の副作用発現率なども念頭においた、日和見疾患の最適治療法を確立する必要がある。

本研究では、主として臨床症例を元にした、難治性日和見疾患の臨床的検討および解析を行い、現時点で考えられる最適治療に関する提言を行うことを目的とする。

### 結果と考察

#### (1) ニューモシスチス肺炎(PCP)の治療について

研究協力者：青木孝弘

#### 背景

PCPは頻度の高い重要な日和見疾患であるが、治療薬剤の有害事象発生が高率であり、多くの症例で21日間の治療完遂が困難である点が問題となっている。

#### 方法

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PCP108例を対象として臨床的検討を行った。診療録を元にレトロスペクティブに検討した。

### 検討項目

治療薬剤の有害事象の頻度と治療完遂率の検討

#### 結果

- 年齢は中央値で34.3(23-68)歳、男性102例、女性6例であった。

- 治療は全例ST合剤で開始されたが、21日間の治療完遂率は21%であった。投与期間は平均12日であり、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。ST合剤を中止した87例中、81例はペンタミジン静注、5例はアトバコンに治療が変更された。1例はそのまま治療中止となった。

- 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。治療中止の43例中31例はアトバコン、8例は治療終了、2例はペンタミジン吸入へと治療が変更された。

●経過中にアトバコンに治療が変更された36例では33例(94%)が治療を完遂できていた。

●以上を図1にまとめた。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。

考 察

●PCPの標準治療薬であるST合剤とペンタミジンは有害事象の発現率が高く、2つを組み合わせても21日間の治療完遂率は56%に過ぎなかった。

●本検討で示されたST合剤の治療完遂率21%は海外の報告と比較しても著しく低く、薬剤の有害事象の発生率に人種差が存在する可能性が示唆される。

●一方、日本では未認可薬であるアトバコンは、忍容性に優れており、有害事象による中止率も6%に過ぎなかった。

●現在、アトバコンはエイズ治療薬研究班から入手可能な薬剤であるが、PCPの頻度の高さを考えると、その都度、研究班からの入手手続きを行うことは、煩雑である上に適切な治療が迅速に行えないという点で問題があると思われる。HIVの最も重要な日和見疾患であるPCPの適正治療のた

めに、アトバコンの保険認可を検討すべきであると考えられる。

(2) HIV合併ノカルジア症の診断、治療について

背 景

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が、比較的稀であり臨床的背景や治療成績などのデータに乏しいのが実態である。

方 法

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診療録を元に解析を行った。

検討項目

画像所見、検査所見、治療成績について臨床的解析を行った。

結 果

●1997年から2003年までの7年間は症例はなかった。しかしながら、2004-6年の3年間で2例、2007年から2009年の3年間で5例経験しており、頻度は増加傾向となっていた。

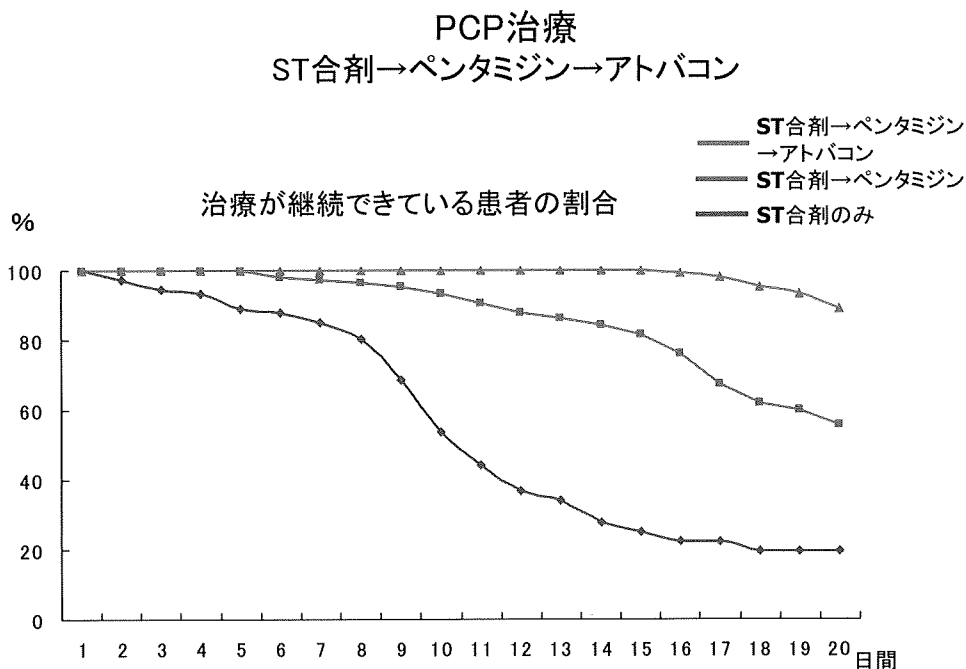


図1 PCP治療

●全例で肺病変を認め、4例では播種性病変を認める重症例であった(3例:脳、1例:心外膜)。

●7例中5例はPCPとの合併例であった。2004年～2009年6月までに108例のPCPを経験しているため、2004年以降の合併頻度は4.6%(5/108)と計算された。5例中2例では非結核性抗酸菌症の合併も見られた。

●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。培養陰性であった4例のうち3例は、前医でキノロン系薬などの抗菌薬の前投与があった。

●CRPは7例中5例で10mg/dl以上であった(中央値12.2mg/dl)。

●胸部CTの画像所見は、7例中5例で浸潤影を呈した(3例:一葉限局、2例:多葉病変)。3例で肺門・縦隔リンパ節の腫大が見られた。1例は6.5cm大の腫瘤性病変を呈し、悪性疾患との鑑別を要した。

●臨床経過からそれぞれ単剤での有効性が評価できたのは以下の通り。ST合剤:5例全例有効、MINO:3例中2例有効、AMK:3例中2例有効、IPM:2例中1例有効、DOXY:1例中有効なし。1例は薬剤感受性結果と実際の臨床効果に乖離が認められた。

●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。

●全例が治癒し、予後は良好であった。

## 考 察

●当院での経験症例では培養による分離率が低く(7例中3例(43%))、臨床検体からの染色による検出が診断に有用であった。PCPとの合併例が多いため、CT上PCPの所見に合致しない濃度の高い浸潤影を認める場合には、BALFによる病原体の積極的検索が必要と考えられる。

## (3) HIV感染者におけるプロカルシトニンの臨床的有用性について

### 背景・目的

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感染者の発熱では、日和見疾患や薬剤アレルギーを含め鑑別疾患が多彩であるため、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する。

### 方法

HIV感染者の発熱症例について、プロカルシトニンの測定を行う。

各疾患毎の感度等について検討を行う。

### 結 果

●2009年12月より検討を開始した。

●現時点で3例について検討した。それぞれ、ST合剤の薬剤熱、緑膿菌敗血症、妊婦(発熱なし)であったが、3例とも陰性(<0.5ng/ml)であった。

### 健康危険情報

特になし

### 研究発表

#### 総説

1. 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.

#### 学会発表

1. 照屋勝治、他、当科におけるHIV合併ノカルジア症の臨床的検討、第23回日本エイズ学会、名古屋、11月、2009年.
2. 青木孝弘、他、ニューモシスチス肺炎108例の治療の検討、第23回日本エイズ学会、名古屋、11月、2009年.