

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 照屋勝治（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）
3. 研究開発の成果

## 1. HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

2014 年にみられた症例数は 381 例となり 2012 年から減少傾向である。全体の死亡率は 2 年連続で 6.0% 台であった。PCP および CMV 感染症において、日和見合併症診断後同時～14 日以内に ART を導入した群で死亡する例が有意に多かった。初発疾患としての PCP の重要性、悪性腫瘍が増加傾向にあることなどを明らかにした。非指標悪性腫瘍については、2013～2014 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 317.7/10 万となり、一般人口の罹患率の 0.77 倍であった。（公開 <http://after-art.umin.jp/>）

## 2. エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

(HIV 合併眼梅毒)単施設で経験した 20 例 30 眼を各種因子で後方視的に解析した。治療後の視力予後は比較的良好であり、多くは治療後 2-3 ヶ月で視力回復が得られることが判明したが、治療開始が発症から 1 ヶ月以上経過すると視力予後が有意に不良となり、後遺症を残すことが判明した。(HIV 合併播種性 NTM 症)1 年以上の経過が追えている 24 例の HIV 合併 dNTM 例の死亡率、および死亡の関連因子を解析した単施設観察研究を行った。死亡と関連していたのは発症時の CD4 低値 ( $p=0.034$ ) と血液培養陽性 ( $p=0.022$ ) であった。

## 3. エイズ患者における日和見感染症の病理学的解析

エイズ指標疾患やエイズ日和見感染症でよく見られる約 70 種類の細菌、真菌の遺伝子を網羅的に検出する real-time PCR の系を確立し、エイズ剖検例などの臨床検体に応用した。エイズ日和見感染症としては予後の極めて悪い進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスである JC ウイルスがコードする マイクロ RNA である miR-J1 を標的とした in situ hybridization を行い、PML 症例の病理検体でその特異的な発現を確認した。

## 4. 免疫再構築症候群の基礎的・臨床的検討

2007 年から 2011 年の IRIS 発症率・発症疾患について多施設共同調査を行った。IRIS 発症率は 7.6% で、1997 年から 2003 年の調査よりも若干低下していた（公開 <http://after-art.umin.jp/>）。発症疾患は帯状疱疹、CMV 感染症、PCP、結核症、NTM 症などが多かった。MAC-IRIS マウスモデルを作成し、病態解析を行った。本マウスモデルでは CD4+ T 細胞の回復時に制御性 T 細胞の分化・誘導が不十分で、CD8+ T 細胞の過剰な活性化が生じる結果、MAC 感染による強い炎症を起こす可能性が示唆された。

## 5. HIV 感染者における LTBI の早期発見および治療についての研究

(1) HIV 感染(+)活動性肺結核患者および非 HIV 合併活動性肺結核患者の QFT 残血漿を用い、LUMINEX 法により、残血漿中の 27 種の液性因子を測定した。HIV 合併群では非合併群と比較して BasicFGF ( $p=0.032$ )、GCSF ( $p=0.022$ ) が有意に低値であり、HIV 合併結核の病態を反映している可能性がある。(2) ART を行っている HIV 患者に対して定期的に IGRA を行い、活動性結核および LTBI の早期発見を試みた。結核の既往のない IGRA 陽性例 10 例（初診時陽性 6 例、経過中陽転 4 例）では、2 例は INH を投与し 8 例は INH の投与を行わなかったが、いずれも結核を発病していない。IGRA が自然経過で陰転化する例もあった。

## 6. 軽微な感染症を端緒とする HIV 感染者の早期発見

新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析および増加傾向にあると報告されている HIV 感染者での口腔前癌病変に対して、各々検討解析を行った。前者に関しては、当科紹介初診での受診契機を調査したところ、自発検査が最も多かった。STD が受診契機となったのは新規受診者全体の約 10% であった。しかし STD 既往疾患数は、当科新規受診者の 1.3 倍であり、4 疾患以上の既往含めた罹患者も毎年 1 人以上認めていた。後者に関しては、当院歯科口腔外科を受診した HIV 感染者で検討した。過去 5 年間の平均受診者数は、51.8 人であった。そのうち前癌病変を認めた患者は 2 人であったが、発癌例は認めなかった。