

201124006B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成21-23年度総合研究報告書

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21-23年度 総合研究報告書—

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 平成21, 23年度	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター 客員教授
	宇野 健司 平成22年度	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター 助教
	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

総合研究報告書

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、宇野 健司⁵、永井 英明⁶

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 奈良県立医科大学 助教

⁶ 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 2008年～2010年総括 －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44

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48

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 エイズ治療・研究開発センター (ACC)

研究協力者：田沼 順子、青木 孝弘、渡辺 恒二、水島 大輔、小林 泰一郎、千葉 明生

カポジ肉腫とHHV-8感染の疫学60

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、佐多徹太郎³、
新ヶ江 章友⁴、市川誠一⁴

¹ 国立病院機構 名古屋医療センター

² 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66

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.....72

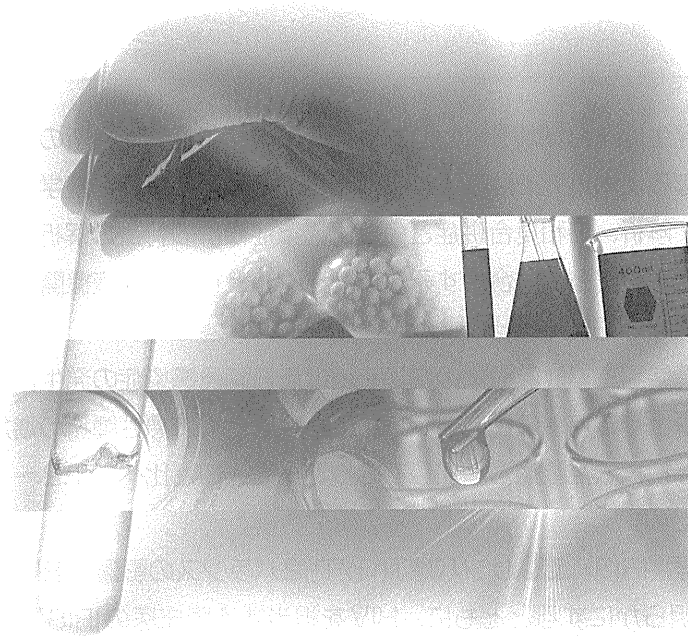
研究分担者：古西 満 奈良県立医科大学感染症センター

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**Compromised hostにおけるインターフェロン γ 応答測定法 (Interferon-Gamma Release Assays : IGRAs) の有用性についての検討**.....78

研究分担者：永井英明 (独) 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 87

総合研究報告書





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、宇野 健司⁵、永井 英明⁶

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奈良県立医科大学 助教

⁶国立病院機構東京病院 部長

研究要旨

日和見合併症の発生は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。

日和見感染症の疫学調査では、日本の増加を続ける日和見感染症の発生数と、ニューモシスチス肺炎を筆頭とする疾患の動向を明らかにした。とくに悪性腫瘍の増加傾向が特徴的であった。また非指標悪性腫瘍も増加しており、一般人口と比べて1.2～1.8倍罹患率が高い結果であった。

免疫再構築症候群（IRIS）ではリンパ球Th1/Th2バランスの影響、IRISによる非結核抗酸菌症の対処を明らかにするとともに、HIVを担当する臨床医のIRIS発症に対する対処方針の動向を調査した。また、ニューモシスチス肺炎、クリプトコックス症、サイトメガロウイルス感染症、トキソプラズマ脳炎の臨床像及び治療成績、結核の臨床像及びその診断方法としてのIFN- γ release assays（IGRAs）の有用性、治療薬であるリファブチンの薬物動態などを明らかにした。また、関連する感染症としての梅毒、ノカルジア症、赤痢アメーバ症の特徴も明らかとした。カポジ肉腫関連ウイルスであるHHV-8の遺伝子型や日本人MSMでのHHV-8感染状況について感染状況を初めて明らかにした。

医療機関におけるHIV検査推進に資する研究として、HIV感染者でのSTD罹患状況、STDクリニックにおけるHIV検査の実施状況や、HIVを疑う病態となりうる検査異常についても検討した。

1. 研究目的

HIV感染症はウイルスの感染によって慢性の免疫不全が徐々に進行し、日和見感染症や悪性腫瘍を発症することにより、致死の転帰をとるウイルス感染症である。強力な抗ウイルス療法（ART）により免疫不全の進行を止めることができるようになったものの、現在でも新たに発見されるHIV感染者の約3割がAIDS発症、すなわち合併症を発症している。このような現状は先進諸国では例外的であり、日本独自の対策と、適切な診断治療技術の開発が不可欠である。

本研究では日和見感染症の発生動向を調査し、ARTが行われる現在においても重要な日和見感染症について、その診断と治療法を開発するとともに、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

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3年間継続して行った。2008～2010年に発生・診断された日和見合併症について、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。また、HIV感染者で増加してい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3年の期間中新規に抗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) 非結核抗酸菌（MAC）症によるIRISの臨床像
非結核抗酸菌（MAC）症によるIRISの臨床像・臨床経過を明らかにするために、調査票を作成し、HIV患者診療の多い14施設に送付し回答を得た。

c) HIV臨床医のIRIS対処の動向

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。

d) 「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・宇野）

(2) ニューモシスチス肺炎（PCP）の治療

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

(3) HIV合併ノカルジア症

ACCで1997年10月から2009年6月までに経験した7例のノカルジア症について解析を行った。（照屋）

(4) HIV感染者におけるプロカルシトニンの臨床的有用性

プロカルシトニンは細菌感染症で特異的に上昇するマーカーとして、近年注目されている。HIV感染者の発熱時の各病態における本検査の成績を解析・検討した。（照屋）

(5) 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

ACC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日の間に外来初診した全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。(照屋)

(6) クリプトコックス髄膜炎の臨床的検討

ACCで1997年から2009年12月までに診断・加療を行ったAIDS関連クリプトコックス髄膜炎患者17例について診療録などによりretrospectiveに解析を行った。(照屋)

(7) HIV感染者における結核症例の検討

ACC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。(照屋)

(8) 日本人HIV感染者におけるリファブチンの薬物動態

2008年2月から2009年3月にリファブチン(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。

(9) 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

ACCで診断および治療されたHIV合併梅毒患者を対象とし、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)

(10) 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

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)

(11) 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、78症例を対象として後方視的に研究を行った。(照屋)

(12) 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、後方視的に行った。(照屋)

(13) カポジ肉腫

a) カポジ肉腫患者の背景及びHHV-8のウイルス型解析

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

b) 日本男性同性愛者におけるHHV-8抗体陽性率

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これまで知られてないため、初回はHIV検査会で同意が得られた32人について、最終年度はMSMを対象とする無料匿名HIV検査会で同意の得られたMSM227名の血液で、HHV-8の抗体価を調べた。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)

(14) HIV合併結核診断

HIV感染症におけるIFN- γ release assays(IGRAs)の有用性について、3年にわたって研究を行った。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

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年間を調査した。(山本)

(2) STDクリニックおよび消化器専門施設におけるHIV検査の実施

STD診療を行っている、25施設での年間STD患者受診者数、HIV検査を勧めた例数および契機が多施設調査を行った。(山本)

(3) HIV感染者の高ガンマグロブリン血症の解析

平成17年7月から9月までの3ヵ月間の高ガンマグロブリン血症の頻度を調査した。また通院中の患者125名における血清HHV-8との関連も検討した。(山本)

(4) HIV感染者の血小板減少の解析

HIV感染症においては特発性血小板減少性紫斑病の合併がよく知られている。この発生とHIV感染に合併しやすいHHV-8感染との関連について解析を行った。(山本)

(5) 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

日和見感染症の発症件数は2009年が新型インフルエンザの影響かやや減少したものの全体としては増加傾向を続けており、2010年には総症例数は448例、総エピソード数は588回と過去最高となった。HIVと診断されて3ヵ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、また抗HIV療法を受けていない群が90%弱であった。発症疾患はニューモシスチス肺炎(PCP)、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、活動性結核が主要な4疾患を占めていた。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顕著であった。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、10.3%となっていた。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。

指標疾患以外の悪性腫瘍調査では2007年より

2008年は減少したものの、全体としては増加傾向にあり、2010年発生は43例と急増していた。2009-10年での罹患率は人口10万対230.0となり、昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率は615.4/10万で、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、睪丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。

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

HIV感染者28名のうち抗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。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)非結核抗酸菌(MAC)症によるIRISの臨床像

MAC症によるIRISの多くは抗HIV治療前にMAC症を認めず、生命予後は悪くないものの、リンパ節炎型など経過が遷延化する症例が存在し、このような症例への有効な対処法が必要であると考えられた。

c) 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。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治療を導入すると考え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。

d)「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、全国のエイズ診療拠点病院診療医宛に送付した。

(2)ニューモシスチス肺炎(PCP)の治療

ST合剤治療では21日間の治療完遂率は21%で

あった。中止の原因となった有害事象は皮疹が52例(48.1%)と最頻であった。ペントタミジン変更81例中、治療を完遂できたのは38例(46.9%)であった。ST合剤→ペント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がST合剤→ペントタミジン→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。

(3) HIV合併ノカルジア症

2004年以降に増加傾向がみられた。全例肺病変を認め、4例が播種性病変を認める重症例であった。7例中5例はPCPとの合併例であった。ST合剤MINO、AMKなどによる治療が有効であったが、ST合剤は7例中4例でアレルギーなどの有害事象が見られた。

(4) HIV感染者におけるプロカルシトニンの臨床的有用性

これまでに3例の患者で検討した。ST合剤の薬剤熱、緑膿菌敗血症、妊婦(発熱なし)の3例とも陰性(<0.5ng/mL)であった。

(5) 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

レトロスペクティブなPCP症例の検討では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。

プロスペクティブな検討では19例中4例の陽性例があり、これはCD4数が100/ μ L未満の症例であった。陽性の4例のうち、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。

(6) クリプトコックス髄膜炎の臨床的検討

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/ μ Lで、50/ μ L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。血清クリプトコックス抗原検査は、17例全例で陽性であり、感度が高かった。10例でART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。

(7) HIV感染者における結核症例の検討

喀痰塗沫陽性例は54例であった(41.9%)。治療開始12週時点でも2割程度で塗沫陽性が持続していた。治療薬の有害事象は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。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。

(8) 日本人HIV感染者におけるリファブチンの薬物動態

RFB使用患者16例(ART未実施9例：実施中7例)からRFB血中濃度のデータが得られた。

(9) 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。

(10) 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。

(11) HIV患者におけるサイトメガロウィ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(3.3log vs 2.9log, $p=0.051$)。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。

(12) 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。死亡率は17%であった。

(13) カポジ肉腫(KS)

a) カポジ肉腫患者の背景及びHHV-8のウイルス型解析

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

b) 日本男性同性愛者におけるHHV-8抗体陽性率

第1回の検討では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。

第2回の検討では227名から検査同意が得られ、27名(11.9%)がELISAまたはIFAで抗HHV-8抗体陽性であった。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。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)。

(14) 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(結核の治療を終了確認)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) STDクリニックおよび消化器専門施設におけるHIV検査の実施

年間STD患者受診数は、平均195.3 \pm 413.9人に対しSTDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は、平均8.6 \pm 14.1人であり、177人が検査を行い1名陽性が判明した。STDの受診契機としては尿道炎(頸管炎)が最多であった。

(3) HIV感染者の高ガンマグロブリン血症の解析

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

(4) HIV感染者の血小板減少の解析

ある月における患者数は125名であり、血清HHV-8陽性率は28.8%であった。血小板低値（ $< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ）の患者では、血清HHV-8値は正常値の患者より有意に高く、血清HHV-8陽性率は80%であった。また血清HHV-8陽性者では陰性者と比較し、有意に血小板値は低値であった。

(5) 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

3年間にわたる研究で、本邦におけるHIV感染者に見られる日和見合併症の疫学データと病態、診断治療に関する多数の成果が得られた。日和見合併症の動向として、主要な4疾患の持続と、それに続く疾患として急増してきた悪性リンパ腫やカポジ肉腫といった悪性腫瘍、非指標悪性腫瘍の増加などといった成果は、HIV感染者がHIV診療の中核拠点病院のみならず多くの病院で発見されるようになってきた今日では、本研究によってしか得ることができない貴重なデータである。また、免疫再構築症候群の診断の一助となるデータや現在の免疫再構築症候群に対する臨床医の考え方のデータ、ニューモシスチス肺炎、結核、サイトメガロウイルス感染症、クリプトコックス症、トキソプラズマ脳炎などの指標疾患に対する臨床データ、合併しやすい梅毒やアメーバ症の臨床検討などは、HIVを診療する医師にとって日本のHIV合併感染症の診断・治療にきわめて有用な情報となるとともに、HIV医療の政策決定にも重要な情報を提供するものと考えられる。また、一般クリニックでのHIV検査の実施率の低さと、対照的なHIV感染者のSTD合併率の高さなど、医療機関におけるHIV感染者の早期診断のために解決すべき課題も明らかとなった。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。

本研究では上述のよう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。

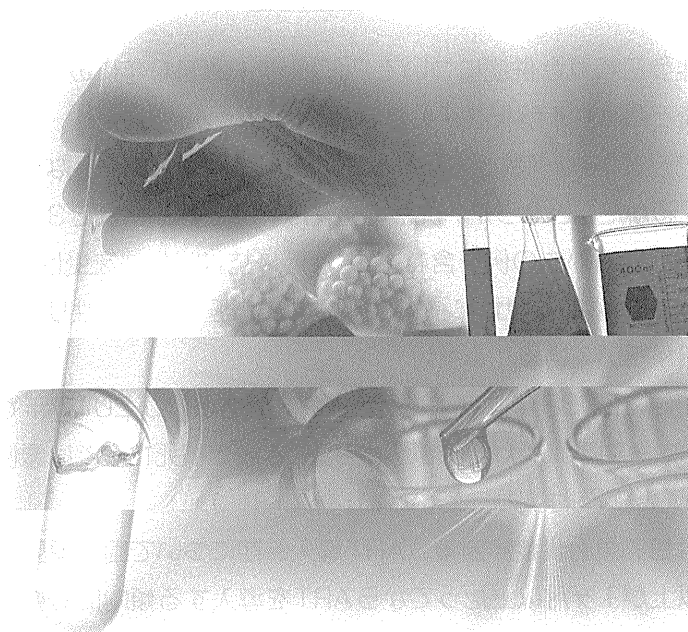
5. 結論

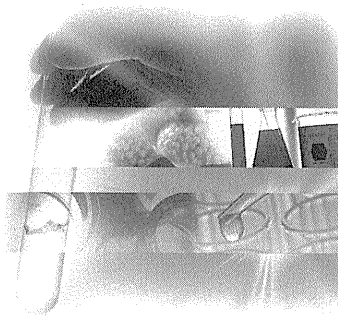
日本におけるHIV関連日和見感染症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とするHIV感染者の発見についてのデータを集積した。

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 2008年～2010年総括 —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

HIV感染症に伴う日和見合併症について2008年～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。

AIDS症例経験施設、総症例数とも漸増し2010年には過去最高となり、エイズ動向委員会報告と一致するかたちとなった。発症の主体はHIVと診断されて3ヶ月以内（HIV診断より日和見合併症診断が先の例を含む）、発症時に抗HIV療法を受けていない群であり、その傾向は変わっていない。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おり10%前後の横ばい状態である。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。

2010年からは日和見合併症診断後、ART導入時期について回答項目に加えた。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。

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命的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HIV診療拠点病院とした（2008年・2009年は374施設、2010年には379施設）。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2009年度：2008年1月～12月、2010年度：2009年1月～12月、2011年度：2010年1月～12月に診断された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。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、2008年218施設（付録2-1）、2009年256施設（付録2-2）、2010年251病院（付録2-3）から回答が得られた（回答率58.3%～68.5%）。

2008年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは86病院（39.4%）で、罹患患者数は434例、総エピソード数は578回、2009年には90病院（35.3%）で、罹患患者数は404例、総エピソード数は567回、2010年には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。調査最終年の2010年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

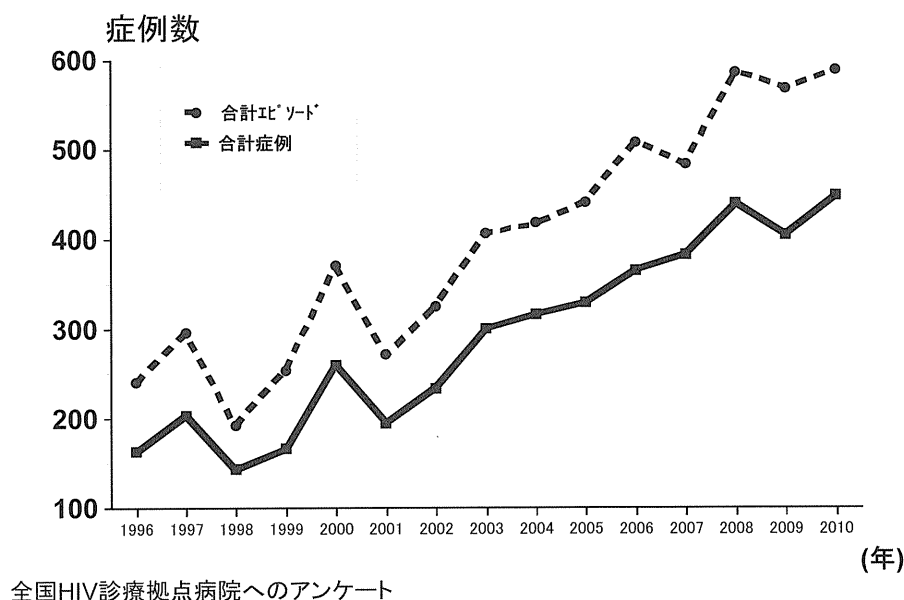


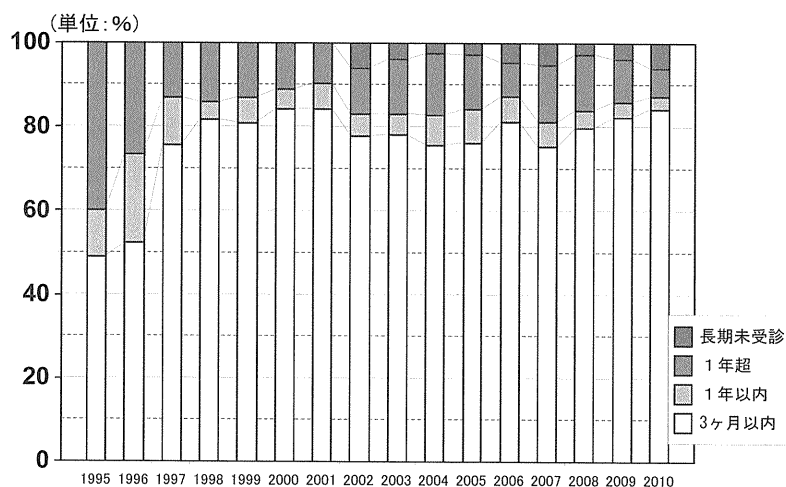
図1：日和見合併症報告数の推移

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および一旦受診後來院しなくなった後、日和見感染症で受診する「長期未受診」の患者の割合が2007年をピークに減少傾向を示しているが長期未受診患者だけを見てもみると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（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ヶ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



※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

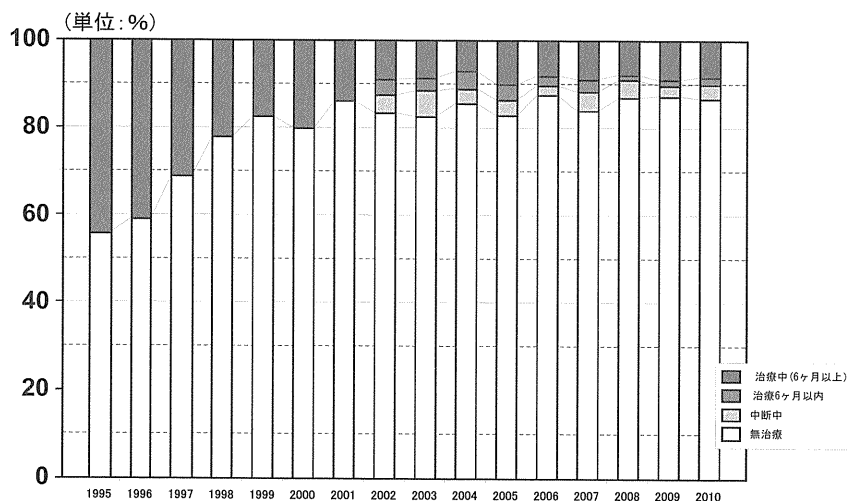


図3：日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

て、6ヵ月以上または6ヵ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ヵ月)として集計されている。これらを2010年に限ってみてみると(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ヵ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ヵ月以上の治療中にもかかわらずAIDS発症に至った例を詳細に見てみると、治療1年以内群ではカポジ肉腫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例、化膿性細菌感染症、クリプトコックス症、HIV消耗性症候群がそれぞれ1例ずつで悪性腫瘍が半数であった。また1年を

超す群では治療中断中の割合も累積と比べて高い割合であった。

発症する日和見感染症が高度の免疫不全の持続を背景として見られているかどうかの指標として、一人の患者が同一年に複数の日和見合併症を起こしている割合を検討した(図6)。免疫不全状態の持続が疑われる日和見感染症の同一年複数発症患者は、1995年には全患者の41.6%(74/178)を占めていたが、徐々に低下し、20%台で推移している(2010年は24.6%)。

図7にこれまでに累積された日和見感染症の頻度を示した。AIDS指標疾患としてもっとも頻度が高いのはニューモシスチス肺炎で(36.0%)、ついでサイトメガロウイルス感染症(14.1%)、カンジダ症(12.6%)、結核(8.8%)、非結核性抗酸菌症(4.4%)およびカポジ肉腫(4.4%)の順であった。図8には最新の2010年のみの頻度を示した。ニュ

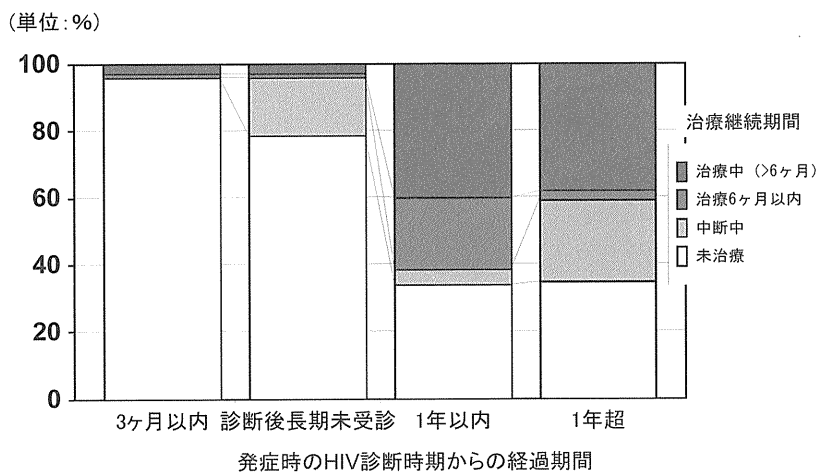


図4：日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連累積

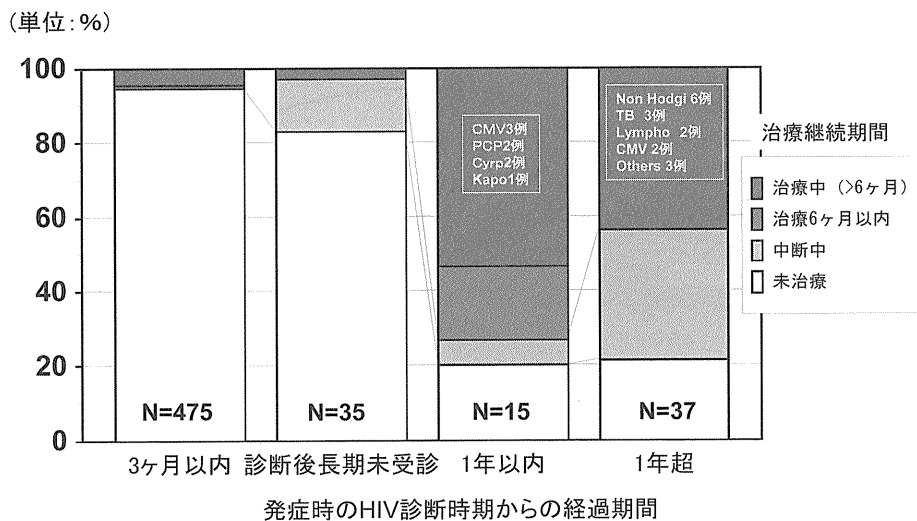


図5：日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連2010年