

総 説

自己免疫疾患としての HIV 感染症 Autoimmune Phenomena in Individuals with HIV-infection — Coincided- or Epi-phenomena?

松 田 重 三

Juzo MATSUDA

帝京大学医学部内科学講座

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

キーワード: HIV, 自己免疫疾患, 血栓症, 血小板減少, 抗リン脂質抗体

日本エイズ学会誌 4: 108-115, 2002

1. はじめに

1984年に後天性免疫不全症 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, エイズ) の原因ウイルスである HIV (human immune deficiency virus type-1) が発見されて以来, 世界中の研究者はこのウイルスの制圧のための惜しみない努力を日夜傾注し続けてきた。

その目指すところは, HIV 感染の有効な予防法, HIV 感染者の効果的なエイズ発症予防ならびに治療法を開発することであり, 現在までにワクチンの開発や治療薬の臨床応用まで, ある程度の見べき成果を上げてはいるが, いまだ満足すべき状態には至っていない。社会医学的・疫学的研究をも含め, 今後のさらなる研究成果を期待するところ大である。

さて HIV はヒトの体内に侵入すると, 細胞性免疫を司る T 細胞 (リンパ球) のうち, 免疫を補助する機能を有する CD4 リンパ球に感染することが知られる。この HIV 感染 CD4 リンパ球は細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T-lymphocyte, CTL) を介して, あるいは“プログラムされた細胞の死”とも考えられるアポトーシス (apoptosis) 機序などにより限りなく破壊されつづけ, ついには生体の免疫機構が不全状態になると考えられている。

このような免疫不全をもたらす一面を有する HIV は, さらに最近自己免疫疾患関連症候をももたらすウイルスとしても注目を浴びるようになってきている。

本稿では, この HIV と自己免疫異常との関連を述べるが, 本誌の読者層を考え, 出来る限り基礎的なことは割愛

著者連絡先: 松田重三 (〒173-605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部内科学講座)

Fax: 03-5375-1308, e-mail: jmatsuda@med.teikyo-u.ac.jp

2002年8月1日受付

して記述したい。

2. HIV と血栓症

血液は血管内皮, 血小板, 血液凝固因子ならびに血液を溶解する線溶因子などの微妙なバランスにより流動性を保っているが, この一部が量的ならびに質的異常が生じバランスを崩すと, 出血傾向あるいは血栓症が発症する。

その原因には多くの因子, 病態が関与することが知られるが, HIV と血栓症との関連が注目されている。

従来 HIV 感染者の静脈血栓症の発症頻度は感染者の 0.25-0.96% との報告が多く, さほど血栓症の合併率は高い傾向にはない。しかし, 剖検時の検索では 17% の患者に血栓症が合併していたとの報告もあり, HIV 感染者の血栓症の合併率は予想以上に高いともいえる。

a) 治療との関連

これを再検証した Corpus ら¹⁾の最近の報告では, 入院した 13,496 例の患者のうち, 静脈血栓症を併発したのは 244 例であった。HIV 陽性者は 362 例いたが, 血栓症を発症した 244 例中 HIV 感染者の占める率は 10 例であった (2.8%) (HIV 非感染者の発症率は 35/6,594, 0.53%)。しかも 50 歳以下の症例と比較すると, HIV 感染者での血栓症発症率 (3.31%) は, 非感染者のそれ (0.53%) に比し血栓症の発症率が有意に高いことが判明した。

以上の成績は, HIV 感染症がとりわけ 50 歳以下の感染者において静脈血栓症のリスクファクターになりうることを示唆するが, その要因に関しては触れていない。

Saber ら²⁾も 5 年間に入院した HIV 感染者 4,752 例のうち 45 例 (0.95%) が深部静脈血栓症を発症し, HIV 感染者の血栓症を合併する危険率は, 非 HIV 感染者の 10 倍にもおよぶとしている。

HIV が直接血栓症をもたらすか否かは未だ不明ではある

が、最近最も注目されているリスクファクターは、高アクティブ抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral treatment, HAART) で生じる高脂血症などの脂質・糖代謝異常で、Glesby³⁾ら、Saif⁴⁾らの報告や、Falusi⁵⁾の総説でも述べられているように、心血管系、とりわけ冠動脈疾患の発症因子になる可能性が推察される。

もっとも、HAARTに起因する脂質代謝異常は、その関連が最近判明したこともあり、現時点ではHIV感染者での心血管系合併症との関連は必ずしも明らかにされていない。しかし、今後も十分な経過観察をして、因果関係を検討し、発症予防・治療の有用性を含め明らかにすべき重要な問題といえよう。

George⁶⁾が示唆するように、HAARTを実施する場合は、投与前にHIV感染者の血栓症の既往歴、および血液凝固学的異常の有無の検査をして、血栓症発症リスクの有無の確認をすべきであろう。

このような糖・脂質代謝異常などの要因以外にも、HIV感染者の血栓症発症に免疫学的異常が関連することも次第に明らかになってきた。

1980年代より、HIV感染者に下肢、脳、心などの動脈あるいは静脈の血栓症や、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) が合併するとの多くの報告が蓄積されてきた。

その原因として、前者では抗リン脂質抗体が、後者ではフォンウィルブラント因子切断酵素 [von Willebrand factor (VWF)-cleaving protease] ならびにVWF切断酵素インヒビターの関与が重要視されている。

b) 抗リン脂質抗体との関連

従来より、HIV感染症患者には抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体が比較的高率に陽性となり、また後述するように自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) 類似の症候が合併することが報告されてきた。HIV感染者に合併する血栓症の原因の一つとして、この自己抗体の一種である抗リン脂質抗体との関連が注目されている。

抗リン脂質抗体は、SLEをはじめ、各種自己免疫疾患、膠原病や健康な人にも出現する自己抗体で、我々の身体の構成成分であるフォスファチジルセリンやカルジオリピンリンなどのリン脂質に対する抗体と考えられている⁷⁻⁹⁾。

この抗リン脂質抗体が陽性であると、脳、眼、肺、心、腎、四肢などの動脈血栓症や習慣流産が高頻度に合併することが知られ、内科、眼科、外科、産婦人科など各科で注目を浴びている。

抗リン脂質抗体のなかでも、とりわけリン脂質のみではなく、正常血漿成分であるリポ蛋白の一種である β_2 -glycoprotein (ベータ-2グリコプロテイン) Iや血液凝固因

表 1 抗リン脂質抗体症候群の予備診断基準

臨床診断基準

1. 血栓症

1箇所以上のいずれかの臓器の動脈、静脈、小血管の血栓症。

表在静脈以外の血栓症は画像検査ないしは組織学的検査 (血管壁の著名な炎症は伴ってはならない) で確認すること。

2. 死産

- (a) エコー検査などにより形態学的に正常な胎児 (妊娠10週以上) の1回以上の原因不明な死 あるいは
- (b) 形態学的に正常な新生児 (妊娠34週以上) の1回以上の重症子癇前症、子癇、あるいは胎盤不全による未熟出産 あるいは
- (c) 3回以上の連続した原因不明な流産 (妊娠10週以前) で母胎には解剖学的、内分泌学的異常および父母に染色体異常がないこと

検査診断基準

1. 抗カルジオリピン抗体 (IgG, IgM) 陽性

中ないし高抗体価

6週以上の間隔で検査して2回以上陽性

β_2 -glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体測定用標準ELISAを使用

2. 血漿ループスアンチコアグラント陽性

6週以上の間隔を開けて検査して2回以上陽性

ループスアンチコアグラント測定ガイドラインに測して以下の手順で測定する (Brandtら, 1995)

- (a) 活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒時間などを使用するリン脂質依存性凝固スクリーニング検査で凝固時間が延長
- (b) スクリーニング検査で延長した凝固時間を正常血漿添加で補正不可能
- (c) スクリーニング検査で延長した凝固時間を過剰なリン脂質添加で短縮もしくは補正可能
- (d) 第Ⅷ因子インヒビターやヘパリンの影響などを含め、他の凝固異常症を除外

臨床診断基準および検査診断基準を少なくとも各一項目以上満たした場合、抗リン脂質抗体症候群と診断する

子のプロトロンビン/リン脂質複合体に対する抗リン脂質抗体陽性患者にこれら血栓症や習慣流産が合併する率が高い。

酵素免疫測定法 (enzymelinked immunosorbent assay, EIA法) で検出できる抗カルジオリピン抗体および血液凝固検査法によるループスアンチコアグラントが代表的な抗リン脂質抗体であり、これら検査法は、保険適応になって

おり、日常診療で次第に検索されるようになりつつある。抗リン脂質抗体が陽性で、血栓症などを合併した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断する（表1）。

抗リン脂質抗体が産生されるに至る機序は、他の自己抗体産生機序と同様、全く不明であるが、マラリアや梅毒の原因となる *T. pallidum* などの細菌、真菌、原虫あるいは、HIV をはじめとするウイルスなどの病原微生物感染が、その産生の引き金になると考えられている。

我々は、各種細菌の共通菌成分であるリピッド A、リポ多糖体などをウサギに長期にわたり免疫し、抗リン脂質抗体産生の有無を検索した¹⁰⁾。

その結果、免疫1か月後よりとりわけリピッド A 免疫ウサギで $\beta 2$ -glycoprotein I 関連抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラント（両者とも血栓に関連する抗体）が陽性となり、抗リン脂質抗体産生の一つの機序として病原微生物の関与があるものと推察した。

さて最初に抗リン脂質抗体と HIV（当時は HTLV-III と呼称されていた）との連関を報告したのは、Canoso ら¹¹⁾ で、52 例の HIV 陽性男性同性愛者のうち、40 例（76.9%）に、IgG 型の抗リン脂質抗体が検出されたが、HIV 陰性男性同性愛者では全て陰性であった。もっとも、抗リン脂質抗体陽性者には、調査時点では血栓症などの合併はなかったという。

その後、HIV に感染した血友病患者と抗リン脂質抗体に関する報告があった。Panzer ら¹²⁾ は、HIV 陽性血友病患者 24 例を対象に検索した結果全例に、また Cohen ら¹³⁾ は 22 例中 9 例（40.9%）に、抗リン脂質抗体が陽性であったとしている。しかし、Canoso ら¹¹⁾ の報告と同様、血栓症の合併例は皆無であった。

もっとも、血液凝固第 VIII、第 IX 因子製剤輸注、手術に関連した場合や感染症その他、何らかの合併症があるなど特殊な場合を除き、血栓症の発症は非常にまれではあるが、必ずしも皆無ではない^{14,15)}。抗リン脂質抗体を有する場合も、血栓症の誘因や原因になる可能性がある。

先にも述べたように、血栓症の原因となる抗リン脂質抗体は、リン脂質そのものに対する抗体ではなく、 $\beta 2$ -glycoprotein I /リン脂質に対する抗体である。しかし、抗リン脂質抗体陽性者に血栓症は発症しなかったとした Canoso ら¹¹⁾、Panzer ら¹²⁾、Cohen ら¹³⁾ が検索した抗リン脂質抗体は、リン脂質のみに対する抗体であり、そのために、血栓症との因果関係がなかった可能性もある。

われわれは、この点の確認のため、 $\beta 2$ -glycoprotein I 依存性および抗カルジオリピン抗体を血友病患者を対象に検索した¹⁶⁾。その結果 $\beta 2$ -glycoprotein I 非依存性抗カルジオリピン抗体は HIV 陽性者の 35/50 例（70%）に検出されたが、 $\beta 2$ -glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体も、15/

50 例（30%）で陽性であった。しかも、HIV 陰性者でも、 $\beta 2$ -glycoprotein I 非依存性、依存性抗カルジオリピン抗体が各々 33/42 例（79%）、9/42 例（21%）という高率で陽性であることが判明した。これら患者には血栓症の合併は見られていない。その後 De Larranaga ら¹⁷⁾ のグループは、我々の成績¹⁶⁾ を支持する研究結果を報告している。

さらには、われわれの患者において、HIV 感染の有無にかかわらず、代表的自己抗体である、抗核抗体、C1q-IgG、C3d-IgG、あるいは mRF-IgG などの免疫複合体が、高率に検出された¹⁸⁾。

この免疫異常をもたらすさらなる因子の一つとして、われわれは C 型肝炎ウイルスが関与していることを示唆する成績を得た¹⁹⁾。しかもインターフェロン治療を受けた患者で自己抗体の出現率が高くなることから、C 型肝炎ウイルスと共にインターフェロンが生体の免疫機構に多大な影響をおよぼした可能性も否定できない。

この推察は、Vianello ら²⁰⁾ の報告とも一致するものであるが、さらに Vianello ら²⁰⁾ は、反復輸注される抗血友病製剤が血友病患者の免疫システムを過剰に刺激するために自己免疫現象がもたらされるものと推察している。

c) TTP との関連

TTP は、溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、精神神経症状、腎機能障害、発熱の 5 大症状を主要徴候とする疾患で、これら全ての症状は、細小血管内に形成される血小板凝集に起因する全身性の血栓症がもとで生じる。感染症、化学療法、抗血小板薬投与、妊娠、骨髄移植などを契機に発症することが多い。

卑近な例では、抗血小板薬として広く使用されているチクロピジン（パナルジン）との因果関係が否定できない 34 例の無顆粒球症（うち死亡例 6 例）、88 例の重篤な肝障害（同 6 例）とともに、13 例の TTP 症例（同 5 例）がこの 1 年間に報告され、本剤使用にあたっては十分な注意が必要であるとの警告が出た（2002 年 7 月）。

TTP の真の病因に関しては諸説があるが、最近特に注目されている因子は、フォンウイルプラント因子切断酵素 [VWF-cleaving protease] 欠損ならびに VWF 切断酵素インヒビター産生である。これらは自己抗体と考えられている²¹⁻²³⁾。

VWF は血管内皮および巨核球で合成される巨大な分子（multimer）で、損傷した血管壁への血小板の粘着、すなわち止血に寄与している。血液凝固第 VIII 因子に結合して複合体を形成し、第 VIII 因子の輸送と安定化にも作用することで知られる。

異常に巨大な分子は過凝固状態をもたらすため、正常酵素として存在する VWF 切断酵素が作用して凝固亢進を防いでいる。しかし感染症をはじめ何らかの因子がきっかけ

でこの酵素が過剰に消費され、あるいはインヒビターが産生されるなどして、異常な巨大分子が多量に血中に生じ、血小板凝集が亢進して、TTPが生じると推察される。

最近に至るまでも、HIVに合併したTTP症例の報告が多いが、最近Furlanら²⁴⁾のグループからVWF切断酵素インヒビターが陽性のHIV感染者の最初の報告があった。

症例は男性から女性へ性転換した53歳のHIV感染者で、HAARTを受けている。

歯肉出血や血小板減少、貧血、神経症状など先に述べたようなTTPに特異的な症状が見られたため、血漿交換療法を実施し、病態は改善した。検査の結果、VWF切断酵素の完全欠損とIgG1に属するVWF切断酵素インヒビターが陽性であることが証明された。

以上の成績から、Saudら²⁴⁾はHIV感染が原因でもたらされた免疫監視機構の乱れにより、自己抗体であるVWF切断酵素インヒビターが生じたものと推察している。なおHAARTで使用しているプロテアーゼ阻害薬がVWF切断酵素欠損に影響をおよぼした可能性については不明であるとしている。

ここで特に留意すべきは、HIV感染そのものによってもTTPで見られるような血小板減少、精神神経症状などが生じること、および対応すべき治療法も異なることである。

われわれもHIV感染症ではないが、小康状態にあったSLE患者が発熱、血小板減少、精神神経症状を伴って入院した症例を最近経験した²⁵⁾。

当初SLEの悪化と診断し大量副腎皮質ステロイド投与を実施したが改善しなかった。全身性血管内凝固症候群またはTTPの疑いでヘパリン投与と血漿交換療法を実施した。改めてVWF切断酵素を測定し、その酵素活性が著明に減少していることが判明、TTPであることを確認した。

従って、HIV感染者を含め神経症状とともに血小板減少症が見られたときは、TTPとの鑑別が重要となるが、VWF切断酵素、ならびにVWF切断酵素インヒビターの測定が有用であるといえよう。

なお先にも述べたように、抗リン脂質抗体やTTPに関連しない血栓症も、HIV感染者では比較的多く合併することが知られる。今後HIV感染者の治療に当たって血栓症は留意すべき合併症の一つといえよう。

3. HIVと血小板減少症

HIV感染者で血小板が減少することが以前より知られており、軽度の減少例を含めれば感染者の40-50%前後に血小板減少症がみられ、しかも難病にも指定されている特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) との鑑別が困難な症例も多い。血小板減少症からHIV感染が判明する症例も増加している。

多くの症例では出血傾向が見られないため、経過観察となることが多いが、著明に血小板が減少した症例や、血友病患者では、脳出血などの危険性が高いため、副腎皮質ステロイド、アルカロイドの硫酸ビクリスチン、静注用免疫グロブリン大量療法、抗D血清、脾摘など患者の病態に応じ、ITPに準じた治療が実施される。

その病因に関しては、HIVが直接血小板を破壊する、HIVが骨髄機能を抑制し、血小板産生細胞の巨核球を傷害する、産生されたHIV抗体がHIVと反応して免疫複合体を形成してこれが血小板を破壊する、あるいはHIV感染により免疫異常が生じて血小板抗体が産生され、これが原因であるとする説など、多くの仮説がある。

しかもHIV感染の悪化、麻薬、HAARTなどに起因する、あるいは血友病患者にみられるようなHCV感染などに起因する肝障害や脾腫、日和見感染症なども血小板減少に関与することもあり、原因を特定することをさらに困難にしている。

a) HIVの直接障害説

Zucker-Franklinら²⁶⁾は、HIV感染者の巨核球にHIVのメッセンジャーRNAが存在することを発見、さらにKouriら²⁷⁾、Kowalskaら²⁸⁾は、巨核球および血小板に、HIV感染に重要な機能を有するCD4レセプターおよびCXケモカインレセプター4 (CXCR-4) が存在することを報告した。よって、HIVが巨核球の機能を傷害し、また血小板に直接作用して血小板減少をもたらすものと推察した。

もっとも、HIV感染者全てに血小板減少症が合併するとは限らないので、この説だけでは説得力に欠ける。これを合理的に説明する成果がZauliら²⁹⁾から報告された。

彼らは、HIV感染者であっても、血小板減少症を有する患者の巨核球は、血小板が減少していない患者と比して、アポトーシス率が亢進していることを見だし、これが血小板減少症を合併するか否かの鍵であるとした。

また血小板産生刺激因子であるトロンボポエチン (thrombopoietin) から、HIV感染症の血小板減少症の原因を検討したEspanolらの興味ある報告もある。

トロンボポエチンは巨核球にある特異的レセプターに結合して巨核球の増殖と成熟を促し、血小板産生を刺激する。特に血小板産生母細胞である巨核球が減少する再生不良性貧血のような病態では、血中のトロンボポエチン濃度は増加するが、巨核球からの血小板産生は正常であっても、産生された血小板が破壊されるようなITPなどでは増加はしない。

Espanolら³⁰⁾は、とりわけいまだ血小板が減少していないHIV感染者のトロンボポエチン濃度が正常コントロールのほぼ2倍以上に増加していることを見いだしている。

以上のような報告は、HIV感染者に見られる血小板減少症は、HIVが直接巨核球/血小板に作用して生じるという説を支持するものであろう。

b) 免疫機序による血小板障害説

一方では、HIV感染者の血小板減少はITPと同様の免疫学的機序で生じることを示唆する報告も多い。

Hohmannら³¹⁾は、HIVに対する2種類のマウスモノクローナル抗体(IgG1)を使用して、この抗体が血小板と反応することを報告している。

すなわち、これら2種類のモノクローナル抗体は、HIVのp24およびp55抗原、およびHIV感染細胞と反応することを確認した。このうち1種類の抗体は、ヒト血小板と反応することが判明した。

もっとも、血小板にはIgGと反応するFcレセプターがあるので、モノクローナル抗体はこのレセプターを介した非特異的反応である可能性がある。しかし、正常マウス血清を添加してもこの反応は阻止されなかったこと、さらにはリコンビナントp24抗原を添加した場合は、抗体の反応が阻止されたことから、この抗体の反応は血小板に対し特異的であることを証明した。

またこの抗体の正常血小板に対する反応に比し、実際のHIV感染者の血小板への反応は低かった。

またBettalebら³²⁾は、ELISAを使用してHIV感染者138例中101例(73%)が、血小板膜糖タンパクであるgpIIb/IIIaに反応することを見いだした。さらにこれら一部の症例を使用してgpIIb/IIIa特異的抗体を精製分離し、この抗体、とりわけgpIIIaに反応する抗体がHIVのp120抗原と反応することを確認した。

以上のHohmannら³¹⁾、Bettalebら³²⁾の成績は、HIV感染者に生じる血小板減少症の要因の一つとして、HIV感染者に血小板と交差反応をする自己抗体が産生されるためにもたらされることを示唆する。

HIV感染者の血小板減少症をもたらす機序は、感染者個々によって異なる可能性もあろう。最近の治療の進歩により判明した一つの事実は、HAARTによりCD4リンパ球数の上昇やHIV-RNAコピー数の減少などと相関して、改善する事例が多いことである。この事実は、血小板減少がいずれの機序に生じるにせよ、HIVが紛れなく関与しているであろうことは間違いないといえる。

4. HIVと全身性エリテマトーデス

HIV感染者に自己免疫疾患様症候、とりわけ全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)あるいはSLE類似の疾患が合併して、あるいは先行して見られた事例は、すでに1988年Kopelmanら³³⁾により報告されている。

SLEは、原因不明の代表的自己免疫疾患で、初潮を迎えた若年者から閉経期までの女性に多く発症する。顔面の紅班や、発熱、関節炎などを初発症状として発症することが多く、その他表2に示したような特異的な臨床所見や検査所見が見られる。これらの11項目のうち、経過中4項目を満たせばSLEと診断する。

検索した限りでは、このSLEとHIV感染症が合併したとの報告例は現在までに32例ある。本邦からは1994年Itohら³⁴⁾により報告されたのが最初で、その後報告された例を含め文献上2例存在する。

最近報告されたPalaciosら³⁵⁾の症例を参考までに概略紹介する。

症例は28歳の白人女性で、間歇熱を主訴に来院、診察上顔面の蝶型紅班、頸部・腋窩リンパ節腫脹、肝・脾腫大、心膜炎、腹水と下肢の浮腫を認めた。クームステスト陽性の溶血性貧血、白血球減少(3,700/ μ l)、リンパ球減少(1,100/ μ l)、補体減少、抗核抗体陽性(320倍)、抗DNA抗体陽性(1,420国際単位)などの異常が見られた。CD4リンパ球数は526/ μ lで、抗HIV抗体陽性、HIV-RNAは56,088コピー/mlであった。問診により、HIV陽性の異性のパートナーと性行為を持ったことが判明した。

本症例では、白血球数やリンパ球数はHIV感染症との関連で除くとしても、顔面の蝶型紅班(鼻根部を中心として両頬部にまたがる蝶が羽を広げたような皮疹)、心膜炎、クームステスト陽性(抗DNA抗体陽性)、抗核抗体陽性所見があり、表2のSLE診断基準の4項目を満たし、SLEと診断できる。

Palaciosら³⁵⁾は、本症をHIV感染症ならびにSLEの増

表2 全身性エリテマトーデスの診断基準

1. 顔面紅斑
2. 円板状皮疹
3. 光線過敏症
4. 口腔潰瘍
5. 関節炎
6. 漿膜炎
7. 腎障害
8. 精神障害
9. 血液異常 溶血性貧血、白血球減少(4,000/ μ l以下)、リンパ球減少(1,500/ μ l以下)、血小板減少(10万/ μ l以下)
10. 免疫異常 抗リン脂質抗体陽性、 抗DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性、 梅毒反応偽陽性
11. 抗核抗体陽性

悪と診断、副腎皮質ステロイド投与を開始したところ、臨床症状は軽快した。しかし HIV-RNA は 3,400,000 コピー/ml と著明に増加したため、HAART を開始した(ジドブジン, ラミブジン, インジナビル, リトナビル)。

一時リポジストロフィーを発症したため薬剤を変更したものの、HIV 感染症に関しては無症候である。また副腎皮質ステロイドは開始 6 か月後に中止しているが、SLE についても臨床ならびに検査上異常はない。

さてここで問題となるのが、本症例を含め、SLE と HIV との関連で報告された 32 例が、果たして HIV 感染症と SLE とが別々に生じたものか、あるいは HIV 感染症が SLE 類似の症状をもたらしたのか否か、ということである。

さらなる疑問は、現在までに欧米諸国を始め世界中で多数の HIV 感染者が報告されているにもかかわらず、SLE を合併した症例報告がわずか 32 例と非常に少ないのはどうしてであろうか。

その理由として、Itoh ら³⁴⁾、Palacios ら³⁵⁾ は、1. SLE は女性に圧倒的に発症率が高いが、HIV 感染者は男性、男性同性愛者などに多い、2. HIV 感染による免疫不全状態が、SLE の発症を抑制する、などを可能性としてあげているが、3. 診察した医師が HIV 感染者を診察する際、SLE に関して全く留意していない、なども考えられよう。

1. の説の検証は非常に困難であるが、とりわけ、2. の説を支持する所見として、SLE 患者ではインターロイキン 16 産生が亢進しており、このサイトカインが HIV 感染を抑制するとの報告もある³⁶⁾。

しかし、HIV/SLE 合併例として報告された 32 例をつぶさに検討してみると、うち 11 例は、表 2 に示した SLE と診断するに不可欠な 4 つの診断基準を満たしていない。この事実から推察すると、SLE と HIV 感染症とがたまたま合併した症例はまれながら確かに存在はするが、HIV 感染により、SLE 類似の臨床症候、および臨床検査異常がもたらされた可能性が非常に高い。

HIV 感染症では、抗血小板抗体や抗リン脂質抗体などを始めとする多くの自己抗体が産生される事実を考えた場合、HIV 感染により、生体の T リンパ球による免疫監視機構の乱れと B リンパ球の活性化が生じ、SLE 類似の症候がもたらされるとも推察される。

この推定は、SLE の診断基準を満たす Palacios ら³⁵⁾ の症例にも当てはめることが出来よう。

すなわち、通常 SLE の治療のため投与される副腎皮質ステロイドは、ほぼ一生涯継続服用を余儀なくされる薬剤として知られる。しかし、Palacios ら³⁵⁾ が経験した SLE 症例には、副腎皮質ステロイドをわずか 6 か月間投与したのみで中止。その後は HIV の治療のための HAART 療法の

みにもかかわらず、SLE の症候が全く見られなくなった事実も、この可能性を示唆しよう。SLE の治療には抗ウイルス療法は理論的に無効だからである。

確かに、HIV 感染症で多くの自己抗体を証明した Daikh ら³⁷⁾ は、HIV 感染者でリウマチ関連の主訴があるようなら、SLE を疑うべきであるとしている報告は説得力がある。

しかし Itoh ら³⁴⁾ も推察しているように、SLE に HIV 感染症が合併することは非常にまれで、その多くは、HIV 感染症によりもたらされた SLE 症候であると認識するのが妥当であろう。またさらにこれを反面教師として、今後 SLE と考えられる症例の診療に当たっては、HIV 感染の有無の確認にも留意すべきと考える。

5. おわりに

以上 HIV が感染宿主の免疫監視機構を乱し、一部の HIV 感染者に自己免疫現象をもたらす可能性を概説した。今後 HIV 感染者が増加するにつれ、本邦でもこのような事例が増えることが予想され、このような事象を念頭において HIV 診療にあたる必要性が高まろう。

文 献

- 1) Corpus AS, Smith PR, Gomez V, Bergman M, Homel P : HIV infection is a risk factor for venous thromboembolism. *AIDS Patient Care STDS* 16 : 205-209, 2002.
- 2) Saber AA, Aboolian A, Laraja RD, Baron H, Hanna K : HIV/AIDS and the risk of deep vein thrombosis : A study of 45 patients with lower extremity involvement. *Am Surgeon* 67 : 645-647, 2001.
- 3) Glesby MJ : Metabolic complication of antiretroviral therapy : coronary artery disease risks. *Topics in HIV Medicine* 9 : 14-20, 2001.
- 4) Saif MW, Bona R, Greenberg B : AIDS and thrombosis : Retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 15 : 311-320, 2001.
- 5) Falusi OM, Aberg JA : HIV and cardiovascular risk factors. *AIDS Read* 11 : 263-268, 2001.
- 6) George SL, Swindells S, Knudson R, Stapleton J : Unexplained thrombosis in HIV-infected patients receiving protease inhibitors : Report of seven cases. *Am J Med* 107 : 624-626, 1999.
- 7) Gromnica-Ihle E, Shossler W : Antiphospholipid syndrome. *Int Arch allergy Immunol* 133 : 67-76, 2000.
- 8) Roubey RAS : Immunology of the antiphospholipid syndrome : antibodies, antigens and autoimmune response. *Thromb Haemost* 82 : 656-661, 1999.

- 9) 松田重三 : 抗リン脂質抗体症候群. 東京, 新興医学出版社, 2001.
- 10) Gotoh M, Matsuda J : Induction of anticardiolipin antibody and/or lupus anticoagulant in rabbits by immunization with lipoteichoic acid, lipopolysaccharide and lipid A. *Lupus* 5 : 593-597, 1996.
- 11) Canoso RT, Zon LI, Groopman JE : Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Haematol* 65 : 495-498, 1987.
- 12) Panzer S, Stair C, Hartl H, Dudczak R, Lechner K : Anticardiolipin antibodies are elevated in HIV-1 infected haemophiliacs but do not predict for disease progression. *Thromb Haemost* 61 : 81-85, 1989.
- 13) Cohen H, Mackie U, Anagnostopoulos N, Savage GR, Machin SJ : Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and human immunodeficiency virus in haemophilia. *J Clin Pathol* 42 : 629-633, 1989.
- 14) Green D : Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. *Haemophilia* 3 : 11-17, 1999.
- 15) Van Der Planken MG, Schroyens W, Vertessen F, Michiels JJ, Berneman ZN : Distal deep venous thrombosis in a hemophilia A patient with inhibitor and severe infectious disease, 18 days after recombinant activated factor VII transfusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13 : 367-370, 2002.
- 16) Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, Gohchi K, Tsukamoto M, Syoji S, Miyake K, Yamanaka M : High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon- α . *Am J Gastroenterol* 90 : 1138-1141, 1995.
- 17) De Larranaga GF, Forastiero RR, Carreras LO, Alonso BS : Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS : comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 96 : 19-25, 1999.
- 18) Matsuda J, Gohchi K, Hama H, Tsukamoto M, Saitoh N, Kinoshita T : High prevalence of anti-cardiolipin antibody, C1q-, C3d-, and mRF-IgG immune complexes, and anti-nuclear antibody in hemophiliacs irrespective of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J AIDS* 6 : 1120-1124, 1993.
- 19) Gotoh M, Matsuda J : Human immunodeficiency virus rather than hepatitis C virus infection is relevant to the development of anti-cardiolipin antibody. *Am J Hematol* 50 : 220-222, 1995.
- 20) Vianello F, Tison T, Tagariello G, Zerbinati P, Zanon E, Scarano L, Girolami A : Serological markers of autoimmunity in patients with hemophilia A : the role of hepatitis C virus infection, alpha interferon and factor VIII treatment in skewing the immune system toward auto-reactivity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10 : 393-397, 1999.
- 21) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle S : Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 91 : 2839-2846, 1998.
- 22) Tsai H-M, Lian E C-Y : Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 339 : 1585-1594, 1998.
- 23) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K : Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 75 : 25-34, 2002.
- 24) Saud MA, Claster S, Liu L, Ero M, Harris K, Furlan M : von Willebrand factor-cleaving protease inhibitor in a patient with human immunodeficiency syndrome-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 116 : 909-911, 2002.
- 25) Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, Matsui K, Uchida S, Matsumoto M, Fujimura Y : Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus* 11 : 463-464, 2002
- 26) Zucker-Franklin D, Cao D : Megakaryocytes of human immunodeficiency virus infected individuals express viral RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 5595-5599, 1989.
- 27) Kouri YH, Borkowsky W, Nardi M, Karpatkin S, Basch RS : Human megakaryocytes have a CD4 molecule capable of binding human immunodeficiency virus 1. *Blood* 81 : 2664-2670, 1993.
- 28) Kowalska MA, Ratajczak J, Hoxie J, Brass LF, Gewirtz A, Poncz M, Ratajczak MZ : Megakaryocytes precursors, megakaryocytes and platelets express the HIV co-receptor CXCR4 on their surface : determination of response to stromal-derived factor-1 by megakaryocytes and platelets. *Br J Haematol* 104 : 220-229, 1999.
- 29) Zauli G, Gatani L, Gibellini O : Impaired survival of bone marrow GPIIb/IIIa+ megakaryocytic cells as an additional pathogenetic mechanism of HIV-1 related

- thrombocytopenia. *Br J Haematol* 92 : 711-717, 1996.
- 30) Espanol I, Muni-Diaz E, Margall N, Rabella N, Sambeat MA, Hernandez A, Pujol-Moxin N : Serum thrombopoietin levels in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *Eur J Haematol* 62 : 245-250, 1999.
- 31) Hohmann AW, Booth K, Peters V, Gordon DL, Comacchio RM : Common epitope on HIV p24 and human platelets. *Lancet* 342 : 1274-1275, 1993.
- 32) Bettaleb A, Oksenhendler E, Duedari N, Bierling P : Cross-reactive antibodies between HIV-gp 120 and platelet gpIIIa (CD 61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 103 : 19-23, 1996.
- 33) Kopelman RG, Zoller-Patzner S : Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 84 : 82-88, 1988.
- 34) Itoh K, Nishioka Y, Hirohat S, Inoue T, Ito K, Kimura M, Mori S : HIV induced systemic lupus erythematosus. *Lupus* 3 : 205-206, 1994.
- 35) Palacios R, Santos J, Valdivielso P, Marquez M : Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and a review of the literature. *Lupus* 11 : 60-63, 2002.
- 36) Sekigawa I, Lee S, Kaneko H, Iida N, Hashimoto H, Hirose S, Kaneko Y : The possible role of interleukin-16 in the low incidence of HIV infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9 : 155-156, 2000.
- 37) Daikh BE, Holyst M-M : Lupus-specific autoantibodies in concomitant human immunodeficiency virus and systemic lupus erythematosus : Case report and literature review. *Sem Arthritis Rheum* 6 : 418-425, 2001.