

セミナー HIV

西伊豆早朝カンファランス 2006. 8 仲田

Seminar: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment
The Lancet, vol 368, August 5, 2006 著者 Viviana Simon ら (New York 大)

1. HIV の歴史

- 1946 年以前に HIV が猿からヒトに感染したと思われる。
- 1959 に HIV 感染初発。
- 1966 ノルウェーの船員が immunodeficiency と診断。
- 1979 ハイチでカポジ肉腫、
- 1981 ゲイの間で原因不明の免疫不全。
- 1982 免疫不全症候群を AIDS と命名。
- 1983 retrovirus HIV が分離、
- 1984 HIV-1 抗体テスト (ELISA) 開発、HIV-1 の遺伝子配列解明、
- 1986 細胞表面の CD4 がビールス (HIV) の primary receptor であることが分かった。
- 1986 HIV-2 が見つかる。
- 1987 Zidovudine が最初の薬として承認、
- 1989 薬剤耐性株出現、
- 1995 protease inhibitor 承認、
- 1996 coreceptor, CXCR4 と CCR5 検出、
- 1997 潜伏感染を起こした resting Tcell が長期にわたりビールスのリザーバーとなることが判明、
- 1998 HAART (highly active antiretroviral treatment) により劇的に罹患率、死亡率改善、
- 1999 北アメリカで新発生の HIV のうち 14-20% が薬剤耐性。HIV-1 の起源がチンパンジーの retrovirus であることが分かった。
- 2002 APOBEC3G が内因性の抑制因子であることが解明、
- 2005 HIV に 4000 万人以上が罹患し 2500 万人がすでに死亡。
- 2006 fixed dose triple combination (Atripla) が承認。

2. HIV 流行

現在 世界で 3860 万人 (3840-4600) が HIV に罹患しており 2500 万人が既に死亡した。 2005 年だけで 410 万人の新発生があり 280 万人が死亡。HIV 感染の 85% が異性間感染。サハラ以南のアフリカ南部が中心。アフリカ南部以外 (とくに東ヨーロッパ、中央アジア、東南アジア) では 3 分の 1 が薬物注射による感染。

世界の HIV 感染者の 42%、サハラ以南の HIV 感染者の 70%以上が女性である。HIV 感染者の 4 分の 1 が 25 歳以下であり、思春期女性の感染率は思春期男性の 3 倍から 6 倍（若い女性は年上の男性とカップリングするため？）。

サハラ以南のアフリカでは HIV は爆発的に増えているが発生が安定または減少している地域（ザンビア、タンザニア、ケニア、ガーナ、ルワンダ、ブルキナファソ、ジンバブエ）もある。原因ははっきりしない（性行動の変化、コンドーム普及、売春の減少など？）。ビールス量が多いと感染しやすく、HIV 感染初期と慢性期にビールス量が多い。HIV 以外の性感染症に罹患していると HIV に感染しやすくこれは HIV 感染率が初期の数学モデルを上回る原因とされる。

HIV-1 ビールスは 3 つのグループ（M,N,O グループ）に分かれ M グループがメインである。この M グループは更に 9 つの subtype(A1,A2,B,C,D,K,F1,H,G) に別れこのうち subtype C が最も多い。HIV-1 M グループはチンパンジーの HIV である SIV cpz 株に大変近い。遺伝子が異なる複数の HIV-1 virus に感染すると新たな recombinant virus に変異する。HIV-1 の異なるタイプの重複感染で HIV はより急速に AIDS に進行する。

3. HIV の病因

HIV-1 は遺伝子サイズが 10kb と小さいにもかかわらずヒトの免疫をたくみにかいくぐって細胞内に達する。HIV 研究は主に subtype B とサル SIV で行われている。まず HIV-1 は宿主細胞に致命的ダメージを与えることなく細胞内に侵入する。HIV 表面に gp120 と gp41 の糖蛋白のスパイクが飛び出ているが gp120 は CD4+リセプターに付着し、さらに coreceptor の CCR5、CXCR4 と反応しビールス表面に穴（pore formation）が出来、ヒト細胞内にビールスのコアが注入される。

次にビールス自身が持つ逆転写酵素（reverse transcriptase）により RNA は DNA に転写される。この逆転写酵素の精度はあまり良くないのでこの際、変異株も産生されやすい。この DNA はビールスの protein integrase と宿主 DNA 修復酵素により 宿主の DNA の中に組み込まれる。Integrase binding host factor(LEDGF/p75 : lens epithelium-derived growth factor)がこの組み込みを助け、かくしてビールス産生細胞が出現する。ビールス蛋白は細胞膜近くに移動しそこから vesicle に包まれて細胞外へと放出される。Vesicle には宿主の細胞材料が使用されるからビールスは宿主細胞の特色も持つ。

サルの実験では膣から侵入した virus は粘膜の lamina propria の T リンパ球、マクロファージ、dendritic cell に入り、最初の複写は局所リンパ節でおこり血流に入り消化器、脾臓、骨髄で二次増幅され最初の viremia のピークに一致して症状が出る。感染初期は virus のタイプは均一だが慢性になると多様化する。感染初期に腸管リンパ節の CD4+T cell が減少する。抗ビールス治療で血中 CD4 数は正常化しても腸管リンパ節の CD4 は減少したままである。CD4 T cell の減少が HIV-1 の最大の特徴であり AIDS へと進行していく。

HIV-1 に感染しにくいグループ (long-term non-progressors, highly exposed persistently seronegative groups) があり精力的に研究された。Coreceptor の CCR5 が変異した truncated CCR5 version(CCR Δ 32)では病气進行がゆっくりである。最近 APOBEC3G/3F と TRIM5 α は内因性抑制因子であることがわかった。刺激されてない CD4 Tcell でのビールスの増殖ブロックは APOBEC3G による。

4. 治療

HIV-1 抗体テストは 20 分でできる。しかし感染初期の抗体がまだ形成されていない時や、18 ヶ月未満の乳児（母親の抗体がある）では陰性になるので直接ビールスを検出するしかない。Staging の為、CD4+cell 数とビールス定量が必要である。ビールス定量で免疫システムの破壊率が分かり CD4+cell 数で免疫不全の程度がわかる。

抗ビールス薬は HIV-1 を根絶できず生涯にわたる治療が必要である。FDA で承認された 21 の薬のうち 20 は reverse transcriptase か protease を標的としたものである。Enfuvirtide のみ virus の細胞への entry を阻止するもの (gp41 をターゲットとしビールスの細胞との fusion を阻止)。

Reverse transcriptase 阻害薬は 11 ありそのうち nucleoside analogue には、7 種、Abcavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Zalcitabine, Zidovudine があり、nucleotide analogue には 1 種 Tenofovir、non-nucleoside analogue には 3 種、Delaviridine, Efavirenz, Nevirapine がある。

Protease 阻害薬には Fos-Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tripanavir, Lopinavir/ritonavir がある。なお Darunavir は 2006 年 6 月に承認され protease inhibitor への感受性は弱い抗ビールス力は保たれている。

治療には 3 種類以上の薬の組み合わせが必要である。合剤 (Fixed-dose combination tablets) の発売により日々の錠剤数が減り、半減期の長い薬により一日 1, 2 回の内服で済むようになった。2006 年 6 月に 3 種の合剤 (Atripla) が発売された。

合剤には 5 種類、

Epzicom(Abacavir/Lamivudine), Combivir(Zidovudine/lamibudine),
Truvada(Tenofovir/emtricitabine),
Trizavir(Abacavir/lamivudine/zidovudine),
Atripla(Tenofovir/emtricitabine/efavirenz) がある。

HIV ビールスの増殖は高速であり reverse transcriptase の精度は悪く、また virus 同士 recombine するために HIV ビールスの多様性が生ずる。だから HAART (highly active antiretroviral treatment) は合理的である。先進国では HAART により HIV の罹患率、死亡率は激減し HIV は治療可能な慢性疾患になった。免疫不全症状の出現 (AIDS)、CD4+が 200/ μ l 以下になったときは明らかに治療開始すべきだが無症状で中等度の CD4+減少、例えば 350/ μ l 位で治療を始めるかどうかは議論の多いところ (薬の副作用、コスト) である。

後進国では HAART はコスト、薬のライセンスなどから行われていない。
先進国では HIV の 20%は薬剤耐性である。母子感染予防に短期間の抗ビールス治療は効果的だが薬剤耐性株を作る。Nevirapine を 1 回投与された母親の半数は non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor 耐性になり母乳で児に感染する。HIV は母乳で感染するので人工乳が望ましい。HIV-1 陽性の母から産まれた児の予後についてはデータが少なくよくわからない。長期に渡り生存する memory T lymphocytes はビールスのリザーバーになる。

異性間の伝染予防が全世界で最も重要である。男性、女性の condom の予防効果は証明されている。ABC approach (abstinence, be faithful, condom use: 禁欲、信仰深く、コンドーム使用) が勧められる。

男子の割礼 (circumcision) は HIV 予防効果があり南アフリカではその予防効果は 60%にも達した。亀頭の先の foreskin には apocrine 腺があり lysozyme を分泌するが Langerhans cell が CD4 を表出し HIV virus のゲートになるとされる。南アフリカ、ケニア、ウガンダで割礼の phase III study が進行している。

HSV-2(herpes simplex virus)や陰部カンジダ、膣トリコモナス、膣細菌感染があると HIV 感染のリスクは高まる。従って、膣の感染のコントロールは HIV 予防につながる。

肛門、膣感染予防の局所ゲル（microbicides）は 1992 年から第 1 世代（surfactant）nonoxynol-9 が使用され、2004 年第 2 世代（polymer）,2006 年第 3 世代（antiretroviral : Tenofovir）,2007 年第 4 世代（coreceptor blocker）となるが問題はその効果の良い指標がないことである。

ワクチンはその抗原の多様性からまだ実用化されていない。生ワクチンは安全性に問題がある。しかしワクチンの将来が一番期待されている。

参考サイト

1. 疫学 : UNAIDS : http://www.unaids.org/en/HIV_data/default.asp

2. 推奨治療 :

Centers for Disease Control and Prevention

3. HIV-1 薬物耐性 :

Stanford University HIV Drug Resistance Database

International Aids Society-USA

4. Microbicide:

Alliance for Microbicide Development

<http://www.microbicide.org>

HIV Prevention Trials Network

5. Vaccine

International AIDS Vaccine Initiative

<http://www.iavi.org>

まとめ

1. 1998 年より先進国では HAART (highly active antiretroviral treatment) により HIV 罹患率、死亡率の劇的な改善がみられ治療可能な慢性疾患になった。
2. 2005 年現在、4000 万人が HIV に罹患しており 2500 万人が既に死亡。
3. 85%は異性間感染である。
4. 思春期女性の感染率は思春期男性の 3 倍から 6 倍である。
5. HIV 以外の性感染症（細菌、カンジダ、ヘルペス、トリコモナス）に感染していると、HIV に罹患しやすい。

6. HIV は M グループの subtype C が最も多い。異なるタイプの重複感染で HIV はより急速に AIDS に進行する。
7. CD4Tcell の減少が HIV-1 の最大の特徴で AIDS ($CD4 < 200/\mu l$ に減った時、HIV を AIDS という) へ進行する。
8. FDA で承認された抗 HIV 薬は 21 あり、reverse transcriptase 阻害薬が 11 種、protease 阻害薬が 9 種、HIV の細胞への entry 阻害薬が 1 種
9. 治療は 3 種類以上の薬の組み合わせが必要で HAART (highly active antiretroviral treatment) という。2006 年 6 月に 3 種の合剤 (Atripla) が発売された。
10. 臨床症状があり $CD4 < 200$ なら当然治療を開始するが、それ以前はいつ治療を開始するかは議論が多い。
11. HIV は母乳で感染するので人工乳にすべきである。
12. 割礼は HIV 予防に効果的である。
13. 肛門、膣からの感染予防の局所ゲル (microbicides) が開発されている。
14. HIV ワクチンは抗原の多様性のため実用化されてない。