

201226017A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成24年度総括・分担研究報告書

ART早期化と長期化に伴う 日和見感染症への対処に関する研究

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25(2013)年3月



厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

ART早期化と長期化に伴う
日和見感染症への対処に関する研究

—平成24年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 安岡 彰

平成25(2013)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
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 公立大学法人 奈良県立医科大学
健康管理センター 准教授

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

ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究 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 国立国際医療研究センター 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 国立病院機構九州医療センター 部長
 古西 満 奈良県立医科大学 准教授
 永井 英明 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 2011年

—全国HIV診療拠点病院アンケート調査— 14

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、小佐井 康介、寺坂 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 32

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、小佐井 康介、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 40

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：青木 孝弘、渡辺 恒二、山元 佳、矢崎 博久
 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)

ART導入後のエイズ患者における日和見感染症の病理学的解析 44

研究分担者：片野 晴隆 国立感染症研究所感染病理部

軽微な感染症（STDなど）を端緒とするHIV感染者の早期発見.....50

研究分担者：山本 政弘 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合医療センター

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臨床的研究.....54

研究分担者：古西 満 奈良県立医科大学健康管理センター

研究協力者：宇野 健司 奈良県立医科大学感染症センター

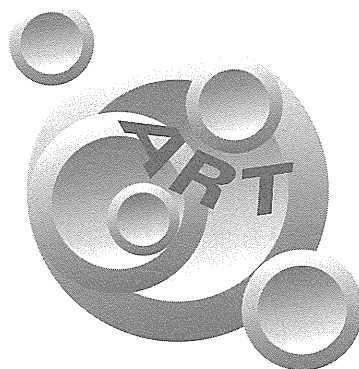
**(1) HIV感染者におけるLTBI（Latent Tuberculosis Infection：潜在性結核感染症）の
早期発見および治療についての研究****(2) 抗GPL core IgA抗体による*M.avium* complex症の早期発見についての研究62**

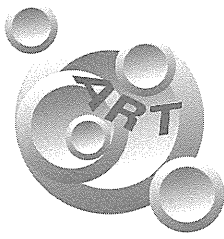
研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院疾患センター

研究協力者：赤司 俊介 国立病院機構東京病院疾患センター

研究成果の刊行物に関する一覧表 67

総括研究報告書





ART早期化と長期化に伴う 日和見感染症への対処に関する研究 (H24-エイズ-一般-003)

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 国立国際医療研究センター 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 国立病院機構九州医療センター 部長
古西 満 奈良県立医科大学 准教授
永井 英明 国立病院機構東京病院 部長

研究要旨

HIV感染症の抗ウイルス療法（Anti-retroviral therapy; ART）が開始されて15年以上が経過し、最近ではより早期治療導入が推奨される中、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、日和見合併症の特徴・予後、新規診断方法の開発と検証、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。

日和見合併症の動向調査ではニューモシスチス肺炎、次にサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症の順で発生頻度が高く、その次にはカポジ肉腫となり、悪性腫瘍の増加傾向が一段と顕著となった。この傾向は剖検例の検討でも同様であった。非指標悪性腫瘍では、肺癌の増加が顕著となっており、一方肝臓癌は2006年以降減少傾向であった。日和見感染症の診断・治療法の開発では定量的RT-PCR法によるニューモシスチス肺炎(PCP)診断法、赤痢アメーバ抗体測定の意義、進行性多巣性白質脳症の予後、*Helicobacter pylori*新規感染率、HIV感染者の甲状腺機能、結核及び非結核抗酸菌症の新しい診断法について有用なデータが得られた。免疫再構築症候群への対応に関しては、PCP発症後のART開始時期および免疫再構築症候群の発症機序におけるTh1/Th2バランスの役割についての成果が得られた。重篤感染症を契機とした病院におけるHIV検査の推進ではSTDを端緒とする早期発見の可能性および歯科におけるHIV関連疾患の現状と検査について検討した。

A. 研究目的

エイズ動向委員会によるHIV/AIDS発生動向によれば、2010年にAIDSを発症して発見された患者は469人と過去最高となり、新たな患者の約30%はAIDSを発症しているのが日本の現状である。AIDS発症、すなわち何らかの日和見感染症や悪性腫瘍などの合併疾患（以後 日和見合併症）を発症した患者への対処法を改善させることは、エイズ研究において継続した課題である。一方で、これまで厚生労働科学研究で継続されてきた、日和見合併症の動向調査や治療法に関する研究や啓蒙は、エイズ発症者の死亡率低下となって現れてきており、1995年頃には30%近かった日和見合併症発症による死亡率が、近年では8~10%まで低下してきている。

HIV感染症に対するART (anti-retroviral therapy) は、治療薬選択の改善とともに治療開始時期に関しても新たな展開が見られる。DHHSのHIV治療ガイドラインによれば、ARTはCD4数が350 μL より早い時期での開始が推奨されており、また日和見感染症の発症時でも早期治療が予後を改善するとして、時間をおかずに治療開始することを推奨している。これは、免疫回復に伴って日和見合併症が悪化したり出現したりする免疫再構築症候群の発症リスクが高まることを意味する。ART併用時の日和見疾患治療法や最適な対処法について明らかにする必要が高まったといえる。

本研究では、日和見合併症の動向を継続して調査し、非指標悪性腫瘍など関連する疾患の調査も行い、日本におけるHIV合併疾患の実態を疫学情報としてまとめることをひとつの柱とした。さらに、HIV合併結核、ニューモシスチス肺炎、非結核抗酸菌症など主要な疾患の診断治療法、特に免疫再構築症候群との関連と対処法について発症早期からのART導入の是非や対処法との関連を含めて検討し、指針をまとめることを3年間の目標とした。また、重篤でない合併症を契機としたHIV感染者の早期発見のための基礎データの収集も行った。

B. 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

1) 日和見合併症疫学調査

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。2011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データ（1995~2010）に追加し傾向を明らかにした。また、HIV感染者で増加していると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2011年について調査を行い、これまでの蓄積データと併せて、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) 剖検例における日和見感染症及び腫瘍の頻度

エイズ剖検例における日和見感染症および腫瘍の頻度を日本病理学会の剖検輯報データベースに登録されている症例について調査した。（片野）

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

1) 唾液検体を用いた定量的RT-PCR法によるニューモシスチス肺炎と *Pneumocystis jirovecii* 定着の鑑別

簡便で感度・特異度の高いPCP診断法として、*P. jirovecii*のRT-PCR法の有用性について189例を対象として検討を行った。（照屋）

2) HIV感染者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義

HIV感染患者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義について、初診患者1519例を対象として後ろ向きに解析した。（照屋）

3) エイズ治療・研究開発センターにおける進行性多巣性白質脳症22例の予後についての後ろ視的検討

進行性多巣性白質脳症（PML）の機能的予後を検討する目的で22例のPML例をカルテを元に検討した。（照屋）

4) HIV感染者の*Helicobacter pylori*新規感染について

HIV感染成人における*H.pylori*の新規感染率を明らかにするために、*H.pylori*抗体陰性かつ呼気検査陰性の280例を対象に、抗体検査および呼気検査による3年間の追跡調査を行った。(照屋)

5) HIV感染者の潜在性結核・感染症の早期発見及び治療

ART中のHIV感染者においてinterferon- γ release assays (IGRAs) が陽転した場合の結核発症およびINHによる発症予防の効果を検討した。(永井)

6) 抗GPL core IgA抗体による*M.avium* complex症の早期発見

抗GPL core IgA抗体は肺MAC症の診断において感度84.7%、特異度100%の検査として使用が可能となった。この検査が進行したHIV感染症の播種性MAC症の診断に有用であるかについて検討する基礎資料として、非HIV例での有用性を検討した。(永井)

7) ART実施中のHIV感染者の甲状腺機能の検討

ARTを行っているHIV感染者84名で甲状腺機能(TSH、FT3、FT4)を評価した。(古西)

3. 免疫再構築症候群の適切な対応

1) ニューモシスチス肺炎(PCP)発症後のART開始時期と免疫再構築症候群の発症に関する検討

PCP治療後の免疫再構築症候群についてARTの開始時期とIRIS発症リスクとの関連、および日和見疾患の日和見疾患の発生頻度等につき、PCP治療後にARTを導入し3ヶ月以上経過が観察できた277例を対象として検討した。(照屋)

2) 免疫再構築症候群の発症機序におけるTh1/Th2バランスの役割

新規に抗HIV治療(antiretroviral therapy: ART)を開始したHIV感染者32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。(古西)

4. 重篤感染症を契機とした病院におけるHIV検査の推進

1) STDを端緒とする早期発見

新規に感染が判明した患者背景の解析を行ない、感染判明の端緒となったHIV感染に合併しやすいSTDの解析や検査や臨床所見などの解析を行った。(山本)

2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見

福岡市内の歯科医院にアンケートを依頼し、免疫不全が疑われるような口腔内病変や、口腔内所見からHIV検査を勧めた人数、また今後HIVを積極的に勧めるかどうか調査した。(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。

C. 研究結果

1. 日和見合併症の動向調査

1) 日和見合併症疫学調査

総症例数は451例、総エピソード数は601回であり、2010年から横ばいであった。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92.0%が無治療例であった。発症疾患はこの数年と同様に2011年もニューモシスチス肺炎(PCP)が最多であり(44.1%)、次にサイトメガロウイルス感染症(16.0%)カンジダ症(10.4%)、カポジ肉腫(5.8%)、活動性結核(5.3%)と続き、これまで上位4疾患を感染症が占めていたものが4位に悪性腫瘍が入る結果となった。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は増減しながらも増加傾向である。

ART導入時期については、感染症疾患では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約半数を占めていた。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。

指標疾患以外の悪性腫瘍調査では2011年に診断された腫瘍の患者数は、36例であり、2010年よりは減少したものの、経過としては増加傾向にあった。2010-2011年の発生数を元に計算した昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率は377.8/10万となり、一般人口の罹患率の1.17倍であった。疾患では肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌、白血病の順となり、肺癌が最多であった。咽・喉頭癌、骨髄腫、肛門部、睾丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。年次推移では肺癌の急増が目立ち、一方で肝臓癌は2007年をピークに減少傾向が見られた。

2) 剖検例における日和見感染症及び腫瘍の頻度

2009年までのエイズ剖検例は828例であり、病理学的に確認された感染症はサイトメガロウイルス感染症が37%で最も頻度が高く、ニューモシスチス肺炎(23%)、カンジダ症(7%)、非定型抗酸菌症(6%)であった。腫瘍性疾患では悪性リンパ腫は17%、カポジ肉腫は9%に認められ、悪性リンパ腫については1998年以降にやや頻度の上昇が見られた。他の悪性腫瘍では肺癌、肝癌、胃癌、白血病が1%程度の頻度で見られ、いずれも1998年以降の症例で発症頻度が上昇していた。

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

1) 唾液検体を用いた定量的RT-PCR法によるニューモシスチス肺炎と *Pneumocystis jirovecii* 定着の鑑別

RT-PCRの陽性率は全体で17.5% (33/189)、 $CD4 < 200 \mu L$ で40.6% (26/64)、 $CD4 \geq 200 \mu L$ で5.6% (7/125)であった。胸部CTでPCP所見が確認できたのは18例のうち17例が $CD4 < 200 \mu L$ であった。定着症例は15例だった。RT-PCRのカットオフ値を2500コピー/mLとすると、感度、特異度ともに100%であり、PCP発症例と定着症例を鑑別可能であった。

2) HIV感染者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義

抗体陽性率は21.3% (277/1303)であった。このうち、アメーバ性疾患の既往あるいは初診時の精査で赤痢アメーバを発症していた83例を除く194例が無症候性抗体陽性者であった。抗体価が400倍以上の症例では、200倍以下の症例と比較し

て、その後に侵襲性赤痢アメーバ症を発症するリスクが高かった。

3) エイズ治療・研究開発センターにおける進行性多巣性白質脳症22例の予後についての後方視的検討

フォロー期間の中央値は359日で、死亡者は5例(22.7%)。PSは4が6例、2-3が4例、0-1が7例であった。KM曲線により算出した診断1年以降の生存率は72.4%であった。死亡症例およびPS4の7症例で初発症状を脳幹や中小脳脚に認め、PS3以下の症例と比較して有意に多かった。

4) HIV感染者の *Helicobacter pylori* 新規感染について

3年間の追跡が出来たのは234例であった。観察中に2例が新規感染例が診断できた。新規感染率は0.22/100人・年と推定された。

5) HIV感染者の潜在性結核・感染症の早期発見及び治療

結核の既往がなく初回IGRAs陽性の6例では、2~4年間の経過では結核の発症者は見られなかった。うち2例でINHによる潜在性結核症の治療を行った。

6) 抗GPL core IgA抗体による *M.avium* complex 症の早期発見

49例で実施し、感度82.4%、特異度93.8%、陽性適中率87.5%、陰性適中率90.9%であった。

7) ART実施中のHIV感染者の甲状腺機能の検討

ARTの経過中にみられた甲状腺機能異常は、甲状腺機能亢進が5名(5.9%)、甲状腺機能低下が21名(25.0%)であった。甲状腺機能亢進の内訳はIRIS-Graves病3名(3.6%)、無痛性甲状腺炎1名(1.2%)、亜急性甲状腺炎1名(1.2%)であった。甲状腺機能低下の内訳は慢性甲状腺炎が3名(3.2%)、潜在性甲状腺機能低下が9名(10.7%)、T4単独低下が8名(9.5%)、亜急性甲状腺炎続発症が1名(1.2%)であった。

3. 免疫再構築症候群の適切な対応

1) PCP発症後のART開始時期と免疫再構築症候群の発症に関する検討

PCP発症からART開始までの期間とIRIS発症率は、21日以内（PCP治療中）：28.6%（2/7）、22-35日：15.4%（4/26）、36-49日：1.9%（1/54）、50-63日：1.3%（1/77）、63日以後：0%（0/120）であった。ART開始時期を遅らせることはPCP-IRISの発症リスクの低下と関連していたが、同時に日和見疾患の発症リスク増大も認められた。適切なARTの開始時期はPCP発症後36-49日（PCP治療終了後2～4週）が適切である可能性が考えられた。

2) 免疫再構築症候群の発症機序におけるTh1/Th2バランスの役割

IRISを発症しなかった27例でTh1/Th2比の推移をみると、ART開始前17.7、1ヵ月後11.5、3ヵ月後11.8と有意な変化を認めなかった。一方、1ヵ月後に抗酸菌によるIRISを発症した2例ではART開始前が各々7.1、12.5で、1ヵ月後（IRIS発症時）が各々46.1、33.2とそれぞれ著明に上昇していた。

4. 重篤感染症を契機とした病院におけるHIV検査の推進

1) STDを端緒とする早期発見

新規HIV感染者のうちSTDを契機に感染が判明した例数は22%であった。内訳として、梅毒、クラミジア尿道炎、B型肝炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、淋菌性尿道炎、好酸球性膿疱性毛包炎の順であった。

2) 早期発見に寄与する検査および臨床所見

年間総受診者数は約135,000名であり、そのうちHIVを疑う疾患としては、免疫不全の疑い：130名、口腔内カンジダ症：107名、壊死性歯肉周囲炎：13名、カボジ肉腫：0名、ヘルペス・梅毒：113名、その他：6名であった。

D. 考察

HIV感染症とその治療は年々更新され、より早期治療が推奨されるようになった。一方でエイズ動向委員会によるAIDS発症によるHIV感染症発見者の割合は30%前後と高く、本研究による日和見感染症の発症者も増加か横ばいの傾向が続いて

いる。

本研究により、これらの発生動向が明らかとなり腫瘍性疾患の増加、非指標の悪性腫瘍、特に肺癌の増加傾向と対照的な肝臓癌の沈静化など重要な情報を得ることができた。この傾向は剖検例においても確認された。各種日和見感染症の現状や新規検査のHIV感染者での成績、予後などの貴重な成果が得られた。STDを契機としたHIV感染症発見がある割合で認められ、HIV発見の端緒として有用であること、一方歯科医院では疑わしい患者でもHIV検査の実施が乏しいことなどを示すことができた。

初年度として、基礎データだけでなくすでにHIV臨床の実施や厚生労働政策に有用なデータが蓄積されつつある。今後これらを発展させ、指針を取りまとめることを目標として研究を継続していきたい。

E. 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。

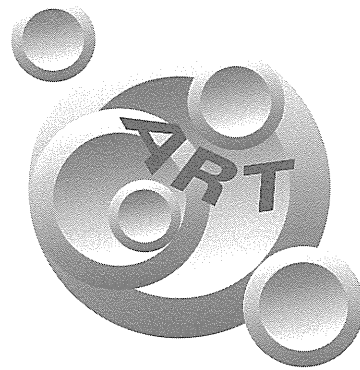
F. 健康危険情報

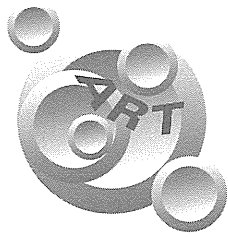
特記事項なし。

G. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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 2011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 教授
研究協力者：塚本美鈴、小佐井康介、寺坂陽子、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2011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380病院に調査票を送付し、260病院から回答を得た（回答率68.4%）。うち、症例経験病院は96施設（36.9%）であった。総症例数は451例、総エピソード数は601回であり、2010年から横ばいであった。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92.0%が無治療例であった。近年ではやや増加していた。発症疾患はこの数年と同様に2011年もニューモシスチス肺炎（PCP）が最多であり（44.1%）、次にサイトメガロウイルス感染症（16.0%）と2010年からこの2疾患で60%を占めており、やや増加していた。続いてカンジダ症（10.4%）、カポジ肉腫（5.8%）、活動性結核（5.3%）と続き、これまで上位4疾患を感染症が占めていたものが4位に悪性腫瘍が入る結果となった。症例数を見ても結核は2009年以降減少傾向を示している。一方、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は増減しながらも増加傾向である。

全体の死亡率に関しては、2010年は10.2%と一時増加に転じたが、2011年には8.5%と低下した。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約半数を占めていた。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。ART導入の時期と転帰については今後症例の蓄積を待っての解析が必要である。

A. 研究目的

HIV感染症の治療は、新しい知見や新薬の登場によって患者予後は著しく改善してきた。しかしながらひとたびAIDSを発症すればその死亡率は約10%であり、いまだ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2011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1056件と、前年より19件減少し、AIDS

患者の報告数は473件で、前年より4件増加し、横ばい状態となった。これが諸介入によりその数が頭打ちとなってきたのか、あるいは増加の一途であるのか、今後の動向を注意してみていく必要がある。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きた。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。

B. 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380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2011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。

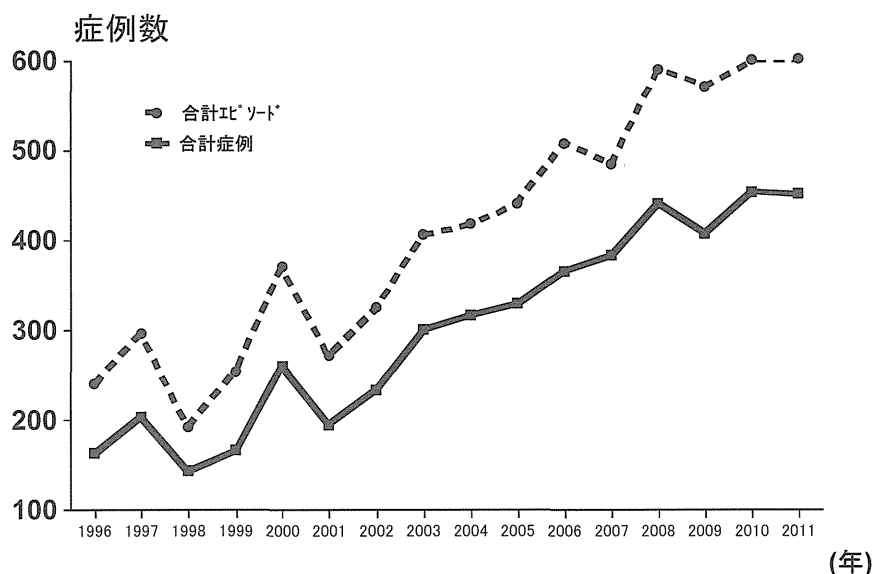
回答率の改善と診療担当医の負担低減のため、アンケート項目はなるべく簡素で必要最小限なものとし、診療録を詳細に見直さなくても記載が可能なものとした。これは情報量の低下という負の側面も持つが、本研究は正確な日和見感染症の動向を知るといった目的に特化し、個別の疾患の詳細調査については割愛した。期限までに回答がない施設には回答依頼を再送して回収率改善に努めた。

回収されたデータはこれまでのデータとともにMicrosoft Access 2010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を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12073029）。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。

C. 研究結果

平成24年度は380のHIV診療拠点病院にアンケートを送付し、260病院（付録2）から回答が得られた（回答率68.4%）。2011年にエイズ指標疾患の罹患患者を経験していたのは96病院（36.9%）で、罹患患者数は451例、総エピソード数は601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2011年エイズ発生動向年報報告のAIDS患者報告数と一致して横ばい傾向となった。HIV感染症とはじめて診断された時期と、



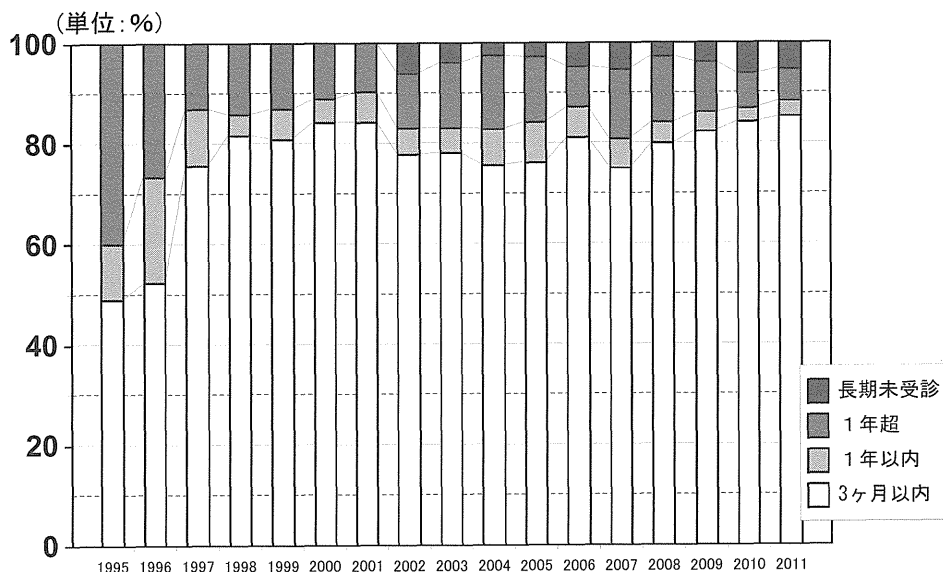
全国HIV診療拠点病院へのアンケート

図1 日和見合併症報告数の推移

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、2011年は85.1%であった。2007年以降増加し続けている。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」の患者の割合がやや増加傾向にあったが、2007年をピークに減少傾向を示している(2011年は両群で11.7%)。(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、漸増傾向にあり、2011年では92%と近年では最も多かった。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2011年では全体の1.3%で治療群の16.7%を占め、やや減少した。

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



※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

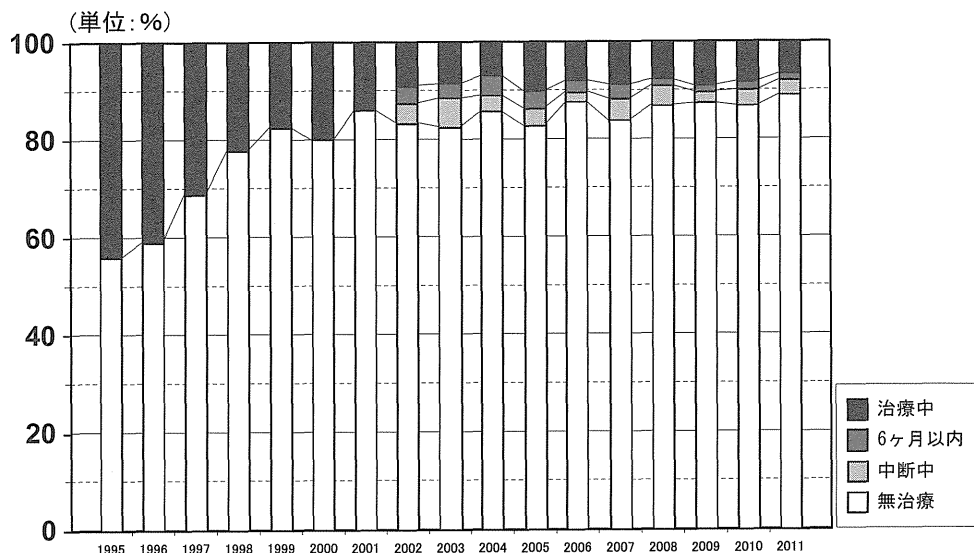


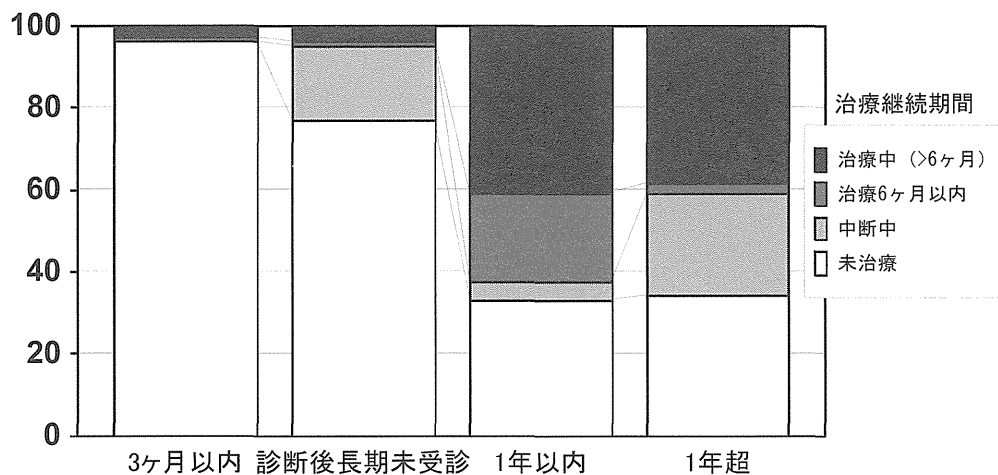
図3 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無

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60%近く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（24.2%）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38.5%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2011年に限ってみると（図5）、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年以内群でサイトメガロウイルス感染症3例、非ホジキンリンパ腫2例、その他3例であった。一方、1年を超す群ではカポジ肉腫4例、非ホジキンリンパ腫4例、結核2例、サイトメガロウイルス感染症2例、その他3例であり、1年を超す群で悪性腫瘍が目立った。

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

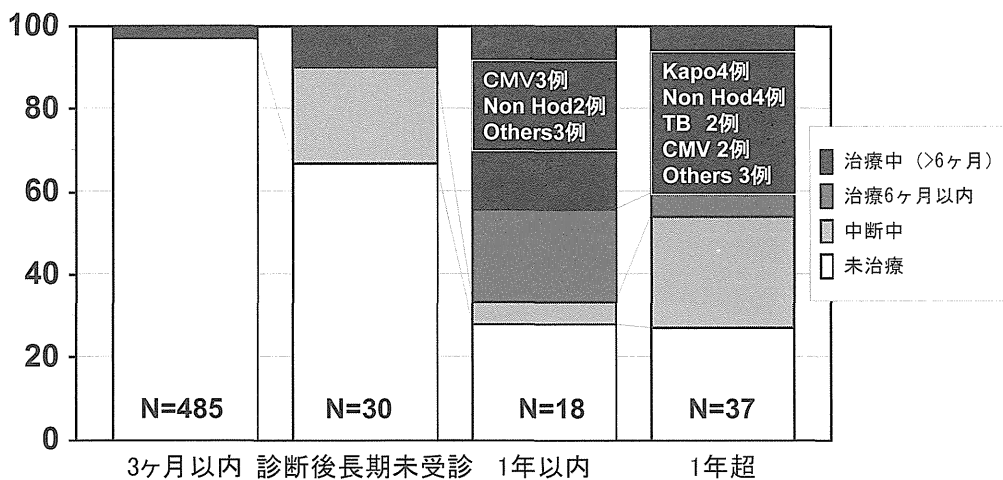
（単位：%）



発症時のHIV診断時期からの経過期間

* 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



発症時のHIV診断時期からの経過期間

図5 日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連2011年

る（2011年は23.5%）。

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（36.7%）、ついでサイトメガロウイルス感染症（14.2%）、カンジダ症（12.4%）、結核（8.5%）、カポジ肉腫（4.6%）、非結核性抗酸菌症（4.3%）の順であった。図8には最新の2011年のみの頻度を示した。発症疾患はこの数年と同様に2011年もニューモシスチス肺炎（PCP）が最多であり（44.1%）、次にサイトメガロウイルス感染症（16.0%）と2010年から比較するるとこの2疾患で60%を占めており、やや増加していた。続いてカンジダ症（10.4%）、カポジ肉腫

（5.8%）、活動性結核（5.3%）と続き、これまで上位4疾患を感染症が占めていたものが4位に悪性腫瘍が入る結果となった。2007年から、非結核性抗酸菌症を抑え悪性腫瘍2疾患が6位までに入っている。

疾患の頻度の年次推移をみてみると、累積頻度の第1位から5位までの疾患では（図9：症例実数、図10：相対頻度）では、ニューモシスチス肺炎が年々増加しているのが目立ち、臨床医の本疾患への認識が高まっていることと、診断技術との向上が関係しているのかもしれない。続くサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、非結核抗酸菌症では大きな増減は見られないが活動性結核がやや

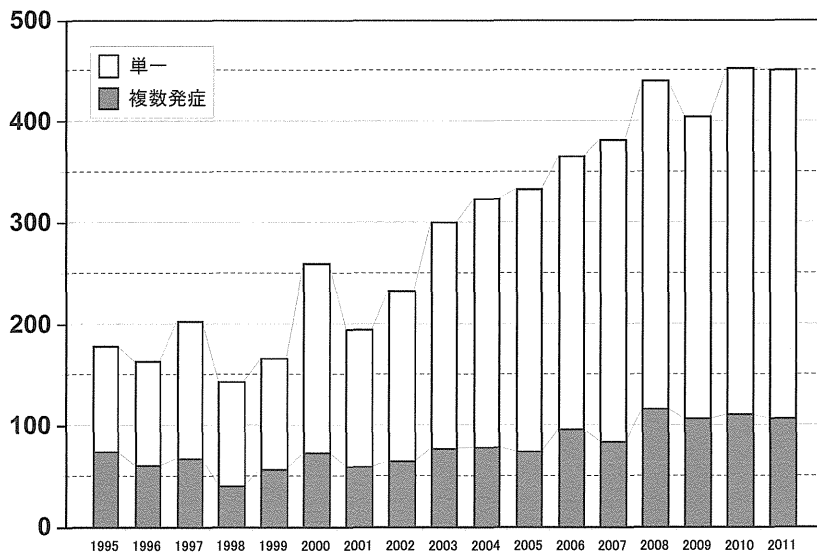


図6 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

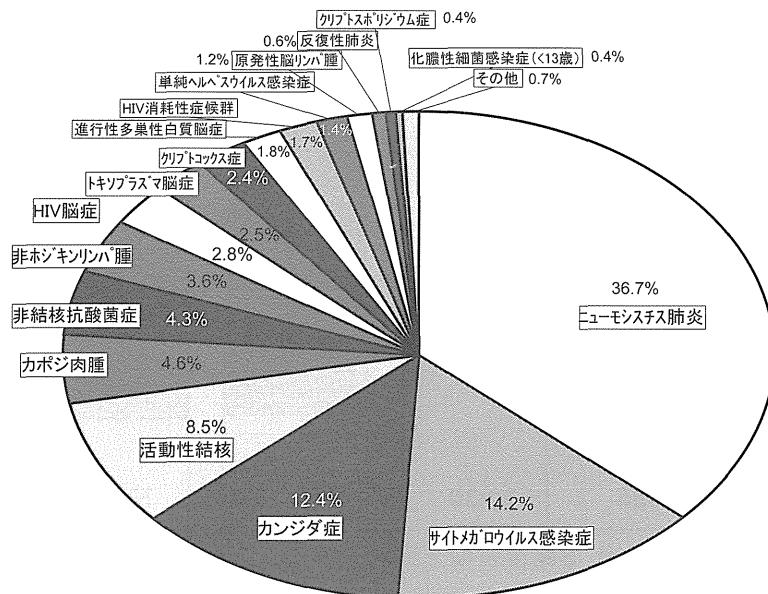


図7 AIDS指標疾患の頻度1995-2010

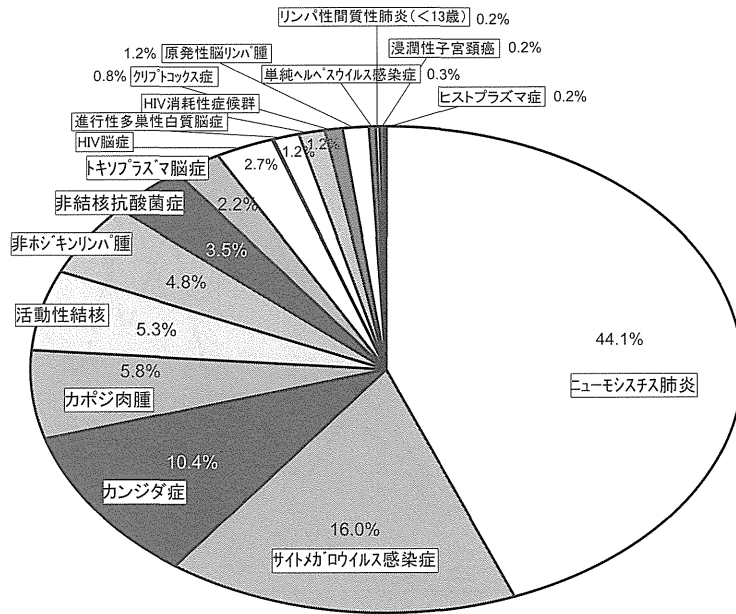


図8 AIDS指標疾患の頻度2011

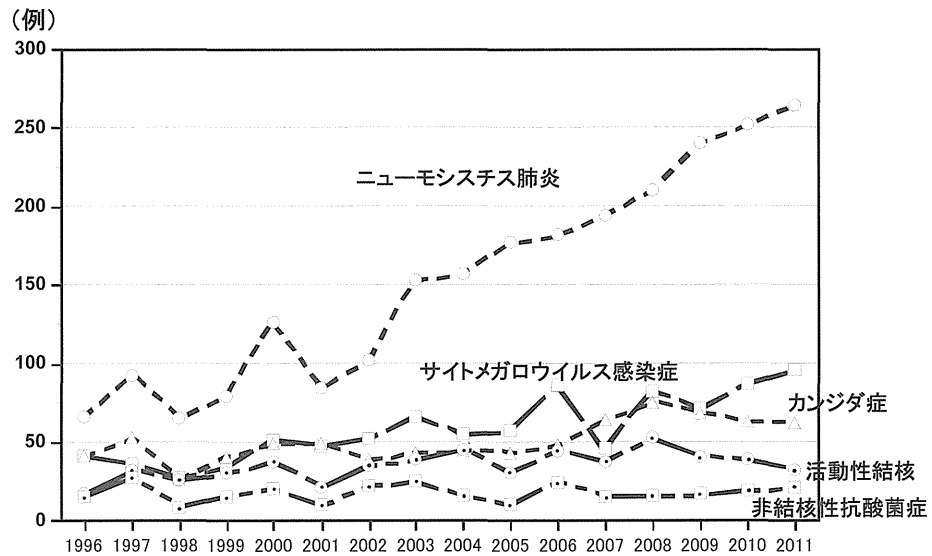


図9 頻度の高い日和見合併症例数の推移

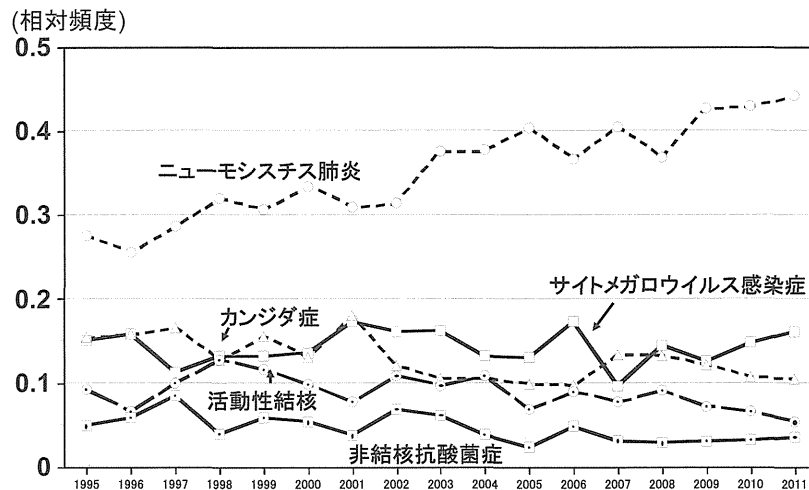


図10 頻度の高い日和見合併症の相対頻度の推移