

第73回総会特別講演

わが国における HIV 感染症・エイズと呼吸器感染症

木 村 哲

東京大学大学院感染制御学, 感染症内科

The 73rd Annual Meeting Special Lecture

HIV INFECTION/AIDS AND RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN JAPAN

Satoshi KIMURA *

Recent advances in the chemotherapeutic agents against HIV enabled us to conduct combination therapies using two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and a protease inhibitor. The three-drug combination chemotherapies have been shown to be very potent in inhibiting HIV replication; they markedly suppress plasma HIV-RNA levels, elevate CD4 counts, reduce opportunistic infections and prolong survival of the patients. Early and hard treatment is now recommended.

Among opportunistic infections in patients with HIV infection/AIDS, most frequent are respiratory tract infections including *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis, CMV pneumonia and fungus infections. Sensitivity and specificity of PCR method to detect *Pneumocystis carinii* are much better than the conventional Grocott stain of sputa. Early diagnosis of tuberculosis and atypical mycobacteriosis became possible using PCR and other molecular technology. Multi-drug resistant tuberculosis is fortunately rare among Japanese HIV-positive patients. Early and correct diagnosis of opportunistic infections markedly improves the prognosis of the patients.

Key words : *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor

キーワード : カリニ肺炎, 結核, 逆転写酵素阻害薬, プロテアーゼ阻害薬

1. はじめに

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, 以下 AIDS) は, いわゆる emerging infectious disease (新興感染症) の一つで, 1981年に初めて誌上に発表された¹⁾。恐らくアフリカ

の一部の地域に古くから存在していたものが, 交通機関の発達に伴う人の移動によって急速に先進国に伝播され, 新しい症候群として認識されるに至ったものと思われる。

1983年に, それまで知られていなかった新種のレトロウイルスが患者から分離され²⁾, 翌年になってそれが原因であることが裏付けられた。このレトロウイルスは,

別刷り請求先:

木村 哲

東京大学大学院感染制御学, 感染症内科
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

* From the Department of Infection Control and Prevention, University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655 Japan.
(Received 29 Jul. 1998)

初め HTLV-Ⅲ, LAV, ARV などとも呼ばれていたが、後にヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, 以下 HIV) との呼称に統一された。

1986年に西アフリカの AIDS 患者から新種の HIV (HIV-2) が発見され³⁾、従来のものは HIV-1 と呼ばれるようになった。世界中で猛威をふるっているのは HIV-1 であり、HIV-2 は感染性も病原性も HIV-1 より低いことが知られている。

2. AIDS の概念

HIV に感染した状態を HIV 感染症と呼び、その結果、CD4 陽性リンパ球が減少して免疫不全が進行し、種々の日和見感染症や悪性腫瘍が生じた状態を AIDS と呼ぶ。厚生省サーベイランス委員会による AIDS 診断の

ための指標疾患を表1にまとめて示す。サーベイランス上は、HIV 感染症にこのいずれかが合併したものを AIDS と定義されている。

臨床的には表1の23の疾患(状態)にこだわることなく、HIV 感染の結果免疫不全が起こり、何らかの症状を呈すようになってくれば AIDS と呼んでもよいが、混乱をさけるため、臨床診断にもこの定義が使用されている。癌や長期にわたるグルココルチコイドおよび免疫抑制剤の使用など、免疫不全を起こす原因が他にないことが前提となる。無治療の場合、感染から AIDS 発症まで約10年の無症候期がある。

3. HIV の構造およびその感染経路

HIV はレトロウイルス科でレンチウイルス亜科に属

表1 厚生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 (一部改変)

-
- | | |
|--|--|
| <p>A. 真菌症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. カンジダ症 (食道, 気管, 気管支または肺) 2. クリプトコックス症 (肺以外) 3. コクシジオイデス症 (肺, 頸部もしくは肺門リンパ節以外に, またはそれらの部位に加えて全身に播種したもの) 4. ヒストプラズマ症 (肺, 頸部もしくは肺門リンパ節以外に, またはそれらの部位に加えて全身に播種したもの) <p>B. 原虫症</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. カリニ肺炎 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. イソスポラ症 (1カ月以上続く下痢) <p>C. 細菌感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. 化膿性細菌感染症 (13歳未満) <ol style="list-style-type: none"> a) ヘモフィルス, 連鎖球菌などによる敗血症, b) 肺炎, c) 骨髄炎, d) 骨関節炎, e) 中耳炎, f) 皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍が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 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 (13歳以上) または肺外結核) 12. 非定型抗酸菌症 (結核以外で, 肺, 皮膚, 頸部もしくは肺門リンパ節以外の部位, またはこれらに加えて全身に播種したもの) <p>D. ウイルス感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1カ月以上で, 肺, 脾, リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 (1カ月以上継続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの, または生後1カ月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの) 15. 進行性多巣性白質脳症 <p>E. 悪性腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (B細胞もしくは免疫学的に未分類で組織学的に切れ込みのない小リンパ球性リンパ腫, または免疫芽細胞性肉腫) 19. 浸潤性子宮頸癌 <p>F. その他</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (HIV 痴呆, AIDS 痴呆または HIV 亜急性脳炎) 23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病) | |
|--|--|
-

する。直径約0.1 μ mで脂質二重膜よりなる外被を有し、外被には gp120 (HIV-1)/gp105 (HIV-2), gp41 (HIV-1)/gp36 (HIV-2) などの糖蛋白が結合している。コアは p24 (HIV-1)/p26 (HIV-2) 蛋白で覆われており、中に2本の HIV-RNA や逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼを含んでいる。HIV-RNA は約10 kb で両端に LTR を持ち *gag*, *pol*, *env* のウイルス構成蛋白をコードする遺伝子と *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpx*, *vpr* など数種の調節遺伝子を持っている。Tat 蛋白と Rev 蛋白が HIV の複製を促進している。

HIV の主な感染経路は、a) 性行為 (異性間、同性間)、b) 血液・血液製剤 (汚染注射器・針の共用、針刺し事故を含む)、c) 母子感染の3ルートである。性行為による感染確率は男性から女性への感染の方が逆向きの感染確率よりも高いと言われている。日本では性行為感染が今後最も注意すべき経路である。

血液および血液製剤に関連する感染は、最近の先進国においては血液が厳重にスクリーニングされているためほとんど無い。日本では1986年のスクリーニング開始以来、たまたま感染後間もない window period にあった献血者の血液で1名感染したことが確認されている。一方、途上国においては現在でも経済的理由から血液がスクリーニングを受けずに使用されることも多く、まだ感染の危険がある。針刺し事故での感染確率は0.3%前後⁴⁾、母子感染の確率は約4分の1である⁵⁾。

4. 疫 学

AIDS の存在が知られて以来、1997年12月末までに全世界で約174万人の AIDS 例が WHO に報告されている。しかし、これは報告された症例数であって、実際の患者数はその数倍程度と推定されている。報告数ではアメリカの患者が最も多いが、実際はサハラ以南のアフリカに最も多く、全体の75%を占めると推定されている。感染者数に関する WHO の推定によれば、これまでに約3,000万人が感染している。HIV 感染者についてもサハラ以南のアフリカに最も多いが、最近、タイ、インド、ミャンマーを中心とした南～東南アジアで猛烈な勢いで増加している。アジアは人口が多いので今後、最も AIDS の多い地域になるのではないかと予測されている。世界に広まっているのは HIV-1 で HIV-2 は非常に少ない。

アメリカでは AIDS の出現以来、AIDS による死亡が急増し、1993年には25歳から44歳までの年齢層では死因のトップになった。それが1995年に、やっと頭打ちとなり、96年には AIDS による死亡が明確に減少してきた⁶⁾。さらに今年は死因の第2位にもどっている。死亡者数減少の主な理由は、後述する抗 HIV 薬の併用

療法の発達・普及によるものと推定される。日本でも死亡の減少が1998年以後には見られるのではないだろうか。

日本の累積 AIDS 患者数は1997年12月末までに1,684人と比較的少ない。この40%弱が血友病患者で血液凝固因子製剤による感染からの発症者である。AIDS を含む HIV 感染者は血液製剤によるもの1,495名、その他の感染経路によるもの3,546名が報告されているが、後者については実際の感染者数はその数倍～10倍と思われる。

5. HIV 感染症の診断法と病期分類

HIV に感染しているか否かの診断で最も確実なのは抗体検査である。母子感染の確認など特殊な場合にのみ、HIV の培養分離、PCR など病原体に関する検査を利用する。

抗体検査は通常抗 HIV 抗体価が高いので信頼できる検査法である。ELISA 法および PA 法でスクリーニングし、陽性であればウエスタンブロット法で確認する。ウエスタンブロット法ではキットにより多少判定基準が異なるが、HIV-1 については通常 gp160/120, gp41, p24 のうち、2本以上が検出されれば陽性と判定される。HIV-2 の抗体アッセイ系も確立されている。

感染後間もない window period ではまだ抗体ができておらず、抗体検査では診断できない。また HIV 陽性の母親から生まれた新生児や乳児では、数カ月にわたり母親からの移行抗体を持っているため、児が HIV に感染しているかどうかは抗体検査では判断できない。このような場合には時を改めて抗体を調べるのが原則であるが、必要に応じ培養法、p24 抗原測定、PCR 法、LCR 法、branched DNA アッセイ法などで HIV の検出を試みることもある。これらは治療効果をみるなど、経過観察には有力な方法であるが、感染の有無を知るために利用する場合は、結果の判定、判断を慎重に行わなければならない。

アメリカ疾病管理センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) は、1986年に HIV 感染症の分類法を発表した (表2)¹³⁾。この分類法は比較的単純なので、今でも使われることがある。CDC は1993年1月より新しい分類法を用いることにした (表3)¹⁴⁾。これの特徴は AIDS の指標疾患として肺結核、反復性肺炎、浸潤性子宮頸癌および CD4 陽性リンパ球数<200個/ μ Lを加えたことと、表3のような分類を提示したことである。これを受けて1994年、日本のサーベイランスの指標疾患にも肺結核、反復性肺炎、浸潤性子宮頸癌が加えられ、表1のようになった。日本では CD4 陽性リンパ球数<200個/ μ Lの基準は加えられなかった。

表 2 HIV 感染症の CDC 分類 (CDC, 1986)¹³⁾

第 I 群	急性感染 伝染性単核球症様あるいはインフルエンザ様症状
第 II 群	無症候性感染
第 III 群	持続性全身性リンパ節腫脹 (PGL): 径 1cm 以上のリンパ節腫脹が鼠径部以外の 2 カ所以上に 3 カ月以上継続してみられるもの
第 IV 群	その他の疾患合併 サブグループ A 全身症状 1 カ月以上続く発熱, 下痢, 10% 以上の体重減少など サブグループ B 神経症状 痴呆, 脊髄症, 末梢神経症 サブグループ C 二次感染症 C・1 サーベイランスの定義に記載されている 12 疾患: ニューモシスチスカリ肺炎, 慢性クリプトスポリジウム症, トキソプラズマ症, イソスポラ症, 腸外糞線虫症, カンジダ症 (食道, 気管, 肺), クリプトコックス症, ヒストプラズマ症, 非定型抗酸菌症 (トリ型コンプレックス, カンサス型), サイトメガロウイルス感染症, 進行性多巣性白質脳症, 単純ヘルペス (慢性粘膜・皮膚型, 全身型) C・2 他の 6 種類の二次感染症 口腔毛状白板症, 帯状疱疹 (多皮膚節), ノカルジア症, 反復性サルモネラ血症, 結核, 口腔カンジダ症 サブグループ D 二次悪性腫瘍 Kaposi 肉腫, 非 Hodgkin リンパ腫, 原発性脳リンパ腫 サブグループ E その他の症状 慢性リンパ性間質性肺炎, その他

表 3 HIV 感染症の CDC 新分類 (CDC, 1993)¹⁴⁾

CD4+T-cell カテゴリー	臨床カテゴリー		
	(A) Asymptomatic, acute (primary) HIV or PGL*	(B) Symptomatic, not (A) or (C) conditions	(C) AIDS-indicator conditions
(1) $\geq 500 / \mu\text{L}$	A1	B1	C1
(2) $200 - 499 / \mu\text{L}$	A2	B2	C2
(3) $< 200 / \mu\text{L}$	A3	B3	C3

* PGL=persistent generalized lymphadenopathy.

アメリカでは A3, B3, C1, C2, C3 が AIDS とされている。(日本では C1, C2, C3 のみが AIDS)

6. 病態とそのモニター

HIV 表面の gp120 が CD4 分子と親和性が高いことから, HIV は主として CD4 陽性リンパ球に感染する。感染に際し, リンパ球の細胞膜と HIV の外被膜が融合するが, そのステップに第二のレセプターとして

CXCR-4 あるいは CCR-5 と呼ばれるケモカインレセプターを使っていることが判明した^{7) 8)}。

HIV 感染から AIDS を発症するまでに数年から十数年の無症候性の時期がある。この間にもリンパ組織には濾胞樹枝状突起細胞 (follicular dendritic cell) などを中心に HIV が大量に存在し, 盛んに CD4 陽性リン

表4 現在および近未来の抗 HIV 薬

ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害薬	非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害薬	HIV プロテアーゼ 阻害薬
AZT (ZDV)	nevirapine *	saquinavir
ddI	delavirdine *	ritonavir
ddC	loviride **	indinavir
d4T	efavirenz **	nelfinavir
3TC		amprenavir **
1592U89 **		ABT-378 **
		KNI-272 **

* 日本で未承認, + 米国で未承認

パ球に感染を起こしている。最近の知見によると、無症候の時期にも平均すると毎日 10^{10} 個前後の HIV ビリオンが絶え間なく複製されている⁹⁾。

感染を受けた CD4 陽性リンパ球はわずか2.2日で死滅するとともに、未感染 CD4 陽性リンパ球もアポトーシスに陥りどんどん壊されていく。CD4 陽性リンパ球は細胞性免疫、液性免疫の双方を活性化する要であることから、この細胞が限度以下に低下すると免疫不全に陥る。HIV 量が多いと CD4 陽性リンパ球数の減りが早くなることに加え、逆転写される量も多いため変異の出現も多くなることを意味し、ビルレンスの高い変異株や薬剤耐性の変異株が出現する可能性も高い。無症候だからと言って放置しておくことは、後々の治療上大きな障害となる。

これまで、AIDS の病態を反映する指標としては CD4 陽性リンパ球数が用いられてきたが、血中 HIV-RNA 量が患者の生命予後を推定する指標に成ることが明らかになった¹⁰⁾。すなわち、CD4 陽性リンパ球数はその時点の免疫状態を示すのに対し、HIV-RNA 量はその後の病気の進行速度を示す指標といえる。今後は治療の開始時期、治療効果の判定、治療薬変更時期の判断など臨床上の重要な判断はほとんど、これら2つの指標をモニターすることによってなされることになる。

7. 臨床経過および症状

HIV に感染すると多くは無症状であるが、2週～2カ月後に伝染性単核球増多症候あるいはインフルエンザ様と表現される急性期症状を呈し、これが2～3週続くことがある^{11) 12)}。この時期はウイルス血症が高度である。しかし、まもなく細胞性免疫が働き、中和抗体も産生されるため、血中ウイルス量が減少し、臨床症状も自然に軽快して、無症状となる。

無治療の場合この無症候性キャリアの時期の血中 HIV-RNA 量は $10^3 \sim 10^6$ コピー/mL で、gp160/120、

gp41, p24 などに対する抗体が証明される。臨床的には無症状であるが、先に述べたようにリンパ組織で CD4 陽性リンパ球に次々と感染が起り、CD4 陽性リンパ球数は徐々に低下してくる。この時期の血中 HIV-RNA 量が多いほど CD4 陽性リンパ球の減少速度が早く、病態の進行も早い。CD4 陽性リンパ球数が300個～200個/ μ L まで下がると、持続性全身性リンパ節腫脹 (persistent generalized lymphadenopathy, PGL)、発熱、下痢、口腔カンジダ症、体重減少などを伴う AIDS 関連症候群 (ARC) を呈する時期に入る。CD4 陽性リンパ球数が200個/ μ L 以下になるとカリニ肺炎その他の日和見感染症、あるいは悪性リンパ腫などを伴ういわゆる AIDS の指標疾患が出やすくなる。

CDC は HIV 感染症の病態を表2のように分類したが、1993年に表3の新分類を提唱した^{13) 14)}。多くの日和見感染症は治療可能であり、早期に発見し、治療することが大切である。

8. 治療薬の進歩

抗 HIV 薬としてはまずヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬が実用化され、次いで HIV プロテアーゼ阻害薬や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬が使われるようになってきた。最近、HIV 感染症・AIDS の治療薬が次々と開発され、併用療法が可能となってきた。初めヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤を併用すると、単剤より効力も強く持続も長いことが明らかにされた。さらにプロテアーゼ阻害薬を加え3剤併用にすると、これまでにないすばらしい効果が得られ、AIDS に進行するのをかなり遅らせることが可能であることが判明した。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬としては、現在日本ではアメリカ同様 zidovudine (AZT, ZDV), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), lamivudine (3TC) および stavudine (d4T) が承認されている。プロテアーゼ阻害薬には saquinavir, ritonavir, indinavir, ne-

lfinavir, amprenavir などがあり、欧米でも日本でも、このうち前 4 者が承認されている。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬では nevirapine と delavirdine がアメリカで承認されており、loviride などの検討が進められている。このカテゴリーでは日本ではまだ承認されたものではなく、nevirapine の治験が行われているのみである。これら現在使用可能な薬および近い将来使用可能となる見込みの薬のうち、主要なものを列挙すると表 4 のようになる。

9. 併用療法の実際

最近の大きな臨床試験の結果で、ZDV, ddI, ddC などそれぞれの単独療法より ZDV と ddI の併用、ZDV と ddC の併用が勝れていることが確認された^{15) 16)}。しかし、HIV 複製の抑止力がまだ不十分で、長期予後の改善につながらなかった¹⁷⁾。さらに強力な併用療法として逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の併用が登場した。種々の併用の試みの中で ZDV+3TC+indinavir による 3 剤併用の効果が注目される。この方法によれば 80% の患者で HIV-RNA が測定感度以下となり、CD4 陽性リンパ球数は 1 年後には平均 200 個/ μ L 上昇する¹⁸⁾。効果の持続も長く、大変期待のもてる治療法で、これを中心にさまざまな組合せによる 3~4 剤併用療法が工夫されている。

アメリカではそれらの結果を受けて 1996 年と 97 年に専門家による治療法に関する consensus statement が 2 度にわたって発表され^{19) 20)}、CD4 陽性リンパ球数に関係なく、HIV-RNA 量が 10^4 コピー/mL 以上あれば、できるだけ早く 3 剤で治療すべきとの指針が示され、すでに大勢がその方向にある。副作用が多いこと、治療費

が高くなること、服薬時間が複雑であること、併用薬に気をつけなければならないことなど、現状では問題点も多く、改善の余地は大きい。治療戦略に見通しができたことは大変な進歩である。

3 剤併用時の薬剤選択法は現時点では図のようになる。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬は、ZDV と d4T のいずれか 1 個と ddI, ddC, 3TC のいずれか 1 個を選び 2 剤とする。ただし、ZDV と ddC の組合せは余りメリットがないため併用しない。また、ZDV と d4T は拮抗作用を示すため併用してはいけない。一方、プロテアーゼ阻害薬は saquinavir に比べ、indinavir, ritonavir, nelfinavir の方が抗 HIV 作用が強いため、後 3 者の中から 1 個を選ぶ。このようにして選んだヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤とプロテアーゼ阻害薬 1 剤、合わせて 3 剤で治療するのが現在の標準的治療法である。

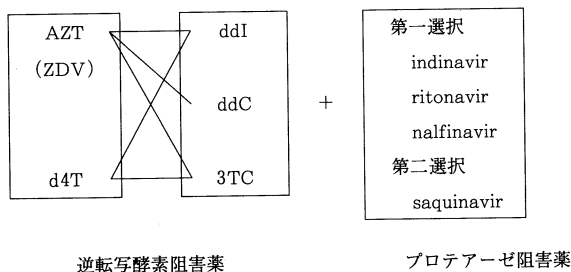
3 剤併用の治療効果は確かに素晴らしいが、コンプライアンスが悪いと血中濃度が十分上がらず、耐性ウイルスを増やすことになるので、懇切丁寧な服薬指導が大切である。

10. 日和見感染症の実態と呼吸器感染症

1996 年末までに私のチームで診療した 403 例の HIV 感染症例に見られた日和見感染症の中で一番多かったのは帯状疱疹で 102 例、次いで口腔カンジダ症が 95 例、カリニ肺炎 69 例の順であった。その次には細菌性肺炎、非定型抗酸菌血症、CMV 網膜炎などが多く見られた。

HIV 感染症、AIDS に合併する感染症を臓器別で見ると、呼吸器感染症が最も多く、カリニ肺炎を筆頭に細菌性肺炎、結核が三大呼吸器合併症と考えられる。カリ

1) 標準的併用療法における組み合わせ



2) 避けるべき治療および組み合わせ

- a) 単剤による治療
- b) AZT+d4T
- c) ddC+ddI, ddC+d4T, ddC+3TC

図 併用薬の選択方法

表5 カリニ原虫の喀痰からの検出率の比較

	陽性例	陰性例	検出率
PCR 法	10 例	4 例	71.4 %
従来法 *	1 例	13 例	7.1 %

* グロコット染色法

ニ肺炎が CD 4 陽性リンパ球数が 200 個/ μ L 以下となると発症しやすくなるのに対し、結核や細菌性肺炎は 300 個/ μ L 程度でも発症する。一方、AIDS の終末期にはサイトメガロウイルス肺炎、肺アスペルギルス症などが見られる。

細菌性肺炎は反復性で時々繰り返すのが特徴と考えられる。われわれも *Klebsiella pneumoniae* による市中肺炎を繰り返した症例を経験している。

日本人成人の約 70% はカリニ原虫にすでに感染しており、AIDS のカリニ肺炎はほとんどが内因性感染の再燃と考えられている。診断には従来から喀痰のグロコット染色がよく用いられてきたが、感度が余り良くないため、われわれはカリニ原虫 DNA を検出する PCR 法を開発した。表 5 に示すように臨床的にカリニ肺炎確実と思われる 14 例の喀痰で検討したところ、従来法のグロコット染色ではわずか 1 例しか陽性でなかったが、PCR 法では 10 例が陽性で、PCR 法の方が圧倒的に検出率が良好であった。健康人喀痰、非カリニ肺炎患者喀痰はいずれも陰性で false positive はなかった。

カリニ肺炎は早期に治療すると治癒も早く予後も良好であるのに反し、治療が遅れると死亡率が高くなる。したがって PCR 法などを用いた早期診断は臨床的価値が高い。喀痰 PCR 法に代わる方法としては気管支肺胞洗浄液によるグロコット染色またはデイク・クイク染色法がある。 PO_2 が 70mmHg 以下の場合は実施困難であるが、それ以上の場合は比較的安全に実施でき PCR 法と同程度の検出率が期待できる。さらに簡便な方法として蒸留水吸入などによる誘発喀痰検査法があるが、咳嗽を誘発するので患者はやや苦しいようである。

11. HIV 感染症における結核の現状

厚生科学研究費補助金によるエイズ対策研究事業の一つである「HIV 感染症に関する臨床研究」班（主任研究者：木村哲）で班員の森亨博士（結核研究所所長）が全国集計したものとすると、わが国ではこれまでに 70 例の結核と 29 例の非定型抗酸菌症が集計されている²¹⁾。

発病の年次別では 1988 年の 1 例が最初で、89 年は 0、90 年 4 例、91 年 1 例であった。92 年以後 95 年まで増加傾

向があり 92 年 6 例、93 年 12 例、94 年 14 例、95 年 15 例となった。その後 96 年 10 例、97 年 7 例と減少傾向にあるが、報告の遅れがあるので、まだ減っているかどうかは明確でない。

結核 70 例のうち、日本人 44 例、外国人 26 例で、外国人の中ではアジア国籍の人が多い（18 例）。日本では結核は HIV 感染症の合併症としては少数派に属するが、タイやアフリカではクリプトコックス症とならんで最も頻度の高い主要な合併症の一つである。

結核発病の時期は 70 例中 54 例が CD 4 陽性リンパ球数 100 個/ μ L 未満であったが、CD 4 陽性リンパ球数が 300～399 個/ μ L で 8 例、100～299 個/ μ L で 8 例が発症している。一方、非定型抗酸菌 29 例では 1 例の例外を除き、すべて CD 4 陽性リンパ球数が 100 個/ μ L 未満となつてからの発症であった。

病変部位としては通常の結核が肺病変を主座とする場合が多いのに対し、HIV 感染症に合併する時は、全身播種型を呈するものが少なくない。森博士の集計でも肺に限局しているのは 70 例中 34 例で、他は肺外へ進展している。全身播種は 12 例に認められている。CD 4 陽性リンパ球数 100 個/ μ L 未満の症例では 54 例中 11 例が全身播種型をとっているのに反し、100 個/ μ L 以上の症例では 16 例中 1 例のみであった。ツベルクリン反応陰性例も少なくなく、細胞性免疫不全状態のあることを裏付けている。

われわれは、胸部 X-P で肺野に全く異常なく呼吸器症状もなかったが、腹部大動脈周囲のリンパ節が著しく腫脹していた例を経験した。高熱と LDH の高値があり、悪性リンパ腫が疑われた。ステロイドを含む抗腫瘍化学療法を行ったところ、喀痰に抗酸菌が検出されるようになり、肺野に粟粒影の出現をみた。幸い抗結核療法で治癒しリンパ節腫脹も消失した。このような全身播種例が少なくない。日本の HIV 感染症では、今のところ多剤耐性結核菌はほとんどなく、いずれも治療成績は良い。非定型抗酸菌症は CD 4 陽性リンパ球数が 50 個/ μ L 以下になってから生ずる合併症で、敗血症、菌血症の病態をとることが多い。主としてトリ型（MAC）である。結核菌も非定型抗酸菌も PCR 法を始めとする molecular technology の応用により迅速診断が可能となつてきた。

12. 母子感染と針刺し事故時の感染の予防

母子感染で子供に感染する確率は約 25% であるが、ZDV 投与により感染危険率をその 3 分の 1 に下げられることが報告されている⁵⁾。新しい抗 HIV 薬も加えた併用療法を用いれば、その危険性をさらに低下させることができると思われるが、母児に対する安全性がまだ保

証されていない。母子感染の成立する時点としては陣痛から出産までが主体と考えられるが²²⁾、母子感染の10%前後は経胎盤感染²²⁾、20%近くは出生後感染²³⁾と推定されている。抗HIV療法で母親のウイルス量を減らすことにより、どの段階の感染も減るものと思われる。

医療従事者の感染予防対策としては、針刺し事故や、傷のある皮膚および粘膜の汚染を防ぐことが主眼となる。観血的処置時には手袋の使用、血液、体液の飛沫をあげる危険性のある時はマスク、ゴーグル、ガウンなどを使用する。実際には針刺し事故による感染事例が最も多い。針刺し事故、切り傷事故などでの感染の確率は、HIVでは0.3%⁴⁾であり、HBVの事故での6~30%²⁴⁾²⁵⁾、HCVでの1%前後²⁶⁾に比べると低率ではあるものの、アメリカではすでに52名の感染が確実視され、114名の感染が推定されている²⁷⁾。リキャップ時の事故が多かったため、アメリカでは針へのリキャップが全面禁止となったが、日本ではまだ徹底されておらず相変わらずリキャップ時の誤刺事故が最も多い。リキャップせず丈夫な容器に直接廃棄することが勧められる。事故防止のための安全装置のついた針や注射器の導入についても積極的に考える必要がある。

針刺し事故の場合もZDV服用による感染予防効果が示されており、非服用時の5分の1に減少できる²⁸⁾。現在にはさらに強力なZDV、3TC、indinavir 3剤の服用が勧められている²⁹⁾。

13. カウンセリング

HIV感染症では死への恐怖、将来への不安が強いのみならず、社会的偏見や差別感がまだ残っているため、患者の悩みを良く聞き、また病気に関する理解、服薬に関する理解を深めるなどカウンセリングと教育が大切である。HIVを他へ伝播させないための教育も欠かすことができない。また結婚、出産、性生活の不安に対するカウンセリング、アドバイスも重要で、医師のみでなく看護婦やカウンセラー、ソーシャルワーカーなどが連携して対処する必要がある。

文 献

- 1) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, 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.
- 2) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science. 1983; 220: 868.
- 3) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al.: Isolation of a new human retrovirus from west African patient with AIDS. Science. 1986; 233: 343.
- 4) CDC: Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood - France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. MMWR. 1995; 44: 929.
- 5) Connor EM, Sperling RS, Gelfer R, et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med. 1994; 331: 1173.
- 6) CDC: Update: Trends in AIDS incidence - United States, 1996. MMWR. 1997; 46: 861.
- 7) Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al.: HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science. 1996; 272: 872.
- 8) Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al.: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature. 1996; 381: 667.
- 9) Perelson A, Neumann AU, Markowitz M, et al.: HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996; 271: 1582.
- 10) Mellors JW, Rinaldo CR, Jr, Gupta P, et al.: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science. 1996; 272: 1167.
- 11) Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al.: Acute AIDS retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet i. 1985; 537.
- 12) Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al.: Primary human T-lymphotropic virus type III infection. Ann Intern Med. 1985; 103: 880.
- 13) CDC: Classification system for human T-lymphotropic type III/lymphadenopathy-associated virus infection. MMWR. 1986; 35: 334.

- 14) CDC: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR. 1992; 41 (RR-17): 1.
- 15) Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al.: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med. 1996; 335: 1081.
- 16) Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al.: The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 cells per cubic millimeter. N Engl J Med. 1996; 335: 1091.
- 17) Delta Coordinating Committee: Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet. 1996; 348: 283-291.
- 18) Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, 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.
- 19) Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al.: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an International Panel. JAMA. 1996; 276: 146.
- 20) Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al.: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. JAMA. 1997; 277: 1962.
- 21) 森 亨, 川辺芳子, 岸不盡彌 他: 日本における HIV 感染抗酸菌症の実態. HIV 感染症に関する臨床研究 平成 9 年度研究報告書 (主任研究者 木村哲編), 1998, p66.
- 22) Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, et al.: The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. N Engl J Med. 1992; 327: 1192.
- 23) European Collaborative Study: Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet. 1992; 339: 1007.
- 24) Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, et al.: Type B hepatitis after needlestick exposure: prevention with hepatitis β immune globuline. Ann Intern Med. 1978; 88: 285.
- 25) Grandy GF, Lee VA, Prince AM, et al.: Hepatitis B immune globuline for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. J Infect Dis. 1978; 183: 625.
- 26) Kaufmann M, Bode JC: Risk of hepatitis C virus infection in medical occupations. [German] Versicherungsmedizin. 1997; 49: 132.
- 27) CDC: Occupationally acquired cases by occupation. HIV/AIDS Surveillance Report. 1997; 9: 11.
- 28) Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al.: Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med. 1993; 118: 913.
- 29) CDC: Update: Provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. MMWR. 1996; 45: 468.