腫瘍発生時期（図12）はHIV診断から1年以上経過しての発症が全体の7割を占め、3ヵ月以内（同時発見を含む）が8割の日和見感染症とは対照的であった。すなわち、HIVと診断されしばらく経過を見ている間に腫瘍が発生してきている状況が明らかとなった。

腫瘍患者の転帰（図13）では完全寛解・部分緩解を認めたのは50.8%であった。

D. 考察

本研究により、日本においてもHIV感染者での非指標悪性腫瘍は年々増加してきていることが明らかとなった。ただ、これまでの研究ではHIV感染者の腫瘍発生率は日本人癌罹患率と比較すると高い傾向にあったが、年々その倍率は低下してきており、2011～12年の発生率を、昭和60年モデル人口での年齢調整罹患率で比べた場合、日本人の癌罹患率の0.96倍とほぼ同等となった。Powles Tら[3]は2002～2007年の間の発生率比は2.49倍と報告しているが、本研究によるデータはエイズ指標疾患に含まれる悪性リンパ腫や子宮頚癌、カポジ肉腫がこの集計では除外されていることなども考慮する必要がある。

発生腫瘍の分布は明らかに日本人の一般的な腫瘍頻度と異なっており、肺癌、肝臓癌、白血病や口腔・咽頭・喉頭部腫瘍、肛門部癌、睾丸・精巣腫瘍が特徴的であった。肝臓癌は合併感染するC型肝炎やB型肝炎の影響が、肛門部癌などはヒト

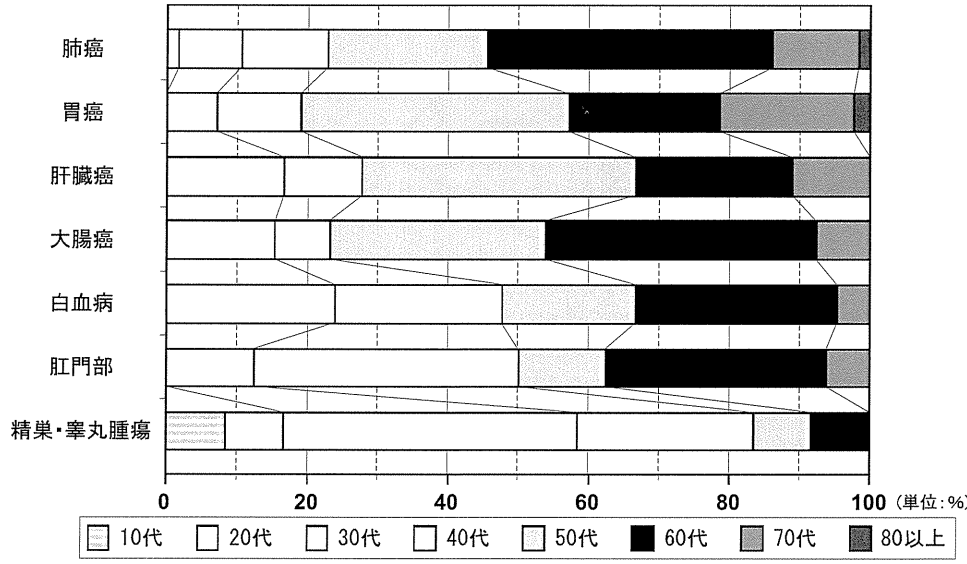


図11　腫瘍別の発症時年齢

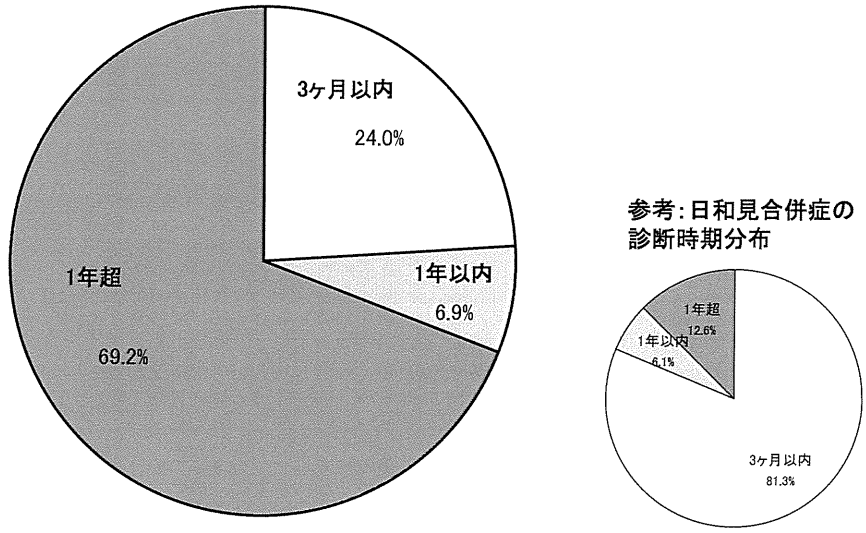


図12　HIV診断から腫瘍発生までの経過期間

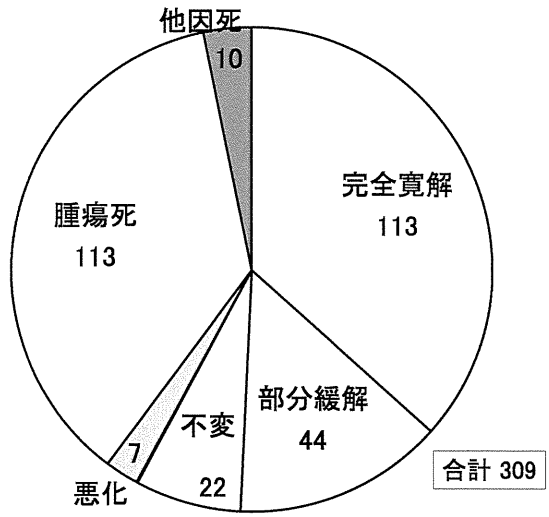


図13

パピローマウイルスとの関連が示唆されているが、肺癌や頭頸部腫瘍ではウイルス感染との関連は明らかになっていない。特に日本では白血病の罹患率が高いことが特徴で、疾患としては骨髄性・リンパ性、急性・慢性のいずれもが認められており、型別での特徴は見られなかった。

主要6疾患の年次別発生数を見ると、この数年で肺癌の急増が目立ってきていた。明確なデータはないが、HIV感染者では喫煙などの肺癌の発生要因が高い可能性があり、今後HIV感染者の禁煙の促進は重要な課題になるものと思われる。一方で血液製剤による感染者のC型肝炎ウイルス共感染によると推定される肝臓癌は、2007年の7例をピークに減少傾向である。これは精力的に行われているC型肝炎対策が功を奏した可能性があるが、2012年は3例とこれまでよりやや増加しており、今後も経過を注目する必要があると思われた。

腫瘍発症時のCD4分布を見るとCD4が低いほど頻度は高かったものの、傾斜はなだらかであり、日和見感染症ほどCD4との強い関連は認められなかった。また、年齢を見ると40歳代以上の年齢が高い患者での発症が主となっていた。また、悪性腫瘍の発見はHIV患者診療が1年以上経過して発生することが大半であった。HIVの治療によってCD4数が改善しても悪性腫瘍発生のリスクは大幅には低減せず、HIV感染者を長期に診療していくにつれて悪性腫瘍が見られていくことになる。今後のHIV診療では、抗ウイルス療法のコントロールや代謝系合併症などの注意にくわえて、悪性腫瘍の早期発見のための定期的なスクリーニングの実施が、一般中高年者の外来以上に求められていくもの考えられた。

E. 結論

HIVにみられる悪性腫瘍の発生状況を調査し、その特徴を明らかにした。特に肺癌の急増は早急な対応が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

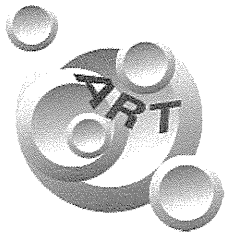
特記事項なし。

G. 参考文献

1) 国立がんセンターがん対策情報センター
地域がん登録全国推計によるがん罹患データ
(1975年～2010年)
:http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html
2) 平成24年エイズ発生動向年報：
http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm
3) Powles T., et.al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol. 2009, 27:884-890.

H. 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



HIV診療業務の業務負担調査

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、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

研究要旨

HIV診療拠点病院におけるHIV診療の附帯業務の負荷を明らかにするためにアンケート調査を行った。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。

A. 研究目的

HIV感染症の診療では、単に疾患の診断と治療のみならず、様々な合併症や、副作用が強い薬剤による治療が行われたことによる副作用対応、社会的背景や潜在的な差別などに起因する障壁に対する対応など多彩な業務が発生してきた。これらの附帯する業務は抗ウイルス療法（Anti-retroviral therapy; ART）の変遷などに伴って変化してきている。HIV診療拠点病院ではこれらの対応のため多忙を極めており、種々の支援を必要としている。どのような支援策が必要かを明らかにする目的で、現在のHIV診療での業務負担の現状を調査した。

B. 研究方法

HIV診療拠点病院を対象にアンケート調査票を送付して記入を依頼する方法をとった。HIV関連日和見合併症の疫学研究で行っているアンケート調査に、業務負担調査票も同梱してHIV診療拠点病院へ送付し、回答を依頼した。

アンケート項目についてはHIVの診療と抗ウイルス療法という主たる業務以外のもので、これまでにHIVに関連する病態や関連業務として考えられた27項目について1）現在の業務負担として大きいもの5項目とその順番（1～5位までの順位付け）、2）この数年とそれ以前を比較して、業務量は増加、不変、減少しているかどうか、あるいは未経験か、を調査票へ記入するよう依頼した。また項目にない業務で負担があるものについては自由記載欄を設けて記入を依頼した。調査票への回答は主たる担当者の主観にゆだね、実際の業務量を調査するなどの負担は求めなかった。回収されたデータはMicrosoft Accessをもちいてデータベース化し集計した。

C. 研究結果

HIV診療拠点の159施設（41.0%）から回答が得られた。

現在の附帯業務の負担として、最も多いもの（1番と記入されたもの）について図1に示した。現時点でも日和見感染症の診断を挙げた施設が最も多く、次いでHIV患者を受入可能な介護施設の確保が続き、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番であった。1～5番までのいずれかに挙げられたものを集計すると（図2）、最頻はやはり日和見感染症の診断であり、次いで腎機能障害への対応、脂質代謝異常、ウイルス性肝炎、日和見感染症治療薬に伴う副作用対策の順であった。

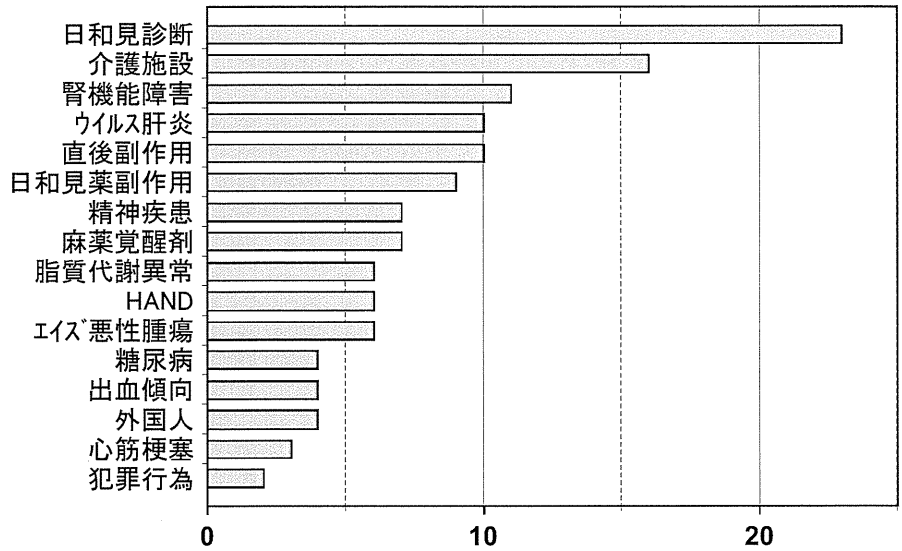


図1　HIV診療の附帯業務で最も業務負担があるもの

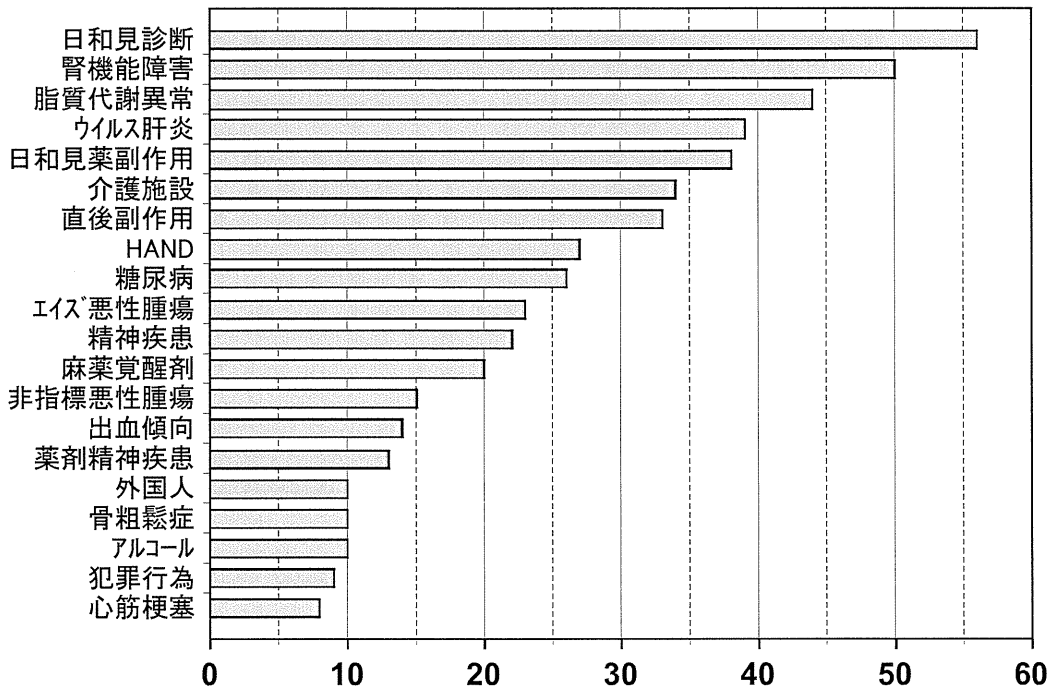


図2　HIV診療の附帯業務負担トップ5として多いもの

項目として明示した27項目のうち、経験がないものの頻度を図3に示した。抗HIV薬による乳酸アシドーシスが最も多く、外国人患者への対応、患者の犯罪行為、アルコール症、その他の血管障害、脳血管障害が未経験のものとして頻度が高かった。一方頻度が低かったもの（すなわち多くの施設で経験があるもの）は日和見感染症の診断、日和見感染症の治療薬の副作用、抗HIV薬の短期的に見られる副作用、脂質代謝異常、腎機能障害の順であった。

最近の業務の増減では、業務が増加しているもの（図4）は腎機能障害、脂質代謝異常、介護施

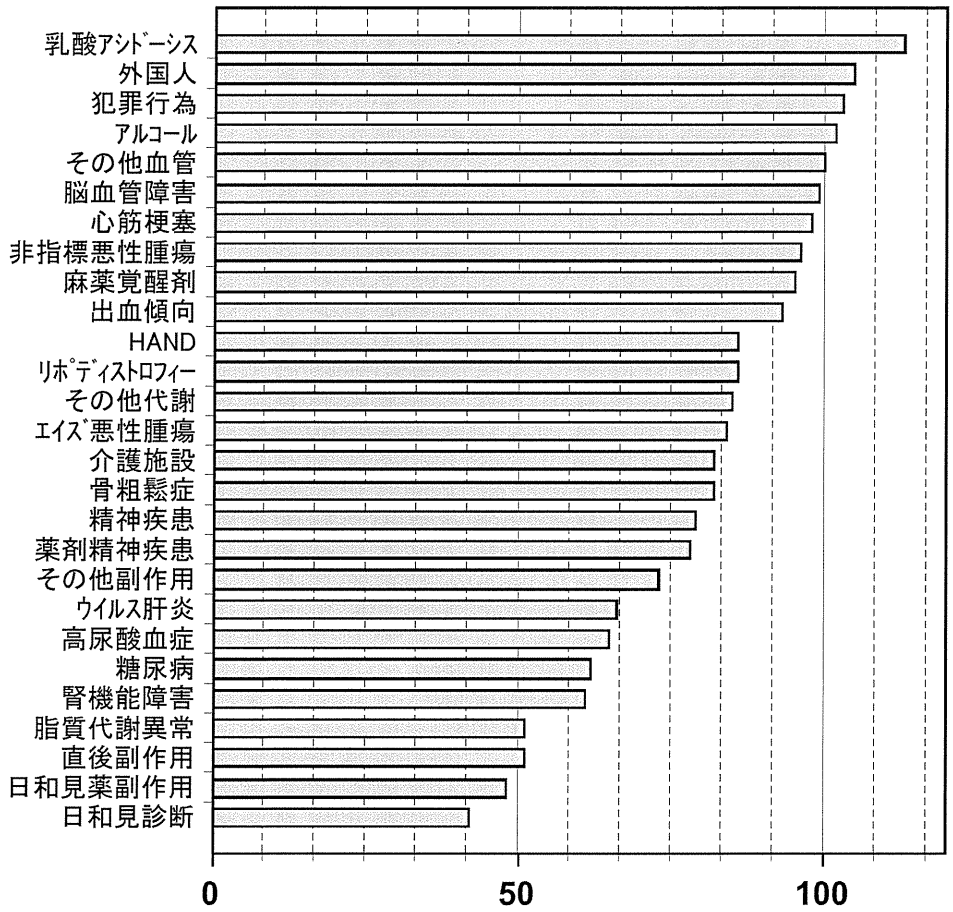


図3　HIV附帯業務のうち経験のない施設の頻度

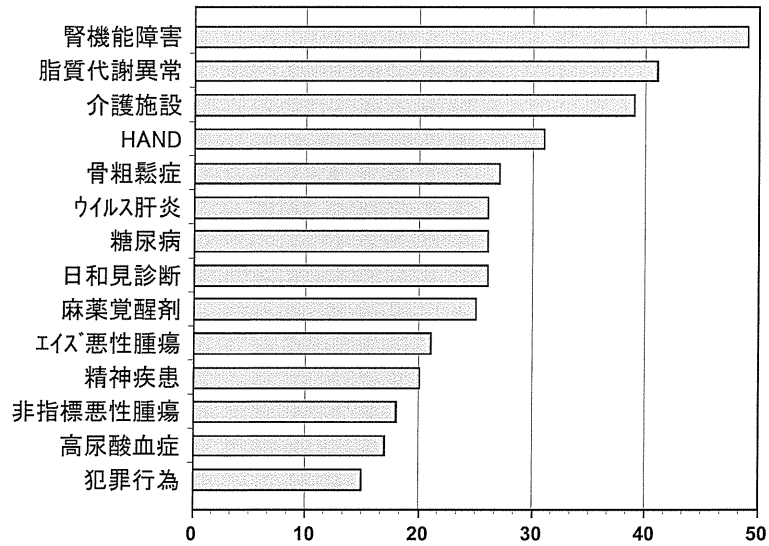


図4　最近増加しているHIV附帯業務

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。減少しているもの（図5）はリポディストロフィー（抗HIV薬とHIV感染症に伴う脂質分布異常）への対応が最頻で、抗HIV薬の短期的に見られる副作用、抗HIV薬による精神疾患、抗HIV薬による乳酸アシドーシス、その他の抗HIV薬による副作用の順、となっていた。不変のもの（図6）は日和見感染症治療薬の副作用対応、日和見感染症の診断、高尿酸血症、糖尿病、ウイルス性肝炎への対応、の順であった。

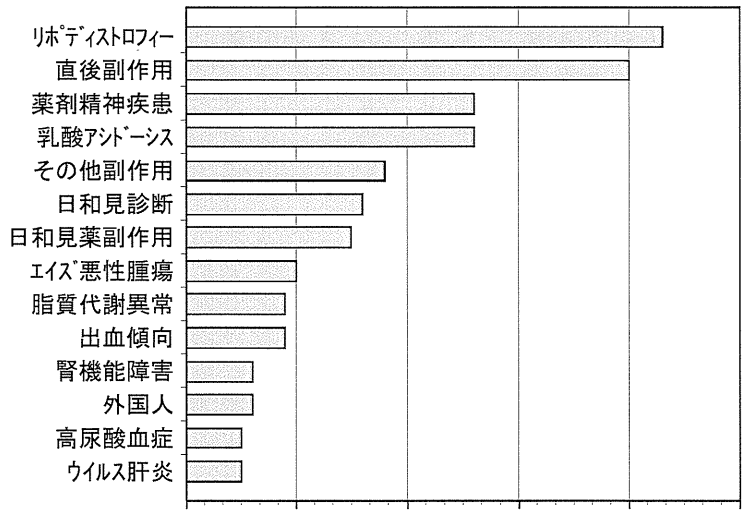


図5　最近減少しつつあるHIV附帯業務

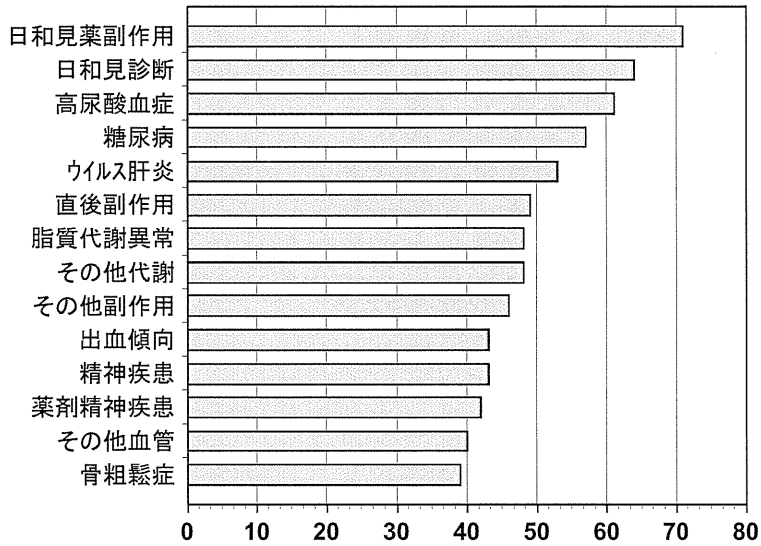


図6　負担が不変のHIV附帯業務

D. 考察

HIV感染症の診療では、本来のHIV患者の直接診療と抗HIV薬による治療以外に、多彩な業務が発生する。一般的な疾患治療薬と比べて、副作用が多い薬剤による治療が行われてきたためにこれらへの対応であったり、日和見合併症への対応やHIVの持続感染にともなって見られてくる合併症、HIV感染者の背景や潜在的な差別によって他の疾患では見られにくい社会的な対応業務など多彩に渡る。本研究など調査への対応業務の負担が多いことも指摘されている。これらの業務負担がどの程度であるかについてを調査したデータはこれまでなかった。本研究班では日和見合併症の調査を長年にわたって行ってきており、多くの施設の協力が得られておりこのような調査を行う背景が整っていると考えられた。

多くの施設での業務負荷となっているもので、最頻のものはHIV感染症の診療の初期から続いている日和見感染症の診断であった。それらに引き続き見られたのが腎機能障害、脂質代謝異常への対応など抗HIV薬やHIV感染症自体に伴って長期的に発生してくる合併病態への対応であった。また凝固因子製剤によるものや、性感染症としてのウイルス性肝炎が高頻度であった。また、患者の高齢化や合併疾患に伴う障害の固定で患者の介護施設を確保する必要が高まってきているが、HIV感染症があるために受入困難となっていることへの対応が多くの施設で問題となってきていることも明らかとなった。またHANDへの対応も最近増加していると回答されていた。一方で、以前頻用された抗HIV薬に伴う副作用として知られていたリポディストロフィーや精神症状、乳酸アシドーシスへの対応頻度は最近では減少してきていた。

本研究は、HIV診療施設として登録されている施設へのアンケートであり、HIV診療業務負荷の多寡を考慮せずに集計したため、HIV患者を多く診ている施設での負担の割合とは必ずしも一致しない側面もあるが、逆に全国の施設での現状を明らかにしたという意味で貴重な成果と考えられる。

E. 結論

最近のHIV診療施設での業務負担の内容を明らかにした。日和見感染症の診断は引き続き頻度の高い業務であったが、長期治療に伴う腎障害や脂質代謝異常への対応、高齢化などに伴う介護施設の確保などの負担を多くの施設が抱えていた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

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、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）

研究要旨

HIV合併MAC感染症におけるキャピリアMAC抗体の測定は感度が低く、診断における有用性は乏しかった。ただし、他抗酸菌感染による偽陽性はなく、陽性の場合の診断的意義は高い可能性がある。測定は保存血清で十分可能であると考えられた。
HIV感染患者の虫垂炎の後方視検討により、赤痢アメーバ感染が稀ではなく、15.6%以上で見られることが判明した。臨床像の比較では非感染例と感染例の差異は全く認められなかった。赤痢アメーバ感染がある場合、一定の確率で重篤な合併症を起こすリスクがあるため、病理医による積極的な鑑別が必要であると考えられた。
HIV患者において*H. pylori*は0.56/100人・年で新規感染しており、感染した場合は胃癌の発生リスクが高い可能性が示唆された。今後の定期的*H. pylori*感染のスクリーニング検査の必要性について検討する必要がある。

A. 研究目的

1996年以降、強力な抗HIV療法（ART）が行われるようになってから、日和見疾患の発生率および死亡率は劇的に低下し、HIV感染症の予後は著しく改善した。しかしながら、現在でも感染者の約3割は、AIDSを発症してのちにHIV感染が判明しているいわゆる"いきなりエイズ"であるのが現状である。そのため、ARTが可能な今日においても、難治性日和見疾患により、救命できない症例が後を絶たない。今後、HIV感染症の予後をさらに改善するためには、早期発見、早期治療による"いきなりエイズ"症例を減少させる必要があることはもちろんであるが、ART導入に伴う免疫再構築症候群（IRIS）の対策や、人種により頻度に差のある治療薬物の副作用発現率なども念頭においた、日和見疾患の最適治療法を確立する必要がある。

本研究では、エイズ関連日和見疾患に関する臨床的検討および解析を行い、現時点での最適治療に関する提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

1）HIV合併MAC症症例における血清学的診断の後視的検討（青木孝弘）

目的

ARTが導入されるようになってからHIV患者における播種性MAC（*M. avium* complex）症は減少傾向となっている。しかしながら、一旦発症すると現在でも治療に難渋する重要な疾患である。確定診断には、病変部位からの菌体の同定が必要であるが、血液培養の感度は十分とは言えず、診断に苦慮する例も少なからず存在する。現在、結核症においては補助診断法としてIGRA（QFTおよびT-spot）が利用可能であるが、播種性MAC症については簡便な補助診断法は存在しない。2012年に非HIV患者の肺MAC症を血清学的に診断する診断法（キャピリアMAC抗体ELISA）が登場した。サンドイッチEIA法により、検体血清中の抗GPL core IgA抗体を測定する方法である。本診断法の肺MAC症における診断的有用性は、カットオフ値として0.7U/mLを用いると、感度84.3%、

特異度100%と優れているが、HIV合併結核における検討はこれまで行われていないのが現状である。本検討では本診断法のHIV合併MAC症の診断における有用性を検討することを目的とする。

方法

1996年4月から2013年5月までにエイズ治療研究開発センター（ACC）で細菌学的に診断されたHIV合併MAC症を対象とした。コントロール群として非MAC抗酸菌感染例20例を無作為に抽出した。臨床情報は診療録より収集し、同意の得られている患者の保存血清を用いて血清診断を実施した。

結果

臨床的にMAC感染症と診断されたのは74例であり、このうち細菌学的に菌が証明できており、かつ保存血清が利用可能であった46例（播種性MAC症24例、MAC-IRIS 21例、肺MAC症1例）を対象に検討を行った。キャピリアMAC抗体は播種性MAC症の1例（4.1%）と肺MAC症の1例のみで陽性であり、MAC-IRISでは全例陰性であった。凍結保存による検査の再現性の問題を検討するため、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。コントロール群として測定を行った20例（*M. tuberculosis* 10例、*M. kansasii* 7例、*M. lentiflavum* 1例、*M. genovense* 1例、*M. chelonae* 1例）については本法は全例で陰性であった。

考察

HIV合併MAC感染症におけるキャピリアMAC抗体の測定は感度が低く、診断における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。

2）HIV感染合併虫垂炎症例におけるアメーバ性虫垂炎の頻度とその特徴（渡辺恒二）

目的

2000年以降日本では、赤痢アメーバ症例が急増（報告数：1999年 276件⇒2007年 801件）し、その多く（8割以上）は国内感染と報告されている。主な感染経路は性行為による糞口感染で男性同性愛者（MSM）や性風俗で働く女性（CSW）に感染拡大していることが懸念されている。一方、赤痢アメーバは急性虫垂炎の原因となることが知られており、赤痢アメーバ感染に気づかず、虫垂切除後に縫合不全を来し回盲部広範切除になる症例や、腸管壊死で死に至る症例が国内外から報告されている。切除虫垂標本のHE染色では、赤痢アメーバ病原体の *E. histolytica* を同定することが難しく、疑った場合にはPAS染色を追加しなければならないが、実際にはルーチンには実施されていないのが現状である。本検討では、HIV合併虫垂炎患者で赤痢アメーバ感染がどの程度見られるのか、赤痢アメーバ感染を疑う臨床的手がかりが存在するかどうかを検討することを目的とする。

方法

1996年4月から2012年2月までの間にACC通院患者で虫垂切除術を受けた症例を対象とした。赤痢アメーバ感染の診断は、切除標本よりPAS染色で栄養型アメーバが確認されるか、あるいは切除組織生検体の *E. histolytica* 特異的PCR陽性（異なるプライマー3種類で全て陽性）の場合とした。ただしPCR法は2009年以降の症例のみであり、かつ切除症例の全例で実施されているわけではない（6例で実施）。

結果

虫垂切除例45例のうち、7例（15.6%）で赤痢アメーバ感染が診断された（図1）。赤痢アメーバ感染例（n=7）と非感染例（n=38）の臨床像の比較を表1に示した。赤痢アメーバ抗体の有無も含め、両者に臨床像の有意な差異は認められなかった。赤痢アメーバ感染7例中6例で術後にメトロニダゾールによる赤痢アメーバの治療が行われていた。術後縫合不全例はなく、1例で術後18ヶ月後にアメーバ性腸炎の発症が見られた。PCRは虫垂炎症例6例でのみで実施されただけであるが、うち3例（50%）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。

考察

赤痢アメーバ感染により虫垂炎を発症し、感染が見逃された場合には一定の確率で縫合不全など

重篤な合併症を起こすリスクが存在する。今回の検討結果からは、術前の臨床像から通常の虫垂炎と鑑別することは困難であった。HIV感染患者の虫垂炎を診る場合、赤痢アメーバ感染を念頭に置き、PAS染色などで病理医による積極的な鑑別が必要であると考えられる。

3）HIV感染者における*Helicobacter pylori*新規感染と既感染者の治療経過と合併症について（矢崎博久）

目的

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明らかにすることを目的とする。

方法

同意の得られた358例を対象として前向きに追跡調査を行った。リクルート時に*H. pylori*抗体陰性かつ呼気検査陰性であった280例については、うち同意の得られた234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い、新規感染率の検討を行った。

結果

観察中に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）、

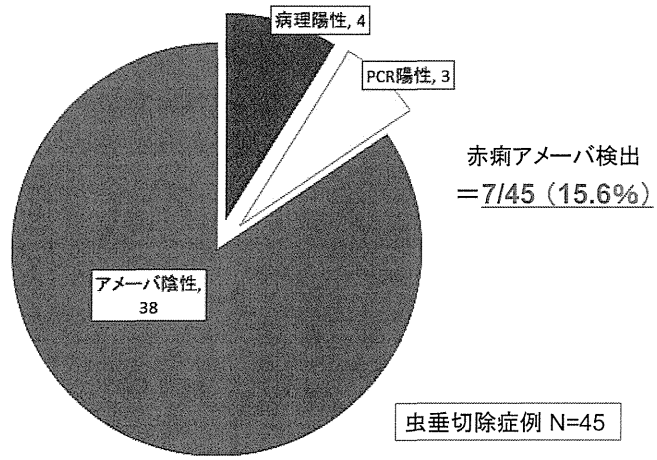


図1　HIV合併虫垂炎症例における赤痢アメーバ感染の割合

表1　HIV合併虫垂炎症例における赤痢アメーバ感染例と非感染例の臨床像

	All (n=45)	アメーバ (n=7)	非アメーバ (n=38)	p value
白血球数, /μL	11000 [3590-26060]	13,760 [10,100-16,690]	10,385 [3,590-26,060]	0.38
CRP, mg/dL	4.33 [0.07-37.7]	9.4 [1.1-15.4]	4.2 [0.1-37.7]	0.38
糞石（CT所見）	14/44 (31.8%)	42.9 % (3/7)	29.7 % (11/37)	0.39
腹膜炎（CT所見）	22 (48.9%)	28.6 % (2/7)	52.6 % (20/38)	0.23
アメーバ抗体陽性 うち抗体の陽転化	17/40 (42.5%) 8 cases	33.3 % (2/6) 1 case	44.1 % (15/34) 7 cases	0.49

中央値 [範囲] もしくは % (n) で記載

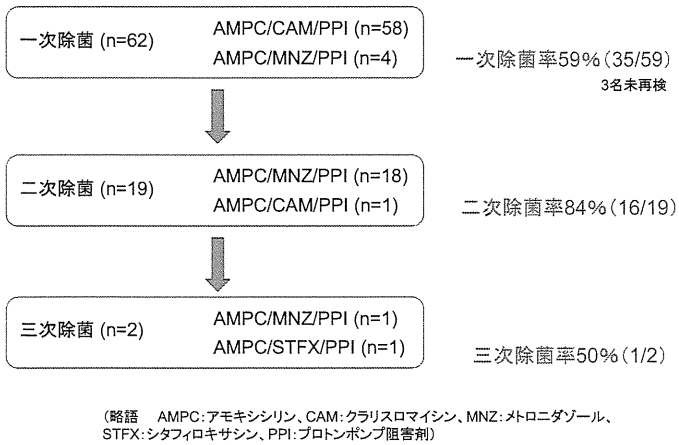


図2　*H. pylori*陽性83例の経過（除菌62例、未治療21例）

三次除菌50%（1/2）であった（図2）。*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、潰瘍瘢痕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。

考察

HIV患者における*H. pylori*の感染率、除菌成功率、内視鏡所見を明らかにした。感染71例中4例で早期胃癌が発見されたことは特筆すべき事項であり、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ものである。

E. 結論

HIV合併MAC感染症におけるキャピリアMAC抗体の測定は感度が低く、診断における有用性は乏しかった。

HIV感染患者の虫垂炎においては、赤痢アメーバ感染が稀ではなく、一定の確率で重篤な合併症を起こすリスクがあるため、PAS染色を行い病理医による積極的な鑑別が必要であると考えられた。

HIV患者において*H. pylori*は0.56/100人・年で新規感染しており、感染した場合は胃癌の発生リスクが高い可能性が示唆された。今後のスクリーニング検査の必要性について検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 原著論文

1) Mizushima D, et al, Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. PLoS One. 2013 May 28;8(5):e65348
2) Watanabe K. et al, Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. J Infect Dis. 2013 Dec 13. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 青木孝弘、他　HIV合併MAC症症例における血清学的診断の後視的検討　第27回日本エイズ学会学術集会・総会　熊本　2013年
2) 渡辺恒二、他　HIV感染合併虫垂炎症例におけるアメーバ性虫垂炎の頻度とその特徴　第27回日本エイズ学会学術集会・総会　熊本　2013年
3) 矢崎博久、他　HIV感染者における*Helicobacter pylori*新規感染と既感染者の治療経過と合併症について　第27回日本エイズ学会学術集会・総会　熊本　2013年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

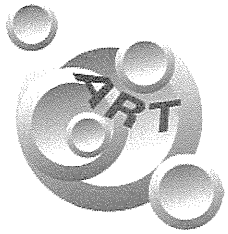
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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

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：比島恒和[1)]、味澤　篤[1)]、峰宗太郎[2)]、猪狩　亨[2)]、望月　眞[2)]、照屋勝治[2)]、田沼順子[2)]、菊池　嘉[2)]、岡　慎一[2)]、児玉良典[3)]、上平朝子[3)]、白阪琢磨[3)]、小柳津直樹[4)]、大田泰徳[4)]、鯉渕智彦[4)]、岩本愛吉[4)]、長谷川秀樹[5)]、岡田誠治[6)]、安岡　彰[7)]

[1)]がん・感染症センター都立駒込病院
[2)]国立国際医療研究センター
[3)]大阪医療センター
[4)]東京大学医科学研究所
[5)]国立感染症研究所
[6)]熊本大学
[7)]大村市民病院

研究要旨

HIV陽性者の剖検における日和見感染症および腫瘍の頻度を東京、および大阪の主要エイズ拠点病院4院について、調査した。1985年から2012年までに当該病院で行われたエイズ剖検例225例を対象とした。最も頻度の高い感染症はサイトメガロウイルス感染症で63%の症例で確認された。以下、ニューモシティス肺炎（29%）、非定型抗酸菌症（14%）、カンジダ症（11%）と続く。これらの日和見感染症はARTが導入された患者では減少傾向にある。腫瘍性疾患では悪性リンパ腫は31%、カポジ肉腫は17%のエイズ剖検例に認められた。悪性リンパ腫は直接死因の第1位で、ARTが導入された患者にやや頻度が高い。非エイズ指標悪性腫瘍の発症は9%の症例に見られ、肝癌、肺癌、白血病、ホジキンリンパ腫、胃癌が含まれる。ARTが導入された患者での腫瘍性疾患の増加は顕著であり、今後も悪性腫瘍の発生には注意が必要である。

A. 研究目的

HIV陽性者の剖検例における日和見感染症、腫瘍の頻度を調査した研究は少なく、とくにARTを導入されたあとに行った調査、報告は世界的にも少ない。剖検例は全身臓器を詳細に検討されることから、臨床的に発見できなかった感染症が見つかることもあるなど、HIV感染から死亡に至る過程を知る上で非常に重要な資料が得られることがある。当班の長年の研究により、日本のエイズ患者においても、さまざまな日和見感染症が合併することが明らかにされており、かつ、悪性リンパ腫、カポジ肉腫をはじめとした腫瘍性疾患の頻度も高いことが示されている。ARTが導入されてから、日和見感染症の頻度は減少しつつあるが、非エイズ指標悪性腫瘍を含めた悪性腫瘍の発症率は，近年、むしろ、上昇傾向にある。肺癌や肝臓癌は、ARTにより、HIV感染者の長期生存が可能になったことが関連すると考えられるが、肺癌は喫煙との、肝臓癌はHBVなどのウイルス感染との関連もあり、単純ではない。

日本のエイズ剖検症例の多数調査は1993年に、厚生省科学研究費エイズ対策推進事業の中で行われた調査が最初のものであり、結果は「剖検例から見た日本のエイズ」として報告書にまとめられている（平成5年、厚生省エイズ対策推進事業HIV感染者の発症予防/治療に関する研究班、文部省エイズ制圧のための基礎研究班）。この報告書では118例のエイズ剖検例が紹介され、血液製剤からのHIV感染例が57%を占めていた。合併症としてはニューモシティス肺炎（PCP）が24例と最も多く、原因不明肺炎が10例とそれに続いた。悪性リンパ腫は8例、カポジ肉腫に至っては1例の報告のみであり、今日のHIV感染者の剖検例の実態とは大きく異なっている。

そこで、本研究班では、昨年度、日本病理学会の剖検輯報データベースを元に、日本におけるHIV陽性者の剖検例につき、日和見感染症、腫瘍の調査を行った。1985年から2009年までの間にHIV感染者の剖検例として登録されている症例は828例であり、病原体が同定されている疾患ではサイトメガロウイルス感染症（CMV）が最も多く、37%、次いでPCP (22%)、悪性リンパ腫（17%）、肝炎、肝硬変(11%)、カポジ肉腫(9%)、カンジダ症(6%)、非結核性抗酸菌症（NTM, 6%）と続く。悪性腫瘍では、悪性リンパ腫、カポジ肉腫が多いが、肺癌(1.7%)、肝癌（1.3%)、胃癌（1%)、白血病（0.5%）などが見られ、欧米で比較的よく報告される子宮頸癌の頻度は0.4％にとどまっている。これらのデータは剖検輯報データベースに登録されている記録に基づくものであり、ARTの有無などの臨床データが記載されていない。従って、ARTの影響を直接に調べることはできないが、ARTが導入された1997年の前後で、日和見疾患、悪性腫瘍の頻度を比較すると、1997年以降に有意に増加している日和見感染症は、カンジダ症，活動性結核、進行性多巣性大脳白質脳症（PML)、C型肝炎、B型肝炎、梅毒であり、逆に減少している疾患はNTMであった。悪性腫瘍でみると、肺癌が0.5%から2.8%へ、肝癌が0.5%から2.1%へ発症頻度が上昇していた。カポジ肉腫に関しては1997年前後で9-10%程度の発症であり、変化はないが、悪性リンパ腫は1997年までが15.3%、1998年以降が18.7%と暫増傾向にある。しかし、統計学的な有意差は認められなかった。

剖検輯報の実数は日本の剖検例のほぼすべてを網羅していると考えられるが、剖検輯報データベースに提供されるデータには詳細な臨床情報は含まれず、CD4値やARTの有無など、HIV感染症で考慮すべき臨床情報が得られていない。また、各症例の情報提供施設の施設名も匿名化されており、抽出情報から症例をたどることができない。そこで、本年度は、臨床経過を含めた詳細を、東京と大阪の主要エイズ拠点病院4院の病理担当者の協力を得て、特に、ARTの有無と合併症の発症との関連について、調査を行った。

剖検時に見いだされる日和見感染症はARTの時代においても治療が功を奏さなかった、問題のある疾患であり、これらの実態を正確に把握することは、今後の診断、治療を考える上で、有益である。

B. 研究方法

1. 剖検症例

1985年から2012年までの間に東京、および、大阪の主要エイズ拠点病院4院において行われたHIV感染者の剖検例225例を対象とした。各病院の病理担当医に調査を依頼し、回答を得た。調査内容は剖検年、年齢、性別、日和見疾患、および、腫瘍の種類と発生臓器、直接死因、CD4（死亡時に一番近い値)、ARTの有無（生涯に1度でもARTを受けていれば有)、HIV感染時の危険因子などである。臨床情報はカルテなどの診療記録から得た。

2. 日和見感染症、腫瘍の検索

剖検時に検出された疾患の記録は剖検記録から収集した。必要に応じ、追加染色や検索を行い、日和見疾患等の確定を行った。各日和見疾患は病理組織形態、免疫組織化学、特殊染色などから診断を行った。悪性リンパ腫の組織分類はWHO第4版によった。カポジ肉腫の診断は病理組織学的診断と免疫染色でLANA-1を検出することで行った。

3. 統計学的解析

二標本ノンパラメトリック解析ではMann-Whitney U検定で、2×2分割表解析ではカイ二乗検定により有意差を検定した。

（倫理面への配慮）

本研究計画については国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認された（承認番号356）。また、当該4病院においてもそれぞれの施設における倫理委員会の承認が得られている。

C. 研究結果

1. 日本のエイズ剖検例における日和見感染症の頻度

全剖検数は1996年をピークに減少傾向にある（図1）。剖検例の平均年齢は44.4歳であり、最低年齢は12歳、最高年齢は80歳であった（図2）。95%は男性で、危険因子は35.6%が同性愛行為であった（図3）。CD4は平均51.5 cells/μLであり、半分以上の症例で50 cells/μL以下であった。ARTが導入されたのは1997年であるが、1997年以降は126人中66人がARTを受けている。生涯で一度もARTを受けなかった患者（ART(-)）と生涯で少なくとも一度はARTを受けた患者（ART(+)）のCD4はそれぞれ39.6と77.0 cells/μLであり、ART(+)の方が高いが、Mann-Whitney U検定では統計学的な有意差はない。

CMVは最も頻度の高い日和見感染症であり、63%の剖検例に検出されている（図4）。臓器別では副腎に検出される率が高い（図5）。続いてPCPが29%、NTMが13%、カンジダ症が11%である。ARTの導入の有無で剖検時の日和見感染症、腫瘍の発症に差があるかについて、検討した。CMVとPCPはART(+)では明らかにその発症率が低下していた（図6）。一方で、NTMやカンジダ症もART(+)で減少傾向にあるが、統計学的な有意差はない。

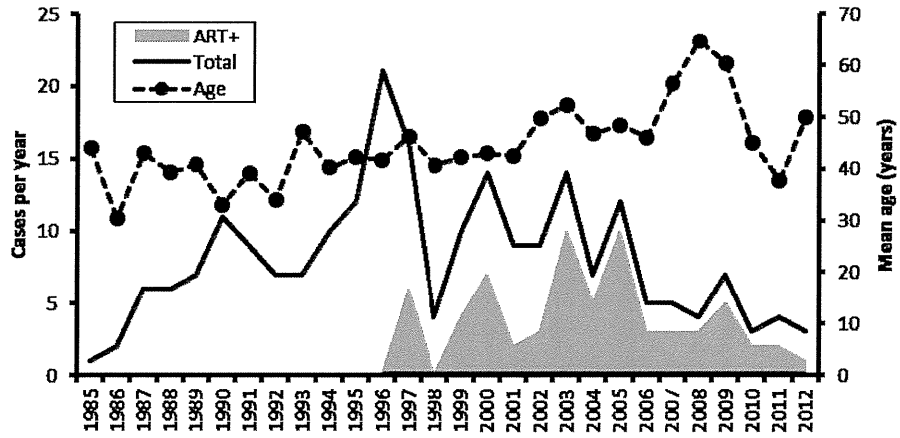


図1　エイズ剖検例の年次推移
実線は各年の全症例数、灰色はART（＋）の症例数を示す。点線は各年における死亡時年齢の平均。

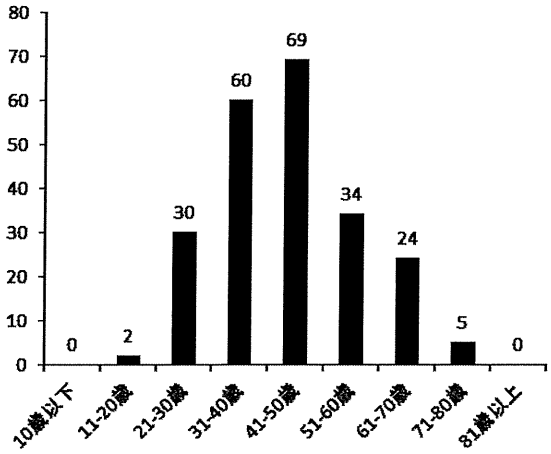


図2　年齢構成

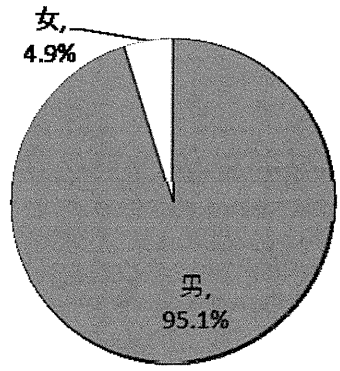


図3　男女比

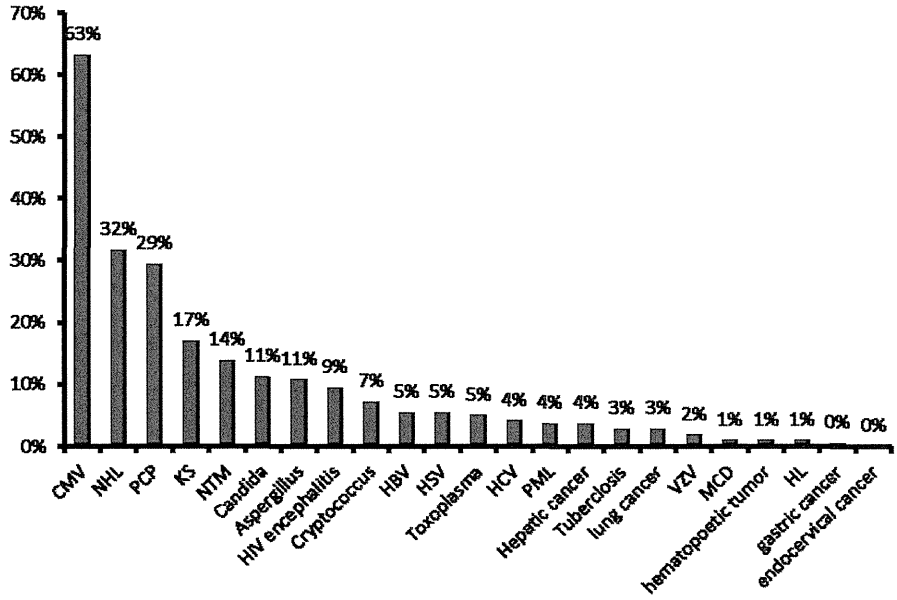


図4　疾患別頻度
剖検例でみられた疾患の割合を示す。複数の疾患を合併する患者がいるため、総計は100%を超える。NHL: non-Hodgkin lymphoma (非ホジキンリンパ腫)、KS: Kaposi sarcoma (カポジ肉腫)、HBV: hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス)、HSV: herpes simplex virus (単純ヘルペスウイルス)、HCV: hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス)、PML: progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症)、VZV: Varicella zoster virus (水痘帯状疱疹ウイルス)、MCD: multicentric Castleman disease (多中心性キャッスルマン病)、HL: Hodgikin lymphoma (ホジキンリンパ腫)

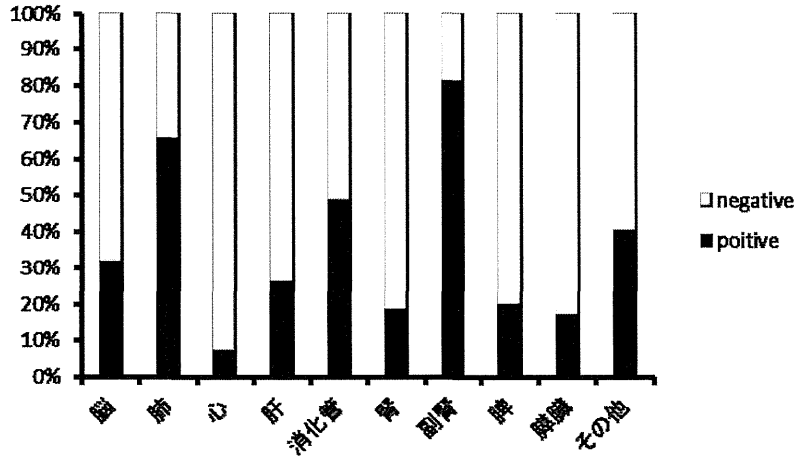


図5　各臓器別のCMV陽性率
CMVが検出された患者のうち、各臓器で陽性であった割合を示す。

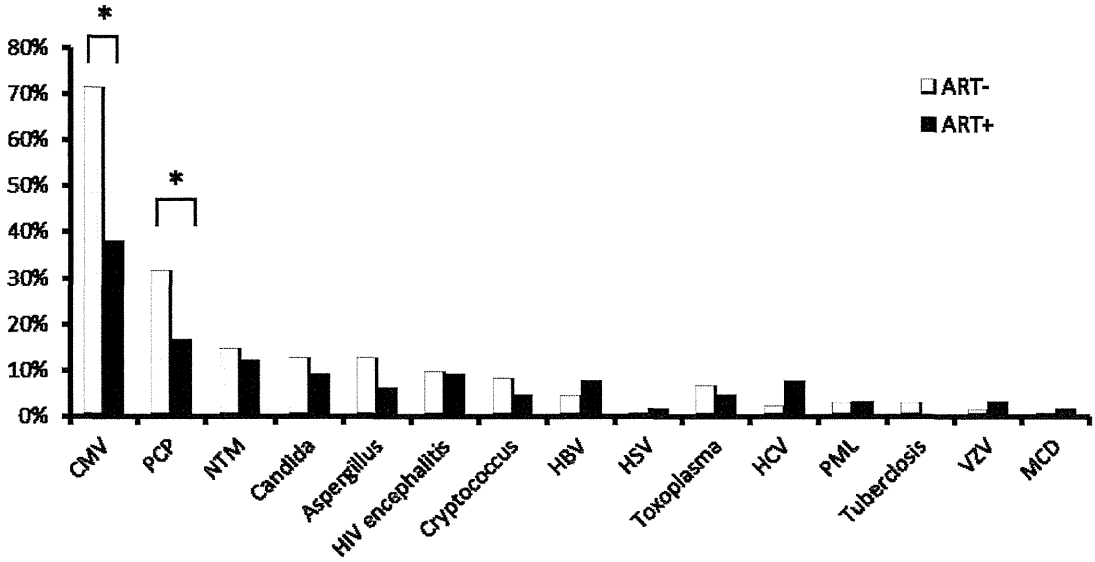


図6　日和見感染症の発症頻度の変化
ART導入患者（黒）と非導入患者（白）で比較した。（＊は統計学的有意差があることを示す。）

2．悪性腫瘍の頻度とART

剖検例の約半数に何らかの悪性腫瘍が検出されていた。悪性腫瘍では非ホジキンリンパ腫の頻度が最も高く31%の剖検例に検出された（図4）。カポジ肉腫は17%であり、欧米でよく報告されている子宮頸癌の症例は今回の調査では報告されていない。非ホジキンリンパ腫の発症率は、ART(-)で30.1%、ART(+)で37.9%と、ART(+)の方が高い発症率を示すが、統計学的に有意な差はない（図7）。非ホジキンリンパ腫の組織型ではdiffuse large B-cell lymphomaが最も頻度が高い。カポジ肉腫は17%に見られ、発症率に関してはART(+)と(-)で差がない。非エイズ指標疾患の悪性腫瘍では、肝癌、肺癌、白血病、ホジキンリンパ腫、胃癌などが見られ、これらを合計すると20例にも及ぶ。この20例はART(+)の15.2%となり、ART(-)での非エイズ指標悪性腫瘍の発症率10%に比較し、有意に高い。

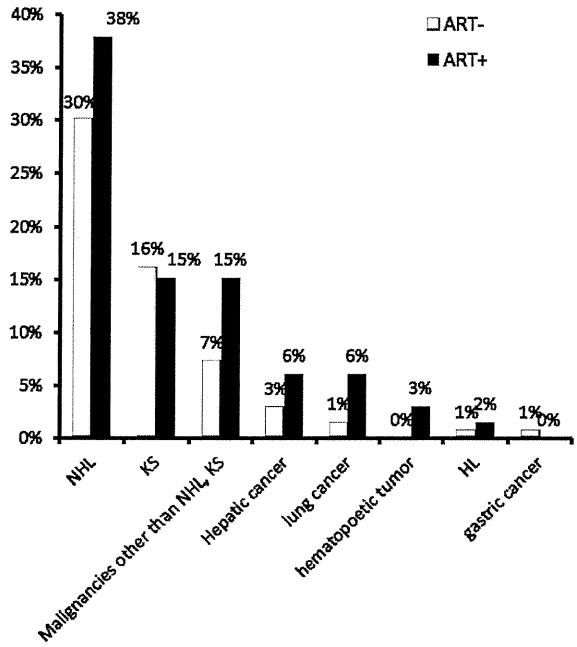


図7　悪性腫瘍の発症頻度の変化
ART導入患者（黒）と非導入患者（白）で比較した。
（＊は統計学的有意差があることを示す。）

3．死因について

HIV感染者の剖検例の直接死因を詳細に検討した（図8）。最も頻度が高い直接死因は悪性リンパ腫であり、22%の症例で直接死因と判定された。つづいて、CMV, 肺炎、PCP, NTM, カポジ肉腫と続く。ART(+)とART(-)ではこれらの疾患に有意差はないが、非エイズ指標悪性腫瘍が直接死因となるケースはART(+)で有意に増加している。

D. 考察

1985年から2009年までに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HIV陽性者の剖検例は828例であり、本研究における同期間の剖検数は215であった。したがって、本研究で解析した剖検数は日本の剖検例の約26%をカバーしていると考えられる。本研究の協力機関である4院はいずれも、東京、大阪で多くのHIV感染者が受診するエイズ拠点病院であり、15例以上のHIV陽性者剖検例の経験を持つ。エイズの剖検例ではさまざまな感染症がみられ、感染症の解析に豊富な経験と知識が必要であるが、本研究での剖検例は

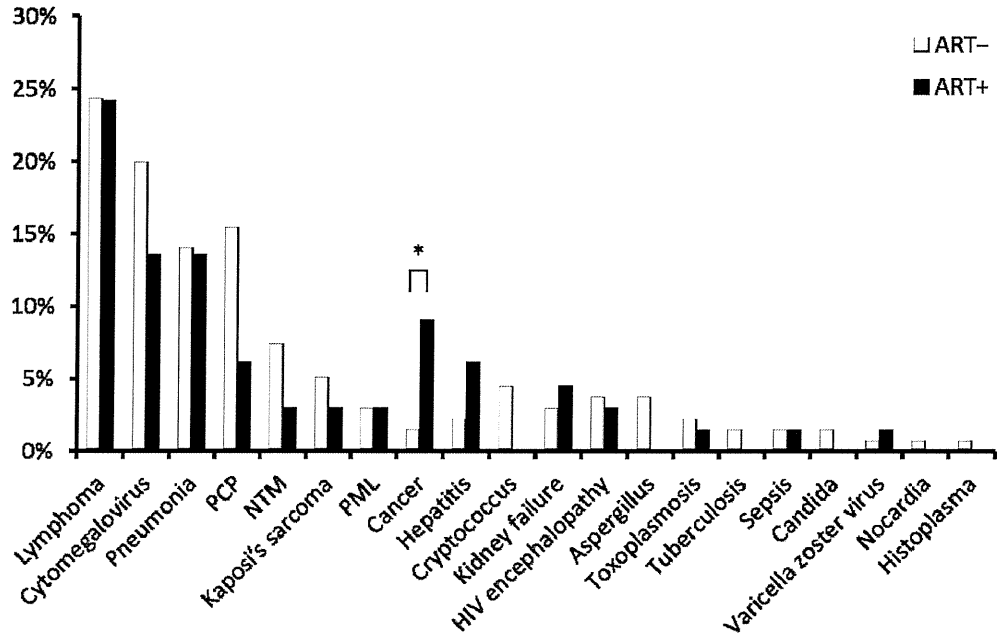


図8　死因となった疾患
ART導入患者（黒）と非導入患者（白）で比較した。（＊は統計学的有意差があることを示す。）

十分な解析がなされた剖検例と考えてよい。

本研究で解析した剖検例の7割以上はCD4が200を下回る症例である。エイズに関連する日和見感染症の多くはCD200以下の患者に発症する。いわば、本研究で対象とした剖検例はARTを導入した患者でも多くは、HIVのコントロールがうまくいかず、CD4が低いままの症例であったことがうかがえる。日和見感染症に関しては、臨床で見られた頻度と近似したデータが得られており、HIV感染者の臨床でよく見られるCMV、PCP、カンジダ症、NTMの4大疾患は剖検例でも頻度が高い。CMV感染症の臓器別では、CMVが検出された剖検例の8割程度の副腎に検出されており、副腎がCMVの主要な標的の一つであることが明らかになった。CMVとPCPはART(+)の症例で減少しており、これらの疾患はARTの導入により、減少が見込まれる疾患といえる。

悪性リンパ腫、カポジ肉腫は、臨床ではエイズ患者の約5%程度の頻度で見られているが、剖検例ではそれぞれ、31%、17%と、頻度が高くなっている。この割合は剖検輯報データベースにおけるデータ（悪性リンパ腫が17%、カポジ肉腫が9%）に比較しても高率であるが、その差は、解析施設が大都市圏であることと、経験豊富な施設の詳細な剖検の結果であることに由来すると考えられる。悪性リンパ腫、カポジ肉腫は死因に関連している症例が多いことが示されており、エイズ末期ではこうした悪性腫瘍のコントロールが重要である点が浮き彫りにされた。

これまでいくつかの報告でARTの導入が悪性リンパ腫やカポジ肉腫の発症頻度を低下させるといわれる。本研究ではART(+)の剖検例において、非エイズ指標悪性腫瘍の明らかな増加が認められた。ART導入における患者の高齢化や、喫煙、肝炎ウイルス感染などの複雑な要因が影響していることが考えられるが、ART導入患者では悪性腫瘍の発症に、より注意が必要であることが示された。

剖検例の詳細な病理学的解析が行われた本研究であるが、いくつかの解析上の問題点をはらんでいる。すなわち、臨床的ないくつかの項目が今回の調査では不十分であり、例えば、患者ごとのARTの導入期間や、アドヒアランスの状況、死亡時に導入されていたかどうかやHIVのタイターなどに関しては十分な情報が得られていない。これらの点はARTの効果を評価する上で、重要な情報であり、免疫再構築として発症した日和見感染症、腫瘍の評価に絶対的に必要である。こうした点を含めた今後の解析が望まれる。さらに、病理学的解析の中でも、細菌感染についてはすべての症例で培養などが行われたわけではなく、多くの症例で、菌種の同定に至らなかった。こうした点も今後の課題といえる。

E. 結論

東京、および大阪の主要エイズ拠点病院4院におけるHIV陽性者の剖検例225例を解析し、日和見感染症および腫瘍の頻度を明らかにした。サイトメガロウイルス感染症(63%), 悪性リンパ腫(31%)、PCP (29%)、カポジ肉腫(17%)、NTM (14%)、カンジダ症(11%)などが検出された。悪性リンパ腫は直接死因の第1位で、ARTが導入された患者にやや頻度が高い。非エイズ指標悪性腫瘍の発症は9%の症例に見られ、今後も悪性腫瘍の発生には注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H: *Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition.* **Cancer Med** 2014. 3:143-153.

2) Kariya R, Taura M, Suzu S, Kai H, Katano H, Okada S: *HIV protease inhibitor Lopinavir induces apoptosis of primary effusion lymphoma cells via suppression of NF-kappaB pathway.* **Cancer Lett** 2014. 342:52-59.

2. 学会発表

1) 片野晴隆、佐藤由子、中島典子、福本瞳、鈴木忠樹、黒田誠、長谷川秀樹　病理検体からの不明病原体検出法の最先端　ワークショップ「感染病理学の新展開」第102回 日本病理学会総会. 札幌　2013.4.

2) 片野晴隆、坂本康太、吉岡妙子、関塚剛、福

本瞳、佐藤由子、長谷川秀樹、黒田誠 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（KSHV/HHV-8）関連疾患におけるウイルスmiRNAの発現 第102回 日本病理学会総会 札幌 2013.4.

3) 片野晴隆、比島恒和、坂本康太、上原妙子、佐藤由子、長谷川秀樹、関塚剛、黒田誠. EBV関連疾患におけるウイルスmiRNAの発現プロファイル 第10回 EBウイルス研究会 京都 2013年7月

4) 中島典子、片野晴隆 定量的PCRによるウイルスの網羅的検出法と病理検体への応用 シンポジウム3 病原体の新しい診断法 第18回日本神経感染症学会総会学術集会 宮崎 2013年10月

5) 菅野 隆行、上原 妙子、福本 瞳、長谷川 秀樹、片野 晴隆 抗血管新生薬によるKSHV再活性化 第61回日本ウイルス学会学術集会 2013.11. 神戸

6) 片野晴隆、比島恒和、坂本康太、上原妙子、佐藤由子、長谷川秀樹、関塚 剛、黒田誠 EBV関連リンパ増殖性疾患におけるウイルスmiRNAの発現プロファイル 第61回日本ウイルス学会学術集会 2013.11. 神戸

7) 片野晴隆、味澤篤、田沼順子、萩原將太郎、岡慎一、矢嶋敬史郎、小泉祐介、上平朝子、鯉渕智彦、岩本愛吉、横幕能行、小島勇貴、永井宏和、岡田誠治. 日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理組織分類 第27回 日本エイズ学会学術集会総会 熊本 2013.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況（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