

免疫学的パラメータからみた HIV 感染症 —その臨床的意義と抗ウイルス療法との関連—

高 田 昇

広島大学原爆放射能医学研究所臨床第一(内科)研究部門

受付 平成5年11月29日

受理 平成6年1月21日

広島大学医学部付属病院内科(原医研)で経験したヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の患者30名に臨床的観察を行い、各種の免疫学的なパラメータの関連を、HIV非感染の血友病患者31名を対照に比較検討した。病期の進行はCD4陽性リンパ球数、CD4/CD8比、CD20陽性細胞数、CD16陽性細胞数、PWMによる芽球化反応、 β_2 ミクログロブリン値、IgA値と強い関連があることが確認された。一方でCD8陽性細胞数は、HLA-DRやCD57陽性細胞数と高い相関を示し、本感染症の中期に上昇していた。また免疫グロブリンでは比較的初期にIgMが、中期にIgGが、末期にIgAが上昇していた。これらはHIVの増殖に対する生体側の反応と、やがてその枯渇を反映すると考えられた。

アジドチミジンを投与した17名のCD4陽性細胞数は、投与開始後24週までは増加がみられるが、それ以後は減少し、投与前値以下になる例がみられた。本剤単独療法の限界を示すものと思われた。ウイルス増殖を直接鋭敏に反映するマーカー、薬剤感受性検査、そして何よりも有効な抗ウイルス剤の開発が望まれる。

Key words: ヒト免疫不全ウイルス感染症, リンパ球サブセット, CD4陽性細胞, 免疫グロブリン, アジドチミジン

1981年に初めて報告された後天性免疫不全症候群(Acquired immunodeficiency syndrome:以下エイズと略す)⁵⁾は、1983年に原因ウイルスが発見され³⁾、1985年に特異的な抗体検査法が開発され、1986年には日本でも測定が可能となった。原因ウイルスの名称は当初、LAV(Lymphadenopathy associated virus)⁵⁾、HTLV-III(Human T-lymphotropic virus type III²³⁾、ARV(AIDS related virus)²⁰⁾などと呼ばれていたが、1986年にHIV(Human immunodeficiency virus)として統一された。HIVには2つのサブタイプがあるが、本稿では世界的な流行があり、本研究の対象患者が罹患しているHIV-Iを示すこととする。

HIVはヒトに持続性感染症を起こす。エイズは一連のHIV感染症の末期状態を定義した用語である。感染からエイズ発症に至るには数年から10年以上を要すると推定されているが、その詳細なメカニズムはまだ完全には解明されていない。

HIVの主要な感染経路は、血液、性行為、母子間

に限定されており、その他の経路は極めて例外的である。日本におけるHIV感染の特徴は輸入血液凝固因子製剤、あるいは輸入血漿を原料とした凝固因子製剤によるものが、6割を占めていることである。供血者スクリーニング検査と、またはウイルス不活化処理によって、日本では1986年以降は輸血や凝固因子製剤の輸注による新たな感染は記録されていない。一方で近年、性行為による感染者あるいは発症者の増加がみられ、全国各地から報告されている。

当科は主として血液疾患の診療を担当してきた経緯から、血液凝固因子製剤によるHIV感染者やエイズの発症が懸念されていた。このためHIV抗体を始めとするウイルスマーカー、免疫学的なパラメータをモニターしてきた。その結果、懸念は現実となり、少なからぬ感染者や発症者を経験するに至っている^{9,16,18,25-31,35,36)}。1988年以降は性行為による感染者の診療も依頼されるようになった。

1987年に逆転写酵素阻害剤であるアジドチミジン

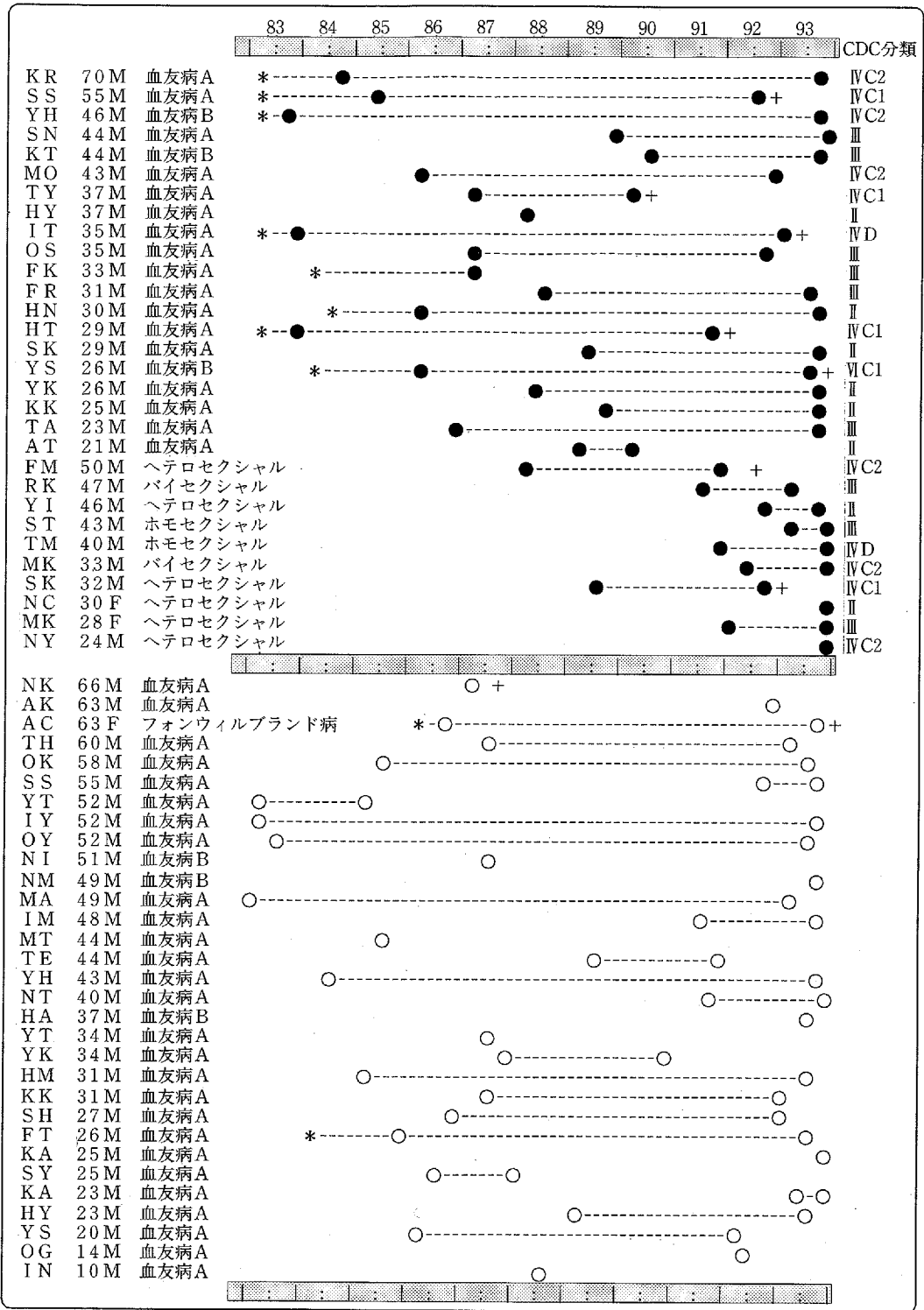


図1 HIV 抗体陽性・陰性別、年齢順の対象患者一覧

(Azidothymidine, 以下 AZT と略す) が治療薬として登場した¹³⁾。患者の病状悪化に手をこまねいている他はなかった臨床医にとって、HIV 感染症は“治癒はないが治療できる疾患”に変化した。しかし本当に臨床像は変化したのであろうか。当科が直面した HIV 流行の最初の10年間の曲折を振り返り、主として免疫学的なパラメータの変動を解析する必要がある。当科のささやかな経験を総括しておくことは、今後の HIV 診療を確立するためにも役立つと考えたからである。

目的と対象

1. 目的

本研究の目的は、HIV 感染症の臨床観察と各種免疫学的パラメータの相互関連を解析することにより、本症の自然歴の特徴を把握し、あるいは治療との関係の評価することである。これにより今後の治療の指針が得られるであろう。

2. 対象患者

対象の HIV 感染者は当科で経験した輸入凝固因子製剤による感染者20名(血友病A17名, 血友病B3名)と、性行為による感染者10名(うち女性2名)の計30名である。これらのうち、HIV のマーカー、リンパ球サブセット、その他の免疫学的パラメータが得られたものについて統計学的な検討を行った。対照として、同時期に観察した HIV 非感染の血友病と類縁疾患(血友病A27名と血友病B3名は男性、フォンヴィレブランド病1名は女性)の患者のデータを用いた。

症例の一覧を図1に示した。図1では患者を HIV 陽性、陰性別に上下段に分け、年齢順で示した。性別と背景因子を付した。HIV 抗体検査の結果が判明した最初の日と最終観察日を、陽性者は●で、陰性者は○で示した。*の印はそれ以前から診療を行っていたもので、HIV 感染は不明の時期である。+の印は死亡を示している。

陽性者の右端は1986年版の米国 CDC (Centers for disease control, 当時) による HIV 感染症の病期分類⁶⁾であり、年齢と同様に観察最終日のものを示した。HIV 陽性者の死亡例は全例がエイズに関連した死亡であった。日本の血友病患者の HIV 感染は1978年から1985年の極めて限られた期間に起こったと考えられ、そのピークは1983年3月と推定されている²¹⁾。このような背景で、年齢が高いほど病期が進行している傾向がうかがえる。下段の HIV 非感染者にも死亡例が2名あるが、肝臓癌と肝硬変(食道静脈瘤破裂)によるものであった。

3. 観察期間

調査期間はリンパ球サブセットを測定し始めた1983年初頭から1993年10月までとした。観察期間に関する基礎データを表1に示した。図1に示すように、観察期間と年齢は HIV 陽性者と陰性者の間で有意差はなかった。しかし検査回数、特にリンパ球サブセットの回数については陽性者の方が多かった。1983年以降の検査回数は、HIV 陽性と陰性を合わせ1039回であった。

4. AZT 投与の基準

AZT をいつ、あるいは何を目安に開始すべきか明確な基準はない。本研究対象においても、時期により様々であった。従って厳密な意味で HIV 感染症の自然歴を提示することはできない。

初診時にエイズ発症しているものには AZT を投与した¹²⁾。1990年9月以降は、経過観察中に AZT 投与に踏み切る基準としては、次の3条件のどれか1つを満たすものとした。

すなわち、①CD4 実数が連続して2回以上 400/ μ l 未満に減少したもの、②HIVp24 抗原が陽性のもの、③HIV 分離が陽性であったものである。

いずれの場合も患者に AZT 投与が勧められる理由、考えられる利点と欠点について説明を行い、了解を得た上で開始した。

5. AZT の投与方法

現在までに AZT 投与をした患者数は19名である表2。病期は AZT 開始時のものを示す。

当初推奨された AZT の投与量は1日 1200 mg で、6回で分服するというものであった。初期の3名は試

表1 対象者の観察期間と検査回数

	HIV 陽性者	HIV 陰性者
人数(男:女)	30(28:2)	31(30:1)
年齢(Mean \pm SD)	36.4 \pm 10.9	40.3 \pm 15.4
血友病A:B	17:3	27:3
観察日数合計	47841	41703
範囲	1~3816	1~3874
Mean \pm SD	1594.7 \pm 1187	1345.3 \pm 1368.5
検査日数合計	774	265
範囲	1~77	1~32
Mean \pm SD	25.8 \pm 22.1	8.5 \pm 10.1
CD4 測定回数		
合計	675	195
範囲	1~62	1~25
Mean \pm SD	22.5 \pm 17.9	6.3 \pm 6.8

表2 AZT投与患者の一覧

患者	病期	CD4<400	p24Ag	分離	総量 (mg)	日数	mg/日
01 IT	IV C2	+	-	-	750,000	1697	442.0
02 OS	III	+	+	ND	110,000	615	178.9
03 KR	III	+	+	-	30,000	876	34.2
04 SS	III	+	+	-	90,000	594	151.5
05 TY	IV C1	+	-	+	60,000	511	117.4
09 HT	IV C2	+	-	-	50,000	693	72.2
10 FM	IV C2	+	-	+	390,000	1094	356.5
12 FR	III	+	-	+	40,000	357	112.0
13 MO	IV C2	+	-	ND	110,000	700	157.1
14 YH	III	+	+	+	160,000	608	263.2
15 YK	III	+	-	-	20,000	494	40.5
16 YS	III	+	+	-	190,000	833	228.1
19 SN	III	+	-	+	60,000	305	196.7
49 CR	III	+	+	-	210,000	463	453.6
51 SK	IV C1	+	-	+	200,000	521	381.7
56 KT	III	+	-	-	230,000	712	323.0
59 MT	IV D	+	-	+	260,000	608	427.6
60 MK	III	+	+	-	70,000	252	277.8
64 MK	III	+	+	-	130,000	225	577.8

患者は患者番号とイニシャルを示す。病期とはAZT投与を開始した時点のHIV感染症の臨床病期を示す。CD4<400とは、治療開始時のCD4実数が400/ μ l未満であったものを+で示す。p24Agとは、治療開始時のHIV(p24)抗原が陽性であったものを+で示す。治療開始時のHIV分離が陽性であったものを分離+で示し、NDは実施なしを示す。総量はAZTの総量を、日数は服用日数を示し、mg/日は前者を後者で除した値を示す。症例03のKR例と15のYK例は、実際の服用量は50mg/日以下であった。

みに600mgを3分服させた。1名は長期間の投与に耐えたが、2名は副作用の嘔吐のために継続が不可能であった。このため1日100mgより漸増し、患者が耐えられる最高量を維持するという方式をとっている²⁵⁾。多くの患者では1日量はおよそ300~400mgであり、600mgの維持が可能であったのは4名であった。

ためらいや単なる飲み忘れなどがあり、実際の服用量はより少ない。表では処方日と処方量を累積して、1日平均量に換算したものを記した。

検討方法

1. 検査法

リンパ球サブセットの測定方法とHIVマーカーの

測定法について、簡単に述べる。

1-1. リンパ球サブセット

リンパ球サブセットはヘパリン加末梢全血に蛍光標識したモノクローナル抗体を加えて反応させ、これにLysing reagentを加えたものをflow cytometry装置、スペクトラムIII(Ortho社)によって測定した²⁾。使用したモノクローナル抗体はCD2(OKT11A)、CD3(OKT3)、CD4(OKT4A)、CD8(OKT8)、CD16(OKNK)、CD20(OKB20)、HLA-DR(OKDR、以上はOrtho社)、CD57(Leu7, Becton Dickinson社)である。

1-2. HIVマーカー

1-2-1. HIV抗体

HIV抗体は、スクリーニング検査と確認検査がある。前者としては①ゼラチン粒子凝集法(フジレビオ社)と②酵素抗体法(Abott社)を、後者としてはウェスタンブロット法(Bio-Rad社)あるいは間接蛍光抗体法(IFA:Indirect fluorescent antibody, SRL)の双方を実施した。測定法と判定はキットの説明書に従った。HIV陽性者としたものはウェスタンブロット法で陽性が確認されたものである。

本研究の対象者では、粒子凝集法で低い凝集価を示した1件のみが偽陽性と判定されたが、残りの検体の全てはスクリーニング検査と確認検査の結果は一致した。

本研究ではHIV抗体価の半定量法としてIFA法の力価を利用した。

1-2-2. HIVp24抗原

血清中のHIVp24抗原はELISA法(Abott社)で測定した。検体の吸光度をカットオフ値で除した値(COI:Cut Off Index)を抗原量として代用した。

2. 基本データファイルの作成

診療録より得られた病歴、臨床検査値、HIV感染症の病期分類など、各種パラメータをパソコン用データベース、“桐”(管理工学研究所)を用いてキーボード入力した。これを[IMファイル]と呼ぶ。項目は下記のものがあり、略号(), 単位[]を示した。

- (1)患者ID:本研究固有のコードとした。
- (2)HIV感染の背景因子,
- (3)検査日:西暦で19YY/MM/DDの形で表記した。
- (4)ヘモグロビン値(Hb)[g/dl],
- (5)血小板数(PLT)[$\times 10^4/\mu$ l],
- (6)白血球数(WBC)[/ μ l],
- (7)好中球数(Neut)[/ μ l]:白血球数 \times 好中球% \div 100, 小数以下は四捨五入,

- (8)リンパ球実数 (Lymp) [μ l]:白血球数×リンパ球 [%] ÷100, 小数以下は四捨五入,
 (9)~(14)リンパ球サブセット実数 [μ l]:リンパ球数×各サブセットの [%] ÷100, 小数以下は四捨五入。(9) CD4 実数 (CD4c):CD4 陽性の Helper/Inducer T細胞数, (10) CD8 実数 (CD8c):CD8 陽性の Suppressor/Cytotoxic T細胞数, (11) CD20 実数 (B1c):CD20 陽性のB細胞数, (12) HLA-DR 実数 (DRc):HLA-DR 抗原陽性のリンパ球実数 (13) CD57 実数 (CD57c):CD57 陽性のリンパ球実数, (14) CD16 実数 (CD16c):CD16 陽性のリンパ球実数,
 (15)CD4:CD8 比 (T4/8):CD4÷CD8, 小数点以下4桁を四捨五入,
 (16): B比 (TBR):CD3÷CD20, 小数点以下4桁を四捨五入, (17)~(20)リンパ球幼若化試験 [cpm]:
 (17)PHA:Phytohemagglutinin,
 (18)ConA:Concanavarin A,
 (19)PWM:Pokeweed mitogen,
 (20)Control の値をそのまま用いた。
 (21)~(25)免疫グロブリン, 補体蛋白 [mg/dl]:
 (21) IgG, (22) IgA, (23) IgM, (24) C3c, (25) C4,
 (26) β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) [μ g/L]:
 (27)HIV 抗体:ウェスタンブロット法による陽性 (+) か陰性 (-) かの別。
 (28)HIV 抗体:IFA 法による HIV 抗体の力価 (x) を次の式で変換して, 指数nを代入した。

$$x = 5 \times 2^{n-1}$$

 (29)HIVp24 抗原 (COI):検体の吸光度÷カットオフ値 = cut off index を用いた。小数点4桁を四捨五入。
 (30)HIV 感染症の臨床病期:1986年 CDC の病期分類⁶⁾に準じた。ただし群間比較を行うために, 下記のように読み換えた。すなわち;①0期:未感染者, ②II期:無症候感染者, ③III期:慢性リンパ節腫脹, いわゆる前期ARC (AIDS-Related Complex), ④IV C2期=IV C2期+IV A期:エイズでない他の日和見感染症と非特異的の全身症状, いわゆる後期ARC, ⑤IV C1期=IV C1期+IV D期:エイズを特徴づける日和見感染症と日和見腫瘍。
 (31)AZT 投与:1日投与量 (50 mg/日以上のみ)。
 (32)AZT 開始日からの経過日数:治療のために投与した AZT の開始日より, 検査日までの経過日数を計算した。

(32)変化率:AZT 開始前の CD4 実数の差を開始前実数で除し, 100倍することにより変化率を計算して代入した。

入力を終えた [IMファイル] のレコード数は1039件であった。

3. 統計ファイルへの変換

3-1. パラメータ間の相関と群間比較のための統計ファイル

“桐”のデータベース管理機能を用いて, 並べ換え, 項目間やレコード間の計算と各種集計を行った。

前に述べたように HIV 陽性者では当然検査回数が多い。一方, 陰性者の検査はおよそ半年に1回程度である。統計処理を行うときには, 検査回数が多いものの重みが増して, 偏りが大きくなる可能性がある。このため同一人の検査が1月から6月に複数あるものは, 平均値を算出してその年度の前半として1レコードとし, 7月から12月のものの平均値を後半として1レコードとした。つまり1名の患者のデータは1年で最大2レコードまでとなる。このようにして新たなファイル [IMXファイル] を作成した。この結果, レコード数は442件となった。

このファイルを, “桐”のデータ変換機能を用いて, テキストファイルに変換した。次に, 医用統計ソフト “FISCHER” (中山書店) を用いて, このソフトで読み込み可能なデータベースファイル (統計ファイル) に読み込み, [IMYファイル] と名付けた。

3-2. AZT 治療評価のための統計ファイル

抗 HIV 薬である AZT やジダノシン (ddI と略す) の使用により, 検査値に影響が及ぶ可能性がある。これを検討するため [IMファイル] の中から, 治療を行ったもののデータだけを抽出し, 同様の手法で統計ファイルに変換した。これを [IMZファイル] と名付けた。レコード数は289件であった。

3-3. 統計処理について

医用統計処理ソフト “FISCHER” を用いた。相関係数の計算については, $R=0.350$ 以上あるいは -0.350 以下を有意とした。このレベルでは, $p < 0.0001$ であった。

群間の比較には, 対応のないウィルコクソンの順位検定を行い, 有意水準は両側比較で $p < 0.05$ を採用した。HIV 感染症の各臨床病期の間の比較では, 病期の進展を捉らえる意味で, 隣合う群の比較を優先的に提示した。有意水準は $p < 0.05$ を採用した。

結 果

1. 各パラメータの相関

表 3 相関係数の行列

項目	5. WBC	7. Hb	9. PLT	11. Neut	12. Lymph	16. CD4c	18. CD8c	20. DRc	22. B1c	23. T4/8	27. CD67	29. CD16	32. T-B	33. PHA	34. ConA	35. PWM	36. Cont	40. IgG	41. IgA	42. IgM	43. C3c	44. C4	45. E2MG	47. JFA	48. COI
5. WBC	1.000																								
7. Hb	0.276	1.000																							
9. PLT	0.091	0.144	1.000																						
11. Neut	0.483	0.343	0.402	1.000																					
12. Lymph	0.253	0.401	0.402	0.791	1.000																				
16. CD4	0.157	0.101	0.619	0.648	0.526	1.000																			
18. CD8	0.157	0.101	0.619	0.648	0.526	0.746	1.000																		
20. DR	0.220	0.271	0.656	0.219	0.106	0.212	0.190	1.000																	
22. B1	0.402	0.215	0.360	0.282	0.286	0.282	0.286	0.001	1.000																
23. T4/8	0.402	0.215	0.360	0.282	0.286	0.282	0.286	0.001	0.167	1.000															
27. CD67	0.352	0.196	0.031	0.132	0.209	0.132	0.209	0.006	0.188	0.060	1.000														
29. CD16	0.006	0.143	0.178	0.330	0.220	0.219	0.195	0.011	0.167	0.172	0.291	1.000													
32. T-B	0.001	0.049	0.001	0.100	0.136	0.043	0.180	0.065	0.257	0.139	0.126	0.055	1.000												
33. PHA	0.887	0.543	0.103	0.103	0.170	0.273	0.097	0.185	0.309	0.309	0.237	0.024	0.339	1.000											
34. ConA	1.000	0.604	0.133	0.133	0.224	0.318	0.096	0.213	0.380	0.354	0.102	0.035	0.380	0.354	1.000										
35. PWM	1.000	0.206	0.206	0.206	0.204	0.379	0.156	0.060	0.409	0.356	0.045	0.043	0.409	0.356	0.045	1.000									
36. Cont	1.000	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	1.000								
40. IgG	0.330	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	0.298	1.000							
41. IgA	1.000	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	1.000						
42. IgM	1.000	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	1.000					
43. C3	-1.000	0.415	-0.157	-0.051	-0.268																1.000				
44. C4	1.000	0.018	-0.188	0.131																	0.001				
45. E2M	1.000	0.062	0.242																		0.001				
47. JFA	1.000	0.013																			0.001				
48. COI	1.000																				0.001				

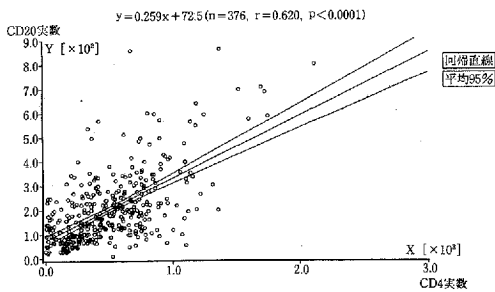


図2 CD4 実数と CD20 実数の散布図

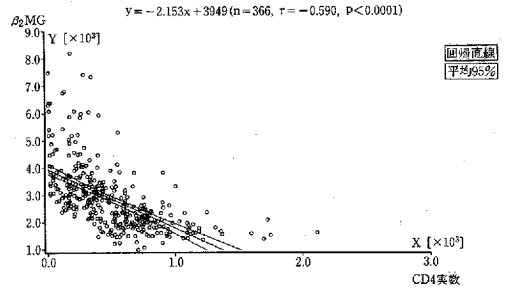
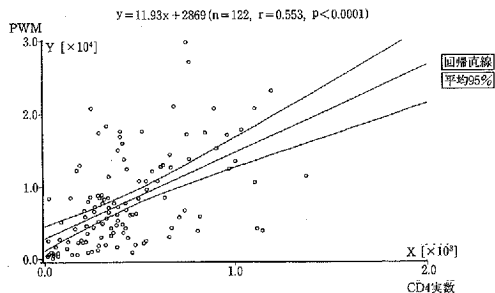
図3 CD4 実数と β_2 ミクログロブリンの散布図

図4 CD4 実数と PWM の散布図

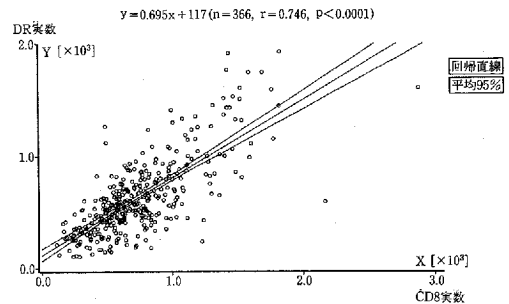


図5 CD8 実数と HLA-DR 実数の散布図

[IMYファイル]を元に、各パラメータ間の相関を検討した。ただし、IFA法によるHIV抗体価とHIVp24抗原については、HIV陽性者のデータのみを使用して計算した。表3が相関列である。以下、高い相関を示したパラメータについて述べる。

1-1. 白血球数

白血球数は、好中球数、リンパ球数、さらにそのサブセットであるCD4、CD20、CD57の実数、また血小板数、PWM、C3cとの間に高い正相関がみられた。

1-2. ヘモグロビン値と血小板数

ヘモグロビン値は殆どのパラメータとの間に相関がなかった。血小板数は好中球数の他、CD4実数、C3cとの間に高い正相関が見られた。

1-3. リンパ球サブセット

リンパ球サブセットを中心にみると、CD4実数はCD20実数、CD16実数、PHA、ConA、PWMと正相関、 β_2 MGと逆相関など、多数のパラメータとの間で高い相関がみられた。これらの中から、CD4実数とCD20実数の散布図を図2に、CD4実数と β_2 MGを図3に、CD4実数とPWMを図4に示す。

一方、CD8実数はHLA-DR実数、CD57実数と高い正相関を示し、CD4実数とは独立した変数と考えられた。前者の散布図を図5に示した。

1-4. リンパ球幼若化試験

リンパ球幼若化試験の中では、PWMがConAやPHAより相関関係を示すパラメータが多かった。

1-5. 免疫グロブリンと β_2 ミクログロブリン値

β_2 MGはIgG、IgAと高い正相関を示し、病態を反映する独立した一群の指標と考えられた。

2. HIV感染症の臨床病期における各パラメータの変動の検討

[IMYファイル]を元に、HIV感染症の臨床病期における各パラメータの比較を表4に示す。

2-1. ヘモグロビン値：

HIV感染者のヘモグロビン値は病期の進行とともに低下した。IV期C1群、すなわちエイズでは標準偏差も大きくなっている。

2-2. 血小板数：

HIV未感染者の血小板数は 21.67 ± 8.71 、感染者では 18.79 ± 6.65 で有意差がみられた(両側検定で $p = 0.0009$)。しかし隣合う群間で検定すると、有意差はIII期とIV期C2の間だけでみられた。

2-3. 白血球数：

白血球数はHIV感染者では有意に低下しており、病期の進行とともに低下した。隣合う群間ではIII期とIV C2期で有意差がみられたが、IV C2期とIV C1期との差は明らかでなかった。では白血球の中では、好中球とリンパ球のどちらが白血球減少に寄与している

表4 HIV感染症の臨床病期群と各種検査パラメータ

-(1)-

	0	II	III	IVC-2	IVC-1	
WBC	欠損数	4	0	0	0	0
	有効数	185	92	97	37	27
	平均	5420.0	4332.0	4625.8	3674.5	3285.8
	偏差	1735.6	991.9	1203.9	1124.1	886.1
	p値(両側)	<0.0001		0.0001		
		0.0004		<0.0001		
<0.0001						
<0.0001						
0.0023		<0.0001				
Hb	欠損数	5	5	2	0	0
	有効数	184	87	95	37	27
	平均	13.90	14.60	14.18	13.23	11.29
	偏差	1.76	1.41	1.38	1.57	2.38
	p値(両側)	<0.0001		0.0079		0.0017
				<0.0001		0.0009
0.0045		<0.0001				
<0.0001						
<0.0001		<0.0001				
PLT	欠損数	4	1	0	0	0
	有効数	185	91	97	37	27
	平均	21.67	19.93	19.38	15.27	17.62
	偏差	8.71	6.04	6.26	6.29	8.75
	p値(両側)			0.0021		
		<0.0001				
<0.0148						
0.0008						
好中球実数	欠損数	42	10	5	0	0
	有効数	147	82	92	37	27
	平均	3056.1	2249.8	2408.5	1881.0	1979.7
	偏差	1434.5	699.9	878.0	713.5	586.6
	p値(両側)	<0.0001		0.0012		
		0.0004		0.0467		
<0.0001						
<0.0001						
0.0042						

-(2)-

	0	II	III	IVC-2	IVC-1	
リンパ球実数	欠損数	4	0	1	0	0
	有効数	185	92	96	37	27
	平均	1931.5	1690.2	1654.9	1288.5	878.7
	偏差	701.9	662.2	527.6	432.3	538.5
	p値(両側)	0.0027		0.0004		0.0011
		0.0006		<0.0001		
<0.0001						
<0.0001						
0.0012		<0.0001				
CD4実数	欠損数	27	5	5	0	1
	有効数	162	87	92	37	26
	平均	765.8	452.6	340.1	198.4	34.6
	偏差	303.8	223.1	152.6	114.4	28.8
	p値(両側)	<0.0001		0.0007		<0.0001
		<0.0001		<0.0001		<0.0001
<0.0001						
<0.0001		<0.0001				
<0.0001		<0.0001				
CD8実数	欠損数	27	5	5	0	1
	有効数	162	87	92	37	26
	平均	613.5	791.5	936.1	753.5	503.2
	偏差	274.6	367.5	347.6	319.4	390.8
	p値(両側)	<0.0001		0.0004		0.0040
		<0.0001		<0.0001		0.0027
0.0032		<0.0001				
0.0066						
		0.0002				
HLA-DR実数	欠損数	44	24	7	0	1
	有効数	145	68	90	37	26
	平均	482.5	700.2	836.4	734.4	423.9
	偏差	227.6	352.1	365.6	302.6	240.5
	p値(両側)	<0.0001		0.0017		<0.0001
		<0.0001		<0.0001		
<0.0001						
<0.0001						
<0.0001						

HIV感染症の臨床病期群と各種検査パラメータ

-(3)-

		0	II	III	IVC-2	IVC-1
CD4/CD8	欠損数	25	5	5	0	1
	有効数	164	87	92	37	26
	平均	1.350	0.640	0.393	0.291	0.102
	偏差	0.495	0.463	0.170	0.165	0.0979
	p値(両側)	<0.0001	<0.0001	0.0032	<0.0001	
		<0.0001		<0.0001		
		<0.0001				
		<0.0001				
		<0.0001				
		<0.0001				
CD20実数	欠損数	38	19	8	0	1
	有効数	151	73	89	37	26
	平均	269.6	163.9	172.7	140.5	115.7
	偏差	158.9	109.0	121.2	103.9	68.9
	p値(両側)	<0.0001		0.0317		
		<0.0001		0.0132		
		<0.0001				
		<0.0001				
CD57実数	欠損数	97	38	34	3	3
	有効数	92	54	63	34	24
	平均	365.4	425.6	526.1	432.5	256.5
	偏差	269.5	230.2	303.3	273.6	204.0
	p値(両側)	0.0181	0.0497		0.0026	
		<0.0001		<0.0001		
		0.0110				
		0.0004				
CD16実数	欠損数	97	38	34	3	3
	有効数	92	54	63	34	24
	平均	265.0	159.3	149.8	138.0	97.8
	偏差	224.7	145.2	137.0	75.7	55.0
	p値(両側)	0.0002			0.0357	
		<0.0001				
		0.0010				
		<0.0001				
		0.0376				

-(4)-

		0	II	III	IVC-2	IVC-1
T:B比	欠損数	83	34	25	0	1
	有効数	106	58	72	37	26
	平均	7.56	14.36	12.44	12.09	10.19
	偏差	4.97	10.16	7.19	7.60	12.83
	p値(両側)	<0.0001			0.0160	
		<0.0001		0.0006		
		0.0002				
		0.0005				
PHA	欠損数	164	70	68	18	15
	有効数	25	22	29	19	12
	平均	42811.3	40714.1	33183.0	28484.9	24941.1
	偏差	14407.6	14514.0	14951.9	18792.0	21760.7
	p値(両側)		0.0448			
		0.0097		0.0211		
		0.0085				
		0.0033				
		0.0207				
		0.0065				
ConA	欠損数	162	73	65	19	14
	有効数	27	19	32	18	13
	平均	35309.3	35957.2	26366.5	22025.0	16898.2
	偏差	12948.4	15488.6	13844.5	13992.4	13406.1
	p値(両側)		0.0179			
		0.0134		0.0365		
		0.0042				
		0.0005				
		0.0050				
		0.0010				
PWM	欠損数	160	64	63	19	14
	有効数	29	28	34	18	13
	平均	11566.5	9426.7	7444.0	4568.0	1972.4
	偏差	7680.1	4623.8	5690.8	4838.7	2370.6
	p値(両側)			0.0444	0.0276	
		0.0299		0.0002		
		0.0006				
		<0.0001				
		0.0003				
		<0.0001				

HIV感染症の臨床病期群と各種検査パラメータ

—(5)—

—(6)—

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
IgG					
欠損数	24	7	2	0	1
有効数	165	85	95	37	26
平均	2056.9	2324.6	3108.0	2593.4	2149.4
偏差	455.2	651.0	879.6	562.0	757.6

p値(両側)	0.0061	<0.0001	0.0049	0.0008
	<0.0001		<0.0001	
	<0.0001			
	0.0010			
	<0.0001			

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
IgA					
欠損数	24	7	2	0	1
有効数	165	85	95	37	26
平均	288.1	266.6	455.9	469.2	633.5
偏差	93.8	143.9	246.6	588.6	318.3

p値(両側)	0.0201	<0.0001	0.0205	0.0019
	<0.0001		0.0084	
	<0.0001			
	<0.0001			

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
IgM					
欠損数	24	7	2	0	1
有効数	165	85	95	37	26
平均	216.2	297.8	265.3	245.4	136.2
偏差	82.2	135.3	121.1	113.2	110.8

p値(両側)	<0.0001			<0.0001
	0.0029		<0.0001	
	<0.0001			
	<0.0001			

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
C3c					
欠損数	50	14	7	2	4
有効数	139	78	90	35	23
平均	73.21	73.72	69.33	63.29	72.00
偏差	13.09	14.70	14.64	11.49	14.86

p値(両側)		0.0277		0.0120
	0.0110			
	0.0001			
	0.0006			

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
C4					
欠損数	48	14	8	3	4
有効数	141	78	89	34	23
平均	24.90	22.92	21.76	22.76	31.78
偏差	8.20	5.88	6.34	6.43	9.70

p値(両側)				0.0003
	0.0017		<0.0001	
	0.0014			
	<0.0001			

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
IFA抗体価					
欠損数		35	30	14	1
有効数		57	67	23	26
平均		8.158	8.224	8.435	5.731
偏差		1.473	1.253	1.161	1.662

p値(両側)				<0.0001
			<0.0001	
	0.0032		<0.0001	

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
HIV抗原					
欠損数		51	45	14	2
有効数		41	52	23	25
平均		0.279	1.364	1.768	1.181
偏差		0.489	2.880	2.431	2.001

p値(両側)		0.0318		
	0.0032		<0.0001	

	0	II	III	IVC-2	IVC-1
β ₂ MG					
欠損数	35	14	4	1	1
有効数	154	78	93	36	26
平均	2132.2	2703.5	3334.6	3935.1	4653.8
偏差	860.0	937.1	841.4	1238.8	1869.2

p値(両側)	<0.0001	<0.0001	0.0048	
	<0.0001		<0.0001	
	<0.0001			
	<0.0001			
	<0.0001			

のであろうか。

2-4. 好中球実数：

HIV 感染者ではⅡ期から好中球減少症がみられた、Ⅳ期 C1 で最低となった。

2-5. リンパ球実数：

HIV 感染者のリンパ球実数は低下しており、好中球数よりも明らかであった。ことに病期の進行したものでは著明となり、エイズとなると $1000/\mu\text{l}$ 以下を示すものが多かった。

2-6. CD4 実数：

CD4 は Helper/Inducer T細胞のマーカーであり、本細胞数の減少は HIV 感染症を最も特徴づける所見であった。すなわち病期の進行に従い、各群間で有意な低下が認められた。CD4 実数から逆に臨床病期を推定することも可能と思われるほどであった。事実、エイズ群は全例で $100/\mu\text{l}$ 以下であった。

2-7. CD8 実数：

CD8 は Suppressor/Cytotoxic T細胞のマーカーである。HIV 感染症の CD8 実数は、ユニークな推移をたどることがわかった。すなわちⅡ期の無症候感染者は、非感染者に比べて有意に上昇し、Ⅲ期でピークになった。しかしⅣ C2 期では有意に低下し、Ⅳ C1 期のエイズでは非感染者よりも低くなった。

2-8. HLA-DR 陽性細胞実数：

リンパ球の表面マーカーの中で、HLA-DR 抗原は Bリンパ球と活性化 T細胞に表現される。HIV 感染者の HLA-DR 陽性細胞実数は CD8 実数とほぼ同じパターンを示して推移した。

2-9. CD4/CD8 比：

本指標は CD4 と CD8 の変動に連動したものである。病勢の進行に伴う CD4 実数の低下が著しく、本指標は各群の間で有意な低下を示していた。

2-10. CD20 実数：

CD20 は成熟 Bリンパ球の表面抗原である。HIV

感染者の CD20 実数は未感染者より有意に低下することが明らかになった。隣合う群間ではⅢ期とⅣ C2 期の間に有意差がみられた。

2-11. CD57 実数：

当初は CD57 が Natural killer 細胞のマーカーと考えられていたので検討してきた。ただし最近では CD57 は Tリンパ球の一部も発現することがわかり、特異的とは言えなくなっている。CD57 実数と病期との関連をみると、CD8 実数や HLA-DR 実数と類似のパターンであることが明らかになった。

2-12. CD16 実数

CD16 は Fc γ receptor IIIであり、Natural killer 細胞のマーカーである。本細胞実数の分布域はかなり広いが、HIV 感染者では未感染者より明らかな低値を示し、群間での比較では、Ⅳ C1 期に至って著明な低下を示した。

2-13. PHA 反応：

HIV 非感染者と感染者の比較では、前者が 42811.3 ± 14407.6 (mean \pm SD, n=25) に対し、後者は 32908.8 ± 17471.3 (n=82) で有意差がみられた (p=0.0044)。HIV 感染症の進行にともなって低下する傾向があり、Ⅱ期とⅢ期との間で有意差が見られた。

2-14. ConA 反応：

PHA 反応と同じ傾向であった。すなわち、非感染者では 35309.3 ± 12948.4 (mean \pm SD, n=27) であるのに対し、感染者では 26134.6 ± 15312.8 (n=82) で有意であった (p=0.0046)。しかし隣合う病期間の比較ではⅡ期とⅢ期の間にのみ有意差が見られた。

2-15. PWM 反応：

本検査もⅢ期になると明らかな低下がみられ、10,000 cpm 以下になることが多かった。ことにⅣ C1 期では非刺激の Control 値に近いほど低下したのも見られた。

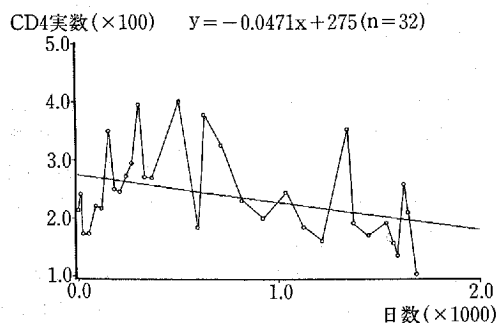


図6 症例01の AZT 投与開始後日数と CD4 実数の推移

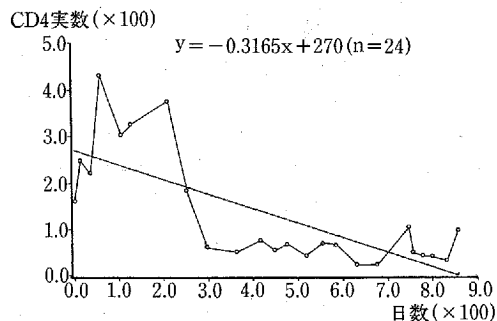


図7 症例16の AZT 投与開始後日数と CD4 実数の推移

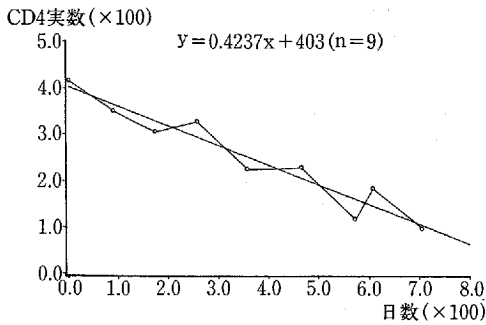


図8 症例14の AZT 投与開始後日数と CD4 実数の推移

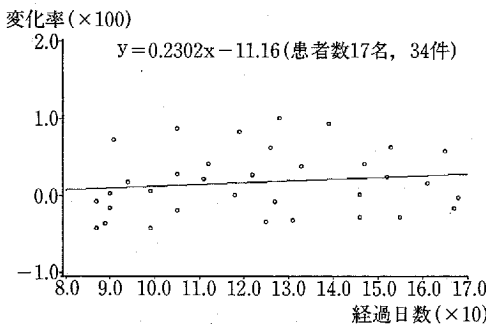


図10 AZT 投与開始後13週から24週までの CD4 実数変形率の推移

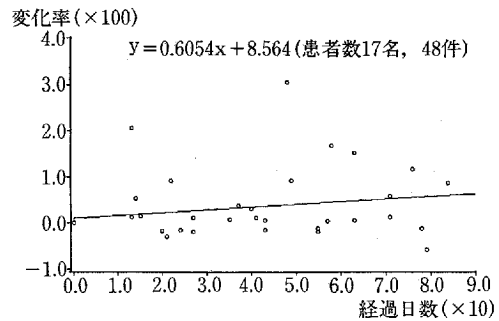


図9 AZT 投与開始後12週までの CD4 実数変形率の推移

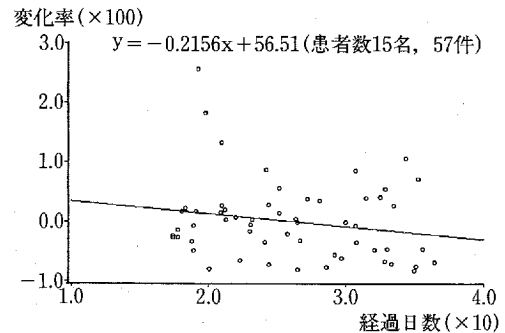


図11 AZT 投与開始後25週から1年までの CD4 実数変形率の推移

2-15. IgM 値:

IgM 値はⅡ期の無症候感染者が最も高値で、病期の進展にともなって低下した。隣合う群間の比較ではⅣC2期とⅣC1期の間で有意であった。

2-16. IgG 値:

HIV 感染症では顕著な高γグロブリン血症を示す。その大半は IgG の上昇によるものである。IgG のピークはⅢ期にみられ、CD8 実数のパターンと類似していた。すべての隣合う群間で有意差がみられた。

2-17. IgA 値:

HIV 感染者のIgA値は有意に上昇した。しかも病期の進行に従って上昇を続けるのが特徴であった。

2-18. C3c および C4 値:

C3c および C4 は補体系の重要な蛋白である。HIV 感染者ではⅢ～ⅣC2期に減少する傾向が認められたが、鋭敏に変動するとは考えられなかった。

2-19. β₂ミクログロブリン値:

HIV 感染症において血清中の本蛋白は、Ⅱ期から有意に上昇し、病期を追ってさらに上昇した。個々の隣合う病期の間でも有意差が見られた。

2-20. HIV 抗体価:

I F A法による半定量的な HIV 抗体価は、ⅣC1期に至ってのみ低下を示した。

2-21. HIVp24 抗原

陽性検体が特定の患者にだけにみられ、陽性率も低い。このため病期間の比較ではⅡ期とⅢ期のみで有意差がみられた。

3. AZT 投与の CD4 実数に及ぼす影響

3-1. 症例提示

[IMZファイル]をもとに、AZT 投与後の CD4 数の変動について検討を行った。まず代表的な症例を3例提示する。

<症例01>

症例は息子から感染して全身水痘症になったため、臨床病期ⅣC2期と診断した。これを契機に AZT を開始した。投与開始時の CD4 実数は 220/μl、HIVp24 抗原は陰性、HIV 分離も陰性であった。1日平均投与量は 442.0 mg であった。図6のように CD4 実数はおよそ1000日に渡って 200/μl を維持できた。しかし最終的には肺原発のカポジ肉腫(剖検診断は血管肉腫)で死亡した。AZT を最も長期間投与した症例である。

<症例16>

症例は初診時の CD4 実数は 166/ μ l であり、HIVp24 抗原陽性、HIV 分離は陰性であった。図7のように AZT を開始して CD4 実数は増加したが、およそ250日後には前値にもどり、以後低迷を辿った。本例はその後 ddI に変更したが CD4 実数は回復せず、その後に非定型抗酸菌症、エイズ痴呆を併発して死亡した。

<症例14>

症例は臨床病期はⅢ期で、慢性リンパ節腫脹以外には著変なかった。しかし HIVp24 抗原は陽性で、HIV 分離が陽性化したため AZT を開始した。ところが CD4 実数は図8のように直線的に低下した。その後本例の HIV は AZT 耐性であることが、阪大微研の栗村研究室から知らされた。

以上のように、症例によって AZT に対する反応には差がみられた。このため投与開始前の CD4 実数を基準に、その増減を変化率として算出し、経時的な推移を検討した。

3-2. AZT 投与後の CD4 実数の変化率

AZT を投与された19名のうち、2名 (YK, KR) は 50 mg/日以下であったため、以後の検討から除外した。50 mg/日以上 AZT を投与された患者、17名の CD4 実数の変化率を、最長1697日まで観察した。症例によっては200日以内に+200%に達するものもあり、-50%になるものもみられた。長期間投与できる症例は、CD4 実数が保たれている例でもあるため、全期間を一括して計算するのは不適當である。従って期間を区切って検討してみた。

3-3. AZT 開始後の期間別の CD4 実数の変化率

図9は AZT 開始後12週間までの CD4 実数の変化率のみをプロットしたグラフである。この期間は変化率0の線より上側にプロットされる点が多い。回帰直線の勾配もプラスである。

図10は、AZT 開始後13週から24週までの CD4 実数の変化率である。上向き勾配がゆるやかになっている。25週から1年までの CD4 実数の変化率が図11である。Y軸0の水準以下のものが増え、回帰直線の勾配もマイナスに転じている。これらのことから、AZT の CD4 実数に及ぼす好影響は、多くの例ではせいぜい半年どまりであると考えられた。

考 案

1. HIV 感染症における免疫学的パラメータの意義

今回の検討では、従来から指摘されていたいくつか

の事実⁴⁾を確認するとともに、あまり指摘されていない事実も明らかになった。それらについて考察を加える。

1-1. 血球数について

HIV 感染者では汎血球減少の傾向がある。白血球の減少は好中球減少とリンパ球減少があるが後者が顕著であった。エイズに至ると貧血も明らかであった。これは併発する日和見感染^{29, 30)}の他、抗ウイルス剤の影響、HIV 感染に伴うサイトカインの乱れによる骨髄不全など、複合的な要因による¹⁵⁾。なお、未感染者に比較してⅡ期の無症候感染者の Hb値が有意に高かった。この原因は不明である。

1-2. CD4 実数の重要性

パラメータ間の相関列の検討から、CD4 実数はBリンパ球を示す CD20 実数、Natural killer 細胞を示す CD16 実数、PWM を代表とする芽球化反応、そして予後を予測するマーカーである β_2 ミクログロブリン値と高い相関が観察された¹¹⁾。また臨床病期の群間比較の成績から、CD4 実数が各病期を最もよく反映する¹⁰⁾ことが確認された。

1-3. CD8 実数の意義

Suppressor/Cytotoxic T細胞は HIV 感染症の病態にどんな役割をしているか注目されている²⁴⁾。in vitro で HIV 分離の時に CD8 細胞を除去すると分離率が高まることが知られている³²⁾。CD8 実数は本症の中期において著明な増加を示し、HLA-DR 抗原を発現していたことから、活性化状態にあると考えられる^{22, 24)}。この時期は腫大したリンパ節内で、HIVの増殖が高まっていると言われている。反応性の CD8 増加と考えられる。

またエイズ発症前に、本細胞数が急激に減少することもわかった。CD57 陽性細胞も同じ挙動をとることもわかった¹⁴⁾。この抗原分子の役割が不明な現在、意義づけは困難である。二重染色で検討していないが、CD8 細胞が同抗原を発現している可能性が考えられた。

1-4. CD16 実数の意義

HIV 感染症における Natural killer (以下 NK と略) 活性は病期の進行とともに低下し、日和見感染や腫瘍の発生に関与することが知られている⁴⁾。現在、CD16 と CD56 を同時に発現しているリンパ球が NK 細胞と考えられている。今回の検討では CD16 のみの検策であり、ただちに NK 細胞とは断定できないが、本研究でも病期の進行と共に減少することが明らかになった。但し、本パラメータは変動幅が広いので、評価がやや難しい点がある。

1-5. レクチン刺激芽球化反応の意義

レクチンである PHA, ConA, PWM などによる *in vitro* の芽球化試験は、従来リンパ球の機能検査として実施されてきた。HIV 感染症は Tリンパ球の機能不全があると考えられるので、当初から観察を行ってきた。

その結果、いずれの芽球化反応も病期の進行と共に低下を示した。しかし常に同一条件で実施できないため測定値の変動が大きい。また個々の症例の経時的な評価に際しては、病態を鋭敏に捉らえているとは考えにくかった。

1-6. 免疫グロブリンの意義

HIV 感染症では B細胞の polyclonal activation が認められている⁴⁾。今回の検討で病期別に検討すると、HIV 感染症の初期には IgM が上昇し、中期に IgG が上昇し、末期には両者ともベースラインに復した。しかし IgA は末期に最も高値になった。このクラス変化が興味深い、その原因については不明である。T細胞による Bリンパ球の制御失調によるという説と、重感染した Epstein-Barr virus の再活性化によるという説などがある。

1-7. HIV 増殖のマーカー

今回の検討で HIV (p24) 抗原も検討されたが、意外にも CD4 実数、臨床病期を含め相関は高くなかった⁹⁾。本マーカーがウイルス増殖を鋭敏に反映していない可能性が考えられる。

1-8. HIV 感染症における AZT の評価

CD4 実数の測定は免疫不全という病態の把握のみならず、各種治療薬の効果判定のために有用とされている。一方ウイルス増殖という点から考えると、CD4 実数はあくまでも結果であり、代用マーカーに過ぎない¹⁾。

今回の検討で AZT は CD4 実数を24週あたりまで上昇あるいは維持させ、有効であることが確認された。しかしそれ以後は投与前値以下になることが多く観察された。これは AZT 耐性を獲得した HIV の出現で説明されている。実際 AZT 投与前の検査で耐性が証明された症例14では、AZT 投与後も CD4 実数は一貫して低下し続けた。無効な薬剤を飲み続けることは虚しい。簡便なウイルスの薬剤感受性検査法の確立が切望される。

2. 抗ウイルス療法の戦略について

HIV は CD4 受容体を介して Helper/Inducer T細胞に感染し、増殖しながら直接あるいは間接的に数的減少と機能不全を招く。その結果日和見感染症や日和見腫瘍の発生を促す。では、CD4+ 細胞はどのよう

に枯渇していくのであろうか？ PCR (polymerase chain reaction) などの鋭敏な検査法でもってしても、HIV に感染している CD4+ 細胞は1/100でしかない。従ってウイルスの直接効果では説明が難しい。CD4+ 細胞の枯渇のメカニズムについては諸説がある⁴⁾。

すなわち①CD4+ 細胞の産生低下、②HIV に感染した CD4+ 細胞と未感染細胞の合胞体形成 (Syncytium formation)、③細胞溶解性感染、④CD4+ あるいは CD8+ の CTL (cytolytic T lymphocyte)、⑤ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)、⑥抗リンパ球抗体を含む自己免疫現象、⑦活性化細胞から放出される TNF (Tumor necrosis factor) などの cytokines の作用、⑧ Apoptosis の誘導などである。どの機序がどの程度のマグニチュードをもっているのかは不明である。

同一人から経時的に分離されたウイルスの性質を検討すると、エイズ発症に先行して、ウイルス増殖の速度が高まっていること、培養細胞の宿主域が拡大していること、合胞体形成能が高まることが知られている¹⁹⁾。エイズ発症の要因は宿主側よりもウイルス側にあり、より悪性度の高いウイルスに形質転換することであるという。これらを鋭敏に検出する方法の開発が必要であらう。

さて、臨床的に無症候の時期にも HIV は継続的に増殖と変異を繰り返している。AZT は感染の早期から投与すべきとする考えがあり、大規模な治験成績が報告された。複数の成績の結果は相反している^{1,7,33)}。研究デザインや評価方法の違いもあるが、使用する薬剤が限定された期間しか効力を有していないところに、困難さの原因があると思われる。

ヌクレオシド誘導体や非ヌクレオシド系の逆転写阻害剤は、感染細胞からウイルスが産生されるメカニズムを抑制することはできない。今後は HIV の転写を調節する部位や、HIV 特異的な蛋白分解酵素や修飾過程に作用し、ウイルス増殖に直接的な効果を及ぼす薬剤が必要であり、これらの併用療法がよいと思われる¹⁷⁾。

結 語

HIV 感染症は新しい疾患である。新しい知見の発見はめざましいが、ウイルス流行の速度は早く、すでに感染してしまった患者の病状悪化も厳しい。本研究で示したように、病状を評価し、予後を推定するマーカーもかなり増えてきたが、まだ改善点が残されている。一方でウイルス増殖に直接作用する治療手段は限

定されており、しかも極めて不満足な状態である。より多くのフィールドの研究者が、基礎的・臨床的な研究に参入されることを切望する。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご指導を頂きました広島大学原爆放射能医学研究所臨床第1(内科)部門教授、藏本淳先生に謝意を表します。またご助言を頂きました教室の藤村欣吾先生、広島大学医学部付属病院輸血部の岡田浩佑先生にお礼を申し上げます。

なお本研究の一部は厚生省科学研究費補助金研究班、“HIV感染者の発症予防・治療に関する研究班”(班長：山田兼雄、聖マリアンナ医大教授)の援助を受けた。

参 考 文 献

1. Aboulker, J. P. and Swart, A. M. 1993. Preliminary analysis of the Concorde trial. *Lancet* 341: 889-890.
2. 網野信行, 岩谷良則, 青笹美恵子 1985. リンパ球サブポピュレーションおよびサブセットの検査法A. モノクローナル抗体を用いた検査法 1) 細胞自動解析装置, p.102-119. 月刊 *Medical Technology* (編), 細胞性免疫機能検査のすべて. 医歯薬出版社, 東京.
3. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. and Montagnier, L. 1983. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-871.
4. Bollinger, R. C. and Siliciano, R. F. 1992. Immunodeficiency in HIV-1 infection, p. 145-163. *In* G. P. Wormser (ed.), AIDS and other manifestations of HIV infection. Raven Press, New York.
5. CDC 1981. Pneumocystis pneumonia -Los Angeles. *M. M. W. R.* 30: 250-252.
6. CDC 1986. Classification system for human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy associated virus infection. *M. M. W. R.* 35: 334-339.
7. Cooper, D. A., Gatell, J. M., Kroon, S., Clumeck, N., Millard, J., Goebel, F. D., Bruun, J. N., Stingl, G., Melville, R. L., Gonzalez-Lahoz, J., Stevens, J. W., Fiddian, P. F. and the European/Australian Collaborative Group. 1993. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell count greater than 400 per cubic millimeter. *N. Engl. J. Med.* 329: 297-303.
8. De Wolf, F., Goudsmit, J., Paul, D. A., Lange, J. M., Hooijkaas, C., Schellekens, P., Coutinho, R. A. and van der Noordaa, J. 1987. Risks of AIDS related complex and AIDS in homosexual men with persistent HIV antigenemia. *Brit. Med. J.* 295: 569-572.
9. 堂本憲司, 高田 昇, 二宮恒夫, 桑島 信, 島田 馨, 塩川優一 1992. Human Immunodeficiency Virus (HIV)感染症に対するインターロイキン-2 (IL-2)の臨床評価. *BIO THERAPY* 617: 0-174.
10. Fauci, A. S. 1988. The human immunodeficiency virus infection: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 239: 617-622.
11. Fahey, J. L., Taylor, J. M. G., Detels, R., Hofmann, B., Melmed, R., Nishanian, P., Giorgi, J. V. 1990. The prognostic value of cellular and non-cellular markers in infection with human immunodeficiency virus type I. *N. Engl. J. Med.* 322: 166-172.
12. Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Leedom, J. M., Groopman, J. E., Mildvan, D., Schooley, R. T., Jackson, G. G., Durack, D. T., King, D. and the AZT Collaborative Working Group. 1987. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of people with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 317: 185-91.
13. Fischl, M. A. 1989. Zidovudine: clinical experience in symptomatic HIV disease, p. 221-242. *In* P. A. Volberding and M. A. Jacobson (eds.), AIDS clinical care 1989. Marcel Dekker, New York.
14. Gupta, S. 1986. Abnormality of Leu2+7+ cells in acquired immune deficiency syndrome (AIDS), AIDS related complex and asymptomatic homosexuals. *J. Clin. Immunol.* 6: 502-509.
15. Hambleton, J. and Abrams, D. I. 1990. Hematologic manifestations of HIV infection, p. 182-194. *In* M. A. Sande and P. A. Volberding (eds.), The medical management of AIDS. W. B. Saunders, Philadelphia.
16. 一円禎紀, 児玉憲一, 高田 昇, 小林正夫, 上田一博, 浜本和子 1992. 臨床心理士による末期エイズ患者へのカウンセリングー発症前から死亡ま

- での2年7ヶ月一, p. 277-281. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班平成3年度報告書.
17. 木曾良明, 木佐貫純嗣 1993. その他の抗 HIV 活性物質. 日本臨床 51 (増刊号): 235-540.
 18. 小林正夫, 上田一博, 高田 昇, 浜本和子, 一門禎紀, 児玉憲一 1991. エイズ発症者の臨床像と治療経験, p.277-281. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班平成2年度報告書.
 19. Lange, J. M. A. and de Jong, M. D. 1993. The clinical significance of the biological phenotype of HIV, p.1-18. In P. Volberding and M. A. Jacobson (eds.), AIDS clinical review 1993/1994. Marcel Dekker, New York.
 20. Levy, J. A., Hoffman, A.D., Kramer, S. M., Landis, J. A., Shimabukuro, J. M. and Oshiro, L. S. 1984. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 225 : 840-842.
 21. 三間屋純一, 目黒 嵩, 立浪 忍, 藤村吉博, 高松純樹, 福武勝幸, 柳川 洋, 福井 弘 1992. Natural History 委員会研究報告, p.9-16. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班平成2年度報告書.
 22. Pantaneleo, G., De Maria, A., Koenig, S., Butini, L., Moss, B., Baseler, M., Lane, H. C. and Fauci, A. S. 1990. CD8+ T lymphocytes of patients with AIDS maintain normal broad cytolytic function despite the loss of human immunodeficiency virus-specific cytotoxicity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87 : 4818-4822.
 23. Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E. and Gallo, R.C. 1984. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 224 : 497-500.
 24. 佐川公矯, 片桐和子, 名取英世, 橘 宣祥 1992. HIV 感染者における CD8+HLA-DR+リンパ球増加の意味, p.95-99. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班平成3年度報告書.
 25. 高田 昇, 小林正夫, 上田一博, 浜本和子 1989. AZT 少量療法の経験, p.184-189. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班昭和63年度報告書.
 26. 高田 昇, 藤井輝久, 藏本 淳 1993. AIDS にみられる病態と対策—肝・胆・脾疾患. 日本臨床 51 (増刊号) : 403-406.
 27. 高田 昇, 藤井輝久, 藏本 淳 1993. AIDS にみられる病態と対策—消化管疾患. 日本臨床 51 (増刊号) : 407-412.
 28. 高田 昇 1993. AIDS と悪性腫瘍. 外科 55 : 151-156.
 29. 高田 昇, 川野宏則, 藤井輝久, 藏本 淳 1993. エイズにみられる悪性腫瘍. —悪性リンパ腫とカポジ肉腫— Modern Physician 13 : 1267-1270.
 30. 高田 昇 1993. HIV 感染症の治療Q. エイズにおける結核症, 非定型抗酸菌症の特徴とその治療法について教えて下さい. 治療 75 : 1651-1656.
 31. 高田 昇 1992. 非定型抗酸菌症—MAC 感染症を中心に—, p.61-65. 松田重三 (編) HIV 治療マニュアル, メディカル・ライフ, 東京.
 32. 立野佳子, 富樫武弘, 松本修三, 立野正敏 1992. 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班昭和63年度報告書. p.101-108.
 33. Volberding, P. A., Lagakos, S. W., Koch, M. A., Pettinelli, C., Myers, M. W., Booth, D. K., Balfour, H. H. Jr., Reichman, R. C., Bartlett, J. A., Hirsch, M. S., Murphy, R. L., Hardy, D., Soeiro, R., Fishl, M. A., Bartlett, J. G., Merrihan, T. C., Hyslop, N. E., Richman, D. D., Valentine, F. T., Corey, L. and the AIDS Clinical Trial Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 1990. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection—A controlled trial in person with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N. Engl. J. Med. 322 : 941-949.
 34. Walker, C. M., Moody, D. J., Stites, D. P. and Levy, J. A. 1986. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. Science 234 : 1563-1566.
 35. 山田兼雄, 東海林惣吉, 相原守夫, 沢田美彦, 刈谷克俊, 高橋義博, 遠藤安行, 福島幸隆, 森和夫, 石川正明, 酒井秀章, 横山新吉, 小林紀夫, 島田 馨, 木村 哲, 岡 慎一, 藤巻道男, 松田重三, 小田中佳子, 浜 英永, 八森 啓, 根岸昌功, 味澤 篤, 稲垣 稔, 滝 正志, 目黒 嵩, 長尾 大, 本多康次郎, 三間屋純一, 斎藤英彦, 高松純樹, 緒方完治, 程原佳子, 上野良樹, 安永幸二郎, 大久保進, 上田良弘, 垣下榮三, 西田恭治, 植田基生, 田中陸男, 藤田篤史, 高田 昇, 服部俊夫 1992. 後天性免疫不全症候群 (AIDS) および AIDS 関連症候群に対する didanosine (BMV-40900, ddI) の臨床第 I / II 相試験成績. 臨床とウイルス 20 : 253-267.
 36. 矢野貴彦, 篠田 勳, 大黒久和, 大越裕章, 林雄三, 高田 昇 1993. 右上腕皮膚に生じた AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. 西日本皮膚科 55 : 861-865.

Immunological Parameters in Human Immunodeficiency Virus Infection

—Their clinical significances and the
relationship according to the antiviral therapy—

Noboru TAKATA

Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine
and Biology, Hiroshima University.

In order to evaluate the clinical significances of the immunological parameters among 30 patients with human immunodeficiency virus infection, data of 31 seronegative individuals with hemophilia and related disorders were compared. There were strong correlations ($p < 0.0001$) between the clinical stage defined by CDC (Centers for Disease Control, USA) in 1986 and CD4+ cell count, CD4/CD8 ratio, CD20+ cell count, PWM response, beta2-microglobulin and serum IgA, respectively. On the other hand, cell count of CD8+ and HLA-DR+ and CD57+ were significantly elevated at the midst of the disease course. The serum immunoglobulin levels increased in the different manners by the class and stage; IgM in the early, IgG in the middle and IgA in the advanced stage.

Azidothymidine therapy failed to raise the CD4+ cell count in four cases. In the most of other 13 cases, CD4+ cell counts were maintained higher than the prior levels within first 24 weeks, but they tended to decline later. This may indicate the limitation of the monotherapy.

It is necessary to develop 1) the direct and sensitive markers which reflect the viral proliferation, 2) the standard test for drug sensitivity against the virus, and furthermore, 3) effective antiviral drugs.

Key words: Human immunodeficiency virus infection, Lymphocyte subsets, CD4+ cell count, Immunoglobulins, Azidothymidine