

総 説

薬物使用が HIV 感染者の健康に及ぼす影響

The Effect of Illicit Drug Use on the Health of People Living with HIV-1 Infection

西 島 健, 高野 操, 岡 慎一, 湯永 博之

Takeshi NISHIJIMA, Misao TAKANO, Shinichi OKA and Hiroyuki GATANAGA

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

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

はじめに

本稿では違法薬物使用が HIV 感染者の健康に及ぼす影響について概説するとともに、筆者らが勤務する国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターで行った一連の研究について報告する。

1. HIV 感染症と薬物問題

注射薬物・非注射薬物を問わず、違法薬物使用と HIV 感染症は密接な関係にある。注射薬物使用者 (injection drug user, 以下 IDU) は主に注射器・針の回し打ちによる HIV 感染のハイリスク集団であることはよく知られているし、非注射薬物使用者も同様に HIV 感染のリスクは高い^{1,2)}。しかしながら、本邦において HIV 感染者のなかでどれほど違法薬物が使われているかを検討した研究はこれまで皆無であった。それにはいくつかの要因が影響していると考えられるが、薬物使用は社会的にタブーとされる問題であるため正確な使用率等のデータを把握することが難しいこと³⁾、日本は諸外国と比較して例外的に薬物使用率が低い特異な国であること⁴⁾、HIV 感染症の有病率が低いこと HIV 感染者に絞った研究が行いづらいこと、などがあげられる。

2. 本邦の HIV 感染症診療における薬物問題

本邦でも違法薬物使用は HIV 感染症の診療において大きな問題となっている。薬物についてはまったくの初学者である筆者らが本稿に記載する一連の研究を行った動機は、HIV 感染者における薬物問題の深刻さへの危機感にほかならない。HIV 感染症診療を専門とする当科において、深刻な薬物依存例の対応に苦慮することは年々増えており、また通院患者が薬物により逮捕・拘留されるという

経験も残念ながら稀ではない。しかしながら、現状が見えていなければ対策を立てることはできない。このような状況において、本邦の HIV 感染者における薬物使用の実態を明らかにし、また薬物使用がどのように HIV 感染者の健康に影響しているのかを検討することによって、薬物を使用する HIV 感染者の診療や、薬物問題に対するよりよい方策立案の一助とすることを目的に、以下の3つの検討を行った。

2-1. 当センターの HIV 感染例における薬物使用率の検討⁵⁾

当センター初診例における違法薬物の使用率を検討するため、2005年1月から2010年8月の間に当センターを初めて受診した18歳以上の HIV 感染例を解析した。血友病例など汚染された凝固因子製剤で HIV に感染した例は除外した。違法薬物は日本で法的に規制されている薬剤と定義し、それぞれ2006年、2005年に法律で規制された亜硝酸アミル (通称ラッシュ)、5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT, 通称ゴメオ) を含めた。薬物使用を含むデータは、通常の診療の一環として行われている HIV 感染症外来専門看護師 (コーディネーターナース) による初診時の系統的問診から抽出した。また、問診では薬物使用に関する事項は過少申告される可能性があることを考慮し、初回受診から2012年12月までの診療録から薬物に関する事項を抽出した。

1,196症例が解析対象となった。HIV 感染症の感染経路は、同性間性交渉 79%、異性間性交渉 14%、IDU 2%、不明 4% で、対象例の多くは若い日本人男性であった (表1)。35%が違法薬物を使用し、4%が注射薬物使用者で、5%が覚醒剤の使用経験があった。また、2%に違法薬物の所持等による逮捕・拘留歴があった。違法薬物の内訳は、亜硝酸アミルと 5-MeO-DIPT が多く、大麻、ヘロイン、コカイン、アヘンは稀だった。

解析対象の81%は男性と性交渉を持つ男性 (Men who have sex with men, 以下 MSM) であった (ここでは感染経路で用いたものとは別の定義を使った。たとえば感染経路

著者連絡先: 湯永博之 (〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 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)

2015年6月23日受付

表 1 対象症例の薬物関連データ

	全例 (n=1,196)	MSM 群 (n=973)	非 MSM 群 (n=223)	p 値
違法薬物使用, n (%)	415 (35)	392 (40)	23 (10)	<0.01
注射薬物使用, n (%)	53 (4)	44 (5)	9 (4)	0.73
覚醒剤使用, n (%)	63 (5)	57 (6)	6 (3)	0.07
薬物による逮捕・拘留, n (%)	27 (2)	26 (3)	1 (0.4)	0.04
男性, n (%)	1,114 (93)	973 (100)	152 (63)	<0.01
年齢 [†]	36 (29~43)	35 (29~42)	38 (31~47)	<0.01
日本人, n (%)	1,058 (89)	906 (93)	152 (68)	<0.01

[†]中央値 (四分位値)

が注射薬物と申告された場合でも、MSMであればMSMとした)。MSM群はMSMでない群と比較して違法薬物の使用が多く (40%対10%, $p<0.01$)、覚醒剤の使用が多い傾向にあり (6%対3%, $p=0.07$)、薬物による逮捕・拘留も多くみられた (3%対0.4%, $p=0.04$)。注射薬物の使用についてはMSM群とMSMでない群で差がなかった (5%対4%, $p=0.73$)。MSMの中で発展場使用歴のある例は、MSM全例よりも違法薬物の使用率が高かった (49%対40%)。この検討により、当センターのHIV例は違法薬物使用率が35%と高く、また注射薬物使用率も4%と高いことが明らかとなった。

2-2. 違法薬物使用がHIV感染者の通院自己中断に及ぼす影響の検討⁶⁾

HIV感染症の治療においては抗HIV薬の服薬アドヒアランスを保ち、ウイルス抑制を継続して細胞性免疫を維持することが大切である^{7,8)}。そのためには医療機関への定期的な通院が欠かせず、通院の自己中断はエイズ指標疾患の発症や死亡のリスクとなり、予後を悪化させる^{9,10)}。よって、当院において違法薬物の使用がどれほど通院中断に影響するかの検討を試みた。

対象症例は前述の検討と同様である。「通院自己中断」は下記の3点をすべて満たす例と定義した。1) 当院通院中断後1年以上経過し、2) 他の医療施設へ受診しておらず、3) 死亡が確認されていない¹¹⁾。通院中断までの時間は初診から最後の受診日までとし2012年12月末まで観察した。他施設転院、死亡、観察期間終了で観察打ち切りとした。 Kaplan-Meier法により薬物使用群・非使用群における通院自己中断を比較し、コックス回帰分析で通院自己中断における違法薬物使用の影響を解析した。

1,208例が解析対象となった。111例 (9.2%) が通院自己中断し、通院自己中断の発生率は1,000人年あたり24.9例だった。通院自己中断例は非通院自己中断例と比較して違法薬物使用が有意に多く、注射薬物使用、覚醒剤使用、薬物による逮捕・拘留が多い傾向があった。違法薬物使用

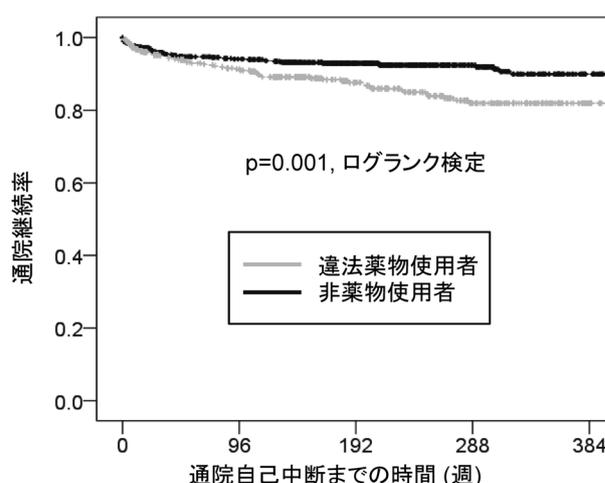


図 1 違法薬物使用群と非使用群における通院自己中断までの時間

非薬物使用例と比較し、違法薬物使用例は有意に通院自己中断が多かった。

415例のうち13.3%、非薬物使用793例のうち7.1%がそれぞれ通院自己中断しており、通院自己中断の発生率は違法薬物使用群で1,000人年あたり35.7例、非薬物使用群で1,000人年あたり19.2例であり、違法薬物使用群は非使用群と比べ、有意に通院自己中断が多かった (図1)。単変量解析で、違法薬物使用は通院自己中断のリスクと同定された (ハザード比1.9, 95%信頼区間1.28~2.70, $p=0.001$) (表2)。注射薬物使用と覚醒剤使用も通院自己中断と関連する傾向があった。年齢、国籍、CD4値、抗HIV治療、健康保険/生活保護の有無を共変量とした多変量解析でも違法薬物使用は通院自己中断のリスクと同定された (調整ハザード比1.5, 95%信頼区間1.02~2.25, $p=0.036$)。よって違法薬物使用は通院自己中断のリスクとなることが示され、ひいては予後の悪化につながる可能性が示唆された。

表 2 薬物関連変数の通院自己中断における影響：
単変量解析 (n=1,208)

	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
違法薬物使用	1.9	1.28~2.70	0.001
注射薬物使用	1.8	0.88~3.71	0.107
覚醒剤使用	1.7	0.88~3.23	0.116
薬物による逮捕/拘留	2.0	0.81~4.86	0.135
男性	1.0	0.47~1.97	0.961
日本人	0.6	0.34~0.93	0.024
抗 HIV 薬内服	0.4	0.16~0.99	0.046
健康保険/生活保護あり	0.2	0.14~0.44	<0.001

2-3. 違法薬物使用と新規 C 型肝炎感染の関連の検討¹²⁾

C 型肝炎は HIV 感染症における重要な合併症で、予後悪化させる¹³⁻¹⁵⁾。C 型肝炎ウイルスは注射の回し打ちで感染しうることが知られているが¹⁶⁾、近年欧米先進国の注射薬物を使用しない MSM において新規 C 型肝炎感染の増加が報告されており、非注射薬物の使用やハイリスクの性交渉が C 型肝炎感染のリスク因子にあげられている¹⁷⁻²²⁾。近年当院でも注射薬物の使用がない HIV 感染 MSM 症例における新規 C 型肝炎感染の増加を経験している。よって、違法薬物使用が新規 C 型肝炎感染のリスクとなるかという点に着目して当センターの HIV 感染 MSM 症例における新規 C 型肝炎の発生率と関連因子を検討した。

対象症例は 2005 年 1 月から 2010 年 12 月に当院を初めて受診した HIV 感染 MSM 例で、初診時の HCV 抗体が陰性でかつ経過中 HCV 抗体が測定された 753 例である。

HCV 抗体の陽転化数を観察年間で割ったものを C 型肝炎の発生率と定義し、新規 C 型肝炎感染例は初診から HCV 抗体陽転化までの期間、非感染例は最終の HCV 抗体陰性日までの期間を観察期間とした。観察期間を 4 つに分け、発生率をポワソン回帰で比較した。また、違法薬物使用の新規 C 型肝炎感染における影響を単・多変量のコックス回帰モデルで解析した。対象症例は 2012 年 12 月末まで追跡した。

2,246 人年の観察期間において 21 例 (2.8%) が新たに C 型肝炎に感染し、その発生率は 1,000 人年あたり 9.35 例 (95% 信頼区間 6.12~14.2) だった。発生率は 2005~2006 年 0 例/1,000 人年、2007~2008 年 3 例/1,000 人年、2009~2010 年 7.7 例/1,000 人年、2011~2012 年 24.9 例/1,000 人年と近年になるほど増加した ($p=0.012$) (図 2)。C 型肝炎に新規感染した 21 例のうち 17 例は注射薬物の使用なく C 型肝炎に感染した。IDU であった 4 例を除外して同様の解析を行っても、近年になるほど新規 HCV 感染が増加するという同様の結果が得られた ($p=0.045$)。単・多変量

(1000 人年あたりの C 型肝炎発症率)

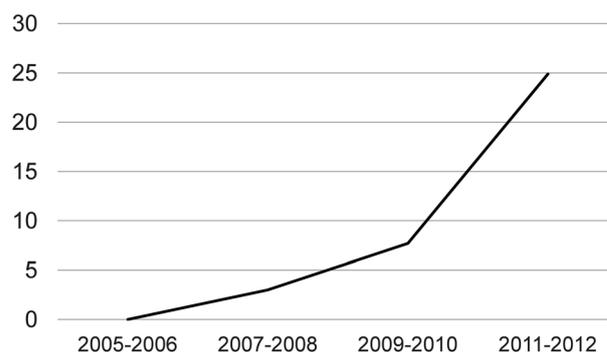


図 2 HIV 感染 MSM 例における新規 C 型肝炎感染の発生率

新規 C 型肝炎感染は年々増加している ($p=0.012$, ポアソン回帰分析)。

解析で違法薬物使用は新規 C 型肝炎感染のリスクと同定された (調整ハザード比 3.8, 95% 信頼区間 1.45~10.1, $p=0.007$)。加えて単変量解析で、注射薬物使用、覚醒剤使用、薬物による逮捕・拘留、生活保護が新規 C 型肝炎のリスクと同定された (表 3)。

3. 考 察

これまで記載した 3 つの検討によって以下のことが明らかとなった。

(1) 当センターの HIV 感染例の違法薬物使用割合は 35% と高い。特に MSM 例においては 40% が違法薬物を使用していた。また、注射薬物は 4%、覚醒剤は 5% が使用しており、2% が薬物による逮捕・拘留を経験していた。この検討は診療上の問診による聞き取りと診療録記載を基にしているため、薬物使用率の過小評価は避けられない。よって、実際の薬物使用率はここに記したものより高いであろう。本邦においては HIV の感染経路として注射薬物が報告されている例は非常に少なく、2013 年末までの集計で累積 HIV 感染者の 0.5% にすぎない (エイズ動向委員会: http://api-net.jfap.or.jp/status/2013/13nenpo/hyo_02.pdf)。しかしながら、今回の検討からはこの数字も過小評価である可能性が高い。本稿に記載した検討は当センター単施設のものであるため必ずしも日本全体の状況を表したものではないが、当センターは日本で最も通院症例の多い施設の一つで本邦の HIV 感染者の約 15% を診療しているため、これらの結果はある程度本邦の状況を反映していると考えられる。

(2) 非注射薬物を含む違法薬物使用は、HIV 感染例の予後増悪因子である通院自己中断、また新規 C 型肝炎感染のリスクと同定された。本邦においても違法薬物の使用は

表 3 新規 C 型肝炎感染と各変数の関連：単変量解析 (n = 753)

	発生率/1,000 人年	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
違法薬物使用例	16.6	3.7	1.42~9.44	0.007
非薬物使用例	4.48	Ref		
注射薬物使用例	40.0	5.4	1.80~16.1	0.003
非注射薬物使用例	7.92	Ref		
覚醒剤使用例	26.3	3.2	1.08~9.57	0.035
非覚醒剤使用例	8.12	Ref		
薬物による逮捕・拘留あり	39.5	4.9	1.43~16.5	0.011
薬物による逮捕・拘留なし	8.30	Ref		
健康保険				
健康保険あり	7.55	Ref		
健康保険なし	23.6	3.4	0.45~25.7	0.24
生活保護	48.0	7.0	2.31~21.1	0.001

HIV 感染例の予後を悪化させる要因の一つと考えられる。

IDU の HIV 感染者の予後はそうでない感染者に比べて悪いことが知られており、欧州と北米からは IDU の死亡率は性交渉で感染した HIV 感染者の約 5 倍高かったという報告もある²³⁾。今回の検討で IDU は HIV 感染例の 4% であり、隣国の台湾 (27.6%) や中国 (24.3%) と比較すると低い。(台湾 <http://www.cdc.gov.tw/english/list.aspx?treecid=00ED75D6C887BB27&nowtreecid=334C2073091C8677>) (中国 <http://www.unaids.org.cn/download/2009%20China%20Estimation%20Report-En.pdf>)

IDU の数がいまだ少ないうちに有効な施策を打ち出し、IDU の増加を抑えることが重要であろう。また、今回の検討は注射の有無にかかわらず違法薬物使用全体に注目した。注射を伴わない薬物を使用している例も、薬物を使用しない例と比べると HIV 感染症の治療成績が劣る²⁴⁾。また、注射を伴わない薬物使用もリスクの高い性交渉を助長し、HIV や C 型肝炎を含む他の性感染症のリスクとなる^{25,26)}。加えて、将来の注射薬物の使用につながりやすい^{27,28)} ことも知られている。注射を伴わない薬物の使用も、HIV 感染者の健康に悪影響を及ぼすことを認識する必要がある。

4. 現状をふまえての提言

薬物使用が HIV 感染者の健康に及ぼす影響について概説するとともに、筆者らが行った一連の研究について報告した。もはや本邦の HIV 診療において、薬物問題は無視できるレベルをはるかにこえ、重要な課題の一つとなって

いる。われわれ HIV 診療に携わる医療従事者はそのことを認識し、薬物依存症例に対する適切な診療方法を学んでいく必要がある。同時に薬物依存専門の医療機関やダルクのような薬物依存リハビリ施設との連携を深め、深刻な依存症例の加療を依頼できるような関係を築くことが重要であろう。日本は薬物依存に対する治療・リハビリ施設・制度の整備が諸外国と比較して遅れているとされ²⁹⁾、薬物依存症例の紹介に難渋することも多い。薬物依存に対する治療・リハビリシステムの普及・整備は喫緊の課題である。

謝辞

当論文に記載した一連の研究を行うに当たり、貴重なご助言を賜りました国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部 和田清先生に厚く御礼申し上げます。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) The AIDS Surveillance Committee, the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Available at http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo_02.pdf in Japanese. Accessed 31 March 2013.
- 2) National Center for Neurology and Psychiatry : The 2009 Nationwide General Population Survey on Drug Use and

- Abuse. Available at <http://www.ncnp.go.jp/nimh/pdf/h21.pdf> (in Japanese) (Accessed 31 March 2013)
- 3) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Available at <http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf> (in Japanese) (Accessed 31 March 2013)
 - 4) Tominaga M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y, Furukawa TA, Hata Y, Kobayashi M, Miyake Y, Takeshima T, Kikkawa T : Prevalence and correlates of illicit and non-medical use of psychotropic drugs in Japan : findings from the World Mental Health Japan Survey 2002–2004. *Soc Psychiat Psychiatr Epidemiol* 44 : 777–783, 2009.
 - 5) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S : High prevalence of illicit drug use in men who have sex with men with HIV-1 infection in Japan. *PLoS One* 8 : e81960, 2013.
 - 6) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S : Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLoS One* 8 : e72310, 2013.
 - 7) Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O’Shaughnessy MV, Montaner JS : The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35 : 261–268, 2004.
 - 8) Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O’Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS : Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 279 : 450–454, 1998.
 - 9) Giordano TP : Retention in HIV care : what the clinician needs to know. *Top Antivir Med* 19 : 12–16, 2011.
 - 10) Mugavero MJ, Lin HY, Willig JH, Westfall AO, Ulett KB, Routman JS, Abrams S, Raper JL, Saag MS, Allison JJ : Missed visits and mortality among patients establishing initial outpatient HIV treatment. *Clin Infect Dis* 48 : 248–256, 2009.
 - 11) Ndiaye B, Ould-Kaci K, Salleron J, Bataille P, Bonnevie F, Choisy P, Cochonat K, Fontier C, Guerroumi H, Ajana F, Chaud P, Yazdanpanah Y : Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in HIV-infected patients from five French clinical centres in Northern France—January 1997 to December 2006. *Antivir Ther* 14 : 567–575, 2009.
 - 12) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S : Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 65 : 213–217, 2014.
 - 13) Pineda JA, Gonzalez J, Ortega E, Tural C, Macias J, Griffa L, Burgos A : Prevalence and factors associated with significant liver fibrosis assessed by transient elastometry in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Viral Hepat* 17 : 714–719, 2010.
 - 14) Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, Monforte A, Kirk O, Friis-Moller N, Phillips A, Reiss P, El Sadr W, Pradier C, Worm SW : Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D : A : D Study. *AIDS* 24 : 1537–1548, 2010.
 - 15) Staples CT, Jr., Rimland D, Dudas D : Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS) : the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 29 : 150–154, 1999.
 - 16) Alter MJ : Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36 : S93–98, 2002.
 - 17) Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, Fisher M, Johnson AM, Dusheiko GM : Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 21 : 983–991, 2007.
 - 18) Macias J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, Merchante N, Corzo JE, Pineda JA : High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users : association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 28 : 781–786, 2008.
 - 19) Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, Vernazza P, Bernasconi E, Zinkernagel AS, Evison J, Furrer H : Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men : the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 41 : 395–402, 2005.
 - 20) Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznanic I, Radun D : Trouble with bleeding : risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case—control study. *PLoS One* 6 : e17781, 2011.
 - 21) Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, Prins M : Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men : an expanding epidemic. *AIDS* 23 : F1–7, 2009.
 - 22) van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, Vogel M, Baumgarten A, Chaix ML, Fisher M,

- Gotz H, Matthews GV, Neifer S, White P, Rawlinson W, Pol S, Rockstroh J, Coutinho R, Dore GJ, Dusheiko GM, Danta M : Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 136 : 1609–1617, 2009.
- 23) Zwahlen M, Harris R, May M, Hogg R, Costagliola D, de Wolf F, Gill J, Fatkenheuer G, Lewden C, Saag M, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Casabona J, Lampe F, Justice A, von Wyl V, Egger M : Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy : comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 38 : 1624–1633, 2009.
- 24) Milloy MJ, Marshall BD, Kerr T, Buxton J, Rhodes T, Montaner J, Wood E : Social and structural factors associated with HIV disease progression among illicit drug users : a systematic review. *AIDS* 26 : 1049–1063, 2012.
- 25) Malta M, Magnanini MM, Strathdee SA, Bastos FI : Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users : a meta-analysis. *AIDS Behav* 14 : 731–747, 2010.
- 26) Latkin CA, Knowlton AR, Sherman S : Routes of drug administration, differential affiliation, and lifestyle stability among cocaine and opiate users : implications to HIV prevention. *J Subst Abuse* 13 : 89–102, 2001.
- 27) Lankenau SE, Teti M, Silva K, Jackson Bloom J, Harocopos A, Treese M : Initiation into prescription opioid misuse amongst young injection drug users. *Int J Drug Policy* 23 : 37–44, 2012.
- 28) Pollini RA, Banta-Green CJ, Cuevas-Mota J, Metzner M, Teshale E, Garfein RS : Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst Abuse Rehabil* 2 : 173–180, 2011.
- 29) Wada K : The history and current state of drug abuse in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1216 : 62–72, 2011.