

長期療養時代の HIV感染症/ AIDS

マニュアル

東京都保健医療公社豊島病院 副院長

味澤 篤 編

1. 内分泌疾患

① 糖尿病

1 HIV感染症と糖尿病

糖尿病 (diabetes mellitus: DM) は、様々な合併症を生じる。特に腎症から透析に至った場合、心血管疾患 (CVD) のひとつである脳梗塞により片麻痺が生じた場合、視力低下を伴う網膜症は、著しく生活の質 (QOL) を低下させる。HIV感染症同様、早期にDMを発見し適切な管理を行うことが重要である。

HIV感染者におけるDMは、①HIV感染症判明時に、既にDMと診断されていた場合、②HIV感染症判明時あるいは抗HIV療法 (ART) 開始前にDMと診断された場合、③HIVの治療中にDMを発症した場合、の3通りに分類できる。DM発症の危険因子 (図1) としては、遺伝的要因、高齢、男性であること、肥満、HCV共感染に加えCD4陽性Tリンパ球数低値、HIV-RNAの増加などが示唆されている^{1,2)}。HIV感染者のDMは、HIVに関連した自己免疫性DM発症の報告もあるが、圧倒的に2型DMが多い。HIV感染症自体でもインスリン抵抗性を生じ^{3,4)}、さらにARTにより代謝障害が生じる⁵⁾。その結果HIV感染者におけるDM発症率は、非HIV感染者に比べ2~4倍高い⁶⁾。

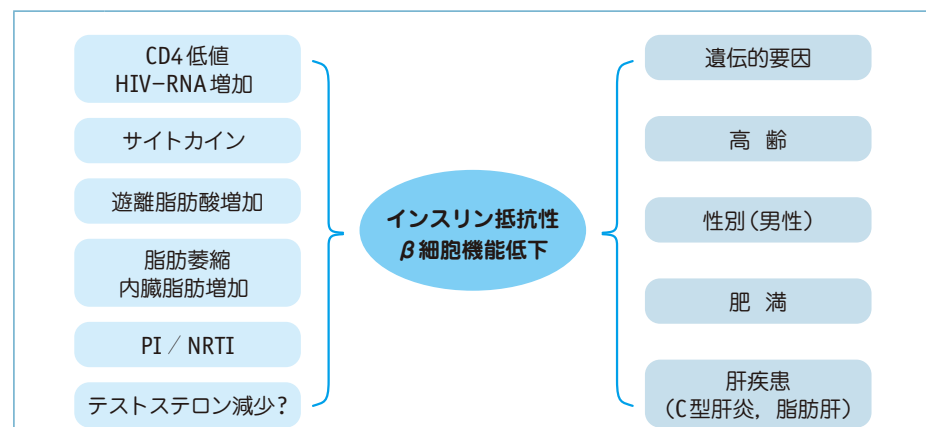


図1 HIV感染症における糖尿病発症に関与する因子

CD4: CD4陽性Tリンパ球, PI: プロテアーゼ阻害薬, NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬

2 診断

図2⁷⁾を参照にDMか否か診断する。血糖値 (BS) がDM基準を満たさずHbA1cのみ異常である場合 (境界型) は糖尿病予備軍である。食事・運動療法などの管理が必要である。

▶ 専門医へのコンサルトが必要な場合

- 1型糖尿病
- ケトアシドーシスなどの急性合併症がある場合 (BS > 300mg/dL + 尿ケトン陽性または著明な脱水)
- 妊娠糖尿病

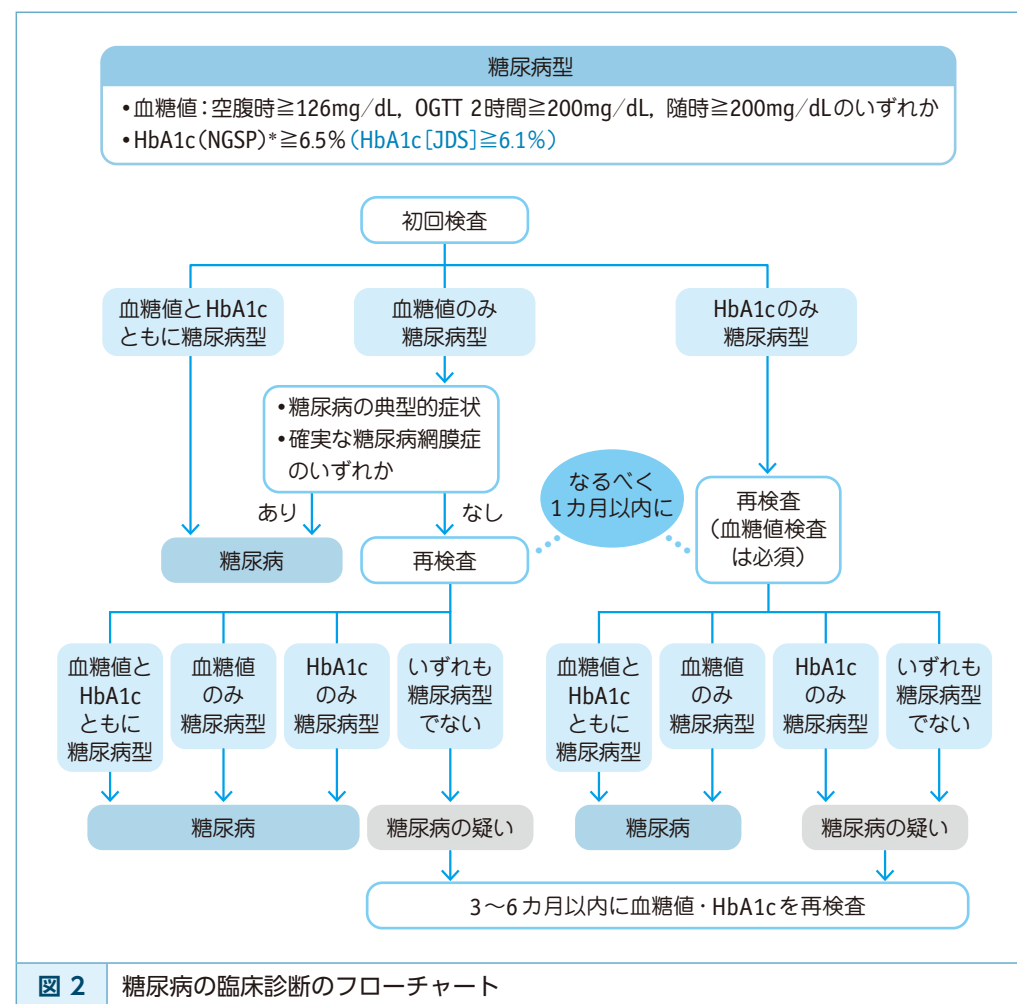


図2 糖尿病の臨床診断のフローチャート

* HbA1c (NGSP) とは、HbA1cの国際基準化に伴い、2012年4月1日以降、日常診療に用いられているNational Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値のことで、従来わが国で使用されていた日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society: JDS) の基準値と区別するため、このように表記している。(文献7より引用改変)

- 教育入院が必要な場合
- インスリン導入が必要な場合
- 眼科定期検査(網膜症など)

3 治療

HbA1c 7.0%未満を目標とする(図3)。平均赤血球容積(MCV)を増加させるチミジンアナログ(thymidine analog)およびアバカビル(ABC)の使用はHbA1c値を過小評価させるので注意が必要である⁸⁾。

① 食事療法・運動療法

治療の基本は標準体重を維持するための食事療法(表1)および運動療法である。標準体重から必要なエネルギー量を設定し、栄養指導を行う。運動療法は1週間に少なくとも3回は行う。運動の強さは心拍数が100~120/分程度のつらくない程度にする。ウォーキングであれば、1日1万歩(1回15~30分を1日2回)を週3回以上行う。眼底出血がある場合は、運動療法について眼科医と相談する。また肥満歴が10年以上あり、HDL

血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c* 6.0% 未満	HbA1c* 7.0% 未満	HbA1c* 8.0% 未満

図3 血糖コントロールの目標値

* MCVを増加させるチミジンアナログやアバカビルの使用はHbA1c値を過小評価させる。

表1 糖尿病の食事療法

食事療法
身体活動から標準的な食事量(カロリー量)を設定する。 ・軽労作(デスクワーク, 主婦など)25~30kcal×標準体重* ・立ち仕事が多い場合30~35kcal×標準体重* ・力仕事が多い場合35kcal~×標準体重*
栄養指導
・1日3食, 食べる時間も規則的に, きちんと食べる。 ・よく噛んで食べる。 ・食品の種類はできるだけ多く, バランスよく摂取する。 ・間食はしない。

* 標準体重(kg) = 身長(m)² × 22

コレステロール低値など冠動脈疾患のリスクが高い場合には、心電図や心臓超音波検査などを施行後、運動療法を考慮する。スルホニル尿素薬などを内服している場合やインスリン使用中の場合は低血糖に注意する(治療の流れは図4を参照)。

② 薬物療法(血糖降下薬)

表2に代表的な血糖降下薬を示す。食事療法・運動療法と並行して、経口血糖降下薬

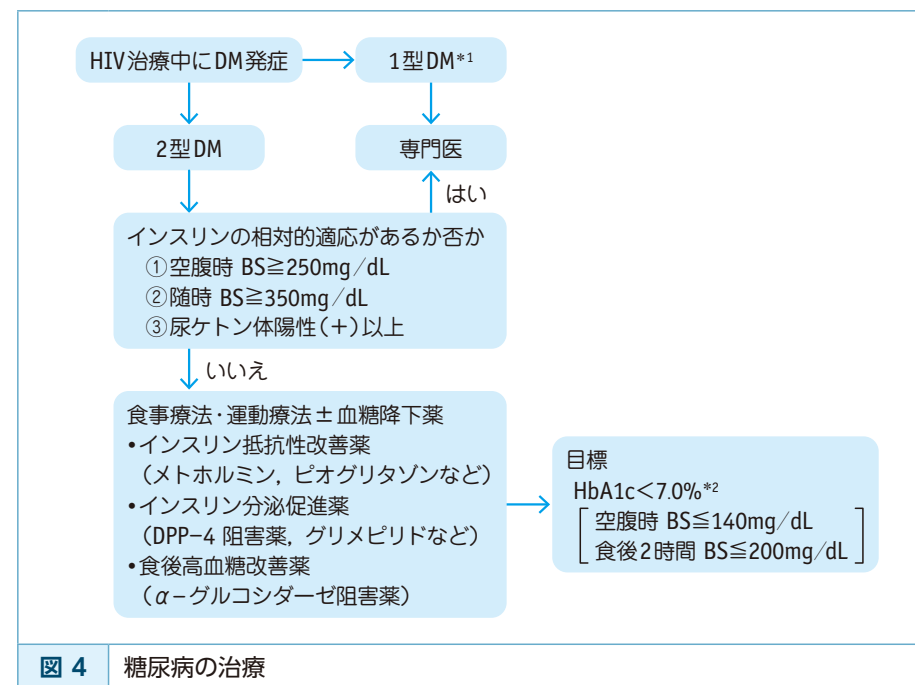


図4 糖尿病の治療

*1 膵臓のβ細胞が自己免疫などで破壊され、インスリンの絶対的な欠乏を生じる。急速な体重減少、高血糖、尿ケトン体陽性を認める。
 *2 MCVを増加させるチミジンアナログやアバカビルの使用はHbA1c値を過小評価させる。

表2 主な血糖降下薬の作用機序と副作用

薬品名	作用機序	副作用
メトホルミン	インスリン抵抗性の改善	消化器症状, 乳酸アシドーシス
DPP-4阻害薬	血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	スルホニル尿素薬併用で低血糖増強
スルホニル尿素薬	インスリン分泌の促進	低血糖
チアゾリジン薬	インスリン抵抗性の改善	浮腫, 心不全, 骨粗鬆症, 肝機能障害
α-グルコシダーゼ阻害薬	食後高血糖の改善	消化器症状
SGLT2阻害薬	近位尿細管での糖吸収の抑制	尿路感染症, 脱水
GLP-1受容体作動薬	低血糖を生じにくい	消化器症状
インスリン	あらゆる状況で有効性あり	低血糖

1. 真菌疾患

① ニューモシスチス肺炎

1 ニューモシスチス肺炎とは

ニューモシスチス肺炎(PCP)は、*Pneumocystis jirovecii* (*P.jirovecii*)の感染によって生じる肺炎である。HIV感染者など、細胞性免疫が低下した状態で肺炎を発症し、重篤な呼吸不全を呈することが知られている。抗HIV薬の登場によりHIV感染症のコントロールが可能な時代となった今でも、PCPを契機にHIV感染が発見されることが多く、AIDS指標疾患の中でも代表的な疾患のひとつである。

PCPの原因となる*P.jirovecii*は、自然環境に広く存在している真菌の一種である。1909年に初めて発見された当初は原虫と考えられていたが、後に真菌に分類されるようになった。1980年代に入り、HIV感染症/AIDSの世界的大流行が起こり、PCPがこれらの患者に高い頻度で生じたことから広く知られるようになった¹⁾。

PCPは、HIV感染者に生じる場合(HIV-PCP)と、その他の細胞性免疫不全者に生じる場合(non-HIV-PCP)に大別され、その病像が異なることが知られている。

2 臨床症状

non-HIV-PCPは、副腎皮質ステロイド薬使用者や臓器移植患者で、急激な呼吸不全を呈することが知られている。HIV-PCPでは、数週～数カ月単位で亜急性に呼吸不全が進行し、non-HIV-PCPと比較して経過が長いことが特徴である。喀痰を伴わない乾性咳嗽が徐々に増悪し、労作時の息切れ感から呼吸困難を呈するようになる。時に発熱を伴うことがある²⁾。安静時にはSpO₂が保たれているにもかかわらず、軽労作でSpO₂低下がみられることもあり、注意が必要である。

3 診断のポイント

PCPはAIDS患者の合併症として頻度が高いため、HIV感染を疑う病歴を聴取することが重要である。具体的には、帯状疱疹を繰り返す場合や、性感染症の罹患歴などである。また、同性間性的接触などの性的嗜好を確認することも重要である。高齢の新規HIV感染者もいるため、年齢はHIV感染を否定する根拠とはならない。

PCPでは口腔カンジダ症を合併することが多く、注意して観察すべき所見である。聴診では異常所見がみられないことが多いが、肺病変が進行すると、びまん性に乾性の副雑音を認めることがある³⁾。

4 検査

① 血液検査

PCPではLDHやKL-6の上昇を認めることが多いが、特異的な所見ではない。CRPは10mg/dL未満の症例が多く、疾患の重症度との関係はみられない⁴⁾。

β -D-グルカンは高値となることが多い。CD4陽性Tリンパ球(CD4)数が200/ μ L未満で、画像所見からPCPが疑われる場合には、診断に有用である。しかし、重症度や病勢は反映せず、多くの症例で長期にわたって陽性となることが知られているため、効果判定として用いることはできない⁵⁾。

② HIV関連検査

PCP発症例の約90%はCD4 200/ μ L未満とされ、病院受診時には多くの症例で既にCD4 100/ μ L未満である⁶⁾。稀にCD4が200/ μ L以上でもPCPを発症することがある。

CD4低値例では、クリプトコッカス感染症、結核、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症など、PCP以外の日和見疾患も精査する必要がある。

③ 画像検査

典型的には、胸部単純X線検査で両肺に肺門部から広がるびまん性のすりガラス状陰影が認められる。病初期には胸部単純X線検査で陰影が確認できない例もあるため、臨床症状からPCPが疑われる場合には、胸部CT検査を行う必要がある。

胸部CT検査では、初期の病変では淡いすりガラス状陰影を呈する。病変の進行に伴い、浸潤影や結節影、または嚢胞を呈する例もあり、画像所見は多様である。胸膜直下に病変を呈さない部位を認める所見は、PCPに特徴的である。空洞や縦隔内リンパ節腫

大、胸水貯留はPCPに非典型的な画像所見で、ほかの鑑別疾患を想起する必要がある。
約13~18%のPCP症例で、結核、カポジ肉腫、細菌性肺炎などの疾患を合併しているといわれており、他疾患の精査も重要である⁷⁾。

④ 細菌学的検査

採取した気道検体から *P.jirovecii* の菌体を確認し、診断する。その際の染色法として、グロコット染色、ギムザ染色、Diff-Quik染色、蛍光染色などがある。喀痰を用いた塗抹検査の感度は、50~90%と施設によってばらつきがあり、陰性の場合、気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いた塗抹検査を考慮する必要がある。この場合、感度は95%以上とされており、診断が困難で、実施可能な症例では、気管支鏡検査を考慮すべきである。

喀痰やBALF検体の *P.jirovecii* の mitochondrial large-subunit ribosomal RNA に対するPCR検査は、従来の塗抹検査よりも感度が高く有用である⁸⁾。しかし、HIV感染者では colonization の可能性もあるため、PCR検査が陽性になったとしても、起病菌であるかどうかは、ほかの臨床所見から総合的に判断する必要がある。より非侵襲的な診断方法として、口腔内洗浄液(生理食塩液10mLを1分間口腔内に含ませる)のPCR検査があり、有用性が報告されている⁹⁾。

5 治療(表1)³⁾

治療の第一選択は、トリメトプリム/スルファメトキサゾール(TMP/SMX; ST合剤)である。重症度にかかわらず、ほかの薬剤と比較して有効であることが報告されている。副作用としては、発熱、皮疹、腎障害などがみられ、副作用のため治療薬の変更を余儀なくされる例が3分の1程度と多い。副作用が出現した際は、直ちに薬剤を中止せず、対症療法にて可能な限りST合剤を継続することが望ましい。ただし薬疹は、Stevens-Johnson症候群(SJS)やtoxic epidermal necrolysis(TEN)などの重症薬疹へ進行することもあるため、注意が必要である。治療継続が困難な場合は、代替薬にて治療を継続する。

中等度~重症のPCPに対する代替薬としては、ペンタミジンを用いる。ペンタミジンは約80%で副作用が出現する。使用する際は、血糖や電解質などをモニターし、不整脈の出現に注意する。脾臓に対しては、不可逆的な影響をきたすことがあり、注意を要する。

軽度~中等度のPCPに対しては、アトバコンが考慮される。アトバコンの効果はST合剤に劣るとされるが、副作用が少なく、病勢が落ち着いた場合や、ペンタミジンの副

表1 ニューモシスチス肺炎の治療薬

治療薬	投与量	副作用	その他
トリメトプリム/スルファメトキサゾール(ST合剤) 内服:バクタ®配合錠® 点滴:バクトラム®	トリメトプリムとして15mg/kgが標準量 バクタ®1錠および、バクトラム®1アンブルには、トリメトプリム80mgが含まれている。 バクトラム®を用いる際は、1アンブルを5%ブドウ糖注射液125mLに混合して用いる。	発熱、皮疹、白血球減少、血小板減少、消化器症状、高カリウム血症、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス、高塞血症	重症度を問わず第一選択。 状態が不良な患者や消化機能に問題がある場合は、点滴のバクトラム®を用いる。 HIV感染者では高率に副作用がみられ、使用開始2週目に多い。 副作用出現時は、直ちに中止するのではなく、対症療法を行い、可能な限りST合剤による治療を継続する。 薬疹は重症化することもあるため、注意が必要である。
ペンタミジン	4mg/kg(点滴) 1日1回、1時間以上かけて投与 (副作用を考慮し、3mg/kgでの投与も可)	腎障害、肺炎、脾臓、脾機能障害に伴う低血糖、脾臓絶に伴う高血糖、不整脈(torsade de pointes)、低血圧、高塞血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、好中球減少、肝機能異常、気管支攣縮	約80%で副作用が出現し、特に脾臓に対する影響から低血糖やその後の糖尿病をきたすことがある。 第一選択として用いられることは少なく、ST合剤の継続ができない中等度~重症例で使用が考慮される。
アトバコン	750mg 1日2回(内服)	頭痛、皮疹、発熱、消化管症状、肝機能障害	ST合剤の効果には劣るが、副作用がST合剤やペンタミジンより少なく、軽度~中等度の症例で使用が考慮される。
プリマキン/ クリンダマイシン	プリマキン: 15~30mg 塩基/日(内服) クリンダマイシン: 600mg 6時間ごと(点滴) or 900mg 8時間ごと(点滴) or 300mg 6時間ごと(内服) or 450mg 8時間ごと(内服)	(プリマキン) 溶血性貧血(G6PD欠損症患者)、メトヘモグロビン血症、白血球減少、消化管症状、複視、頭痛、皮膚瘙癢 (クリンダマイシン) 発熱、皮疹、好中球減少、下痢、嘔気、皮疹、clostridium difficile腸炎	中等度~重症例ではST合剤の代替治療として用いることがある。 プリマキンは、わが国では未承認の薬剤であり、使用する場合は厚生省エイズ治療薬研究班に申請が必要である。
ダブソン/ トリメトプリム	ダブソン: 100mg 1日1回または50mg 1日2回 トリメトプリム: 15mg/kg/日	(ダブソン) メトヘモグロビン血症、溶血性貧血(G6PD欠損症患者)、発熱、皮疹	ST合剤と同様の効果で副作用が少ないとの報告があるが、わが国では未承認である。

(文献3を基に作成)