

22 ヒト免疫不全ウイルス感染症, 後天性免疫不全症候群

human immunodeficiency virus (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

▼定義

HIVによる感染症である。ひとたび感染が成立すると自然治癒することはなく、持続感染状態(HIV感染症)となる。無治療では、進行して重度の細胞性免疫不全状態となり、さまざまな日和見疾患を発症するようになる。

感染経路は性交渉による感染、注射器の共用など血液を介した感染、母親からの母子感染である。母子感染の場合、妊娠中の胎盤感染、分娩時の体液曝露による感染、母乳を介した感染という形で垂直感染あるいは水平感染が起こりうる。

▼病態

HIV感染症では、HIVによる宿主のCD4陽性T細胞(CD4細胞)の持続的な破壊が起こっている。健康成人のCD4細胞数は750/μL以上であるが、HIV感染後は経時的にCD4細胞数は減少しはじめ、感染からおおよそ1~8年程度でCD4数が200/μL未満の重度細胞性免疫不全となる。重度細胞性免疫不全状態で表11-22に示したAIDS指標疾患を発症すると、後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)と診断される。

従来、HIV感染症は宿主の細胞性免疫を徐々に低下させ、最終的にAIDSを発症する「免疫不全疾患」としてのみ捉えられてきた。しかし、近年の検討により、HIV感染症は持続ウイルス血症のもたらす慢性炎症により、心血管疾患、脳血管疾患、悪性腫瘍、認知症、骨粗鬆症などの多彩な病態のリスクを大幅に上昇させることが判明しており「慢性炎症性疾患」としての側面がクローズアップされてきている。

▼臨床症状・診断

HIVに感染すると、感染後2~6週程度で2/3の患者に急性HIV感染症とよばれるインフルエンザ様の症状を呈する。ほとんどの症例が数週以内の経過で自然軽快するために、多くの急性HIV感染者が見逃されていると考えられている。原因不明の髄膜炎、伝染性単核球症あるいは血球貪食症候群様の病態を呈するため、急性HIV感染症の可能性を念頭におき積極的にHIV検査を行うことが診断の鍵となる。

急性感染後は無症状の期間がしばらく続くが、

表 11-22 後天性免疫不全症候群(AIDS)指標疾患

真菌症	1. カンジダ症(食道, 気管, 気管支, 肺)
	2. クリプトコックス症(肺以外)
	3. コクシジオイデス症(播種性, 肺・肺門・頸部リンパ節以外)
	4. ヒストプラズマ症(播種性, 肺・肺門・頸部リンパ節以外)
	5. ニューモシスチス肺炎
原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症(生後1か月以後)
	7. クリプトスポリジウム症(1か月以上続く下痢を伴ったもの)
	8. イソスポラ症(1か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, 化膿性細菌により以下を2年以内に2回以上繰り返したもの) 敗血症, 肺炎, 髄膜炎, 骨関節炎, 中耳・皮膚以外の深部臓器膿瘍
	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(免疫不全例のみ)または肺外結核)
	12. 非結核性抗酸菌症(全身に播種したもの)
ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症(生後1か月以後で, 肝・脾・リンパ節以外)
	14. 単純ヘルペスウイルス感染症(1か月以上続く皮膚粘膜病変あるいは生後1か月以降の気管支炎, 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. Kaposi(カポジ)肉腫
	17. 原発性脳リンパ腫
	18. 非Hodgkin(ホジキン)リンパ腫(a. 大細胞型・免疫芽球型, b. Burkitt(バーキット)型)
	19. 浸潤性子宮頸癌(免疫不全例のみ)
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)

対称性の多発リンパ節腫脹や肝脾腫は病初期より高頻度に見られる。病期の進行に従い、貧血(Hb濃度<8g/dL), 好中球減少(<1,000/μL), 血小板減少(<10万/μL)や慢性下痢, 口腔カンジダ症などの多彩な症状を呈するようになる。さらに病期が進行するとAIDSを発症する。

現在, 主に用いられる第4世代のHIVスク

リーニング検査(抗原・抗体検査)では、感染後平均18日で陽性となり44日目で99%が陽性となる。感度・特異度とも99%以上であるが偽陽性がありうるため、スクリーニング陽性例はウェスタンブロット法およびPCR法による確認検査を実施し、陽性の場合に診断が確定する。

HIVの母子感染予防のため、日本では妊婦の全例でHIVスクリーニング検査が実施されているが、日本の妊婦のHIV有病率が低いため、スクリーニングの偽陽性率はきわめて高い。現時点では、日本の妊婦のHIVスクリーニング陽性例の90%以上は偽陽性である(HIVに感染していない)。

▼治療

1997年より3剤以上の抗HIV薬による多剤併用療法(antiretroviral therapy: ART)が行われるようになり、血中のウイルス量を検出限界未満まで抑制し、免疫能の回復(CD4細胞数の増加)を得ることが可能になり、患者の生命予後が劇的に改善した。抗HIV治療が行われた当初は、薬剤の副作用回避の観点から、免疫能が低下した症例を治療対象としていたが、現在では、慢性炎症性疾患としての病態理解の進歩から、免疫状態にかかわらずHIV感染が診断された全例を治療対象とすべきであると考えられている。CD4細胞数が500/μL以上の免疫正常例でも、抗HIV治療により生命予後の改善がみられることが明らかになっている。

現在の治療における問題は、現存の抗ウイルス薬では、HIV遺伝子が組み込まれた潜伏感染細胞を除去することができないため、終生にわたって内服を継続する必要がある点である。治療成功には長期にわたる高い内服率(アドヒアランス)が必要であり、アドヒアランスが低下すると薬剤耐性ウイルスの出現による治療失敗のリスクがある。年余にわたる抗HIV薬内服による未知の長期的副作用も懸念事項となっている。アドヒアランス向上のため1回の筋注のみの内服不要の治療法や、潜伏感染細胞除去による治癒を目指した治療法が現在も模索されている。

◆照屋 勝治

23 ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染症

human T-cell leukemia virus type 1 infection

◆疾患を疑うポイント

- 末梢血で、花弁様核を有する成熟T細胞を認めること。
- 抗HTLV-1抗体が陽性であること。

▼定義

ヒトレトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1)感染によって発症する疾患群である。HTLV-1感染者のほとんどはキャリアの状態を経過するが、一部の感染者では、下記疾患を発症する。

- 成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)
- HTLV-1関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy: HAM)(第10章の▶1338頁も参照)
- HTLV-1ぶどう膜炎(HTLV-1 uveitis: HU)

▼病態

感染経路は、母乳を介する母子感染、性交渉による感染、輸血による感染の3つがあり、1986年以降輸血による国内感染報告はなく、母乳による感染様式も減少しつつある。他方、献血者の抗体保有率の調査では年間約4,000人のキャリアが新たに発生している。HTLV-1感染者のほとんどは生涯にわたって疾患を発症することのないキャリアの状態を経過するが、キャリアの一部にATLL, HAM, HUを発症し治療を要する病態となる。HTLV-1キャリアからの生涯発症率は、ATLLで2~5%, HAMでは約0.25%, HUは約0.1%である。

▼疫学

世界的には1,000万~2,000万人のHTLV-1感染者がいるとされ、国外ではカリブ海沿岸、中央~南アフリカ、バブアニューギニアなどに多く、地域偏在性がある。

国内では約108万人の感染者がいると推定され、これまで九州西南部~沖縄を中心とした西南日本に多いとされていたが、近年東京や大阪など大都市圏の割合も増加している。

▼分類

①ATLL

ATLLはHTLV-1感染Tリンパ球が腫瘍化し、リンパ球増多、リンパ節腫脹、高LDH血症、

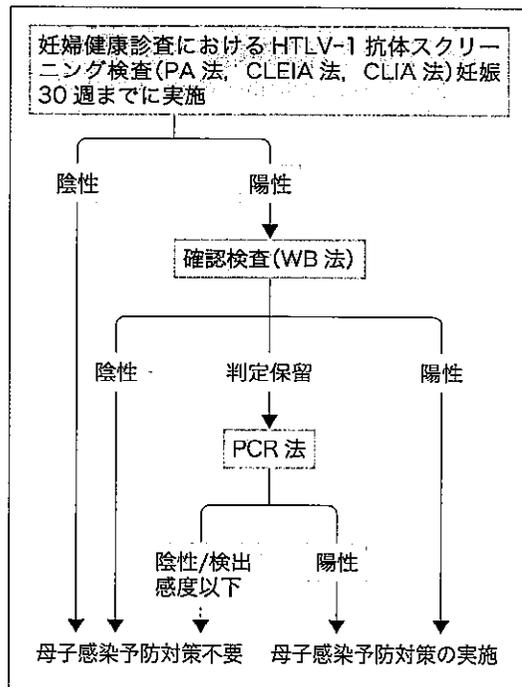


図 11-37 妊婦健康診査における HTLV-1 抗体スクリーニング検査

(HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/06.pdf> より)

高カルシウム血症、日和見感染症など多彩な症状を示すリンパ系悪性疾患である。患者は男性が多く、発症年齢の中央値は67歳で40歳未満の発症はまれである。臨床病態の特徴から、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つの病型に分類される。

②HAM

HAMは中枢神経系に感染リンパ球が浸潤し、両下肢痙性麻痺や膀胱直腸障害などをきたす疾患である。女性に多く40歳代で症状が出現し、神経障害の程度や臨床経過は個人差が大きい。血清および髄液の抗HTLV-1抗体が陽性となることが確定診断に必要であるが、抗体価の多寡は必ずしも病勢を反映しない。髄液ネオプテリン濃度や髄液CXCL10濃度がHAMの病勢を反映する指標として用いられる(いずれも保険適用外)。

③HU

HUは眼内のぶどう膜に感染リンパ球が炎症を惹起する疾患であり、霧視や視力低下をきたす。女性に多く、約15%の例で甲状腺機能亢進症を合併することが知られている。

▼診断

HTLV-1は主にCD4陽性Tリンパ球に感染

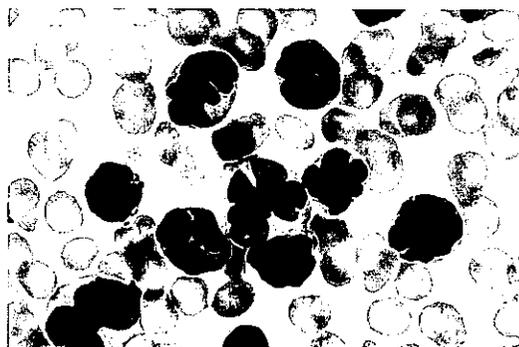


図 11-38 ATL細胞(May-Giemsa染色)

し、血清中にはほとんどウイルスが検出されない。そのため、HTLV-1感染者のスクリーニング検査はウイルスに対する抗体(抗HTLV-1抗体)の検出によって行われる。抗HTLV-1抗体陽性例の確認検査としてウエスタンブロット法が行われるが、ウエスタンブロット法陽性の基準を満たさない判定保留が一定の割合であることが問題となる。核酸増幅検査法を併用することで判定保留例の大幅な減少が見込まれる。妊婦検診におけるHTLV-1抗体検査が全国で開始されたことを受け、妊婦を対象にウエスタンブロット法で判定保留となった例でのHTLV-1核酸増幅検査法が行われている(図11-37)。

ATLLは各病型に特徴的な所見に加え、HTLV-1抗体陽性および花弁様核を有する特徴的な形態のATL細胞(図11-38)を認めることで臨床診断されるが、非典型例の場合はSouthern(サザン)プロット法でHTLV-1プロウイルスの単クローン性のDNA組み込みを確認することが必要である。

▼治療

①ATLL

急性型、リンパ腫型および予後不良因子(BUN高値、LDH高値、アルブミン低値など)を有する慢性型は積極的化学療法の適応となる。同種造血幹細胞移植が長期寛解をもたらす治療として期待されている。くすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型では無治療経過観察が通常の対応であったが、インターフェロンα製剤とジドブジンの併用療法の有効性が検討されている。ATL細胞の細胞表面に発現しているケモカイン受容体CCR4に対する抗体製剤モガムリズマブやサリドマイド誘導体の免疫調整薬レナリドミドが臨床導入され、一定の治療効果が得られている。

②HAM

抗炎症効果および抗ウイルス効果を期待して副腎皮質ステロイドあるいはインターフェロンα製剤による治療が行われる。病勢進行が著しい場合、メチルプレドニゾンパルス療法が行われることもある。最近、抗CCR4抗体製剤モガムリズマブが臨床症状や検査成績の改善に効果があることが示され注目されている。筋力維持のためのリハビリテーションがADL改善に重要である。

③HU

視力維持のために早期の治療介入が行われる。副腎皮質ステロイド薬の点眼あるいは内服治療が行われる。

▼予後

①ATLL

進行の急速な病型(急性型、リンパ腫型)および予後不良因子を有する慢性型は積極的化学療法を必要とするが、ほとんどの症例は治療抵抗性で化学療法のみでの治癒は望めず、急性型とリンパ腫型の生存期間中央値は1年に満たない。同種造血幹細胞移植は、ATLLに対し唯一治癒を期待できる治療法とされている。

②HAM

通常は緩徐進行性で慢性に経過するが、進行が速く数週間で歩行不能になる例も認められる。重症例では両下肢の完全麻痺、体軀の筋力低下によって、日常生活が著しく障害される。他方、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がほとんどみられない例もまれではない。

③HU

治療の反応性は一般に良好であるが治療終了後に約半数の例で再発する可能性があるため注意が必要である。

トピックス

【ATLLの発症機構】

HTLV-1遺伝子産物のなかで、ATLL発症に強く関与していると考えられているのはpX部分にコードされるTax蛋白質である。Taxは、ウイルスの自己複製以外にも、感染細胞のさまざまな遺伝子を活性化する。また、HTLV-1遺伝子にコードされるHBZ蛋白質がATLL発症と進展に深くかかわっていることが明らかにされている。

他方、ほかの癌と同様に、ATLL細胞でも細胞遺伝子の変異やエピゲノム異常の蓄積が認められ、このことはATLLの発症機構において、ウイ

ルス感染に加えて宿主遺伝子異常の蓄積による多段階発癌機構が関与することを示唆している。

安川 正貴

24 日本脳炎

Japanese encephalitis

疾患を疑うポイント

- 夏から初秋に髄膜炎の患者をみた場合には本疾患を疑う。
- 特に発症前2週間以内に水田や養豚場の近くに居住・滞在歴があり、予防接種を受けていない場合は本疾患の蓋然性が高い。

学びのポイント

- 北海道を除く日本国内に常在する蚊媒介感染症。
- 定期予防接種によって患者発生が抑制されている。

▼定義

日本脳炎ウイルス(フラビウイルス科フラビウイルス属)を病原体とする中枢神経感染症(第10章の▶1332頁も参照)。

▼病態

病原体の自然宿主はサギなど水辺性鳥類と考えられ、イカカ属の蚊(日本国内ではコガタアカイカカ)によって媒介される。ヒトの感染にはブタが中間宿主として重要な役割を果たしている。

潜伏期は通常5~15日である。無症候性感染がほとんどと考えられ、発症率は0.5%未満である。ウイルス血症に伴って、髄膜炎を合併することがある。視床、中脳、大脳基底核が障害されることが多い。高熱、頭痛、悪心などの前駆症状に続いて、項部硬直、意識障害、不随意運動(ジストニア)、錐体外路症状(パーキンソン症候群)、球麻痺、けいれんなどを認める。

▼疫学

本疾患は日本、中国、台湾、東南・南アジア、およびオーストラリア周辺の大洋州に広く分布している。年間3.5万~5万人の患者が発生し、1万人の死亡があると推定される。日本国内では遅くとも1871年には本疾患の存在は認識されており、伝染病予防法(1999年に廃止)のもとに対策がとられた。1965年から定期予防接種が開始され、1966年の2,017人をピークに患者数は激減した。近年は関東以西から年間10人未満の報告にとど