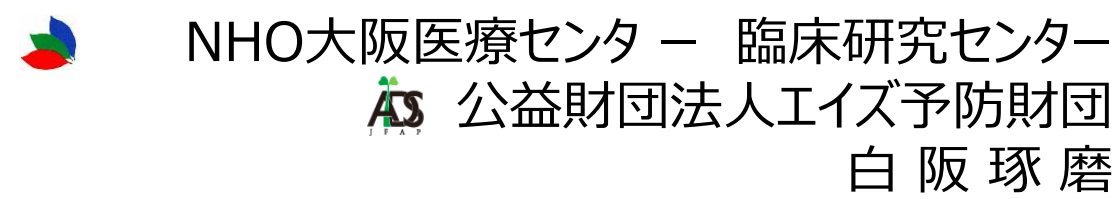


医学の進歩がどう感染症を
克服して来たか
ーHIV感染症を例に挙げてー



Highly active antiretroviral
Therapy (HAART)

Antiretroviral therapy
(ART)

3 剤併用療法の登場

治療の進歩で慢性疾患に

エイズの新しい常識 その1

治療は進んでいます。

いま
HIVでは
死にません



厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「課題克服班（研究代表者 白阪琢磨）」

HIV感染症は治療で大きく変わった。

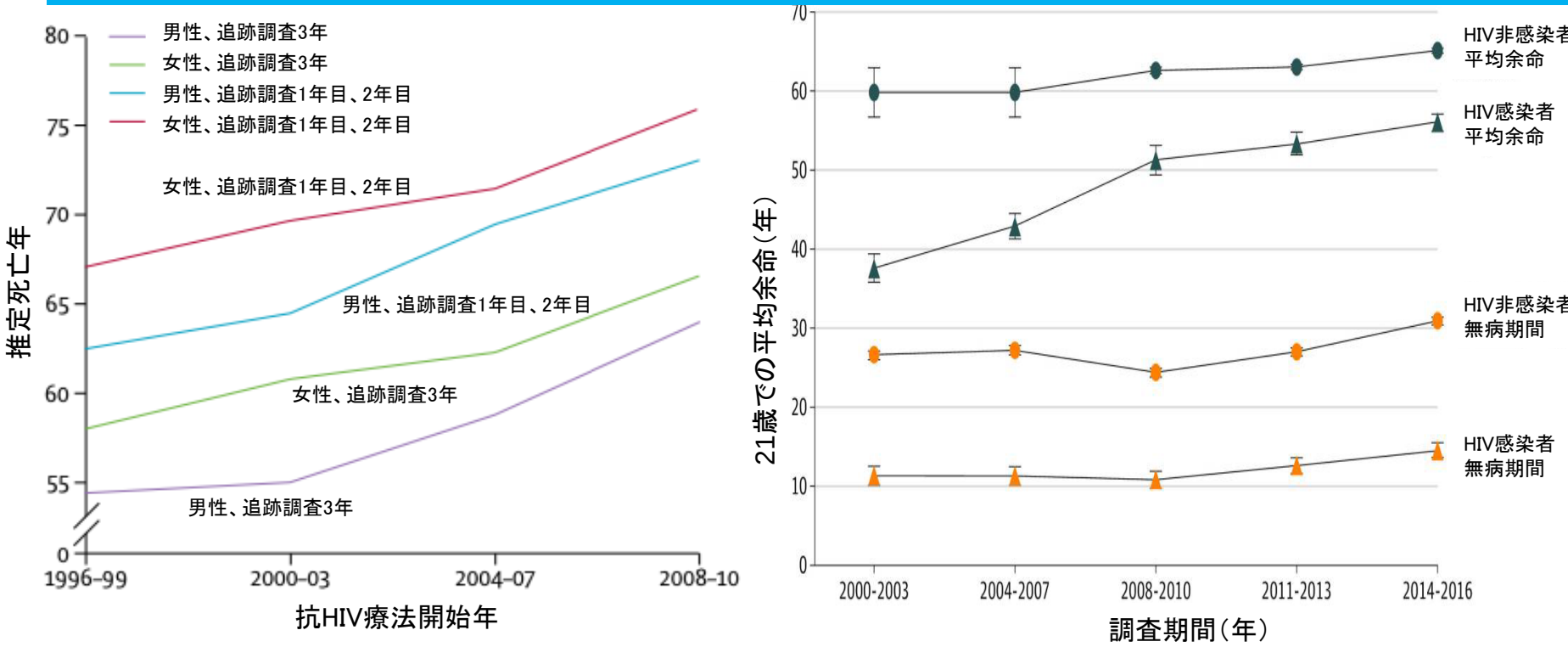
HIV感染症に対する治療が進歩し、
エイズのイメージは大きく変化した。

服薬を継続すれば、

死なない、うつらない慢性の病気。

HIV感染症の治療は大きく進歩しました。

治療でHIV感染者の平均余命は非感染者と大差がなくなりました。



20歳で抗HIV療法を開始したHIV陽性者の平均余命（開始時期別、性別）
平均余命の推定値は、フォローアップの最初の3年間、およびフォローアップの2年目と3年目の死亡率に基づいて求めた。
1996年から2013年の間に抗HIV療法を開始したHIV陽性者の生存：コホート研究の共同分析結果を示す。

HIV感染の有無に関わらず21歳での併存症のない平均期間（Kaiser Permanente、2000-2016）
慢性肝疾患、慢性腎臓病、慢性肺疾患、糖尿病、癌、または心血管疾患の6つの一般的な併存疾患のいずれかが発生するまでの期間（年）を併存疾患のない年とした。それぞれのエラーバーは95%の信頼区間を示します。

出典）*www.thelancet.com/hiv Vol 4 August 2017

出典）J.L. Marcus et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. JAMA Netw Open. 2020 Jun; 3(6): e207954. Published online 2020 Jun 15. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7954

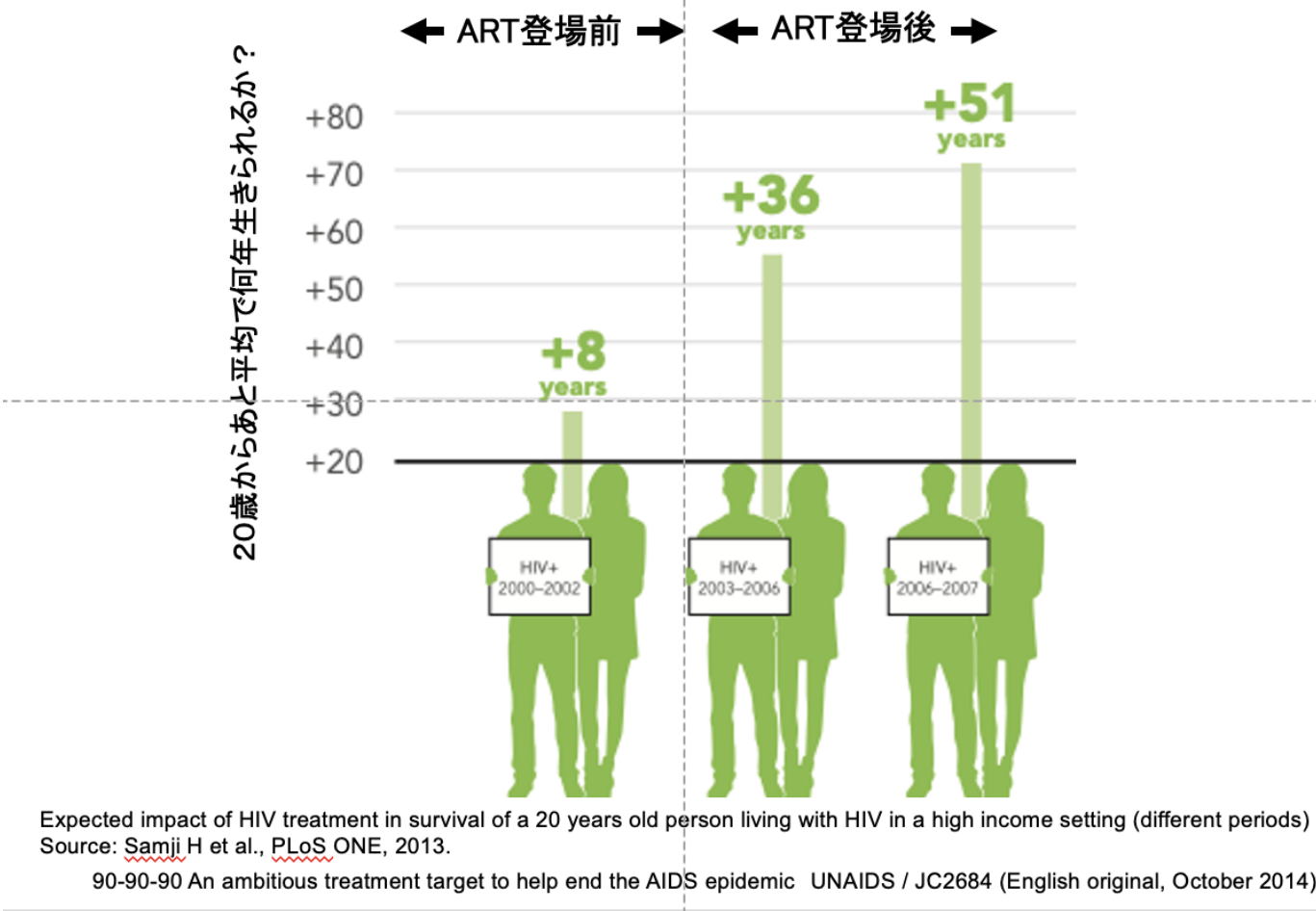
#2

HIVは日常生活ではうつりませんが、
性行為ではどうでしょうか？

#1

HIV陽性者の生命予後は、
治療でどう変わったでしょうか？

HIV陽性者の予後は治療で大きく改善しました。



Expected impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)
Source: Samji H et al., PLoS ONE, 2013.
90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic UNAIDS / JC2684 (English original, October 2014)

1日1回1錠、薬を飲むだけで治療し延命できます

HIVは、
ほっとおけば
致死の病です。
(エイズを発症)

しかし、治療でその
発症は抑えられます。

治療の実態は？
1日1錠の服薬です。



そこで、感染したら
早く病院にかかる
ことが重要です

治療状況の良い陽性者からの性感染の研究

Swiss Statement 2008年2月	いかなる性感染症にも罹患していない効果的なART療法により、ウイルス量が最低6か月以上抑制されている陽性者は、HIVを性感染させることはない。Swiss National AIDS Commission
HPTN052試験 2011年	アメリカ、アジア、アフリカ各国の、主にヘテロセクシュアルの1,763組のセロディスコールド・カップルをHIV早期治療群と待機群とに分けて観察したところ、HIV早期治療群は待機群に比べHIV陰性パートナーへの感染リスクが96%減少した。
PARTNER試験 PARTNERS2試験 2016年、2019年	普段もともとコンドームを使わない性行為を行っている972組のゲイならびに516組のヘテロセクシュアルのセロディスコールド・カップルを調べたところ、ゲイのカップルでは77,000回、ヘテロセクシュアルのカップルでは36,000回のコンドームを使わない挿入を伴う性行為があったものの、検出限界値未満のHIV陽性者から陰性パートナーへのHIV感染はただの一例も認められませんでした。英国
Opposites Attract試験 2017年	343組のゲイカップルにおいて17,000回のコンドームなしのアナルセックスが観察されたものの、やはり検出限界値未満が維持されているカップルでは一例もHIV感染は認められませんでした。オーストラリア

(U=U JapanのHPから(一部改変)。https://uu-japan.jp)

良好な治療状況の患者からは、もう感染しません。

CDC It is now established that someone living with HIV can reduce his or her viral load (VL) below undetectable limit. After assessing a number of large studies, the CDC concluded that individuals who have no detectable VL “have effectively no risk of sexually transmitting the virus to an HIV-negative partner.” People who take ART daily as prescribed and achieve and maintain an undetectable viral load have effectively no risk of sexually transmitting the virus to an HIV-negative partner. September, 2017

今やHIV陽性者が治療で体内のウイルス量を検出限界値未満に抑えられることは確かとなった。大規模研究の結果、CDCはウイルス量が検出限界未満の人からHIV陰性のパートナーにセックスでHIVが感染する危険は無いと結論づけた。抗HIV薬を処方通りに毎日服用しウイルス量が未検出を維持できている人は、HIV陰性のパートナーへセックスでHIVがうつるリスクは実質的にない。 2017年9月

The Washington Post [U=U] is the campaign credited with beginning to change public perception of HIV transmissibility. December, 2017
UNDETECTABLE=UNTRANSMITTABLE

[U=U] は、HIV感染(伝播)について社会的な認識の変化を促すキャンペーンである。 2017年12月

エイズの新しい常識 その3

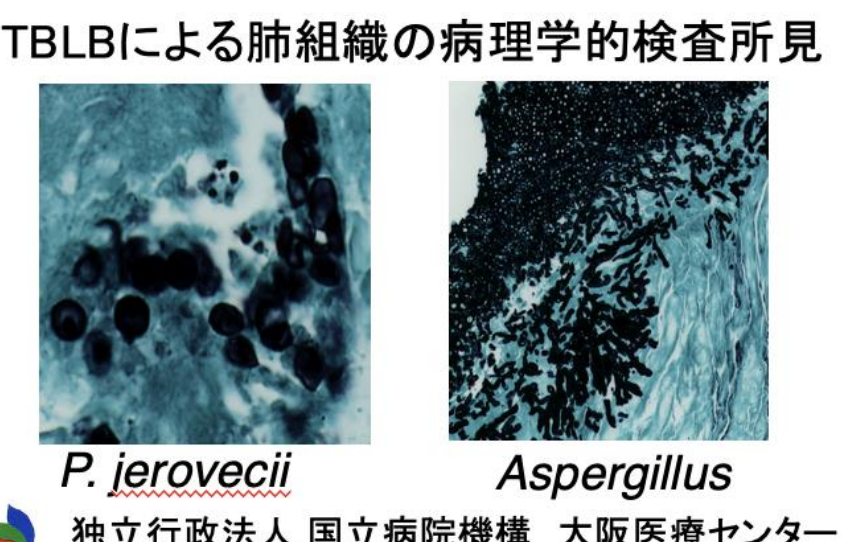
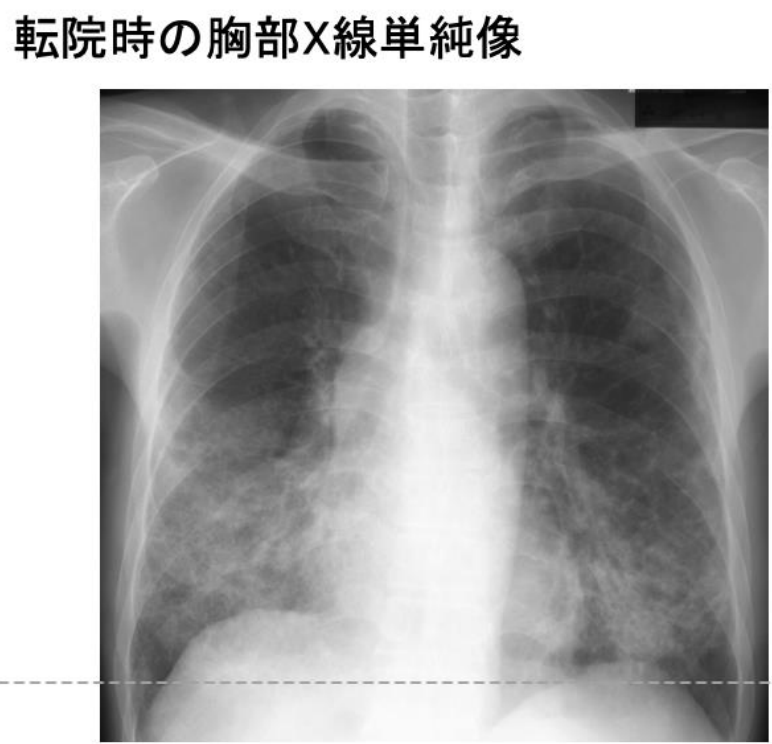
1日1錠で良い。 令和4年5月には1~2ヶ月に1回の注射薬も承認。



症例 : 50代、男性

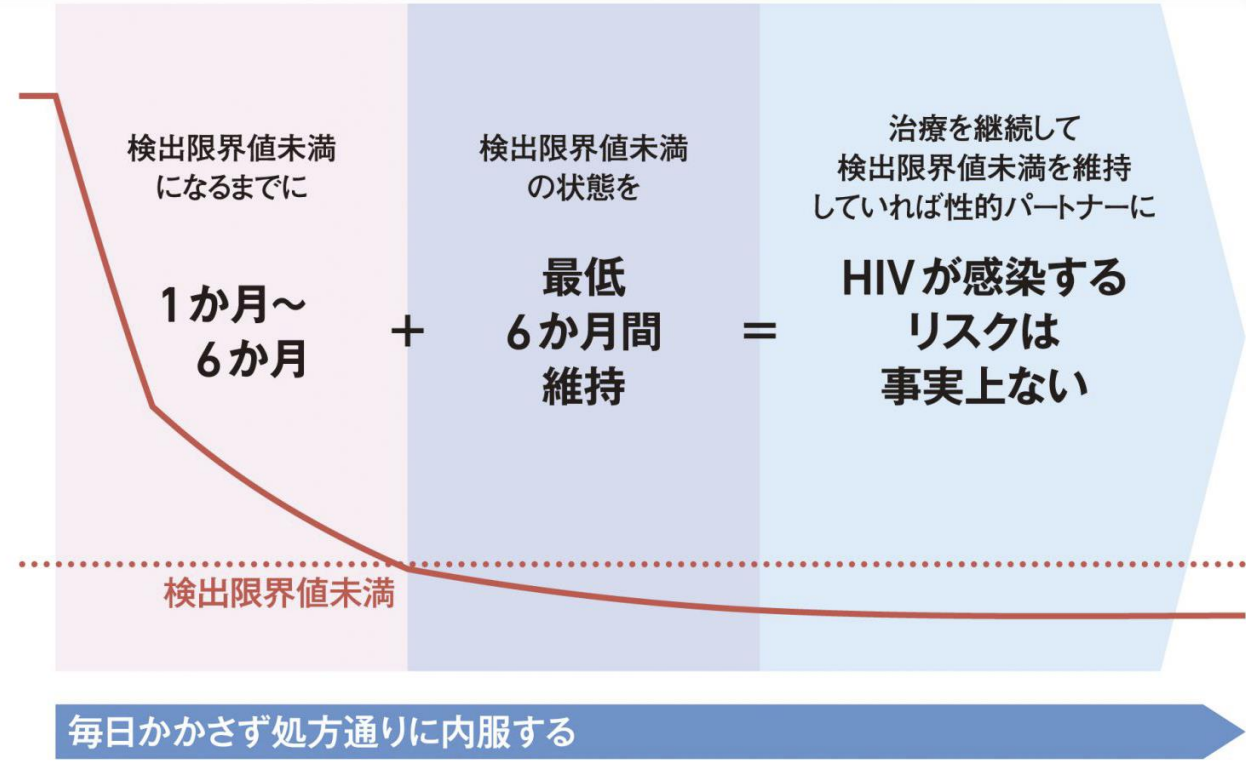
主訴 : 発熱、咳、呼吸困難

現病歴 : 某年12月、声帯白斑症で近医受診、投薬にて軽快。翌年2月初め、38度の発熱を伴う感冒症状が持続、症状改善しないため、同年3月某病院を受診。間質性肺炎を指摘され、入院。入院後、抗生剤を投与されるも肺炎は軽快せず、好酸球性肺炎やBOOP等を疑われ、2度にわたりステロイドパルス療法が行われた。症状の改善は一時的であり、むしろ肺炎は増悪した。この時、CD4値が低く、HIV感染症を疑い、抗体検査実施し陽性。PCP(AIDS発症)が疑われ、当院に紹介入院となった。



U=U

Undetectable = Untransmittable



<http://uuJapan.jp>

HIVは治療状況が良ければ性行為でもうつらない。
他の性感染症に対するセーフターセックスは必要。

他の性感染症、陽性者との注射針の共有、陽性者の母乳による授乳は感染可能性を否定出来ない。
10 Things to Know About HIV Suppression. NIAID Now/November 14, 2017 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/10-things-know-about-hiv-suppression>

HIV感染症の基礎知識

エイズの新しい常識 その2

治療は進んでいます。

いま
HIVは
うつりません



厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「課題克服班（研究代表者 白阪琢磨）」

原因不明の細胞性免疫不全症

特徴

- 末梢血CD4⁺T細胞数の激減
 - 青年男性(多くは男性同性愛者) → ゲイ病 → AIDSと命名
 - 発症すれば予後1~2年 血友病患者 輸血歴患者 1982
- 推定された原因
- 感染症?(CMV?)、生活(栄養?)、薬?

ORIGINAL ARTICLE ARCHIVE

An Outbreak of Community-Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia—Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction

Henry Masur, M.D., Mary Ann Michelis, M.D., Jeffrey B. Greene, M.D., Ida Onorato, M.D., Robert A. Vande Stouwe, M.D., Ph.D., Robert S. Holzman, M.D., Gary Wormser, M.D., Lee Brettman, M.D., Michael Lange, M.D., Henry W. Murray, M.D., and Susanna Cunningham-Rundles, Ph.D.
N Engl J Med 1981; 305:1431-1438 | December 10, 1981 | DOI: 10.1056/NEJM198112103052402

Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vézinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum and L. Montagnier. *Science* 20 May 1983: Vol. 220, No. 4599, pp. 868-871. LAV 1983



AbstractA retrovirus belonging to the family of recently discovered human T-cell leukemia viruses (HTLV), but clearly distinct from each previous isolate, has been isolated from a Caucasian patient with signs and symptoms that often precede the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). This virus is a typical type-C RNA tumor virus, buds from the cell membrane, prefers magnesium for reverse transcriptase activity, and has an internal antigen (p25) similar to HTLV p24. Antibodies from serum of this patient react with proteins from viruses of the HTLV-I subgroup, but type-specific antisera to HTLV-I do not precipitate proteins of the new isolate. The virus from this patient has been transmitted into cord blood lymphocytes, and the virus produced by these cells is similar to the original isolate. From these studies it is concluded that this virus as well as the previous HTLV isolates belong to a general family of T-lymphotropic retroviruses that are horizontally transmitted in humans and may be involved in several pathological syndromes, including AIDS.

Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) RC Gallo, PS Sarin, EP Gelmann, M Robert-Guroff, E Richardson, VS Kalyanaraman, D Mann, GD Sidhu, RE Stahl, S Zolla-Pazner, J Leibowitch, M Popovic. *Science* 20 May 1983: Vol. 220 no. 4599 pp. 865-867. HTLV-III

Acquired Immunodeficiency Syndrome

後天性 免疫不全 症候群

AIDS
HIV

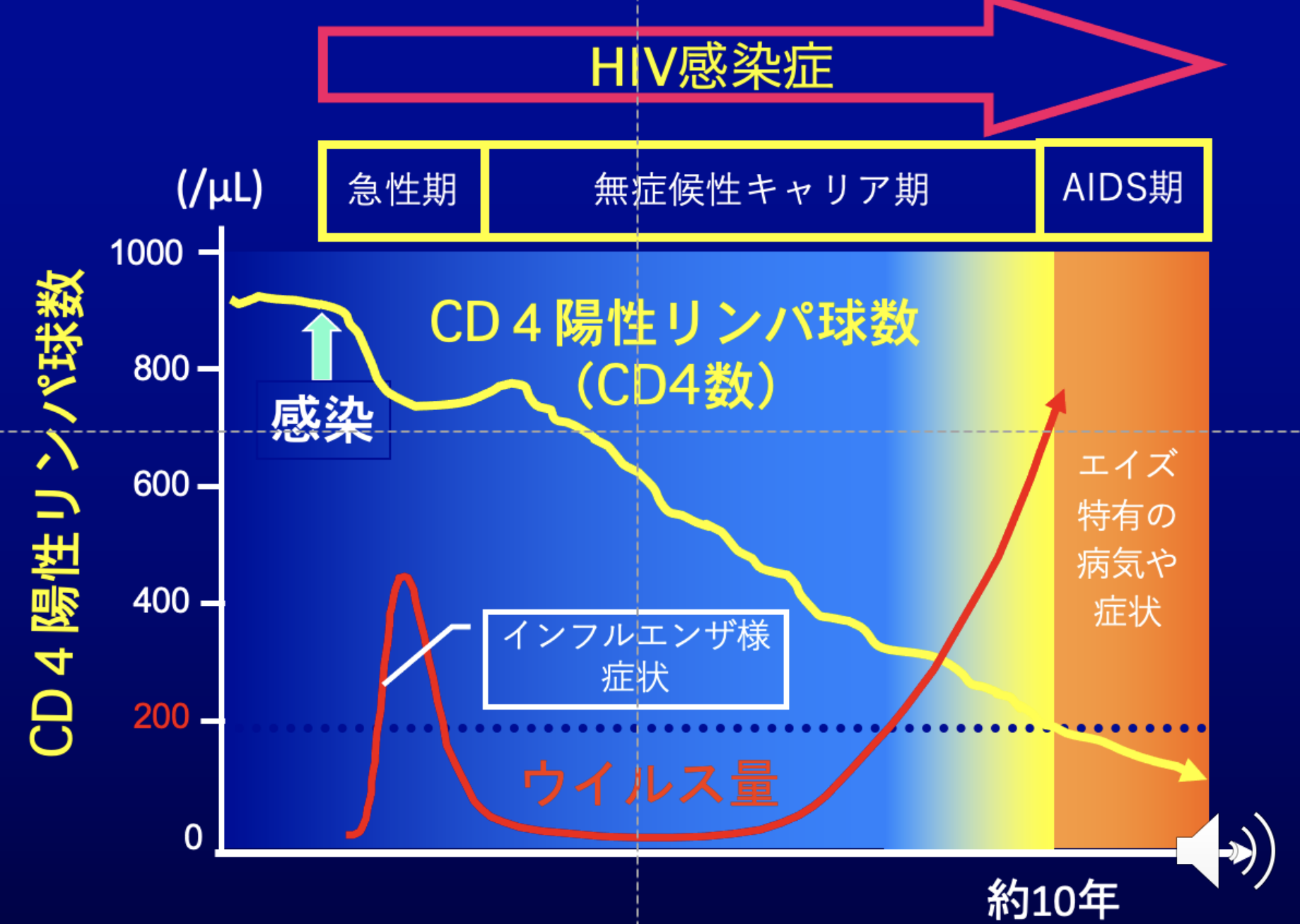
病気の名前

病原体の名前

Human Immunodeficiency Virus

ヒト 免疫不全 ウイルス

HIV感染症の 自然経過、病期（未治療）



急性感染の主症状

症状	頻度	検査値異常	頻度
発熱	80～90%以上	血小板減少症	45%
倦怠感	70～90%以上	白血球減少症	40%
発疹	40～80%以上	肝機能異常	21%
頭痛	32～70%		
リンパ節腫脹	40～70%		
咽頭痛	50～70%		
筋肉関節痛	50～70%		
嘔気、嘔吐、下痢	30～60%		
盗汗(寝汗) 50%			
無菌性髄膜炎	24%		
口腔潰瘍	10～20%		
性器潰瘍	5～15%		

☆伝染性単核球症

発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹、
(発疹)、(肝脾腫)
異型リンパ球↑、血小板減少、(汎血球減少)
肝機能障害

EBウイルスの急性感染：VCA IgM陽性
類似の病態：CMV、HIVなどの急性感染

40%～90%の感染者で、感染の1ヶ月前後に上記症状が出現

Kahn, J. O. et al. N Engl J Med 1998;339:33-39より改変



AIDS期（AIDS指標疾患）

A. 真菌症

1. カンジダ症
2. クリプトコッカス症
3. コクシジオイデス症
4. ヒストプラズマ症
5. ニューモシスチス肺炎

B. 原虫症

6. トキソプラズマ脳症
7. クリプトスポリジウム症
8. イソスポラ症

C. 細菌感染症

9. 化膿性細菌感染症
10. サルモネラ菌血症
11. 活動性結核
12. 非結核性抗酸菌症

D. ウイルス感染症

13. サイトメガロウイルス感染症
14. 単純ヘルペスウイルス感染症
15. 進行性多巣性白質脳症(JCウイルス)

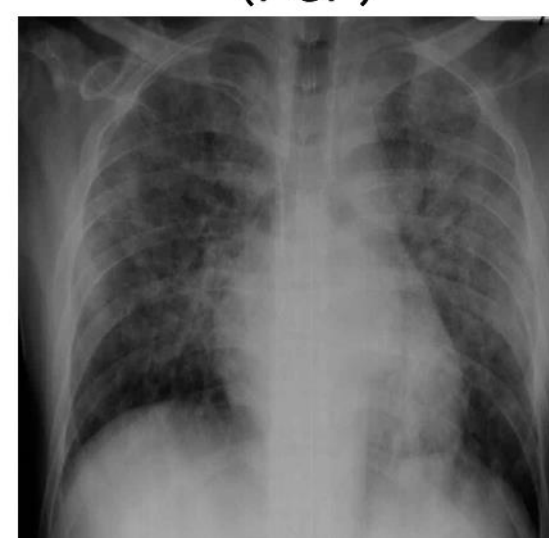
E. 腫瘍

16. カポジ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫
19. 浸潤性子宮頸癌

F. その他

20. 反復性肺炎
21. リンパ性間質性肺炎
22. HIV脳症
23. HIV消耗性症候群

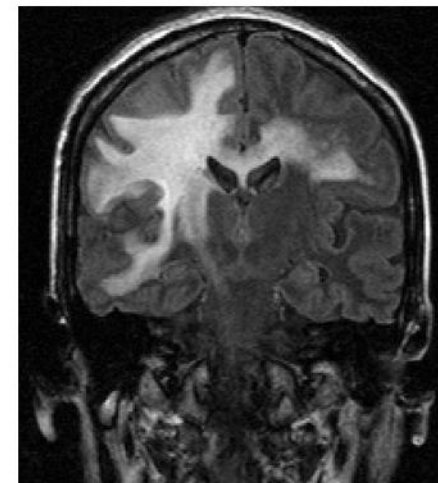
ニューモシスチス肺炎
(PCP)



サイトメガロウイルス
網膜炎



進行性多巣性白質脳症
(PML)



カンジダ性食道炎



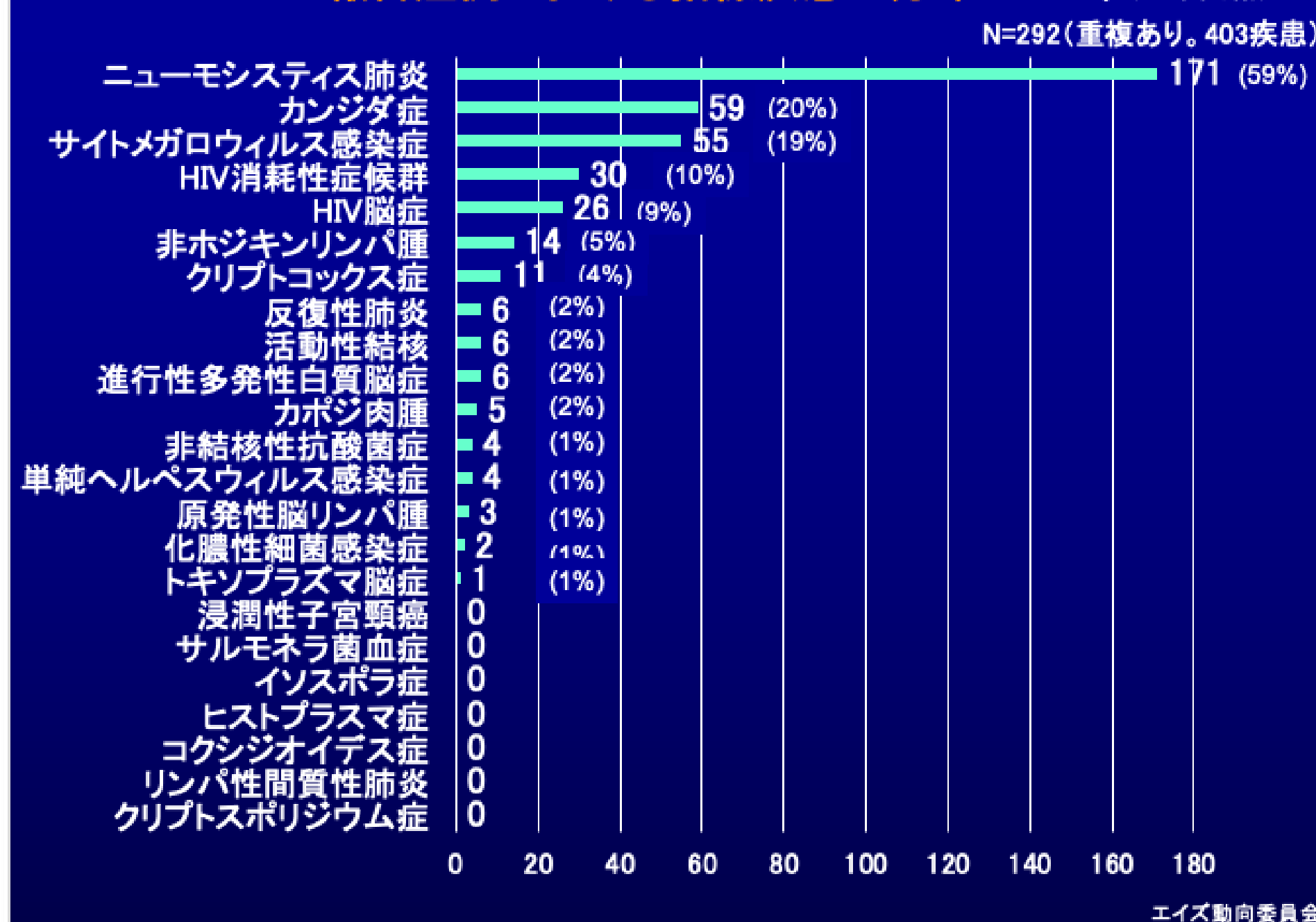
カポジ肉腫



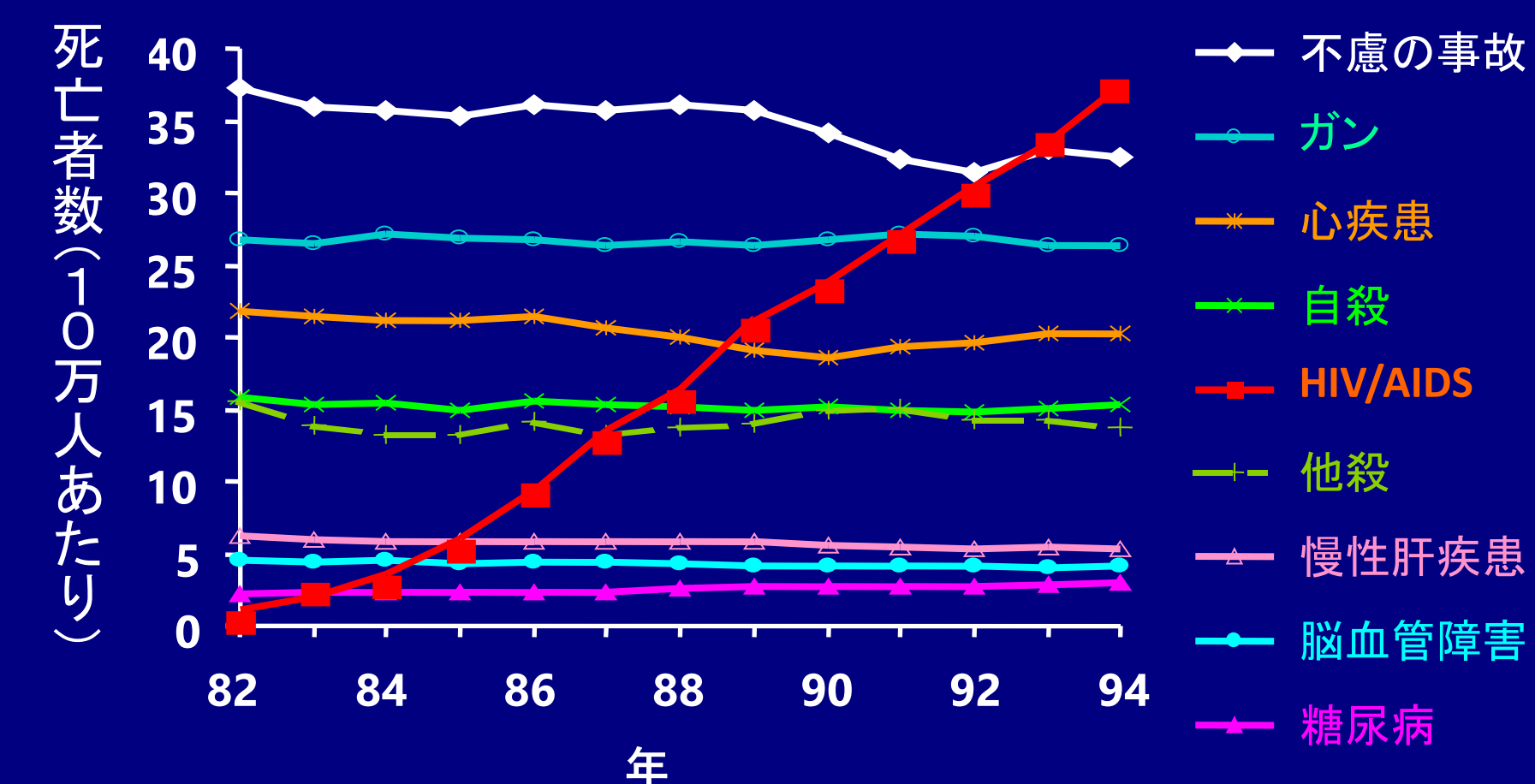
悪性リンパ腫



AIDS報告症例における指標疾患の分布 2020年(日本国籍)



死因別年間死亡率の推移（25-44才、米国）



National Center for Health Statistics
National Vital Statistics System

かつて、

HIV感染症/AIDSは致死の病であり、

日常生活では感染しないが、

根強い偏見と差別があった。

感染症と、どう向き合うか？

AIDS Charities Diana



そんなまだ治療法の無い時代であったが、疫学調査で、握手やハグなどの普段の生活ではHIVは感染しないことが既知に知られているにもかかわらず、HIV陽性者への根強い偏見や差別を持つ国民への啓発と陽性者支援の一環として、英国のダイアナ妃はエイズ孤児院やエイズのライトハウスを訪問し、陽性者との握手やハグの様子を写真で世界にメッセージを送った。(白阪訳)

DIANA FOREVER より

世界エイズデー

- 世界エイズデーは世界規模でのエイズ蔓延の防止、エイズ患者やHIV感染者に対する偏見・差別の解消を目的として、1988年に世界保健機関(WHO)によって定められた記念日。

- 12月1日

- シンボルは赤いリボン(感染者・患者への連帯を表す)。

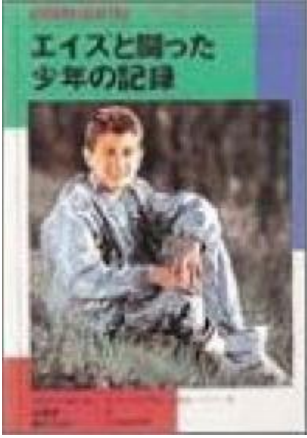


Ryan White



12 6, 1971- 4 8, 1990

Ryan White at a fundraising event in Indianapolis, Indiana in the Spring of 1989.



医師には「他の生徒に危険はない」と言われたが、当時HIV/AIDSはほとんど理解されていない病気であったため、コーコモの多くの教師と両親は復学を認めず、生徒たちは彼に厳しい偏見の目を向け続けた。最終的に、ホワイトの家族は同じインディアナ州のシセロへ移転せざるを得なくなった。シセロの学校の教師や生徒たちはエイズに関する教育を受けていたため、彼は以前よりも良い環境で学業に専念できたという。このことは長い法廷闘争の中で大きく報道された。

この間、ホワイトは多くのメディアに登場し、エイズに関する広報活動の分野で多大な貢献をした。彼は多数のテレビ番組出演やエイズ教育のための講演会を行い、各界の多くの著名人たちと幅広い交流を得た。とりわけ親しい友人となったのは音楽家のエルトン・ジョンとマイケル・ジャクソン、テレビ番組司会者のフィル・ドナヒュー (Phil Donahue) などであった。

Ryan White Comprehensive AIDS Resources Emergency (CARE) Act (Ryan White Care Act : enacted 1990)

1990



President Bush signs the Ryan White HIV/AIDS Treatment Modernization Act of 2006, in the Oval Office, December 19, 2006.



President Obama signs the Ryan White HIV/AIDS Treatment Extension Act of 2009.

抗HIV治療の進歩

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 82, pp. 7096–7100, October 1985
Medical Sciences

3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*

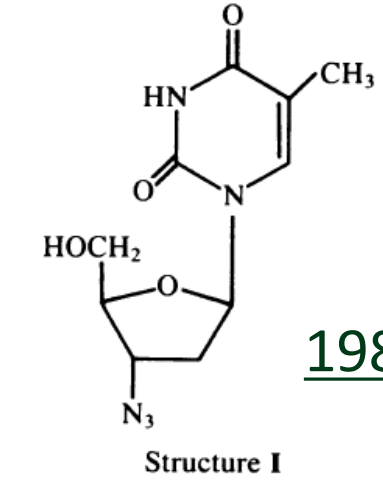
(Inhibition of human T-lymphotropic virus type III/thymidine analogue/acquired immune deficiency syndrome/retrovirus)

HIROAKI MITSUYA*, KENT J. WEINHOLD†, PHILLIP A. FURMAN‡, MARTY H. ST. CLAIR‡, SANDRA NUSINOFF LEHRMAN‡, ROBERT C. GALLO§, DANI BOLOGNESI†, DAVID W. BARRY‡, AND SAMUEL BRODER*

*The Clinical Oncology Program and †Laboratory of Tumor Cell Biology, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20205; ‡Department of Surgery, Surgical Virology Laboratory, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710; and §Wellcome Research Laboratories, Research Triangle Park, NC 27709

Communicated by Pedro Cuatrecasas, June 28, 1985

3'-Azido-3'-deoxythymidine



1985

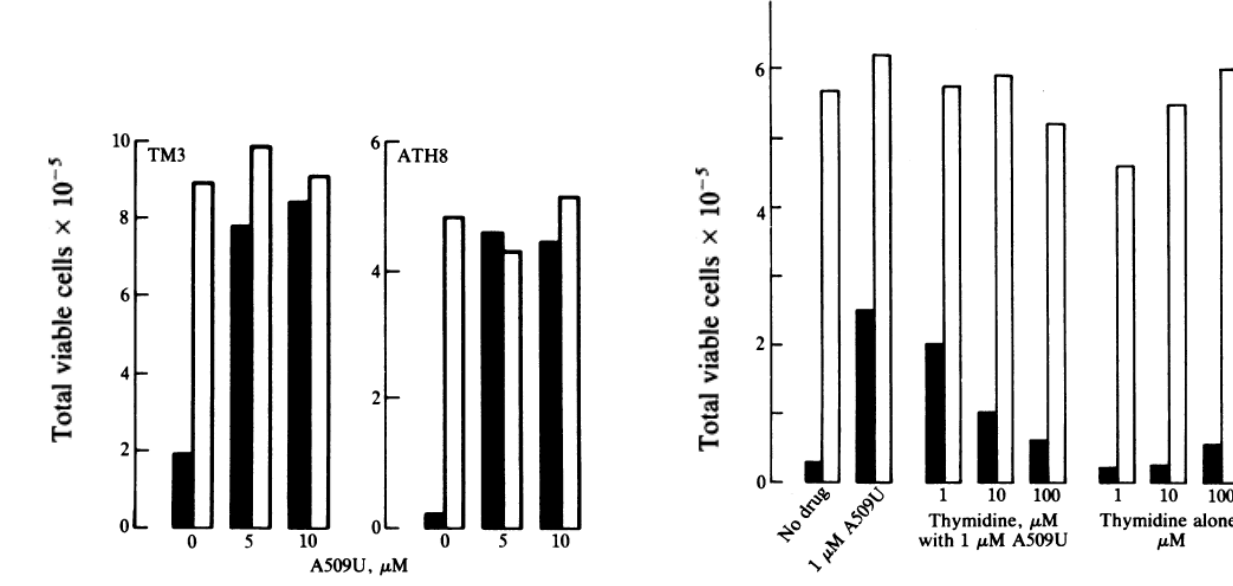
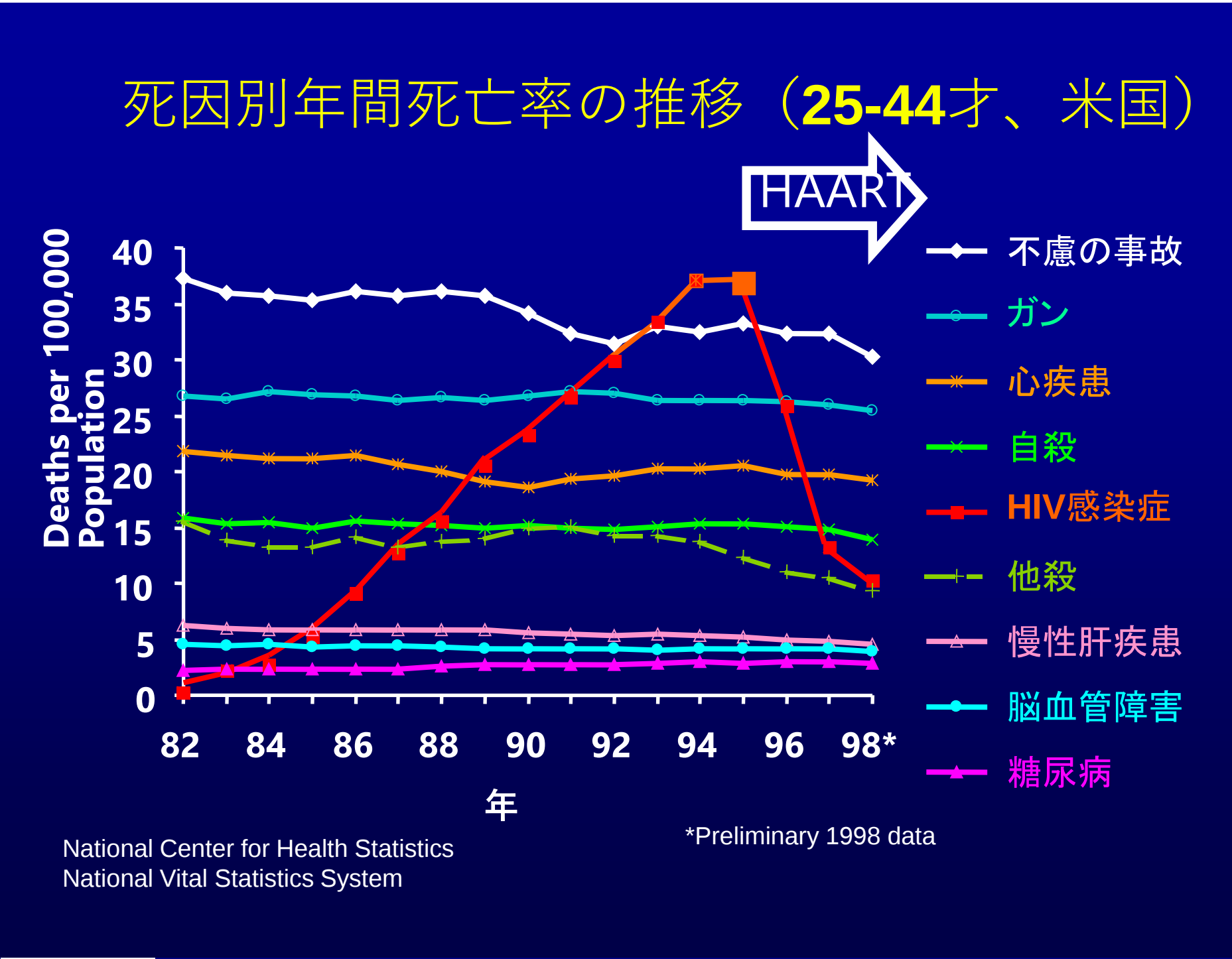
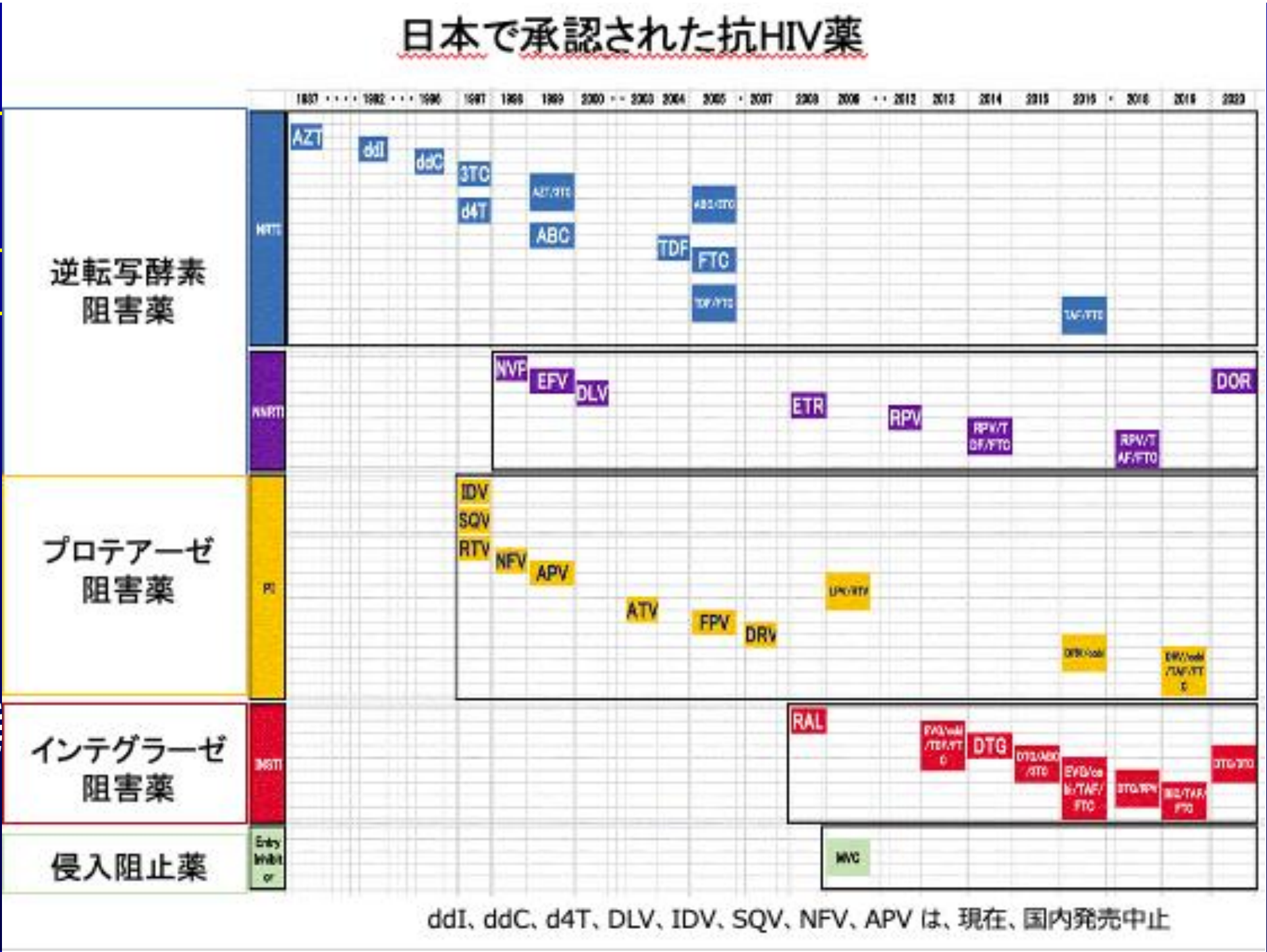
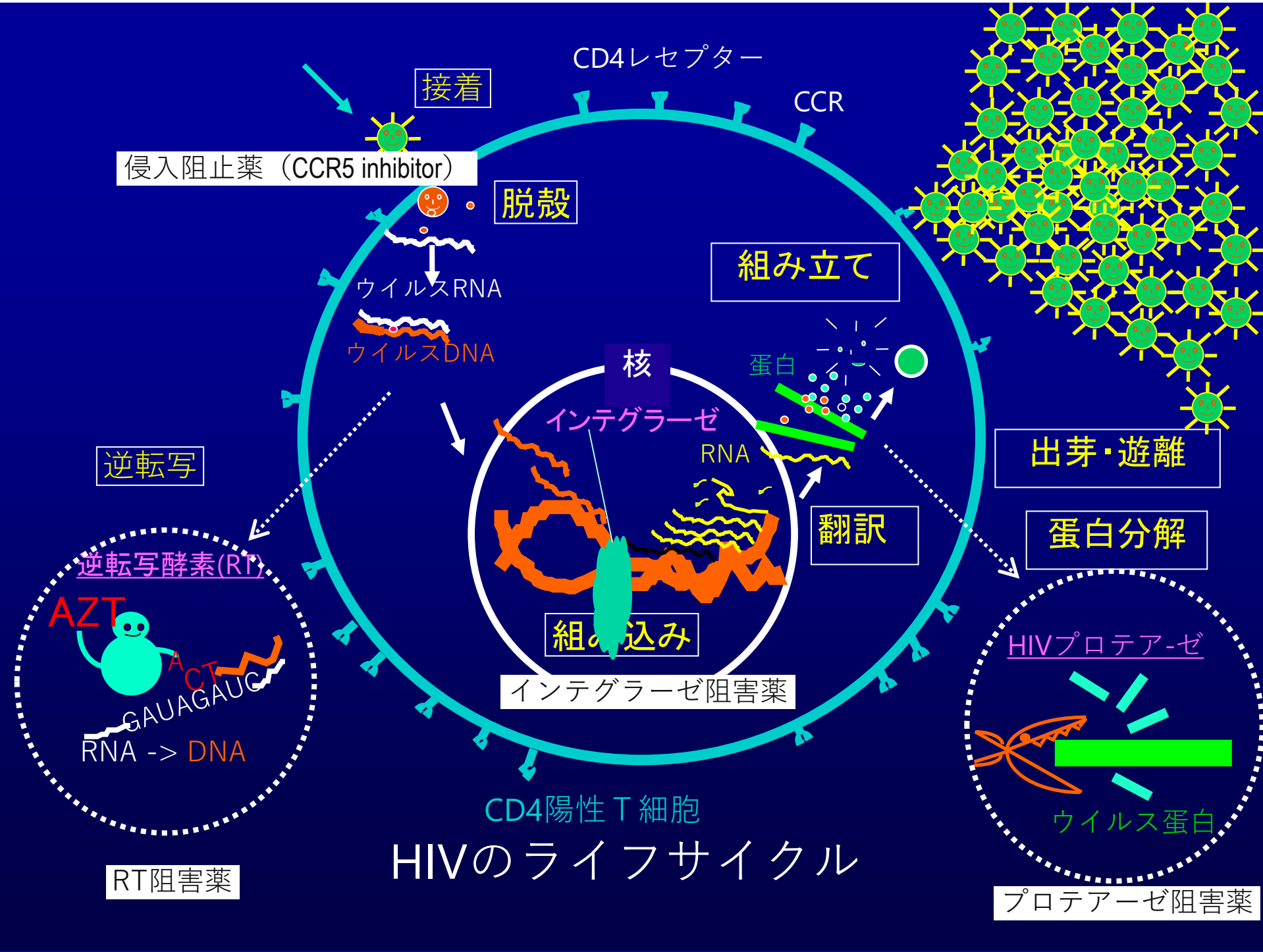


FIG. 2. Inhibition of cytopathic effect of HTLV-IIIb by A509U against helper/inducer T cells and reversal of the inhibitory effect of A509U by thymidine. (Upper) Protective effect of A509U against clones TM3 and ATH8 exposed to HTLV-IIIb. TM3 and ATH8 cells (2 x 10⁵) were exposed to HTLV-IIIb and cultured in the presence of 0, 5, and 10 μ M A509U (o). Control cells were similarly treated, but were not exposed to the virus (o). On days 10 (TM3) or 7 (ATH8), the total viable cells were counted. (Lower) Reversal of the protective effect of A509U by thymidine. ATH8 cells (2 x 10⁵) were exposed to HTLV-IIIb and cultured in the presence and absence of 1 mM A509U and/or 1 to 100 mM thymidine (a). On day 8 in culture, the total viable cells were counted. Similarly treated control cells were not exposed to virus (o).



1991

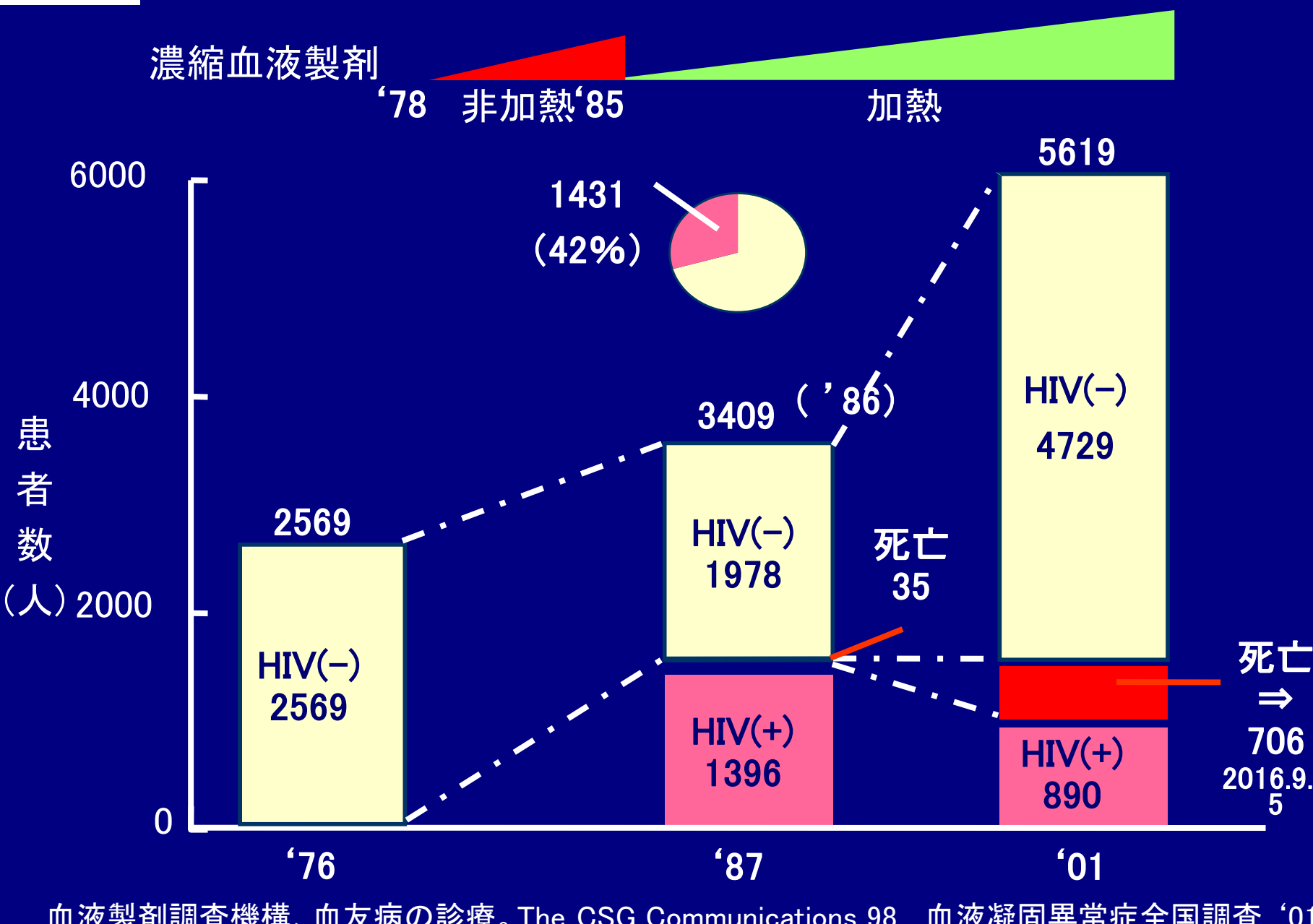
今なら彼はエイズで死ぬことはなかった。

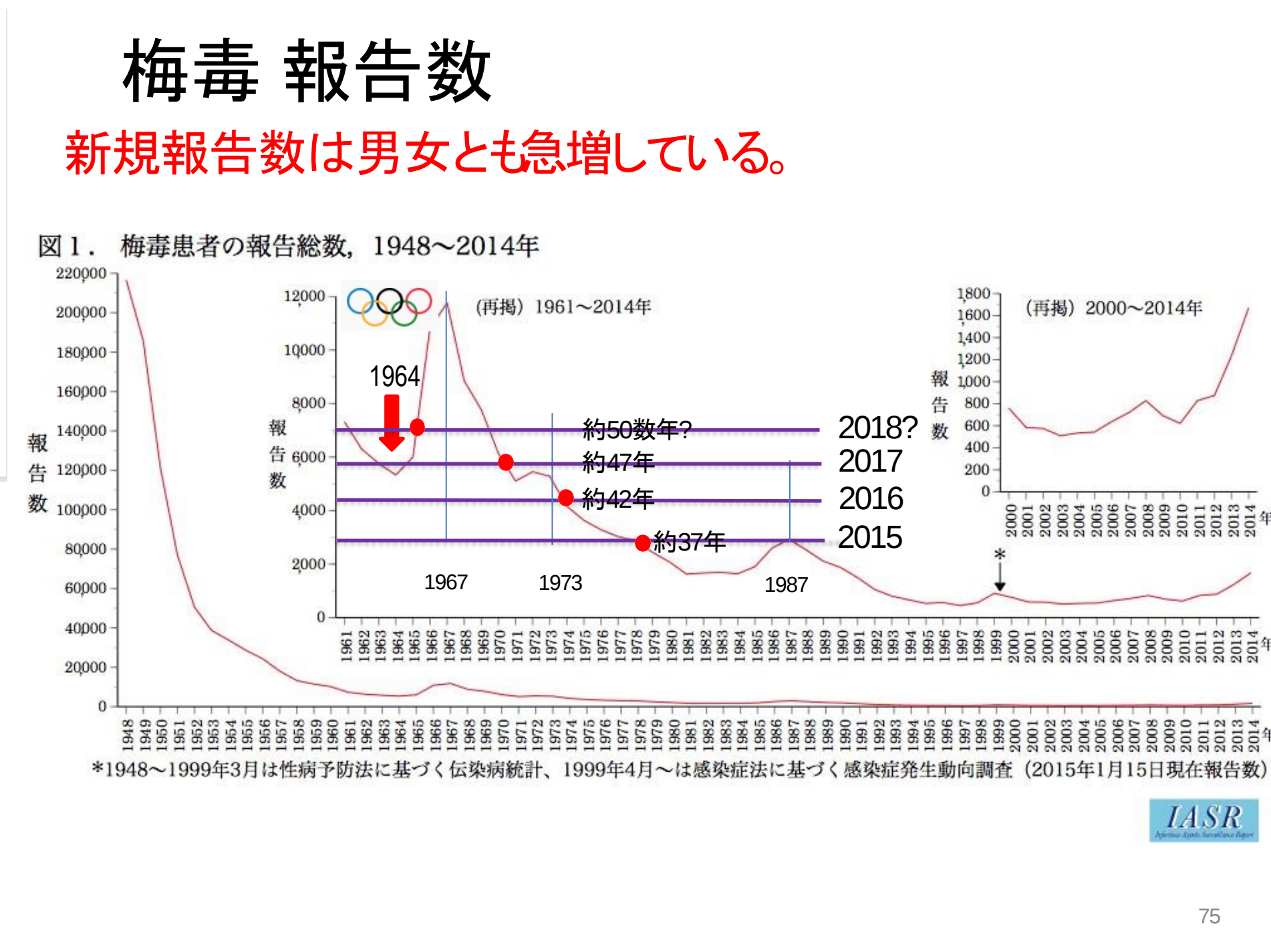
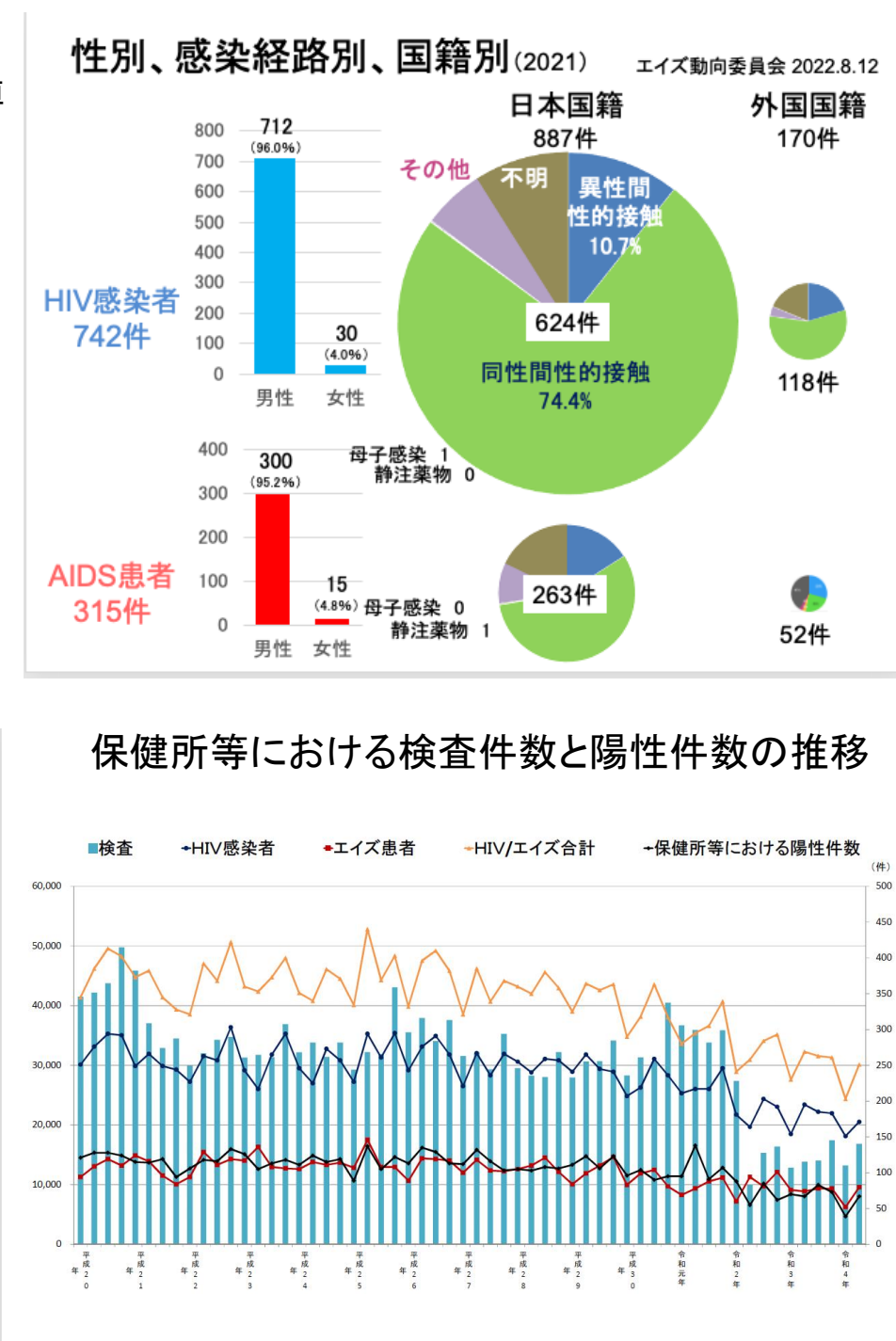
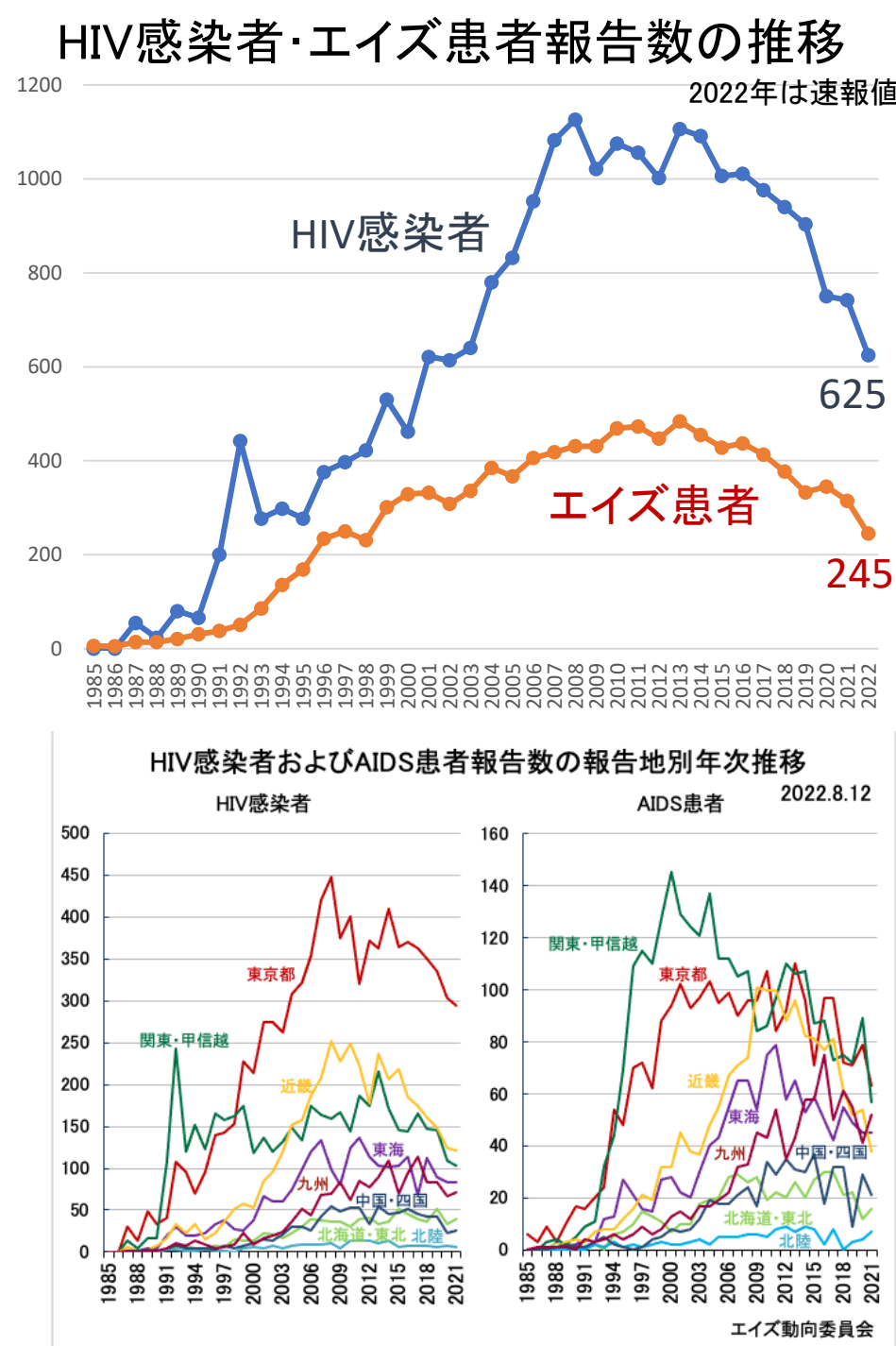
HIV感染症の疫学

2021年の年次報告			
	HIV感染者数*1	AIDS患者数*2	*2/*1+*2
全国	742	315	29.8%
大阪府	82	24	22.6%

エイズ動向委員会

日本 わが国の血友病患者とHIV感染





HIV感染の予防
(コンビネーション予防)

- 教育・啓発
- 輸血液のHIV検査
- 妊婦のHIV検査
- 自発的検査 (保健所等)
- 医療機関での検査
- コンドーム普及
- 化学的予防 (PEP、PreP)

HIVの感染について考えてみましょう

HIVは、いない
汗 涙 唾液 尿 便
うつらない

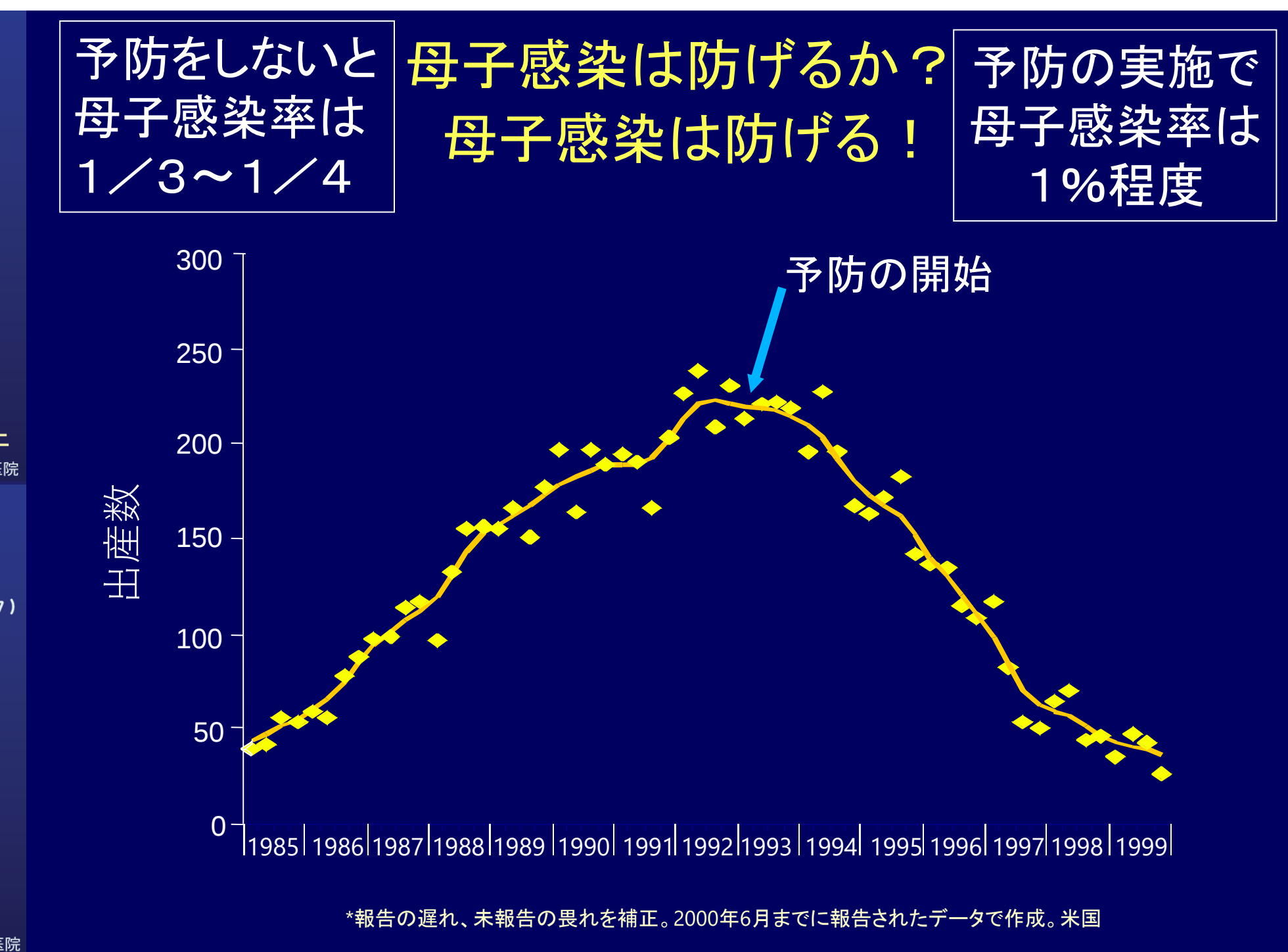
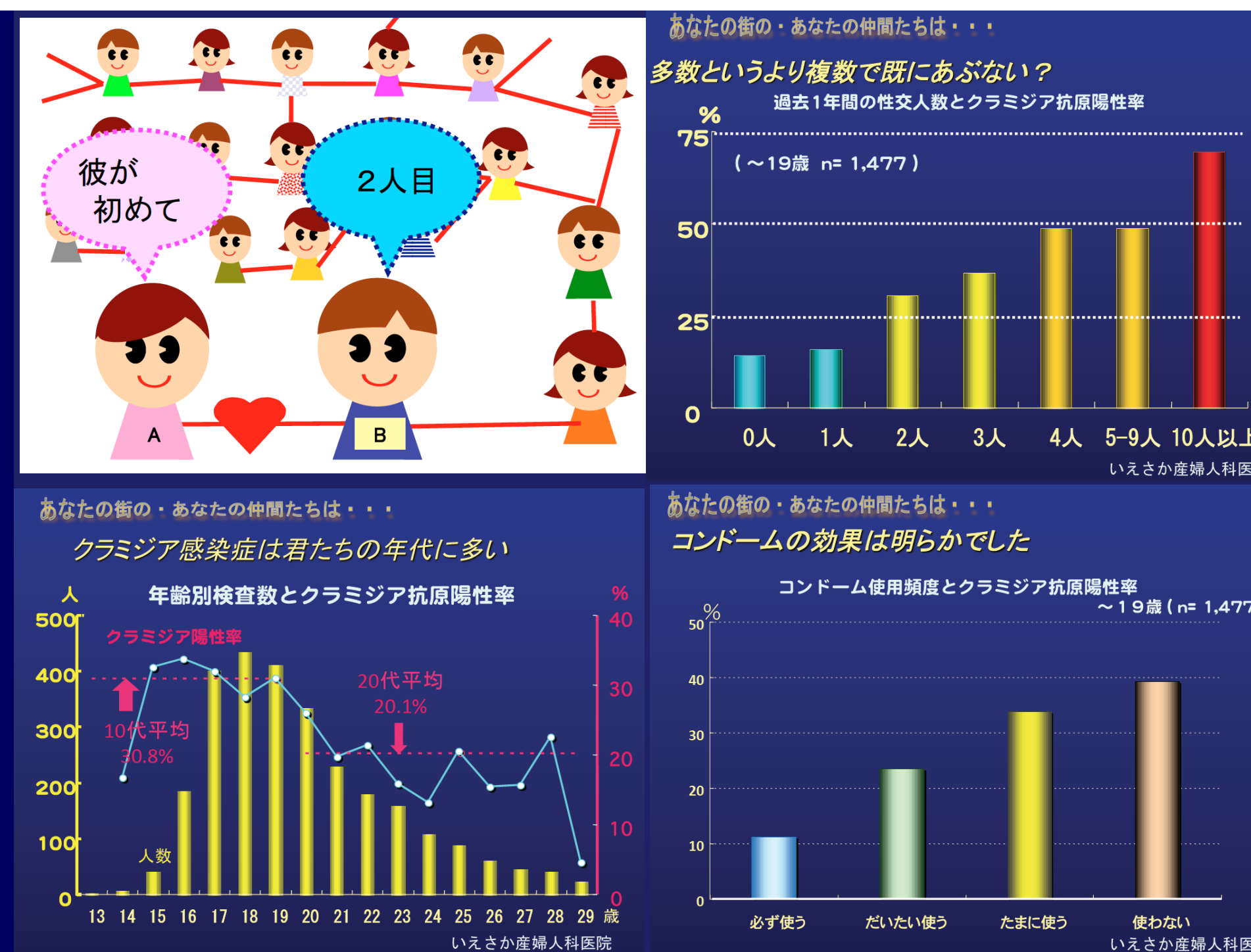
- 話しをする
- 手をつなぐ
- 風呂、水泳
- つり革
- 一緒に鍋をつつく
- 咳、くしゃみ
- ペット
- 蚊
- キス

HIVが、いる
精液 膣分泌液 血液 母乳
うつるかも知れない

- 性行為
- 血液媒介
- 母子感染

・医療上は
体液 (胸・腹水、髄液) にも注意

HIVの感染性 ∝ ウイルス量



• PrEPとは?

Pre-exposure Prophylaxis 暴露前予防内服

暴露前予防内服 (PrEP) は、HIVに感染するのを防ぐために抗HIV薬を服用する事です。PrEPは、医師の指示どおりに服用すると、HIVの感染予防に効果的です。

PrEPは、セックスによるHIV感染リスクを約99%削減します。PrEPは、医師の指示どおりに服用しなければHIV感染予防効果が低下します。PrEPはHIVの感染予防して有効ですが、他の性感染症の感染予防には、依然としてコンドーム使用は重要です。PrEPが医師の指示どおりに実施されていない場合、HIVを予防するために、コンドームの使用も重要です。

<https://www.cdc.gov/hiv/risk/prep/index.html>
米国CDCから引用し和訳 (白飯。一部意訳)

海外ではMSMの方々などでのHIV感染予防に実用し、効果をあげている。日本では国立国際医療研究センター エイズ治療開発センターで研究の一環として実施。PrEPで使用されているTVD、DVY共に日本ではPrEPとしての適応はまだ承認されていない。

今 後 の 課 題

- 教育・啓発の推進
- 治癒に向けた治療方法の開発
- ワクチン開発

HIVandHepatitis.com

HIV感染症が治ったかもしれない例

"Berlin Patient" Still HIV-free 4 Years after Bone Marrow Transplant

SUMMARY: The "Berlin Patient" -- now known to be Timothy Ray Brown -- remains free of any detectable HIV in his blood, gut tissue, and other reservoir sites 4 years after receiving a bone marrow transplant containing stem cells from a donor with the CCR5-delta32 mutation, according to a report in the [December 8, 2010 advance online edition of Blood](#). These findings, his doctors say, "strongly suggest that cure of HIV has been achieved in this patient."

By Liz Highleyman

Long-term control of HIV by CCR5 Δ32/Δ32 stem-cell Transplantation
G. Hütter et al. N Engl J Med 2009; 360:692-698.

Doctor Gero Huetter of Berlin's University Hospital 'Charite,' speaks to the press about the miraculous recovery of his patient.

Timothy Ray Brown ist 44, US-Bürger und lebt in Berlin. Bei ihm ist das HI-Virus aus dem Körper verschwunden, möglicherweise für immer.
© www.peterigaud.com

2020 死亡
白血病再発

- HIVを診ない理由のトップ5
- よく知らない(1980年代の頃の知識のまま)
 - 経験が無い(誰でも最初があります)
 - 風評被害が心配だ(今、そんな事例は無い)
 - うつるんじゃないか(標準予防策で良く対応策もある)
 - 専門家がいらない(多くは専門家が不要)

⇒ HIV医療が大きく進歩した現在、
いずれも正当な理由ではない

疾病概念の大きな変化

・「不治の特別な病」から

「コントロール可能な一般的な病」へ

・HIV陽性者の一般診療は通常で良い

・医師は疾病理解の模範である

ZERO transmission in Japan by 2030 (案)
世界に先駆け日本でのHIV流行終結に向けたプロジェクト

背景

国連合同エイズ計画（UNAIDS）は、2025年までに、95%の診断率、95%の治療率、95%のウイルス抑制達成率を満たす「95-95-95」を掲げ、最終的に、2030年までにHIV流行を終結する目標を発表した。世界的に、HIV流行終息に向けた対策が推進され、各国ともに効果的なHIV症例の減少に取り組んでいる。

我が国が予防、検査、治療、モニタリングについて克服すべき課題

○性に関する健康教育や啓発活動などがまだ十分ではない。エイズ対策の地方自治体間の格差が大きい。
○世界的にはPrEP、TDF/FTC（およびTAF/FTC）のオンライン購入が増加しているにも関わらず、日本ではHIV予防のために正式に認可された薬はない。そのため、適切な医療を受けることなく、未承認薬の使用が行われている。
○TDF/FTCが薬事承認されても、治療でなく予防であるPrEPには公的医療保険は適用されないとの見方が強い。さらに、後発品は日本で発売されておらず、個人又は医療機関が輸入せざるを得ない。
○検査や抗レトロウイルス療法などの治療開始の遅れ、効果的なモニタリングシステムの不在や提供されているプログラム間の連携不足などの課題も明らかになっている。

早期に取り組むべき対応策

○HIV検査体制の強化
・保健所以外の一般医療機関での検査機会のさらなる創出
・HIV郵送検査の普及
○HIV感染予防の啓発と選択肢の拡充
・HIV・性感染症等の予防を目的としたコンドーム適正使用活動の継続
・PrEP（暴露前予防内服）の早期実施

1.MSMのみならず若者、女性も含めた性感染症、エイズに関する啓発
2.エイズ予防指針の推進、性感染症も含めた検査・予防・啓発事業の展開
3.コミュニティ等での予防・啓発活動及び連携する診療所での将来のPrEP支援と寄付の受け皿