

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。医療機関の協力のもと、感染初期の新型変異 HIV-1 症例 8 例、慢性期の新型変異 HIV-1 症例 4 例、seronegative で検出された非新型変異 HIV-1 症例 2 例について、経時的な病期進行に関する情報を収集し、病態に関する特徴について解析した。次に、2011 年から 2016 年に新型変異 HIV 感染が判明した症例のうち、診断時のウイルス量が分かる 21 症例の中で、感染初期と判定された 9 例と、慢性期と判定された 12 例について、ウイルス量を指標として病期進行に関する解析を行った。最後に、感染初期で検出された新型変異 HIV-1 感染症例 9 例を対象に、発症にかかる他の感染症の関与について調査した。その結果、①感染初期に検出された新型変異 HIV 感染者の血中ウイルス量は非新型変異 HIV と比較して有意に高い。②新型変異 HIV-1 感染症例は、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。③感染初期で検出された新型変異 HIV-1 感染症例のうち 8 症例に HBV や CMV 感染が認められた。④新型変異 HIV-1 は ART による治療困難をきたさない。これら大きく 4 点について明らかとなった。症例検討を重ねる事により、新型変異 HIV-1 による急速な病期進行の実態が明らかになり、病態の理解や診断・治療への貢献が期待できると考える。

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な subtype B の HIV-1 で、過去の報告に例のない共通した2つの特徴的な変異をウイルスゲノムに持っていた（引用文献1）。本研究では、それら新型変異 HIV-1 感染症例についての臨床経過を把握する事により、病期進行の実態を調査する事を目的とする。

B. 研究方法

1) 臨床経過の調査: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 (P6⁶⁹⁶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、ウイル

ス量、CD4 陽性細胞数、ART の状況などの経時的な臨床情報を収集した。これを整理して新型変異 HIV 感染の臨床的特徴について解析した。

2) 病期進行に関する調査:2011 年から 2016 年に遺伝学的に共通した挿入変異をもつ新型変異 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 21 例を対象にした。対照として感染初期の非新型変異 HIV-1 症例 48 例 (2004 年から 2016 年) と慢性期の非新型変異 HIV 症例 41 例 (2015 年から 2016 年) を用い、これらのウイルス量を統計学的に比較した。解析には Student's t-test と Wilcoxon's test を用いた。ウイルス量はコバス TaqMan か k-TaqMan 法で測定した。感染初期の定義は HIV 抗原陽性だが WB で陰性または判定保留の状態とする。慢性期の定義は感染初期以外とする。

3) 共感染に関する調査:感染初期で検出され

た新型変異 HIV-1 感染症例 9 例を対象に、HBV、CMV 感染症の罹患歴を調査した。

(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

1) 臨床経過の調査: 医療機関の協力のもと、感染初期の新型変異 HIV-1 症例 8 例、慢性期の新型変異 HIV-1 症例 4 例、seronegative で検出された非新型変異 HIV-1 の症例 2 例について臨床経過に関する詳細な情報が収集できた。その中から感染初期の新型変異 HIV-1 症例の中から 4 例を選択して示す。

症例 1 は本研究の契機となったセロネガティブ感染の 30 歳代後半の男性の症例で、初期症状として、咳と 39°C 前後の発熱が 6 日間続いた。その後に発熱、血球減少により HIV 感染症を疑い、検査で HIV 感染が判明したが、WB 法での陽性判定ができるまで感染推定時期より 11 ヶ月を要した。感染推定時期から約 5 ヶ月の時点で CD4 陽性細胞数が 100cells/ μ L 以下であった。この症例では、感染推定時期から約 6 ヶ月後にニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症した。また、HIV と HBV の同時期での感染が疑われた。ART を早期に開始し、良好に反応した。(Fig. 1)。

症例 2 は 20 歳代後半の男性の症例で、初期症状として、高熱、咽頭痛、点状皮疹が 1 週間続いた。HBV も感染初期であった症例である (Fig. 2)。

症例 3 は 20 歳代前半の男性の症例で、断続的な発熱、筋肉痛、下痢が約 40 日間あり、サイトメガロウイルス (CMV) 肺炎を併発していた。ART は早期に開始された。初回採血から 2 ヶ月後での WB 法では陽性であったが、弱い反応であった。HCV 抗体も陽性であった (Fig. 3)。

症例 4 は 20 歳代前半の男性の症例で、初期症状として発熱、咽頭痛、皮疹があった。HIV 急性感染に伴う血球貪食症候群と診断された。初感染時期は推定されていないが、咽頭痛で発症した後、1 か月の間に CD4 陽性細胞数が 100cells/ μ L 以下となり、早期に ART を開始した。感染判明から 49 ヶ月後にも WB 法では判定保留のままであった。本例は CMV の初感染であった症例である (Fig. 4)。

これらの症例からみられた傾向として、感染初期の新型変異 HIV-1 症例は急性期に症状が

強くあらわれ、早期に ART を開始した例が多い事、また CD4 陽性細胞数が早期に低下し、抗体産生には時間がかかる事、HBV や CMV の関与している症例が多くみられた事、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-1 症例は、CD4 が 350cells/mL より低下したり、抗 HIV 治療が早期に開始されたり、AIDS 指標疾患が認められるなどといった病期進行にかかる critical point に達する推定中央期間が 1.5 ヶ月と非常に短かった。慢性期で見いだされた新型変異 HIV 感染者は、初期感染時の症状はさほど強くはないが、比較的早期に ART をはじめている。ART には良好に反応した。seronegative で検出された非新型変異 HIV-1 症例は PCP を発症していたが、ART を早期に開始し、良好に反応し、治療薬は有効に作用していると考えられた。このうち 1 例は CMV 網膜炎も発症していた。抗体産生は悪く、WB での陽性確認は 5 ヶ月以上と長期間を要した。

2) 病期進行に関する調査: 感染初期あるいは慢性期で検出された新型変異 HIV-1 と非新型変異 HIV-1 症例で病態に違いはあるか、ウイルス量を指標に調査した。2011 年から 2016 年に遺伝学的に共通した挿入変異をもつ新型変異 HIV-1 感染が判明した症例の中でウイルス量を測定した 21 症例のうち、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。感染初期の非新型変異 HIV-1 症例 48 例と比較すると、感染初期で検出された新型変異 HIV-1 のウイルス量は 8.4×10^6 copies/ml と、非新型変異 HIV-1 (2.1×10^6 copies/ml) と比較して 4 倍と有意に高かった (P<0.05, Student's t-test and Wilcoxon's test)。しかし、慢性期の非新型変異 HIV-1 症例 41 例と比較すると、慢性期で検出された新型変異 HIV と非新型変異 HIV-1 のウイルス量には有意な差は認めなかった (Fig. 5)。

3) 共感染に関する調査: 他の感染症の関わりとして、感染初期で検出された新型変異 HIV-1 症例 9 例のうち 6 例 (66.7%) において、HBV の罹患歴がみられた。6 例の内訳は、急性 B 型肝炎 2 例、HBsAg 陽性例 2 例 (1 例は最初の検査では HBsAg 陰性であったが、HBV の遺伝子が検出され、一部分の解析であるがジェノタイプ G でその後の検査では HBsAg も陽性となりジェノタイプ Ae が検出された症例で、もう 1 例はジェノタイプ Ae の症例)、HBsAg 陰性 HBcAb 陽性 HBsAb 陰性症例 1 例、HBsAg 陰性 HBcAb 陽性 HBsAb 陽性症例 1 例であった。また、9 例のうち 4 例 (44.4%) におい

てCMVの罹患歴があった。4例の内訳は、CMV肝炎（11.1%）やCMV肺炎（22.2%）などCMVの関与がみられた。1例はCMV初感染による伝染性単核球症様症候群（11.1%）であった。最後の症例はHBsAg陰性HBcAb陽性HBsAb陰性症例である。

D. 考察

個々の症例についてまとめる事により、病期進行の状況や血清反応について知る事ができた。感染初期の新型変異 HIV-1 は、初期症状が強くあらわれ、早期に ART を開始した例が多かったが、ART には良好に反応することがわかった。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。また CD4 陽性細胞数が早期に低下し、抗 HIV 抗体産生は通常より時間がかかった例が存在した。WB 法の判定基準として、WHO の判定基準では 3 本の Env バンドのうち 2 本が検出、CDC の判定基準では 3 本の Env バンドおよび p24 バンドのうち、2 本が検出、FDA の判定基準では p24 と p31 と gp41 か gp120/gp160 とされている。FDA の判定基準で WB 陽性になるのは 35 日（23-47 日）との報告もある（引用文献 2）。今回、感染推定時期より、9 ヶ月、49 ヶ月と長期間が経っているにも関わらず、FDA、WHO の判定基準で WB での陽性判定がでなかった例が 2 例存在した事は特徴的である（引用文献 3）。急性 HIV 感染時の ART の開始により、抗体の陽転化が遅延した報告もあり、早期に ART を開始した事による抗体陽転化の遅延かもしれない（引用文献 4）。また、宿主側の因子として抗体産生能に異常があった可能性もある（引用文献 5）。急性 HIV 感染時の血球貪食症候群（HPS）の報告もこれまでにあり、これも原因の 1 つかもしれない（引用文献 6、7、8）。その他、AIDS 発症による宿主側の免疫反応の低下が原因かもしれない。

HBV や CMV の関与している症例が多くみられた事も特徴的である。感染初期で検出された新型変異 HIV-1 の症例のうち、顕性の HBV や CMV 感染症が 8 例に認められた。日本の新規 HIV 感染診断症例における HBs 抗原陽性率は 5-8% と報告されている（引用文献 9）。また、当所の研究においても、HIV 陽性検体における HBsAg の陽性率は 11.3%であり、HIV 陰性検体

における 1.5%と比較して有意に高い事が示されている（引用文献 10）。今回感染初期で検出された新型変異 HIV-1 症例 9 例のうち 6 例において 66.7%という高い HBV の罹患歴がみられた。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 11、12）、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 13）。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。今回は感染初期で検出された新型変異 HIV-1 症例 9 例のうち、2 例が急性 B 型肝炎、2 例が HBsAg 陽性であった事より（4/9;44.4%）HBV との共感染が病期進行の早さに関わっている可能性も考えられる。また、ウイルスの複製を阻害する宿主因子として APOBEC3G があるが、HBV の X タンパクが APOBEC3G を抑制するという報告もされている（引用文献 14）。

CMV 感染症は、CMV の初感染、再感染あるいは再活性化によって起こる病態である。通常、幼小児期に不顕性感染の形で感染し、生涯その宿主に潜伏感染し、免疫抑制状態下で再活性化し、種々の病態を引き起こす。このウイルスが感染症を発症するのは主に胎児、未熟児、移植後、AIDS 患者、先天性免疫不全患者などであるが、免疫学的に正常であっても肝炎や伝染性単核症などを発症する場合がある。従来、我が国の CMV 抗体保有率は欧米諸国に比して高く、乳幼児期にほとんどの人が感染を受けている状態が続いていた（引用文献 15）。ところが最近、その状況に変化が認められ、妊娠可能年齢の女性における CMV 抗体保有率は 90%台から 70%台に減少していることが、いくつかの地域における研究で報告されている（引用文献 15、16）。抗体陰性のままで経過し、思春期以降に初感染を受けた場合には、伝染性単核症様の症状を呈することが多い（引用文献 15）。HIV と CMV の共感染による病態についての報告もされており、初期症状の強さにも関連があるかもしれない（引用文献 17、18、19）。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。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（引用文献 15、20）。

今回症例 4 として報告した 20 歳代男性も CMV の初感染で初期症状が強く、共感染の影響がでているのかもしれない。

慢性期の新型変異 HIV-1 については、感染初期の新型変異 HIV-1 と比べると、初期症状は強くはないが、診断後早期に ART を開始し、良好な結果を得ている。

感染初期で検出された新型変異 HIV-1 のウイルス量は、非新型変異 HIV-1 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-1 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認づけた。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-1 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が、症状がある場合はウイルス量が高く、HIV 感染症の病期進行も早いという報告とも重なる（引用文献 21、22）。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/ μ L より低下するまでの推定期間は 8.3 ヶ月～3.5 年と報告されている（引用文献 23、24）。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 25）。新型変異 HIV-1 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 感染症は病期の進行が早いことがこれまでも報告されており、新型変異 HIV-1 の感染もあてはまる（引用文献 26）。新型変異 HIV 感染の病態進行の早さが浮き彫りとなった。

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-1 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-1 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-1 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. Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori, Keiichi Furubayashi, Yasushi Taniguchi, Ichiro Itoda and Jun Komano. Identification of Novel Recombinant Forms of Hepatitis B Virus Generated from Genotypes Ae and G in HIV-1-Positive Japanese Men Who Have Sex with Men. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 31(7):760-767, 2015.
2. 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
3. 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

(和文)

1. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、永井仁美、田邊雅章、原田一浩、松本治子、溝端孝史、田中佐代子. 大阪府における HIV/AIDS の

現状と対策について. 病原微生物検出情報. Vol. 35. 205-206, 2014.

(口頭発表) -国内

1. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 駒野 淳: 急速な病期進行を伴う感染初期症例に検出された新規変異 HIV-1 の流行実態調査, 第 28 回日本エイズ学会学術集会, 2014 年 12 月 3 日, 大阪.
2. 川畑拓也, 森 治代, 小島洋子, 他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). 第 28 回日本エイズ学会, 2014 年 12 月 3 日, 大阪.
3. 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 古林敬一, 谷口 恭, 井戸田一朗, 駒野 淳. HIV 感染者における新規 Ae/G リコンビナント HBV の解析. 第 28 回近畿エイズ研究会, 2014 年 6 月 7 日, 大阪.
4. 川畑拓也, 森 治代, 小島洋子, 他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). 日本性感染症学会関西支部総会, 2014 年 6 月 28 日, 大阪.
5. 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 駒野 淳. HIV 陽性者における性感染症の感染実態について. 第 29 回日本エイズ学会, 2015 年 11 月 30 日, 東京.
6. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 駒野 淳. p6^{gag} および pol/vif 遺伝子に特徴的変異を持つ新型変異 HIV-1 の流行状況. 日本エイズ学会, 2015 年 11 月 30 日, 東京.
7. 藤野真之, 引地優太, 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 俣野哲朗, 駒野 淳, 村上 努. 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 日本エイズ学会, 2015 年 11 月 30 日, 東京.
8. 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 35 名. 本邦の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の傾向. 第 29 回日本エイズ学会, 2015 年 12 月 1 日, 東京.
9. Jun Komano, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori. Novel recombinant forms of hepatitis B virus in Japanese individuals positive for HIV-1. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 8 日, 横浜.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

(学会発表) -海外

1. Mori, H., Kojima, Y., and Kawahata, T. Drug resistance mutations persist in HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.

H. 知的財産の出願・登録状況

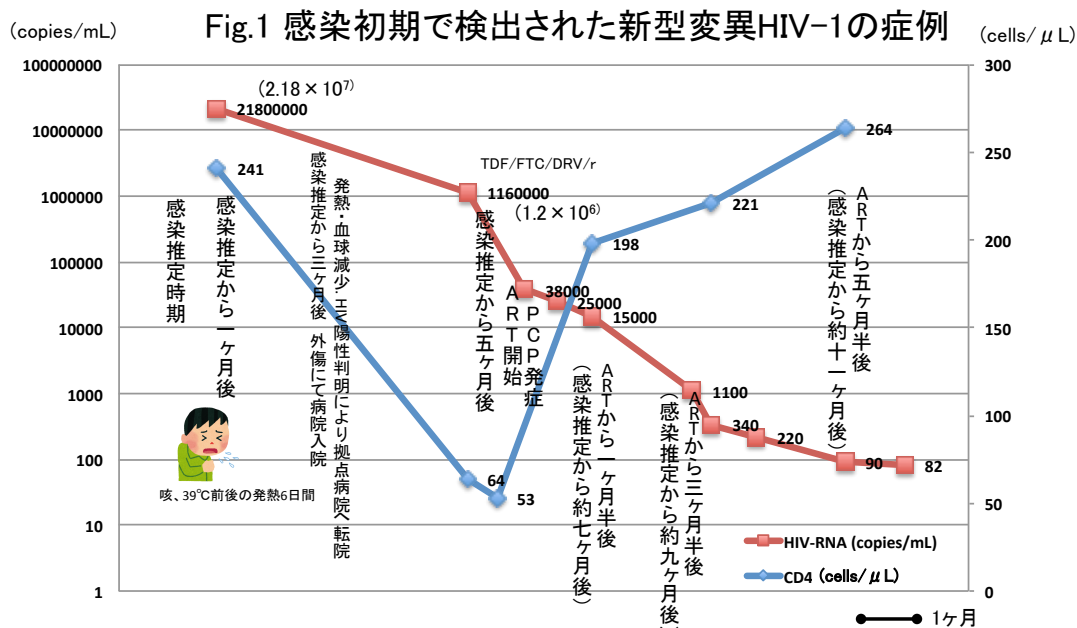
特に無し。

I. 引用文献

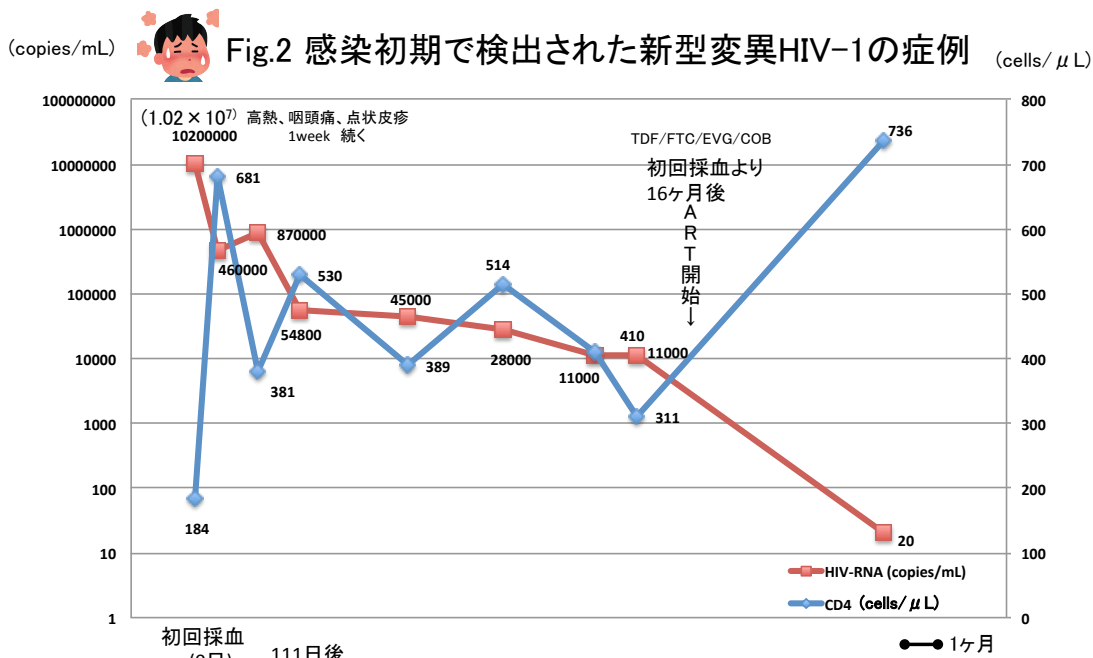
1. Mori H., Kojima Y., Kawahata T., Matuura M., Uno K., Konishi M., Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6^{gag/pol} and pol/vif genes. *AIDS*, 29, 1717-1719, 2015.
2. Kleinman S, Busch MP, Hall L, Thomson R, Glynn S, Gallahan D, Ownby HE, Williams AE. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *JAMA*, 280(12), 1080-1085, 1998.
3. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*,

- 364(20), 2011
4. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 407(6803), 523-536, 2000.
 5. Padiglione A, Aleksic E, French M, Arnott A, Wilson KM, Tippet E, Kaye M, Gray L, Ellett A, Crane M, Leslie DE, Lewin SR, Breschkin A, Birch C, Gorry PR, McPhee DA, Crowe SM. Extremely prolonged HIV seroconversion associated with an MHC haplotype carrying disease susceptibility genes for antibody deficiency disorders. *Clin Immunol*, 137(2), 199-208, 2010.
 6. Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Shimizu S, Koga M, Nakamura H, Iwamoto A, Fujii T. Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Intern Med*, 52(5), 629-632, 2013.
 7. 永屋恵子, 横井秀格, 成井裕弥, 春山琢男, 吉井良太, 矢内 彩, 芳川 洋, 池田勝久. HIV 初感染による重症咽頭炎から VAHS を来した 1 例 . 日耳鼻 , 114, 726-730, 2011.
 8. 津田弘之. ウイルス関連血球貪食症候群. ウイルス, 52(2), 233-238, 2002.
 9. 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(1), 75-82, 2006.
 10. Kojima Y, Kawahata T, Mori H, Furubayashi K, Taniguchi Y, Iwasa A, Taniguchi K, Kimura H, Komano J. Prevalence and epidemiological traits of HIV infections in populations with high-risk behaviours as revealed by genetic analysis of HBV. *Epidemiol Infect*, 141(11), 2410-2417, 2013.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Scharschmidt BF, 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.
 14. Chen R, Zhao X, Wang Y, Xie Y, Liu J. Hepatitis B virus X protein is capable of down-regulating protein level of host antiviral protein APOBEC3G. *Sci Rep*, 7, 40783, 2017.
 15. 多屋馨子. サイトメガロウイルス感染症. 感染症発生動向調査 感染症の話, 15 週号, 2003.
 16. 干場 勉. 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下 . 日本臨床, 56, 193-196, 1998.
 17. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol*, 6, 1016, 2015.
 18. Kim JY, Singer EJ, Bonelli L, Klausner JD. A case of primary HIV type 1 and cytomegalovirus coinfection presenting with widespread clinical disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 13(3), 196-199, 2014.
 19. 丹羽一貴, 山元泰之, 四本美保子, 近澤悠志, 備後真登, 村松 崇, 清田育男, 大瀧 学, 尾形享一, 萩原 剛, 鈴木隆史, 天野景裕, 木村宗芳, 米山彰子, 高谷紗帆, 鯉渕智彦, 加藤真吾, 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 杉浦 互, 福武勝幸. 長期にわたりウエスタンブロット法が陰性で治療開始後第4世代検査が一時期陰性化した急性 HIV 感染症の 1 例を通じた病態と診断法の検討 . 感染症学雑誌, 91, 7-13, 2017.
 20. Detels R, Leach CT, Hennessey K, Liu Z, Visscher BR, Cherry JD, Giorgi JV. Persistent cytomegalovirus infection of semen increases risk of AIDS. *J Infect*

- Dis*, 169(4), 766-768, 1994.
21. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS for the Quest Study and the Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis*, 189(10), 1785-1792, 2004.
 22. Socías ME, Sued O, Laufer N, Lázaro ME, Mingrone H, Pryluka D, Remondegui C, Figueroa MI, Cesar C, Gun A, Turk G, Bouzas MB, Kavasery R, Krolewiecki A, Pérez H, Salomón H, Cahn P; Grupo Argentino de Seroconversión Study Group. Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *J Int AIDS Soc*, 14:40, 2011.
 23. Koegl C, Wolf E, Hanhoff N, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J, Goetzenich A, Knechten H, Jaeger H, Becker W, Becker-Boost I, Berzow D, Beiniek B, Brust J, Shcuster D, Dupke S, Fenske S, Gellermann HJ, Gippert R, Hartmann P, Hintsche B, Jaeger H, Jaegel-Guedes E, Jessen H, Gölz J, Koelzsch J, Helm EB, Knecht G, Knechten H, Lochet I, Gute P, Mauruschat S, Mauss S, Miasnikov V, Mosthaf FA, Rausch M, Freiwald M, Reuter B, Schalk HM, Schappert B, Schnaitmann E, Schneider I, Schüler-Maué W, Schuler C, Seidel T, Starke W, Ulmer A, Müller M, Weitner I, Schewe K, Zamani C, Hammond A, Ross K, Bottlaender A, Hoffmann C, Dix A, Schneidewind A, Lademann M; Ac-DAG Study Group. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. *Eur J Med Res*, 14(7), 277-283, 2009.
 24. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix ML, Deveau C, Sinet M, Galimand J, Delfraissy JF, Venet A, Rouzioux C, Morlat P; Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO Study Group. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*, 42(5), 709-715, 2006.
 25. 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.
 26. 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 $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS?. *BMJ*, 309(6968), 1535-1537, 1994.



アーキテクトHIV Ag/Ab	+	+	-	+	+	参考: WBのバンドの出現状況 (感染推定から)			
バイダスHIVデュオII	+	+	+	+	+	感染推定時期からの期間			
ジェネディア	-	2 ⁶	2 ⁶	2 ⁸	2 ¹⁰	約7ヶ月後	約9ヶ月後	約11ヶ月後	
ダイナスクリーンHIV1/2	NT	-	-	+	NT	env gp160	-	(弱)+	+
エスブラインHIV Ag/Ab	+/-	-/-	NT	NT	NT	env gp110/120	-	-	(弱)+
WB法	-	-	判定保留	判定保留	+	pol p68/66	-	-	-
P24抗原 (pg/mL)	>400	33.4	-	-	-	pol p55	-	(微弱)+	+
						env gp52/51	-	-	-
						env gp41	-	-	(微弱)+
						gag p40	-	-	+
						pol p34/31	-	-	-
						gag p24/25	(微弱)+	(微弱)+	+
						gag p18/17	-	-	+



アーキテクトHIV Ag/Ab	+	NT
セロディア1	-	2 ¹³
エスブラインHIV Ag/Ab	+w/-	NT
WB法	-	+

Fig.3 感染初期で検出された新型変異HIV-1の症例

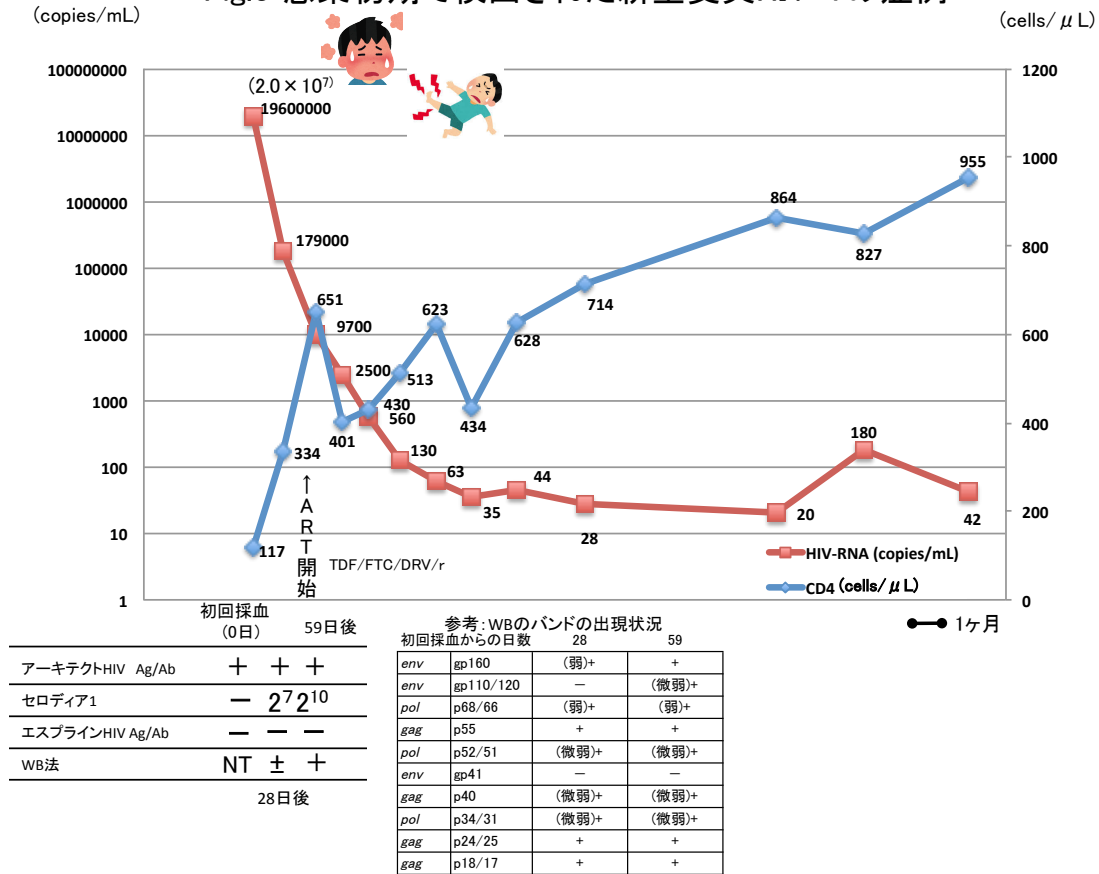


Fig.4 感染初期で検出された新型変異HIV-1の症例

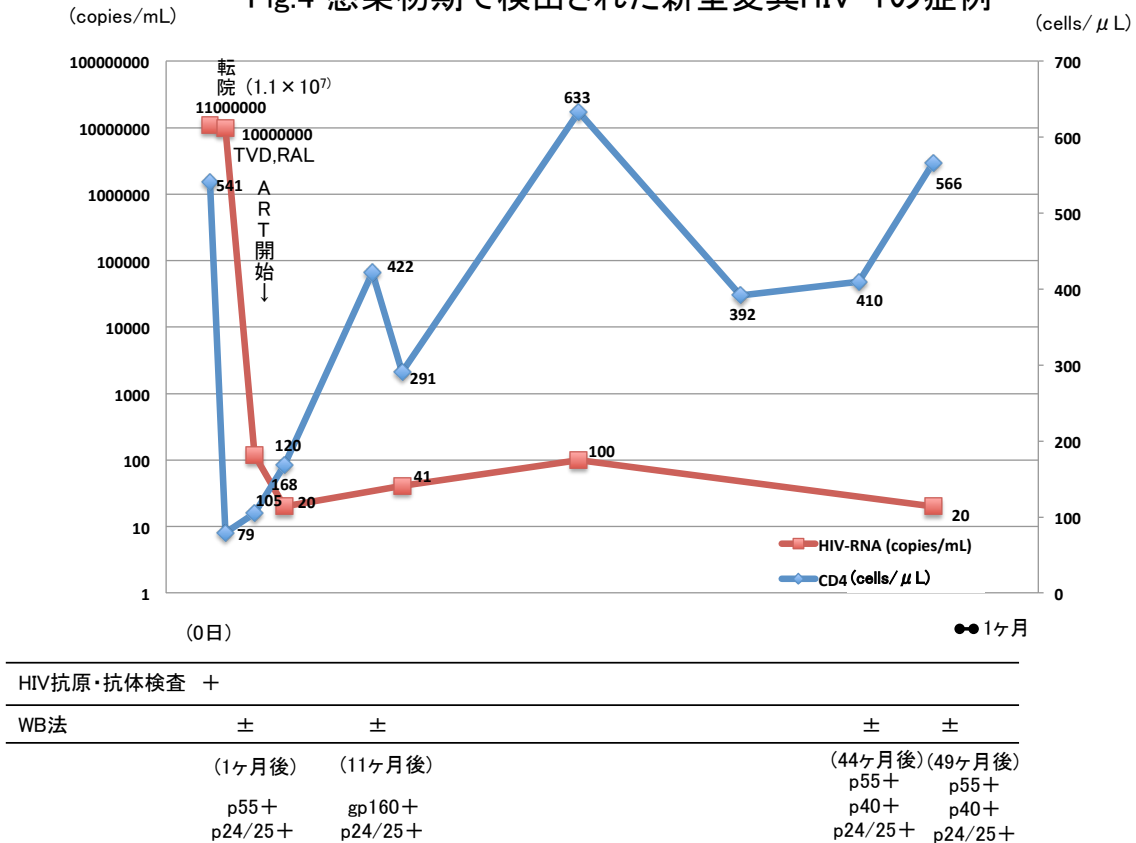
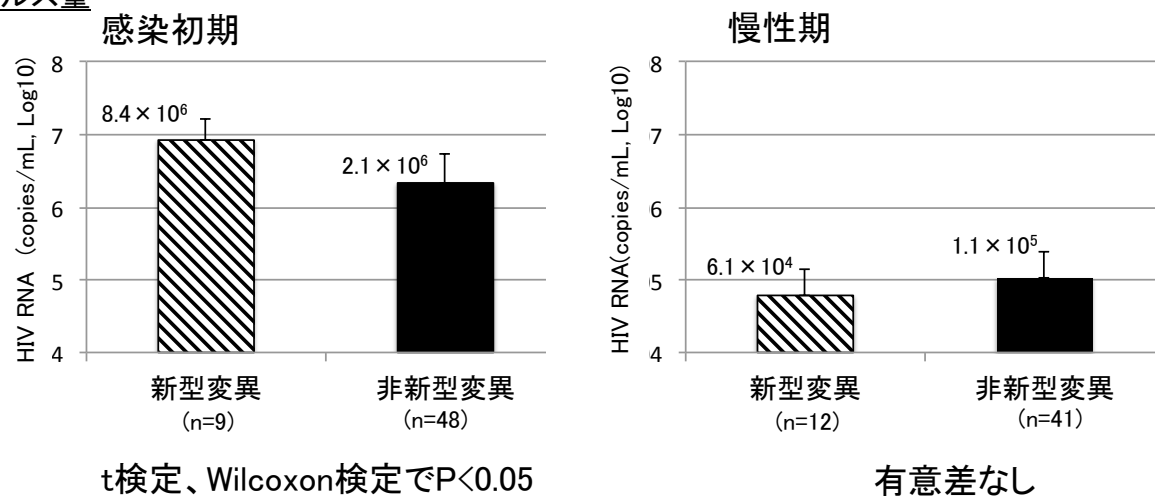


Fig.5 感染初期および慢性期で検出された新型変異HIVと非新型変異HIVでのウイルス量と年齢の比較(サブタイプB)

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