

201029037B

総合研究報告書

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～平成22年度

独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター

渡邊 大



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
総合研究報告書

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

渡邊 大

目 次

■ 総括研究報告

- 1 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…………… 7
 研究代表者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部・HIV 感染制御研究室）

■ 分担研究報告

- 2 急性感染例の血清サイトカイン値の測定による HIV 感染症の病態解析…………… 13
 研究分担者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部・HIV 感染制御研究室）

- 3 急性感染期での抗 HIV 療法の導入の意義…………… 17
 研究分担者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部・HIV 感染制御研究室）

- 4 急性 HIV 感染症の入院例の分析（多施設共同調査）…………… 21
 研究分担者：上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター・感染症内科）

- 5 急性 HIV 感染症の実態調査に関する多施設共同研究…………… 25
 研究分担者：南 留美（国立病院機構九州医療センター・医師）

- 6 名古屋医療センターにおける急性感染症例の臨床像と治療経過…………… 29
 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）
 横幕 能行（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）

総括研究報告

1

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

研究代表者：渡邊 大 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室)

研究分担者：上平 朝子 (国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

横幕 能行 (国立病院機構名古屋医療センター 感染症科・エイズ治療開発センター)

南 留美 (国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科・遺伝子検査室)

研究要旨

【目的】HIV 感染症の新規治療法の開発のために、標準的な治療指法が確立されていない急性感染に注目した。

【方法】急性 HIV 感染症の実態調査のために、3 ブロック拠点病院 (大阪・名古屋・九州) と 2 中核拠点病院 (東京・大阪) から急性 HIV 感染症と診断された症例を収集し、その解析を行った。急性 HIV 感染症と診断された症例を対象に、血清サイトカイン値の測定を行った。感染早期に抗 HIV 療法を導入した症例の残存プロウイルス量を測定した。【結果】急性 HIV 感染症の入院 99 症例について検討を行い、約 1/4 が急性期入院中に治療が開始されていた。他のウイルスに対する IgM 抗体が 1/3 の症例で上昇し、B 型急性肝炎の合併を 5 例に認めた。CD4 数が 200 以上であっても AIDS を発症する症例を認めた。IFN- γ 高値持続群と陰性群に分けられ、陰性群においては血清 IL-18 と CD4 数との間に、血清 IL-6・sICAM-1・ケモカインと血中ウイルス量との間に相関関係を認めた。残存プロウイルス量に関しては、感染早期に治療を開始した 7 症例と慢性期に治療を開始した 25 症例と比較して有意に残存プロウイルス量の低下を認めたが、中央値から推定すると数倍の低下であった。【考察】急性 HIV 感染症は多彩な症状・病態を呈しており、さらなる解析が必要であった。急性期に関わるサイトカインとして、IFN- γ と IL-18、CD4 数の関連を明らかとした。感染早期に治療が開始された症例の残存プロウイルス量は低レベルに抑えられていた。

研究目的

急性 HIV 感染症は、正しく診断されずに見逃されているケースが多い疾患である。これは診断が難しいことに加え、その病態が十分認知されていないためである。症例数が確保できないがために、国内においてはほとんど研究が行われていない。しかし、急性 HIV 感染症は単なる感染初期に出現する症状ではなく、多彩な病態をとり入院症例も増加している。このことから、急性 HIV 感染症の免疫学的およびウイルス学的な視点からの解析と、国内における急性 HIV 感染症の実態調査から治療に関連した病態解析を行うことを目的とした。

我々は先行研究と、HIV 感染症の慢性期における血清のサイトカインの推移について検討した (Watanabe et al., *Viral Immunol.*, 2010)。多くのサイトカインは免疫低下時に上昇し、無症候期や抗 HIV 療法 (ART) 導入後の安定期において低下している。しかし、Interferon- γ (IFN- γ) はエイズ発症期のみではな

く無症候期においても異常高値を呈し、ART を導入して HIV-RNA 量 (VL) が感度未満となっても低下することなく高値で維持される症例が約 2 割存在している。これは検索しえたサイトカインの中で IFN- γ 特有の現象である。このような先行研究のデータを基に、免疫応答の初めの段階である急性期に注目して、血清サイトカイン値の解析を行った。

ART が長期間行われている症例の細胞内 HIV-DNA 量は残存プロウイルス量、すなわちリザーバーサイズを示していると考えられている (金田らによって高感度の細胞内 HIV-DNA 量の測定系が開発された (Kaneda et al., *J. Virol Methods.*, 2005))。この手法 (nested PCR) を用いて、HIV-DNA のコピー数の定量化を行っている。わかれれば、まず平成 20 年度はこの手法を用いて残存プロウイルス量の測定を行った。感染早期治療例においては、慢性期治療例と比較して残存プロウイルス量が有意に低下していることが明らかとなった (Watanabe et al., submitted) が、感染早期治療例

の半数が測定感度未満であったため、平成21年度にさらなる測定系の開発を行い、平成22年度に新しい手法を用いて再度測定を行った。

HIVに感染2から4週間後、多くの症例で発熱や倦怠感といった症状が出現すると考えられている。通常は無治療で軽快するが、時に症状が遷延化したり髄膜炎や血球貪食症候群を発症して重症化し、入院加療を必要とすることもある。この時の高レベルのウイルス血症の一連の症候群を急性HIV感染症と呼ぶ。急性HIV感染症は診断が困難であり、その多くがたとえ症状が出現した時に医療機関を受診したとしても、正しく診断されずに見逃されている。そのため、症例数が少なく臨床研究も十分に行われているとは言い難い。このような問題点を解決するために、平成20年度に大阪医療センターおよび名古屋医療センターの症例の解析を行い、その調査をもとに平成21年度に捕捉率の高い3ブロック拠点病院（大阪・名古屋・九州）の入院症例の実態調査を、平成22年度にはさらに対象施設を増やして、3ブロック拠点病院と2中核病院（大阪・東京）の実態調査を行った。

研究方法

3ブロック拠点病院（大阪・名古屋・九州）・2中核拠点病院（東京・大阪）で急性HIV感染症と診断された入院症例について、臨床情報を診療録から回収し、後ろ向きに解析を行った。20歳以上の急性HIV感染症患者より血清を採取し、サイトカイン（IFN- γ 、Interleukin(IL)-6、IL-18など）、接着因子（ICAM-1）、ケモカイン（CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1 α など）についてELISA法による測定を行い、CD4数やART導入との関連性について検討した。ART導入HIV感染症患者より血液を採取し、残存プロウイルス量の測定を行った。

（倫理面への配慮）

大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認が得られた方法を用いて研究を行った（承認番号0614・0973・0912）。検体採取にあたっては、文書同意を得た。臨床情報のみを扱う研究はホームページ上で研究に関する文書を公開した。

研究結果

血清サイトカイン値の測定は21症例（本年度は6症例が新規にエントリー）から同意を取得し、発熱とい

った急性期症状が緩和された後に測定を行った。IFN- γ の高値が持続する群（4症例）とIFN- γ が陰性の群（14症例）に分類し、まずサイトカイン値の比較を行った。IFN- γ 陰性群においてIL-18とIL-10が有意に上昇していた（それぞれWilcoxon test: $p = 0.0495$, $p = 0.0471$ ）。IFN- γ 陰性群においてセットポイントのCD4数とIL-18に統計学的有意な相関を認めた（Spearman's rank test: $p = 0.0413$, regression analysis: $p = 0.0209$ ）。次にVLとの関連について検討した。急性期のVLとCCL19（Spearman's rank test: $p = 0.021$ ）・ICAM-1（ $p = 0.0258$ ）、セットポイントのVLとIL-6（ $p = 0.0136$ ）、CXCL10（ $p = 0.0426$ ）、ICAM-1（ $p = 0.0112$ ）との間に相関関係を認めた。以上のことから、IFN- γ とIL-18がCD4数に関係し、IL-6・ICAM-1・ケモカインがVLに関係していることが示された。

残存プロウイルス量の測定に関しては、ARTを継続し、VLが測定感度未満で維持されている症例を対象とした。TaqMan PCR法で測定したCD4陽性Tリンパ球中の残存プロウイルス量（32例）は中央値で290 copies/10⁶ CD4陽性Tリンパ球であった。一方CD14陽性単球中の残存プロウイルス量は5例全例で測定感度未満であった。次にTaqMan PCR法とポワソン分布法との相関について検討した（13例）ところ、良好な相関性が認められた（回帰分析: $\log y = 0.135 + 0.949 \log x$, $p < 0.0001$ ）。感染早期にARTが導入された7症例（中央値140 copies/10⁶ CD4陽性Tリンパ球）と慢性期に導入された25症例（中央値440 copies/10⁶ CD4陽性Tリンパ球）の比較を行ったところ、感染早期群にて残存プロウイルス量の低下を認めた（Wilcoxon test, $p = 0.0058$ ）。その低下は中央値から推定した場合、数分の1と考えられた。

各研究施設に急性HIV感染症（発熱などの急性期症状を伴いwestern blot法が陰性もしくは判定保留で診断された症例）で入院した99例の症例票を回収した。急性期のCD4陽性Tリンパ球数の中央値は295/ μ lであり、28例が入院中に抗HIV療法を導入された。HIV以外の抗ウイルスIgM抗体は54症例に対して測定されており、いずれかの検査で陽性もしくはボーダーラインとなったのは18例（33%）であった。他の急性ウイルス感染症との併発と臨床的に診断されたのは10例（10%）であり、B型急性肝炎との合併の5例（5%）が最多であ

った。最後に大阪医療センターにおけるHIV感染者のB型急性肝炎31症例について検討した。11例がHIV感染症で当院初診時に急性肝炎を呈しており、約半数の16例が初診90日以内の急性肝炎の発症であった。

考察

血清サイトカインの解析は、3年間の研究計画で21例をエントリーし、年度ごとに測定項目を増やした。セットポイントにおけるCD4数とIL-18との間に有意な関連性を認めた。IL-18が上昇していた症例では、早期にARTを導入する必要がなく経過観察が可能であった。また、慢性期の症例の解析で認められたIFN- γ が高値の症例は、急性期においても存在していた。IFN- γ の発現の有無によって、IL-18やIL-10の発現が異なっていたことから、IFN- γ の誘導は免疫破壊によるものではなく、ウイルスに対する免疫反応の差異であることが示唆された。

残存プロウイルス量の測定に関しては、従来法および新規に開発を行った測定系を用いて、感染早期での治療例では数分の1に抑えられていたことが明らかとなった。ARTによってVLが感度未満で維持されている症例における残存プロウイルス量が、臨床上どのような位置づけとなるかは、治療中断の指標等を含め、明らかとされていない。そのため、数分の1に減少していることの臨床的な意義は、10年程度の長期間測定を継続して検討を加える必要がある。

初年度は2施設、2年目は3施設、3年目は5施設での臨床共同調査を行った。急性HIV感染症と他の急性ウイルス感染症の併発を10例に認めた。また、IgM抗体が約1/4の症例で陽性となったが、これは他のウイルスによる初感染との誤った診断につながる。ウイルス感染症を疑う場合は、CMVやEBウイルスの抗体価だけではなく、HIV検査も早期に行う必要があると考えられた。また、HIVとB型肝炎が比較的短期間で感染している症例の存在を認めた。これは感染の伝搬を考えるうえで重要な事項であり、両者の流行の起源の共通性を意味していると思われる。

なお、本研究にあたり、がん・感染症センター都立駒込病院感染症科味澤篤先生・スタッフ一同、大阪市立総合医療センター感染症センター白野倫徳先生・スタッフ一同にご協力をいただき深謝いたします。

結論

急性HIV感染症の入院例についてレビューを行い、他のウイルス感染症の併発やIgM抗体価に注意する必要があると考えられた。急性期におけるIL-18とCD4数との間に関連性が示唆された。感染早期での治療例における残存プロウイルス量は慢性期治療例よりも有意に低く、数分の1に抑えられていた。

健康危険情報

該当なし

研究発表

原著論文による発表

欧文

- 1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. 2010;23(6):619-25
- 2) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J Infect Chemother*. in press.
- 3) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. *Intern Med*. 2010;49(19):2179-83.
- 4) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients:

Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan.

Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.

和文

- 1) 小川吉彦、渡邊大、佐子肇、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：旅行者感染症として播種性ペニシリウム症を発症し治療が奏功した邦人HIV感染者の1症例。感染症学雑誌84(6):740-743, 2010。

口頭発表

国内

- 1) 渡邊大、伊部史朗、近藤恭子、上平朝子、南留美、笹川淳、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、山本政弘、金田次弘、白阪琢磨：残存プロウイルス量測定の臨床的意義について。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京
- 2) 渡邊大、上平朝子、白阪琢磨、横幕能行、濱口元洋、南留美：急性HIV感染症の入院37症例の検討。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京
- 3) 大北全俊、渡邊大、白阪琢磨：急性感染者の早期発見の促進に関する倫理的な課題について。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京
- 4) 渡邊大、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：血漿HIV-RNA量が測定感度未満に到達するまで長期の日数を必要とした初回抗HIV療法導入例の解析。第24回近畿エイズ研究会学術集会、2010年6月、大阪
- 5) 白阪琢磨、富成伸次郎、小川吉彦、渡邊大、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子：Integrase領域の変異の出現を認めたRaltegravirによる治療失敗の2例。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京

知的財産権の出現・登録状況

該当なし

分担研究報告

2

急性感染例の血清サイトカイン値の測定によるHIV感染症の病態解析

研究分担者：渡邊 大 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室)

研究協力者：白阪 琢磨 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

上平 朝子 (国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

蘆田 美紗 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

岡本瑛里子 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

鈴木佐知子 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

研究要旨

急性 HIV 感染症の病態形成に関与するサイトカインを明らかにするために、急性 HIV 感染症と診断された症例を対象に、急性期症状の緩和後と無症候期に検体を採取して、各種血中サイトカイン・ケモカイン・接着分子について解析を行った。平成 20 年度は IFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18 の 4 種のサイトカインを 11 例について測定した。平成 21 年度は IFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18 の 4 種のサイトカインに加え、TNF- α 、sICAM-1、CXCL10/IP-10、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-12、IL-17、IL-23 を 15 例 (新規エントリー 4 例) について測定を行った。平成 22 年度は IFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18 の 4 種のサイトカインに加え、IL-8、CCL3/MIP-1 β 、CCL2/MCP-1、CCL19 を 21 例 (新規エントリー 6 例) について測定した。まず、全体の 21 例について検討した。急性期の HIV-RNA 量 (VL) と sICAM-1、CCL19 との間に、セットポイントの VL と Interleukin (IL)-6・sICAM-1・IP-10 との間に相関関係を認めた。次に無症候期における IFN- γ によって、IFN- γ 高値持続群 (4 例) と IFN- γ 陰性群 (14 例) に分類した。接着分子・ケモカインに関しては変化を認めなかったが、IL-10・IL-18 が IFN- γ 高値持続群で低下していた。最後に IFN- γ 陰性群において CD4 数との相関について検討した。急性期およびセットポイントにおける CD4 数と IL-18 に統計学的有意な相関を認めた。以上のことより、無症候期における IFN- γ によって 2 群に分けられ、それぞれの群でサイトカインの発現パターンが異なること、IFN- γ 陰性群においては CD4 数と IL-18 に相関関係があること、IL-6・sICAM-1・ケモカインと VL に相関関係があることが明らかとなった。

研究目的

HIV 感染患者における血清サイトカイン値の測定は、予後推定因子として抗 HIV 療法が開発される以前に積極的に行われてきた。多少の違いは存在するものの、多くのサイトカインは病期の進行によって上昇することが報告されてきた。一方、抗 HIV 療法 (ART) が開発されて以後は、あまり研究が行われていない。Interleukin (IL)-18 や IL-10 といった一部のサイトカインでのみ、病期によって上昇していたものが抗 HIV 療法の開始とともに徐々に低下することが報告されている。

我々は、サイトカインのうち抗 HIV 療法にて特徴的な変動を示すものについて慢性期症例を対象に検索を行った (Watanabe et al. *Viral Immunol.* 2010)。実際、IL-6 や IL-18 といった多くのサイトカインは病

期が進行し、免疫が低下するとともに血清中のサイトカインが増加し、治療とともに低下していた。しかし、このパターンに一致しないのが Interferon (IFN)- γ であった。すなわち、治療の有無に関係なく、抗 HIV 療法を数年行っても血清中の IFN- γ が高値で持続する症例を 2 割存在することを明らかとした。本研究では、このような先行研究の結果をうけて、急性期におけるサイトカインの変動について検索を行った。平成 20 年度から平成 22 年度に行ったが、最終的な結論は平成 22 年度に得られたため、詳細は平成 22 年度の報告書を参照されたし。

研究方法

20 歳以上の急性 HIV 感染患者のうち同意が得られたものを対象とした。同意取得の後、血清を採取し、血

清サイトカイン値の測定を行った。平成20年度はIFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18の4種のサイトカインを11例について測定した。平成21年度はIFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18の4種のサイトカインに加え、TNF- α 、sICAM-1、CXCL10/IP-10、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-12、IL-17、IL-23を15例（新規エントリー4例）について測定を行った。平成22年度はIFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-18の4種のサイトカインに加え、IL-8、CCL3/MIP-1 β 、CCL2/MCP-1、CCL19を21例（新規エントリー6例）について測定した。いずれもELISA（Enzyme-linked immunosorbent assay）法で測定した。検体採取は急性期症状の緩和後と無症候期に行った。それぞれの群間比較についてWilcoxon検定を用い、有意水準を5%とした。サイトカイン値と血中CD4陽性リンパ球数、血中HIV-RNA量との相関に関しては、Spearman's rank検定を用い、有意水準を5%とした。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会審査・承認を受けた。具体的には文書でもって同意を得ること、資料は匿名化の処理を行うこと、個人情報の管理は厳重に行うこととした。

研究結果

平成20年から22年度にかけて合計21例の急性HIV感染症と診断された症例から検体を採取し、解析を行った。測定結果の大多数が測定感度未満であったTNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-12、IL-17、IL-23、IL-8、CCL3/MIP-1 β は解析から除外した。まず、急性期と無症候期においては血清サイトカイン値の比較を行った。多くのサイトカインが無症候期で低下傾向となり、IL-6（Wilcoxon test、 $p=0.0137$ ）・IL-18（Wilcoxon test、 $p=0.0024$ ）・IP-10（Wilcoxon test、 $p=0.0391$ ）において統計学的有意な低下を認めた。一方、IFN- γ には大きな変化を認めなかった。次に急性期およびセットポイントにおけるCD4数・VLとの相関について検討した。急性期のVLとsICAM-1（Spearman's rank検定、 $p=0.0258$ ）・CCL19（Spearman's rank test、 $p=0.0021$ ）との間に相関関係を認め、セットポイントのVLとIL-6（Spearman's rank test、 $p=0.0136$ ）・sICAM-1（Spearman's rank test、 $p=0.0112$ ）・IP-10（Spearman's rank test、 $p=0.0426$ ）の間に相関関

係を認めた。一方、急性期およびセットポイントとの相関を示したサイトカインは認めなかった。先行研究からは、病期の進行や治療の有無に関わり無くIFN- γ が上昇する症例の存在が明らかとなった。このことより、21症例のうち無症候期での検体採取が可能であった18例についてIFN- γ 高値持続群4例とIFN- γ 陰性群14例に分類した。両群における急性期での血清サイトカイン値について検討したところ、IFN- γ 高値持続群においてIL-10（Wilcoxon test、 $p=0.0471$ ）とIL-18（Wilcoxon test、 $p=0.0495$ ）の低下を認めた。IFN- γ 高値群は4例しか存在しなかったため、IFN- γ 陰性群における急性期およびセットポイントでのCD4数とVLとの相関について検討した。VLについては全症例における結果と同様の結果となったが、IL-18と急性期・セットポイントのCD4数（Spearman's rank検定、それぞれ $p=0.0209$ 、 $p=0.0413$ ）との間に統計学的有意な相関を認め、回帰分析においても、両者を対数変換することにより良好な直線性が得られた（ $p=0.0209$ ）。

考察

本研究によって、急性期から無症候期への移行におけるサイトカインの発現パターンを明らかとした。われわれが最も注目していることはHIV感染症患者の約2割にIFN- γ が高値で持続している症例が存在していることである、このIFN- γ がどういった意義を持っているかを明らかにすることが一連の研究の目標となる。本研究においては、IFN- γ 高値が比較的感染後早期に樹立されること、そして、IFN- γ によってHIVに対する反応が異なることを明らかとした。IFN- γ 陰性群における、IL-18とCD4数の関連も重要な観察事項であるが、IFN- γ の誘導が免疫系に破壊や潜在的な日和見感染によるものではなく、HIVに対する免疫系と考えられたため、今後はIFN- γ に関わる因子の同定を試みたい。

結論

本研究にて感染早期のHIV感染症におけるサイトカインの発現異常を明らかとした。無症候性キャリア期のIFN- γ によって2群に分類でき、IFN- γ 高値持続群で急性期のIL-18・IL-10が低値になることを示した。

IL-18とCD4数との間に、IL-6・sICAM-1・ケモカインとVLとの間に相関関係を認めた。

健康危険情報

該当なし

研究発表

原著論文による発表

欧文

1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. 2010;23(6):619-25

知的財産権の出現・登録状況

該当なし

3

急性感染期での抗HIV療法の導入の意義

研究分担者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室）

研究協力者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

蘆田 美紗（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

岡本瑛里子（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

鈴木佐知子（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

研究要旨

急性HIV感染症の症状緩和のために、感染早期に抗HIV療法が導入されることもある。このような症例における残存プロウイルス量について検討をした。まず、平成20年度に慢性期に治療を開始した63例と感染早期に治療を開始した4例について検討した。感染早期に治療を開始した4例では、残存プロウイルス量は低レベルに抑えられることが明らかとなった。しかし、その半数が測定感度未満となり、実際のレベルまで低下したかは明らかでなかった。そこで平成21年度に高感度法の開発を行った。平成22年度はその手法による測定精度の確認を行ったのち、慢性期で抗HIV療法を導入された25例と、急性期に治療を導入された7例について、末梢CD4陽性Tリンパ球中の残存プロウイルス（HIV-DNA）量を測定した。急性期治療例7例（中央値140コピー/10⁶CD4陽性Tリンパ球）においては慢性期治療例25例（中央値440コピー/10⁶CD4陽性Tリンパ球）と比較して、統計学的有意に残存プロウイルス量が低下していたが（Wilcoxonの検定、 $p = 0.0058$ ）、その低下は中央値から推定すると数倍程度と推定された。

研究目的

リザーバーは、静止期CD4陽性Tリンパ球が主たる細胞であるが、単球を含め様々な細胞から構成されている。リザーバーサイズの推定は、抗HIV療法（ART）を継続して、血中HIV-RNA量（VL）が測定感度未満の症例においても可能であり、ART中断や終了の指標として有用となる可能性も示唆されている。HIV感染症のどの時期でリザーバーが樹立されるかは、さまざまな研究が行われており、現在のところ感染早期に樹立されるが、無症候期においても徐々に増加していることが報告されている。従って、急性期に治療が行われた症例においてはリザーバーサイズが小さい可能性が考えられる。

ARTが長期間行われている症例の細胞内HIV-DNA量は残存プロウイルス量、すなわちリザーバーサイズを示していると考えられている。金田らによって高感度の細胞内HIV-DNA量の測定系が開発された（Kaneda et al. J. Virol Methods. 2005）。この手法はnested PCRを用いて、HIV-DNAのコピー数の定量化を行っている。

われわれは、まず平成20年度にこの手法を用いて残存プロウイルス量の測定を行った。感染早期治療例においては、慢性期治療例と比較して残存プロウイルス量が有意に低下していることが明らかとなった

（Watanabe et al. submitted）が、感染早期治療例の半数が測定感度未満であったため、平成21年度にさらなる測定系の開発を行い、平成22年度に新しい手法を用いて再度測定を行った。詳細については、各年度の報告書を参照されたし。

研究方法

平成20年度：ARTが導入され血中HIV-RNA量が感度未満で維持されている症例より末梢血を採取し、名古屋医療センターまで空輸した。名古屋医療センターで血液検体からCD4陽性Tリンパ球を分離し、細胞内のDNAを精製した。このDNAを鋳型として1回目のPCRで増幅を行い、2回目のPCRで定量を行った。

平成21-22年度：抗HIV療法が導入され血中HIV-RNA量が感度未満で維持されている症例を対象とした。末

梢血からPositive selectionによりCD4陽性Tリンパ球もしくはCD14陽性単球を分離し、DNAを抽出した。精製したDNAを鋳型として、Lightcycler DX400を用いてTaqman PCR法を用いてコピー数を決定した。

Internal controlとして β 2MGのコピー数を測定し、残存プロウイルス量はCD4陽性Tリンパ球100万個あたりのコピー数として算出した。

(倫理面への配慮)

残存プロウイルス量の測定に関しては疫学研究に相当し、院内の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の研究承認を取得した。この審査委員会で審査・受理された方法で研究を遂行し、具体的には文書での同意の取得や、検体処理やデータ管理の際の匿名化などを行った。

研究結果

平成20年度：慢性期に治療を開始した63例と、急性HIV感染症の診断後、早期にARTが開始された4例について残存プロウイルス量の測定を行った。慢性期に治療が開始された症例の残存プロウイルス量は中央値で38コピー/ 10^6 CD4陽性Tリンパ球であり、これはART導入前のCD4陽性Tリンパ球数と統計学的有意な逆相関を示していた (Spearman's rank test, $p = 0.008$)。また、治療期間とは弱い逆相関を示していた

(Spearman's rank test, $p = 0.0016$)。一方、感染早期に治療を開始した症例では、4症例中2症例で残存プロウイルス量は測定感度未満となり、慢性期と比較して統計学的有意に残存プロウイルス量の低下が認められた (Wilcoxon test, $p = 0.0095$)。

平成21年度：前年度の結果を受けて、さらなる高感度法の開発を行った。各種プライマーの比較を行ったところ、平成20年度に用いた2回目のPCRのプライマーでPCRの効率が落ちていることが判明し、1回のPCRで測定を行う方法で条件設定を施行した。最終的には反応容量を20 μ Lから100 μ Lにすることによって改善が得られた。本手法のCV値は50コピーの場合、intra-assayで35%、inter-assayで20%と他の報告と比較して問題ない範囲であった。また、4症例について4倍に希釈することによる希釈再現性を検討したが、いずれも25%に近い結果となった。

平成22年度：昨年度に開発を行った手法を用いて、感染早期にARTが導入された7症例 (中央値140コピー

/ 10^6 CD4陽性Tリンパ球) と慢性期に導入された25症例 (中央値440コピー/ 10^6 CD4陽性Tリンパ球) の比較を行ったところ、感染早期群にて残存プロウイルス量の低下を認めた (Wilcoxon検体, $p = 0.0058$)。その低下は中央値から推定した場合、数倍程度と推定された。

考察

本研究は3年計画で、ARTによってVLが長期間感度未満で維持されている症例の残存プロウイルス量の特徴を明らかとした。それらの症例の残存プロウイルス量は、治療開始前のCD4数や治療開始時期と関連を示すが、治療期間との関連性は軽度であった。特に、急性感染後seroconversionする前に治療を開始した症例では残存プロウイルス量が低レベルに抑えられていた。この結果は過去に報告された1年間の観察研究の結果と合致するが、その効果は長期間持続することが明らかとなった。しかし、低下のレベルはたかだか数分の1程度であり、その意義については今後の解析が必要であると考えられた。

結論

急性感染後、早期にARTが導入された症例は、慢性期でARTを導入した症例と比較し、残存プロウイルス量は低値であり、中央値から推定すると数分の1と考えられた。

健康危険情報

該当なし

研究発表

原著論文による発表

欧文

1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. 2010;23(6):619-25

2) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active

antiretroviral therapy: A case report. J Infect Chemother. in press.

3) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. Intern Med. 2010;49(19):2179-83.

4) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.

口頭発表

国内

1) 渡邊大、伊部史朗、近藤恭子、上平朝子、南留美、笹川淳、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、山本政弘、金田次弘、白阪琢磨：残存プロウイルス量測定の臨床的意義について。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京

2) 大北全俊、渡邊大、白阪琢磨：急性感染者の早期発見の促進に関する倫理的な課題について。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京

3) 渡邊大、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：血漿 HIV-RNA量が測定感度未満に到達するまで長期の日数を必要とした初回抗HIV療法導入例の解析。第24回近畿エイズ研究会学術集会、2010年6月、大阪

知的財産権の出現・登録状況

該当なし

4

急性HIV感染症の入院例の分析（多施設共同調査）

研究分担者：上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

研究協力者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター 感染症科・エイズ治療開発センター）

南 留美（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科・遺伝子検査室）

蘆田 美紗（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

岡本瑛里子（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

鈴木佐知子（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

研究要旨

急性HIV感染症は診断が困難であり、医療機関を受診しても見逃される症例も多いと考えられる。そのため確定診断に至る症例数も少なく、国内において研究も十分行われていない。このような急性HIV感染症の実態を明らかにするために、平成20年度は大阪医療センターと名古屋医療センターの症例について検討し、平成21年度に3ブロック拠点病院（大阪・名古屋・九州）の共同臨床調査、平成22年度に3ブロック拠点病院に加え2中核拠点病院（東京・大阪）の入院症例についての共同臨床調査を行った。平成22年度の調査では、99例の急性HIV感染症の入院症例について解析した。25症例が急性期入院中に抗HIV療法が導入されていた。髄膜炎、血球貪食症候群、肝機能障害のほか、AIDS発症を7例認めた。急性期においてはCD4数が $200/\mu\text{L}$ 以上であってもAIDSを発症していた。他のウイルス感染症についてIgM抗体で検討を行ったところ、1/3の症例で陽性もしくはボーダーラインの結果であった。B型急性肝炎と急性HIV感染症の併発を5例に認めた。急性HIV感染症の病態は多種多様であり、急性HIV感染症についての情報発信や全国調査の必要性が考えられた。

研究目的

HIVに感染2から4週間後、多くの症例で発熱や倦怠感といった症状が出現すると考えられている。通常は無治療で軽快するが、時に症状が遷延化したり髄膜炎や血球貪食症候群を発症して重症化し、入院加療を必要とすることもある。この時の高レベルのウイルス血症の一連の症候群を急性HIV感染症と呼ぶ。急性HIV感染症は診断が困難であり、その多くがたとえ医療機関を受診したとしても、正しく診断されずに見逃されている。そのため、症例数が少なく臨床研究も十分に行われていない。このような問題点を解決するために、平成20年度に大阪医療センターおよび名古屋医療センターの症例の解析を行い、その調査をもとに平成21年度に捕捉率の高い3ブロック拠点病院（大阪・名古屋・九州）の入院症例の実態調査を、平成22年度にはさらに対象施設を増やして、3ブロック拠点病院と2中核拠点病院（大阪・東京）の実態調査を行った。

研究方法

3ブロック拠点病院と2中核拠点病院（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター、名古屋医療センター、九州医療センター、がん・感染症センター都立駒込病院、大阪市立総合医療センター）に受診したHIV感染者のうち、急性HIV感染症と診断された入院例について症例票の回収を行った。本研究の対象症例の基準は、発熱や倦怠感といった急性期症状が出現し、PCR法陽性・Western blot法陰性もしくは判定保留で診断された入院症例とした。

（倫理面への配慮）

各々の施設の倫理審査後に症例票の回収を行った。個人が特定されないように、氏名・住所・生年月日・カルテ番号といった項目は調査項目から外し、年齢は30代等で記載した。臨床情報の取り扱いには注意を行った。また、本研究に関する情報をホームページ上（<http://www.onh.go.jp/khac/center/koukaibunsho.html>）で公開した。

研究結果

平成20年度は大阪医療センターと名古屋医療センターにおいて平成20年度に急性HIV感染症と診断された症例の解析を行った。大阪医療センターでは5例の入院症例があり、名古屋医療センターでは4例の受診症例を認めた。いずれも発熱や髄膜炎といった典型的な症状を呈していたが、消化器症状(下痢や直腸潰瘍)が主体の症例も存在していた。また、初診時にWestern blot法が判定保留であったAIDS発症例が、抗HIV療法を導入後Western blot法が陰性化し、約半年の経過で陽転化を示すという急性期との鑑別が困難な症例も存在していた。平成21年度は3ブロック拠点病院に入院した37症例の実態調査を行った。入院症例の約1/3が、入院中に抗HIV療法が導入されていた。また、他のウイルスによる初感染を併発した症例も認められた。そこで平成22年度は2拠点病院(東京・大阪)を加えて、99例の入院症例について解析を行った。患者背景は20-40歳代で87例(88%)を占めたが、60歳代でも4例(4%)の入院症例が存在した。対象症例の多くは男性(98例、99%)で同性間性的接触(90例、91%)による感染が推測された。入院となった主な病態は伝染性単核球症(33例)や髄膜炎・脳炎・脳症(28例)を多く認めたが、発熱のみの症例や口腔潰瘍、直腸潰瘍(12例)での入院もあった。AIDSを発症していたのは7例であり、そのうちわけは食道カンジダ症が5例、ニューモシスティス肺炎が2例であった。急性期入院中にHAARTが導入された症例は25例(25%)であった。治療導入が必要であった症例のCD4数は、導入が行われなかった症例のCD4数と比較して低下していた

(Kruskal-Wallisの検定、 $p = 0.0096$)が、CD4数が高くてもHAART導入を必要とした症例も認めた。AIDSを発症した症例の半数以上がCD4数が200以上であった。次に、他のウイルス感染症の併発に関しては、HIV以外の抗ウイルスIgM抗体にて検討した。検査が行われたのは54症例あり、18例が陽性もしくはボーダーラインとの結果であった。これらはもしHIV検査が行われなかった場合、検査が陽性になったウイルスによる感染症と診断され、HIV感染症が見逃される可能性が危惧される。陽性もしくはボーダーラインとなったものはサイトメガロウイルス(CMV)感染症が8例と最も多く、CMV抗原血症を併発した症例も存在した。また、急性HIV感染症とB型急性肝炎の合併を5例に認めた。

考察

本研究で、急性HIV感染症の臨床的特徴を明らかにした。急性HIV感染症は伝染性単核球症様の症候群を呈することが多いが、時に髄膜炎や血球貪食症候群、急性肝炎として発症することもある。また、急性腸炎といった消化器症状が主体となる症例もあり、多種多様な病態が認められた。

急性HIV感染症はその病態が十分認知されたとは言い難い。日常の診療においても、AIDSと診断されて紹介された症例が急性HIV感染症であったり、逆のケースも存在する。こういったことは全国調査の妨げにもなることが予想される。本研究では発熱などの急性期症状が出現し、PCR法陽性・Western blot法陰性もしくは判定保留で診断された症例と定義した。しかし、平成20年度にこの定義に相当する慢性期のAIDS発症例を報告している。いずれにしても、急性HIV感染症という疾患概念があり、特に若い男性の発熱性疾患においては、この病態の可能性を考慮すべきことを周知する必要がある。

急性HIV感染症の入院症例の約1/4が症状緩和のために入院中の抗HIV療法の導入を必要とした。急性期に治療を開始する場合の注意点の一つとして、身体障害者手帳の申請が挙げられる。等級を決定する要素のうち、代表的なものがCD4数と血中HIV-RNA量の測定値とAIDS発症の有無である。CD4数や血中HIV-RNA量といった検査所見は4週以上の間隔を置いて(つまりその間は採血しない)、2回検査することが必要とされる。AIDS発症例は治療開始時期に関係なく1級(回復不能なエイズ合併症のため介助なくしては日常生活がほとんど不可能な状態)か2級(エイズ発症の既往があり表1の3項目以上に該当する状態)に相当することが多い。2回目の検査を行う前に抗HIV療法を開始しても、身体障害者の等級に影響を及ぼさないことが多い。しかし、急性感染で抗HIV療法を開始した場合、症状が速やかに軽減されること、CD4数の回復や血中HIV-RNA量の低下も良好なことが多く、文面通りの解釈では身体障害者の基準を満たさないこともある(CD4数の平均が $500/\mu\text{L}$ 以上で、2回目の血中HIV-RNA量が5000コピー/ml未満)。この点については、各部署との連携を計りながらの治療が必要とされる。

なお、本研究にあたり、がん・感染症センター都立駒込病院感染症科味澤篤先生・スタッフ一同、大阪市

立総合医療センター感染症センター白野倫徳先生・スタッフ一同にご協力をいただき深謝いたします。

結論

急性HIV感染症の実態調査を行った。最終年度で5施設における入院例の調査を行い、その特徴を明らかにした。

健康危険情報

該当なし

研究発表

口頭発表

国内

渡邊大、上平朝子、白阪琢磨、横幕能行、濱口元洋、南留美：急性HIV感染症の入院37症例の検討。第24回日本エイズ学会総会・学術集会、2010年11月、東京

知的財産権の出現・登録状況

該当なし

5

急性HIV感染症の実態調査に関する多施設共同研究

研究分担者：南 留美（国立病院機構九州医療センター 医師）

研究要旨

HIV に初感染してから2～4週間後に、50%程度の感染者は何らかの急性感染症状を認める。しかし急性期の病態や臨床経過が明らかにされておらず、治療に関しても標準的な治療指針は現在のところ存在しない。

今回、当院（九州医療センター）で診断された急性HIV感染症の症例の解析を行い、その特徴を検討した。

解析症例は2006年以降に急性HIV症候群を呈した症例14例（急性感染者の26.4%）。急性HIV症候群を呈した症例のうちCD4陽性細胞数の低下が著明で自然回復も認められない症例（14例中10例）にARTを導入したが、いずれも早期にCD4陽性細胞数の回復および症状の改善が認められた。急性HIV症候群を呈した症例にARTを早期に導入することは効果的だと考えられた。

研究目的

HIV に初感染してから2～4週間後に、50%程度の感染者は、高ウイルス血症とともに何らかの急性感染症状を認める。症状としては、発熱、リンパ節腫大、咽頭炎、発疹、筋肉痛、関節痛が中心であるが、下痢、頭痛、嘔気・嘔吐や肝脾腫、口腔カンジダ症、脳髄膜炎、末梢神経炎を認めることもある。これらの症状は自然に改善する場合も多く、急性HIV感染症と診断されていない症例も多い。さらに、急性期の病態や臨床経過が明らかにされておらず、治療に関しても標準的な治療指針は現在のところ存在しない。このような診断・治療の問題点を解決するために、本研究では、当院（九州医療センター）で診断された急性HIV感染症の症例の解析を行い、その特徴を明らかにする。

研究方法

対象は2006年以降に当院で診断された急性HIV感染症患者。診療録から年齢（○歳代等で記載）、性別、推定感染経路、HIV検査受検歴、既往疾患、症状とその出現日、病院初診日・受診日・入院日、身体所見、血液検査（CD4数、HIV-RNA量、白血球数、リンパ球数、血小板数、AST、ALT、LDH、CRP、Ferritin、HIVスクリーニング検査、ウエスタンブロット法、各種ウイルス抗体価）、HIV検査施行理由、併発症と合併症（髄膜炎、血球貪食症候群、急性肝炎、伝染性単核球症、リンパ節炎、潰瘍性大腸炎、急性腸炎など）、エイズ診断日、死亡日、症状消失日、ステロイド剤とその他の処方薬とその使用量、初回抗HIV

療法導入日、処方された抗HIV薬、ウエスタンブロット法の陽転化時期について収集を行う。診療が目的にて収集した試料（診療情報）が対象で、本研究を目的に採血や検査を行わない。試料は各施設にて連結可能匿名化を行う。匿名化された試料を大阪医療センターに送り、解析を行う。

研究結果

1) 症例数の経過

2006年から2009年までに当院で急性HIV感染と診断された症例のうち、発熱を含む急性期症状が出現し、WB法陰性もしくは判定保留で急性HIV感染症と診断された症例は14名（男性13名、女性1名）、全新患者の8.04%、感染早期患者の26.4%であった。年齢は、10歳代1名（7.1%）、20歳代3名（21.4%）、30歳代7名（50.0%）、40歳代1名、60歳代1名（7.1%）であった。

2) 症例の特徴

14名中、AIDS発症例は4例であった。初診時のCD4陽性細胞数の最小値は200/ μ l以下6名、200-300/ μ l 6名、400/ μ l以上2名。HIV-RNA 10万コピー/ml以上9名、10万コピー/ml以下5名であり、ウイルス量が多い症例の割合が高かった。ART開始症例（10名）では、症状出現からART導入までの期間が2ヶ月以内であった症例は4名（40.0%）、2-6ヶ月が3例（30%）、6ヶ月以上が4名（40%）、ARTを導入していない症例が4名（14.3%）であった。ART導入前に症状が軽減した症

例は 9 例 (64.3%)、ART 導入後に症状が改善した症例が 5 例 (35.7%) であった。いずれも導入後、速やかに症状が軽減した。

3) ART 導入例と非導入例の比較

ART 導入例 10 例と非導入例 4 例で比較検討を行った。CD4 陽性細胞数の最低値は ART 導入例 $167 \pm 23/\mu\text{L}$ 、非導入例は $450 \pm 94/\mu\text{L}$ ($p=0.0013$) と有意に非導入例の方が高値であった。CD4/8 比は ART 導入例 0.25 ± 0.06 、非導入例は 0.41 ± 0.07 と非導入例で高い傾向があったが有意差なし、HIV-RNA 量は ART 導入例 $4.22 \pm 2.13 \times 10^6/\text{mL}$ 、非導入例は $2.30 \pm 1.24 \times 10^6/\text{mL}$ と導入例で高値の傾向があったが有意差はなかった。ART 導入後 3 ヶ月の CD4 陽性細胞数と非導入例での CD4 陽性細胞数最低値から 3 ヶ月後の CD4 陽性細胞数、および CD4/8 比の比較では、それぞれ $475 \pm 60/\mu\text{L}$ 、 $559 \pm 6.6/\mu\text{L}$ 、 0.54 ± 0.09 、非導入例は 0.53 ± 0.07 と有意差を認めなかった。

4) ART 開始後の変化

ART 開始症例 10 例において、症状出現から ART 開始までの期間、ART 開始前の最低 CD4 陽性細胞数、ART 開始後 (3 ヶ月後) の CD4 陽性細胞数、ART 開始前後の CD4 陽性細胞の増加数、CD4 陽性細胞数の増加率: (ART 開始後の CD4 陽性細胞数 - ART 開始前の CD4 陽性細胞数) / ART 開始前の CD4 陽性細胞数、について検討した。症状出現から ART 開始までの期間が長くなると CD4 陽性細胞数の増加率が低くなる傾向があったが有意ではなかった ($r=-0.583$; $p=0.10$)。ART 開始までの期間と ART 開始前後の CD4 陽性細胞の増加数、CD4/8 比の変化率には相関はなかった。CD4 陽性細胞数の最低値と ART 後の CD4 陽性細胞数の増加率は逆相関を示した ($r=-0.683$, $P=0.01$)。ART 前の HIV-RNA 量は、CD4 陽性細胞の増加数、増加率、CD4/8 比の変化率に関連はなかった。

考察

近年、急性感染期に HIV 感染が判明する症例が増えているといわれているが、当院でも 2005 年以前は感染早期に HIV 感染が判明した症例は、年間 1 名以下であったが、2006 年以降は 20%前後で経過している。その中には急性 HIV 症候群を呈した症例や急性

感染後の CD4 陽性細胞数の回復がなく、早期に CD4 陽性細胞数が低下した例や AIDS 発症例も認められた。これは、最近報告されているように、ウイルス側が感染早期から免疫不全を進行させて症状を呈するように変化していることとも関連があると考えられる。

急性感染期の ART 導入については、かつてより定まった治療ガイドラインはなく、当院では個々の症例に即して治療を行ってきた。急性 HIV 症候群を呈さない症例では、感染初期に一過性に CD4 陽性細胞数が低下しても回復する症例が多いため抗 HIV 療法を早期に導入しないことが多かった。一方、急性 HIV 症候群を呈した症例では CD4 陽性細胞数の低下が著明であり、症状および CD4 陽性細胞数ともに回復しないため ART を導入された症例がほとんどであった。急性症候群を呈した例でも、CD4 陽性細胞数の最低値が高い例では CD4 陽性細胞の自然回復が認められ、早期の ART 導入が不要であった。

ART 導入後は、導入時の CD4 陽性細胞数に係わらず、どの症例も比較的早期に CD4 陽性細胞数の回復および症状の改善が認められた。急性 HIV 症候群を呈した症例で ART を導入した例と導入しなかった例での比較では、CD4 陽性細胞数最低値から 3 ヶ月後の CD4 陽性細胞数、CD4/8 比に差を認めなかった。両群の長期的な予後については、今後検討が必要である。

近年、副作用や服用回数、服用錠数の少ない抗 HIV 剤が開発されてきている。急性 HIV 症候群を呈する患者において、早期に ART 導入をすることは、免疫学的には効果的だと考えられた。今後、症例を蓄積することにより早期治療症例の長期予後について、ART の副作用を含め検討していく必要がある。

結論

- 当院で 2006 年以降、急性 HIV 症候群を呈した症例 14 例について検討した。
- 14 例中 10 例に ART を導入したが、早期に CD4 陽性細胞数の回復および症状の改善が認められた。
- ART 導入例は非導入例に比較し、CD4 陽性細胞数最低値が低値であった。
- 急性 HIV 症候群を呈した症例に ART を早期に導入することは効果的だと考えられた。