

201421003A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
(エイズ対策実用化研究事業)
平成26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27(2015)年3月



厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
(エイズ対策実用化研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 安岡 彰

平成27(2015)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 臨床教授
	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 臨床教授
 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 2013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、栗原 慎太郎、田代 将人、寺坂 陽子、志岐 直美、泉川 公一
 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、田代将人、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44

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：柳川 泰昭、谷崎 隆太郎、柴田 怜
 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50

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：福本 瞳、長谷川 秀樹
 国立感染症研究所

軽微な感染症（STDなど）を端緒とするHIV感染者の早期発見.....56

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（IRIS）に関する臨床的研究と冊子作成.....64

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

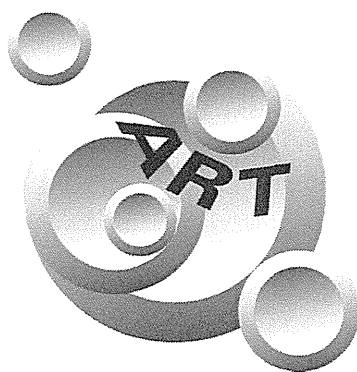
**HIV感染者におけるLTBI（Latent Tuberculosis Infection：潜在性結核感染症）の
早期発見および治療についての研究**.....74

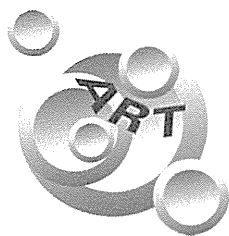
研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院呼吸器センター

研究協力者：鈴木 真穂 国立病院機構東京病院呼吸器センター

研究成果の刊行物に関する一覧表 79

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 臨床教授
 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。2014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)、2)日和見感染症の診断・治療法の開発(ART時代のKaposi肉腫(KS)症例の治療成績・予後、HIV合併梅毒における経口アモキシシリンの治療効果、HIV合併PCPにおけるステロイド併用期間、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、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)、3)免疫再構築症候群(IRIS)の適切な対応(IRISにおけるTh1/Th2バランス、IRISの発症率、日和見合併症発症後のcART開始時期に関する意識調査) 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、HIV/HBV重複感染者におけるHBV遺伝子型の検討)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

エイズ動向委員会によるHIV/AIDS発生動向によれば、新たな患者の約30%はAIDSを発症して発見され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。

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。米国のHIV治療ガイドライン(DHHS)では、ARTはCD4数に関わらず推奨されるようになり、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。日本のように日和見合併症の治療をていねいに行える状況で、この方針が適切かどうかは我が国独自の検討課題である。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事を目的とした。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きた。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

2014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

2013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2013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)

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) ART時代のKaposi肉腫(KS)症例の治療成績・予後：

1999年から2013年までにKSと診断された120症例のうち、ART導入後の経過が観察できた112症例を対象に、患者背景、治療内容、予後等に関して臨床録を元にデータを抽出し、予後に関連する因子の解析を行った。(照屋)

(2) HIV合併梅毒における経口アモキシシリンの治療効果：

筋注用PCG製剤が使用できない日本で梅毒治療

として広く行われている経口AMPCによる治療について、AMPC+プロベネシド(PBD)による梅毒治療を行った症例のうち、治療効果が評価可能であった287例を対象と検討を行った。(照屋)

(3) HIV合併PCPにおけるステロイド併用期間についての検討：

PCPと診断された179例のうち、米国CDCガイドラインでステロイド投与が推奨される基準を満たす73例を対象に検討した。投与期間が14日以下であった症例(グループ1)と15日以上投与した症例(グループ2)に分けて、臨床的特徴や予後について比較検討した。(照屋)

(4) 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：

エイズの末期に見られる感染症は多くの細菌感染症が発症する。剖検例でホルマリン固定パラフィン包埋標本のみが残されている場合に、この標本からreal-time PCR法を応用し、70種類以上の細菌を網羅的に検出する系の開発を試みた。(片野)

(5) 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：

1) ART施行中のHIV感染者にIGRAを毎年定期的に行い、検討を行った。2) QFT-3G残血漿を用いて、マルチプルサイトカインアッセイにより、残血漿中に存在するサイトカイン等27種類の液性因子を測定した。(永井)

3. 免疫再構築症候群(IRIS)の適切な対応

(1) IRISにおけるTh1/Th2バランス：

cART開始時とIRIS発症時にHIV感染者9名(IRISエピソード10件)でフローサイトメトリーを用いてIFN- γ 陽性CD4⁺細胞をTh1細胞、IL-4陽性CD4⁺細胞をTh2細胞とし、その比をTh1/Th2バランスとして測定した。(古西)

(2) IRISの発症率：

2000年から2014年にcARTを実施したHIV感染者160名を対象とした。男性が145名(90.6%)、AIDS発症者が68名(42.5%)、CD4⁺細胞数が50/ μ L未満の症例が52名(32.5%)を占めていた。(古西)

(3) 日和見合併症発症後のcART開始時期に関する意識調査：

わが国の14施設のHIV診療医76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cART開始時期に関するアンケート調査を行った。(古西)

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を平成21年から平成26年までの過去6年間調査した。(山本)

(2) HIV/HBV重複感染者におけるHBV遺伝子型の検討：

1998年～2013年4月までに受診したHIV/HBV重複感染患者において、受診時にHBs抗原陽性かつHBV-DNA陽性となった患者の検討を行った。(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

総症例数は402例、総エピソード数は531回であり、2012年から減少傾向であった。同じく発症時、抗HIV療法を受けていない群がもっとも多かったが、6ヶ月以上の治療中であった割合が若干増え11.6%であった。6ヶ月以上治療していた群での発症疾患は累積でサイトメガロウイルス感染症20.4%、ニューモシスチス肺炎13.8%、カンジダ症12.0%、非ホジキンリンパ腫7.7%、活動性結核6.8%、カポジ肉腫5.5%の順で多く見られた。

発症疾患はこの数年と同様に2013年もニューモシスチス肺炎(PCP)が最多(40.0%)であったが、2011年をピークに実数および相対頻度ともに低下傾向を示している。次にカンジダ症(16.2%)、サイトメガロウイルス感染症(13.0%)とつづき、カンジダ症の頻度がサイトメガロ感染症の頻度よ

り高くなっていた。続いて活動性結核(4.8%)、非結核性抗酸菌症(4.4%)、非ホジキンリンパ腫(4.4%)の順であった。2013年はクリプトスポリジウム症が12例(2.3%)と著明に増加した。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増減しつつも4～6%で推移している。

全体の死亡率は、2013年は過去最低の6.0%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、結核以外の主要感染症では2010年から年々ART導入時期が早まっている傾向がうかがえた。

ブロック別の発症疾患の割合では関東ブロックにおいて活動性結核とカポジ肉腫の割合が、北海道ブロックにおいて非結核性抗酸菌症の割合が他ブロックと比較して高い点特徴的であった。

(2) 悪性腫瘍調査

2013年に診断された腫瘍の患者数は35例であり、前年を下回ったが、全体の傾向は増加傾向にあった。2012～2013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264.7/10万となり、一般人口の罹患率の0.72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った。一方で白血病は2007年をピークに減少しこの2年は報告がなかった。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。発症年齢は中央値が50歳台、最頻値は60歳台にあった。腫瘍発生時期では2/3はHIV診断後1年以上経過後に見られていた。治療後の完全寛解/部分緩解率は52.2%であった。

2. 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) ART時代のKaposi肉腫(KS)症例の治療成績・予後

観察期間71ヶ月(IQR: 43～115ヶ月)の間に12例が死亡(死因: KS 3例、MCD 1例)し、5年生存率は90.3%であった。予後と関連する因子の検討では、KSの病期や発症時のCD4数は予後と関連せず($p=0.707$)、多変量解析ではKS診断時のOI数 ≥ 3 (aHR 6.392, $p=0.004$)、ART中のKS発症

(aHR 4.467, $p=0.014$)が予後と関連し、PLDによる治療の有無は予後と関連していなかった。

(2) HIV合併梅毒における経口アモキシシリンの治療効果

287例中273例は治療成功と判定され、成功率は95.1%であった。多変量解析では後期潜伏梅毒 (aOR 4.4, $p=0.038$)、AMPC副作用 (aOR 3.7, $p=0.041$)がそれぞれ治療失敗と有意に関連していた。

(3) HIV合併PCPにおけるステロイド併用期間についての検討

43例は14日以下でステロイド投与が終了されていたが全例が生存し、14日以上投与が行われた30例中4例(13.3%)が死亡していた。PCP治療後1年以内の日和見疾患の発症数は、ステロイド投与期間 (14日以下 vs 15日以上) で差を認めなかったが、CMVに対するpreemptive therapyを要した症例はそれぞれ、36.6%、74.1%であり、ステロイド投与期間が長くなることでCMVの活性化が認められていた ($p=0.00011$)。中等症以上のHIV合併PCPの多くはステロイド投与を14日以下で、予後を悪化させることなく終了可能であった。

(4) 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

合計、約70種類のDNAを検討した結果、多くのプローブ、プライマーセットでは交差反応性なく、標的微生物のDNAが特異的に検出された。交差反応性を認めたものについてもDNAコピー数から判定が可能であった。

本検査系が臨床検体に適用できることを確かめるために、エイズ剖検例の肺から抽出されたDNA10例分を検索した。黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*、エリザベスキングア *Elizabethkingia meningosepticum*、腸球菌 *Enterococcus faecalis*などが比較的、高頻度に検出される菌類であり、臨床経過との関連では、結核菌 *Mycobacterium tuberculosis*、非定型抗酸菌 *Mycobacterium avium complex*、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*などが臨床症状とよく関連し、検出された。これらの結果は、臨床経過中の細菌検査の結果とよく一致しており、本検査系の病理標本における有効性が確認された。

(5) 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

1) HIV感染者におけるIGRAの連続検査による活動性結核あるいはLTBIの早期発見についての研究：4～6年の経過では、結核の既往のないIGRA陽性者10例中8例はINHの投与を行わなくても発病せず、IGRAが自然経過で陰転化する例もあった。IGRA陽性者に一律INHの投与を行うことには慎重にならざるをえない。ARTにより免疫機能が回復していることが、結核発病のリスクを低下させている可能性が示唆された。

2) QFT-3Gの残血漿中サイトカイン等の測定による活動性結核とLTBIの鑑別についての研究：IL-1Ra、IFN- γ とIL-1Raの組み合わせ、IL-2/IFN- γ の比が、活動性結核とLTBIを区別するためのマーカーとなる可能性が示唆された。

3. 免疫再構築症候群の適切な対応

(1) IRISにおけるTh1/Th2バランス

cART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、免疫性血小板減少症 (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。

(2) IRISの発症率

全症例をベースとしたIRIS発症率は14.4%、cART実施症例数をベースとすると14.8%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/ μ L未満症例でのIRIS発症率は、それぞれ23.5%、26.9%で、各々のcART実施数あたりのIRIS発症率は、それぞれ21.8%、21.9%であった。

(3) 日和見合併症発症後のcART開始時期に関する意識調査

疾患別にcART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」として集計した。早期導入と考える者は、NTM症が38.2%、CMV感染症が42.1%、ニューモシスチス肺炎が43.4%、結核症が35.5%、クリプトコックス症が17.1%、カポジ肉腫が61.8%であった。HIV診療

経験年数別でみると、10年未満の医師の方がNTM症と結核症で早期導入の選択が多い傾向であった。

平成17年度・23年度の調査結果との比較では、いずれの疾患も合併症の安定後にcARTを導入すると考えている者が減少する傾向を示していた。

これらのデータを元に「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.3 (改訂版)」を再度加筆・修正し発刊した。

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17%であった。STDの内訳として、非淋菌性尿道炎6例、梅毒および尖圭コンジローマが3例ずつ、赤痢アメーバ症およびB型肝炎が2例ずつであった。単純ヘルペスは1例であった。またSTD重複例が過去2年間と比較し増加傾向であった。

(2) HIV/HBV重複感染者におけるHBV遺伝子型の検討

HIV/HBV重複感染者のHBV遺伝子型は全体の約72%をgenotype Aが占めていた。HBVの感染時期別では、HIV感染同時判明例で約65%、HIV感染判明後感染例ではすべてでgenotype Aであった。病態別ではHIV/HBV同時判明例で無症候性キャリアが最も多く、かつ慢性化しやすいgenotype Aが約67%を占めた。HIV/HBV同時判明例の初診時平均CD4リンパ球数はどの遺伝子型や病態でも300/ μ L未満であった。HIV感染判明後HBV感染した例では、約83%が急性肝炎を発症した。HBV genotypeとHIV subtypeの系統樹を比較した結果、subtype Bでは、genotype Aのみのグループと、genotype Cとの混在グループの2グループに分かれた。

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。

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

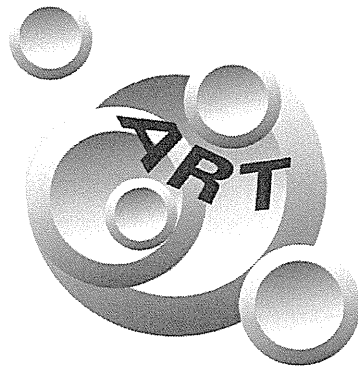
2. 実用新案登録

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 2013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、田代 将人、寺坂 陽子、
志岐 直美、泉川 公一 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2013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388病院に調査票を送付し、255病院から回答を得た（回答率65.7%）。うち、症例経験病院は97施設（38.0%）であった。総症例数は402例、総エピソード数は531回であり、2012年から減少傾向であった。一方、厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2013年はAIDS症例が過去最多であった2011年よりも11件増加し最多報告数となっている。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横ばい、一方、長期未受診の割合は減少していた。同じく発症時、抗HIV療法を受けていない群がもっとも多かったが、6ヶ月以上の治療中であった割合が若干増え11.6%であった。6ヶ月以上治療していた群での発症疾患は累積でサイトメガロウイルス感染症20.4%、ニューモシスチス肺炎13.8%、カンジダ症12.0%、非結核性抗酸菌症8.7%、非ホジキンリンパ腫7.7%、活動性結核6.8%、カポジ肉腫5.5%の順で多く見られた。

発症疾患はこの数年と同様に2013年もニューモシスチス肺炎（PCP）が最多（40.0%）であったが、2011年をピークに実数および相対頻度ともに低下傾向を示している。次にカンジダ症（16.2%）、サイトメガロウイルス感染症（13.0%）とつづき、カンジダ症の頻度がサイトメガロ感染症の頻度より高くなっていた。続いて活動性結核（4.8%）、非結核性抗酸菌症（4.4%）、非ホジキンリンパ腫（4.4%）が続いた。2013年はクリプトスポリジウム症が12例（2.3%）と著明に増加した。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増減しつつも4～6%で推移している。

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、2013年は過去最低の6.0%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、結核以外の主要感染症では2010年から年々ART導入時期が早まっている傾向がうかがえた。

ブロック別の発症疾患の割合では関東ブロックにおいて活動性結核とカポジ肉腫の割合が、北海道ブロックにおいて非結核性抗酸菌症の割合が他ブロックと比較して高い点特徴的であった。

A. 研究目的

ARTが一般化し、さらには早期治療開始の流れの中、HIV感染症の予後改善が図られてきている。一方、我が国では新たに報告されるHIV感染者、AIDS患者数はいまだ増加の途にあり、厚生労働省エイズ発生動向によるとHIV/AIDS感染症の3割が日和見合併症を発症しての発見である。ひとたびAIDSを発症した場合の死亡率は約10%であり、いかにHIV感染症を早期に発見するかが予後を規定する重要な因子である。また、日和見合併症治療開始後どのタイミングでARTを開始するかについては、免疫再構築症候群との兼ね合いで、疾患ごとに慎重に判断する必要があるが、DHHSガイドラインやACTGA5614試験により日和見感染症を発症した場合はARTを早期に開始する流れとなっており、我が国における動向を把握することは重要である。このような状況のもと、日和見合併症の動向については継続した調査が必要とされる場所である。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388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2013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。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

全国のHIV診療拠点388病院に調査票を送付し、255病院（付録2）から回答を得た（回答率65.7%）。うち、2013年にエイズ指標疾患の罹患患者症を経験した病院は97施設（38.0%）であり、総症例数は402例、総エピソード数は531回となり、2012年から減少傾向であった。一方、厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2013年はAIDS症例が過去最多であった2012年よりも11件増加し最多報告数となっている。年別報告数の推移を図1に示した。

HIV感染症と初めて診断された時期と日和見合併症発症までの期間を見てみると、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、ARTが一般化した1998年以降大部分を占め、2013年もこれまで同様最多で、ここ数年は横ばいである。これらの中には「いきなりエイズ」と言われる患者も含まれると思われる。一方、長期未受診の割合は減少していた（図2）。（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の抗HIV療法の有無の状況を見てみると、発症時、抗HIV療法を受けていない群がもっとも多かったが（84.8%）、ここ数年ではその割合は減少していた。一方、6ヶ月以上の治療中であった割合が若干増え11.2%であった。中断中の割合は2012年の1.8%から増え4.2%であった（図3）。（無治療か治療中断中かを設問で分けたのは2002年から）。

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(23.5%)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43.6%であった。これらを2013年に限ってみると

(図5)、HIV診断後1年以内の発症と1年を超えての発症群で6ヶ月以上の治療をされている割合が累積で見るとよりも多い。さらに、6ヶ月以上治療していた群での発症疾患は累積でサイトメガロウイルス感染症20.4%、ニューモシスチス肺炎13.8%、カンジダ症12.0%、非結核性抗酸菌症8.7%、非ホジキンリンパ腫7.7%、活動性結核6.8%、カポジ肉腫5.5%の順で多く見られた(図6)。

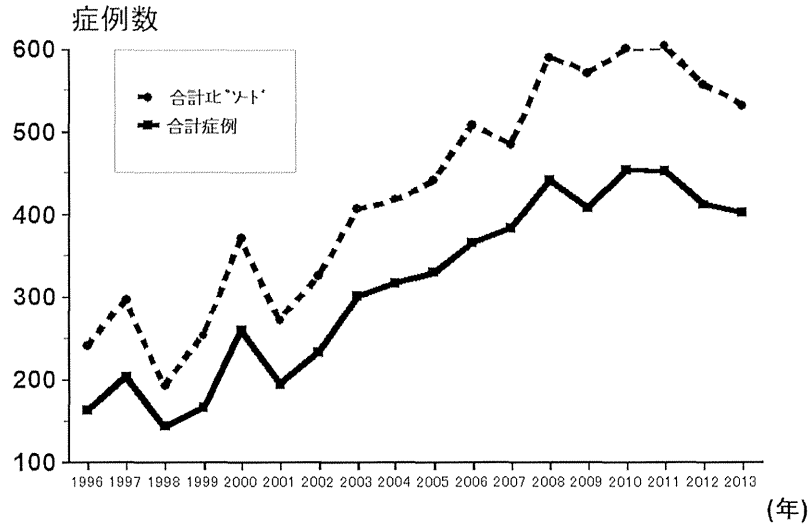
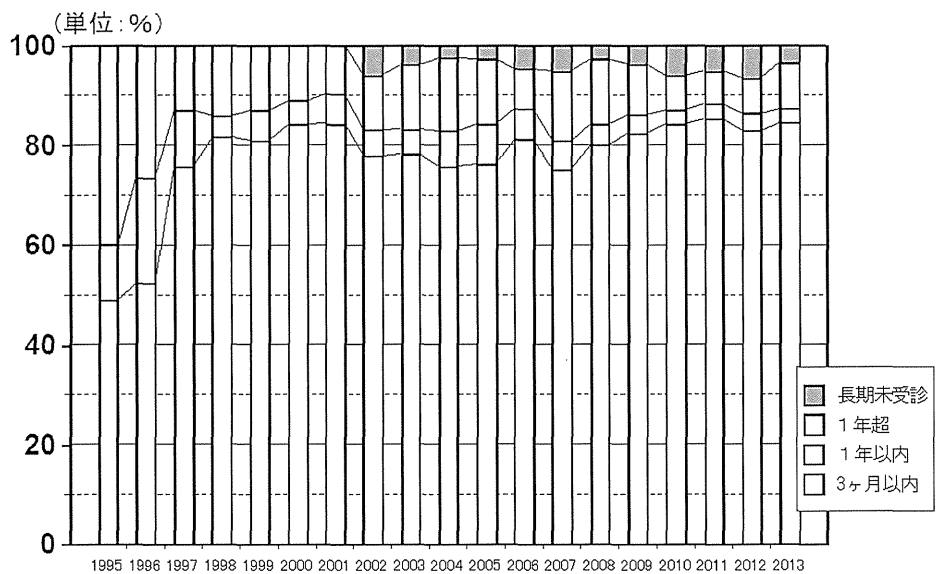


図1 日見合併症報告数の推移(全国HIV拠点病院へのアンケート)



※3ヶ月以内には同時・日見感染症発症が先を含む

図2 HIV診断から日見合併症発症までの期間

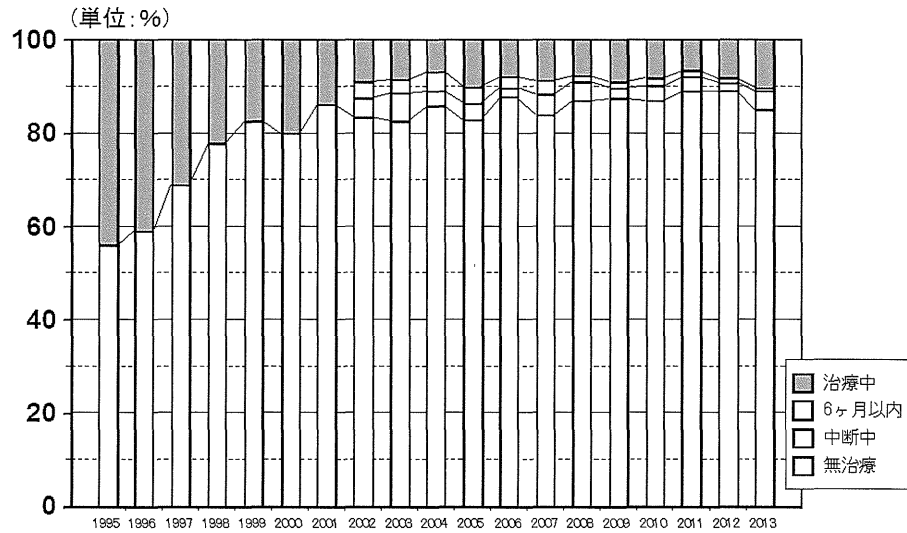
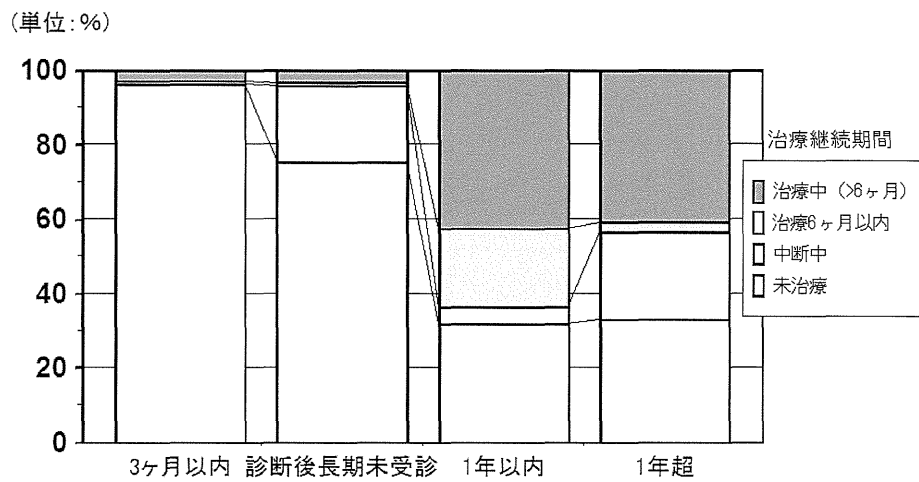


図3 日和見合併症発症時の抗HIV療法の有無



発症時のHIV診断時期からの経過時間

図4 日和見合併症発症時のHIV診断時期と抗HIV療法の有無との関連 (累積)

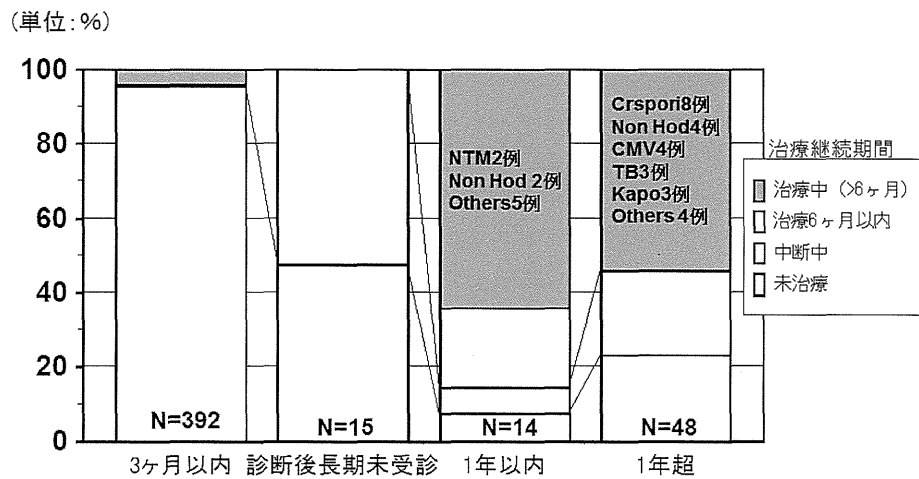


図5 日和見合併症発症時のHIV診断時期と抗HIV療法の有無との関連 (2013年)

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、一人の患者同一年に複数の日和見合併症を起しているかを検討した(図7)。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%台で推移しているが、2013年には26.4%であった。

図8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(37.3%)、ついでサイトメガロウイルス感染症(14.2%)、カンジダ症(12.6%)、結核(8.0%)、カポジ肉腫(4.6%)、

非結核性抗酸菌症(4.2%)の順であった。図9には2013年のみの頻度を示した。発症疾患はこの数年と同様に2013年もニューモシスチス肺炎(PCP)が最多であり(40.0%)、次にカンジダ症(16.2%)となり、2007年以来、サイトメガロウイルス感染症よりも高い頻度となった。続いてサイトメガロウイルス感染症(13.0%)、活動性結核(4.8%)となり、これら4大感染症で74%を占めた。次に非結核抗酸菌症(4.4%)、非ホジキンリンパ腫(4.4%)、カポジ肉腫(4.0%)、と続いた。

疾患の頻度の年次推移をみると、主要感染症疾患では(図10：症例実数、図11：相対頻度)は、ニューモシスチス肺炎が年々増加しているの

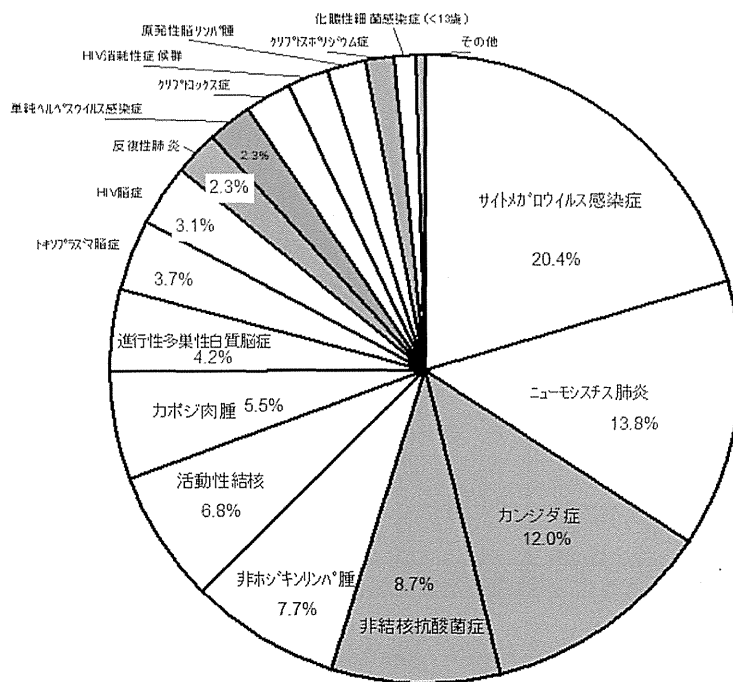


図6 抗HIV療法を6ヶ月以上行っていた群での発症疾患頻度(累積)

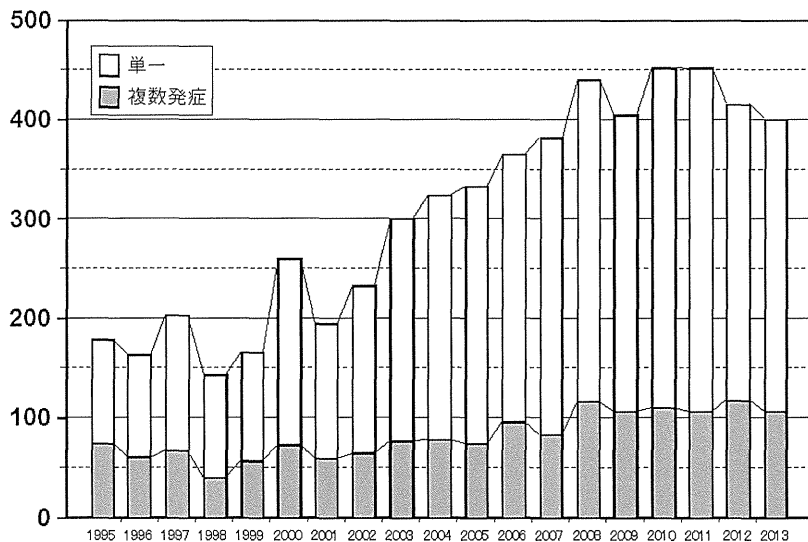


図7 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

が目立っていたが、2012年から、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、カンジダ症は2013年には実数頻度とも逆転した。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12：症例実数、図13：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、カポジ肉腫は2010年から、非ホジキンリンパ腫は2012年から連続して減少している。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

増減しつつも横ばいであった。その他の疾患を図14～図17（図14・16：症例実数、図15・17：相対頻度）に示した。2013年はクリプトスポリジウムが過去最高の症例数で12例へと著明に増加した。詳細を表1に示した。12例中8例は関東のB施設に集積しており、いずれも半年以上のARTを行っており、CD4数はいずれも200個/μl以上での発症であり、8例中5例のCD4数は500/μl以上であった。トキソプラズマ脳症は2010年から増加し続けていたが2013年には減少した。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。ただし2011年からは低下傾向である。

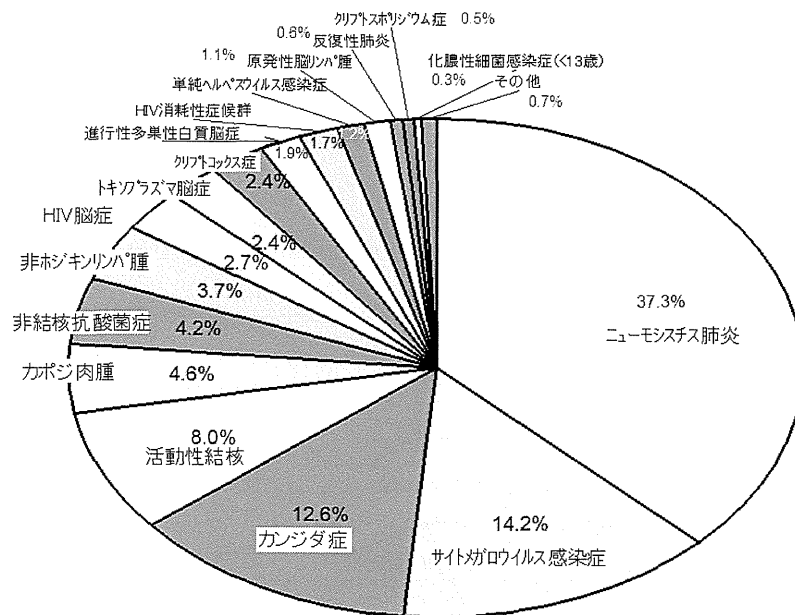


図8 AIDS指標疾患の頻度1995～2013年

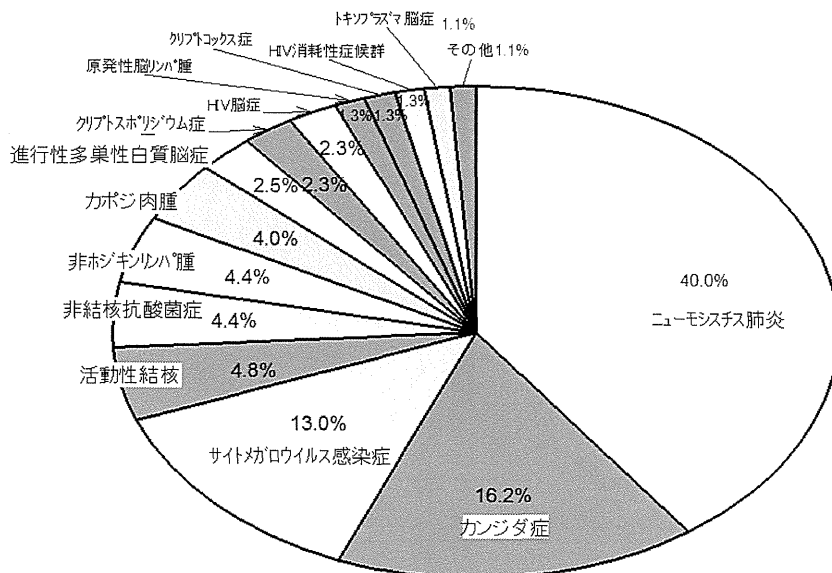


図9 AIDS指標疾患の頻度2013年