

201124006A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成23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24(2012)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

—平成23年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 安岡 彰

平成24(2012)年3月

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	独立行政法人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 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 AIDS/HIV 総合治療センター 部長
	古西 満	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター 客員教授
	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 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国立国際医療研究センター 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 部長

⁴奈良県立医科大学 客員教授

⁵国立病院機構東京病院 部長

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 2010年 －全国HIV診療拠点病院アンケート調査－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、栗原慎太郎、高見陽子、志岐直美 長崎大学病院 感染制御教育センター

HIV感染者の非指標悪性腫瘍の動向調査.....36

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、栗原慎太郎、高見陽子、志岐直美 長崎大学病院 感染制御教育センター

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究.....42

分担研究者：照屋 勝治 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 (ACC)

研究協力者：青木 孝弘、渡辺 恒二、水島 大輔、小林 泰一郎

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 (ACC)

カポジ肉腫とHHV-8感染の疫学.....48

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、中山 智之¹、杉浦 互¹、安岡 彰²、福本 瞳³、菅野 隆行³、新ヶ江 章友⁴、市川 誠一⁴¹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⁴名古屋市立大学大学院看護学研究科**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**.....52

研究分担者：山本 政弘 国立病院機構 九州医療センター 免疫感染症科

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

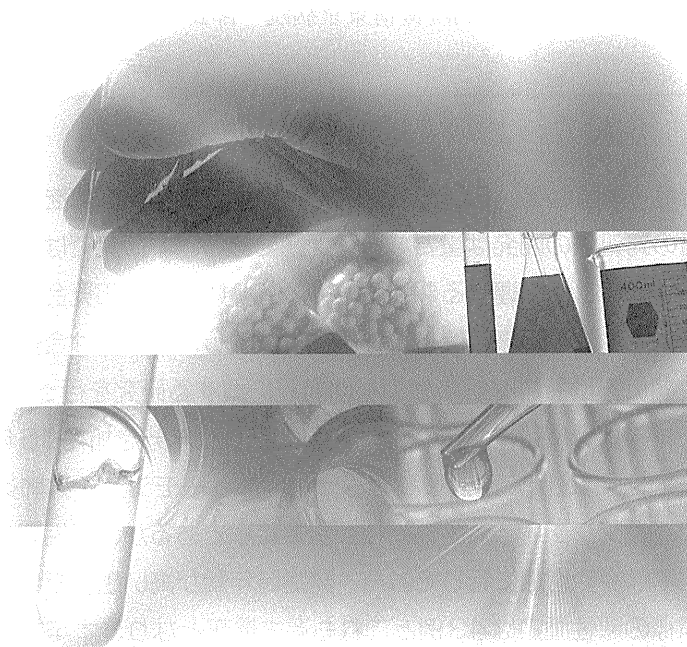
分担研究者：古西 満 奈良県立医科大学感染症センター

研究協力者：宇野 健司¹ 善本 英一郎²¹奈良県立医科大学感染症センター²奈良厚生会病院感染制御室**HIV感染者におけるQFT（2G、3G）およびELISPOTの同時測定の比較検討**.....64

研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター

研究成果の刊行物に関する一覧表..... 69

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

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国立国際医療研究センター 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 部長

⁴奈良県立医科大学 客員教授

⁵国立病院機構東京病院 部長

研究要旨

HIVの日和見感染症・悪性腫瘍（日和見合併症）は発生数が年々増加を続けており、その現状の把握と最新の対処法の開発は重要な研究課題である。本研究では日本におけるHIV日和見合併症の疫学調査と、関連する悪性腫瘍の調査・解析、日和見合併症と免疫再構築症候群の特徴の解析と診断・治療に関する研究を集積し、さらには合併する感染症を端緒として、医療機関におけるHIV感染者の早期発見に資する研究を行った。

日和見合併症（エイズ指標疾患）の発生動向調査は2010年分を加え16年の推移を検討した。日和見感染症は448例で過去最高となった。ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、活動性結核が主要疾患であるが、悪性腫瘍の増加が特徴的であった。死亡率はやや増加に転じており、発症時年齢が高い患者での死亡率が高い傾向にあった。非指標の悪性腫瘍は43例とこれも過去最高となり、本年初めて肺癌が最頻となった。2009-2010年のデータを用いた年齢調整罹患率は一般人口の1.87倍であった。

免疫再構築症候群発症へのTh1/Th2バランスの関与、免疫再構築症候群への日本の臨床医の対処動向を明らかとした。HIV感染症の梅毒、赤痢アメーバ、トキソプラズマ症の臨床像及び治療成績、サイトメガロウイルス活性化患者における早期治療の有用性を示唆するデータが得られた。カポジ肉腫を発症するHHV-8ウイルスの日本人男性同性愛者における感染状況を明らかにした。またHIV合併結核診断のためのIFN- γ release assaysであるQFTのHIV感染者での診断価値とELISPOT法の有用性を示すことができた。STDを契機に5-30%がHIVと診断されており、これらの疾患診断時のHIV検査の重要性が示された。

1. 研究目的

当初の予測とは大きく異なり、抗ウイルス薬による効果的な抗HIV療法の導入から17年程になろうとする現在においても、HIV感染症に伴う日和見感染症の発生数は日本においては年々増加を続けている。日和見感染症・悪性腫瘍（以後日和見合併症）の動向調査や、その対処方針についての知見をさらに進めていくことはHIV感染者の予後を改善させ、有効な抗HIV療法の導入やその後の生活の質の確保になくてはならない対策である。自発的な匿名検査によるHIVの発見とともに、病院におけるHIV検査の推進のための基礎データ収集という意味でも、合併感染症に関する検討が必要と考えられる。

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、ART時代に新たに問題となっている免疫再構築症候群（IRIS）や頻度が高い日和見感染症、カポジ肉腫等についての特徴や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。

2. 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

1995年発生分から継続して収集されている日本の日和見合併症（エイズ指標疾患）の動向調査を本年も実施した。2010年に発生・診断された日和見合併症感染症について全国HIV診療拠点病院へアンケート調査票を送付し回答を依頼する方法で調査した。得られたデータはこれまで蓄積されてきた15年間のデータ（1995～2009）に追加し傾向を明らかにした。また、HIV感染者で増加することが指摘されている指標以外の悪性腫瘍（非指標悪性腫瘍）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

a) IRISに対するCD4陽性細胞のTh1/Th2バランスの関与

免疫再構築症候群（IRIS）の発症機序解明を目的として新規に抗HIV治療を開始したHIV感染者28名を対象として、抗HIV治療の開始前と1ヵ月後、3ヵ月後およびIRIS発症時にTh1/Th2バランスを測定した。評価には、CD4+細胞内のinterferon (IFN) γ とinterleukin (IL) -4をフローサイトメトリーで測定する方法を用いた。IRISは4例で発症がみられた。

b) HIV臨床医のIRIS対処の動向

わが国の16施設HIV診療医66名に対して、免疫不全が進行して日和見合併症を発症したHIV感染症に対する抗HIV治療の開始時期に関して、アンケート調査を行った。

c) 「診療のポイント」作成

「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.3」を作成した。（古西）

(2) エイズ治療・研究開発センター(ACC)におけるHIV合併梅毒患者の検討

HIV合併梅毒患者における治療上の問題点を明らかにすることを目的とし、ACCで診断および治療された梅毒患者を対象とした臨床的検討を行った。初診時の梅毒罹患率および梅毒治療の成績について後方視的に調査した。（照屋）

(3) HIV感染合併赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除有用性に関する検討

アメーバの根治のために必要とされるシスト駆除薬（パロモマイシンなど）が日本で十分使用できない現状にある。HIV感染者の赤痢アメーバに対するシスト駆除の有効性に関して後方視的に治療例170例を対象に検討した。（照屋）

(4) HIV患者におけるサイトメガロウイルス臓器病変に関する臨床的検討

血中サイトメガロウイルス（CMV）活性化（CMV-DNA量あるいはアンチゲネミア）を指標とした抗CMV早期治療（preemptive therapy）のHIV感染者に対する有効性について、初診時にCMV疾患を発症しておらずかつ12週以上経過観察が出来た78症例を対象として後方視的に研究を行っ

た。(照屋)

(5) トキソプラズマ脳炎23例の臨床的検討

トキソプラズマ脳炎 (TE) の診断・治療および予後に関する臨床的検討を臨床的または組織学的にTEと診断された23例を対象に、後方視的に臨床的検討を行った。20例は臨床診断であり、3例は組織学的に診断された。(照屋)

(6) カポジ肉腫

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、ほとんどなく、前年度に本研究班で行った30名程度の少数例でのデータしかない。そこで、本年度はさらに対象者の数を増やすとともに、同性、同年齢でかつ、ほぼ同じ地域の対象者を同時に調査し、MSMのデータと比較した。MSMを対象とする無料匿名HIV検査会に会場し、同意の得られたMSM 227名の血液で、HIVなどの検査の残りの検体を用いた。免疫蛍光染色法 (immunofluorescence assay, IFA) と Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) の2つの方法で行い、どちらかの方法で陽性であれば陽性とした。また、対照群として、同性、同年齢、かつ、ほぼ同地域に居住する健常者の血清400人分を国立感染症研究所血清バンクから供与を受け、MSMの血清と同様の方法で検討した。(片野)

(7) HIV合併結核

HIV感染症におけるIFN- γ release assays (IGRAs) の有用性について、本年も研究を継続した。HIV感染者においてQuantiFERON-TB-2G (第2世代、以下QFT-2G) あるいはQuantiFERON-TB Gold (第3世代、以下QFT-3G) とenzyme-linked immunospot assay (ELISPOT) を同時に施行し、陽性率について検討した。55人のHIV感染者にのべ121回のQFT-ELISPOT同時検査を行った。この中には結核の初診患者11名、結核の治療後の患者8名が含まれていた。(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) 新規HIV感染者の感染判明契機の解析

当院における新規HIV感染者のうち、感染判明契機としてのSTDを平成17年から平成23年まで

の過去7年間を引き続き調査した。(山本)

(2) 血清尿酸値と新規HIV感染者との関連性

過去4年間に初診時からART導入までの血清尿酸値の最高値とその時点でのCD4陽性T細胞数およびHIV-RNA量、またART導入後にHIV-RNA量が40 /mL未満の時点での血清尿酸値を比較検討した。(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、関係する倫理指針に則り必要な研究においては研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

3. 研究成果

1) 日和見合併症の動向調査

症例経験病院は102施設 (40.6%) と増加し、総症例数は448例、総エピソード数は588回であり、2008年を超え過去最高となった。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89.8%が無治療例であった。発症疾患は2010年もニューモシスチス肺炎 (PCP) が最多であり (42.9%)、続いてサイトメガロウイルス感染症 (14.8%)、カンジダ症 (10.7%)、活動性結核 (6.6%) と続いた。症例数で見るとカポジ肉腫、悪性リンパ腫、脳原発性リンパ腫のエイズ指標悪性腫瘍の増加が続いていた。死亡率に関しては、2009年は8.1%と過去最低であったが2010年では再び増加に転じていた。疾患ごとの累積死亡率では悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向が続いていた。

今年度は疾患ごとの年齢構成比および転帰と年齢との関係を検討した。感染症については39歳までの年齢層が約50%あるいはそれ以上の割合を示していたが、悪性腫瘍および中枢神経疾患では40歳以上の層が、50%~60%を占めていた。また、全疾患合わせた転帰と年齢を見てみると、死亡群で平均年齢46.0歳、改善群平均41.7歳、完治群平均41.9歳、不変群平均41.5歳と、死亡群で年齢が高い傾向が見られた。感染症ではニューモシスチス肺炎、活動性結核、カンジダ症で、非感染性疾

患では進行性多巣性白質脳症およびHIV脳症で同様の傾向があり、有意差が認められた。

指標疾患以外の悪性腫瘍調査では2010年発生は43例と前2年間と比較し急増していた。罹患率は人口10万対230.0で、昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率は615.4/10万となり、一般人口の罹患率の1.87倍であった。疾患では2010年から肺癌が最多となり、次いで肝臓癌、胃癌、白血病となった。喉頭癌、骨髄腫、肛門部癌、睾丸・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。

2)重点合併症の診断・治療法の開発

(1) 免疫再構築症候群

a) IRISに対するCD4陽性細胞のTh1/Th2バランスの関与

免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）の発症機序におけるTh1/Th2バランスの役割を検討した。新規に抗HIV治療を開始したHIV感染者28名の末梢血を用いて、CD4+細胞内のIFN- γ とIL-4を染色後フローサイトメトリーで測定した。抗HIV治療開始3ヵ月以内にIRISを発症しなかった症例26名では抗HIV治療開始時に比べ1、3ヵ月後のTh1/Th2比が有意に低下していた。1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2例では抗HIV治療開始前に比べ1ヵ月後（IRIS発症時）のTh1/Th2比が著明に上昇していた。ところが、帯状疱疹とGraves病のIRISを発症した症例では発症時にもTh1/Th2比の上昇はみられなかった。以上から、抗酸菌によるIRISの発症ではTh1/Th2バランスが関与する可能性が示唆された。

b) HIV臨床医のIRIS対処の動向

66名のHIV診療医に対して日和見合併症治療後の抗HIV治療導入時期を調査し、1ヵ月以内を「早期導入」、1ヵ月以降を「待機導入」して集計した。早期導入と考える者は、非結核性抗酸菌症が47%、サイトメガロウイルス感染症が45%、ニューモシスチス肺炎が38%、結核症が44%、クリプトコッカス症が33%、カポジ肉腫が77%であった。平成17年度の調査結果と比較すると、いずれの疾患も合併症の安定後に抗HIV治療を導入している者が減少しており、6年前に比べ早

期導入の傾向に変化してきていた。

c) 「診療のポイント」作成

平成20年度に改訂した「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.2」を再改訂する形で、「免疫再構築症候群 診療のポイントVer.3」を作成し、全国のエイズ診療拠点病院診療医宛に送付した。また、奈良県立医科大学感染症センターホームページにも掲載した。

(2) ACCにおけるHIV合併梅毒患者の検討

2001年1月から2010年12月までの新規登録患者2240例中（72.6%はMSM）TPHAの陽性率は41.5%、RPRの陽性率は29.7%であった。2001年からの経時的な陽性率の推移は10年間で不変であった。

2008年から2010年の3年間で58例（30.2%）で梅毒の治療が行われた。治療に関連した薬物アレルギーの発生頻度は高く、AMPCで24%（12/50）、PCGで28.6%（2/7）であった。治療効果の判定が可能であったのは42例であり、うち31例（73.8%）が有効、11例（26.2%）が無効または再感染と判定された。

(3) HIV感染合併赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除有用性に関する検討

170症例のうち、165例でデータが得られた。83例では初期治療後にシスト駆除が行われ、82例ではシスト駆除は行われていなかった。経過観察中に再発が両群で6例ずつ、計12例（7.2%）で見られた。再発率に関して両群に差を認めなかった。再発を認めた群（12例）と認めなかった群（153例）について多変量解析を行ったところ、HCV抗体陽性率と経過中の梅毒発症がアメーバ症再発の独立したリスク因子であることが判明した。

(4) HIV患者におけるサイトメガロウイルス臓器病変に関する臨床的検討

対象となった78例中16例でpreemptive therapyが行われた。preemptive therapyが行われた群では、ステロイドが使用されている傾向があり（68.8% vs 20.0%, $p=0.055$ ）、CMV量が高い傾向があった（ $3.3\log$ vs $2.9\log$, $p=0.051$ ）。多変量解析により、preemptive therapyの実施はHR 0.17（ $p=0.07$ ）でCMV疾患の発症を阻止する傾向を認めた。CMV量が多いほどCMV疾患を発症するリスクが高かった（HR 2.94, $p=0.03$ ）。

(5) トキソプラズマ脳炎23例の臨床的検討

症状発現率は発熱39%、頭痛30%、巣症状43%、意識障害43%であった。画像所見では、リング状増強効果を96%で認め、78%が多発病変を呈していた。トキソプラズマの抗体陽性率は61%であり、髄液のPCRは14例で実施され陽性率は29%であった。初期治療は14例がpyrimethamine / sulfadiazineで開始され、5例がpyrimethamine / clindamycinで行われた。それぞれの治療完遂率は21%、60%であった。治療効果は13例(59%)で治療開始1週間以内に臨床的改善が得られ、画像上の改善は中央値で15日目(n=19)で確認された。死亡率は17%であった。意識障害がある場合(p=0.015)、3週以内に画像上の改善が得られない場合(p=0.015)が予後と関連していた。IRISとして発症した10例には死亡例がなく、予後は良好である傾向があった(p=0.066)。

(6) カポジ肉腫

a) MSM血清

HIV無料検査会に来場したMSMを対象にした。総来場者は254名であり、このうちHHV-8検査の同意が得られ、MSMである被験者は227名であった。検査の結果、27名(11.9%)がELISAまたはIFAで抗HHV-8抗体陽性であった。年齢別には30代から40代で陽性率が高い傾向にあったが、年齢を回答しない群が最も陽性率が高かった。HIV、梅毒、HBV、HCVなどの検査結果との関連は認められなかった。

b) 対照群血清

400名分の対照群血清を調査し20名が陽性(5%)であった。年齢層ごとのばらつきは見られなかった。有意にMSM群のほうがHHV-8抗体陽性率が高いと判定された(P=0.001629, カイ2乗検定)。

(7) HIV合併結核

QFT-2GとELISPOT、およびQFT-3GとELISPOTとの比較ではいずれも陽性率はELISPOTのほうが高かった。CD4数が200/ μ L以下ではQFTの判定不可例が見られたが、ELISPOTでは判定不可例は1例もなかった。結核発病時点で両検査を行えた患者が11人いた。QFTの陽性率は54.5%であったが、ELISPOTの陽性率は90.9%と有意に高かった。QFT-3Gでは判定不可例が1例あった。結核の既往が明確な症例(当院で結核の治

療を終了)8人につき、両IGRAsを定期的に行ったが、QFTでは陽性10回であったが、ELISPOTでは陽性20回であった。ELISPOTはQFTに比較し、判定不可例はなく、陽性率も高かった。

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) 新規HIV感染者の感染判明契機の解析

新規HIV感染者のうちSTDを契機に感染が判明した例数は5~30%であった。また、その内訳は、梅毒、尖圭コンジローマ、赤痢アメーバ症、クラミジア尿道炎、B型肝炎、淋菌性尿道炎、伝染性軟属腫の順であった。

(2) 血清尿酸値と新規HIV感染者との関連性

ART導入前では血清尿酸値は、喫煙および飲酒と相関は認めなかったが、BMIとの相関を認めた。ART導入前に高尿酸血症を認めた患者数は18名(23%)であり、ART導入後HIV-RNA量が40/mL未満の時点での血清尿酸値が正常化したのは12名(67%)であった。ARTの内容による、血清尿酸値の変化に有意差は認めなかった。

4. 考察

2010年のエイズ動向委員会報告等を見ても、新規エイズ発症者の数は増加の一途である。本研究で得られたデータでも、日和見感染症発症者は最高値を記録している。一方で日和見感染症による死亡率はこの16年で減少したものの、2010年のデータでは10%台とやや悪化しており、何らかの日和見感染を発症した場合10人に1人は死亡の転帰をとるという高い死亡率が続いている。早期のHIV診断と、適切な日和見感染症の診断治療技術の開発と啓蒙が今後必要となっている。

本研究により、これらの発生動向が明らかとなり、さらには非指標の悪性腫瘍、特に肺癌の増加傾向など重要な情報を得ることができた。また、免疫再構築症候群の診断の指標や、日本の臨床医がどのように対処しようとしているかなど、臨床、また医療政策立案上有益なデータも得られた。また、各種日和見感染症の治療成績や予防投薬の有用性など今後の日和見合併症の治療のために有用なデータが集積できた。また、STDを契機としたHIV感染症発見が有用であることをデータとしても明確に示すことができた。

最終年度ではこれまでの2年間の成果の上に、さらに臨床に有益なデータを示すことができ、本研究の目標とした成果をほぼ達成できたと考えている。日和見合併症は増加しており、高い死亡率からも今後もこの領域についての研究は継続が必要と考えられる。本研究成果をさらに発展できるように研究を継続していきたいと考えている。

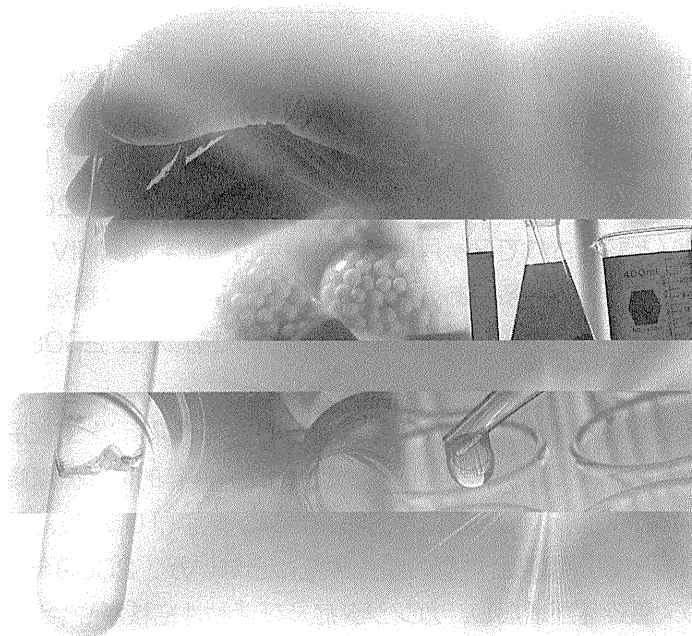
5. 結論

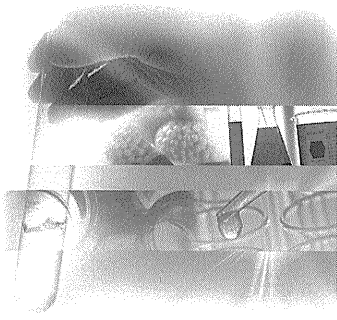
日本におけるHIV関連日和見感染症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とするHIV感染者の発見についてのデータを集積した。

6. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特記事項なし。

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 2010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 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、栗原慎太郎、高見陽子、志岐 直美

長崎大学病院 感染制御教育センター

研究要旨

これまでの日和見合併症の動向に、本年度は2010年にみられた症例を調査し、これまでの調査と合わせて解析を行った。全国のHIV診療拠点379病院に調査票を送付し、251病院から回答を得た（回答率66.2%）。うち、症例経験病院は102施設（40.6%）と増加し、総症例数は448例、総エピソード数は588回であり、2008年を超え過去最高となった。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89.8%が無治療例であった。2008年以降大きな変動は見られない。

発症疾患はこの数年と同様に2010年もニューモシスチス肺炎（PCP）が最多であり（42.9%）、症例頻度は2009年とほぼ同じであった。経年的には微増傾向が続いている。続いてサイトメガロウイルス感染症（14.8%）、カンジダ症（10.7%）、活動性結核（6.6%）と続いた。これら主要日和見合併症の順位は変わらないが、2009年と比較するとサイトメガロウイルス感染症が増加し、カンジダ症及び活動性結核がやや減少していた。その他大きな変動はなかった。

しかしながら、症例数で見ると、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、脳原発性リンパ腫のエイズ指標悪性腫瘍の増加が続いている。

死亡率に関しては、2009年は8.1%と過去最低であったが2010年では再び増加に転じている。疾患ごとの累積死亡率では悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向は変わっていない。

日和見合併症診断後、ART導入時期については、感染症疾患では半数以上が1ヶ月以上たってからARTを導入する傾向にあり、特に活動性結核では2カ月を超えてからの治療開始が半数近くを占めていた。一方症例は少ないながら、HIV脳症、進行性多巣性白質脳症、脳原発リンパ腫などの中枢性疾患ではART導入が早い傾向にあった。

今年度は疾患ごとの年齢構成比および転帰と年齢との関係を検討した。感染症については39歳までの年齢層が約50%あるいはそれ以上の割合を示していたが、悪性腫瘍および中枢神経疾患では40歳以上の層が、50%～60%を占めていた。また、全疾患合わせた転帰と年齢を見てみると、死亡群で平均年齢46.0歳（中央値46歳）、改善群平均41.7歳（中央値40歳）、完治群平均41.9歳（中央値40歳）、不変群平均41.5歳（中央値39歳）と、死亡群で年齢が高い傾向が見られた。感染症ではニューモシスチス肺炎、活動性結核、カンジダ症で、非感染性疾患では進行性多巣性白質脳症およびHIV脳症で同様の傾向があり、有意差が認められた。

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生する事により致死転帰をとる疾患である。ひとたびAIDSを発症すればその死亡率は約10%であり、HIV/AIDSの早期発見や適切な治療は重要な研究課題である。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出来るようになったものの、わが国では現在でも新たに発見されるHIV感染症の3割がAIDS発症、すなわち合併症を発症しており、年々増加の一途にある。厚生労働省エイズ動向委員会が報告した2010年エイズ発生動向年報によると、新たなHIV感染者の報告数は1075件と、前年より54件増加し、2008年(1126件)、2007年(1082件)に次ぐ過去3位の報告数となっている。AIDS患者の報告数は469件と、前年より38件増加し、過去最多であった。特にこの5年間の報告件数はHIV感染者では5256件で累計の41.6%、AIDS患者では2155件で累計の37.2%を占めており、近年の報告数増加は著しい。それを反映し、本研究でも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。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ている。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379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2010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った目的に特化し、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。

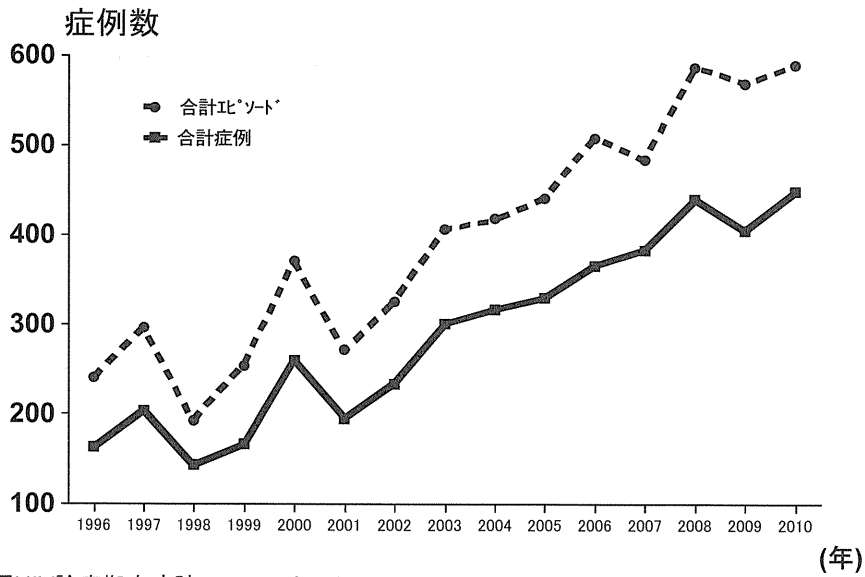
回収されたデータはこれまでのデータとともにMicrosoft Access 2003をもちいて構成されたデータベースに入力し集計した。データベースは本研究用の専用ソフトウェアとして改善を行い、メニュー画面、入力画面をもち、また必要な集計が容易に行えるようなクエリを構築した。

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11072746)。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

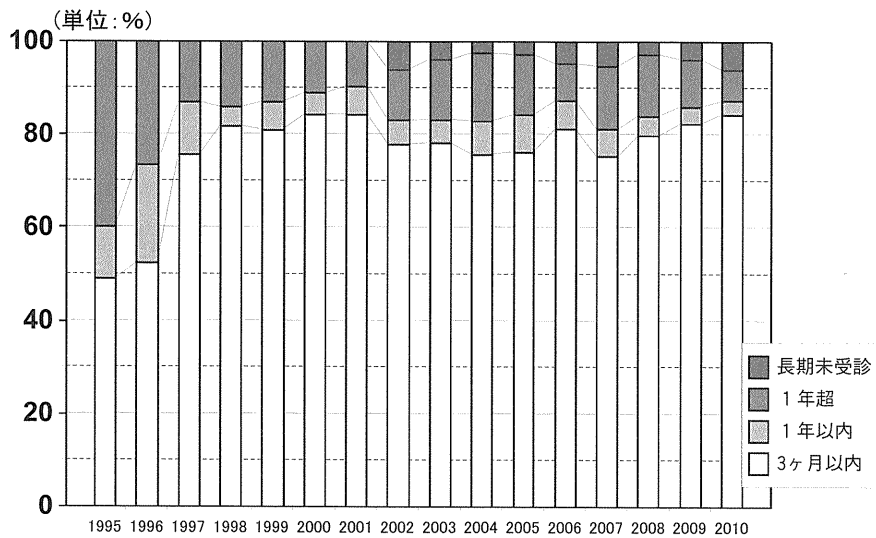
平成23年度は379のHIV診療拠点病院にアンケートを送付し、251病院(付録2)から回答が得られた(回答率66.2%)。2010年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは102病院(40.6%)で、罹患患者数は448例、総エピソード数は588回であった。年別報告数の推移を図1に示した。厚生労働省エイズ動向委員会2010年エイズ発生動向年報報告のAIDS患者報告数と一致して過去最高となった。HIV感染症とはじめて診断された時期と、日和見合併症の発症までの期間との関連をみると(図2)、HIVと診断されてから3ヶ月以内(日和見感染症が先に診断されて、その後にHIV感染症が発見された例を含む)の発症が、ARTが一般化した1998年以降大部分を占め、2010年は84.3%であった。2007年以降増加傾向にある。これらの中には「いきなりエイズ」と言われる患者も多く含まれるものと思われる。一方、2002年以降は1年以上経過した症例、さらに一旦受診後来院しなくなった後、日和見感染症で受診する「長期未受診」の患者の割合がやや増加傾向にあった。2007年をピークに減少傾向を示しているが(2009年は両群で12.9%)、長期未受診患者だけを見ても2008年から増加している。(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



全国HIV診療拠点病院へのアンケート

図1：日和見合併症報告数の推移



※3ヶ月以内には同時・日和見感染症発症が先を含む

図2：HIV診断から日和見合併症発症までの期間

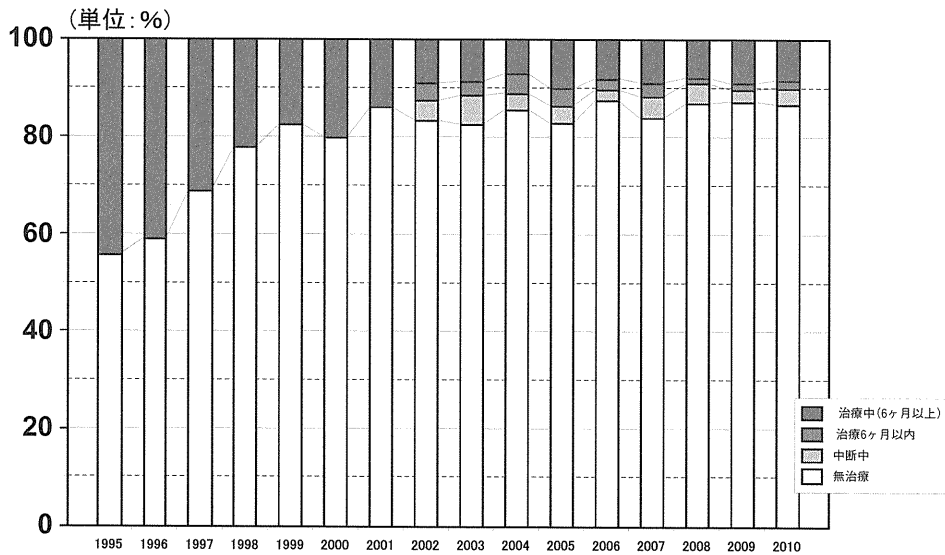
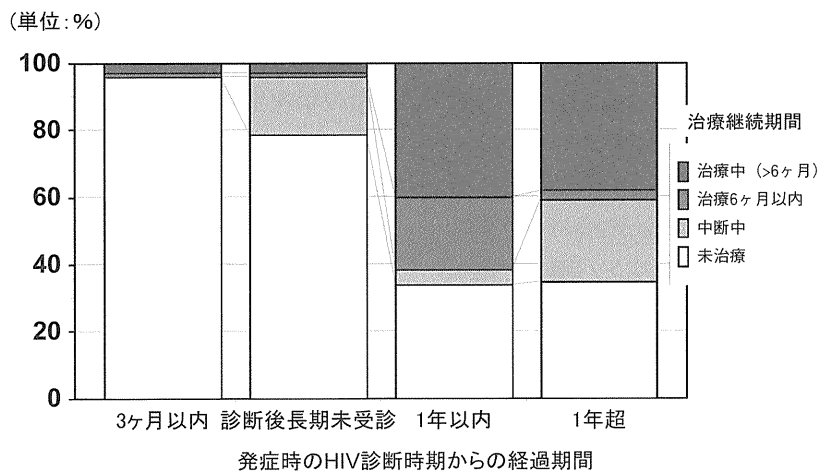


図3：日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

(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、2010年では90%と依然として多かった。治療中のうち治療期間が6ヶ月未満の、免疫再構築症候群が疑われる患者は2010年では全体の1.7%で治療群の17.2%を占め、この数年と比較すると減少している。

HIV 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累積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ったが、診断後1年以上経過してから発症した例でも、未治療や治療中断例が過半数を占める状況である。なかでも1年を超す群では中断中の割

合が多く (24.5%) 見られた。一方、この群では抗 HIV 療法を6ヶ月以上継続されている例は38.3%と約1/3程度であった。なお、治療中の群について、6ヶ月以上または6ヶ月以内の区別を設けたのは2002年以降であるため、2001年以前に治療中であるものについては治療中 (>6ヶ月) として集計されている。これらを2010年に限ってしてみると (図5)、症例数は少ないが、HIV 診断時期から1年以内 (N=15) と1年を超す群 (N=37) で6ヶ月以上の治療を行っている患者の割合が累積より多かった (それぞれ53.3%および43.2%)。6ヶ月以上の治療中にもかかわらず AIDS 発症に至った例では治療1年以内群カポジ肉腫1例、クリプトコックス症2例、サイトメガロウイルス感染症3例、ニューモシスチス肺炎2例であった。一方、1年を超す群では非ホジキンリンパ腫6例、原発性脳リンパ腫2例、結核3例、サイトメガロウイルス感染症2



* 治療中6か月以上または6ヶ月以内の区別を設けたのは2002年以降

図4：日和見合併症発症時の HIV 診断時期と HIV 治療の関連累積

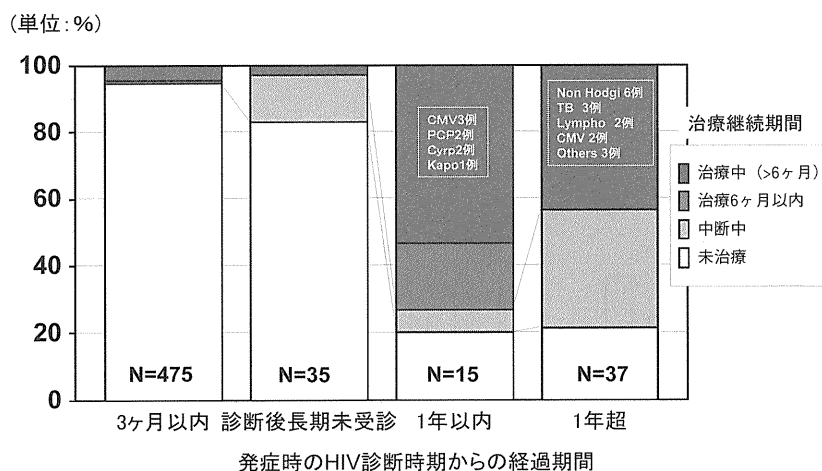


図5：日和見合併症発症時の HIV 診断時期と HIV 治療の関連2010年