

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<sup>10)</sup>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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L以下になってから開始することが推奨されるように変わりました。

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 (ddl)	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<sup>5)</sup>

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<sup>11)</sup>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<sup>10)</sup>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

東京逡信病院

〒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、βラシמיד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、服薬回数、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。

