

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2021年6月  
HIV Infection-Screening, Diagnosis, and Treatment (Clinical Practice)  
著者 Michael S. Saag, M.D. University of Alabama, Birmingham, Alabama

NEJMの2021年6月3日号にHIVの総説がありました。The Lancet、2018年8月25日号にもHIV総説があったのですが、治療薬剤が大きく変わったのには大変驚きました。わずか3年でこうも変わるものかと思いました。特に大きく変わったのは副作用の少ないINSTI(インテグラーゼ阻害剤)が主流(キートラッグ)となってきたことと、2,3剤の合剤の出現です。治療がずいぶん簡素化しました。1日1回1錠で済む薬が次々と登場したのです。

今やHIVはART(抗レトロウイルス治療)を生涯続けてHIV RNAを $200 \text{コピ-}/\text{ml}$ 以下に保てば人に感染せずほぼ平均寿命を全うできるようになりました。

映画プラトーン、ウォール街、ヤングガンに出演した俳優Charlie Sheenは2015年にHIVであることを公表しましたが「それは受け入れがたい3文字(HIV)であり人生のターニングポイントだった」といかにショックだったか彼は語っています。

しかしNetflixの人気ドラマQueer(同性愛者などを含む性的少数者の総称)Eyeに出演し、かつ自身がHIVでもあるJonathan Van Nessは2020年「トランプ政権はLGBTを貶めた。しかし人々が驚くのは、現在HIVはもはや致命的なものじゃないってことだ。治療可能(treatable)であり完全に管理可能(manageable)であって、まあ糖尿病みたいな慢性疾患さ。病院へ行きさえすればいいんだ」と言っています。

米国ではHIV治療は最初専門クリニックで開始しますが、安定すればプライマリケア医にバトンタッチです。治療こそしませんがART(抗レトロウイルス治療)でHIV RNA $<200 \text{コピ-}/\text{ml}$ にすれば人に感染することもなくほぼ普通の寿命を送れます。というわけで私達もこれからは知らないでは済まされません。

NEJM総説「HIV」の最重要点13は下記の通りです。

- ① ERやクリニックでは非希望者以外ルーチンにHIV検査を(“opt-out” test)！国内では不可。
- ② 米国でHIVは白人より黒人、ヒスパニック、貧困層で多く受療困難者が多い。
- ③ 感染後5日陰性、6-8日NAAT陽性、13-20日p2抗原陽性、20日IgM、30日IgG。
- ④ まず第4世代検査(抗体+p24抗原)→WB法でHIV-1, 2鑑別→HIV-1拡散増幅。
- ⑤ HIV陽性者は即日抗レトロウイルス療法(ART)開始！推奨ARTで9割以上に有効！
- ⑥ ARTでHIV RNA $<200 \text{コピ-}/\text{ml}$ で感染リスクなくほぼ平均寿命を保てる。
- ⑦ 診察、検査項目一覧。Pneumocystis 予防はCD4 $<200 \text{cells}/\text{mm}^3$ の時。

- ⑧ CCR5 介し T 細胞へ, RNA→逆転写→DNA 組み込み→蛋白→プロテアーゼ切断→HIV 完成
- ⑨ 国内 HIV 治療薬 : [抗 HIV 治療ガイドライン 2021 年 3 月 \(haart-support.jp\)](http://haart-support.jp)
- ⑩ ビクタリ<sup>®</sup> (大人気), トリメク, スタビルト<sup>®</sup>, ゲンボ<sup>®</sup> 伐, 酢<sup>®</sup> フシイ, トウベ<sup>®</sup> 伐, シムツザ<sup>®</sup> は 1 日 1 錠の合剤
- ⑪ ART で患者の 85% 抑制可。HIV RNA < 100copies/ml、CD4 > 250cells/mm<sup>3</sup> を目標。
- ⑫ CD4 < 200 で PCP : バク<sup>®</sup>, CD4 < 150 で Cryptococcus : シ<sup>®</sup> フルカン, Histoplasma : イトリゾ<sup>®</sup> ル
- ⑬ 事故で ER 搬入 28 歳女性、非合法薬取引にセックス、HIV 陽性、どう対処する？

1. ER やクリニックでは非希望者以外ルーチンに HIV 検査を (“opt-out” test) ! 国内では不可。

現在日本国内では入院時や内視鏡時にルーチンの HIV 検査は認められていません (診療点数早見表 2020 年 4 月版)。米国に較べ日本では HIV 患者は、はるかに少ないのでルーチン検査が禁止されているのでしょう。2020 年の国内 HIV・AIDS 発生数は 1,076 件、累積 32,461 人です。一方、米国での発生数は 2019 年で 34,800 件の新規発生、米国内累積 120 万人と言われます。

しかしこの総説によると HIV 患者の多くは陽性判明前に何度も病院を受診しており HIV 発見の貴重なチャンスを逃していると言うのです。ハイリスク群の 75% は受診しても HIV 検査を奨められていません。HIV 患者の 7 人に 1 人は自分が感染していることを知らないのです。そして米国で HIV 新感染の 38% は「本人が HIV であることを知らぬ人」からの感染です。

この総説によると ER やクリニックではルーチンに “opt-out” testing (選択的離脱 : HIV 検査をルーチンに行うが希望しない時のみ除外) とすべきと言うのです。

この opt-out testing は 2006 年から推奨されています。

Opt-out とは opting (選ぶ) out の略です。米国では性的に活動的な者は、一度は HIV を調べ、特にハイリスク群では毎年調べるべきとしています。

HIV は他人に感染、広げていく疾患ですからこの辺の考え方は癌検診とは異なります。米国で癌検診の推奨されているのは乳癌 (マンモ)、肺癌 (X 線ではなく低線量 CT です)、子宮頸癌 (PAP スマ)、大腸癌 (便潜血) の 4 つのみで、前立腺癌に対する PSA 検診等は risk benefit から推奨しません。

最近、元筑波大学放射線科教授の南学先生に伺って大変驚いたのは、米国では 2000 年代に入ってから乳癌のマンモグラフィはほとんど AI による CAD (computer aided diagnosis) に置き換わったのですが国内ではほとんど普及していないと言うのです。

これは CAD による診療報酬加算が付けられなかったことと、国内では診断の最終責任はなんでもかんでも医師がとります。CAD が間違えたことを医師が責任をとるのでは、放射線科医は使わない、米国だったら AI を作った企業も責任をとらされるだろうというのです。

## 2. 米国で HIV は白人より黒人、ヒスパニック、貧困層で多く受療困難者が多い。

米国人の 73% は白人ですが HIV 全症例のうち白人は 1/4 に過ぎません。

現在 HIV 感染は貧困層、公民権のない人々 (disenfranchised)、受療困難層に多いのです。

2018 年米国 HIV 新感染の 21% が若年者、69% が MSM (men who have sex with men)、10% が静注薬乱用者、42% 黒人、27% ヒスパニックまたはラテン系でした。

貧困層に多いため HIV の治療よりも日々の生活の糧を得ることを優先してしまうと言うのです。またホームレスで家がなかったり食料不足 (food insecurity)、家庭内暴力、認知症、フレイル、社会的孤独、多数薬剤投与等の問題を抱えていたりします。マイノリティーの HIV 患者の多くは進行するまで受療せず治療も効果的でなく死亡率が高いのです。

2018 年米国では 38,000 件の HIV 新発生がありました。周産期感染はルーチンの検査と ART (抗 HIV ウイルス治療) により HIV 陽性妊婦は 2014 年から 2018 年にかけて 7% 減少しました。2019 年米国は「“Ending the HIV Epidemic” plan」を開始しました。2025 年までに新感染を 75% 減らし 2030 年までに 90% 減らすのが目標です。HIV 感染者全員を早期発見し ART を開始、持続し新感染を防ぐのです。

## 3. 感染後 5 日陰性、6-8 日 NAAT 陽性、13-20 日 p24 抗原陽性、20 日 IgM、30 日 IgG。

感染のタイムテーブルは次の通りです。

- ・感染後 5 日間：暗黒期 (eclipse period) で感染を証明できない。
- ・6-8 日：核酸増幅検査 (NAAT; nucleic acid amplification test) で検出可能。
- ・13-18 日：ウイルス蛋白 (p24 抗原) が検出可能となる。
- ・20 日：IgM 抗体検出。
- ・30 日：IgG 抗体検出。

HIV の簡易検査 (第 4 世代) は上記のウイルスの「構造蛋白」p24 抗原と IgM、IgG の抗体を調べます。p24 が感染後 13-18 日から判りますので、まあ簡易検査は 3 週経てばほぼ判定可能というところでしょうか。なお構造蛋白とはウイルス粒子自身を作る蛋白、非構造蛋白はポリメラーゼのようなウイルス粒子以外の蛋白です。p24 抗原は HIV ウイルスのカプシドの構造蛋白で感染初期に検出され抗体陽転 (seroconversion) すると消失します。ですから初期 HIV 感染を検出できます。

HIV の抗原と抗体をまとめて検出する第 4 世代テストは現在世界の標準簡易検査です。簡易検査で陽性なら核酸増幅検査 (NAAT) で確認しますがこれは感染 6-8 日で判ります。

ですから簡易検査陰性であっても感染を強く疑うときは6-8日でわかる拡散増幅も行います。感染後5日間はどうにもわかりません。

簡易検査で陽性と出たら HIV-1 と HIV-2 を WB (Western Blotting) 法で鑑別した後、HIV-1 の拡散増幅を行います。HIV-2 とは HIV-1 発見より数年後に発見されたウイルスで西アフリカに多く AIDS は減多に発症しません (LTNPs : long-term non-progressors と言います)。HIV 感染して5年後 AIDS を発症しないのは HIV-1 が 67%、HIV-2 はなんと 100%だそうです。

米国では HIV-1 が多く HIV-2 は西アフリカなどで国内流行 (endemic) しています。HIV-2 が特に多いのは象牙海岸、ブルキナファソ、ギニアビサウ、セネガル、ガンビアなどの西アフリカ諸国です。HIV-2 を疑った場合は WB 法 (Western Blotting 法) を行います。小生が研修医だった時、その病院にいた病理医は医療協力でナイジェリアに渡った途端、熱帯熱マラリアに罹り数ヶ月で亡くなりました。

#### 4. まず第4世代検査 (抗体+p24 抗原) →WB 法で HIV-1, 2 鑑別→HIV-1 拡散増幅。

HIV 検査っていったいいくらかかるのだろうと調べてみました。国内で令和2年度診療報酬は HIV-1, 2 抗原・抗体 (p24 抗原+IgM, IgG 抗体) 同時測定定性で 1,150 円、HIV 核酸定量が 5,200 円です。意外に安いんだなと思いました。インフルエンザウイルス抗原定性検査の診療報酬が 1,390 円ですので、これより安いのは驚きました。自由診療では、どの位請求しているんだろうと調べたところ HIV 抗原・抗体定性が 8,800 円、HIV 核酸定量が 19,800 円としているクリニックがありました。

ついでに米国での価格を調べてみました。45 病院平均で迅速 HIV テスト+カウンセリングで、試験陰性の場合、1 ドル 109.5 円として 48.07 ドル (5,264 円)、陽性の場合、64.17 ドル (7,027 円) でした。日本の自由診療よりは安く、やはり米国では貧困層を考慮しているようです。

国内では HIV-1, 2 検査はまず血清を使って安価な第4世代酵素免疫アッセイ (HIV IgG、IgM 抗体と HIV コア蛋白の p24 抗原検出) を即日で行います。これはインフルエンザ簡易検査と同じ迅速検査 (POC, point-of-care rapid test) です。なお保健所では匿名で検査を受けることができます。

前述のように p24 抗原は感染後 13-18 日で検出、IgM が 20 日、IgG が 30 日で検出できますので感染後 3 週経てばたいてい検出可能です。

この第4世代スクリーニング (IgM, IgG+p24 抗原) で陽性であれば拡散増幅検査 (NAAT) を行います。

## 5. HIV 陽性者は即日抗レトロウイルス療法 (ART) 開始！推奨 ART で 9 割以上に有効！

以前は ART (抗レトロウイルス療法、antiretroviral therapy) の使用は副作用もあることから HIV 感染初期には使用しませんでした。CD4 が  $500/\mu\text{l}$  以下になってから初めて開始していました。しかし現在は HIV 陽性であれば即日 ART 開始 です。

推奨 ART を投与すれば普通 90%以上で持続性ウイルス陰性化 (sustained viral suppression) を得ることができます。

2018 年の CDC 調査によると診断後 30 日以内に治療を始めたのは 78%に過ぎず持続性ウイルス陰性化が得られたのは 55-60%に過ぎませんでした。診断後クリニック予約が早いほど来院する確率が高いそうです。治療開始は ASAP (as soon as possible) です！

サハラ以南のトライアルでは陽性後即座の ART を行うと継続来院の可能性が高かったのです。先進国でも同様でしょうが忙しい ER では物理的障害も多く米国では診断後 1 週以内の ART 開始を推奨です。

## 6. ART で HIV RNA < 200 コピー/mm<sup>3</sup> で感染リスクなくほぼ平均寿命を保てる。

カウンセリングでは HIV 診断が持つ影響 (implication)、感情的サポートの為、数人の信頼すべき友人、親戚、セックスパートナーに事実を明かします。また貧困層に多いことから通院手段や食料不足 (food insecurity)、住所不定、家庭内暴力に注意します。患者は治療よりも日々の生存に重きを置くかもしれません。性行為の際は必ずコンドームを装着し、また静注針を共有しないことを強調します。

ART (抗レトロウイルス治療) で一度 HIV RNA < 200 コピー/mm<sup>3</sup> に抑制できれば人への感染リスクはなくほぼ平均寿命を保てることを説明します。2011 年から 2017 年にかけて 5 年生存率は正常者と比較して 2.7%しか違いませんでした。ART は例外を除き初診時より開始します。例外とは HIV RNA が検出できない elite controller の時です。

## 7. 診察、検査項目一覧。Pneumocystis 予防は CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> の時。

来院時、再診時には下記のようなことをチェックします。ニュージーランド南島、ダニーデンのオタゴ大学感染症科の青柳有紀先生によると (HIV 感染者の肺炎、総合診療、vol131, No. 2, 2021, Feb) HIV 患者の肺炎で Pneumocystis 肺炎 (PCP) は 20%であり、PCP の 9 割は CD4 < 200 cells/ $\mu\text{l}$  以下です。青柳先生が HIV 治療の為、メリーランド大学感染症チームでルアンダを訪れた時、学科長から聞いたパールは「呼吸苦を訴える HIV 患者の肺野の聴診が清なら PCP 治療を開始せよ。」でした。

この総説では CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> で ST 合剤開始です。

小生、30年以上前、西伊豆にくる直前、ニュージーランド南島を2週かけて家族でドライブしてきました。お祭りでダニーデンの人が描いた絵を2枚買い今でも我が家の廊下に掛けています。お気に入りです。

#### 【診察、検査項目一覧】

- ・病歴

患者の性的行動、他人との接触、アルコールや非合法薬物使用、精神疾患等

- ・身体所見

特に進行性 HIV で見られる thrush(鵝口瘡、口腔内カンジダ)、膣カンジダ、単純性ヘルペス、Kaposi's sarcoma、リンパ節腫脹、網膜症、精神状態、体重減少の確認。

- ・ HIV 抗体抗原検査

- ・ HIV RNA 核酸増幅 (ウイルス量)

- ・ CD4 カウント

- ・ HIV 抵抗性 genotype

- ・ INSTIs ( integrase strand-transfer inhibitors) 抵抗性

(セックスパートナーが INSTIs を内服している場合、2 回目の通院で確認)

- ・ 血算、分画、肝腎機能

- ・ 脂質、検尿：2 回目通院時でよい)

- ・ HBV 検査：2 回目通院時でよい。AST, ALT 上昇時、静注薬使用時も。

HBV 治療歴のある時は HCV も確認。

- ・ HCV 検査：説明のつかぬ AST, ALT 上昇時はいつも。上昇時は毎年。ハイリスク患者も

- ・ 妊娠テスト：妊娠可能性のある女性

- ・ Pneumocystis jiroveci 肺炎予防：ART 開始時。リンパ球減少、るい瘦、鵝口瘡があり

Pneumocystis 肺炎疑った時。CD4<200cells/mm<sup>3</sup>。ART 失敗時。

- ・ Cryptococcus 抗原：初回受診時 CD4<100cells/mm<sup>3</sup>の時。処方変えた時年 1 回。

- ・ 尿中 Histoplasma 抗原：ヒストプラズマ流行地 (アフリカ、インド、東欧；ヒバリやコウモリの糞にいる真菌、国内発症あり) で CD4<100cells/mm<sup>3</sup>の時。

- ・ 性感染症スクリーニング：初回受診で ART 開始時。

- ・ 子宮頸がん評価：毎年。可能なら anal Pap smears も。直腸指診も。

- ・ 肛門癌評価：毎年。可能なら anal Pap smears も。直腸指診も。

- ・ HLA-B\*5701：abacavir 処方前に。Abacavir はこの陽性者で過敏症あり。

国内の遺伝子頻度は 0.005%

- ・ Tropism assay (CCR5)：HIV は細胞感染の最初の段階で CCR5 を利用。第 3 染色体短腕 21 領域にコードされる膜蛋白。HIV 感染に強く関与。CCR5-Δ32 変異があると HIV-1 感染に耐性を持つ。

- ・ 薬剤 adherence、薬物中毒有無、アルコール飲用、鬱・不安、自殺企図、性活動の確認

- ・ 住居、不健全な食事、家庭内暴力、認知能、frailty、社会的孤独、多数薬剤投与の確認

## 8. CCR5 介し T 細胞へ、RNA→逆転写→DNA 組み込み→蛋白→プロテアーゼ 切断→HIV 完成

HIV の薬の作用機序を理解するには分子学的な感染理解が必須です。この理解なしでは HIV 薬は全く訳が分かりませんし、理解できると突然 HIV が目から鱗で一気に解るようになります。

HIV 感染機序を一言で言うと次の通りです。下線が抗 HIV 薬の作用点です。

HIV は CD4 受容体と CCR5 受容体を介して T 細胞やマクロファージへ侵入、かねて持参した 逆転写酵素 で自身の RNA から DNA を作りこれを宿主 DNA に組み込み (integrase) ます。この DNA が活性化して大きな蛋白を作り、これを protease が刺身のように切断して HIV RNA とし、調味料の逆転写酵素、インテグラーゼ、プロテアーゼ とともに熨斗袋 (のしぶくろ) の カプト に入れ、CD4 細胞から出る時に エンベロープ で丁寧に包装して HIV ウィルス一丁上がりとなります。エンベロープは細胞膜由来です。

そう言えば西伊豆町は皆様のお陰でふるさと納税は年間 16 億円にもなり安定した財政になりました。一番人気は干物です。役場担当職員はふるさと納税で干物などがネット検索された場合、いかに 1、2 ページ目までに載るかに英知の限りを傾けております。ネットの 3 ページ以後は普通ほとんど見られないからです。1 日で 1 億円ちかい収入になることもあります。皆様、是非是非ふるさと納税で西伊豆町へ干物注文をお願いします。他にスキューバライセンス取得、清水から土肥へのフェリー切符も納税で可能です。

先月、家内が町会議員に当選して初めてこういう役場の努力を知りました。また立候補すると見知らぬ衆参議員から「為書き (ためがき)」というものを送ってくれるということも知りました。「必勝 為〇〇候補 衆院議員〇〇〇〇」というポスターが送られてきて選挙事務所に貼ります。こうやって町会議員、国会議員は繋がって支持者を広げるのだなあと驚くことばかりでした。

抗 HIV 薬は当たり前だけどヒトの正常細胞増殖に必須の転写、翻訳に影響を与える薬剤は使用できません。HIV が必要とするステップのみを攻撃するのです。

抗 HIV 薬の作用機序をまとめると以下の 4 種類に大別されます。

### 【抗 HIV 薬作用機序】

- ・ CCR5 阻害薬：HIV ウィルスと T 細胞、マクロファージ接着のリガンド阻害
- ・ 逆転写酵素阻害剤：HIV の mRNA から cDNA (相補 DNA) を作る逆転写の阻害  
NRTI (ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤) 偽のヌクレオチドを挿入して逆転写を止める  
NNRTI (非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤) 逆転写酵素を構造変化させて止める
- ・ Integrase inhibitor：できた 2 本の DNA の宿主 DNA への組み込みの阻害  
米国ではこれがキードラッグとなりました。
- ・ Protease inhibitor：できた巨大蛋白を HIV コア蛋白への切断するプロテアーゼ阻害

下記の絵が大変わかりやすいです。絵で作用機序を確認して下さい。

[抗 HIV 薬の作用 | からだ・こころ・くらし | ACC 患者ノート「からだ・こころ・くらし・くすりノート」 \(ncgm.go.jp\)](http://ncgm.go.jp)

国立国際医療研究センター 抗 HIV 薬の作用

HIV はレトロウイルスでエンベロープに囲まれた RNA の一本鎖で逆転写酵素を持っています。

レトロウイルスとは RNA ウイルスの中で「逆転写酵素を持つ種類」の総称です。

分子生物学のセントラルドグマは DNA→転写→mRNA→翻訳→蛋白合成の順序です。

RNA から蛋白を作るなんざあ邪道、下の下でこのドグマに逆らうものです。

RNA から逆転写酵素で一旦 DNA を作らないと蛋白合成を開始できません。

裏道から入ってはならず必ず正門に回らなければならないのです。

先日、静岡県立美術館のロダンの地獄門を家内と見学しましたが圧巻でした。コロナの影響と雨でほとんど客はいませんでした。540×390×100 cmの巨大なブロンズの鑄造で世界に7つある地獄門の一つです。上野の国立西洋美術館にも同じものがあります。ダンテの神曲冒頭は次のように始まります。我とは地獄門自身です。

我を過ぐれば憂いの都あり      Per me si va ne la città dolente,  
我を過ぐれば永遠の苦患あり      Per me si va ne l'eterno dolore,  
我を過ぐれば滅亡の民あり      Per me si va tra la perduta gente.

ファイザーのコロナワクチンはセントラルドグマ途中の脇道から mRNA を細胞内に入れてコロナウイルス表面にあるスパイク糖蛋白を作り、これに対してヒト自身が抗体を作るというものです。レトロウイルスの RNA で蛋白を作るにはセントラルドグマに従って、一旦 RNA (塩基は A, U, G, C) から DNA (塩基は A, T, G, C) を作らねばなりません。

A (adenine) は T (Thymine) と、G (Guanine) は C (Cytosine) と相補的です。

A は T と 2 つの水素結合、G と C は 3 つの水素結合なので DNA を 1 本鎖にするには

A- T の部分で外すとエネルギーが少なくて済みます。

痛風患者でプリン体が悪いというと、御菓子のプリンだと思っている患者さんが結構います。

胃潰瘍のことを「いたいよう」、膝を「ひだ」と言っている婆さんもいました。

数十年そう思っていたのでしょう。RNA、DNA のプリン体は 2 つのリングの六角形と五角形がついた Adenine と Guanine です。同じくピリミジン体は六角形一つで Cytosine, Thymine, Uracil です。以前、外来で爺さんが「ショッピングは体にええでなあ」と言うのですが、意味がよくわからないのでよくよく聞いたところショッピングでなくジョギングでした。また安楽尿器を極楽尿器と言っている爺さんがいました。

ここにパイン (pain) があるという獣医さんもいました。

RNA も DNA も五炭糖を持ちますが RNA は五炭糖の右から時計回りに 2 番目の C に OH があります。DNA はこの OH の O が外れて H になるだけです。だから deoxyribose なのです。たったこれだけの差で DNA は RNA よりも安定します。

Cytosine は Uracil に変化することがあります。RNA の U の代わりに DNA では T が使われるのはこの翻訳ミスを防ぐ為です。DNA がそう簡単にミスを犯すのは困るからです。

DNA と RNA の違いは下記のサイトの絵をご覧ください。

### [RNA は DNA とどう違うのか? \(got-it-lab.com\)](http://got-it-lab.com)

ヒト T 細胞やマクロファージに HIV ウイルスが結合する時、受容体 CD4 と結合し、次に 補助受容体の CCR5 または CXCR4 受容体と結合します。これは HIV 表面の分子と鍵と鍵穴の関係 にあります。

以前、たけし軍団のコントで銀行強盗達がドアを開けて室内に入り金庫の鍵を開けようとします。金庫破りの名人が遅れてやってきたのですが部屋のドアが閉まっています。入れず「おい、開かぬえよ、ドアを開けてくれ」と外から叩く場面がありました。

CCR5 阻害薬 (maraviroc, シェルセントリ) はこの HIV ウイルスと CD4 細胞の結合を阻害します。この薬剤は CCR5 受容体のみを持つ CD4 リンパ球に有効で CXCR4 もあると効きません。ですから CCR5 阻害薬使用時は CXCR4 も混ざっているか確認のトロピズム検査を行います。これが前記、受診時検査一覧にある CCR5 tropism assay です。

CCR5 と言えば、HIV が完治した人が世界で唯一人います。ベルリンの Timothy Ray Brown という人です。ふつう HIV は一生 ART を継続しますがこれが不要になったのです。彼は 1995 年 HIV と診断、ART を受けました。2006 年白血病を発症、ステム細胞移植を受けました。そのステム細胞の CD4 細胞に CCR5 Delta32 という変異がありました。

これは北欧人ではよく見られる変異です。この変異の為に CD4 細胞に HIV が感染できないのです。ステム細胞移植の日から ART を中止したのですが 3 ヶ月後、HIV RNA は検出不能となりました。この患者は徹底的に研究され 2009 年に NEJM でベルリン・シャリテ病院 (森鷗外が留学した病院) から発表されました。しかしこれは他の患者では成功しなかったのです。

下記がカミングアウトした Timothy Ray Brown の自己紹介です。

### [I Am the Berlin Patient: A Personal Reflection \(nih.gov\)](http://nih.gov)

(I am the Berlin Patient: A Personal Reflection)

また下記が NEJM, 2009, Feb. 12 のこの患者の症例報告です。

### [Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation | NEJM](http://nejm.org)

ベルリン、シャリテ病院入口のカールス広場のすぐ近くに鷗外が下宿したアパートがあり

現在フンボルト大学により管理されています。外壁にでかでかと「鷗外」と書いてあります。鷗外は下宿の娘が自室にやってきてベッドに座って長々と話し込んでいくのに耐えかねて下宿を変えています。小生、シャリテ病院ではベルリン医学史博物館や Virchow が講義した教室などを見学してきました。

CD4 と CCR5 受容体経由で、まず T 細胞、マクロファージに RNA と逆転写酵素、integrase、protease の 4 人組強盗が侵入し、この RNA を鋳型として cDNA (complementary DNA) を合成します。この時に 逆転写酵素 (reverse transcriptase) がこの RNA から DNA を作ります。

### [DNA Strand - an overview | ScienceDirect Topics](#)

この上記サイトの最初の絵をご覧ください。塩基 (A, G, C, T) と結合するペントース (五炭糖) の 3' と次のペントースの 5' がリン酸基を介して繋がっていきます。左側は 5' → 3'、相補的な右側は 3' → 5' になっています。

DNA ポリメラーゼは 3' → 5' 方向の DNA 鎖からは蛋白を合成できず、この鎖に相補的な五単糖が上下ひっくり返った 5' → 3' 方向の DNA 鎖を作りこれを基に蛋白合成を行います。つまり 3' → 5' 方向に読み、5' → 3' 方向に DNA polymerase で作るのです。

3' → 5' 方向の DNA polymerase は今日まで発見されていません。

DNA 2 本鎖をほどこいた時、一方の鎖 (leading 鎖) は 5' → 3' 方向で簡単に複製できますが、もう一方の鎖 (lagging 鎖) は 3' → 5' なので一体どのように複製しているのか分子生物学の大きな謎でした。1968 年、名古屋大学の岡崎夫妻が「小刻みな 5' → 3' 方向の短い DNA 鎖を合成しそれらを連結して 3' → 5' 方向に伸長する」と考えました。これが有名な岡崎フラグメントです。

HIV の逆転写酵素阻害剤には NRTI (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) と NNRTI (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) の二つがあります。

NRTI はヌクレオシドの五炭糖の手である 3' OH を無くしたものです。つまりヌクレオシドには両隣のヌクレオシドと繋がる 2 本の手があるのですが、片手の 5' のみの偽のヌクレオシドが NRTI です。これを投与するとリレー中に偽のバトンにすり替えるようなもので DNA polymerase が複製を止めます。

一方 NNRTI (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) はヌクレオシドではありません。逆転写酵素の活性中心に結合して立体構造を変化させて転写を停止します。ただし NNRTI は構造的に HIV-1 のみに有効で HIV-2 には無効です。

完成した 2 本の HIV DNA は宿主 DNA に integrase により組み込まれます。  
ゴミが服に付くのではなく、服にゴミが織り込まれてしまいますから叩いても離れません。  
抗 HIV 薬の integrase inhibitor (II) はこの宿主に DNA を組み込む integrase を阻止します。  
現在米国ではこの integrase inhibitor をキードラッグとしています。

この宿主 DNA に組み込まれた HIV DNA が活性化すると mRNA を作り、この mRNA から大きな蛋白が作られ protease により刺身のように コア蛋白に切断されます。抗 HIV 薬の protease inhibitor はこの protease を阻害します。2 つの RNA と調味料の逆転写酵素、integrase、protease が袋のカプシドに入れられ、これが CD4 細胞表面から出る時にエンベロープで丁寧に包装されて最終的に HIV ウイルス一丁上がりとなります。エンベロープは細胞膜に由来するのです。

活動中の HIV ウイルスであれば ART (antiretroviral therapy) で駆除できますが沈黙していると駆除できません。 授業中寝ていると先生に指名されないようなものです。 そう言えば学生の時、教室に隣でイビキをかいている奴がいました。ヒト DNA に組み込まれた HIV の DNA の一部は沈黙を続けます。この沈黙 HIV は血中よりもリンパ組織にいます。そしてこの駆除ができないのです。

インフルエンザウイルスも HIV と同じ RNA ウイルス (オルトミクソウイルス) です。しかしインフルエンザウイルスには逆転写酵素はなく、ヒト細胞内に入って RNA を核内に送りこみ、ここで RNA から mRNA を転写、蛋白合成してウイルスを作ります。DNA ができるわけではありません。

## 9. 国内 HIV 治療薬 : [抗 HIV 治療ガイドライン 2021 年 3 月 \(haart-support.jp\)](http://haart-support.jp)

過去 5 年で初期治療はずいぶん簡素化されました (streamlined) 。1 日 1 回 1 錠の薬が大幅に増えたのです。2018 年の The Lancet の HIV 総説では INSTI (インテグラーゼ阻害剤) はまだあまり主流でなかったのですが今回、これが主流に躍り出ました。その優れた効果と副作用の少なさからです。インテグラーゼ阻害剤は HIV の DNA を宿主 DNA に組み込むのを阻止します。

米国のガイドラインでは 初期経口治療は INSTI (インテグラーゼ阻害剤、integrase strand-transfer inhibitor) をキードラッグとし、これに NRTI (ヌレオド`系逆転写酵素阻害剤) 2 種類をバックボーンとして組み合わせます。

ART は検査結果が出そろそろ前に処方されることが多いので、初診時の治療は副作用が少なく B 型肝炎にも有効 (tenofovir) 、耐性形成の少ない薬物が使われます。

以下はこの総説推奨、米国での HIV 初期治療薬です。推奨 ART 治療により実に 90% 以上で持続ウイルス抑制 (sustained virologic suppression) が得られます。INSTI 1 剤と NRTI 2 剤を組み合わせるのです。

### 【INSTI ; インテグラーゼ阻害剤】

下記3つのどれか1つを使用

- Bictegravir (合剤ビクタルビに入っている) 、
- Dolutegravir (テビケイ) 、
- Raltegravir (アイセントレス)

### 【NRTI : nucleotide/nucleoside reverse transcriptase inhibitors】

下記の2種類をINSTIに併用します。なおtenofovirは2015年の天津大爆発事故で一時生産がストップしたそうです。

- Emtricitabine (エムトリバ、FTC)
- Tenofovir disoproxil fumarate (ビリアド、TDF) B型肝炎にも有効
- Tenofovir alafenamide fumarate (ベムリデイ、TAF) B型肝炎有効、TDFより副作用↓
- Lamivudine (エピビル、3TC)

米国では上記のINSTI 1種とNRTI 2種を次のように組み合わせます。

- Bictegravir50 mg+FTC (エムトリバ) 200 mg+TAF (ベムリデイ) 25 mg

この3種合剤がBiktarvy(ビクタルビ)です。

- Dolutegravir50 mg +TAF25 mg+FTC200 mg
- Dolutegravir50 mg+TDF300 mg+FTC200 mg
- Dolutegravir50 mg+TDF300 mg+3TC300 mg
- Dolutegravir50 mg+3TC300 mg
  
- Raltegravir600 mg+TAF25 mg+FTC200 mg
- Raltegravir600 mg+TDF300 mg+FTC200 mg
- Raltegravir600 mg+TDF300 mg+3TC300 mg

10. ビクタルビ(大人気), トリーマク, スタビルド, ゲンボイ, オデブシ, ドウヘイト, シムツァは1日1錠の合剤

### 【国内のHIV治療薬】

一方、国内のHIV治療薬は下記サイトの20頁以降をご覧ください。

国内では突然2020年からHIV患者のなんと50%で新発売のビクタルビが使われ大人気です。

[抗HIV治療ガイドライン 2021年3月 \(haart-support.jp\)](http://haart-support.jp)

(HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究班)

この国内のガイドラインによると下記のような組み合わせのいずれかが用いられています。

- INSTI 1剤+NRTI 2剤
- INSTI 1剤 (DTG) +NRTI 1剤 (3TC)
- NRTI 2剤+PI (protease inhibitor) 1剤

PIにこれもPIですが少量の ritonavir または cobicistat 併用するとPIの腸管吸収↑、肝代謝↓で血中濃度↑となり錠剤数を減らせ「boosted protease inhibitor」と言います。  
・NRTI 2剤+NNRTI 1剤

また国内では下記、カレーうどんのような1日1回1錠内服の合剤があり便利です。そう言えば冷やし中華、天津飯は中国にはないそうです。西安（昔の長安）に行ったとき西安餃子に焼餃子はなく水餃子しかなかったのに驚きました。中国語で餃子は「ジャオズ」と言い発音が随分違い不思議に思っていました。広東系米国人が我が家に来た時、広東語で餃子は何と言うのか聞いたところ「ゴイザ」という発音で、そうか「ギョウザ」って広東語だったのかと納得しました。昔少し広東語を齧ったのですが「半島酒店 (peninsula hotel) はどこにありますか？」は「ぷんとうちゃうていん、ちょっちょーはい？」と言うそうで一人で受けていました。

### 【1日1回1錠で済む抗HIV薬】

国内では突然2020年からHIV患者の50%で新発売のビクタル<sup>®</sup>が使われており大人気です。

- ・ビクタル：Bictegravir (INSTI) +FTC (NRTI) +TAF (NRTI)
- ・トリーメク：Dolutegravir (INSTI) +ABC (NRTI) +3TC (NRTI)
- ・スタビルド：Elvitegravir (INSTI) +cobicistat +FTC (NRTI) +TDF (NRTI)
- ・ゲンボイヤ：Elvitegravir (INSTI) +cobicistat (PI) +FTC (NRTI) +TAF (NRTI)
- ・オデフシイ：Ralpivirine (NNRTI) +FTC (NRTI) +TAF (NRTI)
- ・ドウベイト：Dolutegravir (INSTI) +3TC (NRTI)
- ・シムツーザ：Darunavir (PI) +cobicistat (PI) +FTC (NRTI) +TAF (NRTI)

11. ARTで患者の85%抑制可。HIV RNA<100copies/ml、CD4>250cells/mm<sup>3</sup>を目標。

初期治療をした後、一旦HIV RNAレベル、CD4数、腎、肝、HBV、HCV、HIVgenotypeが判明すれば治療はそれに合わせます。治療はドウベイト (dolutegravir+3TC) のように3種でなく2種類の薬に単純化することもあります。

日和見感染、妊婦などではINSTIを含みcobicistatのboosterを行わぬ組み合わせがその効力、薬物動態、薬剤間相互作用の観点から優れるそうです。

ART開始4-6週で再診させ以後3-4ヶ月毎フォローし1年持続抑制できれば6ヶ月毎フォロー、毎回副作用とadherenceに注意です。腎、肝、血液異常あれば処方変更考慮します。

HIV RNA<100copies/ml、CD4>250cells/mm<sup>3</sup>を1年継続できればCD4の確認は以後不要、CD4は治療初期評価で有用です。ARTで全員がウイルス検出不能となるわけではなく潜在感染のリザーバー細胞により50-100copies/mm<sup>3</sup>で頭打ちになることもあります。

しかしこの場合、ARTにより新たな複製は止まっており治療変更は不要です。

しかし50copies/mm<sup>3</sup>以下でコントロールされていたのにそれ以上になった場合は再検を繰り返しadherence、副作用を確認します。

HIV RNA が 200copies/mm<sup>3</sup>以上の場合ウイルス耐性を確認します。INSTI 中心の ART を使用している場合はその耐性を確認します。治療により 85%以上の患者は永続的 (indefinitely) に suppression を得られ、以後はプライマリケア医に依頼、HIV クリニックとプライマリケア医の両方でフォローします。体重増加はよくあり特に INSTI+TAF の時に多いですがその理由は不明です。

新 HIV 感染者の 42%は既 HIV 感染者で治療を中断した患者からの感染だそうです。来院しなくなった患者への電話は再診させるに非常に有効です。ART 治療 25 年間で現在、HIV 患者の 50%は 50 歳以上、18%は 60 歳以上ですが老人ほど健康アウトカム不良です。

## 12. CD4<200 で PCP : バクタ, CD4<150 で Cryptococcus:ジフルカン, Histoplasma:イトリゾール

CD4 が 200cells/mm<sup>3</sup>以下になったらニューモシテリス肺炎 (PCP) 予防を、CD4<150 になったら Cryptococcus や流行地では Histoplasma 予防も考慮します。

### 【Pneumocystis jirovecii の治療】

CD4<200cells/mm<sup>3</sup>または鷺口瘡のある時開始。

・バクタ (trimethoprim-sulfamethoxazole、T160mg , S800 mgを毎日または週 3 回) を開始。国内ではバクタは T80 mg、S400 mgで PCP (pneumocystis 肺炎) には 9-12 錠/日を分 3 か分 4。発症抑制には 1 日 1 回 1-2 錠連日か週 3 回。  
副作用：アレルギー、発疹、erythroderma、稀に Stevens-Johnson syndrome、嘔気、下痢、貧血、白血球減少、高 K、肝炎

・Dapsone (国内レクチゾール、プロトゲン 25 mg/錠、抗らい病薬) : 経口 1 日 1 回、バクタに代わる選択肢。副作用：発疹、発熱、メヘンゲルネリア、頭痛、不眠

・Pentamidine (国内ペンタミックス 300 mg/A、PCP 治療薬、1 日 1 回 4 mg/kg) ネブライザーで 300 mgをエアロゾールで毎月 (?) 吸入。第 3 選択。上薬 PCP では失敗例あり。

・Atovaquone (国内サムフレール 750 mg/5ml/包) 1500 mg経口/日、抗マラリア薬、第 3 選択。食物と一緒に。副作用：発疹、消化器症状、頭痛、不眠。

### 【Cryptococcus 予防：CD4<150cells/mm<sup>3</sup>、血清 cryptococcus 抗原陽性の時】

・Fluconazole (国内ジフルカン、フルコゾール 50 mg、100 mg/C) 200 mg経口 1 回/日  
副作用：発疹、消化器症状、頭痛、禿頭、肝炎新規 HIV 患者は全員 cryptococcus 抗原検査推奨。陽性なら腰椎穿刺、髄膜炎なければ投薬開始。

### 【Histoplasmosis 予防：CD4<150cells/mm<sup>3</sup>の時 Histoplasma 流行地で治療】

・itraconazole (国内イトリゾール、イトラコゾール 50 mg/C) 200 mg経口 1 回/日、食事や酸性飲料 (コーラ) と共に内服。副作用：消化器症状、発疹、肝酵素上昇、浮腫。

【Mycobacterium avium complex 予防：ART 迅速に開始した場合推奨しない】

13. 事故で ER 搬入 28 歳女性、非合法薬取引にセックス、HIV 陽性、どう対処する？

【症例】

28 歳女性自動車事故にて ER 搬入、橈骨骨折。尿検査でオピオイドとマリファナ陽性、ルーチン検査で HIV 陽性、独身で heterosexual、薬剤静注歴はないが非合法薬取引の為に時折 sex をする。過去に HIV 検査歴なし。血算生化では軽度のリンパ球減少を除き正常。あなたのこの患者の評価、治療は？

【回答】

この患者は麻薬使用、薬剤取引にセックスをするなど HIV リスクが高い。ER での opt-out screening はこのような HIV 患者早期発見に有用である。HIV と診断したら 1 週以内に HIV クリニックを予約し検査を行い直ちに ART を開始する。非合法薬使用にも留意。彼女の信頼すべき近親者、セックスパートナーに現状説明しコンドーム使用の重要さと注射針の共有をしないようにする。ART でウイルスを抑制できればほぼ正常生活ができることを説明する。再診時は ART の副作用、非合法薬使用、Adherence、社会的因子に注意。

それでは NEJM 総説「HIV」の最重要点 13 は下記の「怒涛の反復」です。

- ① ER やクリニックでは非希望者以外ルーチンに HIV 検査を（"opt-out" test）！ 国内では不可。
- ② 米国で HIV は白人より黒人、ヒスパニック、貧困層で多く受療困難者が多い。
- ③ 感染後 5 日陰性、6-8 日 NAAT 陽性、13-20 日 p2 抗原陽性、20 日 IgM、30 日 IgG。
- ④ まず第 4 世代検査（抗体+p24 抗原）→WB 法で HIV-1、2 鑑別→HIV-1 拡散増幅。
- ⑤ HIV 陽性者は即日抗レトロウイルス療法（ART）開始！推奨 ART で 9 割以上に有効！
  
- ⑥ ART で HIV RNA < 200 コピー/ml で感染リスクなくほぼ平均寿命を保てる。
- ⑦ 診察、検査項目一覧。Pneumocystis 予防は CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> の時。
- ⑧ CCR5 介し T 細胞へ、RNA → 逆転写 → DNA 組み込み → 蛋白 → プロテアーゼ切断 → HIV 完成
- ⑨ 国内 HIV 治療薬：[抗 HIV 治療ガイドライン 2021 年 3 月 \(haart-support.jp\)](http://haart-support.jp)
- ⑩ ビクタリブ（大人気）、トリマク、スクリビルト、ゲンボイ、オプソ、ドゥベト、シムザは 1 日 1 錠の合剤
  
- ⑪ ART で患者の 85% 抑制可。HIV RNA < 100 copies/ml、CD4 > 250 cells/mm<sup>3</sup> を目標。
- ⑫ CD4 < 200 で PCP：バクタ、CD4 < 150 で Cryptococcus：ジフルカン、Histoplasma：トリゾール
- ⑬ 事故で ER 搬入 28 歳女性、非合法薬取引にセックス、HIV 陽性、どう対処する？