

2. 新型変異 HIV-1 感染症例の検討

研究分担者：小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）

研究協力者：松浦基夫（堺市立総合医療センター）

宇野健司（奈良県立医科大学感染症センター）

古西 満（奈良県立医科大学健康管理センター）

渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター）

森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）

駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者が局地的に見つかり、感染している HIV は遺伝学的に非常に近縁で、共通した2つの変異をもっていた。2011年から2016年にこの新型変異 HIV 感染が判明した症例の中で、ウイルス量の測定を行った検体は21例あった。その中で感染初期と判定された症例は2011年と2012年の9例であった。また、慢性期と判定された症例は2011年から2016年の12例であった。本研究は、これら症例についての情報を収集し解析する事により、以下の知見を明らかにした、①新型変異 HIV は ART による治療困難をきたさない。②感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は、非新型変異 HIV の感染初期の末梢血におけるウイルス量と比較して有意に高い。③新型変異 HIV 症例は感染から発症までの推定中央期間が1.5ヶ月と非常に短い。④感染初期で検出された新型変異 HIV 症例の全例で HBV や CMV 感染症の関与があり、中には HBV の感染初期例も認められた。

A. 研究目的

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者が局地的に見つかり、それらは遺伝学的に非常に近縁で、共通した2つの変異をもっていた（引用文献1）。本研究では、それら症例についての情報を収集する事により、変異ウイルス感染による病期進行の実態を調査する事を目的とする。

B. 研究方法

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、セロネガティブ感染の症例をはじめ、遺伝学的に共通した挿入変異（P6 ^{Gag} における5アミノ酸重複挿入変異とインテグラーゼ C 末端の4アミノ酸付加）をもった症例について、主治医に協力を頂き、情報収集を行い、情報の整理を行う。感染初期あるいは慢性期の新型変異 HIV と非新型変異 HIV 症例において、病態に違いはないかを、ウイルス量を指標として統計学的に解析する。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪府立公衆衛生研究所運営審査会倫理審査部会と研究協力者の所属の倫理審査の承認を経て本研究を実施した（申請番号1409-05-2、1409-05-3）。

C. 研究結果

2011年から2016年に遺伝学的に共通した挿入変異をもつ HIV 感染が判明した症例のうち、ウイルス量の測定を行った検体は21例である。その中で感染初期と判定された症例は2011年に2例、2012年に7例の計9例であった。また、慢性期と判定された症例は2011年から2016年の12例であった。当所で把握している感染初期と慢性期で検出された新型変異 HIV 症例および医療機関から情報提供していただいた seronegative で検出された非新型変異 HIV 症例について、ART の状況、ウイルス量、CD4 陽性細胞数などの臨床経過を見ると、新型

変異 HIV、非新型変異 HIV の両方とも ART には良好に反応することがわかった。感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は 8.4×10^6 copies/ml と、非新型変異 HIV と比較して 4 倍も有意に高かった (P<0.05, Student's t-test and Wilcoxon's test)。しかし、慢性期で検出された新型変異 HIV と非新型変異 HIV のウイルス量では有意な差はなかった (Fig. 1)。感染初期で検出された新型変異 HIV 症例は CD4 が 350cells/mL より低下したり、抗 HIV 治療が開始されたり、AIDS 指標疾患が認められるなどといった病期の進行がおこるまでの推定中央期間が 1.5 ヶ月と非常に短かった。感染初期で検出された新型変異 HIV 症例 9 例のうち 6 例 (66.7%) において、HBV の関与がみられた。また、9 例のうち 4 例 (44.4%) において CMV 肝炎や肺炎など CMV の関与がみられた。

D. 考察

新型変異 HIV、非新型変異 HIV の両方とも ART にはよく反応した。当所における薬剤感受性試験でも薬剤に対する感受性に差はなく、治療薬は有効に作用していると考えられた。

感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は、非新型変異 HIV のウイルス量と比較して、統計学的にも有意に高い事が分かった。これは新型変異 HIV 感染がより早い病期進行を伴うというこれまでの知見を確証づける証拠である。感染初期は数日の違いでウイルス量にも差がでるため、病期進行が早い傾向のある新型変異 HIV で、初回検査が早期に行われ、ウイルス量が高くでたのかもしれない。この意味で、病期・病態を反映する指標としてウイルス量定量の意義はあると思われる。一方で、セットポイントが高いかどうかは別にケースコントロールスタディー等をする必要があると思われる。

世界各国からの報告では、急性期の HIV-1 感染者が診断されてから、CD4 が 350cells/mL より低下するまでの推定期間は 8.3 ヶ月~3.6 年と報告されている。国内での報告では、感染から発症までの平均期間は 9.6 ヶ月であった (引用文献 2)。新型変異 HIV 症例はこれに比べると病期の進行の推定中央期間が 1.5 ヶ月

と非常に短い。症状のある感染初期の HIV-1 感染は病期の進行が早いことが、これまでも言われてきており、新型変異 HIV-1 の感染もあてはまる (引用文献 3)。新型変異 HIV 感染の病態進行の早さが浮き彫りとなった。

感染初期で検出された新型変異 HIV の症例の全例 (6 例は HBV に関与、4 例は CMV に関与) で HBV や CMV の発症がみられたり、HBV の感染初期であったり、HBc 抗体が陽性であったりする事が分かった。HBV 感染が HIV 感染症の進行を速めるという報告もあるが (引用文献 4、5)、その後の詳細な検討では、HBV 感染の有無は、HIV 感染症の自然経過に影響を与えないと報告されている (引用文献 6)。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であるため、十分に信頼できるデータではない。また、HIV における AIDS 発症による CMV 感染症で特徴的な病態は、CMV 網膜炎、CMV による中枢神経病変であり、移植患者でみられるような肝炎や肺炎は少ないと言われているが、今回感染初期でこのような病態がみられた事も何らかの関連があるのかもしれない。

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が早い傾向がある症例の解析のために、新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 と IN の遺伝子変化を分子クローンに導入しての解析、HIV 感染症の病期進行に影響する宿主因子として遺伝子多型 (HLA 等) なども調査しているが、様々な要因について考えていくためには、さらに、他地域、他施設と連携した、異なる病期進行事例の急性期における症状や宿主側因子、ウイルス側因子の情報収集が必要になると思われる。

E. 結論

感染初期、慢性期における新型変異 HIV 症例、seronegative で検出された非新型変異 HIV 症例についての情報を収集することができ、今後も検知される可能性のある、通常とは異なる病期進行を伴う HIV 感染症例に役立てる事ができると考えられる。症例検討をさらに重ねる事により、新型変異 HIV による急速な病期進行の特徴を抽出できる可能性が示され、HIV 感染症の病態の理解や診断・治療への貢献が期待できる。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. Urano E, Miyauchi K, Kojima Y, Hamatake M, Ablan SD, Fudo S, Freed EO, Hoshino T, Komano J: A Triazinone Derivative inhibits HIV-1 Replication by Interfering with Reverse Transcriptase Activity. *ChemMedChem*, 11(20), 2320-2326, 2016.

(口頭発表) -国内

1. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 他 11 名: 新型変異 HIV-1 の急速な病期進行と関連する病原体と宿主因子に関する解析, 第 30 回日本エイズ学会学術集会, 2016 年 11 月 26 日, 鹿児島.
2. 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 瀧永博之, 渡邊 大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南 留美, 吉田 繁, 小島洋子, 森 治代, 他 29 名: 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向, 第 30 回日本エイズ学会学術集会, 2016 年 11 月 24 日, 鹿児島.
3. 川畑拓也, 小島洋子, 森 治代, 駒野 淳, 岩佐 厚, 亀岡 博, 菅野展史, 近藤雅彦, 杉本賢治, 高田昌彦, 田端運久, 中村幸生, 小林敬一, 清田敦彦, 伏谷加奈子, 塩野徳史, 後藤大輔, 町登志雄, 柴田敏之, 木下 優: 大阪府における MSM 向け HIV/STI 検査相談事業・平成 27 年度実績報告, 第 30 回日本エイズ学会学術集会, 2016 年 11 月 24 日, 鹿児島.
4. 川畑拓也, 長島真美, 小島洋子, 森 治代, 貞升健志, 駒野 淳: IC 法を利用した新しい HIV 抗原抗体迅速検査試薬の急性感染期検体を用いた評価, 第 30 回日本エイズ学会学術集会, 2016 年 11 月 25 日, 鹿児島.
5. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也: HIV 確認検査陽性検体における HIV サブタイプの動向, 第 30 回近畿エイズ研究会, 2016 年 6 月 4 日, 神戸.

H. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

I. 引用文献

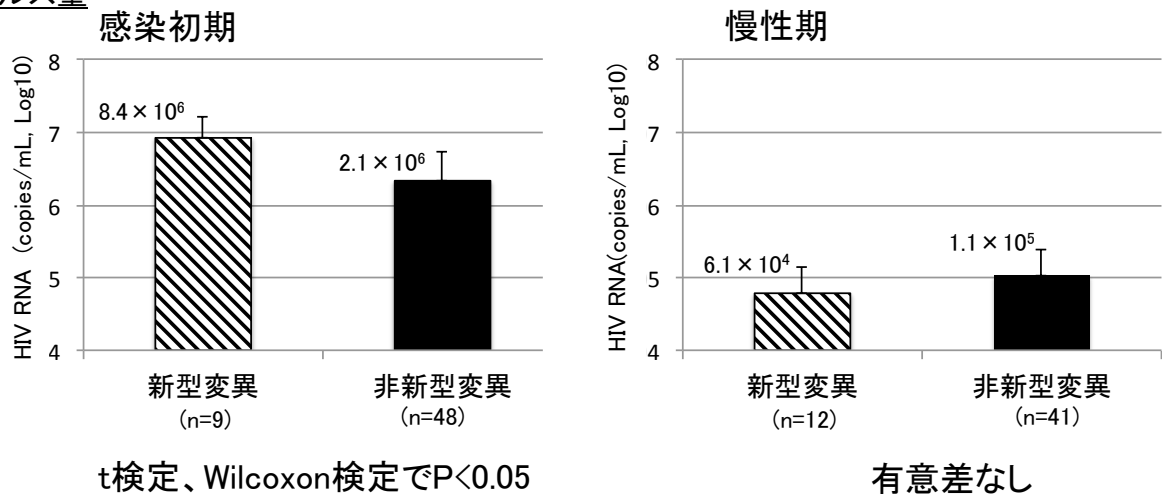
1. Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matuura M, Uno K, Konishi M, Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel

variant with mutations in the p6^{gag/pol} and pol/vif genes. *AIDS*, 29, 1717-1719, 2015.

2. Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T. Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. *AIDS Res Ther*, 12:19, 2015.
3. S. Lindbäck, C. Broström, A. Karlsson, and H. Gaines. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ*, 309(6968), 1535-1537, 1994.
4. Eskild A, Magnus P, Petersen G, Sohlberg C, Jensen F, Kittelsen P, Skaug K. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS*, 6(6), 571-574, 1992.
5. Twu SJ, Detels R, Nelson K, Visscher BR, Kaslow R, Palenicek J, Phair J. Relationship of hepatitis B virus infection to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 167(2), 299-304, 1993.
6. Scharschmidt BF1, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, McGuire RF, Thaler MM. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med*, 837-838, 1992.

Fig.1 感染初期および慢性期で検出された新型変異HIVと非新型変異HIVでのウイルス量と年齢の比較(サブタイプB)

ウイルス量



年齢分布

	感染初期		慢性期	
	新型変異	非新型変異	新型変異	非新型変異
median	27	33.5	25	39
range	17-40	21-61	14-39	21-66