

(共催：鳥居薬品株式会社)



岡 慎一氏

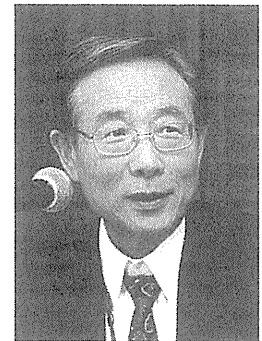
HIV 感染者における 早期治療介入の重要性 ～ウイルスの変異を見据えて～

演者・岡 慎一氏

(Oka Shinichi, 独立行政法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長)

座長・木村 哲氏

(Kimura Satoshi, 東京通信病院 病院長)



木村 哲氏

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者は、多剤併用療法 (HAART) の登場や新規治療薬の開発により、長期生存が可能となった。その一方で、ウイルスが変異し、免疫逃避ウイルスが蓄積されることで、病状の進行が大幅に早くなっているという新たな問題が指摘されている。このような現状を踏まえ、早期診断と早期治療の重要性を改めて示すランチオンセミナーが 2011 年 4 月 22 日、第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 (東京) で開催された。

国立国際医療研究センターの岡 慎一氏はその中で、HIV 感染者の予後が良くなったとはいえ、それにはエイズの発症前に発見し適切な時期に適切な治療を行ったという条件がつくことを指摘し、一方、ウイルスの免疫逃避を背景に最近の患者の病状進行は早まっていると報告した。早期診断、早期治療介入の重要性から、保健所だけでなく医療機関における HIV 検査の敷居を下げる必要があるとの見解を示した。

■従来のエイズの常識は本当か？

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療は年々進歩し、今ではエイズで死亡することは殆どなくなったと言われる。また、HIV の感染からエイズを発症するまでには約 10 年の無症候期があるとされてきた。しかし、近年これらは一概には常識と言えなくなっている。実際の症例や最近の動向を示しながら、早期診断と早期治療が患

者個人はもとより、より広い視野からも重要であることを報告する。

■発症前に感染が発見されれば、エイズで死亡する人は殆どいなくなった

はじめに、治療法の進歩によって HIV 感染者の予後が良くなったことを初めて明確に示したのは、2007 年に発表されたデンマークのコホート

- EuroSIDA study. *Antivir Ther* 14: 75-83, 2009.
25. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al; Swiss HIV Cohort Study. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 170: 57-65, 2010.
 26. Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during Atazanavir Treatment in 2,404 Patients in the Italian Atazanavir Expanded Access Program and MASTER Cohorts. *Infection* 37: 244-249, 2009.
 27. Josephson F, Andersson MC, Flamholz L, et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naïve HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 349-357, 2010.
 28. United States Department of Health and Human Services. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents-December 1, 2009. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL001419.pdf> accessed on Jan 17 2011.
 29. European AIDS Clinical Society. Guidelines of Clinical Management and Treatment of HIV infected adult in Europe. Version 5, 2009. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/EACS-EuroGuidelines2009FullVersion.pdf> accessed on Jan 17 2011.

© 2011 The Japanese Society of Internal Medicine
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

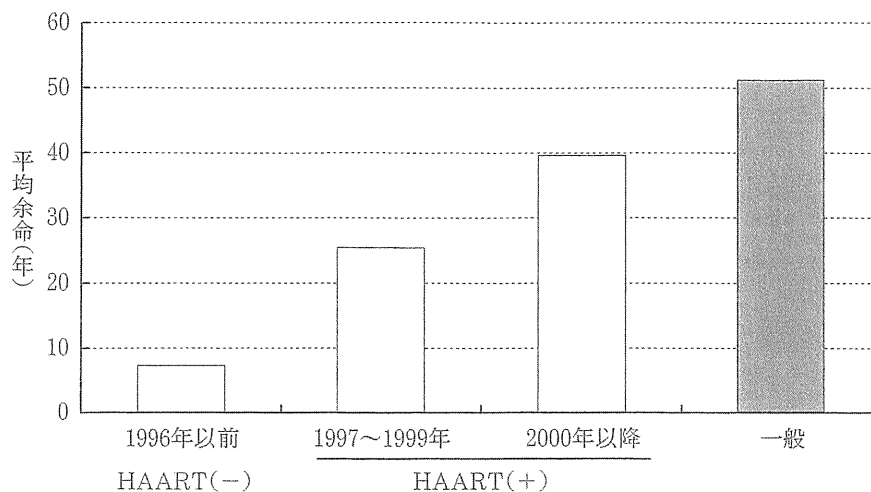


図1 25歳で発見されたHIV感染者の平均余命

HAARTの登場によりHIV感染者の予後は大きく改善された。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス，HAART：多剤併用療法

(文献1より)

試験の結果である。(図1)¹⁾。それによると、25歳で発見されたHIV感染者の平均余命は、多剤併用療法(HAART)がなかった1996年以前は約7年であった。しかし、2000年以降のHAARTを受けている人の平均余命は約40年に伸び、健康人と比べて10年程度の差までに改善されたことが示されている。

わが国においても、2001年以降に治療を開始した2,200例の調査結果から、5年の生存率が98%、8年でも95%に達している。年齢別に見た場合、30歳未満の患者の生存率は8年でほぼ100%であり、若いうちに早期にHIV感染が発見され、適切な治療を受ければ、死亡することはないことが分かる。また、高齢になれば生存率は下がるものの、60歳以上でも80%を超える生存率であることから、日本国内でもHIV感染者の予後は良好であることが分かる²⁾。

しかし、実際の診療においては、診断が遅れた場合は現在でも命を落とすことがある。以下、2例について紹介していきたい。

1) 症例1

44歳の男性で、既往は梅毒、A型肝炎、带状疱疹。もともとヘビースモーカー(40本/日)で、

ある日息苦しさを自覚してから、2カ月後には仕事を続けられなくなり、体重の急激な減少とともに、咳嗽、呼吸困難、発熱を認め、3カ月後に近医を受診した。

HIV専門医であれば既往歴からHIV感染を疑うところであるが、近医では診断に結びつかなかった。胸部X線では両側性すりガラス様陰影が見られ、抗生剤・抗真菌剤を投与しても改善されず、重篤な特発性間質性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法が行われた。パルス療法後、臨床症状は一時的に改善するも、すぐに再燃し2度目のパルス療法を受けた。その後、HIV感染とニューモシスチス肺炎(PCP)が判明したが、2度目のパルスは効果がなく、病状が悪化し死亡した。

2) 症例2

37歳の男性で、外来受診が不定期であり、半年間受診がなく無治療なうえ、CD4数も低値(10/ μ L)であった。発熱と呼吸困難を主訴に、ある金曜日の夕方に受診。胸部X線では異常が認められなかったが、息苦しいということで入院し、週明けに検査を予定していたものの、翌日呼吸不全で死亡した。病理診断の結果、播種性クリプトコッカス症が判明した。これは、免疫不全のために炎

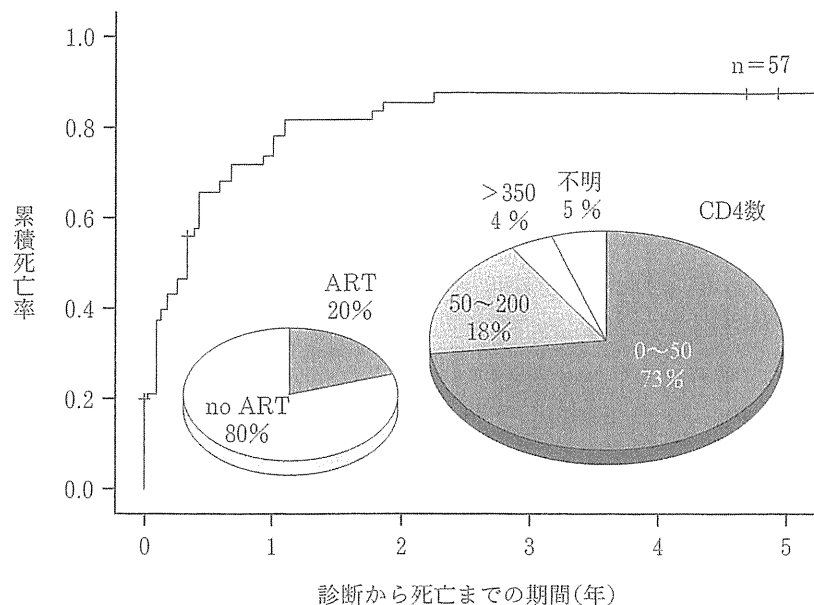


図2 HIV-1 診断から死亡までの期間

独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・開発研究センターで、エイズで死亡した患者の大多数が重度の免疫不全で発見されており、エイズ発症前に感染者を発見することが重要である。

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス1型，ART：抗レトロウイルス薬

(独立行政法人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)

症細胞の浸潤がなく，X線像では異常がないように見えたからである。

■エイズを発症する前に

HIV 感染を発見することが重要

独立行政法人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（以下、ACC）で、エイズで死亡した57例のHIV診断から死亡までの期間を見ると，約8割が診断から1年以内の死亡であり（図2），重篤な日和見感染症を併発して，救命できなかった症例が殆どである。

死亡例の多くは治療を受けておらず，CD4数200/ μ L以下の重度の免疫不全で発見された症例が殆どであった。

治療法が進歩し，エイズで死亡することはあまりなくなってきたが，エイズを発症する前に発見され，適切な時期に治療が開始されることが前提となる。エイズ発症後では，現在でも治療が難しい場合があり，いかにエイズを発症する前にHIV感染を発見するかが重要である。

■感染からエイズ発症までの期間は短くなってきた

従来の常識では，HIVに感染すると，ウイルス量が急激に増加する1カ月程度の感染初期を経て，無症候期が約10年続き，その後免疫が一定レベル以下に低下すると，ウイルス量が増加して，エイズを発症するとされてきた。

しかし，最近，患者の病状進行は早まっていると思われる。ACCにおいて，PCPで受診した患者で，CD4数は50/ μ L以下と低いが，3年前のHIV抗体検査では陰性であったという症例を経験した。感染して3年以内にも関わらず，CD4数が大きく低下し，PCPを発症したことになる。同様の症例が近年頻繁に見られ，感染からエイズ発症までの期間が短くなってきているのではないかとと思われる。

そこで，1997年から2007年までにACCで急性HIV感染が確認された108例のうち，解析可能であった82例を対象に病状の進行について検討した。（図3）³⁾。急性HIV感染は6カ月以内の

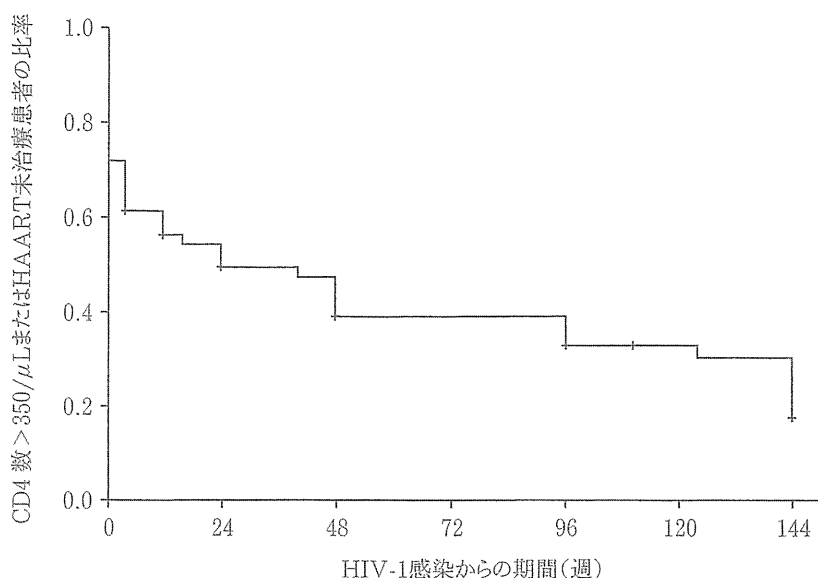


図3 急性感染者 CD4 数の推移 (1997 ~ 2008 年コホート)

急性感染者の CD4 数の低下率を見ると約半数は半年以内に 350/ μ L を下回り、3 年後には約 8 割が 350/ μ L を下回る。

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型，HAART：多剤併用療法

(文献 3 より)

感染が明らかな場合とし、CD4 数が 350/ μ L 以下に低下、または HAART を開始した場合を病状の進行とした。急性期に見られた主な臨床症状・所見は、発熱 (91%)、リンパ節腫脹 (63%)、咽頭炎 (53%)、多様な発疹 (50%) の他、下痢 (37%)、全身倦怠感 (32%)、頭痛 (26%)、筋肉痛 (20%) などだった。解析の結果、わずか半年で半数の患者に病状の進行が見られたことが分かる。3 年後には約 8 割で病状が進行していた。この解析における病状進行の定義はエイズの発症ではないが、10 年の潜伏期間という従来の常識とはあまりに差がある。

さらに、最近の HIV 感染者と血友病患者において、感染から 3 年後の CD4 数の低下を比較した。血友病患者は 1983 年頃に感染したと思われ、非加熱血液製剤が使われなくなった 1985 年以降は感染がないと思われる。少なくとも 3 年以上経過した 1988 年の血友病患者で、CD4 数 350/ μ L 以上を維持している患者比率は約 47% であった。これに対して、最近の HIV 感染者は感染して

から 3 年後に CD4 数 350/ μ L 以上を維持している患者比率は約 13% しかおらず、血友病患者に比べて有意に低いことが分かった。(p < 0.001)。(図 4)³⁾。

この解析は全例の解析とはいえ、施設による偏りを否定できないため、現在、多施設での確認を検討している。

■免疫逃避ウイルスの蓄積

患者の病状進行が早くなっている背景として最近注目されているのが、HIV の変異である。病状の進行に関与する因子として、ヒト白血球型抗原 (HLA) が重要とされる。日本の血友病患者のウイルス量と CD4 数を比較すると、血友病患者の病気の進行は比較的遅く、特に HLA-B*51 を有する患者では病状の進行に抵抗性を示すことが分かった⁴⁾。

これは、HLA-B*51 が免疫系に提示する HIV 蛋白 (エピトープ) に強力な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導能があるためである。HIV の逆転写酵素の

128～135 番のアミノ酸残基に当たるエピトープである。

しかし、このエピトープは、特に 135 番のイソロイシン (I) が他のアミノ酸に変異すると、HIV が

CTL に認識されなくなり、免疫逃避が起きてくる。

ACC の 256 例について検討したところ、HLA-B*51 を持たない患者では 201 例中 72 例で野生型の I が残っていたが、トレオニン (T) のみならず他のアミノ酸への変異も多く見られた。HLA-B*51 を持つ患者では、55 例のうち I のままの野生型は 1 例もなく、T への変異 (38 例) を中心に他のアミノ酸への変異が認められた。

同様の検討は、全世界 2,000 例以上で行われている⁵⁾。世界的にも、HLA-B*51 を持つ患者では 135 番の I が他のアミノ酸 (X) に変わる免疫逃避変異 (I135X) が 96% にものぼり、HLA-B*51 を持たない患者でも 29% を数える。変異は I135T が多いが、この I135T の変異を持つウイルスは野生型とほぼ同じ増殖能を持つため、野生型に置き換わることなく蓄積していくことが考えられる。

ACC で、HLA-B*51 を持たない 1980 年代の血友病患者と最近の患者で I135X の保有率を比べたところ、20% だった I135X の変異が 70% に上昇しており、HLA-B*51 を持たない患者にも免疫逃避ウイルスが蓄積してきていることを示している。(図 5)⁵⁾。最近では、HLA-B*51 を持つ患者は HLA-B*51 を持たない患者に比べて、病状

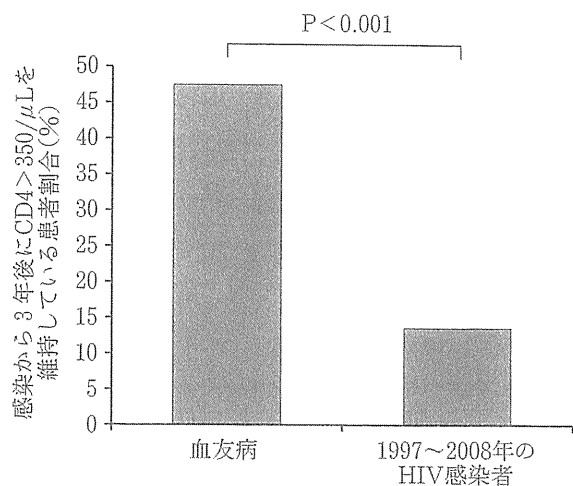


図 4 感染から 3 年後に CD4 > 350/μL を維持している患者割合

血友病患者と 1997～2008 年の HIV 感染者における、感染から 3 年後に CD4 > 350/μL を維持している患者割合の比較を示す。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(文献 3 より)

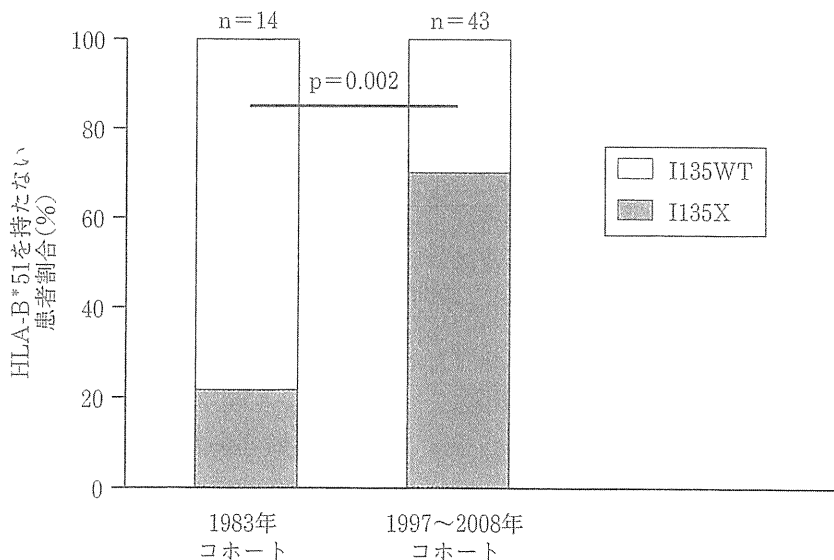


図 5 免疫逃避変異 I135X の頻度

HLA-B*51 を持たない患者にも、免疫逃避ウイルスが蓄積してきている。

HLA：ヒト白血球型抗原，WT：野生型

(文献 5 より)

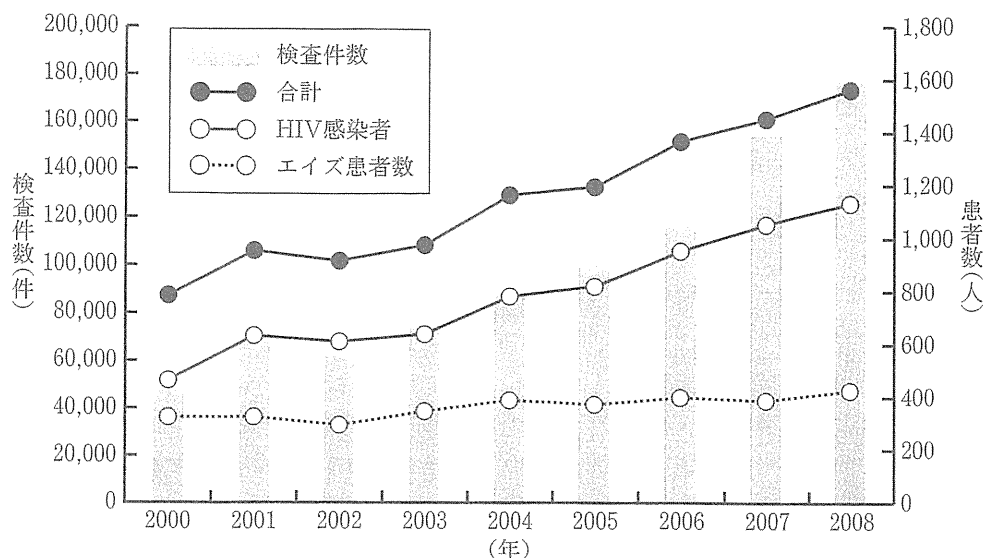


図6 保健所等における検査件数と HIV 感染者 / エイズ患者数の年次推移

HIV の検査件数は 2005 年以降増加し、HIV 感染で発見される患者が増える一方、エイズで発見される患者は増えていない。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(厚生労働科学研究エイズ対策研究事業より)

の進行が逆に早くなっている事例も認められている。

以上まとめると、血友病患者は HIV が日本に初めて入ってきた時の患者で、その時点では HLA-B*51 が病状の進行に抵抗できていた。しかし、最近では日本人から日本人へ HIV が感染して継代され、HLA-B*51 の免疫から逃避するウイルスが国内で蓄積し、HLA-B*51 は既に HIV に抵抗できなくなっている。それどころか、HLA-B*51 があると、病状の進行が逆に早くなっている。他の HLA でも同様の変異が起きていると考えられ、最近の病気の進行が非常に早いことの裏付けになるものと思われる。

このことは、エイズ発症前に HIV 感染を発見するための猶予期間が、かつての 10 年から現在は数年程度しかないことを意味し、この点からもやはり HIV 検査の重要性が増している。

■医療機関での HIV 検査の敷居を 下げる必要がある

HIV の抗体検査は現在、無料匿名で保健所にお

いて受けることができるが、検査を保健所だけに任せておいて良いであろうか。次にこの点について考えてみたい。

図6は、2008年までの年間の保健所などにおける検査件数と HIV 感染で発見された患者数、エイズで発見された患者数の推移である。検査件数は 2005 年以降増加し、それに伴い、HIV 感染者が増える一方、エイズ患者は増えていない。これは好ましいことで、今後、HIV 感染で発見される患者が増え、エイズで発見される患者が減ることが理想である。

しかし、ACC では、このような保健所などでの自発検査 (VCT) で発見される患者は全体の 33% に過ぎない。疾患精査中の発見が 46% と最も多く、術前・入院スクリーニングによる発見が 18% で、早期発見のためには VCT を増やす必要がある。(図7)。

日本での最近 1 年間の新規 HIV/ エイズ感染者数は約 1,500 例、うちエイズ発症後の発見が約 400 例ある。また、VCT での発見は約 500 例であり、残り約 1,000 例が医療機関で見つかつて

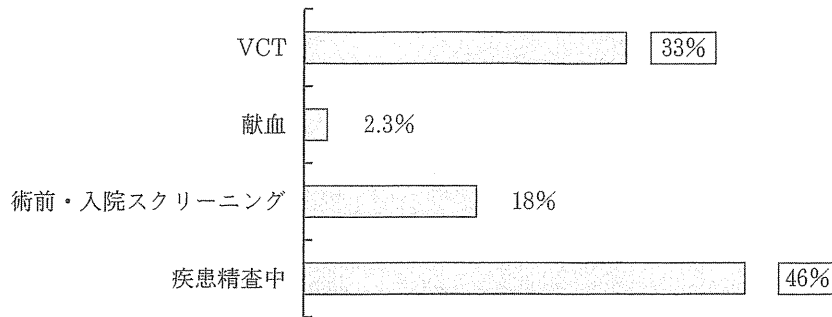


図7 HIV 感染診断の契機

自発検査 (VCT) で発見される患者は全体の 33%に過ぎず、早期発見のためには、医療機関での HIV 検査に対する敷居を下げる必要がある。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(独立行政法人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)

いることになる。では VCT をさらに増やすためには、保健所での検査を 3 倍に増やせば良いかという、そう単純ではない。保健所の検査件数は既に上限に近づいているのが現状である。

2009 年には新型インフルエンザが流行し、保健所では HIV 検査まで手が回らず、HIV 感染での発見数が落ち込む事態も起きている。そのしわ寄せが 2010～2011 年に来て、エイズで発見される患者数が増えることも懸念される。

一方、医療機関での検査も進んでいない。我々が全国のエイズ拠点病院に対して毎年行っているアンケート調査によると、性感染症 (STI) の既往のある人を見た時、HIV のスクリーニング検査を行っているのは、2003 年の 20% から上昇してきたとはいえ、2008 年でも 35% に過ぎない。

STI で受診して、HIV 検査を行い、早期に診断、治療を行うことで、良好な経過を辿れる症例は多い。梅毒、淋病・クラミジア症、アメーバ赤痢・肝膿瘍、A 型・B 型肝炎、性器ヘルペス、尖圭コンジローマといった STI を見たときは 100% HIV 検査を行いたい。

一般の医療機関で“いきなりエイズ”になって来る人をなくすには、HIV の早期発見はその患者の命を救うことであるという意識を強く持ち、HIV

検査に対する敷居を下げなくてはならない。抗体検査の保険適応に関しても、STI の既往例が対象になるのかどうか不明確であるなど、今後の検討が望まれる。

■治療は個人の病状進行だけでなく、地域の HIV 感染の蔓延を抑える

HIV 感染症に対する治療は、患者個人の病状の進行を抑えるだけではない。カナダの研究によると、地域における治療のカバー率が増えると新規感染者が減少することが示されており、治療によってその地域における HIV 感染の蔓延が抑えられることも、最近よく指摘されている⁹⁾。

HIV 感染症の現状を把握し、確実な早期診断と早期治療を行うことにより、患者はそれまでの生活をそのまま継続していくことが可能である。

■Take Home Message

HAART の登場により、HIV 感染者の予後は劇的に改善され、今ではエイズを発症する前に発見されれば、死ぬことは殆どなくなった。今後も新薬の開発は順調に進んでおり、治療法がさらに改良されていくことは間違いない。

しかし、最近ではウイルスの変異により、免疫逃

避ウイルスが蓄積したため、自然経過における病状の進行が早まっていると考えられる。従来、HIVの潜伏期間は約10年とされたが、最近は感染から数年で発症する患者が増えており、猶予期間が短くなってきた。これまで以上に早期発見、早期治療介入が重要となる。

現状では、HIV感染者の発見が一番多いのは、保健所の抗体検査ではなく医療機関での検査だが、まだまだ見過こされたり、発見が遅れるケースは跡を絶たない。医療機関でのHIV抗体検査の敷居を下げ、より積極的に抗体検査を勧める必要がある。

HIV感染を見つけてあげることが、患者の命を救うことなのである。

文 献

- 1) Lohse N, Hansen ABE, Pedersen G, et al: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* **146** : 87-95, 2007.
- 2) HIV感染症治療薬共同使用成績調査 13年次報告書 (HRD 共同調査) : <http://www.hrd.gr.jp/>
- 3) Nakamura H, Teruya K, Takano M, et al: Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* **50** : 95-101, 2011.
- 4) Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, et al: Long-term control of HIV-1 hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J Virol* **84** : 7151-7160, 2010.
- 5) Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J, et al: Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* **458** : 641-645, 2009.
- 6) Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al: Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada : a population-based study. *Lancet* **376** : 532-539, 2010.



シリーズを始めるにあたって —日本におけるHIV/AIDS診療の変遷—

東京通信病院 病院長

木村 哲

1. はじめに

この度、「日本におけるHIV感染症の動向と現状」シリーズを10回にわたり連載することになりました。全国ブロックごとにそれぞれの地域における動向や現状、取り組みなどを紹介していただく予定ですが、このシリーズを始めるにあたって、日本全体の状況や治療法の現状とその変遷について、概観したいと思います。

AIDSの流行が初めて確認されたのは1981年で^{1, 2)}、それまで健康であった若者が免疫不全に陥り、ニューモシスティス肺炎やカポジ肉腫などを発症する原因不明の疾患として注目されることとなりました。翌1982年にAcquired Immunodeficiency Syndrome(後天性免疫不全症候群, AIDS)と呼ぶことに統一され、1983年にはフランス パスツール研究所のモンタニエ博士のグループのパレシヌシ博士らにより、その原因が新種のレトロウイルスLAV(Lymphadenopathy-associated Virus; 1986年にHuman Immunodeficiency Virus, HIVと命名された)によるものであることが明らかにされました³⁾。この発見によりモンタニエ博士とパレシヌシ博士は2008年にノーベル医学生理学賞を授賞されました。パレシヌシ博士は2009年6月に来日され、東京で講演されましたが、筆者はその時のシンポジウムでシンポジストとして、彼女とディスカッションする機会に恵まれました。

世界でこれまでに7,000万人程度がHIVに感染したと考えられ、その約半数が既に亡くなっているなど、

新興感染症の中では最大の広がりを示しています。サハラ砂漠以南のアフリカを中心に、今や世界各国で蔓延していますが、ようやく流行の勢いが収まり始め、世界全体では新規の感染者数は1996年前後で、また、新規AIDS発症者数は2005年前後でそれぞれ頭打ちとなり、いずれもその後、減少傾向がみられています(UNAIDS: AIDS epidemic update, Dec, 2009)。

2. 日本におけるHIV感染症の現状

世界の動向に反し、日本では感染者・発症者が増加の一途をたどっています。血液製剤による感染を除く動向調査によれば、2008年1年間のHIV感染者報告数は1,126名、AIDS発症状態でHIV感染が確認された症例が431名で、これらの数字は1985年の動向調査以来、ほぼ毎年記録を更新してきました(図1)。これに対し、2009年にはHIV感染者の報告数が珍しく減少しました。その理由としては、新型インフルエンザ流行の影響でHIV/AIDS啓発イベントが中止されたり、保健所での検査が制約を受けたこと、AC(日本公共広告機構)による検査普及のポスター掲示やテレビ広告が2009年6月で終了したことなどにより、抗体検査を受けた人が減ったため発見数も減ってしまったと考えられます。2010年になっても検査件数は回復せず、HIV感染者の報告は1,075名でした。検査の低迷を反映し、AIDS発症でHIV感染が分かった方は469名に増加しました。

問題は、これらの数字がHIVの抗体検査を受けて陽性と判明し報告された人数であり、感染しているものの検査を受けていない人も多いと推測されている点です。橋本らの推計⁴⁾によれば2007年の未報告(未検査)の日本人HIV感染者(AIDS未発症)は6,400人と推計され、実際の報告数(967人)は全体の13%でしかない。すなわち、感染者の13%程度しか検査を受けていないと推定されるのです。周知のように、適切な抗HIV療法(ART)を継続していればAIDSを発症することはないのに、検査を受けていないためAIDSを発症するまで放置する結果となっています(表1)。発症してからではARTも十分な効果が発揮できない場合が多く、免疫再構築症候群で苦勞することも多くなります。感染予防と共に、早期発見(抗体検査)とこれに連動した時宜を得たARTの開始が重要です(治療開始時期に関する最近の動きは後述)。

日本人で感染経路別に見た場合、感染経路が不明なものを除くと性的接触による感染がほとんどで、特に男性同性間の性的接触が全体の約7割(HIV感染者で約8割、AIDS発症者で約6割)を占めています。他のSTDを合併していることも少なくありません。既往も含めSTDがある時はHIV感染症がないか、確認する必要があります。

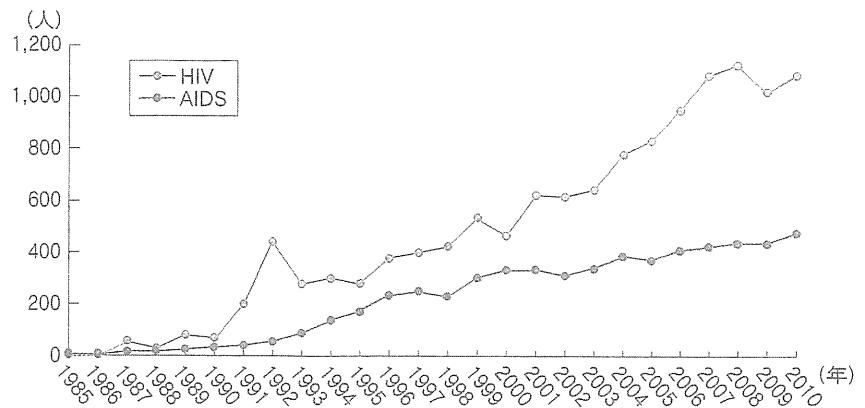


図1 日本における新規HIV感染者と新規AIDS発症者*の報告数
(* HIV感染者として報告されていた者からのAIDS発症は含まれない)

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年改訂)

- 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. コクシオイトセス症(全身に播種または肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
 4. ヒストプラズマ症(全身に播種または肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
 5. ニューモシステイス肺炎
- B. 原虫症
 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(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こったもの)
 - 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見られる場合に限る
 12. 非結核性抗酸菌症(全身に播種または肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
- 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ヵ月以上継続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの, 生後1ヵ月以後で気管支炎, 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. カポジ肉腫
 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見られる場合に限る)
- 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)



3. HIV感染症の経過が速くなっている可能性も

感染後、平均約10年の無症状期が続くと言われてきました。この時期は表面上、無症状であっても、CD4陽性リンパ球への感染が広まり、このリンパ球サブセットが次第に枯渇して行きます。末梢血中のCD4陽性リンパ球数が絶対数で200/ μ L(成人正常値:700~1,300/ μ L)、あるいはリンパ球の中に占める割合が14%以下にまで下がると、免疫力の低下のためにさまざまな日和見感染症やリンパ腫などが生じ易くなります。

最近の熊本大学エイズ学研究センター、国立国際医療研究センターACCを含む国際研究では、進行を抑えるHLAからエスケープする変異を遂げたHIVが、そのHLA頻度の高い地域で流行していることが示され⁵⁾、そのようなエスケープ株による感染の場合は、HLAによる抑制力が弱いので病態の進行が速いことが示唆される⁶⁾ようになりました。このことはHIVが一層ヒトの体内で増殖しやすくなってきていることを示しており、その場合は発症までの期間が短いので、早期に抗体検査を受けるよう勧める必要性が高まっていると言えます。

4. 抗HIV療法(ART)の歩み

抗HIV薬の最初の薬は核酸系逆転写酵素阻害薬のAZT(Azidothymidine, Zidovudine)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ました。HIV診療を始めていた私たちには待ちに待った治療薬でしたが、1日1,200mg、分6は副作用が強く、服薬を続けられる患者さんは一人もいませんでした。そこで、用量比較試験を実施し、日本人には400mg、分4が適していることを立証しました⁷⁾。しかし、AZT単独療法では耐性ウイルスが出現するため、効果は数ヵ月程度しか持続しませんでした。

数年経って同じ核酸系の逆転写酵素阻害薬であるddI(1992年承認)が使用可能となりましたが、やはり

単剤では効果が数ヵ月しか持続せず、2剤を同時併用したり、交互に投与する多施設協同の臨床試験を試みましたが、いずれも良い結果は得られませんでした。

長期にわたり血中HIVを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⁸⁾されてからのことです。これがいわゆるHAART(Highly Active Antiretroviral Therapy)の始まりで、アメリカでは1995年から、日本では1997年から可能となりました⁹⁾。併用療法が始められた当初はその著しい効果が印象的であったため、Antiretroviral Therapyの前にHighly Activeと言う修飾語が付き、HAARTと名づけられましたが、最近Highly Activeであることが必要条件であり常識となったため、単にARTと呼ばれるようになってきました。

初期のプロテアーゼ阻害薬(サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビルなど)は、いずれも副作用や服用回数、服用回数が多く、服用を継続するにはかなりの努力が必要でした。その後、副作用、服用回数、服用回数の少ないもの、耐性が出来にくいものなどが次々開発され、核酸系逆転写酵素阻害薬にも新薬が追加されました。また、非核酸系逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、侵入阻害薬も開発され、治療の選択肢が多彩になってきました。これらの進歩により、1日1回(quaque die; QD)の服用で済む組み合わせも可能となり、HIV感染症の疾患特性が「コントロール可能な慢性感染症」として定着しました。

現在日本で承認されている抗HIV薬は表2に示すように20種類を越え、この他に2成分の配合剤もあります。

5. 初回ARTの組み合わせ

HIVは服薬アドヒアランスが低下すると容易に変異し、薬剤耐性を獲得します。しかも、同じクラスの薬剤に対し交差耐性が生じやすいので、一旦耐性ができ

てしまうと同じ系統の薬が使えなくなる場合が多いのです。このことから、初回治療には出来るだけ効果が確実で、副作用も少なく継続しやすい組み合わせを選択し、長期にアドヒアランスが維持できるものとする必要があります。初回治療を如何に長く保たせられるかが治療成功の秘訣と言えます。

最新の米国DHHSのガイドライン¹⁰⁾では初回治療として選ぶべきARTとして、①推奨される組み合わせ(優先処方)、②代替(次善)の組み合わせ、③容認できるがデータがまだ十分でない組み合わせ、④容認できるが慎重に使用すべき組み合わせなどが示されています。

表3には推奨される組み合わせと代替(次善)の組み合わせのみを示します。優先処方にある薬剤はインテグラーゼ阻害薬のラルテグラビルを除き、いずれもQD(1日1回)処方が可能であり、QD処方が中心となっています。ラルテグラビルは1日2回の服薬が必要ですが、それを上回る利点があることから、優先処方に選ばれています。

6. ARTの開始時期

いわゆるHAARTが開発された1995年頃は、“hit early and hard”が合言葉とされ、感染が分かっただけでCD4陽性リンパ球数に関係なく治療が開始されました。しかし、CD4陽性リンパ球500/ μ L以上で開始しても、あまりメリットがないことが示され、1999年頃からは500/ μ L以下になってから開始することが推奨されるようになりました。

表2 抗HIV薬の開発状況

逆転写酵素阻害薬		プロテアーゼ阻害薬	インテグラーゼ阻害薬	侵入阻害薬(CCR5阻害)
核酸系	非核酸系			
Zidovudine (AZT, ZDV)	Nevirapine (NVP)	Saquinavir (SQV)	Raltegravir (RAL)	Maraviroc (MVC)
Didanosine (ddI)	Delavirdine (DLV)	Ritonavir (RTV)		
[Zalcitabine] (ddC)	Efavirenz (EFV)	Indinavir (IDV)		
Sanilvudine (d4T)	Etravirin (ETR)	Nelfinavir (NFV)		
Lamivudine (3TC)		[Amprenavir] (APV)		
Abacavir (ABC)		Lopinavir/RTV (LPV/r)		
Tenofovir (TDF)		Atazanavir (ATV)		
Emtricitabine (FTC)		Fosamprenavir (FPV)		
		Darunavir (DRV)		

2011.05現在

()内は略号, []内は現在発売中止中。r;ブースターとしての少量RTV
核酸系逆転写酵素阻害薬ではAZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTCなどの配合剤がある

表3 最新のHAART組み合わせ⁵⁾

1. 推奨される組み合わせ(優先処方)
EFV + TDF/FTC
ATV/r + TDF/FTC
DRV/r + TDF/FTC
RAL + TDF/FTC
妊婦の場合: LPV/r + AZT/3TC

2. 代替(次善)の組み合わせ
EFV + (ABC or AZT)/3TC
NVP + AZT/3TC
ATV/r + (ABC or AZT)/3TC
FPV/r + (ABC or AZT)/3TC または FPV/r + TDF/FTC
LPV/r + (ABC or AZT)/3TC または LPV/r + TDF/FTC
SQV/r + TDF/FTC

注)/(スラッシュ)は配合剤であることを示す。/rはブースターとしてのRTV併用。但し、LPV/rはブースターとしてのRTVを含有する配合剤である。

一方、HIVはリンパ球のDNAに取り込まれ、長く受け継がれるため、ARTは70年以上続けなければならない¹¹⁾ことも明らかとなり、余り早くからARTを開始す



ると耐性ウイルスの出現を許してしまう心配があることから、服薬開始を更に遅らせ2001年頃からはCD4陽性リンパ球が $200/\mu\text{L}$ 以下で治療開始、 $200\sim 350/\mu\text{L}$ では治療を考慮するとのガイドラインとなりました。

その後、長期にわたり服薬しやすい1日1回もしくは2回で済むレジメが可能となり、副作用の少ない薬ができてきたことから、アドヒアランスの維持に対する懸念が少なくなり、これまでより早い時期から始めても長期にわたって耐性ウイルスの出現を抑えられる見通しとなってきました。そのことを反映し、2009年12月、2011年1月のDHHSのガイドライン¹⁰⁾ではCD4陽性リンパ球が $350/\mu\text{L}$ になったら治療を開始すべきことが明確にされました。しかも、DHHSガイドライン作成の委員全員がCD4陽性リンパ球が $350\sim 500/\mu\text{L}$ での治療を(強く、或いは中程度に)推奨しています。更に、CD4陽性リンパ球が $500/\mu\text{L}$ を越える患者に対する治療にも委員の半数が前向きな姿勢を示しており、残る半数の委員もオプションとしての治療開始を認めている状況です。

7. 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ましたが、ARTの出現により「コントロール可能な慢性感染症」になりました。QDを中心としたARTの進歩は大きな救いであり、このことを生かすためにも積極的に抗体検査を勧め、機を逸することなくARTを推奨すべきと考えられます。

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ます。最善の検査と治療を提供するとともに、陽性者に対する理解と色々な側面での支援が必要であることは言うまでもありません。

このシリーズの情報が皆様の日常の診療とケアに役立つことを祈念いたしております。

文献

- 1) Gottlieb MS, et al : Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men : Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981 ; 305 : 1425-31.
- 2) CDC : Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981 ; 30 : 250-2.
- 3) Barre-Sinoussi F, et al : Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983 ; 220 : 868-71.
- 4) 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 2009 ; 11 : 152-7.
- 5) Kawashima Y, et al : Adaptation of HIV-1 to HLA I. Nature 2009 ; 458 : 641-5.
- 6) Nakamura H, et al : Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. Intern Med 2011 ; 50 : 95-101.
- 7) Kimura S, et al : A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. Intern Med 1992 ; 31 : 871-8.
- 8) 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 1997 ; 337 : 734-9.
- 9) 木村 哲, 他 : 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 1998 ; 14 : 1821-34.
- 10) DHHS : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. January 10, 2011. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentsGL.pdf>
- 11) Siliciano 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 2003 ; 9 : 727-8.

著者連絡先

東京通信病院

〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23

エイズの発見から30年

きむら さとし
木村 哲

東京通信病院 病院長



木村 哲

1967年 東京大学医学部医学科卒業
1973年 米国ペンシルバニア大学医学部に留学
1996年 東京大学医学部感染制御学教授、同第一内科教授
2006年 東京通信病院院長
研究テーマ：内科、HIV感染症、感染制御 趣味：スキー

はじめに

米国で初めてエイズが発見・報告されたのは、今から30年前の1981年のことでした。それまで健康であった若者が免疫不全に陥る、原因不明の奇病とされました。しかし、早くも1983年にはその原因が、今でいうHIVによるものであることが、フランスパスツール研究所のモンタニエ博士のグループのバレシヌシ博士らにより、明らかにされました。この発見により両氏は2008年にノーベル医学生理学賞を授賞されました。

全世界でこれまでに7,000万人程度がHIVに感染したと考えられ、新興感染症の中では最大の広がりを見せています。世界の動向では新規の感染者数は1996年前後で、また、新規エイズ発症者数は2005年前後で頭打ちとなり、いずれもその後減少傾向がみられています（UNAIDS: AIDS epidemic update, Dec, 2009）が、日本では相変わらず増加傾向が続いています。エイズが増えている理由は抗体検査を受けている人が年間で感染者のわずか13%程度しかいないためです。

HIVの由来

バレシヌシ博士による発見の後、1986年に西アフリカ地域で流行しているものが、欧米で分離されたHIVとやや異なるものであることが判明し、それまでのHIVはHIV-1、西アフリカのものはHIV-2と名付けられました。実は、両者とも古くから存在していたのではなく、アフリカの霊長類に感染しているサル免疫不全ウイルス(SIV)が1930年頃に、HIV-1は中央アフリカのチンパンジーから、またHIV-2は西アフリカのスーティマンガベイから、ヒトに伝播する形に変異したものであることが判りました。

病原微生物の大部分は地球上に人類より古くから存在し、新参者の人間を襲ってきました。薬剤耐性菌の歴史はペニシリン以来の数十年ですが、*mecl* 遺伝子にしても、ブラスミッド性の耐性遺伝子にしても、いつどのようにして作

られ、細菌に入り込んだのか、その由来は詳らかではありません。恐らく古くからあったものが選択されてきたのではないのでしょうか。抗菌薬が開発される前から用意されていたのも、不思議です。HIVのようにヒトより遥かに遅れて登場した病原微生物は、新型といわれるインフルエンザウイルス以外には、極めて珍しいのではないのでしょうか。

抗 HIV 療法の歩み

1987年、NIHにおられた満屋裕明先生（現熊本大学教授）は世界で最初の治療薬 AZT を探り当てられました。その後、長期にわたり血中 HIV が抑制できるようになったのは核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤とプロテアーゼ阻害薬または非核酸系逆転写酵素阻害薬を同時併用するレジメが考案されてからのことで、アメリカでは1995年から、日本では1997年から可能となりました。治療法は日進月歩で、AZT のように日本人に合った服薬量・回数が工夫され、あるいは副作用、服薬個数、服薬回数の少ない薬剤が次々と開発されてきました。

現在の多剤併用抗 HIV 療法では HIV を体内から完全に除去することができず、一生服薬しなければならないため、長期にわたり服薬しやすい1日1回（QD）処方好まれています。最近、インテグラーゼ阻害薬や、侵入阻害薬が開発され、選択肢も広がってきました。治療法が確立される前から HIV 診療を行ってきた者にとりましては、まさに隔世の感があります。

おわりに

まだ、色々な不思議や未知が残っていますが、新しい感染症が判ってから2年で原因がわかり、その4年後には最初の治療薬が開発されたのは、異例の速さであり、取り敢えずは科学の勝利といえましょう。残念なのは、日本では未だにエイズ発症者数が増え続けていることと、未だに巷でも医療界でも、HIV 感染症・エイズに対する偏見が根強く残っていることです。

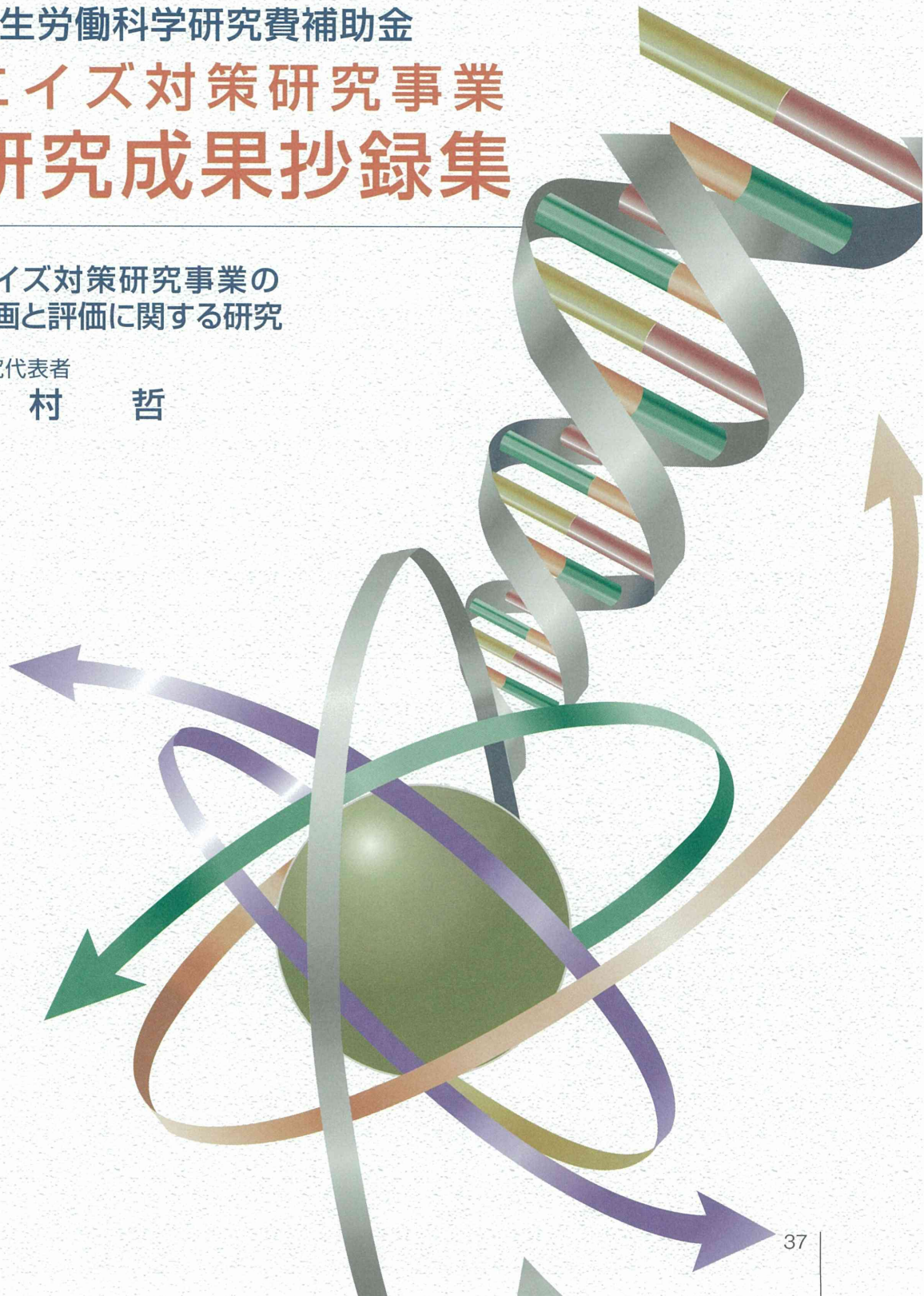
2011

平成23年度

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
研究成果抄録集

エイズ対策研究事業の
企画と評価に関する研究

研究代表者
木村 哲



平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
研究成果抄録集

目 次

研究代表者名	課 題 名	研究期間	頁
2 年目および最終年度研究班			
(1) 竹村 太地郎	HIV-1 複製におけるサイクロフィリン A の機能の解明 －異性化酵素活性欠失変異体を用いた機能解析－	23-23 年度	6
(2) 佐藤 裕徳	HIV の構造、増殖、変異に関する研究	22-24 年度	10
(3) 森 一泰	HIV の感染防止、AIDS 発症防止に関する免疫学的基礎研究	21-23 年度	14
(4) 横田 恭子	HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明	21-23 年度	18
(5) 俣野 哲朗	HIV 感染防御免疫誘導に関する研究	21-23 年度	22
(6) 和田 裕一	HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制 の整備に関する総合的研究	21-23 年度	26
(7) 田中 憲一	安全な生殖補助医療を行うための精液よりの HIV ウイルス分離 法の確立	21-23 年度	30
(8) 岡 慎一	多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究	22-24 年度	34
(9) 岡田 誠治	HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確 立に向けた全国規模多施設共同研究の展開	22-24 年度	38
(10) 山本 政弘	HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究	22-24 年度	42
(11) 白阪 琢磨	HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究	21-23 年度	46
(12) 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	21-23 年度	50
(13) 山下 俊一	HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型 研究	22-24 年度	54
(14) 兼松 隆之	血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のため の組織構築	21-23 年度	58
(15) 斎藤 益満	HLA 発現ヒト免疫構築マウスにおける HIV-1 特異的 CTL の誘 導とその機能解析	23-23 年度	62
(16) 渋谷 健司	HIV 感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究	21-23 年度	66
(17) 加藤 真吾	HIV 検査相談体制の充実と活用に関する研究	21-23 年度	70
(18) 嶋田 憲司	地方公共団体－NPO 連携による個別施策層を含めた HIV 対策に関する研究	21-23 年度	74
(19) 東 優子	個別施策層（とくに性風俗に係る人々・移住労働者）の HIV 感 染予防対策とその介入効果に関する研究	21-23 年度	78
(20) 仲尾 唯治	外国人の HIV 予防対策とその介入効果に関する研究	22-24 年度	82

研究代表者名	課 題 名	研究期間	頁
(21) 木原 正博	国内外の HIV 感染症の流行動向及びリスク関連情報の戦略的収集と統合的分析に関する研究	21-23 年度	86
(22) 木原 雅子	ポピュレーション戦略及びハイリスク戦略による若者に対する HIV 予防啓発手法の開発と普及に関する社会疫学的研究	21-23 年度	90
(23) 安岡 彰	日和見感染症の診断／治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究	21-23 年度	94
(24) 西澤 雅子	高感度薬剤耐性 HIV 検出法を用いた微小集族薬剤耐性 HIV の動態と HAART 治療効果との相関についての研究	21-23 年度	98
(25) 杉浦 互	国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究	22-24 年度	102
(26) 武内 寛明	霊長類ゲノム情報を利用した抗エイズウイルス自然免疫因子の検索およびその新規エイズ治療法への応用	22-24 年度	106
(27) 高宗 暢暁	HIV-1 ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究	21-23 年度	110
(28) 鳴海 哲夫	HIV 侵入の動的超分子機構を標的とするケミカルバイオロジー創薬研究	22-24 年度	114
(29) 滝口 雅文	難治性 HIV 感染症に対する治療法開発の基礎的研究	21-23 年度	118
1 年目研究班			
(30) 湯永 博之	安全かつ効果的な抗 HIV 療法開発のための研究	23-25 年度	124
(31) 片野 晴隆	エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究	23-25 年度	128
(32) 明里 宏文	HIV-1 感染・発症霊長類モデル研究：宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく前臨床評価システムの最適化	23-25 年度	132
(33) 市川 誠一	MSM の HIV 感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究	23-25 年度	136
(34) 宮澤 正顯	APOBEC3 分子のタンパク質レベルの機能性多型を基礎とした HIV-1 複製抑制機構の分子基盤の解明	23-25 年度	140
(35) 日高 庸晴	HIV 感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究	23-25 年度	144

2 年目および最終年度研究班
