

生涯教育

表3 抗HIV薬の開発状況

逆転写酵素阻害薬		プロテアーゼ	インテグラーゼ	侵入阻害薬
核酸系	非核酸系	阻害薬	阻害薬	(CCR5 阻害)
ZDV	Nevirapine	Saquinavir	Raltegravir	Maraviroc
ddI	Delavirdine	Ritonavir		
ddC	Efavirenz	Indinavir		
d4T	Etravirin	Nelfinavir		
3TC		Amprenavir		
ABC		Lopinavir/RTV		
TDF		Atazanavir		
FTC		Fosamprenavir		
		Darunavir		

2009.09 現在

HAARTなどが生まれれば自立支援法の対象となる。

4. 抗HIV療法の歩み

抗HIV薬の最初の薬はAZTで1987年にアメリカで上市され、日本でも同年末に承認された。その後日本では1992年にddIが、また1997年にd4Tなど核酸系の逆転写酵素阻害薬が承認されたが、長期にわたり血中HIVが抑制できるようになったのはプロテアーゼ阻害薬が開発され、かつ核酸系逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤、計3剤を同時併用するレジメが考案³⁾されてからのことであった。これがいわゆるHAARTの始まりで、アメリカでは1995年から、日本では1997年から可能となった⁴⁾。当時のプロテアーゼ阻害薬としてはインジナビル、サキナビル(いずれも1997年承認)、リトナビル、ネルフィナビル(いずれも1998年承認)などがあるが、その後の進歩により、現在はブースターとしてのリトナビル以外は余り使用されなくなった。

初めの頃はいずれの薬も副作用や服用回数、服用回数が多く、服用を継続することは容易ではなかったが、AZTのように日本人に合った服薬量・回数が工夫され⁵⁾、あるいは副作用、服薬回数、服薬回数の少ない薬剤が次々と開発されてきた。

非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン(1998年承認)やエファビレンツ(1999年承認)の開発もHAARTにはずみをつけた。

HAARTの最大の課題は耐性ウイルスの出現である。これを防止するために非常に高い服薬アドヒアランスが要求されるが、長期間の治療中には飲み忘れや飲み疲れのため、耐性ウイルスが生じてしまうことがある。それを克服するために、ロピナビル/リトナビル(2000年承認)、アタザナビル(2003年承認)、ホスアンプレオビル(2005年承認)など、新たなプロテアーゼ阻害薬などが次々開発されてきた。それらの中で最も期待され注目されているのがダルナビル(2007年承認)で、従来のプロテアーゼ阻害薬の大部分に耐性のHIVにも有効である。

第二の課題は長期投与による副作用で特に脂質異常症と糖質代謝異常には注意が必要で、これに続発する虚血性心疾患も懸念されている。新しく開発承認されたインテグラーゼ阻害薬(ラルテグラビル)はこのような副作用がなく期待されている。また、作用機序の面でもインテグラーゼ阻害薬の他に、侵入阻害薬など全く新しいものも登場してきている。

これらの結果、現在日本で承認されている抗

生涯教育

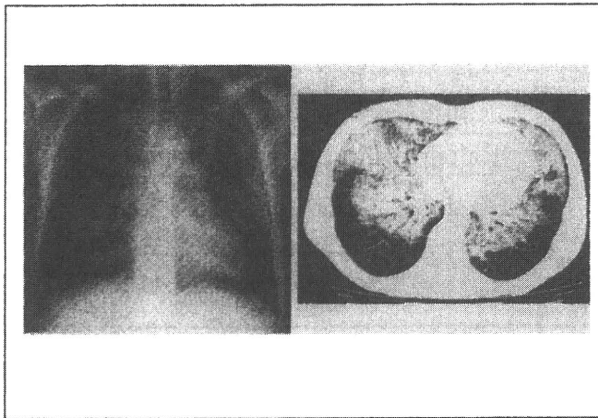


図5 PC肺炎の典型的画像所見

HIV薬は表3に示すように20種類を超えるようになった。この表に示されたものの他に2成分の配合剤も発売されている。

5. HAARTはQD時代へ

現在のHAARTではHIVを強力に抑えることはできるものの、HIVを体内から完全に除去することができないため、薬を中断するとたちまちHIVが増殖し、治療前の状態に戻ってしまう。HIVはリンパ球のDNAに取り込まれ、一部の細胞に長期間潜伏するため、HAARTは70年以上続けなければならない⁶⁾とされており、実質的に一生服薬することになる。

このようなことから長期にわたり服薬しやすい1日1回(QD)もしくは2回で済むレジメが好まれるようになってきた。現在、日本で初回治療のHAARTのレジメとして推奨されているのは表4に示されている組み合わせである⁷⁾。これは

アメリカのDHHSのガイドライン⁸⁾を基に作成された。表4のカラムBのBackbone Drug(核酸系逆転写酵素阻害薬2剤の組み合わせ)は両者ともQD処方であることもあり、これと併用するカラムAのKey Drugの中でもQD処方が好んで処方される状況にある。

従来のプロテアーゼ阻害薬に耐性となったHIVに有効なプロテアーゼ阻害薬ダルナビルも、初めは治療経験に対する1日2回投与のみであったが、2009年9月からは日本でも初回治療の1日1回処方が承認され、使い勝手が良くなった。

6. HIV感染症の見落とし防止

このようにHAARTが進歩してきたので、HIV感染を早期に発見し、陽性者の健康を守るのは医療者の義務である。感染者・患者が増えているにも拘わらず、全人口の中に占めるHIV陽性者の割合が比較的低いために、臨床現場でHIV感染症が忘れられがちで、忙しい外来では鑑別が必要な疾患としてなかなか上がってこない。結果として疾患を見落とししている。その証拠に「いきなり」エイズを発症した事例を調べてみると、B型肝炎を含む各種STD、帯状疱疹、カンジダ症などで何度か医療機関を訪れているものの、HIV感染症が疑われず、見落とされたために後でエイズを発症してしまった例が少なくない。これらの症例が的確にもっと早期に発見・診断されていれば、エイズを発症しなくてすんだ筈なのである。

中には、ニューモシスチス肺炎を発症して入院

表4 最新のHAART組み合わせ⁷⁾

カラムA (Key Drug)		カラムB (Backbone Drug)
NNRTI	EFV (1日1回)	TDF/FTC (1日1回) ABC/3TC (1日1回)
PI	ATV+RTV (1日1回)	
	FPV+RTV (1日1-2回)	
	LPV/RTV (1日2回)	

生涯教育

表5 一般内科でよく見られる HIV 感染を疑う疾患

<ul style="list-style-type: none"> 慢性の下痢、体重減少で原因不明のもの
<ul style="list-style-type: none"> 帯状疱疹（特に、繰り返す既往） カンジダ感染症（口腔内、陰、爪） 繰り返す細菌性肺炎 間質性肺炎 結核
<ul style="list-style-type: none"> 梅毒・尖圭コンジローマなどの STD A型・B型肝炎 赤痢アメーバ

したにも拘わらず、HIV 感染症を思いつかず、特発性間質性肺炎と誤診しステロイドパルス療法が行われ、極めて重篤化もしくは死亡したと言う事例も少なからず存在する。表5に日常診療で比較的好く見られる疾患・症状で HIV 感染症を疑う必要のあるものを例示した。表の上段は主に HIV 感染による症状であり、中段は免疫の低下

によるもの、下段は感染経路を同じくする STD である。

一方、医療機関での抗体検査が進まない理由の一つとして、地域によっては抗体検査が保険審査でしばしば査定されるため、医師が検査を差し控えていることも問題となっている。内視鏡検査前に一律に抗体検査を行う施設は今や殆どなくなっていると思われるが、このような無意味な検査が査定されるのは当然としても、各種 STD、帯状疱疹、カンジダ症などがある時には積極的に検査を勧めるべきである。査定されないためにオーダーする医師も「HIV 感染症の疑い」など、検査の理由を明示する病名を記載すべきである。

7. 病診連携の時代

これまで HIV 診療は HIV・AIDS 拠点病院やブロック拠点病院を中心に行われてきたが診療所

表6 針刺し・切創による感染率⁹⁾

ウイルス	感染率% (発症率%)	感染率概数
HBV	HBe+37~62 (22~31)	40%
	HBs+e-23~37 (1~6)	30%
HCV	0~7	1.8%
HIV	0.2~0.5	0.3%

表7 針刺し等による HIV 感染リスクの評価¹⁰⁾

曝露の程度	患者の状況
1) 軽いもの	1) Class 1
1) Solid needle	1) Asymptomatic
2) Superficial injury	2) VL<1,500 copies/mL
1) より重いもの	1) Class 2
1) Large-bone hollow needle	1) Symptomatic
2) Deep puncture	2) AIDS
3) Visible blood	2) VL>1,500 copies/mL
4) Needle used in vein or artery	

 生涯教育

での HIV 診療を要望する声も高まっている。感染者・患者にとっては遠くの拠点病院まで通わなくても済むので病診連携による診療所での診療はメリットが大きい。診療所では待ち時間が短くて済み、多勢の人と顔を合わせることも少ない上、夕方や土・日の受診が可能で通勤や通学への支障が少ない。拠点病院と連絡を密に取りながら連携するのが良いのではないだろうか。

対象となるのは主として CD4 陽性リンパ球数が 350 個/ μ L 以上で、HAART が不要の感染者である。末梢血中の CD4 陽性リンパ球数が 350 個/ μ L 以下となったら HAART を開始するが、それまでは数年、治療することなく、2~3 ヶ月に一度の検査 (CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量の測定) と診察、相談でフォローアップするのみである。この間は診療所で充分対応できる。問題が生じたら拠点病院に相談する。

HAART を開始する時はレジメの決定や初期の副作用の対応に多少の経験を要するので、慣れるまでは拠点病院にお願いするか、相談しながら行う。拠点病院に紹介した場合も HAART を開始してから 3 ヶ月もすると安定し、免疫再構築症候群の心配も少なくなるので、再び診療所で診ることができる。服薬アドヒアランスをしっかりと保てば、同じレジメで数年~10 年間程度良好な状態が維持できる。拠点病院には年に 1~2 度行ってもらおう。耐性ウイルスが生じてきたら拠点病院に相談しながら HAART のレジメを変更する。

経過中にたまたま合併する感冒や腹痛などのプライマリケアはもちろん診療所の担当となる。針刺しさえ起こさなければ普段の診療と全く変わるところはない。

8. HIV の職業感染防止

HAART の進歩は HIV の職業感染防止にも福音をもたらした。HIV の感染経路は表 1 に示す

通りであるが、医療現場における感染は、感染者の血液・体液の付着した針やメスなど鋭利な器材による刺し傷、切り傷からの経路にほぼ限定されている。その場合の感染の確率は表 6 に示す通り 0.2~0.5% である⁹⁾。HBV のほぼ 100 分の 1、HCV の 10 分の 1 と考えられる。採血などに際しても標準予防策として HIV や HBV、HCV 感染者に限らず、全ての患者に対してゴム手袋を着用することを習慣づける必要がある。病室での採血には小型の廃棄容器を携帯し、針にはリキャップせず、そのまま容器に捨てることが原則である。ただし、翼状針は特に危険なので、是非とも安全装置付きのものを使用すべきである。

もし、HIV 汚染針などで受傷した場合はその部位を流水で丁寧に洗い流すと共に、AZT だけでも曝露後予防服薬 (Post-exposure Prophylaxis ; PEP) により、感染確率を 5 分の 1 以下に下げられるので、HAART に準じた PEP を行えば、更なる効果が期待できる。冷静に PEP の必要性や PEP のレジメについて判断する。病院として予め相談相手となる担当者を決めておくこと緊急時の混乱が避けられる。

CDC の DHHS がガイドラインで勧める PEP のレジメの内、基本レジメは AZT+3TC または TDF+FTC で、拡大レジメは基本レジメ+LPV/RTV (配合剤) または基本レジメ+FPV+RTV である¹⁰⁾。

針刺し時、基本レジメだけで良いのは表 7 の曝露の程度が軽い場合でかつ患者のウイルス量が少ない場合で、他の状況では拡大レジメを処方するのが良い¹⁰⁾。HAART などで血中ウイルス量が少ない場合は、感染力も弱い¹⁰⁾。尚、血液が混じっていないければ便、尿、汗、涙、喀痰、唾液、吐物などは感染性がないと考えられる¹⁰⁾。

PEP のための抗 HIV 薬が手許にない時は、その職員に近くの拠点病院を受診させ処方してもら

生涯教育

うか、拠点病院から薬を分けてもらうことになる。予め協議しておくが良い。

9. おわりに

HIV 感染症はかつて「死に至る感染症」として恐れられていたが、HAART の出現により「コントロール可能な慢性感染症」になった。しかし、一生服薬を続けなければならず、副作用や耐性ウイルスの出現の危険にさらされている。HIV 感染症に対する差別・偏見も残っており、感染者・患者はストレスの多い生活を強いられている。

QD を中心とした HAART の改善がせめてもの救いであるが、有効なワクチンや治癒に導くことのできる治療法が開発される日が1日も早いことを切望している。

参考文献

- 1) 橋本修二, 川戸美由紀: エイズ発生動向調査の報告・未報告の HIV 感染者数と AIDS 患者数における近未来予測の試み. 日本エイズ学会誌 11: 152-157, 2009.
- 2) CDC: HIV and AIDS-United States, 1981-2000. MMWR 50: 430-434, 2001.
- 3) Gulick, RM, et al.: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med. 337: 734-739, 1997.
- 4) 木村哲, ほか: HIV 感染症に対する indinavir sulfate ethanolate (MK-639) の臨床試験成績. 化学療法の領域 14: 1821-1834, 1998.
- 5) Kimura, S, et al.: A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. Intern Med 31: 871-876, 1992.
- 6) Sciliciano, JD, et al.: Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+T cells. Nature Med 9: 727-728, 2003.
- 7) HIV 感染症治療研究会 (代表幹事: 木村哲, 満屋裕明, 白阪琢磨): HIV 感染症「治療の手引き」第12版, 2008. <http://www.hivjp.org/>
- 8) DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. November 3, 2008. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentsGL.pdf>.
- 9) CDC: Updated U. S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 50 (No. RR-11), 1-52, 2001.
- 10) CDC: Updated U. S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 54 (No. RR-9), 1-17, 2005.
- 11) Wilson, DP, et al.: Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet 372: 314-320, 2008.

第3章 診断と症状・合併症

HIV感染症とAIDSの診断と指標

要旨

HIV感染症・AIDSの診断基準は診断技術や検査法の進歩、日和見合併症の病名の変更などによる何度かの改訂を経て、現在の2007年版の基準に至っている。その内容はHIV感染症の診断基準と23のAIDS指標疾患のリスト、およびそれらの診断方法の3部作となっている。本稿ではこれらについて解説した。

なお、『感染症法』も幾たびかの改訂を経てHIV感染症・AIDSは現在、第五類感染症の全数把握疾患に分類されている。

はじめに

日本では初め米国疾病対策センター（CDC）や世界保健機関（WHO）の診断基準¹⁾²⁾に準拠してHIV感染症とAIDSを診断していたが³⁾、これらを参考に1988年に最初の『サーベイランスのためのHIV感染症/AIDS診断基準』が定められた⁴⁾。このときの基準では指標疾患が21で、前提条件がHIV抗体陽性の場合、陰性の場合、判定できない場合などに分けられていた。

1994年の改訂⁵⁾で指標疾患が23となったのに引き続き、1999年に検査法の進歩などを踏まえ、また特にAIDSの指標疾患が病原体の種類ごとに並べ変えるなど、より分かり良い基準とするための改訂がなされた⁶⁾。その後、カリニ原虫の学名が変わったこともあり、診断法に新しいものを取り入れた、現在の2007年版が作られた（表1）⁷⁾。

また、『感染症法』では幾たびかの改訂を経てHIV感染症・AIDSは現在、第五類感染症の全数把握疾患に分類されている。

● キーワード

AIDS 指標疾患
CD4陽性Tリンパ球
ニューモシスティス肺炎
カンジダ症
サイトメガロウイルス感染症

表1 厚生労働省サーベイランス委員会による AIDS 診断のための指標疾患 (2007 年)

A. 真菌症

1. カンジダ症 (食道, 気管, 気管支, 肺)
2. クリプトコッカス症 (肺以外)
3. コクシジオイデス症
 - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの
4. ヒストプラズマ症
 - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの
5. ニューモシスティス肺炎

B. 原虫症

6. トキソプラズマ脳症 (生後 1 ヶ月以後)
7. クリプトスポリジウム症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)
8. イソスポラ症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)

C. 細菌感染症

9. 化膿性細菌感染症 (13 歳未満で, ヘモフィルス, 連鎖球菌などの化膿性細菌により以下のいずれかが 2 年以内に 2 つ以上多発, あるいは繰り返して起ったもの)
 - 1) 敗血症 2) 肺炎 3) 髄膜炎 4) 骨関節炎 5) 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので, チフス菌によるものを除く)
11. 活動性結核 (肺結核*または肺外結核) * 肺結核については, HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る
12. 非結核性抗酸菌症
 - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの

D. ウイルス感染症

13. サイトメガロウイルス感染症 (生後 1 ヶ月以上で, 肝, 脾, リンパ節以外)
14. 単純ヘルペスウイルス感染症
 - 1) 1 ヶ月以上継続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの 2) 生後 1 ヶ月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの
15. 進行性多巣性白質脳症

E. 悪性腫瘍

16. カボジ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫

LSG 分類により 1) 大細胞型, 免疫芽球型 2) Burkitt 型
19. 浸潤性子宮頸癌 (HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る)

F. その他

20. 反復性肺炎
21. リンパ性間質性肺炎 / 肺リンパ過形成 (LIP / PLH) complex (13 歳未満)
22. HIV 脳症 (認知症または亜急性脳炎)
23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)

HIV 感染症であることの診断

HIV 感染症であるかどうかの新しい診断基準 (2007 年)⁷⁾ は、基本的には以前のもので変わっていない。これはあくまでもサーベイランスのための基準であって、治療の開始などの基準とは異なるものである。

① HIV の抗体スクリーニング検査法 (酵素抗体法: ELISA, 粒子凝集法: PA, 免疫クロマトグラフィー法: IC など) の結果が陽性であって、以下のいずれかが陽性的の場合に HIV 感染症と診断する。

- (1) 抗体確認検査 (Western Blot 法, 間接蛍光抗体法: IFA など)
- (2) HIV 抗原検査, ウイルス分離および核酸診断法 (PCR など) などの病原体に関する検査 (以下, “HIV 病原検査” という)

② ただし, 周産期に母親が HIV に感染していたと考えられる生後 18 ヶ月未満の児の場合は, 少なくとも HIV の抗体スクリーニング法が陽性であり, 以下のいずれかを満たす場合に HIV 感染症と診断する。

- (1) HIV 病原検査が陽性
- (2) 血清免疫グロブリンの高値に加え, リンパ球数の減少, CD4 陽性 T リンパ球数の減少, CD4 陽性 T リンパ球数 / CD8 陽性 T リンパ球数比の減少という免疫学的検査所見を有する。

感染初期 (急性期) においては抗体が十分に上がっておらず, 抗体検査だけでは陰性あるいは判定保留とされることがある (ウインドウ期)。リスク行為があっても急性期症状がみられたにもかかわらず, Western Blot 法などで陰性, あるいは判定保留の場合は抗体より HIV-RNA のほうが早く上昇してくるので, HIV-RNA を測定することも良い。診断を確定するため, 1 ヶ月程度の間隔をあけて, 再度抗体を検査する。

AIDS の診断基準となる日和見合併症

HIV は CD4 陽性リンパ球に感染してこの細胞を破壊し, また, アポトーシスを誘導し, 徐々に CD4 陽性リンパ球数を減少させる。CD4 陽性リンパ球は健常者では末梢血中に 1,000 個 / μl 前後存在す

るが、HIV 感染後、数～10 数年で 200 個/ μ l 程度まで低下してしまう。CD4 陽性リンパ球が減少すると、免疫不全に陥り、種々の日和見感染症を発症したり、リンパ腫などの悪性腫瘍が生じてくる。

AIDS とは、このように HIV 感染症により後天的に免疫不全状態が生じ、その結果、日和見合併症が生じた状態であり、HIV 感染症以外にその免疫不全を説明する原因が存在しない場合とすることができる。厚生労働省のサーベイランスのための診断基準では、上記の HIV 感染症の診断基準を満たし、かつ表 1 に示した AIDS 指標疾患 (indicator disease) の 1 つ以上が認められる場合に AIDS と診断することとされている⁷⁾。

指標疾患の中ではニューモシステイス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*, PCP; 原因微生物は *Pneumocystis carinii* から *Pneumocystis jiroveci* に変更された) が最も多く、次いで食道カンジダ症、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の順である⁸⁾。CD4 陽性リンパ球数と合併症発症の関係は大まかに表 2 のようになる。

AIDS 指標疾患の診断法

指標疾患の診断法を以下に述べる。これらはサーベイランスのための診断基準、診断方法であるが、臨床的にもこれらの基準に従って診断されている。

1. 真菌症

1) カンジダ症：カンジダ症は食道、気管、気管支または肺に生じたものが対象となる。

(1) 確定診断：① 内視鏡もしくは剖検による肉眼的観察でカンジダ症を確認、または ② 患部組織の顕微鏡検査によりカンジダを確認することによる。

(2) 臨床的診断：嚥下時に胸骨後部の疼痛があり、① 肉眼的に紅斑を伴う白い斑点かブランク (斑) のいずれかが確認される、または ② 粘膜擦過標本で真菌のミセル様線維を顕微鏡検査で確認できる口腔カンジダ症が存在する。

2) クリプトコッカス症 (肺以外)：髄膜炎のことが多い。診断には ① 顕微鏡検査、② 培養、③ 患部組織またはその浸出液のいずれかにおいてクリプトコッカスが検出されることが必要である。

表2 CD4陽性リンパ球数と日和見合併症の相関

<p>1) CD4陽性リンパ球数が200以上でも発症するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> 帯状疱疹 結核 カンジダ症(口腔, 爪, 膣) カポジ肉腫
<p>2) CD4陽性リンパ球数が200以下になると発症しやすくなるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ニューモシスティス肺炎 深部カンジダ症 原因不明の体重減少 クリプトスポリジウム症
<p>3) CD4陽性リンパ球数が50以下になると発症しやすくなるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> 非結核性抗酸菌症 トキソプラズマ脳症 クリプトコッカス症 HIV消耗性症候群 HIV脳症 進行性多巣性白質脳症 CMV感染症 原発性脳リンパ腫 非ホジキンリンパ腫
<p>これは個人的な経験に基づく大まかな目安である。指標疾患以外のものも含まれている。</p> <p>HIV：ヒト免疫不全ウイルス、CMV：サイトメガロウイルス</p>

3) コクシジオイデス症、および4) ヒストプラズマ症：肺、頸部もしくは肺門リンパ節以外の部位、またはそれらの部位に加えて全身に播種したもの。診断には、①顕微鏡検査、②培養、③患部またはその浸出液のいずれかにおいて、コクシジオイデスまたはヒストプラズマが検出されることが条件となる。

5) ニューモシスティス肺炎：

(1) 確定診断：顕微鏡検査またはPCR法により、*Pneumocystis jiroveci*を確認。

(2) 臨床的診断：次の①～④がすべてそろったとき。①最近3ヵ月以内に運動時の呼吸困難がある、あるいは乾性咳嗽がある。②胸部X線またはCTでびまん性の両側間質像の増強、あるいはガリウムスキャンでびまん性の両側の肺病変が認められる。③動

脈血ガス分析で酸素分圧が 70 mmHg 以下，あるいは呼吸拡散能が 80 % 以下，あるいは酸素飽和度の低下のいずれかに該当する。④ 細菌性肺炎を認めない。

2. 原虫症

6) トキソプラズマ脳症：生後 1 ヶ月以上経って発症したものが該当する（先天性を含まない）。

(1) 確定診断：組織による病理診断または髄液 PCR 法により，トキソプラズマを確認することによる。

(2) 臨床的診断：次の ①～③ がすべて満たされた場合。① 頭蓋内疾患を示唆する局所の神経症状が認められるか意識障害がある。② 頭部 CT, MRI などの画像診断で病巣を認める，またはコントラスト薬剤の使用により病巣が確認できる。③ トキソプラズマに対する血清抗体を認める，またはトキソプラズマ症の治療によく反応する。

7) クリプトスポリジウム症，および 8) イソスポラ症（いずれも 1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）：組織による病理診断または一般検査により，クリプトスポリジウムまたはイソスポラを確認することで診断する。

3. 細菌感染症

9) 化膿性細菌感染症：13 歳未満で，ヘモフィルス，連鎖球菌などの化膿性細菌により，① 敗血症，② 肺炎，③ 髄膜炎，④ 骨関節炎，⑤ 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍のいずれかが，2 年以内に，2 つ以上多発あるいは繰り返して起ったものが対象となる。診断には細菌学的培養により菌が同定されることが必要である。

10) サルモネラ菌血症：再発を繰り返すもので，チフス菌によるものを除く。細菌学的培養により診断する。

11) 活動性結核（肺結核または肺外結核）：肺結核の場合は HIV 感染による免疫不全を示唆する他の症状や所見がみられる場合のみ該当する。

(1) 確定診断：細菌学的培養または PCR 法により診断。

(2) 臨床的診断：培養により確認できない場合には，X線写真などにより診断。

12) 非結核性抗酸菌症：

(1) 確定診断：細菌学的培養または PCR 法により診断。

(2) 臨床的診断：糞便，無菌的に採取された体液，または肺，皮膚，頸部もしくは肺門リンパ節以外の組織において，顕微鏡検査により結核菌以外の抗酸菌を検出した場合に非結核性抗酸菌症と診断できる。

4. ウイルス感染症

13) CMV 感染症：生後 1 ヶ月以後で，肝，脾，リンパ節以外の部位に CMV の感染がみられた場合．網膜炎，大腸炎が多い。

(1) 確定診断：組織による病理診断で核内封入体を有する巨細胞を確認。

(2) 臨床的診断：CMV 性網膜炎については，特徴的臨床症状・臨床所見があれば CMV 網膜炎と診断して良い。

14) 単純ヘルペスウイルス感染症：1 ヶ月以上継続する粘膜，皮膚の潰瘍を形成するもの，あるいは生後 1 ヶ月以後で気管支炎，肺炎，食道炎を合併するもの。

① 組織による病理診断，または ② 培養，③ 患部組織またはその浸出液のいずれかにおいてウイルスが検出されること。

15) 進行性多巣性白質脳症：

(1) 確定診断：組織による病理診断または PCR 法により，JC ウイルスを確認。

(2) 臨床的診断：CT，MRI などの画像による診断。

5. 腫瘍

16) カポジ肉腫：

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

(2) 臨床的診断：肉眼的に皮膚または粘膜に，特徴のある紅斑，またはすみれ色の斑状の病変が認められれば臨床的にカポジ肉腫と診断して良い。

17) 原発性脳リンパ腫：

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

(2) 臨床的診断：CT，MRI などの画像による診断。

18) 非ホジキンリンパ腫：組織の病理診断（lymphoma study group：LSG 分類）① 大細胞型，免疫芽球型，② Burkitt 型）によ

る。

19) 浸潤性子宮頸癌：組織の病理診断によるが、HIV 感染による免疫不全を示すほかの症状や所見がみられる場合にのみ該当する。

6. その他

20) 反復性肺炎：1年以内に2回以上の急性肺炎が臨床またはX線写真上認められた場合で、原因微生物の種類は問わない。

21) リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成 (LTP/PLH) complex (13歳未満の場合)：

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

(2) 臨床的診断：胸部X線写真で、両側性の網状小結節様の間質性肺陰影が2ヵ月以上認められ、病原体が検出されず、抗生物質療法が無効な場合。

22) HIV 脳症 (認知症または亜急性脳炎)：(a) 就業もしくは日常生活活動に支障を来す認識もしくは運動障害が臨床的に認められる、または (b) 子供の行動上の発達障害が数週から数ヵ月にわたって進行する場合で、① 脳脊髄液検査、② 脳の CT, MRI などの画像診断、③ 病理解剖のいずれかによっても、HIV 感染以外にこれを説明できる疾病や状況がない場合。

23) HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)：以下の①～③のすべてに該当するもの。① 通常の体重の10%を超える不自然な体重減少、② 1日2回以上で30日以上継続する慢性の下痢、または慢性的な衰弱を伴う明らかな発熱 (30日以上にわたる持続的もしくは間欠性発熱)、③ HIV 感染以外にこれらの症状を説明できる病気や状況 (がん、結核、クリプトスポリジウム症やほかの特異的な腸炎など) がない。

日常診療と HIV 感染症・AIDS

HIV 感染症・AIDS 患者は日本でもいまだ増え続けているにもかかわらず、日常診療ではあまり遭遇しない大変まれな疾患と思われがちである。そのためか、診断が遅れるあるいは誤診されることが少なくない。その典型がニューモシステス肺炎で、しばしば特発性間質性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法を受けますます免疫不全が進み、予後を悪くしている事例がなくならない。

また、AIDSを発症して初めてHIV感染があったことが判明する症例は感染者全体の約30%に達するが、これらの症例の既往をさかのぼっていくと、それ以前に何度か関連した症状で医療機関を訪れているながら、HIV感染が見落とされていることも多いことが分かる。それらの症状・疾患には免疫が低下してくることによる感染症（帯状疱疹、口腔カンジダ症、繰り返す肺炎、結核など）、HIVと感染経路を同じくする性感染症（STD：梅毒、尖圭コンジローマ、A型肝炎、B型肝炎、赤痢アメーバ症など）、およびHIV感染の症状（急性感染症状、慢性の下痢、体重減少など）などが含まれる。これらの症状・疾患にはHIV抗体検査も必要である。

感染者の利便性を考慮したHIV感染症に関連した病診連携も望まれており、特に感染者に偶発した感冒や腹痛などを拠点病院以外の医療機関で日常診療の中で診ることを始め、HAART開始前の経過観察期は一般医療機関、クリニックなどで全く問題なく診療できる。HAART開始後の安定期の病診連携も模索されている。何か生じたときの連携体制さえあれば心配がない。通常の感染症と同じように、診療できることが望まれる。

木村 哲

文 献

- 1) CDC/WHO: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). CDC/WHO case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 61: 69, 1986.
- 2) CDC/WHO: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), 1987—Revision of CDC/WHO case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 63: 1, 1988.
- 3) 木村 哲, 他: AIDS の診断基準. 内科 65: 1252, 1990.
- 4) 厚生省: HIV 感染症診療の手引き. 明友, 1991年3月発行
- 5) 厚生省: サーベイランスのための AIDS 診断基準の改定について. 1994. API-Net (<http://api-net.jfap.or.jp/>)
- 6) 厚生省: 後天性免疫不全症候群の発生動向の把握のための診断基準について. 1999. API-Net (<http://api-net.jfap.or.jp/>)
- 7) 厚生省: 診断基準等名称変更通知. サーベイランスのための HIV 感染症/AIDS 診断基準. 2007. API-Net (http://api-net.jfap.or.jp/mhw/document/070808_03.pdf)
- 8) 木村 哲: HIV-1 感染症と日和見感染症. 医のあゆみ 213: 869, 2005.

座談会

HIV 感染症と AIDS の診療

木村 哲 東京逋信病院 病院長
 岡 慎一 国立国際医療センター戸山病院 ACC センター長
 (司会) 満屋裕明 熊本大学血液内科学・膠原病内科学・感染免疫診療部 教授



満屋 本日は、大変お忙しいところお出でいただきありがとうございます。HIV 感染症と AIDS の診療についてお話を伺いたいと思います。AIDS は 1980 年に主として米国の大都市の男性同性愛者を中心として広がった“奇病”として報告されましたが、近代史上短期間で最も多数の犠牲者をもたらした病気で、社会に与えたインパクトは当初の予測を大きく超えたものだったと思います。皮肉なことに経済学的な視点からすると、そのインパクトの大きさは最初の AIDS 治療薬が開発されるや欧米の巨大製薬企業（メガファーマ）が直ちにこの領域に雪崩のように参入してきたことから、容易に計り知れると思います。現在、世界中で 3,300 万人が HIV に感染しており、毎年 250 万人が新しく感染し、210 万人が HIV 感染症と AIDS のために死亡しています。中国やロシアなどでは、今も HIV 感染症が拡大しており、日本も例外ではなく新規感染者および AIDS 発症数が増え続けています（図 1）。そし

て、いわゆる G7 の中で日本だけが継続的に増えている国なのです。

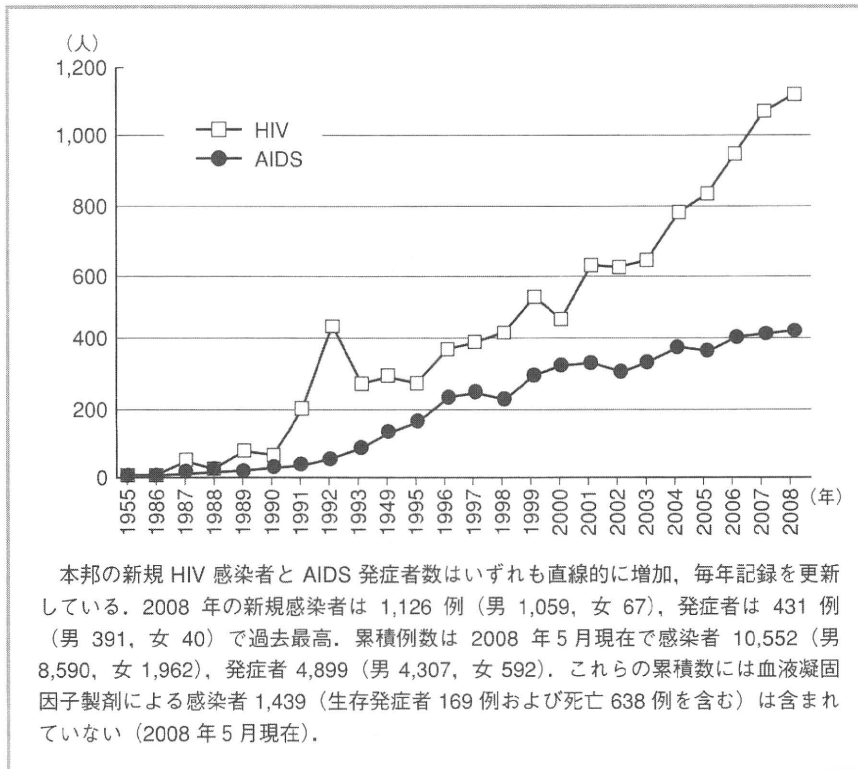
1983 年に AIDS が HIV（図 2）によって起きる感染症であることが判明したわけですが、HIV は主要な標的である CD4 陽性 T 細胞に侵入すると、細胞膜に守られながらウイルスに由来するわずかな数の酵素を使うのみで、不足分は細胞の酵素やタンパク合成機構を乗っ取って、自らのウイルスタンパクを生成してウイルス遺伝子を複製し、それらを細胞内で構成して組み立て、新たな感染性ウイルスを産生します。さらに、HIV は次の標的細胞に感染して、その感染を拡大・継続します。HIV の標的である CD4 陽性 T 細胞は免疫をつかさどる細胞ですから、感染が進むとやがて宿主の免疫応答能が荒廃して宿主を免疫不全状態にして、結果的に死をもたらします。

HIV 感染症と AIDS の臨床症状

まず、AIDS の一般的な臨床症状および日本の

図1 新規 HIV 感染者と AIDS 発症者数の年次推移

(厚生労働省エイズ動向委員会：2008 年エイズ発生動向年報：2009 年 6 月確定)



HIV 感染症の特徴についてお話いただけますでしょうか。

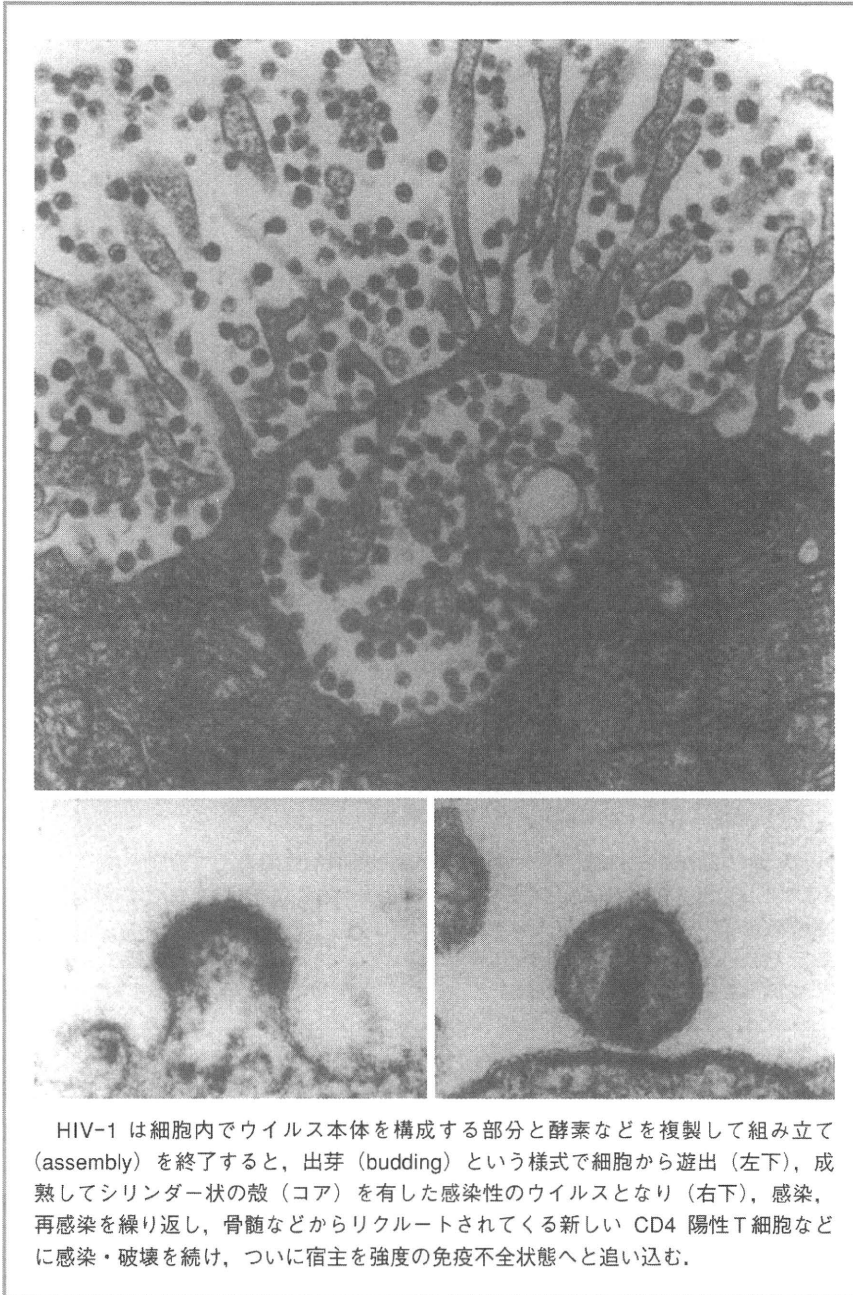
木村 HIV 感染の急性期症状は，一般的な風邪などほかのウイルス感染症とあまり変わりなく，咽頭痛，頸部リンパ節腫脹，そして発熱といったものです。この時点で症状だけで HIV 感染症であると診断するのはまず不可能です。感染のリスクファクターを持っているかどうかを評価し，リスクのある場合に疑ってみる必要があると思います。急性期症状が治まると，数年ないし 10 年前後の無症候の時期を経て，いわゆる AIDS と言われる症状が出てきます。AIDS 発症の指標となる疾患が 23 項目ありますが（表 1），厚生労働省のエイズ動向委員会の資料によれば，日本で 1 番多いのはニューモシスチス肺炎，2 番目がカンジダ症，そして 3 番目がサイトメガロウイルス感染症，4 番目が HIV 消耗性症候群（いわゆるスリム病）です。日常診療ではまれにしか

見かけない免疫不全に伴う症状がたくさんあるので，一応 23 項目には目を通しておいたほうが良いのではないかと思います。AIDS の症状を呈して病院や医療機関を突然訪れるということも増えているので，ある程度頭の片隅に入れておく必要がありますね。

満屋 日本の場合，AIDS の症状が出てから病院に来られますから，疑ってみることが一番必要なのですね。

木村 そうですね。疑って検査してみないと分からない病気ですからね。何らかの症状を訴えて受診してきたときに，3 つの場合に分けて HIV 感染を疑うきっかけにすると良いと思います。1 つ目は，HIV 感染の急性期症状である咽頭痛，頸部リンパ節腫脹，発熱などがある場合，特定の原因が見つからない下痢，あるいは体重が減るといった非特異的な症状がある場合です。2 つ目は，HIV 感染が進んだときにみられる免疫能が

図2 CD4 陽性T細胞に感染し、細胞を破壊して遊出する HIV-1 (上図)



落ちてきたことを示す幾つかの症状、例えば間質性肺炎、帯状疱疹、そして活動性の結核などを認めた場合です。3つ目は、HIV 感染と同じ経路で感染する疾患、例えば梅毒、尖圭コンジローマ、A・B型肝炎、あるいは赤痢アメーバ症など

といった性感染症 (STD) で受診してきた場合です。これら3つの場合には、HIV 感染症を念頭に置いて診断する必要があります。

満屋 ありがとうございます。岡先生は、日本で最も多くの HIV 感染症や AIDS 患者を診て

表1 AIDS 発症指標疾患 (23種)

A. 真菌症	1. カンジダ症 (食道, 気管, 気管支, 肺)
	2. クリプトコッカス症 (肺以外)
	3. コクシジオイデス症
	4. ヒストプラズマ症
	5. ニューモシスチス肺炎
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症 (生後1ヵ月以後)
	7. クリプトスポリジウム症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
	8. イソスポラ症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症
	10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので, チフス菌によるものを除く)
	11. 活動性結核 (肺結核または肺外結核)
	12. 非結核性抗酸菌症
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1ヵ月以後で, 肝, 脾, リンパ節以外)
	14. 単純ヘルペスウイルス感染症
	15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫瘍	16. カボジ肉腫
	17. 原発性脳リンパ腫
	18. 非ホジキンリンパ腫 (a. 大細胞型・免疫芽球型, b. burkitt 型)
	19. 浸潤性子宮頸癌
F. その他	20. 反復性肺炎
	21. リンパ性間質性肺炎 / 肺リンパ過形成: LIP / PLH complex (13歳未満)
	22. HIV 脳症 (認知症または亜急性脳炎)
	23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)

AIDS の診断は比較的容易で, HIV 感染が抗体確認検査や抗原検査または RNA-PCR などで確認されてここで示す 23 の指標疾患が1つ以上あれば AIDS 発症とされる (新生児の場合は抗体の存在だけでは感染は確定されない)。指標疾患は, 男性ではニューモシスチス肺炎 (54%), カンジダ症 (31%), サイトメガロウイルス感染症 (17%), HIV 消耗性症候群 (8.5%), カボジ肉腫 (5.8%), 活動性結核 52 例 (5.4%) の順に多い。AIDS 発症指標疾患はカボジ肉腫を除いて女性でも同様の順で多くみられる。

おられると思うのですが, 診断のコツのようなものはございますか。

診断のコツ

岡 診断に至るのは, 感染者自身が検査をしてみようと思うことと, 医療従事者がそうかも知れないと疑うことの2つのケースです。両者とも自分には関係ない疾患だと思っていると, 見過ごしたり, 誤診したり, 手遅れになったりします。HIV 感染症は STD であって, 特殊な病気ではなく, 誰でもうつりうる感染症であると認識する必要があります。一般の人には検査の必要性をキャ

ンペーンすることが非常に大事だと思います。医療従事者は, STD を診たときには必ず調べるという意識を強く持つことが大事です。疑わないと検査しないし, 検査しないと分からない。AIDS は発病してからでは手遅れで, もっと早い時期に見つけることが患者のためでもあるし, 免疫学的な意味でも非常に大事なことです。疑ってみること, HIV 感染症を常に頭の片隅に置いておくこと, それが一番のコツだと思います。

HIV 検査

満屋 なるほど。HIV 検査についてご説明願

えますか。

岡 検査にはスクリーニング検査と確認検査の2つがあります。スクリーニング検査は陰性の人を陰性と確定するものです。陽性だからと言って、陽性だと確定するものではありません。しばしば誤解があって、疑陽性なのに確認検査をせずに陽性ですよと言ってしまって、大きなトラブルになることがあります。スクリーニング検査は、陽性を陰性と言わないために感度を上げているわけで、陽性になった場合は、もう少し詳しい検査が必要だということになります。

満屋 大事なことですね。ところで、検査を受けることを勧めた場合に患者や家族から何か抵抗はありますか。

岡 いまだに多くの方は HIV 感染症だと分かると、死の宣告をされたような感覚になるのですが、発病前に分かればほとんど発病することはないし、今までの生活をあきらめる必要もなければ、普通どおり仕事ができるわけです。そのことをきちんと理解してもらうことが大事だと思います。一方、医療従事者も万が一見つかると大変だと思うと検査をためらうわけですが、そうではなくて見つけてあげれば命を助けることができるのだから、もっと積極的に取り組むべきだと思います。

木村 現在、3～4種類の抗 HIV 薬を併用する療法 (HAART) が定着してしまっていて、ほとんど発症・死亡することはなくなりました。ただ、発症してから治療する場合と無症候のうちに治療する場合とでは、予後が違ってくるので、できる限り症状が出る前に診断して、HAART を開始するのが良いわけです。

岡 今も日本では約 30% の人は発病してから受診するのですが、その日和見疾患には大きな特徴があります。まず、AIDS 以外の人が日和見疾患を発症する場合と比べて症状が典型的ではないことです。例えば、ニューモシスチス肺炎にしても AIDS 以外の患者の臨床経過と AIDS 患者の臨床経過とは随分違います。ですから、AIDS 患者の場合は症状が典型的でないことを理解していないといけません。次に、AIDS 患者の場合、同時に複数の感染症を起すことがあります。通

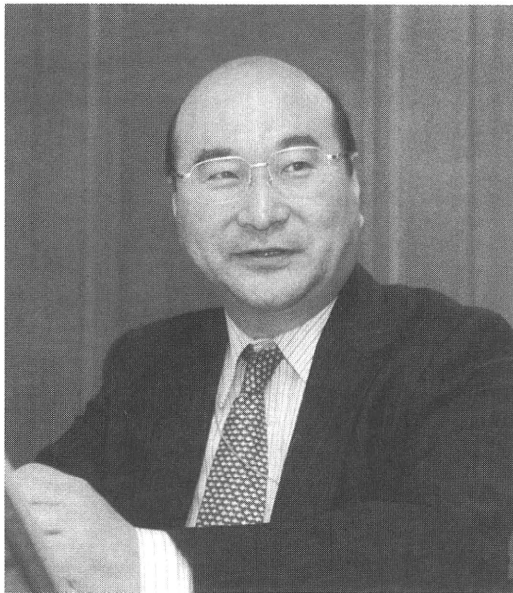


木村 哲先生

常の場合、1つ症状があれば、それを治療すれば治ってしまうのですが、AIDS 患者の場合はまだほかに隠れていることがあり、1つ診断がついても、幾つかのメジャーな疾患については除外診断をしなければいけません。確定診断と除外診断の両方をしないといけないことが、AIDS 診断の場合の大きな特徴ですね。それを、きちんとできるかどうかで、患者の人生が決まってしまう可能性があります。

満屋 米国で HIV 感染者比率が最も高い Washington, DC の救急外来で腹痛などを主訴に来院、HIV 検査を辞退した人の HIV 陽性率を検討した興味深い研究結果が 2009 年 7 月の米国での学会で報告されています。検査辞退者から他の目的で採取した血液サンプルを匿名化したうえで HIV 検査を実施したところ、その陽性率は辞退しなかった人の陽性率に比べ 2 倍以上高かった ($p=0.01$) ということです。辞退者の 67% が女性で、辞退した理由が「自分には感染のリスクはない」であったことから、検査辞退率を下げる方策が今後必要だとしています。日本でも同様に HIV 感染が疑われる場合にはきちんと説明して検査を受けてもらえる体制が必要だと思います。

木村 アメリカでは全国民の約半数が HIV 検



岡 慎一先生

査を受けたことがあると聞いていたので、今の話は意外でしたね。

アジアの状況

満屋 私も意外でした。ところで先日、私のところに HIV 感染症の患者が来られたのですが、お聞きすると東南アジアへの渡航歴が非常に多い方でした。現在も東南アジアでは HIV 感染が拡大傾向にあり、毎年 44 万人が新しく感染しており、毎年 30 万人が死亡しているといった状況です。カンボジア、タイでは落ち着いてきているのですが、ベトナムやインドネシアではかなり早い速度で HIV 感染が拡大しているとのことで、アジア地域では AIDS が 15～44 歳の若年層の死亡原因の 1 位となっているそうです。このままでは、2020 年までに 800 万人が新たに HIV に感染し、感染者総数は 1,500 万人に達すると予測されています。ですから、東南アジアへの渡航歴についても注目する必要があるのではないかと思います。

木村 インドや中国でも随分広がっているでしょうね。

満屋 中国では実数がまだ把握されていません。大きな脅威ですね。

岡 ミャンマーも実態がほとんど分かっていません。もしかすると、ベトナムやインドネシアのように増え続けている可能性が十分あります。

治療

満屋 次に、治療の話に移りたいと思います。現在、AIDS 治療薬は 5 つのクラス（逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、融合阻害薬、CCR5 阻害薬、そしてインテグラーゼ阻害薬；日本では 4 つのクラスが使用可能）、25 種類前後になっています。これらを種々に組み合わせた HAART が行われるようになって、かつて“死の病”であったものが“治療可能な慢性感染症”と定義されるようになりました。HIV 感染症・AIDS 治療の経緯および現在の基本方針についてご説明いただけますでしょうか。

1. 治療の進展と経緯

岡 AIDS が初めてこの世に出てきたのが 1981 年、ウイルスが見つかったのが 1983 年、検査できるようになったのが 1985 年です。1980 年代の治療薬は満屋先生が発見されたアジドチミン（AZT）1 つしかありませんでした。そして、1995 年までは 2 剤で治療していましたが、死亡者がどんどん増えていくという状況でした。

木村 そうでしたね。半年くらいは薬が効くが、その後効かなくなってしまう。

岡 1997 年くらいから HAART が可能になり、予後は劇的に変化しました。ただ、当初の HAART は効くのは効くが、量をたくさん飲まなければならない、副作用も強い、患者としては非常に我慢を強いられる治療法でした。それが、この数年で薬が進歩して、例えばアメリカでは 1 日 1 回 1 錠で良いという時代になっています。1 錠と言っても 3 つの薬が合剤になっているのです。現在の基本方針は、3 剤併用療法で、適切な時期に強力にウイルスを攻撃することです。今後は 3 剤も必要か、2 剤でも良いのではないかと思います。最近、ヨーロッパでは病状が安定してくれば、monotherapy で治療を継続するという試みがありま