

症例報告

ドルテグラビルを含む抗 HIV 療法が奏効した 急性 HIV 感染による血球貪食症候群症例

小川 孔幸¹⁾, 柳澤 邦雄¹⁾, 石崎 卓馬¹⁾, 内藤 千晶¹⁾, 三原 正大¹⁾, 内海 英貴¹⁾,
半田 寛¹⁾, 石崎 芳美²⁾, 兒玉 知子³⁾, 合田 史⁴⁾, 野島 美久¹⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科, ²⁾ 群馬大学医学部附属病院看護部, ³⁾ 同 薬剤部,

⁴⁾ 国立病院機構高崎総合医療センター総合診療科

背景: HIV 感染症に関連したウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) の報告は稀であり, その治療法は確立されていない。今回, 急性 HIV 感染に VAHS を合併した症例を経験したので報告する。

症例: 30 代男性。X 年 6 月発熱, 筋肉痛, 咽頭痛, 嘔吐を主訴に前医に入院した。肝機能障害, 汎血球減少が進行し, HIV 感染が判明したため, 当院に転院となる。汎血球減少, フェリチン高値を認め, 骨髓検査で血球貪食像を認めた。CD4 数 36/μL, HIV-RNA 1.8×10^6 copies/mL, Western-Blot 法は判定保留で急性 HIV 感染に伴う VAHS と診断した。全身状態不良で汎血球減少も進行していたため, 第 2 病日よりドルテグラビル (DTG) を含む抗 HIV 療法 (ART: DTG+TDF/FTC) を開始した。直後に VAHS の諸症状は軽快し, 血球減少と肝機能障害も速やかに改善した。HIV-RNA は 10 週で検出感度以下に到達し, CD4 数も速やかに上昇した。以降も服薬アドヒアランス良好で HIV 感染症は良好にコントロールされている。

結論: 検索範囲で急性 HIV 感染による VAHS に DTG を含む ART が有効であった報告はない。インテグラーゼ阻害薬は急性感染期に早期にウイルス量を減少させることから, VAHS のような重篤な合併症状のコントロールに有用である可能性がある。

キーワード: 急性 HIV 感染, 血球貪食症候群, ドルテグラビル

日本エイズ学会誌 18: 168-173, 2016

緒 言

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の急性感染症状は, 通常感染後数日から数週間で出現する。頻度の高い症状は, 発熱・咽頭痛・頭痛・リンパ節腫脹等と非特異的であり, 急性上気道炎や扁桃炎, 伝染性単核球症 (IM) などと診断されることも少なくない。近年, 急性期症状の緩和, ウイルス貯留量の減少や他者への感染リスク低減を目的として, 急性 HIV 感染症に対して早期抗 HIV 療法 (ART) 導入が推奨されるようになってきた¹⁾。

血球貪食症候群 (HPS) の原疾患としては悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫), 膠原病, ウイルス感染等があげられている。ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) は, 致死的となりうる病態であり, 最も多い原因ウイルスは, EB ウイルス (EBV) である²⁾。HIV 感染症に関連した VAHS の報告は比較的稀であり, その治療法は確立されていない³⁾。

今回我々は, VAHS を合併した急性 HIV 感染症の症状改善に dolutegravir (DTG) を含む早期の ART が著効した

著者連絡先: 小川孔幸 (〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科)

2015 年 12 月 16 日受付; 2016 年 3 月 1 日受理

症例を経験したため, その治療経過を若干の文献的考察を交えて報告する。

症例報告

症例: 30 代, 男性。

主訴: 発熱, 全身倦怠感。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 女性ホルモン剤の使用歴あり。

性指向: バイセクシャル。

現病歴: X 年 6 月中旬より発熱, 咽頭痛, 全身関節痛, 下痢が出現し, 近医にて抗菌薬投与を受けるも改善しなかった。頸部リンパ節腫脹と肝機能障害を認め, 末梢血に異型リンパ球を認めたため, 伝染性単核球症として前医に入院した。入院後も肝機能障害の悪化と血球減少の進行があり, HIV スクリーニングを施行されたところ陽性が判明したため, 7 月初旬に当科転院となった。

初診時現症: 身長 172 cm, 体重 58.2 kg, 体温 38.3°C の発熱あり, 倦怠感で終日臥床していた。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし。扁桃腫脹あり。両側頸部に無痛性で小指頭大のリンパ節腫脹を数カ所触知した。呼吸音は正常で, 心雑音なし。両側乳房の発達あり。腹部は平坦・軟で

腸蠕動も良好，肝脾触知せず。四肢浮腫なし，両側精巣萎縮あり。

入院時血液検査所見（表1）：Hb 12.1 g/dL と軽度貧血あり，網赤血球数は 0.4 万/ μ L と低下していた。白血球数は 800/ μ L と著明に減少し，異型リンパ球の出現あり。また，血小板減少（5.4 万/ μ L）も認めた。血清鉄 48 μ g/dL と低値で，フェリチンは 47,841 ng/mL と著増していた。凝固系検査は，APTT 43.5 秒と延長し，PT は正常であった。FDP，D-dimer の上昇あり。生化学検査では，肝胆道系酵素の著明な上昇（AST 565 U/L，ALT 337 U/L，LDH 3,223 U/L，ALP

1,023 U/L， γ -GTP 250 U/L）を認めた。また，軽度の CRP 上昇，中性脂肪高値（TG 900 mg/dL）あり。ホルモン検査でテストステロン低下と LH・FSH の上昇を認めた。HIV 関連検査は，CD4 陽性リンパ球数は 36/ μ L と著減していた。表2に HIV 関連検査の推移を示す。入院時のスクリーニング検査で IC 法陽性，PA 法陰性，CLIA 法陽性，CLEIA 法陽性であった。確認検査の Western-Blot（WB）法は判定保留で，HIV-RNA（PCR 法）は 1.8×10^6 copies/mL と高値であり，急性 HIV 感染症が示唆された。EBV・CMV は既感染パターンであった。

表 1 入院時血液検査所見

血算		生化学検査		ウイルス関連検査		ホルモン検査	
Hb	12.1 g/dL	TP	6.4 g/dL	CD4 ⁺ lym	36/ μ L	LH	13.8 mIU/mL
WBC	800/ μ L	Alb	3.5 g/dL	HIV-RNA	1.8×10^6 copies/mL	FSH	14.3 mIU/mL
Neu	82.0%	T-bil	0.3 mg/dL	HBs-Ag	(-)	プロラクチン	11.6 ng/mL
Eos	0.0%	AST	565 U/L	HBs-Ab	(+)	テストステロン	1.07 ng/mL
Baso	0.0%	ALT	337 U/L	HBc-Ab	(-)	プロゲステロン	<0.2 ng/mL
Mono	8.0%	LDH	3,223 U/L	HCV-Ab	(-)	エストラジオール	<14.0 pg/mL
Lymp	7.0%	ALP	1,023 U/L	HTLV-1-Ab	(-)		
Aty-lym	3.0%	γ -GTP	250 U/L	EBV EA IgG	(-)		
Plt	5.4×10^4 / μ L	BUN	8 mg/dL	EBV EBNA IgG	(+)		
Ret	0.4×10^4 / μ L	Cr	0.57 mg/dL	EBV VCA IgG	(+)		
		Na	135 mEq/L	EBV VCA IgM	(-)		
凝固検査		K	3.7 mEq/L	CMV IgG	(+)		
PT%	100%	Cl	99 mEq/L	CMV IgM	(-)		
APTT	43.5 s	Fe	48 μ g/dL				
Fib	168 mg/dL	UIBC	221 μ g/dL				
FDP	29.2 μ g/mL	Feritin	47,841 ng/mL				
D-dimer	17.6 μ g/mL	Glu	105 mg/dL				
		LDL-C	32 mg/dL				
		TG	900 mg/dL				
		sIL-2R	1,077 U/mL				
		CRP	0.29 mg/dL				

表 2 HIV 関連検査の推移

	スクリーニング検査				確認検査		リンパ球サブセット検査	
	CLIA 法 (S/CO)	CLEIA 法 (C.O.I)	IC 法	PA 法	WB 法	PCR 法 (copies/mL)	CD4 (/ μ L)	CD4/8
第 1 病日	64.9	>15	+	-	±	1,846,960	36	0.78
第 4 病日	73	>15	+	-	±	NA	NA	NA
第 14 病日	0.7	1	+	-	±	17,507	662	1.04
第 23 病日	150.5	>15	+	+	+	NA	NA	NA
第 60 病日	1.5	6.2	+	+	+	58	436	0.73

CLIA（化学発光免疫測定）法：アーキテクト・HIV Ag/Ab コンボアッセイ。CLEIA（化学発光酵素免疫測定）法：ルミパルスプレスト HIV Ag/Ab。IC（イムノクロマト）法：ダイナスクリン・HIV1/2。PA（粒子凝集）法：ジェネディア HIV-1/2 ミックス PA。WB（Western-Blot）法：ラブプロット 1,2。PCR 法：コバス TaqMan HIV-1「オート」v2.0。

骨髓穿刺 (図1) : 入院日に施行した骨髓穿刺検査では、軽度低細胞性骨髓で、巨核球系は軽度過形成、血球貪食像とヘモジデリン沈着を認めた。

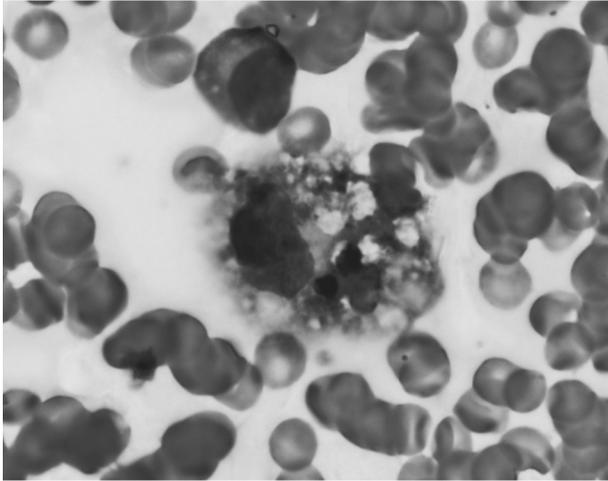


図1 入院時の骨髓穿刺所見
やや低形成骨髓で、血球貪食像を散見する。ヘモジデリン沈着あり。

全身造影CT検査 : Day 2 に施行した造影CTで両側口蓋扁桃の軽度腫大、両側頸部・顎下・縦隔・腋窩・鼠径に多発リンパ節腫脹、肝脾腫を認めた。また、両側乳房の高度発達と両側精巣萎縮あり。

臨床経過 (図2) : 血球貪食症候群の診断にはHPS/HLH診断基準 (2009年のHLH-2004改定案)⁴⁾ が用いられる。本症例は、入院時に発熱、脾腫、汎血球減少と著明な肝機能障害を認め、A項目のすべてを満たし、かつフェリチン著増、sIL-2R上昇、骨髓穿刺で血球貪食像を呈し、B項目を3項目満たしたため、上述の診断基準に準じて血球貪食症候群と診断した。また、血中HIV-RNA陽性かつWB法で判定保留であり、CTで全身リンパ節腫脹、肝脾腫を認めたため、急性HIV感染症と診断した。また明らかな悪性腫瘍の所見なく、EBV・CMVの急性感染は否定的であったため、急性HIV感染に伴うVAHSと診断した。全身状態不良で血球減少も高度に進行していたため、早急な治療介入が必要と判断し、入院同日からドルテグラビル (DTG) + ツルバダ (TDF/FTC) によるARTを開始した。治療反応性は非常に良好で、第7病日には倦怠感・発熱等の臨床症状は軽快し、白血球数は正常化した。また、第14病日

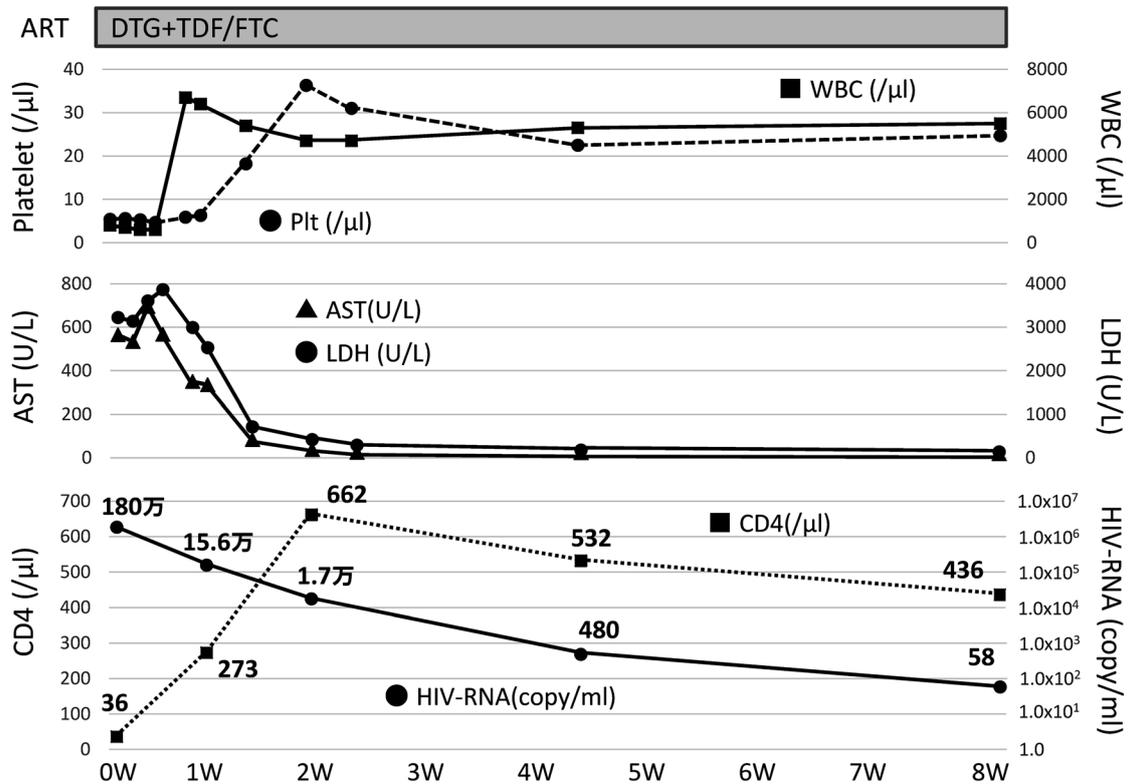


図2 臨床経過

当院転院後のVAHS急性期の8週間の臨床経過を示す。最上段の図 : ART regimen ; 上段グラフ : 血小板数 (●), 白血球数 (■) ; 中段グラフ : AST (▲), LDH (●) ; 下段グラフ : CD4陽性リンパ球数 (■), HIV-RNA量 (●)。

の時点で血小板数および肝機能も正常化した。CD4 陽性リンパ球数は急峻に回復し、第 14 病日時点で 500/μL 以上に上昇した。HIV-RNA 量は 1log/週のペースで減少した。良好な治療効果が得られたため、約 3 週間の入院期間で退院となり、以降は外来で ART を継続している。ART 開始後 50 週が経過したが、HIV-RNA 量は治療第 10 週以降感度以下を維持しており、CD4 陽性リンパ球数も 400~500/μL で推移している。

HIV 検査の推移 (表 2) : IC 法, CLIA 法, CLEIA 法は入院時から陽性であった。入院時に PA 法は陰性であったが、第 23 病日に陽性化した。また、WB 法では入院時には P24, P55 の core 蛋白バンドを認めたが、Env バンドを認めずに判定保留であった。第 23 病日には 2 本以上の Env バンドが出現し、WB 法でも陽性と判断された。

考 察

本症例は臨床経過と HIV 関連検査結果の推移から急性 HIV 感染症とそれに伴う VAHS と診断した。入院時検体のスクリーニング検査で第 4 世代検査の CLIA 法, CLEIA 法と IC 法は陽性を示したが、PA 法は陰性であった。PA 法は第 3 世代試薬のジェネディア HIV1/2 ミックス PA を使用しており、GP41 と P24 に対する抗体を検出するが、P24 抗原は捉えられない試薬である。また、一般的に PA 法は特異度が高いが、感度は低い検査法であるため、入院時検体で PA 法のみ陰性であったと考えられる。

VAHS 治療の原則は、1) 高サイトカイン血症の制御 (免疫抑制療法) と 2) 病因ウイルスに対する治療であり、3) 合併する DIC や二次感染、肝障害などに対する支持療法も重要である²⁾。HIV 感染に起因する VAHS は比較的稀であるため、その治療法は十分確立されていない³⁾が、過去

にはステロイド治療や γ-グロブリン点滴投与 (IVIG)、早期の ART 導入により軽快したという報告が散見される。比較的症例数のまとまった報告としては、Sun らが 2004 年に自験例 3 例と 1992~2003 年までの症例報告をまとめた 7 症例の case series がある⁵⁾。この報告では、ART を施行された症例は存在せず、主にステロイドまたは IVIG による治療が選択され、全例 VAHS から回復した。ただし当時は ART の開始時期が CD4 数 200/μL 以下に設定されていた時期であることに留意する必要がある。

最近の 20 年 (1996~2015 年) に発表された急性 HIV 感染による VAHS の症例報告を検索し得た範囲内で表 3 に要約する^{6~15)}。2010 年以降はほぼ全例で ART を施行されており、良好な治療効果が報告されている。特に近年の報告では、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) を key drug とした regimen が選択されている。これは INSTI の早急なウイルス抑制効果を期待した結果と考えられる。本症例において、我々が DTG regimen を選択したのも、早急な HIV ウイルス量の低減を目標としたからである。本症例では 1.8×10^6 copies/mL と高ウイルス量であったが、非常に急速 (1log/週) な HIV-RNA 減少を得られ、その後も検出感度以下と良好なウイルス抑制を得られている。同時に急峻な CD4 リンパ球数の回復を認めたが、懸念された免疫再構築症候群等の有害事象を生じることなく、VAHS の急性期治療に成功した。

血球貪食症候群に対する治療は一般的にはステロイドとされている⁴⁾。我々は、本症例の VAHS に対して ART 単独での治療介入を選択し、ステロイド投与を見送った。今回の治療方針決定の理由として、急性 HIV 感染の VAHS は上述の表 3 に示したように比較的予後がよく、かつ ART 単独で軽快した症例報告^{8,9,12,14)}があったことがあげられる。

表 3 急性 HIV 感染に伴う VAHS の報告

報告年	国	年齢	性別	治療法	転帰	文献
1996	スペイン	31	男性	ステロイドパルス	軽快	6
2003	台湾	18	男性	IVIG	軽快	7
2004	イタリア	27	男性	ART (LPVr + AZT + 3TC)	軽快	8
2008	韓国	44	男性	ART (IDV + AZT + 3TC)	軽快	9
2008	日本	20 代	男性	ステロイド (30 mg)	軽快	10
2009	日本	25	男性	ステロイドパルス	軽快	11
2011	日本	21	男性	ステロイドパルス	軽快	12
		30	男性	ART (EFV + TDF/FTC)	軽快	
2013	日本	41	男性	ART (DRVr + TDF/FTC), IVIG	軽快	13
2013	日本	48	男性	ART (RAL + TDF/FTC)	軽快	14
2015	日本	30 代	男性	ステロイドパルス, ART (RAL + TDF/FTC)	軽快	15

過去 20 年の文献検索で 11 例の急性 HIV 感染に伴う VAHS 症例をまとめた。

また、我々は以前に HIV 急性感染を成人発症 Still 病と見誤ってステロイドが投与され、感染後 1 年以内に AIDS 脳症に至った症例を経験している。HIV の急性感染期に免疫抑制療法を施行することにより、感染性有害事象のリスクを高め、また望ましくない免疫学的・ウイルス学的セットポイントをもたらす可能性があるかもしれない。したがって、HIV 感染症に合併する血球貪食症候群に対して盲目的にステロイドを投与するのではなく、一例一例慎重に適応を検討する必要があると考える。特に、急性 HIV 感染に伴う VAHS に対して迅速かつ適切な ART を導入することは、症例によっては不必要な免疫抑制療法を回避できるというメリットがあるかもしれない。また、我々が検索した範囲内で急性 HIV 感染による VAHS に対して DTG regimen が有効であったという報告はなく、価値ある治療成功例と考え報告した。

結 語

本症例は DTG regimen による ART で速やかなウイルス抑制を得て、重篤な VAHS の諸症状を早期に制御できた。DTG を含めた INSI は早期にウイルス量を減少させることができるため、急性感染症状の迅速なコントロールに有用である可能性が示唆された。

謝 辞

患者には本論文でのデータ使用について文書同意をいただいた。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guideline>
- 2) 津田弘之：ウイルス関連血球貪食症候群。ウイルス 52 : 233-238, 2002.
- 3) Doyle T, Bhagani S, Cwynarski K : Haemophagocytic syndrome and HIV. *Curr Opin Infect Dis* 22 : 1-6, 2009.
- 4) Filipovich AH : Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 127-131, 2009.
- 5) Sun HY, Chen MY, Fang CT, Hsien SM, Hung CC, Chang SC : Hemophagocytic lymphohistiocytosis : an unusual initial presentation of acute HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37 : 1539-1540, 2004.
- 6) Martinez-Escribano JA, Pedro F, Sabater V, Quecedo E, Navarro V, Aliaga A : Acute exanthem and pancreatic panniculitis in a patient with primary HIV infection and haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 134 : 804-807, 1996.
- 7) Chen TL, Wong WW, Chiou TJ : Hemophagocytic syndrome : an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol* 78 : 450-452, 2003.
- 8) Castilletti C, Preziosi R, Bernardini G, Caterini A, Gomes V, Calcaterra S, Carletti F, Capobianchi MR, Armignacco O : Hemophagocytic syndrome in a patient with acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 38 : 1792-1793, 2004.
- 9) Park KH, Yu HS, Jung SI, Shin DH, Shin JH : Acute human immunodeficiency virus syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Yonsei Med J* 49 : 325-328, 2008.
- 10) 柳澤邦雄, 菊池嘉, 岡慎一, 堀場昌英：血球貪食症候群 (HPS) を合併し、ステロイドが奏効した急性 HIV 感染症の一例。日本エイズ学会誌 10 : 554, 2008.
- 11) 鈴木克典, 齊藤和義, 澤向範文, 花見健太郎, 田中良哉：血球貪食症候群を呈した急性 HIV 感染の 1 例。臨牀と研究 86 : 1217-1218, 2009.
- 12) 村井謙治, 甘利悠, 乾啓洋, 上原由紀, 福田友紀子, 内藤俊夫, 磯沼弘, 山田里沙, 関口康宣, 関川巖：急性 HIV 感染症に血球貪食症候群を合併した 2 例。日本病院総合診療医学会雑誌 2 : 130-131, 2011.
- 13) 横田和久, 名取洋一郎, 石金正裕, 古川恵一：血球貪食症候群を合併した急性 HIV 感染症の一例。日本エイズ学会誌 15 : 495, 2013.
- 14) Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Shimizu S, Koga M, Nakamura H, Iwamoto A, Fujii T : Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Int Med* 52 : 629-632, 2013.
- 15) 光本富士子, 豊田一弘, 小川栄一, 村田昌之, 古庄憲浩, 林純：血球貪食症候群 (VAHS) による高度の肝障害を認めた急性 HIV 感染症の 1 例。日本化学療法学会誌 63 S-A : 189, 2015.

Successful Treatment of Hemophagocytic Syndrome Secondary to Acute HIV Infection with Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy

Yoshiyuki OGAWA¹⁾, Kunio YANAGISAWA¹⁾, Takuma ISHIZAKI¹⁾, Chiaki NAITO¹⁾, Masahiro MIHARA¹⁾, Hideki UCHIUMI¹⁾, Hiroshi HANDA¹⁾, Yoshimi ISHIZAKI²⁾, Tomoko KODAMA³⁾, Fumito GOUDA⁴⁾ and Yoshihisa NOJIMA¹⁾

¹⁾ Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine,

²⁾ Department of Nursing, and ³⁾ Department of Pharmacy, Gunma University Hospital,

⁴⁾ Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

Background : A virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) is a rare complication of acute HIV infection, and its treatment has not been well established.

Case : We present here a case of a 33-year old man who admitted to our hospital because of fever, myalgia, sore throat and vomiting. Liver dysfunction, pancytopenia and elevated ferritin were observed, and HIV screening test was positive. Bone marrow aspiration revealed marked hemophagocytosis. His CD4 count was decreased to 36/ μ L and HIV-RNA level was 1.8×10^6 copies/mL, while the Western-blotting for HIV was marginally positive. The diagnosis of acute HIV infection associated with VAHS was made, and antiretroviral therapy containing dolutegravir (DTG) was immediately instituted. The symptoms of VAHS were quickly improved, and HIV-RNA level became undetectable by 10 weeks with a rapid increase of CD4 counts.

Conclusion : Since integrase-based regimen rapidly suppresses the viral load, it may be useful to control severe complications of acute HIV infection.

Key words : acute HIV infection, hemophagocytic syndrome, dolutegravir