

総 説

免疫再構築症候群

Immune Reconstitution Syndrome

服部 俊夫, 凌 虹, 岡田 信司, 芦野 有悟, 宇佐美 修

Toshio HATTORI, Hong LING, Shinji OKUDA, Yugo ASHINO and Osamu USAMI

東北大学大学院医学系研究科内科病態学感染病態学分野

Department of Allergy and Infectious Diseases, Internal Medicine,
Tohoku University School of Medicine

キーワード: HIV, 免疫不全, 免疫再構築, CD4 細胞, アレルギー

日本エイズ学会誌 5: 33-41, 2003

レトロウイルス感染症における免疫

免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Syndrome, IRS) は HIV 感染症において, HAART 治療を開始するとともに, 既存の日和見感染症が悪化したり, 新たに疾患が出現する症候群をいう。大部分は一時的な炎症反応としてステロイドによる対症療法で軽快するが, カリニ肺炎などでは時に ARDS を生じ致命的となる。またサイトメガロウイルスによる網膜炎では失明したり予後に重要な影響を及ぼす。このような現象はしかし以前から白血病の化学療法後, 白血球数の増加とともに, 炎症が再燃することとして知られていた。HIV 感染症の場合には CD4 細胞の減少が HAART 療法により中断し, 免疫組織が再構築される過程で生ずる症候群である。日和見感染症が悪化することより, 病原体に対するメモリー細胞の過剰反応としての解釈が一般的である。しかし自己と非自己 (病原体を含む) の認識という古典的な免疫学に包括できない事象が多数存在している現在, IRS の本態を概説することは極めて難しい。例えば免疫系が非自己であるはずの移植片を見事に受け入れたかのような移植後患者が明らかに存在する¹⁾。もっと身近な例を例えれば妊娠している母体は異物である子を免疫によって認識することはない。さらに今まで産生したことのないミルクに対しても母体の免疫系は反応しない。色々な意味で HIV より古い HTLV-I 研究の成果に疫病から免れるという意味の免疫学を当てはめてみると, ここでも矛盾することが多い。免疫系が明らかに HTLV-I を認識して, 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) や抗体を産生させたという痕跡は確かに感染者中に存在する。しかしそれらの痕跡が HTLV-I 感染を阻止したとか, 病気の発生を防いだ

という証左は極めて乏しい。それに反して, 免疫系は HTLV-I とともにある種の T 細胞を増殖させ, またその中から生じた癌細胞である ATL 細胞の増殖の場を提供しているということに関しては百花繚乱の成果を見出すことができるほど, HTLV-I と免疫系は共同作業をしている。一方で感染者の 1% しか発症しないという事実を説明することは難しい。感染者中の発症率が 100% と思われる HIV 感染症では免疫系との親和性はより複雑で, 多様な段階でなおかつ蛋白レベルで語られることが可能になってきている。本稿ではそれらの現状を踏まえ, IRS について概説するが, その前に HIV による免疫不全の成因を復習しておきたい。

HIV に対する免疫応答

ウイルスに感染するとその個体は, 侵入ウイルスに対して強い炎症症状を呈するが, HIV 感染症においても, 強い反応が生じ, 特に CD8 細胞を中心にした, 異型リンパ球の出現, リンパ節腫脹などの伝染性単核球様の症状が生ずる²⁾。HIV は細胞に侵入する際には膜表面の CD4 抗原に加えて補受容体としてケモカインレセプターを必要とする。これらのウイルスは CCR5 と CXCR4 を使用するものに大別され, それぞれを R5 あるいは X4 そして両方を使用するものを R5X4 と呼ぶ。これらのウイルスは感染者の体内においては多様であるが, 最初に感染が成立した際には CCR5 を主として使用する均一なウイルスが分離される。末梢血, へんとう, リンパ節, 直腸からそれぞれ分離されたウイルスの解析でもそのウイルスは非常に似通っている³⁾。体内に侵入した HIV は多くの場合, 最初に樹状細胞 (DC) ・マクロファージに感染するので, R5 が主となると思われる。他のウイルス感染症では急性感染症を経るとウイルスは消失するか, 潜伏感染となる。HIV の急性期感染症で感染者が死亡することはほとんどなく, 感染期は慢

著者連絡先: 服部俊夫 (〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学大学院医学系研究科感染病態学分野)

2002 年 12 月 24 日受付

性期に移行する。通常の感染症においては、例えば単純ヘルペスウイルスにおいて、ウイルスは完全に体内から消失しないが、病原体は不活動の状態になる。しかし HIV の場合は臨床的に不顕性であってもウイルスの増殖は継続し、共存状態が長期間続くという極めて異例な事態となる。通常はこのような共存状態は 10 年間で免疫系の破綻をきたすが、稀ではあるがこのような状況を長期間継続する場合があります、長期無進行症候者と呼ばれている。このような病態の維持には強い抗 HIV 作用をもった CD8 細胞が関与しているといわれている。勿論抗原特異的な CTL が抗ウイルス作用をもつことは以前より知られていたが、それらの細胞が CD8 antiviral factor (CAF) を分泌することが知られていた。ごく最近、抗菌ペプチドとして古くから知られている α defensin が CAF にあたるとして注目されている⁴⁾。その活性は低いので、CAF 活性の全てを説明できるか否かは不明であるが、defensin がその抗菌作用から innate immunity に関与しているばかりでなく、1. 感染部位への DC の遊走促進。2. Defensin は抗原と結合して抗

原の Uptake を促進する。3. DC は TNF や IL-1 の産生を通じて、Defensin により成熟する。4. Defensin は Effector T 細胞を感染組織に遊走させ、Adaptive Immunity を促進する。しかし後述する IRS に関連するが、Defensin は ARDS などにおいて主に関与する炎症惹起物質でもある。

HIV の免疫逃避機構

確かに肝炎ウイルスでも稀には慢性期に活動性の状態を示すウイルス感染症も存在するが、増殖の場が免疫系という点で HIV 感染症の平衡状態の機構はユニークである。このような状態をもたらす HIV が多種類の免疫細胞に感染し、様々なステップで免疫抑制を示す機構の存在があらゆる局面で知られている。そして HIV と宿主免疫の平衡状態により、血漿中のウイルス量がセットポイントとして決定される。しかしながらこの量を決定する因子は規則性がない。恐らく多数の因子がかかわって平衡状態に達するのであろうと思われる。上述したごとく、免疫細胞に作用する多数の制御因子が明らかになってきた⁵⁾ (図 1)。その

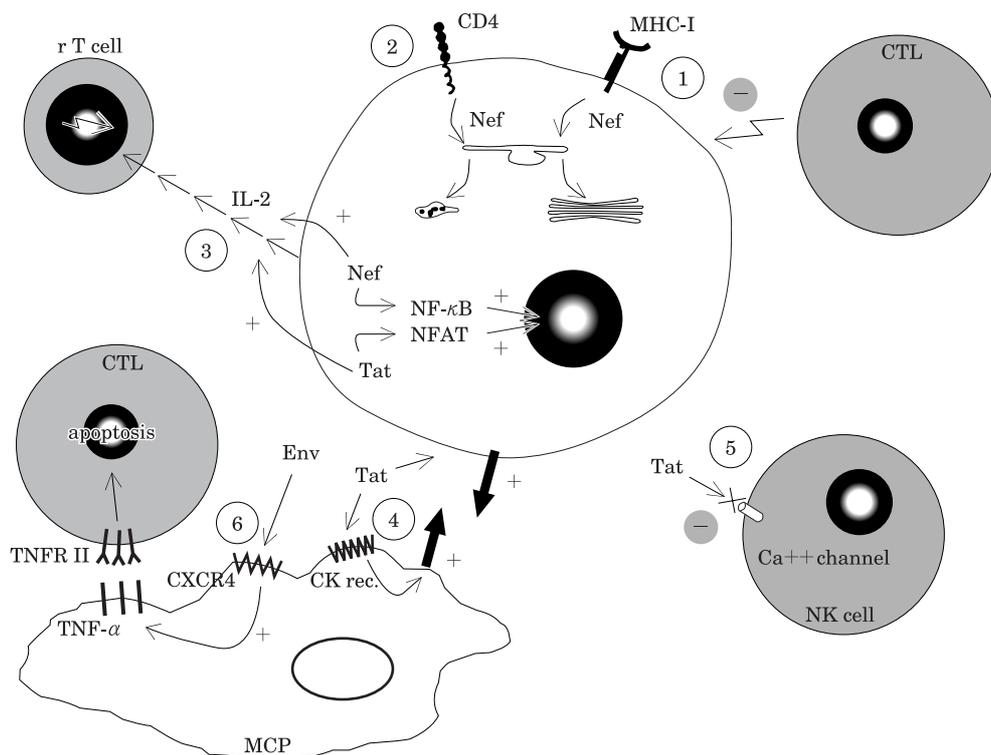


図 1 HIV 蛋白の免疫調節作用

中心の HIV 感染細胞が、Nef, Tat, Env などの分子を産生する。

- ①② Nef が MHC-I と CD4 分子を低下させる。
- ③ Nef, Tat が協調して細胞を活性化する。
- ④ 細胞外 Tat 分子がケモカイン受容体に作用し、マクロファージを遊走させる。
- ⑤ Tat は NK 細胞に作用しカルシウムチャンネルをブロックする。
- ⑥ X4 ウイルスの Env は CXCR4 に作用し、TNF を産生させ、CTL をアポトーシスさせる。

中でも最もよく知られているのは Nef 蛋白であり、CD4 分子と MHC-ClassI の発現低下をもたらす。CD4 の発現低下は一見ウイルス感染の低下をもたらすようにみえるが、実は Envelope が限られた細胞の CD4 に吸着されてしまうことを防ぎ、ウイルスの拡散を促進するのである。MHC-ClassI の発現低下も CTL によるウイルス感染細胞の認識を防ぎ、ウイルスにとっては好都合の状況が生み出される。これらの発現低下誘導機構は詳細に解明されている。さらに Nef が細胞の活性化に関与することも明らかになっている。Nef 遺伝子だけを発現するトランスジェニックマウスがエイズ様症状を発現し、その機構として、胸腺の活性化であることも明らかになってきた。HIV の発現を制御する Tat 遺伝子もウイルスの複製を制御する遺伝子である。しかしながら Tat はケモカインの 1 種である MCP と同種性を有してマクロファージを刺激し、遊走させることができる。これにより非感染細胞を呼び寄せすることもできるし、既感染細胞をより遠くの組織に遊走させ、感染細胞を増加させることもできる。更に X4 由来の Env 遺伝子はマクロファージからの TNF 産生を促しさらに CD8 細胞の TNF 受容体を増加させることにより、CD8 細胞のアポトーシスを誘導することができる。これらのことは R5 から X4 に移行すると CD4 細胞の減少が加速していることと関係しているかもしれない。

個体にみられる免疫異常

慢性期は無症候であるが、リンパ節には大量のウイルスが存在し、濾胞の過形成が生じている。そして CD4 細胞数が次第に減少し、免疫不全を主徴とした、様々な免疫異常をもたらすことになる。持続するウイルスの存在により免疫・炎症系が常に活性化された状態となる。また血中 IL-6 濃度が高く、B 細胞の活性化と EBV の関与により HIV 感染者に B 細胞リンフォーマが発生する。またマクロファージを含む活性化された細胞から炎症性サイトカイン、インターフェロン、可溶性 IL-2 受容体、などが分泌されるし、感染がなくても HIV envelope 蛋白は CD4 分子やケモカイン受容体に作用し、刺激によりカルシウム流入を惹起させリン酸化を生ずる。また細胞の活性化によりウイルスの複製は高まり、感染量は増加し、病態は悪化する。これらの活性化により自己免疫症状が生じることがある。また自己抗体が生産されることもある。関節炎、SLE 様症状、多発性筋炎、シェーグレン症候群、貧血、血小板減少症といった自己免疫反応が惹起されることがある。またリンパ球、血小板、好中球などへの抗体の存在が認められる。カルジオリピン、CD4 分子、CD43 分子、C1q-A、T 細胞抗原受容体、Fas、変性コラーゲン、IL2 などに対する抗体の存在がよく認められる。しかしながら、HIV 感染者に統計的に

SLE や RA 患者の発生率が高いことはない。逆に HIV 感染により自己免疫症状が消退したという症例も存在する。関節炎の症状はスタンダードな治療により軽快するが、免疫抑制剤の投与は免疫不全を更にすすめることもあるので注意を要する。

HIV に対する免疫不応答

持続する抗原刺激が慢性的に継続すると細胞はアポトーシスを生ずる。CD4 細胞は CD4 分子が gp120 や gp120/anti-gp120 複合体を介した刺激と、T 細胞受容体を介した刺激を受ける。ウイルス制御遺伝子の Nef, Vpu, Vpr もアポトーシスを誘導する。また CD8 細胞と B 細胞もアポトーシスを生ずる。しかし CD4 陽性 T 細胞が減少するメカニズムは、単純ではない⁶⁾ (表 1)。最近になり HIV 特異的なメモリー T 細胞が他の細胞よりもウイルス抗原を多量に保有していること及び急に HAART 治療を中止するとこのメモリー T 細胞中のウイルス抗原が他に細胞に較べてより増加することなどが明らかになってきた⁷⁾。これらのことは HIV 特異的な免疫反応の欠落を暗示している。現に様々な免疫細胞が HIV 特異的な反応を起こせなくなっているがその原因は明らかではない。Zolla-Pazner らは、gp120 の CD4 結合部位に対する抗体の存在がアネルギーの誘導に効果的であるとのユニークな説を提唱している⁸⁾。この筆者らは gp120 の様々なエピトープに対する抗体を有しているが、当該エピトープの抗体 (gp120CD4BD) と gp120 よりなる免疫複合体のみが CD4 細胞の gp120 に対する増殖反応と γ -IFN の産生を抑制した。その理由としては、抗体の存在下では gp120 のマクロファージによる抗原のプロセッシングが阻止される可能性が挙げられた。

表 1 CD4 陽性細胞の産生障害と破壊亢進

●産生障害のメカニズム
HIV 感染による胸腺や骨髄のリンパ球前駆細胞のアポトーシス 造血環境のサイトカインネットワーク変化による造血 低下 骨髄への日和見感染や悪性腫瘍の浸潤による造血能の 低下 抗 HIV 薬による骨髄抑制
●破壊亢進のメカニズム
HIV 感染細胞の細胞膜が HIV 遺伝子産物によって不 安定化 HIV 特異的 T 細胞や NK 細胞による感染細胞の破壊 感染細胞のアポトーシスの誘導 HIV 感染細胞が持つ付近の非感染細胞との融合作用

不完全な CD8 細胞

一般的な急性ウイルス感染症においては Effector CD8 細胞の急激な増殖が生じ、伝染性単核球症様のリンパ節腫大や異型リンパ球の出現などがみられる。増殖した CD8 細胞がウイルス感染細胞を殺し、その刺激により CD8 細胞はアポトーシスで死ぬ。そのうちの一部はメモリー細胞となり、長期間個体中に存在する。CD8 細胞の標的細胞の殺傷効果は感染ウイルスにより差が生ずるが、CD8 細胞は γ -IFN や TNF を分泌したり、標的細胞のウイルス抗原や、MHC Class I, II の抗原発現を調節し殺傷する。しかし疾患の自然経過からみると CD8 細胞の機能は不十分であることは明らかで、100 億個のウイルスが無症候期においても毎日産生される⁹⁾。最近開発された T 細胞抗原受容体に認識されるテトラマーを用いると感染者から分離した CD8 細胞の抗原特異的な細胞を測定できる。同一感染者で CMV と HIV で比較してみると同じ程度の抗原特異的な CD8 細胞が表面にいるにもかかわらず HIV に対する殺傷効果は極めて弱いことが確認された。しかし IL-2

でその効果の増強が見られることより CD4 細胞の関与があることは明らかであるが、その他にも HIV に感染した抗原提示細胞の機能不全もその理由の一つに挙げられる。DC 上の DC-SIGN に結合した HIV-1 gp120 は CD4 T 細胞への感染を増強し CD4 細胞不全を生ずる。また HIV 感染者のマクロファージは T 細胞を刺激する分子の発現が低下し、アポトーシスを生ずる分子の増強が認められる (図 2)。HIV 感染者から由来したマクロファージは MHC クラス II と補受容体の CD80 と CD86 発現が低下する。さらに、fas, fasL 及び CD16 などのアポトーシスや刺激をもたらす分子が増加している。またこれらの細胞は IL12 の産生が低下し、反対に IL10 の産生増加が見られ、Th1 反応の低下がみられる。さらに慢性 HIV 感染者の CD8 細胞は CMV 感染標的細胞に遭遇した際には感染細胞を殺傷することができるが、HIV 感染細胞に対しては Perforin を発現することができず、殺傷能力を発揮できないとしている。その原因として、CD8 細胞の Effector である CCR7-細胞が前者においては CD45RA- が主であるが、後者においては CD45RA+ が主であり、HIV 特異的 CD8 細胞におい

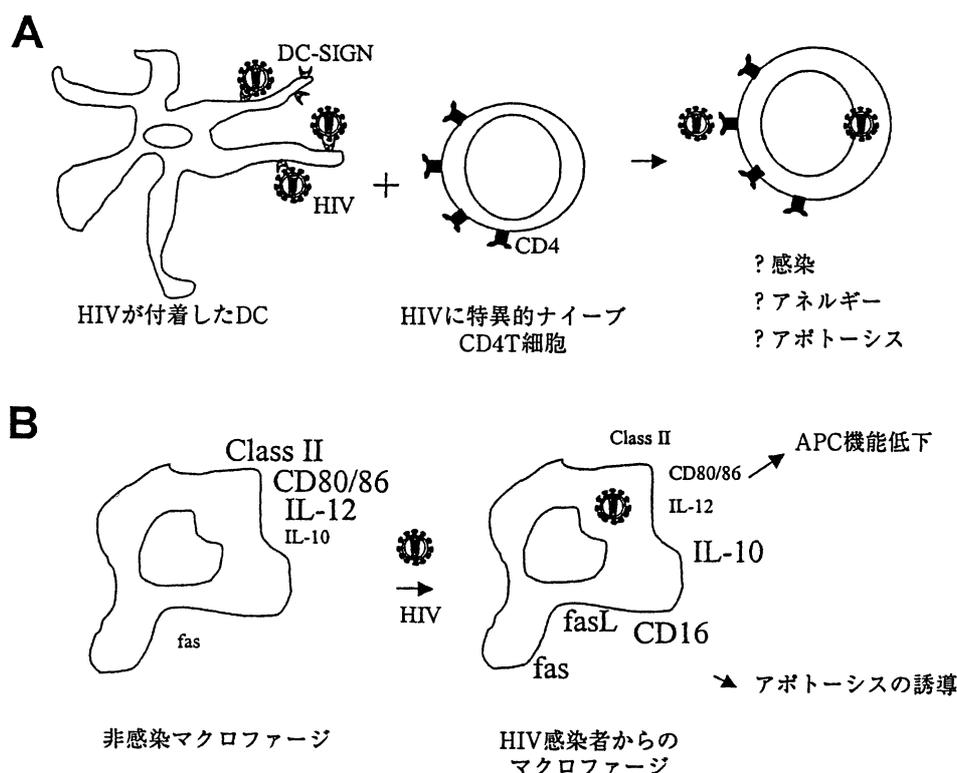


図 2 HIV 感染者の DC とマクロファージは抗原提示機能が低下する。

A : DC 上の DC-SIGN に結合した HIV の gp120 は CD4 T 細胞への感染を促進したりその活性を抑制したりする。

B : HIV 感染者由来のマクロファージは T 細胞を刺激する分子が減弱し、アポトーシスを促進する分子の発現が昂進している。ラベルの大きさが正常との比率を示している。

ては、キラー細胞の分化障害があることが示唆された⁹⁾。さらに感染者の細胞を解析すると以下のごとくの異常所見がCD8細胞において観察される。1. HIV-1 特異的テトラマー結合細胞のうち、そのテトラマーでIFNを産生できる細胞は25%しかいない。2. CD3と鎖とCD28分子の発現低下があり、抗原認識不全が推測される。3. 刺激伝達系の異常が存在し、lck, fyn, あるいはZAP70は長期生存者以外のHIV感染者では軒並み減少しているという。4. 活性化CD8細胞膜表面上にはnatural killer (NK) cell-inhibitory receptors (NKR) という抑制性の受容体が発現している。5. NKRsの発現を増強するIL-10, IL-15やTGFβもHIV感染者では増加している。最後にCD8の機能不全としてHIVの貯蔵庫であるLNへのアクセスの低下がある。ナイーブCD8細胞がリンパ節 high endothelial venules (HEVs) を介してリンパ節にホーミングするためにはL-selectin (CD62L), LFA-1さらには近年CCR7があり、HIV感染症ではメモリーもナイーブもCCR7が減少していることも明らかになっている¹⁰⁾。これらより真にウイルスが増殖している部位にCD8細胞が到達できないことを意味するのかもしれない。

HAARTによる免疫再構築

上述してきたごとくHIVと宿主との平衡関係はHIVの優勢のうちに病気が進行していく。途中でHIVの増殖を

急速にストップさせるような治療が開始されることにより事態は急激に変化する。最も代表される変化はウイルス量の著減である。このウイルス量の変化は血中に存在するgp120やtat蛋白の免疫抑制あるいは刺激状態の消失をもたらす。また感染マクロファージの機能低下や、それにより生じていたCD8細胞の機能不全も続いて回復すると思われる。しかしながらこれらのCD4細胞の機能改善に関してはどの程度が回復するかの基準が定かではない。ナイーブとメモリー細胞あるいはケモカイン受容体に対するモノクロナル抗体などあるいは、MHCと抗原によるテトラマーを用いて抗原特異的細胞の検出などがされている。これらの再構築に関しては次第にデータが集積されつつある。その前に正常人におけるT細胞の分化様式を考えてみたい(図3)。T細胞の由来は胸腺(Thymus)である。骨髓や胎児の肝臓で産生される血液幹細胞(HSC)は多系統に分化し、長期間自己複製を繰り返す¹¹⁾。HSCはCD34とThy-1抗原を有するがその他の抗原をほとんどもたない。そのうちCD38を有する細胞がT細胞に分化するが、中にはCD38-から分化する場合もある。分化は主として胸腺内で生ずる。胸腺内ではCD34抗原の低下が生じ、CD3-, 4-, 8-のTriple negative (TN)がT細胞の前駆体となる。そしてこれらがCD3+, 4+, 8- (intrathymic T progenitor (ITTP))に分化する。そしてCD3+, 4+, 8+のDouble positive細胞に分化していく。続いて胸腺内で、多

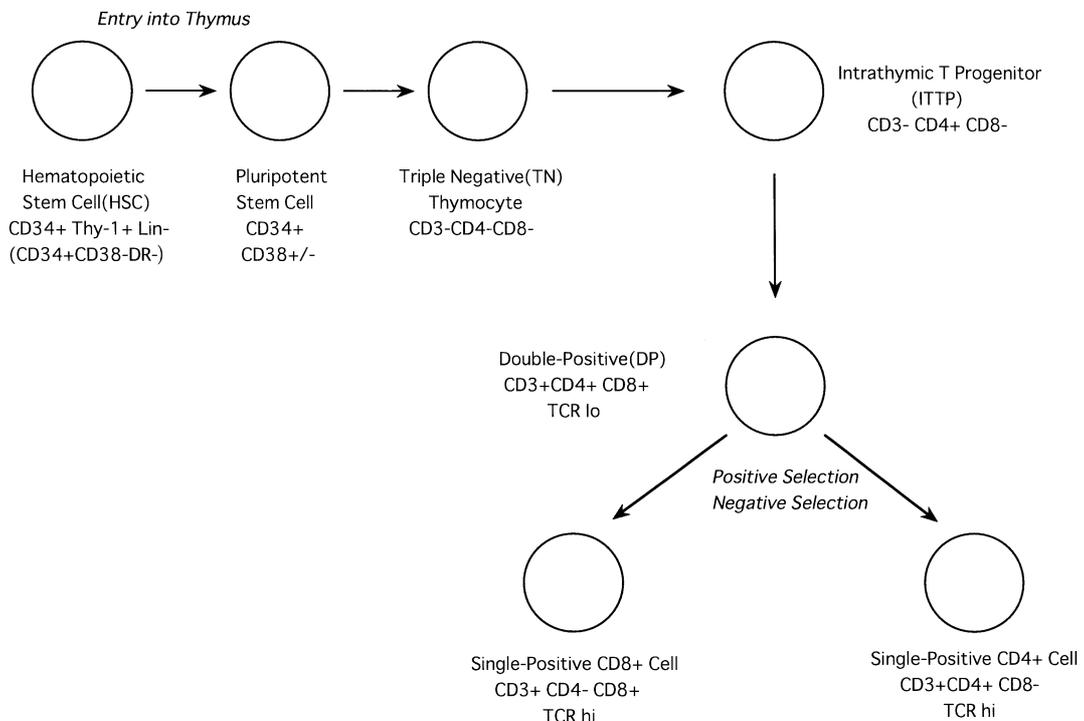


図3 ヒト胸腺T細胞の分化

数の抗原に反応できるようにポジティブセレクションが生ずる。その際には MHC class I 上の抗原ペプチドを認識する CD8+ と class II 上の抗原ペプチドを認識する CD4+ が増殖する。増殖したこれらの細胞の半分以上が続いて生ずるネガティブセレクションにて死滅する。このようにして、多種類の抗原に反応することが可能である一方自己抗原に反応しない T 細胞が選択されることになるが、その詳細な機構に関しては不明な点も多い。選択された T 細胞の胸腺内での増殖には IL-7 が関与するといわれる。胸腺外にて新たな抗原に出会うまでの細胞をナイーブ T 細胞と呼び、そのマーカーとなるのが CD45RA+ 抗原である (図 4)。CD45 抗原はチロシンフォスファターゼ活性を有するがそのアイソフォームで分子量が小さく (I α)、スライスにより新しく出現したエピトープを認識する抗体 CD45RO+ で認識される抗体を示す。ナイーブ細胞は CD62L というリンパ節の High endothelial venule (HEVs) に親和性を有するリガンドを発現している。このようなナイーブ T 細胞に T 細胞受容体 (TCR) とその補受容体の刺激があると CD45RA と CD62L の発現が低下し、メモリー T 細胞のマーカーである CD45RO 抗原が発現する。これらのメモリー T 細胞も CCR7 の発現様式によりその機能部位をわけることができる。

CD45RA-CCR7+ はリンパ節のホーミングに必須な CD62L 抗原を有しているが CD45RA-CCR7- の CD62L 発現は低い。このようなメモリー T 細胞のサイトカイン産生能に偏りが生じ TH1 や TH2 に進化していく。Ex vivo でリンパ組織に感染させ、メモリー T 細胞サブセットの HIV に対する感受性をみた実験では R5 が CD62L 陰性のサブセットに、X4 がより分化度の低いサブセットに感染

することが報告されている¹²⁾。

治療による免疫再構築

HIV 感染による免疫不全は CD4 細胞の減少にとどまらず、多岐にわたることを上述した。しかしながら、客観的な治療の効果の評価は CD4 によることが多く、数と機能の双方に回復の証拠がみられる。2年にわたる解析をみると、その効果は初期効果と長期効果に分類することができる。初期においては CD4 数の増加とウイルス量の減少がみられる。治療の後半において、CD4 細胞の抗原特異的な反応とサイトカイン産生の回復がみられるとされている¹³⁾。筆者らがみた一人の感染者のメモリー T 細胞のサブセット解析では CD4+, CD45RO+, CCR7- サブセットの回復が CCR7+ サブセットの回復より遅れることを示唆する所見が得られた¹⁴⁾ (図 5)。この機序に関しては、CCR7- に HIV がより感染しやすいという上述したことに関連しているかもしれない¹⁰⁾。そのほかにナイーブ T 細胞の回復はさらに先行するので、図 4 で示した成熟段階に準じて増加する可能性があると思われる。しかしながら HAART 治療においては HIV 特異的な CTL 活性の回復は見られない。無治療の患者ではウイルス量が低下していても強い CTL 活性が検出されるので、持続する抗原刺激が CTL の維持には必要と思われる。抗体は HIV 以外の CMV に対する抗体は上昇したりするが、HIV に対する抗体はむしろ低下傾向を示す¹⁵⁾。胸腺の大きさを CT スキャンで測定することは困難な点があるが、5 mm スライスで脂肪組織と実質組織を density で区別することにより、HAART 治療によるナイーブ T 細胞の増加は胸腺の肥大をも伴うことが明らかであると報告された。血清中の IL-7 値は胸腺に

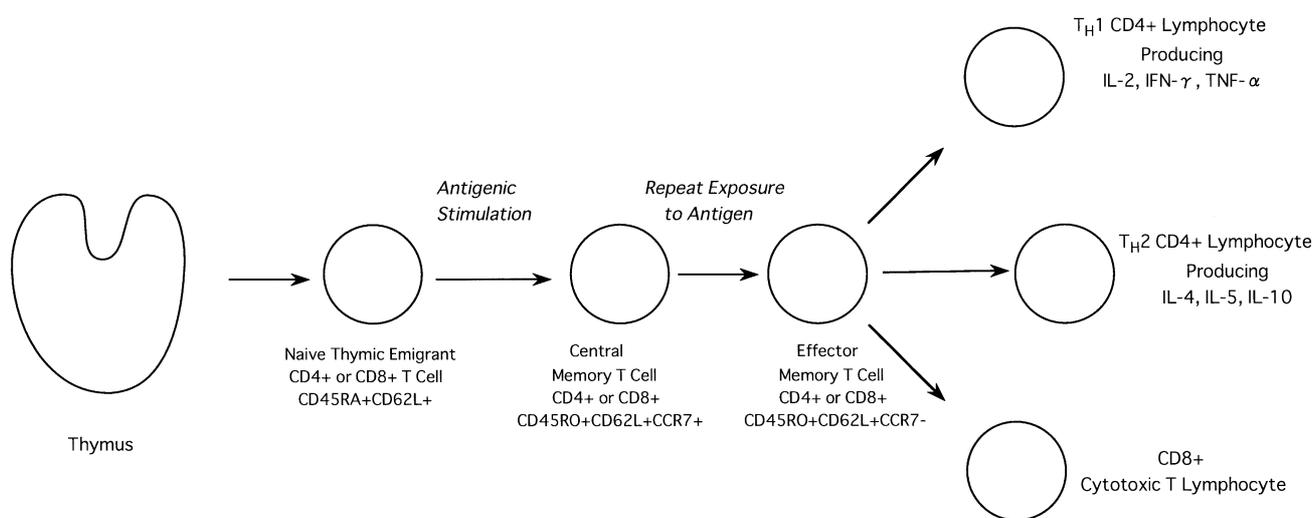


図 4 末梢におけるヒト T 細胞の分化

おける T 細胞の再生を反映していると思われる。HAART 治療が成功している患者においては、T 細胞の著明な再生を必要としていないためか IL-7 値が減少していることが観察されている¹³⁾。しかし別の CD4 数が 85 以下の患者で HAART 治療によりその数が 2-3 か月で、870-2140 に増加した特殊な患者群 (CD4-exploder) においては血清中の IL-7 量と末梢血リンパ球の IL-7 受容体の増加がみられた¹⁶⁾。しかし興味あることにこれらの患者においては、通常は再生にとって大事な胸腺が検出されていなく、その急激な増加がどこで生じたかは不明である。

新たな症候群 IRS

HAART 治療により血中 HIV 量を検出限界以下にまで低下させると、CD4 細胞数が増加し、免疫系の回復が見られる。しかしその過程で Immune Reconstitution Syndrome (免疫再構築症候群, IRS) と呼ばれる炎症反応が生じる。似たような現象は HIV- の患者においても古典的に知られていた¹⁷⁾。例えば骨髄移植後や化学療法後の好中球数の回復やステロイド治療の中止による場合に生じる。その際

の平均発症期間が疾患で異なり、肺アスペルギルスや肝臓・脾臓のカンジダ感染症では 8 日、B 型肝炎ウイルス、ウイルス肺炎では 21 日である。HIV 感染者の場合は抗酸菌感染症やクリプトコッカス感染症で 11 日となり、CMV, HBV, や HCV などのウイルス感染症では 42 日となる。真菌感染症のほうがウイルス感染症にくらべて治療開始から発生するまでの期間が長いので、病原体により発症機構が少しずつ異なることが推定される。HIV 感染者の IRS は上述してきたように、症状は以前存在していた日和見感染症に類似の症状であり、恐らく病原体に対するメモリー機構が症状悪化に貢献しているのだと思われる¹⁸⁾。興味あることに上述した当科の症例においては CCR7- のメモリー細胞の増加時期に沈静化していた帯状疱疹の悪化をみた¹⁴⁾。このサブセットはリンパ節ではなく、組織に遊走して炎症症状を生じるので、どのようなケモカイン受容体を発現するかは興味深い。帯状疱疹などの IRS は比較的穏やかであることが知られる。生じている炎症症状が IRS なのか原疾患の悪化なのかは治療方針決定に重要な意味を持つ。いくつかの日和見感染症での HIV 感染者に発症した際と HAART 中に発症した際の症状の差を表 2 に示した。しかし疾患によっては例えば PML などでは HAART 治療後急激な悪化で死亡することも報告されている¹⁹⁾。カリニ治療を開始して 18 日目より HAART 治療を開始した症例ではその 2 週間後に呼吸困難を伴う IRDS が生じ、PCR で BAL 液にカリニ真菌を検出したという²⁰⁾。カリニ肺炎の場合はカリニ肺炎の治療 3 週間後においてもカリニ真菌が肺組織に存在する。ウイルス量の著明な低下によりマクロファージや CTL の機能が回復し、さらにメモリー T 細胞が回復して強力な炎症反応が生じ ARDS となることもある。これらの症例は既存の抗原の存在による炎症反応であることを示唆している。一方で HAART を開始し、2 週間後に IRS を生じた症例では肺洗浄液中にカリニは検出できなかったが、CD4 の増加とともに異形の活性化された CD8 細胞が多数検出されたという示唆に富む報告もある²¹⁾。基本的にカリニ肺炎の場合はカリニの治療が終了してから HAART 治療の回復を待つべきであるが、どの程度待つべきかは判断に苦慮する。結核は通常その治療に

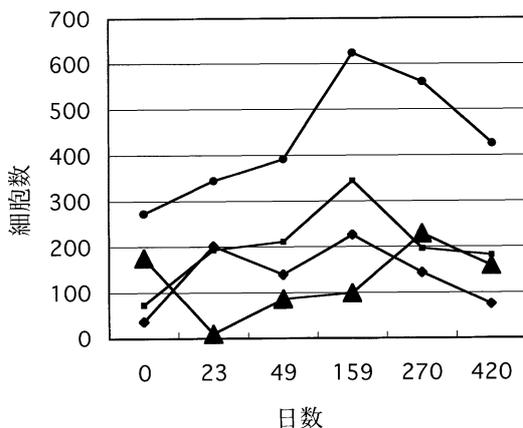


図 5 HAART 治療後のメモリー T 細胞サブセットの経時変化
 ●CD4 細胞 ■CD8 細胞 ◆CD4+, CD45RO+, CCR7+ 細胞 ▲CD4+, CD45RO+, CCR7- 細胞 文献 14 より改変

表 2 HAART 治療により生ずる日和見感染症と HAART をしていない時の症状

日和見感染症	通常の臨床症状	HAART 後の臨床症状
非定型抗酸菌症	播種性、体重減少、下痢、抗酸菌血症	リンパ節炎、肉芽腫、抗酸菌血症はまれ
サイトメガロウイルス感染症	網膜炎	網膜炎、硝子体炎、眼病疾患
クリプトコッカス感染症	髄膜炎は無症候、髄液白血球数は低値	明らかな髄膜炎と髄液中の白血球細胞増加
PML	神経損傷、MRI でコントラスト無しで低信号	神経損傷、MRI で低密度だが病変周囲で高信号
帯状疱疹	重症化しやすく合併症を伴う	軽少で合併症を伴わない

6 か月要するので、治療終了を待てないことも多々存在する。しかし抗結核剤と抗 HIV 剤の相互作用も知られている。少なくとも 4 剤治療する初期の 2 か月は、抗結核剤投与単独で行うことが推奨されている。特に CD4 値が 100 以下になった場合には初期の 2 か月中においても抗 HIV を併用することが提案された²²⁾。IRS は個々の日和見感染症において、発症に主として関与する細胞が異なっているゆえに多様である。代表的な個々の感染症における IRS のより詳細な所見については、平成 14 年のエイズ学会のシンポジウム特集の一貫として、各シンポジストが本誌に執筆する予定である。

文 献

- 1) Matzinger P : The danger model : A renewed sense of self. *Science* 296 : 301-305, 2002.
- 2) Kahn JO, Walker BD : Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 339 : 33-39, 1998.
- 3) Lingi Z, Leslie R, Tian H, Chris C, Jian Y, Wenjie Y, Andrew T, Marty M, Ho DH : Compartmentalization of surface envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 during acute and chronic infection. *J Virol* 76 : 9465-9473, 2002.
- 4) Zhang L, Yu W, He T, Yu J, Caffrey RE, Dalmasso EA, Fu S, Pham T, Mei J, Ho JJ, Zhang W, Lopez P, Ho DD : Contribution of human-defensin-1, -2 and -3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 298 : 995-1000, 2002.
- 5) Mangasarian A, Trono D : HIV gene products as manipulators of the immune system, (Pantaleo G, Walker BD eds), *Retrovirus Immunology*, Totowa, NJ, Human Press, p 109-p 123, 2001.
- 6) McCune J : Th4 dynamics of CD4 T-cell depletion in HIV diseases. *Nature* 410 : 974-979, 2001.
- 7) Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA : HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 417 : 95-98, 2001.
- 8) Hioe CE, Tuen M, Chien PJ, Jones G, Ratto-Kim S, Norris PJ, Moretto WJ, Nixon DF, Gorny MK, Zolla-Paznor S : Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 gp120 presentation to CD4 T cells by antibodies specific for the CD4 binding domain of gp120. *J Virol* 75 : 10950-10957, 2001.
- 9) Lieberman J, Shankar P, Manjunath N, Andersson J : Dressed to kill? A review of why antiviral CD8 T lymphocytes fail to prevent progressive immunodeficiency in HIV-1 infection. *Blood* 98 : 1667-1677, 2001.
- 10) Harari A, Rizzardi GP, Ellefsen K, Ciuffreda D, Champagne P, Bart P-A, Kaufmann D, Telenti A, Sahli R, Tambussi G, Kaiser L, Lazzarin A, Perrin L, Pantaleo G : Analysis of HIV-1- and CMV-specific memory CD4 T-cell responses during primary and chronic infection. *Blood*, 100 : 1381-1387, 2002.
- 11) Komanduri KV, McCune JM : Development and reconstitution of T-lymphoid immunity, (Pantaleo G, Walker BD eds), *Retrovirus Immunology*, Totowa, NJ, Human Press, p 79-p 107, 2001.
- 12) Gondois-Rey F, Grivel JC, Biancotto A, Pion M, Vigne R, Margolis LB, Hirsh I : Segregation of R5 and X4 HIV-1 variants to memory T cell subsets differentially expressing CD62L in ex vivo infected human lymphoid tissue. *AIDS* 16 : 1245-1249, 2002.
- 13) Clerici M, Seminari E, Maggiolo F, Pan A, Migliorino M, Trabattoni D, Castelli F, Suter F, Fusi ML, Minolo L, Carosi G, Maserati R : Early and late effects of highly active antiretroviral therapy : a 2 year follow-up antiretroviral-treated and antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients. *AIDS* 16 : 1767-1773, 2002.
- 14) Okada S, Kikuchi M, Hasegawa H, Ishikawa M, Ohno I, Kaku M, Hattori T : Delayed recovery of effector memory CD4+ T cells by highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV-1 infection. *Tohoku J Exp Med* 196 : 213-218, 2002.
- 15) Deayton JR, Sabin CA, Britt WB, Jones IM, Wilson P, Johnson MA, Griffiths PD, Emery VC : Rapid reconstitution of humoral immunity against cytomegalovirus but not HIV following highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 16 : 2129-2135, 2002.
- 16) Mussini C, Pinti M, Borghi V, Nasi M, Amorico G, Monterastelli E, Moretti L, Troiano L, Esposito R, Cossarizza A : Features of 'CD4-exploders', HIV-positive patients with an optimal immune reconstitution after potent antiretroviral therapy. *AIDS* 16 : 1609-1616, 2002.
- 17) Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM : Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 30 : 882-892, 2000.
- 18) DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ : Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after

- initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 133 : 447-454, 2000.
- 19) Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL : Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 35 : 1250-1257, 2002.
- 20) Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM : Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 35 : 491-493, 2002.
- 21) Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G : Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 3 : 207-211, 2002.
- 22) Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL : Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 16 : 75-83, 2002.