

特集：我が国における HIV 感染血友病患者の現状と課題

本邦の HIV 感染血友病における HIV/AIDS 関連の集計数

Statistics on HIV/AIDS among Japanese Hemophiliacs Infected with HIV-1

立浪 忍^{1*}, 三間屋 純一^{2*}, 白幡 聡^{3*}, 花井 十伍^{4*}, 仁科 豊^{5*},
大平 勝美^{6*}, 桑原 理恵⁷, 浅原 美恵子⁸, 瀧 正志^{9*}

*Shinobu TATSUNAMI*¹, *Junichi MIMAYA*², *Akira SHIRAHATA*³,
*Jugo HANAI*⁴, *Yutaka NISHINA*⁵, *Katsumi OHIRA*⁶,
*Rie KUWABARA*⁷, *Mieko ASAHARA*⁸, *Masashi TAKI*⁹

¹ 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野, ² 静岡県立こども病院血液腫瘍科, ³ 産業医科大学小児科,

⁴ ネットワーク医療と人権, ⁵ 仁科・深道法律事務所, ⁶ 社会福祉法人はばたき福祉事業団,

⁷ 聖マリアンナ医科大学大学院アイソトープ研究施設, ⁸ 聖マリアンナ医科大学小児科,

⁹ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

* 血液凝固異常症全国調査運営委員会

¹ Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture,
St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

² Division of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Shizuoka,
Shizuoka, Japan 420-8660

³ Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan,
School of Medicine, Kitakyushu, Japan 807-8555

⁴ Medical Care and Human Rights Network, Osaka, Japan 530-0047

⁵ Nishina and Fukado Law Office, Tokyo, Japan 102-0094

⁶ Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project, Tokyo, Japan 162-0814

⁷ Institute of Radioisotope Research, St. Marianna University Graduate
School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

⁸ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine,
Kawasaki, Japan 216-8511

⁹ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine
Yokohama City Seibu Hospital, Kanagawa, Japan 241-0811

1. はじめに

血友病を中心とする血液凝固異常症における HIV 感染とエイズに関する全国的な調査は、血液凝固異常症全国調査¹⁾ (厚生労働省委託事業), エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究²⁾ (財団法人友愛福祉財団委託事業), 薬害 HIV 感染被害者 (患者・家族) 生活実態調査³⁾ などの形態として行われている。これらの中で、血液凝固異常症全国調査は、対象となる症例の総数や、累積の死亡数を報告する役割を担っている。本稿では 2007 年度に実施された血液凝固異常症全国調査の結果をもとに、特集のテーマである血友病とエイズに関する集計を中心に述べる。

2. 方 法

2007 年度の血液凝固異常症全国調査に関しては、2007 年 6 月に調査のための用紙を送付し、各施設における担当医に 2007 年 5 月 31 日時点、あるいはそれ以前の最も近い時点の状況を報告して頂いた。

調査用紙は、2006 年度までの調査と同様に様式 1~様式 4 により構成した。各様式の対象は、HIV 感染がある血液凝固異常症 (血友病, von Willebrand 病 (以下 VWD とする), 類縁疾患), HIV 感染後天性凝固異常症 (いわゆる第 4 ルート) および 2 次・3 次感染の患者で通院中の症例 (様式 1) と死亡症例 (様式 2), HIV 非感染の血液凝固異常症の患者で通院中の症例 (様式 3) と死亡症例 (様式 4) となっている。

調査用紙の回収と、記載内容の点検作業は聖マリアンナ医科大学小児科において行い、データの集計および解析は、同大学の医学統計学分野と大学院附属研究施設において行った。

著者連絡先：立浪 忍 (〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1
聖マリアンナ医科大学医学統計学分野 s2tatsu@
marianna-u.ac.jp)

2008 年 8 月 4 日受付

3. 結 果

(1) 2007年5月31日時点における HIV 感染血液凝固異常症の総数, AIDS 発症数および累積死亡数

HIV 感染血液凝固異常症の総数は、生存例数と累積死亡例数を合わせ 1,431 例（男性 1,417 例、女性 14 例）であった。その内訳は表 1 に示したように、血友病 A 1,086 例、血友病 B 325 例、VWD 8 例、類縁疾患 12 例となっている。

この内、2007年5月31日現在で生存中の HIV 感染血液凝固異常症は合計 809 例で、その内訳は血友病 A 609 例、血友病 B 189 例、VWD 7 例、類縁疾患 4 例であった。

2007 年度の調査期間（2006年6月1日から2007年5月31日まで）に新たに AIDS を発症した報告は 1 例であったが、当該期間以前の過去の時点で、既に AIDS を発症していたとする例数と総合すると、生存中の AIDS 発症例数は、血液凝固異常症において 164 名（男 162 例、女 2 例）（表 1）となっている。

ただし、この数は治療によって症状が消失したり、検査所見が改善した例を含めた合計数で、殆どの症例において現在の AIDS 指標疾患の罹患は報告されていない。

2006年6月1日から2007年5月31日までの HIV 感染血液凝固異常症における死亡報告数は 18 例（血友病 A 15 例、血友病 B 3 例）で、累積死亡数は 622 例となった。その内訳は、血友病 A 477 例、血友病 B 136 例、VWD 1 例、類縁疾患 8 例である（表 1）。

(2) 年次死亡数の推移と死亡時の AIDS 指標疾患の有無 HIV 感染の血液凝固異常症の累積死亡総数は前述の通

り 622 例（表 1）であるが、その年次死亡数の推移を図 1 に示した。622 例の中で、死亡時に AIDS 指標疾患の報告があった症例（肝疾患および出血等との併記報告例を含む）の累積数は 402 例（67%）であった。図 1 では、死亡時に AIDS 指標疾患の報告があった症例をグレーで表示し、AIDS 指標疾患の報告とともに肝硬変、肝癌、肝不全など、重篤な肝疾患も報告されていた例を斜線で表示した。

AIDS 指標疾患を有する年間死亡報告数は、1997 年から全体的な死亡報告数の減少とともに顕著に減少し、2000 年では 2 例となった。2001 年は僅かに再上昇し 6 例であったが、2002 年については、AIDS 指標疾患を有する死亡報告はなかった。その後、2003 年は 3 例、2004 年から 2006 年はそれぞれ 1 例であったが、2007 年については 5 月末までの期間で既に 4 例の報告があった。

(3) 累積死亡報告における肝疾患

2007 年までの HIV 感染血液凝固異常症の死亡報告中で、死因として肝疾患の記載があった報告（AIDS 指標疾患あるいは出血との併記報告を含む）の累積数は 161 例であった。

年次死亡数の顕著な減少が観察された 1997 年以後と、1996 年までに区分して、死因として肝疾患の記載があった報告と、その他の報告とを分割表にまとめると、表 2 の通りになった。1997 年以後は、それ以前と比べると死因として肝疾患が報告されている割合が 22% から 48% に増加しており、この間には統計学的な有意差が認められた ($P < 0.01$)。

なお、死因として肝疾患の記載があった 161 例の累積報告中で、当該肝疾患の原因が HCV 感染によるものと考え

表 1 日本における HIV 感染血液凝固異常症の症例数（2007年5月31日現在）

	血友病 A	血友病 B	VWD	類縁疾患	小計
HIV 感染生存	609	189	7	4	809
(男性)	609	189	2	1	801
(女性)	0	0	5	3	8
AIDS 発症 (生存)	120	42	2	0	164
(男性)	120	42	0	0	162
(女性)	0	0	2	0	2
HIV 感染死亡 (累積)	477	136	1	8	622
(男性)	475	134	1	6	616
(女性)	2	2	0	2	6
HIV 感染総数 (生存および累積死亡)	1086	325	8	12	1431
(男性)	1084	323	3	7	1417
(女性)	2	2	5	5	14

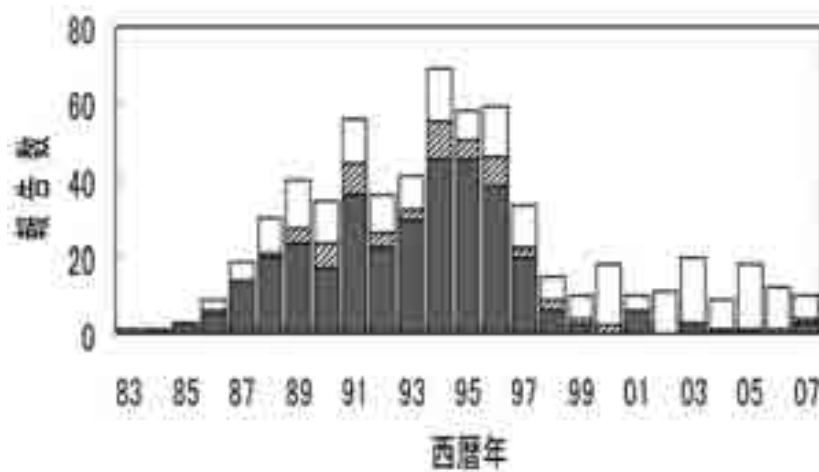


図 1 HIV 感染血液凝固異常症における 1983 年から 2007 年までの年次死亡数。死亡時に AIDS 指標疾患があった例をグレイ、AIDS 指標疾患とともに、死因として他の疾患も報告されていた例を斜線で分別した。2007 年の死亡数は 5 月 31 日までの集計値。

表 2 累積死亡報告における死因としての肝疾患の有無

死亡期間	死因に肝疾患を含む*	死因に肝疾患を含まない
1983 年から 1996 年まで	81 (18%)	375 (82%)
1997 年から 2007 年 5 月まで	80 (48%)	86 (52%)

*AIDS 指標疾患も報告されていた例を含む p<0.001 (χ^2 -test)

られるものが 134 例、それ以外であるものが 9 例、不明なものが 18 例であった。

(4) 抗 HIV 薬による治療の状況

2007 年度の調査では、HIV 感染血液凝固異常症における抗 HIV 薬の使用状況について、506 例の報告が得られた。

報告があった症例中で、3 剤以上の薬剤の併用で治療されていたのは 367 例 (72.5%)、単剤あるいは 2 剤併用で治療されていたのは 38 例 (7.5%) であった。休薬中のものは合計 25 例 (4.9%) で、この内耐性ウイルスの出現によるものが 1 例 (0.2%)、副作用によるものが 8 例 (1.6%)、別の理由によるものが 16 例 (3.2%) であった。

これまでに抗 HIV 薬が投与されたことがない症例は 70 例 (13.8%) であった。一方、抗 HIV 薬の使用状況に関する詳細が不明であった症例は 6 例 (1.2%) であった。

(5) HIV RNA コピー数

2007 年度に報告された RNA コピー数 (copies/mL) の分布は、測定感度未満が 327 例、測定感度~999 が 100 例、1,000~4,999 が 29 例、5,000~9,999 が 10 例、10,000~49,999

表 3 血液凝固異常症における抗 HIV 薬による治療状況：2006 年 5 月~2007 年 6 月

使用の状況	報告数	(%)
3 剤以上の併用	367	72.5%
単剤、あるいは 2 剤併用	38	7.5%
耐性ウイルス出現のため休薬中	1	0.2%
副作用のために休薬中	8	1.6%
別の理由で休薬中	16	3.2%
他施設も含め、これまで抗 HIV 薬は未投与	70	13.8%
詳細不明	6	1.2%

が 19 例、50,000 以上が 16 例であった。なお、報告された RNA の測定方法は高感度 RT-PCR 法が 418 例と最も多かったが、アンプリコア法による報告も 58 例あり、また、42 例については測定方法が不明であった。上記測定感度未満の 327 例は、全ての方法による報告数の合計である。400 (copies/mL) 以下でまとめると、396 例 (79%) が該当していた。

(6) CD4 陽性細胞数の長期推移

血液凝固異常症における CD4 陽性リンパ球数について、2007 年度調査に報告があった 501 例における平均値、中央値および標準偏差は、それぞれ 438.4、389.0、および 239.4 (/ μ L) であった。

過去の研究班のデータ^{4,5)}も総括し、1985 年から 2007 年までの CD4 陽性リンパ球数の 1 年毎の経時的変化を図 2 に示した。HIV 感染血液凝固異常症における CD4 陽性リ

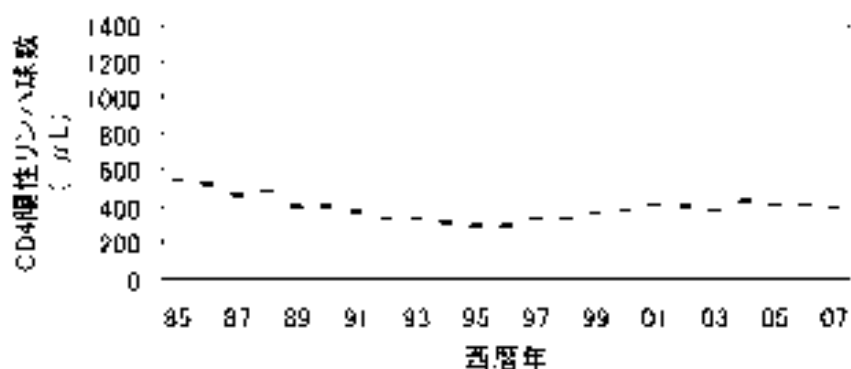


図 2 CD4 陽性リンパ球数 (μL) の統計量の経時変化。箱の領域が 25%~75% 値, 直線の
上端および下端がそれぞれ 95% および 5% 値に対応。箱中の横線は中央値を示す。

ンパ球数の中央値は, 1985 年当初は 500 (μL) 以上であったが, 1996 年までに 300 (μL) 未満に減少した。しかし, その後 1997 年から 2001 年の期間については上昇傾向に転じ, 2001 年以後の集計値については大きな変動はみられていない。

4. 考 察

本邦の HIV 感染血液凝固異常症の総数と, 累積の死亡報告数は, 表 1 に示した通りそれぞれ 1,431 人および 622 人で, 総数に占める死亡報告数の割合は 43.5% となる。

血友病の患者について, 暦年を横軸とした HIV 感染後の生存率については, カナダ⁶⁾ およびスペイン⁷⁾ から報告がある。スペインの血友病の報告では, 総数 383 例の内 252 例 (66%) が 2001 年 12 月までに死亡しており, 総数を 660 例とするカナダの報告では, 2003 年の 1 月までに 60% が死亡している。

本邦の HIV 感染血友病においては, 推定される感染期間における患者の年齢層は 20 歳以下である例が多いため, HIV 感染後の平均的な生存期間や無症候期間は, 感染時期に中高年であった集団における平均値よりも長期になることは推測できる^{8,9)}。しかし, 年齢区分別に描かれているカナダの報告における生存曲線と比較しても, 本邦の生存率の方が高いように見られる。

Shioda and Nakayama¹⁰⁾ によれば, 日本人の症例においては CCR2 64I^{11,12)}, RANTES-28G¹³⁾, IL4-589T¹⁴⁾ などの遺伝的多様性が, HIV 感染後の病状の進行を遅らせるように働いている可能性がある。血液凝固異常症全国調査に集計されている全症例を対象にした場合, そのような有利な polymorphism が実際に高頻度で検出されるか否かについては, 現在のところ調査できないが, Shioda らのグループによる研究結果と, 総数に占める累積死亡数の割合が 2007 年 5 月時点で 50% 未満であることとの関連性には, 今後

も注目していくべきであろう。

HIV 感染症例においては, 新たなエイズ指標疾患の発症は少数例で, かつ, 死亡時にエイズ指標疾患を有する例も少なくなっている。さらに, CD4 陽性細胞数の平均値, 中央値はそれぞれ 438/ μL および 389/ μL であり, また, HIV の RNA コピー数は 400 (copies/mL) 以下が 79% であることと合わせると, HIV に関しては比較的良好な状態が保たれているといえよう。

この背景として, 抗 HIV 薬による適切な管理が功を奏しているものと考えられる。実際, 抗 HIV 薬の使用状況に関しては, 3 剤以上の併用療法が 70% 以上の症例で実施されている (表 3)。一方, 抗 HIV 薬による重篤な副作用による休薬の割合は, 2007 年度の調査では大きな割合を占めていなかった。

年次死亡数に関しては, HCV の感染が原因と考えられる重篤な肝疾患の報告が増加している¹⁵⁾。HCV の重複感染がある血友病における HIV と HCV の相互作用に関する Makris らの研究では, HIV・HCV 重複感染患者では HCV 単独感染者の場合よりも HCV 関連肝疾患から肝硬変への進行が速いと報告されている¹⁶⁾。Darby らによる 4,865 例の英国人血友病患者登録を対象としたレトロスペクティブな研究では, HIV・HCV 重複感染患者における HCV 初回曝露以降の累積死亡率は, HIV 非感染患者の 4 倍以上であった¹⁷⁾。また, 血友病 134 例を対象とした Lesens らの集計¹⁸⁾ では, HIV・HCV 重複感染患者における重篤な肝疾患の発症率は HCV 単独感染群に比べて 7.4 倍高い値であった。

血液凝固異常症全国調査では, HIV 非感染の場合の HCV 感染率や, 死亡数, および死因についても調査しているが, データの収集は 1998 年度以後に開始されたので, 以上のような正確な研究結果は未だ報告されていない。

しかし, 調査時点の生存症例において, 肝硬変, 肝癌,

肝不全などの重篤な肝疾患を有している例の割合を比較すると、本邦の血友病においても重複感染例における重篤な肝疾患への進行が、HIV非感染例に比べて速いことが推察されている¹⁹⁾。

このような状況に対応して、Peg-インターフェロンによる治療が徐々に増加し、2007年度の血液凝固異常症全国調査にはHIV感染例と非感染例合わせて149例における治療の効果の集計が報告されている¹⁾。この集計の結果では、HCVのRNAが消失し、かつ、肝機能が正常化した割合は、これまでの集計結果よりも高いものであった。HCV感染に対する治療は今後も積極的に行われて行く必要があるであろう。

まとめとして、プロテアーゼインヒビターがHIV感染症の治療に使用されるようになった後、本邦の血友病を中心とするHIV感染血液凝固異常症においては、HIV感染症の制御はほぼ順調に行われており、焦眉の急はHCVの重複感染による肝疾患の進行を予防することであろう。

もちろん、HIVを完全には体内から排除することができない現状においては、既知の作用機序に基づく新薬の持続的な開発に加え、新しいアイデアに基づく治療薬や、治療法の開発が今後も追求されていかねばならない。

本稿は、第21回日本エイズ学会(2007年11月、広島市)のシンポジウム14「我が国におけるHIV感染血友病患者の医学的・社会的現状と今後の課題」において口演発表した内容を特集記事としたものであるが、集計数値は2008年に出版された血液凝固異常症全国調査報告書によるものに改めた。

謝辞

血液凝固異常症全国調査の調査用紙への御記入と御返送を頂いている全国の皆様に深謝致します。

本研究は(財)エイズ予防財団の御支援を受けました。

文 献

- 1) エイズ予防財団：血液凝固異常症全国調査 平成19年度報告書。東京、(財)エイズ予防財団、2008。
- 2) エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究班：エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究 平成18年度報告書、エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究班事務局、2008。
- 3) 薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会：薬害HIV感染患者とその家族への質問紙調査報告書—薬害HIV感染被害を受けた患者とその家族のいま、薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会、2006。
- 4) 福武勝幸, 上田良弘, 立浪忍, 味澤篤, 岡慎一, 高松純樹, 瀧正志, 白幡聡：血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウイルス感染者の死亡数の年次推移と死因の解析(1983-1997)—厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班調査報告書。臨床血液40:550-555, 1999。
- 5) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K: The number of people in Japan with coagulation disorders: 2001 Update. *Int J Hematol* 77: 96-98, 2003。
- 6) Arnold DM, Julian JA, Walker IR: Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 108: 460-464, 2006。
- 7) Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Perez-hoyos S, Ferreros I, Hernández F, *et al.*: Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 9: 605-612, 2003。
- 8) Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, *et al.*: A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 321: 1141-1148, 1989。
- 9) Muñoz A, Xu J: Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med* 15: 2459-2473, 1996。
- 10) Shioda T, Nayayama EE: Human genetic polymorphisms affecting HIV-1 diseases. *Int J Hematol* 84: 12-17, 2006。
- 11) Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttelery GA, Lomb DA *et al.*: Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science* 277: 959-965, 1997。
- 12) Liu H, Nakayama EE, Theodorou I, Nagai Y, Likanon-sakui S, Wasi C *et al.*: Polymorphisms in CCR5 chemokine receptor gene in Japan. *Int J Immunogenet* 34: 325-335, 2007。
- 13) Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, *et al.*: Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 4581-4585, 1999。
- 14) Nakayama EE: Protective effect of interleukin-4-589T polymorphism on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease progression: Relationship with virus load. *J Infect Dis* 185: 1183-1186, 2002。
- 15) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K: Increasing incidence of critical liver disease among

- causes of death in Japanese hemophiliacs with HIV-1. *Acta Haematologica* 111 : 181-184, 2004.
- 16) Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR : The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 94 : 746-752, 1996.
- 17) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizaa CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, for the UK Haemophilia Centre Director's Organisation : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *The Lancet* 350 : 1425-1431, 1997.
- 18) Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM : Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 179 : 1254-1258, 1999.
- 19) 立浪忍, 瀧正志, 三間屋純一, 白幡聡, 桑原理恵, 浅原美恵子, 山田兼雄 : HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の病期と年齢分布について. *日本エイズ学会誌* 6 : 415, 2004.