

3. 医療機関における新型変異 HIV 検出体制の構築

研究分担者：渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）
研究協力者：白阪琢磨（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）
研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

【目的】(1) 新型変異 HIV 感染（1-3 年目）、(2) 急性感染後の急速な病期進行（2 年目）、(3) 急性感染後のセロネガティブ感染（1-2 年目）の 3 つについて文献的検討および当院の症例に関する検討を行った。【方法】(1) 診療録からインテグラーゼ領域のシークエンスデータを収集し、新型変異 HIV 感染の有無について検討した。(2・3) 急性感染後の急速な病期進行・急性感染後のセロネガティブ感染については当院発表済みデータを中心に文献的考察を行った。【結果】(1) 2016 年 12 月までに 1632 例に対して薬剤耐性検査を行い、インテグラーゼ領域のシークエンスの情報が得られたのは 465 例であった。サブタイプ B でインテグラーゼ領域の C 末端に QNME の付加を認めたのは 18 例（3.9%）であり、そのうち 13 例は新型変異 HIV 感染が強く示唆され、5 例は急性 HIV 感染者であった。p6 領域の挿入がない 2 例についても系統樹解析および臨床的特徴から新型変異 HIV 感染が疑われた。(2) 当院における急性 HIV 感染症の症例は予想外に病期の進行が早いことが示された。(3) 文献上、セロネガティブ感染は以下の 7 つの項目に分類可能であった：ウインドウ期（セロコンバージョン前）、HIV-1 に対する抗体産生不全、抗体陽性から抗体陰性に変化（セロリバージョン）、医原性の免疫不全、無ガンマグロブリン血症、HIV-1 group O/N/P 感染症、検査の技術的なエラー。当院では急性感染後のセロネガティブ感染を 2 例経験したが、いずれも新型変異 HIV 感染の関与はなかった。【考察】13 例の新型変異 HIV 感染者を同定し、急性感染期で診断された症例が多く、新型変異 HIV が強毒性である可能性が示唆された。また、p6・インテグラーゼ領域以外に責任となる変異が存在する可能性も検討すべきである。急性感染者は予想よりも病期の進行が早く、速やかな診断が求められると考えられた。

A. 研究目的

インテグラーゼ領域および p6 領域に特長的な配列を持つ新型変異 HIV による複数の感染者が、2011 年から 2012 年にかけて大阪南部で同定された。これらはセロネガティブ感染の症例が契機となった。そこで、大阪府の中央に位置する当院での新型変異 HIV 感染について検討を行った（研究 1、1-3 年目）。

新型変異 HIV 感染の特徴として、急性感染者が多く、しかも急速に病期が進行した症例も含まれていた。急性感染後の急速な病期進行については当院の報告済みデータを中心に文献的考察を行った（研究 2、2 年目）。

HIV-1 に感染後、多くの症例で初感染症状が出現し、通常は感染 3 ヶ月以内に血液中に抗 HIV-1 抗体がウエスタンブロット法（WB 法）で検出される。急性感染期後の症状を欠く期間を無症候期と呼ぶ。無症候期は 1980 年代の研究では約 10 年続くとされたが、近年はより短い期間で後天性免疫不全症候群（AIDS）に至るといふ報告がある。多くの典型例は上記のような

経過をたどる。しかし、非典型的な経過をたどる症例も存在し、診断時に難儀するケースも経験される。本研究は WB 法が陰性もしくは判定保留である成人 HIV-1 感染者について文献的考察を行った（研究 3、1-2 年目）。

B. 研究方法

新型変異 HIV 感染の有無については、診療録から IN 領域のシークエンスの情報を収集し、C 末端の QNME の付加について検討を行った。急性感染は HIV-1 ウエスタンブロット法が陰性もしくは判定保留であり、血中 HIV-1-RNA 量が陽性のものとした。感染早期者は、診断から 1 年以内の検査陰性歴がある症例とした。

急性感染後の急速な病期の進行については報告済みデータを元に、文献的考察を行った。具体的には、PubMed で HIV の急性感染者・感染早期者を対象とした報告について検索し、それらの報告のうち推定感染時期から CD4 数が 350/ μ L 未満に低下するまでの期間について情報収集が可能な文献をピックアップした。セ

ロネガティブ感染についても報告済みのデータについて文献的考察を行った。

倫理的配慮:本研究のうち未発表の患者情報を扱う研究については大阪医療センターで倫理審査を行い、承認を得た(整理番号 1092・10101)。氏名や住所、生年月日などの個人を特定するデータを削除して情報を収集した。

C. 研究結果

(研究1) 当院では2016年12月までに薬剤耐性検査を1632例に対して2384回施行されていた。インテグラーゼ領域のシーケンス情報があった症例は465例であった。インテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加は21例(4.5%)に認められたが、3例は海外での感染が疑われた非サブタイプBの症例であった。

一方、サブタイプBの症例は18例(3.9%)であった(図1)。サブタイプB症例(18例)のうちp6のシーケンスの情報は17例であり、4例は特徴的な挿入を認めず、8例はQSRPEの挿入を、1例はQSRLEの挿入を認め、残りの4例は他施設の検査で特徴的な挿入が存在することが確認された。これらの18例の臨床的な特徴として、年齢が一般のHIV感染者と比較して若年であること(平均26歳)と全例男性であることがあげられた。また、5例(28%)が急性感染者であり、診断から1年以内の検査陰性歴がある感染早期者(3例)も含めると44%を占め、一般のHIV感染症のコホートと比較し急性感染者(国内の主要な施設において約10%)や感染早期者の高い割合を認めた。HIV感染症が判明したのちにB型急性肝炎を発症した症例が3例、急性HIV感染症とCMV初感染が同時期に感染したことが疑われる症例も2例存在していた。

次にインテグラーゼ領域864bp(ストップコードンおよびQNMEの付加を削除)による系統樹解析を行った。新型変異HIVは近縁の位置関係となった。また、インテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加はあるがp6に特徴的な挿入がない症例(2例)についても比較的近い位置関係にあった。実際、2例中1例は急性感染で、もう1例は感染早期者であり、臨床的には新型変異HIV感染者と考えても矛盾しない症例であった。

(研究2) 急性感染後の急速な病期進行については、2003年から2010年に急性HIV感染症と診断された91例について検討した(AIDS research and therapy. 2015;12:19.)。HIV感染からCD4数が $350/\mu\text{L}$ 未満に低下する推定期間の中央値は0.8年であった。その期間は、オランダ(PLoS ONE. 2013;8(5):e64437.)・

SPARTAC(多国籍, N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):207-17.)・フランス(Clin Infect Dis. 2006 Mar 1;42(5):709-15.)・ブラジル(PLoS ONE. 2012 Jan 1;7(1):e30292.)・アルゼンチン(J Int AIDS Soc. 2011 Jan 1;14:40.)からの報告と比較すると短いものの、東京(Intern Med. 2011 Jan 1;50(2):95-101.)・オランダ(PLoS Med. 2012;9(3):e1001196.)・ドイツ(Eur J Med Res. 2009 Jul 22;14(7):277-83.)からの報告とほぼ同等の期間であった(図2)。また、当院の91例の急性HIV感染症と診断された症例のうち、急性期にAIDSを発症した症例は2例であった。以上のことから、当院における急性HIV感染症の症例は予想外に病期の進行が早いことが示された。

2003年から2015年にセロネガティブ感染を5例経験した。急性感染直後からセロネガティブとなった症例は2例と考えられた。その一例の経過を図3に示す。両者に感染したHIVのインテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加はなく、新型変異HIV感染は否定された。

(研究3) WB法が陰性/判定保留の成人HIV-1感染者には以下の7つの分類が考えられた(図4)。ウインドウ期(セロコンバージョン前)、HIV-1に対する抗体産生不全、抗体陽性から抗体陰性に变化(セロリバージョン)、医原性の免疫不全、無ガンマグロブリン血症、HIV-1 group O/N/P感染症、検査の技術的なエラー。

ウインドウ期はいわゆるセロコンバージョン前である。臨床的に経験するWB法が陰性もしくは判定保留の症例の多くはウインドウ期である。我々が発表したデータでは、2003年から2010年の新規診断HIV-1感染者のうち診断時のWB法が陰性もしくは判定保留であった症例は95例であったが、91例がウインドウ期であった。残りの4例の内訳が、進行したAIDSによるセロリバージョン(2例)、急性感染後の抗体産生不全(1例)、セロリバージョンもしくは検査の誤差が推測された症例(1例)であった。

HIV-1に対する抗体産生不全は、小児においては少なくはない(Clin Infect Dis 2008;46:p322)。成人HIV-1感染者では稀であるが、1例から少数例をまとめた報告が多数存在している。無症候期の症例(Ann Intern Med 1988;108:p785, J Virol 2007;81:p1528)に加え、進行したAIDS症例(Vox Sang 1994;67:p410, AIDS 1995;9:p95, MMWR 1996;45:p181, J Infect Dis 1997;175:p955, J Infect Dis 1997;175:p1352, Clin Infect Dis 1997;25:p98, AIDS 1999;13:p89, J Infect Dis 1999;180:p1033, J Med Virol 2000;62:p1,

AIDS 2004;18:p1071, Clin Infect Dis 2007;45:p68, 感染症学会雑誌、2009;83:p251、日本エイズ学会雑誌、2011;13:p505)の報告もある。多くの症例で HIV-1 に対する抗体産生不全の原因は不明とされているが、このような症例が散発的に世界各地で出現していることから、ウイルス側の要因ではなく宿主側の要因と考えられている。

抗体陽性から抗体陰性に変化することをセロリバージョンという。インターフェロン療法後の抗 HCV 抗体や B 型急性肝炎後の HBs 抗体など、感染症の治癒後に抗体が消失することは少なくない。唯一、体内から HIV-1 が駆逐された Berlin patient も抗 HIV 抗体は減弱した。しかし、慢性持続感染が成立する HIV-1 感染症ではセロリバージョンはそれとは異なった状況で出現する。第一に感染早期に抗 HIV 療法を開始した症例があげられる (AIDS 2004;18:p1607, Clin Infect Dis 2005;40:p868, Clin Infect Dis 2006;42:p700, AIDS 2006;20:p1460)。抗 HIV 療法の導入によって、抗 HIV 抗体の抗体価の低下や、抗体の親和性成熟の遅延が観察されている (J Exp Med 1998;188:p233, Nature 2000;407:p523)。一方で、HIV-1 に感染後 2 年経過した症例では、抗 HIV 療法でセロリバージョンはおこらない (AIDS research and therapy 2006;3:p3, J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46:p145)。第二に進行した AIDS 症例では免疫不全に伴い抗体が消失することがある

(Vox Sang 1994;67:p238)。免疫不全が進行している場合は、p24 に対する抗体は消退する傾向にある。抗体が消失してから HIV-1 陽性と診断された場合は、抗体産生不全と区別することは不可能である。

D. 考察

(研究 1) 大阪南部の観察と同様に、2011 年と 2012 年に新型変異 HIV 感染の症例が同定された。多くは急性感染もしくは感染早期者であった。新型変異 HIV の症例の多くは急性感染者で発見されたことは極めて興味深い観察である。新型変異 HIV 感染は急性期での症状が他の流行株と比較して強く出現する可能性が示唆される。今後無症候期での症例が多数蓄積されるようであればこの仮定は棄却されることになるため、慎重な継続的な観察が必要である。

インテグラーゼ領域の QNME の付加が他のサブタイプの症例の一部にも存在すること、p6 領域の挿入のない症例もインテグラーゼ領域では新型変異 HIV 感染と系統樹解析上近縁の関係にあり臨床的特徴は新型変異 HIV に近いことから、p6 領域の挿入もインテグラーゼ領

域の C 末端の付加も新型変異 HIV のウイルス毒性には関与していない可能性がある。いずれも単なるマーカーにすぎず、他の領域に新型変異 HIV の強毒性の原因となる変異が存在する可能性も考慮すべきである。

(研究 2) 急性 HIV 感染者においては過去に想定された以上の速度で免疫が低下していた。2010 年以前の症例を対象に免疫低下速度を検討したため、新型変異 HIV 感染の症例は存在していてもごくわずかと思われる。従って、2010 年以前の症例と新型変異 HIV 感染により急性 HIV 感染症となった症例の経過を比較することにより、新型変異 HIV の毒性を推測することが可能である。

当院のセロネガティブ感染の 2 症例には新型変異 HIV は関与していないことが示された。このような症例における宿主側の要因の検索が期待される。

(研究 3) WB 法が陰性もしくは判定保留の症例の成人 HIV-1 感染者の診断は、診療の場においてはあまり大きな問題はないと考えられる。HIV-1-RNA 量が 10 万コピー/mL を超えている場合は第 4 世代のスクリーニング検査が陽性になることが見込まれる。また、抗体産生不全の症例で WB 法では抗体陰性であっても、より高感度の CLIA 法では検出可能なケースも多い。もしスクリーニング検査が陽性となれば、診療の場では確認検査として WB 法と HIV-1-RNA 量の測定の両者を同意に行うことが推奨されているため、診断のプロトコールのすり抜けはそれほど多くはないと思われる。

しかし第 4 世代・CLIA 法以外のスクリーニング検査を用いる場合や、確認検査として WB 法のみ行う場合は、診断プロトコールをすり抜ける症例は増加する。ただし、その多くは上述のように急性感染者であろう。

我々は他の厚労科研の班研究で、急性感染者の病期の進行は予想以上に速く早期診断の必要性があること、初感染症状を自覚する症例での HIV 検査の必要があることを示した。現在、自主検査では感染早期者を速やかに診断できないシステムになっており、今後の改善が期待される。

E. 結論

2011 から 2012 年に新型変異 HIV 感染例を同定した。急性感染者や感染早期者が多く、新型変異 HIV の強毒性を示唆している可能性がある。急性感染者の病期の進行は早く、セロネガティブ感染は比較的稀であった。

F. 健康危機情報

なし。

G. 発表論文等

(英文)

1. Watanabe D, Yamamoto Y, Suzuki S, Ashida M, Matsumoto E, Yukawa S, Hirota K, Ikuma M, Ueji T, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T: Cross-sectional and longitudinal investigation of human herpesvirus 8 seroprevalence in HIV-1-infected individuals in Osaka, Japan., J Infect Chemother., ePub before print.
2. Ikuma M, Watanabe D, Yagura H, Ashida M, Takahashi M, Shibata M, Asaoka T, Yoshino M, Uehira T, Sugiura W, Shirasaka T.: Therapeutic Drug Monitoring of Anti-human Immunodeficiency Virus Drugs in a Patient with Short Bowel Syndrome., Intern Med., 55 (20), 3059-3063, 2016
3. Koizumi Y, Uehira T, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Tanuma J, Yotsumoto M, Hagiwara S, Ikegaya S, Watanabe D, Minamiguchi H, Hodohara K, Murotani K, Mikamo H, Wada H, Ajisawa A, Shirasaka T, Nagai H, Kodama Y, Hishima T, Mochizuki M, Katano H, Okada S.: Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases., Int J Hematol., 104 (6), 669-681, 2016
4. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D, Yamamoto Y, Yokomaku Y, Yoshimura K, Matsushita S; Japanese HIV-MDR Study Group.: High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum., Jpn J Infect Dis., 104 (6), ePub before print
5. Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, and 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.
6. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M,

and Shirasaka T. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. J Infect Chemother. 21(10):713-7, 2015

7. Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, Naoe T. Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk. PLoS One. 9(3):e92861. Published online 2014 Mar.

(和文)

1. 渡邊 大:透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識, 医薬の門, 56(5), P220-223, 2016年11月15日
2. 渡邊 大:診断と治療の Topics「ドルテグラビルの臨床評価」、HIV 感染症と AIDS の治療 (メディカルレビュー社)、6巻1号、P19-24、2015年
3. 小川吉彦, 渡邊 大:エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (24)「マルネッフエイ型ペニシリウム症」, 化学療法の領域 (医薬ジャーナル社), 31巻6号, P1228-1234, 2015年
4. 榎田宏幸, 富島公介, 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 廣田和之, 伊熊素子, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 渡邊 大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨。当院 HIV 感染症症例におけるニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用状況。日本エイズ学会誌, 17巻, P101-105, 2015年

(口頭発表) -国内

1. 渡邊 大:Tenofovir based regimen の臨床的有用性 (ランチョンセミナー)「スタリビルド配合錠の臨床的有用性の検討」。第90回日本感染症学会総会・学術講演会, 2016年4月15日, 仙台
2. 渡邊 大:HIV 長期治療における薬剤耐性～耐性を起こすリスクの高い患者像～, 2016年5月11日, HIV Web Conference
3. 渡邊 大:HIV 感染患者の透析医療をはじめのために 透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識, 第61回日本透析医学会学術集会・総会, 2016年6月10日, 大阪
4. 渡邊 大, 上地隆史, 蘆田美紗, 鈴木佐知子, 松本絵梨奈, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 伊熊素子, 笠井大介, 西田恭治,

- 上平朝子, 白阪琢磨: アドヒアランス良好かつ耐性変異が無い状況下での抗 HIV 療法でも、1 年間血中 HIV-1-RNA 量低下を認めなかった 1 例。第 30 回近畿エイズ研究会学術集会, 2016 年 6 月 4 日, 神戸
5. 渡邊 大, 上平朝子, 下司有加, 蘆田美紗, 鈴木佐知子, 松本絵梨奈, 新井 剛, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 上地隆史, 伊熊素子, 笠井大介, 西田恭治, 白阪琢磨: 当院の HIV 感染者における急性感染期での診断と診断前の受検行動に関する後方視的検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 25 日, 鹿児島
 6. 山本雄大, 渡邊 大, 湯川理己, 新井 剛, 廣田和之, 伊熊素子, 上地隆史, 笠井大介, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: 多中心性キャスルマン病に類似した症状を呈して Kaposi Sarcoma Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrom (KICS) が疑われた HIV 感染者の 1 例。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24 日, 鹿児島
 7. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 中山英美, 塩田達雄, 藤野真之, 引地優太, 俣野哲朗, 村上 努, 松浦基夫, 宇野健司, 古西 満, 渡邊 大, 駒野 淳: 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・総会, 2016 年 11 月 26 日, 鹿児島
 8. 小川吉彦, 廣田和之, 伊熊素子, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 渡邊 大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: 髄液中 Adenosine deaminase 高値を示した急性 HIV 感染症の一例。第 89 回日本感染症学会学術講演会, 京都, 2015 年 4 月
 9. 渡邊 大, 鈴木佐知子, 蘆田美紗, 松本絵梨奈, 廣田和之, 伊熊素子, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: HIV 感染者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対する抗体保有率と抗体陽転率の検討。第 29 回近畿エイズ研究会学術集会, 大阪, 2015 年 6 月
 10. 矢倉裕輝, 渡邊 大, 蘆田美紗, 榎田宏幸, 富島公介, 廣田和之, 伊熊素子, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 西田恭治, 吉野宗宏, 上平朝子, 白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染症患者における UGT1A1 遺伝子多型とラルテグラビル血漿トラフ濃度の関連。第 29 回近畿エイズ研究会学術集会, 大阪, 2015 年 6 月
 11. 渡邊 大, 上平朝子, 山本雄大, 湯川理己, 上地隆史, 廣田和之, 伊熊素子, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 西田恭治, 白阪琢磨: 当院の HIV 感染者における長期合併症の有無と抗 HIV 薬の選択の関連性の検討。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2015 年 11 月
 12. 小川吉彦, 渡邊 大, 小川 拓, 米川真輔, 宇野健司, 中村 (内山) ふくみ, 古西満, 笠原 敬, 白阪琢磨, 三笠桂一: 長期間 HIV western blot 法の陽転化を認めず免疫機能不全を呈した HIV 感染症の一例。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2015 年 11 月
 13. 伊熊素子, 廣田和之, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 渡邊 大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: HIV 患者に生じた *Penicillium marneffei* の脳膿瘍の一例。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2015 年 11 月
 14. 矢嶋敬史郎, 矢倉裕輝, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 伊熊素子, 笠井大介, 渡邊 大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: 当院におけるドルテグラビル中止例に関する検討。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2015 年 11 月
 15. 矢倉裕輝, 榎田宏幸, 富島公介, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 伊熊素子, 上地隆史, 矢嶋敬史郎, 笠井大介, 渡邊 大, 西田恭治, 吉野宗宏, 上平朝子, 白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染症患者における 1 日 1 回ドルテグラビル投与時の血漿トラフ濃度に関する検討。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2015 年 11 月
- (口頭発表) - 海外
1. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Nakauchi T, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Sako R, Doi T, Yoshino M, Takahashi M, Yamazaki K, Uehira T, and Shirasaka T. Relationships between dolutegravir plasma-trough concentrations, UGT1A1 genetic polymorphisms and side-effects of central nervous system in Japanese HIV-1-infected patients. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, 24 October 2016, Glasgow, UK.
 2. Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Tomishima K, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Uehira T, Yamazaki K, and Shirasaka T. EFFECT OF DOLUTEGRAVIR PLASMA CONCENTRATION ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM SIDE EFFECTS. The annual Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections 2017, 15 February 2017, Seattle, WA.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし。

I. 引用文献

1. Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matsuura 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 p6gag/pol and pol/vif genes. AIDS. 2015 Aug 24;29(13):1717-9.
2. 渡邊 大他：HIVに感染後、2年以内に診断された症例における免疫が低下するまでの期間と、それに関与する因子の検討。第26回日本エイズ学会学術集会・総会，2012年
3. 渡邊 大他：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」。平成25年度分担研究報告書。
4. 渡邊 大他：Western blot法が陰性化したAIDSの1例。第197回日本内科学会近畿地方会，2012年
5. 渡邊 大他：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」。平成26年度分担研究報告書。

図1 QNMEが付加されたサブタイプB症例

年齢・性別	初診年	サブタイプ	初診時のCD4	初診時のウイルス量	初診時の病期
17M	2008	B	552	54200	AC
23M	2011	B	584	5500	AC
36M	2011	B	356	822	AC
34M	2011	B	489	1330000	acute
19M	2011	B	177	12600000	acute
20M	2011	B	24	2410000	AIDS
23M	2011	B	263	77600	recent
22M	2012	B	608	313	AC
22M	2012	B	167	76300	AC
40M	2012	B	553	1090000	acute
26M	2012	B	183	19400	recent
25M	2012	B/AE	192	37900	AC
17M	2012	B	117	>11000000	acute
39M	2012	B	333	858000	recent
36M	2015	B	255	57300	AC
22M	2016	B	291	110000	acute
25M	2016	B	455	42800	AC
30M	2016	B	264	69100	AC

図2 急性HIV感染者の病期進行

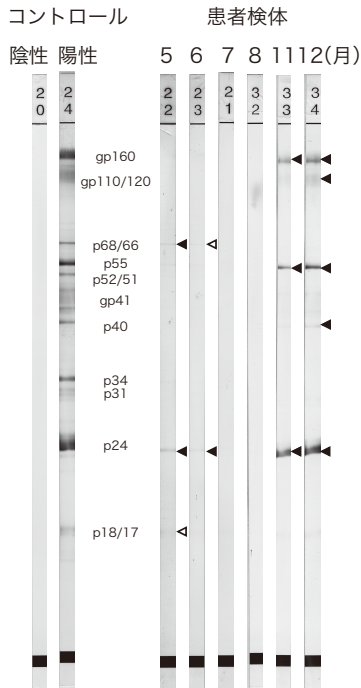
感染からCD4数<350までの推定中央期間

Osaka (2015)	0.8 years	
Tokyo (2011)	<1 year	[16]
Holland (2012)	<1 year	[24]
Germany (2009)	8.3 months	[26]
Netherlands (2013)	2.2 years	[5]
SPARTAC (2013)	3.3 years	[21]
France (2006)	3.6 years	[27]
Brazil (2012)	>1.9 years	[23]
Argentina (2011)	>1 years	[20]

Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, et al. Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. *AIDS research and therapy* **2015**; 12:19.

図3 セロネガティブ感染の一例

WB法の推移



臨床経過図

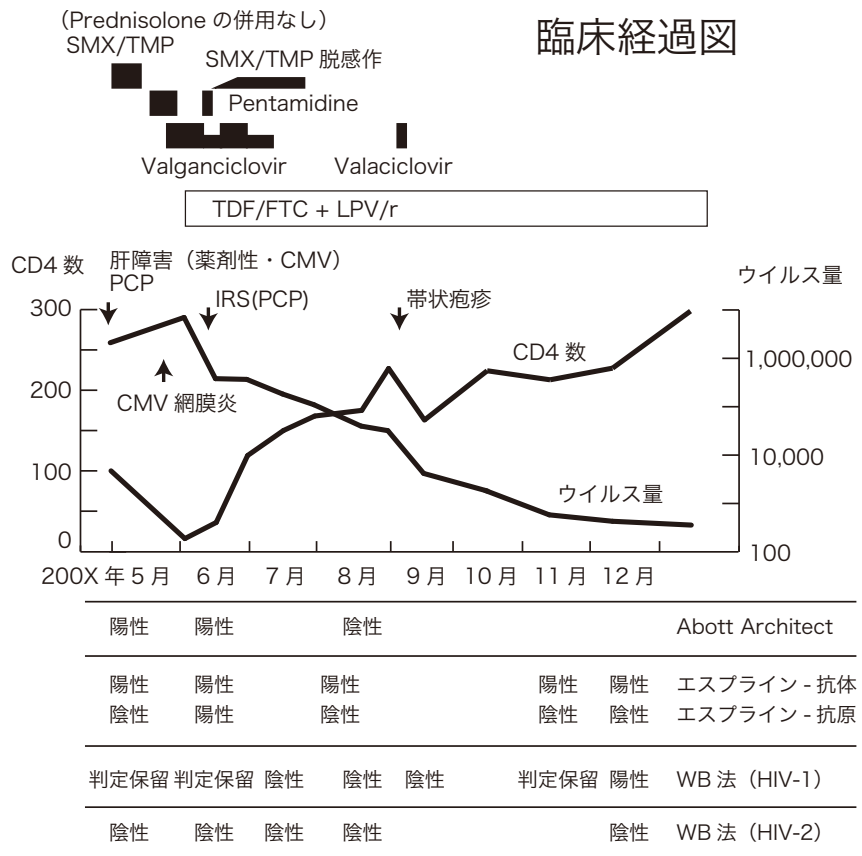


図4 WB法が陰性/判定保留の成人HIV-1感染者

- (A) window period (seroconversion前)
- (B) HIV-1に対する抗体産生不全 (seronegativity)
- (C) 抗体陽性から抗体陰性に変化 (seroreversion)
- (D) 医原性の免疫不全 (免疫抑制剤等の投与など)
- (E) 無ガンマグロブリン血症
- (F) HIV-1 group O/N/P 感染症
- (G) 検査の技術的なエラー