

## 症例報告

## HAART 中に Graves 病を発症した HIV 感染症例

守谷 研二, 天野 景裕, 佐々木昭仁, 山中 晃,  
藤田 進, 内田 泰斗, 福武 勝幸  
東京医科大学臨床検査医学講座

**目的:** HAART 開始 31 カ月後に急激に CD4+ が上昇し, 自己免疫疾患である Graves 病を発症した HIV 陽性症例 1 例を経験したので報告する。

**症例:** 32 歳, 男性。1999 年 7 月に, CD4+ 2/μl, HIV-RNA 2.4×10<sup>5</sup> copies/ml で HIV 感染症と診断された。同年 8 月より d4T+3TC+EFV による HAART を開始した。その直後に CMV 肺炎様, CMV 食道炎様の病変が出現したが, GCV 投与により消失した。また, 抗酸菌感染が原因と考えられる腹部リンパ節炎も出現し, CAM+EB+RFB+INH+PZA を投与した。症状は遷延したが, 2001 年 8 月の Ga シンチグラフィにて病変の消失を確認した。この間 CD4+ は 50~100/μl を推移していた。2002 年 1 月より急激に CD4+ が増加し, 同年 3 月に甲状腺の腫脹と全身倦怠, 動悸を認め, 甲状腺機能検査の結果, Graves 病と診断した。チアマゾール開始後, 症状は軽快した。

**考察:** HAART 開始後は日和見感染症や日和見腫瘍だけでなく, 自己免疫疾患の発症も念頭に置くことが必要と思われた。

**キーワード:** Graves 病, 免疫再構築症候群, HIV, HAART

日本エイズ学会誌 5 : 158-162, 2003

## 緒 言

近年, 多剤併用抗レトロウイルス療法 (Highly active antiretroviral therapy : HAART) の導入により, 多くのヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染者において CD4 陽性 T 細胞 (CD4+) の増加と, HIV-RNA 量の抑制が可能となった。その結果, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) を発症し死亡する患者数は著しく減少したが, 一方で耐性ウイルスの出現や抗 HIV 薬による様々な副作用が治療上の大きな問題となっている。また, HAART 後の免疫能回復過程で日和見感染症や日和見腫瘍の顕性化という現象が起こり得ることも知られている。これが免疫再構築症候群であるが, 我々は HAART 開始 31 カ月後に急激に CD4+ が上昇し, 自己免疫疾患である Graves 病を発症した 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

32 歳, 日本人男性。1993 年に帯状疱疹の罹患歴あり。家族歴に特記すべきものなし。

## 臨床経過 (図 1)

1999 年 7 月, 体重減少と発熱を主訴に当院初診し, HIV 感染症の診断を受ける。CD4+ 2/μl, HIV-RNA 2.4×10<sup>5</sup> copies/ml であった (表 1)。同年同月よりスルファメトキサゾール 400 mg/トリメトプリム 80 mg 合剤 (ST) 1 錠+クラリスロマイシン (CAM) 800 mg によるカリニ肺炎, 非定型抗酸菌感染症に対する予防投与を開始した後, 同年 8 月よりサニルブジン (d4T) 60 mg+ラミブジン (3TC) 300 mg+エファビレンツ (EFV) 600 mg にて HAART を開始した。その後, 肺野結節影と食道潰瘍が出現したが, 同年 9 月からのガンシクロビル (GCV) 600 mg 静脈投与により, 両病変とも消失した。

一方, HAART 開始後に複数の傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。2000 年 3 月よりエタンブトール (EB) 750 mg+リファブチン (RFB) 300 mg+イソニアジド (INH) 300 mg+ピラジナマイド (PZA) 1,500 mg による抗結核治療を開始した。症状が遷延したため, 2000 年 12 月に開腹生検術を施行したが, 確定診断には至らなかった。その後, 抗結

著者連絡先: 守谷研二 (〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
東京医科大学臨床検査医学講座)  
Fax : 03-3340-5448  
E-mail : moriken@tokyo-med.ac.jp

2003 年 3 月 25 日受付 ; 2003 年 7 月 14 日受理

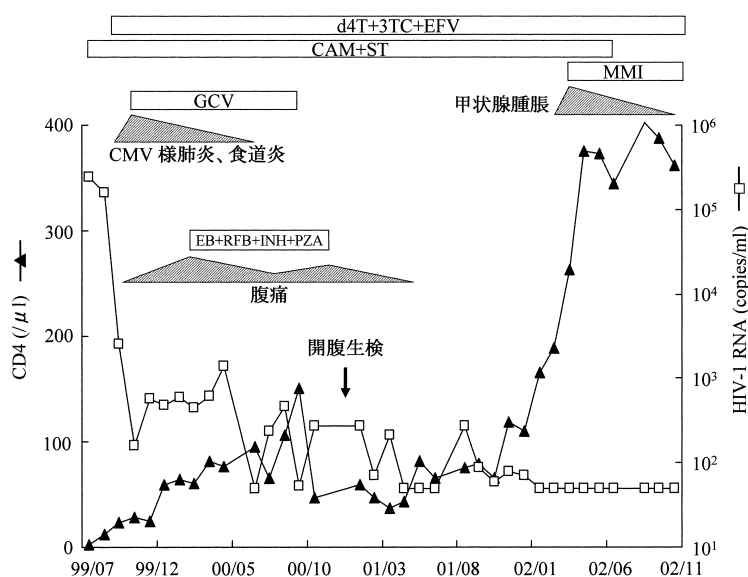


図 1 臨床経過図

核治療を中断し経過観察としたところ、リンパ節の腫大は認めなくなり、2001年8月のガリウムシンチグラフィにて病変の消失を確認した。

HAART 開始 29 カ月後となる 2002 年 1 月より、それまで  $50/\mu\text{l}$  から  $100/\mu\text{l}$  程度で推移していた  $\text{CD4}+$  が急激に上昇し始め、3 月には動悸と全身倦怠を伴う甲状腺の腫脹が出現した。眼球突出は認めなかった。フリーサイロキシン (FT4)、フリー・トリヨードサイロニン (FT3) の上昇と甲状腺刺激ホルモン (TSH) の低下を認め、抗 TSH 受容体抗体とマイクロゾームテストが陽性であり Graves 病と診断した (表 1)。HAART を継続したままチアマゾール (MMI) を  $30\text{mg}$  で投与開始し、甲状腺機能、甲状腺腫脹、頻脈とも軽快しつつあり、MMI は暫減中である (図 2)。免疫能も安定した状態を保っている。

## 考 察

免疫再構築症候群は前述のように免疫能回復時に免疫不全症状を呈する現象で、治療開始から 8 週間以内で非定型抗酸菌性限局性リンパ節炎、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、カリニ肺炎、悪性リンパ腫などが再発するまたは増悪するとされている<sup>1-4)</sup>。本症例も HAART 開始直後に、CMV 肺炎、CMV 食道炎、非定型抗酸菌性限局性リンパ節炎と考えられる病変が出現している。HAART 開始直後にはメモリー  $\text{CD4}+$  のみが増加してナイーブ  $\text{CD4}+$  は遅れて増加するため、このアンバランスな  $\text{CD4}+$  の増加が免疫再構築症候群の原因とする説もあるが<sup>5)</sup>、非定型抗酸菌症や肺結核などでは  $\text{CD4}+$  が全く増加しな

い時期から免疫再構築症候群を起こしてくることもあり、この説のみでは説明がつかない点も多い。

Graves 病は「TSH 様に作用する抗 TSH 受容体抗体産生によって引き起こされる、びまん性過形成性甲状腺腫を伴う甲状腺機能亢進症」と定義される甲状腺疾患である。有病率は人口の 0.1% から 1% とされ、男女比は 1 : 10 とされている。臨床症状は Merseburg の 3 徴 (甲状腺腫、眼球突出、頻脈) が特徴的である。その病因は定義のように甲状腺刺激抗体 (IgG 抗体) の出現によるとされるが、自己反応性 T 細胞の出現等の細胞性免疫の異常も関与していると考えられている<sup>6)</sup>。

HAART 開始後、Graves 病を発病した例は本邦では報告はないが、海外では計 9 例報告されている (表 2)<sup>7-9)</sup>。いずれの症例も、日和見感染症や日和見腫瘍発症といった一般的な免疫再構築症候群と比較して、HAART 開始後時間が経過して Graves 病を発症しているのが特徴的である。また、いずれの症例も d4T と 3TC を服用していた。本症例も同薬剤を服用しており、症例数が少ないため判断は難しいが、これらの薬剤と Graves 病の発症との関係も完全には否定できない。

Graves 病は自己免疫疾患であり、日和見感染症や日和見腫瘍ではないので免疫再構築症候群の範疇に入るか否かは議論の余地がある。実際、C 型肝炎ウイルスと HIV の重複感染者における HAART 後の肝機能の増悪は免疫再構築によるものではないとの考えもあり<sup>10)</sup>、前述の HAART 後に発症した Graves 病に関するいずれの論文<sup>7-9)</sup> も免疫再構築症候群という表現は用いていない。しかし、「再構築」の正確な概念は未だ存在せず、またその結果起こる疾患の

表 1 初診時と Graves 病発症時の血液検査データの比較

検査項目 (括弧内は当院での基準値)	初診時	Graves 病診断時
WBC (2,700-8,800/ $\mu$ l)	5,600/ $\mu$ l	7,600/ $\mu$ l
RBC (3.7-5.4 $\times 10^6$ / $\mu$ l)	4.47 $\times 10^6$ / $\mu$ l	4.59 $\times 10^6$ / $\mu$ l
Hb (11.0-17.0 g/dl)	12.1 g/dl	14.9 g/dl
PLT (140.0-340.0 $\times 10^3$ / $\mu$ l)	220 $\times 10^3$ / $\mu$ l	341 $\times 10^3$ / $\mu$ l
Neu (42.0-74.0%)	37.9%	66.0%
Eo (0.0-6.0%)	0.7%	0.8%
Ba (0.0-2.0%)	0.2%	0.1%
Lym (19.0-47.0%)	12.4%	25.5%
Mo (2.0-8.0%)	48.8%	7.6%
CRP (<0.3 mg/dl)	1.9 mg/dl	<0.3 mg/dl
CD4	2 $\mu$ l	263/ $\mu$ l
CD4% (25-56%)	0.3%	13.6%
CD8	不明	1,000/ $\mu$ l
CD8% (17-44%)	不明	51.6%
HIV-RNA	2.4 $\times 10^5$ copies/ml	<5.0 $\times 10^1$ copies/ml
HBsAg	陰性	検査せず
HCVAb	陰性	検査せず
RPR	陰性	検査せず
TPHA	陰性	検査せず
FT3 (2.47-4.3 ng/dl)	検査せず	>25 ng/dl
FT4 (0.95-1.8 ng/dl)	検査せず	6.8 ng/dl
TSH (0.2-5 $\mu$ U/ml)	検査せず	<0.2 $\mu$ U/ml
抗 TSH 受容体抗体	検査せず	91.2%
マイクロゾームテスト	検査せず	陽性

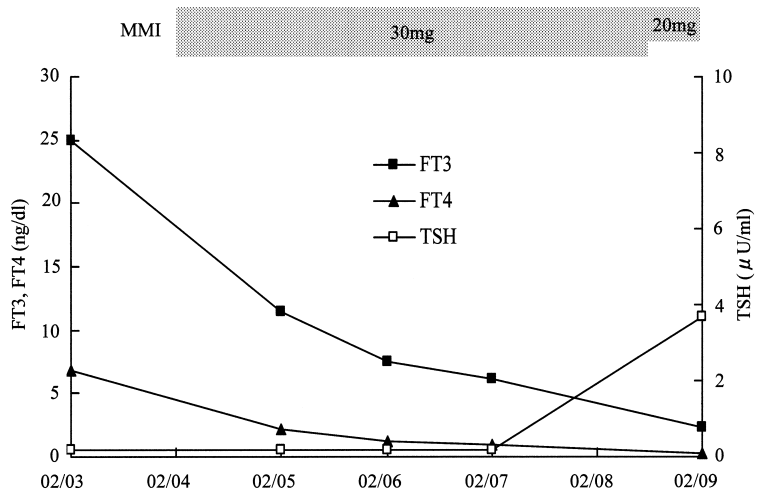


図 2 甲状腺機能の推移

表 2 各報告者の症例と本症例の比較

報告者	Gilquin ら <sup>7)</sup>			Sereti ら <sup>8)</sup>	Jubault ら <sup>9)</sup>					本症例
	41 歳	42 歳	36 歳	30 歳	36 歳	41 歳	42 歳	24 歳	42 歳	
年齢	41 歳	42 歳	36 歳	30 歳	36 歳	41 歳	42 歳	24 歳	42 歳	32 歳
性別	女性	男性	男性	男性	男性	女性	男性	男性	男性	男性
HAART 内容	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T	d4T
	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC	3TC
	IDV	IDV	RTV	NFV	RTV	IDV	IDV	IDV	IDV	EFV
HAART 開始から Graves 病診断までの期間	19 カ月	16 カ月	22 カ月	17 カ月	22 カ月	22 カ月	20 カ月	14 カ月	15 カ月	31 カ月
HAART 開始時の CD4+	140/ $\mu$ l	62/ $\mu$ l	0/ $\mu$ l	64/ $\mu$ l	0/ $\mu$ l	14/ $\mu$ l	62/ $\mu$ l	16/ $\mu$ l	0/ $\mu$ l	2/ $\mu$ l
Graves 病発症診断時の CD4+	360/ $\mu$ l	340/ $\mu$ l	163/ $\mu$ l	697/ $\mu$ l	163/ $\mu$ l	360/ $\mu$ l	340/ $\mu$ l	460/ $\mu$ l	166/ $\mu$ l	263/ $\mu$ l

IDV ; Indinavir, RTV ; Ritonavir, NFV ; Nelfinavir

はっきりとした定義もなされていない。したがって、「免疫能回復時の不安定な免疫状態にて起こり得る疾患」という意味で自己免疫疾患も“広義の”免疫再構築症候群と言えらるると考えられる。

HIV 感染者に合併する自己免疫疾患としては特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病，血管炎，多発性筋炎，皮膚筋炎，原発性胆汁性肝硬変症といった Graves 病と同様の臓器特異的自己免疫疾患のほかに全身性エリテマトーデス，抗リン脂質抗体症候群といった全身性自己免疫疾患も挙げられる<sup>11,12)</sup>。いずれの自己免疫疾患も，制御性 CD4+ と呼ばれる細胞群による自己反応性 CD4+ の排除・不応答化作用の破綻という細胞性免疫の異常が関与していると考えられるようになってきている<sup>13)</sup>。Zandman-Goddard ら<sup>11)</sup>によると，HIV 感染者の病期を急性感染期を第 I 期，無症候期を第 II 期，AIDS 発症期を第 III 期，HAART 後の免疫能回復時を第 IV 期と分類すると，自己免疫疾患発症にはある閾値以上の CD4+ 数が必要のため，その発症リスクは第 I 期，第 II 期，第 IV 期に高いとしている。ただし，乾癬やシェーグレン症候群のような CD8 陽性細胞数（CD8+）が優位な時にみられる自己免疫疾患は第 III 期でも起こり得るとしている。

## おわりに

HAART 開始 31 カ月後に Graves 病を発症した 1 例を経験した。HIV 感染者においては，自己免疫疾患の発症も念頭に置いて診療に望むことが必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Lederman MM, Valdez H : Immune restoration with antiretroviral therapies. JAMA 284 : 223-228, 2000.
- 2) 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.
- 3) Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telenti A : AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. The Swiss HIV cohort study. JAMA 282 : 2220-2226, 1999.
- 4) Collazos J, Ojanguren J, Mayo J, Martinez E, Ibarra S : Lymphoma developing shortly after the onset of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. AIDS 16 : 1304-1306, 2002.
- 5) Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J : Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. Science 277 : 112-116, 1997.
- 6) Weetman AP : Graves' disease. N Engl J Med 343 : 1236-1248, 2000.
- 7) Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD : Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. Lancet 352 : 1907-1908, 1998.
- 8) Sereti I, Sarlis NJ, Arioglu E, Turner ML, Mican JM : Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy. AIDS 15 : 138-140, 2001.

- 9) Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, Kazatchkine MD, Gilquin J, Viard JP : Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 4254-4257, 2000.
- 10) Martin-Carbonero L, Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Gonzalez-Lahoz J, Soria V : Liver injury after beginning antiretroviral therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients is not related to immune reconstitution. *AIDS* 16 : 1423-1425, 2002.
- 11) Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y : HIV and autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 1 : 329-337, 2002.
- 12) 松田重三 : 自己免疫疾患としての HIV 感染症. *日本エイズ学会誌* 4 : 108-115, 2002.
- 13) Coutinho A, Hori S, Carvalho T, Caramalho I, Demengeot J : Regulatory T cells : the physiology of autoreactivity in dominant tolerance and "quality control" of immune responses. *Immunol Rev* 182 : 89-98, 2001.

## An HIV-positive Patient Who Developed Graves' Disease under HAART

Kenji MORIYA, Kagehiro AMANO, Akihito SASAKI, Koh YAMANAKA,  
Susumu FUJITA, Taito UCHIDA and Katsuyuki FUKUTAKE  
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

**Objective** : We encountered an HIV-positive patient who developed Graves' disease 31 months after starting HAART.

**Case** : HIV infection was diagnosed in a 32-year-old man in July, 1999. The CD4<sup>+</sup> count at the time was 2/ $\mu$ l, and the HIV-RNA load was  $2.4 \times 10^5$  copies/ml. He had been prescribed d4T+3TC+EFV since August, 1999. CMV-like pneumonia and CMV-like esophagitis developed immediately after starting HAART, but the lesions disappeared after administration of GCV. In addition, swollen abdominal lymph nodes resembling tuberculous lymphadenitis appeared, and he was prescribed CAM+EB+RFB+INH+PZA. His symptoms continued prolonged, but the lesions disappeared on Ga scintigraphy in August, 2001. During that period, the CD4<sup>+</sup> count ranged from 50/ $\mu$ l to 100/ $\mu$ l. The CD4<sup>+</sup> count suddenly increased in January, 2002 and thyroid gland swelling, palpitations, and general malaise appeared in March, 2002. Graves' disease was diagnosed on the basis of thyroid function tests. Thiamazole relieved his symptoms.

**Comment** : After starting HAART, careful follow-up to detect the onset of autoimmune disease, as well as opportunistic infection and opportunistic tumor, is necessary.

**Key words** : Graves' disease, Immune Reconstitution Syndrome, HIV, HAART