

ろが、T20の注射の痛みには耐えきれなくて一度中断してしまいました。そんな時に、ラルテグラビルがEAPで使用できることになり、2007年4月にT20をラルテグラビルへ切替え、もう一回HAARTを再開できたケースです。この患者は、ラルテグラビルがなかったら途中で治療を脱落していたでしょう。

ラルテグラビルへの切替後は非常に調子がよくて、今現在はCD4も300を超えて安定期に入っています。以前まで入退院を繰り返していたのが、今は3カ月に1回の外来通院となり、完全に社会復帰できたという例です。

木村 ラルテグラビルを使い始めてから1年半ですが、今のところ副作用もなく劇的に良くなり、順調に経過しているということですね。

岡 そうですね。唯一、2006年8月の3TC単剤投与時よりもだるさを感じており、自覚的な副作用が発現していることが、この人にとっては特徴的だと思います。しかし、このだるさは日中の活動中にはほぼ何も感じず、帰宅後に眠くなる程度です。それ以外の臨床検査値、肝機能、腎機能はすべて正常値です。今、ACC（国立国際医療センター）で20人前後の患者にラルテグラビルを使用していますが、他にだるさを訴える患者はおらず、一部の患者で発現する副作用であると考えられます。

注*4：ツルバダ®：登録商標

■ラルテグラビルの今後の位置づけ

木村 ラルテグラビルは副作用も少なく、高い有効性が認められていますが、今後、この薬がどのように使用されると考えられるか、あるいはどのように使用されるのが望ましいのかについて、岡先生、お話をお聞かせいただけますか。

岡 例えばNNRTI、NRTIを温存し、PI、インテグラーゼ阻害剤、進入阻害剤で治療することも可能になります。それで万が一失敗しても、まだ今の第一選択薬が使用できるので、より副作用の少ない薬剤をファーストラインで使用する時代が来ると思います（図5）。

そうすると、今は絶対に外すことのできない

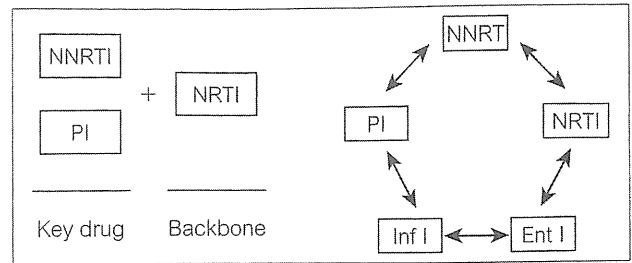


図5 将来の治療ガイドライン

より副作用の少ない治療薬の組み合わせで長期治療を目指す。

NRTIを初回は避けて、例えばインテグラーゼ阻害薬とNNRTIで治療し、それでだめなら、プロテアーゼ阻害薬、NRTIに切替えるということも可能になります。今のようにKey drug、Backboneできっちり固まった組み合わせではなく、もう少しフレキシブルな組み合わせになるのではないかと期待をしています。ぜひNRTIを除いた組み合わせで、きちんとした治療効果が認められればよいと考えています。

木村 今のポイントは2つあると思います。1つは、ラルテグラビルがファーストラインの治療薬としても十分期待できるのではないかとということ。もう1つは、現在のセントラルドグマであるBackboneにラルテグラビルを位置づけるという考え方です。2通りの使い道が今後あるというご意見ですが、味澤先生、004studyの成績などを見て、ラルテグラビルがファーストラインで使用される見込みはありますか。

味澤 今のところ非常に副作用が少ないですし、さらに長期のデータにおいても安全性が認められれば、ファーストラインでラルテグラビルを使用し、なるべく副作用を発現させずに治療を継続することが可能になると考えられます。やはり1日1回投与で済めばそれが一番患者にとって好ましいので、今後の開発に期待されます。

木村 現在は1日2回投与（分2）ですが、1日1回投与（分1）でも大丈夫というエビデンスが出れば、さらに使いやすい薬になるということですね。今後は1日1回投与の開発についても力を入れていただきたいと思います。本日はありがとうございました。

CONGRESS REPORT

XVII International AIDS Conference

第17回 国際エイズ会議 Mexico City 2008

(2008年8月3日～8日、メキシコシティ)

リポーター 木村 哲
東京通信病院 病院長

ラテンアメリカで初の国際エイズ会議として注目された第17回国際エイズ会議は、2008年8月3日～8日にわたり、標高2,240mのメキシコシティで開催されました。

開会式は市中心部の広大な公園にある国立劇場で行われましたが、入場には登録バッジのほかにパスポートの提示が求められ、ボディーチェックの後、金属探知のゲートをくぐるという厳戒ぶりでした。しかし、ラテンの陽気な歌や派手で情熱的な民族舞踊で始まったこともあり、IAS(国際エイズ学会)会長、メキシコ大統領、同保健大臣、ならびにUNAIDS(国連合同エイズ計画)、WHO(世界保健機関)、国連などのスピーチがありました。例年になく拍手が多い開会式でした。

Universal Action Now

学会場は郊外にあるCentro Banamexという大きな建物でしたが、なにしろ参加者数は2万2千人。大変賑やかで、広いロビー(写真1)もまともに歩けないほどでした。小川を挟んですぐ隣にある競馬場も登録受付やGlobal Villageに活用されていました。ちなみにBanamexとは昔の国営銀行の名前(Banco de Mexicoの短縮形?)で、民営化後もそのままの名称で銀行をしているとのこと。街にはBanamexの支店やATMが見られました。

さて、今回の学会のテーマは“Universal Action Now”でした。意味するところは、2010年までにHIVの予防・治療・ケア・

支援をすべての人が享受(Universal Access)できるようにし、差別・偏見をなくすという2つの目標を達成するために「皆で今すぐ行動しよう」との呼びかけです。

治療については、新薬の成績の紹介もありましたが、“3 by 5”(2005年までに300万人に治療を提供する)が2年遅れで達成されたものの、まだHAARTを必要とする人の僅か30%にしか提供されていない。毎年、270万人の新たな感染者が発生しているので、今のペースではHAARTを必要とする人の増加に追いつかないとの危機感が演出されていました。Clinton元米国大統領が講演で140万人分の治療費を寄付すると表明したことも話題となっていました。

検査のscale upのために 即日検査とPITCを

抗体検査についてはどこの国でも感染者のごく一部しか受けていないことが大きく取り上げられ、検査のscale upの議論が熱心に行われていました。Scale upに対しては即日検査の普及と、VCT(voluntary HIV counseling and testing)と並行して行うPITC

(provider-initiated testing

and counseling)が効果的との

報告がなされており、PITCを国の施策として実践しているところもありました。日本でも医療機関を受診しながらHIV感染症が見落とされている現状があるので、VCTに加え積極的に医療機関でも検査を行うことで、感染を早期発見し、感染者の健康維持・AIDS発症予防を推進すべきと思われます。

MSM対策が喫緊の課題

疫学動向としては、米国で若いMSM(men who have sex with men)の新規感染者数が減少に転じ、流行の制御期に入ってきたことが注目されました。これは早期検査・早期発見による伝播予防効果とHAARTによる伝播予防効果の複合的効果と考えられるとUNAIDSのPiot氏。エイズ予防財団で取り組んでいる「エイズ予防のための戦略研究」の手法と全く同じで、勇気づけられました(写真2)。一方、米国を除く各国ではMSMの患者・感染者が急増しています。個人的会話ではタイのKiat教授もインドのSamuel教授も日本同様、MSMの新規感染者、発症者が急増していると言う。各国にとってMSM対策が喫緊の課題と言えます。

ワクチン開発についてはNIH(米国立保健研究所)のFauci氏が「有効なワクチンの開発は困難であるが可能である」と2回繰り返して、強調していたのが印象的でした。

会期の数日間を高山病にもならず、過ごすことができました。次回は2010年にウィーンで開催されます。

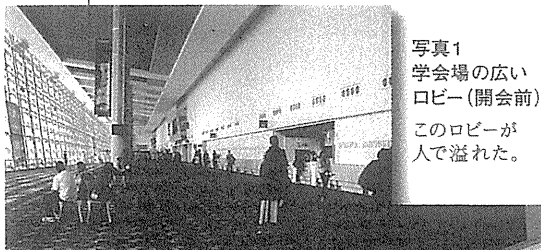


写真1
学会場の広いロビー(開会前)
このロビーが人で溢れた。



写真2 人気絶好調だった日本のエイズ予防財団のブース

HIV感染症「治療の手引き」〈第12版〉

2008年12月にHIV感染症治療研究会[※]による“HIV感染症「治療の手引き」”が改訂された。

今回の第12版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン2008年1月29日の改訂^{※※}やIAS-USAの

抗HIV療法のガイドライン(2008年8月6日)などを踏まえ更新したものである。最も重要な改訂部分は「治療開始基準」であろう。

また早期発見の重要性を鑑み、「早期発見の重要性」、「急性HIV感染症の診断と管理」を新たに追加した。

「初回療法として推奨される多剤併用療法」では“ダルナビル+リトナビル”を追加し、

随所に本年新発売されたインテグラーゼ阻害薬の情報も織り込んだ。

「妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防」や「HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理」の章に関しては、

AZT単剤中心の記載を、最新のDHHSガイドラインに沿った形で大幅改訂を行った。

研究会の議論の結果第12版の内容が決定された後の11月3日にDHHSガイドラインの改訂が行われた^{※※}。

HIV領域の情報の更新は早く、いつも鬼ごこの様である。主要箇所については齟齬がないことを確認しているが、

細部については検討していく必要があると思われ、今後も研究会発信の情報にご注意いただきたい^{*}。

以下に主要改訂箇所を解説した。

^{*} HIV感染症治療研究会ホームページ <http://www.hivjp.org/>

^{※※} Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (<http://aidsinfo.nih.gov/>)。なお、2008年11月3日に新たな改訂ガイドラインが発表されている。

アドバイザー:

木村 哲

東京通信病院 病院長
HIV感染症治療研究会 代表幹事

抗HIV療法をいつ開始するか

治療開始基準

無症状でもCD4陽性リンパ球数<350で治療開始が推奨されるだけでなく、妊婦、HIV腎症患者、HBV重複感染者患者で肝炎の治療を必要とする患者では、CD4陽性リンパ球数に拘らず治療開始が推奨される(表1)。従来、免疫能をある程度以上に維持し、AIDS発症を防ぐことが治療の目的だったが、

近年の“HIVが血管にいること”自体が非AIDS合併症を引き起こし、ひいては生命予後を悪化させることがわかってきて、上記のような症状を有する患者ではCD4陽性リンパ球数の値に拘らずHIVを減らすために治療開始が推奨されることになった。本誌TOPICS(p.1~4)で岡先生が背景を解説されているので、そちらも参照されたい。これによって、今まで経過観察中であつたが治療を開始する患者が大勢出てくると考えられ、HIV診療現場に与える影響は非常に大きい。

表1 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

(CD4陽性リンパ球数の単位: /mm³)

臨床症状、CD4数	推奨
<ul style="list-style-type: none"> ● AIDS発症¹⁾ ● CD4<200¹⁾ ● CD4 200~350¹⁾ 	HIV療法開始を推奨
<ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦²⁾³⁾ ● HIV腎症の患者²⁾ ● HBV重複感染者でHBV感染症治療を必要とする場合²⁾⁴⁾ 	
CD4>350で上記以外の場合	結論が出ていない ⁵⁾

- 1) AIDS発症およびCD4<200の患者に対しては、CD4が200~350の患者に対してよりも治療開始の推奨度が強い。
- 2) 妊婦、HIV腎症の患者、HBV治療を必要とする重複感染者では、CD4の値にかかわらず治療開始を推奨する。
- 3) 妊婦に対する抗HIV療法については、「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」29~30ページを参照。
- 4) HBV重複感染者に対する抗HIV療法については、「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」25ページを参照。
- 5) CD4>350で無症状の患者に対する治療開始の妥当性については、結論が出ていない。これらの患者に対して治療

を開始するかどうかは治療に伴うリスクとベネフィット、合併症および長期治療に対するアドヒアランスへの患者の準備状況や意思を考慮に入れるべきである。

注) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源のひとつとして「重度心身障害者医療費助成制度」がある。この制度の利用のためには身体障害者手帳(免疫機能障害)を取得する必要があり、その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービス内容が異なる。医療費助成制度については「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」33ページを参照。

抗HIV療法をどう行うか

初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

新たにPIの“ダルナビル+リトナビル(BID)”を「好ましい組合せ」に追加した。ただし、ダルナビルはわが国ではまだ「他の抗HIV薬で効果や忍容性に問題があった症例」にのみ投与が認められている点に注意が必要である。DHHSガイドライン2008年11月3日版では、心筋梗塞リスクや過敏性リスク、高ウイルス量の患者で効果が劣るとの臨床試験中間報告などから、ABC/3TCは代替の位置づけに変わったが、日本人ではHLA-B*5701陽性率は低く、心血管系の副作用の報告は問題になっておらず、高ウイル

ス量の患者に対しても優れた効果を示す報告もあることなどから、本レジメンは依然として日本人には使いやすいと考え、「好ましい薬剤」のままとした(表2)。今後のデータに注目し、必要に応じHIV感染症治療研究会でディスカッションを行いたい。

治療に注意すべき患者層

HBV重複感染症

治療を必要とするHBVを重複感染する場合は、CD4陽性細胞リンパ球数に拘らず治療開始を推奨することを盛り込んだ。治療に際しては耐性誘導を防ぐため、TDFとFTCを含むHAARTを行う。

HCV重複感染症

IAS-USAガイドラインでは治療を必要とするHCV重複感染症患者も、CD4陽性リンパ球数に拘らず治療開始が推奨されることから、その旨を追記した。

結核合併例

わが国でもリファブチンが発売されたことから、その情報を盛り込んだ。リファンピシンより薬剤相互作用が少ない利点がある。

悪性腫瘍合併例

治療長期化に伴い、AIDS指標疾患の悪性腫瘍のみならず、非AIDS指標疾患の悪性腫瘍がHIV患者の生命予後に影響をもたらすようになったため、今回新たに追記した。抗癌化学療法で用いる薬剤と抗HIV薬との相互作用や副作用の重複に注意が必要であり、このような患者の治療については専門家の意見を求めることが望ましい。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

従来AZT単剤療法中心に記載していたが、近年ではわが国でも多剤併用療法が主流となっていることから、DHHSガイドラインに沿った併用療法を中心とする記載に、全面的に改訂した。

HIV陽性の母親から生まれた児に関する予後管理

こちらの項も、DHHSガイドラインに沿った記載にすべく、全面的な改訂を行った。

表2 初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

● カラムAおよびカラムBから1つずつを選択する。

各薬剤の()内の数字は標準的な1日投与剤数(合剤がある場合はそれを用いた場合の数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。AZT/3TCについてはコンビビル®(1日2錠)、ABC/3TCについてはエブジコム®(1日1錠)、TDF/FTCについてはツルバダ®(1日1錠)といった合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。

NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬 NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬 PI: プロテアーゼ阻害薬

QD: 1日1回投与、 BID: 1日2回投与
アルファベット順、/(スラッシュ): 合剤のある組合せ
()内は1日服用剤数

		カラム A (NNRTI or PI) ¹⁾		+	カラム B (NRTI)	
好ましい 薬剤	NNRTI	EFV ²⁾ [QD] (1 or 3)*		+	ABC*/3TC ⁷⁾ [QD] (1) TDF**/FTC ⁷⁾ [QD] (1)	
	PI	ATV**+RTV [QD] (2+1) FPV+RTV [BID] (2+2) LPV/RTV [BID] ³⁾ (4) DRV+RTV [BID] ⁴⁾ (6)				
その他の 好ましい 薬剤	NNRTI	NVP ⁵⁾ [BID] (2)***			+	AZT/3TC ⁷⁾ [BID] (2) ddl+3TC ⁷⁾ [QD] (3~4)***** (ddlは汎用されているECカプセル [QD] を 前提として投与回数と錠数を記載)
	PI	ATV ⁶⁾ ** [QD] (2) FPV [BID] (4) FPV+RTV [QD] (2+1~2)**** SQV+RTV [BID] (4 or 10+2)*****				

- 1) PI 1剤または2剤(PIの血中濃度を上げるために低用量RTVを併用)。
- 2) EFVは妊娠第一期または避妊薬を服用していない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。
- 3) LPV/RTVを好ましいと位置づけている主要な臨床試験はBIDである(注: LPV/RTVのQD処方米国でのみ初回治療に認められている)。
- 4) IAS-USAでは初回療法の好ましい薬剤として推奨されているが、本邦で承認されているのは「他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合、忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること」である。
- 5) NVPは症候性肝障害のリスクが高くなるのでCD4>250/mm³の成人女性またはCD4>400/mm³の成人男性には使用すべきではない。
- 6) DHHSガイドラインではATVはTDFとの併用時にはRTVでブーストしなくてはならないとされているが、他のNRTIとの併用でもATV単独では血中濃度のばらつきが大きい。実際には低用量RTVを併用することが多い。
- 7) 3TCとFTCは代替できる。

- 治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服用薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者に応じて選択する。

★ ABC/3TC投与はDHHSガイドラインでHLA-B*5701が陰性の患者に対してのみ「好ましい薬剤」に位置づけられている。日本人ではHLA-B*5701陽性率は0.1%と極めて稀である。

★★ TDFとPIとの組合せは、以前は「好ましい組合せ」ではなかったが前回新たに加えられた。しかしいくつかのPIとは併用することでTDFのAUCが増加することが報告されており、腎障害等のTDFの副作用が増強される可能性があるため注意が必要である。TDF投与前には腎障害のリスクを検討し、投与後は腎機能のモニタリングを行うことが望ましい。

* EFV: 錠剤の場合は1T、カプセルの場合は3Cap。

** ATV: RTV併用時は150mgカプセル、非併用時は200mgカプセル。

*** NVP: 最初の2週間は1T、その後2T [BID]。

**** FPV+RTV [QD] (2+1) は承認申請中。

***** SQV: 錠剤の場合は4T、カプセルの場合は10Cap。

***** 3TC: 300mg錠の場合は1T、150mg錠の場合は2T。

抗HIV療法の進歩と課題



エイズ予防財団 理事長
東京通信病院 病院長
木村 哲

現在、世界中に広まっているのはHIV-1で、HIV-2の流行は西アフリカなどの一部の地域に限られている。これまでに全世界で約7,000万人がHIV-1（以下HIV）に感染し、その内、約3,000万人程度が既に亡くなっている。感染者の3分の2はサハラ以南のアフリカ諸国に集中しているが、最近は中国南部、インド、ミャンマーなどで著しく増加しており、結核の多い国では両者の合併が深刻な問題である。日本でも新規のHIV感染者数、エイズ発症者数ともいまだに歯止めがかからず毎年増加の一途を辿っている。

1981年に初めてエイズ事例が報告されて以来、「死に至る病」として恐れられていたHIV感染症も1990年代半ばに多剤併用療法 Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART) が可能となり、「長期にわたりコントロール可能な病」へと変貌を遂げた。しかし、HAARTには短期、長期の副作用の問題、薬剤耐性ウイルス出現の問題、開始時期が遅れるとHAART開始後、結核を初めとする種々の免疫再構築症候群が生じること、終生飲み続けなくてはならないことなど課題も残っている。

HAARTまでの道のり

1987年にAZTが初めての抗HIV薬としてFDAで承認された時、その標準的投与量は1日1,200mg、分6（4時間毎、1日6回）であった。待望の新薬の出現で、現在も広く使われているが、この量のAZTは副作用の消化器症状が強く、日本の患者さんにはとても飲めない状況であった。細胞内AZT三リン酸濃度のカイネティックスなど基礎的検討と臨床試験を組み合わせ検討した結果、日本人には400mg分4が適していることを見出した¹⁾。以来、日本では400mg分4で使われるようになった。その後、アメリカでも用量設定試験が行われ、500mg～600mg分3～分6と変わった。製剤の関係で日本でも最近では600mgが処方されるようになっている。

ddIやddCが開発されAZT単剤よりddIまたはddCとの併用の方が有効期間が長いことが報告さ

れた^{2) 3) 4)}が、それでも効果は2年～3年が限度であった。何より画期的であったのは、プロテアーゼ阻害薬 (PI) の開発で、特にAZTと3TCにIDVを併用した3剤併用の効果⁵⁾はまさに目を見張るものであり、HAARTの原型となった。

表1 日本で処方可能な抗HIV薬一覧

核酸系逆転写酵素阻害薬	非核酸系逆転写酵素阻害薬	プロテアーゼ阻害薬	インテグラーゼ阻害薬	侵入阻害薬
AZT (ZDV)	NVP	IDV	RAL	MVC
ddI	EFV	SQV		
3TC	DLV	RTV		
D4T	ETV	NFV		
AZT/3TC		LPV/RTV		
ABC		ATV		
ABC/3TC		FPV		
TDF		DRV		
FTC				
TDF/FTC				

HAARTの組み合わせ

現在、日本で処方可能な抗HIV薬は表1に示す通りであるが、HAARTの標準型には大別して核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2種類にPI 1剤を加え3剤にするものと、NRTI 2種類に非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 1剤を加え3剤にするものの2種類がある。前者の場合、しばしばPIのリトナビル (RTV) 少量がブースト用として使われている。

最も新しいアメリカの治療ガイドライン⁶⁾では、それまで治療を受けたことのない患者への初回治療レジメのbackbone drugとしては、a) TDF + FTC (または3TC) のみが第一選択となっている。しかし、日本ではアバカビル (ABC) に対する過敏症の指標であるHLA B*5701保有者が少ないこと、国際エイズ学会米国部会 (IAS-US Panel)、英国エイズ学会 (BHIVA)、EUエイズ学会などのガイドラインで第一選択とされていることなどから、b) ABC + 3TC (またはFTC) も第一選択としている (表2)⁷⁾。Key drugとしてはNNRTIのエファビレンツ (EFV) またはRTVブーストのアタザナビル (ATV)、フォスアンプレナビル (FPV)、ロピナビル (LPV)、もしくはダルナビル (DRV) が第一選択とされている^{6) 7)}。

表2 初回療法としてのHAARTにおける第一選択薬の組み合わせ

Key drug (NNRTI)	Key drug (PI)	Backbone drug (NRTI)
EFV	-	ABC/3TC TDF/FTC
-	ATV + RTV	
-	FPV + RTV	
-	LPV/RTV	
-	DRV + RTV	

文献7より改変

新HAART時代

耐性ウイルスの出現を抑えるために服薬へのアドヒアランスが重要視されるなか、NRTIのABC、TDF、FTC、NNRTIのEFV、PIのATV、FPVなど長期服用に便利な1日1回処方QDで良い薬が続々登場し、簡便なQD同士の組み合わせによるHAARTが近年急速に増えている。従来からのddIや3TCも分2処方に加えQD処方が可能であることが明らかとなっている。

1回に服用する剤数についても改善が見られ、例えば1日3カプセル（1カプセル200mg）必要であったEFVは2008年に600mg錠が使用できるようになり1錠で済むこととなった。backboneにTDF/FTC合剤またはABC/3TC合剤も作られ、こちらも1日1錠で良いので、長期服用を続けなければならない患者さんにとっては、大きな福音と言える。

日本では数種類のPIが承認されているが、交差耐性のため一度耐性ウイルスが出現すると次の選択肢は余り多くないのが実情であった。しかし、2007年暮れに承認されたDRVは、これまでのPIと異なりプロテアーゼの活性化に必要な2量体形成を阻害する作用も併せ持つことから、従来のPIに耐性となったHIVにも効果が期待できる。

また、2008年6月に全く新しいクラスの薬剤としてインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル（RAL）が承認され、更に、HIVの細胞内への侵入を阻止するマラビロク（MVC；CCR5阻害薬）も2008年末に承認された。これら新しい作用機序を持つ薬の登場は、今後の治療の幅を広げるものであり、新しいHAART時代が始まったと言える。

HAART開始時期に対する考え方の変化

HIV感染症の治療のガイドラインには既述のように多数あるが、それらを総合してHAARTの開始時期に関するコンセンサスを辿ってみると、HAART開発前は感染が判ったらすぐ治療を開始するのが常であった。その頃のAZT単剤による治療はCD4が500未満でも有効であるが効果が持続しないため、

すぐ開始しても開始を500未満まで遅らせても3年後には同じ結果になる⁸⁾ ことなどが判明し、500未満まで待つことも考慮されるようになった。

一方、HAARTが始まった頃は場合によってはHIVを体内から除去できるかも知れないと言う期待もあり、“Hit HIV early and hard”（Dr David Ho）が合い言葉となった。しかし、60年以上にわたりHIVの増殖を抑え続けないとHIVを除去できない⁹⁾ ことが示され、1990年代末のガイドラインでは治療薬を温存するためCD4が500未満となるまで待つ方針が確定した。その後、2001年頃からは治療開始時期が350未満となり¹⁰⁾、最近では200程度まで待つ傾向が強くなっていたが、余り待つと不利な面もあるため2008年のDHHSのガイドラインでは200まで待たず350未満となったら開始する方向に少し揺り戻されている⁶⁾。服用しやすくなったこと、副作用が少なくなったことに加え、HIVが多いと腎や血管系、免疫系に悪影響があることなどが明らかになってきたことがその背景にある。

HIVとその遺伝子を体内から除去できる治療法の開発が待ち望まれる。

文 献

1. 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: 871-6.
2. Hammer SM, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1181-90.
3. Katzenstein DA, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-8.
4. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
5. 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.
6. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Nov 3, 2008. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)
7. HIV治療研究会（代表幹事 木村哲，満屋裕明）：HIV感染症「治療の手引き」第12版，2008。（<http://www.hivjp.org/>）
8. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343: 871-81.
9. Finzi D, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-7.
10. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Feb 5, 2001. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)

感染予防対策

HIV 感染予防対策の現状と課題

木村 哲

Challenges in preventive measures against HIV infection/AIDS

Satoshi Kimura

Director, Tokyo Teishin Hospital

Abstract

In Japan, number of new AIDS patients has been increasing year by year since 1985 when national surveillance was started.

Although HAART has become available everywhere Japan in 1997, there observed no decline in the number of new AIDS patients, indicating that the coverage of voluntary HIV counseling and testing (VCT) is extremely low; provider-initiated testing and counseling (PITC) has not been adopted yet.

Japan HIV Prevention Guidance has been revised, in 2005, and recommended to designate at least one core hospital in each local government, to monitor and evaluate policy, to empower activity for prevention of HIV infection and to enhance HIV testing.

We, including public, healthcare workers, NGOs, local governments and national government should work together to fight against HIV infection and AIDS.

Key words: VCT, PITC, core hospitals, monitoring of policy, revision of Prevention Guidance

はじめに

我が国における新規HIV感染者・エイズ患者数は、いまだに増加傾向が続いており、2009年6月に公表された確定値によると2008年に報告された新規感染者(エイズ未発症)数1,126人、エイズ発症者数431人、合計1,557人で、いずれもこれまでの最高値を更新した。1日当たり4.3人の感染・発症の確認ということになる。しかもこれはHIVの抗体検査で判明したもののみの数字であり、実際の感染者数はそれをかなり上回っていると考えられる。

2007年に報告された日本人の新規HIV感染者数は969人である。一方、1985年から2007年末までの実測値に基づいた最新の橋本ら¹⁾の推計によると、2007年における未報告(未検査)の日本人感染者は6,400人であり、したがって、その補足率はわずか13%でしかない。

感染予防とともに、感染を早期発見し、エイズ発症を予防することが重要である。自治体や厚生労働省、NGOが予防啓発活動や抗体検査の呼びかけを行っているが、感染者・発症者の数を減らすまでには至っておらず、まだ不十分といわざるを得ない状況にある。

東京通信病院 病院長

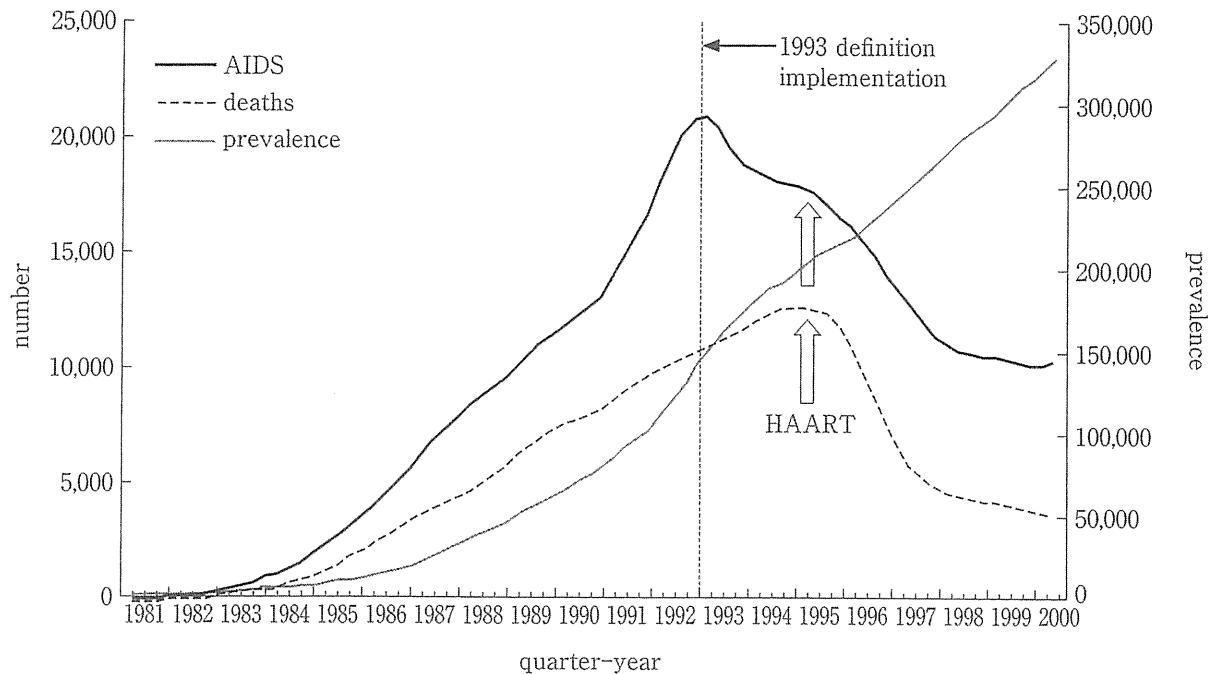


図1 Estimated AIDS incidence*, deaths, and prevalence, by quarter-year of diagnosis/death—United States, 1981–2000

(文献²⁾より改変)

*Adjusted for reporting delays.

1. エイズ発症者の持続的増加から見えること

仮に、感染者全員がエイズ発症前に抗体検査を受検し、陽性者が医療機関を定期的に訪れ適切な時期に達したら、highly active antiretroviral therapy (HAART)を受けるとしたら、どうなるであろうか。HAARTは極めて有効なので、まず第1には感染者からエイズを発症する事例はほとんどゼロになるであろう。第2に、HAART開始前の感染者においても、医療機関に通院することにより、他人にHIVを伝播しないようにカウンセリングを受けるので、新たな感染者が大きく減少すると期待される。第3にHAART開始後の感染者にあっては、血中HIV量が検出限界以下に減少するので、仮にunsafe sexがあったとしても相手が感染する確率は著しく低下する。このようなことから多くの感染者が検査を受ければ受けるほど(見かけ上、一時的に陽性者数は増えるものの)、エイズ発症者も感染者も減るはずである。

現に、アメリカでは1995年以降HAARTが可

能となり、この時期にエイズ発症者が激減した(図1)²⁾。しかし、我が国では1997年以降HAARTが可能になり、治療を受けた患者からのエイズ発症者はなくなったものの、新たに報告されるエイズ発症者(ほとんどがいわゆる‘いきなりエイズ’、すなわちエイズを発症して初めてHIVに感染していたことが判明した人)は全く減らなかった(図2)。しかし、日本人にもHAARTは極めて有効であり、HAARTが効かないわけではない。このことから、エイズがどんどん増えている我が国の現状を考えるといかに検査を受けている人が少ないかがよくわかる。我が国では感染者の恐らく20%程度しか検査を受けていないであろうと推定されていたが、最近の橋本ら¹⁾の推計によると、検査を受けているのは感染者のわずか13%でしかないことは先に述べたとおりである。アメリカでは成人の40%前後が一度は抗体検査を受けたことがあり³⁾、感染者の75%が検査を受けているといわれている⁴⁾。それでもいまだ不十分であると判断されて、医療機関での検査が推奨されている^{5,6)}。

検査機会の拡大とその後のフォローアップ、

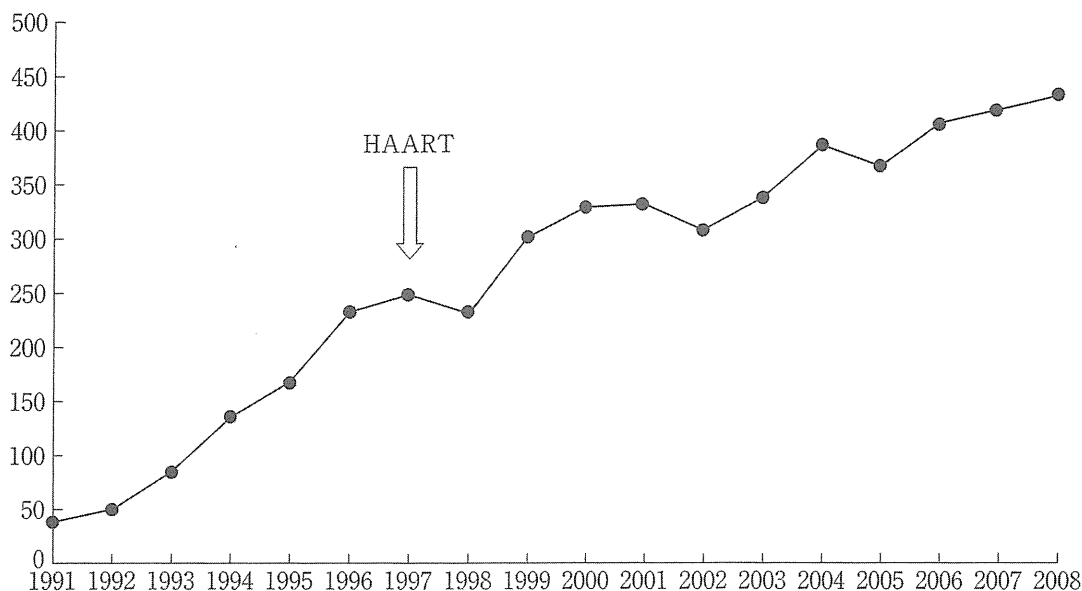


図2 エイズ発症者報告数の年次推移

ケアの充実が喫緊の課題である。

2. それぞれが当事者意識をもつ

なぜ、こんなに検査が遅れているのか。陽性者からの生の声から幾つかの理由がうかがえる。理由の第1はHIV感染症に対する関心が薄いこと、当事者意識が薄いことである。多くの人は自分とは関係のない病気、我が国にはほとんど存在しない病気と思っているので、HIVに関する情報があっても目に留まらない(気がつかない、意識しない)。第2の理由は関心があり検査を受けようと思うが、‘結果が陽性であったら’という恐怖心や不安から受検に消極的になってしまうこと。第3は現在、無料・匿名で行われている保健所での検査の不便さのために延ばし延ばしになってしまうことであろう。数年前の調査では大都市でも保健所の9割が週1回以下しか検査を実施しておらず、1回当たり平均90分しか実施していない⁷⁾。

自治体にも当事者意識が必要である。2005年のエイズ予防指針の見直し前までは、大都市周辺の地域では住民が大都市で検査・診療を受けることが多いため、周辺の自治体にとって自己の問題としてとらえ難かった。しかし、この見直しにより2006年4月からは、検査を受けた都道府県名ではなく居住する都道府県名を記

載することになったので、各自治体が自己の状況を正しく認識し、より主体的に取り組める体制となった。

検査を受けることのメリットは少なくない。主なものは①陽性とわかれば適切なケアと治療(HAART)が受けられ、免疫力が回復する、②したがってエイズの発症を予防できる(発症してからのHAARTでは部分的にしかよくなる)、③HIV感染が悪影響をもたらすウイルス性肝炎や他のSTDに対する対処が可能となる、④パートナーへの伝播予防の行動がとれる、⑤母子感染が予防できる、などである。HAARTの二次的な波及効果として他人へのHIV伝播が抑えられることも挙げられる。感染者の生涯医療費が約1億円(白阪ら)であることを考えると、予防の経済効果は大きい。

それにしても不思議なのは、国や自治体のエイズ対策の予算の縮小が止まらないことである。もともと予算が足りなかったにもかかわらず、感染者・患者が増えているのに反比例するかのように対策費が減っていくのは何とも悲しいことである。

3. 医療機関における検査の普及

医療機関ももっと当事者意識をもつ必要がある。HIV感染を早期に発見し、陽性者の健康を

表1 一般内科でよく見られる
HIV感染を疑う疾患

・慢性の下痢, 体重減少
・帯状疱疹(特に, 繰り返す既往)
・カンジダ感染症(口腔内, 膣, 爪)
・繰り返す細菌性肺炎
・間質性肺炎
・結核
・梅毒・尖圭コンジローマなどのSTD
・A型・B型・C型肝炎
・赤痢アメーバ

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かかわらず、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あがってこない。結果として疾患を見落としている。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診断されていれば、エイズを発症しなくてすんだはずなのである。

なかには、ニューモシスチス肺炎を発症して入院したにもかかわらず、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を実施し、極めて重篤化もしくは死亡したという事例も少なからず存在する。表1に日常診療で比較的好くみられる疾患・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HIVによる症状、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ものである。

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ほとん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ときに査定されるのは納得がいかない。審査員も検査を遅らせている当事者にならないよう、意識を改めるべきである。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べきである。

4. 中核拠点病院の充実と自治体の 施策の評価を

HIV感染の早期発見がもたらす個人的、社会的メリットは大きい。一方、感染者は病気自体に対する不安、極めて長期にわたるHAART継続のプレッシャーなどに加え、社会の差別・偏見の目を意識しながらの生活を強いられることになる。医療スタッフによる質の高い医療とサポート、自治体やNGOによるサポートに加え、社会の理解が感染者・患者を支える鍵となる。

感染者・患者の多い首都圏などでは複数の医療機関が最新情報に基づき多数の感染者・患者を診療し、臨床経験を蓄積している。このためレベルの高いHIV診療が実践できている。一方、感染者・患者の少ない自治体では感染者・患者がいくつもの拠点病院に分散して診療を受けている実態もあり、ブロック拠点病院を除いては臨床経験の蓄積が難しい。このブロック拠点病院も8つの道府県にしかないので、2005年のエイズ予防指針の見直しまで、多くの県ではその県内でHIV診療が完結できない体制となっていた。

‘エイズ予防指針’の見直しにより、2006年から新たに‘中核拠点病院’制度を創設することになった。各都道府県に少なくとも1カ所の中核拠点病院を指定し、そこを集中的に支援し、都道府県内における総合的な診療体制の確保と診療の質の向上を図ることになったことは高く評価できる。また、自治体の検査・相談体制の強化は特に重要で、利便性の向上に努める必要がある。指針の見直しにより、各自治体の施策のアウトカムも毎年評価されることになった。これらにより地域による格差のない支援と検査、ケア・治療が可能になっていくのではないだろうか。

おわりに

HIV 感染症・エイズに対する差別・偏見をなくし、感染者・患者を正しく理解する社会環境の醸成が叫ばれてから久しい。20 年前、10 年前に比べると格段に改善されてきているものの、

社会にも医療関係者の中にすらも偏見は残っている。介護施設などの受け入れも悪い。

‘改正予防指針’をバネに HIV 感染症に対する社会の無関心と偏見を改善し、ともに生きる (living together) 環境を創らなければならない。

■ 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. 日エイズ会誌 11: 152-157, 2009.
- 2) CDC: HIV and AIDS—United States, 1981-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50: 430-434, 2001.
- 3) CDC: Persons tested for HIV—United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57: 845-849, 2008.
- 4) Glynn M, Rhodes P: Estimated HIV prevalence in United States at the end of 2003 (Abstract). Presented at the National HIV Prevention Conference, June 12-15, 2005, Atlanta, GA.
- 5) CDC: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 55 (RR-14): 1-16, 2006.
- 6) WHO/UNAIDS: Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/>
- 7) 木村 哲: HIV 感染症の医療体制の整備に関する提言内容説明. 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」平成 15 年度報告書, p17-21, 2004.

2. HIV 感染症治療の進歩

東京通信病院病院長 木村 哲

1. はじめに

現在地球上で3,500万人前後がHIV感染症状態にあり、ほぼ同数の感染者が既に亡くなっていると推定されている。従って、これまでに7,000万人程度がHIVに感染したことになり、新興感染症の中では最大の広がりを示している。特にサハラ砂漠以南のアフリカに感染者・AIDS患者が多い。

日本では血友病患者など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名である。この他にAIDS発症状態でHIV感染が確認された症例が431名報告されているので、1年間で合計1,557名のHIV感染が新規に報告されていることになる。しかもこの数字は1985年の動向調査以来、増加し続けており、毎年記録を更新している(図1)。

しかし、この数字は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。極く最近発表された橋本ら¹⁾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ある。受検率を上げないと日本のHIV感染の流行に歯止めがかからないであろう。

2. 日本における感染の状況

HIVの感染経路は便宜的に表1に示す3ルートに分けられる。いずれも感染の源はHIVを含む血液・体液に集約される。この3ルートの中でも日本で圧倒的に多いのが性的接触によるもので、母子感染や注射器の共用による感染は少ない。海

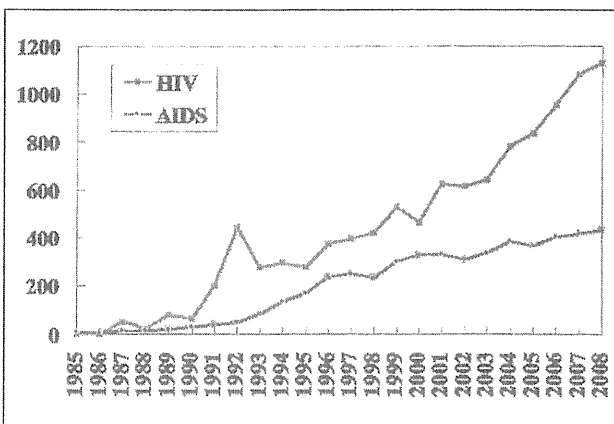


図1 HIV感染者及びAIDS患者報告数の年次推移

表1 HIVの感染経路

<ul style="list-style-type: none"> • 性的接触 <ul style="list-style-type: none"> — 異性間性的接触 — 男性同性間性的接触
<ul style="list-style-type: none"> • 母子感染 <ul style="list-style-type: none"> — 子宮内感染 — 分娩時における感染 — 母乳からの感染
<ul style="list-style-type: none"> • 血液及び血液製剤 <ul style="list-style-type: none"> — 輸血、血液製剤による感染 — 針刺し事故、注射器の共用

生涯教育

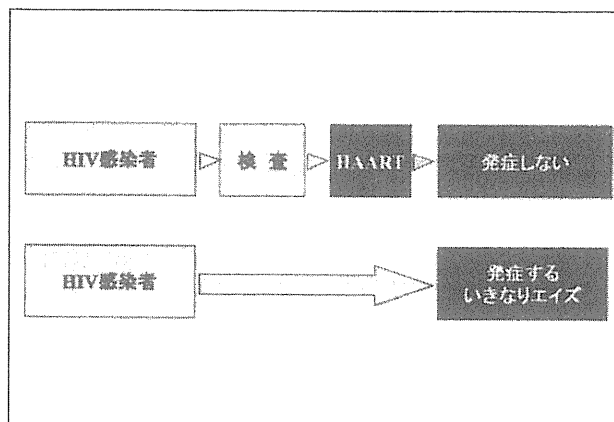


図2 HAARTがあるのに何故エイズを発症するの？

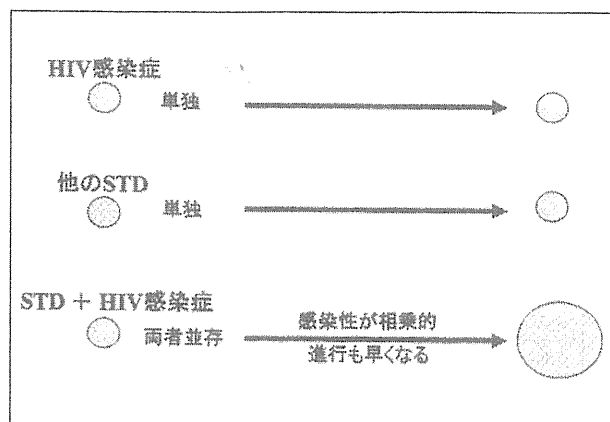


図3 STDとしてのHIV感染症

外でも性的接触によるものが多いが、静注薬物の乱用時における注射器の共用によるものとか、途上国では母子感染も少なくない。

アメリカでは1995年からHighly Active Antiretroviral Therapy (HAART)が可能となり、これを機にAIDSの発症は6割に減少し、AIDSによる死亡は3割に減少した²⁾。これに比し、日本では1997年からHAARTが可能となり、確かにHAARTを受けている感染者からのAIDS発症は殆どなくなったが、図1に見るように日本ではHAARTが可能となった後もAIDSの発症者は全く減少せず、年々増加の一途を辿っているのが特徴である。このような経過を辿っているのは先進国では日本だけだと言われている。

その理由は感染者の中で抗体検査を受けている人が少なく、HAARTを受けるチャンスを逸し、発症してしまう人が後を絶たないためと考えられる(図2)。HIV感染症は無症状の期間が長く、抗体検査を受けなければ感染しているかどうか判らない。検査で発症前に発見できればAIDS発症を予防できる。抗体検査受検のための動機付けの啓発が必要である。

HIV感染症の大部分が性的接触による感染であることから、他のSTDを合併していることも少なくなく、また、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る。感染の早期発見により感染者をAIDS発症から守ることができる。また、STDとHIV感染症が併存すると両者に悪影響を与えるので(図3)、早期発見が重要である。HAARTを開始すれば血中・体液中のHIVが減り、他者への伝播も減少し、感染拡大の阻止につながる。

3. HIV感染症/AIDSの臨床像

HIVに感染すると急性期に半数以上の症例で一過性の発熱や頭痛、咽頭炎、頸部リンパ節炎などの急性期症状を呈するが、特異的の症状はなく、他のウイルス感染症と区別がつかない。重症例では髄膜炎症状を呈することもある。

感染後、数年～10数年の間、無症状の時期が続く。表面上、無症状であっても、この間にCD4陽性リンパ球への感染が広まり、このサブセットが次第に枯渇していく(図4)。末梢血中のCD4陽性リンパ球数が絶対数で200個/μL(成人正常値:700～1,300個/μL)、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様々な日和見感染症やリンパ腫が生じ易くなって来る。

それらの合併症の中でAIDS発症の目安とされている23の指標疾患を表2に示す。最も多いの

生涯教育

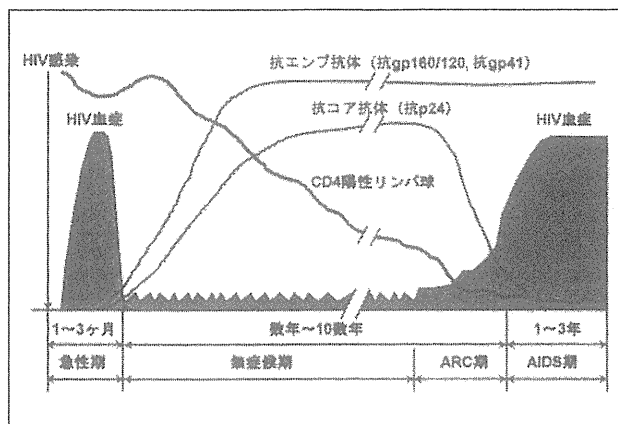


図4 HIV感染症の経過(模式図)

がニューモシチス肺炎(PC肺炎)で、その典型例の胸部単純X線写真とCT像を図5に示した。食道カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症がこれに次ぐが、HAARTにより、これらの発症が抑えられる。抗HIV療法はこれらの合併症が生じないように、CD4陽性リンパ球数が350未満になったら開始する。

尚、HIV感染者・エイズ患者は身体障害者手帳(免疫機能障害)が受けられ、被った障害の程度、日常生活の制限の程度、CD4陽性リンパ球数などの検査を総合し、等級が決められる。

表2 エイズ発症の診断根拠となる指標疾患

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全身播種 ②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの) 4. ヒストプラズマ症(①全身播種 ②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの) 5. ニューモシチス肺炎
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. インスポラ症(1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
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、連鎖球菌等により次のいずれかが2年以内に2つ以上あるいは2回以上) 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の膿瘍 10. サルモネラ菌血症(再発性、チフス菌以外) 11. 活動性結核(肺結核又は肺外結核) 12. 非定型抗酸菌症(①全身播種 ②肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
ウイルス感染症	13. CMV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(①1ヵ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの ②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
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(①大細胞型・免疫芽細胞型 ②Burkitt型) 19. 浸潤性子宮頸癌
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 22. HIV脳症(痴呆又は亜急性脳炎) 23. HIV消耗性症候群(全身衰弱又はスリム病)

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

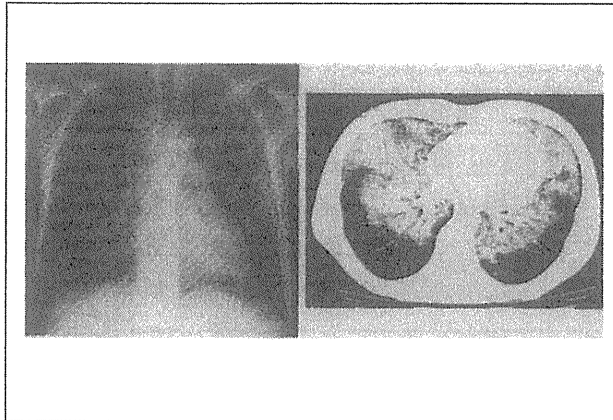


図5 PC肺炎の典型的画像所見

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、带状疱疹、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、膣、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良好に見られる疾患・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、多勢の人と顔を会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のが原則である。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¹¹⁾。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