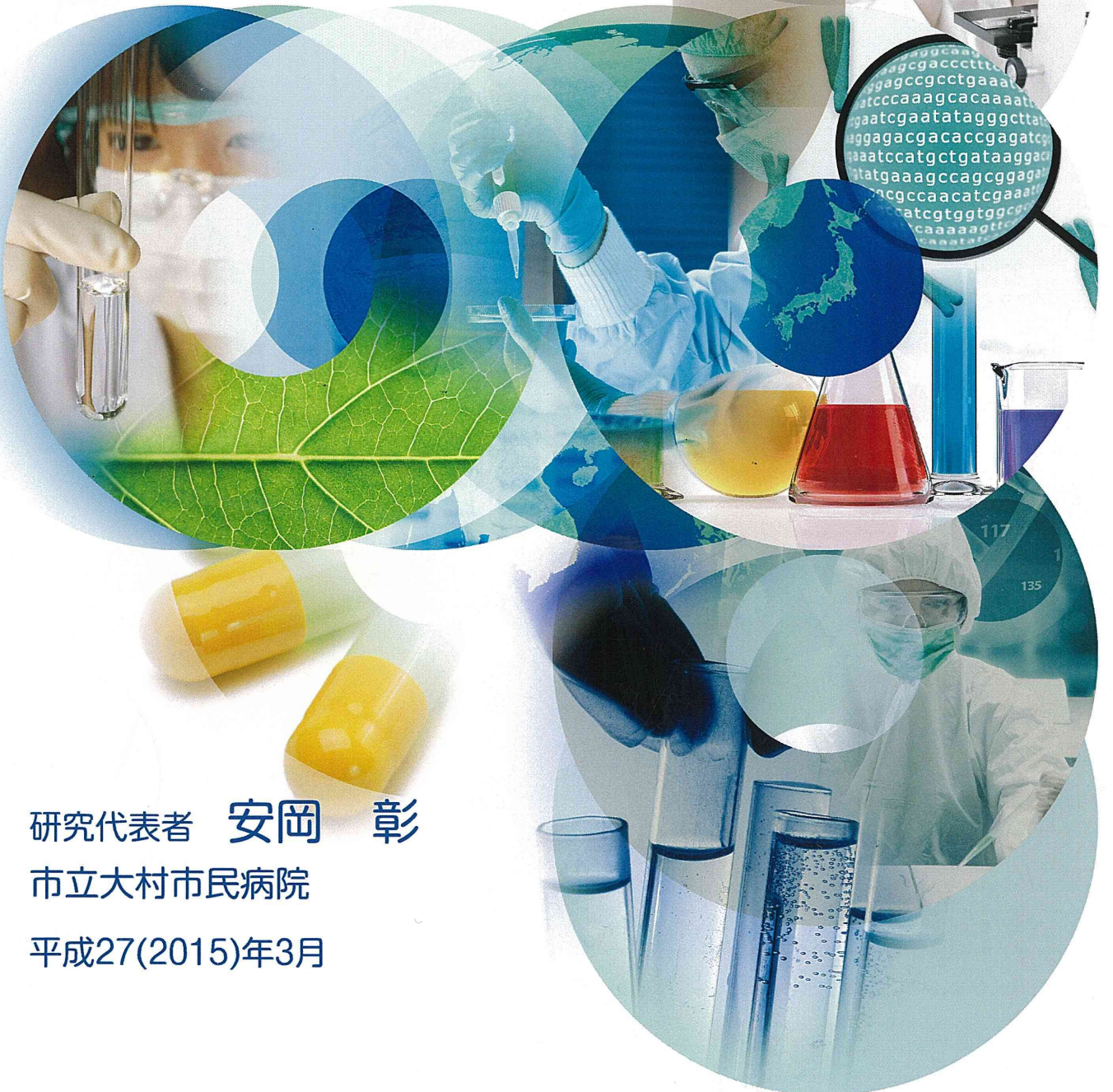


201421003B

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24-26年度総合研究報告書

# 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24－26年度 総合研究報告書—

研究代表者 安岡 彰

平成27(2015)年3月



<b>研究代表者</b>	安岡 彰	市立大村市民病院 副院長
<b>研究分担者</b>	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 2012年

## —全国HIV診療拠点病院アンケート調査— .....18

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.....46

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.....50

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 .....58

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.....62**

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.....78**

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 .....84**

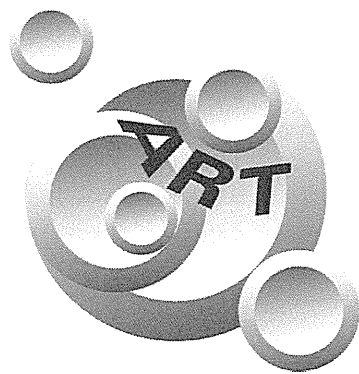
研究分担者：永井 英明 国立病院機構東京病院疾患センター

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

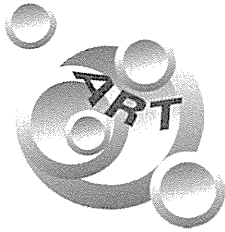
**研究成果の刊行物に関する一覧表 ..... 93**



## 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。研究は次の4つの柱を中心に行った。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、病理、業務負担）、2)日和見感染症の診断・治療法の開発、3)免疫再構築症候群(IRIS)の適切な対応、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。HIV合併症や悪性腫瘍の日本における動向が明らかとなり、日和見感染症の診断・治療における疑問点を解決するデータや日本における現状、治療についての新しい知見が得られた。免疫再構築症候群の特徴や発症機序を示唆する所見が明らかとなった。HIVを早期に発見するためのSTDや歯科、B型肝炎についての知見が集積された。

## A. 研究目的

新たなHIV感染者の約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。

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。特に主要な疾患の診断治療法や、免疫再構築症候群(IRIS)について発症早期からのART導入の是非や対応のあり方を含

めて検討を行った。また、重篤でない合併症を契機としたHIV感染者の早期診断についても研究した。

## B. 研究方法

本研究は4つの柱を設けて研究を遂行した。

### 1. 日和見合併症の動向調査

#### (1) 全国調査

実施年度の前年の日和見感染症の発生動向を調査して症例の蓄積を行い、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エイズ指標悪性腫瘍が増加しているとの報告に基づいて、日本における発生動向を明らかにするため日和見感染症調査に

- 準じてデータ収集・検討を行った。(安岡)
- (3) 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)
- (4) HIV診療拠点病院の業務量調査  
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) 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方視的検討  
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) 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)
- (5) 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)
- (6) 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)
- (7) HIV感染者のHelicobacter pylori感染  
HIV感染者358例の追跡調査を実施した。(照屋)
- (8) 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)
- (9) 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)
- (10) 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)
- (11) 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)
- (12) 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) 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開始時期に関する検討

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)

#### (3) 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) IRISにおけるTh1/Th2バランス

新規に抗HIV治療 (antiretroviral therapy : ART) を開始したHIV感染者の末梢血を用いた。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- $\gamma$ 陽性CD4<sup>+</sup>細胞をTh1細胞、IL-4陽性CD4<sup>+</sup>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)

#### (5) 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<sup>+</sup>細胞数が50/ $\mu$ L未満の症例が52名 (32.5%) を占めていた。(古西)

#### (6) 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) 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について、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) 歯科におけるHIV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)

#### (3) 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)

#### (4) 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

日和見合併症の報告数は2010年から2011年は横ばい、そして2012年からは減少傾向であった。発症の主体はHIVと診断されて3ヶ月以内、発症時にARTを受けていない群が最も多かったが、2013年には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。

発症疾患はこの数年と同様にニューモシスチス肺炎 (PCP) が最多 (2013年: 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。次にサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、活動性結核、カポジ肉腫、非結核性抗酸菌症、非ホジキンリンパ腫が続く。2012年にはクリプトコックス症（22例、4.0%）が、2013年にはクリプトスポリジウム症が（12例、2.3%）と著明に増加していたことが特徴的であった。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。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（3.6% vs 15.3%,  $p < 0.0001$ ）。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で同様の傾向であった。

## (2) 悪性腫瘍調査

悪性腫瘍報告数は2011年38例、2012年42例、2013年35例で、これまでの累計で379例の悪性腫瘍が報告された。年次別の発生数は、2000年以降年々増加傾向であった。

非指標悪性腫瘍の罹患率の日本人の癌罹患率との比は2011年~13年でそれぞれ1.17倍、0.96倍、0.72倍となり、年々比率が低下してきた。

悪性腫瘍の累積報告数ではもっとも頻度が高い腫瘍は肺癌で、累計で71例が認められた。2009年までは肝臓癌が最頻疾患であったがその後減少した一方、肺癌は2010年11例と増加してトップとなり、2013年も10例報告された。2位は胃癌であり、肝臓癌は3位の疾患となった。以降大腸癌、白血病、肛門部腫瘍、咽喉頭部腫瘍の順番であった。主要6疾患の年別発生推移では、肺癌の急増が特に目立っていた。白血病は2007年の7例をピークとしてその後減少傾向となり、この2年間は報告がなかった。肝臓癌は2006年の6例をピークに一旦減少したが、この2年間は各3例ずつの報告があった。

## (3) 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。

ARTとの関連では、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。ニューモシスチス肺炎は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。肝癌や肺癌など、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た。

## (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番であった。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) 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）、 $CD4 < 200$ で40.6%（26/64）、 $CD4 \geq 200$ 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 $CD4 < 200$ 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) 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。

(5) HIV合併MAC症の血清学的診断について

非HIV症例での検討は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。(永井)

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維持しており、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)

(6) 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。

(7) 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。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。

(8) 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 $\geq 3$  (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。

(9) 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。

#### (10) 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日以上で投与が行われた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。

#### (11) 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DNA 10例分を検索した。*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Elizabethkingia meningoseptica*、*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、*Mycobacterium tuberculosis*、*M. avium complex*、*P. 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。

#### (12) 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-1R $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ とIL-1R $\alpha$ の組み合わせ、IL-2/IFN- $\gamma$ 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週間後には血小板数が $5.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少した。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) PCP発症後のART開始時期と免疫再構築症候群の開始時期に関する検討

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。

#### (3) 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 $^{67}\text{Ga}$ 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、 $^{67}\text{Ga}$ 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 $^{67}\text{Ga}$ 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) IRISにおけるTh1/Th2バランス

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

IRIS発症例では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。

#### (5) 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<sup>+</sup>数50/μL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。

#### (6) 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) 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2014年は増加傾向であった

##### (2) 歯科におけるHIV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、カポジ肉腫：0名、ヘルペス・梅毒：113名、その他：6名であった。

##### (3) 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1名であった。

##### (4) 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リンパ球数ほどの遺伝子型や病態でも300/μL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。日和見感染症の診断・治療における疑問点を解決するデータや日本における現状、治療についての新しい知見が得られた。免疫再構築症候群の特徴や発症機序を示唆する所見が明らかとなった。HIVを早期に発見するためのSTDや歯科、B型肝炎についての知見が集積された。

## 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

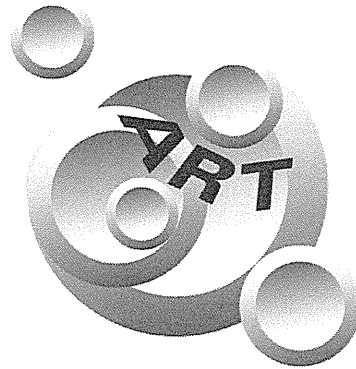
なし

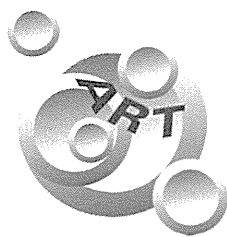
3. その他

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 2011年～2013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 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、2011年～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。2010年から2011年は横ばい、そして2012年からは減少傾向であった。発症の主体はHIVと診断されて3ヶ月以内、発症時にARTを受けていない群が最も多かったが、2013年には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。

発症疾患はこの数年と同様にニューモシスチス肺炎(PCP)が最多(2013年：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。次にサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症とつづき、2013年には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った。続いて活動性結核、カポジ肉腫、非結核性抗酸菌症、非ホジキンリンパ腫が続く。2012年にはクリプトコックス症(22例、4.0%)が、2013年にはクリプトスポリジウム症が(12例、2.3%)と著明に増加していたことが特徴的であった。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。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開始群で死亡率が優位に高かった(3.6% vs 15.3%,  $p < 0.0001$ )。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で同様の傾向であった

## 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

ところである。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381～388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年度：2011年1月～12月、2013年度：2012年1月～12月、2014年度：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2012年度には長崎大学医歯薬総合研究科、2013年度及び2014年度に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(2012年度および2013年度は381病院)に調査票を送付し、2012年度には260病院、回答率68.4%(付録2-1)、2013年度には241病院、回答率63.3%(付録2-2)、2014年度には255病院、回答率65.7%(付録2-3)から回答を得た。それらのうち、エイズ指標疾患の罹患患者症を経験した病院は2011年：96施設、総症例数451例、エピソード数601回、2012年は86施設、総症例数411例、エピソード数556回、2013年は97施設、総症例数402例、エピソード数531回であった。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

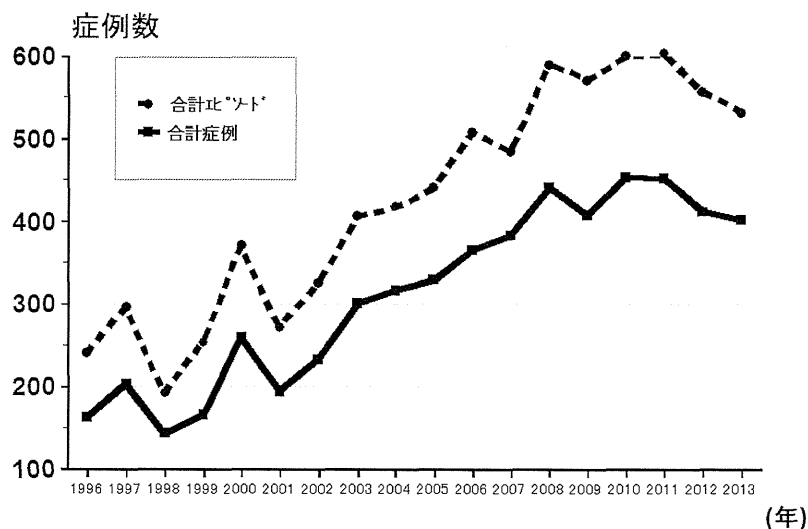


図1 日和見合併症報告数の推移 (全国HIV拠点病院へのアンケート)