

2013/9009A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成25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
市立大村市民病院
平成26(2014)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25年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 安岡 彰

平成26(2014)年3月

研究代表者	安岡 彰	市立大村市民病院 副院長
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 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 市立大村市民病院 副院長
 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 2012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 市立大村市民病院 副院長
 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.....34

研究分担者：安岡 彰 市立大村市民病院 副院長
 研究協力者：塚本 美鈴、小佐井 康介、栗原 慎太郎、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診療業務の業務負担調査.....42

研究分担者：安岡 彰 市立大村市民病院 副院長
 研究協力者：塚本 美鈴、小佐井 康介、栗原 慎太郎、寺坂陽子、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：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52

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.....60

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 総合治療センター

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.....68

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

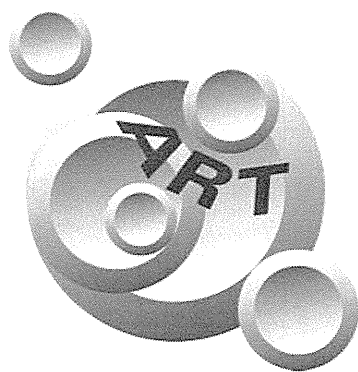
**(1) HIV感染者におけるLTBI（Latent Tuberculosis Infection：潜在性結核感染症）の
早期発見および治療についての研究****(2) 抗GPL core IgA抗体による*M.avium* complex症の早期発見についての研究**76

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 81

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 市立大村市民病院 副院長
 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

近年の日和見合併症の特徴を明らかにするとともに、非指標悪性腫瘍など関連する疾患の特徴や頻度を明らかにし、最新の診断・治療についても検討する事を目的とした。2013年度の研究は次の点を中心として行った。具体的には 1)日和見合併症の動向調査 (全国アンケート調査、悪性腫瘍調査、剖検例調査、HIV診療拠点病院の業務量調査)、2)日和見感染症の診断・治療法の開発(HIV合併MAC症の血清学的診断、HIV患者におけるアメーバ性虫垂炎、HIV感染者の*Helicobacter pylori*感染、HIV感染者における潜在性結核感染(LTBI)の早期発見および治療)、3)免疫再構築症候群(IRIS)の適切な対応(症例の集積、発症率の検討、Th1/Th2バランスの意義の検討、PCPの治療期間と早期ART導入の検討) 4)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 (新規HIV感染者の感染判明契機の解析、STD診療施設でのHIV検査の実施状況の調査)の4つを柱として研究を行い、それぞれ有用なデータが得られた。

A. 研究目的

HIV感染者のうちAIDSを発症して発見された患者は全体の約30%を占めており、これは早期発見例と比べ明らかに予後が悪く、危険な状態で発見されることを意味する。早期発見の努力と平行して、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の成果は、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。

最近の国内外のガイドラインではARTはCD4数が500/μL、あるいはCD4数にかかわらず早期の治療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。一方で、Cryptococcus症など、治療開始の時期についての新たな知見もあり、個々の日和見合併症での治療開始時期については十分な検討が必要である。また、治療の長期化に伴い不十分な治療やアドヒアランスの低下による免疫低下で、日和見合併症や悪性腫瘍の発症リスクも懸念される。

本研究は抗HIV療法 (Anti-retroviral Therapy; ART) がより早期に導入され、またART治療中の

患者が長期にわたって治療を受けるようになってきた近年の日和見合併症の特徴を明らかにするとともに、非指標悪性腫瘍など関連する疾患の特徴や頻度を明らかにし、最新の診断・治療についても検討することを目的とした。具体的には疫学調査とともにHIV合併結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、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（IRIS）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を行っている。また、重篤でない合併症を契機としたHIV感染者の早期診断法についてもあわせて研究した。

B. 研究方法

2013年度の研究は次の点を中心として行った。

1. 日和見合併症の動向調査

(1) 全国調査

2012年分の日和見感染症の発生動向を調査して1995年以降の集積データとともに解析を行った。(安岡)

(2) 悪性腫瘍調査

HIV感染者に見られる非指標悪性腫瘍のデータについて本年度も2012年の発症例を収集し、疾患頻度や罹患率等について比較検討を行った。(安岡)

(3) 剖検例調査

エイズ剖検例における日和見感染症および腫瘍の実態を明らかにする目的で、東京および大阪のエイズ拠点病院主要4施設の225例のエイズ剖検例を対象に調査・解析を行った。(片野)

(4) HIV診療拠点病院の業務量調査

本年度はHIV診療における業務内容の負担の変化についてのアンケートを行った。(安岡)

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) HIV合併MAC症の血清学的診断について：

キャピリアMAC抗体ELISAのHIV合併MAC症に関する有用性を検討した。(照屋)(永井)

(2) HIV患者におけるアメーバ性虫垂炎の頻度：

HIV患者の虫垂炎で赤痢アメーバがどの程度関与しているかを検討した。(照屋)

(3) HIV感染者のHelicobacter pylori感染

HIV感染成人における*H.pylori*の新規感染率と再燃・再感染率、除菌治療の成績、および上部消化管内視鏡所見について検討した。(照屋)

(4) HIV感染者における潜在性結核感染(LTBI)の早期発見および治療についての研究：

新しい結核診断法であるIGRAsが陽転したHIV感染者への対応について検討した。(永井)

3. 免疫再構築症候群の適切な対応

(1) IRISの症例の集積：

特発性血小板減少症、Graves病の事例を新たに集積した。(古西)

(2) IRISの発症率の検討：

ART開始178回における発症率を明らかにした。(古西)

(3) Th1/Th2バランスの意義：

IRISの発症におけるTh1/Th2バランスの意義について検討した。(古西)

(4) PCPの治療期間と早期ART導入の検討

PCP治療を受けた28例に対して、IRISの危険因子を後方視的に検討した。また早期ART導入2例についても検討した。(山本)

4. 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を調査した。(山本)

(2) STD診療施設へのアンケート調査：

STD診療施設でのHIV検査の実施状況について調査した。(山本)

(倫理面への配慮)

HIV感染症ではプライバシー漏洩が重大な人権侵害につながることから、患者のプライバシー保

護には特段の注意を払い、必要な研究で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) 全国調査

全国のHIV診療拠点381病院に調査票を送付し、241施設から回答を得た(回答率63.3%)。うち、症例経験病院は86施設(35.7%)であった。総症例数は411例、総エピソード数は556回であり、2011年から減少傾向であった。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)がこれまで同様最多であったがやや減少し、長期未受診および1年を超える症例の割合がそれぞれ軽度増加していた。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90.8%が無治療例であった。発症疾患は2012年もニューモシスチス肺炎(PCP)が最多であり(42.0%)、次にサイトメガロウイルス感染症(14.2%)、カンジダ症(12.1%)、カポジ肉腫(5.4%)、活動性結核(5.2%)非ホジキンリンパ腫(4.5%)と続いた。2012年はクリプトコックス症とトキソプラズマ症の増加が特徴的であった。カポジ肉腫および非ホジキンリンパ腫は近年横ばいである。全体の死亡率は8.3%と横ばいであった。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。ART導入時期については、感染症疾患では悪性腫瘍や非感染性の脳症と比較すると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ヶ月を超えてからの治療開始が約半数を占めていた。しかしながら全体としては若干ART導入時期が早まっている傾向がうかがえた。ART導入の時期と転帰との関係については、全疾患で見ると、15日以降のART開始群と比較すると同時~14日以内のART開始群で死亡率が有意に高かった(4.1% vs 18.2%, $p < 0.0001$)。

(2) 悪性腫瘍調査

2012年に診断された腫瘍の患者数は38例であり、増加傾向にあった。2011~2012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336.4/10万となり、一般人口の罹患率の0.96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、肺癌が最頻であった。肛門部腫瘍、咽喉頭部腫瘍、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、一方で肝臓癌や白血病は2007~8年をピークに減少傾向が見られた。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。発症年齢は中央値が50歳台、最頻値は60歳台にあった。2/3はHIV診断後1年以上経過後に発症していた。治療後の完全寛解・部分緩解率は50.8%であった。

(3) 剖検例調査

本年度は特にARTとの関連を調査した。最頻のサイトメガロウイルス感染症(63%)は、ART未使用者で71%でART使用者では38%に減少していた。ニューモシチス肺炎は32%から17%へ減少し、この2つの疾患はART導入により著しく減少していた。非ホジキンリンパ腫はART導入により、30.1%から37.9%へ増加しており、カポジ肉腫は16.2%から15.2%と変化がなかった。肺癌や肺癌など、エイズ指標疾患に含まれない癌がART導入後に増加しており、ART導入によるエイズ患者の長期生存との関連が示唆される。

(4) HIV診療拠点病院の業務量調査

現在の業務負荷で最も頻度が高かったのは日和見感染症の診断で、次いでHIV患者を受入可能な介護施設の確保、合併症としての腎機能障害、ウイルス性肝炎、抗ウイルス療法に伴う早期の副作用対策の順であった。業務が増加しているものは腎機能障害、脂質代謝異常、介護施設の確保、HAND(HIV関連認知障害)への対応、骨粗鬆症の順であった。

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) HIV合併MAC症の血清学的診断について

外来通院中のHIV感染者32例に対して同抗体検査を行った。25例は約1年の間をあけて2回行った。すべての検査結果は陰性であり、現時点ではMAC感染者を認めなかった。(永井)

MAC感染症46例のうち播種性MAC症の4.1(1/24)、免疫再構築症候群発症例の0(0/21)、肺MAC症の100%(1/1)で陽性であった。肺MAC症の陽性例の2年間5検体の保存血清についても測定を実施したが、値は安定して陽性を持続しており、凍結保存による測定感度の低下はなかった。HIV合併MAC症の診断において本検査の有用性は

乏しいと考えられた。一方で、偽陽性も存在せず特異度は高いため、陽性の場合の診断的意義は高い可能性が示唆された。(照屋)

(2) HIV患者におけるアメーバ性虫垂炎の頻度

対象は虫垂切除術を受けた45例。7例(15.5%)がアメーバ性虫垂炎であった。このうち、6例で術後にMTNZによる治療が行われていた。PCRは虫垂炎症例6例でのみ実施されており、うち3例で陽性であったことから、HIV患者の虫垂炎の多くで赤痢アメーバが関連している可能性が示唆された。

(3) HIV感染者の *Helicobacter pylori* 感染

3年の追跡期間中にリクルート時に非感染であった234例から4例で新規感染例が診断できた。新規感染率は0.56/100人・年と推定された。一方、一次除菌が成功した35例の追跡調査では、観察期間中に2例の再陽転化が見られ、再発・再感染率は1.9/100人・年と推定された。除菌治療の成功率は一次除菌が59%(35/59)、二次除菌が84%(16/19)、三次除菌50%(1/2)であった。*H. pylori*陽性者71例の上部消化管内視鏡所見は66例が萎縮性胃炎、胃十二指腸潰瘍3例、潰瘍癒痕4例、過形成ポリープ3例、MALTリンパ腫疑い1例、早期胃癌4例であり、正常所見は1例のみであった。胃癌発生率は5.6%(2.2/100人・年)であった。胃癌の早期発見を念頭においた積極的な *H. pylori* 感染のスクリーニング検査の有用性を示唆する結果であった。

(4) HIV感染者における潜在性結核感染(LTBI)の

早期発見および治療についての研究

結核の既往がない症例で初回IGRAsが陽性であった6例では、3～5年間経過を追っているが、結核発病者はいない。結核の既往がない症例で経過中にIGRAsが陽性となった4例では、2例にINHの予防投与を行い、IGRAsの陰転化を認めた。他の2例では未治療で経過観察している間にIGRAsは陰転化した。4例とも陽転してから3～4年が経過するが結核を発病していない。IGRAs陽性者に一律のINHの投与には慎重にならざるをえないと考えられた。

3. 免疫再構築症候群の適切な対応

(1) IRISの症例の集積

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の2例:症例1は40歳代・男性。ART前の血小板数 $10.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ で、TDF/FTC+RALを開始したが1ヵ月後に血小板数が $4.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少しARTの継続で血小板数は回復した。症例2は30歳代・男性。血小板数 $11.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ となり、TDF/FTC+DRV/ritでARTを開始した。3週後には血小板数が $5.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少した。PA-IgGが陽性でITPと考えたが、*Helicobacter pylori*抗体は陰性であった。ARTの継続で血小板数は回復した。

Graves病:ART後に甲状腺機能亢進症を認め、TSH受容体抗体(TRAbs)も陽性となった3例が認められた。

(2) IRISの発症率の検討

2000年から2013年の14年間に経験したIRISは21名25エピソードであった。IRISと診断した疾患は、帯状疱疹が8エピソード(32%)と最も多く、非結核性抗酸菌(NTM)症が4エピソード(16%)、サイトメガロウイルス(CMV)感染症、Graves病がそれぞれ3エピソード(12%)などであった。

ART実施症例数をベースとしたIRIS発症率は14.2%、ART実施数あたりでみると14.0%であった。IRISの発症リスクが高いと考えられるAIDS症例やCD4数 $50/\mu\text{L}$ 未満症例でのART実施数あたりのIRIS発症率は、それぞれ21.0%、20.0%であった。最も発症症例数が多かった帯状疱疹-IRISの発症率は、症例数ベースで5.4%、ART実施数ベースで4.5%であった。

(3) Th1/Th2バランスの意義

ART開始時と比較してIRIS発症時には、Th1細胞数は全エピソードで増加し、Th2細胞数も1エピソードを除いて増加していた。Th1/Th2比の変化は、発症した疾患によって異なっていた。すなわち、抗酸菌症では3倍以上に増加し、ITPでは2倍ほどの増加を認めたが、帯状疱疹では変化がなく、Graves病では減少していた。

(4) PCP治療期間と早期ART導入の検討

PCP-IRISを発症したのは4例であり、すべて治療開始21日の時点での ^{67}Ga シンチおよび胸部CTで疾患活動性を認めた。PCPの治療期間は21日間、

28日間、35日間以上の3群に分類されたが、4例とも28日間であった。さらに治療終了後7日以内の早期ART導入例であった。一方、67Gaシンチ陰性は4例であった。7日以内の早期ART導入例が1例、15日以降のART導入例が3例であり、すべてPCP-IRISは認めなかった。またPCP治療開始後2週間以内の早期ART導入に関しては、効果判定としてGaシンチで活動性の残存を評価することで2週間のPCP追加治療のみで無症状の軽症PCP-IRISに留まり、その後の異常陰影は消失した。

4. 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22%であった。内訳として、非淋菌性尿道炎6例、梅毒2例および赤痢アメーバ症、尖圭コンジローマ、淋菌性尿道炎、B型肝炎がそれぞれ1例ずつであった。またSTD重複感染者では2疾患以上の合併症例も増加傾向であった。

(2) STD診療施設へのアンケート調査：

回答施設は15施設で、年間STD患者受診数は、1,600～2,000名であった。STDを契機にHIV抗体検査を勧めた患者数は計144人（1施設当たり平均8人）であった。HIV抗体検査を行った患者数は、146人（うち93人は風俗業の定期健診）であり、HIV抗体陽性であった患者数は1名であった。

D. 考察

本研究により、日和見感染症の動向、悪性腫瘍の動向が明らかになり、さらには剖検を通じての日和見感染症や腫瘍の推移が明らかになった。2012年のHIV新規患者の減少を反映して発生数はやや減少したが、未治療患者における日和見感染症の重要性には変わりなく、8.3%が死の転帰をとっている状況の改善は不十分である。特に今回の検討では日本においてはARTを日和見感染症の早期に導入した患者では死亡率が高いとするデータが得られた。個別の症例に丹念に対応する日本の医療でのARTの導入時期については今後の検討が必要であろう。また、本年度はHIV診療拠点病院の業務負担についても調査したが、HIV患者の日常診療とARTを除いた場合、日和見感染症の診断が最も業務負担が大きいことが明らかとなった。

このほか日和見感染症の診断治療、IRISの病態や対処法、日和見合併症の観点からのHIV検査の推進に関してもそれぞれ有益な成果が得られた。

今後もデータを集積するとともに、これらの成果を普及することを行っていきたい。

E. 結論

日本におけるHIV関連日和見合併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ARTの現状と比較しながら解析した。

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

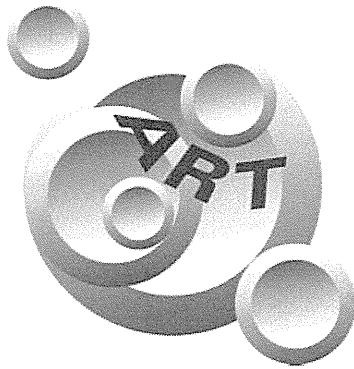
2. 実用新案登録

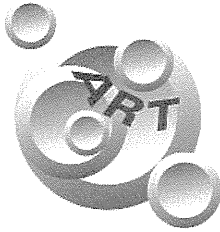
なし

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 2012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 市立大村市民病院 副院長

研究協力者：塚本美鈴、栗原慎太郎、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2012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381病院に調査票を送付し、241施設から回答を得た（回答率63.3%）。うち、症例経験病院は86施設（35.7%）であった。総症例数は411例、総エピソード数は556回であり、2011年から減少傾向であった。厚生労働省エイズ動向委員会報告と一致した動向である（HIV感染/AIDS患者2012年1002件/447件、2011年1056件/473件）。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）がこれまで同様最多であったがやや減少し、長期未受診および1年を超える症例の割合がそれぞれ軽度増加していた。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90.8%が無治療例であった。2011年よりやや低下していたが大きな変動は見られていない。

発症疾患はこの数年と同様に2012年もニューモシスチス肺炎（PCP）が最多であり（42.0%）、次にサイトメガロウイルス感染症（14.2%）とこの2疾患で56.2%を占めるも、2011年より相対頻度および実数ともやや低下していた（2011年のこの2疾患の占める割合60.1%）。続いてカンジダ症（12.1%）、カポジ肉腫（5.4%）、活動性結核（5.2%）非ホジキンリンパ腫（4.5%）と続いた。2012年はクリプトコックスが（4.0%：22例）と昨年（0.8%：5例）から著明に増加し、トキソプラズマ脳症も2009年には一旦減少したものの、その後増加し続けている。カポジ肉腫および非ホジキンリンパ腫のような悪性腫瘍は近年横ばいである。

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年からは8.3%と横ばいであった。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、感染症疾患では悪性腫瘍や非感染性の脳症と比較すると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。しかしながら主要4感染症のうち結核を除くと2010年から若干ART導入時期が早まっている傾向がうかがえた。ART導入の時期と転帰との係については、全疾患で見ると、15日以降のART開始群と比較すると同時～14日以内のART開始群で死亡率が有意に高かった（4.1% vs 18.2%, $p < 0.0001$ ）。30日を区切りにして比較した場合でも、早期ART開始群（同時～30日以内）で有意に死亡率が高かった（3.6% vs 9.2%, $p < 0.0001$ ）。疾患別にみると、ニューモシスチス肺炎およびサイトメガロウイルス感染症と同様の傾向であった。これについてはさらに今後のデータの蓄積が必要である。

A. 研究目的

HIV/AIDS感染症の診断や治療については、日和見合併症への認識の高まり、診断技術の開発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、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、ひとたびAIDSを発症すればその死亡率は約10%と高く、早期発見への課題は多く残されている。一方、厚生労働省エイズ動向委員会が報告した2012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1002件と、前年より54件減少し、AIDS患者の報告数は447件で、前年より26件減少し、合計で1449件と、2011年横ばいから大幅に減少に転じた。これが諸介入によりその数が減少してきたのかは、今後の動向を注意してみていく必要がある。またARTの早期化も叫ばれる中、本邦での実態調査も重要である。このような状況のもと、日和見合併症の動向については引き続き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381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2012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、研究計画は公益社団法人地域医療振興協会市立大村市民病院倫理委員会に諮り承認を得た（受付番号15-4）。アンケート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25年度は381のHIV診療拠点病院にアンケートを送付し、241病院（付録2）から回答が得られた（回答率63.3%）。2012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（35.7%）で、罹患患者数は411例、総エピソード数は556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2012年エイズ発生動向年報報告のAIDS患者報告数と一致して減少傾向となった。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、2012年は82.7%であり、2007年以降増加し続けていたがやや減少した。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、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」の患者を区別して回答いただいているが、その割合は増減を繰り返しながら横ばいである。（2012年は両群で13.7%）。（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、2012年では90.8%と2011年よりやや低下したが大きな変動は見られていない。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2012年では全体の0.9%、治療群の9.8% (5例/51例) を占め減少した。

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2002年以降の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るが、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(23.4%)見られた。一方、この群ではARTを6ヶ月以上継続されている例は

40%であった。これらを2012年に限ってみると(図5)、特徴的であったのは、診断後1年以上経過してから発症した群でのART中断中である症例は減少したものの(3例、7.7%)、6ヶ月以上の治療中にもかかわらずAIDS発症に至った症例が、数割合ともが増加していた事である(23例、59%)。疾患は非ホジキンリンパ腫8例、結核4例、サイトメガロウイルス感染症3例、カンジダ症3例、進行性多巣性白質脳症2例、その他3例と、2011年にはこの群においてカポジ肉腫も4例見られ、悪性腫瘍が目立ったが、2012年には見られなかった。

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

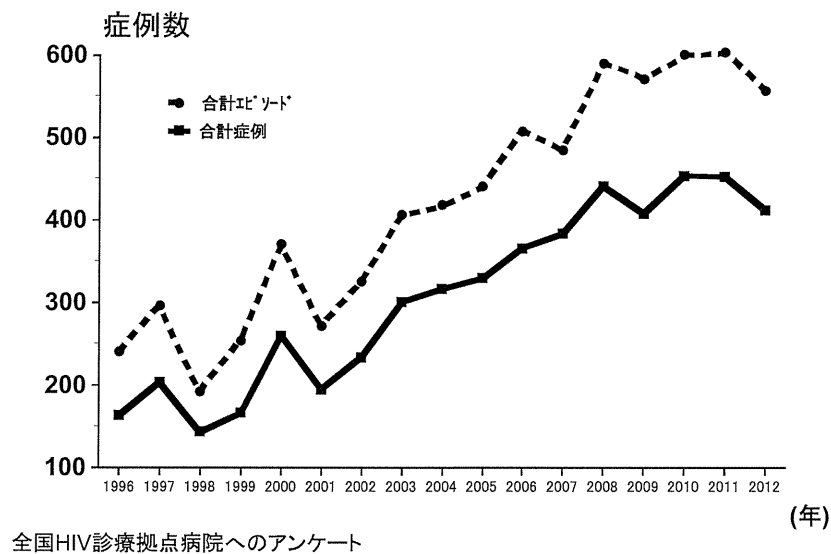
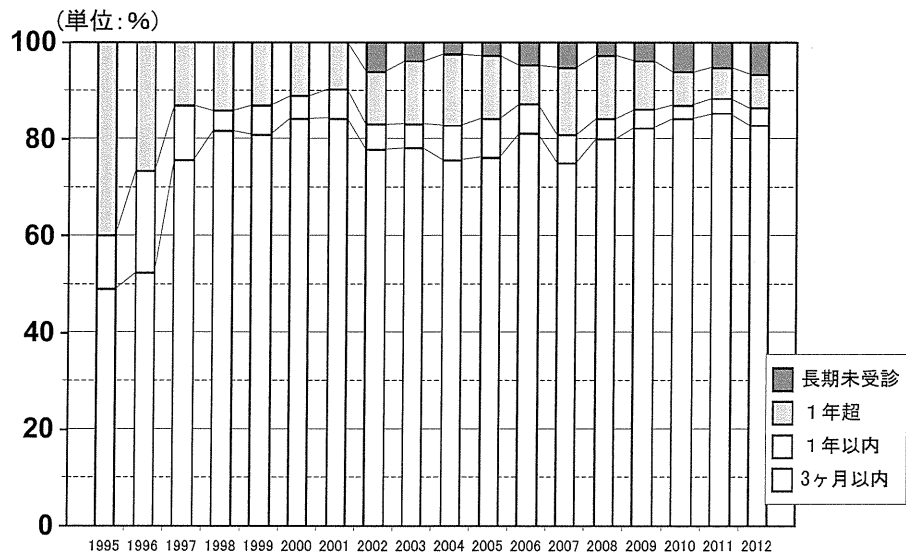


図1 日和見合併症報告数の推移



※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

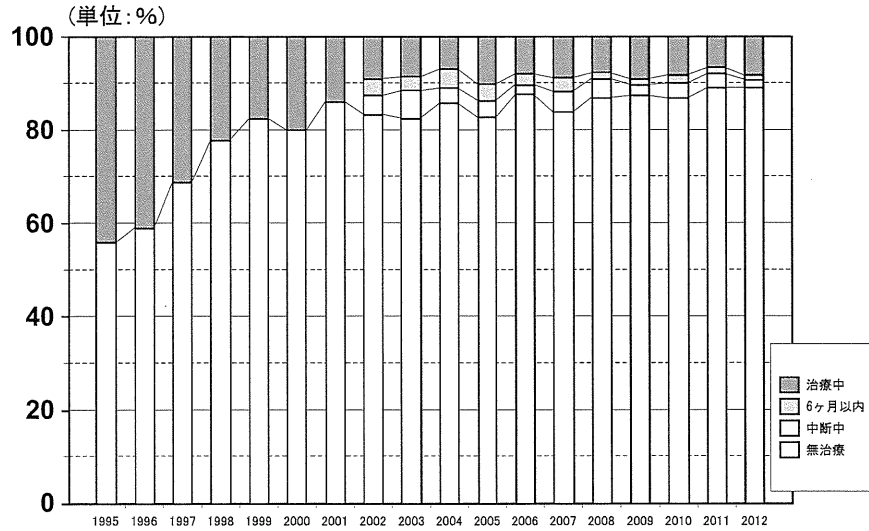
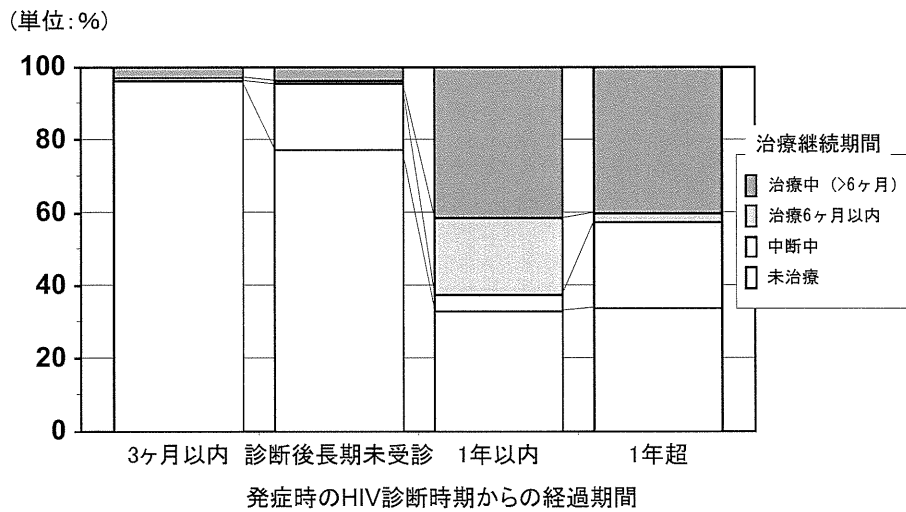


図3 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無



* 治療中6カ月以上または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

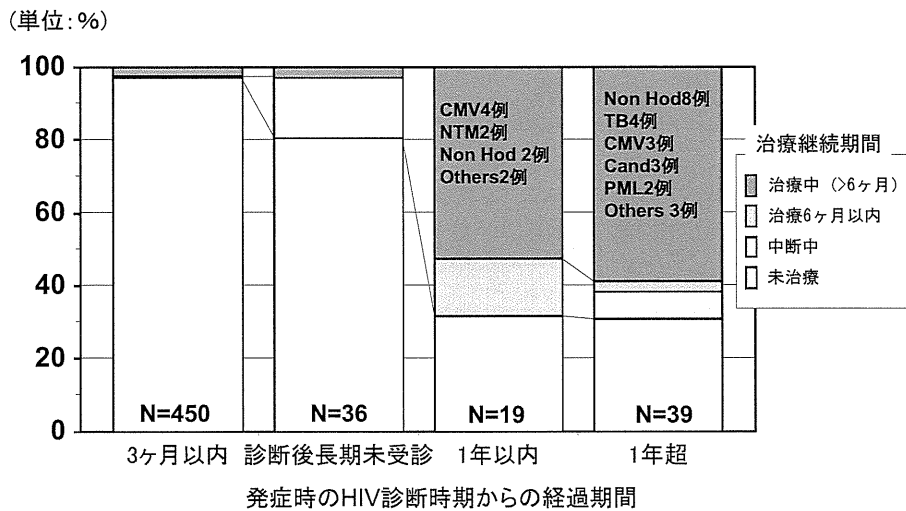


図5 日和見合併症発症時のHIV診断時期とHIV治療の関連2012年

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%台で推移しているが、2012年はややその割合が増加した(28%)。

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チス肺炎で(37.1%)、ついでサイトメガロウイルス感染症(14.3%)、カンジダ症(12.4%)、結核(8.2%)、カポジ肉腫(4.6%)、非結核性抗酸菌症(4.2%)の順であった。図8には最新の2012年だけの頻度を示した。発症疾患はこの数年と同様に2012年もニューモシチス肺炎

(PCP)が最多であり(42.0%)、次にサイトメガロウイルス感染症(14.2%)とこの2疾患で56.2%を占めるも、2011年より相対頻度および実数ともやや低下していた(2011年のこの2疾患の占める割合60.1%)。続いてカンジダ症(12.1%)、カポジ肉腫(5.4%)、活動性結核(5.2%)非ホジキンリンパ腫(4.5%)と続いた。2012年はクリプトコックスが(4.0%：22例)と昨年(0.8%：5例)から著明に増加したのが特徴的であった。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。

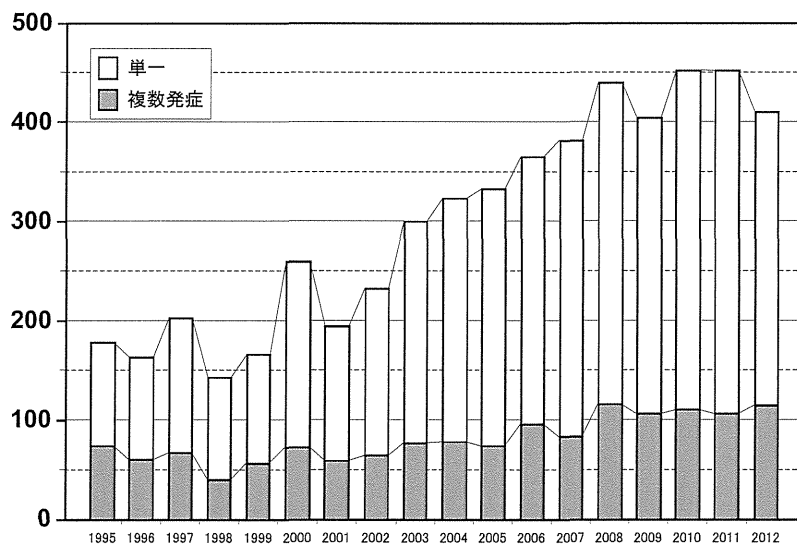


図6 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

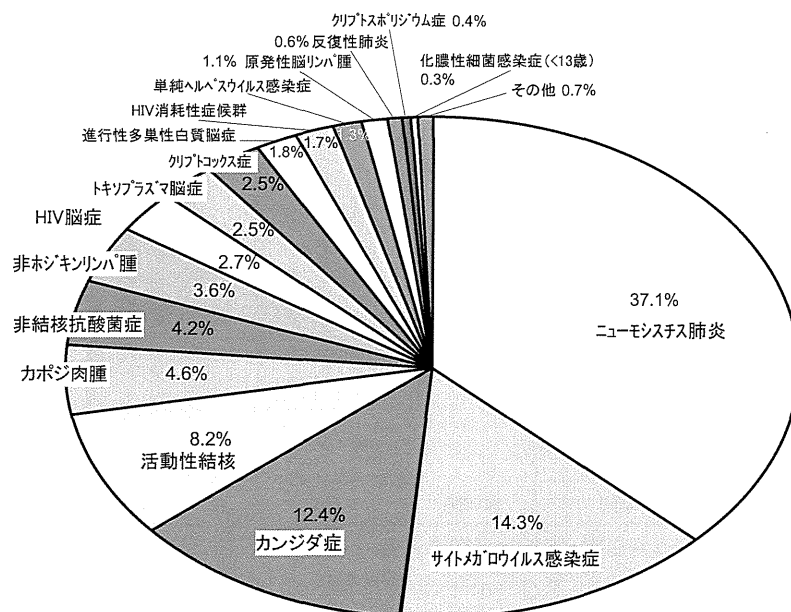


図7 AIDS指標疾患の頻度1995-2012

疾患の頻度の年次推移をみてみると、主要感染症疾患では（図9：症例実数、図10：相対頻度）では、ニューモシチス肺炎が年々増加しているのが目立っていたが、2012年に関しては実数割合とも減少していた。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減少傾向にあり、日本における結核罹患率の推移（年々減少している）を反映したものかもしれない。悪性腫瘍（図11：症例実数、図12：相対頻度）ではカポジ肉腫と非ホジキンリンパ腫がいずれも増減しつつも全体的には増加傾向を示している。しかし、

2012年についてはいずれも減少していた。脳原発リンパ腫については一旦低下傾向であったが2002年以降増加し2005年からは横ばい、2009年以降は減少傾向である。その他の疾患を図13～図16（図13・15：症例実数、図14・16：相対頻度）に示した。2012年はクリプトコックス症が過去最高の症例数（頻度としては2001年に継ぐ2番目）で2011年の5例から22例へと著明に増加した。トキソプラズマ脳症は2009年には一旦減少したものの、その後増加し続けている。症例数は少ないが、HIV脳症は一度減少したが1999年以降増減を繰り返しながらも増加傾向を示している。

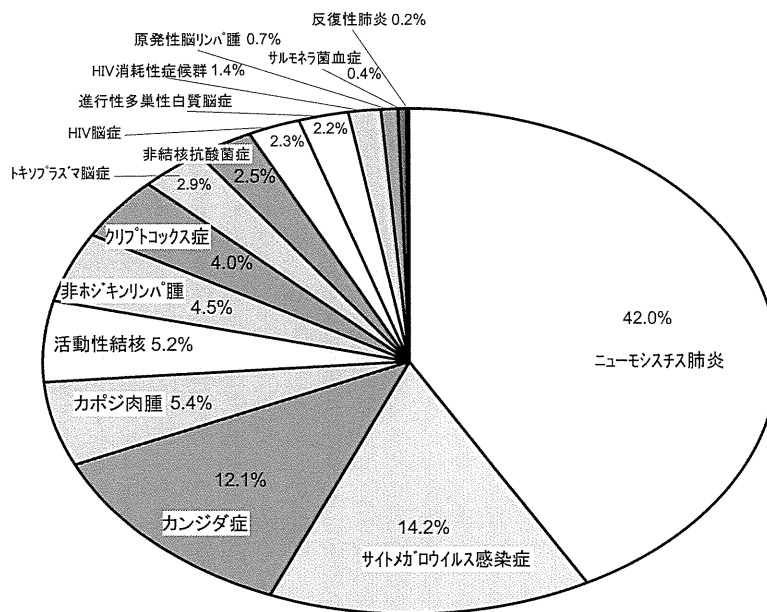


図8 AIDS指標疾患の頻度2012

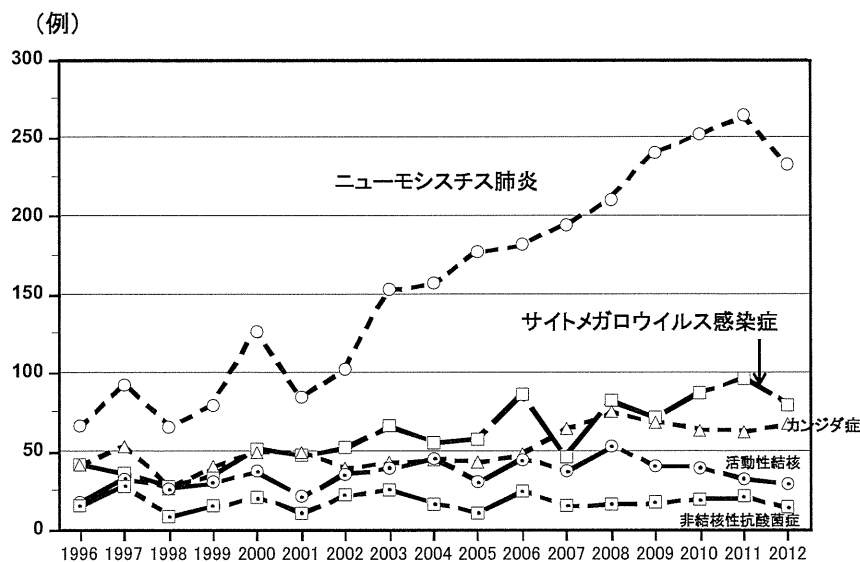


図9 頻度の高い日和見合併症例数の推移