

学位論文題名

Mucocutaneous Manifestations
in Japanese HIV-Positive Hemophiliacs

(日本人血友病 HIV 患者の皮膚粘膜病変)

学位論文内容の要旨

[背景と目的] HIV 感染者の 90%以上において、経過中に、カポジ肉腫をはじめ、さまざまな皮膚粘膜病変が認められる。それぞれの皮膚粘膜病変の発症時期と免疫不全の進行度には何らかの相関が推定されていると同時に、皮膚粘膜病変の種類、症状、発症頻度は、HIV の感染ルート、地理的、人種的違いなどにより差がある可能性が指摘されている。これまで、男性同性愛行為や異性間性交を介して HIV に感染した患者群を主な対象とした皮膚粘膜病変の発症率の報告はあるが、血液製剤を介して HIV に感染した多数例の血友病患者における包括的な研究はなされていない。欧米と異なり、日本では、HIV 感染者の 3 割以上が血液製剤を介して感染した血友病患者であるという特徴がある。本研究の目的は、単一の皮膚科専門医による prospective study により、HIV 陽性血友病患者の皮膚粘膜病変の特徴ならびに疾患別頻度を明らかにすることである。

[対象と方法] 本邦の血友病患者の約 1 割を抱える荻窪病院に通院中の 16 歳から 50 歳までの HIV 陽性血友病患者 53 人 (平均年齢 27.8 歳) を対象とし、HIV 陰性血友病患者 57 人 (平均年齢 26.7 歳) をコントロールとして研究をおこなった。全員からインフォームドコンセントを得た。HIV 感染者群、コントロール群ともに全員男性で、1979 年から 1985 年にかけて、非加熱凝固製剤の使用歴がある。この 110 名を対象に、1997 年 7 月から 1998 年 7 月の 13 ヶ月間に、単一の皮膚科専門医が定期的 (患者 1 人あたり平均 2.6 カ月に 1 回) に、全身の皮膚、爪、粘膜の診察を行い、何らかの症状があるか否かを判定した。観察期間中に一度でも確認された皮膚粘膜病変については有病として集計し、統計学的に解析をおこなった。同時に CD4 陽性リンパ球数、C 型肝炎

ウイルス抗体を含めた血液学的検査も全員に施行した。

[結果] 53人のHIV感染者に対して、13ヶ月間の研究期間中、合計265回の皮膚科学的全身検索を施行した。その結果、皮膚粘膜病変の13ヶ月間における疾患別頻度は、高い順に、毛嚢炎(53人中35人、66%)、脂漏性湿疹(20人、38%)、足白癬(11人、21%)、尋常性疣贅(10人、18%)、汎発性湿疹(9人、17%)、口腔内カンジダ症(8人、15%)であった。特記すべきこととして、性交渉を介してHIVに感染した群でよくみられるカポジ肉腫、尖圭コンジローマ、梅毒、疥癬、伝染性軟属腫は、53例中1例もみられなかった。コントロールのHIV陰性血友病患者群と比較して、発症頻度が有意に高かったものは、毛嚢炎、汎発性湿疹、帯状疱疹、口腔内カンジダ症(以上 $p<0.01$)、脂漏性湿疹、疣贅(以上 $p<0.05$)であった。特に帯状疱疹はHIV感染者の13%、口腔内カンジダ症は15%に認められたが、いずれもコントロール群では観察されなかった。なお、調査開始時の血液検査所見ではHIV感染者のCD4陽性細胞数は平均346(範囲2~736)/ μl 、コントロール群では747(281~1617)/ μl で、HIV陽性群の血清HIV-RNA量は平均17200(400未満~250000)コピー/mlであった。C型肝炎ウイルス抗体はHIV感染者53人全員(100%)、コントロール57人中53人(93%)で陽性であり、HIV感染者2例とコントロール1例で肝機能障害と関係した皮膚症状であるクモ状血管腫、手掌紅斑、紙幣様皮膚を認めた。しかし、C型肝炎ウイルスとの関連が最近提唱されている扁平苔癬とクリオグロブリン性紫斑は1例も認められなかった。また、HIV感染者をCD4陽性細胞数200/ μl 未満と、200/ μl 以上の2群にわけ、免疫低下と個々の皮膚粘膜病変の発症頻度との関連をFisher検定にて解析した。その結果、口腔内カンジダ症は、CD4が200/ μl 未満の群で有意に多く発症していることが明らかとなった($p<0.001$)が、他の皮膚粘膜疾患については、今回のスタディでは有意差を認めなかった。

[結論] 血液製剤を介してHIVに感染した血友病患者では、カポジ肉腫、尖圭コンジローマ、梅毒、疥癬、伝染性軟属腫は1例も認められず、皮膚粘膜病変の疾患別発症頻度は性行為を介してHIVに感染したグループとは明らかに異なる結果であった。以上の結果よりHIV感染者に見られる皮膚粘膜病変の発症には、HIVウイルスと免疫不全だけでなく、性行為の習慣やそれにより伝達される他の病原体などが関与していることが強く示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 今 村 雅 寛
副 査 教 授 清 水 宏

学 位 論 文 題 名

Mucocutaneous Manifestations in Japanese HIV-Positive Hemophiliacs

(日本人血友病 HIV 患者の皮膚粘膜病変)

HIV 感染者に見られる皮膚粘膜病変の種類、症状、発症頻度に関しては、これまで、主として男性同性愛行為や異性間性交を介して HIV に感染した患者群について報告されているが、血液製剤を介して HIV に感染した多数例の血友病患者における包括的な研究はなされていない。本研究の目的は、単一の皮膚科専門医による prospective study により、HIV 陽性血友病患者の皮膚粘膜病変の特徴ならびに疾患別頻度を明らかにすることである。

血友病治療の基幹病院である荻窪病院に通院中の 16 歳以上の HIV 陽性血友病患者 53 人を対象、HIV 陰性血友病患者 57 人をコントロールとして、1997 年 7 月から 1998 年 7 月の 13 ヶ月間に、単一の皮膚科専門医が定期的に、全身の皮膚、爪、粘膜の診察を行い、何らかの症状があるか否かを判定した。その結果、HIV 陽性血友病患者では毛嚢炎、脂漏性湿疹、足白癬、尋常性疣贅、汎発性湿疹、口腔内カンジダ症が高頻度に認められたが、性交渉を介して HIV に感染した群でよくみられるカポジ肉腫、尖圭コンジローマ、梅毒、疥癬、伝染性軟属腫は 53 例中 1 例もみられなかった。コントロールと比較して発症頻度が有意に高かったものは、毛嚢炎、汎発性湿疹、帯状疱疹、口腔内カンジダ症、脂漏性湿疹、疣贅であった。また、口腔内カンジダ症は、CD4 が 200 / μ l 未満の群で有意に多く発症していることが明らかとなった ($p < 0.001$)。C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体は HIV 感染者 53 人全員で陽性であったが、HCV との関連がいられている皮膚病変である扁平苔癬、クリオグロブリン性紫斑、晩発性皮膚ポルフィリン症は 1 例も認められなかった。以上の結果から、血液製剤を介して HIV に感染した血友病患者における皮膚粘膜病変は、性行為を介して HIV に感染したグループとは明らかに異なると考えられ、HIV 感染者に見られる皮膚粘膜病変の発症には、HIV ウイルスと免疫不全だけでなく、性行

為の習慣やそれにより伝達される他の病原体などが関与していると結論づけた。

公開発表に際し、副査の今村教授から、性行為による HIV 感染者との間で皮膚粘膜病変に違いが認められた理由について質問された。申請者はカポジ肉腫と関連するヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) の感染率が血友病患者では低く、性行為を介した HIV 感染者では高いという自験データをあげ、カポジ肉腫に関しては性行為による HHV8 の伝播の有無が発症率の違いに関与していると回答した。また、伝染性軟属腫に関しては、大人では主に性行為を介して感染するが、HIV ではウイルスの再活性化でも生じることから、今後の検討が必要と回答した。最近 10 年間の HIV 陽性血友病患者の皮膚粘膜病変の推移についても質問があり、申請者は、90 年代前半は皮膚の日和見感染症や重症の掻痒性皮膚疾患が目立ったが、HAART 療法導入以後、感染症が若干減っている反面、lipodystrophy などの副作用が問題となっていると回答した。また、副査の清水教授より、今回の研究期間中に皮膚粘膜病変に変化が見られたか質問があったが、申請者は、研究開始後 13 カ月の間、平均 CD4 リンパ球数はほとんど変わらず、全体として皮膚粘膜病変にも大きな変化はなかったが、個々の患者についてみると、治療抵抗性の皮膚病変が、HAART 導入後自然軽快した例があることをあげ、HIV 感染者の皮膚粘膜病変において免疫異常が与える影響を改めて強調した。主査の浅香教授から、HIV 陽性血友病患者とコントロール群との皮膚病変の違いの原因について質問があり、申請者は主として CD4 リンパ球数の低下とそれに伴うサイトカインの異常が影響していると回答した。また、HIV/HCV 重感染者における HCV 関連皮膚疾患の出現頻度に関して質問されたが、申請者は HCV 関連皮膚疾患の稀少性と自験例の患者数から考えて、今回の研究のみで HCV 関連皮膚疾患に HIV 感染が与える影響について意味付けすることは難しいと回答した。

この論文は血液製剤を介して HIV に感染した血友病患者の皮膚粘膜病変を明らかにし、HIV 感染者に見られる皮膚粘膜病変の発症メカニズムの一端を解明した点で高く評価された。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。