

抗 HIV 療法 2004 總論

For HIV Infected Persons

2004 年 8 月版

Index (目次)

はじめに ; 情報を得るといふこと	p2
<hr/>	
・ 疾患の理解	
<hr/>	
免疫	
<hr/>	
HIV の感染と増殖	
1. HIV とは	p3
2. HIV 増殖の仕組み	p3
<u>Hit early and hard から Wait to start</u>	
<u>treatment until the patient is ready ^</u>	p6
3. HIV 感染症の経過とその指標	p7
CD4 細胞	p8 ~ 9
感染症の予防治療	p9 ~ 11
免疫機構の回復による日和見感染症の再増悪	p12
HIV-1 RNA 量	p14 ~ 17
脚注	p18 ~ 19
<hr/>	
・ 抗 HIV 療法総論	
<hr/>	
1. 抗 HIV 療法の概略	p20 ~ 21
2. 抗 HIV 療法の戦略	p22 ~ 26
3. 耐性について	p27 ~ 41
4. 抗 HIV 薬を飲むといふこと	p42 ~ 45
5. 標準的抗 HIV 療法	p46 ~ 60
<hr/>	
・ 医療者と患者の観点の相違、ストレス	P61 ~ 62
・ 抗 HIV 療法の原則のまとめ(NIH)	P63
<hr/>	
後記	p64
<hr/>	

情報を得るといふこと

HIV 病そのもの、HIV 関連疾患の臨床医学・基礎医学には未解決の部分が数多く残されていますが、絶えず新しい発見や進歩がみられ、新規情報は増え続けています。このため情報・知識を更新することがとても大切です。

最近インターネットによる情報発信も増え、世界の最新情報が手に入りやすくなりました。国際会議や学会の内容もリアルタイムに流され、現場に行かなくても大まかな情報は手に入ります。一方、「最新すぎて評価の定まらない」情報や、「誇張」や「宣伝」に惑わされないようにする必要もあります。また、新しい情報の源は英語で記述されることが多いため、翻訳のしかたひとつで、微妙に印象が違ってしまう場合もあります。

抗 HIV 療法の歴史は「どんでん返し」の連続でした。現在でも、治療の開始時期、治療薬変更のタイミング、変更する薬剤に何を選択するかなどは、少しずつ変わり続けています。こうした見解・推奨は、治療薬の種類、数、基礎医学的な知見の更新などによって常に変わりつづける宿命にあります。このため、患者 - 医療者は決断を下そうとするその時点で、利点・欠点を比較し、最も適していると判断し得る治療薬・方法を選択していくしかありません。

抗 HIV 療法を開始する、あるいは薬剤を選択する際には、その時点での一人一人の考え方(人生観)や状況、日常生活・社会生活との兼ね合いなどさまざまな点が考慮される必要があります。この冊子のみではそのような個々の事例の解決策を保証することはできません。書かれているから盲目的にその通りにするという使い方も危険です。いろいろな視点からの情報の更新を行ってください。そのために他の発信源からの情報も合わせて利用するようにしてください。

インターネット等の利用が出来、ある程度英語の読解が可能な方は、個々人で知識を深めましょう。

HIV 感染症 - 疾患の理解

HIV の感染と増殖

1. HIV とは

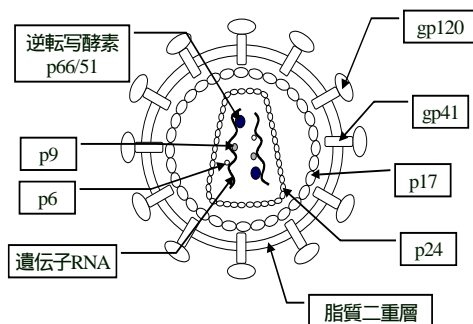
HIV は Human Immunodeficiency Virus の略語です。日本語訳はヒト免疫不全症ウイルスですが、略語の方が便利なので HIV と称して使用することが多いようです。発音はエイチ アイ ブイ または ヒブ です。

一般的に、ウイルスは生命体の中で最も小さな部類に入ります。ウイルス自身は子孫を作るときに必要な成分のうちの一部しか持っていません。ウイルスは、^{から}殻の部分・遺伝情報：<DNA または RNA> といくつかの酵素しか持っておらず、他の成分は感染した相手の細胞に作らせます。効率性という観点からすると大変進化した生命体とすることができます。

HIV はレトロウイルスという仲間に属しています。レトロウイルス属は遺伝情報として RNA を用い、逆転写酵素という成分を持つことを属の特徴としています。

大きさは大体 100 nm (1 ミリの一万分の一) で、肉眼では見えません。

図 1 HIV 粒子の構造



2. HIV 増殖のしくみ

HIV は、一定量以上が体内に入ると、数時間以内に全身のさまざまな場所に到達します。HIV は主として CD4⁺と呼ばれる蛋白質を表面に持つ細胞に感染し、増殖していきます。増殖の場所として最も大きな割合を占め、産生速度

の速い所がリンパ系組織ⁱⁱⁱで、その他に脳、精巣などでも増殖します。血液中に存在する HIV は、血液の流れの中で産生されたものではなく、リンパ系組織で産生されたものが血流中に漏れ出てきたものです。

HIV 産生・増殖の仕組みにはいくつかの段階がみられますが、その主なものは以下のように要約できます。

HIV の細胞への吸着と侵入

脱殻

HIV RNA から DNA への逆転写

HIV DNA (逆転写された DNA) の

感染細胞 DNA への組み込み

感染細胞 DNA から RNA への転写

RNA から蛋白質合成のための翻訳

さまざまなウイルス蛋白質の合成

(未完成な状態の蛋白質やウイルスの増殖を調節する蛋白質)

ウイルス構成物質(蛋白質や RNA)の集合

によるウイルス粒子の形成。

ウイルスの出芽

ウイルス粒子の成熟

(プロテアーゼの働き)

という多段階を経る仕組みとなっています。

これを図に示したものが次ページの図 2 です。

かなり複雑な過程を経るのでわかりにくいかもしれませんが、より簡単に表現しますと、

- 1) 細胞に入る
- 2) 増殖する体制を整える
- 3) ウイルス粒子の部品をつくる
- 4) ウイルス粒子を組み立てる
- 5) 出来上がって出て行き成熟する

という段階を経るということになります。

さらに最近、HIV が細胞内に入るときのしくみもほぼ解明されつつあり(図 3,4) このしくみを制御する薬も治療に使用されつつあります。

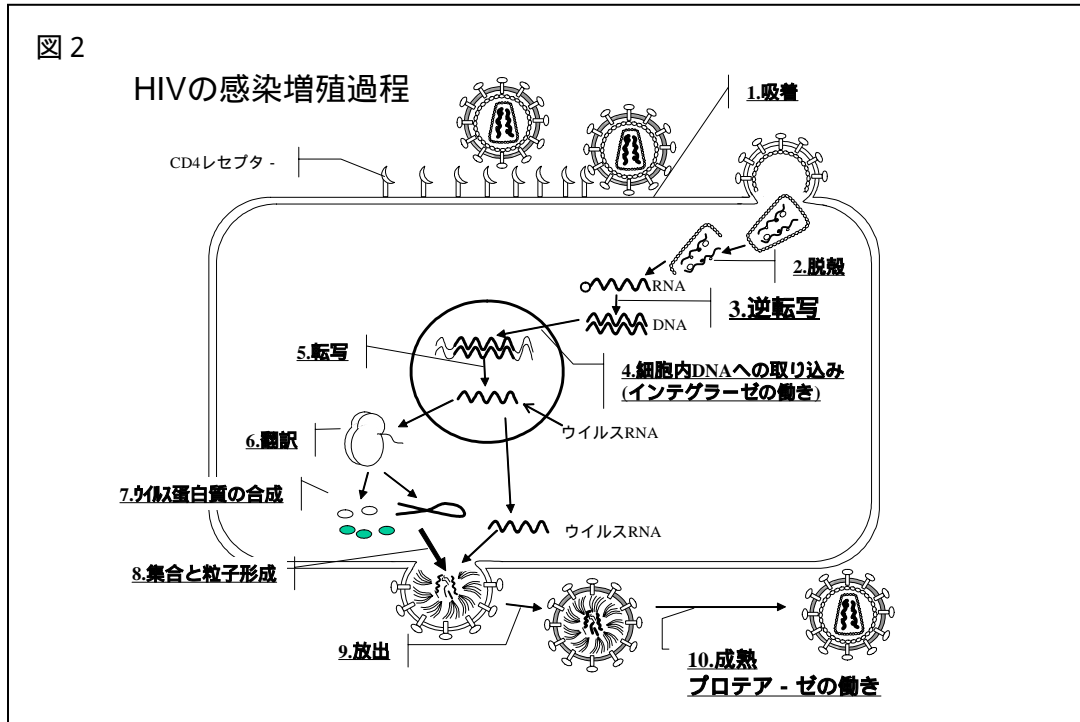


図 3

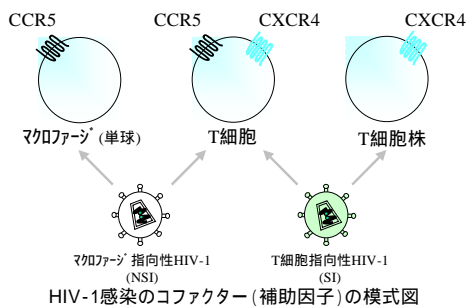
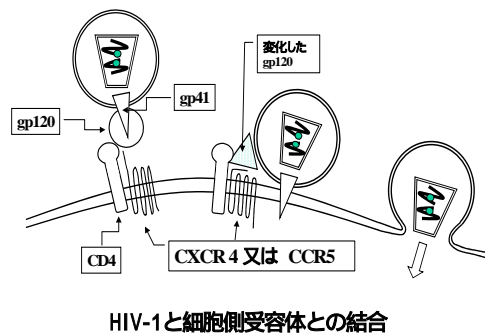


図 4



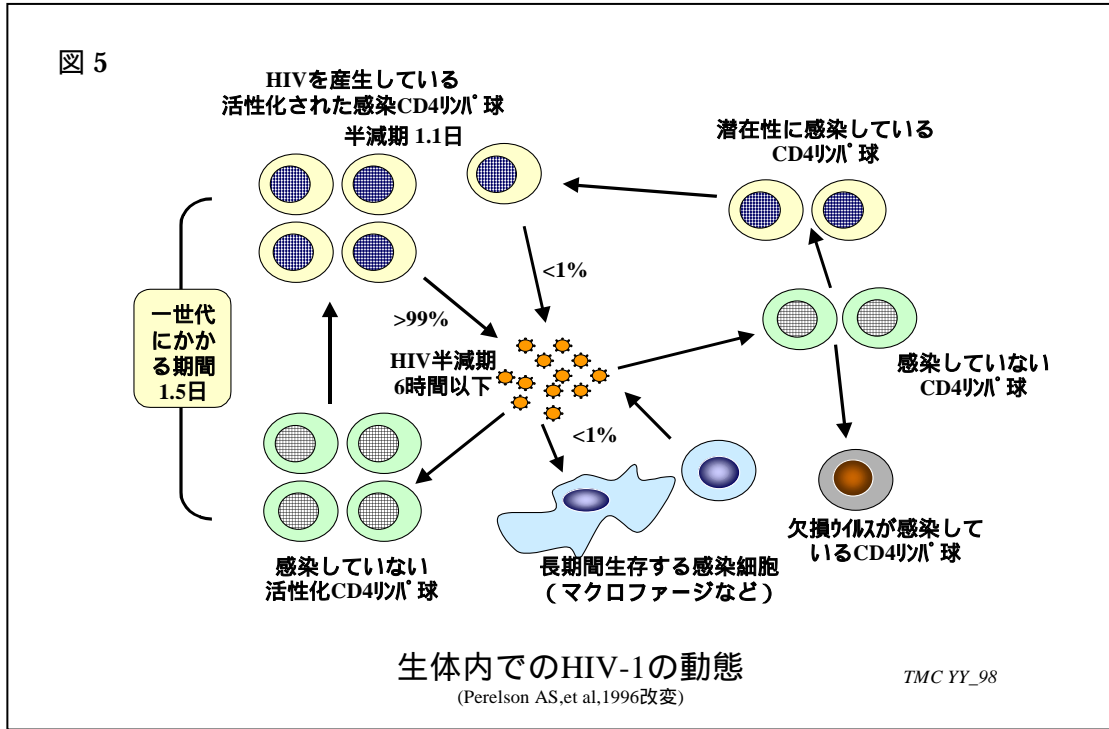
HIV と細胞の吸着・侵入には CD4 蛋白だけでなくウイルス側の gp120 他の蛋白質、細胞側の CXCR4 や CCR5 という補助因子が働いているということがわかっています。

近年の HIV についてのさまざまな理解と進歩は、治療薬開発の過程で判ってきたことが多くあります。治療薬を試す 増殖過程がはっきりしてくる 逆にそのひとつひとつの過程を機能させないようにする、というように連関する形で、さまざまな薬が開発され、薬の使用法も変化してきました。特に 1995 年～1996 年にかけては、開発された薬の臨床効果が次々と確かめられ、抗 HIV 療法の転換期となりました。この点については後ほど詳しく述べたいと思います。

一方、HIV の基礎研究の分野で一般にも知られることとなったデビッド・ホー博士らは 1995 から 1996 年にかけて、「HIV は一日に約 10～100 億個産生される、HIV 粒子は平均 6～8 時間生存する、感染 CD4 細胞は 2～3 日間で死滅する」ことなどを発表しました。(図 5) デビッド・ホーの理論は 1997 年前後になって、HIV 粒子の生存期間が 6 時間から数十分単位へと最初の発表より短くなり、感染 CD4 細胞の生存期間もより短期間であるというように訂正が加え

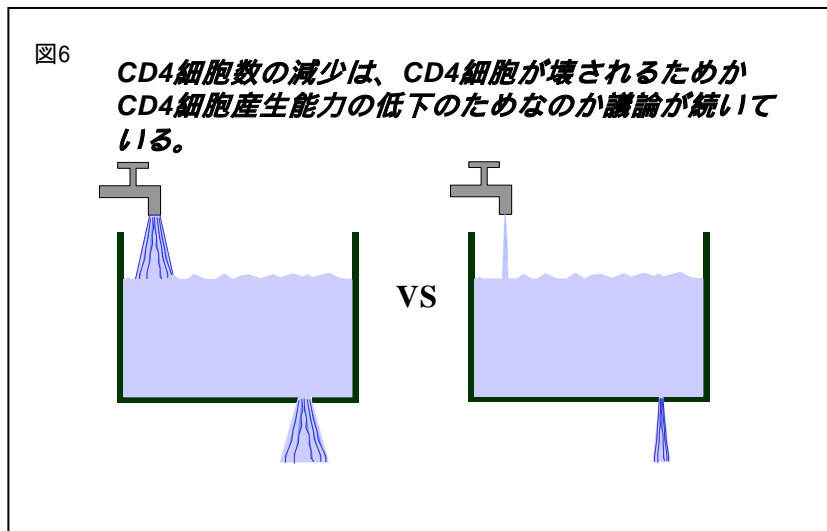
られました。またこの理論では説明のつかない事象が見つかるなど反論も多くあります。しかし、「HIV 産生の速度は(1995 以前に考えられ

ていたよりも)大変早い。」ということは多くの専門家の一致した見解となっています。



上記のデビッド・ホーのグループによる図は、年々変わっていて、少し前までは HIV の半減期（血液中で半分の量になる時間）を約6時間としていました。最近ではもっと短いとしています。また CD4 細胞の産生と破壊のスピードもより早いとされています。これに対して、オランダなどのグループから CD4 細胞の破壊スピードはもっとゆっくりしているという反論も出ており、ウイルス学者、免疫学者間の議論が続いています。

上記の理論を Sink and tap になぞらえ、「蛇口からはたくさんの CD4 細胞がでてくるのだが、sink にあいた穴が大きすぎて(CD4 が壊されて)段々CD4 のプールが減少するのだ」と説明していました。これに対して、CD4 細胞の産生低下が CD4 細胞減少の主たる原因であるとする研究者もあり議論が続いています。(図 6)



このように HIV-1 は早い増殖サイクルを有しているの、1995 年にデビッド・ホーは、HIV の産生を抑える、すなわち免疫不全から身を守るには、「感染成立がわかったら抗 HIV 治療を出来るだけ早く、かつ強力に始めるべきである。」という考え方を示しました。

< Hit HIV Early and Hard >

実際、HIV 感染症が進行して CD4 細胞数がかなり少なくなってから抗 HIV 療法を開始した場合、CD4 細胞数がある程度保たれている人における治療に比べ、限られた成果しか得られないことが経験されています。

逆に、早期からさまざまな薬を使用して、失敗してしまい、治療薬を変更しようとしたときに代替りの治療薬が無いということも経験されてきました。

こうしたジレンマがあるため、抗 HIV 療法の専門医にとっても、抗 HIV 療法の開始時期をいかに設定するかという命題には明確な答えはできていません。

こうした中で近年、抗 HIV 薬を 1 ~ 2 剤だけで使用している場合や不適切な薬の服用法を行っているとうイルスの側に変化が起こり、薬の効かない状態となってしまう「=耐性化する」という現象の成り立ちがかなり判ってきました。また、強力で比較的副作用の少ない薬も増えてきました。

これらの新たな理解や状況から、一旦治療を始めると決めた場合は、できるだけ強力な治療を行う方が良いと考えられています。

< Hit hard >

この“ Hit Hard ”に異論を唱える専門家は少ないようです。

“ Hit Early ”=「CD4 細胞が 350 ~ 500 個/mm³ を維持しているような早期に治療を開始する」という考え方は 1997 年前半前後まではかなり広く受け入れられていました。しかし、治療期間が長くなるにつれて知られていなかった副作用が出現する、服薬の継続に疲れてしまうという方が増えてきました。一方では、抗 HIV 薬の効力が強まったことで、「CD4 が 200/mm³ を下回るような状況からでも良い状態に復帰することが可能である」という経験が積み重ねられ、2000 年前後からは早期治療という声は小さくなりました。そうした状況は、2003 年前後に市販された抗 HIV 薬が比較的副作用が少なく服用法も容易なことから、再び「200/mm³ 前後よりも早く開始する」という流れになりつつあります。

患者さん一人一人にとって、どのような時期にどの薬剤を選んで治療するのが最良であるのかということは、簡単に結論が出る問題ではありません。

確率的な指標や傾向・副作用などをともに検討し、その時点での最良の判断を下せるよう努めるしかありません。新しい薬が登場すれば、治療法も変わっていきます。数年以上続く標準法というものもありません。各国には抗 HIV 療法のガイドライン（指針）というものがあり、日本にもありますが、そのガイドラインも年に数度は改訂されています。ガイドラインは特定の治療方法を強制するものではなく、抗 HIV 療法・治療の全体像を紹介するものであると考えていて良いでしょう。ガイドラインの内容や治療の開始時期などについては、後述することにします。



Hit Early and Hard

Hit Early but not too Early

Wait to start treatment until the patient is ready

1997 慌てて治療を開始し
1998 たりせずにじっくり考
1999 えて決めていくこと
す。



3. HIV 感染症の経過とその指標

HIV 感染症の経過：理論的側面

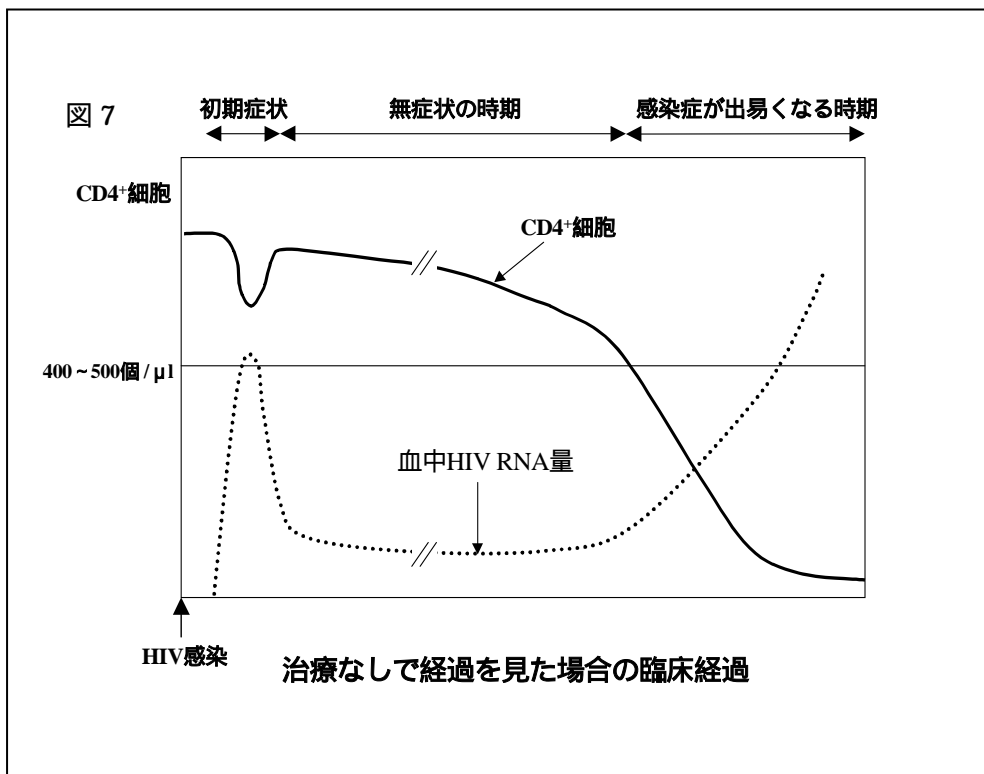
HIV 感染症では、CD4 細胞が減っていく場合が多いのですが、「HIV が CD4 細胞を壊すから」というだけでは説明が付きません。

その減少の理由として「感染した CD4 細胞の寿命が短くなるから」とか、「アポトーシス(プログラム化された細胞の寿命)が HIV によって引き起こされる」あるいは図 6 に示したように、「CD4 細胞の産生そのものを妨げてしまうから」など、さまざまな理論がありいまだ確定していません。ともあれ、ヒトの体内では「HIV の侵入」により、ほとんどの方(約 8-9 割)で CD4 細胞数は減少する方向へ向かいます。

HIV 感染後、体内では、感染後数日から数週の超急性期に HIV から体を防御しようとする免疫反応がおきます。その中心的な役割を担うのが、HIV を特異的に排除する HIV 特異的免疫反応(HIV 特異的ヘルパー CD4 細胞群、HIV 特異的細胞障害性 CD8 細胞群)です。しかしこれらの細胞群は HIV を排除しきれず、その機能はかなりの割合で損なわれます。この機能の損傷度

は、個々人での違いが大きく、その度合がその後の病気の進みぐあいと密接に関連してきます。ある程度保たれた HIV に特異的な感染防御システムは不十分ながらも HIV の排除を行います。しかし感染後 <数年から 10 年前後>の年月のうちに、戦い続けてきたそれらの防御システムは疲労し、他の感染症にも対応不能になってきます。結果として、HIV の増殖はより一層活発になり、CD4 細胞の産生能力と役割分担の保持は困難になります。徐々に CD4 細胞の減少は明確になり、一定数以下となると、からだ全体の感染症防御能力は極端に低下します。すなわち種々の感染症を頻回に発症する = 免疫不全状態となります。

免疫不全状態からでも抗 HIV 治療により殆どの方が利益を得られますが、免疫機構が破壊し尽くされる前に治療を行う方が得策であるということは明かです。AIDS 発症までの無症状期にも、体内では HIV の増殖が活発に行われているからです。このため、多くの人で無症状の時期から抗 HIV 療法が開始されています。



CD4 細胞は、「あるグループはカリニ原虫を、またあるグループは真菌をというように特定の役割を担うグループとして存在している」と考えることができます。HIV 感染症での CD4 細胞の減少は、特定のグループが徐々に消滅して行く過程であるとも言えます(図 8)

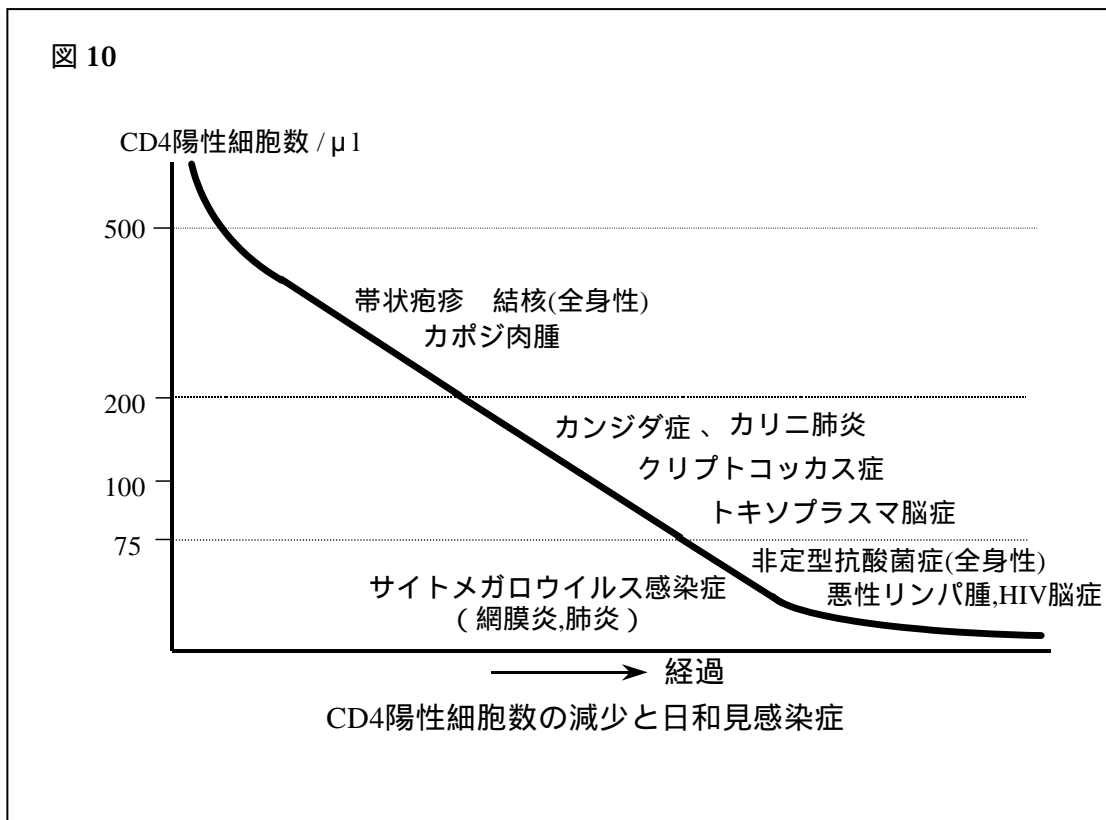
HIV 感染症の CD4 細胞減少の過程では、その数とどのグループが非常に減ったかということにある程度の規則性がみられます。例えば CD4 細胞数が 200 個を下回るとカリニ原虫を担当しているグループが減少していることが多く、カリニ肺炎にかかり易くなります。更に CD4 細胞数が少なくなって 75 個以下になると、「非定型抗酸菌」や「サイトメガロウイルス」を受け持っているグループが手薄になり、これらの病原体が引き起こす疾患にかかり易くなります。

● 感染症の予防治療

このように一定の規則性が判っているため、CD4 細胞の数により、起こり易い感染症の予防治療を行うことが原則となっています。例えば、カリニ肺炎は抗 HIV 療法等を行うことなく

CD4 が下がるままに経過をみていれば約 80% の人が罹ります。このため、CD4 細胞数が 200/μl を下回ったら、バクタという薬を毎日 1錠ずつ飲む[それが不可能な場合には 2錠ずつ隔日で] バクタが飲めないときにはペンタミジンという薬を月に 1回～2回吸入する、あるいはアトバコンという薬剤を服用するといった予防治療を行ないます。これらの方法で殆どのカリニ肺炎は予防可能です。カリニ肺炎は治療や予防法の確立した疾患ですが、診断や治療が遅れると死に至ることもある疾患です。予防は必須のことと受け止めて下さい。また、予防の仕方が不十分な場合には却って病状をわかりにくくする可能性があるため、しっかりとした予防治療をしなければなりません。バクタによる予防が行える場合にはトキソプラズマ症という疾患の予防にもなります。

CD4 細胞数が 50/μl を下回ったら 非定型抗酸菌症 に対して、クラリスロマイシンか アジスロマイシン という抗生物質を使用した予防法の開始が推奨されています。



サイトメガロウイルス性網膜炎では、症候のない方での予防薬投与の推奨はありません。しかしその発見が早いか遅いかで、治療効果が全く異なります。眼底検査で網膜をチェックすることでほぼ診断がつく疾患ですので、CD4 細胞数が 100~200/μl 前後となったら 2-3 ヶ月に一度の定期的な眼科受診を行うようにしましょう。薬物を用いた予防の面については、2001 年版の米国の「日和見感染症予防のガイドライン」では「経口ガンシクロビルでの予防は一定の効果

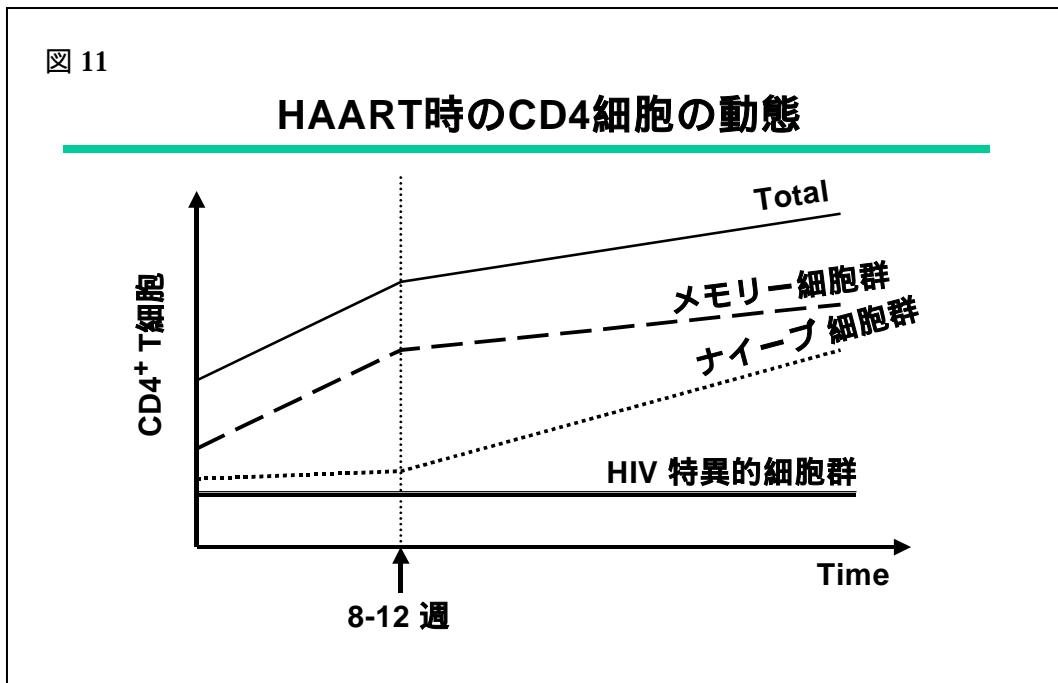
があるが通常は行わない」としています。網膜炎等を起こした後に、再増悪防止を防ぐために維持療法薬として使用するのが一般的な使用方法となっています。日本でも、経口ガンシクロビル(デノシン®)という内服薬が保険診療で使用可能です。

また感染症ではありませんが、**女性感染者では、子宮頸ガンの頻度が高いため定期的な婦人科検診が必要です。**

抗 HIV 治療による CD4 細胞数の上昇と日和見感染症の予防治療

図 9 の 3~5 列目に示したように、強力な抗 HIV 療法 (HAART; **Highly Active Anti-retroviral Therapy**) を始めて CD4 細胞数が増えたとしても、最初のうちは治療を始めたときに残存する細胞群が増えるだけです。これらはメモリー T 細胞とも呼ばれ既に役割が決まっています。失われた役割に戻るには、何も担当もしていない

ナイーブ T 細胞という細胞が役割を担えるようになるために体の中で変化しなければなりません。(胸腺という臓器で行われるとされています。この胸腺という臓器は大人では機能が低下していきいます。機能が保持されているかどうかは個人差が大きいようです。)



ナイーブ T 細胞からメモリー T 細胞への変化にかかる期間はその細胞群が担当する疾患により異なるようです。この期間が一定ではないため、抗 HIV 療法によって CD4 細胞数が上昇しても、行なっていた感染症の予防治療をすぐに

中止してはならないとされています。 2001 年 11 月に発表された米国の日和見感染症の予防・治療ガイドラインでは、一定の CD4 数を持続した場合の基準が示されています。(表 1) 一度、カリニ肺炎や MAC(播種性非定型抗酸菌症)、二

次予防。)の場合でも一次予防の条件とそれほど
の差が無くなりました。

一度、サイトメガロウイルス性網膜炎を起こした人では、6-9ヶ月の維持療法が行われますが、CD4細胞数が100-150/μl以上で6ヶ月以上に渡って維持され、活動性の病変が無いような場合には、予防中止も考慮されます。しかしCD4細胞数が200を上回っても発症したという例も報告されており、維持療法を離脱する時期は、個々

に主治医と綿密な相談をしてから決めるべきです。しかし、図12のようにサイトメガロウイルスに対する免疫反応は復活することが多いので、大多数の人は、前記のような形での予防治療離脱が可能です。

いずれにしても、予防治療の中止は自己判断せず専門医と十分な相談をしたうえで決めるようにして下さい。

図 12 HAART は日和見感染症に対する
メモリーCD4細胞の機能回復をもたらす

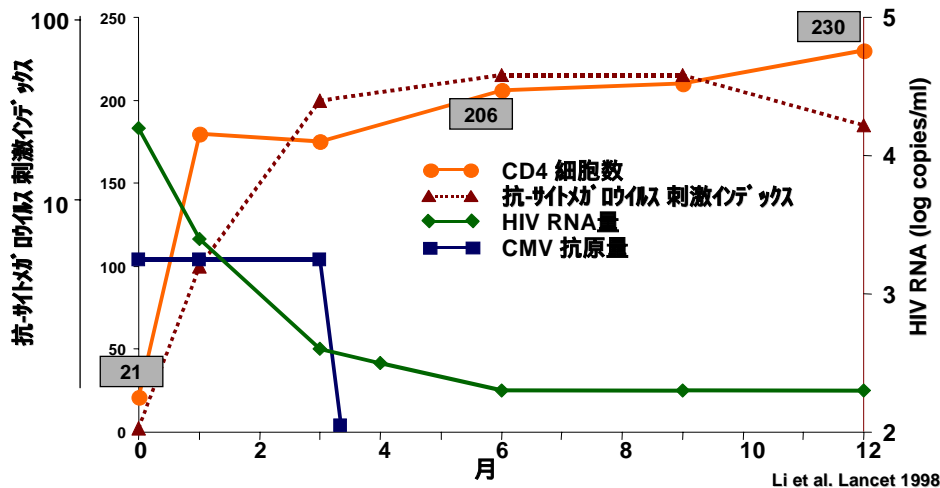


表 1

成人HIV感染者における日和見感染症予防治療
の中止と再開に関する基準
(米国保健省 2001年)

	予防治療の中止基準		予防治療の再開基準
	一次予防	二次予防 (発症した既往あり)	
日和見感染症			
カリニ肺炎	CD4+ >200 cells/μL が 3ヶ月以上持続している。		CD4+ <200 cells/μL あるいは口腔咽頭の カンジダ症の発現
播種性非定型 抗酸菌症(MAC)	CD4+ >100 cells/μL が3ヶ月 以上持続している	CD4+>100cells/μlが6ヶ月以上,12ヶ月の治療終了,MACの症状が無い	CD4+ <50-100 cells/μL

免疫機構再構築に伴って一過性に日和見感染症が悪化することがある**免疫機構再構築症候群**

一旦 CD4 細胞数が低値となったのちに、強力な抗 HIV 療法によって CD4 細胞数などが上昇し、免疫機構（機能）が回復してくると、諸種の感染症が一過性に増悪する例があります。（免疫反応が良くなったため起きるようです。）

非定型抗酸菌性限局性リンパ節炎、非定型抗酸菌症の既往に関わりなく起き得ます。

サイトメガロウイルス性疾患の増悪

肺外 あるいは **肺結核の増悪**などが知られています。

対処法としては、

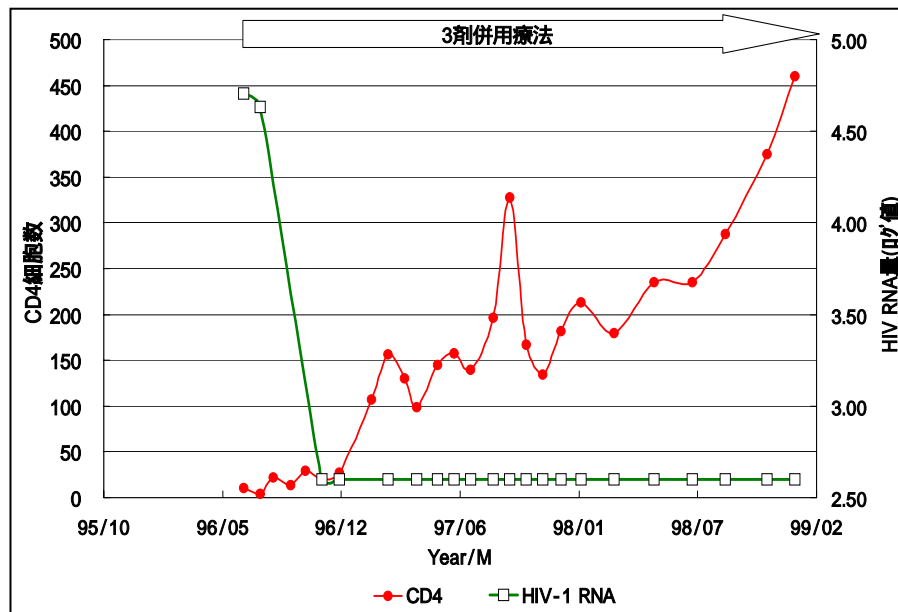
- 上記の疾患が初発した際と同様の標準的治療を開始する。
- 既往疾患の再増悪、耐性化か否か 慎重に鑑別を行う。
- 抗 HIV 療法の継続と増悪を示した感染症に対する治療を平行して行う。

というように推奨されています。この他、**帯状疱疹**、**単純ヘルペス**、カポジ肉腫の一過性の症状増強（浮腫・疼痛など）が知られています。

免疫再構築症候群がどの人に起き、あるいは起こらないという予測は現在のところ不可能です。ただ、起きる場合には、時期的に**治療開始から 8 週間前後までの間**に起こることが多いので、CD4 が 50 を下回っている人が抗 HIV 療法を始める際には、入院して注意深く状況を観察する方が安全と思われます。重篤な徴候の場合には、一旦抗 HIV 療法を中止したり、ステロイド療法を使用する場合もあります。

ウイルス量は感度以下が続いているのになかなか CD4 細胞が上昇しない場合、逆にウイルス量が増えてきたのに CD4 が高いまま続く場合など一人一人で治療に対する反応性がかなり違うこともわかっています。CD4 細胞の上昇までに 1 年かかることもあります。下の経過表 (図 13) は、ある患者さんの治療経過です。許可を得て掲載しました。

図 13



また、治療開始前の CD4 細胞数は治療効果の持続にも影響を与えるようです。下表 2 は抗 HIV 療法開始時の CD4 細胞数とその後の病状の悪化や死亡に与える影響をみたものです。中段を例にとると、CD4 が 200 を切って始めた場合、350 以上で始めたときに比べ進行や死亡のリスクが 4.3 倍になるといように読みます。

表 2

抗HIV療法を始める時期

- CD4 細胞数が 200 cell/mm³未満となつてからの抗HIV療法を開始した場合と、200 cell/mm³以上で開始した場合とで、病状の悪化する割合を比較する。

検討群	変数	CD4 の範囲	相対危険度	P
ブリティッシュ・コロンビア大学 (n=1219) ¹	病期進行度及び死亡率	<50	7.3 (vs <200)	<0.001
		200-350	3.17 (vs >200)	<0.001
ジョンズ・ホプキンス大学 (n=1162) ²	病期進行度及び死亡率	<200	4.3 (vs >350)	<0.001
		200-350	1.6 (vs >350)	0.11
米国疾病管理センター spectrum of illness (n=5110) ³	病期進行度	<50	5.5 (≥500)	<0.001
		50-199	2.3-3.6 (≥500)	<0.001
		200-350	1.8-1.9 (≥500)	0.06

- HAART の時代となつてから、病期の進行を予測する最も良い指標はCD4 細胞数である⁴⁻⁶
8th CROI, Chicago, 2001. Hogg RS. #342 2. Sterling TR. #519. 3. Kaplan J. #520; 4. MacArthur RD. #203; Sabin C, #365. Chen R, #341.

こうした最近の結果からも、「CD4 細胞数が感染症を頻発するレベルまで下がらないうちに抗 HIV 療法を始めたほうが得策である」と考えられます。



HIV RNA 量

HIV 感染症のもう一つの大変重要な指標

前項までに述べたように、HIV 感染症の状態をあらわす指標として CD4 細胞数はもっとも重要です。その時々免疫能力の指標としては、現在のところ代わるものはありません。その他の免疫能力の指標としては、免疫グロブリン A (IgA) や 2 マイクログロブリンという物質がありますが、いずれも補助的な検査です。しか

し CD4 細胞数も病気の進行以外のさまざまな要素で増減することが多く、以前より CD4 細胞数に加えて病態をあらわす他の指標の確立が望まれていました。

そこに 1990 年代後半に登場してきたのが HIV RNA の定量法です。

HIV RNA 量の測定

1990 年代に入り、遺伝子工学が発展し、生物の遺伝子構造が次々に明らかになってきました。HIV/AIDS の分野では、HIV の遺伝子構造が解読可能となり、さまざまな組織や体液中の HIV RNA 量が測定可能になりました。

2) 効果のある薬を用いると HIV RNA 量は著明に減少しそれに引き続いて CD4 細胞数は増加し病態が改善することが多いことなどが判ってきました。

なかでもこの数年で一般化したのが血中 HIV RNA 量の測定です。いくつかの測定方法がありますが、いずれも機械的に HIV の遺伝子を増やして (PCR 法など)、少量の検査血液中にわずかに含まれる HIV を数量化 (定量化) するものです。

このように HIV RNA 量の測定は、間接的ではあるものの

HIV そのものの体内での産生状態をみることも出来る。

行っている治療が有効であるのかがわかる。

その後の病気の状態がどうなっていくのかということ判断する材料となる。

米国では、アンプリコア HIV-1 モニターテスト [RT-PCR] (ロッシュ社)・ブランチド DNA 法 [bDNA] (カイロン社)・NASBA 法 (オルガノンテクニカ社) という 3 つの検査法がよく用いられています。日本では、1997 年 4 月よりアンプリコア HIV-1 モニターテストが保険で使用できるようになり広く用いられるようになりました。

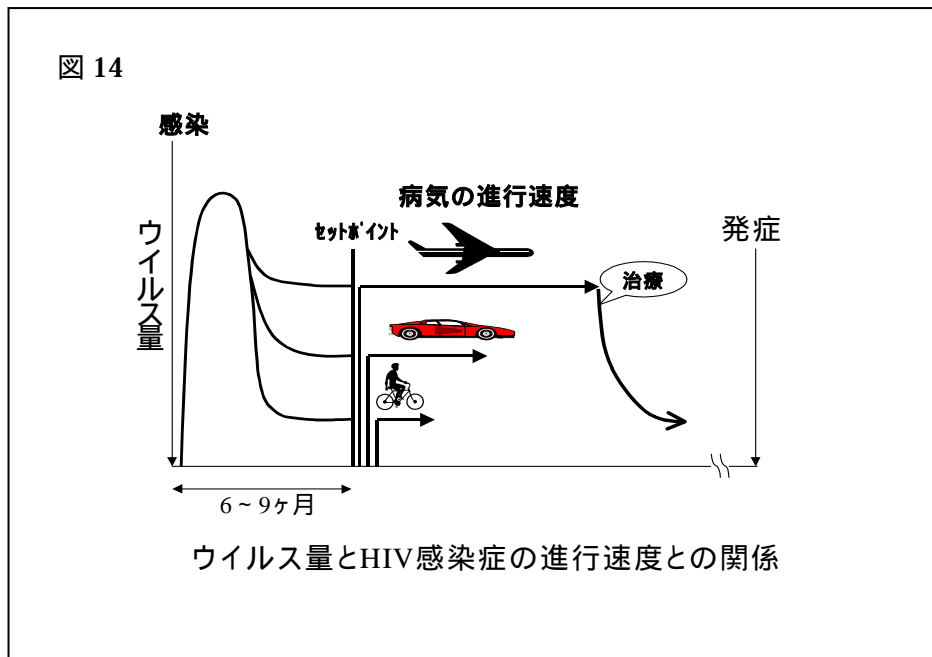
などの点があり非常に役立つ検査です。現時点では、ある時点での免疫能力を調べる CD4 細胞数の算出と HIV-RNA 量の測定は、車の両輪とも言え、HIV 感染者の病態を知るための必須の検査となっています。

HIV はリンパ節などのリンパ器官と言われる組織で増殖する割合が殆どを占めます。血液中の HIV 量は、全身のウイルス量の間接的な反映にしすぎないことも説明しました。しかし最近の研究では、

HIV-RNA 量の測定は、このように大変有用なものですので、最低でも 3 ヶ月に一度は HIV-RNA 量の測定をおこなうことをお勧めします。また抗 HIV 療法を始めたばかりのとき、測定感度未満にならないとき、感度未満だが上がってきたというような場合には、毎月検査することをお勧めします。

- 1) 感染から一定時期 (セットポイント) の血中 HIV RNA 量が HIV 感染症の予後 - その後病気がどうなっていくか - や病期の進行と密接に関わっていること

(次ページ図 14)



HIV-RNA 測定の結果解釈について

HIV-RNA 量の測定(アンプリコア HIV-1 モニターテスト)は保険で測定可能な検査です。全国展開している検査会社でも施行しているため、どの病院でも検査可能です。HIV RNA 量の測定法にはいくつかあるわけですが、それぞれの測定法で得られる結果がやや異なるため 一つの方法で測定し始めたらその方法で経過を見続けた方が良いとされています。(例えば同一検体を測定した場合ブランチド DNA 法ではアンプリコア法の約半分になります。)

アンプリコア HIV-1 モニターテストの測定結果は血清あるいは血漿 1 ml 中のコピー数で表わされます。測定の幅は、400~75 万コピーまでです。非常に多い場合は、検査材料を薄めて測定する場合があります。**400 コピー未満は「測定検出限界未満」と表されますが、[検出限界未満=HIV がなくなった]**ということではありません。それ以下は測れないという意味です。

ゼロである場合もあるし、390 かもしれません。

また 2000 年 4 月に、アンプリコアモニター・バージョン 1.5 が認可され、サブタイプ B (米国等に多い)以外の型(図 15 参照)もほぼ正確に測定可能となっています。

● 高感度法

通常法に加えて高速遠心処理を行うことにより 50c/ml まで測定感度を高めることができます。現在、抗 HIV 治療の目標は「できるだけ長期間 50 コピー/ml 未満を保つ」にあります。

但し、抗 HIV 療法を開始する前では、400 コピー/ml 以下であることは稀ですし、高感度法では 7 万 5 千コピー/ml 程度が測定上限であるため、まずは通常法で測定し、治療の結果 1000 コピー前後となったら高感度法を使用するという形をとるのがよいと思います。

● 結果解釈

アンプリコアモニター法は PCR という手法を用いて検査材料から何 10 万倍にもウイルス遺伝子を増幅して調べる検査ですので、結果の誤差はかなり大きいものとなります。2~3 倍の誤差はどうしても避けられません。例えば、無治療下での 3000 コピー/ml と 5000 コピー/ml という結果には殆ど違いが無いと考えます。そのときどきの状況にもよりますが、通常は、5~10 倍前後の差が出た場合に初めて意味のある違いであると解釈しています。しかし治療過程での流れの中で徐々に上昇してくるときなどではまた違う解釈となるでしょう。

● 別解釈を要するとき

カリニ肺炎、非定型抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症などの感染症の最中やワクチン接種後には HIV RNA 量が一過性に数倍にまで上昇することがあり、何らかの感染症などがあるときには、別の解釈を必要とする場合があります。

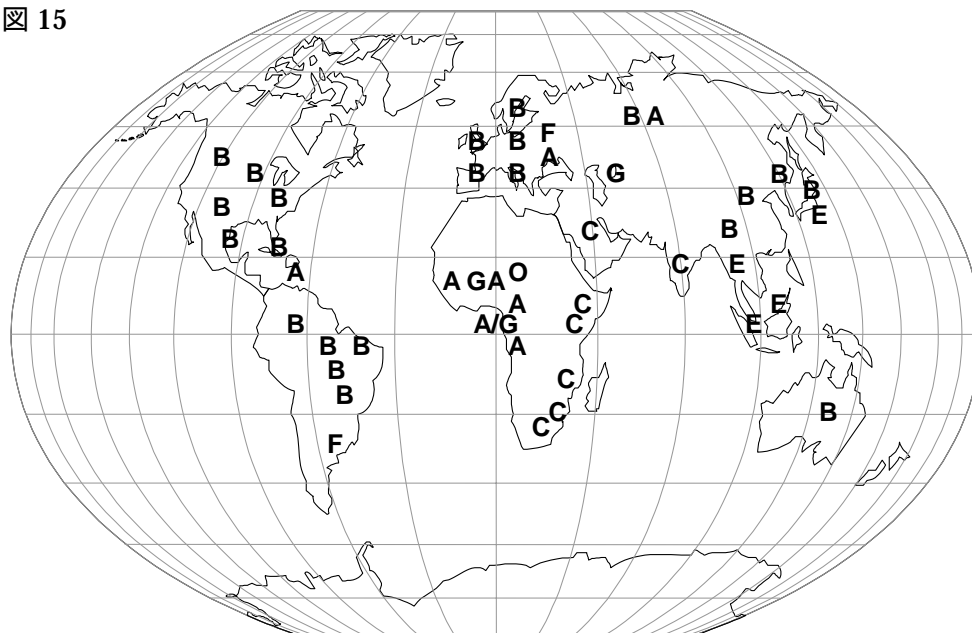
● ログ表示

HIV-RNA 量の結果を示すときに 10000 コピー、100000 コピーとか整数であらわすとケタが大きくなり数値の変動も大きすぎてわかりにくくなります。このためしばしば常用対数に置き換えて表示します。つまり 10000 は 10 の 4 乗 (10^4) ですから 4 ログ ($\log_{10}10^4 = 4 \log_{10}10$) となります。この方法はウイルス量の減少や増加をあらわすときに大変便利です。たとえば 10000 から 100 コピーに減少したと

ときには 2 ログ減少したというように表現します。(次ページ換算表参照)

抗 HIV 薬の効果を見る場合にも、ログ表記を使用するのが一般的です。新しい薬剤の組み合わせを開始して 1 ヶ月ぐらい後には、1 ~ 2 ログは下がるのが普通です。(初めて薬を使用する場合で、治療前値が非常に高い場合には効果がでるまで 3 ヶ月前後かかる場合もあります。)このような減少が得られない場合には、薬がうまく吸収できていない、薬の効かない HIV に変化した、薬を飲んでいないなどのことを医療者は考えます。また強力な抗 HIV 療法を行い、一度検出限界以下になっていたものが再び検出されてきたら、HIV が変化し薬に耐性化した可能性を疑い薬剤の変更を考慮します。

図 15

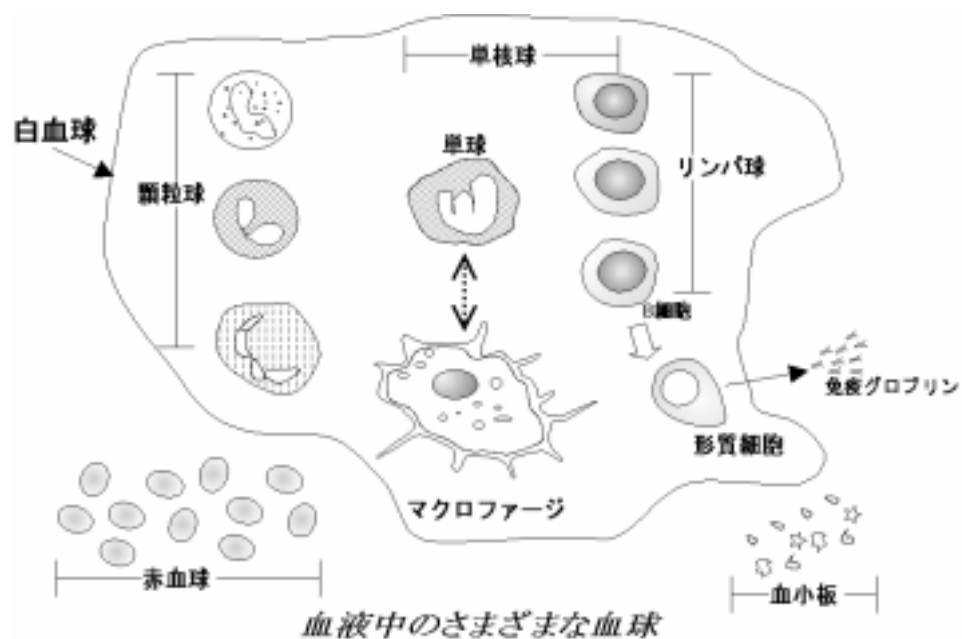


世界のHIV-1 サブタイプの分布状況概略

ウイルス量 (HIV RNA 量) 測定のさまざまな表記方法			
例えば血中 HIV RNA 量が 100000 ｺﾞ -/ml (=5.0 ログ) が下記の量減った場合	パーセント表示では 何%減るか	何分の 1 という表現では どれくらい減るか	残っているウイルス量は
1.0 ｺﾞ	90.0%	10	10000
1.5 ｺﾞ	96.8%	32	3200
2.0 ｺﾞ	99.0%	100	1000
2.5 ｺﾞ	99.7%	316	300
3.0 ｺﾞ	99.9%	1000	100
データの変換			
ｺﾞ -/ml ログ		ｺﾞ -/ml ログ	
50	1.70	100000	5.00
400	2.60	200000	5.30
1000	3.00	300000	5.47
3000	3.48	400000	5.60
5000	3.70	500000	5.70
10000	4.00	600000	5.78
20000	4.30	700000	5.85
30000	4.48	800000	5.90
50000	4.70	900000	5.95
70000	4.84	1000000	6.00
90000	4.95		

i RNA：遺伝情報の伝達物質、生物の遺伝情報の伝達をつかさどる物質（設計図ともいえる）には DNA と RNA があります。多くの生物は遺伝情報を DNA の形で持ち、DNA RNA 蛋白質といった流れで体の構成成分を作っていきます。（セントラルドグマ）しかしレトロウイルスの類など一部の生物は、自らが持つ遺伝情報を RNA の形で保持します。このため通常より一つ多い過程を経て自分の分身を作り出すのです。（RNA DNA RNA 蛋白質）この一つ多い段階のところを逆転写といいますが。

ii CD4 細胞：白血球は好中球（中性の色素によく染まるのでこう呼ばれます。顆粒をたくさん持つので顆粒球とも呼ばれます。）とリンパ球という2大勢力に分かれます。このリンパ球の中で表面に CD4 と呼ばれる物質をもつものがあり、CD4 細胞と呼ばれます。CD4 細胞はそのほとんどがリンパ球に属するので CD4 リンパ球ともいいます。本文中にもあるようにこの CD4 細胞は免疫システムのかなめの役割をしています。



iii リンパ系組織：リンパ系は、リンパ液が流れるリンパ管、リンパ節、脾臓、扁桃腺、小腸のリンパ組織などからなります。リンパ管は静脈に沿うようにして全身に分布しており、さまざまな場所に「関所」のようにリンパ節を持ちます。リンパ節は約800ヶ所あり、体内に入ったさまざまな異物をろ過する働きをしています。リンパ節の中でも外から分かりやすい場所として、首の周囲、脇の下、足の付け根の部分があります。体内に細菌やウイルスが入り込むと、リンパ節で捉えられ炎症をおこして腫れたりします。HIV 感染症の初期から中期にかけてリンパ節が腫れるのも同様の現象です。

リンパ系とリンパ節、^{ひぞう}脾臓

この図中の組織、器官の他に小腸に多数存在するパイエル板という小器官がリンパ組織として働いています。

