

生涯教育シリーズ XVIII

7. HIV感染症

感染症—今、何が問題となっているのか？

北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科(第二内科) 藤本 勝也 小池 隆夫

1. はじめに

後天性免疫不全症候群 (AIDS) は1981年に米国で初めて、その存在が認識され、1983年に、その病原体であるヒト免疫不全ウイルス (HIV) が同定された。その後、HIVは瞬間に世界中に拡大、蔓延し、2004年までに7千万人以上に感染し、3千万人近くの命を奪ってきた。一方、先進諸国では1996年以降の抗HIV療法 (antiretroviral therapy = ART) の目覚ましい進歩により、それまで「AIDS=死の病」であったものが、治療継続によりコントロール可能な「慢性疾患」へと認識が変わってきている。しかしながら、国連合同エイズ計画 (UNAIDS) の報告によると、全世界での2004年における新規HIV感染者数は490万人、AIDSによる死亡者数は310万人であり、依然として感染は拡大し続けている。本邦においては、先進国中、唯一、感染者数の増加が続いており、HIV感染症の拡大阻止は今後の重要な課題である。

2. HIV感染症の経過

HIV感染症の臨床経過は、(1)感染初期 (急性期)、(2)無症候期、(3)AIDS発症期の3期に分けられる (図1)。

(1)急性期

HIVに感染すると、HIVは宿主内で急速に増殖し、CD4陽性リンパ球数は一過性に減少する。この時期には感染者の40~90%に何らかの急性レトロウイルス症候群の徴候を認めるが (表1)、多くの症状はインフルエンザ様で非特異的であるためHIV感染と認識されないことが多い。その後、宿主の免疫反応によりHIVウイルス量は低下し、2~3週間で急性感染の症状は消退する。

(2)無症候期

急性期を過ぎた後、5~15年は無症状で経過する。この間もHIVは盛んに増殖を繰り返しているが、宿主の免疫反応により長期間の平衡状態が保たれる。CD4陽性リンパ球数は徐々に減少していくが、その減少スピードはHIVのウイルス量に依存している。

(3)AIDS発症期

HIVの増殖と宿主の免疫反応による平衡状態が破綻すると急速にHIVウイルス量が増加し、CD4陽性リンパ球数も減少し、細胞性の免疫不全が顕著となってくる。CD4陽性リンパ球数が200~500/μlの時期には細菌性肺炎、肺結核、帯状疱疹、口腔カンジダ症やカポジ肉腫などを合併する。さらにCD4陽性リンパ球数が200/μl以下に低下すると消耗が進行し、様々な日和見感染症、悪性腫瘍や神経症状を合併するようになる。表2に示した23の指標疾患のどれかが現れたときはじめてAIDSと診断する。適切なARTが行われなかった場合、CD4陽性リンパ球数が200/μl以下に低下してからの生存期間中央値は3.7年、AIDSを発症してからの生存期間中央値は1.3年と報告さ

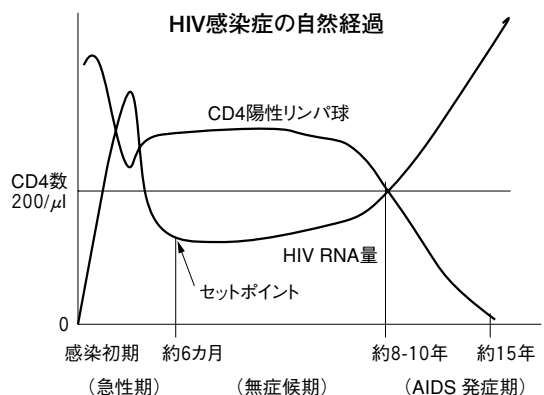


図1 HIV感染症の自然経過

表1 急性HIV感染症の症状と頻度

症状	頻度
発熱	96%
リンパ節腫脹	74%
咽頭炎	70%
発疹	70%
筋肉痛と関節痛	54%
下痢	32%
頭痛	32%
悪心、嘔吐	27%
肝脾腫	14%
体重減少	13%
口腔カンジタ	12%
神経症状	12%

発疹：顔面および体幹の他、ときに手掌・足底を含む四肢に病変を有する紅斑性丘疹  
口腔、食道または生殖器におよぶ皮膚粘膜潰瘍形成

神経症状：髄膜脳炎または無菌性髄膜炎  
末梢神経障害または神経根障害  
顔面神経麻痺  
ギラン・バレー症候群  
上腕神経炎  
認知障害または精神障害

「DHHS: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, April 7, 2005」より抜粋

れている。しかしARTの導入により、例えAIDSを発症しても適切な治療により免疫系の再構築が成され、感染症の回復、社会生活への復帰が可能となっている。

### 3. HIV感染症の診断

適切な診断を下すために、2003年に日本エイズ学会より「HIV-1 / 2 感染症の診断法」(表3)が提唱された。

#### (1)スクリーニング検査

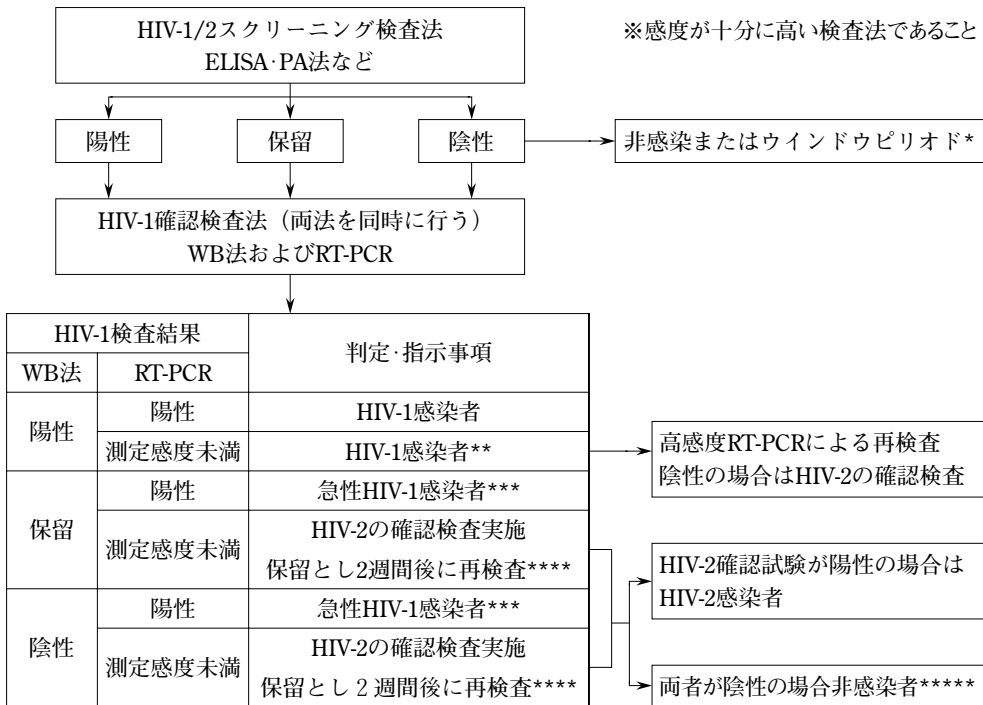
HIV感染を疑った場合には、まず酵素抗体法(ELISA)や粒子凝集法(PA)によるHIV-1,2抗体価の測定を行う。結果が陽性または保留の場合、必ず確認検査を行う。結果が陰性の場合でも、「ウインドウピリオド」(4~8週間)の可能性があるため、急性感染などが強く疑われる場合

表2 AIDS診断のための指標疾患

- |   |
|---|
| <p>A. 真菌感染症</p> <p>1 カンジダ症(食道、気管、気管支または肺)</p> <p>2 クリプトコッカス症(肺以外)</p> <p>3 コクシジオイデス症</p> <p>① 全身に播種したもの</p> <p>② 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの</p> <p>4 ヒストプラズマ症</p> <p>① 全身に播種したもの</p> <p>② 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの</p> <p>5 カリニ肺炎(注:原虫という説もある)</p> <p>B. 原虫症</p> <p>6 トキソプラズマ脳症(生後1カ月以後)</p> <p>7 クリプトスポリジウム症(1カ月以上続く下痢を伴ったもの)</p> <p>8 イソスポラ症(1カ月以上続く下痢を伴ったもの)</p> <p>C. 細菌感染症</p> <p>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。)</p> <p>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</p> <p>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)</p> <p>11 活動性結核(肺結核または肺外結核)*</p> <p>12 非定型抗酸菌症</p> <p>① 全身に播種したもの</p> <p>② 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの</p> <p>D. ウイルス感染症</p> <p>13 サイトメガロウイルス感染症(生後1カ月以後で、肝、脾、リンパ節以外)</p> <p>14 単純ヘルペスウイルス感染症</p> <p>① 1カ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの</p> <p>② 生後1カ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの</p> <p>15 進行性多巣性白質脳症</p> <p>E. 腫瘍</p> <p>16 カポジ肉腫</p> <p>17 原発性脳リンパ腫(年齢を問わず)</p> <p>18 非ホジキンリンパ腫</p> <p>LSG分類により</p> <p>① 大細胞型</p> <p>免疫芽球型</p> <p>② Burkitt型</p> <p>19 浸潤性子宮頸癌*</p> <p>F. その他</p> <p>20 反復性肺炎</p> <p>21 リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成:LIP/PLH complex(13歳未満)</p> <p>22 HIV脳症(痴呆または亜急性脳炎)</p> <p>23 HIV消耗性症候群(全身衰弱またはスリム病)</p> |
|---|

\*C11活動性結核のうち肺結核およびE19浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状および所見がみられる場合に限る。

表3 HIV-1/2感染症診断のためのフローチャート



- \* 明らかな感染のリスクがある場合や急性感染を疑う症状がある場合はRT-PCRによる確認検査を行う必要がある（ただし、現時点では保険適応がない）。
  - \*\* HIV-1感染者とするが、高感度RT-PCR法による再検査を推奨する。高感度RT-PCR法も測定感度未満の場合はHIV-2 WB法を実施し、陽性であればHIV-2の感染者であることが否定できない（交差反応が認められるため）。HIV-2 WB法も陰性または保留の場合は、HIV-1プロウイルスDNA（PCR法）を測定する。このような症例に遭遇した場合は、専門医に相談することを推奨する。
  - \*\*\* 後日、WB法の陽性を確認する必要がある。
  - \*\*\*\* 2週間後の再検査において、スクリーニング検査が陰性であるか、HIV-1/2の確認検査が陰性/保留であれば、初回のスクリーニング検査は疑陽性であり、「非感染（感染はない）」と判定する。
  - \*\*\*\*\* 感染のリスクがある場合や急性感染を疑う症状がある場合は保留として再検査が必要である。また、同様な症状を来す他の原因も並行して検索する必要がある。
- 注1 急性感染症を疑って検査し、HIV-1/2スクリーニング検査とWB法が陰性または保留で、RT-PCR法の陽性により感染と診断した場合は、後日、HIV-1/2スクリーニング検査とWB法にて陽性を確認する。
- 注2 母子感染の診断は、移行抗体が存在するため抗体検査は有用でなく、児の血液中のHIV-1抗原、HIV-1 RNAまたはHIV-1プロウイルスDNAの検査により確認する必要がある。

「HIV-1/2感染症の診断法2003年版（日本エイズ学会推奨法）」より抜粋

には「HIV核酸増幅定量精密検査（RT-PCR法）」を行うか、期間を置いて再検査することが勧められる。最近使用されている「HIV-1,2抗体価とHIV抗原同時測定検査」では、感染初期のHIV抗原出現時期でも陽性となるため、ウィンドウピリ

オドが短縮されている。

(2)確認検査

「HIV-1抗体価精密測定（ウエスタンブロット（WB）法）」と「RT-PCR法」を同時に行い、両者の結果の組み合わせにより診断する。両者が

陰性の場合も、HIV-2の感染を考慮し、「HIV-2抗体価精密測定（ウエスタンブロット法）」を行う。これでも陰性であれば、疑陽性の可能性が高いが、2週間後にもう一度スクリーニング検査を行うことが勧められる。

### (3)簡易迅速抗体検査

イムノクロマトグラフィー法を用いた迅速検査キットで、血液を添加して15分で結果が得られる。保健所の即日検査や針刺し事故時の緊急検査で使用されるが、疑陽性率が約1%とやや高い。陽性・陰性時の対応は通常のスクリーニング検査と同様である。

## 4. 抗HIV療法

### (1)治療開始時期

現在行われている多剤併用のARTによるHIV増殖抑制効果は強力であり、治療開始早期にHIVウイルス量を測定感度以下に押さえ込むことが可能である。しかしながらARTによってもHIVの体内からの排除は困難であり、一度治療を開始すれば、生涯にわたり治療を継続する必要がある。また、十分な服薬遵守率（「アドヒアランス」と言う）が維持できなければ、薬剤耐性ウイルスが誘導され、結果的に治療の失敗に繋がる。またARTの長期継続により軽視できない種々の副作用が出現してくる。以上の理由から、現在では1) 日和見感染症などの臨床症状がある場合、2) CD4陽性リンパ球数が200/mm<sup>3</sup>未満の場合が絶対的な治療適応であり、CD4陽性リンパ球数が200~350/mm<sup>3</sup>での治療開始が一般的に推奨される。HIV-RNA10<sup>5</sup>コピー/ml以上での治療開始を薦める専門家もいるが、治療開始を遅らせる考え方が主流である。

### (2)初回治療

現在のARTでのHIVの根絶は困難であり、治療の目標は強力かつ持続的にHIVの増殖を抑制し、免疫機能を回復・保持することである。抗HIV薬には核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）と非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）、プロテアーゼ阻害薬（PI）の3種類があり、一般的にはNRTI 2剤+NNRTI 1剤またはNRTI 2剤+PI 1~2剤の3~4剤を組み合わせで治療を行う。2005年6月

現在、本邦で使用可能な抗HIV薬はNRTI 8種（合剤は除く）、NNRTI 3種、PI 8種（9剤型）あり、その組み合わせは膨大となる。このため米国保健福祉省（DHHS）などのガイドラインに基づいて、「推奨される初回治療の組み合わせ」で治療を開始する。詳細は『HIV感染症「治療の手引き」第8版』を参照されたい<sup>3)</sup>。しかし、どのような薬剤の組み合わせで治療しても、95%以上の高いアドヒアランスが保てないと、ウイルスの増殖を完全に抑制できなくなり、結果的に薬剤に耐性変異を持ったウイルスが誘導されてくる。初期に薬剤耐性が誘導されると、交差耐性のため、投与薬剤以外の薬剤にも耐性が生じ、次の治療の選択肢を大幅に減らしてしまうことになる。このため、最近では高いアドヒアランスを維持するために、1日1回の内服で血中濃度を維持できる薬剤を組み合わせた「once-daily regimen」が推奨されている。いずれにしても、治療を開始する患者にARTの意義を十分に説明し、患者の意思を確認した上で、個々の患者のライフスタイルに合わせた治療計画を立てることが重要である。

### (3)ARTの副作用

急速に開発が進んだ抗HIV薬の導入によりHIVはコントロール可能となったが、その副作用については十分な検討が成されずに臨床応用が進められてきた。最も頻度の高い症状は下痢や嘔気などの消化器症状であるが、内服の継続と共に軽減する傾向があるため、この点を患者によく説明し、制吐剤や止痢剤を使用しながら内服を継続することも重要である。

長期の内服継続に伴う重篤な副作用として重要なのは、NRTIによるミトコンドリア障害である。NRTIがミトコンドリアのDNAと結合し、その合成を障害する結果、肝脂肪化と血清乳酸値の上昇が持続する。0.13%の症例に非代償性乳酸アシドーシスを合併し、その死亡率は高率である。嘔吐や腹痛、倦怠感、四肢のしびれ、筋力低下などの症状や高乳酸血症がある場合は上記病態を疑い、ARTの早急な中止を検討する必要がある。

もう1つの軽視できない副作用はリポジストロフィーと呼ばれる体脂肪分布異常である。これはART開始後半年から1年以上経過してから出現す

る。内臓には脂肪の蓄積を認める一方、四肢や顔面では逆に脂肪の萎縮が起きる。また同時に高脂血症やインスリン抵抗性などの代謝異常も伴う。この副作用はPIとの関連性が指摘されているが、一部のNRTI（d4Tなど）の関与も報告されている。ARTを1年間継続することにより心筋梗塞の発症率が1.26倍に上昇するという調査結果も報告されている。このため、最近ではミトコンドリア障害の少ないNRTIやリボジストロフィーの影響の少ないPIが導入されてきており、長期副作用の軽減が期待されている。今後のARTに求められる要素は高いHIV抑制効果、簡便な内服方法、長期副作用の軽減の3点である。

### 5. HIV感染拡大阻止に向けて

#### (1)国内での感染状況

厚生労働省の報告によれば、国内でのHIV感染者の報告数は、1996年以降増加傾向が続いており、2004年の新規HIV感染者は780人、新規AIDS患者は385人でいずれも過去最高となった（図2）。北海道・東北地区での新規HIV感染者は23人、新規AIDS患者は19人であり、絶対数は少ないが、関東や近畿地区と同様に増加傾向にある。感染経路別にみると、HIV感染者、AIDS患者共に同性間性交渉の増加が著しいが、異性間性交渉も同様である。注目すべきは異性間性交渉によるHIV感染者の15～24歳の年齢層では女性が過半数を占めていることである（図3）。この様な若年女性での感染の急速な拡大は、近い将来のわが国のHIV/AIDS患者の爆発的増加の予兆であり、看過できない事態である。

#### (2)HIV抗体検査

HIV感染の早期発見は、感染の拡大を阻止可能である点、また感染者にとっても免疫不全が進行し、AIDSを発症する前にARTを開始できるという点からも極めて重要である。しかし、HIV感染症の経過でも述べたが、HIVの感染初期にHIV感染を診断するのは容易ではない。このため無症候期の感染者が、HIV抗体検査を受けられる機会を提供する努力が必要となる。保健所における抗体検査数は年々増加しており、北海道でも2004年の抗体検査数は1,796件と過去最高になっている。

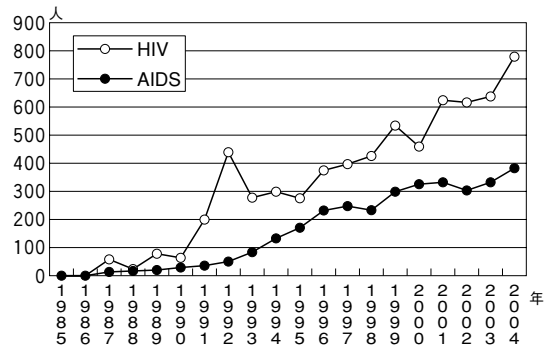


図2 国内でのHIV感染者およびAIDS患者の年次推移「厚生労働省エイズ動向委員会：平成16年度エイズ発生動向年報」より抜粋

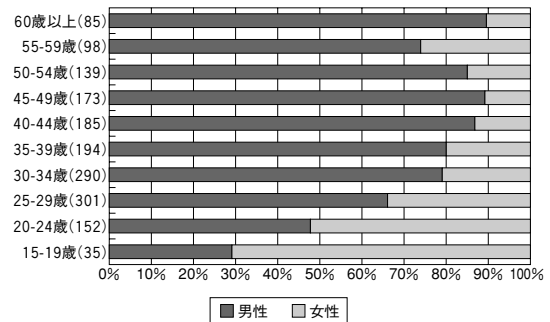


図3 日本国籍異性間HIV感染者の年齢別・性別内訳（累計）「厚生労働省エイズ動向委員会：平成16年度エイズ発生動向年報」より抜粋

さらに検査件数を上げるために、30分で結果が分かる即日検査や夜間・休日検査が全国で導入されており、道内でも26の道立保健所で即日検査が可能となった。しかし、最も感染者が多いと予想される札幌市の保健所では、未だ即日検査や夜間・休日検査が導入されておらず、行政の怠慢と言わざるを得ない。HIV/AIDSの急増という深刻な事態を回避するための万全な施策の実行を強く希望する。またクラミジアや淋菌感染症などの性感染症（STD）を診療する機会の多い婦人科や泌尿器科においても、積極的な抗体検査の実施をお願いしたい。

#### (3)HIVの予防

わが国では欧米主要8か国の報告とは逆行してHIV感染者が増加しているが、その背景には性関係の早期化、相手の多数化、無防備化が存在す

る。実際に国内でのコンドームの出荷数は年々減少しており、これを反映して、10代の妊娠中絶率、クラミジアや淋病などのSTD罹患者は増加し続けている。クラミジアなどのSTD感染者は性器粘膜が傷害されるため、HIVが侵入しやすくなり、HIVの感染リスクが男性で10～50倍、女性では50～300倍も増大すると報告されている。地域での若者に対する適切な予防教育の早急な導入が、HIVの感染拡大阻止の最重要事項であるという認識を、行政や医療者をはじめとして社会全体が持つべきである。

## 6. おわりに

関東、近畿地区での急速な感染拡大の状況を見れば、道内でも今後さらにHIV感染者が増加してくることは想像に難くない。感染者の早期発見のための検査体制強化、感染拡大阻止のための予防

教育の徹底に地域社会全体で取り組む必要があることを改めて強調したい。

## 参考文献

- 1) The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update, December 2004.
- 2) 日本エイズ学会、HIV-1/2感染症の診断法 2003年版（日本エイズ学会推奨法）、日本エイズ学会誌 5：136-140.
- 3) HIV感染症治療研究会、HIV感染症「治療の手引き」＜第8版＞、2004.
- 4) DHHS, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, April 7, 2005.
- 5) 厚生労働省エイズ動向委員会、平成16年度エイズ発生動向年報、2005.

## お知らせ

# ACLS北海道からのお知らせ

ACLS北海道では、これまで開催した下記に該当する「ICLSコース」を、日本医師会ACLS（二次救命処置）研修として申請することといたしました。

このICLSコースに参加された医師の方々には、日本医師会ACLS研修修了証交付にかかわる手続きに関し、各コース担当者より別途ご案内する予定となっておりますので、その際に修了証交付希望の有無につきご連絡くださいますようお願い申し上げます。

なお、ご不明な点がございましたら、ACLS北海道世話人 岸川和弘（市立小樽病院麻酔科）へお問い合わせください。

## 記

対 象 平成16年3月1日以前に開催したコース  
平成16年3月1日以降は研修会実施日から1年を経過していないコース  
連絡先 ACLS北海道世話人 岸川和弘（市立小樽病院麻酔科）  
TEL 0134-25-1211 FAX 0134-32-6424  
E-mail: kishikawa@mb.infosnow.ne.jp

ACLS北海道代表世話人  
札幌医科大学救急集中治療部  
今 泉 均