

03\_HIV

**HIV**

Image

第3回

# HIV感染症

監修 高折 晃史 先生 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。  
第3回はHIV感染症について、京都大学大学院の高折 晃史先生に解説いただきました。

## SUMMARY

- HIV感染症の病期は急性感染期、無症候期、AIDS発症期の3つに大別される。
- 国内HIV感染者数の新規報告数は減少傾向にあるが、AIDS発症を契機とする診断が約1/4を占める。
- HIVに関連する血液疾患としては、AIDS関連非ホジキンリンパ腫（ARNHL）などが挙げられる。
- 抗レトロウイルス療法（ART）によりHIV感染例の生命予後は劇的に改善したが、将来的には治癒を目指した治療法の開発が求められている。

## 1. HIV感染症/AIDSの病態・疫学

ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）は主としてCD4陽性Tリンパ球と単球/マクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。HIV感染により徐々に免疫不全が進行し、日和見感染症や悪性腫瘍を発症した状態が後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome: AIDS）と定義される。厚生労働省では、表1に示す23疾患をAIDS指標疾患（indicator disease）として示している<sup>1</sup>。AIDS及びHIV感染症は感染症法に基づく届出の対象である。

### (1) HIV感染症/AIDSの病態と臨床経過

HIV感染症の病期は①急性感染期、②無症候期、③AIDS発症期の3つに大別される。HIVは感染後にリンパ組織の中で急速に増殖し、感染1～2週後の間に100万コピー/mLを超えるウイルス血症を呈する。約半数の症例はこの時期に発熱、発疹、リンパ節腫脹などの急性感染症状を示すとされる（急性感染期）。その後、HIVに対する特異的免疫応答の誘導によりウイルス量

は減少するが、完全には排除されず、慢性感染状態に移行する。慢性感染状態では個々人でHIV RNA量が安定したレベルに保たれ、この値はウイルス学的セットポイントと呼ばれる（図1）<sup>2</sup>。その後、長期にわたる無症候期へと移行する。無症候期においてもHIVは増殖を続け、血中のCD4陽性Tリンパ球数（以下CD4数）は徐々に減少する。血中CD4数が200/μLを下回ると細胞性免疫不全の状態となり、種々の日和見感染症や悪性腫瘍を発症する（AIDS発症期）。

### (2) HIV感染症の疫学と生命予後の改善

厚生労働省エイズ動向委員会の統計によれば、日本国内におけるAIDS患者を含むHIV感染者の新規報告数は2013年の1,590件をピークとして減少傾向にあり、2019年の新規報告数は1,236件であった<sup>3</sup>。ただし、AIDS発症を契機にHIV感染症と診断された患者が26.9%を占めており、早期診断は依然として重要な課題である。

HIV感染例の生命予後は、抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy: ART）の導入により劇的に改善した<sup>4</sup>。近年の報告ではHIV感染例の平均余命は

Image

表1 AIDS指標疾患(Indicator Disease)

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                                                                                                                                                    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. 真菌症   | 1. カンジダ症(食道, 気管, 気管支, 肺)<br>2. クリプトコッカス症(肺以外)<br>3. コクシジオイデス症<br>(1)全身に播種したもの<br>(2)肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起こったもの<br>4. ヒストプラズマ症<br>(1)全身に播種したもの<br>(2)肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起こったもの<br>5. ニューモシスティス肺炎                                                                                              | 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ヵ月以後で, 肝, 脾, リンパ節以外)<br>14. 単純ヘルペスウイルス感染症<br>(1)1ヵ月以上持続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの<br>(2)生後1ヵ月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの<br>15. 進行性多嚢性白質脳症 |
| B. 原虫症   | 6. トキソプラズマ脳症(生後1ヵ月以後)<br>7. クリプトスポリジウム症(1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)<br>8. イソスポラ症(1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)                                                                                                                                                                                                      | E. 腫瘍      | 16. カポジ肉腫<br>17. 原発性脳リンパ腫<br>18. 非ホジキンリンパ腫<br>19. 浸潤性子宮頸癌(※)                                                                                       |
| C. 細菌感染症 | 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)<br>(1)敗血症<br>(2)肺炎<br>(3)髄膜炎<br>(4)骨関節炎<br>(5)中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍<br>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)<br>11. 活動性結核(肺結核又は肺外結核)(※)<br>12. 非結核性抗酸菌症<br>(1)全身に播種したもの<br>(2)肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位に起こったもの | F. その他     | 20. 反復性肺炎<br>21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成:LIP/PLH complex(13歳未満)<br>22. HIV脳症(認知症又は亜急性脳炎)<br>23. HIV消耗性症候群(全身衰弱又はスリム病)                                    |

(※) C11活動性結核のうち肺結核及び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所見がみられる者に限る。

(厚生労働省「感染症法に基づく医師の届出 後天性免疫不全症候群」より作成)

さらに改善している<sup>5</sup>。その一方で治療の長期化に伴い, 生活習慣病や悪性腫瘍などへの対応が求められている。

### (3) HIVの症状と診断

HIV感染症の経過では, 急性期とAIDS発症期において不明熱として診療される可能性がある<sup>6</sup>。急性期ではHIV感染後2週間程度で発熱, 発疹, リンパ節腫脹などの症状を示すことが知られている。感染初期の数週間はwindow periodにあたりHIV抗体検査では陰性を示すことから, その後にHIV RNA検査が必要となる場合がある<sup>7</sup>。AIDS発症期では不明熱やニューモシスティス肺炎(pneumocystis pneumonia: PCP)などの日和見感染症を契機に受診する場合もある。

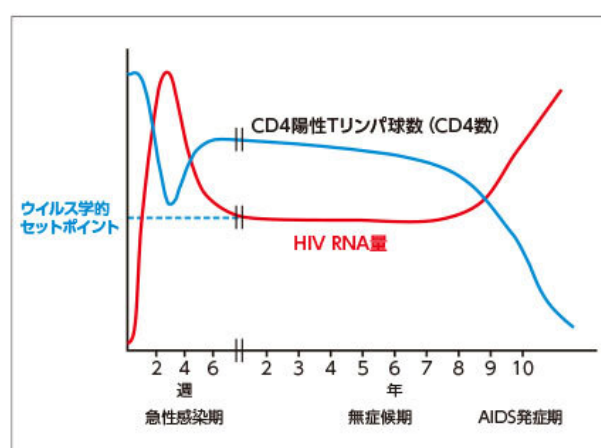


図1 HIV感染症の臨床経過

(文献2より引用)

Image

## 2. HIVに関連する主な血液疾患

HIVに関連する主な血液疾患としては、AIDS関連非ホジキンリンパ腫 (AIDS related non Hodgkin lymphoma: ARNHL) や、頻度は少ないものの、原発性浸出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL)、AIDS指標疾患である原発性脳リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) が挙げられる。なお、AIDS指標疾患ではないが、ホジキンリンパ腫は非HIV感染者に比べHIV感染者での発症頻度が高いことが知られている<sup>8</sup>。

### (1) AIDS関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL)

ARNHLはHIVに関連する血液疾患としては頻度が高く、HIV感染例の5～20%に合併する<sup>9</sup>。ARNHLの診断および治療については日本エイズ学会による「HIV関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 3.0」<sup>10</sup>に詳述されている。ARNHLの発症は、①高齢、②CD4数<200/ $\mu$ LあるいはART未導入と関連しており、非感染例に比べ診断時の病期が進行していることが多い。発熱、盗汗および10%以上の体重減少などのB症状は75～85%にみられ、節外性病変や骨髄および中枢神経系への浸潤も非感染例に比べ高頻度であるとされる<sup>10</sup>。ARNHLとしてはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) が多く、次いでパーキットリンパ腫などがみられる。

### (2) 原発性浸出液リンパ腫 (PEL)

PELはHIVに関連するリンパ腫の5%程度の頻度とされる<sup>10</sup>。ヒトヘルペスウイルス8型 (HHV-8) やEpstein-Barrウイルス (EBV) との関連が指摘されており、PELの腫瘍細胞にはCD38が発現している<sup>11</sup>。

### (3) 原発性脳リンパ腫 (PCNSL)

PCNSLはAIDS指標疾患であり、EBVとの関連が深い。HIV感染者では非HIV感染者に比べ罹患率が高い。画像診断により疑われることが多いが、確定診断には脳生検が必要とされる。トキソプラズマ脳炎との鑑別が必要である<sup>10</sup>。

## 3. HIV感染症の治療

HIV感染症に対する治療法の詳細については、厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業・HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班「抗HIV治療ガイドライン」<sup>2</sup>を参照されたい。

### (1) ARTの開始時期

2000年代前半まで、無症候期のHIV感染例に対してはCD4数がある程度低下した場合にARTを開始するという考え方がなされていた。これはARTによってもHIVを体内から完全に排除することが困難であり、かつ有害事象や経済的負担など、長期治療に伴う様々な問題を考慮したものであった。しかし今日では、CD4数に関わらず、すべてのHIV感染例 (成人、慢性期) に対しARTを開始することが推奨されている (表2)<sup>2</sup>。これは近年になって早期治療開始のベネフィットが明確になったことによるもので、代表的なエビデンスとしては、CD4数351～450/ $\mu$ Lで治療を開始した群のほうが、CD4数251～350/ $\mu$ Lに減少するまで治療開始を遅らせた群よりもAIDS発症率および死亡率が低いとのコホート研究<sup>12</sup>や、CD4数500/ $\mu$ L超の患者を対象に直ちに治療を開始した群はCD4数350/ $\mu$ L未満になるまで治療開始を遅らせた群に比べAIDS発症や死亡数が少ないことを示したランダム化比較試験の成績<sup>13</sup>などが挙げられる。

HIV感染症の診断時にAIDSを発症している場合でも治療を開始することが推奨されているが、PCPやクリプトコッカス症など重篤なAIDS指標疾患を合併する場合にはその疾患に対する治療が優先される。

### (2) 免疫再構築症候群 (IRIS)

免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) は、ARTによりCD4数が回復し免疫系が再構築されることで体内に存在する病原体に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症などが発症あるいは再発することを指す。本邦では带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、PCP、結核、カポジ肉腫などが多く、最近ではB型肝炎、進行性多巣性白質脳症が増加傾向にあるとされる<sup>2</sup>。IRISを発症した場合、ARTの継続の可否と日和見感染症への対処について症例ごとに慎重な判断が求められる。

Image

表2 抗HIV療法の開始時期の目安(成人,慢性期)

## CD4数に関わらず、すべてのHIV感染者に治療開始を推奨する(AI\*)

注1：抗HIV療法の健康保険の適応のみでは自己負担は高額であり、医療費助成制度(身体障害者手帳)を利用する人が多い。主治医は医療費助成制度(身体障害者手帳)の適応を念頭に置き、必要であれば治療開始前にソーシャルワーカー等に相談するなど、十分な準備を行うことが求められる。

注2：AIDS 指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する場合がある。

注3：免疫再構築症候群が危惧される場合は、AIDS 指標疾患の治療を優先させる。

\*A: 強く推奨, B: 中程度の推奨, C: 任意, I: 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上, II: 適切にデザインされた非無作為化試験, 長期の臨床成績を追跡した観察コホート研究, 相対的生物学的利用能・同等性試験, もしくは無作為化された薬剤変更比較試験からのデータ, III: 専門家の見解。

(文献2より引用)

## COLUMN HIV感染症の克服に向けて

ARTによりHIV感染例の生命予後は大きく改善した。AIDS発症の予防が可能になったことで、HIV感染症は既に慢性疾患に位置付けられ、HIV感染者及びAIDS患者は「HIVとともに生きる人々(people living with HIV)」と呼ばれるようになった。近年では血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより、性的パートナーへのHIV感染を予防できる(Undetectable=Untransmittable: U=U)ことも示され<sup>14,15</sup>、HIV感染者が非感染者と同様の社会生活を送ることが可能になりつつある。さらに、欧米では曝露前予防(pre-exposure prophylaxis: PrEP)も行われている。

その一方で、ARTによっても体内から完全にHIVを駆逐することは困難であり、HIV感染はすなわち生涯にわたりARTを継続する必要があることを意味する。現在の治療法ではHIV感染症の治療は困難であるが、治療の可能性を示す症例として、同種造血幹細胞移植後に長期寛解を得た2症例が挙げられる。1例は、急性骨髄性白血病に対しCCR5に変異を有するドナーからの造血幹細胞移植によって長期にわたり寛解を維持した“Berlin patient”であり<sup>16,17</sup>、もう1例はホジキンリンパ腫に対し突然変異型CCR5を有するドナーから造血幹細胞移植を受けて長期寛解を維持した“London patient”<sup>18</sup>である。このような遺伝的背景を有するドナーからの同種造血幹細胞移植はきわめて特殊であり、現時点では一般的な治療法とはなりえないが、HIV感染症の治療を目指すアプローチを考えるにあたって、さまざまな示唆を与えている。

HIVの治療を目指す治療法として、潜伏感染細胞を標的とするものやCCR5を標的とした遺伝子治療など、現在も多様な研究が行われている<sup>19</sup>。京都大学のHIV研究グループでは、内在性のHIV抑制因子であるAPOBECファミリー蛋白の機能解析や、それに対抗するアクセサリ蛋白Vifとの相互作用、さらにHIV-1潜伏感染のメカニズムについて研究を行ってきた。今後この分野におけるさらなる研究の進展が期待される。

## 文 献

- 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出 後天性免疫不全症候群.
- 令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業. HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗HIV治療ガイドライン. 2020年3月.
- 厚生労働省エイズ動向委員会. 令和元(2019)年エイズ発生動向年報.
- Palella FJ, et al. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
- The Antiretroviral Cohort Collaboration. Lancet HIV 2017; 4: e349-e356.
- 今村顕史. 日内会誌 2017; 106: 2320-2325.
- 平井由児. 日本臨牀 2019; 77: 271-278.
- Burgi A, et al. Cancer 2005; 104: 1505-1511.
- 日本血液学会編. 血液専門医テキスト 改訂第3版.
- 味澤篤ほか. 日本エイズ学会誌 2016; 18: 92-104.
- Komanduri KV, et al. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 13: 215-226.
- Kitahata MM, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1815-1826.
- The INSIGHT START Study Group. N Engl J Med 2015; 373: 795-807.
- Rodger AJ, et al. JAMA 2016; 316: 171-181.
- Bavinton BR, et al. Lancet HIV 2018; 5: e438-e447.
- Hütter G, et al. N Engl J Med 2009; 360: 692-698.
- Allers K, et al. Blood 2011; 117: 2791-2799.
- Gupta RK, et al. Nature 2019; 568: 244-248.
- 松下修三. 日本エイズ学会誌 2019; 21: 143-146.



---

**Source URL:**

[https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem\\_mailservice/raredisease\\_hiv](https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_hiv)