

JA長野厚生連佐久総合病院
 飯田市立病院
 長野赤十字病院
 諏訪赤十字病院
 岐阜県総合医療センター
 岐阜大学医学部附属病院
 木沢記念病院
 岐阜県立下呂温泉病院
 独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター
 沼津市立病院
 富士宮市立病院
 焼津市立総合病院
 藤枝市立総合病院
 磐田市立総合病院
 浜松赤十字病院
 聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院
 市立湖西病院
 浜松医療センター
 隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院
 順天堂大学医学部附属静岡病院
 JA静岡厚生連遠州病院
 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター
 名古屋第二赤十字病院
 岡崎市民病院
 名古屋市立東部医療センター
 名古屋大学医学部附属病院
 藤田保健衛生大学病院
 三重県立総合医療センター
 滋賀医科大学附属病院
 滋賀県立成人病センター
 京都大学医学部附属病院
 京都府立医科大学附属病院
 洛西ニュータウン病院
 京都山城総合医療センター
 公立南丹病院
 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター
 京都府立医科大学附属北部医療センター
 京都第一赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター
 近畿中央胸部疾患センター
 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院
 大阪大学医学部附属病院
 大阪医科大学附属病院
 近畿大学医学部附属病院
 大阪府立急性期・総合医療センター
 大阪市立総合医療センター
 東大阪市立総合病院
 地方独立行政法人りんくう総合医療センター
 星ヶ丘厚生年金病院
 関西医科大学附属枚方病院
 神戸大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター
 兵庫県立尼崎病院
 独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター
 公立豊岡病院組合立豊岡病院
 兵庫医科大学病院
 独立行政法人国立病院機構 大分医療センター
 独立行政法人国立病院機構 西別府病院
 奈良県立医科大学附属病院
 市立奈良病院
 鳥取大学医学部附属病院
 島根大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 浜田医療センター
 川崎医科大学附属病院
 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター
 財団法人倉敷中央病院
 岡山労災病院
 津山中央病院
 川崎医科大学附属川崎病院
 広島大学病院
 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
 広島市立広島市民病院
 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター
 広島県立広島病院
 山口県立総合医療センター
 独立行政法人国立病院機構 関門医療センター
 徳島大学病院
 香川大学医学部附属病院
 四国こどもとおとなの医療センター
 香川県立中央病院
 高松赤十字病院
 独立行政法人国立病院機構 愛媛医療センター
 公立学校共済組合三島医療センター
 愛媛県立新居浜病院
 愛媛労災病院
 恩賜財団済生会西条病院
 西条中央病院
 村上記念病院
 愛媛県立今治病院
 松山赤十字病院
 愛媛県立中央病院
 松山記念病院
 市立八幡浜総合病院
 市立宇和島病院
 愛媛県立南宇和病院
 高知大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 高知病院
 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
 高知県立幡多けんみん病院
 九州大学病院
 福岡大学病院
 産業医科大学病院
 久留米大学病院
 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター
 聖マリア病院
 飯塚病院
 佐賀大学医学部附属病院
 長崎大学病院
 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
 佐世保市立総合病院
 熊本大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
 熊本市立熊本市民病院
 大分大学医学部附属病院
 独立行政法人国立病院機構 別府医療センター

宮崎大学医学部附属病院
宮崎県立宮崎病院
鹿児島大学病院
鹿児島県立大島病院
独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター
今給黎総合病院
琉球大学医学部附属病院
沖縄県立南部医療センター・子供医療センター
沖縄県立中部病院

日と見アンケートにご協力いただいた施設2014年度(255施設)

市立札幌病院	前橋赤十字病院
札幌医科大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 西埼玉中央病院
北海道大学病院	独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院
独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター	独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター
市立小樽病院	独立行政法人国立病院機構 千葉東病院
旭川医科大学病院	千葉大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター	鉄蕉会亀田総合病院
市立旭川病院	成田赤十字病院
JA北海道厚生連旭川厚生病院	東京都立広尾病院
JA北海道厚生連帯広厚生病院	都立大塚病院
市立釧路総合病院	財団法人東京都保健医療公社東部地域病院
総合病院釧路赤十字病院	財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院
北見赤十字病院	国立国際医療研究センター
市立函館病院	独立行政法人国立病院機構 東京医療センター
北海道立江差病院	独立行政法人国立病院機構 東京病院
独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター	日本赤十字社医療センター
弘前大学医学部附属病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
八戸市立市民病院	東京医科大学病院
独立行政法人国立病院機構 弘前病院	町田市民病院
岩手医科大学附属病院	帝京大学医学部附属病院
岩手県立中央病院	東邦大学医療センター大森病院
独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター	日本大学医学部附属板橋病院
独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター
東北大学病院	財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センター
宮城県立循環器・呼吸器病センター	東京大学医科学研究所附属病院
宮城県立がんセンター	東京女子医科大学病院
秋田大学医学部附属病院	医療法人財団荻窪病院
大館市立総合病院	国家公務員共済組合連合会立川病院
秋田赤十字病院	東京山手メディカルセンター
山形大学医学部附属病院	東京都保健医療公社豊島病院
山形県立新庄病院	東京医科大学八王子医療センター
山形県立河北病院	日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院
鶴岡市立荘内病院	厚木市立病院
地方独立行政法人山形県・酒田市病院機構 日本海総合病院	神奈川県立足柄上病院
置賜広域病院組合 公立置賜総合病院	神奈川県立こども医療センター
公立大学法人 福島県立医科大学附属病院	横浜市立大学附属病院
財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院	神奈川県立汐見台病院
財団法人太田総合病院附属太田熱海病院	川崎市立川崎病院
公立岩瀬病院	独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター
福島厚生連白河厚生総合病院	聖マリアンナ医科大学病院
財団法人竹田総合病院	東海大学医学部附属病院
いわき市立総合磐城共立病院	秦野赤十字病院
独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院	独立行政法人国立病院機構 相模原病院
社団医療法人呉羽会呉羽総合病院	北里大学病院
財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院	横浜市立みなと赤十字病院
財団法人温知会会津中央病院	独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院
南相馬市立総合病院	長岡赤十字病院
筑波大学附属病院	新潟市民病院
総合病院土浦協同病院	新潟県立新発田病院
茨城県立中央病院	新潟県立中央病院
独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター	富山大学附属病院
独立行政法人国立病院機構 茨城東病院	富山県立中央病院
水戸赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター
茨城西南医療センター病院	独立行政法人国立病院機構 医王病院
独立行政法人国立病院機構 栃木医療センター	金沢大学附属病院
社会福祉法人恩賜財団済生会支部栃木県済生会宇都宮病院	石川県立中央病院
足利赤十字病院	国民健康保険小松市民病院
栃木県立岡本台病院	金沢医科大学病院

公立能登総合病院	近畿大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 石川病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
福井大学医学部附属病院	東大阪市立総合病院
福井県立病院	関西医科大学附属枚方病院
独立行政法人国立病院機構 福井病院	独立行政法人国立病院機構 神戸医療センター
独立行政法人国立病院機構 甲府病院	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院
山梨県立中央病院	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター
市立甲府病院	兵庫医科大学病院
富士吉田市立病院	独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院
都留市立病院	兵庫県立加古川医療センター
大月市立中央病院	奈良県立医科大学附属病院
長野県立須坂病院	和歌山県立医科大学附属病院
信州大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 米子医療センター
信州上田医療センター	島根大学医学部附属病院
JA長野厚生連佐久総合病院	島根県立中央病院
飯田市立病院	独立行政法人国立病院機構 浜田医療センター
長野赤十字病院	川崎医科大学附属病院
諏訪赤十字病院	岡山大学病院
岐阜大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター
岐阜県立多治見病院	財団法人倉敷中央病院
木沢記念病院	岡山労災病院
岐阜県立下呂温泉病院	独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター
独立行政法人国立病院機構 長良医療センター	津山中央病院
独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター	川崎医科大学附属川崎病院
沼津市立病院	広島大学病院
富士宮市立病院	独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
静岡市立静岡病院	広島市立広島市民病院
焼津市立総合病院	広島県立広島病院
藤枝市立総合病院	山口県立総合医療センター
磐田市立総合病院	山口大学医学部附属病院
浜松赤十字病院	独立行政法人国立病院機構 山口宇部医療センター
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	徳島県立中央病院
市立湖西病院	徳島県立海部病院
地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立総合病院	徳島県鳴門病院
浜松医療センター	香川大学医学部附属病院
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷三方原病院	四国こどもとおとなの医療センター
順天堂大学医学部附属静岡病院	高松赤十字病院
JA静岡厚生連遠州病院	独立行政法人国立病院機構 愛媛医療センター
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	公立学校共済組合三島医療センター
名古屋第二赤十字病院	愛媛県立新居浜病院
岡崎市民病院	愛媛労災病院
名古屋市立東部医療センター	恩賜財団済生会西条病院
藤田保健衛生大学病院	西条中央病院
三重県立総合医療センター	愛媛県立今治病院
伊勢赤十字病院	松山赤十字病院
独立行政法人国立病院機構 三重中央医療センター	愛媛県立中央病院
滋賀医科大学附属病院	市立八幡浜総合病院
京都府立医科大学附属病院	愛媛県立南宇和病院
独立行政法人国立病院機構 京都医療センター	高知大学医学部附属病院
洛西ニュータウン病院	独立行政法人国立病院機構 高知病院
京都山城総合医療センター	高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
公立南丹病院	高知県立幡多けんみん病院
独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター	高知県立安芸病院
京都府立医科大学附属北部医療センター	九州大学病院
京都第一赤十字病院	福岡大学病院
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	産業医科大学病院
独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター	久留米大学病院
近畿中央胸部疾患センター	独立行政法人国立病院機構 九州医療センター
独立行政法人国立病院機構 刀根山病院	聖マリア病院

飯塚病院
佐賀大学医学部附属病院
長崎大学病院
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
佐世保市立総合病院
熊本大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
熊本市立熊本市民病院
大分大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構 別府医療センター
独立行政法人国立病院機構 大分医療センター
独立行政法人国立病院機構 西別府病院
宮崎県立宮崎病院
鹿児島大学病院
鹿児島県立大島病院
独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター
出水総合医療センター
今給黎総合病院
琉球大学医学部附属病院
沖縄県立南部医療センター・子供医療センター
沖縄県立中部病院



HIV感染者の非指標悪性腫瘍の動向調査

研究分担者：安岡 彰^{1,2)}

研究協力者：塚本美鈴²⁾、小佐井康介²⁾、田代将人²⁾、栗原慎太郎²⁾、
寺坂陽子²⁾、志岐直美²⁾

¹⁾市立大村市民病院

²⁾長崎大学病院感染制御教育センター

研究要旨

HIV患者の非エイズ指標悪性腫瘍の実態を明らかにするために、先行研究に引き続きHIV診療拠点病院を対象にアンケート調査を行った。2011-13年に診断された腫瘍の患者数はそれぞれ38例、42例、35例であり、増減はあるものの全体の傾向は増加傾向にあった。昭和60年モデル人口による年齢調整罹患率の、一般人口の罹患率との比はそれぞれ1.17倍、0.96倍、0.72倍となり、年々比率が低下してきた。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、睪丸・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。非指標悪性腫瘍の罹患率は減少傾向にあるものの、発生腫瘍には特徴があり、今後も注意深い動向の調査・解析が必要と考えられた。

A. 研究目的

HIV感染症の長期合併症のひとつとして悪性腫瘍の発生が注目されてきた。厚生労働科学研究の日和見感染症の研究班では、毎年日 and 見感染症／合併症の全国調査を行ってきたことから、それに同梱する形で悪性腫瘍の発生率調査も行ってきた。2012～2014年度の本研究班でも引き続き調査を行い、結果の解析を行った。

B. 研究方法

HIV/エイズ診療拠点病院に対し、日 and 見感染症／合併症のアンケート調査に同梱して悪性腫瘍の調査票を送付して記入を依頼した。調査は診断が確定し、予後の大勢が判明している調査年の前年1年間に発生した悪性腫瘍（2014年度は2013年発生分）について報告を依頼した。先行研究で1995年～2010年についてのデータが集積されていることから、2011～13年分を追加し解析を行った。

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。その際、重複報告と思われるもの、指標疾患と異同が難しい非ホジキンリンパ種、脳リンパ腫、子宮頸癌、カポジ肉腫については集計から除外した。また、一部の施設から送付された良性腫瘍のデータも除外した。

得られた結果は国立がんセンターがん対策情報センターからWeb上で公開されている、日本におけるがん統計データ¹⁾の研究年に得られる最新のデータと比較して、HIV感染者の罹患率と比較した。

本研究は疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正、順次一部改正：文部科学省・厚生労働省）に則り、研究者の所属施設における倫理委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

2012～14年度の研究ではそれぞれ212施設、217施設、181施設から回答が得られた。後年度報

告も含めると、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年に7例とこれまでの0～3例から増加し、それ以降年々増加傾向となり、2010年には48例と最高の発症数となった。全体の傾向としては年々増加傾向と考えられた。

単年度では増減の影響が大きくなるため、調査年とその前年の2年のデータを元に1年当りの平均腫瘍発生数と人口10万あたりの罹患率を計算した。同時に行った日和見感染症の報告数とエイズ動向委員会によるAIDS発症報告数²⁾と比較することにより捕捉率を算出し、その年度までの推定HIV感染者数を元に昭和60年のモデル人口で調整して年齢調整罹患率を算出した。結果は2010-11年が377.8、2011～12年が336.4、2012～13年が264.7となった。その年に得られた最新の日本人の癌罹患率と比較するとそれぞれ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。感染経路別での年別悪性腫瘍発生数の推移では、同性間での感染者での増加が目立っていた。

日本人の癌の罹患率と、HIV感染者の推定罹患率を比較すると、肺癌、肝臓癌、白血病が一般人口より高くなっていた。日本人での罹患率データはなかったが、HIV感染者では肛門部腫瘍、睾丸・精巣腫瘍の頻度も高かった。

HIVの感染経路別にみた場合、医原性感染（主に血液凝固因子製剤による血友病患者の感染）で肝臓癌が約6割を占め、際だっていた。同性間感染者では肺癌、肛門部腫瘍、咽喉頭部腫瘍、睾丸・精巣腫瘍の頻度が高いことが特徴的であった。肺癌と白血病は感染経路にかかわらず発生頻度が高かった。

腫瘍発生時の末梢血CD4数の分布は、CD4数が低いほど患者数が多い傾向はみられるものの、日和見感染症と異なりその傾斜はゆるやかで、2013年度の検討ではCD4数が500 μL 以上での発症は全体の17.8%であり、350以上とすると36.5%が含まれていた。

腫瘍発生時の年齢分布は、50歳代が中央値で60歳代が最頻値であった。HIV感染者では母数が少ない80歳代でも6例で見られるなど、年齢が高い感染者での発生が多かった。HIV感染者の発見年齢に近いと考えられる日和見感染症の発症年齢と比較すると、明らかに年齢層は高いほうにシフトしていた。腫瘍別に見た年齢分布では、異性間・同性間に比べ医原性感染患者で年齢が若い傾向にあった。また腫瘍別の年齢分布では精巣・睾丸腫瘍でやや若い傾向が見られた。

腫瘍発生時期は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割近い日和見感染症と対照的であった。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。

腫瘍患者の転帰では完全寛解／部分緩解を認めたのは52.2%であった。腫瘍別での死亡率を見ると、膵癌、白血病などもともと予後不良とされる腫瘍が上位を占めた。

D. 考察

先行研究で開始されたHIV感染者の非エイズ指標悪性腫瘍は、当初年齢調整罹患率が日本人の癌罹患率の2.6倍とのデータが得られたこともあり、本研究班でも継続して調査を行ってきた。HIV感染者の総数は年々確実に増加しており、悪性腫瘍の報告数も右肩上がりの傾向を示している。しかし、昭和60年モデル人口で調整した年齢調整罹患率で比べた場合、この3年間の研究結果では年々減少傾向を示していた。これは適切な治療により免疫不全が改善した影響や、年々新規のHIV感染者が増え、計算の母集団が急速に増え、HIVの平均の推定罹患期間が短くなったことなどによる影響などが考えられるが、引き続き検討を要する点である。

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、肛門部腫瘍、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、肛門部腫瘍などはヒト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目立っていたが、この発生は2007年をピークに減少しており、何らかの特殊要因があった可能性も否定できない。

主要6疾患の年次別発生数を見ると、肺癌の急増が目立ってきている。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。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。ただこの2年間は3例ずつの報告があり、これについても今後の動向を見る必要があると考えられた。

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るものと考えられた。

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。罹患率は経年的に減少していたが、HIV感染者の癌発生の傾向は一般日本人と異なる部分があり、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

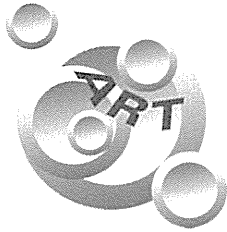
特記事項なし。

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～2011年)
： <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 平成23～25年エイズ発生動向年報：
<http://api-net.jfap.or.jp/status>

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



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、山元 佳、矢崎博久、矢崎博久、
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)

研究要旨

PCP-IRIS防止の観点からの抗HIV治療(ART)の適切な導入時期は、ニューモシスチス肺炎(PCP)治療後2-4週である可能性がある。喀痰中の*P. jirovecii*のRT-PCR定量はPCP発症例と定着例を鑑別できる可能性が示された。赤痢アメーバ抗体高値例はその後に侵襲性赤痢アメーバ症の発症リスクが高かった。PMLの機能的予後はART時代においても良好とは言えなかった。*H. pylori*の新規感染率は0.22/100人・年と推計された。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。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。カポジ肉腫(KS)の最適治療法に関する検討を行った。KSに対するPegylated Liposomal Doxorubicin(PLD)は治療法として確立しているが、112例のKS症例の検討により、予後と関連しているのはPLDの治療の有無ではなく、宿主の免疫状態の改善がより重要であることが示された。HIV合併梅毒に対する経口ペニシリン製剤による治療は成功率95.1%であり筋注用ペニシリンによる治療と遜色ない効果が期待できることが示された。HIV-PCPでは中等症以上の場合であっても症例によっては予後に影響を与えることなく、ステロイド投与期間の短縮が可能であることがしめされた。

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) 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

目的

PCP治療後すぐにARTを開始するとPCPが再燃する免疫再構築症候群 (IRIS)という病態が知られている。PCP治療後にART開始を遅らせることで、IRISのリスクを減少できる可能性があるが、IRIS防止の観点からの適切なART開始時期については未だ十分な検討がなされていないのが現状である。今回、当科におけるPCP治療後のPCP-IRIS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臨床的検討を行う。

方法

1997年11月から2012年3月までにPCP発症後にARTを導入し3ヶ月以上経過が観察できた277例を対象とした。

結果

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。IRIS発症例は非発症例と比較して優意にART開始までの期間が短かった($p=3.85E-5$)。PCP発症からART開始までの期間と日和見疾患の発生頻度は、21日以内(PCP治療中)：0%(0/7)、22-35日：3.8%(1/26)、36-49日：9.3%(5/54)、50-63日：16.9%(13/77)、63日以後：23.3%(28/120)であった。

考察

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の開始時期は症例毎に検討されるべきであるが、概ね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ある。

2) 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 (青木孝弘)

目的

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検討を行った。

方法

2010年9月から2012年4月におけるACCの新規患者で同意の得られた189例を対象とした。検体は唾液を用いて行った。PCPの診断は胸部CT所見でのPCPに合致する所見の有無で行った。RT-PCR法陽性でPCPが否定的である例を定着症例とした。

結果

平均年齢は36(19-72)歳、男性183例、女性6例であった。CD4数は265(3-850)/ μ l、CD4<200/ μ lの症例が33.9%であった。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。

考察

外来で簡単に採取できる唾液で、PCP発症例と定着症例が鑑別できる可能性が示唆された。

3) HIV感染者に対する赤痢アメーバ抗体測定の意義 (渡辺恒二)

目的

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検討する。

方法

2006年1月から2012年4月までの間に当院を初診した患者を対象とした。アメーバ抗体検査結果とその後のアメーバ発症の有無につき診療録を元に向きに解析した。

結果

初診患者1519例中、1303例に赤痢アメーバ抗体が測定された。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 (RR 21.0, $p < 0.001$)。

考察

赤痢アメーバ抗体価高値例では、無症状であっても下部消化管内視鏡検査などの検査を積極的に行い、適切に治療する必要があると考えられる。

4) 当施設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 (山元佳)

目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) の機能的予後を検討する。

方法

1997年1月から2012年5月までのACCにおけるPML症例を対象に診療録を元に検討を行った。

結果

症例は22例、発症年齢は39 (25-64) 歳であった。ART導入前の発症が11例、導入後の発症が11例でunmasking IRISと考えられたのは5例であった。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優位に多く、unmasking IRISは0例と有意に少なかった。

考察

脳幹周囲に初発病変を持つ例、unmasking IRISの症例では、機能的予後が悪い可能性が示唆される。

5) HIV感染者の*Helicobacter pylori*新規感染について (矢崎博久)

目的

HIV感染成人における*H.pylori*の新規感染率を明らかにする。

方法

*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う。

結果

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。

6) 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症における診断の有用性は、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。

7) 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。赤痢アメーバ感染例(n=7)と非感染例(n=38)の比較では、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。

8) 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)、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。

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。

9) ART時代のKaposi肉腫症例の治療成績・予後 (柳川泰昭)

目的

カポジ肉腫(KS)はHIV関連悪性腫瘍の一つである。ARTやPegylated Liposomal Doxorubicin(PLD)などの化学療法の登場によりKSの治療成績は改善しているが、長期的予後や最適治療法に関する検討は現時点でもほとんどなされていないのが現状である。

方法

1999年から2013年までにACCで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。

結果

腫瘍深達度はT0(n=37)、T1(n=75)であり、経過中にそれぞれ5例(14%)、48例(65%)でリポゾーマルドキソルビシン(PLD)による治療が行われていた。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。

考察

KS症例の予後はKSの病期よりもOIのコントロールの方がより重要であり、現在の標準治療と考えられているPLDの一律投与(4-6回)は免疫不全を助長することで、逆に予後を悪化させる可能性を示唆している結果であると考えられた。ART中のKS発症(免疫再構築症候群、IRIS)が有意に予後不良と関連していたという今回の結果は、国外からも報告がなされている。ARTの導入時期やPLDの使用スケジュールがKS-IRIS症例の予後に影響を与えるかどうか、今後の検討が必要と考えられた。

10) HIV合併梅毒における経口アモキシシリンの治療効果 (谷崎隆太郎)

背景

筋注用PCG製剤が使用できない日本では、HIV合併梅毒に対して経口AMPCによる治療が広く行われているのが現状であるが、その治療効果や妥当性に関する検討は見当たらない。

方法

2000年から2014年までにACCで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。治療開始後12ヶ月以内にRPRが4倍以上低下した場合を治療成功と定義し、過去起点コホート研究を行った。

結果

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。AMPCの副作用は全体の10%で見られた。副作用のためAMPCからドキシサイクリンへの変更を要した例は16例あり、うち13例(81.2%)が治療成功した。

考察

経口AMPC + PBDによる治療は、海外で行われているペニシリン筋注治療と比較しても、有効率は遜色ない高さであり、かつ安全な治療法であることが示された。

11) HIV合併PCPにおけるステロイド併用期間についての検討 (柴田怜)

背景

中等症以上のPCP例における21日間のステロイド併用は、予後改善作用が示されており、治療ガイドラインでも推奨されているが、一方でステロイド投与が免疫不全を助長することで予後悪化の可能性も懸念される。臨床現場では、症例に応じてガイドラインを逸脱する形で、ステロイド投与期間の短縮がなされているが、その妥当性に関する検討は現時点で見当たらない。

方法

2004年から2012年にACCで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。

結果

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。

考察

中等症以上のPCP症例でも6割以上でステロイド投与期間を14日以下に短縮可能であり、予後は変わらないことが示された。一方で、15日以上ステロイド使用はCMVの内因性活性化をもたらす、preemptive therapyを要する患者が有意に多か

ったことから、ガイドラインに準じた一律のステロイド長期投与は免疫能を低下させることによる有害事象があることも判明した。今後、患者毎にステロイドの投与スケジュールを検討する指針を確立する必要があると考えられる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 原著論文

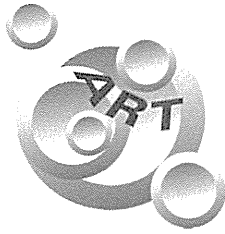
- 1) Mizushima D, et al, Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One*. 2013 May 28;8(5):e65348
- 2) Watanabe K. et al, Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2014 Jun 1;209(11):1801-7.
- 3) Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K, Oka S. Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Oct; 30(10): 970-4
- 4) Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis*. 2014 Apr 29;14:229.
- 5) Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Jun;30(6):553-9.
- 6) Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*. 2014 Aug 24;28(13):1903-10.
- 7) Mizushima D1, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K,

Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H.
Diagnostic Utility of Quantitative Plasma
Cytomegalovirus DNA PCR for Cytomegalovirus
End-Organ Diseases in Patients With HIV-1
Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015
Feb 1;68(2):140-6.

- 8) Ryutarō Tanizaki, Takeshi Nishijima, Takahiro
Aoki, Katsuji Teruya, Yoshimi Kikuchi, Shinichi
Oka, Hiroyuki Gatanaga. High-dose Oral
Amoxicillin Plus Probenecid Is Highly Effective
for Syphilis in Patients with HIV Infection. Clin
Infect Dis. 2015 Mar 31. pii: civ270. [Epub ahead
of print]

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

¹⁾国立感染症研究所

²⁾がん・感染症センター都立駒込病院

³⁾国立国際医療研究センター

⁴⁾大阪医療センター

⁵⁾東京大学医科学研究所

⁶⁾熊本大学

⁷⁾大村市民病院

研究要旨

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、および、東京、および大阪の主要エイズ拠点病院4院の剖検例について調査した。剖検輯報では2009年までのエイズ剖検例は828例であった。また、拠点病院での検索は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あり、拠点病院の調査では63%の症例で確認された。以下、ニューモシテリス肺炎(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%の症例に見られた。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。また、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行い、エイズの剖検例の肺から、非結核性抗酸菌症、膿瘍における緑膿菌などの検出が可能であった。

A. 研究目的

エイズ患者では、さまざまな日和見感染症が観察されると同時に、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。ARTが導入されてから、日和見感染症の頻度は下がったが、現在でもHIV感染者およびエイズ患者は増加し続けており、悪性腫瘍の発症率に関しては、近年、

むしろ、上昇傾向にある。HIV感染者の死亡率はARTの導入により、劇的に減少したが、現在でもエイズにより死亡に至る症例が存在する。その一部の症例については、病理解剖され、日和見感染症、腫瘍などの詳細な病理学的検討がなされている。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。しかし、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。そこで、本研究班では、日和見感染症、腫瘍の調査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、及び、東京、大阪地区の4つのエイズ拠点病院の病理解剖例を解析することで、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。

また、病理標本では、ほとんどの細菌や真菌はHE染色や特殊染色を駆使しても、種を同定することは一般には困難であることから、われわれはFFPEサンプル上の細菌、真菌種を同定する方法として、real-time PCR法を応用した、網羅的な細菌、真菌の検出法の開発を行った。

B. 研究方法

1. 剖検輯報データベースの検索

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剖検例のデータにつき、「非悪性病変；AIDS（後天性免疫不全症候群）」をキーワードに検索し、合致する症例を抽出した。

2. エイズ拠点病院の病理解剖例の解析

1987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、各日和見疾患、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

3. 細菌、真菌遺伝子を網羅的に検出する

real-time PCRの系の確立

エイズ指標疾患やエイズ日和見感染症でよく見られる細菌、真菌を対象に約70の菌種を選定した。それぞれの微生物を特異的に検出するプローブ

ライマーセットを作成した。細菌、真菌の核酸の陽性コントロールは理化学研究所バイオリソースバンク遺伝子材料開発室等より分与された。エイズ患者の剖検時に採取し保存してあった凍結サンプルから抽出したDNA（10人分）を対象に上記、real-time PCRを応用した細菌、真菌遺伝子の網羅的検索を行った。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いた研究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を得た。

C. 研究結果

1. 剖検輯報に登録された日本のエイズ剖検例における日和見感染症の頻度

剖検輯報に登録された2009年までのエイズ剖検例は828例であった。病理学的に確認された感染症で最も頻度の高い疾患はサイトメガロウイルス感染症で37%の症例にみられた。以下、ニューモシテイス肺炎（23%）、カンジダ症（7%）、非定型抗酸菌症（6%）と続く。ARTが導入された1997年の前後で比較すると、ニューモシテイス肺炎、カンジダ症、C型肝炎、B型肝炎などは1998年以降の症例で頻度が増加していた。腫瘍性疾患では悪性リンパ腫は17%、カポジ肉腫は9%のエイズ剖検例に認められ、悪性リンパ腫については1998年以降にやや頻度の上昇がみられる。他の悪性腫瘍では肺癌、肝癌、胃癌、白血病が1%程度の頻度でみられ、いずれも1998年以降の症例で発症頻度が上昇していた。ART導入後のウイルス性肝炎や腫瘍性疾患の増加は、ARTによりエイズ患者の長期生存が可能になったことと関連するであろう。

2. エイズ拠点病院の病理解剖例の解析

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、ニューモシテイス肺炎（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