

4

首都圏（東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県、茨城県）の
HIV医療体制整備

研究分担者 内藤 俊夫
順天堂大学医学部 教授

研究要旨

本邦におけるHIV感染者の合併症について、詳細な解析は発表されていない。我々は多施設コーホート研究により合併症や内服治療と年齢との関係を検討した。270病院の105万名の患者データから、抗HIV薬を投与されていた1,455名と14,450名の非HIV感染者を抽出し解析を行った。また、抗HIV薬を投与されていた1,613名のHIV感染者を抽出し、各種抗HIV薬の処方割合と変更までの継続期間を検討した。

患者年齢が上がるごとに合併症の数の上昇が認められ、特に糖尿病、高血圧、脂質異常症の3疾患が多かった。8.0%に悪性腫瘍を認め、そのうちHIV関連悪性腫瘍が60%を占めた。非感染者では8.9%に悪性腫瘍を認めた。

バックボーンについては、処方割合の年次変化は小さく、TDFが約60%を維持していた。キードラックに関しては変動が大きく、2010年よりINSTIの処方割合が急激に増加し、2016年には約80%を占めていた。処方薬が変更される割合はNNRTIやPIが高く、INSTIでは10%以下であった。

高齢化するHIV感染者の長期管理において、INSTIが長期継続可能なキードラックであることが明らかになった。本研究から得られたデータは、今後の診療において重要な指針になると考えられた。

A. 研究目的

AIDS 指標疾患などのHIVに関連する病態の他に、加齢に伴う疾患もHIV感染者の予後には多大な影響を及ぼす。しかしながら、日本のHIV感染者の合併症については単施設からの報告が散見されるのみであった。我々は本邦のHIV感染者の多施設コーホート研究を行い、合併症や内服治療と年齢との関係を検討した。

同時に、このような状況のもとで安全に持続可能な抗HIV薬を知ることは大変重要であるが、日本のHIV感染者の抗HIV薬の処方割合、継続率についての多施設データ解析研究は行われていない。我々は本邦のHIV感染者の多施設レセプトを用い、データベース研究を行った。

B. 研究方法

Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV; Tokyo, Japan) による270病院のデータベースを用い、横断的後ろ

向き観察研究を行った。データベースには150万名の2016年9月現在の患者情報が含まれていた。患者は2011年1月から2016年12月までの期間に抗HIV薬の投与を受けた18歳以上のHIV感染者1,613名を解析した。HIV感染症や合併症の有無はICD-10コードを元に決定した。最終の受診日を基準にして、年齢を6グループに分類した（18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, ≥70）。患者の性別、合併症の数や種類、ARTとその他の内服薬、AIDS指標疾患の有無について記述的に調査した。

（倫理面への配慮）

本研究においては匿名化されたデータのみを抽出・解析し、個人情報特定されないよう実施された。

C. 研究成果

対象HIV感染者の年齢の平均値（標準偏差）は47.0（12.7）歳、90.4%が男性であった。年齢分布

は下記の通りである（図1）。

981名の感染者に、延べ1961の合併症が認められた。年齢が上がるごとに、合併症の数の上昇が認められた。

脂質異常症は感染者31.6%、非感染者10.3%であり、糖尿病は感染者26.8%、非感染者13.2%といずれもHIV感染者で高率に認めた（図2）。

60歳以上の感染者の60%以上に、2つ以上の合併症が認められた（図3）。

多くの合併症では、年齢が上がるとともに有病率が上昇していた。高齢者では、糖尿病、高血圧、脂質異常症の3疾患が上位を占めた（図4）。

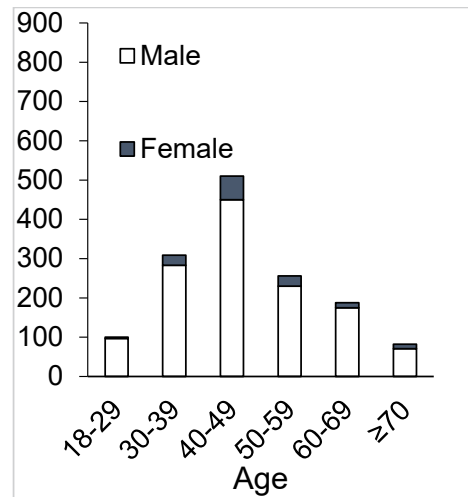


図1

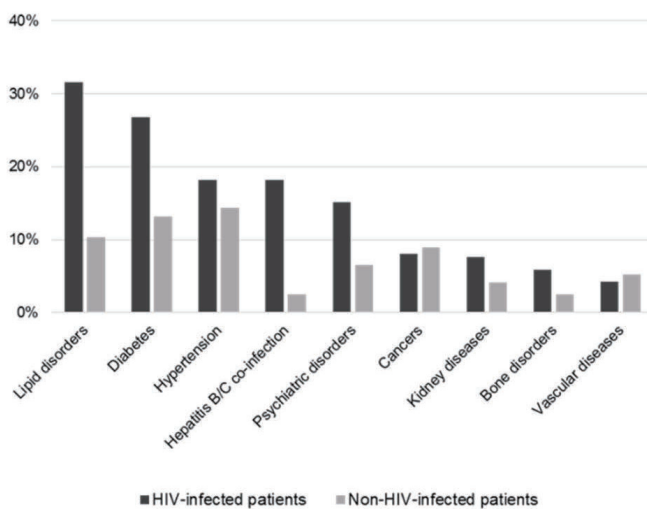


図2

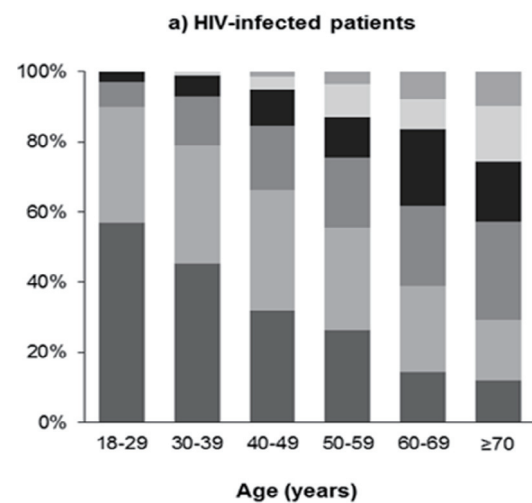


図3

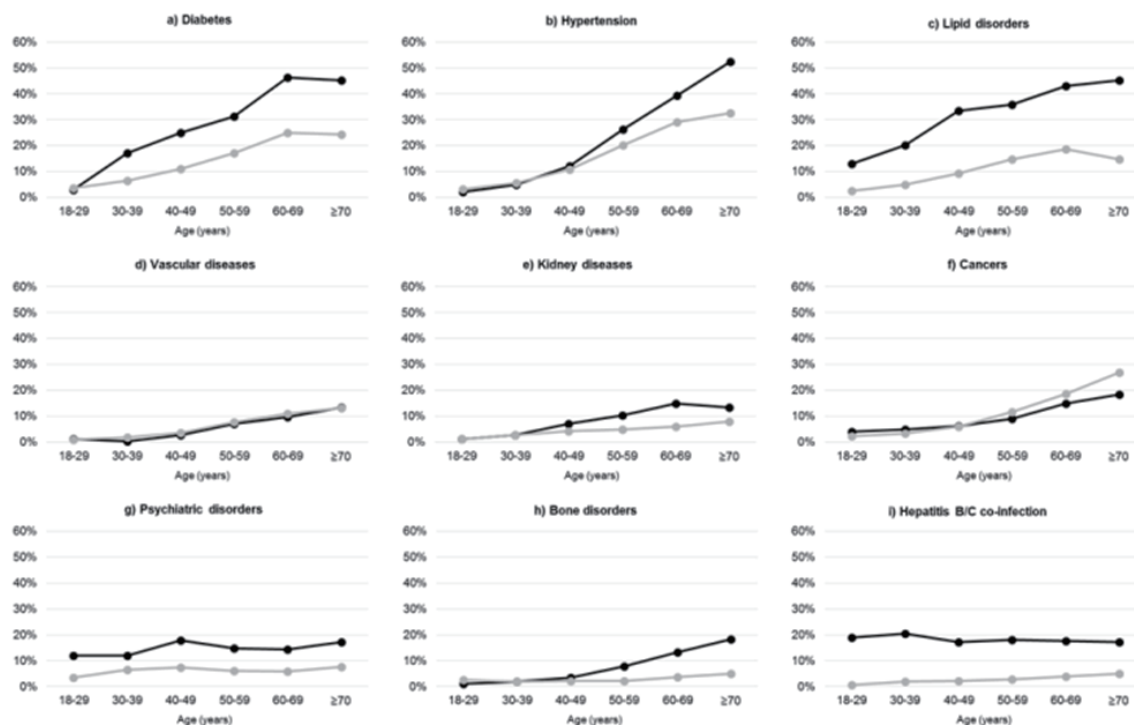


図4

116名（8.0％）に悪性腫瘍を認めた。HIV関連悪性腫瘍はその60％であった。非感染者の悪性腫瘍が合併率は8.9％であった。

Type of Malignancy (n=116)	n	%
HIV-related cancer		
Kaposi sarcoma	16	13.8%
Non-Hodgkin lymphoma	56	48.3%
Cervix uteri, unspecified	2	1.7%
General cancer		
B-cell lymphoma	14	12.1%
Bronchus or lung, unspecified	6	5.2%
Secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow	6	5.2%
Upper lobe, bronchus or lung	5	4.3%
Colon	3	2.6%
Upper-outer quadrant of breast	3	2.6%
Secondary malignant neoplasm of brain and cerebral meninges	3	2.6%
Malignant neoplasm, without specification of site	3	2.6%
Burkitt lymphoma	3	2.6%
Multiple myeloma	3	2.6%
Adult T-cell lymphoma/leukaemia [HTLV-1-associated]	3	2.6%
Acute myeloblastic leukaemia [AML]	3	2.6%

抗HIV薬以外に2剤以上の内服薬が処方されている率はHIV感染者59.4％、非感染者24.2％であった。年齢毎に比較しても、非HIV感染者に比べHIV感染者では多くの内服薬を飲んでいることが明らかになった（図5）。

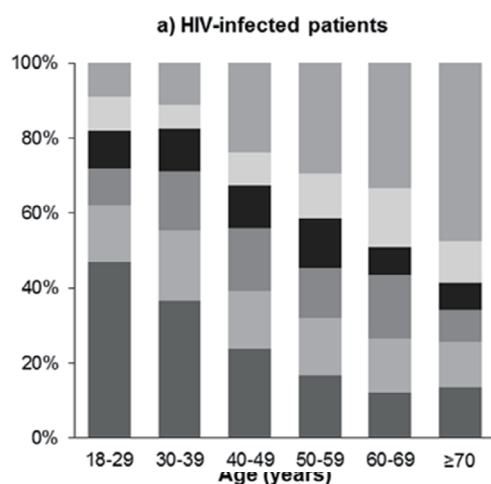


図5

1,613名の対象患者のうちキードラックはNNRTI325名（19.8％）、PI564名（35.0％）、INSTI723名（44.8％）の処方割合であった。

キードラックについては、2010年よりINSTIの処方割合が増加しており、2016年には78.9％を占めていた。それに伴い、NNRTIとPIの処方率は低下が続いている（図6）。

バックボーンに関しては、TDFは増加傾向にあり、2016年では63.4％を占めている。ABCは約30％のまま推移している（図7）。

次の図に示すように、研究期間中に268名（16.7％）キードラックの変更があった。薬剤変更率はNNRTI（95％CI: 17.8％-45.2％）とPI（16.2％-47.6％）では4年間増加が続いたが、INSTIでは低い割合で維持された（2.3％-7.6％）（図8）。

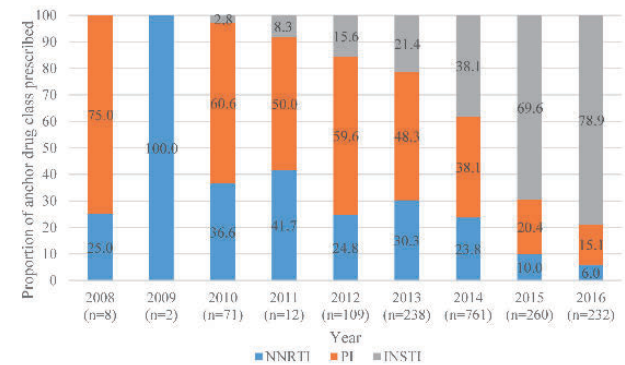


図6

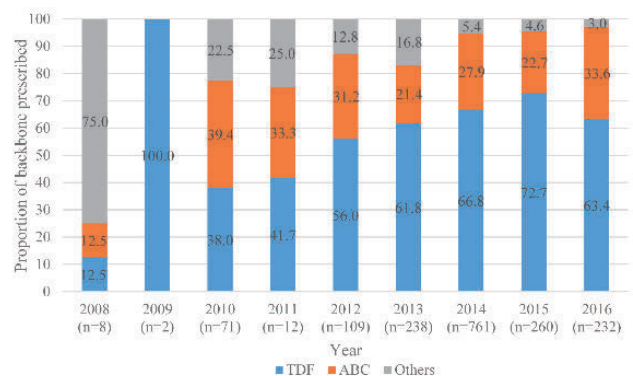


図7

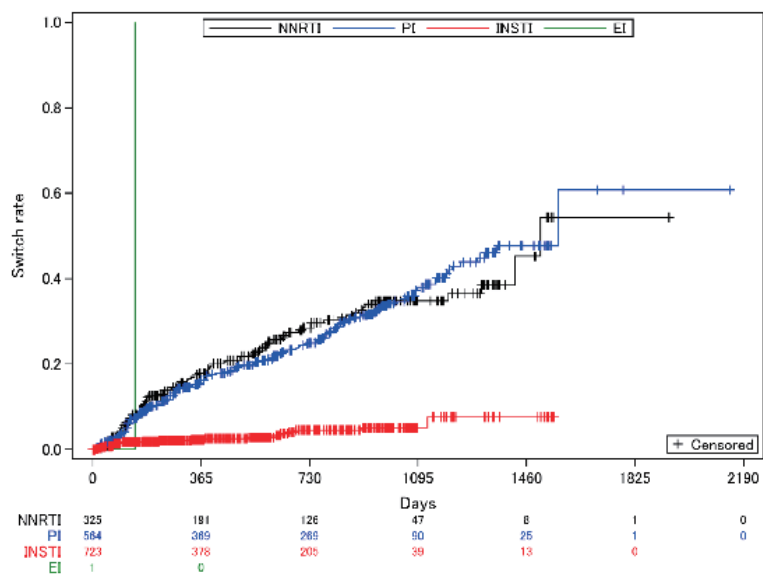


図8

D. 考察

高齢化するHIV感染者の診療において、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が重要であることが示された。HIV診療医はこれらの生活習慣病の診療に関する正しい知識を持つ必要がある。今後、生活習慣病の管理に注力することにより、更なる予後改善が見込まれる可能性がある。

日本のHIV感染者においても、非ホジキン悪性リンパ腫が最も多い合併悪性疾患であった。また、日本人には比較的少ないと言われていたカポジ肉腫も、一定数の患者がいることが明らかになった。非HIV関連悪性腫瘍は多岐に渡っている。これらの結果を元に非HIV感染者と比較を行い、HIV感染者のがん検診計画を検討する必要がある。

非HIV感染者のデータと比較することにより、HIV感染者では加齢に伴い特に多くの内服薬が処方されていることが明らかになった。長期療養時代におけるHIV感染者の管理において、医療費の問題も含め、重要なデータを示すことができた。

今回のレセプトデータ解析により、INSTIが抗ウイルス薬のキードラックの中で、最も長い期間変更されにくいものだと明らかになった。この結果は、AIDS指標疾患やバックボンドラックの違いに関わらず同じ結果であった。また、変更の内訳としてはNNRTIやPIからINSTIへという症例が最も多かった。

E. 結論

データベース研究により、非感染者に比較したHIV感染者の合併症の状況が明確なり、高齢化するHIV感染者の長期管理において着目すべき問題が明らかになった。合併する悪性腫瘍の割合や内服している薬剤が明らかになったことにより、本邦における診療体制の重要な指針となると考える。

また、INSTIは最も継続しやすい抗HIV薬であるとの可能性が示された。HIV感染者数の増加や高齢化により併存症が増えることにより、今後日本ではHIV診療専門医だけでなく総合診療/プライマリケア医が処方する機会が増えることが予想される。今回の研究の結果は、総合診療/プライマリケア医が利用しやすい抗HIV薬についての有用な情報と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: A hospital claims database study. *J Infect Chemother*. 25: 89-95, 2019
- 2) Ruzicka DJ, Kuroishi N, Oshima N, Sakuma R, Naito T. Switch rates, time-to-switch, and switch patterns of antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus in Japan, in a

- hospital-claim database. BMC Infect Dis. 19: 505-510, 2019
- 3) Katayama A, Yokokawa H, Fukuda H, Ono Y, Hisaoka T, Isonuma H, Naito T. Achievement of target serum uric acid levels and factors associated with therapeutic failure among Japanese male patients treated for hyperuricemia/gout. Intern Med 58: 1225-1231, 2019
 - 4) Matsuda N, Murai K, Sakama R, Asahina M, Fukumura Y, Yao T, Naito T. Rosai-Dorfman disease with paratracheal adenopathy presenting as a fever of unknown origin (FUO). J Hospital General Med 15: 1-7, 2019
 - 5) Haba Y, Shiga T, Naito T. Acute Exacerbation of Fever Following Administration of Tropicamide and Phenylephrine Ophthalmic Solution: A Case Report. Drug Saf Case Rep 6: 2-5, 2019
 - 6) Kimura K, Tabe Y, Ai T, Takehara I, Fukuda H, Takahashi H, Naito T, Komatsu N, Uchihashi K, Ohsaka A. A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA. Sci Rep. 9:13385, 2019
 - 7) Taninaga J, Nishiyama Y, Fujibayashi K, Gunji T, Sasabe N, Iijima K, Naito T. Prediction of future gastric cancer risk using a machine learning algorithm and comprehensive medical check-up data: A case-control study. Sci Rep. 9: 12384, 2019
 - 8) Hosoda T, Uehara Y, Naito T. An HIV-infected patient with no serious adverse events after overdosing on raltegravir. Intern Med. 2019
 - 9) Haba Y, Tomyo R, Naito T. A Case of Good's Syndrome Accompanied by Aganllnaglobulinemia and Diarrhea. J Hospital General Med 14: 31-35, 2019
 - 10) Sakama R, Yokokawa H, Fujibayashi K, Naito T, Sato Y, Yamanaka C, Kikuya M, Miyashita M, Kuriyama S. Psychological Characteristics of Children at Two Years after the Great East Japan Earthquake: Analyses of Telephone Consultation Records. Tohoku J Exp Med 249: 85-92, 2019
 - 11) Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, Phillips GS, Rhodes A, Sugiyama T, Komori A, Iriyama H, Ogura H, Fujishima S, Shiraishi A, Saitoh D, Mayumi T, Naito T, Takuma K, Nakada TA, Shiino Y, Tarui T, Hifumi T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Gando S. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. Crit Care 23: 360, 2019
 - 12) Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, Yamasaki S, Tamura J, Akazawa K, Yamamoto K, Otani H, Suzuki S, Kikuchi M, Ono S, Kobayashi H, Akita H, Tazuma S, Hayashi J. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. BMJ Open 9: e032059, 2019
 - 13) Nojiri S, Itoh H, Kasai T, Fujibayashi K, Saito T, Hiratsuka Y, Okuzawa A, Naito T, Yokoyama K, Daida H. Comorbidity status in hospitalized elderly in Japan: Analysis from National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups. Sci Rep 9: 20237, 2019
- 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