HHV-8の増殖感染と潜伏感染に関連する。ORF59は増殖感染時においては細胞質に発現することがHHV-8感染PEL株を用いた *in vitro* の実験でも観察されており（Abe Y et al. Pathol Int. 2006;56:617-624）、これらのマーカーはHHV-8の増殖感染のマーカーとして有用である。

エイズ関連MCDにリンパ腫が合併することは予後を左右する重要な因子である。これまで報告されているMCD合併リンパ腫はいずれも形質芽細胞リンパ腫に近いもので、PELやHHV-8固形リンパ腫の合併例も同様の病態に属するものが多いと推察される。注目すべきは、これらのリンパ腫がMCDの病変部を発生母池としている点であり、良性と見られているMCDがリンパ腫発症の基礎疾患になりうる点である。MCDから発症したリンパ腫はmicro lymphomaやplasmablastic lymphomaなどの名称で呼ばれるが、MCD付近のリンパ節内で発症すること、CD138などの形質細胞のマーカーが陽性になることなどが報告されている（Oksenhendler E et al. Blood 2002 99:2331-6, Du MQ et al. Blood. 2001 97:2130-6）。きわめて特殊なリンパ腫であり、エイズ合併例ということもあり、予後も悪い。現在の知識ではエイズ関連MCDはリンパ腫の発症に注意しながら、抗ヘルペス剤などでHHV-8の増殖感染を抑えるような治療法が推奨されるのであろうが、今後の症例解析の積み重ねが必要である。

結　論

エイズ関連リンパ腫のうち本邦におけるHHV-8関連リンパ増殖性疾患の病態と病理につき解析を行った。近年、HHV-8関連疾患は増加傾向にあり、MCDはリンパ腫に移行していくこともあるので注意が必要である。

健康危険情報

とくになし。

研究発表

論文発表

1) Yanagisawa Y, Sato Y, Asahi-Ozaki Y, Ito E, Honma R, Imai J, Kanno T, Kano M, Akiyama H, Sata T, Shinkai-Ouchi F, Yamakawa Y, Watanabe S, Katano H. Effusion and solid lymphomas have distinctive gene and protein expression profiles in an animal model of primary effusion lymphoma. J Pathol. 2006;209:464-473
2) Minoda H, Usui N, Sata T, Katano H, Serizawa H, Okada S. Human Herpesvirus-8 in Kaposi's Sarcoma of the Conjunctiva in a Patient with AIDS. Jpn J Ophthalmol. 2006;50:7-11
3) Kanno T, Sato Y, Sata T, Katano H. Expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded K10/10.1 protein in tissues and its interaction with poly(A)-binding protein. Virology. 2006;352:100-109
4) Dewan MZ, Terunuma H, Toi M, Tanaka Y, Katano H, Deng X, Abe H, Nakasone T, Mori N, Sata T, Yamamoto N. Potential role of natural killer cells in controlling growth and infiltration of AIDS-associated primary effusion lymphoma cells. Cancer Sci. 2006;97:1381-1387
5) Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, Oka S, Kimura S, Sasao Y, Saitoh K, Fujii T, Sato Y, Sata T, Katano H. Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. Pathol Int. 2006;56:617-624

学会発表

1) 片野晴隆、比島恒和、小柳津直樹、藤井丈士、林 幸子、松原大祐、笹尾ゆき、斉藤　澄、森　茂郎、船田信顕、佐多徹太郎：エイズ関連リンパ腫の臨床病理学的解析．第95回日本病理学会総会（東京）2006.4
2) 片野晴隆、森　茂郎、佐多徹太郎：HIVインテグレーションにより発症したSTAT3関連リンパ腫．第95回日本病理学会総会（東京）2006.4
3) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：カポジ肉腫の臨床病理学的検討．第95回日本病理学会総会（東京）2006.4
4) 片野晴隆：エイズ関連リンパ腫におけるEBV陽性率の減少．第3回EBウイルス研究会（名古屋）2006.6

知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

免疫再構築症候群への対処

分担研究者：中村　哲也
（東京大学医科学研究所附属病院　感染免疫内科）
研究協力者：なし

研究要旨

免疫再構築症候群の病態を研究するために、抗 HIV 療法(HAART)を開始する前後での末梢血単核球の遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析した。その結果、HAART 前後で減少するものとしてインターフェロン関連遺伝子と CD79B 遺伝子、増加するものとして GRAP2 遺伝子と ICEBERG 遺伝子が認められた。機能別遺伝子群では免疫の活性化に関連した遺伝子がより多く減少することが明らかとなった。このことは、HAART により血中の HIV RNA 量を減少させることで、宿主の免疫は非活性化の方向に変化する可能性を示唆している。この観察と免疫再構築症候群の発症機序の関連を解析するためには、免疫再構築症候群を発症した症例で今回変化の見られた遺伝子の発現がどのように変化しているかを解析する必要がある。

研究目的

免疫再構築症候群の正確な病態はいまだ明らかになっておらず、その発生を防止するための有効な方法がないのが現状である。そこで本研究では、抗 HIV 療法（HAART）を行う症例で治療開始前後の末梢血単核球を分離し、その遺伝子発現の変化を DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析することとした。その結果から免疫再構築症候群の発症機序を考察し、日和見疾患の最適治療の一助としたい。

研究方法

東京大学医科学研究所附属病院において抗 HIV 療法を行う HIV 感染者を対象として、治療開始前・開始約 1 ヶ月後に末梢血を採取し末梢血単核球を分離する。total RNA を抽出し Cy3 ラベル後イルミナ社の Sentrix BeadChip を用いて RNA 発現解析を行い、抗 HIV 療法の前後でどのような遺伝子の発現が変化したかを解析する。本システムは、50 ～ 100 ng の total RNA で 47,289 遺伝子のプロファイリングが可能である。4 名の患者検体で検討を行い、抗 HIV 療法開始前後で発現の変化が見られる遺伝子を見い出し、それらについてさらに検討を加える。

倫理面への配慮

血液採取に関しては、当該組織（東京大学医科学研究所倫理審査委員会）における倫理審査を受け、既に承認を得ている。承認された内容に従って、患者およびその家族に対して倫理的、人権的な配慮を最大限に講ずる。特にヘルシンキ宣言（2000 年 10 月エジンバラ改訂版）の趣旨に則って、十分な説明のもとでインフォームド・コンセントを得るものとする。以下の(1)～(6)を文書にして説明し、同意書へ本人またはその家族の署名を得られた場合にのみ患者試料を採取する。患者情報と取り扱いについては、個人情報保護法にのっとり厳重に保管・管理する。(1)提供された試料から細胞分離を行い、その機能を調べたり、遺伝子を抽出してその特徴を調べたりする。(2)これらの目的のために、場合によっては細胞の一部を試験管の中で増殖させることがある。(3)試料は必要に

応じて、冷凍保存することがある。(4)厳重な管理を行い、プライバシーを保護する。(5)本研究に参加しないことにより、何らの不利益を被らない。(6)同意書に署名をした後も、いつでも撤回可能である。研究成果は、希望があれば説明をする。

研究結果

東京大学医科学研究所附属病院において新規にHAARTを開始した4名のHIV感染者を対象とした（表1）。4症例ともMSMで年令が33才から44才、HAART開始前のCD4数は253～343/microL、血中HIV RNA量は11,000～130,000 copy/mlであった。HAART後の検体採取は28～42日目で、その時点で血中HIV RNA量は160～1,100 copy/mlであった。CD4数は332～456/microLと増加傾向にあった。

HAART開始前および開始約1ヶ月後の末梢血単核球を分離し、抽出したtotal RNAをcDNAに逆転写しイルミナ社のSentrix BeadChipで47,289遺伝子の発現解析を行った。本アレイシステムでは、1.4倍以上の遺伝子発現強度の変化を統計学的に有意な変化とする性能を有する。したがって、HAART前後に4症例全てにおいて発現強度が1.4倍以上変化した遺伝子をリストアップし、このうち機能に関して何らかの情報が既に得られている遺伝子に着目した。その結果、HAART開始前後で減少したものとして120遺伝子、増加したものとして74遺伝子が見いだされた。

HAART前後で減少した遺伝子をHAART前の発現強度の強さ順に並べると、その上位にはInterferon alpha-inducible protein遺伝子（G1P3）、Interferon-induced protein 44遺伝子（IFI44）、Interferon-inducedportein-like遺伝子（IFI44L）などのインターフェロン関連遺伝子が目立った（表2、図1）。その他の減少した免疫関連遺伝子としては、B細胞受容体と結合するCD79B遺伝子が含まれていた。一方、HAART後発現が増加した遺伝子の中で免疫と関連があるものとしては、T細胞受容体の情報伝達経路に関連するGRAP2やアポトーシスを抑制するICEBERGが認められた（表3、図2）。また、有意な変化のあった遺伝子をその産物の免疫学的機能に基づくカテゴリーに分類し、機能別遺伝子群としてHAART前後の変化を解析した。分類は、Liらの報告を参照し(1)Immune Activation, (2)Immune Defenses, (3)Trafficking/Repopulation/Reformation of Lymphoi Follicles, (4)B Cell proliferation/Differentiation, (5)Tissue Repair/Remodeling, (6)Metabolism, (7)Apoptosis, (8)Othersの8グループとした（表4）。図3に示すように、Immune Activationに属する遺伝子がHAART後により多く減少しており、Tissue Repair/Remodelingに属するものがHAART後により多く増加していた。

表1　DNAアレイ解析を行った4症例の基礎データ

症例	年令/性別	感染経路	CD4数(/μ)、HIV RNA(copy/ml) 開始時	開始約4週後*	HAARTメニュー
1	39/M	MSM	CD4数:300 VL:16,000	CD4数:332 VL:160	AZT+3TC+ABC
2	44/M	MSM	CD4数:278 VL:130,000	CD4数:356 VL:720	AZT+3TC+EFV
3	33/M	MSM	CD4数:343 VL:11,000	CD4数:456 VL:160	TDF+FTC+LPV/r
4	38/M	MSM	CD4数:253 VL:30,000	CD4数:351 VL:1,100	AZT+3TC+EFV

*症例1:35日、症例2:42日、症例3:28日、症例4:28日

表2　HAART 前後で発現の減少した遺伝子(発現強度順 1 位～ 25 位)

順位	遺伝子名	カテゴリー(Gene Ontology Annotation)	機能
1	G1P3	immunity	Interferon, alpha-inducible protein (clone IFI-6-16)
2	LY6E	signal transduction	Lymphocyte antigen 6 complex, locus E
3	MX1	immunity, apoptosis, signal transduction	Myxovirus resistance 1, interferon-inducible protein p78
4	IFI44	immunity	Interferon-induced protein 44
5	IFI44L	immunity	Interferon-induced protein 44-like
6	OTOF	Unknown	Otoferlin
7	LOC389385		Similar to Cytosol aminopeptidase
8	ITM2C	cytoskelton	Integral membrane protein 2C
9	PRIC285	hydrolase activity, transcription	Peroxisomal proliferator-activated receptor A interacting complex
10	CD79B	immunity	CD79B antigen (immunoglobulin-associated beta)
11	CDKN1C	cell cycle	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2)
12	CKB	creatinin kinase	Creatine kinase, brain
13	DNAPTP6	Unknown	DNA polymerase-transactivated protein 6
14	IFIT2	immunity	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2
15	SNFT	leucine zipper transcription	Jun dimerization protein p21SNFT
16	IFIT3	immunity	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3
17	LOC93109		Transmembrane protein 44
18	PTD015	Unknown	PTD015 protein
19	TSTA3	metabolism	Tissue specific transplantation antigen P35B
20	GLT8D1	transferase activity	Glycosyltransferase 8 domain containing 1
21	TZFP	zinc finger protein	Zinc finger and BTB domain containing 32
22	ELL2	RNA polymerase II transcription factor	Elongation factor, RNA polymerase II, 2
23	THRAP1	transcription factor	Thyroid hormone receptor associated protein 1
24	HPS5	Unknown	Hermansky-Pudlak syndrome 5
25	RAI1	Nervous system	Retinoic acid induced 1

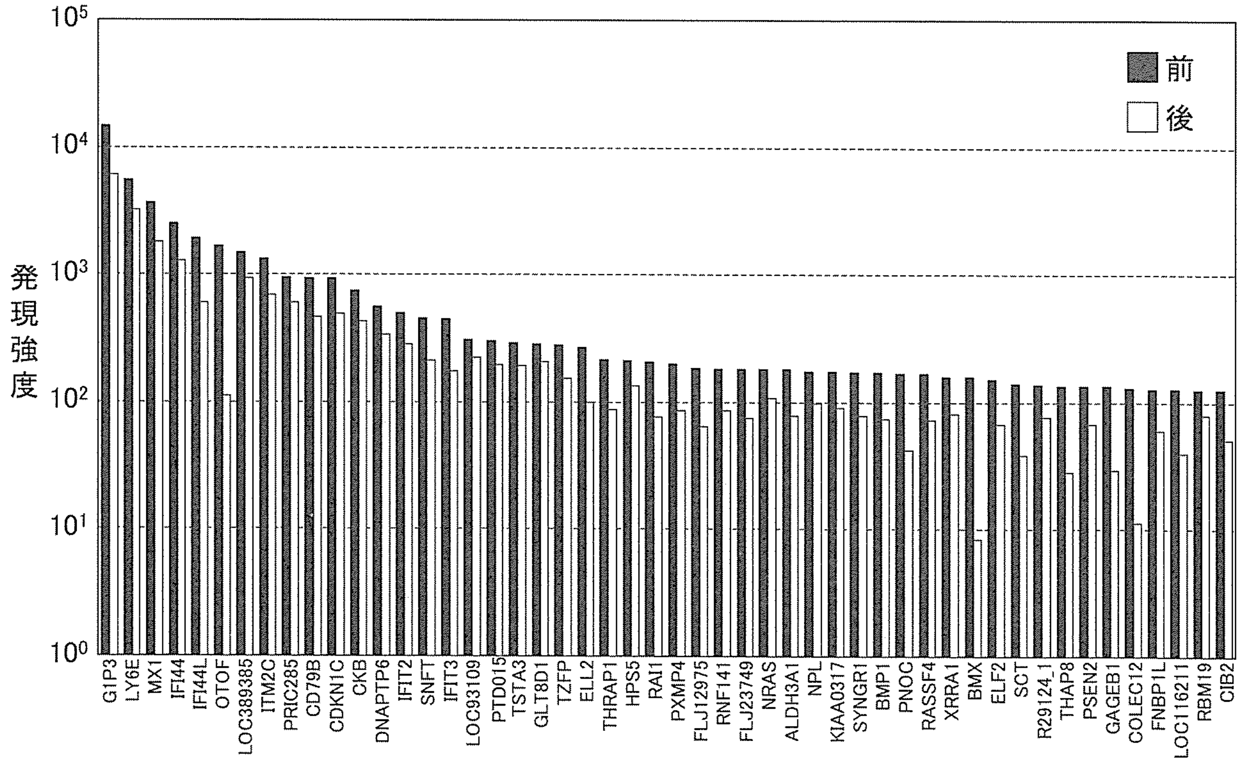


図1　HAART 前後で発現の減少した遺伝子(発現強度順)

表３　HAART 前後で発現の増加した遺伝子(発現強度順１位～25 位)

順位	遺伝子名	カテゴリー(Gene Ontology Annotation)	機能
1	GRAP2	Tyrosine kinase, Signal transduction, Immunity	GRB2-related adaptor protein 2
2	WDR12	Cell cycle, Signal transduction, Apoptosis	WD repeat domain 12
3	LOC286408		Similar to putative UST1-like organic anion transporter
4	TRA16	Unknown	TR4 orphan receptor associated protein TRA16
5	EPLIN	Cytoskeleton	Epithelial protein lost in neoplasm beta
6	FLJ32096		Chromosome 1 open reading frame 188
7	A2BP1	Nervous system	Ataxin 2-binding protein 1
8	MGC16943	Exonuclease	Similar to RIKEN cDNA 4933424N09 gene
9	LOC283677		Hypothetical LOC283677
10	TRPV4	Ion channel	Transient receptor potential cation channel
11	TM4SF4	Signal transduction, Cell proliferation	Transmembrane 4 L six family member 4
12	LUC7L2	Unknown	LUC7-like 2 (S. cerevisiae)
13	LOC120379		Hypothetical protein BC019238
14	NTNG1	Nervous system, Development	Netrin G1
15	RPESP	Unknown	RPE-spondin
16	HSPC150	Ubiquitination	Ubiquitin-conjugating enzyme E2T (putative)
17	ADAMTS2	Metalloproteinase, Cytoskeletone	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif
18	INM01	Unknown	Chromosome 8 open reading frame 42
19	ALS2CR19	Cytoskeleton, Cell adhesion	Amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile)
20	LOC91431		Prematurely terminated mRNA decay factor-like
21	LOC121952		Hypothetical protein LOC121952
22	PSEN1	Nervous system, Alzheimer disease	Presenilin 1 (Alzheimer disease 3)
23	PCDH10	Cadherin superfamily	Protocadherin 10
24	DKFZp779M0652		Hypothetical protein DKFZp779M0652
25	EGFL4	Cell adhesion, Signal transduction, Growth factor	receptor activity, calcium ion binding, EGF-like-domain

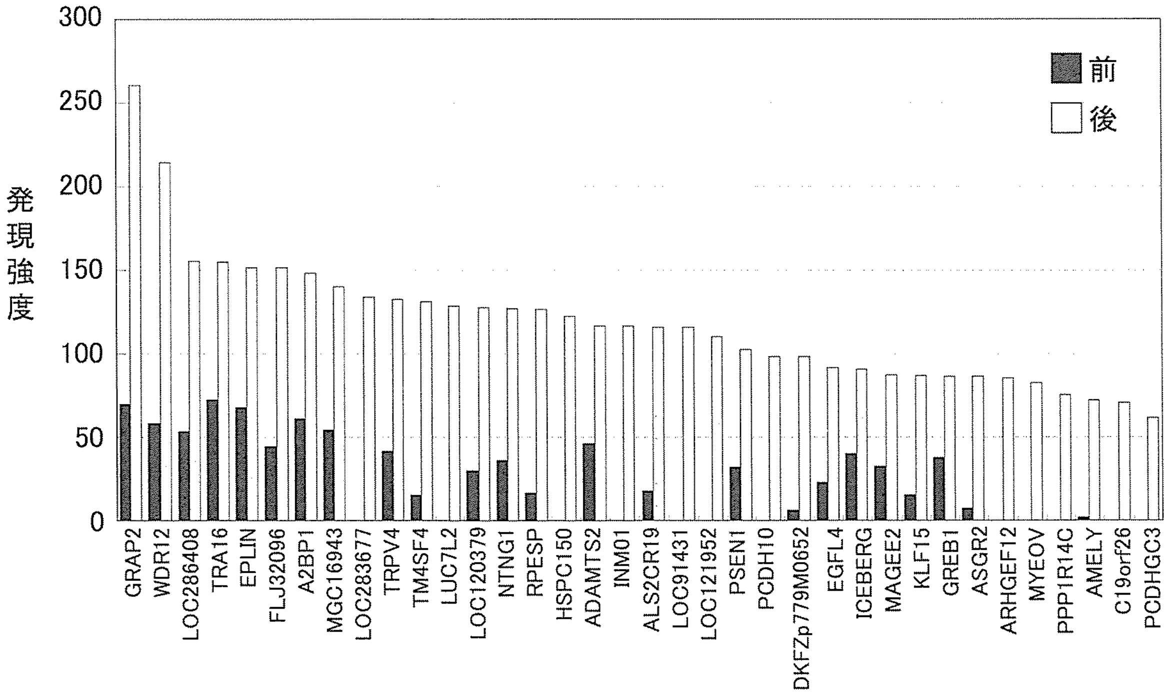


図２　HAART 前後で発現の増加した遺伝子(発現強度順)

表4　Li らによる遺伝子分類(Li et al. JID 189: 572,2004)

1. Immune Activation
   - Activation
   - Signal Transduction
   - Transcriptional Regulators
   - Proinflammatory cytokines
   - Moderators of Activation Inflammation
2. Immune Defenses
   - IFN related
   - C' and FcRs
   - NK cells, CD8 T cells, Cytotoxic Effectors
3. Trafficking, Repopulation, Reformation of Lymphoid Follicles
   - Chemokine Receptors and Ligands
   - Vascular Adhesion
4. B Cell proliferation, Differentiation
5. Tissue Repair, Remodeling
   - Extracellular Matrix Structual Components, Cells and Tissues
   - Growth factors and Transcriptional Activators
   - Nerve Related Growth Factors, Receptors, and Guidance Molecules
6. Metabolism
   - Nucleic Acids and Proteins
   - Glucose
   - Lipids
7. Apoptosis
8. Others

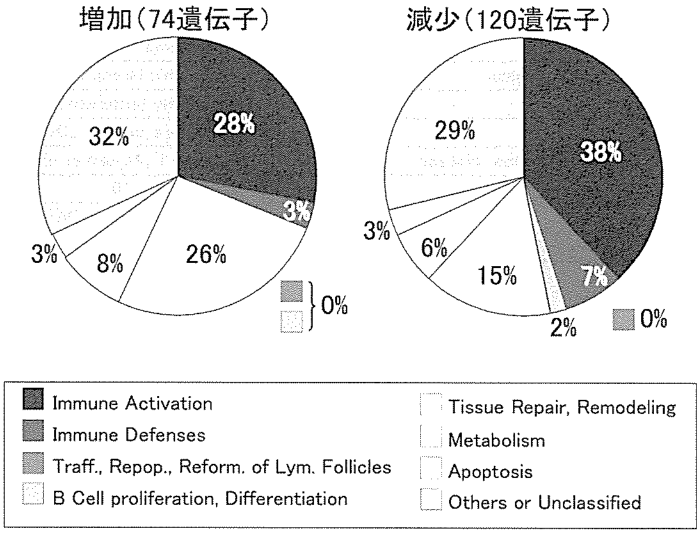


図3　変化した遺伝子の機能分類

考　察

HAART前後の遺伝子発現解析の結果、HAART前後でインターフェロン関連遺伝子の発現減少が見られ、機能別遺伝子群では免疫の活性化に関連した遺伝子がより多く減少することが明らかとなった。このことは、HAARTにより血中のHIV RNA量を減少させることで、宿主の免疫は非活性化の方向に変化する可能性を示唆している。この観察と免疫再構築症候群の発症機序の関連を解析するためには、免疫再構築症候群を発症した症例で今回変化の見られた遺伝子の発現がどのように変化しているかを解析する必要がある。

結　論

4名の患者のPBMCで、HAART前後に有意に発現が増加した遺伝子74個、減少した遺伝子120個を同定した（機能が判明しているもののみ）。発現が減少した遺伝子で、HAART前の発現量が多かったものの中には、インターフェロン関連遺伝子が多く見られた。その他の免疫関連遺伝子としては、CD79B遺伝子が含まれていた。発現が増加した遺伝子には、T細胞の活性化と関連するGRAP2遺伝子、アポトーシスを抑制するICE-BERG遺伝子が含まれていた。各遺伝子を機能により分類すると、HAARTは免疫活性化に関与する遺伝子を減少させる傾向にあることが明らかになった。

健康危険情報

該当なし。

研究発表

該当なし。

知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

HIV合併原虫症新規治療薬の開発に関する研究

分担研究者：竹内 勤
（慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室）
研究協力者：浅井 隆志
（慶應義塾大学医学部 熱帯医学・寄生虫学教室）
所 正治
（金沢大学大学院医学系研究科・寄生虫感染症制御学教室）

研究要旨

HIV合併原虫症の中からトキソプラズマ症とクリプトスポリジウム症の新規治療薬の開発を検討した。トキソプラズマに特異的な酵素NTPaseの阻害剤を動物投与してその治療効果を判定した。またピルビン酸キナーゼIIの存在とクリプトスポリジウム症の分類を検討した。

研究目的

HIV合併原虫症の中でもトキソプラズマ症とクリプトスポリジウム症は多発する難治性の原虫感染症である。特にトキソプラズマは一度感染すると一生慢性的に感染しているため、ヒトへの感染率は非常に高い。現在使用されている治療薬は治癒効果が低く副作用も強いことから、より治癒効果の高い副作用のない薬剤が求められている。またクリプトスポリジウム症は特効的な治療薬が無く、しかも感染原虫の分類も不明なことも多い。

我々は宿主には存在せず原虫に特異的な酵素を標的にした薬剤の開発を主眼に研究を継続してきている。今までトキソプラズマと近縁の原虫であるネオスポーラにのみ特異的に存在する酵素(NTPase)の性質を調べ、その特異的活性阻害物質を検索してきた。またトキソプラズマ原虫における糖代謝経路の特異的調節機構に関して研究を行ってきた。その過程で、ESTの遺伝子情報から、ピルビン酸キナーゼにアイソザイムが存在することを見いだした。ピルビン酸キナーゼは解糖経路の律速酵素のひとつであることが知られており、経路の調節上重要な役割を演じている。しかしこのアイソザイムは解糖経路の酵素では無く、この原虫に特異的な酵素であり、その生理的役割が不明な酵素であることが判明した。そこでその酵素の遺伝子組換体を作製して性質を調べることにした。もし酵素活性の特殊な調節を明らかにすることができれば、そこを標的にした治療薬の開発が可能と考えられる。

クリプトスポリジウム症はその分類・同定法が普及していない。我々はPCR-RFLP法を用いて、ヒト症例の90%をしめる *C. hominis* と *C. parvum* の分類について検討した。

本研究の目的のひとつは、NTPaseを標的にしたトキソプラズマ症の新規治療薬の開発を行う事である。またもうひとつの目的はトキソプラズマのピルビン酸キナーゼIIの性質を調べ、この酵素の生理的役割を明らかにすることで、新たな標的としての可能性を見いだすことである。

またクリプトスポリジウム症の分類・同定法を確立することである。

研究方法

1. 阻害剤の動物投与実験

5週齢のICRマウス雌を投与動物とした。トキソプラズマは強毒であるRH株と弱毒、強毒の中間の感染性を示すME49株を用いた。RH株は動物にCystを作らず全てタキゾイト型である。一方ME49株はタキゾイト型を得るのが困難なため、脳よりCystを回収して感染実験に用いた。今回治療効果を調べた薬剤は、図1に示されたピリメサミン, 2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indoleである。こ

のインドール化合物は、約15万の不特定化合物のうち最もNTPaseを阻害し、*in vitro*での殺原虫も強いものである。

対照群と薬剤の実験群にはそれぞれ10匹のマウスを用いた。総数40匹のマウスにRH株タキゾイト型虫体を一匹あたり1×10^3個体腹腔内に投与して感染させた。ME49株は総数40匹のマウスに一匹あたり10個のCystを腹腔内に投与して感染させた。

RH株感染マウス対照群10匹には、感染日から三日間連続で一日あたり0.1 mlの薬剤溶解補助剤であるCremophor EL（Sigma社）を腹腔内に投与した。薬剤投与群、一群あたり10匹、総数30匹、には50μgのピリメサミン、1mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole、50μgのピリメサミンと2-(1-Naphthalenylthio)- 1-H-indoleがそれぞれ溶解したCremophor ELを同量同じように投与した。RH株投与群はその後のマウスの生死を観察した。

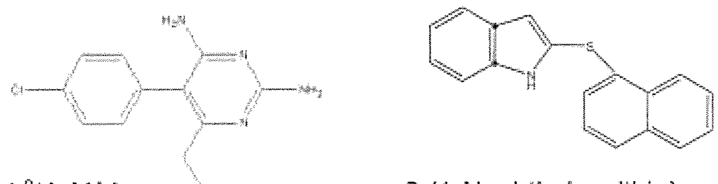
ME49株感染マウス対照群10匹には、感染後六日目から三日間連続で一日あたり0.1 mlのCremophor ELを腹腔内に投与した。薬剤投与群、一剤あたり10匹、総数30匹、には50μgのピリメサミン、1 mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole、50μgのピリメサミンと2-(1-Naphthalenylthio)- 1-H-indoleがそれぞれ溶解したCremophor ELを同量同じように投与した。その後個体は動物実験のガイドラインに従い麻酔により感染後50日目に屠殺した。このマウスの脳を取り出し秤量後5 mlの生理食塩水を加えたガラスホモジェナイザーで脳組織を破壊した。顕微鏡下で脳組織破壊液0.1 ml中のCyst数を計測した。

2. ピルビン酸キナーゼIIの細胞内分布

ミトコンドリアの染色としてMitotracker-Redを使用した。アピコプラストはAcyl carrier protein Abの抗体で蛍光染色を行った。ピルビン酸キナーゼII（TgPYK-II）は特異抗体を作製し、その抗体を用いて蛍光染色を行った。蛍光顕微鏡としてOlympus IX70を用い、蛍光像はCoolSNAP Hi Res CCDカメラとDeltaVision softWorkでとらえた。

3. クリプトスポリジウムの分類

C. hominis（Cp1）および*C. parvum* bovine genotype（Cp2）のゲノムデータからmethionine adenosyltransferase（MAT, EC 2.5.1.6）遺伝子のopen reading frameと5'-側および3'-側の各franking regionを特定し、このfranking regionより両者に相同性の高い部分を選び出すことでユニバーサルプライマー（comFMAT）を設計した。続いて、同部位の種および遺伝子型間の配列比較のために、comFMATプライマーセットを用い、Cp1, Cp2および*C. meleagridis*、*C. parvum* ferret genotypeのgenomic DNAをテンプレートとして、PCRによりターゲット部位のアンプリコンを得、シーケンスにより配列を決定し、これら4種のシーケンスのアライメントによりCp1, Cp2それぞれに特異的な配列を選び出し、これらをターゲットに、増幅産物が異なる長さとなるようにFMAT1（Cp1特異的）、FMAT2（Cp2特異的）の2セットのプライマーを設計した。PCRにはKODplusを用い、annealing temperature：56℃、伸張時間:30秒、30cycleの条件により標準法により実施した。また、これらの特異プライマーセットによる重複感染検出の感度を評価するために、2種の遺伝子型の混合DNAテンプレートを調整し、今回設計したFMAT1、FMAT2の各1-step PCR法とSSUrRNA遺伝子、COWP遺伝子、polyT遺伝子をターゲットとした各PCR-RFLP法を上記リファレンス文献の方法を用いて実施し、比較した。なお、混合感染のテンプレート作製には、GenomiPhi™ DNA Amplification Kit；Amersham Biosciencesによるwhole genome amplificationにより増幅したgenomic DNAを使用した。また、当教室においてこれま



ピリメサミン　2-(1-Naphthalenylthio) 1-H-indole

図1　ピリメサミンとNTPaseの阻害剤の構造

でに従来法によって遺伝子型決定され、-30℃下に保存されていたヒト由来およびコンパニオンアニマル由来のクリプトスポリジウムのgenomic DNA（ショ糖遠心浮遊法によりヒトの臨床糞便検体から分離されたオーシストからQIAamp DNA Mini kit：QIAGENを用いて精製）をテンプレートとして、FMAT1、FMAT2の各特異的プライマーセットによる遺伝子型検出を実施し、臨床検査検体における遺伝子型決定の有効性を評価した。

研究結果

1．阻害剤の動物投与実験

強毒株であるRHが投与された群には、原虫感染後6時間目より薬剤の投与を行い、その後合計3回の薬剤投与を行った。これ以上の薬剤投与は未感染動物での実験で、副作用と思われる体毛の異常が感じられたので断念した。全体の生存率は図2に示されている。対照群は十日目までに全個体が死滅した。

原虫感染個体数を減少させると死亡する日数が伸びるが、ばらつきが大きく結局1×10^3個体の原虫投与が再現性の良い結果が得られた。ピリメサミン投与群は多少の延命が確認された。ピリメサミン量は人体投与量を参考に決定し、記載以上の投与は行っていない。2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole投与群は対照に比べて早めに死亡する個体が多く、薬剤としての効果は全く認められなかった。

ME49株感染群ではタキゾイト虫体が体内に現れる6日目から3日間連続で薬剤投与を行った。この系では時として半数の個体が死亡することが観察されるが、今回は一匹のマウスの死亡も確認されなかった。薬剤投与後の脳内Cyst数は図3にまとめられている。2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole単独投与群では約半数のCyst数の減少が確認された。ピリメサミン単独投与群、ピリメサミンと2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole混合投与群では約1/6までのCyst数の減少が確認された。

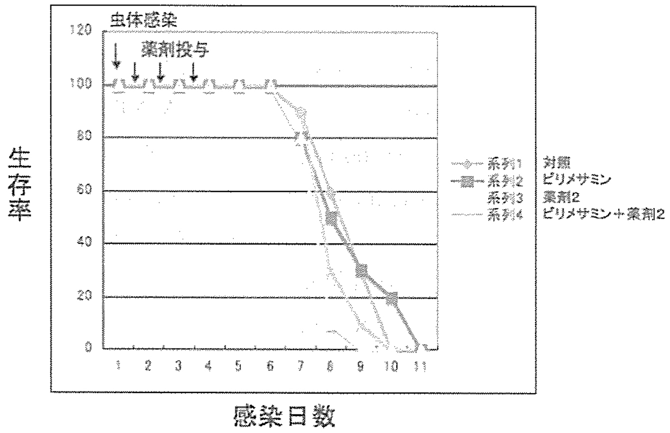


図2 RH株感染後のマウス生存率
系列1: 対照群、系列2: 50µgのピリメサミン投与群、系列3: 1 mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole投与群、系列4: 50µgのピリメサミンと1 mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole投与群

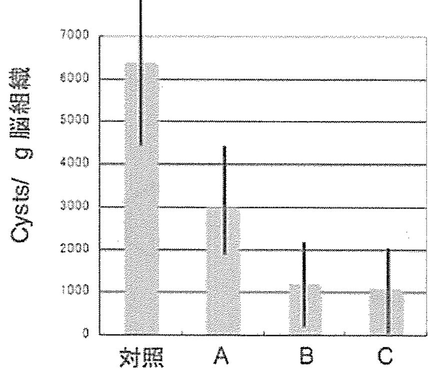


図3 ME49株感染マウスの脳内Cyst数
A: 1 mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole投与群、B: 50µgのピリメサミン投与群、C: 50 µgのピリメサミンと1 mgの2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole投与群

2. ピルビン酸キナーゼIIの細胞内分布

ピルビン酸キナーゼIIを蛍光染色すると細胞質は染まらず、細胞内小器官が染色される。この像はミトコンドリアの染色像と符合するが、一部符合しない部分が観察される。これら一連の蛍光像は図4に示されている。符合しない部分をアピコプラストの染色像と重ねてみると全く一致することが分かる。このことからピルビン酸キナーゼIIはミトコンドリアとアピコプラストに存在することが分かる。

3. クリプトスポリジウムの分類

FMAT1、2両プライマーはCp1、Cp2をそれぞれ特異的に検出し、*C. parvum* ferret genotype、*C. meleagridis*、*C. canis* といった近縁の種および遺伝子型、さらに腸管寄生原虫である *Giardia intestinalis* においても交叉反応は認められない。また、感度は、FMAT1、FMAT2ともに10 ngまでの各genomic DNAテンプレートからの検出が可能だった（図5)。

人工的に作製した2種の遺伝子型の混合テンプレートからの検出ではSSUrRNA、COWPが検出される。polyT遺伝子のPCR-RFLP法による結果では、Cp1/Cp2混合テンプレートでの検出において、マイナーDNAの検出に問題があることが判明したが、FMAT1、2による1-step PCR法の各検出方法では、十分に検出可能である。これらの混合テンプレートはGenomiPhi™ DNA Amplification Kitによるwhole genome amplificationにより増幅したgenomic DNAから調整し、検出感度以上の十分量のDNAを用いている。したがって、PCR-RFLP法がこの状態で混合感染の検出に困難がある点を考慮すると、量的に困難をともなうことの多い通常の検体からの混合感染の検出においては、10:1程度の混合比のパターンでも、マイナーな遺伝子型が見過ごされている可能性がある。ここに示したサンプルを含めトータル32検体の検査を行ったが、本法においても、それぞれ従来法で決定

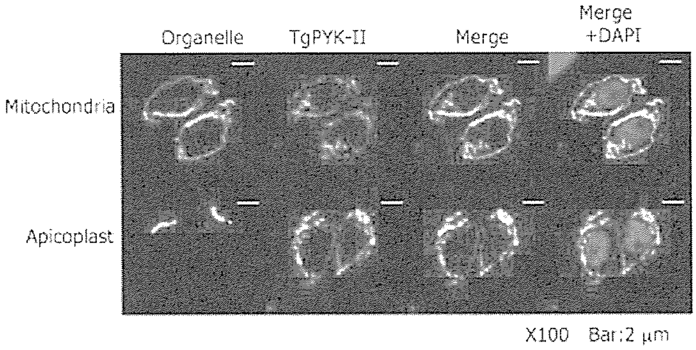
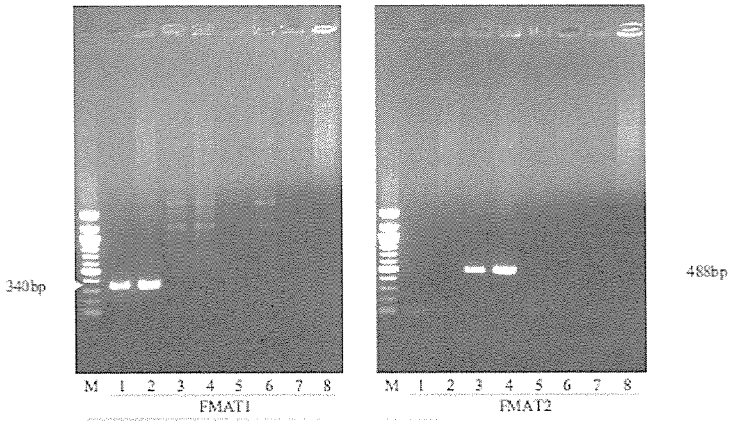


図4　細胞内オルガネラの特殊蛍光染色像とTgPYKIIの蛍光染色像



Genomic DNA templates	1	2	3	4
C. hominis	10ng	100	0	0
C. parvum	0	0	10	100

5. *Cp* ferret type 100ng
6. *C.meleagridis* 100ng
7. *C.canis* (dog type) 100ng
8. *Giardia lamblia* 100ng

図5　種特異的プライマーによるPCR産物の電気泳動像
FMAT1: *C. hominis* 特異的プライマー、FMAT2: *C. parvum* 特異的プライマー、使用したテンプレートの種類と量は下段に記してある。

された遺伝子型を検出し、また、ヒト由来の *C. meleagridis* およびコンパニオンアニマル由来の検体についても、*C. hominis* あるいは *C. parvum* の混合感染が存在する可能性を考慮し、チェックを行ったが、混合感染の検出は認められなかった。なお、臨床検体からの混合感染については、先天性免疫不全症の慢性下痢症および呼吸器不全患者1例の糞便および喀痰より *C. hominis* /*C. parvum* の混合感染を、本法によって検出した。

考　察

NTPase はトキソプラズマと近縁の原虫であるネオスポーラにのみ見出された酵素であり、トキソプラズマの増殖に必須の酵素であることがわかっている。したがって、これを標的にした薬剤は有効な抗トキソプラズマ剤になることが期待されている。しかし RH 株感染マウス群では NTPase 阻害剤の有効性は全く認められなかった。現在使用されている治療薬であるピリメサミンにおいてもその有効性がほとんど認められないことから、強毒株である RH 感染マウス群では薬剤の有効性を検討することは困難な状況である。*In vitro* の実験系では、低濃度で殺原虫作用を示すことから、その投与方法に問題があることが考えられる。増殖する場所での濃度維持が問題なのであろう。この問題に関しては今後の課題である。

Cyst を作る ME49 株では脳 Cyst 数の減少に効果が認められた。しかし 1/20 量のピリメサミン投与群よりも5倍もの Cyst 数が観察され、その効果は非常に低い。2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole とピリメサミンの相乗効果は全く認められなかった。以上のように現行の治療薬に比べて低いのであるが効果は認められた。RH 株と ME49 株ではそれぞれの株が持つ NTPase に違いがある。RH 株は NTPase-I のみを持つが、ME49 株は NTPase-I と NTPase-II を持つ。2-(1-Naphthalenylthio)-1-H-indole の各酵素に対する反応速度論的作用機序は全く異なっている。NTPase-I に対しては基質と競合して Km 値を変化させ Vmax 値は変化させない。NTPase-II に対しては反応部位への結合が観察され、Vmax 値のみが変化する。このような反応速度論的違いが効果発現に関与している可能性が考えられる。

ピルビン酸キナーゼ II は基本的な共通配列が保存されているにもかかわらず、今まで知られたピルビン酸キナーゼとのアミノ酸配列相同性は 30 % 以下である。N-末端にミトコンドリアとアピコプラストへの輸送を示唆するシグナル配列が存在する。前に報告した細胞質に存在する解糖系の酵素であるピルビン酸キナーゼ I とはアミノ酸配列で 22 % しか相同性がなく、共通の抗原認識部位が存在しないと予想された。事実、ウエスタンブロッティングでは共通認識のバンドは確認されなかった。蛍光標識による免疫組織化学染色の結果、ピルビン酸キナーゼ II はミトコンドリアとアピコプラストに局在を示した。解糖系のピルビン酸キナーゼは経路の律速酵素として複雑な活性調節を受けることが知られている。ところがピルビン酸キナーゼ II 活性にはそれら解糖系酵素に対するエフェクターが無効であった。これらのことからピルビン酸キナーゼ II は解糖系の酵素ではないと考えられる。基質特異性からもこのことがうかがいしれる。今まで知られたピルビン酸キナーゼは基質である NDP として ADP を主に利用する。ピルビン酸キナーゼ II は GDP を主な基質とする。この事実からもこの酵素は解糖系の酵素ではないことが示唆される。ミトコンドリア内では DNA、RNA、蛋白の合成が行われており、GTP は不可欠な基質でありその供給は重要である。現在のところピルビン酸キナーゼ II はミトコンドリアにおける GTP の供給役であると考えられる。アピコプラストに関しては不明であるが、トキソプラズマがなぜそのような特異な GTP 供給機構を持つのかは、細胞内寄生という特殊な環境が関与しているものと推察される。いずれにしろ宿主とは異なる特異な酵素であるので新規薬剤の標的として有望であることには間違いない。

クリプトスポリジウム症における混合感染の頻度に関しては、ユニバーサルプライマーを用いた PCR-RFLP 法の方法論的な問題によって、実際よりも低く見積もられてきた可能性が指摘され、また、Real-time PCR を用いたより高感度な方法では、従来よりも多くの混合感染の存在が報告されてきた。本研究において確認された混合 DNA テンプレートからの各遺伝子型の検出の PCR-RFLP 法による問題点は、前者を裏付けるものであり、PCR-RFLP 法ではマイナーテンプレートの増幅にやはり問題があった。しかしながら、本研究で作成した特異プライマーを用いた場合でも、臨床分離株における混合感染は、33 検体中の1検体にと

どまった。混合感染の頻度に関するこの議論については、さらなるデータの蓄積が必要だが、これまでのところ、従来信じられてきた、クリプトスポリジウム症における異なる遺伝子型間の混合感染が少ないとの見方が裏付けられる結果となった。

結　論

トキソプラズマに特異的に存在するNTPaseの阻害剤をマウスに投与し、その治療薬としての効果を調べた。強毒であるRH株では全く治療効果が認められなかったが、ME49株では低いながら治療効果が認められた。ミトコンドリアとアピコプラストに存在するピルビン酸キナーゼが確認された。クリプトスポリジウム症の、特に*C. hominis*と*C. parvum*の詳細な分類が可能となった。

研究発表

著書

1) Asai T and Tomavo S Biochemistry and Metabolism of *Toxoplasma gondii* (page185-206) *Toxoplasma gondii. The Model Apicomplexan-Perspective and Method* (Weiss and Kim eds) Elsevier Science
2) 竹内　勤：原虫感染症．内科学、医学書院、2006
3) 竹内　勤：原虫感染症．内科学、第9版、朝倉書店、2007、印刷中

論文

1) Khalifa SAM, Imai E, Kobayashi S, Haghighi A, Hayakawa E. Takeuchi T.: Growth promoting effect of iron-sulfur proteins on Axenic cultures of *Entamoeba dispar*. Parasite, 13: 51-58, 2006
2) Tokoro M, Nakamoto K, Hussein AIA.: Genotyping of *Cryptosporidium* species: current status and future direction. Monograph of the 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses. 2006. in press
3) Hussein AIA, Nakamoto K, Yamaguchi T, Tokoro M.: Technical notes for the genotyping of *Giardia intestinalis*. Monograph of the 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses. 2006. in press
4) 所　正治、吉田知代、荒井朋子、井関基弘、古川　博、小松八千代：PCR法によるサイクロスポーラの検出と種の同定．日本臨床寄生虫学会誌2006、印刷中
5) 所　正治、仲本賢太郎：腸管寄生原虫の病原因子．日本臨床：増刊新感染症学（下）2007、印刷中
6) 井関基弘、所　正治：クリプトスポリジウム症．日本臨床：増刊新感染症学（下）2007、印刷中
7) 所　正治、井関基弘：クリプトスポリジウム症: 特集／消化管寄生虫症の最近の話題．G. I. Research 2006. 8;14(4):336-341

総説

1) Takeuchi T, Nozaki S, Crump A.: Parasitology in Japan: Introduction. Trends in Parasitol, 2007, in press.

学会発表

1) 竹内　勤：赤痢アメーバ症．第14回DDW Japan、教育講演
2) 所　正治、Amjad I. A. Hussein、春木宏介、木村憲司、Din Syafruddin、Tudor R. Olariu、井関基弘：多地域由来のジアルジアの遺伝子型解析：複数遺伝子座による系統樹解析．第47回日本熱帯医学会・第21回日本国際保健医療学会合同会（2006. 10、長崎）
3) Masaharu Tokoro, Tomohiro Yamaguchi, Kenji Kimura, Tudor Rares Olariu, Motohiro Iseki.: Study of intra-species diversities in *Giardia intestinalis*: What is the driving force in the formation of various genotypes. The 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Gifu, Japan, Aug. 24 to 25, 2006
4) Kentaro Nakamoto, Isao Kimata, Niichiro Abe, Motohiro Iseki, Masaharu Tokoro.: A novel one step polymerase chain reaction method to detect major human clinical isolates of *Cryptosporidium*. The 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Gifu, Japan, Aug. 24 to 25, 2006
5) Amjad I. A. Hussein, Tomohiro Yamaguchi, Kentaro Nakamoto, Masaharu Tokoro.: Genotyping of clinical isolates of *Giardia intestinalis* from Palestine: A phylogenetic analysis using multiple gene loci. The 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Gifu, Japan, Aug. 24 to 25, 2006
6) Tomoko Arai, Isao Kimata, Hiroshi Ichimura, Motohiro Iseki, Masaharu Tokoro.: A trial for the detection of intestinal protozoan parasites by real-time PCR. The 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Gifu, Japan, Aug. 24 to 25, 2006
7) Tomoyo Yoshida, Tomoko Arai, Kentaro Nakamoto, Motohiro Iseki, Masaharu Tokoro.: Are humans the only host for *Cyclospora cayetanensis*? : A gene analysis to detect zoonoses. The 9th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Gifu, Japan, Aug. 24 to 25, 2006
8) 仲本賢太郎、所　正治：腸管寄生原虫のPCR

による検出．第24回北陸病害動物研究会（2006.5、富山）

9) 山口智博、及川陽三郎、所　正治：ジアルジア（ランブル鞭毛虫）の遺伝子型解析．第24回北陸病害動物研究会（2006.5、富山）

10) 荒井朋子、吉田知代、古川　博、小松八千代、所　正治：PCR法によるサイクロスポーラの検出．第24回北陸病害動物研究会（2006.5、富山）

11) 所　正治、古川　博、小松八千代、吉田知代、荒井朋子、井関基弘：PCR法によるサイクロスポーラの検出-症例報告．第17回日本臨床寄生虫学会（2006.6、東京）

12) 斉藤智也、前田卓哉、竹内　勤、浅井隆志：トキソプラズマと熱帯熱マラリア原虫に見出された解糖経路上に位置しない新規のピルビン酸キナーゼ反応酵素．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

13) 仲本賢太郎、坪井敬文、所　正治、野崎知義：赤痢アメーバにおけるS-adenosyl-L-methionine synthaseおよびS-adenosyl-L-homocysteine hydrolaseの解析．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

14) 所　正治、仲本賢太郎、荒井朋子、井関基弘：ジアルジアの遺伝子型における多型解析．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

15) 原田倫世、藤本陽子、中村公亮、城戸康年、坂本君平、八木欣平、所　正治、藪義貞、鈴木高史、北　潔：*Cryptosporidium*シアン耐性酸化酵素（AOX）の解析．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

16) 荒井朋子、仲本賢太郎、木俣　勲、北出幸夫、坪井敬文、所　正治：リアルタイムPCRを用いたアデノシンアナログのクリプトスポリジウム増殖抑制効果の評価．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

17) 中村－内山ふくみ、所　正治、福田　一、鮫島直樹、澤田浩武、布井博幸、廣松賢治、名和行文：治療に難渋した無γ－グロブリン血症患者のランブル鞭毛虫症の1例．第75回日本寄生虫学会大会（2006.5、弘前）

18) 浅井隆志、斉藤智也、前田卓哉、竹内　勤：トキソプラズマの糖代謝調節機構．第5回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム（2006.10、東京）

知的所有権の出願・登録状況

特許取得

なし。

実用新案登録

なし。

その他

なし。

虫垂炎は免疫再構築症候群に含まれるか？

分担研究者：古西　満
（奈良県立医科大学　感染症センター）
研究協力者：善本英一郎
（奈良県立医科大学　感染症センター）

研究要旨

HAART開始後5日目に虫垂炎を発症した症例を経験したので、虫垂炎も免疫再構築症候群（IRIS）の一病型であるのかについて調査、考察した。症例1は、20歳代・男性で、ニューモシスチス肺炎でAIDSを発症して入院した。ニューモシスチス肺炎の治療終了後、TDF+3TC+FPV/RTVでHAARTを開始したところ、5日目に虫垂炎を発症し、虫垂切除術を受けた。切除した虫垂は腫大し、中に糞石を認めた。HAART開始前のCD4⁺数は23/μL、HIV-RNA量は2.2 × 10^5 コピー/ｍＬで、虫垂炎時のCD4⁺数は46/μL、HIV-RNA量は1.0 × 10^4 コピー/ｍＬで、術後HAART再開2ヵ月後には、CD4⁺数は222/μL、HIV-RNA量は400コピー/ｍＬ未満となり、治療効果の良好な症例であった。HAARTによって免疫学的、ウイルス学的に安定した時期に虫垂炎を発症した無症候性キャリア症例と臨床所見、切除虫垂の病理像を比較したが、虫垂粘膜下のリンパ組織の発育状態以外には差異はみられなかった。
また、エイズ拠点病院14施設にて、HAART開始6ヶ月以内に虫垂炎を発症した症例について調査した。本症例以外に1症例のみであり、その症例も免疫学的、ウイルス学的に安定した時期に発症した無症候性キャリア症例で、IRISとは考えられなかった。
したがって、現時点では虫垂炎がIRISの一病型として発症することは非常にまれであると考えられた。

はじめに

抗HIV治療の経過中に免疫再構築症候群（Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）を起こすことがあり、臨床上重要な問題の一つとなっている。帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症などがIRISの病型として頻度の高いものである[1]。しかし、これら以外にも様々な病型がIRISとして報告されている。今回、HAART開始後5日目に虫垂炎を発症した症例を経験し、IRISの一病型とも思われたので、以前にHAARTを行ない免疫能が安定している時期に虫垂炎を発症した症例とも比較し、虫垂炎もIRISの一つと考え得るのかについて考察する。また、他施設において、同様な症例経験をしているかについても調査をしたので、その結果についても報告する。

症例呈示

症例1：IRISが疑われる症例　20歳代・男性

持続する乾性咳嗽と動悸で他院に入院し、ニューモシスチス肺炎とHIV感染症と診断されたので、当院に転院となった。転院時のCD4⁺数は39/μL、HIV-RNA量は2.3 × 10^5 コピー/mLであった。ステロイドを併用しながらST合剤、その後pentamidineでニューモシスチス肺炎の治療を行な

った。肺炎の治癒後、TDF+3TC+FPV/RTVでHAARTを開始したところ、5日目に嘔気・心窩部痛が出現した。翌日にはMcBurney点の圧痛・反跳痛が認められ、腹部CTで虫垂炎と診断し（図1）、緊急手術を行なった。切除した虫垂は腫大し、中に糞石を認めた（図2）。HAART開始前の白血球数は4900/μL、CD4+数は23/μL、HIV-RNA量は2.2×10^5コピー/mLで、虫垂炎時の白血球数は17100/μL、CD4+数は46/μL、HIV-RNA量は1.0×10^4コピー/mLであった（図3）。術後HAART再開2ヵ月後には、白血球数は6900/μL、CD4+数は222/μL、HIV-RNA量は400コピー/mL未満となった（表1）。

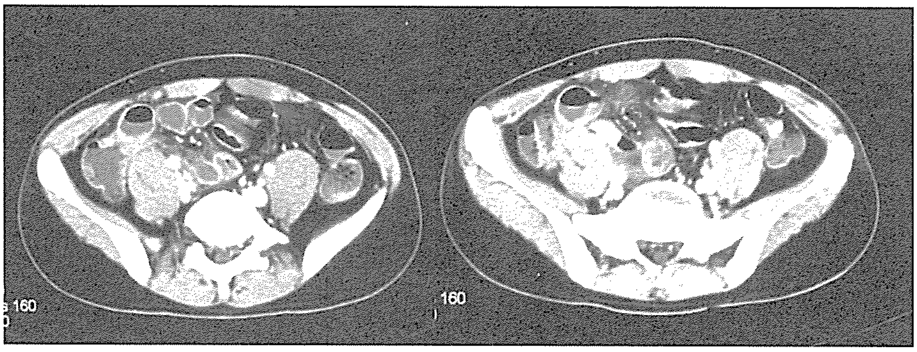


図1　症例1の虫垂炎発症時腹部CT写真

図2　症例1の切除した虫垂

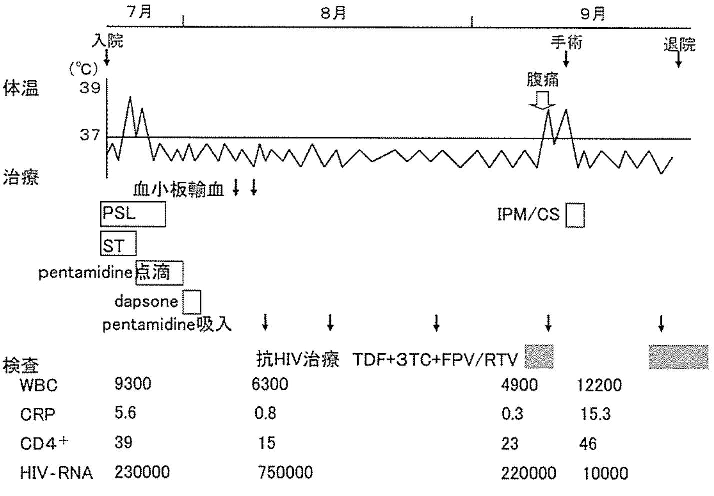


図3　症例1の臨床経過

表1　症例1におけるHAART前後の検査値の変化

	9/6〜9/12 TDF＋3TC＋FPV/RTV ⇩		9/21〜 TDF＋3TC＋FPV/RTV ⇩	
日付	9/5	9/13	10/10	11/7
CD4^{+}	23	46	160	244
CD8^{+}	829	1244	2113	2808
HIV-RNA	220000	10000	1800	＜400

症例2：IRISではないと考える症例　30歳代・男性

血友病Aで使用した非加熱血液製剤のためHIVに感染した。1998年12月からAZT+3TC+NFVで治療を開始し、CD4^{+}数は300/μl以上、HIV-RNA量は400コピー/ml未満を維持していた。2000年4月10日腹部全体に違和感を感じ、翌日には心窩部痛・嘔吐があったため、近医を受診した。しかし症状が改善せず、4月12日に当科を受診した。診察の結果、虫垂炎が疑われ、消化器外科に紹介、入院となった。しばらくは抗菌薬投与による内科的治療を行ったが、症状の改善がなく、腹部CTで腹水が認められたため（図4）、4月16日に手術を実施した。

2症例の比較

症例1と症例2の概要は、表2に示す通りである。症例1はAIDSを発症し、HAART開始時のCD4^{+}数が23/μlと高度の免疫不全に陥っているのに比べ、症例2は無症候性キャリアの状態でHAART開始時のCD4^{+}数も328/μlと保たれていた点は大きな違いである。HAART開始から虫垂炎発症までの期間も、症例1は5日と短期であるのに対して、症例2は16ヵ月であり、虫垂炎発症前と発症時のCD4^{+}数・CD8^{+}数・HIV-RNA量も症例1では変動している過程であるが、症例2は安定した時期である点も異なっている。一方、切除した虫垂の病理所見は、いずれの症例も好中球を主体とした全層の炎症像を示し、HE染色標本

図4　症例2の虫垂炎発症時腹部CT写真

表2　症例1と症例2の比較

	症例1	症例2
年齢/性別	20歳代/男性	30歳代/男性
HAARTの内容	TDF＋3TC＋FPV/RTV	AZT＋3TC＋NFV
HIV感染症の病態	AIDS	AC
HAARTから虫垂炎発症までの期間	5日	16カ月
CD4^{+}数の変化	23→43	328→317
CD8^{+}数の変化	829→1244	835→1079
HIV-RNA量	220000→10000	＜400→＜400
虫垂の病理所見	リンパ組織の発育不良	リンパ組織の発育良好

でわかる差異は認めない。しかし、症例2は粘膜下のリンパ組織の発育が良好であり、免疫能が保たれている様子が見てとれる（図5・6）。

調　査

東京および近畿にあるエイズ拠点病院14施設（国立国際医療センター、東京大学医科学研究所、東京医科大学、東京女子医科大学、都立駒込病院、国立病院機構東京病院、荻窪病院、国立病院機構大阪医療センター、大阪市立総合医療センター、市立堺病院、洛西ニュータウン病院、京都第一赤十字病院、兵庫医科大学、奈良県立医科大学）に対して、HAART開始後6ヶ月以内に虫垂炎を発症した症例の有無を調査した。また、症例経験がある場合には、その臨床所見を提供していただいた。

14施設中、HAART開始後6ヶ月以内に虫垂炎を発症した症例は、本報告例を含めて2例のみであった。

他施設での症例概要は、表3に示す通りである。20歳代の男性で、無症候性キャリアの状態であり、HAART開始時の$CD4^{+}$数は367/μlと比較的高値であった。HAARTは免疫学的・ウイルス学的に有効であり、開始4ヶ月後に虫垂炎を発症した。発症時の$CD4^{+}$数は937/μl、HIV-RNA量は400コピー/ml未満であった。

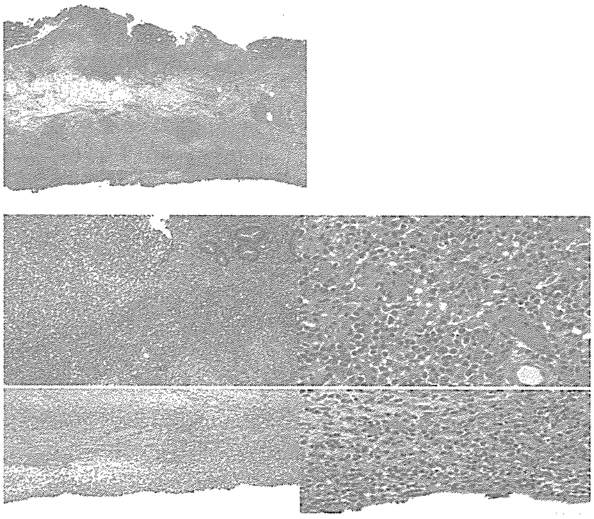


図5　症例1の切除標本の病理像

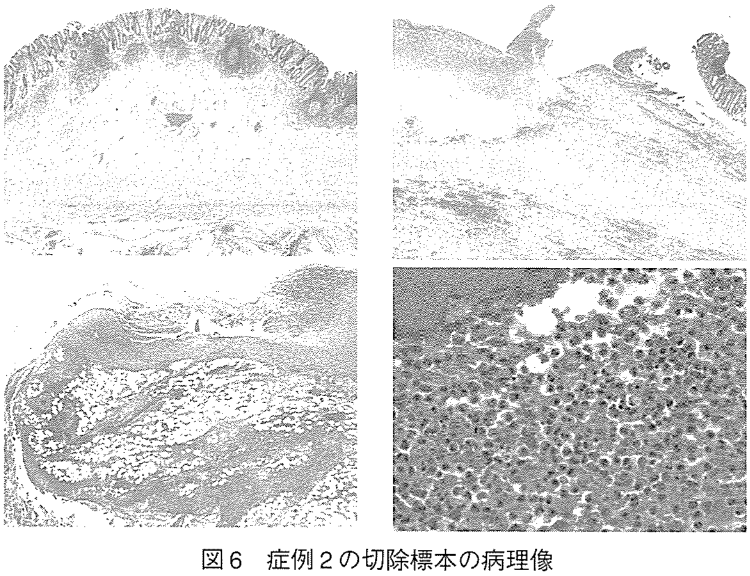


図6　症例2の切除標本の病理像

考　察

IRISは、HAARTによって急速にHIV増殖が抑制され、それまでHIV感染症のため機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK細胞の機能回復や$CD4^+$数が増加してくることで患者の免疫能が回復し[2]、残存あるいは潜在している病原体などに対する免疫応答が誘導されるために起こると考えられてる。IRISの病型は多彩であり、HIVに関連した日和見合併症だけでなく、さまざまなものが報告されている[3]。

そこで、今回報告した症例1の場合は、HAART開始後短期間で虫垂炎を発症したが、この病態はIRISであるのだろうか。これまでにIRISの発症リスクとして、免疫能低下の期間や程度、免疫再構築のスピードと程度、$CD8^+$細胞数、IL-6の高値、IFN-γ産生細胞数、ポリクロナールな高γグロブリン血症などが指摘されている[4]。症例1では、HAART開始前は高度な免疫不全状態であるにもかかわらず、$CD8^+$細胞数は高く、しかもHAARTの効果がとても良好であり、IRISが起こりやすい症例であったことが推察される。また、虫垂には糞石が形成されており、HAART開始前から炎症を生じやすい状況にあったと思われる。したがって、糞石による不顕性の炎症が存在し、HAARTによる免疫再構築によって炎症が顕在化し、虫垂炎を発症したと考えると、症例1はIRISであったと考えることもできる。一方、症例2のように免疫学的、ウイルス学的に安定した状態にあるHAART施行症例においても虫垂炎を起こすことがあり、臨床症状や病理所見には大きな差異がなく、IRISとしての虫垂炎を鑑別することは難しい。

Aldeenら[5]は、HAART時代になり、HIV感染者に発症する虫垂炎が増えていることと、HAART開始6ヵ月以内に虫垂炎を発症した症例4例について報告し、虫垂炎もIRISの一病型である可能性を指摘している。また、HIV感染者に発症する虫垂炎には、サイトメガロウイルスが原因となることも指摘されており[6]、日和見感染症による虫垂炎としてのIRISが起こる可能性も考慮する必要がある。

そこで、IRISの一病型としての虫垂炎症例が他の施設に存在するかを調査した。Aldeenらの報告に従い、HAART開始後6ヶ月以内に虫垂炎を発症した症例の集積を試みたが、HAARTの症例経験も多い施設を含む調査であったにも関わらず、集積できた症例は我々の症例を含めて2例のみにとどまった。しかも、もう1例の症例は我々の症例2と同様に免疫学的、ウイルス学的に安定した状態で発症した虫垂炎であり、IRISとは異なるものと考えた。したがって、現時点ではIRISとしての虫垂炎の発症率は、非常に低いものと推察される。

結　論

IRISを思わせる経過で発症した虫垂炎の1例を経験した。IRISとは異なる虫垂炎症例との鑑別は困難であり、他施設調査でもIRISを思わせる虫垂炎症例は経験されておらず、現時点では虫垂炎がIRISの一病型として発症することは非常にまれであると考えられた。

表3　他施設でのHAART後6ヶ月以内に虫垂炎を発症した症例の概要

年齢/性別	20歳代/男性
感染リスク	非加熱血液製剤
HAARTの内容	AZT＋3TC
HIV感染症の病態	AC
HAARTから虫垂炎発症までの期間	4ヵ月
HAART前の$CD4^+$数	367
虫垂炎発症前の$CD4^+$数	727
虫垂炎発症時の$CD4^+$数	937
HAART前のHIV-RNA量	11000
虫垂炎発症時のHIV-RNA量	＜400
虫垂炎発症時のHIV-RNA量	＜400
虫垂炎の治療	虫垂切除術

参考文献

1) 古西 満、ほか：免疫再構築症候群の発症状況調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成16年度総括・分担研究報告書:84-92, 2005.
2) Pakker N, et al. Patterns of T-cell repopulation, virus load reduction, and restoration of T-cell function in HIV-infected persons during therapy with different antiretroviral agents. J Acquir Immune Defic Syndr Human Retroviral 16: 318-326, 1997.
3) Shelburne SA III, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev 5:67-79, 2003.
4) Stoll M, et al. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. Current Infect Dis Rep 5: 266-276, 2003.
5) Aldeen T, et al. Is acute appendicitis another inflammatory condition associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) ? HIV medicine 1: 252-255, 2000.
6) Flum DR, et al. Appendicitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Surg 184: 481-486, 1997.

健康危険情報

特になし。

研究発表

学会発表

本研究と関連したものはない。

知的財産権の出願・登録状況

なし。