

Inter Med 48: 1799-1875, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2340

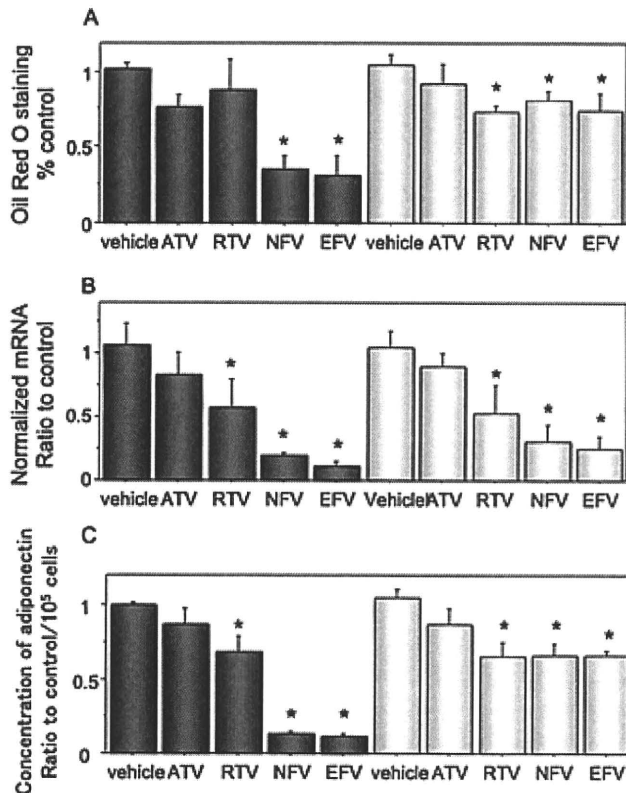


Figure 2. The effect of ARV in pre-adipocytes and mature adipocytes. From confluence (day 0), 3T3-L1 cells were treated with differentiation medium in the absence (control) or in the presence of vehicle or various ARVs. To compare the effects of ARVs on preadipocytes with mature adipocytes, ARVs were added to the medium on day 0, when 3T3-L1 cells are still preadipocytes (gray bar) or on day 6, when 3T3-L1 cells differentiate to mature adipocytes (white bar). (A) The effects of ARVs on triglyceride accumulation during 3T3-L1 adipose conversion. On day 7, the cells were stained with Oil red O. Staining was quantified at 520 nm after solubilization and expressed as $\% \pm SE$ of the control on day 7. (B) The effect of ARV on adiponectin mRNA levels in 3T3-L1 cells. On day 7, total RNA was prepared and mRNA levels were determined by real time RT-PCR. The results shown are after correction for the levels of β actin mRNA and normalized to the controls and represent the mean $\pm SE$. (C) The effect of ARV on adiponectin secretion in 3T3-L1 cells. At day 7, each supernatant was collected. Then, concentrations of the adiponectin were determined using an ELISA. Results shown are normalized to the controls and represent the mean $\pm SE$. Significance of difference between vehicles and other ARVs was evaluated by using the Dunnett test. EFV: efavirenz, RTV: ritonavir, ATV: atazanavir, NFV: nelfinavir

on the expression of adiponectin mRNA. In 3T3-L1 cells, the expression of adiponectin mRNA was decreased by RTV, NFV and EFV, but not by ATV. These data are consistent with our *in vivo* data. The pre-mature adipocytes were more sensitive to the effect of NFV and EFV on adiponectin mRNA and lipid accumulation than mature adipocytes.

Since adiponectin is mainly produced from mature adipocytes, some factors, such as the regulatory mechanisms for the differentiation of adipocytes, might be involved in the expression of adiponectin. In fact, in subcutaneous fat from individuals from HIV-associated lipodystrophy, decreased expression of some differentiation-associated gene, such as sterol regulatory element binding protein 1, CAAT enhancer binding protein α , and peroxisome proliferators-activated receptor- γ have been described (16). On the other hand, the effects of RTV and ATV on the expression of adiponectin mRNA and lipid accumulation were not significantly different between pre-mature adipocytes and mature adipocytes. Further, the effects of RTV, NFV, and EFV on adiponectin expression were observed also in mature adipocytes, though to a lesser extent than in NFV- and EFV-treated pre-mature adipocytes. These results showed some mechanisms other than differentiation-associated gene might be involved in the expression of adiponectin. Adipose cells are highly sensitive to oxidative stress, and it has been reported that oxidative stress is one of the mechanisms that regulates adiponectin expression. Using a reporter construct containing the adiponectin promoter, reactive oxygen species (ROS) have been shown to reduce the transcriptional activity of the adiponectin gene in 3T3-L1 adipocytes (17). From the current data, it is certain that various mechanisms are involved in the regulation of adipokine expression and that the effects of ARVs on adipogenesis and adiponectin expression may vary among different drugs. The distinct metabolic effect of ARVs could therefore be a consequence of their differential effects on both the production of adiponectin and the adipocyte physiology.

We have shown that ATV, in comparison to RTV, NFV and EFV, causes less inhibition of adiponectin secretion and lipid accumulation. Furthermore, the replacement of RTV, NFV, and EFV to ATV did not decrease the serum HMW adiponectin level and ATV replacing therapy has been associated with a decrease in hyperlipidemia and an increase in serum HMW adiponectin in HIV-infected patients. In the same way, ATV leads to a reversal in the impairment of adiponectin secretion or other metabolic abnormalities in 3T3-L1 cells. These properties could underlie the favorable metabolic side effect profile of ATV observed in its clinical use.

This study showed the direct effect of ARV on the lipid metabolism, but it is possible that such abnormalities in adiponectin and lipid metabolism in HIV-infected individuals are the result of either the consequence of HIV infection itself or of cytokine/chemokine released from infiltrating macrophages, or several other factors.

This study provides important new information for clinicians and patients regarding the relative risk and benefits of available antiretroviral regimens for the initial therapy of HIV-1 infection. EFV and some PIs except for ATV containing ART decreased serum HMW-adiponectin, which is associated with dyslipidemia and lipodystrophy. Some ARVs, with the exception for ATV decreased the expression of adiponectin in adipocytes *in vitro* and the phenomenon seems

Inter Med 48: 1799-1875, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2340

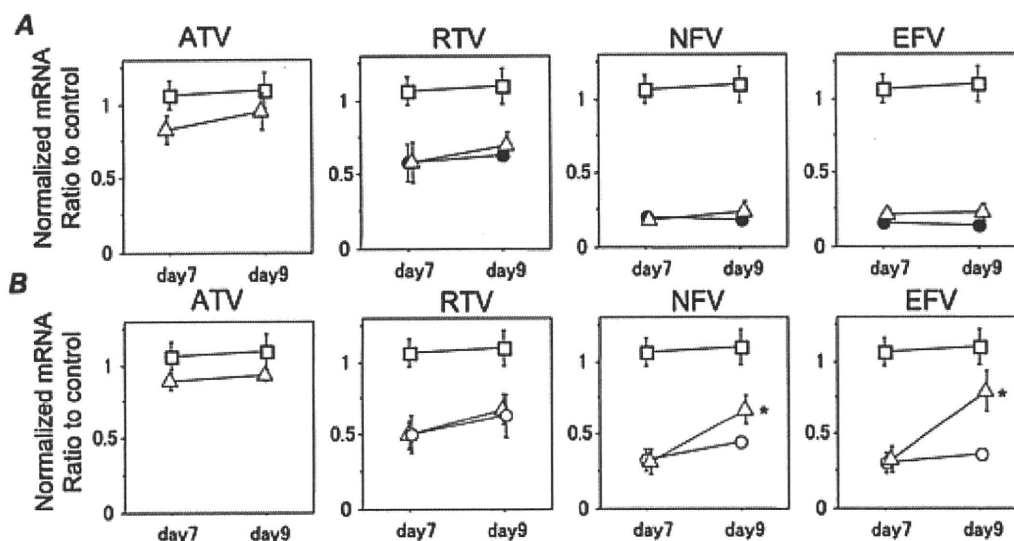


Figure 3. The effect of replacing ARVs with ATV on adiponectin mRNA levels in 3T3-L1 cells. From confluence (day 0), 3T3-L1 cells were treated with differentiation medium in the absence (control) or in the presence of vehicle (\square) or various ARVs, which were added to the medium at day 0, when 3T3-L1 cells are still preadipocytes, (\circ) (A), or on day 6, when 3T3-L1 cells differentiate to mature adipocytes (\circ) (B). On day 7, the cells were washed and then treated with the medium containing ATV (\triangle) or with the medium with the same ARV as used until day 7 (\bullet , \circ). On days 7 and 9, total RNA was prepared and mRNA levels were determined by real time RT-PCR. Results shown are after correction for the levels of β actin mRNA and normalized to the control and represent the mean \pm SE. P values are evaluated by Student's t-test. * $p < 0.01$ versus the same ARV as used until day 7. EFV: efavirenz, RTV: ritonavir, ATV: atazanavir, NFV: nelfinavir

to be caused by several different mechanisms. A greater understanding of the mechanisms underlying the development of this metabolic effect could lead to safer ARVs, and at the same time lead to the most appropriate treatment for these metabolic side effects of ARVs.

Acknowledgement

We are grateful to Ms. Mariko Takahashi for her valuable tech-

nical support.

This study was partly supported by Health Science Research Grants on HIV/AIDS from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japanese Government. The sponsor had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

References

- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29: 1357-1362, 2006.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 278: 40352-40363, 2003.
- Wand H, Calmy A, Carey DL, et al; INITIO Trial International Coordinating Committee. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 21: 2445-2453, 2007.
- Wohl D, Scherzer R, Heymsfield S, et al; FRAM Study Investigators. The associations of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 44-52, 2008.
- Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 426-431, 2007.
- Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther* 9: 849-863, 2004.
- Lindegard B, Keller P, Bruunsgaard H, Gerstoft J, Pedersen BK. Low plasma level of adiponectin is associated with stavudine treatment and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 135: 273-279, 2004.
- Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 30: 113-119, 2007 (Erratum in: *Diabetes Care* 30: 455, 2007).
- Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39: 174-180, 2005.

Inter Med 48: 1799-1875, 2009 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2340

10. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 145: 484-486, 2004.
11. Seoane E, Resino S, Micheloud D, et al. Lipid and apoprotein profile in HIV-1-infected patients after CD4-guided treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 455-459, 2008.
12. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51: 536-540, 2002 (Erratum in: *Diabetes* 51: 1294, 2002).
13. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83, 1999.
14. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3815-3819, 2001 (Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1626, 2002).
15. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145: 2273-2282, 2004.
16. Chaparro J, Reeds DN, Wen W, et al. Alterations in thigh subcutaneous adipose tissue gene expression in protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 54: 561-567, 2005.
17. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114: 1752-1761, 2004.

症 例

治療後ウエスタンブロット法にて抗 HIV 抗体が陰性化し
持続している HIV-1 感染症の 1 例

独立行政法人国立病院機構九州医療センター内科・臨床研究センター

南 留美 高濱宗一郎 安藤 仁 山本 政弘

(平成20年10月28日受付)

(平成21年2月10日受理)

Key words: human immunodeficiency virus (HIV)-1, Western blot

序 言

ウエスタンブロット法 (WB法) は, HIV 感染の
確認検査として広く用いられており, 種々の HIV 構
成タンパクに対する特異抗体を検出する方法である。
これらの抗体は, 感染早期には産生量は少なく, 抗原
に対する親和性も低いが, 時間の経過とともに抗原の
暴露を受けることにより産生量が増加し, 親和性も高
くなるといわれている。そのため, WB法では通常,
感染から時間が経過するに従い, 検出される抗体の種
類が増えていく。

今回, 初診時の WB法にて2種類の抗体が検出さ
れたにも係わらず, その後の経過中に抗体が消失した
症例を経験した。抗体消失の機序を解明するため, 本
症例での HIV 特異的抗原への反応性を評価し, 他の
HIV 陽性患者との比較検討を行った。

症 例

症例: 41歳, 男性。

主訴: 微熱。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2004年12月頃より体重減少出現, 2005年
3月より微熱が認められるようになった。保健所にて
抗 HIV 抗体 (PA法, ELISA法) 陽性を指摘され当
院受診, CD4 陽性リンパ球数 (CD4) 37/μL, HIV-RNA
3.4×10³ コピー/mL であり, 胸部 CT にてすりガラス
陰影を認めたため, 精査加療目的にて入院。なお, 5
年前の HIV スクリーニング検査は陰性であった。数
カ月以内に HIV-1 感染のリスクはあったが, それ以
前にも感染のリスクはあり, 正確な感染時期は不明で
あった。

入院時現症: 身長 175cm, 体重 65kg, 体温 37.5°C,
口腔内白苔は認めない, 表在リンパ節触知せず, 胸腹
部所見異常なし, 神経学的異常所見は認めない。

検査所見 (Table 1): 末梢血白血球 5,000/μL (リ
ンパ球 10.3%), CRP 5.9g/dL, CD4 陽性 T 細胞数 37
/μL, CD4/CD8 0.2, HIV-RNA 3.4×10³ コピー/mL, サ
ブタイプ B, 抗 HIV-1 抗体 (ELISA法) 陽性, Western
blot (WB) 法 gp160, p18 にバンドあり, IgG, IgA,
IgM, IgG サブクラス異常なし, β-D-グルカン 42.6pg/
mL, 喀痰 PCR *Pneumocystis jirovecii* 陽性, 抗酸菌陰
性, 胸部 CT にてすりガラス陰影を認める。

臨床経過 (Fig. 1): 入院後, PCP の治療を行った
が, 治療薬であるアトパコンに対しアナフィラキシー
反応を示したため 28 病日に Hydrocortisone 100mg
を使用した。その後, 喀痰より結核菌が検出されたた
め 58 病日より抗結核剤の内服を開始, 76 病日から抗
HIV 薬の内服を開始した。93 病日より発熱を認め, 薬
剤アレルギーおよび免疫再構築症候群の可能性を考え
prednisolone を使用した (20mg/日×7日間, 10mg/
日×7日間)。その後, 発熱は改善, 喀痰からの結核
菌は消失, 胸部 CT の所見も改善したため退院とな
った。抗 HIV 薬開始後, HIV-RNA 量は徐々に低下し,
6 カ月後には感度 (50 コピー/mL) 以下となった。以
後, ウイルス量は感度以下で経過している。HIV-DNA
も同様に徐々に減少し 2006 年 4 月には検出感度以下
となった。CD4 陽性細胞数は徐々に増加し 6 カ月後
に 123/μL, 現在 300~400/μL にて経過している。HIV
抗体に関しては, WB法 (ラブプロット 1: 富士レピ
オ社) にて初診時 gp160, p18 にバンドが認められて
いたが, 2005 年 12 月以降, バンドは消失し, 2 年以
上経過した現在でもその状態が持続している。PA法
による HIV-1 Ab (ジェネディア HIV-1/2 ミックス

別刷請求先: (〒810-8563) 福岡市中央区地行浜 1-8-1

独立行政法人国立病院機構九州医療センター内
科・臨床研究センター 南 留美

Table 1 Laboratory data on admission

CBC		Virology	
WBC	5,000 / μ L	Hbs Ag	(-)
Neut	76.5 %	HCV Ab	(-)
Ly	10.3 %	CMV IgG (EIA)	68.3
Mono	7.6 %	CMV IgM	0.43
Eos	5.6 %	CMV C7HRP	(-)
RBC	5,230,000 / μ L	VZV IgG (EIA)	31.6
Hb	15.3 g/dL	HSV IgG (FA)	< 21.4
Ht	46.8 %	HHV-6 IgG (FA)	< 160
PLT	143,000 / μ L	EB EA-DR IgG (FA)	< 10
Serology/Immunology		EB VCA IgG (FA)	< 160
CRP	5.99 g/dL	measles (EIA)	35.3
IgG	1,389 mg/dL	Infection	
IgA	454 mg/dL	β -D glucan	42.6 pg/mL
IgM	98 mg/dL	< PCR analysis of sputum >	
CD4	37 / μ L	TB	(-)
CD4%	8 %	MAC	(-)
CD8	264 / μ L	PCP	(-)
CD8%	61 %	HIV-RNA (subtype B) 340,000 copies/mL	
CD4/8	0.2		

EIA: Enzyme Immunoassay, FA: fluorescence antibody technique

TB: tuberculosis, MAC: Mycobacterium Avium complex, PCP: Pneumocystis Pneumonia

PA: 富士レビオ社), ELISA 法による HIV-1 Ag/Ab (2005 年 3 月, 4 月, 12 月はジェンスクリーン HIV Ag-Ab: 富士レビオ, 2007 年 5 月はアーキテクト HIV Ag/AB コンボアッセイ: アボットジャパンにて測定) においても titer が徐々に低下し, 2005 年 12 月以降は陰性化した。なお, PA 法に関しては他の測定キット (セロディア HIV (Type 1): 富士レビオ) にて測定を行い, 128 倍 (2005 年 12 月) であった。

方 法

本症例の HIV-1 抗原に対する反応性を評価し, 他の HIV-1 感染者との比較を行った。対象は本症例および当院通院中の HIV-1 陽性者 10 名 (ステロイド使用歴あり 4 名, ステロイド未使用かつ抗 HIV 薬投与中 3 名, ステロイド未使用かつ抗 HIV 薬投与中 3 名) (Table 2)。末梢血単核球を分離し Phytohemagglutinin-P (PHA) (2 μ M), および HIV-1 Gag p24 (1 μ M: コスモバイオ), HIV-1 Gag p17 (0.2 μ M: コスモバイオ), HIV gp41 (0.2 μ M: Fitzgerald Industries Internal Inc) で刺激, 72 時間後に, ①リンパ球増殖試験 (CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell proliferation Assay: Promega), ② IFN- γ mRNA の定量 (real-time RT-PCR 法), ③培養上清の IFN- γ の濃度の測定 (human IFN- γ ELISA high sensitivity: Bender MedSystems) を行った。測定は, 各々の症例につき 2 回ずつ行った。有意差は student t-test にて検定し $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果 (Fig. 2)

本症例の末梢血から分離した単核球は, PHA に対しては, リンパ球刺激試験, IFN γ mRNA 発現量, IFN γ 産生量, いずれにおいても反応を示した。一方, HIV 特異抗原に対する反応は, 上記のいずれにおいても HIV 非感染者と同様, 反応は認められなかった。他の HIV 感染者においては HIV 特異抗原に対し反応を示した。p24 や p17 に対する反応は, ステロイド投与群や抗 HIV 薬投与群では, 未治療者群に比べ低下していた。gp41 に対する反応においても, ステロイド投与群や抗 HIV 薬投与群では, 未治療者群に比べ反応が低下する傾向があった。

考 察

HIV 感染症の診断は, 血清中の抗 HIV 抗体や HIV 抗原, HIV 遺伝子の検出にて行う。まず, 粒子凝集反応 (PA 法), ELISA 法などの高感度スクリーニング検査で HIV 抗体, および HIV 抗原 抗体を検出する。スクリーニング検査には偽陽性が約 0.3% 認められるため, 陽性の場合には WB 法や HIV-RNA 量の確認検査を行い診断する。WB 法は HIV-1 のコア蛋白 (p17, p24, p55), ポリメラーゼ (p31, p51, p66), エンベロープ (gp41, gp120, gp160) に対する抗体を検出し gp120/160 と gp41 もしくは p24 に対する抗体が認められる場合に陽性とする。抗 HIV 抗体が偽陰性になる確率は, 0~2% と調査地域の HIV 感染率や検査対象によっても異なる。Farzadegan H らの薬物使用者 (intravenous drug users; IVDUs) を対

WB 法陰性が持続している HIV-1 感染の 1 例

Fig. 1 Clinical course.

Peripheral blood HIV-1 RNA load (HIV-RNA), CD4 positive T lymphocyte counts (CD4), HIV-1 Ag/Ab ELISA (ELISA), patterns of Western blot results are shown.
PCP: Pneumocystis pneumonia, TB: Tuberculosis, ART: antiretroviral therapy, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

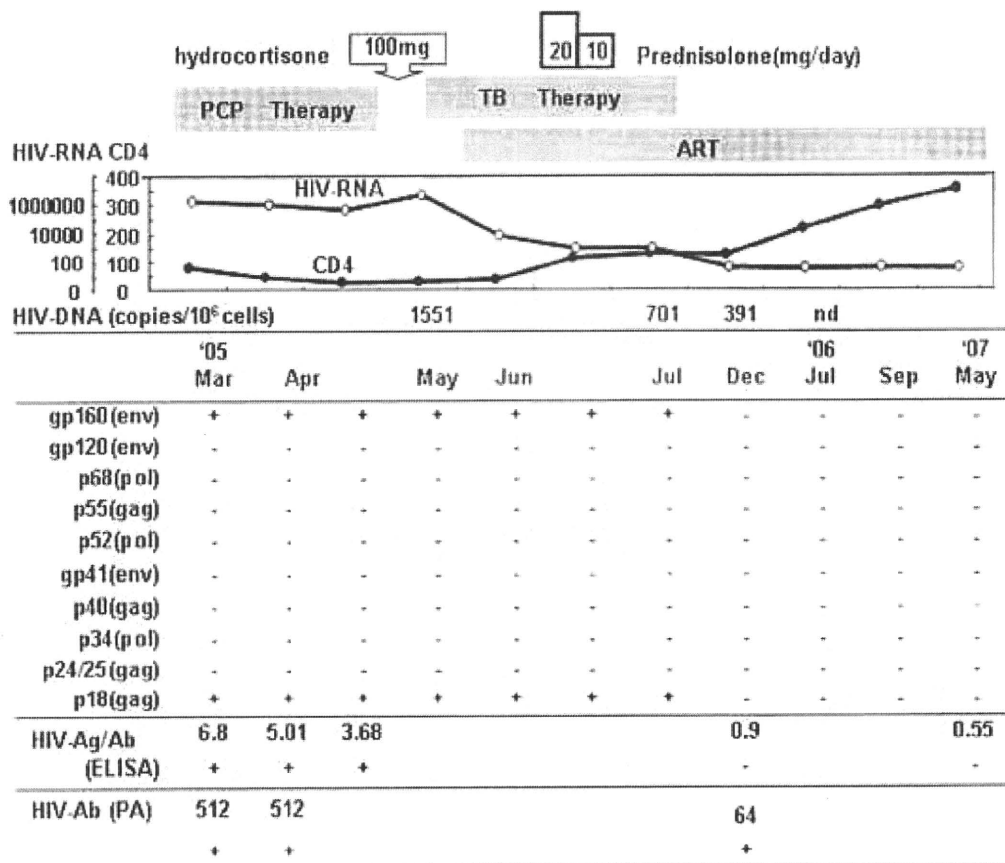


Table 2 Patient profiles

	Age	CD4 (present)	HIV-RNA (present)	ARV Duration (years)	CD4 (min) (μL)	Steroid use	Steroid dose (max)
Case	41	345	< 50	2.4	7	before ART after ART	Hydrocortisone 100mg PSL 20mg
1	36	809	< 50	2	148	before ART	mPSL 500mg
2	35	874	< 50	1	236	before ART	mPSL 500mg
3	37	231	< 50	2	15	after ART	PSL 20mg
4	49	514	< 50	3.6	1	after ART	PSL 30mg
5	47	595	< 50	3.5	111	—	0
6	50	551	< 50	1	262	—	0
7	30	513	< 50	1.8	243	—	0
8	39	455	13,000	0	455	—	0
9	29	498	4,300	0	245	—	0
10	30	325	8,400	0	224	—	0

CD4 (min): minimum CD4 T lymphocyte counts during clinical course.
Steroid dose (max): maximum steroid dose use during clinical course.

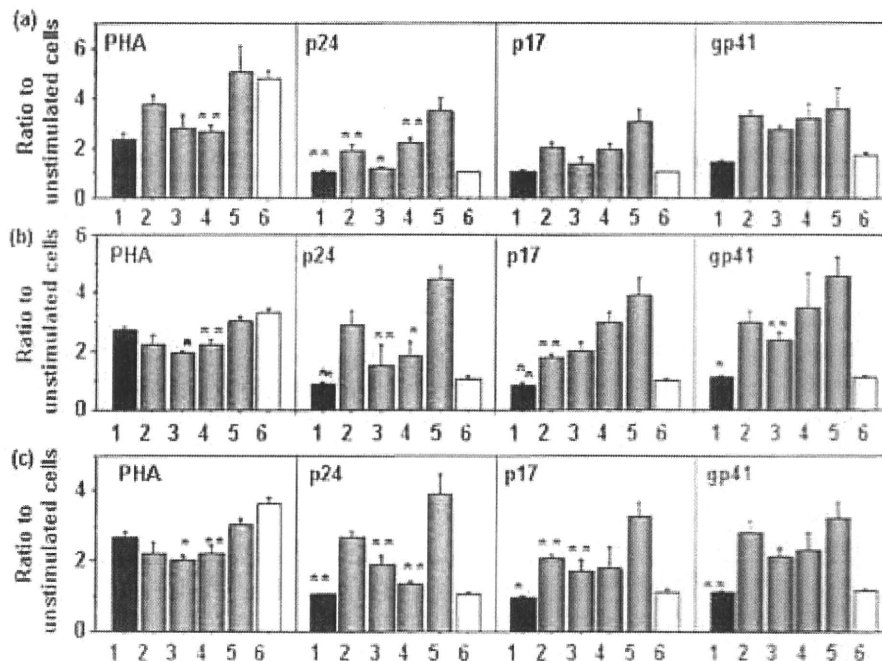
象とした研究では0.3%³⁾, Gibbons Jらの血友病を対象とした研究では1.8%と報告されている²⁾. 偽陰性の原因としては、(1) ウィンドウ期、(2) 抗体の消失: 進行した免疫不全状態や、急性期に抗 HIV 剤を

開始した場合など、(3) 無γグロブリン血症、(4) HIV-2 感染、(5) ウィルス曝の要因、(6) 検査技術の問題、(7) 原因不明、などが挙げられる。本症例の場合、感染が判明してから2年以上が経過しており、(1) のウ

Fig. 2 Response of the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) to HIV-specific protein. 5×10^6 PBMCs were incubated in triplicate with PHA (2 μ M), Gag p24 (1 μ M), Gag p17 (0.2 μ M), gp41 (0.2 μ M) for 3 days. (a) Proliferation assays were performed with a Cell proliferation Assay kit. (b) IFN γ mRNA expression of PBMC was evaluated by quantitative RT-PCR. (c) Secretion of IFN γ to the culture medium was assayed using an ELISA. Results are expressed as the ratio of data of PBMC with antigens to data of PBMC without antigens.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ vs. patients without antiretroviral therapy (Student *t*-test).

1. case, 2. HIV-infected individuals with steroid use before starting ART, 3. HIV-infected individuals with steroid use after starting ART, 4. HIV-infected individuals with ART, 5. HIV-infected individuals without ART, 6. HIV-negative controls.



インドウ期とは考えにくい。またIgGは正常範囲であり、麻疹やヘルペスウイルス属に対する抗体は検出されているため、(3)の無 γ グロブリン血症も否定的である。HIV-1のRNAはPCRで検出されており、HIV-2に対する抗体はWB法にて陰性であった。検査は再検にて確認されており、またPA法やELISA法によるHIV抗体は、他の測定キットでも同様の結果であったため、技術的な問題も考えにくい。ウイルス側の要因としては、HIV-1のHLA-IもしくはHLA-II拘束性のエピトープが変異することによりHIVがT細胞からの認識を妨げている場合があるという報告がある⁴。本症例の場合、*in vitro*にてリコンビナントのp24、p17、gp41に対する反応がいずれも低下しており、ウイルス側の要因ではなく、宿主側の要因が主体であると考えられる。以上より、本症例では、何らかの要因によりHIVに対する抗体が消失したと考えられる。実際、初診時に認められたgp160、p18に対する抗体は、6カ月後には、消失している。Fig. 2に示すように、本症例はp24、p17、gp41に対する反応が消失していた。他の症例は、いずれもHIV抗原に対する反応性は保たれていたが、ステロイド投与群、

抗HIV剤投与群では、未治療者に比べ、反応性が低下していた。ステロイドの使用によりHIV特異的CTLが抑制されHIV-1タンパクに対する反応性が低下したという報告がある⁵。また抗HIV薬の影響については、抗HIV薬そのものが、免疫系に影響を与えるという報告⁶、および抗HIV薬にて抗原刺激(体内のHIV)が減少するためにHIV特異的CTLやHIVに対する抗体の産生が抑制されるという報告がある⁷。後者に関連して、急性感染時期の抗HIV薬導入により、抗体の陽転化が遅延したという報告⁸や、垂直感染時の早期の抗HIV薬導入によりHIV特異的CTLが消失した症例の報告がある⁹。本症例では、感染時期の同定は出来ないが、HIV-1への反応が不十分な時期にステロイドの使用および抗HIV薬の導入を行い、抗原刺激の減少(HIV-RNA、HIV-DNAの減少)とともに、HIV-1に反応するリンパ球のクローンが消失した可能性がある。

今回、我々は抗HIV抗体がWB法による判定で長期間陰性で、HIV抗原に対する*in vitro*の反応も消失しているHIV-1感染症の症例を経験した。今回の症例はHIVに対する免疫機構を考える上で興味深い症

例と考えられる。また、本症例は、末梢血中の HIV-1 RNA が検出感度以下であり、抗 HIV-1 抗体も検出されないことから、標準的な検査では、HIV-1 感染陰性と判定され得るため注意が必要である。

謝辞：抗 HIV 抗体測定にご協力いただきました富士レジオ社に感謝いたします。また、「HIV-1 抗原に対する反応性」の実験にご協力いただきました高橋真梨子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitiimana DG, Vaira D, Bazubagira A, *et al.* : Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 593-8.
- 2) Farzadegan H, Vlahov D, Solomon L, Muñoz A, Astemborski J, Taylor E, *et al.* : Detection of human immunodeficiency virus type 1 infection by polymerase chain reaction in a cohort of seronegative intravenous drug users. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 327-31.
- 3) Gibbons J, Cory JM, Hewlett IK, Epstein JS, Eyster ME : Silent infections with human immunodeficiency virus type 1 are highly unlikely in multitransfused seronegative hemophiliacs. *Blood* 1990 ; 76 : 1924-6.
- 4) Harcourt GC, Garrard S, Davenport MP, Edwards A, Phillips RE : HIV-1 variation diminishes CD4 T lymphocyte recognition. *J Exp Med* 1998 ; 188 : 1785-93.
- 5) Harrer T, Bäuerle M, Bergmann S, Eismann K, Harrer EG : Inhibition of HIV-1-specific T-cells and increase of viral load during immunosuppressive treatment in an HIV-1 infected patient with Chlamydia trachomatis induced arthritis. *J Clin Virol* 2005 ; 34 : 224-30.
- 6) Angel JB, Parato KG, Kumar A, Kravcik S, Badley AD, Fex C, *et al.* : Progressive human immunodeficiency virus-specific immune recovery with prolonged viral suppression. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 546-54.
- 7) Pitcher CJ, Quttner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC, *et al.* : HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med* 1999 ; 5 : 518-25.
- 8) Sellaeri M, Orchi N, Zaniratti MS, Bellagamba R, Corpolongo A, Angeletti C, *et al.* : Effective highly active antiretroviral therapy in patients with primary HIV-1 infection prevents the evolution of the avidity of HIV-1-specific antibodies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 46 : 145-50.
- 9) Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge R, *et al.* : Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000 ; 407 : 523-6.
- 10) Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, Mayack S, Sharkey M, Stevenson M, *et al.* : Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol* 2000 ; 74 : 6984-91.
- 11) Desai N, Mathur M, Abu-Lawi K : HIV-1 seronegativity in a child with proved perinatal HIV infection on HAART. *Sex Transm Infect* 2005 ; 81 : 377-9.

A Case of HIV-1 Infection that Showed Western Blot Analysis for HIV-1 Negative After Antiretroviral Therapy

Rumi MINAMI, Soichiro TAKAHAMA, Hitoshi ANDO & Masahiro YAMAMOTO

Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

Western blot (WB) is the most widely accepted confirmatory assay for detecting antibodies to the human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). We report the case of an HIV-1 patient whose WB was negative for over two years.

A 41-year-old Japanese man with Pneumocystis pneumonia (PCP) and pulmonary tuberculosis referred in March 2005 was found to have positive HIV-1 ELISA and HIV RNA PCR, but HIV-1 WB with only two bands, at gp160 and p18, and no WB HIV-2 band. The CD4 count was 37 μ L, and total immunoglobulin, IgG, IgM, and IgG subclasses were normal. The man was treated for PCP and pulmonary tuberculosis, then underwent antiretroviral therapy. He had taken short-term steroids to treat a drug allergy and immune reconstitution syndrome. Six months later, his serological ELISA tests for HIV-1 and HIV DNA PCR were negative and WB showed no positive band. The CD4 count recovered gradually, and exceeded 350 μ L two years later, but WB remained negative. Lymphoproliferative assays and interferon γ expression against HIV-p17, p24, and p41 were studied and compared to those of other HIV-1 infected patients. Our patient showed no response to p17 or p24 and only a weak response to p41. Other patients showed a response to HIV-antigens, but patients with antiretroviral therapy or with histories of steroid use responded more weakly than those with neither. These findings show that HIV-specific lymphocytes decline with antiretroviral therapy and steroid treatment within early HIV infection. It is therefore important to interpret negative serological tests carefully in patients such as ours.

[J.J.A. Inf. D. 83 : 251~255, 2009]

研究分担者 山下 俊一

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamashita S	Molecular targeted therapy for thyroid cancer in Japan: a call to reduce the backlog	Endocr J	56(8)	919-920	2009
Matsuse M, Mitsutake N, Nishihara E, Rogounovitch T, Saenko V, Rumyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S	Lack of GNAQ hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas	Thyroid	19(8)	921-922	2009
Drozd VM, Lushchik ML, Polyanskaya ON, Fridman MV, Demidchik YE, Lyschik AP, Biko J, Reiners C, Shibata Y, Saenko VA, Yamashita S	The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident	Thyroid	19(7)	725-734	2009
Akulevich N, Saenko V, Rogounovitch T, Drozd V, Lushnikov E, Ivanov V, Mitsutake N, Kominami R, Yamashita S	Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma	Endocr Relat Cancer	16(2)	491-503	2009
Taira Y, Hayashida N, Zhavaranak S, Kozlovsky A, Lyzikov A, Yamashita S, Takamura N	Urinary Iodine Concentrations in Urban and Rural Areas around Chernobyl Nuclear Power Plant	Endocr J	56(2)	257-261	2009
Limsirichaikul S, Niimi A, Fawcett H, Lehmann A	A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in	Nucleic Acids Res	37(4)	e31	2009

Yamashita S, Ogi T	primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU)				
Ogi T, Limsirichaikul S, Overmeer RM, Volker M, Takenaka K, Cloney R, Nakazawa Y, Niimi A, Miki Y, Jaspers NG, Mullenders LH, Yamashita S, Fousteri MI, Lehmann AR	Three DNA Polymerases, Recruited by Different Mechanisms, Carry Out NER Repair Synthesis in Human Cells	Mol Cell	37(5)	714-727	2010

