

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

- A. 真菌症
1. カンジダ症 (食道, 気管, 気管支, 肺)
  2. クリプトコッカス症 (肺以外)
  3. コクシジオイデス症
    - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの
  4. ヒストプラズマ症
    - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの
  5. ニューモシスティス肺炎
- B. 原虫症
6. トキソプラズマ脳症 (生後 1 ヶ月以後)
  7. クリプトスポリジウム症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)
  8. イソスポラ症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)
- C. 細菌感染症
9. 化膿性細菌感染症 (13 歳未満で, ヘモフィルス, 連鎖球菌などの化膿性細菌により以下のいずれかが 2 年以内に 2 つ以上多発, あるいは繰り返して起ったもの)
    - 1) 敗血症 2) 肺炎 3) 髄膜炎 4) 骨関節炎 5) 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
  10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので, チフス菌によるものを除く)
  11. 活動性結核 (肺結核\* または肺外結核) \* 肺結核については, HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る
  12. 非結核性抗酸菌症
    - 1) 全身に播種したもの 2) 肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起ったもの
- D. ウイルス感染症
13. サイトメガロウイルス感染症 (生後 1 ヶ月以上で, 肝, 脾, リンパ節以外)
  14. 単純ヘルペスウイルス感染症
    - 1) 1 ヶ月以上継続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの 2) 生後 1 ヶ月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの
  15. 進行性多巣性白質脳症
- E. 悪性腫瘍
16. カボジ肉腫
  17. 原発性脳リンパ腫
  18. 非ホジキンリンパ腫
 

LSG 分類により 1) 大細胞型, 免疫芽球型 2) Burkitt 型
  19. 浸潤性子宮頸癌 (HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る)
- F. その他
20. 反復性肺炎
  21. リンパ性間質性肺炎 / 肺リンパ過形成 (LIP / PLH) complex (13 歳未満)
  22. HIV 脳症 (認知症または亜急性脳炎)
  23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)

## HIV 感染症であることの診断

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

- ① HIV の抗体スクリーニング検査法（酵素抗体法：ELISA，粒子凝集法：PA，免疫クロマトグラフィー法：IC など）の結果が陽性であって，以下のいずれかが陽性の場合に HIV 感染症と診断する。
  - (1) 抗体確認検査（Western Blot 法，間接蛍光抗体法：IFA など）
  - (2) HIV 抗原検査，ウイルス分離および核酸診断法（PCR など）などの病原体に関する検査（以下，“HIV 病原検査”と言う）
- ② ただし，周産期に母親が HIV に感染していたと考えられる生後18ヵ月未満の児の場合は，少なくとも HIV の抗体スクリーニング法が陽性であり，以下のいずれかを満たす場合に HIV 感染症と診断する。
  - (1) HIV 病原検査が陽性
  - (2) 血清免疫グロブリンの高値に加え，リンパ球数の減少，CD4 陽性Tリンパ球数の減少，CD4 陽性Tリンパ球数 / CD8 陽性Tリンパ球数比の減少という免疫学的検査所見を有する。

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

## AIDS の診断基準となる日和見合併症

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

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

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

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

### AIDS 指標疾患の診断法

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

#### 1. 真菌症

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

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

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

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

表2 CD4陽性リンパ球数と日和見合併症の相関

- 1) CD4陽性リンパ球数が200以上でも発症するもの
  - 帯状疱疹
  - 結核
  - カンジダ症（口腔，爪，膣）
  - カポジ肉腫
- 2) CD4陽性リンパ球数が200以下になると発症しやすくなるもの
  - ニューモシスティス肺炎
  - 深部カンジダ症
  - 原因不明の体重減少
  - クリプトスポリジウム症
- 3) CD4陽性リンパ球数が50以下になると発症しやすくなるもの
  - 非結核性抗酸菌症
  - トキソプラズマ脳症
  - クリプトコッカス症
  - HIV消耗性症候群
  - HIV脳症
  - 進行性多巣性白質脳症
  - CMV感染症
  - 原発性脳リンパ腫
  - 非ホジキンリンパ腫

これは個人的な経験に基づく大まかな目安である。指標疾患以外のものも含まれている。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス，CMV：サイトメガロウイルス

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

5) ニューモシスティス肺炎：

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

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



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

## 2. 原虫症

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

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

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

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

## 3. 細菌感染症

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

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

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

(1) 確定診断：細菌学的培養または PCR 法により診断。

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

## 12) 非結核性抗酸菌症：

(1) 確定診断：細菌学的培養または PCR 法により診断。

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

## 4. ウイルス感染症

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

(1) 確定診断：組織による病理診断で核内封入体を有する巨細胞を確認。

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

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

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

## 15) 進行性多巣性白質脳症：

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

(2) 臨床的診断：CT，MRI などの画像による診断。

## 5. 腫瘍

## 16) カポジ肉腫：

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

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

## 17) 原発性脳リンパ腫：

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

(2) 臨床的診断：CT，MRI などの画像による診断。

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

る。

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

#### 6. その他

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

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

(1) 確定診断：組織の病理診断による。

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

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

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

### 日常診療と HIV 感染症・AIDS

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

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

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

木村 哲

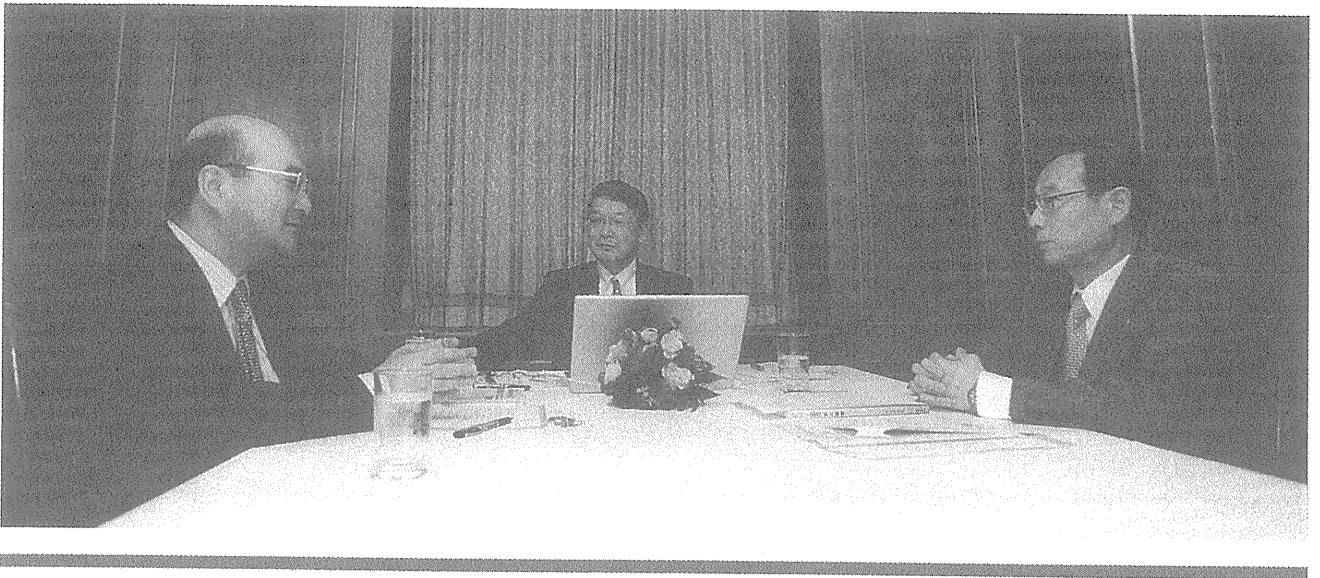
#### 文 献

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

## 座談会

## HIV 感染症と AIDS の診療

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



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

て、いわゆる G7 の中で日本だけが継続的に増えている国なのです。

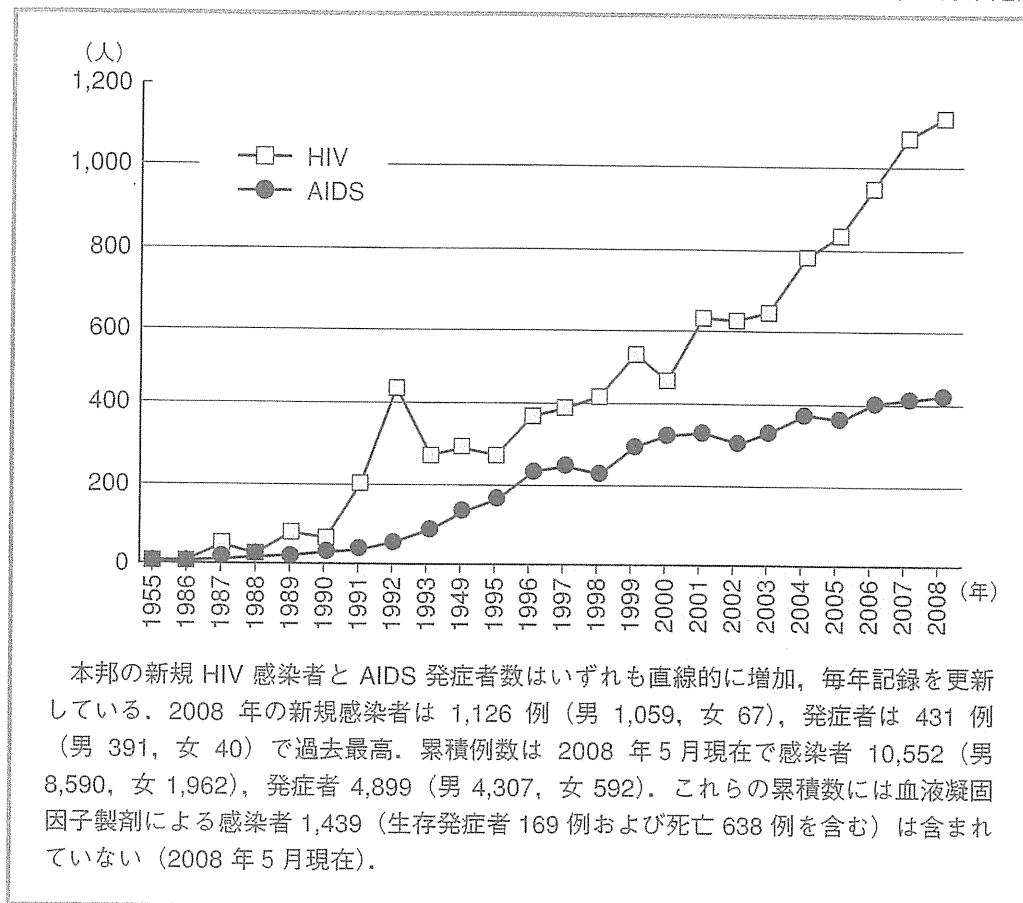
1983 年に AIDS が HIV（図 2）によって起きる感染症であることが判明したわけですが、HIV は主要な標的である CD4 陽性 T 細胞に侵入すると、細胞膜に守られながらウイルスに由来するわずかな数の酵素を使うのみで、不足分は細胞の酵素やタンパク合成機構を乗っ取って、自らのウイルスタンパクを生成してウイルス遺伝子を複製し、それらを細胞内で構成して組み立て、新たな感染性ウイルスを産生します。さらに、HIV は次の標的細胞に感染して、その感染を拡大・継続します。HIV の標的である CD4 陽性 T 細胞は免疫をつかさどる細胞ですから、感染が進むとやがて宿主の免疫応答能が荒廃して宿主を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

## HIV 感染症と AIDS の臨床症状

まず、AIDS の一般的な臨床症状および日本の

図1 新規 HIV 感染者と AIDS 発症者数の年次推移

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



HIV 感染症の特徴についてお話いただけますでしょうか。

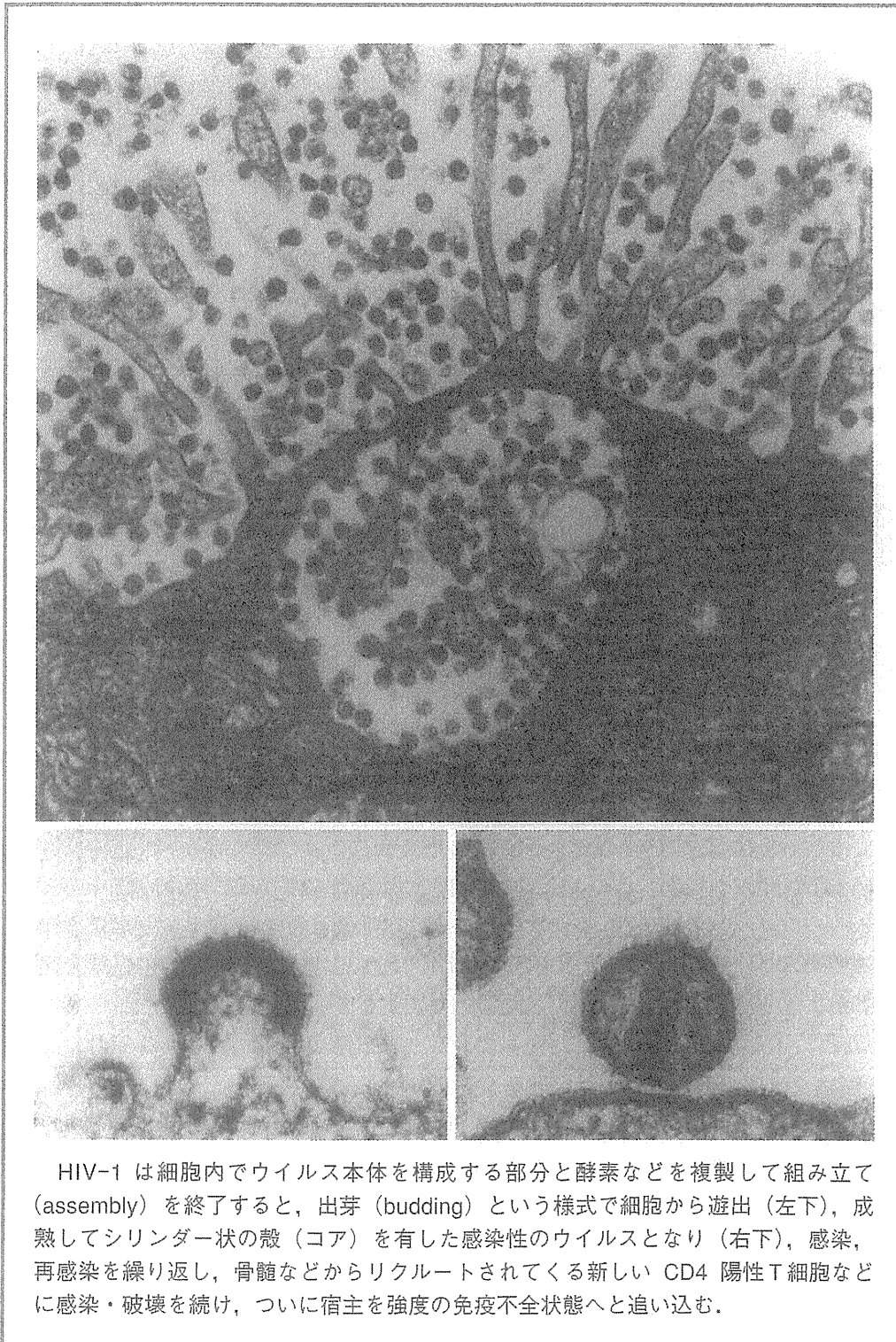
木村 HIV 感染の急性期症状は，一般的な風邪などほかのウイルス感染症とあまり変わりなく，咽頭痛，頸部リンパ節腫脹，そして発熱といったものです。この時点で症状だけで HIV 感染症であると診断するのはまず不可能です。感染のリスクファクターを持っているかどうかを評価し，リスクのある場合に疑ってみる必要があると思います。急性期症状が治まると，数年ないし 10 年前後の無症候の時期を経て，いわゆる AIDS と言われる症状が出てきます。AIDS 発症の指標となる疾患が 23 項目ありますが（表 1），厚生労働省のエイズ動向委員会の資料によれば，日本で 1 番多いのはニューモシスチス肺炎，2 番目がカ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

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

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

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

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



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

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

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



表1 AIDS 発症指標疾患 (23種)

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

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

おられると思うのですが, 診断のコツのようなものはございますか.

### 診断のコツ

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

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

### HIV 検査

満屋 なるほど. HIV 検査についてご説明願



えますか。

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

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

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

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

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



木村 哲先生

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

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

木村 アメリカでは全国民の約半数が HIV 検



岡 慎一先生

査を受けたことがあると聞いていたので、今の話は意外でしたね。

### アジアの状況

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

木村 インドや中国でも随分広がっているでしょうね。

満屋 中国では実数がまだ把握されていません。大きな脅威ですね。

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

### 治療

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

#### 1. 治療の進展と経緯

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

木村 そうでしたね。半年くらいは薬が効くが、その後効かなくなってしまう。

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

す。したがって、治療の基本骨格は変わっていく可能性があると考えています。

満屋 AZT が日本に導入されたとき、AZT は毒だから投与したくないという先生方がいらっしやるということを知ったことがあります。それからもう 20 年、その進歩には隔世の感がありますね。

木村 副作用の少ない投与量を見いだしました。いまだに AZT がバックボンドラッグとして使われているのは、素晴らしいことだと思いますね。

満屋 現在の治療の基本方針を具体的にご説明願えますでしょうか。

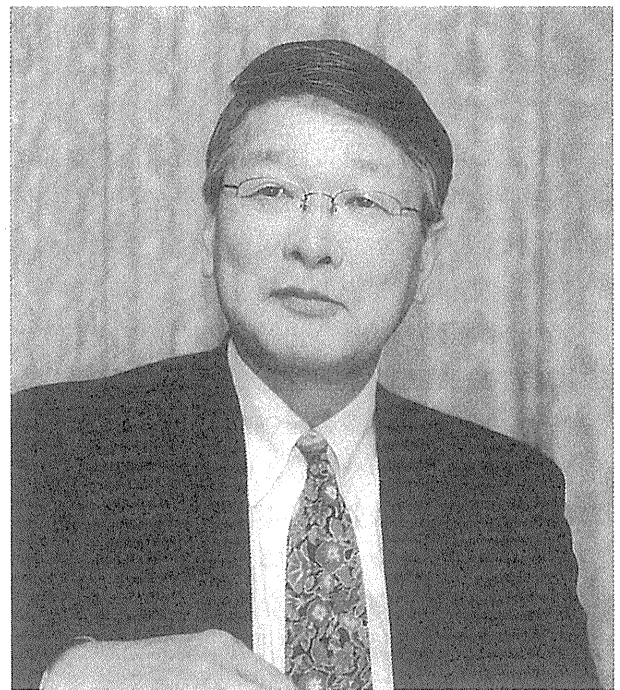
## 2. 基本方針

岡 今の基本方針は、キードラッグとバックボンドラッグの組み合わせで成り立っています。キードラッグとはより強力なものというイメージでしょうか。基本的には、キードラッグとして非核酸系逆転写酵素阻害薬あるいはプロテアーゼ阻害薬から 1 つ採用し、それにプラス、バックボンドラッグとして逆転写酵素阻害薬から 2 剤採用するというものです。キードラッグのほうは選択の余地があり、バックボンドラッグのほうは必ず逆転写が入るという組み合わせが、今の治療の基本ガイドラインになっています。

満屋 組み合わせということになると、薬剤の選択が難しいと思うのですが、専門家の意見を聞く必要はどれくらいあるのでしょうか。

## 3. 専門家の意見の必要性

岡 初回治療が最も効果が期待できるので、非常に大事になってきます。しかし、幾つかある組み合わせの中で、どれが最も効果的な組み合わせかは、どんどん変化しているので、治療を始めるときには専門家の意見を聞くべきだと思います。初回治療に失敗すると、予後への影響が大きく、患者にとって不幸なことになります。初回治療をどうすれば良いのかは、ぜひ専門家に聞いて欲しいと思います。特に、ほかに何か薬を飲んでいる人の場合、薬の相互作用が非常に複雑で、専門家で



満屋 裕明先生

も覚え切れないくらいですから、やはり専門家の意見はぜひ聞いて欲しいと思います。

木村 そうですね。初回のレジメンが一番大事ですからね。それをできるだけ長く有効に保っていかなくてはいけない。そのためには耐性ウイルスをつくらないように薬服用のアドヒアランスを高く保つ必要があります。そのためのノウハウをいろいろ心得ている専門家に、最初のレジメンはお任せしてスタートするほうが、患者のためにはメリットが大きいと思います。

岡 次の段階として、治療薬が決まり、病態も安定したら地元に戻っていくという体制が理想ではないかと思います。仕事に戻り治療が継続できるように、家の近くの開業医や土日・夕方でも診てくれる診療所で診てもらうのが良いのではないのでしょうか。

木村 そういった病診連携は大事ですね。診療所やクリニックが担当できる場面が 2 回考えられます。1 つは、まだ治療の必要がない時期、すなわち定期検査でフォローアップしていれば良い時期、幾つかのちょっとしたポイントさえ押さえおけば、そういう時期は比較的楽に診療ができると思います。もう 1 つは、岡先生が言われたように、初回のレジメンが始まって副作用など問題

ないとなれば、何年間かそのレジメンで行くわけですから、診療所やクリニックで十分診ることができます。

満屋 先ほど、1日1回1錠の話がありました。1日1回の処方を与えるインパクトについてはいかがでしょうか。

#### 4. 1日1回処方のインパクト

木村 HAARTも1日1回処方が主流になってきました。患者の話聞いても、非常に楽でアドヒアランスも保ちやすいということで、1日1回処方のインパクトは非常に大きいと思います。しかも食事と関係なく飲んで良いという薬が出てきましたので、かなり良好なアドヒアランスを維持できるのではないのでしょうか。95%のアドヒアランスがないと耐性ウイルスができると言われており、1日3回処方の場合だと1週間で1回飲むのを忘れても95%になってしまうので大変でした。

岡 現在、アメリカで1日1回、なおかつ1錠でよいAtriplaという薬が支持を得て非常な勢いで増えています。1回というだけではなくて1錠の合剤が良いということですが、どの組み合わせにするかが非常に大事になってきます。また問題は、治療につまづいたときにどの薬が悪かったのか分からないことです。将来的にはいろいろな組み合わせの1剤というのができるの良いなと思っています。薬によりメーカーが違うので難しいかも知れませんが、選択肢が広がりますからね。

木村 客観的にはそうですね。

満屋 1錠3合剤の場合は、飲みやすいが、問題もあるということですね。ところで、HAARTの登場でHIV感染症の臨床像は一変しました。CD4陽性T細胞数が50個/mm<sup>3</sup>以下となり、死の危機に直面していた患者が社会復帰できるようになりました。また、1981年の最初のAIDSの症例報告以降、増加の一途をたどっていた死亡者数は、1997年以降減少に転じています。さらに、HIV感染した母体から新生児への感染件数も、少なくとも先進諸国では激減して、日本ではゼロに近い状態になっています。しかし現在、治

療の失敗が大きな問題になっています。それを防ぐためには、どのようなことが必要でしょうか。

#### 5. 治療の失敗の克服

木村 定期的な検査ですね。ウイルス量をチェックし、CD4陽性T細胞数を測定することです。その結果、レベルは低いけれどもウイルス量が増えていたりするとアドヒアランスが落ちている可能性があります。耐性ウイルスができる可能性があるのです。受診のたびに「飲んでいますか」だけではなく、残りの薬の量を詳しく聞くなどして、きちんと服薬しているかを確認することが最も大事なことです。

満屋 そうですね。薬剤耐性株の出現は大きな問題です。HIVは複製の際に不断に塩基の置換を起すという固有の特性があるので、HIVは抗ウイルス薬が標的としている酵素に突然変異を起し、抗ウイルス薬から巧みに逃れて、しかも本来の酵素活性を維持しながら自己の増殖・複製を続けることができることから、HAARTを長期継続するときには特に注意しなければいけないことだと思います。

さて、最近の新薬開発のインパクト、今後の治療薬に求められる特性についてお聞かせ願えますでしょうか。

岡 耐性問題という点から、新しい機序の薬が出てきたことは、治療をもう1回リセットできるという大きなメリットがあります。最近の新薬、侵入阻害薬やインテグラーゼ阻害薬などのインパクトは、特に長く治療してきた人にとっては、非常に大きなものがありますね。また、求められる特性としては、より強力で、1日1回でよく、副作用が少ないというごく当たり前のことになると思います。

#### ワクチンとmicrobicideとカウンセリング

満屋 次に、ワクチンの話に移りたいと思いますが、ワクチン開発は本当に困難を極めています。2007年の9月、期待されたメルク社のワクチンの第II相試験(STEP study)の結果が報告されましたが、予防効果をもたらさないどころか、ワ

クチン投与群のほうがプラセボ群よりも HIV 感染の頻度が高かったというショッキングな内容で、この臨床試験関係のプロジェクトはすべて中止され、HIV 感染予防戦略は、方針の転換を強いられることになりました。巨額を投じた HIV ワクチンが全くと言ってよいほど効果がなかったことから、感染を減らすのであれば low-tech (低い技術) な方法でも追究すべきだとの声が上がったのは驚きではありません。コンドームの配布や性道德の強化などが改めて議論されるようになっていきます。もう 1 つの方向は microbicide (抗 HIV 局所投与薬) の開発だと思いますが、microbicide 開発の重要性についてはどうお考えでしょうか。また safe sex といったことについてはどのようにお考えでしょうか。

木村 Microbicide については評価が 2 つに分かれています。かえって粘膜傷害を起して感染が起りやすくなるという所見もあり、microbicide で高率に感染を予防するというのは難しいのではないかと考えています。従来からの物理的バリアであるコンドームのほうが、正しく使えば、microbicide よりは予防力が強いと考えています。もちろん safe sex が大変大事ですが、他方、早期に感染を知って、相手に伝播しないようにする必要があります。したがって、検査と予防の両面が大切だということになります。

満屋 HIV 検査の重要性とカウンセリングの必要性についてどのようにお考えでしょうか。

岡 検査には自発検査と病院での検査の 2 つがあるわけですが、自発検査のときには検査を受ける前の段階からカウンセリングや教育が非常に大事だと思います。現在、日本には大ざっぱに言って年間 1,500 人の新規 HIV 感染者がいるわけですが、そのうち自発検査で見つかった人は 500 人くらいで、残り約 1,000 人は医療機関を受診して見つかっています。ですから、自発検査をもっと増やさないといけないのですが、保健所での検査は飽和状態に達しており、今以上に増やせるかは疑問です。そこで、病院での検査ということになるのですが、病院では検査に際して個別に同意を得たり、カウンセリングをする必要があります。敷

居が高いのですね。STD をたくさん診ている先生にとっては、それが足かせになって、検査したくても大変過ぎるという状況があります。

木村 当院では手術前にルーチンに HIV 検査をやっています。内視鏡の場合はほとんどやらないのですが、手術前の検査の中でときどき陽性者が出てくることがありますのでね。AIDS を発症して初めて HIV 感染症が判明した患者に聞いてみると、HIV 感染と診断される前に STD や帯状疱疹で何回も受診しているのですが、検査をしていない、見落とされているケースもかなりの割合であるのです。ですから、一般の市中病院でも手術前などに限定することなく、何か疑わしいところがあれば、もっと積極的に検査を進めていくべきだと思います。

## 今後の課題

満屋 ところで、日本の AIDS 研究者数は、1990 年代から増えるどころか、むしろ減少しているのではないかと思います。AIDS 拠点病院でも専門医数は、患者の増加に対応できない、いわばパンク状態が続いていると思いますが、今後どのように対応していくべきでしょうか。

岡 日本におけるこの病気に対する関心の低さには寂しさを感じています。今後も治療法の研究の進歩を止めてはならないのであり、非常に面白い分野だと思うので、若手の医師や研究者がどんどんこの分野に入ってきてくれることを期待しています。

木村 これまで HIV の研究者は臨床家も含めて固定化していて、それが次第に高齢化してきている印象があります。ですから、厚生労働省の科学研究班にも若い人にどんどん入ってもらって、世代交代していかないと沈滞してしまうのではないかと心配しています。

満屋 日本は諸外国に比べて感染症専門医が少ないように思いますが、これから感染症専門医になって食べていけるのでしょうか。

木村 食べていけるようにしないといけないですね。現在、日本の感染症専門医の数は 1,000 人弱です。例えば、病床数が 350 以上の病院には

感染症専門医が少なくとも1人は必要だとすると、全体では最低1,500人必要なわけです。ただし、首都圏や大都市への偏在を考えれば、3,000～4,000人の専門医が必要だろうと思います。したがって、もっと養成しなくてはいけない。いろいろな機会に感染症専門医の重要性をアピールしていく必要があります。それが国民のためにも良いことですから。

岡 実は、感染症に興味があると言って学生実習に来る人が結構います。そして、研修医として国際医療センターを希望する人もまた多いのですが、2年経って専門のレジデントになるときは誰もなくなるのです。多分、感染症で食べていけないのかという心配があるのだと思います。しかし、インフルエンザのことがあったりして来年度は5人くらい入ってくれそうです。

木村 国立国際医療センターはACCがあるので感染症の人が集まるし、そこで食べていけるわけです。ところが、感染症科とか感染症内科のある病院は比較的少ないので、病院に感染症科などを設けてもらうように働きかけることも大事だなと思いますね。

満屋 地域医療を担っておられる病院や開業医の先生方の外来を、HIV感染に気づかずAIDSを発症して初めて受診する患者の数はこれからも増え続けるだろうと思います。しかし、正しい診断と治療が行われれば、AIDSは“治療可能な慢性感染症”であることに疑いはありません。つまり、この感染症で無駄死にする必要はなくなったと言えます。一方、残念ながらHIVはいったん感染すると、現在の科学では治療は不可能とされています。患者はともすれば臨床的に対応しにくい種々の副作用に悩まされ、また薬剤耐性のHIV変異株の出現で命を落とす危険性に絶えずおびえることにもなりかねません。「HIVに感染しない、感染させない」という行動とキャンペーンが必要であることは強調し過ぎることがないと思います。そろそろ予定の時刻になりましたので、これで終わりにしたいと思います。有意義なお話をお聞きすることができました。本日はありがとうございました。

(とき：平成21年10月20日 ところ：東京山の上ホテル)



## 小特集 1 HIV 感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

## 序

～最新の抗 HIV 療法における  
ラルテグラビルの意義～

木村 哲\*

最近, HAART (highly active antiretroviral therapy) に大きな変化が起きてきている。第一は新たにインテグラーゼ阻害薬 (ラルテグラビル) が登場したこと, 第二に 1 日 1 回 (QD) 処方 that 普及したこと, 第三に治療開始時期が急速に早期化してきたことである。ラルテグラビルによる血中 HIV-RNA (human immunodeficiency virus-ribonucleic acid) の低下速度は他の抗 HIV 薬より急速であり, プロテアーゼ阻害薬と異なり脂質代謝や糖代謝に対する副作用がなく, 薬物相互作用も少ない。最新の DHHS (米国保健福祉省) のガイドラインでは, 優先処方に選ばれている。治療開始時期は早まり, CD4 陽性リンパ球が 350/ $\mu$ L 未満で開始するよう改訂された。しかも, 350 ~ 500/ $\mu$ L での治療を, 強く, あるいは中程度に推奨している。さらに, 500/ $\mu$ L を超えている患者に対する治療にも, かなり前向きな姿勢が示された。

## 1. はじめに

現在地球上で 3,340 万人前後が HIV (human immunodeficiency virus) 感染状態にあり, 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る。特にサハラ砂漠以南のアフリカに感染者・エイズ患者が多い。しかし, 新規の感染者は, これらの国々を含め世界的には 1996 年前後で頭打ちとなり, その後減少傾向が見られている。エイズ発症者数も減ってきている。(UNAIDS [国際連合エイズ合同計画]: AIDS epidemic update, Dec, 2009)。これに対し, 日本では後述するように, 未だに感染者・エイズ発症者が増加し続けている。

世界的に感染症・エイズが減少してきたのは感染予防・啓発の普及とともに, 強力な抗 HIV 療

法 (HAART; highly active antiretroviral therapy) の普及があつてのことであろうと思われる。HAART 先進国である米国において HAART が始まったのは 1995 年のことで, 日本に導入され一般化したのは 1997 年である。途上国でも 2003 年以降, 3 by 5 計画 (2005 年までに 300 万人の HIV 感染者に治療薬を供与する) あるいは Universal Access (必要な人は誰でも HIV/エイズの予防, 治療, ケア・サービスを受けられること) などの施策が広まり, エイズによる死亡も減少してきたことは UNAIDS の疫学データからも明らかである。

この HAART に最近, 大きな変化が起きてきている。第一はこれまでになかった新しいクラスの治療薬, すなわち, インテグラーゼ阻害薬 (ラルテグラビル) の登場, 第二は 1 日 1 回 (QD) 処方の普及, 第三は治療開始時期の早期化である。

\*東京通信病院・院長 (きむら・さとし)

## ■小特集1・HIV感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

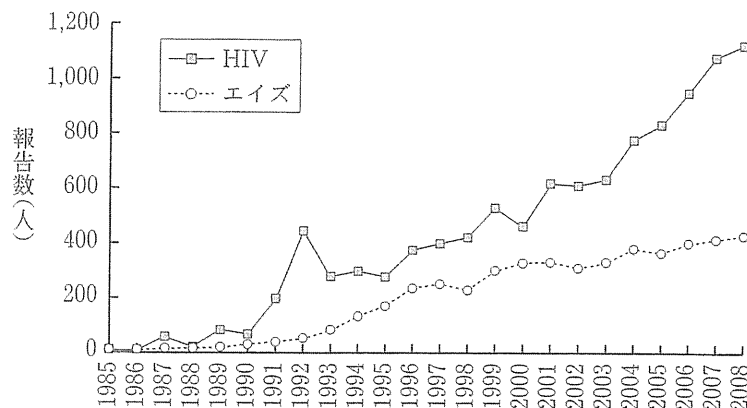


図1 日本のHIV感染者およびエイズ患者報告数の年次推移

2009年のデータは表示していない。

HIV: human immunodeficiency virus

(筆者作成)

## 2. 日本のHIV感染症・エイズ

わが国では性的接触による感染者・発症者が増加の一途をたどっている。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人で、他にエイズ発症状態でHIV感染が確認された症例が431人と報告されている。つまり1年間で合計1,557人のHIV感染が新規に報告されたことになる。

しかもこの数字は1985年の動向調査以来、ほぼ毎年記録を更新している。(図1)。2009年分の確定値は感染者数は1,021人で微減、エイズ患者数は431人で横ばいとなっている。感染者の報告数が減少した理由としては、新型インフルエンザの影響で抗体検査を受けた人が減ったためと考えられ、実際の感染者数が減ったとは言えない。

しかも、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。橋本らの推計<sup>1)</sup>によれば、2007年の未報告(未検査)の日本人HIV感染者(エイズ未発症)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。周知のように、適切なHAARTを継続していればエイズを発症することはないのに、検査を受けていないためエイズを発症するまで放置される結果となっている。感染予防とともに、早期発見(検査)とこれに連動した時宜を得たHAARTの開

始が重要と言える。

最新のDHHS(米国保健福祉省)の治療ガイドラインの考え方を中心にHAARTの新しい流れを解説する。

## 3. 逆転写酵素阻害薬からインテグラーゼ阻害薬まで

抗HIV薬の最初の薬は核酸系逆転写阻害薬のAZT(アジドチミジン)で、1987年に米国で上市され、日本でも同年末に承認された。その後、同じく核酸系の逆転写酵素阻害薬であるddI(ジダノシン)やd4T(サニルブジン)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<sup>2)</sup>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、米国では1995年から、日本では1997年から可能となった<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>、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。

プロテアーゼ阻害薬は重要な抗HIV薬であるが、脂質代謝や糖代謝に対する副作用が無視できない上、出血傾向がある、薬物相互作用が広範囲に及ぶなどの難点がある。この課題を克服したのが新しいクラスであるインテグラーゼ阻害薬、ラルテグラビルの出現(2008年承認)である。ラル