

エイズの治療

△内科懇話会において▽

東京大学医学部感染制御学、第一内科

教授 木村 哲

△の治療を考えますと、△の感染症そのものに対する治療という側面と、その経過中に免疫不全のため起こってくる日和見感染症とか悪性腫瘍といったものの治療という二つの側面がありますけれども、最近、△の感染症そのものに対する治療が大変進歩して参りました。新しい薬がどんどん出てきて、ホットな議論がいろいろ行われているところで、きょうは主として抗△薬についてご紹介させていただきたいと思っております。

△の感染症の動向

最初は疫学的なお話を少しさせていただきます。司会の島田馨先生がサーベイランス委員をされておられますので、島田先生のほうがお詳しいわけですけれども、日本の△の感染症を持っている患者さんの累積数はエイズを発症した人を含めて一

九九六年の暮れまでに四七七一人です。これは血液製剤による感染者一八七二人を含めた数字ですが、注目していただきたいのは血友病以外の、性感染症などによる感染者が最近非常に伸びてきていることです。これ以上広がらないように、各方面で対策が考えられていますが、なかなか実効が上がっておりません。

血友病で感染した患者さんの報告数は実際とあまり大きく食い違わず、ほぼ把握できています。しかし、非血友病については、実数が正確にはわからず、いろいろな推定がありま

すけれども、報告数の四、五倍から八倍であろうと考えられています。その中で、いわゆるエイズを発症した人の数は、一九九六年の暮れまでの累計で血液製剤で感染してエイズを発症した人が六四一名、非血友病の人たちが八〇六名、トータル一四四七名です。△の感染者の数でも、

エイズ発症者の数でも、以前は大部分が血友病の人たちでしたが、現在は逆転し、非血友病の人たちのほうが多くなっています。

世界の状況では、エイズを発症した人の数は去年の暮れまでに一五四万人がWHOに報告されています。実際の数はこれの四、五倍あるだろうとWHOでは推定しております。

報告された患者数の上ではアメリカが一番多くなっていますけれども、実際はご存じの通りアフリカに非常に多く、どんどん増え続けています。ただ、調査がきちんとは行われていないために、報告数としてはアメリカより少ないのですが、実際はかなり多いであろうといわれています。

アジアにおける患者数は、より急速に増え続けています。タイとかミャンマー、それから中国南部を中心に、一九九〇年頃から爆発的な△の感染症の流行が始まりました。エイズを発症してくるのは、感染から平均一〇年以後ということになりますので、今後アジアの患者数が非常な勢いで増えてくるのではないかとWHOでは推定しています。アジア地域は非常に人口が多いので、患者の絶対数においてアメリカやアフリカをそのうち追い抜いてしまうだろうとさえ案じられている状況です。

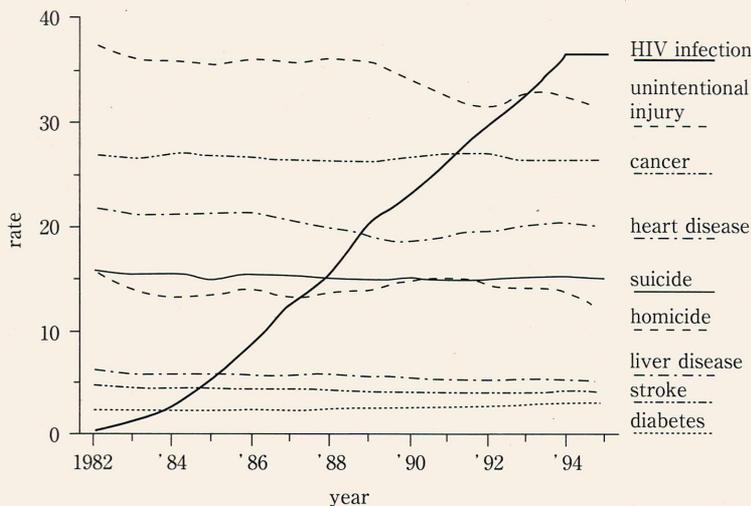
エイズ死の減少と治療薬の進歩

比較的調査がよく行われているアメリカの状況について少し補足いたします。図1は二五〜四四歳の男女含めての死亡率を示したものです。対角線状に斜めにぐっと伸びているのが△の感染症、エイズによる死亡で、それまでトップであった不慮の事故による死亡を一九九三年頃追いついて、第一の死亡原因になっています。それほどエイズがアメリカでは広がってしまったということです。このような傾向は大都市にいくほど顕著で、特に男性のこの年代で取ってみますと、非常に勢いで上昇しているのです。しかし、最後の部分でちよつと横ばいになっているところにご注目いただきたいと思えます。一九九四年をピークとして、九五年では平らになっています。

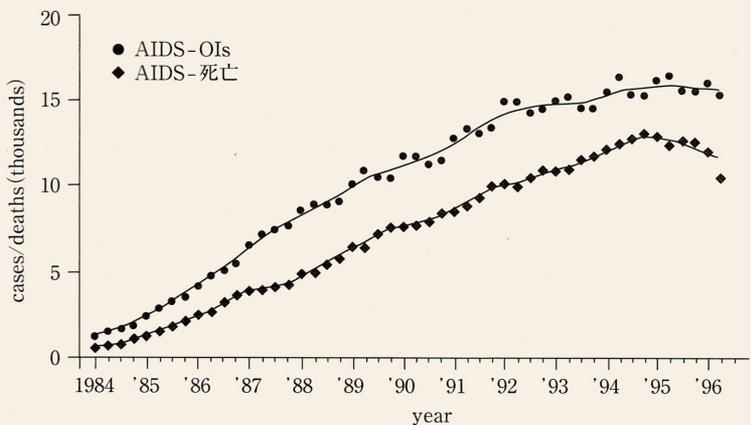
アメリカにおけるエイズによる死亡の推移が、最近一九九六年前半の分まで発表されました。それによりますと、九六年前半にはついに死亡が少し減り、九五年の同期に比べ一三%も減りました。エイズによる日和見感染の症例数もどんどん増えていたのですが、横ばいになってきた。この理由はいろいろあると思いま

図1 アメリカにおけるHIV感染症の疫学的推移

A. 25～44歳における主要死因の死亡率 (対人口10万人)



B. AIDSの日和見感染(OI)症例数とAIDS死亡数



すが、大きな理由の一つは、この時になってHIV感染者に対する治療薬が進歩したことによると解釈されています。一九八七年から治療は一つ一つの治療薬による方法が取られてきましたが、九三年頃から二剤併用療法が、また九四年頃から三剤による併用療法が行われるようになって、非常によい成績が得られてきま

HIVの複製機構と薬の作用点

治療薬の話に入る前に、HIVの構

造と複製機構を簡単に復習させていただきます。HIVは直径〇・一ミクロンの球状のウイルスで、表面に脂質の二重膜を持っています。この二重膜は、ウイルスがヒトのリンパ球に感染して、そのリンパ球で複製されて出てくる時にヒトのリンパ球の細胞膜を外被膜として利用して出てきますので、これはヒトの細胞膜に

なるわけですね。その細胞膜にgp120があると、gp120がCD4と結合するだけではありません。もう一つの成分が結合しており、その内側は蛋白p120によって裏打ちされています。中央にはコアがあります。その中に一對のウイルス遺伝子であるRNAがあります。その他に重要な酵素である逆転写酵素であるとか、プロ

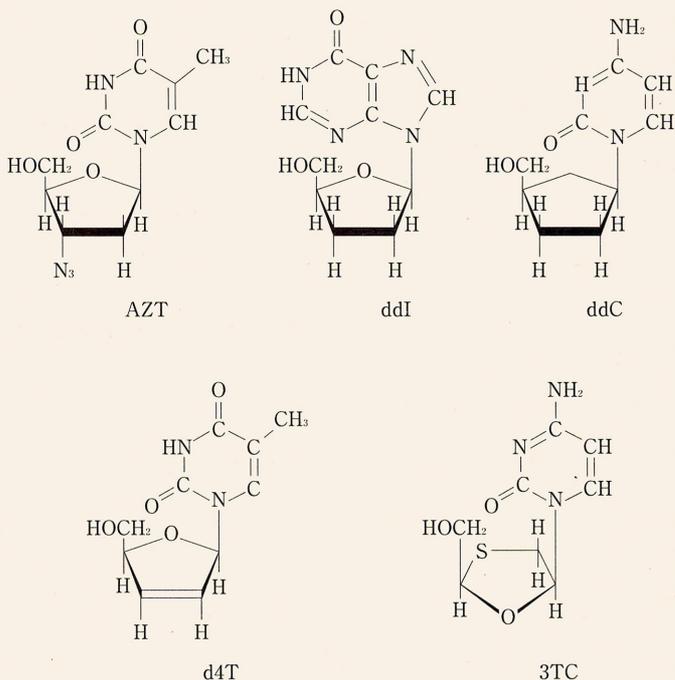
テアーゼあるいはインテグラーゼといった酵素が含まれています。このウイルスの表面にあるgp120はリンパ球のCD4と非常に強い親和性を持っていて、CD4陽性リンパ球に結合するわけです。

最近になってわかってきた大きな発見が二つ、三つありますが、そのうちのひとつとして、このヒュージン(CXCR-4)とかCC-CR-5(CCR-5)とよぶchemokine receptorが、このウイルスが感染して細胞の中に入り込んでいく時に非常に重要な働きをしているという発見があります。

gp120がCD4と結合するだけではそのウイルスの中身のRNAなどが中に入り込んでいけません。もう一つのcofactorが必要であるということがずっと以前から想像はされていたのですが、実態がよくわかりませんでした。それが昨年 chemokine receptorであることがわかりました。

少し余談になりますが、この chemokine receptor に変異のある人は HIV が非常に感染しにくいということが報告されて大変話題となりました。その後、このような変異を持っている人のリンパ球でも、状況によっては少数ながら感染するのだということもまた出てきましたけれども、これらの分子が非常に重要な働きを

図2 スクレオシド系逆転写酵素阻害薬



しているという発見は大きなインパクトとなりました。
これらの分子の働きで、ウイルスの中に入ったRNAが細胞の中に流れ込んでいって、ウイルスの持っている逆転写酵素の働きでDNAに読み変えられます。そのDNAはインテグラーゼの働きで、ヒトの遺伝子であるDNA中に組み込まれて、その後、細胞が元来持っている酵素系を利用してDNAからRNAが読み取られ、RNAから蛋白が作られ、新し

いウイルスを構成して出ていく。その出てくるウイルスが感染性を持った成熟したウイルスとなる時に、HIVのプロテアーゼがまた重要な働きをしています。
HIV感染症の治療法としては、このようなウイルスのライフサイクルのどこかを有効にブロックできればよいわけですが、現在実用化されているのが逆転写酵素を阻害する薬と、プロテアーゼを阻害する薬の、二つです。

HIVのダイナミズムと変異

HIVに感染しますと、一時的に血中にウイルスが非常に増えてきて、ウイルス血症を起こしますが、この時点ではまだ感染を受けたホストのほうに免疫がありますので、細胞性免疫が働き、あるいは液性免疫が働き、ウイルスは血中からは減って非常に低いレベルに落ち着くのです。
このような状態では感染者のほうは全く無症状で、健康な人と外見上は全く区別がつかない。そのような時期が一〇年前後続きます。
従来はこの時期はいわばウイルスは潜伏していて、おとなしくしているのだと考えられていたわけですが、リンパ節を調べてみますと、ウイルスは非常に活発に複製を繰り返して、一日平均一〇〇億個のウイルスが次々に作られてCD4陽性リンパ球に感染していることがわかりました。
この感染症は常にアクティブであり、決して潜伏しているのではないというところがわかってきたわけです。
そのサイクルの長さが二・六日です。そして、感染を受けたリンパ球の寿命はわずか二・二日であるというところがわかってきました。
正常なリンパ球の寿命がどれぐら

いあるかというのは、いろいろ調べてみたのですがはつきり書いていないようです。種類にもよるのでしようが、数ヶ月であるとか、あるいは何年というような長期間にわたって生きているのだといわれていますけれども、感染細胞は非常に寿命が短くなっています。それでどんどん壊れていくものですから、作るほうが追いつかなくなると、結果的にはCD4が減っていくこととなります。
CD4陽性リンパ球は免疫の中で中心的な役割を果たしている細胞であるために、その数が減ったり機能に変調がくると免疫不全が起こってくる。そのために種々の合併症、日和見感染症、悪性腫瘍ができてくる。これがエイズというわけです。
HIVの逆転写酵素はスクレオチド一万个に一個の頻度で読み違いをしますが、HIVは約一万个のスクレオチドできているので、一度逆転写される度に一箇所変異することになります。一〇〇億のHIVが毎日作られ、それらが逆転写されるとすると、おびただしい量の変異体ができ、中には薬剤耐性のウイルスや病原性の高いウイルスも生じてくる。それをどのようにして防ぎ、治療していくかということがきょうの主題です。

図3 ACTG175試験でのCD4陽性リンパ球数の推移

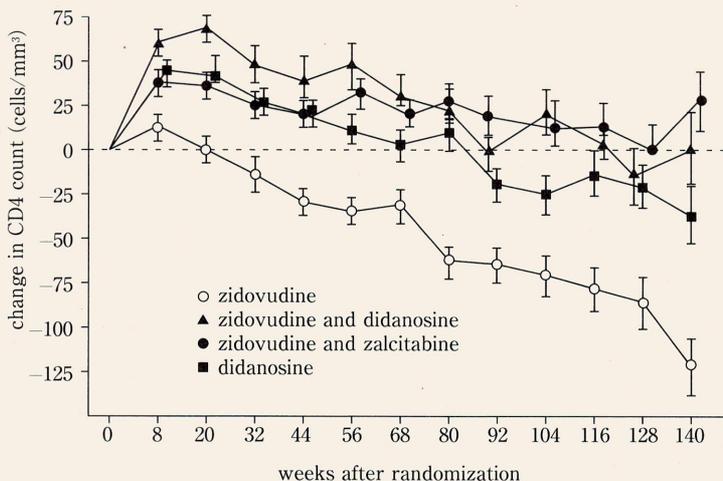
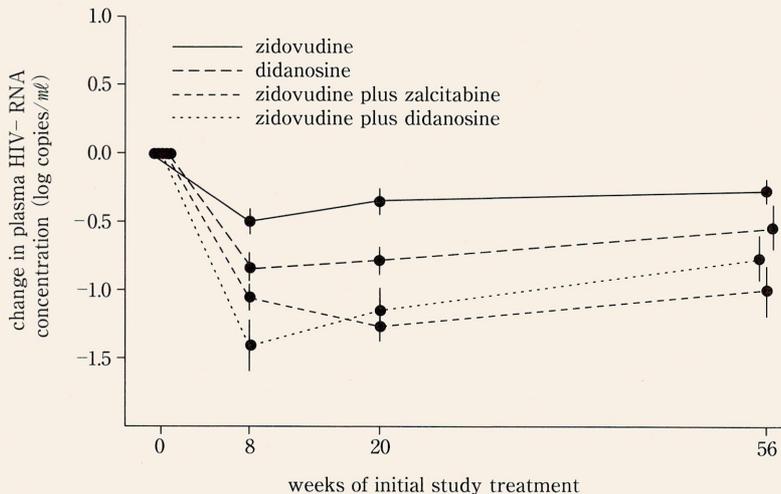


図4 ACTG175試験での血中HIV-RNA量の推移



核酸系逆転写酵素
阻害薬

まず最初に使われるようになったのが核酸系の逆転写酵素阻害薬です。アメリカでは現在AZT、ddI、ddC、d4T、3TCと五つ使われています(図2)。日本で承認されたのはAZTとddIです。そして去年ddCが承認されて、今年になって3TCが承

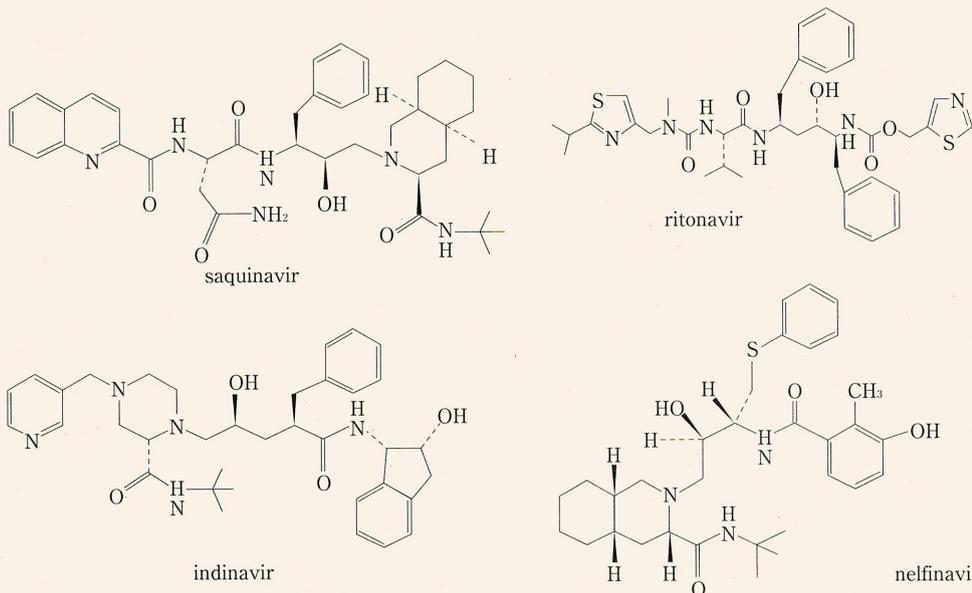
認されました。この四つが日本では使われています。海外ではこの五つがほとんどの国で使われる状況になっています。3TCについては、日本でも臨床試験が済んでおり、間もなく承認される見込みです(講演後、本年七月に承認された)。海外のレベルから三〜四年遅れてはいましたが、やっと追いつきました。

私が医科研にいた頃に島田先生のご指導の元で行った臨床試験の結果では、AZTで治療しますと、CD4は確かに一時的には増えてくるのですが、一年経ちますとベースラインよりもはるかに下がってしまふことがわかりました。これはひとえにこのウイルスが非常に変異しやすく、同じ薬を使っているとだん

だんと耐性ウイルスがセレクトされて、ついにメインな株になっていく。そのため効かなくなってしまうと考えられるわけです。二番目に出てきたDDIについてもAZTよりはやや効果が持続するようですが、やはり一年以上は無理だと

いうことがわかりました。もちろん海外でももっと大規模な試験が行われて、やはり長期的に同じ薬でやっていくことはあまりメリットがないことがはっきりしてきました。それでいろいろな併用療法が試みられるようになってきたのです。その結果が昨年、一昨年あたりに幾つか発表されました。アメリカにはACTG (AIDS Clinical Trials Group) という組織があって、非常に権威のある臨床試験グループですが、そのACTGの155という試験があります。九九一例の患者を対象として行われたものですが、これも、この試験では、AZTとddCの併用がAZT単独よりも優れているという結果が出ました。ACTG175試験は二五〇〇例近くを用いての非常に大規模な臨床試験です。図3はCD4陽性リンパ球に対する効果をみています。スタートの時点 zeroes として、それよりどれぐらい増えたか減ったかというのを示しています。一番下のラインがAZT単独療法です。それまでに抗エイズ薬が使われたことのない患者を対象としていますが、二〇週、五カ月ぐらいで効果がなくなると、その後はCD4は減る一方であると。それに比較して、上の二本はAZT

図5 プロテアーゼ阻害薬



と dDI. あるいは AZT と ddC の併用群で、およそ三年にわたってこのベースラインよりも高い CD4 を取るようにになりました。真ん中のラインは dDI 単独で、この場合は、およそ一年半ぐらいにわたってベースラインよりも高い CD4 を取ることができ、ddI の併用が AZT 単独よりははるかによいという結果が出たわけです。

その時の血液中の HIV ウイルスの量がどうであるかをみたのが図4です。最近の進歩の中で三番目に大きな進歩は、血液中のウイルスの量を比較的正確に測れるようになって治療を始めた後の、血液中のウイルス量を観察したのがこの図です。縦軸はウイルス量を指数で示しています。マイナス一というのが一分の一に相当するわけですが、実線は AZT 単独治療の時のウイルス量です。マイナス〇・五 log ぐらい下がりますが、その後だんだん元へ戻っていく傾向があります。

下の二本のラインは AZT と dDI. あるいは AZT と ddC の併用群です。真ん中にあるのが dDI 単独で、ウイルス量に対する効果からみても、やはり併用群、あるいは dDI 単独が AZT 単独よりもかなり優れており、ウイルスを抑える作用も強い、作用の持続も長いということがわかってきて、単剤よりは併用療法がよいのだということが一般的に承認されるようになってきました。

それから、ヨーロッパとオーストラリアが共同で行ったデルタ試験というのがあります。これは三二〇〇例余りを対象とした、今までの中で最も大規模な試験ですけれども、それらの試験でもやはり AZT と dDI. AZT と ddC という併用療法は、AZT 単独よりも優れていることが立証されました。

しかし、AZT 単剤による治療が長かった症例の場合には、それに ddC を加えて AZT プラス ddC という組み合わせにしても、あまりメリットがないということが出てきました。

同じような試験がいくつかありますが、シーザーとか NUCA は新しい薬である 3TC を用いた臨床試験で、このシーザー試験によりすると、それまで行われた治療薬に 3TC を加えるということによって死亡率が半分ぐらいに減る。あるいは AZT と 3TC それぞれ単独よりは両者を併用したほうがよいというような成績が得られてきました。

**プロテアーゼ阻害薬
などの登場**

このような核酸系の逆転写酵素阻害薬とは別に、また最近の新しい出来事として、プロテアーゼ阻害薬が次々と開発されてきました。それらはサキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビルの四つで、いずれもアメリカでは承認されて使われています(図5)。日本ではインジナビルが最近承認され、他は審査中です(講演後、本年八月にサキナ

ビルが承認された)。新しいものとしては、非核酸系の逆転写酵素阻害薬も開発されました。そのうちネビラピンとデラビルジンが臨床的に有用であると認められて、アメリカで承認されました。日本ではネビラピンの治験が始まるころです。

このような経過で最近非常に抗HIV薬がバラエティに富んできました。それらをまとめると表のようになります。

三者併用療法の登場

今までは逆転写酵素阻害薬しか

現在と近未来の抗HIV薬

| スクレオシド系 RT阻害薬 | 非スクレオシド系 RT阻害薬 | プロテアーゼ 阻害薬 |
|------------------|-------------------|---------------|
| AZT | nevirapine | saquinavir |
| ddI | delavirdine | ritonavir |
| ddC | loviride | indinavir |
| d4T | | nelfinavir |
| 3TC | | VX-478 |
| 1592U89 | | |

かったので、まずは単剤で治療し、それが無効となったら二つ組み合わせていきましたが、このようにいろいろ種類が出てきますと、作用点や作用機序の違う薬を組み合わせたら、よりよい治療効果が得られるのではないかとということで、幾つものような組み合わせの試験が試みられるようになりしました。代表的なもの一つをここで紹介させていただきます。

それはAZTと3TCとインジナビルの三者併用です。3TCが一九九七年二月に、またインジナビルが三月末に日本でも承認されて、四月からはこの組み合わせも日本で可能になったわけです。三者併用にしますと、非常にCD4の上がりが多い。治療開始の一年後をみますと、平均で二〇〇個ぐらの上昇があります。

比較的最近、効果が強いというところで話題となったAZT、3TCという逆転写酵素阻害薬二剤の併用療法に比較しても、明らかに優れています。しかも作用持続もよさそうであるということが出てきたのです。

その時のHIVウイルス量に対する効果をみてみますと、ジドブジン単独や、AZTと3TCの二者併用に比し、インジナビルを加えた三者併用ではウイルスがガクッと二桁近く低下して、しかもそれが持続するとい

うことがわかりました。

ここで強調させていただきたいのは、ウイルスを減らすということの意味です。ウイルスが減ればそれだけ次の細胞に感染するチャンスが減るといふ非常に大切な効果があるのは当然です。もう一つは、ウイルスがどんどん増えていくと、先にも述べましたように、一回逆転写されるたびに、どこか一個所mutationを起すわけですから、耐性のウイルスができてくるチャンスが必ずめぐってくるわけです。複製を例えば一〇〇分の一、一〇〇〇分の一に減らせば、耐性のウイルスができてくる、あるいは病原性の高いウイルスができてくるチャンスも一〇〇分の一、一〇〇〇分の一に減ってくるだろうということができます。その二面からウイルス量を減らす、ウイルスの複製を減らすということが効果的なのだろうと思われるわけです。

この三剤併用にしますと、八割以上の人がHIV-RNA測定の感度以下にウイルス量が減ってしまいます。AZTと3TCの二剤併用も、よい治療法と評判ですが、感度以下まで下がる症例はほとんどないのです。これぐらいウイルス量を下げれば、新たな細胞に感染するのも減少する

であろうし、耐性ウイルスができてくるチャンスも抑えられる。耐性ウイルスができてこなくて、副作用さえうまくコントロールできれば、この薬はずっと長く使えるわけですから、これをうまくやっていくと、HIV感染症の治療はかなり成功するのではないかとということになってきました。それが去年のバンクーバーで行われた第一一回の国際会議で非常に話題になったところです。

このような併用療法が盛んに行われるようになった結果、アメリカではエイズによる死亡が減ったのだといわれているわけです。

日本の状況

では、日本で今どのような薬の承認状況になっているのかということをお示しします。最初にAZTがアメリカで承認されました。一九八七年の三月のことです。日本でもエイズの問題がクローズアップされていきましたので、ごく少数の臨床例で臨床試験を行って、急遽承認にこぎつきました。

ddIの場合もアメリカから八ヶ月ぐらいの遅れで一九九二年に承認になりました。ここまではよかったです。次のddCは、アメリカでは九二年に承認になっていますけれど

も、日本ではそれより四年も遅れてやっと去年承認されたばかりです。

AZT+ddIの二剤では、先ほどからお話ししていますようにきちんとした治療ができません。早く次の薬が欲しいというので、医者側の患者の側もいららしていたのですが、どういうわけか承認が遅れて非常に問題でした。一九九六年になるまでの間に、アメリカではd4Tも承認され、3TCも承認され、あるいはサキナビル、リトナビル、インジナビルなどが次々と承認されていきました。

しかし、日本の患者はこの二つしかないという非常に不利な状況におかれており、これは大変な問題ではないかと私たちは心配していたわけです。去年の春から厚生省がやっとな方針を転換し、一斉に臨床試験を始めることになって、遅ればせながら注目されている3TCとインジナビルについて承認が得られた。他のものについても、臨床試験がどんどん進められているという状況です。

この抗エイズ薬の治療の特徴は標準的治療の他に拡大治療というのを同時に行ったことです。プロトコールどおりの条件には当てはまらないけれども、薬を必要としている患者さんが多いので、そういう人たちに何とか薬が供給できないものかと

いうことで考え出されました。すなわちエントリーの条件を少し緩めて、アメリカで承認されている範囲ならば投与してもよいというようにして、拡大治療を並行して行つたわけです。拡大治療のほうが、患者さんほどの試験をみても非常に多いという状況です。また治療が始まっていれば申請は海外のデータでできる便宜がはかられましたので、審査もかなり早くまりました。

日本の治療の成績を少しお話しさせていただきます。

3TCは日本での成績は中間報告の段階でしたが、主として海外の成績で審査され承認されました。日本の治療でのCD4陽性リンパ球数に対する効果は、患者背景がほぼ日本の試験に同じと思われるアメリカで行われた試験の成績と大体似通った成績が出ています。CD4は二〇〇〜三〇〇個上昇しています。

その時の血中のウイルス量の推移ですが、一番強いところで一・五log下がり、その後ちょっと元へ戻りつつありますが、アメリカの大規模な試験とほぼ同じような成績でした。このようなデータのもとで日本でも承認にこぎつめたのです。

やはり最近承認されたプロテアーゼ阻害薬であるインジナビルの日本

での治療によりますと、先ほど同様中間報告でまだ最終的なものではありませんが、CD4陽性リンパ球数には五〇個ぐらいの上昇がみられます。血中ウイルス量でみますと、少しバラついていますが、二〜三logぐらいの低下があり、これも海外でのデータとほぼ同じような結果でしたので、日本でも承認されたわけです。

併用薬の選択法

薬の種類がだんだん増えてきましたので、これからの課題は、使えるようになった薬をどのような組合わせで使っていくのが患者さんにとって一番よいのかということですが。

この組合わせを考える時の参考になるような今までの臨床試験、あるいはin vitroの試験の結果を幾つか抜粋してみますと、一つはddIとか3TCなどのように、一旦AZT耐性になったウイルスにこれらを使うと、これらに対する耐性の変異が加わり、非常に興味深いことに、再びAZTが効くようになるという現象がみられています。ですから併用する時に、こういったものとAZTを併用すると有利ではないかということが一つ考えられます。

ddCについては、デルタ試験でAZT治療歴の長い場合には併用効

果がほとんどないということが出てきましたので、いろいろな治療をした最後のほうに使うのにはあまり向いていない。使うのならばなるべく早い時期がよいだろうということがいえると思います。逆にd4TはddIとかddCと交差耐性を作ってしまうので、最初に使ってしまうと後からddIやddCが使えなくなるおそれがありますので、d4Tはどちらかという後半に使ったほうがよいのではないかと考えられるわけです。

細胞が活動期にあるのか静止期にあるのかによって薬の効き方が違うということをもNCI(National Cancer Institute)の満屋先生達が証明されています。AZTとかd4Tは活動期のリンパ球によく効き、ddI、ddC、3TCは静止期のリンパ球に効くというので、それぞれのグループから選ぶのがよいのではないかということがいえると思います。

プロテアーゼ阻害薬については交差耐性のことを考える必要があります。インジナビルとリトナビルは非常に交差耐性が強い。耐性のパターンでみるとオーバーラップが非常に強いので、インジナビルを使った後にリトナビル、あるいはその逆の順番というような使い方はあまり好ましくありません。

ところがネルフィナビルとか、サキナビルというのは、比較的オーバードーズが少ないので、インジナビルかリトナビルどちらかを使った後、だめになったらネルフィナビルかサキナビル、あるいはその逆の使い方をするというような選び方をすることがよいだろうと思われまます。

どのような組合わせを、どのような順で使うのがよいのかをきちんと臨床試験の中で確認していかなければいけませんので、今後に残された課題は非常に大きいと思われまます、このようなことをコツコツと検討しながら、最良の治療法をみつければよいと思っています。

交 見

島田(馨・司会) ありがとうございます。それではご討論をお願いします。今、エイズ治療について、アメリカでは大変楽観的になりましたね。

木村 そうですね。去年の夏に一応このようなコンビネーションの選び方のガイドラインのようものが consensus statementとして発表されていて、それに従って治療していくと、かなり予後の改善が望めるのではないかと。統計でもお示しましたように、日和見感染あるいは死亡が減ってきているのだというふうなことです。また、臨床試験が進行中のものも数多くあって、そ

れらの成績をみながら、ガイドラインも逐次変えていく必要があるということになっています。

この間、コロラド大学のDロスクリーが来て、今度改訂版を出されるそうで、その原稿をいただきましたが、それが今年の六月か七月ごろに出ると言っていました。去年のものは、最初二剤併用で、だめだったら三剤に切り替えるというふうな書き方だったのですが、改訂版によると、できるだけ最初から三剤でやっていくとなっています。三剤でという方向にだんだん変わってきています。

治療の開始時期も、去年まではCD4陽性リンパ球が五〇〇を切ったら開始するというものでした。ウイルス量が三万〜五万以上だったたらCD4に関係なく治療をしないといけないのが去年のガイドラインでした。今度のガイドラインは、ウイルスの量がずっと下のほうにきて、五〇〇個〜一万个以上だったたらCD4に関係なく治療を開始しようということとで、治療開始時期もほとんど早くなくなって傾向にあります。

尾形(悦郎) 二つ質問があります。一つは、そういう三者併用でも何でもよいのですが、投薬をしていくとウイルスが減る。そうすると一生ずっと投薬するのか。それとも本当に治るのか。途中で中断するトリバンドのようなものが起きて、かえっておかしくなるのか……。このか……。

木村 AZTなどですと中途半端にしか下がらなくて、それをやめるとトリパ

ンド的にウイルスが増えて症状が悪化するという報告が以前にありました。今の尾形先生のご質問ですが、どれだけ抑えておけば治るのかという話につながると思うんですね。Prophylaxisとなつてリンパ球の核のDNAの中に入り込んでしましますので、幾ら増えないようにしていても治療をやめればまた増えてきてしまう。キユアに持っていくためには、そのprophylaxisを持った感染細胞の寿命がきて、体からなくなっていくというところまで治療しない、必ずまた増えてきてしまうと思えます。

そのリンパ球の寿命がどのくらいかということが一つ問題です。リンパ球以上に、例えばマクロファージであるとか、頭の中のミクログリアなどによく感染するのですが、そのような比較的long-livedの長いというか、寿命の長い細胞がどれくらい治療を続けることによつてなくなっていくのかというあたりがまだよくわからないところなのです。いずれにしても三年とか四年とか、かなり長期間にわたつてウイルスがundetectedなレベルを維持しないとだめなのだろうというように思えます。

尾形 二番目の質問は、HIVが厄介なのは、ほとんどmutationを起こして、免疫のサーベイランスをすり抜けるところにある。そこで、化学療法をやつてウイルスを抑えておいて、わざと一旦やめる。そうすると治療によりCD4リンパ球が回復しますね。そういう時に新しいリンパ球で、そこで免疫療法的な現象が起こるようなことはないのです

ようか。

木村 一時的にはそういうことがあつて、改善する時期があると思うのですけれども、やはり新たに感染した時、しばらくの無症候の時期を経て、またほとんどウイルスが増えてくるということになるのと同じように、一時的にその免疫細胞が働いてウイルスに対するCD4とか抗体を作るけれども、そこからまたほとんど逃れていくようなウイルスが最終的には増えてしまうので、そこをまた進まないように治療しないと

いけない。

尾形 最初の感染の時には、ホストのリンパ球にはHIVに対するものが何もないわけですよ。今度は免疫系はHIVに対するいろいろなメモリーを持っているリンパ球が回復するのであるから、ある程度は効果があつてもよいのではないかなと思うのです。

木村 最初に感染したのと同じようなウイルスが増えてきた時には、そのメモリーが働いてやっつけようと思うのですが、ウイルスは非常にバラエティに富んでいますので、それらが生き延びてしまつてしまうのではないかと。

尾形 最近、胸腺依存性リンパ球が発生する前に、いろいろな免疫系のレパートリーが出るということがわかってきました。そのほうからのアプローチもあるのではないかと思っています。

それに関連して、今のHIVに対するストラテジーは、HIV-1に対するストラテジーにつながるのでしょうか。

木村 H1N1の場合には母子感染が主体で、母乳を禁止することによってかなりのものが防げるわけです。

尾形 治療する場合です。

木村 片や増殖性の病変で、片やリンパ球が減っていくほうの病気で、なかなか同一には論じられないのかなというように思いますけれども。

尾形 しかし、ウイルス学的には両者はかなり似ているわけでしょう。

木村 そうです。ATLも同じレトロウイルスですので共通点もあります。しかしATLの場合はウイルスの複製が遅く、抗ウイルス薬が効きにくい。しかもATLの場合はウイルスが悪さをしているというよりは、腫瘍が悪影響を及ぼしています。その腫瘍の原因はウイルスなわけですけれども、大分病気の性格が違うかなと思います。

それから二番目の質問については、例えば感染のわりと初期の、患者さんも元気な時に自分のリンパ球をとっておく。そして、免疫力が低下してきた時に戻してやる。あるいはそれをserum (S)としてとっておいて、戻してやるという試みもなされています。あるいは非常に勇氣あるトリアルだと思っておりますが、別な感染者で元気な人のplasmaを入れるとかというようなことで、一時的に免疫力が改善されてよくなるというような成績が若干あります。ですが、やはり長続きしないところが限界だろうと思います。

尾形 それは免疫療法だけの話ですが、それと化学療法を合わせたらど

うでしょうか。

木村 そうですね。かなり期待できる治療法になると思います。

上野(幸久) 私は臨床家ですから症状や臨床検査成績の推移に関心がありますけれども、今の話ですと、治療してCD4が下がってきますね。それが非常に低くなった場合にはどうなのでしょう。例えばウイルス肝炎といえ、インターフェロンの治療をすると、いろいろな臨床症状がそれと相前後してよくなるし、GOT、GPTなどもよくなりますね。このエイズの場合は臨床的なパラメーター、あるいは臨床検査的なパラメーターでどのような改善がありますか。

木村 大変大事な質問をありがとうございます。HIV-RNAが減ると、少し遅れてCD4が上がってきます。CD4が上がってきますと、やはり患者さんは非常に調子がよく元気がよくなる。それから日和見感染を起こさない。あるいは起こっていたものも治るといような、臨床的な効果がきちんと観察されます。

上野 カリニ肺炎のようなものはよくなるのですか。

木村 なると思います。私たちが経験しているのは、サイトメガロウイルスの網膜炎などで、CD4が上がったために再発を繰り返すのが治ってきたというようなこともあります。カリニ肺炎も当然CD4が上がれば再発しなくなると思います。

島田 他に如何ですか。

久野(周二) 一般に病原微生物に対する薬物療法で、静菌的に作用するか、殺菌的に作用するか区別いたしますが、この場合は静菌的作用と考えてよろしいでしょうか。

木村 そうですね。

久野 それから、例えば抗結核剤による肝機能障害などは、一剤でもみられますし、多剤併用ではその頻度が増加するようですが、エイズ治療の場合の多剤併用では如何でしょうか。

木村 副作用の面においては、どの薬一つ取っても非常にまずい薬ばかりで、例えば消化器症状を例にとると、三〇〜四〇%の症例に出ってきます。頻度のもっと低い薬もありますが、大抵のもの何十%というオーダーの副作用を示してきますので、三剤併用できちんと飲むのは実際にはかなり大変な人が大勢出てくるだろうと思います。

大事なことは、今度のアメリカのガイドラインにしっかりと書かれる予定なのですが、三剤をやる時に、きちんと飲み続けるのだという強い意志を持った患者に対してしかやってはいけない、途中でやめたり飲んだりとかいうようなことをやっていくと、耐性ウイルスをどんどん作ってしまうだけで、その後の治療がやりにくくなるので、意志を確認してからスタートするということです。それもそのような副作用との関連でいわれていることだと思っております。

久野 その場合に、HIVによる感染を受けている方ですから、いろいろな症状が起きていても不思議ではないと思うの

ですけれども、元来の病的な変化と薬による変化との区別がつきにくいということはありませぬでしょうか。

木村 厳密な意味ではつきにくいことがよくあります。例えばプロテアーゼ阻害薬で、血友病の患者さんで出血傾向が強くなるということがいわれているのですが、本当にその薬を飲んだために出血の頻度が高くなったのかということは、未だによくわからないですね。

海外では何かイベントが起これば必ずレポートしますので、血友病の患者さんだと、関節の出血が起こったり、血尿が起こったりということが時々あるわけですが、そういうのを全部レポートしますので、それが本当にその薬のために増えたのかというところまではつきりしないこともありますし、消化器症状の場合でも、抗生物質とかいろいろ他の薬をたくさん使っている場合が多いので、どの薬によるものかとか、あるいはその感染症による症状なのか、区別が難しい時が往々にしてあります。

島田 他にありますか。

熊谷(直秀) 初めの頃はHIV感染症、すなわちエイズではなかったわけで、エイズといわれるようになるまでの間はまだHIV感染症に……。

木村 HIV感染症、あるいは無症候性キャリアというような表現を使っています。

熊谷 今はそれが、ウイルスの数が一万ぐらいから治療したほうがよいというようなことからいくと……。

木村 無症候でもウイルスが多ければ多いほど進行が早いということがわかっています。あるレベル以上のウイルスが検出された人は、無症候でも治療をするようにという考え方になってきています。

熊谷 エイズと認めてしまつてよいわけですか。

木村 いえ、エイズではありませんが、HIV感染症の治療をするということとです。それが進まないようにすることです。

熊谷 でもHIV感染症には全く不顕性感染症はないものとして、いずれは感染が発症するということに考えてよいのですか。

木村 統計的には五、六%の方が、感染はしているけれども一生ずっとエイズを発症しないで天寿を全うするだろうというように推定されています。そういう人々には治療は必要ないわけですが、その方々をどうやって治療の対象から除外していくかということが一番のポイントになるのですが、現在の考えでは一mlあたり五〇〇個ないし一万个以下のウイルスの人は恐らく進行が非常に遅いだろうし、場合によっては治療のいらぬ群かもしれないということで、要治療の一つの基準として五〇〇〇個以上ということになったわけですね。

熊谷 ウイルスにはC型肝炎などではタイプがいろいろあるようですが、このHIVは、ヒトに関しては一種類ですか。

木村 大ききHIV-1とHIV-2との

というのがあって、世界的に広がっているのがHIV-1のほうです。HIV-2は西アフリカのわりあいと限られたところにしか今のところ流行していません。HIV-1の中にも、島田先生たちのほうがお詳しいと思うのですが、八つのタイプ(グレイド)に分けられていて、それぞれ少し性質が違うのだからと思います。ただ、そういう八つのグループがあっても、それは大雑把に分け方で、一人の個体の中にも、CD4に感染するたびに一箇所ずつmutationが起こっていきますので、クワジスपीシスといっていますけれども、何万種類ものウイルスが一人の体の中をめぐっているのです。ですから非常にそこは複雑なものだと思います。

熊谷 ヒトでないサルなどでは、ある種のHIVにかかっている、別のほうのHIVにかかると前のほうが発症しなくなってしまうというようなことを聞いたこともありますが、そういうことはあるのですか。

木村 ヒトの場合にはHIV-1と2が共存している地域があるわけですが、どういふ広がりをしているかというのをみていきますと、HIV-1のほうがほとんど広がっていきけれども、2のほうはあまり広がっていないというようなことも報告されていて、それはウイルスの感染力であるとか、病原性の強弱に関わってくるのだからと思うのです。ご指摘の通り、HIV-2に感染している人HIV-1にかかりにくいという報告があります。しかし両方に感染している例もあ

ったように思います。島田先生、如何でしょうか。

島田 1と2に関してはダブルインフエクションの例があります。

熊谷 現在、一般には抗体の有無で感染を判定していますが、まだ抗体も検出できないような初期で、こういうHIV感染者の血液を輸血した場合に感染する危険性はどの程度でしょうか。

木村 血中にはその時期にはまだ免疫がありませんので、むしろウイルスのほうが高頻度で多いわけ、感染の危険性は高いと思います。献血の血液もそういうものをどうやってみつめていくか。お金をかければいろいろな方法はあると思うのですが、現実にはそれだけお金をかけて一〇〇万人に数人というものをみつめていくことのcost-benefitの問題なのではないかと思っています。人命がかかっているので、経費のことはいついられないのも事実ですが。

門脇(孝) ZDVと3TCとIDVの三者を併用すると非常に効果が強い。ウイルスの量が二桁ぐらい減るというようなお話ですが、ウイルスの量が少なかつたり、CD4の数が比較的ある場合にも、やはり最初から三者を併用して使うのがよろしいのでしょうか。それとも一つぐらい取っておいて、二者併用で開始して効かなくなつた時にまた一つ加えるというのがよろしいのでしょうか。

木村 今のお話のように大分進んだ状態の患者さんというのは、ひよっとすると治療を誤るとラストチャンスかもしれないので、そういう時には私の考えですけれども、患者さんが飲めれば、今おっしゃられた三者でスタートするのが得策ではないかと思っています。

島田 どうも結核の化学療法と同じように考えてもあまり間違いはないということですかね。

木村 似たところが多いと思います。針差し事故などの時の感染予防にも、その三者がよいのではないかと思えます。AZTだけで針差し事故直後から飲むと〇・五%とか〇・四%といわれている感染確率をさらに七九%抑制できますが、この三者でいくとそれ以上の予防効果が期待できるのではないかと思っています。

島田 他に如何ですか。

村田(純一郎) かつて、発病した患者の死亡率が高く、死亡者は年ごとに倍増していくのだという話を聞きましたけれども、現在発病しますとどのぐらいで亡くなつていられるのでしょうか。

木村 私たちが始めたころはエイズ発症後半年とか一年もたせるのが限界のような状況でしたが、最近は大体平均三年ぐらいいは持ちこたえているのではないかと思います。治療法がよくなればもっともつとそれを延ばせるだろうと思います。日和見感染症の予防とか治療についても大分進歩してきましたので、そういうものとうまく組み合わせたいくと、もう少し延ばせるのではないかと思っています。

村田 一〇〇%死亡という……。

木村 最終的には今のところ非常に死亡率は高いと思います。どれぐらい延ばせたかという段階です。

村田 日本では癌が死因の第一位なのですけれども、アメリカでは癌がエイズ患者にどの程度併発しているのか。例えば胃癌だとか肺癌とか。

木村 immune surveillance が悪くなるので悪性細胞ができた時にそれを感知できないで癌が大きくなるということですから、いろいろな癌があり得ますが、エイズで多いのはB細胞の悪性リンパ腫とカポジ肉腫です。その他の癌については、HIV感染を持っていない人より発生率は高いけれども、非常に多いということではありません。

村田 アメリカでは結核を発見するとHIVではないかというように考えるようですが、昔の日本の結核というのは最終的には空洞ができて、咯血して死亡しているということなのですけれども、アメリカのHIVの結核患者の死因というのは、やはりそのような日本の前の状況と同じと考えてよろしいのですか。

木村 肺病変もありますが、主にdisseminateして、粟粒結核のタイプをとります。免疫力があればその局所に封じ込めができるわけですが、それができないための結核菌が全身に広がって、耐性菌でしたらそれが命取りになるというようなことです。日本ではまだ耐性結核の例は非常に少なく、あまり問題になっていませんが、アメリカの大都市ではこのエイズ患者における多剤耐

性結核が大きな問題になっています。

島田 他にどなたかありませんか。

抗エイズ薬で、逆転写酵素阻害薬の中で、B型肝炎の治療に用いて、二四週から一年やってやめたら肝機能が悪くなって死亡したという例が報告されています。あれは……

木村 3TC、ラミブジンですね。HIVの場合にも、先ほどご質問もありましたが、やめた時にB型肝炎の時のようにリバウンドするのかもしれないが気になっていましたけれども、今までにその治療が終わった段階でやめてしまったケースが何例かあって、それらでみているとリバウンドはなかったようです。

島田 化学療法だけでいきそうですか。それと治療用のワクチンとか、もつと他のストラテジーがあるのではないのでしょうか。

木村 遺伝子治療とかですね。いろいろな助けを借りながら将来的にはやっつけていくことになるのだらうと思うのですが、今のところやはり化学療法が一番強力ですし、例えば、遺伝子治療にしても試験管内でHIVの発現をどれだけ抑えられるかというのをみてみますと、せいぜい二logぐらいです。あるいは二logまでいかない、それぐらいの効果です。試験管の中でもそれぐらいです。それを先ほどの併用療法でいくと、ヒトの中でも二logぐらいはいけると。それでさらによい薬が出てくれば三logぐらい下げられる可能性もあるということを考えますと、やはり化学療法が中心になっていくと思うのですが、

限界もあると思いますので、遺伝子治療なりワクチンなりというものを、これまで併用していく時代がくるかもしれません。

ワクチンで難しいのは、プロトタイプとなったウイルスには効くけれども、どんな変異をしていきますので、いつしかそのワクチンから逃れるウイルスができてしまつて効かなくなるということが起こるので、やはり何か非常に工夫をしたワクチンでないとは対応できないのではないかなと思います。

島田 他にbreakthroughのような治療の可能性はないですか。

木村 今のところはないようです。例えばANJなどでドーンと叩いて、それで骨髄移植をしたというケースもあるのです。それが目的でやったのではなくて、lymphomaの治療のために化学療法をやつて、その時にANJもたくさんやって、その後骨髄移植をしたというような例がありました。やはりHIVは生き残つていて、その後増えてしまったというようになりました。免疫療法、その他いろいろ工夫はされているのですが、まだbreakthroughには至っていないです。

島田 これだけ感染機序が分子レベルでわかって、リンパ球膜面のHIV受容体の立体構造までわかるのだから、何かもうちょっと格好のよい治療法が出てきてよいのではないかと気がするのですけれども、門脇先生のような若い方はどのようにお考えですか。

門脇 木村先生もおっしゃいました

けれども、ウイルスはいるけれども、結局免疫不全が起らないような治療法。例えばサイトカインや、そのレセプターをターゲットにしたような治療法はないのでしょうか。

木村 サイトカインという面では、 IL-2 が非常に注目されていて、 IL-2 を併用するとCD4がかなり上がるのですが、ただ、それがまだ臨床的なメリットにつながっているかどうかというところまで成績が出ていなくて、とりあえずCD4は増える、非常によい方法であるというところまで出てきています。

門脇 ケモカインのレセプターのCCR5に突然変異があると、HIVに感染しにくい、抵抗性があると報告されていますが、CCR5をブロックするレセプター・アンタゴニストのようなものはどうでしょうか。

木村 ごく最近の「Science」にそれが出たか、出るかだと思います。それをブロックするものがみつかったということと報告があります。それが実際の臨床薬にいつごろ結びつくかまだわかりませんが、そちらの方面もこの一年、急速に進んでいます。

島田 少なくともエイズで死ななくなるような時代がきそうですか。

木村 くると思います。そういう希望を持って励んでいます。

島田 他にどなたか如何ですか。将来エイズで、治らないけれども少なくとも死ななくなる時代がくるであろうということで、本日は終わりたいと思います。ありがとうございます。