

## アルブミン点滴の腎機能温存への寄与

肝硬変症患者では、有効循環血液量や腎血流は減少することが多いが、腹水貯留時の低下はさらに著明となる。このような全身的な血管拡張に対し、腎では交感神経系、レニン-アンジオテンシン系、抗利尿ホルモン分泌などが亢進し血圧の維持を図る。これら血管収縮物質の増加は腎皮質動脈の攣縮をきたし、腎血管抵抗の増加を招く可能性

がある。腹水排液により有効循環血液量はさらに低下し、障害が高度の場合には肝腎症候群へ進展する可能性もある。腹水大量排液時の腎機能や有効循環血液量への影響に対して、アルブミンの補充は、悪循環を防ぐ点において有効性が示されている（表1）。

## アルブミンの至適補充量は？

腹水穿刺後のアルブミン投与量に関しては、欧米で大量腹水穿刺後のアルブミン補充が広く検討され始めた1980年代後半は、穿刺後に20～60gのアルブミンが補充されていた。1990年頃からは、腹水1L当たり6～8gのアルブミンを補充することが一般的となったが、腹水穿刺時のアルブミンの至適投与量を決定するための無作為用量設定試

験はこれまでに行われていない。これは腹水穿刺排液後のアルブミン補充の有効性を、補充量のみと単純に比較できない要因が多いことも関係していると思われる。現在も大量排液後に穿刺腹水1L当たり6～8gのアルブミンを、20%あるいは25%のアルブミン製剤で補充するのが一般的である。

## 腹水穿刺排液におけるわが国と欧米の違い

従来の欧米からの報告の多くはアルコール性肝硬変患者を多数含み（表1）、わが国で大多数を占めるウイルス性肝硬変患者とは、病態、予後、治療反応性などが大きく異なることに注意が必要である。アルコール性肝硬変と比較し、ウイルス性肝硬変では肝萎縮が著明で肝機能の低下も強く、有効循環血漿量や肝血流量が低下していることが多い。したがって、腹水穿刺による血圧低下、腎不全、肝不全などの合併症を起こす可能性が高くなる。欧米での全量腹水排液では1回10L前後の症例が主な対象であるが、ウイルス性肝硬変が全

体の9割前後を占めるわが国においては大量の排液を避け、1回量は2L以内とするのが一般的であり、さらに、腹水再貯留量低下の目的も含めてアルブミンの補充も行われることが多い。

アルブミンは、価格や血液製剤である点などから、適正な使用が望まれている製剤でもある。残念ながら、わが国においては、本テーマに関連した大規模無作為試験の報告はみられず、ウイルス性肝硬変患者を対象とした治療のエビデンスの集積が望まれる。

## 現時点における腹水大量排液時のアルブミン点滴に対する考え方

- 腹水穿刺後の循環不全・腎不全の予防にアルブミン投与は有効である。
- 排液量が少ない場合は、アルブミン以外の血漿増量剤の使用も有用である。
- 欧米からの報告対象例はアルコール性肝硬変が中心であり、ウイルス性が大多数のわが国の肝硬変症例と異なることに注意が必要である。
- わが国の症例に対しては、1回の腹水排液量や、アルブミン投与を施行する排液量のレベルを、欧米の報告よりも低めに設定すべきであるが、これらの視点からの検討が望まれる。

## 肝細胞癌患者の肝移植適応評価と起因肝炎ウイルス

髭 修平\*

### ❖はじめに

わが国の生体肝移植患者の病因において肝細胞癌の占める割合が高率になる傾向にある。これは、近年の肝癌患者の増加傾向に加えて、2004年から肝硬変、肝細胞癌の生体肝移植が保険適応となったことも関連している。肝細胞癌の治療方針を決定する際、特に、肝移植選択の可否やタイミングを判断する場合には、内科的、保存的治療による予後予測と肝移植後の予後予測との比較は現実的で有用な要因であると考えられる。近年、肝細胞癌の予後予測におけるスコアリングシステムが提唱され、臨床的な有用性が報告されてきたが、肝炎ウイルスの差異を考慮した検討はいまだ十分ではない。近年のB型あるいはC型肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩は大きく、これらの治療効果・反応性が肝癌患者の予後にも影響を及ぼす可能性も検討が必要と思われる。一方、肝移植後の抗ウイルス治療においても、B型とC型では効果や副作用などに差がある。本稿では、肝細胞癌患者に対する肝移植の評価時における起因肝炎ウイルス考慮の意義を当科の成績から述べる。

### ❖肝細胞癌患者の予後予測のためのスコアリングシステム

肝細胞癌患者の予後の解析、あるいは、治療方針を検討する場合には、肝癌の進行程度のみならず肝自体の予備能の評価が重要である。近年、この両者を含めてスコア化し統合的に検討可能なスコアリングシステムが提唱され、BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)<sup>1)</sup>あるいはCLIP (Cancer of Liver Italian Program)<sup>2)</sup>などのスコアリングシステムが臨床的に検討されてきた。わが国では、2003年にKudoらによりJIS (Japan Integrated staging) scoreシステムが提唱され<sup>3,4)</sup>、有用性が確認されてきている。この他にもTokyo score<sup>5)</sup>、CUPI (Chinese University Prognostic Index)<sup>6)</sup>、GRETCH (Groupe d' Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire)<sup>7)</sup>など、多くの報告があるが、本稿ではJISスコアを用い以下の検討を行った。

### ❖JISスコアでみた肝細胞癌患者の予後と肝炎ウイルスによる差

当科および市立札幌病院消化器内科で1988年3月以降に診断され、経過の検討が可能な肝細胞癌患者410名を対象にJISスコアに

\*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学

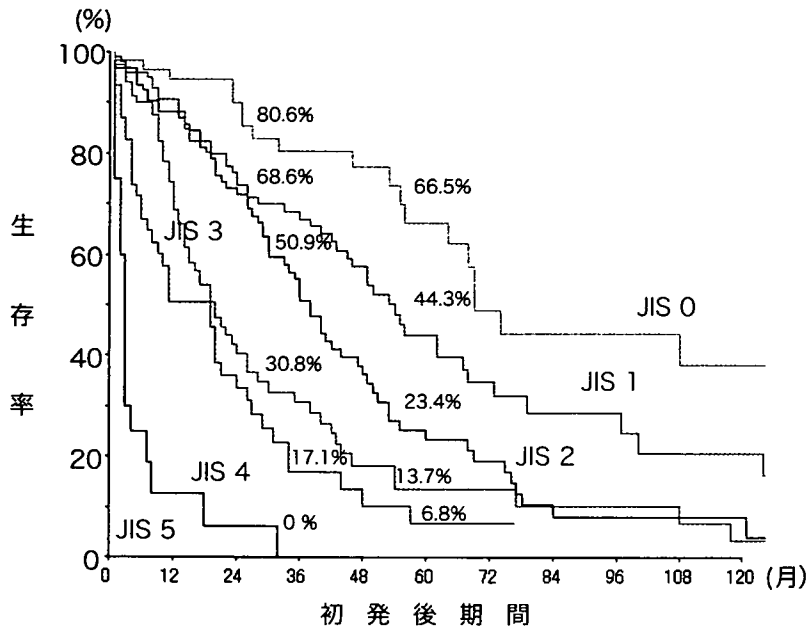


図1 肝細胞癌初発後の予後とJISスコア

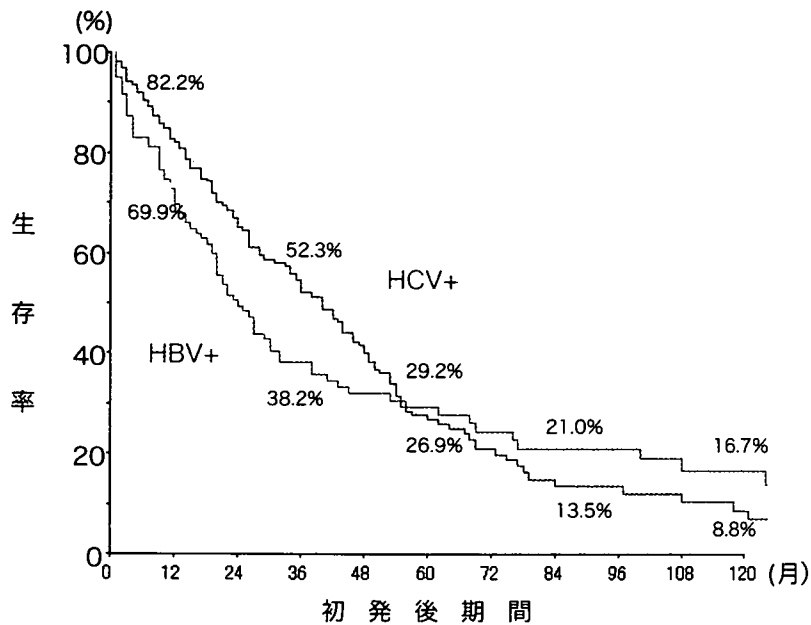


図2 起因ウイルス別の肝細胞癌初発後の生存率

よる初診後の予後を解析した。肝障害の原因別には、HBs抗原陽性例121例(29.5%)、HCV抗体陽性例254例(62.0%)、その他35例(8.5%)であった。Child分類別には、Aが240例(58.6%)、Bが124例(30.2%)、Cが46例(11.2%)であった。肝癌のstage分類では、Iが82例(20.0%)、IIが152例(37.1%)、IIIが61例(14.9%)、IVが115例(28.0%)であった。肝癌発見時のJISスコア別には、スコ

ア0：59例(14.4%)、1：103例(25.1%)、2：96例(23.4%)、3：85例(20.7%)、4：47例(11.5%)、5：20例(4.9%)であった。JISスコア別の肝細胞癌患者の肝癌発見時からの生存率をKaplan-Meier法で示すと、JISスコア値と相関して生命予後が不良になることが示された(図1)。肝癌初発後3年後の生存率は、JISスコア0から5において、それぞれ、80.6%、68.6%、50.9%、30.8%、17.1%、0%、

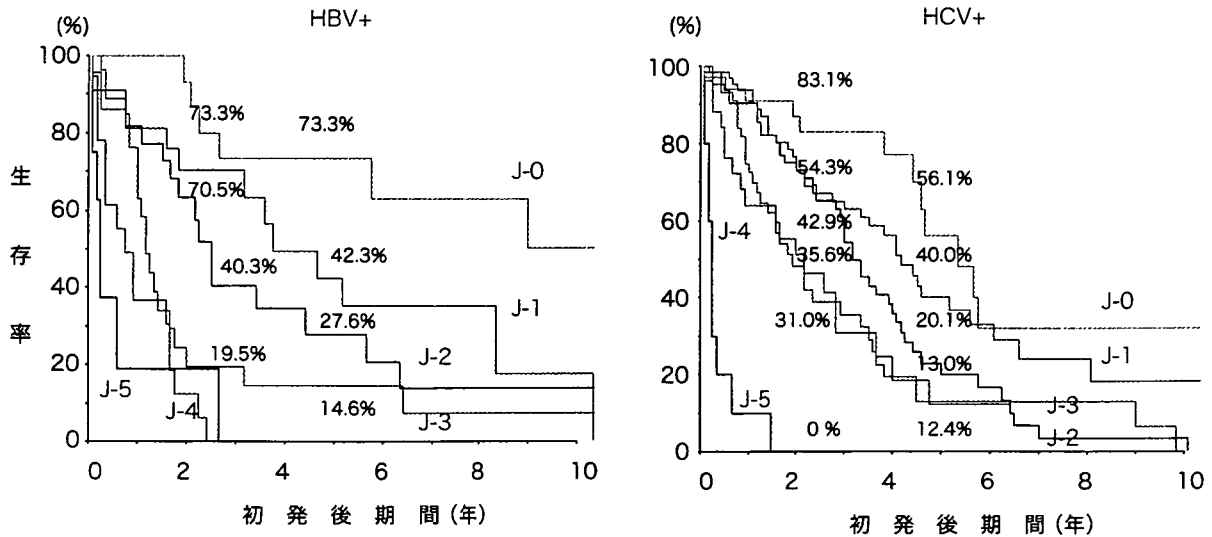


図3 起因ウイルス別、JISスコア別の肝細胞癌症例の予後

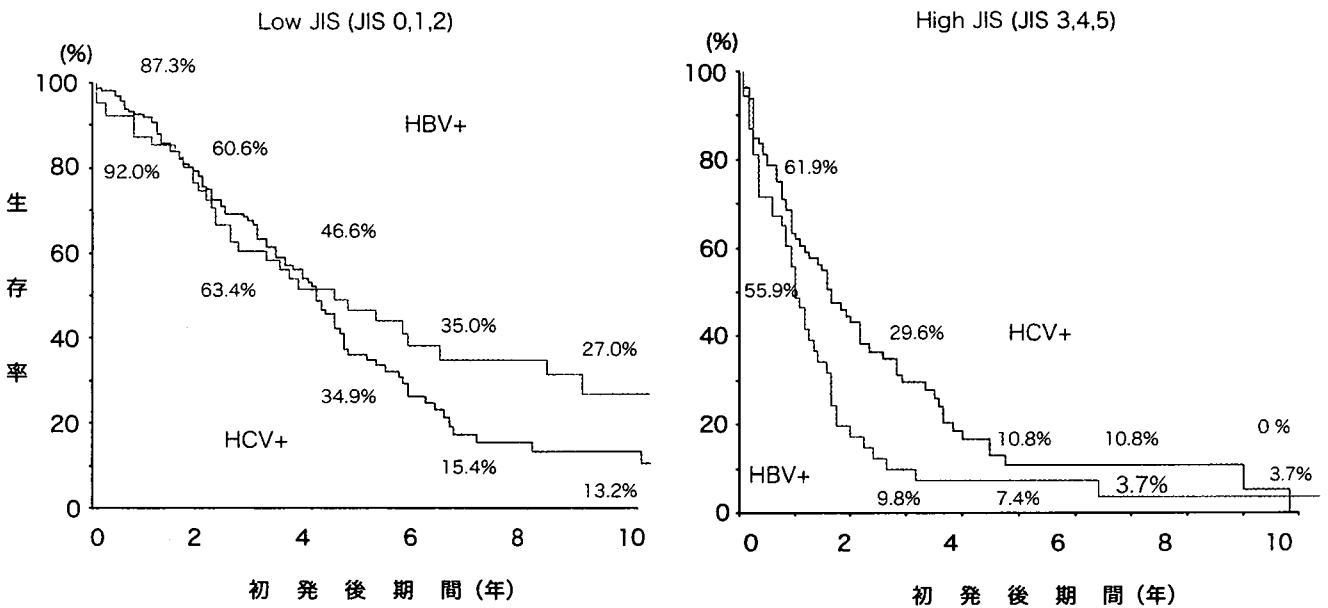


図4 JISスコアの高低と肝細胞癌の予後—起因ウイルス別

5年後の生存率はそれぞれ、66.5%、44.3%、23.4%、13.7%、6.8%、0%であった。原因ウイルス別の症例全体における生存率をKaplan-Meier法で表すと、全体としては有意差を認めないものの、初発後5年以内ではHBV陽性例の予後がHCV陽性例に比較して不良の傾向を認めた(図2)。さらに、原因ウイルス別にJISスコアと生存率の関係を示すと、スコア別の予後に分布の差がみられた(図3)。そこで、JISスコアを0から2の低値群と3から5の高値群の2群に分けて、予後を比較し

た(図4)。JISスコア低値群では、初発後4年までは、HBV陽性例、HCV陽性例の予後に差を認めなかったが、4年後以降はHBV陽性例の死亡がHCV陽性例に比べ緩徐になる傾向を認めた。一方、JIS高スコア群は低スコア群に比べて予後は不良で、HBV陽性例では初発後3年、HCV陽性例では初発後5年で、生存率はそれぞれ10%まで低下したが、原因ウイルス別には、明らかにHBV陽性群で予後不良であった。

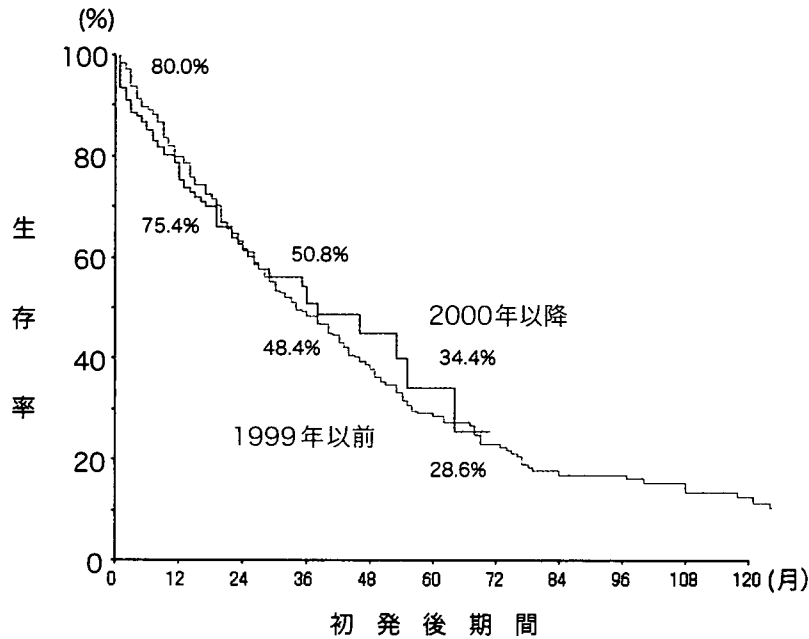


図5 肝癌初発の時期と予後

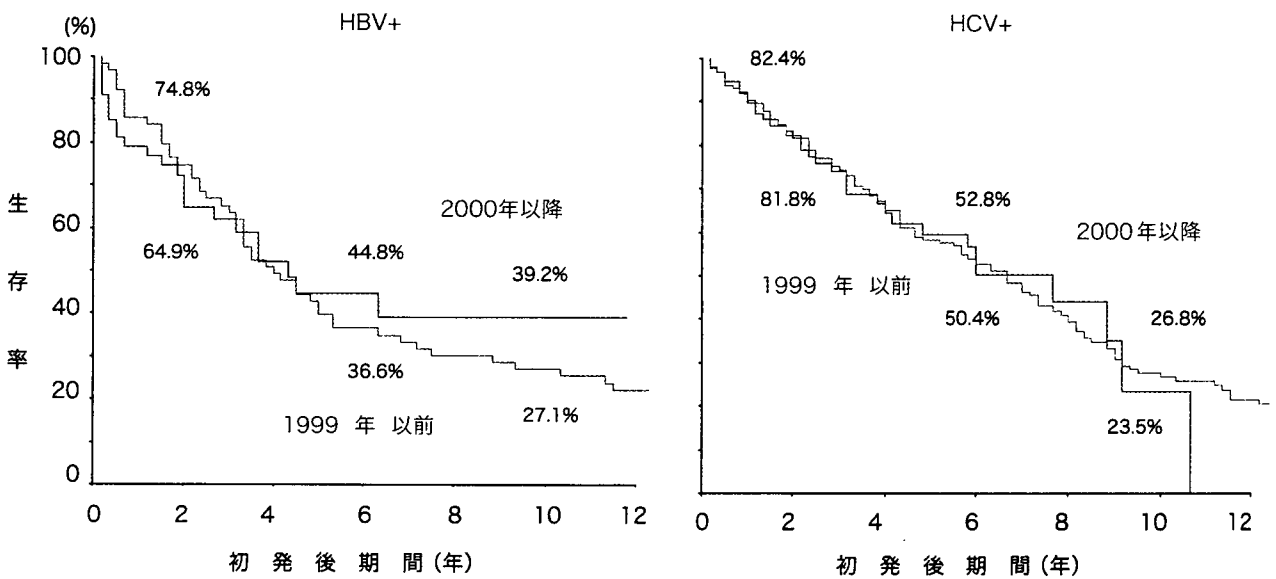


図6 起因ウイルス別の肝癌初発時期と予後

### ◆肝癌発見時期と肝癌患者の予後

肝癌患者の予後を、肝癌発見時期により1999年以前の症例と2000年以後の症例に分けて、初発後の生存率を比較したが、2群に予後の差はみられなかった(図5)。肝癌発見時期と初発後6年までの生存率の推移を原因ウイルス別に比較すると(図6)、HCV陽性例では生存曲線に全く差を認めず生存率の推移

は同一であった。HBV陽性例も有意差を認めないが、2000年以降の初発例では3年後以降の死亡が1999年以前の例に比べて緩徐になる可能性が示された。同様に、肝癌発見時期の違いによる予後の比較を低JISスコア群と高スコア群で行うと(図7)、2000年以降に発見された高JISスコア群では、1999年以前の症例に比して予後が不良である傾向を認めた。

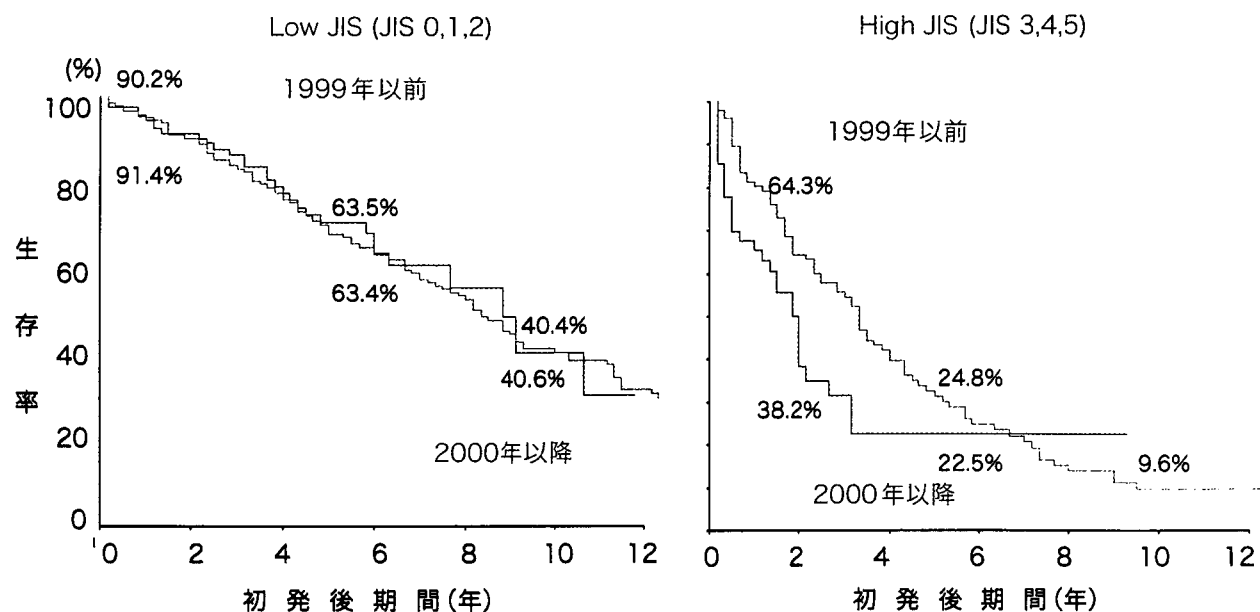


図7 JISスコアの高低と肝細胞癌の予後—初発時期別

肝の予備能	C	2	3	4	5
	Child-Pugh B	1	2	3	4
	A	0	1	2	3
		I	II	III	IV
		TNM Stage			
		肝癌の進行度			

T4 (脈管浸襲)  
N1  
M1

図8 JISスコアと肝癌移植適応

## ❖ミラノ基準による肝移植適応と JISスコア

ミラノ基準<sup>8)</sup>は、現在の肝細胞癌患者の肝移植適応評価時に標準的な指標と考えられ、わが国の肝移植の保険適応もこの基準を満たすことが必要な状況にある。図8は、JISスコアの配点を示しているが、肝癌の移植適応を検討する場合には、肝癌の進行状況から除外される条件のものが含まれる。肝癌の移植適応基準は施設による違いがあるが、基本的には、肝癌に明らかな脈管浸潤、リンパ節転移、他臓器転移が認められる症例は除外されている。したがって、肝癌進行度のstage IVの症例は移植対象から除外されるため、JISスコア

ア5の症例に移植適応はないことになる。当科の症例におけるJISスコア別のミラノ基準合致率を示すと(図9)、スコア0から5にかけて、100%、82%、63%、24%、27%、0%と、スコア高値になるほどミラノ基準から逸脱する例が高率であった。

## ❖JISスコアと肝移植時期、適応の評価

図10に、当科で保存的治療あるいは緩和治療を行った症例の予後およびJISスコア別の予後と、わが国の肝移植後の生存曲線( Todoらによる全国調査<sup>9)</sup>および京都大学の報告)を重ねて示した。Kaplan-Meier法による保存的治療例を移植症例と単純に比較した

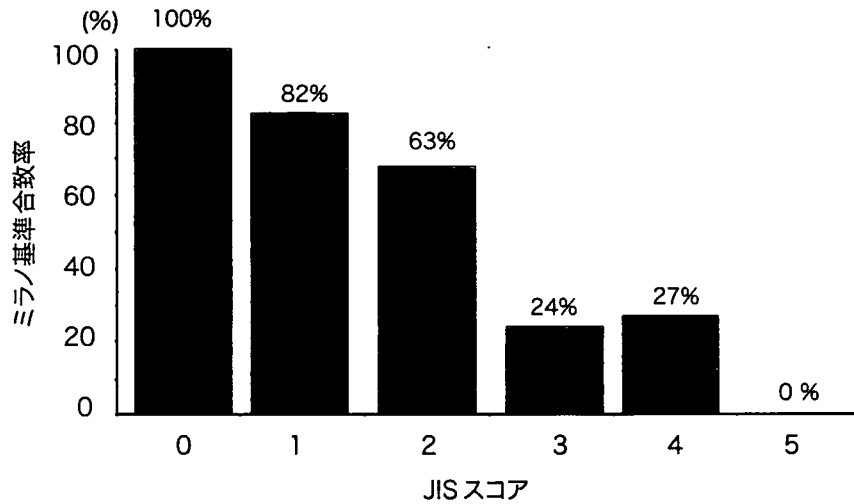


図9 JISスコア別ミラノ基準合致率

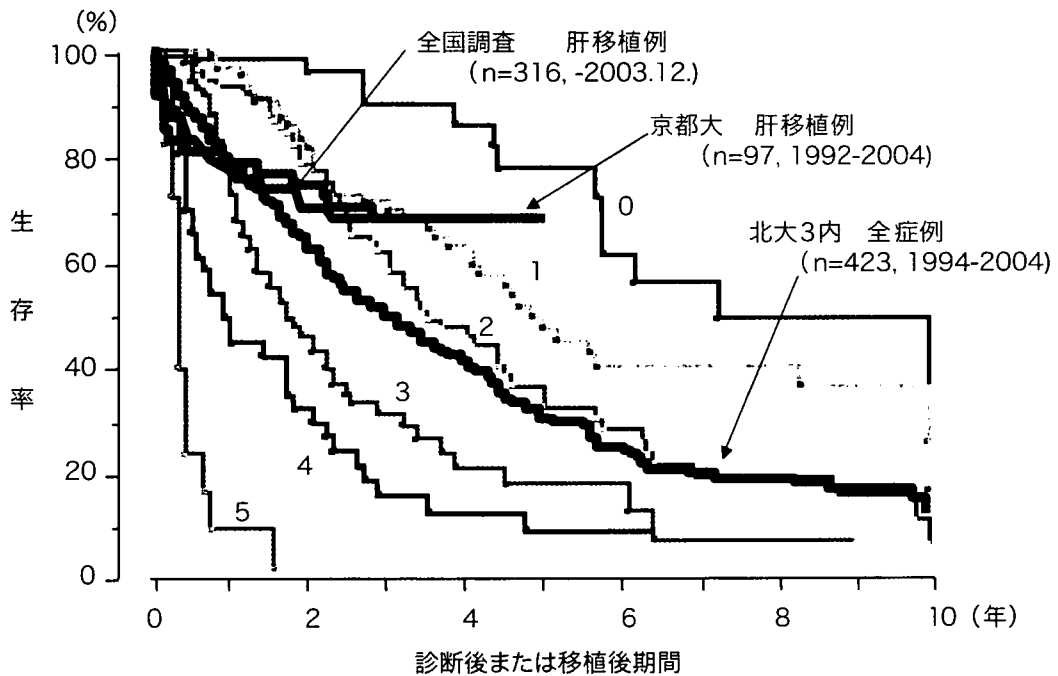


図10 肝細胞癌の保存治療例と移植例の予後

場合、JISスコア0の症例では保存的治療の方が良好な予後を期待でき、スコア4以上の保存的治療例では発見時点からすでに移植後の予後と同等あるいはそれ以下の可能性が高いと思われる。JISスコア1あるいは2の症例でも肝移植後の予後が安定化し死亡例が少なくなる移植後2～3年を越すと生存期待度自体が肝移植の予後を下回る。

内科的保存的治療による予後と、拒絶反応を含め術後合併症も軽度ではない生体肝移植

後の予後を「生存率」で比較すると、経過中の患者QOLへの考慮が不十分となるが、単に生命予後でみた場合には、多くの症例が肝癌発見後2～3年以内に肝移植による予後を下回る結果を示した。

### ◆肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法と移植適応の変化

近年のウイルス性肝炎における抗ウイルス

療法の進歩はめざましいものがあり、移植の適応、施行時期、予後などにも大きな影響を与えている。

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤であるラミブジンの登場によりHBV-DNAを効果的に減少させることが可能となった。さらに、ラミブジン耐性を来たしたHBVに対してもアデホビルの投与で再度コントロールを可能ならしめた。これらは、肝移植の場面においても以下の諸点に影響する。

- ①B型肝炎免疫グロブリン(HBIG)の併用も含め、移植後のB型肝炎再燃のリスクが低下。
- ②高額なHBIGの移植後の使用量軽減に有益。
- ③移植前待機中のHBV-DNA減量が容易。
- ④HBVによる非代償性肝硬変、肝不全の状態を可逆的に改善させ、肝移植自体の回避も期待される。

B型肝炎は、以前は、肝癌とならび移植後再発が高く移植予後の不良な疾患と考えられていた。また、アデホビルの併用が可能となるまでは、肝移植を選択する可能性のある場合には、耐性株の出現を懸念しラミブジン投与はむしろ禁忌とされていたことを考えると非常に大きな進歩である。

C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、インターフェロン(IFN)の除放製剤であるPEG-IFNの出現に加え、リバビリンの併用により著効率の上昇がみられる。しかし、肝移植に関連しては検討すべき課題が多いのが現状である。

- ①ウイルスの感染・増殖の場である肝臓を摘出しても体内にウイルスは残存し、移植後早期にグラフト肝への再感染が起こる。
- ②移植後再発する肝炎の活動性が強く、数年で肝硬変にまで進展する例もみられる。
- ③B型肝炎に対するHBIGのような抗体に

よる治療法はない。

- ④移植後の免疫抑制剤などの影響でウイルス増殖が強く、抗ウイルス治療効果が低下する。
- ⑤IFNあるいはリバビリンなどの副作用のために、移植後の治療開始や継続性に制限が加わることも多い。
- ⑥移植前のウイルス学的条件もIFN難治の症例が多い。

上述のように、背景肝病変の原因ウイルスの違いは、肝移植の前後に大きく影響を及ぼすことが明らかである。

## ◆まとめ

肝細胞癌を発見された症例に対して、移植を含めた治療方針を検討する際に、移植を選択した場合の術後生存率と移植以外の肝癌治療による予後の比較は、患者・家族にとっても現実的な判断材料の1つと思われる。ただし、それぞれの生存期間内のQOLも勘案した予後比較は今後の課題と思われる。さらに、実際に肝移植を選択する臨床の場面では肝癌再発後の症例が大部分であり、今回のような肝癌初発時の予後予測のほか、再発、再々発、それぞれの時点からの予後予測の検討も必要である。

一方で、予後比較は相対的なものであることにも留意する必要がある。肝癌の発見・治療法の進歩、抗ウイルス療法の進歩などにより保存的治療による生存も延長しているが、肝移植後の成績も改善し、安定化傾向を認めている。

本稿では、肝癌患者の予後予測評価時に起因ウイルスの差異を考慮に含める必要性を提起した。治療以前の肝病態や治療後の経過において、抗ウイルス療法の有効性の違いも含めて、B型肝炎、C型肝炎のそれぞれに対応した予後評価と治療計画の作成が必要と考えられる。



文 献

- 1) Loovet JM, Bru C, Bruix J : Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19 : 329-337, 1999
- 2) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators: A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28 : 751-755, 1998
- 3) Kudo M, Chung H and Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 : 207-215, 2003
- 4) Kudo M, Chung H, Haji S et al : Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40 : 1396-1405, 2004
- 5) Tateishi R, Yoshida H, Imamura H et al : Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 54 : 419-425, 2005
- 6) Leung TW, Tang AM, Zee B et al : Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 94 : 1760-1769, 2002
- 7) Chevoret S, Trinchet JC, Mathieu D et al : A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 31 : 133-141, 1999
- 8) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 : 693-699, 1996
- 9) Todo S, Furukawa H : Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma. Experience in Japan. *Annals Surgery* 240 : 451-461, 2004

\*

\*

\*

(片村憲司, 西小森隆太)

## Ⅱ エイズ (acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS)

### 1. AIDS とはどのような病気か

#### ●原因ウイルスと病態

AIDS とは HIV 感染症である。

Human Immunodeficiency Virus (HIV : ヒト免疫不全ウイルス) 感染症で Acquired Immuno Deficiency Syndrome (後天性免疫不全症候群) の略。わが国の感染者数は年間千人を超え、感染爆発が懸念される。

HIV は、レトロウイルスであるため一度感染すると終生感染者となる。また免疫細胞、特に CD4 陽性細胞に親和性が強い。HIV 感染後は急性期症状、無症候性キャリアー、AIDS 関連症候群を経て、AIDS に至る。

8~9 割の感染者は感染後 10~15 年後に AIDS を発症する。ときに急激に AIDS を発症したり、長期間免疫不全の徴候を示さなかったりする感染者も存在する。発症した AIDS 患者は細胞性免疫不全の徴候を示し、日和見感染症がみられる。それらの合併症に対する予防・治療法は進歩した。しかし、中枢神経症状や悪性リンパ腫を伴うと予後はきわめて悪い。感染者体内のウイルスはさまざまに変異し、抗 HIV 免疫応答が有効に機能せず、感染は持続する。感染初期はマクロファージ好性のウイルス (R5) が主で、後に T 細胞好性 (X4) のウイルスが出現する。両者は異なった補受容体を使って感染する。

**メモ** HIV : レトロウイルスなのでウイルスの遺伝情報は RNA である。感染細胞に侵入した後に、逆転写酵素により RNA を DNA に変換する。レトロウイルスは腫瘍ウイルス、レンチウイルス、スプマウイルスなどがあるが、HIV はレンチウイルス。タイプ I とタイプ II が存在する。

タイプ I は全世界に拡がっていて、感染者数は 4,000 万人以上である。タイプ II はアフリカ西海岸に散見されるが、感染力、発病性ともに低い。感染者体内のウイルスは R5 と X4 に分類される。標的細胞のウイルス受容体は CD4 分子と補受容体の 2 種類である。R5 と X4 は使用する補受容体 (ケモカイン受容体) が異なっている。R5 は

表4 AIDS 指標症状

真菌感染症	原虫症	細菌感染症	ウイルス感染症	腫瘍	その他
カンジダ症 クリプトコッカス症 コクシジオイデス症 ヒストプラズマ症 ニューモシスチス肺炎	トキソプラズマ症 クリプトスポリジウム症 イソスポラ症	化膿性細菌感染症 サルモネラ菌血症 活動性結核 非定型抗酸菌症	サイトメガロウイルス感染症 単純ヘルペスウイルス感染症 進行性多巣性白質脳症	カボジ肉腫 原発性脳リンパ腫 非ホジキンリンパ腫 浸潤性子宮頸癌	反復性肺炎 リンパ性間質性肺炎 HIV 脳症 HIV 消耗性症候群

表5 成人の HIV 感染者の診断基準(1993年改訂版)

CD4 細胞数 (/μl)	臨床カテゴリー		
	A 無症候性・ 急性期*2	B 症状あり	C AIDS 指標 症状あり*3
500 以上	A1	B1	C1
200~499	A2	B2	C2
200 未満*1	A3	B3	C3

\*1 A3, B3, C1~3 は拡大 AIDS 症例

\*2 進行性全身性リンパ節腫大を含む

\*3 AIDS 指標症状は表4

CCR5 を, X4 は CXCR4 を使用するが, すでに 10 種のケモカイン受容体が補受容体の機能を有することが知られている。

**【メモ】** 日和見感染症：免疫機能が正常の個体には病原性をもたない病原体が免疫不全（特に T 細胞の機能低下）を招来した際に、さまざまな感染症を生ずる。老人や乳幼児、抗癌薬治療後、原発性免疫不全症候群患者も罹患しやすい。具体的な疾患名は表4に示した。また免疫不全に伴いやすい、カボジ肉腫、悪性リンパ腫なども含め、日和見疾患とも呼ぶ。

## 2. どのように考えて診断をつけていくか

### 診断のキーポイント

1. 感染者は徐々に増加していて、一般開業医でもリスクファクターのない感染者に遭遇する
2. 代表的なリスクファクターは、男子同性愛、麻薬中毒、血液製剤投与・輸血歴、海外渡航
3. 発熱、下痢、リンパ節腫大があり、日和見感染や中枢神経症状を伴う
4. CD4 細胞減少、抗 HIV 抗体陽性

感染原因となる行為、たとえば、多数のパートナーとの性行為（わが国では男子同性愛行為での感染によるものが多い）、注射針共有や輸血、臓器移植、血液製剤投与などが患者の背景に存在する。しかし初診者では背景がはっきりしない例も多い。感染後 3~6 週に発熱、感冒様症状、皮膚発疹、リンパ節腫脹、髄膜炎症状などの急性期症状を呈する。8 週までにほぼ全員に抗体が検出されるが、

特殊な例では 1 年近く抗体が陽性化しない例もある。抗体検査を施行する際には、患者の同意をとる必要がある。また抗体陽性者を発見した際は、無症候であろうとも、保健所長を通して知事に報告する義務がある。ウイルス分離やウイルス抗原の検出によっても感染者を同定できる。感染者のウイルスの量が病勢の把握の、CD4 細胞数が疾患のステージ決定の最も良い指標となる。症状と CD4 細胞数を組み合わせた診断基準を紹介する（表5）。CD4 細胞数が 200/μl 未満となったら症状のあるなしによらず AIDS と診断する。また CD4 細胞数によらず感染者が表4の疾患を併発したら AIDS と診断する。

## 3. 主な治療法と日常生活管理の実際

### 治療のキーポイント

1. 血漿中の HIV-RNA と CD4 細胞数を測定して病態を把握する
2. 臨床症状、HIV-RNA の増加、CD4 細胞数の減少のいずれかがあれば抗ウイルス薬を投与する
3. CD4 細胞数が減少していれば、日和見感染症の予防・治療を開始する

#### a. ウイルス量と予後

HIV 感染症においては、推定で 100 億個の粒子が毎日産生され、ウイルスの半減期は 6 時間ときわめて短い。CD4 細胞も短い半減期で回転しているともいわれ、無症候時期でもダイナミックなウイルスと免疫の動態が存在する。血漿 HIV-RNA 量は発症の危険性を予知するのにきわめてよいマーカーとなりうるが最近ではウイルス量に關係ない免疫活性化が重要という説もある。

**【メモ】** 血漿 HIV-RNA 量：定量性 PCR の導入により HIV の RNA の定量がきわめて容易になった。治療開始時期、効果判定にはきわめて有用で、化学療法において、検出感度以下までに低下する例もある。また、HIV の量が 500/μl 以下だと 10 年後の AIDS 発症率はきわめて低いといわれていたが、HIV-RNA 量と CD4 数の減少に相関が

ないとするデータもある。

#### b. HAART とその問題点

HAART によりウイルス量の低下と CD4 細胞数の増加をはかる。

逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬を組み合わせる highly active anti-retroviral therapy (HAART) により AIDS の進行を回避できる。治療開始時期、副作用など抱える問題は多々ある。ウイルスが体内から消失するわけではなく、リンパ節や末梢血 CD4 細胞中では治療中にもかかわらず、複製がみられ、感染者であることにはかわりはない。

**✕E** プロテアーゼ阻害薬：プロテアーゼは HIV 自身が有する自己の蛋白の成熟を司る蛋白分解酵素である。アスパルテックプロテアーゼの 1 種。さまざまな阻害薬が感染者の治療に考案されまた使用されている。

#### c. 日和見感染症に対する予防・治療

カンジダ症は免疫機能が保たれている時期でも口腔内に生じやすいが、フルコナゾールなどの抗真菌薬により重症化を阻止できる。CD4 細胞数が 200/ $\mu$ l 未満ではさまざまな日和見疾患が生ずる。この時期の患者では、ニューモシスチス肺炎は致命率、発症率ともに高いので、ST 合剤による予防を開始し、サイトメガロウイルス感染は網膜に高頻度で発症するので、定期的な検査が必要である。また結核の合併は CD4 数に関係なく生ずる。感染が危惧される際は INH の予防投与を行うが、BCG 接種は禁忌である。日和見感染症を合併している場合は、免疫再構築症候群を避けるため、日和見感染症の治療を優先する。

**✕E** 免疫再構築症候群：HAART により免疫機能が回復する過程で、治癒していたあるいは隠れていた日和見感染が増悪し、新たな日和見感染症が出現する場合があります。これを免疫再構築症候群 (IRIS) と呼んでいる。

#### d. 感染予防

感染者由来の体液で、感染源となりうるものは

表 6 体液に対する一般的注意 (HIV 感染症)

注意の必要な体液	肉眼的な血液がみえなければ注意が不要な体液
血液	糞
精液	鼻汁
腔分泌液	痰
羊水	汗
脳脊髄液	涙
心嚢液	尿
腹水	嘔吐物
胸水	
滑膜液	
母乳	
唾液*	

\*歯科に限る。歯科の扱う唾液はほとんど血液を含んでいる。

感染性のウイルスを一定量以上含むものである。これらの体液においては特に感染予防に注意しなければならない。注意を払う体液を表 6 に示す。血液を含む場合にはどのような体液でも感染予防に注意を払わなければならない。なぜならば血液は遊離ウイルス以外にきわめて感染力の強い、白血球を含むからである。細胞と細胞による感染はきわめて効率的なので、皮膚に傷や湿疹を有する場合には適宜防護して診療・看護にあたる必要がある。性病の存在は感染を助長する。無防備な性行為を避けると同時に、コンドームの使用が感染予防には効果的である。

#### e. 日常生活管理

免疫機能の維持が大事であるが、むやみな免疫賦活はウイルスの産生を高めるので、注意を要する。かぜ、ストレスを避けることが望ましい。CD4 細胞数が 500/ $\mu$ l 未満では日和見感染が生じやすくなり、十分な栄養の補給と適切な休養が望ましい。また全病期を通じてカウンセリングを必要とする。また無症候時期でも治療中でも体液にはウイルス感染細胞が存在するので、感染の拡大を防ぐ指導が必要である。

(服部俊夫)

# 11

## HIV 感染症 (AIDS)

### I 疾患の成り立ちと化学療法

アメリカの大都市に突如後天性免疫不全症候群 (AIDS) が出現したのは 1981 年である。その原因ウイルスがヒト免疫不全ウイルス (HIV) であることが明らかになったのは 1983~84 年である。さまざまな研究がなされ、啓蒙活動が進んでいるにもかかわらず、現在も世界中で毎日約 16,000 人の新しい HIV 感染者が発生している。その主たる感染ルートは性交渉と薬物中毒であろう。わが国における感染者数もわずかずつではあるが、増加傾向を示している。現在増加している感染ルートは主に性的接触である (表 11-1)。

本疾患は感染してから数年間はほとんど症状を呈さない無症候性キャリアの状態を呈するので、自分が感染していることを知らないで過ごす場合があり、感染者数の増加につながると思われる。また感染していることを知っている場合の行動に関しても注意を払っていかねばならない。一方で治療により病態の改善がみられるようになってきているので、本疾患に対する警戒心がなくなること、最も注意を払わなければならない。また新しい感染症法案では、HIV 感染症は 4 類に属し、危険性はかなり低くランクされているが、同じ 4 類の中では、梅毒、マラリアと並んで、感染者をみつけた際には、保健所を通じて、都道府県知事に届けなければならない。一方で本疾患により日常生活がほとんどできなくなった場合は内部障害者として扱われることになった。

このように本疾患を巡る環境は、さまざまに変遷している。このリハビリテーションという概念も、治療成績の向上なしでは HIV 感染者には当てはまらなかったと思うが、疾病により侵された免疫機能にどの程度再生力があるのか素朴な疑問がわく。本稿においては疾患の本態を概説しながら、HIV 感染症のリハビリテーションの具体的な方向性を探してみたい。

#### 1. HIV の性状

HIV はレトロウイルスに属する。レトロウイルスの最大の特徴は RNA ウイルスであるにもかかわらず、逆転写酵素活性を有していることである。故に感染によりウイルスは宿主の DNA に取り込まれ、終生感染者として過ごすことになる。

表 11-1 HIV 感染者の届け出状況

	男性	女性	合計
異性間の性的接触	697(143)	734(510)	1,431(653)
同性間の性的接触	735(90)	0(0)	735(90)
静注薬物濫用	19(13)	1(1)	20(14)
母子感染	9(2)	11(6)	20(8)
その他	27(10)	24(6)	51(16)
不明	316(153)	414(392)	730(545)
凝固因子製剤	1,417	17(...)	1,434(...)
合計	3,220(411)	1,201(915)	4,421(1,26)

( ) 内は外国人再掲載 (1999年2月末現在)

表 11-2 ヒトレトロウイルス感染症

ウイルス名	種類	関連疾患
HIV-1	レンチウイルス	AIDS
HIV-2	レンチウイルス	AIDS
HTLV-1	オンコウイルス	ATL,HAM,その他
HTLV-2	オンコウイルス	不明

このようなウイルスが原因になっている疾患には、わが国には馴染みの深い成人T細胞白血病(ATL)があるが、その原因ウイルスはアメリカと日本でそれぞれ独立に HIV よりも先だって発見され、HTLV-1 と呼称されている。HTLV-1 感染はそれ以外に HTLV-1 associated myelopathy (HAM) やぶどう膜炎のような炎症性疾患をひきおこす。逆転写酵素の塩基配列の解析から HIV はレンチウイルスに、HTLV-1 はオンコウイルスに属している(表 11-2)。HIV のわが国の感染者数は表 1 のごとく、公式発表では 1 万人を超えないが、HTLV-1 感染者の推定数は 120 万人である。わが国の西南部に感染者数が集中しているが、その他の地域にも存在する。

## 2. HIV のライフサイクル

HIV は T 細胞あるいはマクロファージの受容体に結合して細胞内に侵入する。脱外被により細胞質内に出現した RNA は逆転写酵素により DNA に変換する(図 11-1)。その DNA はインテグレースにより遺伝子に組み込まれ、プロウイルスとなる。プロウイルスは細胞の複製とともに、子孫の細胞にまで受け継がれる。何らかの契機で転写が行われウイルス蛋白が産生され、組立てが起こる。この組立ての際にプロテアーゼが作用する。

現在抗 HIV 剤の標的は、逆転写酵素とプロテアーゼであるが、他の標的も考慮されている。特に HIV の補受容体とそれに続く gp 41 の活性化が明らかになってきたので、それらのプロセスを阻害し、体内での拡散感染を阻止する方法も考えられている。

### a. CD 4-gp 120-ケモカイン受容体結合による gp 41 の活性化

現在までよく知られている HIV 感染にかかわる、ウイルス・細胞膜蛋白を図 2 に示した。HIV の感染には細胞側受容体として、CD 4 分子とケモカイン受容体の存在が知られている。CD 4 への結合が gp 120 の立体構造変化を生じ、ケモカイン受容体への結合を可能にする。特にウイルス膜蛋白に存在する gp 120 と gp 41 はその一部が結晶化されて、その機能の全貌が明ら

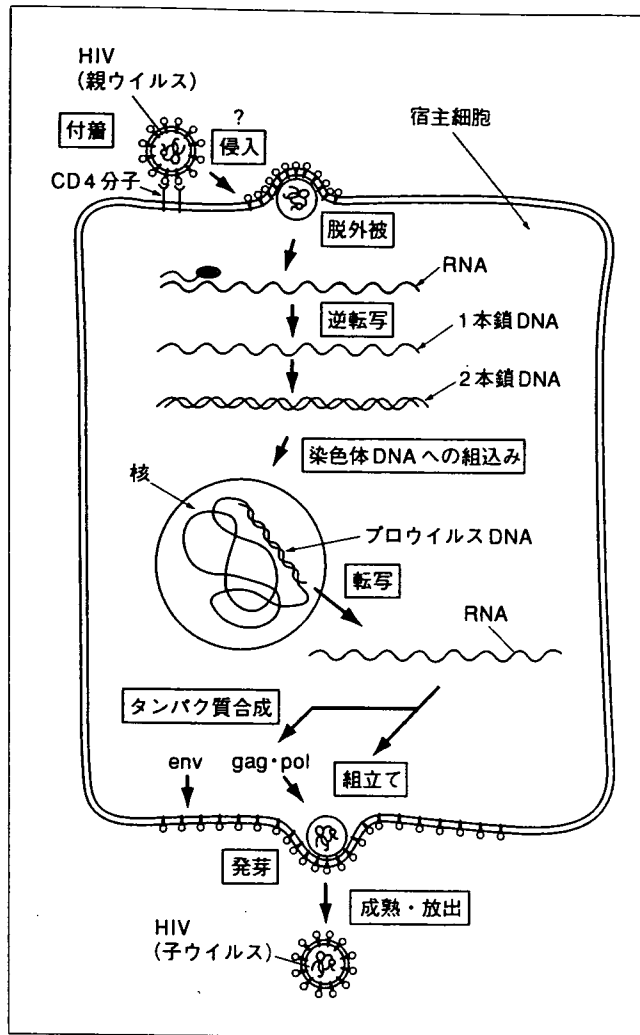


図 11-1 HIV のライフサイクル

かになりつつある。

gp 120 は非常に糖に富んだ蛋白であり単独での結晶化は困難であり、V1/V2 と V3 や糖鎖の結合ドメインをほとんど除去した後に、さらに可溶性 CD 4 蛋白と中和抗体を結合させ結晶化に成功したものである。この実験に用いられた中和抗体は 17b で CD 4 と結合した gp 120 に出現するケモカイン受容体に結合する部位をエピトープとしている。この結晶化により CD 4 と gp 120 の結合は主にファンデルワールス力によること、その結合には CD 4 の CDR 1 領域の連続した 25~64 番目のアミノ酸よりなる構造であるが、gp 120 側は不連続の 6 個の箇所より構成されることが明らかになった。sCD 4 結合による立体構造変化は、上述した 17b エピトープを出現させ gp 120 がケモカイン受容体に結合できるようになる。

ケモカイン受容体に結合した gp 120 はさらに立体構造変化を生じ、gp 41 の活性化が生ずる。

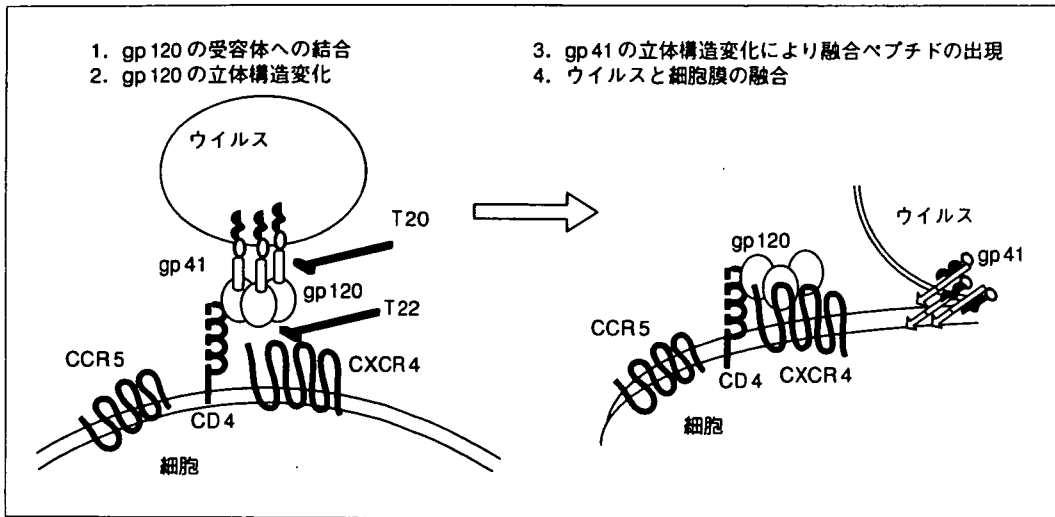


図 11-2 HIV 感染にかかわる分子と2つのインヒビター (T20, T22)

gp 41 の細胞外領域には元々2つのアルファヘリックス領域が存在している。gp 120 と sCD 4 への結合はこの2つの領域の立体構造変化をもたらす、逆向きのコイル-コイル結合による三量体が形成される。この2つの領域由来のペプチドは、以前より融合を強く抑制することが知られている。これらのペプチドは、dominant negative なペプチドとして gp 41 の活性化を抑制すると思われる。特に低濃度で融合を抑制する DP 178 は T 20 という名称で呼ばれ最近患者に投与され、HIV 抗原量を低下させることが明らかになった (図 11-2)。

#### b. ケモカイン受容体の種類

HIV にはマクロファージに主として感染するタイプと T 細胞に主として感染するタイプに大きく分かれるが、前者が CCR5 を、後者が CXCR4 を受容体として使用するので、略してそれぞれ、R5 および X4 とよぶ。また両者に指向性をもつものを X4R5 とよぶ。その他に補受容体として報告されているものは、CCR3, CCR2b, STRL(Bon20), GPR15(Bob), GPR1, V28, CCR8, US28, APJ の 11 種類である。これらの受容体にはさまざまな遺伝子変異が存在するが、CCR5 の N 端の完全欠損個体 ( $\Delta 32$  ホモ) は、ハイリスクであるにもかかわらず、感染を免れているグループに高率に発見されることが明らかになった。初期感染には R5 タイプが関与するという以前からのデータと合致する所見である。これらの所見はケモカイン受容体を操作することにより、感染阻止を目指すことができることを示唆している。

#### c. ケモカイン受容体インヒビター

CCR5 や CXCR4 の機能を抑制して感染阻止を試みることは極めて自然である。CCR5 に結合する MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , Rantes は炎症の研究から派生したものであるが故に抗炎症剤である。これらの抗炎症剤の一種であるジスタマイシンの誘導体が検索され、NSC651016 が合胞体形成を抑制することが報告されている。



CXCR4 を抑制する活性は AMD3100, ALX40-4C において報告され、わが国からは T22 が報告されている。T22 はもともとその抗 HIV 活性は注目され、特に R5 ウイルスにはほとんど効果がなく、X4 ウイルスには強い融合阻止活性が報告されていた。補受容体の発見により T22 が CXCR4 に結合することが明らかになってきた。これらの CXCR4 インヒビターはその殆どが陽性チャージである。元々 HIV の指向性を決定することのできる V3 loop も陽性荷電のアミノ酸に富み、陽性チャージが補受容体への結合を補完している。T22 の難点は 22 個のアミノ酸より構成されるペプチド性で、投与が困難であり、陽性チャージのアミノ酸に富んでいると毒性をもつことである。故により短くて毒性の低いペプチドが合成されている (図 2)。

#### d. ケモカイン受容体の機能と病態

さてここまでは HIV が侵入する際のケモカイン受容体の機能とその阻止について述べてきた。HIV 感染に伴ってこれらの受容体異常が病態に影響するか否かは興味深い点である。X4 好性のウイルスは HIV 感染症がかなり進行した患者に出現してくるが、このウイルスの envelope 蛋白は CXCR4 へ結合することが想定される。CXCR4 は免疫系と中枢神経系の細胞によく発現していて、白血球や血液前駆細胞表面上にもよく観察される。

CXCR4 ノックアウトマウスは SDF-1 ノックアウトマウスと全く似通った心臓の欠陥を呈する。また神経系にも異常がみられる。これらの受容体は G-蛋白にカップルしていることが知られていて、これらの事実より神経細胞の G-蛋白結合ケモカイン受容体が HIV 感染症のエイズ痴呆症状の発現にいかに関与しているかは興味のあるところである。

以上より、CXCR4 を介した SDF-1 の刺激伝達系を阻止する薬剤はその生物活性を阻止する可能性があり副作用に注意を払わなければならない。

### 3. ウイルスと病態

HIV は粘膜下の樹状細胞にまず感染し、所属リンパ節で増殖する。その後全身のリンパ節、脾臓、脳、消化管を含むリンパ節に拡散するが、その際に伝染性単核球症様の全身症状を呈し、急性期症状とよばれる。症状は発熱、筋肉痛、関節痛、皮疹、じん麻疹、腹痛、下痢、無症候性の髄膜炎などである。このような症状は感染後、3～6週間で生じ、2～3週間継続し、自然に軽快する。血清中に抗体が検出されるのは、感染してから2～3カ月後である。

感染後はほとんどの感染者が、無症候性キャリアとなる。この病期の長さは個体によって異なっていて、平均8～10年で AIDS を発症する (図 11-3)。指標となるマーカーのうち、全身の免疫能を反映できるのが末梢血 CD4 数である。正常人では  $600\sim 1000/\mu l$  であるが、経過とともに減少する。CD4 数が 500 を下回るとかなり免疫不全が進み、種々の日和見感染を含む合併症に注意しなければならない。さらに減少し、200 以下では合併症の有無によらず、AIDS と診断する (合併症の程度により、A3, B3, C3 とする) (表 11-3)。

さまざまな臨床経過をとる、HIV 感染者のエイズ発症の指標に関しては種々の検討がなされ

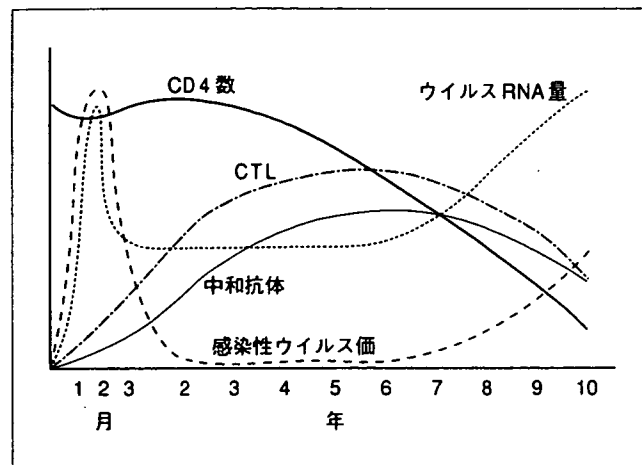


図 11-3 HIV 感染症のマーカーの推移

表 11-3 AIDS の臨床ステージ (1993 年 CDC 分類)

CD4 量		臨床カテゴリー		
絶対数	%	無症候性あるいは急性, PGL*	症候性	エイズ関連症候群**
>499	>29	A 1	B 1	C 1
200~499	14~28	A 2	B 2	C 2
<200	<14	A 3	B 3	C 3

\*PGL: 持続性リンパ節腫脹.

\*\*AIDS 患者においてみられる感染症. 詳細は MMWR,36: 1s-5s, 1987

た。ウイルス側からは、マクロファージに感染するタイプとT細胞株に感染するタイプに大別され、後者の出現はエイズ発症に近いことを示唆していた。しかしそれまでのウイルスの増殖は、培養細胞を標的として単離するもので、客観性が低くなかなか一定のデータが得られなかった。近年、ウイルス量を正確に高感度に測定できる PCR 法が導入されて、感染者のウイルス量が当初思われていたよりも極めて高いことが明らかになった。また、そのウイルス量と AIDS を発症する期間に強い相関があることも明らかになった (図 11-4)。

## 4. HIV の治療

### a. 治療の原則

感染者を放置すると必ず免疫不全がいずれはやってきて、AIDS を発症する事態は免れない。俗にいわれる長期未発症者は極めて稀な例であり、HIV 感染者にとって薬物治療は必須である。

感染後に数週間してウイルスの増殖力と感染個体の免疫系が均衡を保つ時期がくる。この時のウイルス量をセットポイントという。上述したようにセットポイントの高い値に設定された人は、低い人よりも早く病気が進行するので、何よりも血漿中のウイルス量を減らす治療が望

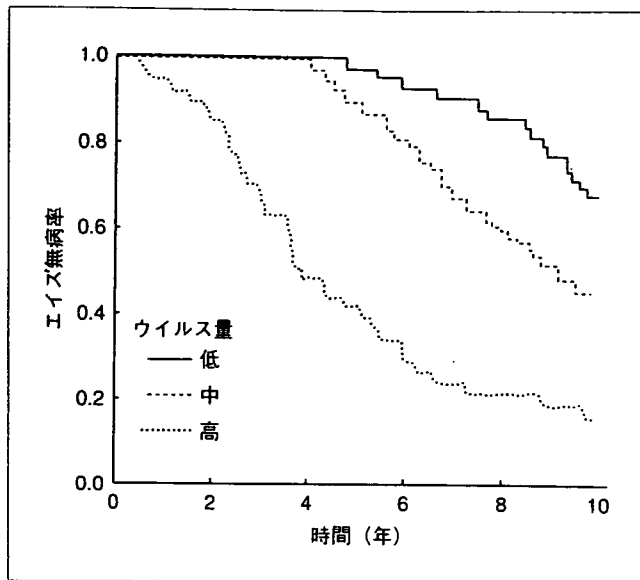


図 11-4 ウイルス量は AIDS 発症の期間と相関する

まれる。血漿中のウイルス量の測定は急性感染症の際の抗体がまだ出現しない、いわゆるウィンドーピリオドの際に診断的な価値をもつ。感染が確定している個体でも、3～4カ月に一度は測定して、ウイルス量に変化がないか否かをチェックする必要がある。

また治療の効果を最もよく反映するのはウイルス量である。ウイルス量の変化は対数(ログ)で表すが、有効に治療薬が効果を発揮しているとする、治療開始後2～8週目のウイルス量は、0.5～0.75 ログ減少している。通常はその後も減少を続け、3～4カ月の後に、ウイルス量はく500 コピーになるとされている。ウイルス量は種々の因子により影響を受けるので、感染や、非特異的の症状が軽快してから1カ月以内あるいはワクチン接種後やはり1カ月経過してから測定すべきである。そのような状況下で測定されたウイルス量でも0.5 ログ以下の変化は有意とはいえない。

#### b. 治療開始時期

まず HIV に感染している患者で無症候性キャリアと非特異的な症候(体重減少、驚口瘡、2週間以上継続する発熱等)を呈している患者では後者に治療の適応がある。治療にあたっては、問診、血液検査、CD4 数、RNA 量以外に、VDRL、ツ反、トキソプラズマ IgG 抗体以外にも C 型肝炎ウイルス、胸部 X 線などの検査が必要である。

無症候性感染者の治療の開始にはより高度な判断が必要とされる。その理由は現在行われている治療が複雑だからである。そのメリット、デメリットを表 11-4 に示す。基本的には早期治療を開始することにより、ウイルス量が減少するために、耐性ウイルスの出現が遅れたり、健康人を治療するので、薬物毒性の可能性も減らせることなどがあげられる。治療を開始した際のデメリットは現在の治療法が複雑で未完成なことから、QOL の減少や将来ウイルス量が増加

表 11-4 無症候性キャリアに対する化学療法のメリットとデメリット

メリット	デメリット
ウイルス量の減少	副作用などによる QOL の減少
正常免疫機能の維持	抵抗性ウイルスの早期出現
エイズ発症遅延, 寿命延長	抵抗性ウイルスを感染させる可能性の増加
抵抗性ウイルスの出現減少	将来使用する抗ウイルス剤が限定される
薬物毒性の減少	長期抗レトロウイルス剤投与の副作用は不明
ウイルスを感染させる危険性の減少	現在の治療法が有効である期間は不明

表 11-5 慢性感染者の抗レトロウイルス治療

臨床症状	CD4 数, HIV RNA	治療の可否
症候性	どんな値でも	治療
無症候性	CD4 < 500/mm <sup>3</sup> あるいは HIV RNA > 10,000 (bDNA) あるいは > 20,000 (RT-PCR)	治療が推奨されるが予後に関する十分な説明と患者が治療を理解すること*
無症候性	CD4 > 500/mm <sup>3</sup> および HIV RNA < 10,000 (bDNA) あるいは < 20,000 (RT-PCR)	例外者を除きほとんどの医師は治療を推奨しない。

\*CD4 数が 350-500/mm<sup>3</sup> で HIVRNA が <10,000 (bDNA) か <20,000 (RT-PCR) を含む

表 11-6 薬剤の選択

推奨組み合わせ (A群とB群から1つずつ)	A 群	B 群
	indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir-SGC ritonavir + Saquinavir SGC or HGC	ZDV + ddI d4T + ddI ZDV + ddC ZDV + 3TC d4T + 3TC
禁忌組み合わせ	d4T + ZDV, ddC + ddI, ddC + d4T, ddC + 3TC	

したときに使用できる薬剤がないことなどがあげられる。

いずれにしても、患者のカウンセリングを十分に行い治療の開始時期を決定すべきである。しかしながらウイルス量と CD4 数測定により AIDS 発症の可能性を予測できるようになって合理的な治療時期の決定がある程度可能になってきている。治療開始の指標は表 11-5 に示した。

### c. 薬剤の選択

表 11-6 に掲げた A 群のプロテアーゼ・インヒビターと B 群の 2 種の NRTI (核酸アナログの逆転写酵素インヒビター) の組み合わせが最も効果があるといわれている。最近では NNRTI (非核酸アナログ) をプロテアーゼ・インヒビターの代わりに使う方法や、2 種のプロテアーゼ・インヒビター (ritonavir + saquinavir) だけでも有効であることが知られてきた。また薬剤が相