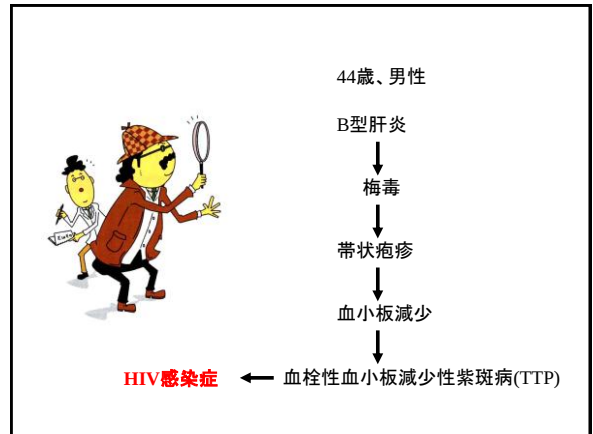


「これだけは知っておきたいHIV/エイズ診療のポイント」



川崎医科大学血液内科学 和田 秀穂



HIV感染症

- ☑ HIV (Human Immunodeficiency Virus) が原因で、CD4陽性リンパ球の減少がおこり免疫低下を生じる。放置するとエイズを発症し死に至る。
- ☑ 接触を防ぐバリア法で感染予防が可能である。
- ☑ 無症状期間に感染を自覚していない人から感染が拡大している。感染に気づき治療を受けている人はもはや感染源とはなりにくい。
- ☑ 治療は個人の病気の進行を抑える。⇒ **予防につながる**
- ☑ 早期診断・早期治療は、個人にとって最大な利益であり、社会にとっても大きな利益である。

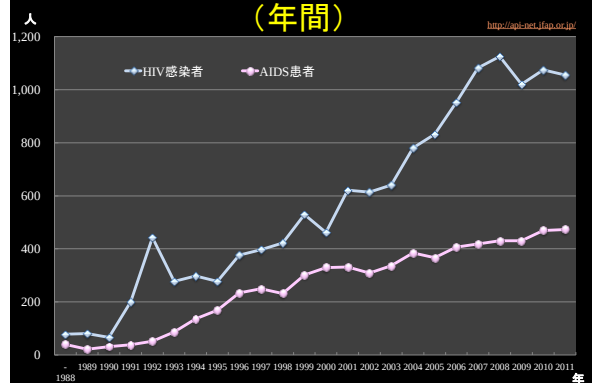
目次

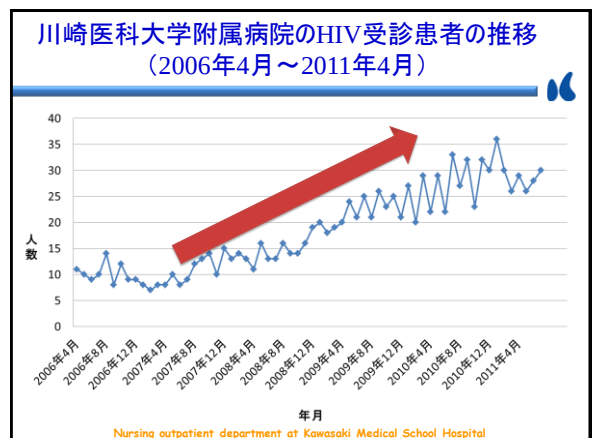
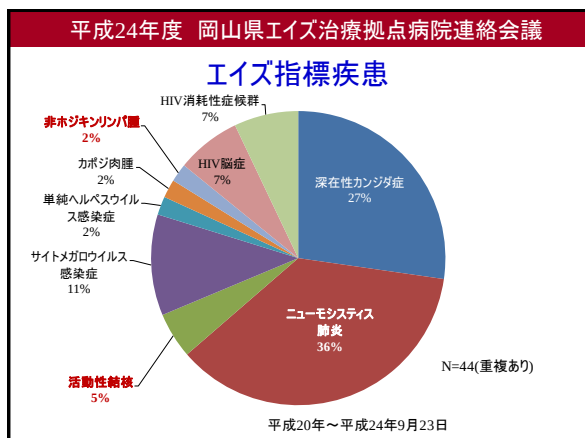
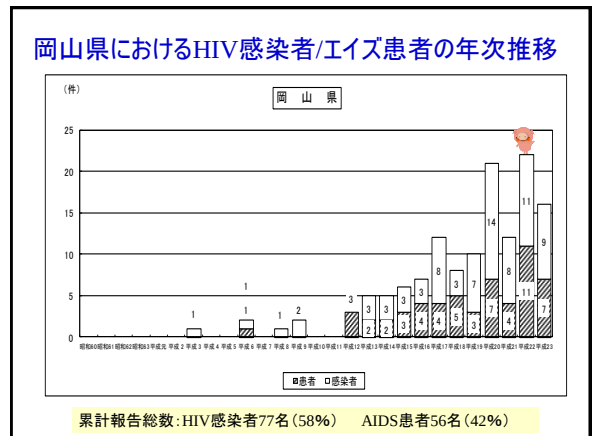
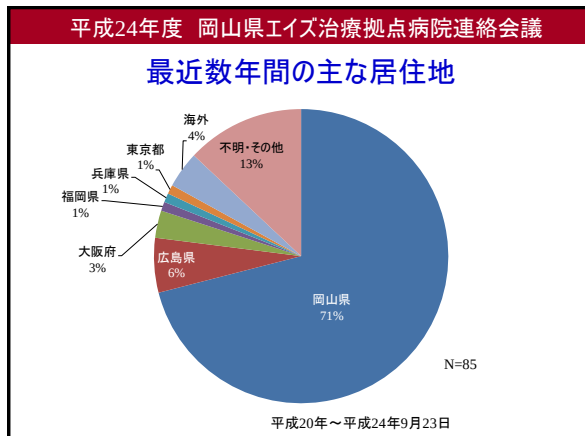
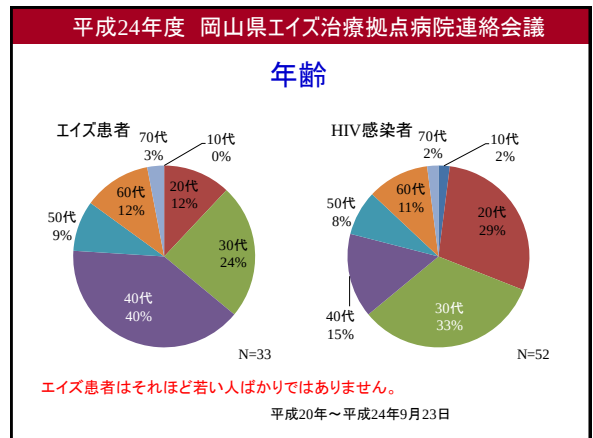
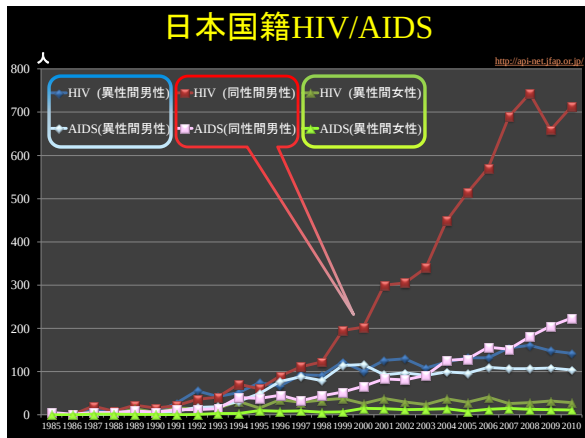
1. 疫学(岡山県の現状)
2. HIV感染症の臨床経過
3. 急性HIV感染症の見つけ方のコツ
4. 慢性無症候期の見つけ方のコツ
5. HIV検査の新たな展開
6. HIV治療の実際(ART)



1. 疫学 (岡山県の現状)

HIV感染者・AIDS患者報告数 (年間)

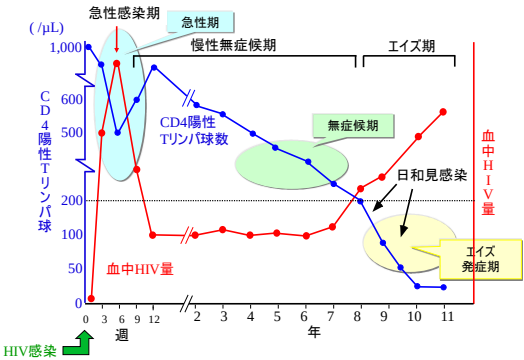




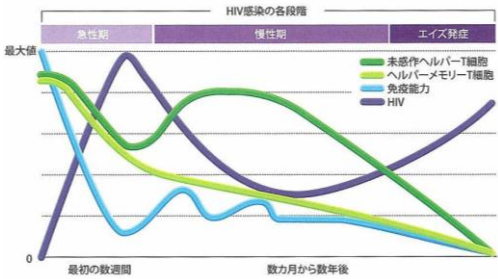


2. HIV感染症の臨床経過

HIV感染症の自然経過

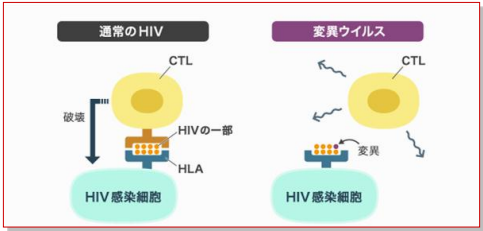


ヘルパーT細胞の推移



HIVは感染後の最初の21日間で多数のヘルパーT細胞を破壊するが、最も攻撃されるのはヘルパーメモリーT細胞である。攻撃後、この細胞の数が回復することはない。初期のウイルス濃度を低く保てれば、発症までの日数は長い(セットポイント)。

HIVの免疫逃避のメカニズム



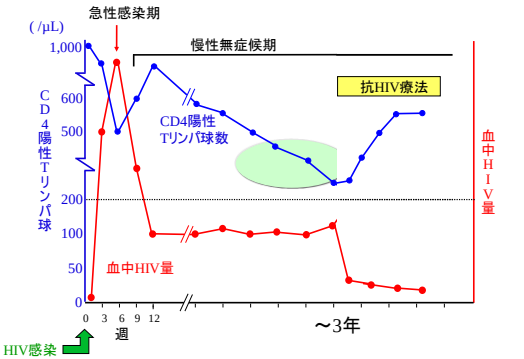
通常のHIVに対する免疫システムでは、HIVの一部(8~10程度のアミノ酸)がヒト白血球抗原(HLA)と結合し、感染細胞の表面でHIVに感染していることを表現(抗原提示)する。それを細胞障害性T細胞(CTL)が認識し、感染細胞を攻撃する(左)。ところが、HIVの一部が変異すると、CTLがHIV感染ウイルスだと認識できなくなる。

急性HIV感染症におけるHIV-1検査の推移 (自験例)

	day 6	day 24	day 41	day 69	day 101
HIV抗体WB					
GP 160	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
GP 110/120	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
P 68/66	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
P 55	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
P 52/51	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
GP 41	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
P 40	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
P 34/31	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
P 24/25	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
P 18/17	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
HIV-RNA					
(copies/mL)	5.3×10^5	3.2×10^5	2.9×10^5	2.9×10^5	4.2×10^5
CD4 (/μL)	405	419	583	383	327

WHOによるWB法の判定基準:陽性はgp41, gp120, gp160のうち2本が検出

HIV感染症の自然経過



3.急性HIV感染症の 見つけ方のコツ

症例1

20歳の男性

【主 訴】発熱、発疹、意識障害、けいれん

【現病歴】

200X年9月 *day* -12から全身倦怠感、悪心、下痢が 出現し
その後関節痛、発熱を認めたため*day* -10に近医入院した。

Day -6 頭痛、嘔吐が出現した。

Day -1 夜、全身に発疹（紅斑）が出現した。

Day 0 救急車で搬送中に全身性強直性けいれんを認め、神経
内科に入院した。

【既往歴】 ○○○

川崎医科大学附属病院

症例1 血液検査

WBC	11,420 / μ L	TP	7.8 g/dL	Na	142 mEq/L
N.band	4.0 %	Glu	128 mg/dL	K	4.3 mEq/L
N.Seg.	29.0 %	T-Bil	0.5 mg/dL	Cl	100 mEq/L
Eos.	0 %	ALP	233 IU/L	P	4.2 mg/dL
Bas.	1.0 %	T-cho	169 mg/dL	Ca	9.4 mg/dL
Mon.	6.0 %	γ -GTP	41 IU/L	Mg	2.8 mg/dL
Lym.	55.0 %	LDH	371 IU/L		
Aty.Lym.	5.0 %	Alb	4.7 g/dL		
RBC	$563 \times 10^4 /\mu$ L	Glb	3.1 g/dL		
Hb	17.0 g/dL	ALT	51 IU/L		
Ht	49.5 %	AST	32 IU/L		
Plt	$32.5 \times 10^4 /\mu$ L	CRN	0.84 mg/dL		
		BUN	12 mg/dL		
		CRP	0.06 mg/dL		



単核球61%、異型リンパ球5%

川崎医科大学附属病院

症例1 入院時現症

〈バイタルサイン〉

BP 160/92 mmHg, Pulse 120/min, BT 38.8 °C

〈身体所見〉

意 識：JCS 10-R、GCS 3-2-4

呼びかけに開眼するが口頭指示は入らず、四肢を激しく動かす。

反 射：腱反射正常 Babinski徴候(+/+)、

髄膜刺激徴候：項部硬直(+), Kernig徴候(+)

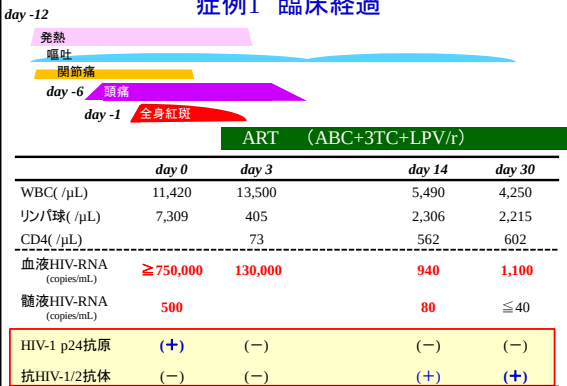
明らかなリンパ節腫脹なし。手足を含めた全身に紅斑あり。



患者さんの許可を得て掲載しています

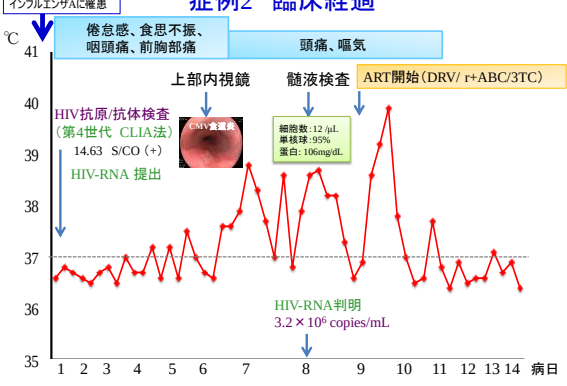
川崎医科大学附属病院

症例1 臨床経過

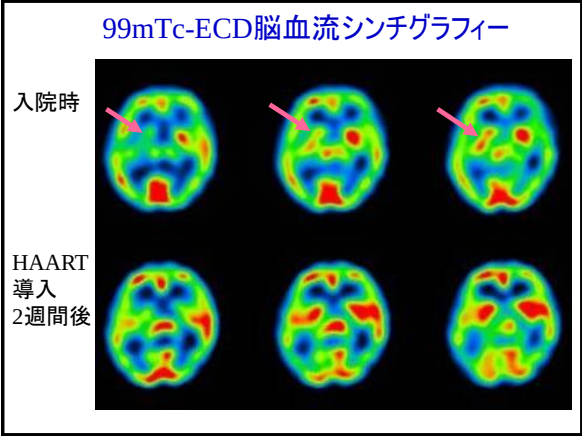


川崎医科大学附属病院

症例2 臨床経過



福山医療センター 坂田先生から提供



当院で経験した急性HIV感染症

	初発症状	初診医臨床診断
症例1	発熱、頭部リンパ節腫脹	伝染性単核球症
症例2	発熱、頭部リンパ節腫脹	伝染性単核球症
症例3	発熱、黄疸、食欲不振	急性B型肝炎※
症例4	発熱、咽頭痛、体重減少、口腔内カンジダ症	食道カンジダ症※
症例5	発熱、嘔吐、下痢、皮疹、意識障害、痙攣	無菌性髄膜炎
症例6	発熱、頭痛	無菌性髄膜炎
症例7	発熱、全身倦怠感、食欲不振	伝染性単核球症
症例8	発熱、意識障害、痙攣	無菌性髄膜炎

※ 感染初期から、エイズ発症例

当院で経験した急性HIV感染症

	梅毒・B型肝炎の既往	その他の既往症・合併症
症例1	TPHA陽性	ランブル鞭毛虫症、帯状疱疹
症例2	HBc抗体陽性	帯状疱疹
症例3	HBc抗体陽性	直腸裂傷
症例4	TPHA陽性、HBc抗体陽性	急性肺炎
症例5	HBc抗体陽性	
症例6	TPHA陽性	単純ヘルペス感染症
症例7	TPHA陽性、HBc抗体陽性	肝膿瘍
症例8	HBc抗体陽性	

TPHAとHBc抗体は、
性感染症(STD)のスクリーニング検査

4.慢性無症候期の
見つけ方のコツ

A red ribbon graphic is positioned to the left of the text box.

慢性無症候期に診断した症例の特徴

① 性感染症診断時にHIV検査も行う

急性B型肝炎、梅毒などのSTDを診断した場合には、この機を逃さずHIVの検査を勧める。
→ HBVとHIVは感染経路が同一

赤痢アメーバ(腸炎、肝膿瘍)、尖圭コンジローマおよびA型肝炎は、男性同性間性的接触者の重要なSTD。

Two photographs are shown. The top one shows a skin lesion with a label: 'STD(RPR) 1.015IU, TPHA 54.900IU'. The bottom one shows a skin lesion with a label: '患者さんの許可を得て掲載しています'.

慢性無症候期に診断した症例の特徴

② 帯状疱疹や口腔内カンジダ症で疑う

③ 慢性下痢、著しい体重減少(10-20kg/年)、リンパ節腫脹、難治性口内炎などから疑う

全身、特に頭部の無痛性リンパ節腫脹は病期の初期に高頻度に見られる。HIVの病期が進行してくると、微熱、慢性下痢や体重減少などの症状が出現してくる。

Three photographs are shown. The first two show skin lesions (shingles and oral candidiasis). The third shows a large, painful oral ulcer.

(ACC: 照屋先生のスライドから)

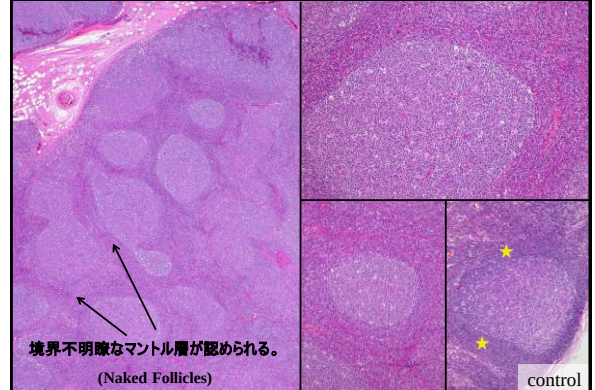
慢性無症候期に診断した症例の特徴

④ HIV関連反応性リンパ節炎

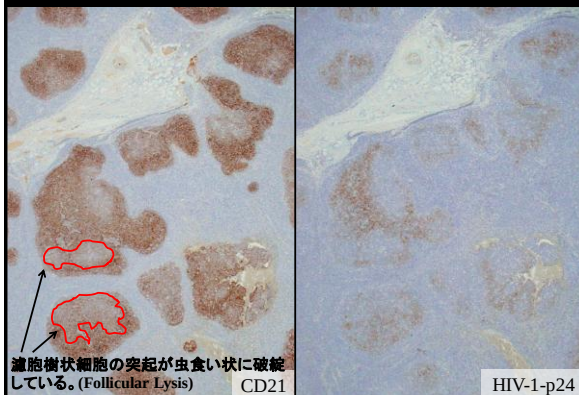
両側腋窩と後頸部に母指大～小豆大のリンパ節腫脹（40歳代男性）



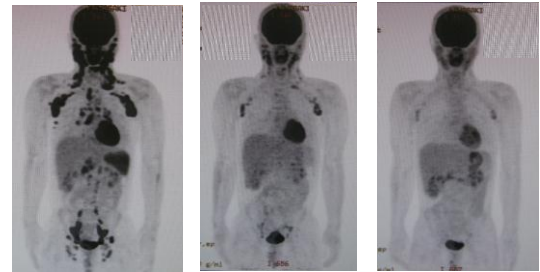
濾胞過形成を示すリンパ節で、不明瞭なマントル層



濾胞樹状細胞の突起によって HIV が存在



PET/CTの経時的変化



治療前

ART開始5ヶ月後

ART開始15ヶ月後

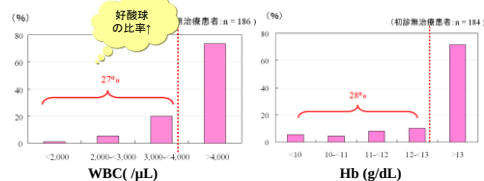
頭部・腋窩・腹腔内に広域にFDGの取り込みが見られたが、ART開始5か月後に著明な改善を認めた。

慢性無症候期に診断した症例の特徴

⑤ 検査値異常でHIV感染を疑う

高γグロブリン血症は早期からみられる検査値異常であり、これを反映して膠質反応(TTT、ZTT)の高値が高頻度に認められる。→ 原因不明の肝機能障害と診断される

進行につれ、汎血球減少やリンパ球減少がみられる。



HIV関連血小板減少症

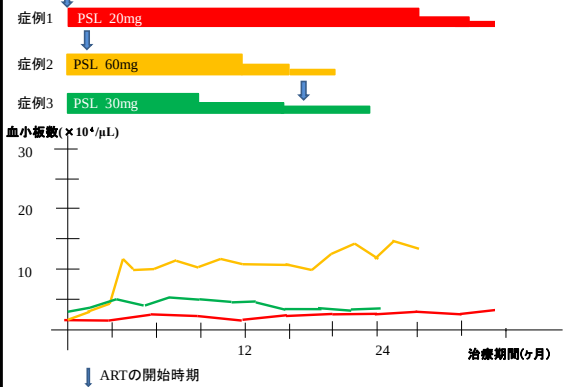
(HIV-related thrombocytopenia)

- ✓ HIV感染期間、感染経路および重症度にかかわらず、HIV感染者のおよそ5～30%で血小板減少を認める。
- ✓ HIV感染者の約10%が初期症状として血小板減少を呈する。
- ✓ HIV感染者における血小板減少の原因として、免疫学的機序による血小板破壊、HIV感染による血小板産生低下が多くを占める。また日和見感染症や、悪性新生物、薬剤等により二次的に生じるものもある。

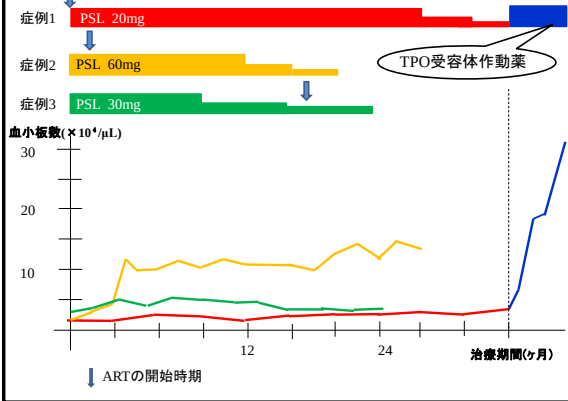
当院で経験したHIV関連血小板減少症の臨床像

症例	50歳代男性	40歳代男性	50歳代男性
前治療	(-)	PSL 60mg	PSL 30mg
白血球	5,840	7,700	12,000 / μ L
リンパ球	28.0	4.0	3.0 %
CD4陽性細胞数	190	55	26 / μ L
Hb濃度	12.9	14.8	14.6 g/dL
血小板数	0.7	0.8	1.3 万/ μ L
HIV-RNA定量	5.3×10^3	4.4×10^4	1.3×10^6 copies/mL
PA IgG	1,040	348	780 ng/ 10^7 cells
H.pylori (UBT, IgG)	陰性	陰性	陰性
ART	TDF/FTC +LPV/r	TDF/FTC +EFV	ABC/3TC +RAL

臨床経過



臨床経過



慢性無症候期に診断した症例の特徴

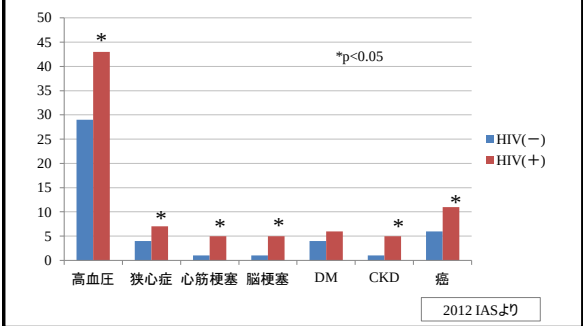
⑥ 脂漏性皮膚炎や慢性痒疹で疑う



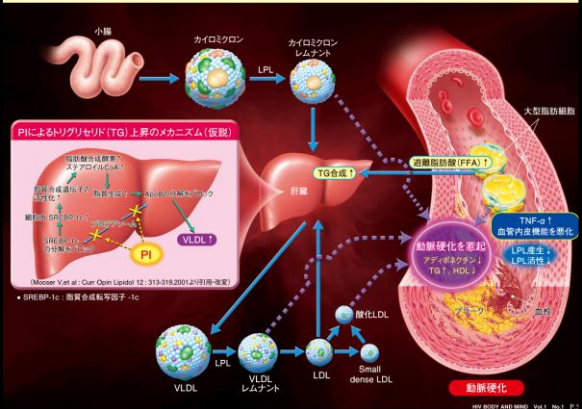
東京都立駒込病院: Dr. 今村より提供
東京医科大学臨床検査医学科: Dr. 山元より提供

慢性無症候期に診断した症例の特徴

⑦ 併存疾患の頻度からHIV感染症を疑う



抗HIV薬による脂質異常症のメカニズム(仮説)



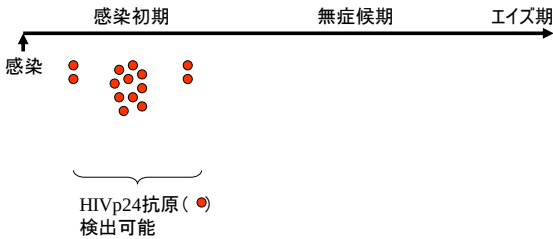
5. HIV検査の新たな展開

スクリーニング検査法の性能が向上

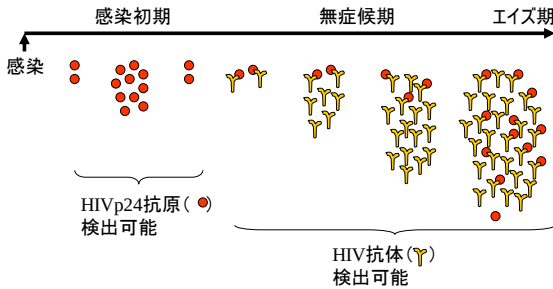
世代	特徴	検出対象
第1世代	ウイルス溶解物を抗原として使用	HIV-1抗体(IgG)
第2世代	ペプチドあるいは組換えタンパク質を抗原として使用	HIV-1抗体(IgG) HIV-2抗体(IgG)
第3世代*	サンドイッチ法	HIV-1抗体(IgG+IgM) HIV-2抗体(IgG+IgM)
第4世代*	抗原検出を加える	HIV-1抗体(IgG+IgM) HIV-2抗体(IgG+IgM) HIV-1抗原

* 迅速検査法(IC法)あり

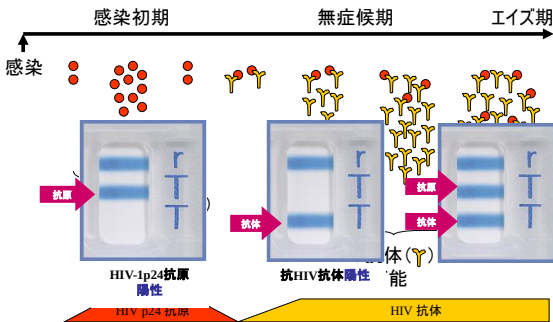
HIVスクリーニング法におけるp24抗原と抗体の出現経過



HIVスクリーニング法におけるp24抗原と抗体の出現経過



HIVスクリーニング法におけるp24抗原と抗体の出現経過



川崎医大におけるHIVスクリーニング検査から確認試験までの流れ



検討対象と方法

検討期間： 2010年6月～2011年5月の1年間

対象： **来院患者** 7,352例

- 1) 術前・処置前患者 6,939例
- 2) 妊婦検診者 201例
- 3) HIV感染疑い患者 97例
- 4) 輸血後患者 115例

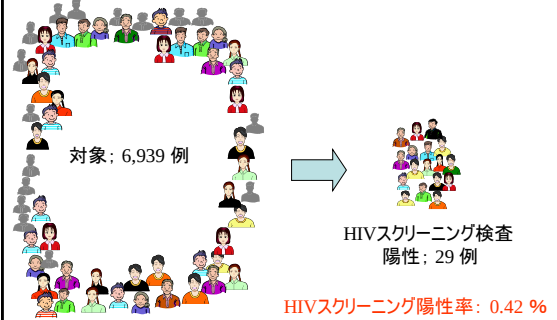
HIVスクリーニング法： HIV抗原抗体同時検出法(迅速検査)

HIV確認法： WB法によるHIV特異抗体検出

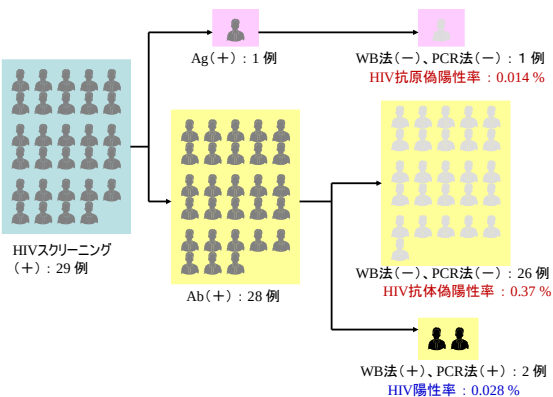
TaqMan法によるHIV-1 RNA検出

川崎医科大学附属病院

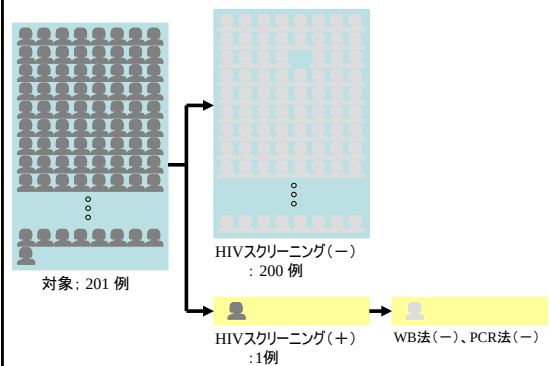
1) 術前・処置前患者を対象とした HIVスクリーニング検査成績



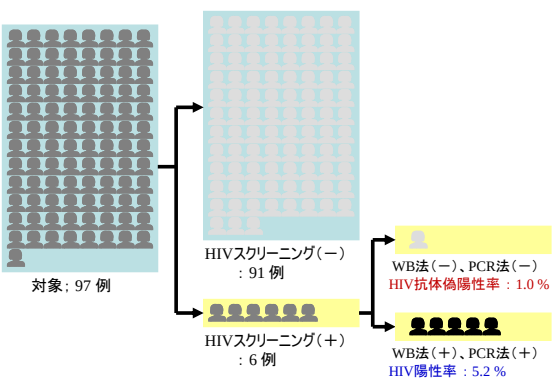
術前・処置前患者対象; 6,939 例



2) 妊婦検診群



3) 感染疑い患者群



HIVスクリーニング成績

対 象	対象患者数	HIVスクリーニング 陽性数 (陽性率)	HIVスクリーニング 偽陽性数 (偽陽性率)	確認試験 陽性数 (陽性率)
術前・処置前 患者群	6,939	29 (0.42 %)	27 (0.39 %)	2 (0.028 %)
HIV感染疑い 患者群	97	6 (6.18 %)	1 (1.03 %)	5 (5.15 %)
妊婦検診群	201	1 (0.50 %)	1 (0.50 %)	0 (0.00 %)
輸血後患者群	115	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
計	7,352	36 (0.49 %)	29 (0.39 %)	7 (0.09 %)

川崎医科大学附属病院

各種試薬によるHIV抗原および抗体検査結果

検体名				第1病日 2/8	第10病日 2/17	第13病日 2/20
測定対象	世代	測定原理	判定	血漿検体	血清検体	血清検体
HIV抗原抗体 同時測定	第4世代試薬	CLEIA (C.O.I 1.0以上陽性)	判定	(+)	(+)	(+)
			測定値	15.0 C.O.I	15.0 C.O.I	62 C.O.I
HIV抗原のみ 測定	P24Ag試薬	CLEIA (C.O.I 1.0以上陽性)	判定	(+)	(+)	(-)
			測定値	100.0 C.O.I	3.0 C.O.I	0.5 C.O.I
HIV抗体のみ 測定 (通常に55℃以下で読出)	第3世代試薬	凝集法 (32増以上陽性)	判定	(-)	(+)	(+)
			測定値	<32増	512増	2048増
HIV抗原抗体 同時測定	第4世代試薬	イムノクロマト法	Ag判定	(-)	(-)	(-)
			Ab判定	(-)	(+)	(+)

福山医療センター 坂田先生から提供

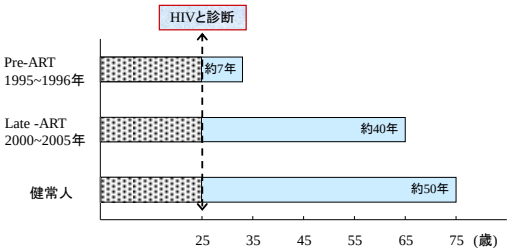


6.HIV治療の実際

ART:

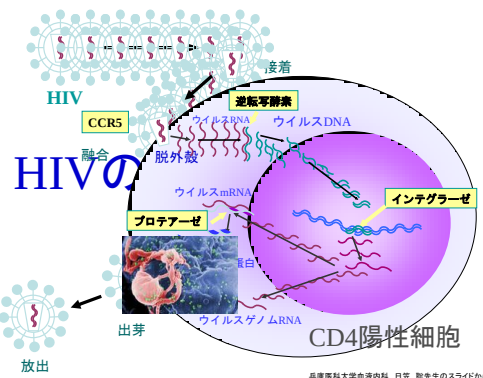
Anti-retroviral Therapy

25歳でHIV診断時の平均余命



25歳でHIV診断時の平均余命 (HCVの重複感染がない場合)
HIVに対する多剤併用療法(ART)の導入前と、最近のARTを受けている感染者の予後を示している。Denmark Cohort (Ann Intern Med 2007) から図を作成。

HIVのライフサイクル

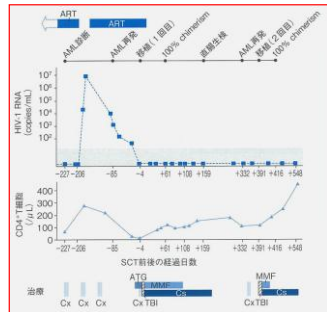


日本で承認されている抗HIV薬(2012年6月)

一般名	略号	商品名	一般名	略号	商品名
核酸逆転写酵素阻害薬(NRTI)			プロテアーゼ阻害薬(PI)		
ジドブジン	AZT(ZDV)	レトロビル	インジナビル	IDV	クラキシリン
ジダノシン	ddI	グアイデックス/グアイデックスEC	サキナビル	SQV	インビラーゼ
ラモブジン	3TC	エビビル	リトナビル	RTV	ノービア
ザニルブジン	d4T	ゼリット	ネルфинаビル	NFV	ビラセプト
ジドブジン/ラモブジン配合剤	AZT/3TC	コンビビル	ロビナビル/リトナビル配合剤	LPV/RTV	カレトラ
アバコビル	ABC	ザイアジェン	アタザナビル	ATV	レイアタップ
アバコビル/ラモブジン配合剤	ABC/3TC	エプゾコム	ホスアブプレナビル	FPV	レクシヴァ
テノホビル	TDF	ビリアード	ダルナビル	DRV	プリジスタ
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ	インテグラーゼ阻害薬		
テノホビル/エムトリシタビン配合剤	TDF/FTC	ウルバグ	ラルテグラビル	RAL	アイセントレス
非核酸逆転写酵素阻害薬(NNRTI)			侵入阻害薬(CCR5阻害薬)		
ネビザピン	NVP	ビラミューン	マラビロウ	MVC	シーエルセントリ
エファレンゾ	EFV	ストクザン			
デラブリジン	DLV	レスクリクター			
エトラビン	ETV	インテレンス			
リルビジン	RPV	エジョラント			

NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PI: protease inhibitor
HIV感染症治療研究会 HIV感染症「治療の手引き」<第15版>より改変

HIV患者への骨髄移植療法 ~HIVは根絶できるか~



HIV患者
CCR5-Δ32ヘテロ接合体
HLA適合ドナー
CCR5-Δ32ホモ接合体

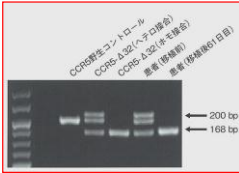
急性骨髄性白血病の治療・骨髄移植と移植後のHIV RNA量、CD4数

Allers K et al: Blood 117:2791-2799, 2011.

HIV患者への骨髄移植療法 ～HIVは根絶できるか～

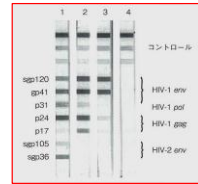
骨髄移植に伴う前処置と移植によるCCR5-Δ32細胞への置き換えで、HIV根治の可能性

患者末梢血でのCCR5-Δ32のヘテロ接合性からホモ接合性への移行



CCR5-Δ32(ヘテロ接合)は、3本のバンドが出る。

移植後の抗HIV-1抗体の変化



1. 陽性コントロール
2. 移植14日前
3. 移植625日後
4. 陰性コントロール

Allers K et al: Blood 117:2791-2799, 2011.

HIV感染症を考える契機

- H** Herpes zoster 带状疱疹
- I** Interstitial pneumonia 間質性肺炎
- R** Rash, skin Rash 皮疹
- O** Oral candidiasis 口腔内カンジダ症
- S** Syphilis 梅毒
- H** Hepatitis B B型肝炎
- I** Infectious mononucleosis 伝染性単核症
- M** Mycobacterium tuberculosis 結核菌(感染)
- A** Aseptic meningitis 無菌性髄膜炎

文責・和田秀穂

まとめ

- ☑ HIV感染症は増加しているが、治療は格段に進歩した。
- ☑ エイズ発症までの時間的猶予が縮まっている中、HIV感染者を早期に発見することは、その患者の命を救うことである。
- ☑ 急性期、慢性無症候期、エイズ期のそれぞれで、内科系疾患を疑われて紹介されるHIV陽性症例には特徴がある。
- ☑ HIV感染症の治療はエイズ拠点病院の役割であるが、診断は一般診療で適切に行われるべきである。よって病院間での診療ネットワークによる**病診連携**・**病病連携**は極めて重要である。