

総説

HIV 感染者の死因と対策

Cause of Death in HIV-Infected Patients and Management of HIV Infection

味澤 篤

Atsushi AJISAWA

がん・感染症センター東京都立駒込病院感染症科

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Center, Komagome Hospital

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者における死亡者数は劇的に減少した。米国の HIV 感染症による年齢補正後の死亡率の推移 (図 1) をみると¹⁾, 1995 年をピークに 1997 年まで急速に低下し, その後はゆっくり減少している。抗 HIV 療法 (combination antiretroviral therapy, cART) による影響と思われる。世界的に見ても 2005 年をピークに HIV 感染症による死亡数は減少している (図 2)²⁾。これは発展途上国に cART が導入された時期の影響と思われる。いずれにせよ cART の導入をきっかけに HIV 感染症による死亡率は減少した。しかし死因は, 日和見感染症に代表される AIDS 指標疾患から非 AIDS 指標疾患に変化してきている。ここでは HIV 感染者の死因の変化と今後の対策について概説する。

死因の推移

AIDS における死因の傾向を調べるために 1994 年から 1998 年の間にサンフランシスコで死亡した AIDS 患者 5,234 例について調査を行った報告によると, 1995 年以降, AIDS 関連死は低下した ($p=0.01$)。一方 HIV および非 AIDS 指標関連死には変化がなかった。敗血症, 非 AIDS 指標悪性腫瘍, ウイルス性肝炎, 薬物中毒, 閉塞性肺疾患, 冠動脈疾患, 肺炎による死亡は増加した ($p<0.05$)³⁾。

死因を cART 前後で比較すると図 3 に示すように AIDS 指標疾患による死亡は減少し, 非 AIDS 指標疾患による死亡が増加傾向にある⁴⁾。非 AIDS 指標疾患としては, 非 AIDS 指標悪性腫瘍, 非 AIDS 指標感染症, 心血管障害, 肝疾患, 自殺, 薬物中毒, 呼吸器疾患および腎不全などに

よる死亡が多い (図 4)⁵⁾。しかし CD4 が比較的高値の治療集団 (The Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial (ESPRIT) study, The Subcutaneous Recombinant Human Interleukin-2 in HIV-Infected Patients with Low CD4+ Counts under Active Antiretroviral Therapy (SILCAAT) study および The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) study) では, 死因として非 AIDS 指標疾患の割合が高い (図 5)⁶⁾。

死因として重要な合併症

1. 非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non-AIDS defining cancer, NADC)

NADC は cART 以後, およそ 2 倍程度まで増加している⁷⁻⁹⁾。さらに 2001~2006 年における NADC は, HIV 感染者に伴う悪性腫瘍の 71% を占めるようになった⁸⁾。米国における HIV 感染者のがん標準化罹患率 (age and sex-adjusted standardized incidence ratio, SIR) をみると, NADC では肛門がん, ホジキンリンパ腫, 肝臓がん, 口唇, 口腔内および咽頭がん, 肺がん, 非メラノーマ性皮膚がんの SIR は有意に増加している¹⁰⁾。

CD4 陽性リンパ球数と非 AIDS 指標悪性腫瘍の関係について検討した報告によると, HIV に伴う免疫不全は, 前立腺がんを除いたがんのリスクを増加させる。早期治療により CD4 陽性リンパ球数を高く保つことががんの予防に重要かもしれない (表 1)¹¹⁾。

1-1. 肛門管がん

HIV 感染者ではヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, HPV) によって生じる肛門管がん発症のリスクが高まることが知られている¹⁰⁾。しかし肛門管がんに関しては同性愛あるいは両性愛の男性にのみみられる。また肛門管がん発症が HIV による免疫不全の程度と強い相関関係があることが知られている^{12,13)}。両者ともに cART により発症リスクが減少するか否かは不明である。

他に HPV による口腔内 (口唇, 口腔, 咽頭) がんの発

著者連絡先: 味澤 篤 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院感染症科)

2013 年 7 月 21 日受付

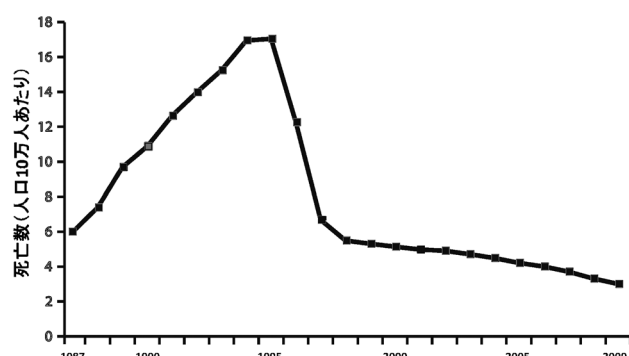


図 1 HIV 感染症による年間死亡率（年齢補正後）の推移，米国 1987～2009

出典：http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_HIV_mortality.pdf

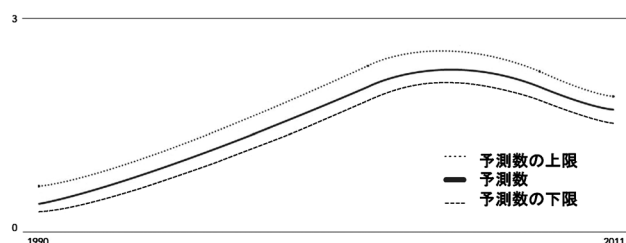


図 2 全世界における，成人および小児の AIDS 死亡者予測数，1990～2011

出典：UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012

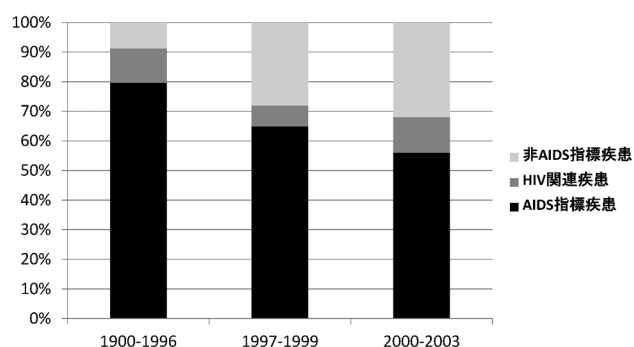
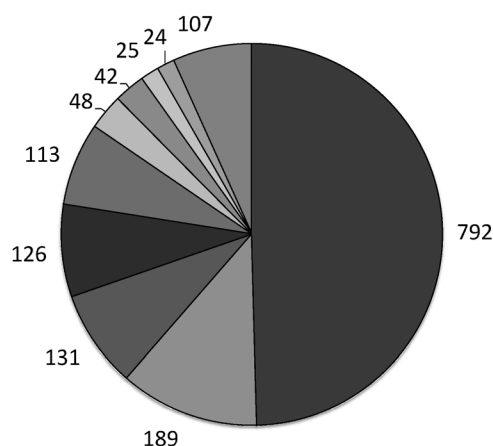


図 3 死因の変化

出典：Crum NF *et al* : J Acquir Immune Defic Syndr 41 : 194-200, 2006

症リスクも喫煙を併用すると 4 倍に増加する¹⁴⁾。B 黒色腫以外の皮膚がんのリスクも，皮膚 HPV 感染により 3 倍増加する¹⁵⁾。



■ AIDS
■ 非AIDS指標悪性腫瘍
■ 非AIDS指標感染症
■ 心血管障害
■ 肝疾患
■ 自殺
■ 薬物中毒
■ 呼吸器疾患
■ 腎不全
■ その他

図 4 抗 HIV 療法中に死亡した 1,597 例における死因

出典：The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Clin Infect Dis 50: 1387-1396, 2010

1-2. ホジキンリンパ腫

HIV 関連ホジキンリンパ腫の頻度は増加傾向にある¹⁶⁾。その発生頻度は CD4 と逆相関する^{17,18)}。HIV 関連ホジキンリンパ腫の 75～100% に EB ウイルスの合併感染がみられる。ホジキンリンパ腫の有病率は近年急速に増加しており，cART との関連も示唆されている。患者は B 症状を呈しやすく，診断時のステージは進行している。また節外性の病変節外性病変が 75～90% にみられ，骨髓浸潤も 50% に認めるが臨床的に明確なものは 20% にすぎない^{16,19)}。組織型は mixedcellularity と lymphocyte-depleted variants が非 HIV 感染者に比べ多い²⁰⁾。

1-3. 肝臓がん

HIV 感染者にみられる肝臓がんは B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) に関連して生じる。しかし HIV の状態が慢性肝炎，肝硬変そして肝臓がんへの進展にどう関与しているかよくわかっていない²¹⁾。しかし HIV との共感染は HBV あるいは HCV 単独感染による肝臓がんに比べより死亡率は高い^{22,23)}。

1-4. 肺がん

NADC の中では，肺がんがもっとも致命的な疾患であり^{24～26)}，罹患率が増加している^{27,28)}。また非 HIV 感染者に比べ肺がんの進行が早く，予後不良である。HIV 感染者における肺がんの SIR は，Adult and Adolescent Spectrum of

表 1 現在の CD4 陽性リンパ球数が非 AIDS 指標悪性腫瘍の危険率に影響

年齢, 性別, 喫煙, 体重, 薬物依存, 肝炎で補正された 危険率	現在の CD4 陽性リンパ球数			p
	≤200	201~499	≥500	
肛門管がん	91.5 (48.0~174.5)	63.4 (36.4~110.3)	33.8 (17.8~64.3)	0.005
ホジキンリンパ腫	55.3 (31.3~97.9)	12.2 (6.5~22.8)	13.5 (7.2~25.1)	<0.001
口腔咽頭腫瘍	2.5 (1.2~5.4)	1.6 (0.9~2.7)	0.7 (0.3~1.7)	0.065
肝臓がん	2.9 (1.2~6.6)	2.1 (1.2~3.7)	1.0 (0.4~2.4)	0.17
前立腺がん	0.4 (0.2~0.9)	0.8 (0.6~1.1)	0.8 (0.6~1.1)	0.21
肺がん	2.2 (1.3~3.6)	1.0 (0.6~1.5)	1.2 (0.7~1.9)	0.078
大腸がん	1.8 (1.0~3.3)	0.8 (0.5~1.3)	0.6 (0.3~1.1)	0.028
メラノーマ	2.1 (0.8~5.0)	2.5 (1.6~3.9)	1.1 (0.5~2.1)	0.092

出典: Silverberg M *et al*: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 20: 2551-2559, 2011.

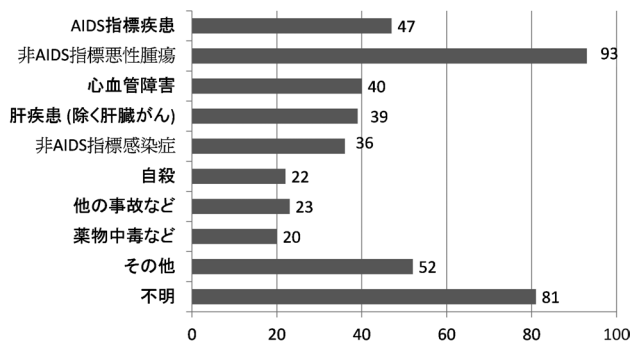


図 5 クリニカルトライアル (SMART or ESPRIT or SILCAAT) における死因 1990~2011

出典: Lifson AR *et al*: HIV Clinical Trials 9: 177-185, 2009

HIV Disease (ASD)/ HIV Outpatient Study (HOPS) の報告では, 3.3 倍 (95% 信頼区間 (CI): 2.8~3.9) であった²⁹⁾。

肺がん発症に影響を与える因子としては, 非 HIV 感染者同様, 喫煙が誘引である³⁰⁾。しかし喫煙のみでは HIV 感染者における肺がん罹患率の増加を説明できない^{31, 32)}。

肺がんと診断される平均年齢は 45~46 歳で, 非 HIV 感染者の平均 62 歳より若い^{33, 34)}。臨床像は非 HIV 感染者と大きく変わらない。咳, 体重減少, 呼吸困難が最もよく見られる症状で, その他に発熱, 寝汗, 胸痛および食欲不振がみられる^{33, 35)}。AIDS 患者では発熱や体重減少などの全身症状がより強く出やすい³⁵⁾。胸部単純写真では抹消に腫瘤影や浸潤影を呈することが多い。しかし HIV 感染症に合併した肺がん患者の 60% は診断 1 年以内の胸部単純写真で異常を認めなかったもので注意が必要である^{33, 36)}。リンパ節腫大は半数の患者に見られ, 胸水は 1/3 の患者に見ら

れる^{37, 38)}。組織型では adenocarcinoma が多い³⁹⁾。多くの患者は III 期 /IV 期の進行例が 67~100% と多い^{39, 33)}。肺がんの罹患率や重症度は, cART の進歩にもかかわらず, 変化がない⁴⁰⁾。

HIV 感染者における肺がん治療に関する十分なデータはない。現時点では非 HIV 感染者同様, 積極的な治療が必要とされる。治癒切除可能な例は, cART 後も増加していない (13% v.s 15%)³³⁾。HIV 感染症に合併した肺がんの進行はしばしば急速であり, 非 HIV 感染者に比べて生存期間が短い^{33, 41)}。

2. 心血管障害 (Cardiovascular Disease : CVD)

冠動脈疾患, 心筋症, 心臓弁膜疾患, 心不全, 不整脈, 脳血管障害, 末梢血管障害のいずれかもしくは複合的なものを CVD と総称する。図 6 は cART の長期投与に伴って CVD のリスクが増加することを示したものである⁴²⁾。最近の抗 HIV 療法ガイドラインでは, ウイルス学的有効性のみならず CVD などのリスクが生じにくい cART が第一選択薬として推奨されるようになっている。

2-1. 冠動脈疾患

HIV 感染者は, 非 HIV 感染者に比べ, 1.75 倍心筋梗塞を発症しやすい⁴³⁾。冠動脈疾患の危険因子としては, 非 HIV 感染者でも指摘されている年齢, 喫煙, 糖尿病, 高脂血症がある。HIV 感染者では喫煙率が高く, さらに high-density lipoprotein cholesterol (HDL) の低値と中性脂肪の高値が知られている^{44, 45)}。また low-density lipoprotein cholesterol (LDL) のクリアランスが低下し LDLC が増加しやすい⁴⁶⁾。また HIV によって生じる慢性炎症によってアテローム硬化が生じやすくなっている。HIV 感染者の頸動脈の内中膜複合体厚 (IMT) は健常者に比べ厚くなっておりさらに CRP も増加している⁴⁷⁾。

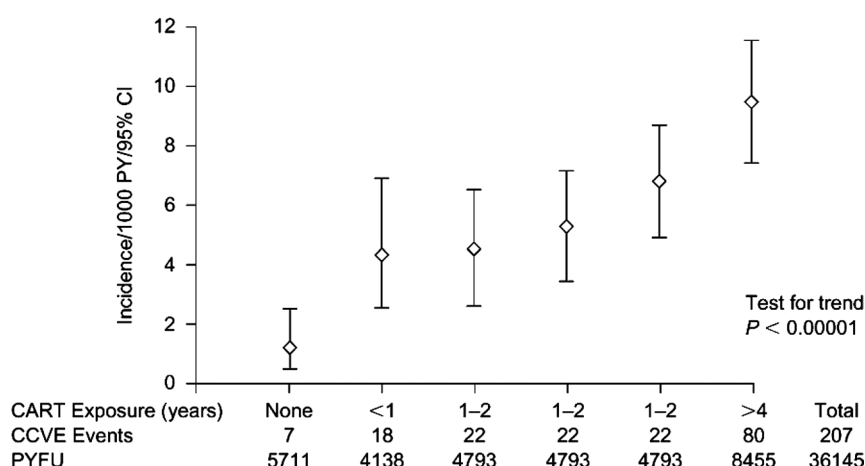


図 6 抗 HIV 療法に伴う脳血管・心血管障害の増加

出典：CART：抗レトロウイルス薬併用療法！ CCVE：心・脳血管疾患イベント，
PYFU：person-years of follow-up d'Arminio A *et al* : AIDS 18 : 1811-1817, 2004

心筋梗塞のリスクは cART により増加する⁴⁸⁾。Abacavir による心筋梗塞のリスクについてはさまざまな研究があり議論が残る。しかし一方で cART により CVD のバイオマーカーは明らかに改善する⁴⁹⁻⁵¹⁾。また逆に cART を中断すると CVD が生じる危険が有意に大きくなる。ハザード比は 1.57 倍 (95% CI : 1.0~2.46, $p=0.05$)⁵²⁾。中断群では炎症マーカーである IL-6 や D-dimer が有意に増加し、これが死亡と密接に関係している。IL6 のオッズ比は、12.6 倍 $p<0.0001$ 、D-dimer のオッズ比は 13.1 倍、 $p<0.0001$ 。また IL-6 の増加は明らかに CVD への進展と関係していた。オッズ比 2.8 倍、 $p=0.03$ 。しかし cART は脂質代謝異常を生じるので注意が必要である。

冠動脈疾患の予防には、禁煙が最も重要である。HIV 感染者における冠動脈疾患の相対危険度 (5 年間) は、男性で 1.2 倍、女性で 1.59 倍と考えられている、また冠動脈疾患発症に喫煙が寄与する割合は男性で 65%、女性で 29%とされる⁴⁴⁾。

2-2. 脳血管障害

日本における脳血管障害としては、高血圧による脳出血やラクナ梗塞が、脳血管障害の多くを占めていた。しかし高血圧治療の進歩や糖尿病、高脂血症および肥満などの生活習慣病などの増加により、欧米と同様のアテローム動脈硬化を基盤とした脳梗塞が増加しつつある⁵³⁾。

HIV 感染者は脳血管障害、特に若年者の脳梗塞と関係があることが示唆されている^{54,55)}。Cole らによると、AIDS 患者では脳血管障害のリスクが増大し、脳梗塞のリスクは 9.1 倍 (95% CI : 4~24)、脳出血のリスクは 12.7 倍 (95% CI : 4.0~40.0) になるとされる⁵⁶⁾。南アフリカにお

ける 1,066 例の脳血管障害患者では 67 例 (6.2%) が HIV 感染者であった。46 歳未満で HIV 感染例と非 HIV 非感染例の脳血管障害のリスクを比較すると、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙に関しては HIV 感染者では有意に少なく、感染症併発は有意に多かった。つまり 46 歳未満の HIV 感染者は HIV 非感染者に比べ危険因子が少なくても明らかに脳血管障害になりやすい⁵⁷⁾。

HIV 感染者に脳血管障害が生じるメカニズムとしては、凝固異常、塞栓や中枢神経感染の二次的影響および HIV による直接的な血管障害が考えられている。

①凝固異常：HIV 感染症に関連して抗カルジオリピン抗体が陽性になることが多く、さまざまな血栓症を生じる。また Protein C および Protein S 欠乏が生じることは多くの報告で見られる。②塞栓や中枢神経感染の二次的影響：HIV 関連心筋症などに伴う脳塞栓、非ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍による血管浸潤に伴う脳血栓症、静脈麻薬常習に伴う脳血管障害、プロテアーゼ阻害薬に伴う動脈硬化の促進から生じるアテローム性脳梗塞⁵⁸⁾、中枢神経の日和見感染症；結核、帯状疱疹ウイルス (VZV)、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、アスペルギルス、カンジダ、梅毒、トキソプラズマなどに合併して生じる脳血管障害などが認められる。③HIV による直接的な血管障害：慢性感染症に伴う全身性の血管炎についてはよく知られている。HIV⁵⁹⁾、B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルスに関連して生じる⁶⁰⁾。また HIV 感染症によくみられる EB ウイルス、VZV、CMV、HBV などそれぞれ血管炎を生じる可能性があるため、状況はより複雑化していることが推察される。

HIV 感染症に伴う脳血管障害は若年者に多く、感染者のみならず社会的な影響も大きい。HIV 感染症そのものが脳血管障害のリスクであることから cART を適切に開始すること、禁煙などを含め、生活習慣病を予防することが最も重要である。

3. 肝疾患

肝疾患も HIV 感染者の死因として重要である^{61,62)}。C 型肝炎、B 型肝炎に加え、cART による薬剤性肝障害、および免疫再構築症候群に伴う肝障害などが重要である

3-1. C 型肝炎

Hepatitis C Virus (HCV) に感染した際に、HIV 感染者では、非 HIV 感染者に比べ HCV をクリアーする能力が半分程度に低下している⁶³⁾。また HCV-RNA も高値で、肝臓の線維化が生じ肝硬変に移行しやすい^{64~66)}。肝硬変へは HCV 単独感染者に比べ 2 倍、非代償性肝硬変には 5 倍なりやすい⁶⁷⁾。HIV が cART により抑制されると、HCV による肝臓の線維化は抑制され、予後も改善する^{68,69)}。

3-2. B 型肝炎

HIV 感染者では HBV の共感染が 10% 程度に見られる⁷⁰⁾。非 HIV 感染者に比べ慢性肝炎に 3~6 倍移行しやすい。また死亡率も高い⁷¹⁾。HIV 重複感染では再燃率も高く、HBsAg および HBeAg の再出現もよくみられる⁷²⁾。抗 HIV 療法のガイドラインで推奨されている tenofovir/emtricitabine はともに強力な抗 HBV 作用を有し、B 型肝炎合併 HIV 感染症治療の際に通常用いられる⁷³⁾。

合併症の予防と対策

1. 早期に cART を開始し、HIV 自体による慢性炎症をおさえ、CD4 陽性リンパ球数を高値に保つことが重要である。

2. 生活習慣病の対策を適切に行うことが大切である。図 7 に示すように、喫煙は、NADC および CVD の死亡に影響する大きな因子である⁷⁴⁾。日本人男性においても、喫煙者は非喫煙者に比べ、全がん死亡の相対危険度 (relative risk, RR) が 1.69 倍 (95% CI: 1.31~2.18) と増加する⁷⁵⁾。またメタボリック症候群例での喫煙は冠動脈疾患のハザード比を 3.0 倍 (95% CI: 1.7~5.6, $p < 0.001$) に、脳梗塞のハザード比を 2.5 倍 (95% CI: 1.6~4.0, $p < 0.001$) に増加させる⁷⁶⁾。また CVD の予防のためには、高血圧のコントロール、肥満防止、糖尿病のコントロール、高脂血症のコントロールが重要である。

3. 肝疾患の予防には、HCV および HBV などのウイルス性肝炎の適切な治療が大切である。

最 後 に

HIV 感染者の死因は、cART の導入により大きく変化し

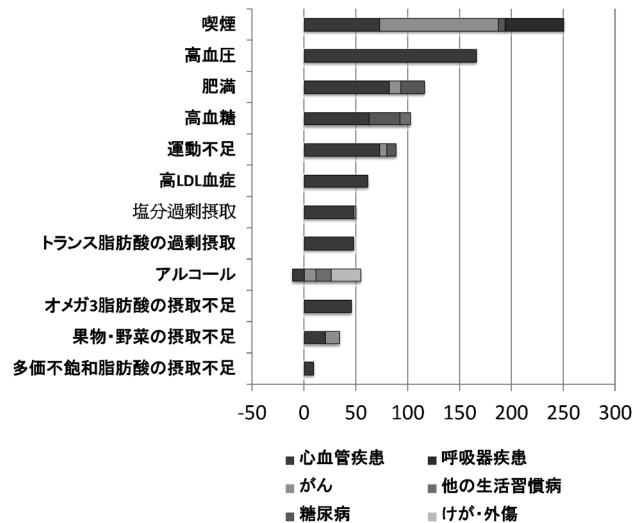


図 7 疾患別死亡に寄与する因子 (米国男性 1,000 人死亡あたり)

出典: Danaei G *et al*: PLoS Med 6: e1000058, 2009.

た。AIDS 関連の死亡は減少する一方、NADC および CVD の増加が、感染者の高齢化とともに、さらに大きな問題となることが予想される。① cART の早期開始、および、② 禁煙をはじめとする生活習慣病の予防を考えていくことが、今後ますます必要となる。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_HIV_mortality.pdf.
- 2) UNAIDS. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012, 2012.
- 3) Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK: Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 186: 1023-1027, 2002.
- 4) Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, Armstrong AW, Fraser S, Wallace MR; on Behalf of the Triservice AIDS Clinical Consortium: Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 194-200, 2006.
- 5) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Causes of Death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006 collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 50: 1387-1396, 2010.
- 6) Lifson AR and INSIGHT Cause of Death Writing Group:

- Belloso WH, Carey C, Davey RT, Duprez D, El-Sadr WM, Gatell JM, Gey DC, Hoy JF, Krum EA, Nelson R, Nixon DE, Paton N, Pedersen C, Perez G, Price RW, Prineas RJ, Rhame FS, Sampson J, Worley J : Determination of the underlying cause of death in three multicenter international HIV clinical trials. *HIV Clinical Trials* 9 : 177-185, 2009.
- 7) Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, Dubay J, Saag MS, Hoesley CJ : Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients : 1989-2002. *Clin Infect Dis* 39 : 1380-1384, 2004.
- 8) Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK, Wegner S : Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy : A 20-year cohort study. *AIDS* 23 : 41-50, 2009.
- 9) Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ : Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 20 : 1645-1654, 2006.
- 10) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M ; on behalf of the Swiss HIV Cohort Study, Maso LD, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordon A, Weck DD, Franceschi S : Cancer risk in the swiss HIV cohort Study Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 97 : 425-432, 2005.
- 11) Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D : HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 : 2551-2559, 2011.
- 12) Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C, Katz DR, Ewings P, Mindel A, Northover JM. Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. *Br J Surg* 82 : 473-479, 1995.
- 13) Palefsky JM : Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals : An emerging problem. *AIDS* 8 : 283-295, 1994.
- 14) Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernández L, Idris A, Sánchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S ; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group : Human papillomavirus and oral cancer : The International Agency for Research on Cancer multicenter study. : *J Natl Cancer Inst* 95 : 1772-1783, 2003.
- 15) Bavinck JNB, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, van der Woude FJ, Hardie IR : The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 61 : 715-721, 1996.
- 16) Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, DiGiuseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Ambinder RF : Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay area, 1988-1998. *Cancer* 98 : 300-309, 2003.
- 17) Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A : Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : CD005419, 2009.
- 18) Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F : HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118 : 44-49, 2011.
- 19) Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L : Unusual sites of Hodgkin's lymphoma : Case 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 22 : 4227-4228, 2004.
- 20) Spina M, Berretta M, Tirelli U : Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 : 843-858, 2003.
- 21) Beral V, Newton R : Overview of the epidemiology of immunodeficiency-associated cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 23 : 1-6, 1998.
- 22) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL : Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 360 : 1921-1926, 2002.
- 23) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 350 : 1425-1431, 1997.
- 24) Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, Rosenthal E, Jougla E, Cacoub P, Salmon D, Chêne G, Morlat P ; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales EN19 Mortalité Study Group ; Mortavic Study Group : Changes in cancer mortality among HIV-infected patients : The Mortality 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 48 : 633-639, 2009.

- 25) Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD ; HIV Outpatient Study Investigators : Mortality in the highly active antiretroviral therapy era : Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 27–34, 2006.
- 26) Monforte Ad D, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, Kirk O, Law M, De Wit S, Friis-Møller N, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD ; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) Study Group : HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 22 : 2143–2153, 2008.
- 27) Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, Mandelia S, Møller H, Bower M : Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 27 : 884–890, 2009.
- 28) Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, Klein D, Quesenberry CP Jr, Towner WJ, Abrams DI : HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 23 : 2337–2345, 2009.
- 29) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT ; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators : Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 148 : 728–736, 2008.
- 30) Alshafie MT, Donaldson B, Oluwole SF : Human immunodeficiency virus and lung cancer. *Br J Surg* 84 : 1068–1071, 1997.
- 31) Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD : Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24 : 1383–1388, 2006.
- 32) Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ, Worrell JA, Carozza SE : AIDS-related bronchogenic carcinoma : Fact or fiction ? *Chest* 113 : 154–161, 1998.
- 33) Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ, Keruly JC, Yang SC, Heitmiller RF, Baylin SB, Herman JG, Brahmer JR : Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer : Implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 47–55, 2006.
- 34) Cadranal J, Garfield D, Lavolé A, Wislez M, Milleron B, Mayaud C : Lung cancer in HIV infected patients : Facts, questions and challenges. *Thorax* 61 : 1000–1008, 2006.
- 35) Sridhar KS, Flores MR, Raub WA Jr, Saldana M : Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection compared with historic control subjects. *Chest* 102 : 1704–1708, 1992.
- 36) Ruiz M : Early lung cancer detection in HIV : The role of CT screening in high risk cases. *HIV Clin* 22 : 1–5, 2010.
- 37) Fishman JE, Schwartz DS, Sais GJ, Flores MR, Sridhar KS : Bronchogenic carcinoma in HIV-positive patients : Findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 164 : 57–61, 1995.
- 38) Bazot M, Cadranal J, Khalil A, Benayoun S, Milleron B, Bigot JM, Carette MF : Computed tomographic diagnosis of bronchogenic carcinoma in HIV-infected patients. *Lung Cancer* 28 : 203–209, 2000.
- 39) Tirelli U, Spina M, Sandri S, Serraino D, Gobitti C, Fasan M, Sinicco A, Garavelli P, Ridolfo AL, Vaccher E : Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer* 88 : 563–569, 2000.
- 40) Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, Gazzard B : HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17 : 371–375, 2003.
- 41) Lavolé A, Chouaïd C, Baudrin L, Wislez M, Raguin G, Pialoux G, Girard PM, Milleron B, Cadranal J : Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 65 : 345–350, 2009.
- 42) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N ; Writing Committee of the D:A:D Study Group : Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 18 : 1811–1817, 2004.
- 43) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK : Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 2506–2512, 2007.
- 44) Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, Arveiler D, Ruidavets JB, Reynes J, Bingham A, Raffi F ; French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group, French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group : Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection

- compared with the general population. Clin Infect Dis 37 : 292-298, 2003.
- 45) Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, Mack WJ, Cohen MH, Jacobson L, Gange SJ : Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. Clin Infect Dis 45 : 1074-1081, 2007.
- 46) Shahmanesh M, Das S, Stolinski M, Shojaei-Moradie F, Jackson NC, Jefferson W, Cramb R, Nightingale P, Umpleby AM : Antiretroviral treatment reduces very-low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein **apolipoprotein B fractional catabolic rate in human immunodeficiency virus-infected patients with mild dyslipidemia**. J Clin Endocrinol Metab 90 : 755-760, 2005.
- 47) Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, Martin JN, Deeks SG : Role of viral replication, **antiretroviral therapy**, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. AIDS 23 : 1059-1067, 2009.
- 48) DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD : Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 356 : 1723-1735, 2007.
- 49) Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, Fichtenbaum CJ, Gerschenson M, Mitchell CK, Murphy RL, Squires K, Stein JH ; ACTG 5152s Study Team : Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy : The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. J Am Coll Cardiol 52 : 569-576, 2008.
- 50) Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, Ubolyam S, Carr A, Ruxungham K, Hirschel B, Ananworanich J ; STACCATO Study Group : HIV increases markers of cardiovascular risk : Results from a randomized, treatment interruption trial. AIDS 23 : 929-939, 2009.
- 51) van Vonderen MG, Hassink EA, van Agtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, Smulders Y : Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial **stiffness** but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. J Infect Dis 199 : 1186-1194, 2009.
- 52) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C : CD4+ count-guided interruption of **antiretroviral treatment**. N Engl J Med 355 : 2283-2296, 2006.
- 53) 山口武典 : わが国の脳卒中診療の現状と 21 世紀の展望. 脳卒中 23 : 261-268, 2001.
- 54) Berger JR, Harris JO, Gregorios J, Norenberg M : **Cerebrovascular disease in AIDS : A case-control study**. AIDS 4 : 239-244, 1990.
- 55) Engstrom JW, Lowenstein DH, Bredesen DE : Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 86 : 528-532, 1989.
- 56) Cole JW, Pinto AN, Hebel JR, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Price TR, Sloan MA, Stern BJ, Wityk RJ, Wozniak MA, Kittner SJ : Acquired **immunodeficiency syndrome** and the risk of stroke. Stroke 35 : 51-56, 2004.
- 57) Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A : Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78 : 1320-1324, 2007.
- 58) Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE : Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. Lancet 351 : 1958, 1998.
- 59) Calabrese LH : Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. Rheum Dis Clin North Am 17 : 131-147, 1991.
- 60) Guillemin L : Vasculitides in the context of HIV infection. AIDS 22 (Suppl 3) : S27-33, 2008.
- 61) Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD ; HIV Outpatient Study Investigators : Mortality in the highly active antiretroviral therapy era : Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr 43 : 27-34, 2006.
- 62) The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group : Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study. AIDS 24 : 1537-1548, 2010.
- 63) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D : The natural history of hepatitis C virus infection : Host, viral, and environmental factors. JAMA 284 : 450-456, 2000.
- 64) Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C :

- The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 87 : 555–561, 1994.
- 65) Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E : Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 26 : 1–5, 1997.
 - 66) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T : Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30 : 1054–1058, 1999.
 - 67) Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ : Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection : A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 33 : 562–569, 2001.
 - 68) Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M : Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 44 : 47–55, 2006.
 - 69) Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U : Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 362 : 1708–1713, 2003.
 - 70) Puoti M, Airoidi M, Bruno R, Zanini B, Spinetti A, Pezzoli C, Patroni A, Castelli F, Sacchi P, Filice G, Carosi G : Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 4 : 27–35, 2002.
 - 71) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL; Multicenter AIDS Cohort Study : HIV-1 hepatitis B virus and risk of liver related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 360 : 1921–1926, 2002.
 - 72) Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL : Prevalence of chronic Hepatitis B and incidence of acute Hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *JID* 188 : 571–577, 2003.
 - 73) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, February 12 2013.
 - 74) Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJL, Ezzati M : The preventable causes of death in the United States : Comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 6 : e1000058, 2009.
 - 75) Hara M, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S : Smoking and risk of premature death among middle-aged Japanese : Ten-year. *Jpn J Cancer Res* 93 : 6–14, 2002.
 - 76) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T : Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 38 : 1744–1751, 2007.