

症例報告

オミクロン株流行時期に COVID-19 を合併した HIV 感染者 4 例の臨床的特徴についての検討

彼谷 裕康¹⁾, 谷 英 樹²⁾, 板持 雅恵²⁾, 大石 和徳²⁾

¹⁾ 富山県立中央病院感染症内科, ²⁾ 富山県衛生研究所

背景: オミクロン株流行期の COVID-19 合併 HIV 患者 4 例について臨床的特徴をまとめたので報告する。

方法: 患者は CD4 低値の 3 名とコントロール良好な 1 名で, ワクチン接種歴や抗体産生の有無, 中和抗体活性, 臨床症状などについて検討した。

結果: 中和抗体活性の評価はシュードタイプウイルスを用いて行った。いずれの症例も数日で解熱し, 軽症であった。HIV がコントロールされている症例では抗体価, 中和抗体活性ともに十分に認められたが, CD4 が低い症例群では感染後も抗体価が低く, 中和抗体活性も弱い症例が認められた。

考察: 感染したウイルス株がオミクロンであったこともあるが, 全員が軽症で済んでいたことから, ワクチン接種歴, CD8 陽性細胞など他の細胞性免疫の機能および HIV のウイルス量や治療歴が重症度と関連していることが考えられた。

キーワード: HIV, COVID-19, 中和抗体活性, シュードタイプウイルス

日本エイズ学会誌 27: 29-34, 2025

はじめに

免疫不全患者では, オミクロン株であっても SARS-CoV-2 の持続感染がおこり, 肺炎を繰り返し, その際, 体内でウイルス変異が加わることも報告されている¹⁾。また, 治療に難渋する例もあり, 隔離も簡単に解除できないことも多い。HIV 陽性者が COVID-19 を合併した場合の予後に関してはさまざまな報告があるが, 概して CD4 低値が重症化リスクと報告されている例が多い^{2,3)}。今回, 当院で経験したオミクロン株流行期の COVID-19 合併 HIV 患者 4 例について臨床的特徴をまとめたので報告する。

対象と方法

患者は診断後早期で CD4 低値の 2 名と内服のアドヒアランスが悪く CD4 低値の 1 名, コントロール良好な 1 名で検討した。ワクチン接種歴や感染後受診したタイミングでの抗体産生の有無・中和抗体活性, 臨床症状, 肺炎の有無などについて検討した。抗体産生の有無については残余血清を使用し, ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott Laboratories)を用いて BML, Inc.にてNucleocapsid-IgG (N-IgG) と Spike-IgG (S-IgG) を測定した。N-IgG は

Index で 1.4, S-IgG は 50 AU/mL を基準とした。中和抗体活性の評価には, エンベロープ遺伝子を欠損した水疱性口内炎ウイルス (VSV) に SARS-CoV-2 の武漢株, アルファ株, デルタ株, オミクロン株 (BA.1, BA.2 および BA.5) のスパイクタンパク質を外装させたシュードタイプウイルス (SARS-CoV-2pv) および VSV の G タンパク質を外装させたコントロールウイルスを用いた。これらのウイルスを最終濃度 200 倍に希釈した対象血清と 1 時間室温で反応させ, その後, VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種した。24 時間後の SARS-CoV-2pv の感染阻害率を, ルシフェラーゼ活性を指標にして算出し, 中和抗体活性を評価した⁴⁾。中和抗体活性は, それぞれの SARS-CoV-2pv の血清非存在下での感染性を 100% とした感染率 (% of infectivity) から算出し, 感染率が低いほど中和抗体活性が高いことを示す。

この研究に関しては, 患者に文書で同意をもらい, 富山県立中央病院倫理委員会にて承認を得た (受付番号 61-17)。

症 例

表 1 のように, 症例 1 は 40 歳代女性で, もともと内服のアドヒアランスが悪く, 最近ようやく内服を再開したところであった。勤務先でクラスターが発生していたが, 咳嗽と咽頭痛が出現し, 翌日には 38 度台の発熱を認め受診した。同日抗原検査を行ったところ陽性となった。このと

著者連絡先: 彼谷裕康 (〒930-8550 富山市西長江 2-2-78 富山県立中央病院感染症内科)

2024 年 4 月 23 日受付; 2024 年 8 月 20 日受理

表 1 症例まとめ

症例	年齢	性別	変異株	抗 HIV 薬	抗ウイルス薬	診断時の Ct 値	肺炎	発熱期間	その他症状	感染までのワクチン接種歴	最後のワクチン接種から発症までの期間	コロナ診断時直前の HIV VL	コロナ診断時直前の CD4	コロナ診断時直前の CD8
1	47	F	BA.1	DRV/r+TAF/FTC	モルヌピラビル	30.5	なし	2 日	咳, 咽頭痛	2 回	5 カ月	120	83	712
2	43	M	BA.5 以外のオミクロン	BIC/TAF/FTC	モルヌピラビル	28.5	なし	4 日	咳, 咽頭痛	2 回	3 カ月	60	166	188
3	50	M	BA.5	DTG/ABC/3TC	モルヌピラビル	26.3	なし	3 日	咽頭痛	3 回	2 カ月	未検出	120	525
4	38	M	不明	DTG/3TC	無治療	不明	未検査	4 日	全身痛, 鼻汁, 咽頭痛	2 回	1 年	未検出	516	914

きの CD4 は $83/\mu\text{L}$ で HIV のウイルス量 (HIV VL) は 120 copies/mL であった。CD8 は $712/\mu\text{L}$ であった。抗 HIV 薬は DRV/r+TAF/FTC を内服中であった。SARS-CoV-2 ワクチンは 2 回接種済みであった。最後のワクチン接種から 5 カ月経過していた。高熱があり、食事もとれなかったので入院となった。モルヌピラビルを内服したところ、計 2 日で解熱し、当時の既定の隔離期間を過ぎて退院となった。その後、発症後 1 カ月で 3 回目のワクチン接種をしていた。

症例 2 は 40 歳代男性で咳と発熱を認め、同日受診した。直近の CD4 は $166/\mu\text{L}$ 、HIV VL 60 copies/mL であった。CD8 は $188/\mu\text{L}$ であった。抗 HIV 薬は BIC/TAF/FTC を内服していた。ワクチンは 2 回接種済みであった。最後のワクチン接種から 3 カ月経過していた。その後モルヌピラビルを内服し、計 4 日の熱で改善したが、8 カ月後に本人の自己申告により再度 COVID-19 発症が判明した (再燃か再感染かは詳細不明)。

症例 3 は 40 歳代男性で娘が COVID-19 と判明。その 3 日後に咽頭痛と 37°C 台の発熱を認めた。翌日当科を受診した。直近の CD4 は $120/\mu\text{L}$ で、HIV VL は未検出の状態であった。CD8 は $525/\mu\text{L}$ であった。抗 HIV 薬は DTG/ABC/3TC を内服していた。ワクチンは 3 回接種済みであった。最後のワクチン接種から 2 カ月経過していた。モルヌピラビルを内服し、計 3 日で解熱した。

症例 4 は 30 歳代男性で、発熱、全身痛、鼻汁、咽頭痛があり、その 5 日後に受診した。直近の CD4 は $516/\mu\text{L}$ で HIV VL は未検出であった。CD8 は $914/\mu\text{L}$ であった。抗 HIV 薬は DTG/3TC を内服していた。ワクチン 2 回接種済みであった。最後のワクチン接種から 1 年経過していた。家族と一緒に受診したが、家族には HIV のことは未告知であり、CD4 も十分にあり、本人も軽症だったため、解熱鎮痛薬のみで様子を見ることとしたところ、結果的に計 4 日で解熱した。いずれの症例も症状が完全に消失したため、治癒後の PCR 検査はされていない。

結 果

図 1 と表 2 のように、症例 1 では当初、ワクチン 2 回接種済みにもかかわらず、中和抗体活性はほとんどみられなかったが、罹患した BA.1 の感染性は 2 カ月後に 40%、7 カ月後に 51% となった。BA.5 の感染性は 2 カ月後も、7 カ月後も 1% 前後となった。抗体価に関しては 2 カ月後にはスクレオカプシドに対する IgG 抗体 (N-IgG) は 4 (Index) で、スパイクタンパクに対する IgG 抗体 (S-IgG) は $16,000\text{ AU/mL}$ といずれも陽性となり、7 カ月後の S-IgG は $56,000\text{ AU/mL}$ とさらに上昇した。

症例 2 では、BA.1、BA.2 および BA.5 の感染性はそれ

Figure

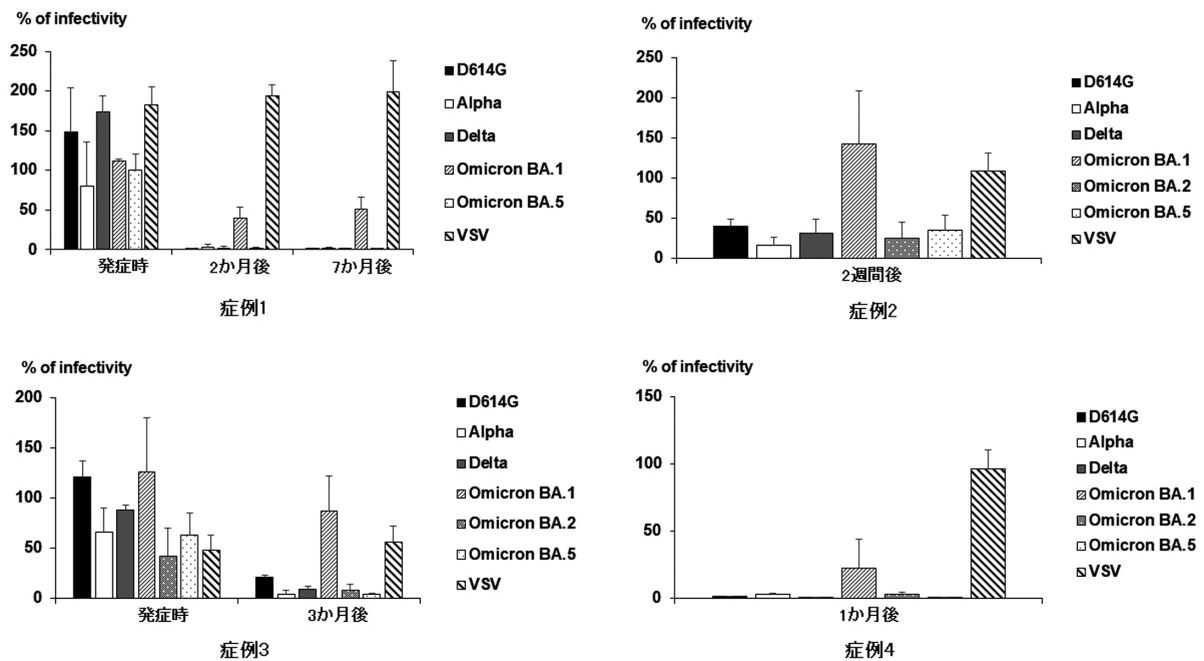


図 1 各症例における血清存在下でのシュードタイプウイルスの感染率

中和抗体活性はそれぞれの SARS-CoV-2 シュードタイプウイルスの感染率 (% of infectivity) から算出し、感染率が低いほど中和活性が高いことを示す。

表 2 患者ごとの抗体価の推移

		N-IgG (Index)					
患者	発症時抗体	2 週間	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	4 カ月後	7 カ月後
No.1				4			0
No.2		2.17			4.24		
No.3	0				0		
No.4			3.02				
		S-IgG (AU/mL)					
患者	発症時抗体	2 週間	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	4 カ月後	7 カ月後
No.1				16,000			56,000
No.2		290			760		
No.3	0				1,432		
No.4			30,000				

ぞれ 142%, 25% および 35% となった。抗体価に関しては発症 2 週間後には、N-IgG も 2.17 (Index), S-IgG も 290 AU/mL と陽性となった。3 カ月後にはさらに抗体が上昇し、N-IgG も 4.24 (Index), S-IgG も 760 AU/mL と陽性

となった。

症例 3 では発症時の BA.1, BA.2 および BA.5 の感染性は 125%, 41% および 62% であった。3 カ月後には BA.1, BA.2 および BA.5 の感染性は 89%, 8% および 4% になっ

た。抗体価に関しては発症時には、N-IgG も、S-IgG も 0 であったが、3 カ月後には S-IgG が 1,432 AU/mL と陽性となった。

症例 4 では、発症 1 カ月後の BA.1、BA.2 および BA.5 の感染性は 23%、3% および 0.4% になった。発症後 1 カ月後には N-IgG も 3.02 (Index)、S-IgG も 30,000 AU/mL と陽性となった。

考 察

COVID-19 合併の免疫不全患者において持続感染することがときどきみられ、HIV 合併例では重症化リスクが高いという報告が多くみられる^{2,3,5,6)}。しかし、CD4 低値の HIV 陽性者の報告に関しては、ほとんどがオミクロン流行前の 2021 年の報告であり、しかも SARS-CoV-2 ワクチン普及前の時期の重症者の報告が多い。Esper らの報告では、一般的にオミクロン株では、それまでの株と比べて入院率は約半分、ICU 入室率は約 1/3 と明らかに重症化率は低い⁷⁾。われわれの 4 症例はいずれもオミクロン株であったこともあるが、CD4 が低値であったにもかかわらず、軽症であり、2 回以上のワクチン接種も重要だったことが考えられた。

HIV 合併例の持続感染についても、進行性 HIV 感染者で感染が長引くことが報告されている^{8,9)}。これまでのデータから、重度の免疫機能障害が感染の長期化の原因であることが示唆されている。進行した HIV 感染は CD4 陽性細胞数が少なく、それに伴う獲得免疫の免疫不全により、SARS-CoV-2 を排除できなくなる可能性などが考えられている。マウスを用いた研究では、成熟した B 細胞と T 細胞を欠損した免疫不全マウスが SARS-CoV-2 の慢性感染を発症し、高レベルの感染性ウイルスが気道に残留することが実証されている¹⁰⁾。今回の 4 症例では、マウスのように完全な免疫不全ではないところが異なり、また症状軽快後の PCR 検査は施行できず、持続感染の有無については証明できなかった。

また、これまでの HIV 共感染例では HIV のウイルス量がかなり多い例も多く^{8,9)}、当院の症例のようにウイルスは残存するが HIV の治療をすでに開始している症例とは少し異なる可能性も考えられた。また、4 症例のうち 3 症例については、CD8 陽性細胞数が正常であり、細胞性免疫が維持されていたため、軽症で済んだことも考えられた。ただし、症例 2 については CD8 陽性細胞数が他の症例に比べて低値であったことと S-IgG もほとんど上昇していないことから、COVID-19 に対する免疫自体が総合的に低いことが影響している可能性もあるが、8 カ月後に再感染を起こした。

さらに、米国と南アフリカで実施された研究では、HIV

に感染していない人と比較して、HIV 陽性者における SARS-CoV-2 およびスパイク特異的 IgG に対する中和反応の低下が報告され、制御されていない HIV によるウイルス血症および CD4 陽性細胞 200/ μ L 以下の HIV 陽性者で最大の低下が観察された^{11~13)}。

われわれのデータでも、抗体価と中和抗体活性の両方で検討したが、CD4 陽性細胞が低値である場合は、抗体産生、中和抗体活性いずれも低下し、罹患やワクチン接種に伴ってゆっくりと上昇してくることが判明した。経時的な中和抗体活性が観察可能であった症例 1 に関しては、抗体価はゆっくり上昇してきたものの、罹患した BA.1 に対する中和抗体活性の反応が悪かった。他の症例 2、3 も BA.1 に対する中和活性が弱いことから、オミクロン自体が抗体産生しにくい株であるという報告もあり¹⁴⁾、BA.1 自体も同様と考えられた。しかし、BA.5 に対する中和活性は強く出ており、変異により中和抗体活性が異なる可能性も考えられたが、その原因は不明であった。CD4 低値の例で感染そのものやワクチン接種により健康人よりはゆっくり抗体ができる可能性が示唆された報告もあり¹⁵⁾、本症例の結果と一致する。ただし、これまでの報告では、われわれの報告同様、中和抗体活性も特定の株由来のシュードタイプウイルスを用いた評価のため、患者自身の SARS-CoV-2 に対する中和抗体活性ではないことや、前述のように制御されていない HIV 陽性者の HIV と SARS-CoV-2 共感染の状態での中和抗体活性ではないこともあり、体内の状況が十分に反映されていない可能性もあると考えられる。

これまでのところ HIV 感染（治療の有無にかかわらず）と SARS-CoV-2 の共感染が、T 細胞応答に及ぼす影響の詳細についてはまだ不明である⁶⁾。今日まで、T 細胞応答はほぼ血液中でのみ解析されてきており、全身、特にリンパ節や腸関連リンパ組織 (GALT) などのリンパ器官の検討はあまりなく、また、われわれの報告のように単純に血液中の CD8 だけを調べても確定的なことは言えず、さらなる基礎研究が必要と考えられる。

治療に関しては、77,000 人の HIV 陽性者を対象としたスペインの多施設コホート研究では、テノホビルベースの ART レジメンが SARS-CoV-2 感染率と入院率の低下と関連していることが報告されていたが¹⁶⁾、別の臨床試験では、ロピナビル-リトナビルレジメンは COVID-19 患者の臨床転帰または死亡率を改善しないことが示されている¹⁷⁾。結局これまでのところ、HIV に対する抗ウイルス療法が *in vivo* での SARS-CoV-2 複製に直接影響を与えるという強力な証拠はないようである。今回報告した 4 症例についてはいずれもロピナビル-リトナビルレジメンではなく、テノホビル以外のレジメンもあり、原疾患に対する抗ウイルス薬と治療経過とは関連はないと考えられる。

結 語

今回は、少数例の検討ではあるが、4症例の検討では検査のタイミングはさまざまであるものの、CD4が低い症例群では感染後も抗体価が低く、中和活性も弱い症例が認められた。感染後に陽性になるはずのN-IgG抗体も産生されず、液性免疫の低下が考えられる例も認められた。ただし、CD4低値の3人は3~4日で解熱しており、オミクロン流行前の報告と比較して軽症ですんでいたことから、感染したのがオミクロン株であったこともあるが、ワクチン接種歴、CD8陽性細胞など他の細胞性免疫の機能およびHIVのウイルス量や治療歴も関連していることが考えられた。なお、症例4のように、HIVがコントロールされている状況であれば、健康人並みに抗体産生、中和抗体活性があり、治癒することもわかった。

利益相反：本論文内容に関しては申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kaya H, Tani H, Inasaki N, Yazawa S, Itamochi M, Higashi D, Tsuji N, Nakamura M, Oishi K: Virus evolution and reduced viral viability during treatment of persistent COVID-19 Omicron BA.5 infection in an immunocompromised host. *Int J Infect Dis* 136 : 146-148, 2023.
- 2) Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, Advani S, Chinchilli VM, Nunez JJ, Du1 P: Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11: 6283, 2021. doi. org/10.1038/s41598-021-85359-3
- 3) Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, Davies M, Sued O, Marcos MA, Martínez E, Bertagnolio S, Alcamí J, Miro JM: Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV* 8: e294-305, 2021.
- 4) Itamochi M, Yazawa S, Inasaki N, Saga Y, Yamazaki E, Shimada T, Tamura K, Maenishi E, Isobe J, Nakamura M, Takaoka M, Sasajima H, Kawashiri C, Tani H, Oishi K: Neutralization of Omicron subvariants BA.1 and BA.5 by a booster dose of COVID-19 mRNA vaccine in a Japanese nursing home cohort. *Vaccine* 41:2234-2242, 2023.
- 5) Barbera LK, Kamis KF, Rowan SE, Davis JA, Shehata S, Carlson JJ, Johnson SC, Erlandson KM: HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes. *HIV Res Clin Pract* 22:102-118, 2021.
- 6) Höft MA, Burgers WA, Riou C: The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. *Cell Mol Immunol* 21: 184-196, 2024.
- 7) Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, Cheng YW, El-Haddad K, Farkas DH, Bosler D, Rhoads D, Procap GW, Ko JS, Jehi L, Li J, Rubin BP : Alpha to Omicron: disease severity and clinical outcomes of major SARS-CoV-2 variants. *J Infect Dis* 227: 344-352, 2023.
- 8) Adachi E, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H: Favorable outcome following sotrovimab monoclonal antibody in a patient with prolonged SARS-CoV-2 omicron infection with HIV/AIDS. *Intern Med* 61: 3459-3462, 2022. doi: 10.2169/internalmedicine.0485-22
- 9) Yousaf M, Hameed M, Alsoub H, Khatib M, Jamal W, Ahmad M: COVID-19: prolonged viral shedding in an HIV patient with literature review of risk factors for prolonged viral shedding and its implications for isolation strategies. *Clin Case Rep* 9:1397-1401, 2021. doi: 10.1002/ccr3.3786.
- 10) Israelow B, Mao T, Klein J, Song E, Menasche B, Omer SB, Iwasaki A: Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *Sci Immunol* 6: eabl4509, 2021. doi: 10.1126/sciimmunol. Abl 4509
- 11) Spinelli MA, Lynch KL, Yun C, Glidden DV, Peluso MJ, Henrich TJ, Gandhi M, Brown LB: SARS-CoV-2 seroprevalence, and IgG concentration and pseudovirus neutralising antibody titres after infection, compared by HIV status: a matched case-control observational study. *Lancet HIV* 8: e334-e341, 2021. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00072-2
- 12) Khan K, Lustig G, Bernstein M, Archary D, Cele S, Karim F, Smith M, Ganga Y, Jule Z, Reedoy K, Miya Y, Mthabela N, Magula NP, Lessells R, Oliveira T, Gosnell B, Karim SA, Garrett N, Hanekom W, Bekker LG, Gray G, Blackburn JM, Moosa MY, Sigal A: Immunogenicity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and Ad26.CoV2. S vaccination in people living with human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Infect Dis* 75: e857-e864, 2022. doi: 10.1093/cid/ciab1008
- 13) Hwa SH, Snyman J, Bernstein M, Ganga Y, Cele S, Muema D, Tan CW, Khan K, Karim F, Hanekom W, Bernstein L, Kaufmann SHE, Wang L, Ndung'u T, Sigal A: Association between human immunodeficiency virus viremia and compromised neutralization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 beta variant. *J Infect Dis* 227: 211-220, 2023. doi: 10.1093/infdis/jiac343
- 14) Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Silva JD, Bednarski E, Cho A, Wang Z, Gaebler C, Caskey M, Nussenzweig MC, Hatzioannou T, Bieniasz PD: Plasma neutralization of

- the SARS-CoV-2 omicron variant. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2119641
- 15) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi H, Nakagama Y, Kido Y: Antibody response to SARS-CoV-2 in people living with HIV. J Microbiol Immunol Infect 54: 144e146, 2021.
- 16) Del Amo J, Polo R, Moreno S, Diaz A, Martinez E, Arribas JR, Jarrin I, Hernan MA: Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. Ann Intern Med 173:536–541, 2020. doi: 10.7326/M20-3689
- 17) Group RC: Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 396:1345–1352, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4

Examination of Clinical Characteristics of HIV-Infected People with COVID-19

Hiroyasu KAYA¹⁾, Hideki TANI²⁾, Masae ITAMUCHI²⁾ and Kazunori OISHI²⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease, Toyama Prefectural Central Hospital, Toyama, Japan,

²⁾ Toyama Institute of Health, Toyama, Japan

Background : The clinical characteristics of four Coronavirus Infectious Disease, emerged in 2019 (COVID-19) complicated HIV patients treated during the Omicron epidemic period at our hospital are summarized and reported.

Methods : Three patients with low CD4 levels and one with normal levels were examined. Characteristics such as vaccination history, presence or absence of antibody production, neutralizing antibody activity, and clinical symptoms were examined. Neutralizing antibody activity was determined using pseudotyped viruses.

Results : In all cases, fever resolved within a few days and symptoms were mild. Patients with low CD4 levels had low antibody titers and weak neutralizing activity even after infection, but both antibody titers and neutralizing activity were sufficient in the case with normal CD4 levels.

Conclusions : Since all patients had mild symptoms, vaccination history, function of other components of cellular immunity such as CD8-positive cells, HIV viral load and antiretroviral therapy were considered likely to be associated with COVID-19 severity.

Key words : HIV, COVID-19, neutralizing antibody activity, pseudotyped virus