

XI. 感染症

3. HIV 感染症/エイズ

照屋勝治

■ 治療の目的と目標

HIV 感染症は 1996 年以前には有効な治療法がなく、エイズを発症すれば為すすべもなく 1~2 年のうちに死亡する予後不良の疾患であった。1996 年から HAART (highly active anti-retroviral therapy) と呼ばれる多剤併用療法が行われるようになり、わが国を含め多くの国で死亡者数の激減が報告され、患者の予後の劇的な改善がみられている。これによりそれまで致死性の疾患であった HIV 感染症は、現在では慢性感染症であるといわれるようになった。ただし現在のレベルの HAART では、体内から HIV を完全に除去することはできないと考えられており、いったん内服治療を開始した場合には、原則として年余にわたり内服を継続する必要がある。

HIV 感染症の治療の目的は、「免疫能の回復・保持による日和見疾患 (OI) の発症阻止」であり、そのためには耐性ウイルス出現を阻止するために「血中の HIV 量を可能な限り低レベルに抑制する」ことが必要である。具体的には「血中ウイルス量を検出限界以下 (50 copies/ml) まで抑制し、CD4 数を増加させることで免疫能を回復させることである」と表現できる。CD4 数が 200/ μ l 以上となった場合には OI の発症リスクは著しく低下するため、CD4 数 200/ μ l 以上を維持することが最低限の目標であるといえよう。治療に成功した場合は、CD4 数は治療後 1 年で 150~200/ μ l 程度増加するため、理論的には治療開始時に CD4 数が 0/ μ l であっても、1 年後には CD4 数 200/ μ l をほぼ達成できる計算になる。実際には CD4 数の増加速度は、患者の年齢や疾患の進行度により個人差が大きい。LPV/r で治療を行った症例を 4 年間追跡した検討では、CD4 細胞数は平均して 440/ μ l 増加していた¹⁾。

■ 主な薬剤の適応と使用量、
主な副作用

2009 年 10 月時点で使用可能な抗 HIV 薬は 21 種類あるが、服薬錠数や飲みやすさ、副作用プロフィール、これまでの治療成績などを考慮すると、実際に可能な組み合わせはそれほど多いものではない。最近になって 1 日 1 回内服のレジメンが積極的に導入されてきており、服薬継続のしやすさという点で大きな進歩をみせている。表 1 に現在使用可能な薬剤についてまとめた。

頻用される米国 DHHS ガイドラインの初回治療の推奨レジメンを図 1 に示した²⁾。NRTI 2 剤に加え、NNRTI あるいは PI を組み合わせる 3 剤併用療法が推奨されている。

1. 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

現在、このクラスの薬剤で頻用されているのは、TDF、FTC、ABC、3TC の 4 薬剤である。それぞれ、ツルバダ® (TDF/FTC)、エプジコム® (ABC/3TC) の合剤として使用されることが多い。かつて頻用された AZT は消化器系の副作用や骨髄抑制が他剤に比べて強く、現在では積極的に使用される意義はない。d4T は消化器系の副作用が少ない点で優れているが、1 年以上の長期使用で NRTI の重篤な副作用である乳酸アシドーシスの発症リスクが高く、頬のこけなどの lipoatrophy の頻度も高い。ddI は空腹時投与が要求される点で服薬アドヒアランスに難点があるうえ、最近になって長期使用者における門脈圧亢進症の発症が報告されており³⁾、もはや積極的に用いられるべき薬剤ではない。

a. テノホビル (TDF)

内服初期に腹部膨満感が高頻度に見られるが、経過とともに軽快することが多い。腎機能障害、骨塩量低下の可能性が指摘されており、長期的副

表1 使用可能な HIV 治療薬 (2009 年 10 月現在)

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)					
一般名	略号	商品名	1 日内服量	食事との関連	使用頻度*
テノホビル	TDF	ビリアード	1 錠 × 1 回	関連なし	○
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ	1 錠 × 1 回	関連なし	○ ⁺
アバカビル	ABC	ザイジェン	2 錠 × 1 回 or 1 錠 × 2 回	関連なし	○
ラミブジン	3TC	エビビル (150, 300 mg 錠)	1 錠 (300 mg) × 1 回 or 1 錠 (150 mg) × 2 回	関連なし	○
ジドブジン	AZT	レトロビル	2 or 3 カプセル × 2 回	関連なし	△
サニルブジン	d4T	ゼリット (15, 20 mg カプセル)	2 カプセル × 2 回	関連なし	×
ジダノシン	ddI	ヴァイデックス (25, 50, 100 mg 錠, 125, 200 mg EC カプセル)	2 錠 × 2 回 or 2 カプセル × 1 回	空腹時	×
合剤	TDF/FTC (TVD)	ツルバダ	1 錠 × 1 回	関連なし	○
	ABC/3TC	エブジコム	1 錠 × 1 回	関連なし	○
	AZT/3TC	コンビル	1 錠 × 2 回	関連なし	△
非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)					
一般名	略号	商品名	1 日内服量	食事との関連	使用頻度
エファビレンツ	EFV	ストックリン (200, 600 mg 錠)	3 錠 (200 mg) × 1 回 or 1 錠 (600 mg) × 1 回	関連なし	○
エトラビルン	ETR	インテレンス	1 錠 × 2 回	食後	△
ネビラピン	NVP	ビラミュン	1 錠 × 2 回	関連なし	×
デラビルジン	DLV	レスクリプター	2 錠 × 3 回	関連なし	×
プロテアーゼ阻害薬 (PI)					
一般名	略号	商品名	1 日内服量	食事との関連	使用頻度
ダルナビル	DRV	ブリジスタ (300, 400 mg 錠)	(2 錠 (400 mg) + RTV 100 mg) × 1 回 or (2 錠 (300 mg) + RTV 100 mg) × 2 回	食後	○
ロピナビル	LPV/r	カレトラ (200 mg 錠, 80 mg/ml 液)	2 錠 × 2 回 or 5 ml × 2 回	関連なし	○
アタザナビル	ATV	レイアタッツ (150 mg, 300 mg カプセル)	(2 カプセル (150 mg) + RTV 100 mg) × 1 回	食後	○
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ	2 錠 × 2 回 or (1 錠 + RTV 100 mg) × 2 回 or (2 錠 + RTV 100 mg) × 1 回	関連なし	△
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト	5 錠 × 2 回 or 3 錠 × 3 回	食後	×
インジナビル	IDV	クリキシバン	4 カプセル × 3 回	空腹時	×
サキナビル	SQV	インビラーゼ (200 mg カプセル, 500 mg リキッド)	(2 錠 (500 mg) + RTV 100 mg) × 2 回	食後	×
リトナビル	RTV	ノービア (100 mg カプセル, 80 mg/ml 液)	6 カプセル × 2 回 or 7.5 ml × 2 回	食後	× ^{**}
インテグラーゼ阻害薬 (II)					
一般名	略号	商品名	1 日内服量	食事との関連	使用頻度
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス	1 錠 × 2 回	関連なし	△
侵入阻害薬 (EI)					
一般名	略号	商品名	1 日内服量	食事との関連	使用頻度
マラビロク	MVC	シーエルセントリ	2 錠 × 2 回	関連なし	△

*○：使用頻度高い，△：使用頻度低い，×：基本的に選択されない。

**単独では基本的に選択されないが，他の PI との少量併用で使用される。

*単剤としては使用頻度低く，合剤 (TDF/FTC) として使用されることが多い。

図1 初回治療薬として推奨される
薬剤の組み合わせ

	NNRTI or PI		+	NRTI
	推奨	NNRTI		TDF+FTC [QD]
		EFV [QD]		
		PI		
		ATV+RTV [QD]		
		DRV+RTV [QD]		
		FPV+RTV [BID]		
		LPV/r [QD] or [BID]		
	代替	NNRTI		ABC+3TC [QD]
		NVP [BID]		ddI+3TC [QD]
		PI		AZT+3TC [BID]
		ATV [QD]		
		FPV+RTV [QD]		
		FPV [BID]		
		SQV+RTV [BID]		

[QD] : 1日1回, [BID] : 1日2回

作用の可能性については今後の報告に注意が必要である。HBV に活性を持つことから、慢性 B 型肝炎患者に投与した場合には、中断後に B 型肝炎ウイルス (HBV) のリバウンドによる肝炎の悪化が起こりうる。

b. アバカビル (ABC)

自験例では数%で過敏症が発生しており、海外では再投与で死亡例も報告されているため注意が必要である。内服中、特に2週間以内に発熱や発疹が出現した場合には過敏反応の可能性はあるが、ABC 中止の判断は慎重に行い、一度中止した場合は決して再投与してはならない。ABC の過敏症には HLA-B*5701 との関連が明らかになっている⁴⁾が、この HLA は日本人にはほとんど存在しておらず、欧米 (10～20%) に比べて、日本で ABC の過敏症が少ない理由と考えられている。最近になって、ABC の使用と虚血性心疾患のリスク上昇が関連している可能性が指摘されている⁵⁾。

c. ラミブジン (3TC)

ほとんど副作用のない薬剤であり、剤型も小形で少量であるため非常に飲みやすく、長期内服という点からは魅力的な薬剤である。B 型肝炎にも抗ウイルス効果があり、B 型肝炎キャリアーに対

する HAART に本剤を含めることで、HAART 関連の肝障害のリスクを軽減することができる。しかし、投与継続1年程度で HBV に対する耐性化が起こり、一時的な肝炎の flare up が起こる可能性がある。また B 型肝炎キャリアーに本剤の投与を開始した場合には、中止することでリバウンドによる肝炎が起こる可能性があるため、一度投与を開始したら本剤が HIV に耐性になった後も、簡単に投与を中止できないという問題点がある。

d. エムトリシタビン (FTC)

海外での臨床試験では、2%未満の頻度で皮膚変色が見られ、特に有色人種に頻度が高かった。現時点では機序不明であるが、薬剤の中止により可逆性である。HBV に活性を持つことから、3TC と同様に慢性 B 型肝炎患者に投与した場合には中断後に HBV のリバウンドによる肝炎の悪化が起こりうるので注意を要する。

2. 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

EFV は1日1回内服が可能であり、1日1～3錠と内服数も少ないうえ、消化器系の副作用も少ない点から、1999年の承認以来、キードラッグとして頻用されている薬剤である。注意すべき重要な副作用は、イライラ、うつ気分、不眠などの

精神神経系副作用であり、特に不眠は頻度が高い。NVP は代謝系の副作用が少なく長期内服に向いている薬剤であるが、比較的高頻度(3割程度)で肝機能障害や薬剤アレルギーで内服が継続できないこと、抗ウイルス作用が弱いことから、キードラッグとして最近はほとんど用いられることはなくなっている。DLV は内服錠数、回数が多いうえ、初回選択薬としての効果も十分証明されておらず、現時点で臨床では全く使用されていない。

ETR は、EFV や NVP に耐性の K103N, Y188L 変異株にも有効な第二世代の NNRTI である。

現時点では初回治療例での保険適用がなく、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合にのみ使用が検討されることとなっている。

a. エファビレンツ (EFV)

投与初期にはめまい、ふらつきなどの中枢神経系副作用がほぼ必発である。内服継続により軽快することがほとんどであるため、患者にはこの副作用についてよく説明し、最初の数日間は我慢して服用することが重要である。不眠や鮮明な夢、悪夢なども本剤に特徴的な副作用である。うつ病や強迫神経症などを発症する場合もあり、精神疾患の既往のある症例は投与を避けるべきである。内服開始 2～4 週以内に過敏症状が出ることもあるが、経過観察かあるいはステロイドの短期使用により乗り切れることが多い。サルで催奇形性が認められているため、妊婦への投与は禁忌であり、若年女性への投与は慎重に行う。

b. エトラビリン (ETR)

臨床試験においては、19%の高頻度で発疹がみられたが、これによる中断は2%のみであり、多くは一過性で軽快するため内服継続可能である。EFV の副作用で最大の懸念事項である中枢神経系の副作用は少なく、めまい、ふらつきもほとんど認められない。このように従来の NNRTI と比べて、格段に副作用が少ない可能性がある。

3. プロテアーゼ阻害薬 (PI)

1997～98 年にかけては IDV, NFV が重要なキードラッグとして使用されていたが、1999 年に EFV が登場してからは、これらの副作用が強い PI にとってかわって使用されるようになり、

PI の使用頻度は一時期激減した。しかし 2000 年に登場した LPV/r 以降の PI は、1 回服用量の減少および消化器症状の副作用が改善されており、従来に比べて格段に飲みやすくなったことから、初回治療における選択薬剤として現在まで頻用されている。

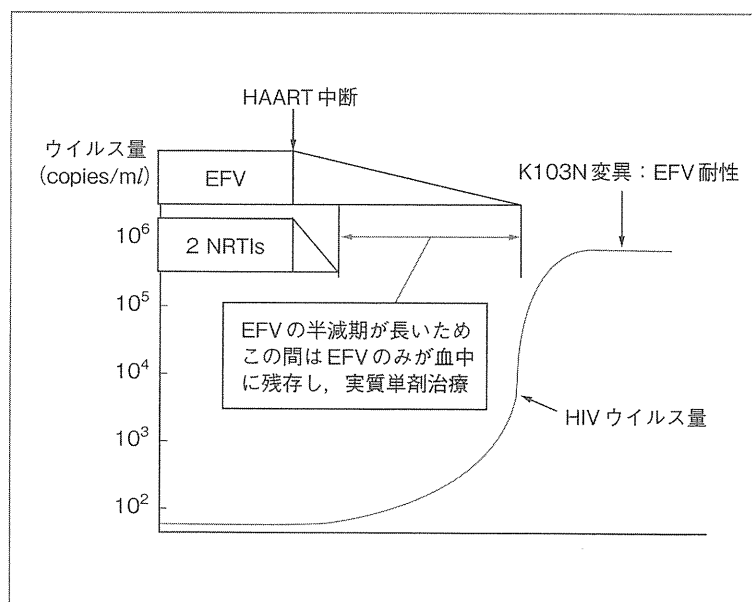
このクラスの薬剤は、脂質異常症、特に中性脂肪の上昇が頻度の高い副作用である。ATV は RTV でブーストする形で使用頻度が高まっている薬剤であり、LPV/r に比べて抗ウイルス作用は弱い印象があるが、脂質異常症の副作用が LPV/r に比べて軽度である。一方、ARTEMIS 試験による検討では、DRV/RTV の 1 回投与が LPV/r の 1 回または 2 回投与に比較して非劣勢であり、治療前のウイルス量が 100,000 copies/ml 以上の場合には、治療後に 50 copies/ml 未満となった割合が DRV/RTV 群で 79%であったのに対し、LPV/r 群では 67%であり有意差を認めていた。DRV は LPV/r よりもさらに強力な現在最強の PI であると考えられる。グレード 2 以上の下痢の副作用については 4% vs 11% ($p < 0.001$) と LPV/r と比較して有意に少なく、中性脂肪や総コレステロールの上昇も有意に低かった⁶⁾。発売当初は初回治療の患者への保険適用はなかったが、2009 年 9 月よりブリジスタナイーブ[®]錠が発売となり、初回治療例での 1 日 1 回投与が可能となっている。

■ 薬のテーラーメイド使用法

初回治療における米国 DHHS ガイドラインの推奨レジメンは図 1 に示した通りであるが、以下の場合においてはガイドラインとは異なる治療薬剤を選択することを考慮する必要がある。薬剤によりそれぞれ異なった副作用プロファイルを持つため、個々の患者における最適な治療薬の組み合わせの判断はしばしば難しい場合も多い。

以下、考慮すべき状況下での選択薬剤の一例を挙げた。推奨として挙げた処方例は筆者の私見である。処方例についてはさまざまな考え方があるため、難症例においては必要に応じて専門医の判断を仰ぐことも検討すべきである。

図2 HAART 中断による EFV 耐性
獲得の機序



1. 免疫再構築症候群(IRIS)などにより、
HAART 中断のリスクがある場合
(推奨)EFV の処方は避ける。

HAART 開始前に、すでになんらかの OI を発症している場合、HAART 開始後2週間程度で免疫応答の急激な回復に伴い、炎症反応が増強して OI の症状が悪化する免疫再構築症候群(IRIS)を発症することがある。CD4 数が $50/\mu\text{l}$ 未満の重度免疫不全状態の患者に対して HAART を導入する場合にも、治療開始前にすでに潜在していた OI が IRIS として顕在化するリスクがある。IRIS はニューモシスチス肺炎や、非結核性抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎などでしばしばみられ、症状が重篤な場合には、HAART の一時中断を余儀なくされることもある。

このように IRIS のリスクが高いと判断され、HAART 中断のリスクが想定される場合には、EFV の投与は避けたほうが望ましい。EFV は半減期が長く(40～55時間)、中止後も長時間にわたって体内に残存するため、中止後にリバウンドしてくる HIV に対して、EFV が単剤で曝露してしまうことになる(図2)。EFV は K103N のような塩基のアミノ酸変異で容易に高度耐性化する

ため、このような場合の耐性化のリスクは高い。逆に EFV による HAART 開始後、種々の理由により HAART を中止せざるを得ない場合には、中断後1ヵ月程度経過した時点での薬剤耐性検査を実施すべきである。

2. 腎障害が存在する、あるいは腎障害のリスクが高い場合

(推奨)TDF の処方避ける。ABC/3TC(エブジコム[®])などを選択する。

TDF はガイドラインで推奨されている薬剤であるが、腎機能障害のリスクが他の NRTI に比べて高いため、投与中は尿検査や血清クレアチニンなどの腎機能のフォローアップが重要となってくる。HAART 開始前に、クレアチニンクリアランスが低い症例や、蛋白尿陽性などすでに腎障害が認められている症例に対して TDF を含んだレジメンで HAART を導入した場合、腎機能が悪化しても TDF の副作用による腎障害なのか、あるいは原疾患による腎機能の悪化かを鑑別することは容易ではない。また、腎機能障害を持っている症例では、TDF の使用が悪化の進行を速める可能性も危惧される。よって、このような症例では ABC/3TC を選択することも考慮する。

またエイズ指標疾患として、CMV 網膜炎や悪

性リンパ腫を発症した患者では、ガンシクロビルや化学療法薬など腎機能障害のリスクの高い他の薬剤を併用せざるを得ない。このような症例でも、腎機能障害を助長する TDF の使用を避けることを考慮する。

3. 精神疾患を持っている、あるいは既往がある場合

(推奨)EFV や ATV の処方避ける。

なんらかの精神疾患の既往が明らかな場合には、EFV 投与によりうつ気分、イライラ感、強迫行動などの精神神経系の副作用が発生するリスクが高いため、EFV は避けるべきである。EFV の投与後 1 年以上経過してから、うつ気分や不眠、イライラ感などを訴える場合があるが、この場合には精神疾患の既往がなくとも、EFV による精神症状を疑って他剤への変更を検討すべきである。

ATV は EFV ほど頻度は高くないが、明らかに ATV 投与に関連した副作用としてのうつ気分が存在する。代替薬が検討できる場合には、精神疾患を持っている患者への本剤の使用は、積極的には検討すべきではないだろう。

4. コントロール不良な糖尿病、高度の脂質異常症がある場合

(推奨)PI の処方避ける。RAL を選択する。

PI は耐糖能を悪化させ、糖尿病のコントロールを悪化させるリスクがある。さらに脂質異常症の副作用もほぼ必発であるため、コントロール不良な糖尿病で危惧される心血管疾患のリスクもさらに増大させる可能性がある。代替薬としては EFV などの NNRTI があるが、EFV も PI ほどではないが、脂質異常症の副作用の頻度は高い。

2009 年 10 月より新規作用機序の HIV 治療薬である RAL が、初回治療の薬剤として保険適用となった。RAL は EFV に勝る抗 HIV 活性を持っており、かつ耐糖能や脂質代謝への影響がほとんどないことが特徴である。新規薬剤であるため、副作用、特に長期的副作用についてはまだ不明な点があるのは否めないが、今後このような症例に対しては、積極的な使用が検討される薬剤であると考えられる。

5. 虚血性心疾患の既往がある場合

(推奨)PI, ABC, ddI の処方避ける。RAL を選択する。

PI および ABC, ddI については、その使用と心血管疾患の発症リスク上昇との関連を示す報告が増えてきている。明確な結論を得るためには、まだ検討されるべき余地を残しているが、現時点では虚血性心疾患の既往がある場合には、これらの薬剤を避けるべきであると考えられる。

PI にかわるキードラッグとしては、現時点では脂質代謝に影響の最も少ない RAL の選択が最適であろう。

6. 他疾患の合併により多数の併用薬剤の内服が必要な場合

(推奨)PI, NNRTI を避ける。RAL を選択する。

複数の基礎疾患を持ち、それぞれに対して複数の治療薬が処方されている場合には、HIV 治療薬との薬物相互作用が問題となる。相互作用により薬剤の血中濃度が低下してしまう場合には、望む効果が期待できないばかりではなく、HIV 治療薬の濃度が低下する場合には薬剤耐性のリスクも発生する。逆に併用薬剤の濃度が上昇することで、重篤な副作用のリスクも懸念される。PI や NNRTI は cytochrome P450(CYP)が薬物代謝に関連しており、同酵素が代謝に関与するすべての薬剤と相互作用を持ち、その種類は多岐にわたる。一方、RAL はグルクロン酸抱合により代謝され CYP が関与しないため、薬物相互作用の問題が PI, NNRTI に比べ格段に管理しやすいという点で、このような症例で使用しやすい薬剤であるといえる。

7. 胃潰瘍、胃炎などがある場合

(推奨)ATV を避ける。

ATV の吸収は胃内の pH に依存し、pH が上昇すると血中濃度が低下するリスクがあるため、H₂ ブロッカーは併用注意、プロトンポンプ阻害薬は併用禁忌となっている。胃潰瘍や胃炎などの既往がある症例に ATV を選択した場合、これらの薬剤が使えなくなってしまう点を考慮する必要がある。

8. 生活が不規則な場合

(推奨)EFV を避ける。

従事する職業に関連して規則的な生活を送ることが不可能な場合には、内服直後にめまいなどの副作用のリスクが高く、基本的に眠前投与が推奨されている EFV の投与は避けることが望ましい。HAART 開始後に転職したり、生活パターンが変わったりすることもあり得るので、EFV を内服している患者に対しては、生活リズムに関する問診を定期的に行い、場合によっては EFV の変更も考慮することが重要である。

9. 危険を伴う職業に従事している場合

(推奨)EFV を避ける。

建設業など高所での作業や、バランスを崩した場合に危険を伴う職業に従事している場合にも、めまいの副作用がある EFV の投与は避けることが望ましい。

10. 若年女性の場合

(推奨)十分な説明の後で、場合によっては ATV を避ける。EFV を避ける。

ATV による治療では、程度の差はあるが高ビリルビン血症がほぼ必発であり、眼球結膜の黄染が起こりうる。あくまで美容上の問題であるが、開始に際しては、「眼球結膜の黄染が起こりうる」、「多くは軽度であり、ほとんど気づかれない程度であることが多い」、ことをあらかじめ説明しておくことが望ましい。

EFV は催奇形性があるため、若年女性に EFV を使用する場合にはその可能性を十分に説明する。特に挙児希望がある場合には、EFV は避けるべきである。

11. 血友病で出血の頻度が高いあるいはインヒビター症例

(推奨)PI を避ける。NNRTI あるいは RAL を選択する。

PI は血友病患者の出血傾向を悪化させる可能性がある。特にインヒビター症例では、この副作用は大きな問題であり、脳出血などの重篤な出血リスクを防ぐ意味でも、可能な限り PI の使用は避けることが望ましい。

■ 治療の有効性の判断のしかたと

フォローのしかた

治療の効果判定は、HIV ウイルス量測定によって行われる。HIV ウイルス量を検出限界以下(< 50 copies/ml)に持続的に抑制できれば、治療成功である。多くの症例は治療開始後 6 ヶ月以内にウイルス量が検出限界以下となるが、治療開始前のウイルス量が高い場合(> 100,000 copies/ml)には、1 年程度を要することもある。

一方、治療にもかかわらず 1) HIV のウイルス量が全く低下せず高値が持続している場合や、2) 一度検出限界以下になったあと、ウイルス量がリバウンドし高値となった場合、には治療失敗である可能性が高い。以下の状況の場合には、臨床医がしばしば治療の有効性の判断に迷う場合がある。

1. HIV ウイルス量が上下に変動する場合

前述のように、治療後にウイルス量が検出限界以下になるまでの期間は個人差が存在するが、ウイルス量が上下(増えたり減ったり)する場合には、治療失敗のリスクが高い。以下の可能性を考慮して十分な問診を行うとともに、以下の検査を提出する。

(考慮すべきポイント)

① 服薬アドヒアランスの確認：ウイルス量が上下している場合には、飲み忘れによりきちんと内服できていない可能性が最も高い。服薬がしっかりできているか確認を行い、必要であれば服薬アドヒアランスの重要性について、改めて患者教育を行う。服薬できない原因があれば、それを改善する方法がないか、服薬レジメンの内容あるいは服薬時間などの再検討を行う。

② 食事との関連：HIV 治療薬によっては、食後あるいは空腹時の内服で吸収が著しく変化する薬剤が存在する。適切なタイミングで服薬ができているか確認する。

③ 併用薬剤の確認：近医で処方された薬剤や、市販薬を自己判断で長期内服していないか確認する。市販薬として入手可能な H₂ ブロッカーは ATV の吸収率を低下させる。

④ サプリメントなどの内服の確認：漢方薬な

ど他の相互作用を起こす薬剤を内服していないか確認する。セントジョーンズワート(セイヨウオトギリソウ)は市中で簡単に入手できるサプリメントに含まれているが、PIと同時に内服するとPIの血中濃度を著しく低下させることがわかっている。

(実施すべき検査)

① 薬物血中濃度測定：患者が「確実に内服しています」と答えた場合でも必ず提出する。しばしば「嘘をついている」ことがあり、この場合には薬物の血中濃度は著しい低値となることが多い。

② 薬剤耐性検査の提出：ウイルス量が上下している場合には、すでに耐性変異が出現している場合がある(特に3TC耐性のM184V)。

2. 検出限界以下を持続しているが、CD4数が増加しない場合

HIV治療に伴い、通常は徐々にCD4数の増加がみられるのが普通であるが、症例によってはウイルス量は検出限界以下を維持しているにもかかわらず、1～2年が経過してもCD4数が100/ μ l未満のままで上昇がみられないこともある。このような症例のHAARTは治療失敗ではないため、CD4数増加を期待して、HAART薬を変更するなどの治療強化を行っても、多くの場合は無効である。

ただし、以下の状況がCD4数が増加しない原因になっている可能性がある。

① d4T, AZT, ddIを用いたHAARTを行っている場合：これらの薬剤はABC, TDFを用いたHAARTに比べてCD4数の増加数が低く、ABCあるいはTDFに薬剤を変更することにより、CD4数が増加したという報告がある。

② 併用薬剤による骨髄抑制の可能性：ST合剤、ガンシクロビル、アジスロマイシンなど、合併するOIに対して用いられる薬剤の骨髄抑制が、CD4数が増加しない原因になっていることもしばしばである。中止や減量が可能か検討する。

■ 薬を変更する判断のしかたと

次に使う薬 ————— ●

治療にもかかわらずHIVウイルス量が検出限界以下とならず、高値を持続する場合には治療失

敗と判断される。治療失敗の原因のほとんどは、患者が薬を定期的に内服できない、悪い服薬アドヒアランスである。

今回の治療薬を決定するためには、薬剤耐性検査を行い、どのような耐性変異が入っているかを調べる必要があるが、あまりにも服薬アドヒアランスが悪く、薬剤の選択圧が働いていない場合には、薬剤耐性検査で全く耐性が検出できないことがあることも留意する必要がある。必要に応じて、入院下で1週間程度、厳密な服薬管理を行ってしっかり内服させたうえで、退院直前に耐性検査を提出して、耐性変異を検出することも試みる価値がある。これにより服薬に関する教育効果も期待できる。

重要なのは、治療失敗であるからといって、慌てて新しい薬剤に治療を変更してはならないということである。服薬アドヒアランスの悪い患者に対して単純に新規薬剤を投与しても、新たな薬剤耐性を生むだけである。服薬指導を伴わない、治療開始・変更は治療失敗の元である。

文 献

- 1) Cvetkovic, R.S., Goa, K.L. : Lopinavir/ritonavir : a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 63(8) : 769-802, 2003
- 2) Department of Health and Human Services(DHHS) : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. November 3, 2008
- 3) Kovari, H., Ledergerber, B., Peter, U. et al. : Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine : a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 49(4) : 626-635, 2009
- 4) Mallal, S., Nolan, D., Witt, C. et al. : Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359(9308) : 727-732, 2002
- 5) Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT ; DAD Study Groups : Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 22(14) : F17-24, 2008
- 6) Mills, A.M., Nelson, M., Jayaweera, D. et al. : Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients : 96-week analysis. *AIDS* 23(13) : 1679-1688, 2009

[医療安全対策]

日本における HIV 感染症の現状

照屋勝治

国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター

key words : HAART, いきなりエイズ, HIV 患者の高年齢化

要 旨

かつては致死的疾患であった HIV 感染症は、治療薬の進歩により患者の生命予後に著明な改善がみられている。しかしながら、長期服薬に関連する既知および未知の副作用の懸念や、薬剤耐性ウイルスの蔓延リスクなどの懸念もあり、決して予断を許す状況ではない。一方、予後の改善に伴う患者の高年齢化により、これまでにはなかった様々な問題に対する対策の必要性も出てきている。HIV 患者の急増に伴い、各医療機関で普通に HIV 感染者を診療しなければならない時代が近づいている。全国で偏見や差別のない医療を提供できるよう、すべての医療従事者が HIV 感染症に関する適切な基本的知識を持つ必要がある。

1 はじめに

日本における HIV 患者数は増加の一途をたどっており、2008 年末時点での HIV 感染者および AIDS 患者の累計は 16,889 人となった¹⁾。国内での HIV 患者数の増加に伴い、今後、各医療機関において HIV 患者を診療する機会（確率）は加速的に増加することが予想される。また診断の遅れも問題となっており、毎年の報告者数の 3 割弱が AIDS 発症後に診断されているという現状を考慮すると、まだ診断されていない多数の未発症感染者が存在しており、HIV 患者が、本人も気づかぬうちに、各医療機関をすでに受診している可能性が高いと思われる。

すでに HIV 感染症は、一般臨床で遭遇しうる common disease になりつつある。すべての医療従事者は HIV に関する適切な基本的知識を持ち、日常診療において無根拠な恐怖感に由来する偏見を持つ事なく、差別のない医療を提供する義務を持っていると考えねばならない。本稿では、日本における HIV 感染の流行状況と治療の現状、そして今後の問題点について概説したい。

2 疫 学

1) 急速な増加傾向にある HIV 患者

表 1 に、日本の 2008 年末現在の HIV 患者（HIV 感染者と AIDS 患者報告数の合計）を示した¹⁾。また、図 1 に外国国籍の患者を除いた日本国籍の HIV/AIDS 新規報告数の年次推移を示したが、2008 年には 1,400

表 1 HIV/AIDS 患者の報告状況（～2008 年 12 月 31 日）

	男	女	合計（構成比）
日本国籍			
異性間性的接触	3,233	703	3,936 (32.4%)
同性間性的接触	6,316	5	6,321 (52.1%)
静注薬物	39	4	43 (0.4%)
母児感染	22	11	33 (0.3%)
その他	248	50	298 (2.5%)
不 明	1,364	143	1,507 (12.4%)
小 計	11,222	916	12,138
凝固因子製剤	1,420	18	1,438
外国国籍	1,675	1,638	3,313
合 計	14,317	2,572	16,889

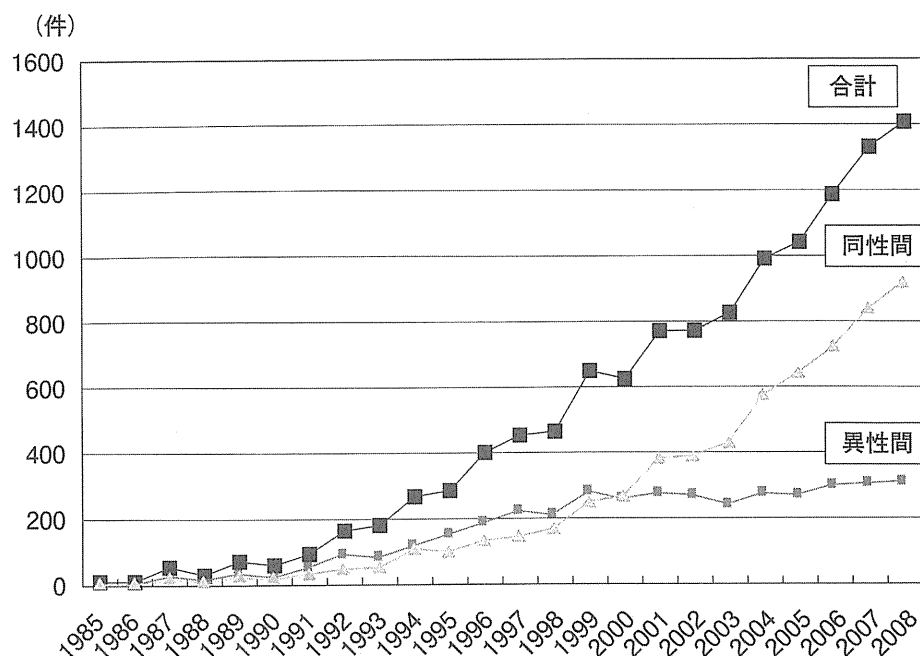


図1 日本国籍 HIV/AIDS 報告数の年次推移

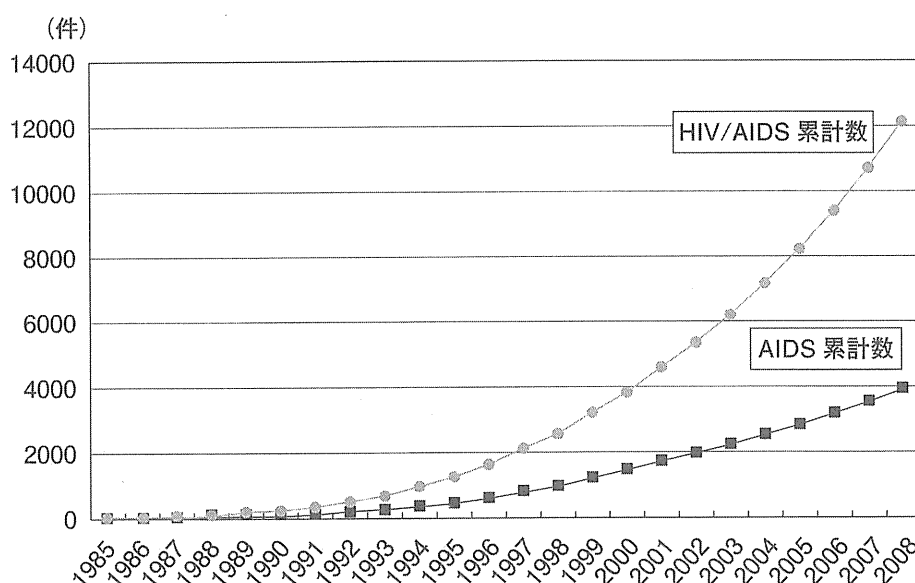


図2 日本国籍 HIV/AIDS 報告数の累計

人を超える新規患者が報告され、その数は急速に増加傾向である。凝固因子製剤による感染者を除いた日本国籍の HIV 患者は、累計で 12,138 人となった。

感染経路別では、同性間性交渉が 6,321 人 (52.1%) と最も多く、ついで異性間性交渉が 3,936 人 (32.4%) と多い (表 1)。これらを合わせると、全体の 85% は性的接触による感染であり、現時点での日本における感染拡大のほとんどは、性行為によるものであるということがわかる。このデータを解釈する上で、注意すべきポイントが 2 点ある。一つは、社会的

差別の恐れから、同性間性交渉の感染経路が必ずしも十分に把握されておらず、統計上、異性間性交渉として報告されている可能性があること、そして二つめは、感染経路不明が 12.9% も存在している点である。特に統計上はわずか 0.3% としかされていない静注薬物による感染が、実態を反映しているかどうかが懸念される。

ところで、しばしば「日本は先進国の中で唯一、HIV 患者数が増加し続けている国である」と表現されるが、人口あたりの HIV 感染者数および AIDS 発

症者数で見ると、先進国の中でもまだまだきわめて低いレベルにとどまっているのが現状である。例えば、オーストラリアでは年間の新規報告患者数は1,000人を超えており、2000年以降はほぼ横ばいの状況であるが、人口が日本の6分の1程度であることを考慮すると、発生件数は「日本よりも高いレベルで横ばい」というのが正しいと表現であろう。さらに米国では、増加傾向に歯止めがかかっているものの、新規AIDS患者数が年間4万人、これに加えて未発症のHIV感染者数も約4万人（全数報告ではない）が報告されており、推定生存感染者数は120万人を超えているのが現状である。

つまり、日本のHIVの現状における重要な問題点は感染者数の実数そのものではなく、その増加率が加速的であるということであり、そして現時点でその事実が国内で十分に周知されているとは言い難く、きわめて危機感に乏しいという点である。速やかに感染拡大を阻止するための適切な対策を講じることにより、感染者数の増加を現状レベルで食い止めることができるかどうか、今後の日本の重要な課題となってくるだろう。

図2に、日本国籍のHIV患者の累計数の推移を示した。累計患者数は右肩上がりの曲線を描きながら急速に増加しているのがわかる。患者数の3割程度は、AIDSを発症後に感染が判明しており、診断の遅れも目立っている。

2) HIV患者の高年齢化が進行

本邦のHIV感染は性行為により感染が拡大しているため「HIVは若年者の病気である」という思い込みが、一般人のみならず一部の医療従事者の間でも存在しているが、それは必ずしも正しい認識ではない。本邦の2008年末までの報告例の累計を見ると、HIV感染者（AIDS未発症）の11.6%、AIDS患者の28.5%が50歳以上である。2008年の報告例に限ると、HIV感染者の12.7%、AIDS患者の実に33.4%を50歳以上が占めていた^{※1)}。

HIV患者の高齢化は世界的な傾向である。WHOの調査によると、米国では50歳以上のHIV感染者が2003年の20%から2006年の25%に急増し、ブラジルでは10万人あたりの50歳以上のHIV感染者は1996年の7.5人から2006年の15.7人と、10年間で2

倍に膨れあがっていると報告している。英国では患者の3分の1が45歳以上であり、米国サンフランシスコでは、2003年には50歳以上の患者は全体の27%だったのが、2008年には40%と急増しているとの報告もある^{※2)}。

HIV感染症の予後の改善に伴い、患者の高齢化が今後加速することが予想される。それに伴い、高齢者に合併する高血圧、糖尿病などの慢性疾患のマネジメントや、高齢化介護の問題など、これまでにはなかった様々な問題に対して、対策を講じていく必要性が出てくると考えられる。

3) 高い献血血液での陽性率

患者数の増加に伴い、献血血液のHIV陽性率が年々高まっているという懸念すべき事態となっている。2008年の献血検体におけるHIV陽性数は110件であった。10万件あたりの陽性件数は2,107件となっており、これは年々確実に上昇している^{※1)}。

わが国の献血血液によるHIV感染は2009年10月までに4件が確認され、うち3件は抗体検査のwindow period期の血液からのすり抜け感染であった。その後、献血血液の安全性を高めるために、1999年7月に、抗体のwindow period期にHIVを検出できるNAT（核酸検査）が導入されたが、2003年に1件の超急性期例によるHIVのすり抜け感染が起こっている。同年にはもう1件のNATすり抜け例があったことも判明しているが、採取された血液が保管中に回収されたため感染事故には至っていない。NAT検査は1999年の開始時は500検体のプールで行っていたが、2000年2月からは50検体、2004年8月からは20検体へとプールサイズを小さくすることで感度を向上させている^{※3)}。NAT導入以降の2000年から2008年の9年間で、抗体検査が陰性で、NATのみが陽性だった血液検体が19検体もあり、その件数は増加傾向にある^{※1)}。NAT検査の感度にも限界があるため、今後、すり抜け感染が起こる危険性が危惧されている。

日本の高い献血血液での陽性率は、HIVの現在の流行規模から想定される陽性率よりも、異常に高いことが以前から指摘されている¹⁾。原因の一つとして“献血がHIV検査目的に利用されている可能性”が考えられており、献血血液の安全性のためにより利便性の高いHIV検査体制の充実が喫緊の課題である。

3 HIV 患者の診断形態

図 3 に、2003～2004 年に当科を初診した患者の診断契機について示した。保健所での検査によって診断されたのは 33% に過ぎず、残りの 7 割弱はなんらかの疾患で医療機関を受診し、その精査や検査前スクリーニングの過程で診断されていた。これは医療機関での HIV 検査が、本邦における HIV 診断において重要な役割を担っていることを示しており、なんらかの症状を呈して医療機関を受診した患者を見逃さず、効率よく感染者を診断していくことが、早期診断の一つの戦略となる可能性が示唆されている。

しかしながら、現時点での医療機関による HIV スクリーニング検査の実施状況はまだ不十分である可能性が高い。一般医療機関よりも HIV に関する意識が高いと推定される HIV 拠点病院を対象として、2008 年度に実施したアンケート調査の結果では、STD の既往のある患者、妊婦、針刺し事故のそれぞれの場合において、HIV スクリーニング検査を実施すると回答した施設は、それぞれ 35%、72%、80% に過ぎなかった²⁾。

感染拡大が日本よりもより深刻である米国において

は、2006 年にガイドラインを出し、医療機関における積極的な HIV 検査実施を推奨している（表 2）。日本では、ルーチンの HIV スクリーニングが保険適用となっていないという問題があり、米国においても同様の理由により、本ガイドラインの遵守率は低いというのが現状である。しかしこのガイドラインは、今後の HIV 対策の方向性を考える上での重要な提言となっており、わが国も多いに参考にすべきであると考えている。

4 治療の現状

1) HIV 治療の歴史

1981 年に最初の HIV 感染者が報告されてから 1987 年までは、臨床で使用できる抗 HIV 薬はまったくなく、患者は AIDS を発症すると約 1～2 年で死亡していた。1987 年の AZT の登場を皮切りに、核酸系逆転写酵素阻害剤と呼ばれる抗 HIV 薬が、その後次々と臨床で使用可能となったが、これらの薬剤は一時的な免疫力の改善効果を認めたものの、最終的に生命予後を改善するには至らなかった。この時期に行われた単剤治療は、いずれもすみやかに薬剤耐性変異株が誘導されたために、予後改善には至らなかったであろう

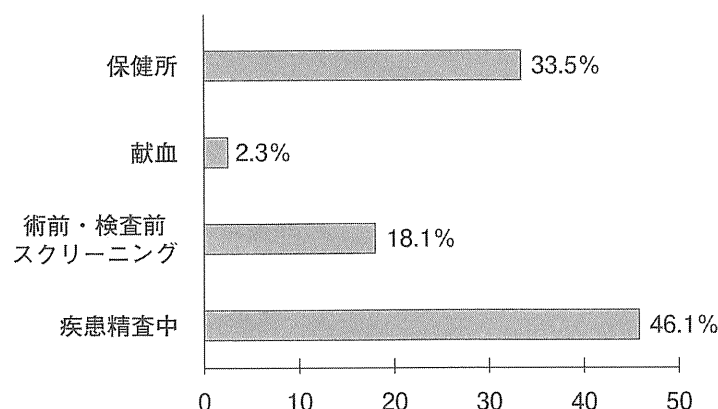


図 3 ACC における新規登録患者の診断契機
(2003～2004 年, ACC data)

表 2 米国の HIV 検査実施ガイドライン

1. 医療機関では、13 歳から 64 歳までの人すべてに、その人のリスクにかかわらず自発的な抗体検査を行う。
2. 明らかな感染リスクがある人は、少なくとも年 1 回実施する。
3. 検査に関する質問の機会、検査を辞退する機会を設けた上で、辞退しない限り、検査を実施する (Opt-out)。
4. HIV に関する同意は一般診療に関するものに含む。独立した同意書は推奨しない。
5. 予防に関するカウンセリングは、医療機関における HIV スクリーニングには不要である。

(MMWR, 55(RR14); 1-17, 2006, より)

と考えられている。

ブレイクスルーは1996年におこった。この時期に登場したプロテアーゼ阻害剤という新規作用機序の抗HIV薬と、2種の核酸系逆転写酵素阻害剤を組み合わせた3剤併用のHIV治療（highly active anti-retroviral therapy; HAART）が行われるようになり、それ以後、HIV患者の死亡率が激減し、患者の予後は劇的に改善するに至った。HAARTの導入により、それまでは致死性の疾患であったHIV感染症は、現在では慢性疾患であると言われるまでになっている。ただし現在のHAARTでは、体内からHIVを完全に除去することはできないと考えられており、いったん内服治療を開始した場合には、生涯にわたって内服を継続する必要がある。またオーストラリアでの検討では、未治療のHIV患者61例に対し、高感度の薬剤耐性検査を実施したところ、33%で薬剤耐性に関連した変異が検出できたと報告している³⁾。これは薬剤耐性株の伝播が確実に進行していることを示しており、その意味でいまだ予断を許す状況であるとはいえない。

一方、デンマークでの検討によると、25歳時点でのHIV患者の平均余命は、HAARTが行われていなかった1995～1996年は7.6年であったが、HAART導入以後に劇的な改善がみられており、1997～1999年には22.5年、2000～2005年には32.5年となっており、C型肝炎を合併している症例を除けば平均余命は38.9年となっていた⁴⁾。HIV非感染者の25歳時点の平均余命は51.1歳であり、まだ12年程度の開きがあるが、治療薬剤の副作用の改善と、早期診断、早期治療導入の徹底により、今後さらに改善がみられると予想されている。

2) 現在の抗HIV治療の現状と問題点

① 治療導入時期について

HIV患者は免疫力（CD4数）がある程度低下するまで、日和見疾患の発症リスクはほとんどないこと、また抗HIV薬の多くがなんらかの副作用を来しうることから、HIV患者のすべてがHAARTの適応となるわけではない。現時点では、多くの専門家がCD4数が350/ul未満になってからの治療開始を推奨している。一方で、「HAART導入時期をCD4数が500/μl以上と未満で比較しても、早期導入群で有意に死亡率が低い」という複数の報告が欧米から出てきており⁵⁾、

その死因として虚血性心疾患の重要性が指摘されている。

日本に比べて肥満率の高い欧米では、高血圧、心筋梗塞を含めた心循環器疾患が日本よりも多く、これらの発症リスクが高いことが予想される。そのためHIVのウイルス血症によって起こりうる血管炎が、虚血性心疾患による死亡リスクをさらに高めている可能性が想定されている。早期のHAART導入はこのウイルス血症を改善することで、虚血性心疾患のリスクを低下させ、死亡を減少させていると考えられる。この知見を受け、2010年4月にはサンフランシスコが「HIVを診断したら、CD4数にかかわらずすぐにHAART導入」という方針を打ち出した⁶⁾。今後、米国DHHSガイドラインも同様の指針改定を行う可能性があると思われる。

これから大きく変更されるであろう米国の治療ガイドラインを受けて、これからの日本での治療方針をどう考えていくかがこれからの課題である。虚血性心疾患のリスクが欧米ほどは高くない日本でも、早期HAART導入による死亡率低下のメリットが得られるかどうかについては疑問がないわけではない。早期HAART導入に伴う医療費高騰と長期副作用の懸念というマイナス面も勘案したうえで、慎重に判断していく必要があるようである。

② 治療の実際

治療は原則的に3剤以上の薬剤を組合わせて行われる。2010年5月時点で使用可能な抗HIV薬は5クラス20種類もあるが、服薬の錠数や飲みやすさ、副作用プロフィール、これまでの治療成績などを考慮すると、実際に可能な組合せはそれほど多いものではない。

最近になって1日1回内服のレジメンが積極的に導入されてきており、服薬継続のしやすさという点で大きな進歩を見せている。図4に、当科におけるLPV/rを使用した場合の治療成績を示したが、治療開始1年後には、平均で236/μlのCD4数の増加が見られる。CD4数が200/μl以上では重篤な日和見疾患のリスクは消失するため、現在のHAARTは治療開始前に重度の免疫不全状態であっても、1年間の治療継続により、ほぼ危険域を脱する程度まで免疫力を回復させるポテンシャルをもっているといえることができる。

治療法については、世界的には米国のDHHSガイドラインが参考にされることが多いが、頻回に更新さ

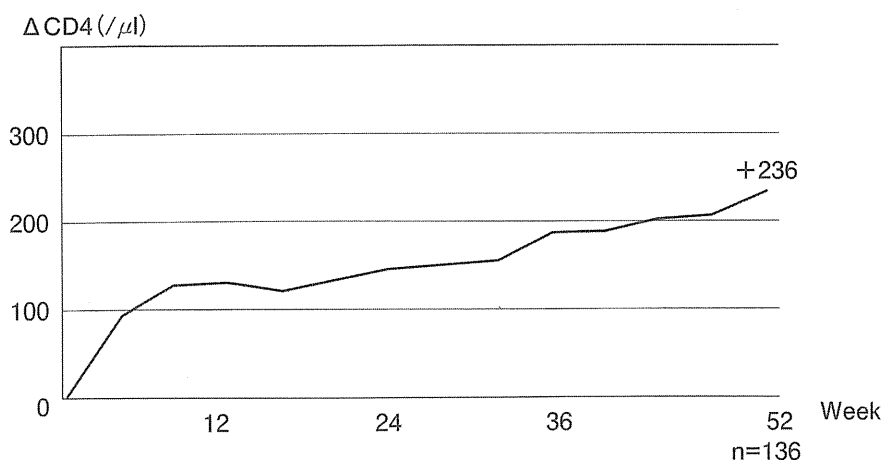


図4 LPV/rによる治療開始後のCD4の増加数

れるため、治療に当たっては常に最新の情報を確認することが必要である^{※4)}。日本独自のガイドラインも作成されており、これもインターネット上で無料で閲覧が可能である^{※5)}。

③ 治療における問題点

HIV 感染症が AIDS 発症前に診断され、適切な時期に HAART が開始された場合には、予後は良好である。しかしながら、診断が遅れ AIDS 関連疾患を発症した場合には、現在でも致死的となりうる点は変わらない。現時点では、ニューモシスチス肺炎や悪性リンパ腫が死亡率の高い AIDS 関連疾患として重要になっており、特に後者の頻度が増加傾向にある点が懸念されている。

このように AIDS を発症してはじめて、HIV 感染が判明する症例を称して、「いきなりエイズ」と呼ぶ。2008 年に日本で新たに報告された患者報告数は、HIV 感染症が 1,126 人、AIDS が 431 人の合計 1,557 人であり^{※1)}、報告患者の 27.7% が「いきなりエイズ」症例であるのが現状である。患者報告者数の 3 割弱が AIDS を発症するまで診断されないという上述のデータは、わが国において、HIV 感染者の早期診断ができていないという問題点を示していることにほかならない。当科における 2009 年 1 月から 7 月までの新規登録患者のデータを図 5 に示した。新規登録患者 149 例のうち 28% は「いきなりエイズ」症例であった。図 6 は HIV 患者の全死亡を含む生存率（エイズ関連死亡以外も含む）を示したグラフであるが、いきなりエイズ症例は、発症前に診断された症例と比較して有意に生存率が低く、120 週の経過観察期間で「いきなりエイズ症例」の 2 割が死亡していた。

これまで、HIV 感染者の予後を語る場合には、1997

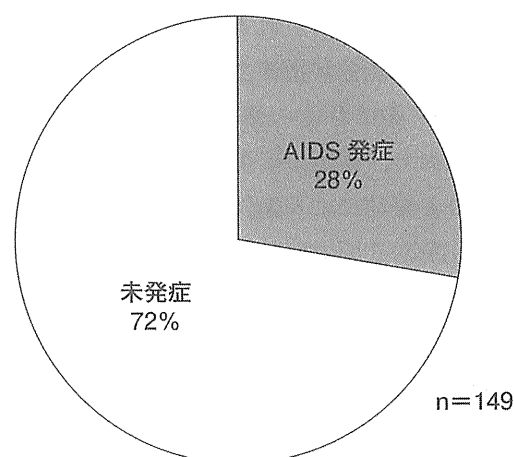


図5 ACCにおける新規登録患者のいきなりエイズの割合 (2009年1月～7月末)

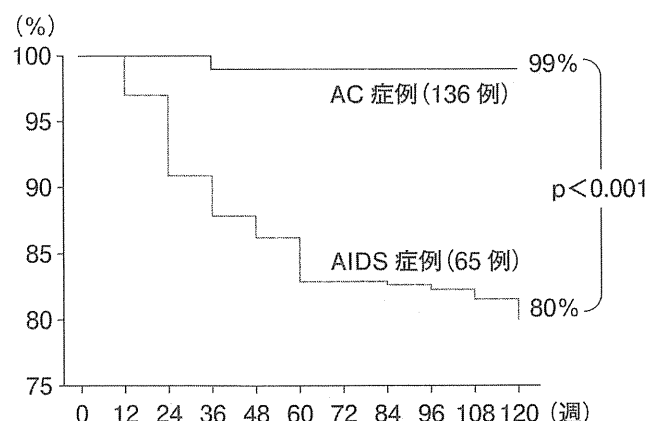


図6 AIDS 発症例と非発症例の生存率の推移 (2007年, ACC データ)

年以降の抗 HIV 治療の進歩が、HIV 感染症の予後を劇的に改善しているということが強調されてきた。しかしながら今後は、診断が遅れて AIDS 関連疾患を発症した場合には、HIV 感染症は現在の医療レベルをもってしても致死的となりうる恐ろしい疾患であること

を、改めて強調すべき時期に来ている。

一方で、HAARTが導入できた症例でも、薬剤の副作用という問題が残されている。かつて頻用されたd4Tは、後に皮下脂肪の萎縮による頬のこけ、四肢のやせといったlipatorphyが、1年以上内服している患者で高頻度で見られることが判明し、現在ではほとんど用いられなくなっている。現在頻用されている薬剤でも、長期的副作用に関するデータはこれから判明していくものであり、今後出てくる新薬についても、長期的副作用を常に配慮しなければならないことには変わりがない。現在多くの症例で使用されているABCは、心血管疾患との関連が多く、報告で指摘されてきており⁷⁾、同じく頻用されているTDFも、非可逆の腎機能障害の可能性が指摘されるに至っている⁸⁾。

また抗HIV薬は多くの薬剤と相互作用を示すことが知られており、複数の疾患を持ち、他の疾患の治療に用いられる薬剤により副作用を起こすリスクが高いことにも注意が必要である。全身的な副作用が少ないと考えられている吸入ステロイドでも、抗HIV薬との相互作用によりクッシング症候群を呈することがある⁹⁾。当科でも2例の吸入ステロイドによるクッシング症候群および骨粗鬆症を経験している。

5 おわりに

HIV感染者の急増に伴い、各医療機関で普通にHIV感染者を診療しなければならない時代が近づいている。患者の予後の改善に伴い、HIV感染症に直接関連しない各種の通常疾患への対応のニーズもこれから加速的に増大してくるだろう。冒頭でも述べたが、知らない間にHIV感染者が各医療機関を受診している可能性も高くなってきている。これからは専門分野にかかわらず、すべての医療従事者がHIV感染症に対する適切な知識を持ち、差別や偏見のない医療を提供できるよう、すべての医療従事者の意識改革が求められているといえよう。

この数年のうちで、われわれはSARSや新型インフルエンザといった二度の新感染症の流行を経験したが、大方で診療拒否などといったことは問題にならなかった。今後、日本でHIVの流行がどこまで拡大するか

は不明であるが、どのような状況になろうとも、最終的にはわれわれのプロフェッショナリズムがそれを克服するだろうと確信している。

文 献

- 1) 木原正博, 今井光信, 清水 勝: 献血者におけるHIV感染状況. IASR, 21(7): 140-141, 2000.
- 2) 岡 慎一: 全国のHIV医療体制整備研究の総括および首都圏ブロックの医療体制整備, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究, 2008.
- 3) Jakobsen MR, Tolstrup M, Sogaard OS, et al.: Transmission of HIV-1 drug-resistant variants: prevalence and effect on treatment outcome. Clin Infect Dis, 50(4): 566-573, 2010.
- 4) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al.: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark 1995-2005. Ann Intern Med, 146: 87-95, 2007.
- 5) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al.: Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med, 360(18): 1815-1826, 2009.
- 6) City Endorses New Policy for Treatment of H. I. V., The New York Times, April 2, 2010.
- 7) The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups: Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS, 22: F7-F24, 2008.
- 8) Wever K, van Agtmael MA, Carr A: Incomplete Reversibility of Tenofovir-Related Renal Toxicity in HIV-Infected Men. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010 Feb 19.
- 9) Foisy MM, Yakiwchuk EMK, Chiu I, et al.: Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fuficasone: a review of the literature. HIV Medicine, 9: 389-396, 2008.

参考 URL

- ‡1) 「平成20(2008)年エイズ発生動向年報」 http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/08nenpo/nenpo_menu.htm
- ‡2) 「Aging and HIV, February 2010, The Body」 <http://www.thebody.com/content/whatis/art55612.html>
- ‡3) 日本赤十字社「輸血情報」 <http://www.jrc.or.jp/mr/transfusion/index.html>
- ‡4) 「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents-December 1, 2009」 <http://www.aidsinfo.nih.gov/default.aspx>
- ‡5) HIV感染症治療研究会「HIV感染症「治療のてびき」第13版(2009年12月)」 <http://www.hivjp.org/>

HIV, HTLV-1 による肺病変

Pulmonary manifestations of HIV and HTLV-1

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究センター病棟医長 照屋 勝治 Katsuji Teruya

Key words

リンパ球性間質性肺炎, リンパ球性胞隔炎, 慢性閉塞性肺疾患, 肺高血圧症,
HTLV-1 関連気管支肺炎症／細気管支肺炎異常症

Summary

HIV 感染症はほぼすべての感染者に最終的には免疫不全状態を引き起こすが、慢性持続感染の過程の部分症として、種々の肺合併症をきたしうる。特に HIV 関連肺高血圧症は、preclinical な病態も含めると高頻度である可能性があり、抗 HIV 薬による治療効果についても疑問視する報告があることから、患者の長期予後が改善してきている現在、最も注意が必要な合併症であると考えられる。

HTLV-1 感染は成人 T 細胞性白血病の原因ウイルスで

あるが、その発症頻度は 1,000 ～ 2,000 人に 1 人と低い。一方、HTLV-1 関連気管支肺炎症／細気管支肺炎異常症と呼ばれる肺合併症は、感染者の 10% 弱で認めると報告もあり、頻度の高い合併症である。関連する多くの報告があり、HTLV-1 感染によりさまざまな形での肺病変を呈することは確実であると思われるが、明確な診断基準が存在しないため多少の混乱がみられているのが実情である。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus ; HIV)は後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS)の原因ウイルスであり、CD4リンパ球に感染して CD4細胞数を減少させることで

免疫不全を引き起こす。小児 HIV 感染例においては、成人 HIV 感染例ではまれであるリンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia ; LIP)を高頻度に起こすことが以前より知られていたが、成人 HIV 感染者においても、慢性持続感染症の部分症として肺合併症をきたしうるのがわ

かってきた。

一方、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型(human T lymphotropic virus ; HTLV-1)は成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia ; ATL)の原因ウイルスであり、感染者の 1,000～2,000 人に 1 人の割合で ATL を発症させると推定されているが、ATL のほかにもさ

まざまな非腫瘍性疾患の発症に関与していることが明らかになっており、その1つとして気管支肺病変を呈することが知られている。

I HIV による肺病変

1. LIP

LIPは小児HIV感染例において高頻度にみられる病態で、感染者の30～40%で認められると報告されており¹⁾、13歳未満のHIV感染者のAIDS指標疾患である。病理学的には肺内でのびまん性のリンパ球増殖がみられるが、腫瘍性疾患ではなくポリクローナルな増殖である²⁾。典型的には2歳以上となった時点で、乾性咳嗽と低酸素血症でLIPを発症することが多い。全身性のリンパ節腫脹や無痛性の耳下腺腫脹を高頻度に伴う。興味深いことに、LIPの発症頻度は成人HIV感染者では、小児HIV感染者に比べて極端に低い。胸部画像所見としては、粒状影、粒状網状影が主体である¹⁾。小児のLIPの予後は良好であり、症状および画像上の変化は可逆性で、ステロイド治療や抗HIV治療(highly active anti-retroviral therapy: HAART)により改善がみられ、しばしば無治療で自然軽快する。

成人HIV感染者においても頻度は高くないが、LIPの発症がみられる。胸部X線では、主として下肺野に網状影、結節影、スリガラス様陰影、結節影を認める³⁾。CTでは、両側性のスリガラス様陰影、辺縁不整の小葉中心性結節影や、胸膜直下あるいは気管支血管周囲の小結節がみられる⁴⁾。嚢胞形成を末梢肺野に認めることがあ

り、細気管支周囲のリンパ増殖から起こる閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans: BO)が機序として想定されている⁵⁾。

Chaytらは、HIV合併LIPの患者では、LIPを発症していないHIV感染者に比べて肺内のHIV感染細胞が有意に増加していると報告しており⁶⁾、HIV感染とLIP発症との関連性を示唆している。またEpstein-Barr virus (EBV)との共感染があるとLIP発症のリスクが高い。EBVに感染したB細胞は*in vitro*でHIVに感染しやすく、肺内におけるHIVの増殖を促進する可能性が考えられている⁷⁾。

成人LIPにおいても、HIV量の減少とCD4細胞数の上昇により改善がみられるという報告があり⁸⁾、HAARTの効果が期待できる。

図1に当センターで経験したLIPのCT画像を提示した。

2. リンパ球性胞隔炎

HIV感染者では画像所見が全く正常であるにもかかわらず、気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)

を行うとリンパ球増多がみられるという報告があり、HIVに対する肺内における免疫応答としてのリンパ球性胞隔炎(lymphocytic alveolitis)が、比較的高頻度に起こっている可能性が示唆されている。

GuillonらはHIV感染者を対象に気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取し、肺に腫瘍性あるいは感染性疾患のないHIV感染者122例(31例がAIDS)のうち、88例(72%)でリンパ球性胞隔炎がみられたと報告している⁹⁾。呼吸器症状が全くなく胸部X線も正常である46例の検討でも、27例(58.6%)でリンパ球性胞隔炎の所見が認められていた。

TwiggらはHIV感染者のBALF中のHIV量を検討し、100copies/mL以上を陽性とした場合、CD4細胞数が500/ μ L以上の場合にはBALF中のHIVの陽性率は0%、200～500/ μ Lでは57%、200/ μ L未満では83%で陽性であり、免疫不全の進行に伴い肺内のHIV量が増加することを示した¹⁰⁾。BALF中のリンパ球数の割合はCD4細胞数が200～500/ μ Lのほうが、

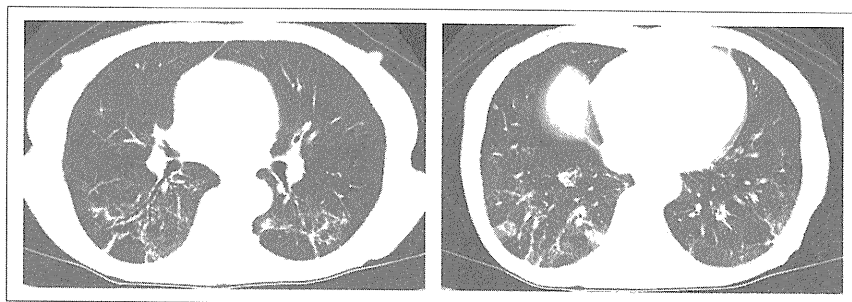


図1. HIV-LIPのCT所見

60代女性。呼吸困難を主訴に受診した際に、HIV感染が判明した。各種検査でも病原体は検出されず、経気管支肺生検(TBLB)でⅡ型肺胞上皮細胞の増生と胞隔へのリンパ球の高度の浸潤がみられ、HIVによるLIPが強く疑われた。HAART開始後に症状は軽快し、画像所見も改善がみられた。

500/ μ L 以上, 200/ μ L 未満と比較して有意に高く, また BALF 中のリンパ球数は BALF 中の HIV 量と有意に逆相関するため, HIV 感染者でみられるリンパ球性胞隔炎は肺内の HIV に対する免疫応答を表していること, そして免疫不全が進行すると免疫応答が低下するために, CD4 細胞数 200/ μ L 未満では肺炎の減弱が起こると考察している。

HIV 急性感染時にリンパ球性胞隔炎を起こしたという報告も散見される。HIV の急性感染とともに, 胸部画像所見で全く所見がないにもかかわらず, 咳などの呼吸器症状と低酸素血症を呈するが, 2~4 週間の経過で自然軽快するのが特徴である¹¹⁾¹²⁾。

図 2 に当センターで経験した急性感染後のリンパ球性胞隔炎疑い症例を呈示した。

3. 慢性閉塞性肺疾患

McGuinness らは, 抗酸菌感染や反復性細菌感染が否定された 10 例の気管支拡張例を報告している¹³⁾。このうち 6 例は 4 週以内の肺炎のエピソードがあり, さらに 3 例については 16 週以内の肺炎の既往が確認された。しかしながら肺炎自体は限局した肺葉のみであったにもかかわらず, 8 例では気管支拡張像が複数の肺葉で認められていた。著者らは, 肺内の肺胞マクロファージへの HIV 感染が局所の防御能を低下させ, 反復性の感染を起こすことで気管支拡張を起こしやすいのではないかと考察している。

Crothers らは, 1,014 例の HIV 感染者と 713 例の非感染者を prospective に追跡し, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

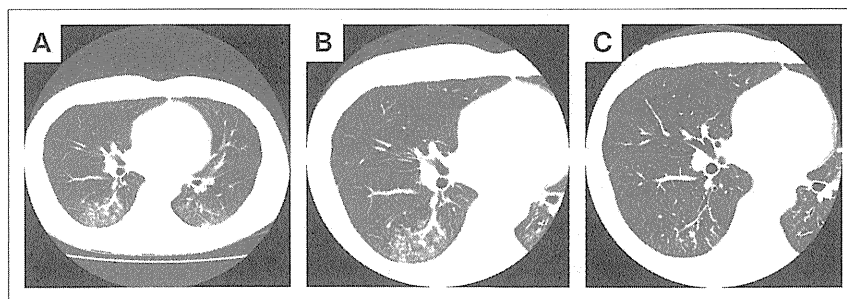


図 2. HIV 急性感染例におけるリンパ球性胞隔炎の CT 所見

40代男性。急性 HIV 感染発症後に発熱が遷延。発症 3 週目で肺胞気 - 動脈血酸素分圧 (A-aDO₂) 43.7mmHg の拡散障害を認めた。CT では両側 S6 領域に淡い濃度上昇域を認めたが他の部位は正常であった (A: 発症 3 週目, B: 発症 3 週目, HRCT)。右 S6 の BALF 所見では好中球 > リンパ球の細胞増多を認め, 病原体は検出されず。セフトリアキソン (CTRX) による抗菌治療を開始したが, 発症 5 週目でも A-aDO₂ 47.5mmHg, CT 所見も改善しなかったため HAART を開始した。治療開始 1 週後, 2 週後には A-aDO₂ はそれぞれ 14.1mmHg, 7 mmHg と劇的な改善を認めた。2 週後には異常陰影も完全に消失した (C: HAART 2 週後)。

の発症リスクについての検討を行った。HIV 感染者の 10%, 非感染者の 9% で COPD の発症が確認され有意差はなかった ($p=0.4$) が, 年齢, 人種, 喫煙, 静注薬物使用, アルコールの因子で補正すると, HIV 感染は COPD 発症の独立したリスク因子であったと報告している [Odds ratio 1.47 (1.01-2.13, $p<0.05$)]¹⁴⁾。

Diaz らは, 肺病変を合併していない 243 例の HIV 感染者について拡散能と胸部 CT の検討を行い, HIV 感染者では病期の進行に伴い拡散障害が起こり, それは気腫性変化によるものであると報告している¹⁵⁾。

4. 肺高血圧症

HIV 感染者では非感染者に比べ肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) の頻度が高いことが知られており, HIV-related pulmonary arterial hypertension (HRPAH) と呼ばれている¹⁶⁾。心エコーによる検討では, HIV 感染者の 35% が preclinical

PAH の可能性があるという報告がなされている¹⁷⁾。

HAART による PAH の治療効果については一定の見解が得られていない。HAART の有無にかかわらず PAH の発症がみられ, HAART は逆に PAH の発症を促進するとする報告もあるが¹⁸⁾, 一方で予後を改善するとする報告もある¹⁹⁾。

組織学的には非 HIV 感染者での PAH との差異は全くない。ただし肺血管周囲の炎症が PAH の病態に関連することが示唆されていることから, HIV 感染に伴う慢性炎症が, 局所におけるサイトカイン過剰産生を誘発し, 発症に関与している可能性はある。

II HTLV-1 による肺病変

HTLV-1 感染者はカリブ海諸国, 南アメリカ, アフリカなどの熱帯地域に分布し, 日本では沖縄や南九州を中心に感染者が多いが, 最近になって全国的な罹患率の増加が問題となってきた

おり、献血者を対象とした検討では関東、近畿地域における 2007 年時点の HTLV-1 キャリア率は 20%程度に達していることが判明している。

HTLV-1 感染者では ATL 以外にさまざまな非腫瘍性疾患を合併することが知られている。関連肺病変については、HTLV-1 関連気管支肺胞症／細気管支肺胞異常症 (HTLV-1 associated bronchitis/bronchiolo-alveolar disorder; HAB/HABA)と呼ばれている。HTLV-1 抗体陽性率の高い長崎県平戸島の住民を対象にした調査では、胸部 X 線写真に粒状影を呈する頻度はわずかな変化も含めると、抗体陽性者では、242 例中 17 例 (7%)、抗体陰性者では 655 例中 5 例 (0.8%)であったとの報告がある²⁰⁾。HTLV-1 に対する免疫応答により、さまざまな形で肺病変を呈することは確実と思われるが、明確な診断基準が存在せず報告者によって疾患の捉え方が異なっているため、多少の混乱がみられている印象がある。

HTLV-1 は肺の線維芽細胞や上皮細胞にも感染するため、HTLV-1 感染細胞に対する免疫応答によって引き起こされる細気管支炎、胞隔炎が、HAB/HABA の発症機序として想定されている。HABA では肺機能検査における拡散能の低下が特徴であり、画像所見で異常を認めない症例においても拡散障害を認める場合がある。また拘束性障害や閉塞性障害を認める頻度も低くない²¹⁾。

HABA の画像所見では、呼吸細気管支や気管支血管束に沿ったリンパ球浸潤を反映して、小葉中心性の粒状影を認める頻度が高く、そのほかに気管支血管束の肥厚、スリガラス様陰影、

小葉間隔壁の肥厚、浸潤影などの所見が認められると報告されている²²⁾。

1. リンパ球性胞隔炎

HTLV-1 関連脊髄症／熱帯性痙攣性対麻痺 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; HAM/TSP) の患者では、ATL にみられる日和見感染や ATL 細胞の浸潤とは異なる肺病変が高率に合併することが報告されている。Sugimoto らは 6 例の HAM 患者で BALF を採取し、うち 5 例でリンパ球増多を認めたが、そのうち 4 例は胸部 X 線で異常を認めなかったと報告している²³⁾。これは、HAM/TSP 患者において subclinical にリンパ球性胞隔炎が合併している可能性を示唆している。

また 30 例の HTLV-1 キャリアを用いた BALF の検討では、リンパ球増加 (>18%) が 11 例でみられ、BALF 中のリンパ球数は末梢血単核細胞 (PBMC) の proviral DNA 量と有意に相関していた。また BALF 中の proviral DNA 量は、BALF 中のリンパ球数と有意に相関がみられていた²⁴⁾。

2. びまん性汎細気管支炎

HTLV-1 が関連した気管支肺病変のなかには、びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) に類似した臨床症状、画像および病理像を呈するものがある。しかし臨床的に副鼻腔炎の合併がなく、病理学的には間質に泡沫細胞が認められないなど、DPB と異なる慢性細気管支炎の所見を呈する症例があることが知られている。

HTLV-1 キャリアでびまん性肺病変

をもつ症例の肺生検例を対象とした病理学的検討では、検討された 32 例のうち、21 例 (66%) は慢性細気管支炎、5 例 (16%) は慢性線維化間質性肺炎、5 例 (16%) は ATL 細胞浸潤、1 例 (3%) はリンパ増殖性疾患と診断された。慢性細気管支炎と診断された 21 例中 7 例は、一般的 DPB の病理所見に一致するものであったが、残り 14 例は厳密には DPB と診断できない慢性細気管支炎であり、これが HTLV-1 感染と直接関連した肺病変である可能性が高いと考察している²⁵⁾。

文 献

- 1) Pitcher RD, Benningfield SJ, Zar HJ: Chest radiographic features of lymphocytic interstitial pneumonitis in HIV-infected children. Clin Radiol 2010; **65**: 150-4.
- 2) Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al: Lymphoid interstitial pneumonia; clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. Pathology 1987; **19**: 178-85.
- 3) Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL, et al: HIV-associated lymphocytic interstitial pneumonia; radiologic manifestations and pathologic correlation. Radiology 1989; **170** (1 Pt 1): 83-7.
- 4) McGuinness G, Scholes JV, Jagirdar JS, et al: Unusual lymphoproliferative disorders in nine adults with HIV or AIDS; CT and pathologic findings. Radiology 1995; **197**: 59-65.
- 5) Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, et al: Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia; CT features. J Comput Assist Tomogr 1994; **18**: 745-8.
- 6) Chayt KJ, Harper ME, Marselle LM, et al: Detection of HTLV-III RNA in lungs of patients with

- AIDS and pulmonary involvement. JAMA 1986 ; **256** : 2356-9.
- 7) Montagnier L, Gruest J, Chamaret S, et al : Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. Science 1984 ; **225** : 63-6.
- 8) Najjar N, El Gamal A, Halabi S, et al : A 38-year-old man with HIV infection and subacute onset of cough and dyspnea. Chest 2005 ; **128** : 4008-12.
- 9) Guillon JM, Autran B, Denis M, et al : Human immunodeficiency virus-related lymphocytic alveolitis. Chest 1988 ; **94** : 1264-70.
- 10) Twigg HL, Soliman DM, Day RB, et al : Lymphocytic alveolitis, bronchoalveolar lavage viral load, and outcome in human immunodeficiency virus infection. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; **159** (5 Pt 1) : 1439-44.
- 11) Jouvesshomme S, Couderc LJ, Ferchal F, et al : Lymphocytic alveolitis after primary HIV infection with CMV coinfection. Chest 1997 ; **112** : 1127-8.
- 12) Ong EL, Mandal BK : Primary HIV-I infection associated with pneumonitis. Postgrad Med J 1991 ; **67** : 579-80.
- 13) McGuinness G, Naidich DP, Garay S, et al : AIDS associated bronchiectasis ; CT features. J Comput Assist Tomogr 1993 ; **17** : 260-6.
- 14) Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al : Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest 2006 ; **130** : 1326-33.
- 15) Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al : The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; **160** : 272-7.
- 16) Degano B, Guillaume M, Savale L, et al : HIV-associated pulmonary arterial hypertension ; survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS 2010 ; **24** : 67-75.
- 17) Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, et al : Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. AIDS 2008 ; **22** : 825-33.
- 18) Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al : Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension ; results of the HIV-HEART Study. HIV Med 2008 ; **9** : 550-6.
- 19) Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al : Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection ; improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004 ; **38** : 1178-85.
- 20) 河野 茂, 東山康仁, 迎 寛, 他 : HTLV-1 キャリアーの疫学および HTLV-1 関連肺疾患の免疫学的, ウイルス学的検討. 日胸疾患会誌 1992 ; **30** : 763-9.
- 21) Sugimoto M, Nakashima H, Matsumoto M, et al : Pulmonary involvement in patients with HTLV-I-associated myelopathy ; increased soluble IL-2 receptors in bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1989 ; **139** : 1329-35.
- 22) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al : Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. Radiology 2006 ; **240** : 559-64.
- 23) Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, et al : T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. Lancet 1987 ; **2** : 1220.
- 24) Mori S, Mizoguchi A, Kawabata M, et al : Bronchoalveolar lymphocytosis correlates with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA load in HTLV-I carriers. Thorax 2005 ; **60** : 138-43.
- 25) Sugimoto M, Kitaichi M, Ikeda A, et al : Chronic bronchioloalveolitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. Curr Opin Pulm Med 1998 ; **4** : 98-102.

照屋 勝治

平成 4 年 琉球大学医学部卒業

現在, 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター病棟医長

専門分野: 呼吸器, 感染症

E-mail : kteruya@acc.ncgm.go.jp