

研究ノート

HIV 感染血液凝固異常症の死亡例について

—2010 年および 2011 年度血液凝固異常症全国調査より—

立浪 忍^{1,10)}, 三間屋純一^{2,10)}, 白幡 聡^{3,10)}, 桑原 理恵⁴⁾, 秋田美恵子⁵⁾,
仁科 豊^{6,10)}, 花井 十伍^{7,10)}, 大平 勝美^{8,10)}, 瀧 正志^{9,10)}

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門医学統計学分野, ²⁾ 熱海健康福祉センター,

³⁾ 北九州八幡東病院, ⁴⁾ 聖マリアンナ医科大学大学院アイソトープ研究施設,

⁵⁾ 聖マリアンナ医科大学小児科, ⁶⁾ 仁科・深道法律事務所, ⁷⁾ ネットワーク医療と人権,

⁸⁾ 社会福祉法人はばたき福祉事業団, ⁹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科,

¹⁰⁾ 血液凝固異常症全国調査運営委員会

目的: 本邦の HIV 感染血液凝固異常症において, 2010 年度および 2011 年度調査期間における死亡例を掌握すること。

対象および方法: 血液凝固異常症全国調査の調査結果を基に, 6 月 1 日を始期とする 1 年間ごとに集計した。

結果: 2010 年度調査期間の死亡報告は合計 12 例 (血友病 A 7 例, 血友病 B 5 例), 2011 年度の死亡報告数は 14 例 (血友病 A 12 例, 血友病 B 2 例) であった。直接の死因が AIDS 関連疾患とされていたのは各年 1 例ずつであった。2 年間の死亡報告では, 最多の死因は肝疾患 (13 例) で, 次が出血 (7 例) であった。これら以外の死因は 2010 年度に 1 例, 2011 年度に 2 例で, 2011 年度の 1 例については死因不明であった。死亡時の肝疾患の状況は, 肝硬変 1 例, 肝硬変・肝不全 3 例, 肝臓 2 例 (2010 年度), および, 肝硬変・肝不全 1 例, 肝不全 3 例, 肝臓 2 例, 肝臓・肝不全 1 例 (2011 年度) であった。報告された AIDS 指標疾患はカンジダ症, 非結核性抗酸菌症, サイトメガロウイルス感染症, 反復性肺炎, HIV 脳症, HIV 消耗性症候群であった。

結論: HIV 感染血液凝固異常症においては死亡時に AIDS 指標疾患を有する例は少数で, HCV 感染が原因と考えられる重篤な肝疾患による死亡数が半数以上を占めていた。今後も適切な抗 HIV 治療が継続されるとともに, HCV に対する治療を積極的に進める必要がある。

キーワード: 血液凝固異常症, 血友病, HCV, エイズ指標疾患

日本エイズ学会誌 15: 31-35, 2013

はじめに

抗レトロウイルス治療 (ART: Antiretroviral Therapy) の普及や新規の抗 HIV 薬の治療への導入により, HIV 感染者における AIDS 関連の死亡例は少なくなってきた^{1,2)}。一方, HIV と重複して感染している肝炎ウイルス, 特に HCV による重篤な肝疾患が増加し, HIV 感染血液凝固異常症においても重篤な肝疾患が主たる死因の一つとなっている^{3,4)}。

厚生労働省の委託事業である血液凝固異常症全国調査⁵⁾ は, HIV 感染の有無にかかわらず, 日本全国の血友病を中心とした血液凝固異常症について毎年の状況を調査しているが, その一環として, HIV 感染例の死亡報告データの集積を行っている。今般は 2010 年度および 2011 年度調査における死亡例について報告する。

方 法

2010 年度および 2011 年度の血液凝固異常症全国調査^{5,6)} のデータを用いて集計した。調査の集計対象期間は, 2009 年 6 月 1 日から 2010 年 5 月 31 日, および 2010 年 6 月 1 日から 2011 年 5 月 31 日である。この 2 年間については, それぞれ 689 施設 (707 担当部所) および 660 施設 (742 担当部所) からの回答による集計である。今般は当該調査の調査票「様式 2」⁶⁾ により報告された内容を基にし, この調査票に沿って主たる死因を「AIDS 関連疾患」, 「出血」, 「肝疾患」, 「悪性腫瘍」(エイズ関連疾患と肝臓以外), 「その他」および「不明」に分類した。

なお, 血液凝固異常症全国調査では患者個人を確定できる情報を収集していないため, データは連結可能匿名データとして集積されている。

血液凝固異常症全国調査の実施については, 聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の臨床試験部会に審査を申請し, 承認を取得した (承認番号 844)。さらに, 報告をい

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)

2012 年 5 月 23 日受付; 2012 年 8 月 3 日受理

ただ、諸施設において、医療情報の一部を報告することについて倫理委員会の承認が必要であると判断された場合には、報告の承認を得ていただいた。

結 果

1. 死亡報告数と死因

2010年度調査期間の死亡報告は合計12例で、血友病Aが7例、血友病Bが5例であった。死亡時の年齢は、平均値51.7歳、中央値51.1歳（分布範囲は39歳から67歳）であった。

死亡時にAIDSの指標疾患が報告されていた症例は2例で（1例はカンジダ症、他の1例はHIV脳症およびHIV消耗性症候群）、カンジダ症のあった1例の死因としては脳出血が報告されていた。AIDS関連以外で報告された死因は「肝疾患」6例、「出血」4例、「その他」1例であった。

死因として「肝疾患」が選択されていた6例における肝疾患の病期は肝硬変が1例、肝硬変・肝不全が3例、肝癌が2例であった。6例中1例に腎不全の合併、2例に食道静脈瘤の破裂があったことが併記されていた。

死因が「出血」である4例は、すべて脳の出血であった。死因が「その他」と報告された1例の死因は血栓症（脳梗塞あるいは心筋梗塞以外）であった。

2011年度の死亡報告数は14例で、血友病Aが12例、血友病Bが2例であった。死亡時の年齢は、平均値45.0歳、中央値46.4歳（分布範囲は31歳から58歳）であった。死亡時にエイズ指標疾患が報告されていた症例は2例で、指標疾患は1例が反復性肺炎とHIV消耗性症候群、他の1例ではカンジダ症、非結核性抗酸菌症およびサイトメガロウイルス感染症が報告されていた。しかし、後者の主たる死因は「悪性腫瘍」であった。

エイズ関連疾患以外で報告された死因は「肝疾患」7例、「出血」3例、「悪性腫瘍」1例、「その他」1例、「不明」1例であった。

死因として「肝疾患」が選択されていた7例における肝疾患の病期は肝硬変・肝不全1例、肝不全3例、肝癌2例、肝癌・肝不全1例で、うち1例の直接の死因は肝性脳症となっていた。

死因が「出血」である3例の出血部位は、それぞれ、脳、腹腔、肺で、「その他」の死因は腎移植後の仮性動脈瘤破裂であった。

表1に、2年間の死亡例を主たる死因別に分類した。2年間では、最多の死因は肝疾患（26例中13例）で、次が出血（7例）であった。

表2には、報告されていたAIDS指標疾患を示した。本表における死亡例は合計4例であるが、指標疾患は疾患ご

表1 死亡例における主たる死因

死因	2010年度	2011年度
AIDS	1	1
肝疾患	6	7
出血	4	3
悪性腫瘍	0	1
その他	1	1
不明	0	1
合計	12	14

表2 死亡例に報告されたAIDS指標疾患

AIDS指標疾患	2010年度報告数	2011年度報告数
カンジダ症	1	1
非結核性抗酸菌症	0	1
サイトメガロウイルス感染症	0	1
反復性肺炎	0	1
HIV脳症	1	0
HIV消耗性症候群	1	1

とに独立に集計した。2年間で死亡例に報告された指標疾患は、直接の死因がAIDS関連でない報告を含め、カンジダ症、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、反復性肺炎、HIV脳症、HIV消耗性症候群の6疾患であった。

2. 死亡報告例におけるHIV感染症の治療状況

2010年度調査および2011年度調査の2年間における26例の死亡例のうち、23例についてはCD4陽性細胞数の報告があり、また、全例について抗HIV薬の治療状況が報告されていた。

CD4陽性細胞数については2010年度の死亡報告中では10例に報告値があり、その平均±SDは247.2±130.9/μL、中央値は194.5/μL、2011年度の死亡報告については13例で、その平均±SDは273.9±163.7/μL、中央値は252.0/μLであった。

これらの平均値は、各年度のHIV感染血液凝固異常症（死亡報告以外）全体の平均値（2010年度は468.1±246.8/μL、2011年度は482.1±246.9/μL）と比べると低い値で、両年ともに統計学的な有意差があった（ $p < 0.01$ ）。

抗HIV薬の治療状況については、26例の死亡例のうち、17例において3剤以上の併用療法が行われていたが、2剤以下での治療が行われていた報告が3例あり、さらに、これまでに抗HIV薬の投与がないという報告が1例含まれていた。また、死亡時には休薬中であったものが5

例あった。

3. HCVの感染と過去のインターフェロンによる治療

2010年度死亡報告の12例全員についてHCV抗体は陽性であり、7例についてはインターフェロンによる治療が行われていた。7例中に効果が「有効」と報告されたものではなく、その内訳は「無効」3例、「中止」3例、「詳細不明」1例であった。5例についてはインターフェロンによる治療は施行されていなかった。

2011年度死亡報告の14例全員についても、HCV抗体は全例陽性であった。14例中6例については過去にインターフェロンによる治療が行われていた。5例についてはインターフェロンによる治療は施行されていなかったが、このなかの1例については自然治癒したことが報告されていた。3例についての治療歴は不明であった。

4. 死亡時に重篤な肝疾患があったものの割合の年次変化

血液凝固異常症全国調査が現在の形態となった2001年度の調査以降について、死亡時に重篤な肝疾患の報告があったものの割合を図1に示した。図1の横軸は調査の年度で、6月1日を始期とした1年間ごとに集計した。なお図1では死因としては肝疾患が選択されていなかった例についても、死亡時に肝疾患の状態が肝硬変、肝不全あるいは肝癌であったものを含めて割合を算出した。

死亡時に重篤な肝疾患があったものの割合は、2001年度調査時点では $61.5 \pm 13.5\%$ (\pm 以下は1SE)で、2002年度に一時減少して $37.5 \pm 17.1\%$ になった後、2003年度から2007年度までの調査期間においては再び50%以上になっていた。2008年度および2009年度の2年間は40%台であったが、2010年度調査では $50.0 \pm 14.4\%$ 、2011年度調査では $50.0 \pm 13.4\%$ であった。このように集計年により多少の変動を示していたが、図1の期間内では年度間の統計学的有意差は認められず、2001年から2011年までの10

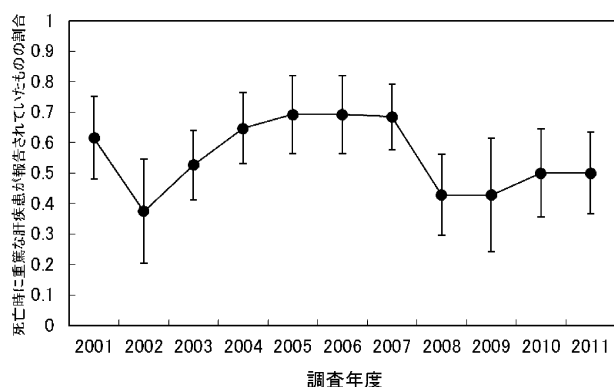


図1 死亡時に重篤な肝疾患が報告されていたものの割合の年次変化
横軸 (調査年度) は6月1日を始期とする1年間。

年間での割合は、 $57.0 \pm 4.1\%$ であった。

考 察

HIV感染者における感染後の余命の伸長は、ほぼ確立されたものとなっており、適切な治療下ではAIDS指標疾患による死亡のリスクは低くなってきている^{7,8)}。本邦のHIV感染血液凝固異常症においても、プロテアーゼインヒビターの導入以後、年次死亡数の減少と、HIV指標疾患の報告数の減少が確認されている^{9,10)}。

一方、本邦のHIV感染血液凝固異常症においてはHCVに重複感染している割合が98%以上⁴⁾と高率で、これに起因して重篤な肝疾患が増加し、主たる死因の一つとなっている。

今般解析した2年間の死亡例のなかには、過去のインターフェロンによる治療が有効でなかった報告も含まれていたが、今後はHCVプロテアーゼインヒビターの併用^{11,12)}や、インターフェロンの新たな使用方法¹³⁾に基づく治療等により、有効例が増加してくることが期待される。同時に、手遅れになる前に肝移植を選択¹⁴⁾することも重要であろう。

本邦の薬害HIV感染被害者の死亡例について、粗死亡率は一般男性より20年から30年ほど加齢が進んだ水準であることが示唆されている¹⁵⁾、今般集計された死亡時年齢の平均値は2010年度で51.7歳、2011年度について45.0歳で、日本人男子の平均余命の年数¹⁶⁾と比べると30年ほど短い。さらに、その死因の筆頭は、HCV感染に起因する重篤な肝疾患であった。

HIV感染血液凝固異常症では、2000年以後もほぼ毎年10例以上の死亡例が報告されている。今後も適切な抗HIV治療が継続されるとともに、重篤な肝疾患による死亡例を減少させることが切望される。

本論文は2011年に開催された第25回日本エイズ学会学術集会における、2010年度調査に関する演題をもとに作成したが、2012年3月に血液凝固異常症全国調査の2011年度版報告書がすでに発行されたため、2010年度および2011年度の2年間についての死亡報告をまとめた。

謝辞

2010年度および2011年度の血液凝固異常症全国調査にご協力いただいた全国の皆様に感謝致します。

文 献

- 1) Buchacz K, Baker RK, Palella Jr FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT, HOPS Investigators: AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-

- 2007 : A cohort study. *AIDS* 24 : 1549-1559, 2010.
- 2) Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, Monforte AD, Phillips A, Lundgren JD, Kirk O : Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes : No evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 26 : 315-323, 2012.
 - 3) 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.
 - 4) Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, Zelinka J, Horova I, Hanai J, Nishina Y, Ohira K, Taki M : Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders : Coinfection with both HIV and HCV. *Int J Hematol* 88 : 304-310, 2008.
 - 5) 血液凝固異常症全国調査運営委員会 : 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査平成 22 年度報告書. 財団法人エイズ予防財団, 東京, 2011.
 - 6) 血液凝固異常症全国調査運営委員会 : 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査平成 23 年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団, 東京, 2012.
 - 7) Lohse N, Hansen A-BE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N : Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 146 : 87-95, 2007.
 - 8) May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, Dunn D, Palfreeman A, Gilson R, Gazzard B, Hill T, Walsh J, Fisher M, Orkin C, Ainsworth J, Bansi L, Phillips A, Leen C, Nelson M, Anderson J, Sabin C : Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1 : UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 343 : d6016 DOI : 10. 1136/bmj.d6016, 2011.
 - 9) Tatsunami S, Taki M, Kuwabara R, Yamada K : An application of correspondence analysis to the classification of causes of death among Japanese hemophiliacs with HIV-1. *Proceedings in Computational Statistics COMPSTAT 2004*. (Antoch J ed), Physica-Verlag, pp 1869-1876, 2004.
 - 10) 立浪忍, 三間屋純一, 白幡聡, 仁科豊, 花井十伍, 大平勝美, 桑原理恵, 浅原美恵子, 瀧正志 : HIV 感染血液凝固異常症における AIDS 指標疾患の報告数について : 血液凝固異常症全国調査に基づく集計. *日本エイズ学会誌* 12 : 34-41, 2010.
 - 11) 狩野吉康 : テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の国内開発治験—C 型肝炎の抗ウイルス療法は新たな時代へ—. *肝胆膵* 63 : 1179-1187, 2011.
 - 12) Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Mills PR, Mutimer DJ, Ryder SD, Dillon JF : UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 35 : 647-662, 2012.
 - 13) 松本品博 : インターフェロン少量投与方法. *肝胆膵* 63 : 1015-1021, 2011.
 - 14) 宮川寿一 : ドミノ生体肝移植. *HIV 感染症と AIDS の治療* 2 : 62-66, 2011.
 - 15) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 石射いずみ, 後藤智巳, 大平勝美 : 近年における薬害 HIV 感染被害者の出生コホート別生存率および粗死亡率の分析. *日本エイズ学会誌* 13 : 441, 2011.
 - 16) 一般財団法人厚生統計協会 : 国民衛生の動向. 厚生指標 臨時増刊 57 (9), 東京, 2010.

Cases of Death with HIV Infection Reported in 2010 and 2011 National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan

Shinobu TATSUNAMI¹⁾, Junichi MIMAYA²⁾, Akira SHIRAHATA³⁾, Rie KUWABARA⁴⁾, Mieko AKITA⁵⁾,
Yutaka NISHINA⁶⁾, Jugo HANAI⁷⁾, Katsumi OHIRA⁸⁾, and Masashi TAKI⁹⁾

¹⁾ Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture, St. Marianna University School of Medicine,

²⁾ Atami Public Health and Welfare Center,

³⁾ Kitakyushu Yahata Higashi Hospital,

⁴⁾ Institute of Radioisotope Research, St. Marianna University Graduate School of Medicine,

⁵⁾ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine,

⁶⁾ Nishina and Fukado Law Office,

⁷⁾ Medical Care and Human Rights Network,

⁸⁾ Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project,

⁹⁾ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital

Objective : To summarize the report of deaths from 2010 and 2011 National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan.

Subjects and Methods : We utilized the data of the National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan. We adopted the fiscal year beginning from the first day of June for the summation.

Results : Number of deaths was 12 (hemophilia A 7, hemophilia B 5) in 2010 and 14 (hemophilia A 12, hemophilia B 2) in 2011. Death by AIDS was reported in one patient each year. In the two years, the most frequent cause of death was liver diseases (13 cases in 26 deaths) and the second was bleedings (7 cases in 26 deaths). Other causes of death were reported in a patient in 2010 and 2 patients in 2011. Cause of death was unknown in a patient. The summary of liver diseases was as follows : liver cirrhosis 1, liver cirrhosis with liver failure 3, hepatocellular carcinoma 2 in 2010 ; and, liver cirrhosis with liver failure 1, liver failure 3, hepatocellular carcinoma 1, hepatocellular carcinoma with liver failure 2 in 2011. Reported AIDS-defining diseases were *Candidiasis*, non-tuberculous *Mycobacterial* infection, cytomegalovirus infection, recurrent pneumonia, HIV-associated encephalopathy, and HIV-associated wasting syndrome.

Conclusion : AIDS defining diseases became a minor component of deaths among Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders. On the other hand, death with liver diseases has been occupied a considerable fraction. With the continuation of the therapy for HIV infection, active therapy for HCV should be promoted now.

Key words : coagulation disorder, hemophilia, HCV, AIDS-defining disease