

はじめに

背景

『HIV 診療支援ネットワークシステム（以下、「A-net」と称する）』は、患者プライバシー保護を図りながら、患者の診療情報の一部をエイズ治療・研究開発センターのホストコンピュータに入力し、エイズ治療・研究開発センターとエイズ治療ブロック拠点病院、拠点病院をネットワークで結ぶことにより、患者が受診される病院相互で診療情報を共有し、HIV 診療を円滑にし、かつ患者の地元で質の高い診療を可能にすることを目的としていた。しかしながら、A-net は平成 10 年に試験運用を開始したシステムであり、システムを構成するハードウェアやソフトウェアの老朽化に加え、利便性という観点からみると満足のものではなく、蓄積されたデータ量とその内容からシステムの利用価値も高いとはいえなかった。

□ HIV 診療支援ネットワークシステム概要図(平成16年1月末現在)

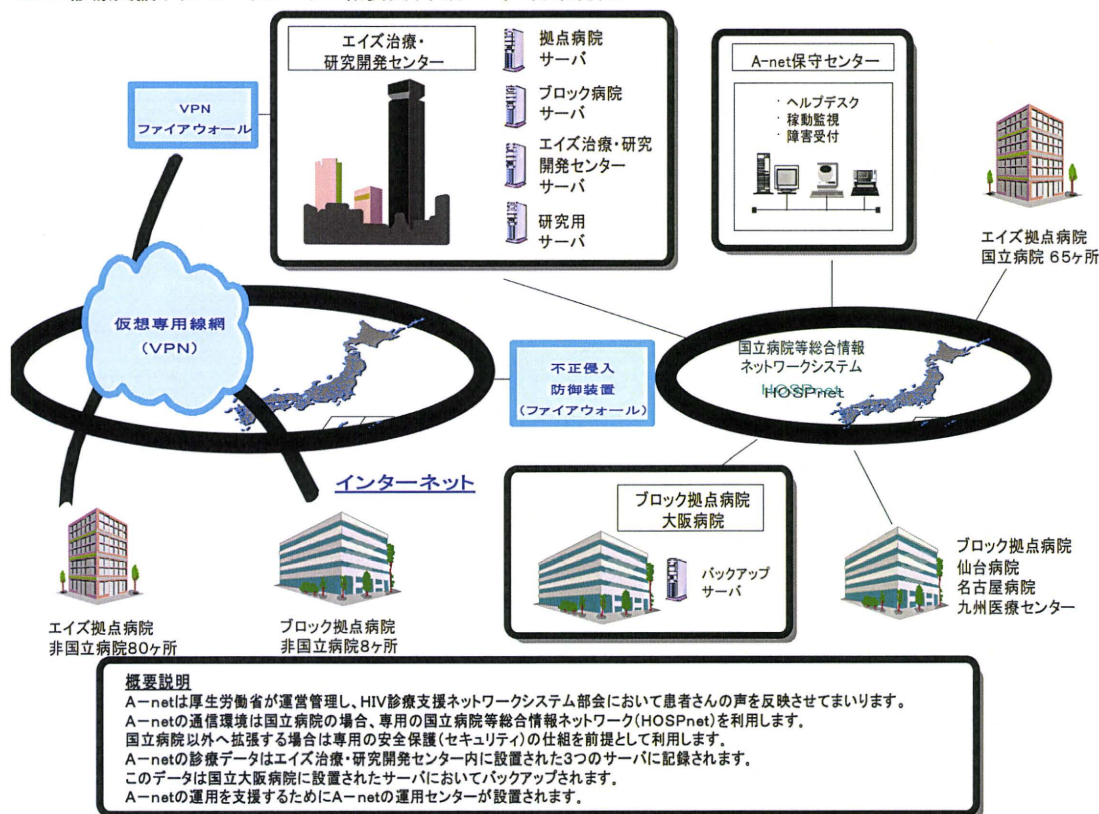


図 1 HIV 診療支援ネットワーク概要図

また、HIV 診療支援ネットワークシステムがこのような状況にあるなか、多剤併用療法を行っている各ブロック拠点病院においては継続的にそれぞれの機関において独自に診療データの蓄積を行っている背景がある。

今年度研究概要

1997 年の ACC 開設以降、年間 200 名前後の新規患者が受診し、2008 年には累積登録患者が 2500 名を突破。エイズ関連疾患は多岐にわたることから、患者ケアでは疾患ごとに各診療科との連携をとる必要がある。悪性リンパ腫では血液内科と連携をとり、サイトメガロウイルスによる疾患では眼科、カポジ肉腫では皮膚科、結核は呼吸器科との連携をとりながら診療を行っている。ニューモシスチス肺炎では口腔カンジダがほとんどのケースでみられるため、口腔外科、食道にまで浸潤している場合は消化器科との連携も欠かせない。このほか、生活習慣病の併発に対する腎臓内科、循環器科など、他科との連携がより重要になってきているのが最近の傾向である。

多剤併用療法（HAART 療法）の登場で、HIV 感染症は、医学的にコントロール可能な慢性疾患。抗 HIV 薬の進歩により治療の中心は外来となり、治療を開始した患者も、治療開始後の 3~6 ヶ月で状態は安定、その後は 1~3 ヶ月の間隔での外来通院。十分な抗ウイルス効果を得るためには、長期的な予後を考えた治療をする必要がある。感染者であっても、普通の人と同じように働きながら、主体的に治療と生活の両立に取り組み、副作用や合併症が併発しない限り、一端はじめた治療は途中で中断することなく継続しなければならない。

本年度においては、多剤併用療法を実施している HIV 診療ブロック拠点病院のうち患者数の多い主だった共同研究機関がそれぞれ独自のデータ形式で保管している診療データの共有を行い、多剤併用療法やそれに用いられる薬剤の有効性を確認するための統計をとることを目的とする。

併せて、データの統合解析において人的労力を削減するために継続して研究を行ってきた各機関が保管・出力可能なデータの統合解析ツールの修正を行うとともに、システムの専門家ではなくても操作可能なユーザーインターフェイスを簡易的に作成する。

第1章 各病院治療データ解析

治療データ集計・解析ツールを試作する目的を記載する。

各病院の HIS から抽出したデータは、フォーマットが統一されておらず、VL 値に関しては様々な入力となされており、良好・その他を判断する際の障害になっている。また、データ件数も多く、人間が手作業でデータの整形から集計・解析を行うのには、多大な時間が必要となっていた。

そこで可能な限り汎用的に、各病院の HIS から抽出した検査データを取り込めるツールを作成する。同様に処方データも取り込めるようにする。

今回作成するツールは、取り込んだ検査データ・処方データを使い、ある一定のルールのもと集計・解析までを自動的に行うツールとする。

実装ツール処理内容

データ解析・集計について、処理内容を記述する。

データ解析・集計は大きく分けて、「データ取込」、「解析・集計結果の表示」、「データ取込書式設定」から構成される。

1. データ取込について。

データ取込は、「処方データの取込」、「検査データの取込」、「データ変換」を行う機能となっている。

・処方データの取込。

処方データの取込は、取込対象ファイルに格納されている処方データを全件取り込む。取り込んだデータは、DB に格納し、保存する。

・検査データの取込。

検査データの取込は、取込対象ファイルに格納されている検査データを全件取り込む。取り込んだデータは、DB に格納し、保存する。

・データ変換。

データ変換は、次の処理を行う。

処方データから、抗 HIV 薬一覧として登録されている薬剤のデータのみを抜き出す。検査データを、患者別採取日別のデータとして整形する。(抽出する検査項目は CD4(実数値)、CD8、LYMPH、WBC、VL の 5 項目を抽出)

絞込み・整形を行った処方データ・検査データを結合し、処方データが存在する来院日は、治療有りとして扱う。(処方のみの場合も治療有りとして扱う。検査のみの場合は、治療なしとする。)

2. 解析・集計結果の表示について。

解析・集計については、次の処理を行う。データ変換が終了したデータについて、以下のデータを除外する。

- ・「治療有り」が一件も無い患者のデータ。
- ・2008 年以降のデータが無い患者のデータ。
- ・2008 年以降のデータが存在するが、登録されているデータが 6 ヶ月未満の

患者のデータ。

- ・直近 6 カ月のデータで「治療有り」が一件も無い患者のデータ。
- ・直近 6 カ月のデータで VL 値にデータが一度も入力されていない患者のデータ。

データ除外完了後、治療経過期間（年単位）別に良好・その他を集計する。良好・その他の振分けを次の基準で行う。

最終来院日から 6 カ月間の VL 値で判定を行う。VL 値に含まれている文字列が、「ミケンシュツ」、「<40+」、「LT50」、「LT400」、「50 以下」の場合、良好と判断する。直近 6 カ月のデータ全てが良好と判断出来る場合に、該当の患者のデータは良好とする。データが全て良好と判断出来ない場合は、その他と判断する。

良好・その他を判断した結果表示については、次のような表示を行う。新規にシートを作成し、治療経過期間別に良好・その他を集計した表を表示する。表示された表を元に、年度別の棒グラフ、年度別に良好・その他の割合を表示するグラフを作成し、表示する。

3. 各病院へのデータ取込対応について。

VL 定数、VL 指数は次のように変換し取込を行う。VL 定数と VL 指数を結合し、新たな値を作成する。“[VL 定数] ×E10 [VL 指数] “（VL 定数は小数点以下 10 桁程度のデータが登録されている為、少数点以下の切り上げを行う。）また、次の値を良好として判断する。「0×E100」、「0×E100.3」、「0×E101」、「0×E102」無治療は値を反転させて取込を行う。（0 のデータは 1 に、1 のデータは 0 に変換する。）

解析データ

全国の病院を対象に、病院にて検査・処方を受けた患者 6088 人分のデータにて集計・解析を実施した。

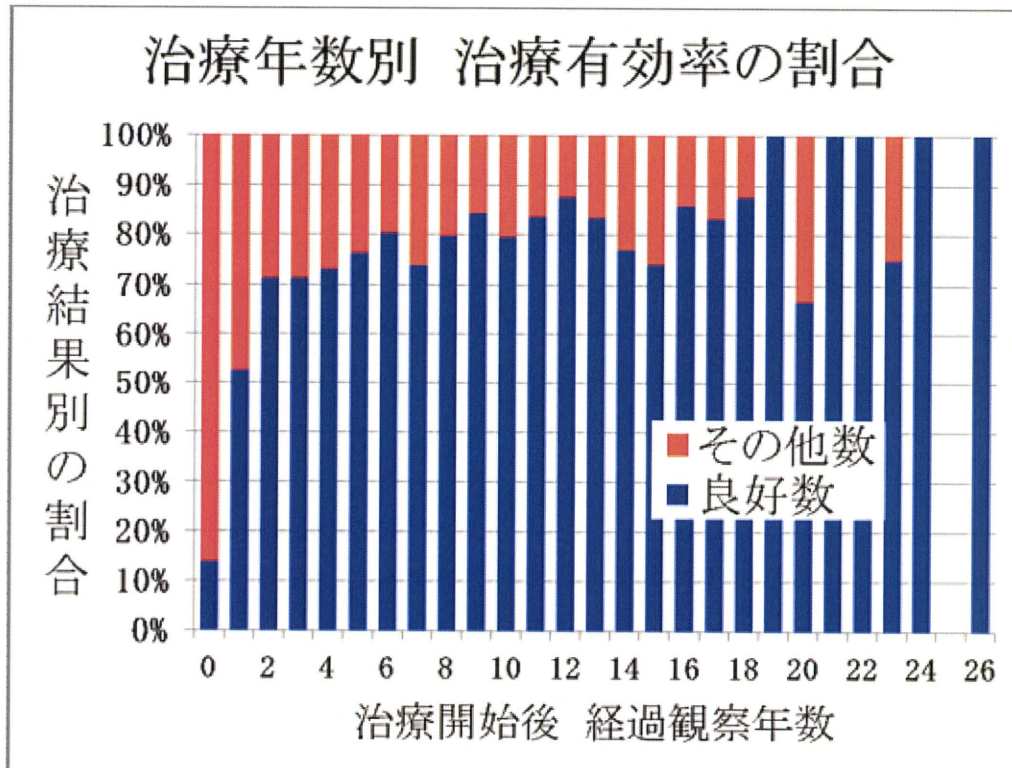
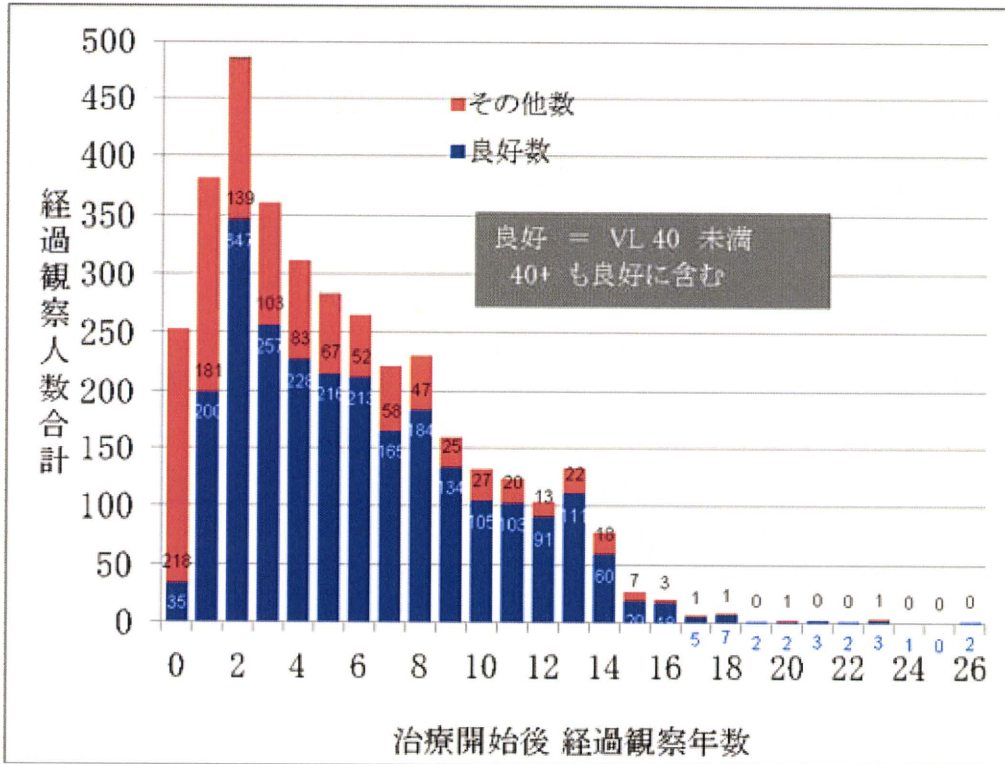
解析結果

データ集計・解析結果は以下の通り。

総患者数（単位：人）	
データ集計・解析対象者	3601
データ集計・解析対象外者	2487

データ集計・解析対象者の内訳は以下の通り。

経過観察年数	良好数	その他数
0	35	218
1	200	181
2	347	139
3	257	103
4	228	83
5	216	67
6	213	52
7	165	58
8	184	47
9	134	25
10	105	27
11	103	20
12	91	13
13	111	22
14	60	18
15	20	7
16	18	3
17	5	1
18	7	1
19	2	0
20	2	1
21	3	0
22	2	0
23	3	1
24	1	0
25	0	0
26	2	0
total	2514	1087



データ集計・解析対象外の内訳は以下の通り。

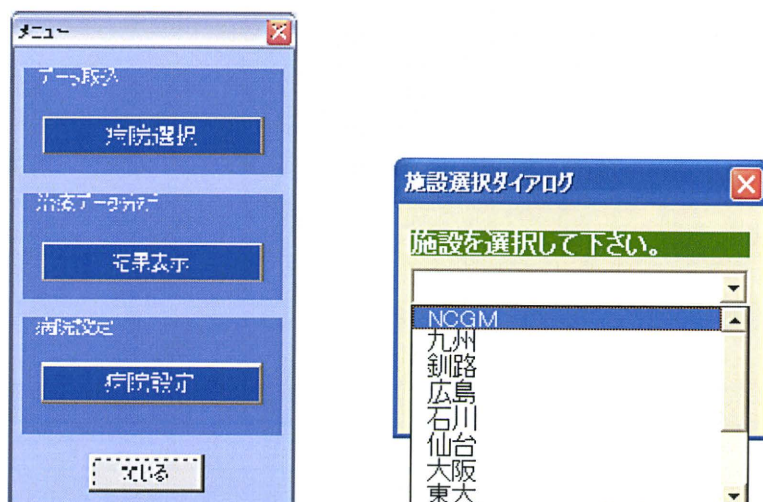
対象外理由	総対象外者中の割合（単位：人）
一度も処方が無い患者データ	1726 名
2008 年以降のデータが無い患者	449 名
入力されているデータが 6 ヶ月以上無い患者	162 名
最後に入力されたデータから 6 ヶ月以上処方データが無いデータ	83 名
最後に入力されたデータから 6 ヶ月以上治療データが無いデータ	67 名

上記の表の通り、データ集計・解析対象外となった患者の数が、40.85%となっている。その内訳をみると、「治療実績が一度も無い人」のデータが、対象外患者の実に 69.4%を占めている。症例全体でみると「治療実績が一度も無い人」は 28.4%にあたり、約 3 割の患者は治療開始前であることがわかる。次年度以降に再度解析を行う場合、治療実績が一度も無い患者（処方を受けていない患者）も解析対象とすることで、さらに多くの患者データを集計・解析対象として扱うことが出来る。

その他にも、2008 年以前のデータしかない患者も対象に入れることで、集計・解析の母数（対象となる患者数）を増やすことが可能となる。

昨年度からデータを集計・解析して判明していたことは、各病院でデータフォーマット（CSV ファイルのフォーマット）やデータの入力値に、非常に大きな違いがあるということであった。この違いは、作成したツールでその差を吸収することは困難である。各病院データの取込を行う際には、取込の設定だけでなく、大幅な修正を行うことで取込を行ったが、本年度においてはツールの修正を行うことでこの労力の軽減を図ることができた。

解析ツール修正



2009 年度より継続して行っている本統計データの解析取得作業であるが、共同研究機関と定期的実施してきたことで統計取得にあたっての数値記載の違いなどの問題などへのツール上での対策を講じることができた。

これまで統計取得にあたっては大きな人的労力を要してきたが、大部分の自動化に成功するとともに、システムエンジニアだけではなく研究者自身がツールを操作することで今後の大幅なコスト低減を図れるようになっている。(画像左：ツール TOP 表示 画像右：研究機関の選択画面)

総括

我が国の HIV 治療を担う HIV 診療ブロック拠点病院がそれぞれに持つ多剤併用療法の診療記録データは、保管されているデータの形式の差こそあれ、大変貴重かつ有用な資産に他ならない。平成 10 年に発足した HIV 診療支援ネットワークシステムが目指したこれらの情報の共有は、現在のところまで同システムを用いても成し遂げることは非常に困難な状況におかれてきた。その要因としては、臨床現場におけるリソースの問題や個人情報保護の観点、組織的枠組みの問題などが挙げられる。それでも、各診療機関が労力を割いて蓄積してきたこれらのデータをシステムツールを用いることで、研究者の手によって大きな労力を割くことなく容易に機関横断的に統計解析できるようになった意義は非常に大きい。

青年行動調査

HIVに感染していたら何処に情報を求めるか

平成20年～22年にかけての調査結果

独立行政法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
臨床研究開発部長 菊池嘉

調査機関: 日本カーライフアシスト株式会社

調査概要

□ 対象

-自動車学校に通学している18歳～23歳の若者

□ 男女比率

-男性51% 女性49%

□ エリア

-全国 / 北海道9.3% 関東39.7% 北陸、甲信越4.6% 東海10.9%
近畿21% 中国4.3% 中国2.1% 九州、沖縄8.1%

□ サンプル数

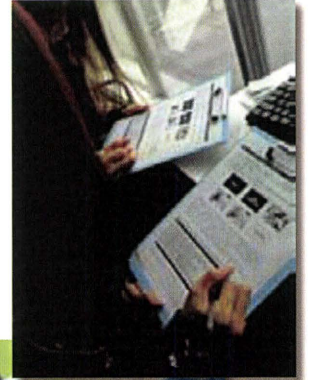
総数 7,400名
20年度 3,650名
21年度 750名
22年度 3,000名

□ 調査期間

平成20年度	2009年2月
平成21年度	2010年2月
平成22年度	2011年2月

□ 調査方法

- 調査員が各自動車学校を訪問し、待合室に滞在する教習生に アンケートを依頼、回答後即回収



毎年 同一の質問事項

HIV感染者は、毎年日本で1500人あまり新たに発生するので、1日約4人の新しい感染者が判明している計算になります。愛の形には、母親から子に注がれるもの、他人に対して注がれるものなど様々ですが、自発的にHIV検査を受けて感染の有無を知ることは、大切な人をHIV感染から守ることもつながります。また、たとえHIVに感染していても、感染初期であれば効果的な治療法もある時代であり、普通の社会生活をおくれますし、たとえ免疫能が低下した病気が進んだ状態であっても適切に治療を行えば同様に普通の社会生活へ復することも不可能ではありません。まず感染しているかわからないかを知ることは大切なことに違いありませんが、もしあなたがHIV/AIDSに感染していたら、どうなされますか？お一人で悩みますか？HIVに感染したとしてあなたが取る行動について下記のアンケートにお答え下さい。

答は 1.そうだと思う 2.わからない 3.そうしないと思う の中からお選び下さい。

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、人に知られたくない病気なので、何もしないでじっとしている。 | 1 | 2 | 3 |
| 2. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、図書館へ行って病気について調べる。 | 1 | 2 | 3 |
| 3. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、書店へ行って、関連図書を購入して勉強する。 | 1 | 2 | 3 |
| 4. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、友達に聞いてみる。 | 1 | 2 | 3 |
| 5. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、家族に聞いてみる。 | 1 | 2 | 3 |
| 6. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、パソコンのインターネットで検索する。 | 1 | 2 | 3 |
| 7. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、携帯電話の検索サイトで調べる。 | 1 | 2 | 3 |
| 8. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、保健所へ問い合わせる。 | 1 | 2 | 3 |
| 9. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、専門病院へ電話をして問い合わせる | 1 | 2 | 3 |
| 10. HIV/AIDSに感染したことを知ったら、新聞や報道番組で取り上げられるのを待つ。 | 1 | 2 | 3 |

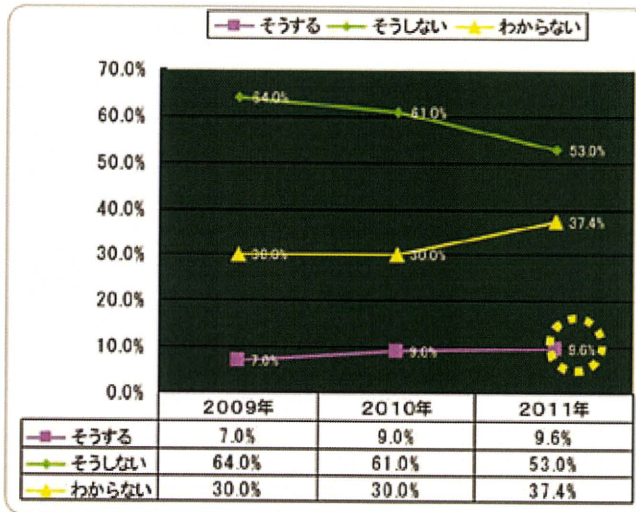
上記1～10の中で、あなたが最もとりそうな行動はどれですか。

1つまたは2つ1～10の番号でお答え下さい。 ()

ご協力ありがとうございました。

Q1 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、人に知られたくない病気なので何もしないでじっとしている

- そうしない=じっとしていない 減少傾向
- じっとしている 増加傾向



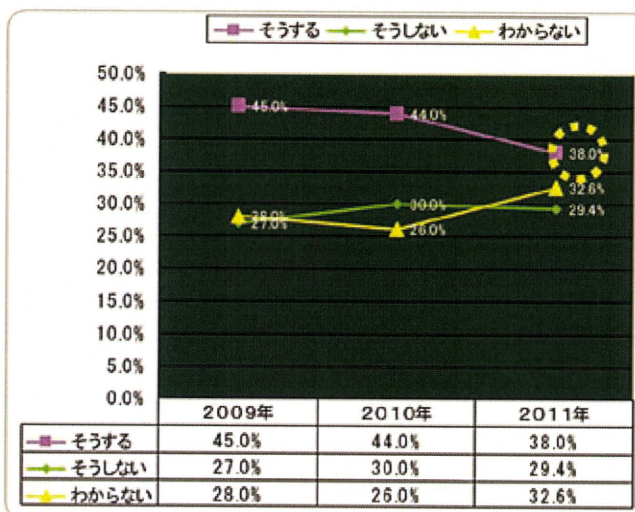
横軸は年

じっとしていない＝行動を起こすが減少傾向でじっとしているが微増傾向

「じっとしない」と明確に回答する数が9ポイント減っている。一方で、3年前と比較して「じっとしている」が2.6ポイント高くなっている

Q2 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、図書館へ行って病気について調べる

- 図書館に行き調べてみる 38% 年々減少傾向



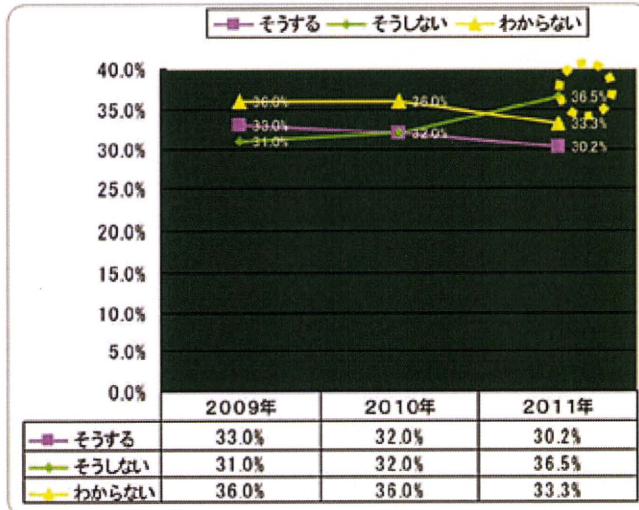
横軸は年

若年層の活字離れにより、新聞・本などによる情報収集が減っているのかも。

文字を読むのは、インターネットか携帯のメールがほとんど。1ヵ月に読む小説は0冊というのが50%以上。パソコンや携帯の取り扱い説明書も読まない世代。(JACLA調べ)

Q3 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、書店へ行って 関連図書を購入して調べる

□ 本を購入して調べる 30.2% 年々減少傾向



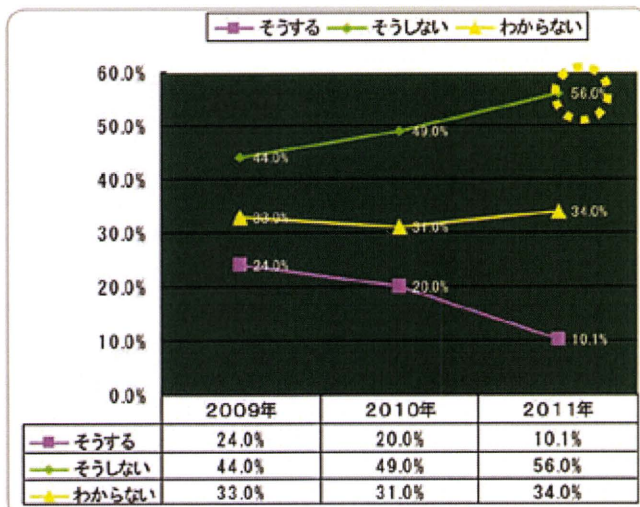
縦軸切捨て

**若年層の活字離れ
により、新聞・本など
による情報収集が
減っているのかも。**

文字を読むのは、インターネットか携帯のメールがほとんど。1ヵ月に読む小説は0冊というのが50%以上。パソコンや携帯の取り扱い説明書も読まない世代。(JACLA調べ)

Q4 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 友達に聞いてみる

□ 友達に相談しない 56% 年々高まる



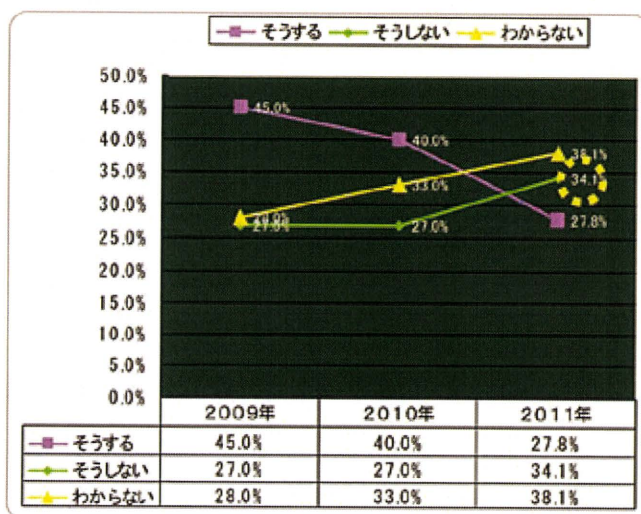
縦軸切捨て

**聞かない背景として
人に言えない可能性も**

「友達に聞く」ポイント数は年々下がりに続けている。この回答に比例して「聞かない」のポイント数はあがっているため、友達には相談しない傾向が2011年度で56%と高くなっている。ネットや携帯の普及により友達との実際のコミュニケーションが減っているのかもしれない。

Q5 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 家族に聞いてみる

□ 家族に相談しない 34.1% 年々高まる



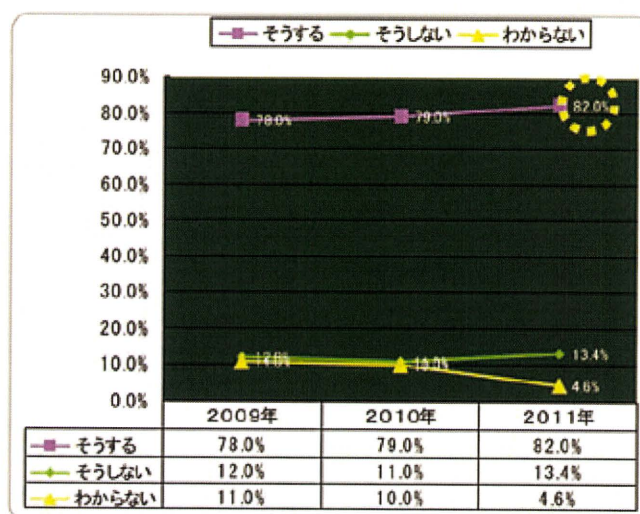
端数切捨て

聞かない背景として
親に言えないという
現実があるのか。

友達同様、「親に聞く」ポイント数も
年々減少。特に親の場合は言い出
しにくく、一人で悩みがちであろうか。

Q6 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 パソコンのインターネットで調べてみる

□ ほとんどはPCのインターネットで調べる 82%



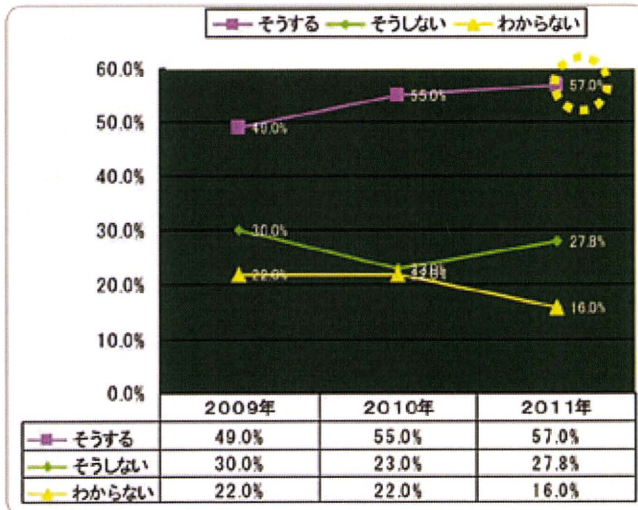
端数切捨て

情報量が多い
インターネットを利用。

この世代のほとんどはインターネット
を利用して情報を入手する。
自身の空き時間で自由に利用でき、
人に気兼ねなく聞きづらいことも検
索できるために、根強い各年度ナン
バーワンのカテゴリーである。

Q7 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 携帯電話で調べてみる

□ ケータイで調べる 57% 年々利用率が増加



複数選択可

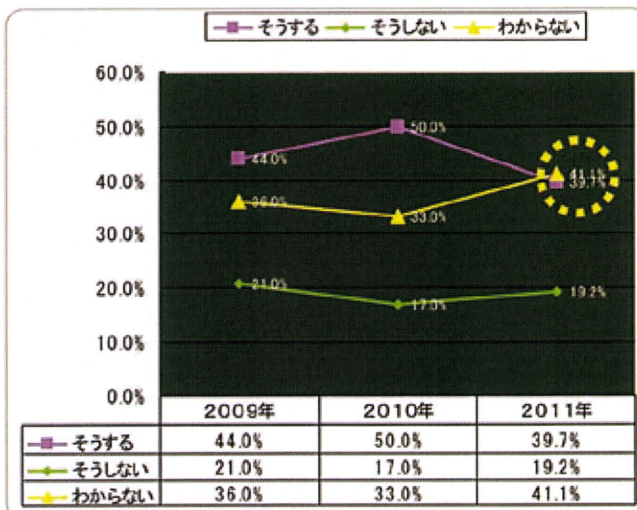
スマートフォン登場 により更に普及か。

インフラが整備され、パソコンと同じように、検索ができるようになったため携帯での情報収集は年々増加している。

また、情報端末の普及により今後更に携帯端末での情報収集は増加するであろう。

Q8 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 保健所に問い合わせしてみる

□ 保健所に問い合わせしてみる 41.1%



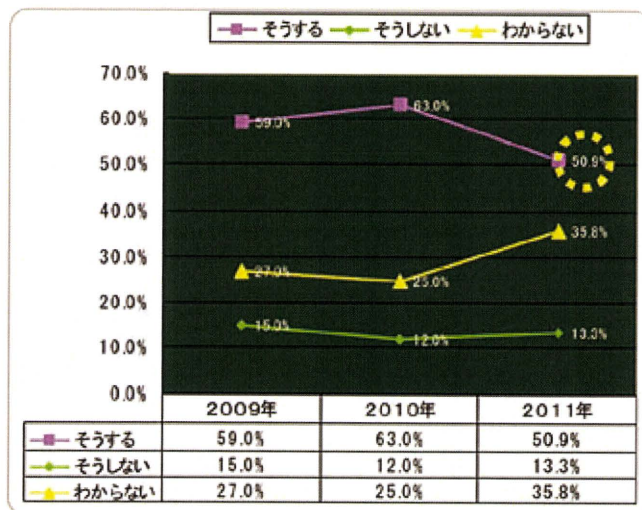
複数選択可

安心できる機関に 相談したい。

保健所で無料匿名検査を受けられる認知率が下がってきているせいか、10年度と比較すると、9ポイント減少している。2011年実施時の減少は、保健所のHIV抗体検査が新型インフルエンザ以来に落ち込んでからの影響もあるかもしれない。

Q9 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 専門病院へ電話して問い合わせしてみる

□ 専門病院へ電話する 50.9%



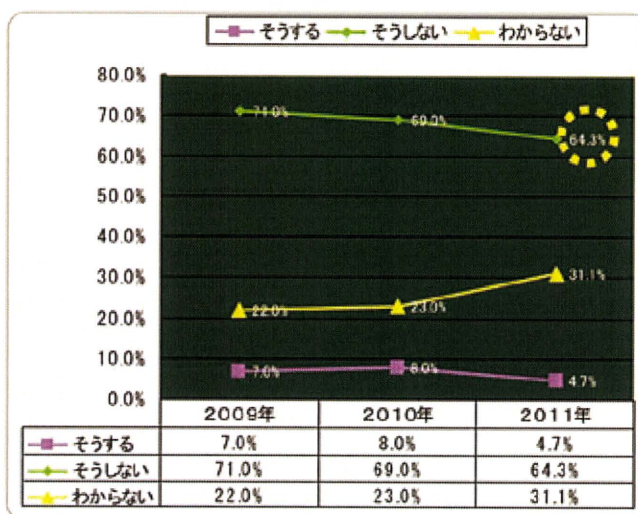
増数切捨て

安心できる機関に 相談したい。

10年と比較すると13ポイントも減少しているものの、安心して相談できることから、インターネットソース(パソコン、携帯)に次いで頼れる存在で有る。

Q10 HIV/AIDSに感染したことを知ったら、 新聞や報道番組で取り上げられるのを待つ

□ マスメディアからの発信を待ってられない 64.3%

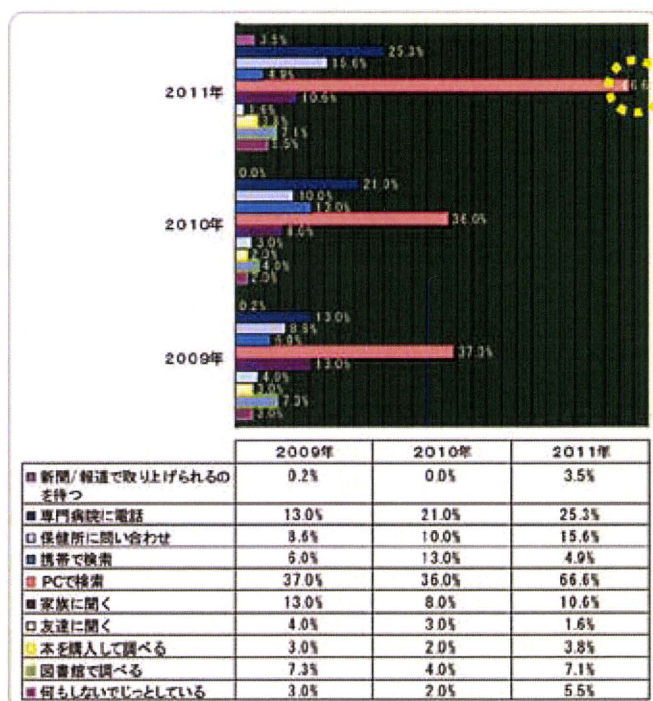


増数切捨て

報道機関からの発信は待ってられない結果が出た。

放置するのではなく、インターネットサイト、携帯サイトにアクセスし、専門医療機関にも問い合わせるといった全般的傾向がこの調査で明らかになった。

Q11 1～10のなかであなたが最もとりそうな行動はどれですか(1つのみ回答)



複数回答

まずは情報収集から始める

最も多い回答は、インターネットでHIV、エイズに関して調べる、または専門病院に電話で相談をする

3カ年・若者調査 考察1

□ 聞き取りアンケート調査の限界

自動車教習所の空き時間に、若い年齢層に対する意識調査であり、あくまでも若者の意見が多数であることから、結論は限定的である。毎年実施したが、同一集団に行ったわけではない。

□ HIV感染が判明したら自力で調べる傾向

友達や親にも相談しづらい問題であり、インターネットサイト、携帯電話サイトなどの情報源に頼る傾向が見られた。まずは、一人で調べて、それから専門に両機関に相談するなという行動パターンが予測された。

3カ年・若者調査 考察2

□ インフラに適応した正しい知識の情報提供と啓発活動の重要性

相談、検査へと行動を起こしてもらうためにも、積極的なアプローチが必要。

インターネットの普及により情報はキャッチできるものの、正しい情報と誤った情報が混在しており、他人からアドバイスを受けるような「教えて系」サイトも多いことから、ユーザーに混乱を与えることもあうる。

様々なサイトがあるため、「API-NET」のような公的なウェブサイトの啓発活動も重要だと思われる。

既にモバイル端末で情報収集をする需要が高いことから、携帯サイトでの情報提供の充実、またその啓発なども試みる必要がある。

刊行物一覧

菊池 嘉

Authors	title	Journal
Watanabe K, Honda M, Watanabe T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	Emergence of raltegravir-resistant HIV-1 in the central nervous system.	Int J STD AIDS. 2010 Dec;21(12):840-1.
Morooka M, Ito K, Kubota K, Minamimoto R, Shida Y, Hasuo K, Ito T, Tasato D, Honda H, Teruya K, Kikuchi Y, Ohtomo K.	Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography images before and after chemotherapy for Kaposi sarcoma and highly active antiretrovirus therapy.	Jpn J Radiol. 2010 Dec;28(10):759-62
Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, Saeki H, Kikuchi Y, Tamaki T, Sato S.	High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection.	J Invest Dermatol. 2011 Mar;131(3):794-6.
Takarabe D, Rokukawa Y, Takahashi Y, Goto A, Takaichi M, Okamoto M, Tsujimoto T, Noto H, Kishimoto M, Kaburagi Y, Yasuda K, Yamamoto-Honda R, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kajio H, Kikuchi Y, Oka S, Noda M.	Autoimmune diabetes in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy.	J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug;95(8):4056-60.
Kikuchi Y.	Transfiguration of clinical manifestation in adult and aged with HIV/AIDS	Nihon Rinsho. 2010 Mar;68(3):439-43.
Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report.	AIDS. 2010 Jan 2;24(1):160-1.
INSIGHT-ESPRIT Study Group; SILCAAT Scientific Committee, Abrams D, Lévy Y, Losso MH, Babiker A, Collins G, Cooper DA, Darbyshire J, Emery S, Fox L, Gordin F, Lane HC, Lundgren JD, Mitsuyasu R, Neaton JD, Phillips A, Routy JP, Tambussi G, Wentworth D.	Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection.	N Engl J Med. 2009 Oct 15;361(16):1548-59
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) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS.	Clin Infect Dis. 2009 Oct 1;49(7):1128-31.
Kamimura M, Watanabe K, Kobayakawa M, Mihara F, Edamoto Y, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Successful absorption of antiretroviral drugs after gastrojejunal bypass surgery following failure of therapy through a jejunal tube.	Intern Med. 2009;48(12):1103-4.
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K.	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepato Res. 2009 Jul;39(7):657-63.
Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Favourable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin.	Int J STD AIDS. 2009 Jun;20(6):441
Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor.	Clin Infect Dis. 2009 Jan 15;48(2):260-2
Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H.	Clinical and radiological features of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study.	Intern Med. 2008;47(10):915-23.
Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S.	HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions.	Microbes Infect. 2008 May;10(6):689-98.
Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H.	Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV.	Hepato Res. 2008 Mar;38(3):310-4.

Autoimmune Diabetes in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy

Daisuke Takarabe,* Yuka Rokukawa,* Yoshihiko Takahashi, Atsushi Goto, Maki Takaichi, Masahide Okamoto, Tetsuro Tsujimoto, Hiroshi Noto, Miyako Kishimoto, Yasushi Kaburagi, Kazuki Yasuda, Ritsuko Yamamoto-Honda, Kuniyoshi Tsukada, Miwako Honda, Katsuji Teruya, Hiroshi Kajio, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, and Mitsuhiro Noda

Department of Diabetes and Metabolic Medicine (D.T., Y.R., Y.T., A.G., M.T., M.O., T.T., H.N., M.K., Y.Ka., K.Y., R.Y.-H., H.K., M.N.), and AIDS Clinical Center (K.Ts., M.H., K.Te., Y.Ki., S.O.), National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

Context: Various autoimmune diseases, especially autoimmune thyroid disease, are known to occur in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). However, no reports have described the development of autoimmune diabetes during HAART.

Objective: Our objective was to investigate the clinical course of the development of autoantibodies and diabetes during HAART.

Patients and Methods: Based on their high antiislet autoantibody titers and requirement for insulin therapy, we diagnosed three HIV-infected patients with autoimmune diabetes. To clarify the relationship between the development of an autoimmune reaction against pancreatic β -cells and recovery of CD4⁺ T lymphocyte (CD4) counts, we retrospectively assayed stored samples of the patients' plasma for antiglutamic acid decarboxylase antibody (GAD-Ab).

Results: No GAD-Ab was detected in the plasma samples of any of the three patients prior to HAART, and their CD4 counts were below 20 cells/ μ l at their nadir. The GAD-Ab tests became positive from 6 to 38 months after the start of HAART, and their conversion to positive followed a dramatic increase in the patients' CD4 count. Two patients developed diabetes after testing positive for GAD-Ab. Although one patient had mild diabetes prior to testing positive for GAD-Ab, the rapid worsening of glycemic control and introduction of insulin therapy almost coincided with the detection of GAD-Ab. The high magnitude of the CD4 increase during HAART and the timing of the detection of autoantibody were similar to the magnitude and timing reported in HAART-associated autoimmune thyroid disease.

Conclusions: Autoimmune diabetes develops in some HIV-infected patients after immune restoration during HAART. (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 0000–0000, 2010)

Autoimmune diabetes is characterized by the presence of antiislet autoantibodies and is caused by autoimmune-mediated destruction of pancreatic β -cells (1). Although a high prevalence of diabetes has been reported in HIV-infected patients, most cases are considered attributable to insulin resistance induced by antiretroviral drugs

(2, 3). The immunodeficiency of HIV-infected patients is characterized by a low CD4⁺ T-lymphocyte (CD4) count, but highly active antiretroviral therapy (HAART) can reduce the HIV plasma viral load (pVL), and the CD4 count sometimes increases dramatically (immune restoration). As a result, some patients experience clinical deterioration

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in U.S.A.

Copyright © 2010 by The Endocrine Society

doi: 10.1210/jc.2010-0055 Received January 8, 2010. Accepted April 21, 2010.

* D.T. and Y.R. contributed equally to this work.

Abbreviations: AITD, Autoimmune thyroid disease; CD4, CD4⁺ T lymphocyte; GAD-Ab, glutamic acid decarboxylase antibody; HAART, highly active antiretroviral therapy; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; HLA, human leukocyte antigen; IA2-Ab, insulinoma-associated antigen-2 antibody; pVL, plasma viral load; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes.