

## ウイルス性疾患 HIV

こい ぶち とも ひこ  
鯉 渕 智 彦  
Tomohiko KOIBUCHI

## 要 旨

新規のHIV感染者は世界的には緩やかに減少しているが、日本国内では減少傾向はみられない。2010年の国内のHIV感染者/AIDS発症者の報告数は、およそ1500名であった。抗HIV治療(ART: anti-retroviral therapy)は進歩し、薬剤をきちんと内服できればウイルスはほぼ確実に抑制でき、免疫力(CD4陽性Tリンパ球)の回復が望める。しかし、著しい免疫不全状態になってから治療を開始すると、治療に難渋する例もあるので早期発見が重要である。予後が改善し慢性疾患となりつつあるHIV感染症の今後の課題は、各種併存疾患(脂質異常、骨代謝異常、糖代謝異常、腎機能障害、非AIDS悪性腫瘍)のコントロールである。

## I. 病原体の特徴

Human immunodeficiency virus (HIV) は、type 1 (HIV-1) と type 2 (HIV-2) とに分けられる。いずれも2本鎖のRNAを持つRNAウイルスである。系統樹的に、HIV-2はHIV-1よりも、サルに免疫不全症状を引き起こすSimian immunodeficiency virus (SIV) に近い。遺伝子的な違いは、HIV-2はHIV-1に存在する *vpu* 遺伝子を欠いており、一方でHIV-1には存在しない *vpx* 遺伝子を有している。現在、世界的に流行しているのはHIV-1である。HIV-2の流行地域は主に西アフリカで、病原性はHIV-1に比べると弱い。*vpu* 遺伝子はHIV-1にのみ存在するため、病原性との関連が注目されたが明確な結論は得られていない。

HIVはレトロウイルス科のレンチウイルス属に属する。「レンチ」とはラテン語で「おそい」という意味で、その名の通り慢性の経過を示す。感染直後は発熱などの急性期症状を呈することはあるが、致命的な状態にはならない。その後は数年間、無症状の時期が続く。無治療で経過した場合、徐々にCD4陽性Tリンパ球(以下、CD4)数が減少していき、感染からAIDS発症に至るのは、一般には5~10年である。だが、AIDS発症までの期間は後述するように個人差が大きい。HIVの有する逆転写酵素は逆転写の精度が低いことが知られ、他のレトロウイルスのエラー発生率よりも約10~100倍以上も高い。これが薬剤耐性変異の生じやすい大きな原因である。

## II. HIV感染症の流行状況

HIV感染症は、結核、マラリアとともに世界の3大感染症の1つである。国連は2009年時点でのHIV感染症患者の総数は全世界で3300万人と推定し、2009年の1年間の新規HIV感染者数は260万人と推定した。世界の年間の新規感染者数の推移は、1990年代半ばには年間300万人以上であったが、2000年に入ってから緩やかに減少している。一方、日本国内では新規感染者数の減少傾向は見られない(図1)。2010年の報告総数(HIV感染者、AIDS患者を合わせて)は1544件で、2009年に比べ92件増加した。

## III. 臨床的特徴

HIV感染症の経過は大きく3期に分けられる。急性感染期、無症候期、AIDS期である。まず、感染

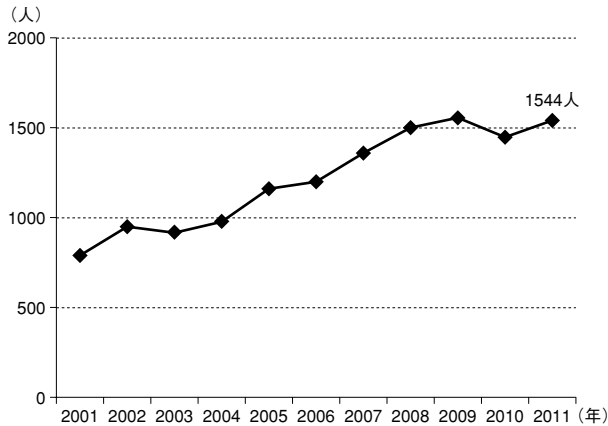


図1 HIV/AIDS患者報告者数の年次推移

したHIVはリンパ組織の中で急速に増殖し、感染後1～2週の間100万( $1 \times 10^6$ )コピー/mLを越えるウイルス血症を呈する。約半数の患者は、この時期に発熱、発疹、リンパ節腫脹などの急性感染症状を呈する。HIVに対する特異的な免疫反応が立ち上がってくると、ウイルスは減少するが完全には排除されない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態へと移行する。慢性感染状態における血中のHIV RNA量は個人で比較的安定した値に保たれ、この値をウイルス学的「セットポイント」と呼ぶ(図2)。

血中HIV RNA量とHIV感染症の進行速度(CD4数の減少速度)との間には緩やかな逆相関関係があるものの、患者ごとで大きなばらつきがある。患者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、これまで平均10年くらい持続するといわれてきた。この間、感染者はほとんど症状なく経過する(無症候期)。しかし、近年米国では新たに感染した患者のうち

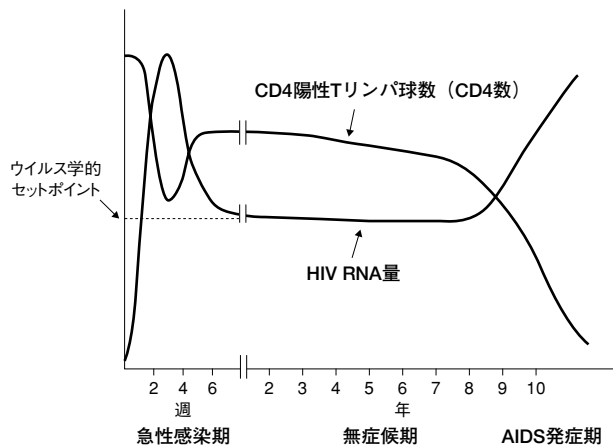


図2 HIV感染症の臨床経過  
(無治療で経過した場合の典型例)

36%が1年以内に後天性免疫不全症候群(AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome)を発症したという報告もあり<sup>1)</sup>、HIVの病原性が変化した可能性が示唆されている。しかしその一方で、HIVの病原性変化を示唆する所見はないとする報告もみられ<sup>2,3)</sup>、一定の見解は得られていない。いずれにせよ、無症候期の間もHIVは増殖し続け、HIVの主要な標的細胞であるCD4リンパ球はほとんどの感染者で減少していくが、減少の速度は個人差が大きい。CD4リンパ球は、正常な免疫能を維持するために必要な細胞であり、その数が $200/\mu\text{L}$ を下回ると細胞性免疫不全の状態を呈し、種々の日和見感染症、日和見腫瘍(AIDS指標疾患)を併発しやすくなる。この状態が、後天性免疫不全症候群(AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome)である。AIDS指標疾患は表1に示すように23疾患である。

#### IV. 検査・診断

HIV感染症の検査は、スクリーニング検査と確認検査がある。現在のスクリーニング検査はHIV抗原と抗体を同時に測定でき、ウインドウピリオドはおよそ3週間である。スクリーニング検査は0.1～0.3%程度の割合で偽陽性を示すため、この検査で陽性だからといって、被験者に「HIVに感染しています」と告知してはいけない。「HIVに感染している可能性があるので確認が必要」である旨の説明をし、必ず確認検査が必要である。確認検査はWestern blot(WB)法と遺伝子検査法(HIV-RNAの測定)がある。WB法と遺伝子検査法のいずれかが陽性ならHIV感染症と判断してよい。通常の感染状態ではどちらも陽性となるが、急性感染期ではWB法が判定保留となることがある。WB法は、HIV構成タンパクに対する抗体の出現パターンにより、陰性、判定保留、陽性の3段階があり、感染後に完全な「陽性」とするには2～3カ月程度かかることがある。

HIV感染症の診断が確定したら、CD4数の測定を行う。その結果により免疫状態をある程度把握できるほか、治療開始時期の参考にもなる。もしCD4数が比較的低い場合(目安として $200/\mu\text{L}$ 以下)、日和見感染症の合併がないかを調べるのが大切である。代表的な日和見感染症としてはニューモシスチ

表1 AIDS指標疾患

A. 真菌症	1. カンジタ症（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 <sup>1)</sup> 4. ヒストプラズマ症 <sup>1)</sup> 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カ月以後） 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） 8. インスボラ症（1カ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 <sup>2)</sup> 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（肺結核又は肺外結核） <sup>1,3)</sup> 12. 非結核性抗酸菌症 <sup>1)</sup>
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カ月以後で、肝、脾、リンパ節以外） 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 <sup>4)</sup> 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 <sup>3)</sup>
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（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）

1) a: 全身に播種したもの、b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの  
2) 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  
a: 敗血症、b: 肺炎、c: 髄膜炎、d: 骨関節炎、e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍  
3) 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又は所見がみられる場合に限る  
4) a: 1カ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの、b: 生後1カ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの

肺炎、サイトメガロウイルス感染症、結核、非結核性抗酸菌症、カンジダ症、トキソプラズマ症、クリプトコッカス症などがある。また、意外に忘れがちなのが他の性感染症のチェックである。特に梅毒とB型肝炎ウイルスのチェックは、HIV感染者には必須である。

## V. 治療

### 1. 治療開始時期

AIDS発症患者であれば、条件が整い次第できるだけすみやかに抗HIV療法を開始することが望ましい。無症状患者においては、CD4数の値を参考にしながら本人の希望なども勘案して総合的に判断する。わが国の抗HIV治療ガイドライン<sup>4)</sup>では、治療開始基準は表2のようになっている。CD4数を基準として、350/μL以下、351～500/μL、500/μLより多い場合の3つに分け、それぞれの段階での治療に対する考え方が記されている。HIV感染症の診断時にすでにCD4数が350/μL以下の症例およびAIDS発症している症例は抗HIV治療を開始する。例外として、HIV感染症の急性期でCD4数が今後増加する可能性がある症例では、抗HIV治療は行

わず慎重にCD4数の回復を待つことも可能である。また、ニューモシスチス肺炎やクリプトコッカス髄膜炎など重篤なエイズ指標疾患を合併する症例では、その治療を優先させる必要がある。抗HIV治療を開始して細胞性免疫の回復が得られるまでには少なくとも1～2カ月を要する。その間に抗HIV治療の副作用が出現し、日和見感染症の治療の障害となるようでは本末転倒の結果となる。エイズ指標疾患のうち結核や非結核性抗酸菌症は、抗HIV治療を開始後に免疫再構築症候群（コラム参照）を合併する頻度が高いので、状況が許せば1～2カ月日和見疾患の治療を先行させた方が抗HIV療法を順調に開始できる。しかし、急性の日和見感染症合併例についてもできるだけ早期の治療開始が好ましいとする報告もあり、この点の判断は専門医の意見を参考にすることが望ましい。

CD4数が351～500/μLの無症候性患者でも積極的に治療開始が勧められる。慎重に経過観察してもよいが、表3に示すように治療開始のプラス要素とマイナス要素を提示し、十分に相談した上で行うことが望ましい。CD4数が500/μLより多い患者では、これまでに海外で発表された2つの大規模コホート研究の報告で結論が分かれており<sup>5,6)</sup>、個々の患者ごとに判断する。患者が積極的に治療を希望すれば

表2 抗 HIV 治療の開始時期の目安

<p>1. AIDS 発症していない場合 (注 1, 2)</p> <p>(1) CD4 陽性 T リンパ球数が 500/μl より多い 結論が出ておらず、個々の患者ごとに判断。患者が積極的な治療を希望すれば、開始を考慮する。</p> <p>(2) CD4 陽性 T リンパ球数が 351 ~ 500/μl 経過観察しても良いが、積極的な治療開始が勧められる。 経過観察する場合は治療開始のプラス要素とマイナス要素 (表 3) を十分に検討すること。</p> <p>(3) CD4 陽性 T リンパ球数が 350/μl 以下 治療を開始する。</p> <p>ただし、妊婦、HIV 関連腎症患者、B 型肝炎の治療を開始する患者では CD4 数にかかわらず抗 HIV 治療を開始する。C 型肝炎を合併する患者、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗 HIV 治療開始を考慮する。</p> <p>注 1: 治療開始にあたっては、服薬アドヒアランスの確保が重要である 注 2: 感染早期で CD4 陽性 T リンパ球数の回復が期待できる場合は、経過観察しても良い</p>
<p>2. AIDS 発症している場合 治療を開始する (注 1, 2)</p> <p>注 1: エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要がある場合がある 注 2: 免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる</p>

表3 CD4 数が 350/μl より多い無症候性患者に対する治療開始の是非を判断する要素

<p>プラス要素</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・以前よりも飲みやすく、効果も安定した薬剤の組み合わせが存在する。</li> <li>・CD4 数が低下してから治療を開始する場合よりも、十分な CD4 数の増加が期待でき、免疫機能の維持/改善が図れる。</li> <li>・悪性リンパ腫や結核、帯状疱疹などの CD4 数が比較的高い状態でも発症する日和見疾患や HIV 関連疾患の発症を抑制できる可能性がある。</li> <li>・体内での HIV 増殖を放置しておく、総死亡率が上昇したり非 AIDS 指標疾患 (心疾患、肝疾患、腎疾患など) の発症率が増加したりするという報告がある。</li> <li>・性行為等による HIV の二次感染 (他者への感染) のリスクを減少させられる。</li> </ul> <p>マイナス要素</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗 HIV 薬の長期毒性が不明である。</li> <li>・アドヒアランスが悪い場合は薬剤耐性ウイルスを生じさせる可能性がある。</li> <li>・生涯に渡る服薬での飲み疲れが生じる可能性がある。</li> </ul>
---

開始を考慮する (ただし、500/μL より多い患者に治療を開始する場合には、医療費減免措置を受けられない可能性がある) で留意する)。また、B 型肝炎合併例で B 型肝炎の抗ウイルス療法が必要な症例、HIV 関連腎症の合併例、妊婦では、CD4 数にかかわらず抗 HIV 治療を開始する適応がある。さらに、C 型肝炎合併例や心血管系疾患リスクの高い例でも、CD4 数にかかわらず早期治療を考慮すべきだとしている海外のガイドライン<sup>7)</sup>もある。これらの場合にも、患者が治療開始の準備ができていないことが確認できれば治療を開始してよい。

治療開始に際しては、服薬率遵守の重要性を教育することや、医療費減免のための社会資源の活用方法などについても指導しておく必要がある。この点に関する情報は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班が作成した「HIV 診療における外来チーム医療マニュアル」、関東甲信越 HIV/AIDS 情

報ネットが作成している「制度の手引き」が参考になる。ともにホームページからダウンロード可能である<sup>8,9)</sup>。

#### コラム：免疫再構築症候群とは

英語では immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) と表記される。免疫不全が進行した状態で抗 HIV 治療を開始すると、日和見感染症などが発症もしくは再燃することがあり、この病態を免疫再構築症候群と呼ぶ。一般に CD4 数が 200/μL 未満の HIV 患者に発症することが多い。これは、治療により急速に HIV 量が減少することで、これまで機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK 細胞などの機能が回復することや、CD4 数が増加することによって免疫能が改善し、体内に存在していた日和見病原体などに対する免疫応答が誘導されるために起こると考えられている。免疫再構築症候群として発症する頻度の高い疾患は、帯状疱疹、

非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症などである。

## 2. 抗 HIV 薬について

HIV はレセプターである CD4 を介して宿主細胞に侵入し、宿主細胞内で HIV 自身の逆転写酵素によって RNA から DNA に逆転写される。逆転写された DNA は宿主細胞の核内で HIV 自身のインテグラーゼによって宿主 DNA に組み込まれる。転写・翻訳を経て複合タンパクが形成され、最後にこの複合タンパクが HIV 自身のプロテアーゼ (タンパク分解酵素) により切断されて HIV の機能的タンパクが完成する。HIV の RNA とタンパクが合わさってウイルスを構成し、宿主細胞膜から出芽することにより新たな HIV 粒子が形成される。

HIV の増殖サイクルを中断させる薬剤はすべて抗 HIV 作用を持つことになるが、正常細胞の増殖に必須のステップ (転写・翻訳など) に影響を与える薬剤は治療薬として使用することはできない。前述の増殖サイクル中で、阻害しても正常の細胞増殖に理論上影響を与えないステップとしては、① HIV 粒子と細胞表面レセプターとの結合・膜融合、②逆転

写、③逆転写産物の宿主 DNA への組み込み、④プロテアーゼによる切断が挙げられる。現在、実際に臨床で用いられているのは、レセプター結合阻害薬、逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬 (INSTI ; integrase strand transfer inhibitor)、プロテアーゼ阻害薬 (PI ; protease inhibitor) である。逆転写酵素阻害剤は、さらにヌクレオシド系 (NRTI ; nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor) と非ヌクレオシド系 (NNRTI ; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) に大別される。2011 年 9 月現在、日本では 7 種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、4 種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、8 種類のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、1 種類のインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、1 種類の侵入阻害剤が承認されている (表 4)。

これらの抗ウイルス薬を 3~4 剤組み合わせ併用する抗レトロウイルス療法 (ART) が現在の標準的な治療法である。抗 HIV 薬の中で HIV を抑制する効果がより強力な薬剤を「キードラッグ」、キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤を「バックボーン」と呼ぶが、それぞれの分類に関して明確な定義はない。現在は、バックボーン

表 4 日本で承認されている抗 HIV 薬 (2011 年 9 月現在、承認時期順)

一般名	商品名	略称	承認時期
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)			
ジドブジン	レトロビルカプセル	AZT または ZDV	1987 年 11 月
ジダノシン	ヴァイデックス EC カプセル/錠	ddI	1992 年 7 月
ラミブジン	エビビル錠	3TC	1997 年 2 月
ザニルブジン	ゼリットカプセル	d4T	1997 年 7 月
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビビル錠	AZT+3TC または CBV	1999 年 6 月
アバカビル	ザイアジェン錠	ABC	1999 年 9 月
テノホビル	ビリアード錠	TDF	2004 年 4 月
アバカビルとラミブジンの合剤	エプジコム錠	ABC+3TC または EPZ	2005 年 1 月
エムトリシタビン	エムトリバカプセル	FTC	2005 年 4 月
エムトリシタビンとテノホビルの合剤	ツルバダ錠	TDF+FTC または TVD	2005 年 4 月
非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)			
ネビラピン	ビラミューン錠	NVP	1998 年 12 月
エファビレンツ	ストックリンカプセル/錠	EFV	1999 年 9 月
デラビルジン	レスクリプター錠	DLV	2000 年 5 月
エトラビリン	インテレンス錠	ETR	2009 年 1 月
プロテアーゼ阻害剤 (PI)			
インジナビル	クリキシバンカプセル	IDV	1997 年 4 月
サキナビル	インビラーゼカプセル/錠	SQV-HGC	1997 年 9 月
ネルフィナビル	ビラセプト錠	NFV	1998 年 3 月
リトナビル	ノービア・ソフトカプセル/リキッド	RTV	1999 年 9 月
ロピナビル (少量リトナビル含有)	カレトラ錠/リキッド	LPV/r	2000 年 12 月
アタザナビル	レイアタツカプセル	ATV	2004 年 1 月
ホスアンブレナビル	レクシヴァ錠	FPV	2005 年 1 月
ダルナビル	プリジスタ錠 (300mg)	DRV	2007 年 11 月
	プリジスタナイーブ錠 (400mg)	DRV	2009 年 8 月
インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)			
ラルテグラビル	アイセントレス錠	RAL	2008 年 6 月
侵入阻止薬			
マラビロク	シーエルセントリ錠	MVC	2009 年 1 月

ンを NRTI2 剤とし、キードラッグを 1 剤（薬剤によっては rtv を併用）とする組み合わせが一般的である。しかし、今後新たな作用機序を有する薬剤が開発されたり、既存薬剤の新たな効果が認められたりすれば、このような分類が変化する可能性がある。

3. 初回治療推奨薬の組み合わせ

2011 年 3 月発行の抗 HIV 治療ガイドライン<sup>4)</sup>による初回治療の推奨薬の組み合わせを表 5 に示す。「NRTI 2 剤 + NNRTI 1 剤」、「NRTI 2 剤 + 少量 RTV

併用した PI 1 剤」、「NRTI 2 剤 + INSTI 1 剤」のいずれかである。推奨薬の組み合わせは 2 段階に分類され、効果・安全性・認容性などのエビデンスがより明確な「推奨療法」と、それに準じる「代替療法」よりなる。抗 HIV 薬の開始にあたっては専門的な知識が必要になるので、実際に開始する場合には専門医と相談することが望ましい。表 6 に、初回療法に推奨される組み合わせのイメージを示す。内服する薬剤数は、最小では 1 日 2 錠、最大でも 1 日 4 錠である。

表 5 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ

A 欄、B 欄から 1 つずつ選んで組み合わせる				
	A 欄 (キードラッグ)			B 欄 (バックボーン)
	NNRTI か PI (rtv-boosted) か INSTI			NRTI 2 剤
推 奨	NNRTI	EFV	推 奨	TDF/FTC ABC/3TC
	PI	ATV + rtv DRV + rtv		注 1) 血中 HIV RNA 量が 10 万コピー/ml を超える症例では TDF/FTC をより強く推奨する。 注 2) DRV + rtv, RAL を用いる場合の併用薬として、現時点では ABC/3TC は十分なデータがないため、TDF/FTC を推奨する。
	INSTI	RAL (BID)		
代 替	NNRTI	NVP (BID)	代 替	AZT/3TC (BID)
	PI	LPV/r (QD または BID) FPV + rtv (QD または BID)		注 3) DRV + rtv, RAL を用いる場合の併用薬として、現時点では AZT/3TC は十分なデータがないことに注意する。

◎ 妊婦では、LPV/r (BID) + AZT/3TC が推奨される

薬剤の略称は表 4 を参照、+rtv: 少量の RTV を併用、/rtv: 少量 rtv を含む合剤。BID; 1 日 2 回内服。QD; 1 日 1 回内服。BID と表記していないものは QD。

表 6 初回治療推奨療法のイメージ

組み合わせ	服薬回数	食事制限	1 日の錠剤数	1 日に内服する錠剤
EFV + TDF/FTC	1	なし	2	
EFV + ABC/3TC	1	なし	2	
ATV rtv + TDF/FTC	1	食直後	4	
ATV rtv + ABC/3TC	1	食直後	4	
DRV rtv + TDF/FTC	1	食直後	4	
RAL + FTC/TDF	2	なし	3	

治療開始の際に強調しておきたいのは「抗 HIV 薬の内服は 100%を目指す」ということである。もちろん、あらゆる疾患の治療薬もきちんと飲むことが必要だが、HIV 治療の場合は飲み忘れた時の弊害が特に大きい。もし、抗 HIV 薬が 80～90%しか内服できず、血中の薬物濃度が目的トラフ値を下回った場合、ウイルスの増殖が起きることで「耐性ウイルス」が出現するリスクが高くなる。耐性ウイルスの出現で治療失敗に至った場合は、薬剤の変更をしなければならないが、効果のある組み合わせの数は限られているため、選択肢は狭められていく。このような状態を繰り返していくと、既存の抗 HIV 薬ではウイルスを抑制できないという最悪のシナリオに至ることもあり得る。さらに、耐性ウイルスが他者へ感染した場合、初回治療であっても抗 HIV 薬の選択肢が限られてしまう。

現実に、国内の耐性ウイルスの頻度は増加傾向にあり、厚生労働科学研究「国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」班で行った調査によると、2003 年 1 月～2008 年 12 月の間に診断された未治療 2573 例の薬剤耐性変異保有率は 6 年間平均すると 7.7%であるが、徐々に増加傾向を示していた<sup>10)</sup>。薬剤のクラス別では、NRTI 関連が 5.5%と最も多く、次いで NNRTI 関連が 0.8%、PI 関連が 2.5%であった。耐性ウイルスの出現および蔓延を防ぐためには、100%の内服を続けられるよう薬剤選択に十分注意すること、患者に内服継続の重要性をよく理解してもらうこと、そして他者への感染を防ぐために十分な教育をすることが大切である。

## VI. 慢性疾患となった HIV 感染症

多剤を組み合わせる抗ウイルス療法 (ART : anti-retroviral therapy) が広く普及して以来、HIV 感染症患者の予後は著しく改善した。2008 年に発表されたコホート研究によると<sup>11)</sup>、20 歳の HIV 感染者の平均余命は、非 HIV 感染者のおよそ 2/3 にまで延長している。予後の改善は、必然的に患者の高齢化につながる。ヨーロッパのデータでは、2010 年には 50 歳以上の HIV 患者の割合は 26%に達している<sup>12)</sup>。東京大学医科学研究所附属病院に通院中の約 500 名の患者でも、50 歳以上の割合は約 22%に達し

ていた (2010 年末)。ART 施行期間が長くなれば、脂質代謝異常、糖代謝異常、腎機能障害、骨代謝異常などは増加していく。これは単純に高齢化とともに増加するだけでなく、HIV 感染による影響、また抗 HIV 薬による副作用でも増加すると考えられている。さらに、高齢化に伴って AIDS 指標疾患以外の悪性腫瘍 (肺がんなど) も増加していくため、的確なスクリーニングが求められる。ART によるウイルス抑制のみを目標とした時代は終わりを告げ、合併症をいかにコントロールし、QOL を維持させるかがこれからの重要な課題である。

近年、HIV 感染症がもたらす慢性炎症が病態形成に深くかかわっていることが明らかになりつつあるが、ART によってどの程度改善できるのかは未だ不明な点が多い。ベースにある慢性炎症、長期的な ART による各種代謝異常などが複雑に絡みあって、HIV 感染症患者の病態は簡単には評価しにくくなっている。予後が改善したことは非常に喜ばしいが、今後はいかに患者の長期的合併症に向き合っていくのか、その戦略が求められている。

## 文 献

- 1) CDC ; Cases of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2007. (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/2007report/table2.htm>)
- 2) Herbeck, J. T., G. S. Gottlieb, X. Li, et al.: Lack of evidence for changing virulence of HIV-1 in North America. *PLoS One* 3 : e1525. 2008.
- 3) Troude, P., M. L. Chaix, L. Tran, et al.: No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* 23 : 1261-1267, 2009.
- 4) 抗 HIV 治療ガイドライン 2011 年 3 月版 (厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」 : <http://www.haart-support.jp/> からダウンロード可能。
- 5) Kitahata, M. M., S. J. Gange, A. G. Abraham, et al.: Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360 : 1815-1826, 2009.
- 6) Sterne, J. A., M. May, D. Costagliola, et al.: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373 : 1352-1363, 2009.
- 7) Thompson MA , Aberg JA, Cahn P, et al.: International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 304 : 321-333, 2010.
- 8) 制度の手引き (関東甲信越 HIV/AIDS 情報ネット) :

- <http://kkse-net.jp/tebiki.html>
- 9) HIV 診療における外来チーム医療マニュアル 改訂第2版 (厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班) :  
<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
  - 10) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, et al.: Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients : nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* **88** : 72-79, 2010.
  - 11) Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, Esteve A, Gill MJ, Harris R, Justice A, Hayden A, Lampe F, Mocroft A, Mugavero MJ, Staszewski S, Wasmuth JC, van Sighem A, Kitahata M, Guest J, Egger M, May M : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* **372** : 293-299, 2008.
  - 12) B Hasse, B Ledergerber, M Egger, et al.: Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV<sup>+</sup> Persons : The SHCS. 18th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2011). Abstract #792.