

## 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表1. 急性HIV感染症の入院例

	急性HIV感染症患者	新規受診患者
2000年	1	61
2001年	0	83
2002年	0	88
2003年	0	131
2004年	5	133
2005年	3	178
2006年	1	175
2007年	4	221
2008年	5	222

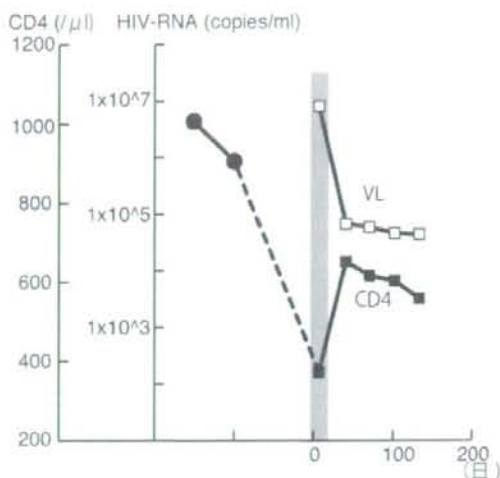


図1. 症例1の経過図。それぞれ■がCD4数、□がVL、グレーの領域が急性期症状が出現した時期を示している。●はHIVに感染前のCD4数。

表2. 他院入院時もしくは初診時の検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
CD4(/μl)	372	97	239	629	543
VL(cp/ml)	$8 \times 10^5$	$5 \times 10^7$	$7 \times 10^6$	$9 \times 10^6$	$>1 \times 10^7$
WBC(/μl)	2700	5400	3100	3900	3700
Ly(/μl)	700	600	495	1600	1100
AtyLym(%)		(+)		4	3
Plt(万/μl)	11.5	37.1	8.3	7.8	47.0
AST(U/L)	63	186	309	43	306
ALT(U/L)	44	244	294	21	164
LDH(U/L)	570	1437	796	543	460
CRP(mg/dl)	2.22	0.32	5.02	0.29	0.41
Ferritin(ng/ml)		3041	4478		

## 5

## 標準的治療法の確立を目指した急性HIV感染症の病態解析

研究分担者：濱口 元洋（国立病院機構名古屋医療センター エイズ・感染症診療部長）

## 研究目的

HIV 感染症患者はますます増え続けており、我が国では、血液製剤による薬害HIV感染以外で15,000人を越えた。さらに“いきなりエイズ”で病院を受診する患者も増えている。一方でHIVに感染したばかりの急性HIV感染症症例と診断される機会も増えてきている。急性感染期の病態は明らかでなく、治療も確立されていない。そこで我々は急性HIV感染症症例のデータを蓄積し、標準的治療法の確立を目的とする。

## 研究方法

国立病院機構名古屋医療センターに受診されたHIV 感染症患者の中から急性HIV 感染症と診断された症例について臨床データの解析を行う。

## (倫理面への配慮)

データ解析や症例提示においては、患者個人が特定されないなどの配慮を行った。倫理面の配慮はヘルシンキ宣言に則り、必要に応じて倫理委員会の承認を得た。

## 研究結果

平成20年1年間に国立病院機構名古屋医療センターに新規受診されたHIV 感染患者数は123名、うち急性HIV 感染症と診断された症例は4名であった。

1) 症例①. 30歳、男性。感染経路は同性間性的接触。H20/2月のHIV抗体検査は陰性。H20/6/13ごろより発熱、咽頭痛、リンパ節腫脹をきたし、近医受診し、入院。HIV検査で陽性の可能性を指摘され、7/4当院紹介される。

HIV-RNA= $1 \times 10^7$ 、CD4=225/uL、CD8=2150/uL、HIV-1WB保留。急性感染症状は約2週間継続した。無治療で経過を診、CD4=428/uLとやや上昇している。

2) 症例②. 28歳、男性。感染経路は同性間性的接触。H19/6月のHIV抗体検査は陰性。H20/6/21ごろより高熱(39°C)のみの症状があり、近医受診。HIV抗体検査にて陽性、HIV-1, 2WBはともに陰性。

CMV-IgM陽性、GOT/GPT=104/128。7/17当院紹介、HIV-RNA= $2.1 \times 10^5$ 、CD4=553/uL、CD8=574/uL。発熱は10日間で消失し、無治療にて経過観察となった。最近のCD4=598/uL。

3) 症例③. 19歳、男性。感染経路は同性間性的接触。H20/9/12ごろより39°Cの高熱、頭痛、嘔気が出現し、近医入院。本人の申し出によりHIV抗体検査を実施し陽性。HIV-1WBは陰性。GOT/GPT=36/16。HIV-RNA= $3.9 \times 10^5$ 、CD4=293/uL、CD8=3140/uL。10/2当院紹介受診、多量の下血を認め入院となる。直腸に多発潰瘍。髄膜炎症状は約2週間で軽快、CD4=365/uLと上昇したため、無治療で経過を診たが、最近CD4=169/uLと低下し、近々ART開始予定。

4) 症例④. 38歳、男性。感染経路は同性間性的接触。H20/9月下旬ごろより39°Cの高熱、頭痛、下痢があり10/10に近医受診。全身に発疹、頸部リンパ節腫脹も認めた。ムンプスIgM陽性、HIV抗体陽性、GOT/GPT=24/37。sIL2R=1040。HIV-1, 2WBは検出できず。HIV-RNA= $1.7 \times 10^5$ 、CD4=264/uL、CD8=1390/uL。髄膜炎症状は約2週間で消失、CD4=443/uLとその後上昇し、無治療で経過観察。

## 考察

急性HIV感染症は現状ではなかなか診断されることが少なく、見落とされがちである。我々の新規123症例の中でわずかであるが4例の急性HIV感染症について臨床データを収集できた。4例とも急性ウイルス感染症状があり、近医を受診したため、HIV抗体検査につながった。急性症状を呈する症例は50%程度とも言われ、一方で急性期は感染力が強く、この時期に感染の拡大が起こっているとも言われる。如何に急性HIV感染症を診断し、この時期に抗HIV療法をすれば、はたしてよいのかどうか明らかにするべき課題である。

## 自己評価

1) 達成度について

当初の目的は概ね達成できている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

急性HIV感染症の臨床データを集めることによ

り、急性感染の特徴がより明らかとなり、診療の助けとなる。

### 3) 今後の展望について

今後も確実に増加してゆく患者対応など多くの問題が山積しており、今後もさらなる研究が必要である。

## 結論

急性HIV感染症の病態、治療の必要性を明らかとするために症例を蓄積・解析した。

## 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

## 研究発表

- 1) Ibe S, Hattori J, Fujisaki S, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Kazumi T, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T: Trend of drug-resistant HIV type-1 emergence among therapy-naïve patients in Nagoya, Japan: An 8-year surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Res Human Retroviruses* 24: 7-14, 2008.
- 2) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horibe M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S: Successful efavirenz dose reduction in HIV type-1-infected individuals with cytochrome P450 2B6\*6 and \*26. *Clin Infect Disease* 45: 1230-1237, 2007.
- 3) Takahashi M, Ibe S, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Suzuki T, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T: No observable correlation between central nervous system side effects and EFV plasma concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients treated with EFV containing HAART. *AIDS Res Human Retroviruses* 23: 983-987, 2007.
- 4) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75: 75-82, 2007.
- 5) Hattori J, Okumura N, Yamazaki Y, Uchiyama M, Hamaguchi M, Nishiyama Y, Kaneda K: Beneficial effect of GB virus C co-infection in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Microbiol Immunol* 51: 193-200, 2007.

## 6

## 検体の解析

研究分担者：金田 次弘（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 客員研究員）

研究協力者：伊部 史朗（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 研究員）

近藤 恭子（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 研究員）

## 研究要旨

当分担研究では、急性感染時期にHAARTを導入した症例において、末梢血CD4陽性T細胞中のプロウイルス量とその転写活性の推移をモニターするための定量測定を行った。これまでに、9症例のべ19検体を測定した。複数回の測定時点を持つ5症例を対象に、測定回数と共にCD4陽性T細胞中のHIV-1 DNA量、及び、HIV-1 mRNA量がどのように推移したのかを分析した結果、初回測定時にHIV-1 DNAやHIV-1 mRNAを認めた場合においても、測定回数（治療経過）を経るに連れて、両コピー数は検出限度未満やその近傍の低いレベルに移行し、維持されていることが明らかになった。これは、急性感染時期にHAARTを導入したことにより、患者体内におけるHIV-1感染CD4陽性T細胞リザーブの確立が低いレベルに抑制・維持されていることを示唆している。

## 研究目的

研究班の研究目的は、標準的治療法が確立されていない急性HIV感染症の病態を免疫学的、及び、ウイルス学的な視点から解析を行うことである。本研究班で得られる成果は、免疫学的修飾による無症候期の延長や早期のHAART導入による潜伏感染細胞の減少など、患者の予後改善に貢献できる可能性がある。当分担研究では、急性感染時期にHAARTを導入した症例において、末梢血CD4陽性T細胞中のプロウイルス量とその転写活性の推移をモニターするための定量測定を担う。

## 研究方法

## CD4陽性Tリンパ球の精製

患者末梢血より白血球を分離した後、StemSep human CD4+ T cell enrichment cocktail（ベリタス社）を用いてCD4陽性Tリンパ球を精製した。

## DNA、RNAの精製

CD4陽性Tリンパ球のDNA精製は、DNA blood mini kit（QIAGEN社）を用いて行った。CD4陽性Tリンパ球のtotal RNA精製は、TRIzol LS reagent（Invitrogen社）を用いて行った。

## HIV-1 DNA、全長HIV-1 mRNAの定量

末梢CD4陽性Tリンパ球中に残存しているHIV-1プロウイルスコピー数と全長HIV-1 mRNAのコピー数は、検出限界が2コピー/10<sup>6</sup>細胞の高感度リアルタイム

PCR法により定量した。プロウイルスの活動度は残存プロウイルス1コピー当りのHIV-1 mRNA転写活性を活動指数（全長HIV-1 mRNAコピー数/プロウイルスコピー数）で表現した。

## （倫理面への配慮）

各施設より届く検体は、既に匿名化されており、個人情報が出ないための対策が十分になされている。

## 研究結果

これまでに、急性感染時期に治療を開始した9症例のべ19検体の測定を実施した（表1）。臨床データを加えた詳細な解析は、各施設の分担研究者によって実施されるため、当分担研究では、複数回の測定時点を持つ5症例を対象に、測定回数と共にCD4陽性T細胞中のHIV-1 DNA量、及び、HIV-1 mRNA量がどのように推移したのかを報告することとする。以後、HIV-1 DNA量、HIV-1 mRNA量は10<sup>6</sup> CD4陽性T細胞あたりのコピー数として表記する。

症例70059では、初回測定時にHIV-1 DNAが58コピー、HIV-1 mRNAが2564コピーを示し、プロウイルスの存在と相当量の転写産物が検出されたが、2回目測定時にはHIV-1 DNAは、検出限度（2コピー）未満、HIV-1 mRNAが363コピーへと共に減少した。3回目測定時以降は、HIV-1 DNA、及び、HIV-1 mRNAは共に検出限度未満のレベルに達し、その状態が維持されていた。

症例9では、初回測定時にHIV-1 DNAが19コピー、HIV-1 mRNAが318コピーを示し、プロウイルスの存在とその転写産物が検出された。その後、HIV-1 DNAは同様のレベルで維持されていたが、HIV-1 mRNAは検出限度未満や10コピーという、より低いレベルへ移行した。

症例17では、初回測定時に初回測定時にHIV-1 DNAが36コピー、HIV-1 mRNAが1707コピーを示し、プロウイルスの存在と相当量の転写産物が検出されたが、2回目測定時以降、HIV-1 DNA、HIV-1 mRNAは共に検出限度未満へ推移・維持されていた。

症例70286では、初回測定時に既に、HIV-1 DNA、HIV-1 mRNAは共に検出限度未満であり、2回目測定時も同様に検出限度未満の状態が維持されていた。

症例26では、初回測定時にHIV-1 DNAが218コピー検出されたが、転写産物であるHIV-1 mRNAは検出限度未満であった。2回目測定時には、HIV-1 DNAも検出限度未満へ推移した。

## 考察

急性感染時期にHAARTを導入した症例においては、初回測定時にHIV-1 DNAやHIV-1 mRNAを認めた場合においても、測定回数(治療経過)を経るに連れて、両コピー数は検出限度未満やその近傍の低いレベルに移行し、維持されていることが明らかになった。これは、急性感染時期にHAARTを導入したことにより、患者体内におけるHIV-1感染CD4陽性T細胞リザーブの確立が、我々の測定法では検出できないような低いレベルにまで抑制され・維持されていることを示唆している。

## 結論

急性感染時期にHAARTを導入した症例においては、測定回数(治療経過)を経るに連れて、CD4陽性T細胞中のHIV-1 DNAやHIV-1 mRNAコピー数は速やかに検出限度未満やその近傍の低いレベルに移行し、維持されていた。

## 健康危険情報

該当なし

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Takahashi M, Konishi M, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Terahata N, Banno K, Kaneda T. A conventional LC-MS method developed for the determination of plasma raltegravir concentrations. *Biol Pharm Bull.* 2008. 31(8): 1601-1604.
- 2) Ibe S, Shigemi U, Sawaki K, Fujisaki S, Hattori J, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T. Analysis of near full-length genomic sequences of drug-resistant HIV-1 spreading among therapy-naïve individuals in Nagoya, Japan: amino acid mutations associated with viral replication activity. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008. 24(8): 1121-1125.
- 3) Takahashi M, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Banno K, Kaneda T. Pharmacokinetic parameters of lopinavir determined by moment analysis in Japanese HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008. 24(1): 114-115.
- 4) Ibe S, Hattori J, Fujisaki S, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Kazumi T, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T. Trend of drug-resistant HIV type 1 emergence among therapy-naïve patients in Nagoya, Japan: an 8-year surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008. 24(1): 7-14.

### 学会発表

- 1) 高橋昌明、古西 満、久高祐一、奥村直哉、平野 淳、寺畑奈美、坂野和英、金田次弘。LS-MSによるインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルの血中濃度測定法の開発。第22回日本エイズ学会学術集会。大阪。2008。
- 2) 平野 淳、奥村直哉、久高祐一、寺畑奈美、高橋昌明、坂野和英、脇坂達郎、横幕能行、間宮均人、濱口元洋、金田次弘。アバカビル投与による副作用とその発現時期についての検討。第22回日本エイズ学会学術集会。大阪。2008。

## 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

症例番号	測定回	HIV-1 DNA量	HIV-1 mRNA量	活動指数
70059	1	58	2564	43.8
	2	<D.L.	363	181.5
	3	<D.L.	<D.L.	Very low
	4	<D.L.	<D.L.	Very low
	5	<D.L.	<D.L.	Very low
9	1	19	318	16.8
	2	2	<D.L.	Very low
	3	13	10	0.8
17	1	36	1707	46.9
	2	<D.L.	<D.L.	Very low
	3	<D.L.	<D.L.	Very low
70286	1	<D.L.	<D.L.	Very low
	2	<D.L.	<D.L.	Very low
26	1	218	<D.L.	Very low
	2	<D.L.	<D.L.	Very low
71084	1	8	<D.L.	Very low
71164	1	8	<D.L.	Very low
27	1	<D.L.	<D.L.	Very low
28	1	38	<D.L.	Very low

表1 測定結果. HIV-1 DNA量、HIV-1 mRNA量を $10^6$  CD4陽性T細胞数あたりのコピー数で表している。<D.L.は検出限度(2コピー)未満を示し、活動指数の Very low は、0.1未満であった場合、または、HIV-1 mRNA量が検出限度未満であった場合に用いた。



---

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

**標準的治療法の確立を目指した急性  
HIV 感染症の病態解析  
平成 20 年度 研究報告書**

発行：平成 21 年 3 月

発行者：標準的治療法の確立を目指した急性 HIV 感染症の病  
態解析研究班

研究代表者 渡邊 大

〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター

エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室

TEL 06-6942-1331

---