

小児科診療 UP-to-DATE

2014年3月12日放送

小児における HIV 感染症

東京医科大学 小児科
主任教授 河島 尚志

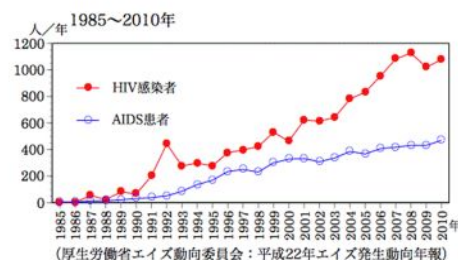
小児の HIV 感染症は正確にはヒト免疫不全ウイルス (HIV:human immunodeficiency virus) による感染症をさします。ウイルスはエンベロープを持つプラス鎖の一本鎖 RNA ウィルスで逆転写酵素をもつレトロウイルス科レンチウイルス属に属し、HIV-1 と HIV-2 の 2 種類があります。どちらもパスツール研究所のリュック・モンタニエにより 1980 年代に AIDS 患者から分離同定されました。本邦では HIV-2 の陽性例は極めてまれで、現在 HIV-1 の感染が主に問題となっています。

感染ルートは本邦における調査では、主に母子感染 **mother-to-child HIV-1 transmission (MTCT)**、輸血・薬害と虐待を含む性行為感染、薬物注射などです。輸血や血液製剤による感染例は昨年 1 例認めましたが、例外例を除き認めなくなっています。

ウイルスの発見から四半世紀を超えましたが、有効なワクチンは開発されていません。このため、WHO の統計では 7000 万のヒトが感染し、すでに約半数がなくなり、2011 年の時点で 3340 万人 (内 5 歳未満小児が 210 万) が感染しているとされています。抗ウイルス薬による治療により、病気はコントロールがつくようになりましたが、いまだに 200 万 (内 5 歳未満小児が 28 万) 人が毎年死亡しているのが現状です。

本邦における感染者数は新規患者が年間 1000 人以上報告されており、先進国で唯一急増している国であり感染は収束していません。感染者のほとんどは性的接触による感染で、薬物注射がそれに次いでいます。現在の小児の感染者はほとんどが以前に感染した母子感染例で、1984~2007 年まで、469 例の HIV 感染妊婦の分娩があり、42 例が母子感染したという調査結果が出ています。新規の母子感染例で確認されたのは、2003 年以降 2 例のみで、種々の予防的治療介入により 0.5% までに母子感染率は低下しています。また、これらは妊婦の HIV 抗体検査率が 2008 年報告で 98.3% であることから、十分有効に予防対策が機能したと考えられています。そのため、小児で重要なことは母子感染予防、母子感染した児の管理、思春期以降の性感染例です。HIV の感染は早期発見ができ、タイ

HIV新規感染者およびAIDS新規患者の年次推移



(厚生労働省エイズ動向委員会：平成22年エイズ発生動向年報)

IASR
Infectious Agents Surveillance Report

ミングを逃さず治療を開始、適切な管理下に置かれれば予後は著しく改善します。しかし、AIDSにて発症した例や服薬アドヒアランスが悪い患者での予後は厳しいものです。

HIV 感染の一般的な成人の症状は初感染の約 2～4 週後に、感染者の 40～90%が伝染性単核症やインフルエンザ類似の一過性の急性感染症状（発熱、リンパ節腫脹、筋肉痛、下痢など）を呈します。その後数年以上の無症候期に入ります。無症候期も HIV ウイルスは増殖し、感染した CD4 陽性 T 細胞の破壊が起こり、長期間かけて少しずつこの細胞数が減少します。CD4 陽性 T 細胞が 15%や 200/mm³を下回るようになると、細胞性免疫能不全が著明となり、様々な日和見感染を併発してきます。AIDS 指標疾患 23 のうち、いずれかを発症した時点をもって AIDS 発症とされます。AIDS の症状は CD4 陽性 T 細胞の低下により発症すると考えられます。

思春期以降の感染者は成人のそれとほとんど同じですが、母子感染は次のような臨床的特徴を持ちます。

成人と比べて臨床的潜伏期が短く、特に乳児発症例では進行が著しく速いです。

日和見感染は、成人では潜伏感染している微生物の再活性化が主体をなすのに対して、小児では初感染によるものが多いです。

日和見感染以外にも、例えば肺炎球菌感染症（肺炎、中耳炎、敗血症、髄膜炎など）のように、健康な小児でも発症する感染症の重症化や反復という形で AIDS が発症することもあります。

また、発育への影響や神経系の異常をきたしうる。などの特徴があります。

HIV 感染の診断法は、妊婦ならびに思春期以降の感染を疑うときには、スクリーニング検査は通常、抗体検査 (EIA: enzyme immunoassay など) で行います。この際、偽陽性が多いので必ず Western blot 法で確認します。Sexually active な男女に発症した伝染性単核球症またはインフルエンザ様疾患では鑑別として必ず上がってきます。帯状疱疹や口腔カンジダ症を呈する患者においても鑑別にあげられます。水平感染では初感染後数週間の抗体陰性の window period を考慮することが肝要です。また、わが国における HIV-2 症例は極めて稀ですが、現行の認可されたスクリーニング検査法で HIV-2 の検出も可能です。

一方、母子感染では移行抗体による偽陽性があるため、18 か月までは抗体測定は診断には適しません。しかし、生後 6 か月以降であれば、1 か月以上間隔をあけ、2 回以上抗体価が陰性で、感染徴候がなければ母子感染は否定されます。一般的には、母親がキャリアの場合の出産では、PCR にて診断します。生後 48 時以内、生後 14～21 日、生後 1～2 か月、生後 4～6 か月の 4 ポイントで検査を行い、陽性の場合再検査で確認後、確定診断とします。

感染児は CD4 陽性 T 細胞数と定量的 HIV-1 RNA PCR にて血漿中のウイルス量を乳児では毎月、以降は 3 か月おきに検索します。CD4 陽性 T 細胞数は進行レベルを示し、血漿中の RNA 量は進行

カンジダ症（食道、気管、気管支、肺）	サイトメガロウイルス感染症（生後1か月以後で肝、脾、リンパ節以外）
クリプトコッカス症（肺以外）	単純ヘルペスウイルス感染症（1：1か月以上持続する結核、密度の濃縮を形成するもの 2：生後1か月以後で気管支炎、肺炎、歯肉炎を併発するもの）
ニューモシスチス肺炎	進行性多巣性白質脳症
コクシジオイデス症（1：全身に播種したもの 2：肺、脾臓、脾門リンパ節以外の部位に起こったもの）	カポジ肉腫
ヒストプラズマ症（1：全身に播種したもの 2：肺、脾臓、脾門リンパ節以外の部位に起こったもの）	真菌性脳リンパ腫
クリプトスポリジウム症	非ホジキンリンパ腫（1：SG分類による、1：大細胞型・免疫母球型 2：Burkitt型）
トネソプラズマ症（生後1か月以後）	播散性子宮頸癌
インソボラ症（1か月以上続く下痢を伴ったもの）	反動性肺炎
非結核性抗酸菌症（1：全身に播種したもの 2：肺、脾臓、脾門リンパ節以外の部位に起こったもの）	リンパ結核菌性肺炎/リンパ結核形成 Lymph node complex（13歳未満）
化膿性細菌感染症（13歳未満でヘソフィス、海綿状腫瘍の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以上に亘って上多発あるいは繰り返して起こったもの、1：敗血症 2：肺炎 3：髄膜炎 4：脳膜炎等）	HIV脳症（肺炎又は反動性肺炎）
活動性結核（肺結核又は肺外結核）	HIV神経衰弱（全母体又はスリム病）
サルモネラ菌血症（再発を繰り返すものでテラス菌によるものを除く）	

	乳児期	思春期
主たる感染経路	母子感染	性行為感染
臨床的潜伏期	数日～数年	数年～10数年
免疫不全のタイプ	顆粒性免疫>液性免疫不全	顆粒性免疫>液性免疫不全
日和見感染様式	初感染>再活性化、再感染	再活性化、再感染<初感染
代表的日和見感染症および日和見感染様態	右に、加えて、肺炎球菌、重症水痘、重症麻疹、リンパ性肉腫性肺炎 (LBV) など	ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、帯状疱疹、薬性リンパ腫 (DLPL)、結核、非結核性抗酸菌感染症、クリプトコッカス感染症、Kaposi肉腫、など
診断上の注意	母体からの移行抗体の存在のため血液学的診断法が使えない	スクリーニング検査では偽陽性が多いので、確認検査 (WB) が必須、また window period に留意
抗ヒトウイルス薬療法 (ART)	この年齢での有効性や安全性が確認された薬剤は少なく、使いやすさも年齢も考慮が必要	基本的に成人と同様
感染予防策	母子へのART、適切な帝王切開、完全人工栄養	性教育の徹底

(西門忠子、西門浩幸 小児科診療2011から)

の早さを規定します。

予防措置を講じない場合にはキャリア妊婦から 25%以上の高率に児は感染するため、母子感染予防は非常に重要です。母子感染予防は、①母体への抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) により母体のウイルス量を減らす。②選択的帝王切開により microtransmission や経膈分娩時の母体血の暴露を避けること、③児への ART により児に入り込んできたウイルスを早期にたたくこと、④完全人工栄養によりウイルス源である母乳を絶つことが基本となります。

具体的には、妊娠 14 週以降の妊婦にジドブジン (ZDV、AZT、レトロビル) 600 mg/日分 2~3 をの経口投与しあるいは多剤併用療法 (highly active ART:HAART) にてウイルス量を減らし、陣痛開始から分娩終了まではレトロビルの注射薬を経静脈的投与します。新生児には生後 6~12 時間からレトロビルシロップを経口投与 (8mg/kg/日、分 4) あるいは 1.5mg/kg 静注 6 時間おきとし、生後 6 週まで続けます。貧血や顆粒球減少、嘔吐などの副作用の強い場合には 4 週に短縮します。35 週未満の未熟児では、生後 2 週間は同量を一日 2 回、以後は一日 3 回投与します。

また、不幸にも感染してしまった場合の治療法は、目標として血中 HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し、免疫機能を長期間維持することにあります。つまり、ウイルス自体を標的とする ART と、日和見感染症や日和見悪性腫瘍に対する治療と予防からなります。

ART は 3 剤以上を組み合わせる多剤併用療法 (HAART) が基本です。特に治療開始時期と抗 HIV 薬の選択が大事です。臨床像を参照し、有症状者あるいは CD4 25%以下あるいは 350/mm³ 以下では治療を開始します。無症状あるいは軽症状者で、CD4 25%以上あるいは 350/mm³ 以上でも、HIV RNA 量が 10 万以上である場合にも治療を考慮いたします。小児で使用可能な薬剤は①ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor:NRTI)、②非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:NNRTI)、③プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor:PI) の 3 種類であり、他の新薬は剤型も限られており小児での検討が十分でないのが現状です。

実際には NNRTI 薬あるいは PI 薬から 1 種類を選択し、NRTI 薬 2 種類と組み合わせ投与します。NNRTI にはエファビレンツ (EFV) の使用実績が豊富で第一選択ですが、カプセル剤しかないため、服用できない患児ではネビラピン (NVP) シロップを用います。この際に肝機能障害や重症発疹に注意が必要です。NRTI 薬では一般にジドブジン (AZT) とエムトリシタビン (FTC) あるいはアバカビル (ABC) とエムトリシタビン FTC を用います。

思春期以降の感染者は成人に準じた治療を行います。

薬物投与上の注意点として、個々の薬剤の特異的な副作用と薬物間相互作用に留意が必要です。副作用のモニタリング、アドヒアランスと効果のモニタリングとして CD4 細胞数や HIV RNA 量は必須で耐性に対し注意しなければなりません。NNRTI と PI は肝のチトクローム P450 (CYP) を介

検査時期	項目	コメント
出生直後	PCR(HIV DNA) RNA HIV	生後1週までのHIV RNA陽性率は34~40%と低値。DNA陽性率は38%前後。陽性の場合は子宮内感染が疑われる。
生後2~4週	PCR(HIV DNA) RNA HIV	生後2週でウイルス量は急上昇する。DNA陽性は90%以上となる。
生後1~3か月	PCR(HIV DNA) RNA HIV	生後1か月でのHIV DNAの陽性は98%、特異性は98%となる。HIV RNAの陽性は生後2~3か月までに90~100%となる
生後4~6か月	PCR(HIV DNA) RNA HIV	PCRで感染の有無が確定される。
生後12~18か月以降	HIV抗体検査 (RIA法、WES法など)	母体からの移行抗体が消失して陰性であれば感染はしていない。18か月以上経過してHIV抗体が陽性だと感染と診断される。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染及びその合併症の診断と治療に関する研究 国立感染症研究所から

N 群(無症候)	HIV感染症によると考えられる症候がない、またはA群の症状の1つがある
A 群(軽症)	B群またはC群の症状が無く、以下の症状のうちの2つ以上がある リンパ節腫脹(対称性を1つに数え、0.5cm以上の2カ所)、肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎、反復性または持続性の上気道炎・副鼻腔炎・中耳炎
B 群(中等症)	A群またはC群の症状の他に、以下の例を含むHIV感染症による症状がある 30日超の貧血(<8g/dl)・好中球減少(<1000/μL)・血小板減少(<10万/μL)、細菌性の髄膜炎・肺炎・敗血症、生後6か月以降で2か月超のカンジダ症・菌口瘡、心筋症、新生児サイトメガロウイルス感染症、慢性下痢、肝炎、反復性単純ヘルペス口内炎、新生児単純ヘルペス性気管支炎・肺炎・食道炎、2回以上または1皮膚節以上の帯状疱疹、平滑筋腫、リンパ球性間質性肺炎(LIP)、腎症、ノカルジア症、1か月以上続く発熱、新生児トキソプラズマ症、播種性水痘
C 群(重症)	AIDS指標疾患(LIPを除く)の症状がある

平成22年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染及びその合併症の診断と治療に関する研究 国立感染症研究所から

して代謝されるため、CYP で代謝される薬剤やハーブとの相互作用に注意します。また、免疫再構築症候群として、免疫不全が進行した状態で ART 治療を開始すると、日和見感染症や日和見悪性腫瘍などが発症・再発・再増悪することがあります。それまで抑制されていた免疫応答・炎症反応が誘導されると考えられています。

そのほかに、母子感染予防を行った際には、妊婦や新生児で注意すべき副作用として、新生児のミトコンドリア障害、妊婦の致死的な乳酸アシドーシス、HELP 症候群などがありますので特別な注意が必要です。

生活上、感染患児へのワクチンの指導や感染拡大への防御などの指導も肝要となり、生涯にわたっての治療や生活指導が大事で、医療者として患者を心理的な面からサポートを行うことが重要な疾患の一つです。

【思春期以降の治療開始基準と初回治療の推奨治療薬剤の組み合わせ】

CD4陽性細胞数	治療
<350	開始
350~<500	遅く重症、中等度重症
≥500	治療開始を検討

初回治療の推奨治療薬剤の組み合わせ

1日1回内服の組み合わせ
 エファビレンツ+ツルハダ (テノホビル/エムトリシタピン)
 ダルナビル/リトナビル+ツルハダ
 アタザナビル/リトナビル+ツルハダ

1日2回内服
 ラルテグラビル (1日2回) + ツルハダ (1日1回)

平成22年度厚生労働科学研究費補助金「エイズ研究推進費」HIV感染拡大防止対策の推進も受託する研究員 徳島大学医療センターから

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>