



進行したAIDSの経過中に一過性脳虚血発作を頻発し、その原因として血小板減少性紫斑病が疑われた1例

青木 眞¹⁾、吉澤 定子¹⁾、源河いくみ¹⁾、岡 慎一¹⁾、八代 成子²⁾、三輪 哲義³⁾、蓮尾 金博⁴⁾、ローレンス・ティアニ⁵⁾

¹⁾国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

²⁾国立国際医療センター 眼科

³⁾国立国際医療センター 血液内科

⁴⁾国立国際医療センター 放射線科

⁵⁾カリフォルニア大学サンフランシスコ校 内科

研究要旨

進行したAIDS症例に繰り返す一過性脳虚血発作(以下、TIA)を頻回に起こし、その原因として血栓性血小板減少性紫斑病(以下、TTP)が疑われた症例を経験したので報告する。症例は42歳、女性。95年にHIV陽性が判明し、種々の抗ウイルス薬の投与を受けたが最終的に多くの薬剤が無効になり、CD4は5/mm³以下、ウイルス量は5log代 copies/mlが続く為抗HIV薬は中止していた。

98年7月より繰り返す左、または右片麻痺、と構語障害が出現。MRI、血管造影、髄液検査で異常がなく、1)血小板減少、2)溶血性貧血、3)腎障害(蛋白尿、4)神経症状があることより血栓性血小板減少性紫斑病(以下、TTP)の要素が存在すると判断。抗凝固療法とプロトニゾロンの投与により臨床症状の改善を認めた。TTP様の臨床像の原因は不明であるが、免疫複合体、von Willebrand factor、β₂ミクログロブリン、血小板第4因子等の上昇をみとめたため、HIV感染症による何らかの免疫異常を介して内皮障害がおりそれにより微小血管内溶血、血栓症を誘発したと推測される。HIV症例にTTPを合併するという報告は既に存在し、特に進行したエイズ患者の場合予後が非常に悪く、血漿交換を施行しても死亡する症例が殆どとされる。今回の症例はTTP治療の基本とされる血漿交換をせずにステロイドと抗凝固療法にて改善が見られた特殊な症例と思われるので報告する。

分担研究者：青木 眞

研究協力者：吉澤定子、源河いくみ、岡 慎一、八代成子、三輪哲義、蓮尾金博、ローレンス・ティアニ

A case of the thrombotic thrombocytopenic purpura causing frequent transient ischemic attack in the AIDS patient

Makoto Aoki¹⁾, Sadako Yoshizawa¹⁾, Ikumi Genka¹⁾, Shinichi Oka¹⁾, Nariko Yashiro²⁾, Tetsuyoshi Miwa³⁾, Kamihiro Hasuo⁴⁾, Laurence M. Tierney Jr.⁵⁾

¹⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, ²⁾Ophthalmology, ³⁾Hematology, ⁵⁾University of California School of Med., San Francisco

目的と方法

進行したエイズ症例に繰り返すTIA様発作を繰り返し、その原因としてTTPが疑われ、プレドニゾロンと抗凝固療法にて急性期の治療を行った症例を経験したので報告する。

TTPの原因としてHIV感染に付随して起こって来る何らかの自己免疫異常による内皮障害

が微小血管内血栓症を引き起こした可能性を考慮しつつ、自己免疫異常の指標として免疫複合体や抗核抗体、補体を定期的に測定した。また内皮障害の指標として von Wilbrand factor、トロンボモジュリン、E-セクレチン、血栓症の指標としてβトロンボグロブリン、血小板第4因子等の測定を行った。またあわせてハプトグロビン、破碎赤血球、血算、凝固能の測定をおこない、臨床症状とこれらのパラメーターの変化を治療とともに観察した。

さらにすでに多種の抗HIV薬が使用された事態に対してはStavudin、Abacavir、Efavirenz、Ritonavir、Nelfinavirの5剤によるサルベージ治療を開始し、HIV抑制効果に加えて内皮障害、血小板凝集、血栓形成の動向も観察した。

1. 症例報告

a. 症例: 42歳 女性

主訴:右・左上下肢脱力、構語障害 既往歴:先天性水頭症、短趾症。17才時虫垂炎にて手術。95年; HIV感染判明、96年;肺結核、CMV網膜炎、カンジダ食道炎

Allergy:アスピリン、サルファ剤

嗜好品:alcohol/tobacco; none

入院時処方;クラリスロマイシン 800mg/day, ペンタミジン吸入 2週に1回

現病歴:95年、アフリカでHIV感染判明(当時のCD4 110/μl)。その後AZT→ddI→ddC→ddC+IDV→3TC+d4T+IDV→AZT+RTV+SQVにより治療を受けていたが十分なCD4の増加、ウイルス量(Viral load; VL)の減少が得られず(CD4 8/mm³, VL 5.3 x 10⁵copies/ml)、本人の希望により98年4月1日に全ての抗HIV薬を中止。その後は新薬が入荷されるまで経過観察を行っていた。これまでの日和見感染症については上記の通り。

98年7月中旬より一過性の右・左上下肢の脱力、

構語障害(呂律難)出現し、数時間持続。また、アテトーゼ様発作(手がゆっくり動く)を認める事もあった。このような発作は安静にて消失したが、その後も同様な発作が2回出現したため、8月17日から21日まで入院精査。頭部MRI、単純ヘルペス、帯状ヘルペス、JCウイルス、サイトメガロウイルスのPCR、一般細菌・結核菌・真菌を含む髄液検査、血液培養、心エコー施行したが有意な所見なく、外来にて経過観察していた。その後発作の頻度・持続が徐々に増加し、12月6日には構語障害を伴う左側の脱力発作が2時間、12月8日には右側に3時間、12月14日には左側に6時間と認められるようになり、原因精査、加療目的にて12月19日再入院となった。経過中、発作のない期間は全身倦怠感認めず、通常通りの生活が可能であった。また、読書中に左側が見えづらくなることが時であった。

入院時現症:V.S.:Ht 167.6cm, Wt 46.4kg, T 37.2℃, BP 98/62 mmHg, P 82, RR 18

General; NAD, alert and oriented, ambulatory. HEENT; Head; atraumatic, Ears; R-(+)whitish plaque, L-occluded by ear wax. Eyes;pupils equal, round and reactive to light and accommodation. no nystagmus. conj; not anemic, not icteric. Throat; no erythema, no thrush. Neck; Supple, bilateral submandibular gland palp. no lymphadenopathy. Lungs; clear to auscultation. Heart; regular rate rhythm with S1 S2 without S3 S4. no murmur. Abd; (+)bowel sound. soft and flat. no tenderness to palpation. Liver not palp. Spleen not palp. Ext; no crubbing finger, cyanosis, petichia, nor edema. Neuro; alert, Cranial nerve; grossly intact, FTN;(+)mild tremor, MMT 5/5 in all muscles, DTR; (+-)on each reflex, no pathological reflex, no meningeal sign, Sensory: 両下肢の知覚低下、足関節より遠位で異常知覚あり(薬剤による副作用と思われる末梢神経障害で以前よりあり)。位置覚異常はなし。

入院時検査所見:CBC;WBC 1120/μl(seg(%) 80, band 6, ly 12, mono 1, eo 0, baso 1), Hb10.1g/dl, Hct 31.9%, plt 60,000/μl, PT(%)147, APTT 33.7sec, Chem; T-bil 0.3mg/dl, GOT 277 IU/L, GPT 185 IU/L, LDH 439 IU/L, Alp 272 IU/L, γ-GTP 59 IU/L, AMY 131 IU/L, UN 15.5mg/dl, Cr 0.51mg/dl, Na 136mEq/L, K 3.9mEq/L, Cl 100mEq/L, Ca 8.2mg/dl, P 3.1mg/dl, Glu

137mg/dl(食後), CRP 0.05mg/dl, 12/21 CD4 1.2(0.9%)
 , VL 1.8 x 10⁶, 12/22 U/A gravity 1.025/ PH 6.5/ p3+/ g-
 /k-/ o.b.-/ RBC-/ WBC 5-10/ bacteria-. STS (-), TPHA
 (-), HBsAg(-), HBsAb(+), HCV Ab(-), Toxo Ab(-), 抗カ
 ジオライピン抗体(-), クリプトコックス抗原(-), BCx(-), 12/24
 Coombs test (-), C3 112.0mg/dl, C4 27.8mg/dl,
 cytoplasmic Ab(+), 12/25 CMV antigenemia 1/0, CXR;
 (+)R-middle lobe atelectasis, ECG; RAD, flat T., Blood
 type; O(+)

b. 入院後経過

入院後は、12/21,22と再度発作を認め、12/22よ
 りヘパリンによる抗凝固療法開始。ヘパリン使用中は
 TIA 様の発作は軽度になった。繰り返す TIA 様の
 発作から、何らかの血管病変を考慮し、MR angio,
 Angiographyを施行したが特に所見は得られず、時
 に痙攣様の発作も認めたことから EEG も施行した
 が、全体的に slow wave を認めたのとごくわずかな
 spike を認めるのみで、けいれん波とは捉えがたい
 ものであった。心内膜炎等に伴う embolic
 phenomenon も考慮されたが、血液培養は今回も陰
 性であった。入院時より、以前はみられていな
 かった血小板減少を認め、HIV, CMV, HSV 等や、

自己免疫疾患に伴う血管炎が血栓症を引き起こし
 ている可能性が考えられた。CMV antigenemiaは1/
 0であり、眼底所見ではCMV網膜炎というより微
 小梗塞病変が認められていたため、基礎病変を血
 管炎と推定し、12/25よりプレドニゾン80mg/dayを3日
 間投与。その後は徐々にプレドニゾン減量していった
 ところ、12/27, 29に発作を認めたが、以後は発作
 は消失した。経過中、溶血性貧血(破碎赤血球有
 り)・蛋白尿・血小板減少・LDHの上昇を認め、繰
 り返す神経病変もあったことから TTP を疑った。
 12/24の血液検査では、β₂ミクログロブリン1621(nl 50以
 下)、血小板第4因子 1000以上(nl 20以下)と著明な
 上昇を認め、血栓症が活発に起こっていることが
 示唆された。また、protein Cも63(nl 70-140)と低下
 を示しており、血栓症への影響が考えられた。ケム
 ス試験・抗血小板抗体・抗白血球抗体は陰性であ
 ったが、抗細胞質抗体・免疫複合体が陽性で、何ら
 かの自己免疫異常が考えられた。また、トロンボモ
 ジュリン、E-セクチンは共に正常範囲内であったが、von
 Willbrand factor(vWF)は168(nl 50-150)と上昇し、血
 液塗沫上では赤血球のfragmentationを認めており、
 内皮障害が疑われた(Table 1,2,3)。以上のことから、

Table 1 自己免疫異常のパラメーター

	12/24	1/4	1/14	2/9	2/16
免疫複合体 (nl 2.9 以下)	6.1	3.7	4.2	6.9	5.8
抗細胞質抗体	+	+	+	-	
C3 (nl 75-125)	112	160	169	176	235
C4 (nl 10-35)	27.8	21.8	34.0	35.2	49.1
CH 50 (nl 30-45)		39.5	42.5	43.5	51.5
抗血小板抗体	-		-	-	
抗白血球抗体	-			-	
C-ANCA		-		-	
抗 Jo-1 抗体		-		-	
抗 ssA 抗体		-		-	
Coombs test	-			-	

患者に生じた一連の経過は、何らかの自己免疫異常が生じたことにより免疫複合体が形成され、結果的に内皮障害を来し、二次的に血栓症が起こってきたものと思われた。経過中は、プレドニソンは各データをフォローしつつ漸減し、また1/14からはクロピジン300mg/dayを開始し、コントロール良好であったため2/16にはハリンを終了した。臨床上的改善とともに血小板減少、貧血、肝機能、蛋白尿、自己免疫

異常、内皮障害、血栓症のパラメーターも改善中である。

2/10からはHIVに対しHAART(abacavir/efavirenz/stavudin/ritonavir/nelfinavir)を開始し、2/27現在プレドニソンは22.5mg/dayまで減量されているが、発作の出現することなく経過良好である。今後、HAARTにより病態が修飾される可能性あり、臨床症状、上記パラメーターを追っていく予定である。

Table 2 内皮障害のパラメーター

	12/24	1/4	1/14	2/9	2/16
トロンボモシユリン(4.5以下)	3.5	2.4	2.2	1.7	1.3
vWF (nl 50-150)	168	168	200<	196	168
E-セレクトイン(23.5-66.1)	26.2	23.5	25.3		

Table 3 血栓症のパラメーター

	12/24	1/4	1/14	2/9	2/16
β トロンボグロブリン(50以下)	1621.0	47.8	38.4	23.7	55.6
血小板第4因子(20以下)	1000<	13.1	18.1	7.9	16.1
protein C (nl 70-140)	63	200<	182	171	200<
protein S (nl 60-150)			74		
RBC fragmentation	3%	0.5- 1%	0.5- 1%		0.25- 0.75%
ハプトグロビン(50-320)	13.2	58.7	95.5	219	261
血小板($\times 10^4$)	6.3	18.1	14.6	27.1	33.0
FDP		7.3	2.3	4.1	2.1

考 察

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は微小血管性溶血性貧血(MAHA)、血小板減少、腎障害、神経症状、発熱の5徴により特徴づけられる疾患である^{1,2,3)}。TTPの患者の75%は血小板減少、MAHA、神経症状の3徴を示し、そのうち半分は発熱と腎障害を合併しているとされている³⁾。HIVでは、TTP

が合併してくることが明らかとなっているが³⁾、近年ではTTPが合併することも知られてきており、1987年以降これまでに少なくとも49例が報告されている。その機序としては、下記のようなことが考えられている:1)HIV患者は非特異的高 γ グロブリン血症が存在し、何らかの自己免疫異常をきたすことによって免疫複合体が形成され血小板や血管内皮障害が起こる、2)サイトメガロウイルス等による直接

的な血管障害、3)HIVによる直接的な血管障害、4) HIVに関連した悪性疾患、5)薬剤、6)protein S減少症等^{1,2)}。また、これまでに明らかとなっていることとしては、CD4が低い症例に発症する可能性があり、発症した場合にはCD4が低く、腎障害の程度が重い方が予後が悪いとされている¹⁾。また AIDS 発症例では血漿交換などの治療を試みても死亡率が非常に高いとされる⁵⁾。今症例はTTPが進行したエイズ症例に合併したにも関わらず、血漿交換を施行せずとも経過が良好であった。

本症例では、抗細胞質抗体と免疫複合体の上昇があり、また内皮障害を表すデータ(vWF, RBC fragmentation)の上昇を認め、血栓症を示唆するデータ(γトロンボグロブリン, 血小板第4因子)の上昇もあり、機序としては上記の1)が考えやすいと思われた。次に、自己免疫異常の原因としては、HIV自身によるものが最も疑われたが、入院時、血小板減少と溶血性貧血の他に白血球減少もみられ、HIVに合併するHIV myelopathyに伴う自己免疫異常も疑われた⁵⁾。一方、SLEのような自己免疫疾患にMDSが合併することも知られており^{6,7,8,9,10,11)}、本症例もステロイドの使用により血液像の著明な改善が得られたため、自己免疫異常を本態とする二次的な血液像の悪化という病態も考えられると思われた。

自己免疫異常、血管炎に対してはステロイドを投与し、血栓症に対しては抗凝固療法、抗血小板療法を開始したところ、血漿交換は行わずに症状の著明な改善をみ、血小板減少、蛋白尿、肝機能異常等の血液データ上も改善を認めた。一連の病態がHIVに起因していることを考慮し、HAARTを開始しているが、これまでの所明らかな血管炎・血栓症の悪化は認められていない。HAARTにより免疫反応が活発となり病態が修飾される可能性もあり臨床症状と血液検査を注意深くフォローアップしながら、経過観察を続けていく予定である。

結 論

進行したエイズ症例に自己免疫異常、内皮障害を示唆する異常と共にTTPと思われる病態を認めた。TTPに対する原則的治療とされる血漿交換を行わず、ステロイドの使用が臨床的に奏功し、検

査データも改善したので報告する。

参考文献

- 1) de man, A.M.E., Smulders, Y.M., Roozendaal, K.J., Frissen, P.H.J. : HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura : report of 2 cases and a review of the literature., *Netherl J M.* 51:103-109,1997
- 2) Yospur, L.S., Sun, N.C.J., Figueroa, P., Niihara, Y. : Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-positive patient: case report and review of the literature., *Am J Hematol.* 50:73-78,1996
- 3) Chu, Q.D., Medeiros, L.J., Fisher, A.E., et al. : Thrombotic thrombocytopenic purpura and HIV infection., *Southern M J.* 88:82-86,1995
- 4) Merit F.Gadallah, Mohamed A. El-Shahawy, et. al. : Disparate Prognosis of Thrombotic Microangiopathy in HIV-Infected Patients with and without AIDS., *Am J Nephrol* 16:446-450 ,1996.
- 5) Thiele, J., Zirbes, T.K., et al.: AIDS-related bone marrow lesions--myelodysplastic features or predominant inflammatory-reactive changes(HIV-myelopathy)? A comparative morphometric study by immunohistochemistry with special emphasis on apoptosis and PCNA-labeling., *Anal Cell Pathol.* 11: 141-157,1996
- 6) Okamoto, T., Okada, M., Mori, A., et al.: Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients., *Intern J Hematol.* 66:345-351,1997
- 7) castro, M., Conn, D.L., et al.: Rheumatic manifestation in myelodysplastic syndromes., *J Rheumatol.* 18: 721-727,1991
- 8) Kuzmich, P.V., Ecker, G.A., Karsh, J.: Rheumatic manifestations in patients with myelodysplastic and myeloproliferative diseases., *J Rheumatol.* 21:1649-1654,1994
- 9) Chandran, G., Ahern, M.J., et al.: Rheumatic manifestations of the myelodysplastic syndromes: A comparative study., *Aust NZ J Med.* 26:683-688,1996
- 10) 三輪哲義: 特殊なMDS, *医学の歩み.* 160:331-339,1992
- 11) 三輪哲義: MDSと周辺疾患, *Modern Physician.* 15: 165-172,1995



「HIV感染に合併する血小板減少症に 対するinterferon- α の治療効果の判定」

— 続報 —

菊池 嘉、立川 夏夫、平林 義弘、青木 眞、岡 慎一、安岡 彰、

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

血小板減少症は、ヒト免疫不全ウイルス感染者(以下HIV感染者)に比較的好く見受けられる合併症であり、感染経路によらず発症している。HIV感染者で無症状である患者の5～15%に血小板減少症がみられ、そのうちの6～24%が重症の血小板減少症(血小板数 $3 \times 10^4/\mu\text{l}$)を認め、出血傾向を有する患者も存在する。HIVに合併する血小板減少症に対する治療指針としては、経過中に自然寛快することもあり、また一般に重篤な出血を来すことが比較的少ないことより、全例に治療を必要とするわけではない。しかし、出血の程度と頻度により治療が必要な症例が存在する。HIVに合併する血小板減少症の発生機序に関して、免疫学的機序(抗血小板抗体、循環免疫複合体の関与)およびmegakaryocyteに対する種々のウイルス感染などが関与していると考えられているが、現在までに確定的な結論には至っていない。HIVに合併する血小板減少症の治療は、成人発症の特発性血小板減少症(以下ITP)に対する治療と根本的に同一であり、また治療効果に関しても、両者間に大差はみられない。しかしHIV感染があることにより、ITPに対して効果が認められている治療法であっても、様々な制約が存在することは否めない。

ステロイドや免疫抑制剤(vincristine, cyclophosphamideなど)はITPに対してしばしば著効するが、HIV感染者に対しては日和見感染症の感染リスクを増したり、HIV感染者に合併することの多いウイルス性肝炎を悪化させる可能性があり、摘脾術に関しては、術後感染、特に敗血症のリスクを高め、晩発性の血小板減少症の再発が報告されている。免疫グロブリン大量療法は、ほとんどの患者で一時的には効果が認められるが、その効果は短期的であり、静脈注射を必要とし、血小板数を保持するための維持費は莫大になる。

HIVに合併する血小板減少症に対するアジドチミジン(azidothymidine, zidovudine, 以下AZT)の効果は、既に確立されており、いくつかのグループの症例検討とpracebo-control prospective studyで実証されている。しかしながら約3分の1の症例では海外でのAZTのfull-doseである1000 mg/dayでも不応性であったという。

これらの従来からの治療法に代わって、HIVに合併するAZT不応性の血小板減少症に対して、interferon- α が著効を示したという報告が、近年散見されるようになってきている。interferon- α によるHIVに合併する血小板減少症に関して検討された症例数は各報告とも十数例にとどまっているが、持続効果も確認されている。

昨年度来経過をおっている1症例と今年度中に血小板減少症をきたした新たな2症例の経過を報告し、HIV感染に合併する血小板減少症に対するinterferon- α 治療が有用性につき報告する。

目 的

HIV感染に合併する血小板減少症に対する治療法は、抗ウイルス治療を開始後に軽快する場合が多いが、抗ウイルス剤開始後も続くHIV関連血小板減少症例に対して、interferon- α の有効性と安全性につき検討する。

研究実施方法

1. 開始時点での血小板数の測定を含む一般状態の評価

a. 問診及び一般臨床所見の診察

問診：HIV感染のリスクファクター、血小板減少症に対する治療歴、出血性素因の有無、AIDS defining illnessの有無など。

項目：自覚症状、体温、体重、脈拍、血圧、理学的所見、全身状態、出血傾向。

b. 臨床検査

生理学的検査：心電図

放射線学的検査：部X線単純撮影

血液学的及び凝固学的検査測定項目：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数、リンパ球サブセット(CD4陽性リンパ球数、CD8陽性リンパ球数、CD4/CD8比)、PT、APTT、凝固因子測定(血友病患者に対して、第Ⅷ又はⅨ因子)。

免疫学的検査：抗血小板抗体、血小板関連免疫グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体。

尿検査測定項目：尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

生化学的検査測定項目：TP、Alb、T.Bil、GOT、GPT、ALP、LDH、 γ -GTP、Glu、BUN、CRE、UA、

Na、K、Cl。

ウイルス学的検査測定項目：HIV RNA コピー数、HIV p24 抗原量

c. その他

担当医師が必要と判断した場合は、精神科医による投与前の精神状態の把握を依頼する。

2. interferon- α の投与量及び投与期間

interferon- α 300万単位皮下注を週3回(月、水、金)4週間継続する。治療開始後4週間で、interferon- α に対する反応性と副作用の評価を行い、その後も4週毎に評価を継続して行う。8週後の効果判定が、後述するCR又はPRである者に対してはinterferon- α の投与回数を週1回に減じ、その後の治療効果をみながら、最長52週間まで投与を継続する。8週後の効果判定がNRである場合は16週までの投与を行い、十分な効果が得られない場合はその後の投与を中止する。

3. interferon- α の効果判定

血小板数が15万個/ μ l以上を4週間以上継続し得た症例をcomplete remission (CR)、血小板数が3万個/ μ l以上を4週間以上継続し得た症例をpartial remission (PR)とし、CR、PRいずれにもあてはまらない症例をno response(NR)と定義する。CRまたはPRの比率が、有効登録症例数の70%以上をしめた際に本治験は有効と判断する。

4. interferon- α の副作用の評価

副作用の評価に関しては、WHOの定めるcriteriaを用いる。Grade 1ないし2の場合は臨床状態を総合評価し、担当医と被験者の協議の上、interferon- α 投与の継続か中止を検討する。Grade 3の副作用出現時には、Grade 2に復帰するまでinterferon- α の

分担研究者：安岡 彰

研究協力者：菊池 嘉、立川夏夫、平林義弘、青木 眞、岡 慎一

Evaluation of Interferon-alpha therapy for HIV related thrombocytopenia -Further news-

Yoshimi Kikuchi, Natsuo Tachikawa, Yoshihiro Hirabayashi, Makoto Aoki, Shinichi Oka, Akira Yasuoka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

投与を一時中止し、Grade 2復帰後、担当医-被験者間で再投与を検討する。再投与後再びGrade 3の副作用が出現した場合は、以後再投与は行わない。Grade 4の副作用出現時は、interferon- α の投与を直ちに中止する。

5. 予想される副作用とそれに対する注意及び副作用出現時の対応

重篤な副作用として知られる間質性肺炎、自殺企図を含む精神症状のほか、糖尿病、自己免疫性疾患の増悪などに留意する。

6. interferon- α 治療中の経過観察

a. 実施時期

投与開始4週間は毎週、その後は2~4週に1度下記の診察及び検査を行う。

b. 実施項目

問診、理学的検索、及び開始時に施行する臨床検査項目の中の、血液学的、凝固学的、生化学的、ウイルス学的検査及び尿検査。免疫学的検査、心

電図検査、胸部X線検査は必要に応じて実施する。

C. 特記事項

臨床的に意義のある出血傾向に関する事項が存在する場合は、特に詳細に検討する。

結果

1. Case 1

昨年度報告した33歳血友病A、男性のHIV陽性患者のその後の経過(表1、2)。1994年より徐々に血小板減少症を認め、95年8月からAZT、翌月よりddIの投与が開始されたが、その後も血小板は減少し続け、96年1月には、血小板数が1万を切り、INF- α 投与を開始した。INF- α 300万単位週3回から開始し、血小板数の増加を確認しながら、投与回数を下げた。300万単位週1回の皮下注を自己注射で行っているが、コンプライアンスが悪くなると、血小板数が減少し、確実に投与されると血小板数が回復することが引き続き観察されている(図1)。この症例は逆転写酵素阻害剤2剤のみの治療によ

表1 Case1 33 y.o. Male Hemophiliac

1994	Plt 6.6~2.9 ($\times 10^4$)
1995	Plt 4.0~1.8 ($\times 10^4$)
1996 8th Jan	Plt 0.9 ($\times 10^4$)
Bone marrow	NCC $16.7 \times 10^4 / \mu l$
	Megakaryocyte $210 / \mu l$
PAIgG	$657.8 \text{ ng}/10^7 \text{ cell}$

表2 Case1 33 y.o. Male Hemophiliac

RBC	417	Hb	16.2	Ht	45.7
WBC	8500 (St 2, Seg 65, Lym 27, Mo 5, Ba 1)				
Plt	0.9	Ret	2		
PT	89% ,	APTT	37/31,	Fib	257
TP	7.3,	Alb	4.3,	AST	22,
		ALT	24,	LDH	409,
		Alp	398,	ZTT	28.6,
		TTT	18.6,	γ-GTP	11,
		HCV subtype 1B	HCV-RNA	5.9 Meq/ml	

り、ウイルス量が検出限界以下であり、CD4数も 200/ μ l 以上を常に維持できているので、患者の希望もあってプロテアーゼ阻害剤の併用は行っていない。

2. Case 2

23 歳血友病 A の男性。96 年 10 月逆転写酵素阻害剤 2 剤による治療を開始。ウイルス量 10^3 コピー

よりさらなる効果を期待して 97 年 2 月よりザシビルを追加併用。その後もウイルス量の値は 10^3 コピーにとどまっていたため、98 年 7 月からは 3TC/d4T/NFV に変更した。98 年 11 月頃より急激に血小板減少が出現し始めたため(図 2)、精査目的で入院。入院時の血小板は 1.6 万/ μ l まで減少しており(表 3、4)、11 月より IFN- α を開始し、速やかに血小板が反応した(図 2)。

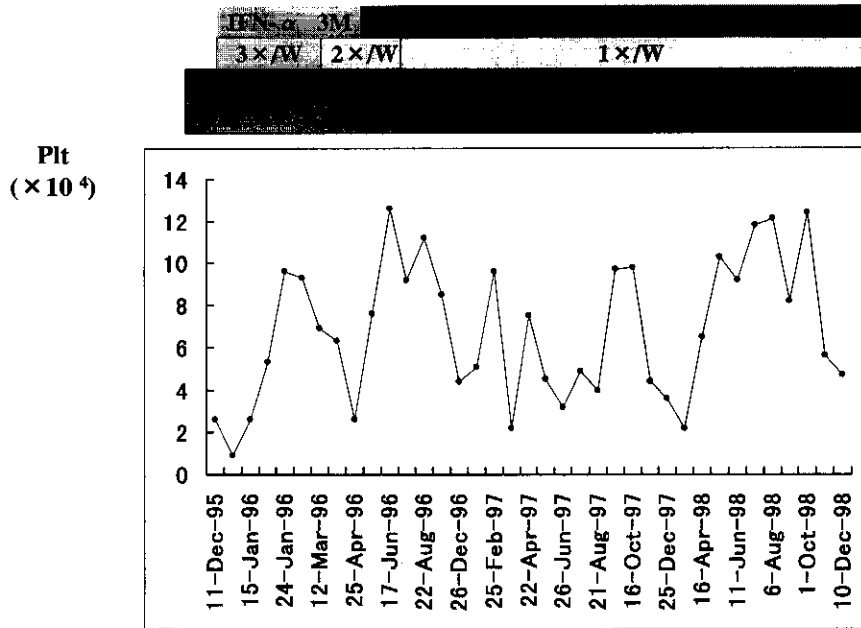


図 1 Case1 33 y.o. Male hemophiliac

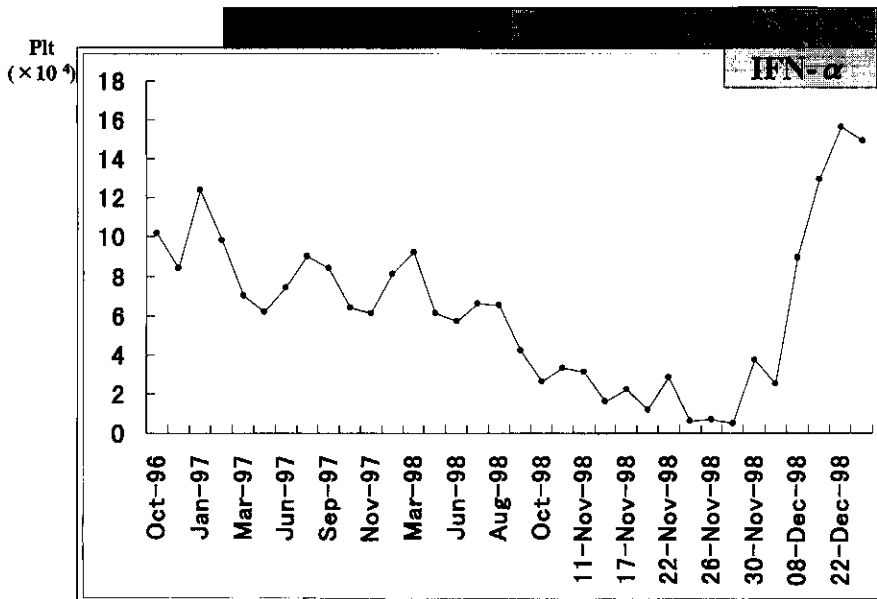


図 2 Case2 23 y.o. Male hemophiliac

表3 Case2 23 y.o. Male Hemophiliac

1996 Oct - 1998 Aug	
Plt	5.7 ~ 12.4 ($\times 10^4$)
1998 Sep	Plt 4.2 ($\times 10^4$)
Oct	Plt 2.6 ($\times 10^4$)
Bone marrow	NCC $29.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$
	Megakaryocyte $60 / \mu\text{l}$
PAIgG	44.8 ng/10^7 cells

表4 Case2 23 y.o. Male Hemophiliac

RBC	463	Hb	15.4	Ht	45.0
WBC	2500 (St 3, Seg 40, Lym 42, Mo 6, Eo 9)				
Plt	1.6	Ret	1.1		
PT	89% ,	APTT	43.2,	Fib	228
TP	7.9,	Alb	4.8,	AST	18,
		ALT	32,	LDH	212,
		HCV group	1		
		HCV-RNA	440.0 K copies/ml		

3. Case 3

62歳男性。老人性の痴呆症で他院に入院中であつたが、高度の血小板減少症が認められ(表5)、総合病院の血液科に紹介となり、精査途中に施行されたHIV抗体検査で陽性判明。免疫グロブリン大量療法施行されたが効果無く、当院に紹介入院となった。局所焼灼術を要するほどの鼻出血をきたしたが、IFN- α 300万単位週3回投与により速やかに血小板が上昇した(図3)。IFN投与後に、不穏

状態となることがあり、IFNによる精神作用も懸念され、投与をなるべく控えたが、その後も血小板数は10万以上に維持できた。このため、IFN- α を中止したが、その後も血小板数は10万以上を保っており追加投与は行っていない。飲水が十分にできないため尿路結石ができやすく前医から使用していたインジナビルを中止し、セパロンを含む処方に変更したが、血小板数に関しては変化を認めなかった。

表5 Case3 62 y.o. Male

1998 Aug	Plt 0.4~0.6 ($\times 10^4$)
Sep-Nov	Plt 0.4~2.6 ($\times 10^4$)
Bone marrow	not done
PAIgG	564.7 ng/10^7 cell
	抗血小板抗体 陰性
1998 Sep	免疫グロブリン大量療法にても改善なし

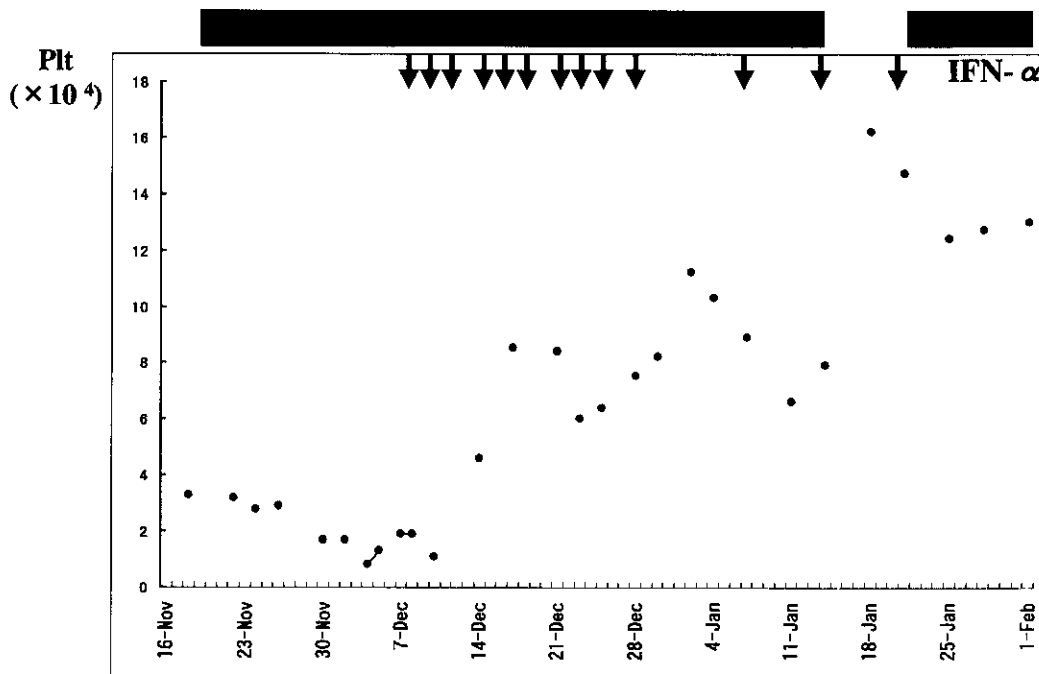


図3 Case3 62 y.o. male

結論・考案

HIV 感染症に合併する血小板減少症が、IFN- α 投与継続により血小板数が回復し、維持されたことにより、この治療法が有用であることが示された。1例に精神症状の増悪が見られたが、もとより老人性の痴呆がありIFNによる副作用であるのかははっきり断定はできなかった。皮下注射であるので、血液製剤の自己注射を修得している患者においては大きな問題なく投与が行うことができる。

参考文献

- 1) Moentjes, G.H. et al. Prevalence on thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Brit. J. Haematol.* 1992; 82:615-9.
- 2) Finazzi, G. et al. Low incidence of bleeding tendency from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implication for therapeutic strategies. *Eur J Haematol.* 1990; 45:82-5
- 3) Ballem, P.J. et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:1779-84.
- 4) Ellis, M. E. et al. Alpha-2a recombinant interferon in HIV associated thrombocytopenia. *Br. Med. J.* 1987;295:1519.
- 5) Gill, P. S. et al. Clinical effect of glucocorticoids on Kaposi sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1989; 110:937-40.
- 6) Oksenhendler, E. et al. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood.* 1993;82:29-32.
- 7) Oksenhendler, E. et al. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110:365-8.
- 8) The Swiss Group for Clinical Studies on the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Zidovudine for the treatment of thrombocytopenia associated with human immunodeficiency virus (HIV-1). *Ann. Intern. Med.* 1988; 109:718-21.
- 9) Marroni, M. et al. Interferon- α is effective in the treatment of HIV-1 related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective, placebo-controlled, double-blind trial.
- 10) Northfelt, D.W. et al. Continuous low-dose interferon- α therapy for HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 1995; 8:45-50



エイズ脳症に伴う14-3-3蛋白の動態に関する研究とエイズ脳症の早期診断法の確立

木戸 博¹⁾、矢野 仁康¹⁾、若林 英樹¹⁾、兼先由紀子¹⁾、塩田麻由美¹⁾、岡 慎一²⁾、立川 夏夫²⁾、湯永 博之²⁾

¹⁾徳島大学分子酵素学研究センター 酵素分子化学部門

²⁾国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

エイズ脳症に伴う神経細胞の急速な破壊を、早期に的確に診断する生化学的方法は確立されていない。我々は脳の神経細胞の破壊に伴って、脳脊髄液中に14-3-3蛋白質が著明に増加することを見出した。従来14-3-3蛋白質は、ミトコンドリアへのCytochrome Cをはじめとしたミトコンドリア蛋白質前駆体の輸送蛋白として、あるいはBad蛋白質と結合することによる細胞死(アポトーシス)の調節機能蛋白質として注目されていた。本研究において我々は14-3-3蛋白質が、その酵素活性として分子シャペロン蛋白質に共通するシャペロン型nucleoside diphosphate kinase活性をもつことを見出した。この事実を基に、エイズ脳症の進展に伴う、脳脊髄液中の14-3-3蛋白質の増加機序の解明を行っている。さらに本年度の研究において、脳脊髄液中の14-3-3蛋白質を高感度に検出するためのEIAシステムの確立を試みた。これまでに7種類の14-3-3蛋白質のアイソマーが報告されている中で、 τ , ϵ , η アイソマーのEIAシステムを確立した。これらのデータを基にして、今後エイズ脳症に伴う神経細胞の破壊のメカニズムの解明と、早期診断法の確立を試みる。

研究分担者：岡 慎一

研究協力者：木戸 博、矢野仁康、若林英樹、兼先由紀子、塩田麻由美、立川夏夫、湯永 博之

The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a possible diagnostic marker for AIDS dementia complex.

Hiroshi Kido¹⁾, Mihiro Yano¹⁾, Hideki Wakabayashi¹⁾, Yukiko Kanasaki¹⁾, Mayumi Shiota¹⁾, Shinichi Oka²⁾, Natsuo Tachikawa²⁾ and Hiroyuki Gatanaga²⁾

¹⁾Division of Enzyme Chemistry, Institute for Enzyme Research The University of Tokushima and ²⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

目的

HIV-1は、リンパ球以外に直接神経組織をターゲットにするため、感染初期からさまざまな神経症状を発症することが知られているが、高度な神経障害はほとんどの場合、感染宿主の免疫系の荒廃に伴って生ずる日和見感染、悪性腫瘍の併発によって認められる。このような神経障害の病因となる基礎疾患を的確に把握して治療を行う必要があり、脳生検以外に非侵襲的で高感度な検査法の確立が持ち込まれている。

我々はクロイツフェルトヤコブ病の生前の早期診断に脳脊髄液中の14-3-3蛋白質が有用であることに注目して、HIV患者の脳脊髄液中の14-3-3を測定した。その結果、細菌性あるいはウイルス性髄膜炎とクロイツフェルトヤコブ病を除くと、HIVの感染には脳脊髄液中の14-3-3蛋白質の著明な増加が認められた。以上の背景を基盤として本年度は次の研究を行った。

1. 14-3-3蛋白質は、これまでに7種のアイソマーが報告されているが、そのうち皮膚にのみ発現しているとされる σ を除く6種のアイソマーが、ヒトの脳で発現していると推定される。そこで σ を除く6種類の14-3-3を認識する特異抗体を作成し、脳脊髄液におけるそれぞれのアイソマーを定量する酵素免疫測定法の確立を試みた。

2. 14-3-3蛋白質は、これまで多岐にわたる機能が報告されていたが、その作用機序についてはほとんど不明であった。そこで14-3-3蛋白質自体の機能を分子論的に解析し、HIV脳症に伴って出現する14-3-3蛋白質と病態との関係を明らかにする。

方法

クローニングによって得られた6種類のヒト14-3-3アイソマー(γ , ϵ , η , τ , β , ζ)遺伝子をhexahistidine tagで、あるいはGST融合蛋白質として大腸菌に発現させ²⁾、各々を精製した後、酵素的検討を行った。一部はリコンビナント蛋白を抗原として、ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体の作成を行った。Sandwich Enzyme-immuno

Assay (EIA)は、これまでに報告した方法により作成した³⁾。14-3-3蛋白質のNucleoside diphosphate kinase (NDPK)活性の測定はHiromura⁴⁾等の方法によって行った。

結果

1. 14-3-3蛋白質の新しい酵素活性、Nucleoside diphosphate kinase

14-3-3蛋白質はこれまで、リン酸化された細胞内シグナル伝達物質群(raf-1, Bcr, Bcr-Ab1, PI-3 kinase, protein kinase C, ExoS, Bad, etc)と結合してその作用を増強することが報告されていた。しかしどのようにして14-3-3蛋白質はこれ等細胞内シグナル伝達物質と結合し、その作用をモジュレートするかについては不明である。一方14-3-3蛋白質は、分子シャペロンのHsp70と同様、ミトコンドリア蛋白質前駆体のミトコンドリア内への輸送に必要な分子である。我々は14-3-3蛋白質の酵素活性として、図1に示すように、Nucleoside diphosphate kinase (NDPK)様の作用のあることを、ヒトの白血球細胞から抽出した14-3-3蛋白質を用いて明らかにした。この蛋白質は、リン酸基供与体としては、特にATPを最も効率良く使用し、リン酸基受容体としては、GDPやdGDPを除くいずれのヌクレオシド2リン酸にも効率良くリン酸基を受け渡して、ヌクレオシド3リン酸を形成した。このような基質としてのヌクレオシド特異性は、これまでに知られているNDPKとは異なるもので、Hsp70やDnaKなどの分子シャペロン蛋白質に特徴的な酵素活性⁴⁾と同一のものであった。すなわち分子シャペロンに特徴的な、シャペロン型NDPK活性を14-3-3蛋白質が持つことが明らかとなった。

図1Aでは、14-3-3蛋白質の持つATPase作用が、細胞内濃度(0.5mM)のADPによりその活性が約6.7倍に増強されるが、ADPの代わりにAMPでは全く効果のないことを示している。通常のATPaseに対してADPは、Product Inhibitorとして作用しATPase活性を抑制するが、14-3-3蛋白質では逆にその活性を増強している。このような特性は、NDPKに特徴的な性質であることからNDPKと同様、ATPとADP間のリン酸の転移反応が反応系にADPを

加えることによって促進されたと考える矛盾しない。ADPへリン酸基が転移した結果、ATPが形成されることになるが、この反応が実在していることを図1Bに示す。すなわちATPとADP間のリン酸基の受け渡しは、ほぼ同じ速度で起っていることが判る。同様の酵素活性が14-3-3 τ リコンビナント蛋白質にも存在している事も、図2Bに示してある。最近我々は、14-3-3蛋白質のリン酸基の転移反応が、ヌクレオシド2リン酸だけでなく、ある特定の蛋白質にリン酸を転移させたり、自己の蛋白質をリン酸化することを見出した。今後14-3-3蛋白質の持つリン酸基転移反応の意義を明らかにして行きたい。さらにこれ等の事実を基盤に、HIV脳症患者の脳脊髄液中で増加する、14-3-3の病態との関係をもついて追及してゆく。

2. 14-3-3蛋白質のEIAシステムの確立

14-3-3蛋白質を定量するためのEIAのシステムの確立に成功した例はこれまでにない。Western blottingの系で、 ζ と η を除く各アイソマーを比較的特異的に検出する抗体が知られていたが、これ等の抗体はいずれもEIA系では反応しないことが明らかとなった。我々はこの点に注目して、ヒトの脳に局在する6種の14-3-3アイソマー ($\gamma, \epsilon, \eta, \tau, \beta, \zeta$)のEIAシステムの確立を試みた。14-3-3蛋白質は量の多少はあるものの、植物から哺乳類に至るどの細胞にも発現しているため、抗体価の高い抗体は作りにくい。我々は各アイソマーのリコンビナント蛋白質と、合成ペプチドに対する抗体を作成し、図2に示すようにこれまでに τ, η, ϵ アイソマーに特異的なSandwich Enzyme Immunoassay

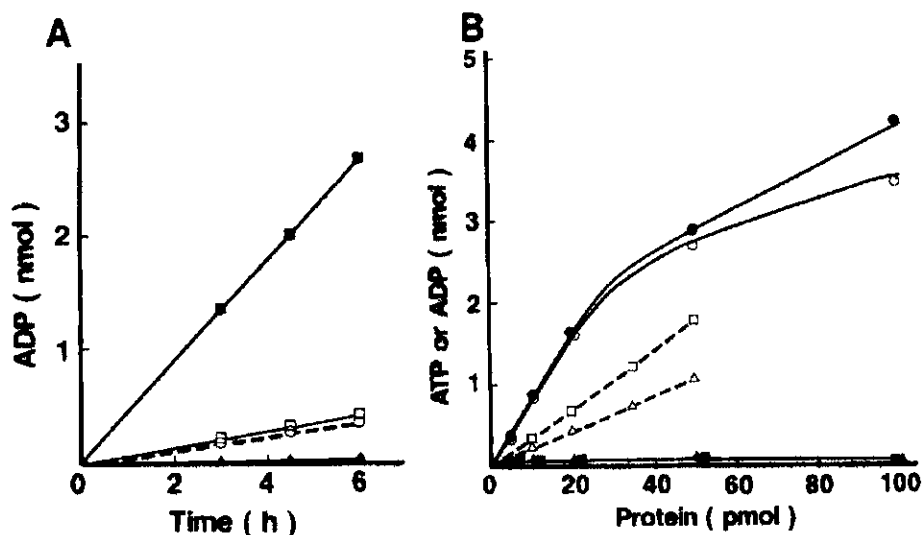


Fig.1. Characterization of the activities of 14-3-3 proteins for ATP hydrolysis and ATP synthesis. A, time course of ATP hydrolysis of 14-3-3 proteins purified from a human lymphoblastoma.

ATP hydrolysis was analyzed using 30 pmoles of 14-3-3, 5mM ATP, 0.05 μ Ci of [8- 14 C]ATP and 6 mM MgC12 in the presence (■) or absence (□) of 0.5 mM ADP. The activity in the presence of 0.5 mM AMP instead of ADP (○) was also analyzed. After 6h reaction at pH 8, samples were analyzed by TLC and ADP formation was calculated with an imaging analyzer. As a negative control, BSA (30 pmoles) (▲) was analyzed instead of 14-3-3.

B, dose-response curves of the effect of 14-3-3 (0-100 pmoles) on activity for ATP synthesis with 5 mM ATP, 0.02 μ Ci of [8- 14 C]ADP and 6 mM MgC12 in the presence (●) or absence (■) of 0.5 mM ADP. The ATP synthesis activity was also analyzed with 0.5 mM AMP instead of ADP (▲). The ATP synthesis activity of the recombinant t isoform (0-50 pmoles) (□) was also analyzed. Dose-response curves of 14-3-3 (0-100 pmoles) on the activities of ATP hydrolysis (○) and the recombinant t isoform (Δ) (0-50 pmoles) were analyzed with 5 mM ATP, 0.5 mM ADP, 0.05 mCi of [8- 14 C]ATP and 6 mM MgC12 in the reaction mixture.

系の確立に成功した。しかし採取可能な脳脊髄液に限りがあることからさらなる高感度測定系の開発が望まれる。

一方脳脊髄液中の14-3-3蛋白質の全量を測定するため、各アイソマーに共通する部位を抗原とし、全てのアイソマーとも反応する抗体の作成にも成功している。

3. HIV患者の脳脊髄液中の14-3-3蛋白質

これまでに検定した58例のHIV感染者には、無症候性キャリア(AC)が7例、AIDS関連症候群(ARC)が2例、AIDSが49例であった。脳脊髄液を採取したAC, ARCの患者は、全例神経合併症が疑われた患者である。調べたAIDS患者の脳脊髄液の60~75%に明らかに有意の14-3-3蛋白質の増加が認められ、そのうちの約3割に高度の増加が認められた。ACおよびARCの患者で神経合併症を

伴った患者脳脊髄液の約50%で、脳脊髄液中に14-3-3の軽度の14-3-3の増加が認められた。HIV以外の患者37例中、細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎と診断された2例では軽度の増加が認められ、クロイツフェルトヤコブ病と診断された1例では著明な増加が認められた。図3にこれらの患者の脳脊髄液をWestern Blottingした後、いずれの14-3-3アイソマーとも反応する抗体で染色した結果の一部を示す。なおここで用いた標準物質としての14-3-3蛋白質は β アイソマーである。lane5に示すATLでは全く検出されていないが、lane 6,7で示すHIV脳症患者では強く染色され、神経合併症を示すAC患者(lane 8,9)では軽度の検出が可能であった。lane 10は筋萎縮性側索硬化症の患者でlane 11はウイルス脳脊髄炎と診断された患者でいずれもHIV患者ではないが軽度の検出が可能であった例である。

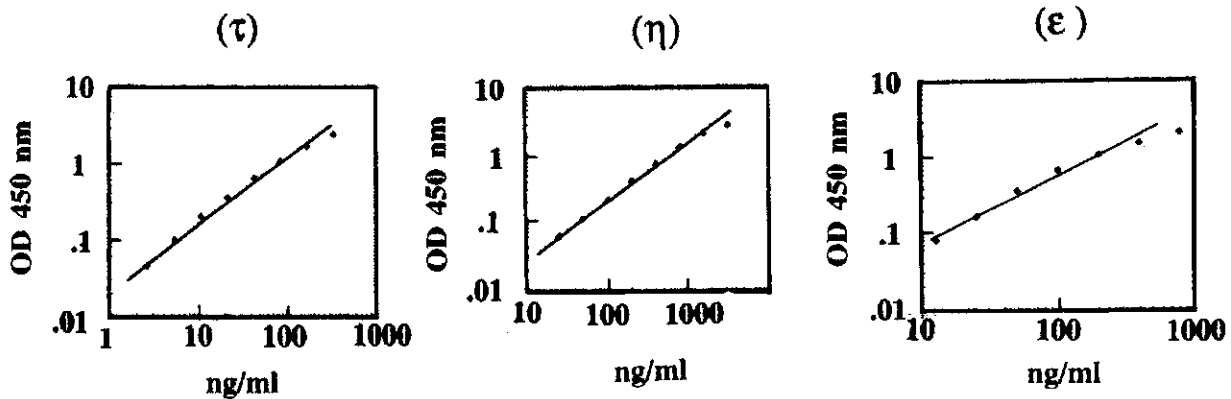


Fig.2 Standard curves of human 14-3-3 isoforms (τ , η , ϵ) in sandwich-EIAs.

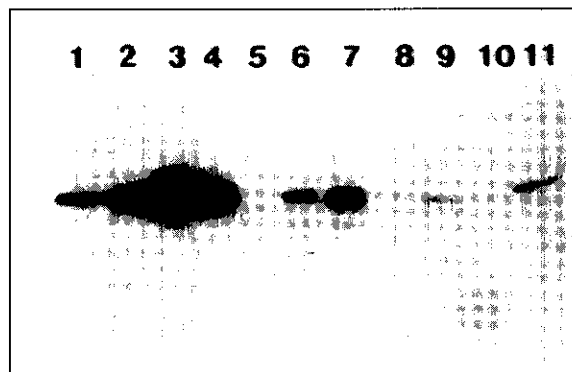


Fig.3 Western immunoblotting analysis of 14-3-3 in human cerebrospinal liquor.

Recombinant 14-3-3 β isoform 4 ng (lane 1), 8 ng (lane 2), 12 ng (lane 3), 16 ng (lane 4), cerebrospinal liquor (CL) from patient with adult T cell leukemia (lane 5), CL from patients with HIV encephalopathy (lanes 6 and 7), CL from AC patients with neurologic complications (lane 8 and 9), and CL from non-HIV patients (lanes 10 and 11).

考 察

14-3-3蛋白質は、リンパ球以外に脳の神経細胞、特に小脳のプルキンエ細胞、海馬や大脳皮質の錐体細胞、脊髄前角細胞に特に多く存在するが、細胞内での機能については多くの推測がなされているものの確定的実証に乏しい。今回我々の見出した14-3-3蛋白質の持つ酵素学的特性は、従来14-3-3蛋白質が、多くの細胞内シグナル伝達蛋白質に結合してその機能をモジュレートするといわれていた現象を、酵素学的に説明する糸口を与えたものと期待している。一方このような機能を持つ14-3-3蛋白質が、なぜHIV脳症に伴って脳脊髄液中に検出されるようになるかについては、いくつかの理由を考えることができる。1つは、HIVや日和見感染によって脳内に侵入したJC virus, Cytomegalo virus, Epstein Barr virusなどが神経細胞を破壊した結果、脳脊髄液中に14-3-3が遊離してくる場合である。HIV脳症患者の脳の免疫組織学的検討の結果、このことが裏付けられるが、これ等のウイルス感染の起っている病巣の周囲では、正常部位の神経細胞に比して14-3-3蛋白質の異常な発現増加も認められている。第2は、正常脳に比してHIV脳症を示す患者の脳では、脳脊髄液を形成する脈絡叢や脳室上皮細胞に14-3-3蛋白質が強く発現していることも大きな理由と考えられる。以上のことから、従来14-3-3蛋白質はクロイツフェルトヤコブ病患者の脳脊髄液に特異的に出現する蛋白質とされていたが、HIV脳症でも高頻度に認められるだけでなく、その他のウイルス、例えばJC virus, Cytomegalo virus, Epstein Barr virusなどのウイルス感染や、細菌感染による脳炎や髄膜炎に伴って、脳脊髄液に出現してくると推定された。今後、脳脊髄液中に増加する14-3-3蛋白質のアイソマーパターンから、virus感染の種類やHIV脳症の鑑別診断、さらにHIV脳症の進行度の診断に有用であるか否かを検索を進める。

結 論

HIVは感染するさいにさまざまな宿主細胞因子と相互作用し、細胞機能に大きな影響を与える^{5,6)}。我々はHIV感染に伴う神経合併症を呈する患

者の脳脊髄液に、14-3-3蛋白質が高率に出現することを見出した。14-3-3蛋白質は細胞のApoptosisを調節する因子の1つとして注目されている蛋白質であるが、この蛋白質の持つ酵素学的特性としてNDPK活性あることを明らかにした。このことはこれまで不明であった14-3-3蛋白質の種々の機能、中でもApoptosis調節機能をNDPK活性を通して解明する糸口が開けたと思われる。さらに今年度の研究では、14-3-3蛋白質の7種のアイソマーのうち、3種のアイソマーに対するEIAシステムを世界に先駆けて確立した。引き続き他のアイソマーに対するEIAシステムの確立を試みると同時に、さらなる高感度化を進める。

参考文献

- 1) Hsich, G., Kenney, K., Gibbs, C. J., Lee, K. H. and Harrington, M. G. : The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies., *N. Engl. J. Med.*, 335 : 925-930, 1996.
- 2) Yano, M., Mori, S., Seiki, M. and Kido, H. : Intrinsic Nucleoside Diphosphate Kinase-like Activity as a Novel Function of 14-3-3 Proteins., *FEBS Letters*, 419 : 244-248, 1997
- 3) Okishima, N., Hagiwara, Y., Seito, T., Yano, M. and Kido, H. : Specific sandwich-type enzyme immunoassays for smooth muscle constricting novel 31-amino acid endothelins., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 256:1-5, 1999.
- 4) Hiromura, M., Yano, M., Mori, H., Inoue, M. and Kido, H. : Intrinsic ADP-ATP Exchange Activity is a Novel function of the Molecular Chaperone, Hsp70., *J. Biol. Chem.*, 273 : 5435-5438, 1998
- 5) Kido, H., Chen, Y., Murakami, M., Beppu, Y. and Towatari, T. : Cellular Proteinase and Viral Infection. *Influenza Virus, Sendai Virus and HIV-1, Proteases of Infectious Agents (Ben M. Dunn ed.)*, p/ 205-217, Academic Press, San Diego, 1999.
- 6) Okumura, Y., Yano, M., Murakami, M., Towatari, T. and Kido, H. : The extracellular processing of HIV-1 envelope glycoprotein gp160 by human plasmin, *FEBS Letters*, 442 : 39-42, 1999.

■ ■ 厚生省 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV感染症に関する臨床研究」



発行 平成 11 年 4 月

発行者 「HIV感染症に関する臨床研究」

主任研究者 木 村 哲

〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 感染制御学、感染症内科

TEL03-5800-8800

印刷 株式会社 シャローム印刷 〒 113-0033 文京区本郷 3-35-4