

図16に日和見合併症を発症した患者の死亡率を示した。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つつも、この数年を見ると下げ止まりの感もあった。その中では2009年は死亡率8.1%と過去最低となっている。主要4疾患の年次別死亡率の変化を見ると(図17)、カンジダ症を除いた3疾患では7%台で、大きな変化は見られなかった。カンジダ症の死亡率は主要4疾患では最も低く、

1.5%であった。また、疾患別の累積死亡率(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。感染症ではヒストプラズマ症、化膿性細菌性感染症(13歳以下)、反復性肺炎、クリプトコックス症(再掲)で死亡率が高いことがうかがえる。

累積疾患数が5例以上の疾患毎の診断時のCD4

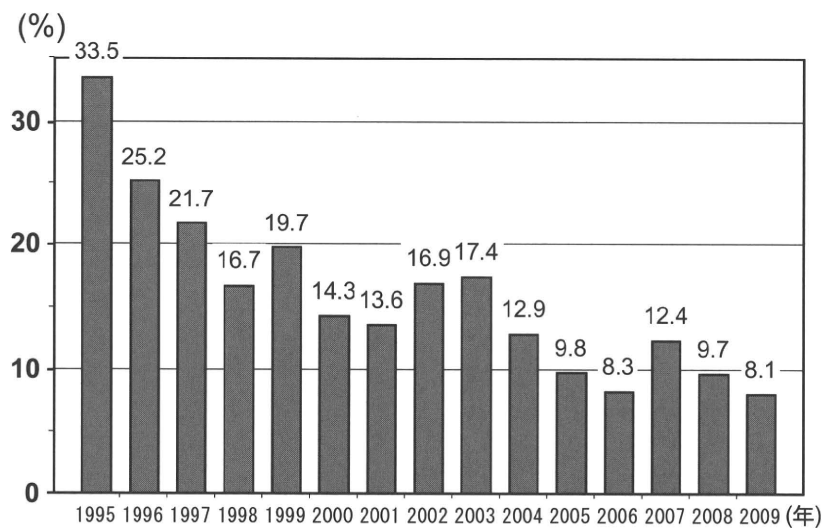


図16 日和見合併症によって死亡する割合

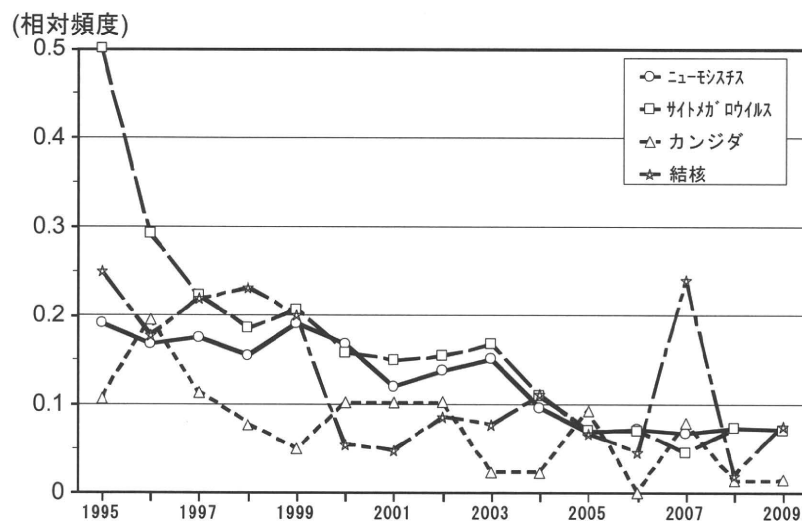


図17 主要4疾患の死亡率推移

リンパ球数をみると(図19)、浸潤性子宮頸癌をのぞき、非ホジキンリンパ腫、クリプトスポリジウム症、活動性結核、単純ヘルペス感染症、化膿性細菌感染症、カポジ肉腫は100~160個/μlでの発症で、他の過半数の疾患すべてCD4リンパ球数が100個/μl以下、うち9疾患は50個/μl以下での発症であった。また、HIV診断から日和見合併症までの期間と日和見合併症診断時のCD4数を見る

と、診断後3カ月以内(日和見が先を含む)群と、診断後長期未受診群でCD4数が50~60個/μLと低かった(図20)。診断時治療の有無と診断時CD4リンパ球数については当然ながら未治療群、中断中の群で60個/μl台と低く、未治療群には図4で示したように日和見合併症の発症が先か、HIV診断後3カ月以内の群、診断後長期未受診群の状況が大きく影響しているといえる。

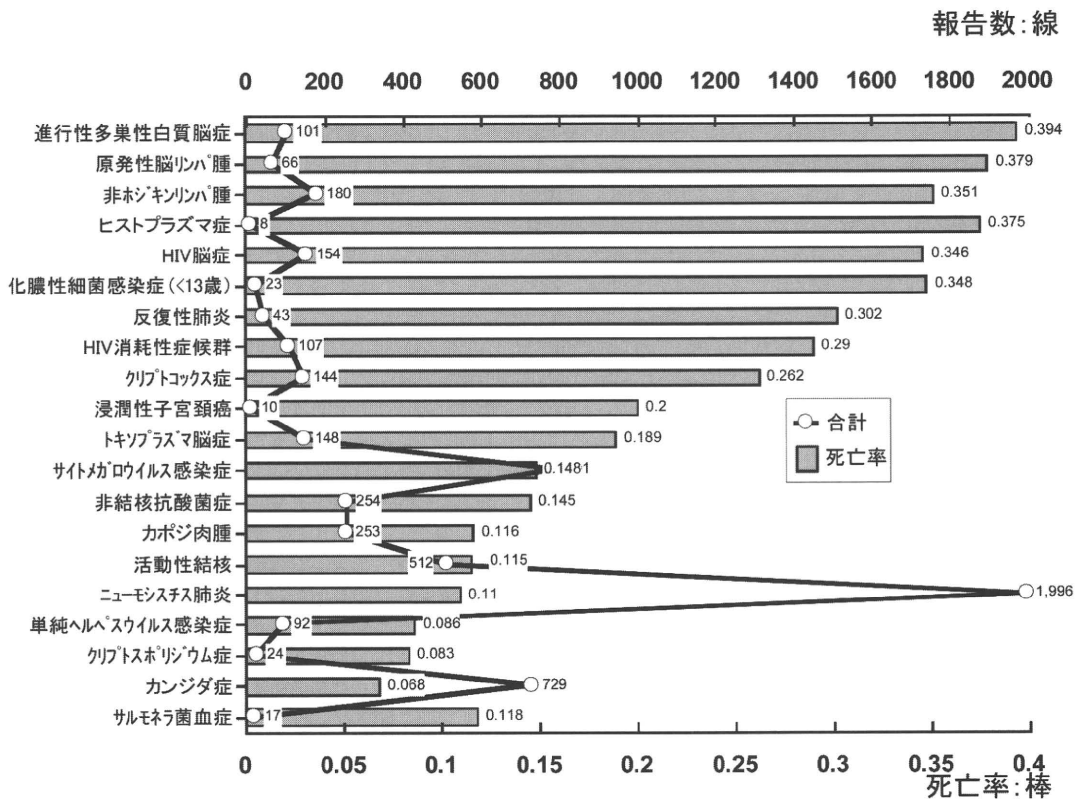


図18 疾患別の累積死亡率

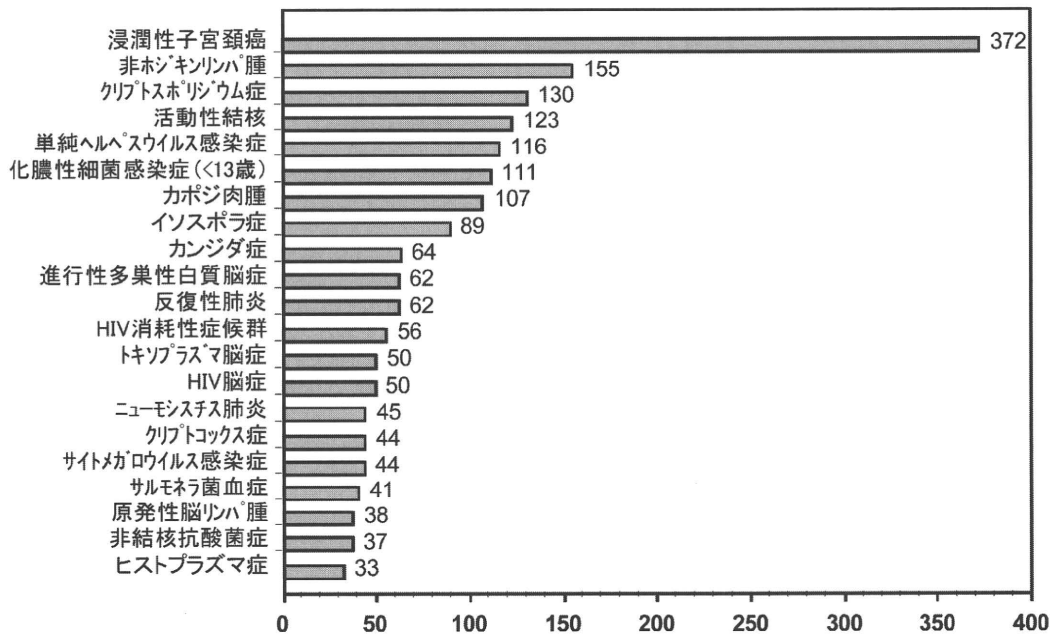


図19 診断時疾患別のCD4リンパ球数

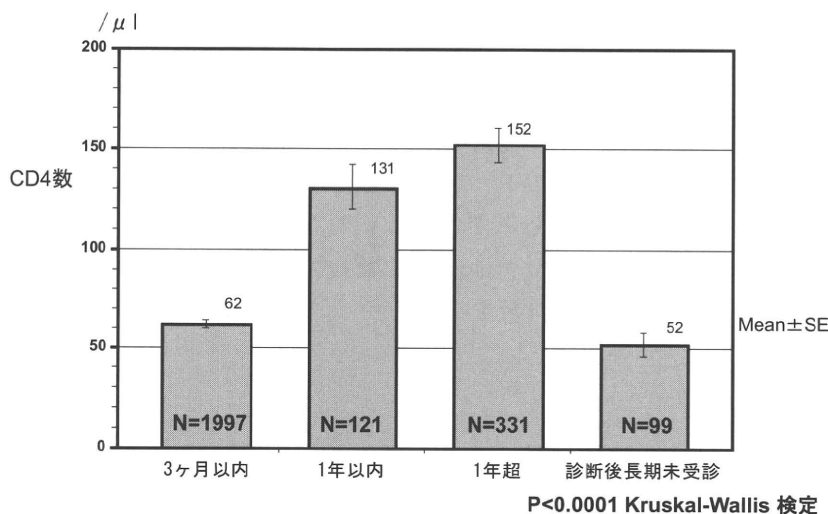


図20 HIV診断から日和見合併症までの期間とCD4数 (2002年以降)

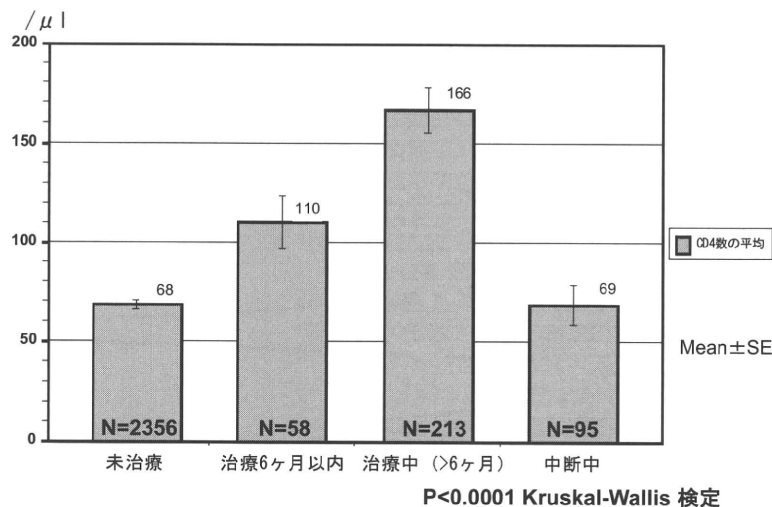


図21 診断時治療の有無とCD4数 (2002年以降)

考察

HARRT導入されて10年以上が経過した。それにより日和見感染症は減少するのではないかと予想されたが、それに反して年々AIDS患者の報告数は増加し続けている。厚生労働省エイズ動向委員会からの2009年報告ではHIV感染症、AIDS患者報告数は減少したように見えるが、新型インフルエンザの影響があると思われる、2010年の同委員会動向速報によると再び上昇に転じている。本研究の結果もそれを裏づける結果が続いており日和見合併症報告数は2009年にはやや減少したものの、年々増加が続いている。発症の主体はこれまでと同じく、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。HIV/AIDSに対する様々な予防啓発プログラムが展開されつつも、

特にセクシャルマイノリティやセックスワーカーとその顧客、在日外国人などそれらがいきわたりにくい層にHIV/AIDSという疾患への認識、診断へアクセスできない人々が多数いることが推測される。また、一旦HIVと診断されても、長期未受診例（この中には多施設で診断後、一度も受診したことのない例も含まれていると考えられる。）、受診しても継続した医療を受けていない長期中断例や種々の問題から抗HIV療法を始められないあるいは中断せざるを得ない患者群での日和見合併症発症も見逃してはならない。治療自体は抗ウイルス薬の目覚ましい開発や、早期治療開始に関する知見の集積により予後は改善されてきているものの、治療へのアクセスという側面からは、予防啓発プログラムおよび診断へのアクセスの改善と

ともに多方面からの支援がさらに重要であると考えられる。また、治療を受けている患者の10～25%は抗HIV療法開始後6ヶ月以内の発症で、この群で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。死亡率も減少してきており、臨床医の本疾患への認識が高まっていることと、診断技術の向上が、ニューモシスチス肺炎への適切な対処となり、多くのAIDS発症者の救命につながっているものと考えられる。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。1995年の調査開始時より死亡率は急速に低下しており、これも同じく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死亡率低下の一因と推定される。

特にこの数年注目すべきなのは非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、脳原発性リンパ腫といったエイズ指標の悪性腫瘍の増加で、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫についてはこれまで第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。

CD4数の検討では繰り返しになるが、HIV早期診断と治療開始が重要であることを裏付ける結果となった。

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。この数年のHIV感染症およびAIDS患者数の新規の発生頻度は世界的に見るとゆるやかながら減少傾向に転じているにも関わらず、いまだわが国では増加し続けており、日和見合併症の発生頻度もそれを裏付ける結果が続いている。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 _____

- 2009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。
- 2009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：○○○○

ID _____ 長01 _____ 性別 (男性 女性) 年齢： 31 歳

感染時期： 2006 年頃・不明 感染経路： 同性間感染・異性間感染・医原性感染・不明・その他)

日和見感染症-1

- ① 日和見感染症の種類番号： 5 ② 発症年月 2009/ 5 (日は不要です)
- ③ 発症時CD4陽性リンパ球数： 63 / μ l 不明
- ④ 診断根拠番号：(1)・(2)・各致せず 「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 + β -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 回答票

貴施設名： _____ 回答者名： _____

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 2009/ _____ (日は不要です)
- ③ 発症時CD4陽性リンパ球数： _____ / μl 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 2009/ _____ (日は不要です)
- ③ 発症時CD4陽性リンパ球数： _____ / μl 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 2009/ _____ (日は不要です)
- ③ 発症時CD4陽性リンパ球数： _____ / μl 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・日和見が先を含む

日和見アンケートにご協力いただいた施設(256施設)

市立札幌病院	芳賀赤十字病院
札幌医科大学医学部附属病院	栃木県立がんセンター
北海道大学病院	栃木県立岡本台病院
独立行政法人国立病院機構 札幌南病院	独立行政法人国立病院機構 高崎総合医療センター
市立小樽病院	前橋赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター	埼玉医科大学附属病院
市立旭川病院	独立行政法人国立病院機構 西埼玉中央病院
旭川赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院
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 埼玉病院
市立釧路総合病院	千葉県立東金病院
北海道立紋別病院	独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター
市立函館病院	独立行政法人国立病院機構 千葉東病院
釧路労災病院	千葉大学医学部附属病院
弘前大学医学部附属病院	国保直営総合病院君津中央病院
八戸市立市民病院	成田赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 弘前病院	都立駒込病院
岩手県立中央病院	東京都立多摩総合医療センター
独立行政法人国立病院機構 盛岡病院	財団法人東京都保健医療公社東部地域病院
独立行政法人国立病院機構 岩手病院	財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院
独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター	国立国際医療研究センター
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 東京医療センター
東北大学病院	独立行政法人国立病院機構 東京病院
宮城県立循環器・呼吸器病センター	公立昭和病院
大館市立総合病院	杏林大学医学部附属病院
平鹿総合病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
秋田赤十字病院	東京医科歯科大学医学部附属病院
山形大学医学部附属病院	帝京大学医学部附属病院
山形県立中央病院	東京慈恵会医科大学附属病院
山形県立河北病院	東邦大学医療センター大森病院
山形市立病院済生館	東京都健康長寿医療センター
米沢市立病院	東京都医療保健公社多摩北部医療センター
鶴岡市立荘内病院	東京女子医科大学病院
日本海総合病院	国家公務員共済組合連合会立川病院
福島県立医科大学附属病院	社会保険中央総合病院
財団法人太田総合病院附属太田熱海病院	聖路加国際病院
独立行政法人国立病院機構 福島病院	駿河台日本大学病院
公立岩瀬病院	日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院
福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院	厚木市立病院
いわき市立総合磐城共立病院	神奈川県立足柄上病院
独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院	神奈川県立こども医療センター
社団医療法人呉羽会呉羽総合病院	神奈川県立汐見台病院
財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院	川崎市立川崎病院
財団法人温知会会津中央病院	津久井赤十字病院
南相馬市立総合病院	独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター
筑波大学附属病院	川崎市立井田病院
独立行政法人国立病院機構 茨城東病院	東海大学医学部附属病院
水戸赤十字病院	秦野赤十字病院
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 相模原病院

北里大学病院	静岡県立総合病院
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	静岡県立こども病院
横浜市立みなと赤十字病院	県西部浜松医療センター
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院
新潟大学医学部総合病院	順天堂大学医学部附属静岡病院(順天堂伊豆長岡病院)
長岡赤十字病院	静岡赤十字病院
新潟市民病院	JA静岡厚生連遠州病院
新潟県立新発田病院	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター
新潟県立中央病院	名古屋第二赤十字病院
富山大学附属病院	岡崎市民病院
富山県立中央病院	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 金沢医療センター	名古屋市立東部医療センター東市民病院
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	藤田保健衛生大学病院
国民健康保険小松市民病院	三重県立総合医療センター
金沢医科大学病院	三重大学医学部附属病院
公立能登総合病院	滋賀医科大学附属病院
独立行政法人国立病院機構 石川病院	独立行政法人国立病院機構 滋賀病院
福井大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院
市立敦賀病院	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	公立山城病院
山梨大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター
独立行政法人国立病院機構 甲府病院	京都府立与謝の海病院
市立甲府病院	京都第一赤十字病院
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
長野県立須坂病院	大阪市立大学医学部附属病院
信州大学医学部附属病院	大阪医科大学附属病院
独立行政法人国立病院機構 長野病院	近畿大学医学部附属病院
長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院	大阪府立急性期・総合医療センター
長野赤十字病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
諏訪赤十字病院	大阪市立総合医療センター
岐阜県総合医療センター	東大阪市立総合病院
岐阜大学医学部附属病院	りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
木沢記念病院	神戸大学医学部附属病院
岐阜県立下呂温泉病院	独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター
高山赤十字病院	神戸市立医療センター中央市民病院
独立行政法人国立病院機構長良医療センター	兵庫県立尼崎病院
大垣市民病院	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター
独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター	公立豊岡病院組合立豊岡病院
沼津市立病院	兵庫医科大学病院
富士宮市立病院	独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院
静岡市立清水病院	奈良県立医科大学付属病院
焼津市立総合病院	独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター
藤枝市立総合病院	鳥取県立中央病院
市立島田市民病院	島根大学医学部附属病院
磐田市立総合病院	島根県立中央病院
市立湖西病院	川崎医科大学附属病院

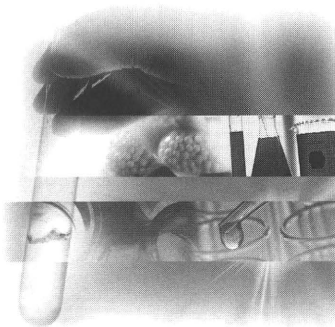
岡山大学医学部歯学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 別府医療センター
総合病院岡山赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 西別府病院
財団法人倉敷中央病院	宮崎大学医学部附属病院
岡山労災病院	宮崎県立宮崎病院
独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター	独立行政法人国立病院機構 都城病院
川崎医科大学附属川崎病院	鹿児島大学病院
広島大学病院	鹿児島県立大島病院
広島市立広島市民病院	独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター
独立行政法人国立病院機構 呉医療センター	県民健康プラザ鹿屋医療センター
広島県立広島病院	出水総合医療センター
山口大学医学部附属病院	琉球大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 関門医療センター	沖縄県立南部医療センター・子供医療センター
徳島大学病院	沖縄県立中部病院
香川大学医学部附属病院	
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	
香川県立中央病院	
高松赤十字病院	
愛媛大学医学部附属病院	
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	
愛媛県立今治病院	
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	
愛媛県立南宇和病院	
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	
九州大学病院	
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	
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	
大分県立病院	

HIV感染者の非指標悪性腫瘍の動向調査

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

¹長崎大学病院 感染制御教育センター



研究要旨

日本におけるHIV患者に見られるエイズ非指標悪性腫瘍の実態を明らかにするために、HIV診療拠点病院を対象にアンケート調査を行った。139施設から回答が得られ、2009年発生の悪性腫瘍は26例であった。昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率は414.9/10万となり、一般人口の罹患率の1.26倍であった。疾患では肝臓癌が最も高く、次いで肺癌、胃癌、白血病となった。喉頭癌、骨髄腫、肛門部癌、睪丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。発症時のCD4分布は低値での発症が多いもののなだらかな分布を示し、CD4が高くても発症が認められた。年齢は40歳代以上で頻度が高かった。HIV感染者の長期経過観察において悪性腫瘍を念頭においた診察体制が今後重要と思われた。

研究目的

抗ウイルス薬の開発と最適な治療法の進展により、HIV感染者の経過を見ていく上での要点として、長期的な合併症や疾患の発生が重要視されるようになってきた。その一つとして、諸外国においてHIV感染者では悪性腫瘍の罹患率が高いことが報告されている。日本においては散発的な悪性腫瘍の報告はあるものの、全国の動向を示すデータはこれまでの本研究による全国サーベイランスのデータ以外にはない。これまでの悪性腫瘍の動向調査を継続し、日本のHIV感染者における悪性腫瘍の発生頻度や疾患の特徴を明らかにすることで、個別の疾患についての研究の端緒を提供するとともに、HIVの診療を行う臨床医に悪性腫瘍についての情報を提供し、合わせて厚生労働行政における政策決定の一助となることを目的として研究を行った。

研究方法

HIV感染者の大部分がHIV診療拠点病院で診療を受けていると見なされることから、本研究はこれらの病院を対象にアンケート調査票を送付して

記入を依頼する方法をとった。HIV関連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378のHIV診療拠点病院へ送付し、回答を依頼した。診断が確定し予後が明らかとなっていると考えられる確定症例を集めるために、本年度は2009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¹⁾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

アンケート回答表は症例なしの報告も含めて 139 施設（36.8%）から回答が得られた。本研究では「エイズ非指標悪性腫瘍」についての報告を依頼したため、施設から報告されたもの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。悪性リンパ腫は厳密にはエイズ指標疾患ではないリンパ腫があるが、区別が曖昧になりデータとして不正確となる可能性が考えられたため、すべて除外とした。この結果 2009 年では 26 例、これまでの累計で 206 例（うち発症年不詳が 11 例）の悪性腫瘍が報告された。

年次別の発生数（図 1）では、1999 年までは年 0~2 例の発生であったのが、2000 年には 7 例見られるようになり、それ以降漸増傾向となっている。2007 年には 41 例と増加していたが、2008 年 25 例、2009 年 26 例と急増の傾向は明らかではなかった。

単年度では増減の影響が大きくなるため、2008 年と 2009 年の 2 年のデータを元に 1 年当りの平均腫瘍発生数と人口 10 万あたりの罹患率を計算した。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²⁾の報告率と比較することによって算出した。2 年間の日和見感染症のアンケート回答症例数が 844 であり、エイズ発症報告数が 862 であること（捕捉率 97.4%）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、2009 年までの HIV 感染者、エイズ発症者が約 19 千人であることから、現在の生存者数を約 16 千人と仮定して人口 10 万人当たりの罹患率を求めると 162.8 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 414.9 となった。これは日本人の癌罹患率 328.2 と比較すると 1.26 倍高かった。昨年の報告で 2006-2008 年の値が 1.3 倍であったため、おおむね同じ程度の結果となった。

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 32 例で腫瘍全体の 15.5% をしめた。次いで肺癌、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

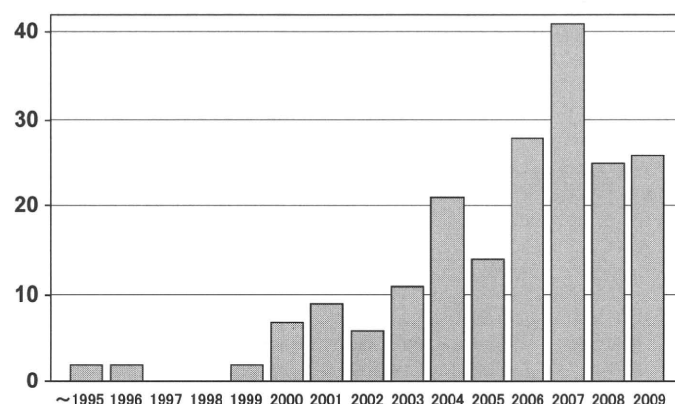


図 1 年別非指標悪性腫瘍発生数

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(主に血液凝固因子製剤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。肺癌と白血病は感染経路にかかわらず発生頻度が高かった。

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たが、日和見感染症と異なりその傾斜はゆるやかで、

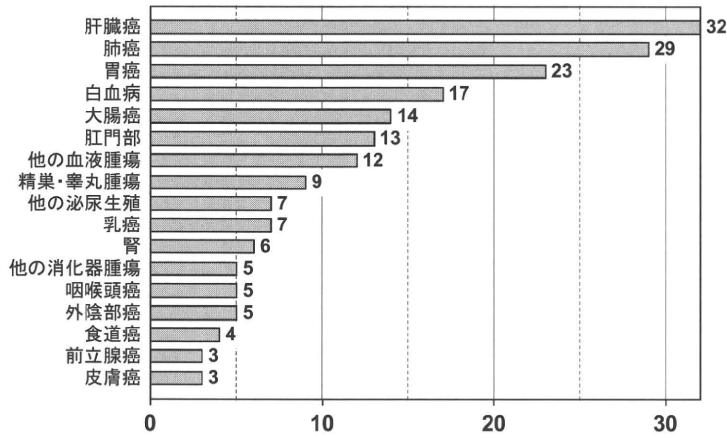


図2 非指標悪性腫瘍の疾患別報告数

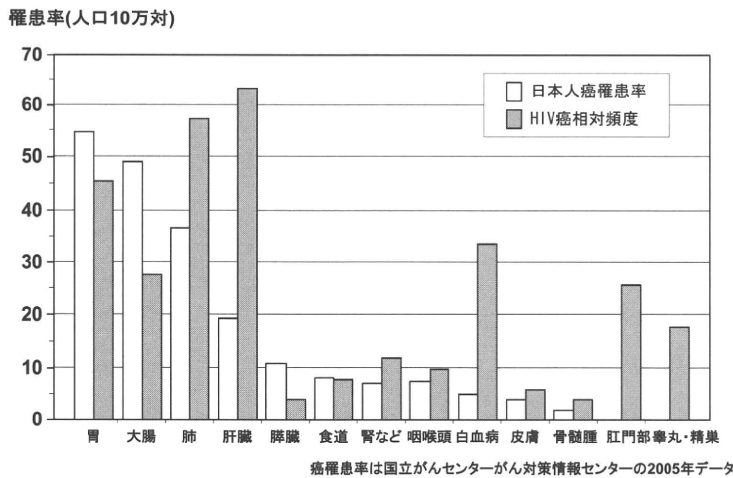


図3 日本人の悪性腫瘍頻度との相対比較

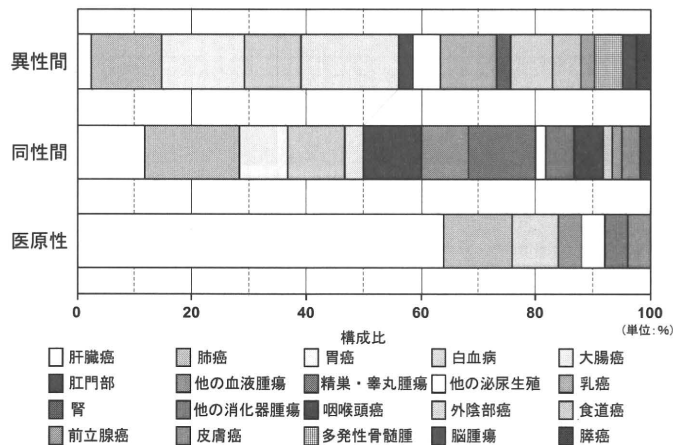


図4 HIVの感染経路別でみた非指標腫瘍の頻度

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39.7%であり、一方CD4数が500以上でも全体の17.2%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、CD4は広く分布しており、特定の腫瘍でのCD4の偏りは認められなかった。

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歳代でも4例で見られるなど、年齢が高い感染者で見られていた。HIV感染者の発見年齢に近いと考えられる日和見感染症の発症年齢と比較すると、明らかに高

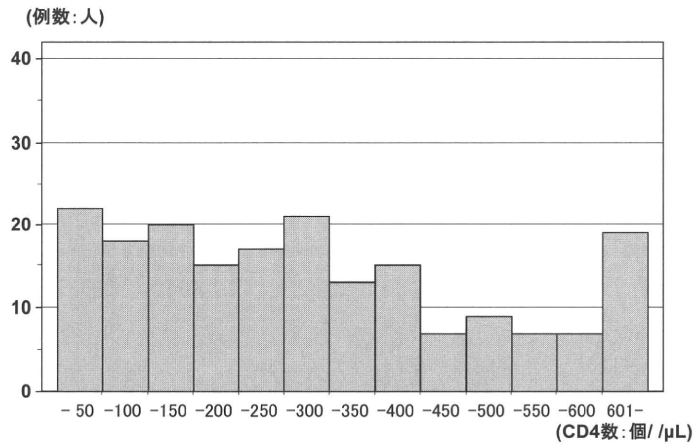


図5 腫瘍発症時の末梢血CD4数の分布

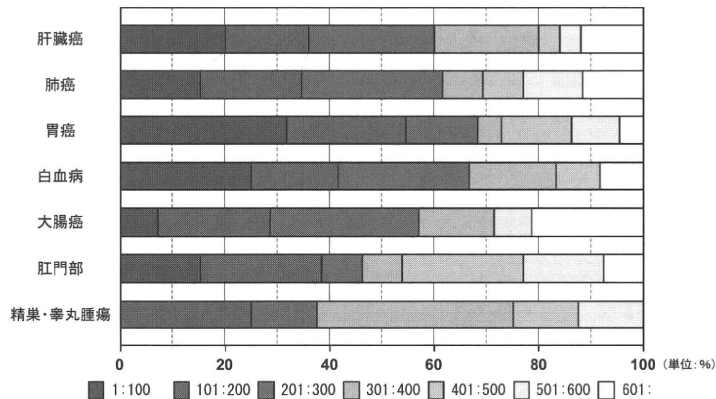


図6 腫瘍毎に見た発症時CD4数分布

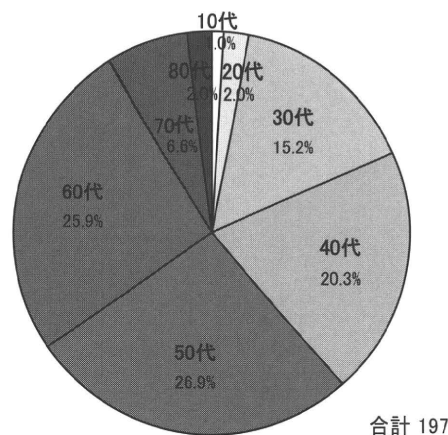


図7 腫瘍発症時の年齢分布

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。

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7割を占め、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。

考察

HIV感染症の治療法と治療薬の進歩により、HIV感染者の予後はHIVが感染していることによる影響や、治療薬の慢性的影響といった長期的な関連性に関わるようになってきた。その一つとしてエイズ指標疾患ではない（エイズ非指標）悪性腫瘍の発生も指摘されるようになってきた。諸外国からの報告によると、HIV感染者の非指標悪性腫瘍の罹患率は、非感染者と比較して1.5～2.9倍高いとする報告が見られる。我が国では2000年代

の半ば頃から臨床家から悪性腫瘍の発生頻度が高くなってきたとの声が上がっていったが、全国での罹患率を示すデータは本研究に至る厚生労働科学研究費での調査結果のみが唯一のものである。今年度は2009年1年間の発生患者とその経過についてアンケート調査を行い、成果が得られた。

非指標悪性腫瘍は2000年頃から増加傾向が見られ、2007年の41例を除くと2006年以降は20人代後半の発生が続いていた。2008－2009年の発生数を昭和60年モデル人口での年齢調整罹患率を計算すると人口10万人あたり414.9人となり、2005年の日本人の癌罹患率と比較し、1.26倍高いと計算された。Powles Tら³⁾は2002－2007年間の発生率比は2.49倍と報告している。今回の発生数の比較法の違いや、非指標悪性腫瘍として頻度の高い悪性リンパ腫（エイズ指標に含まれないHodgkinリンパ腫など）がわれわれの集計では除外されていることを考慮すると海外と同様の傾向が見られつつあることが示された。

これまでの海外報告で指摘されている頻度が高

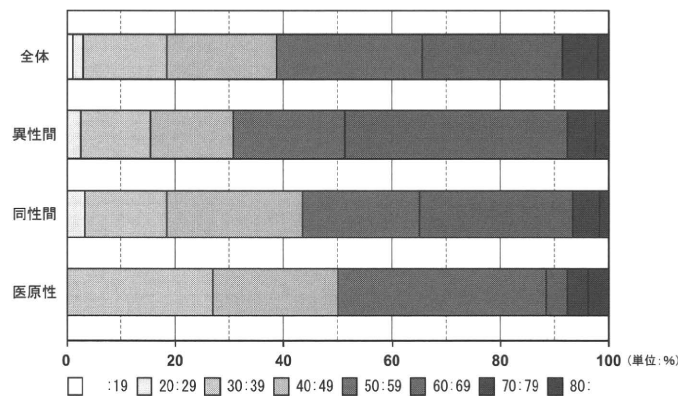


図8 HIVの感染経路別に見た腫瘍発症時年齢の年齢分布

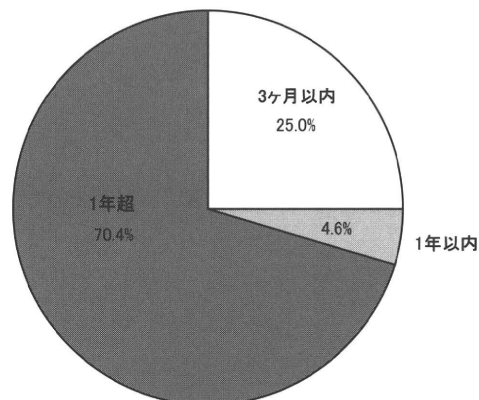


図9 HIV診断から悪性腫瘍発生までの期間

い腫瘍は、肛門癌、Hodgkinリンパ腫、肝癌、肺癌、頭頸部腫瘍、睾丸腫瘍などであった。日本人の発生で見ると、肝癌、肺癌、喉頭癌、肛門部癌、睾丸・精巣腫瘍など、諸外国と同様の傾向が認められた。一方、白血病については、これまで指摘されたことは少なかったが、我が国においては大腸について4番目に多く、我が国の特徴である可能性が考えられた。専門家による詳細な調査が望まれる。

感染経路別で見ると、医原性感染の患者群で、肝臓癌が約2/3と高頻度に見られていた。共感染しているC型肝炎ウイルスによると考えられ、対策が必要なことがデータとしても裏付けられた。

腫瘍発症時のCD4分布を見るとCD4が低いほど頻度は高かったものの、傾斜はなだらかであり、日和見感染症ほどCD4との強い関連は認められなかった。また、年齢を見ると40歳以上の年齢が高い患者での発症が主となっていた。HIVの治療によってCD4数が改善しても悪性腫瘍発生のリスクは大幅には低減せず、患者の年齢が上がるに従って腫瘍が発生していくことを意味し、HIV感染者の長期経過観察において悪性腫瘍を念頭に置いた診察体制が今後重要と思われた。

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 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ：
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 平成21年エイズ発生動向年報：http://api-net.jfap.or.jp/status/2009/09nenpo/nenpo_menu.htm
- 3) Powles T., et.al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009, 27:884-890.

エイズ関連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 (独) 国立国際医療研究センター病院
エイズ治療・研究開発センター

研究協力者：田沼 順子、青木 孝弘、千葉 明生

(独) 国立国際医療研究センター病院
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、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て、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中心に、難治性日和見疾患に関する臨床的検討および解析を行い、現時点での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) RT-PCR法を用いたAIDS関連ニューモシスチス肺炎の早期診断に関する研究

研究協力者：青木孝弘

背景・目的

PCPの確定診断は、気管支内視鏡検査を実施し、気管支肺胞洗浄液（BALF）から *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) を検鏡で直接確認する方法が標準である。しかしながら内視鏡検査は侵襲性があり重症例では実施困難な場合もある。喀痰を用いた *P. jirovecii* の RT-PCR 法は侵襲性が低いが、その診断における有用性はまだ確立していない。

方法

エイズ治療・研究開発センターで2005年1月から2009年12月までに *P. jirovecii* の PCR 検査を実施

した95例を対象に本検査の臨床的PCP診断における感度と特異度についてレトロスペクティブに検討を行った。また2010年9月1日から10月31日の間に当科外来に初回受診した全20例のうち同意のとれた19例についてプロスペクティブに検討を実施した。

結果

1) レトロスペクティブな検討によるRT-PCRの有用性（表1）

● BALFにより *P. jirovecii* の菌体を確認した46例はPCRは全例が陽性であり感度は100%であった。一方、非PCP症例では49例中9例が陽性であり、特異度は81.6%であった。

2) プロスペクティブな検討によるRT-PCRの有用性（図1）

● 19例中4例の陽性例があり、全例がCD4数が100/μl未満の症例であった。陽性の4例のうち、

			PCR陽性
PCP	BALFで確定診断例	46例	46例
	臨床診断例	39例	33例
非PCP		49例	9例

感度	100% (46/46)
特異度	81.6% (40/49)

表 1

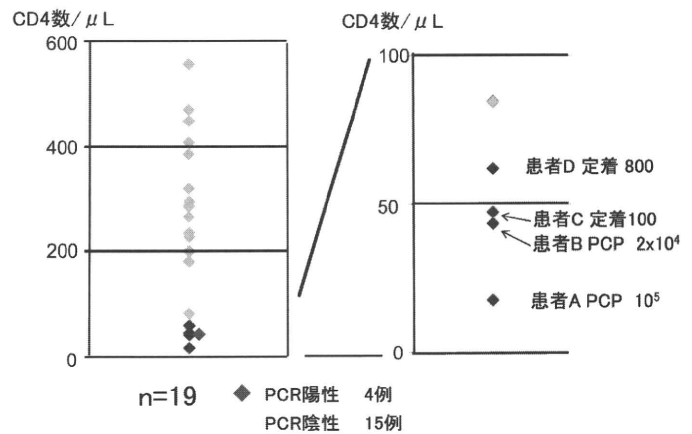


図 1

画像所見等から臨床的にPCPと診断されたのは2例（100,000、20,000copies/ml）であり2例は未発症保菌例（800、100copies/ml）であると考えられた。

●4例の陽性例はST合剤の投与により、4週後の再検でRT-PCR法での陰性化が確認できた。

考察

レトロスペクティブな検討により、RT-PCR法はPCPの診断に十分な感度を有しているが、特異度が低く偽陽性の問題があると考えられた。プロスペクティブな検討では、非PCP例の陽性例はCD4数低値例に限られており、未発症保菌状態を反映していると想定されたが、臨床的PCP例と未発症例ではコピー数が大きく異なっており、一定のcutoff値により発症例と保菌状態を区別できる可能性が唆された。陽性例はいずれも抗菌治療により速やかな陰性化が見られ、治療効果判定としても有用である可能性がある。今後症例を増やして検討を継続する。

(2) クリプトコッカス髄膜炎の臨床的検討

研究協力者：青木孝弘

背景

クリプトコッカス髄膜炎はAIDS患者に発生する深在性真菌症で最も重篤となりうる感染症である。

日本では症例数が他の日和見疾患と比較すると少なく、症状も非特異的なため診断に難渋することもある。

方法

エイズ治療・研究開発センターで1997年から2009年12月までに診断・加療を行ったAIDS関連クリプトコッカス髄膜炎患者17例について診療録などよりretrospectiveに解析を行った。

結果

●診断時の症状は、意識障害あるいは髄膜刺激症状が7例（41.1%）、頭痛と発熱のみが9例（52.9%）、発熱のみ1例（5.9%）であった。

●日本人が9例、外国国籍が8例であり、CD4の中央値は16/μlであった。CD4数50/μl未満が12例（75%）を占めていた。

●髄液検査が行われた16例中14例で髄液培養が陽性であった。培養陰性であった2例も墨汁染色では菌体が確認できていた。

●血清クリプトコッカス抗原検査は、17例全例で陽性であり、感度が高かった。

●10例でHAARTが導入され、3例（30%）でIRISによる臨床症状の悪化が見られた。

●12か月後の生存率は72%であった。

考察

血清クリプトコッカス抗原は感度が高く診断に有用であった。現在でも3割弱で救命できておらず早期診断、治療開始が重要であると考えられる。HAART後の高率なIRISの発生が臨床上的問題となっており、その適切なマネジメントについての検討が急務である。

(3) HIV感染者における結核症例の検討

研究協力者：千葉明生

背景

HIV合併結核症では細胞性免疫障害を反映し、特有の傾向が存在する可能性がある。

方法

エイズ治療・研究開発センターで1996年1月1日から2010年8月31日に抗結核療法を施行した129症例を対象にretrospectiveに解析を行った。

結果

●喀痰塗沫陽性例は54例であった(41.9%)。塗沫陰性化時期が不明であった5例を除き、塗沫陰性化までの期間を検討したところ、12週時点でも2割程度で塗沫陽性が持続していた(図2)。

●有害事象は54.6%の症例で認められた。アレルギー反応と考えられる発熱(32例、24.8%)、皮疹(24例、18.6%)が多く、次いで肝機能障害19例(14.7%)、血球減少19例(14.7%)、末梢神経障害13例(10.1%)が多かった。末梢神経の13例中8例はINHが原因薬剤であり、血球減少19例中11例はRFPが原因薬剤となっていた。

●耐性検査(n=102)では、INH耐性が4.9%、RFP耐性が2.9%、多剤耐性が2.0%、なんらかの薬剤に耐性を示した例が11.2%であった。

考察

塗沫陽性例では有効な抗結核治療にもかかわらず、排菌停止までに長期間を要する症例が多く、

有効性に関して臨床的に判断が難しい症例もありうることが分かった。さらに耐性検査では11.2%で何らかの耐性を示していることも合わせ、治療開始前には耐性検査のための培養検査を必ず3回以上提出することが重要であると思われた。

(4) 日本人HIV感染者におけるリファブチンの薬物動態

研究協力者：田沼順子

背景

Rifabutine (RFB) は、Rifampicinに比しCYP3A4に対する影響が弱く、抗レトロウイルス薬、特にプロテアーゼ阻害剤との併用が容易であるが、近年、プロテアーゼ阻害剤併用時の減量による血中濃度の低下が懸念されている。また、日本人のRFB薬物動態についてはデータが少なく検討の余地がある。

方法

2008年2月から2009年3月に当院でRFBを処方したHIV陽性者に対し、服用1-4週目の血漿中RFB濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定した。

結果

●HAART未実施9例(Group I)、HAART実施中7例(Group II)の参加を得た。

●すべて男性で、年齢36(23-60)歳、体重57.3(44-66)kg、CD4数63(2-249)/mm³、HIV-RNA量4.97(3.43-6.62)c/ml、RFB服用期間12(5-29)日

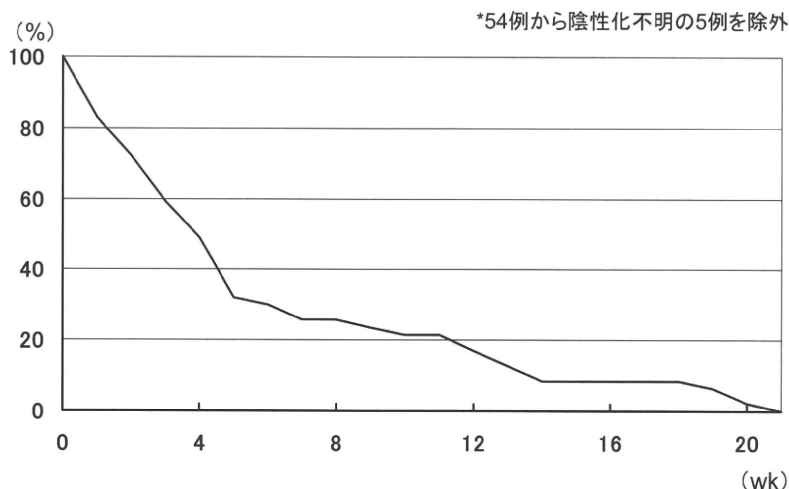


図2 結核治療開始から塗沫陰性までの期間 n=49*

(以上、median(range))であった。RFB使用疾患は、結核13例、MAC症4例、*M. kansasii* 症1例であった。

● 通常は抗酸菌療法後にHAARTが開始されるためRFB服用期間はGroup IIの方が長かったが(Group I : II 7:14日, $p=0.07$)、Group IとIIで背景因子に有意な差はなかった。RFB投与量は、Group Iは300mg 24時間毎、Group IIは全例がlopinavir-ritonavirを併用しており150mg 48時間毎であった。

● 薬物動態指標 (Group I:II)

(1) RFB:

Cmax 0.44 (0.39-0.49) : 0.29 (0.29-0.32) $\mu\text{g/mL}$
($p=0.12$), AUC₀₋₂₄ 5.23 (4.18-6.28) : 3.38 (3.05-3.71)
 $\mu\text{g h/mL}$ ($p=0.32$), Tmax 2.0:5.0h,

(2) 25-desacetyl rifabutin (活性代謝物) :

Cmax 0.05 (0.02-0.09) : 0.14 (0.12-0.16) $\mu\text{g/mL}$
($p=0.06$), AUC₀₋₂₄ 0.82 (0.30-1.34) : 2.07 (1.62-2.52) $\mu\text{g h/mL}$ ($p=0.12$),

考察

日本人HIV感染者においては、Lopinavir-ritonavir併用時150mg 48時間毎に減量した場合でも、十分なRFBおよび活性代謝物の血中濃度が得られることが分かった。

健康危険情報

特になし

研究発表

総説

- 1) 照屋勝治、HIV感染症/エイズ、Medical Practice、27 (臨時増刊号)、363-370、2010.
- 2) 照屋勝治、日本におけるHIV感染症の現状、日本透析医会雑誌、25 (2)、216-222、2010.
- 3) 照屋勝治、HIV、HTLV-1による肺病変、The Lung perspectives、18 (4)、379-383、2010.

学会発表

- 1) 青木孝弘、他、RT-PCR法を用いたAIDS関連ニューモシスチス肺炎の早期診断に関する研究、第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、11月、2010年.
- 2) 千葉明生、他、当センターのHIV感染者における結核症例の検討、第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、11月、2010年.

- 3) 青木孝弘、他、当センターにおけるAIDS関連クリプトコッカス髄膜炎17例の検討、第84回日本感染症学会総会・学術講演会、京都、4月、2010年.

カポジ肉腫とHHV-8感染の疫学

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：横幕 能行¹、杉浦 亙¹、安岡 彰²、菅野 隆行³

¹国立病院機構名古屋医療センター

²研究代表者、長崎大学病院 感染制御教育センター

³国立感染症研究所 感染病理部

研究要旨

エイズ関連日和見疾患の中でカポジ肉腫はヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8、KSHV) が原因で起こる悪性腫瘍であり、近年、同性愛男性 (MSM) のエイズ患者の増加に伴い、カポジ肉腫も症例数が増えている。本年度はMSMのための無料匿名HIV検査会に来場した被検者のHIV検査の残りの血清を用いて、血清中の抗HHV-8抗体をELISAおよび免疫蛍光法で調査した。その結果、HHV-8検査の同意が得られた32人のHIV陰性のMSMのうち5名(15.6%)が抗HHV-8抗体陽性であった。この結果は、日本のMSMの間でHHV-8が欧米並みに広く感染していることを示唆しており、今後、感染経路の解明とともに、ワクチン開発も視野に入れた、有効な感染予防法についても検討が必要である。また、今回の検査ではHIV以外にもHBV、HCVもすべて陰性であり、HHV-8抗体が検出されたことは、HHV-8抗体検査がSTD感染の早期マーカーになる可能性を示している。

A. 研究目的

カポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma: KS) は、エイズ発見当初から知られたエイズの代表的な合併症であり、日本では現在、エイズ患者の5-10%がKSを合併している。エイズでは男性同性愛者 (MSM) にのみ発症することが知られており、病変部からは必ずヒトヘルペスウイルス8 (human herpesvirus 8, または、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) が検出される。したがって、カポジ肉腫はHHV-8の日和見腫瘍と考えられているが、HHV-8感染からカポジ肉腫発症に至るまでの発症メカニズムは不明な点が多い。カポジ肉腫はエイズ以外にも、高齢者や免疫不全者、移植患者などにも合併することが知られており、HHV-8はこれらの症例からも検出される。したがって、HHV-8はある程度、広く蔓延しているウイルスであることが知られる。日本における血清疫学のデータからは健常者における血清中抗HHV-8抗体の保有率は約1%であり、これは欧米各国やアジア諸国のデータとほぼ近似する。

一方で、カポジ肉腫患者ではほぼ100%から血清抗体が検出され、カポジ肉腫との関連は明らかである。欧米各国ではHIVに感染していない男性同性愛者におけるHHV-8の血清抗体陽性率は8%-25%の範囲にあり、これは健常者よりも優位に高い陽性率で、HHV-8が男性同性愛者の間で広く蔓延している証拠といえる。日本の男性同性愛者におけるHHV-8抗体陽性率のデータは、2000年にHIV陽性のMSMを対象とした調査がほとんど唯一であり (Katano et al. J. Virol 74: 3478-85, 2000)、約6割がHHV-8抗体陽性であった。日本人のHIV陰性のMSMのHHV-8抗体陽性率についてはこれまでのところ報告がない。

HAART (Highly active antiretroviral therapy) が導入されてから、様々な日和見感染症は減少したものの、悪性リンパ腫やカポジ肉腫は減少していない。それどころか、日本ではカポジ肉腫が徐々に増加していることは、新規導入HIV感染者の7割が男性同性愛者であることが原因であると考えられる。日本の男性同性愛者におけるHHV-8抗体