

HIV 感染者の病態進行と高 IgE 血症との関連の検討

奈良県立医科大学第 2 内科学教室

善 本 英一郎

A STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL COURSE AND SERUM IGE LEVEL IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

EIICHIRO YOSHIMOTO

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received August 18, 2000

Abstract: I have found that HIV-infected patients often show hyper-IgE immunoglobulinemia in their clinical course. I compared serum IgE concentrations between 24 HIV-seropositive hemophiliacs and 13 HIV-seronegative hemophiliacs. The number of patients with hyper-IgE immunoglobulinemia over 1000U/ml was larger in HIV-seropositive hemophiliacs than HIV-seronegative hemophiliacs. I studied the relationship between serum IgE levels and clinical conditions of HIV infection in 32 HIV-infected patients (mean age: 33.4 years old, 29 males and 3 females; HIV-transmission: blood products 24 cases, sexual contact 8 cases). The number of patients who met the criteria of AIDS was significantly higher in patients with hyper-IgE immunoglobulinemia than in those with normal IgE levels. Counts of blood CD4-positive T cell were significantly decreased in patients with hyper-IgE immunoglobulinemia. These results suggest that HIV infection may alter serum IgE levels in HIV-infected patients and their hyper-IgE immunoglobulinemia may imply the progression of HIV infection.

Then I examined the expression of cytokine (IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α and IFN- γ) mRNAs in peripheral blood mononuclear cells of 10 HIV-infected patients (mean age: 33.7 years old, 9 males and 1 female) using RT-PCR, and analyzed the relationship between serum IgE levels and cytokine profiles. The results showed that the expression of IL-4 mRNA was significantly increased in patients with hyper-IgE immunoglobulinemia (5 cases) compared to those with normal IgE levels (5 cases) ($p < 0.05$). These results showed that the enhanced expression of IL-4 mRNA might be related to the induction of hyper-IgE immunoglobulinemia in HIV-infected patients.

According to recent data, a shift from Th1 to Th2 cytokine profile is likely to indicate a progression in the critical course of HIV infection. Moreover, hyper-IgE immunoglobulinemia may be induced by IL-4, resulting in a more advanced critical stage of HIV infection.

And I studied the relationship between the changes of serum IgE levels and HAART in 13 HIV-infected male patients (mean age: 36.8 years old). In patients with hyper-IgE immunoglobulinemia, some cases with an effective therapy had a tendency to decrease but serum IgE levels did not normalize during short observation.

The monitoring of serum IgE levels is therefore of diagnostic value to monitor the

progression of HIV infection in addition to the count of CD4-positive T cells.
(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 269~280, 2000)

Key words : IgE, HIV-infection, AIDS, CD4-positive T cell, IL-4

緒 言

ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus : HIV)感染症は世界的な新興感染症の一つとして知られている。HIV は1983年に発見された¹⁾後、多くの知見が集積され治療法も確立されつつある²⁾。しかし現在までに HIV 感染症の病態のすべてが解明された訳ではなく、HIV 感染症の病態進行機序については不明な点も多い。当教室では、HIV 感染者の診療を行なっていく中で、高 IgE 血症を呈する症例がしばしば存在することに注目している。HIV 感染症の病態進行にはヘルパー T (Th)1 細胞と Th2 細胞との不均衡が関与するとの報告³⁾があり、血清 IgE 値が HIV 感染症の臨床病態を反映する指標となる可能性が考えられる。本研究は HIV 感染が患者の血清 IgE 値に影響するか、また血清 IgE 値と HIV 感染症の臨床病態とに関連性があるかを解析し、その機序の解明のために HIV 感染者で末梢血単核球のサイトカイン産生能を mRNA レベルで検討し、血清 IgE 値との関連を解析した。また標準的な抗 HIV 治療であるプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy : HAART)による血清 IgE 値の変動についても検討した。

対象と方法

1) HIV 感染の有無と血清 IgE 値との解析

対象は当院通院中の血友病症例 37 例で、平均年齢は 31.7 歳(16 歳から 60 歳)、HIV 感染例 24 例、HIV 非感染例 13 例で、全例が hepatitis C virus 感染症例であった。

HIV 感染例と HIV 非感染例との血清 IgE 値を測定した。血清 IgE 値は固相二抗体法⁴⁾(ファルマシア IgE リア[®], ファルマシア・アップジョン, 東京)で測定し、303 U/ml 未満を正常とした。

2) HIV 感染症の臨床病態と血清 IgE 値との解析

対象は当院通院中の HIV 感染者 32 例で、平均年齢は 33.4 歳(18 歳から 53 歳)、男性 29 例・女性 3 例で、HIV 感染経路は血液製剤 24 例、異性間性的接触 6 例、同性間性的接触 2 例であった。

HIV 感染症の臨床病態解析は以下のごとく行なった。Acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)は厚生

省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班が作成した HIV 治療マニュアル⁵⁾に従って判定した。末梢血 CD4 陽性 T 細胞数は末梢血白血球数にリンパ球分画とフローサイトメトリーによる CD4 陽性 T 細胞の比率を乗じて算出した。血清 β_2 ミクログロブリン(β_2 -MG)値は化学発光酵素免疫測定法⁶⁾(ルミバルス β_2 -M[®], 富士レビオ, 東京)で測定し、0.8~1.7 mg/l を正常とした。ウイルス量(HIV-RNA 量)は reverse transcriptase-assisted polymerase chain reaction(RT-PCR)法⁷⁾でアンプリコア HIV-1 モニター Ver 1.5[®](ロシュ・ダイアグノスティックス, 東京)を用い測定した。血清 IgA, IgG, IgM 値はネフェロメトリー法⁷⁾(ペーリングネフェロメータ II[®], デイドペーリング, 東京)で測定し、血清 IgA 値は 100~400 mg/dl, 血清 IgG 値は 820~1880 mg/dl, 血清 IgM 値は男性 35~170 mg/dl, 女性 50~215 mg/dl を正常とした。

3) HIV 感染者の末梢血単核球のサイトカイン mRNA 発現と血清 IgE 値との解析

対象は当院通院中で病状の安定している HIV 感染者 10 例で、平均年齢は 33.7 歳(21 歳から 53 歳)、男性 9 例・女性 1 例で、HIV 感染経路は血液製剤 6 例、異性間性的接触 2 例、同性間性的接触 2 例であった。

末梢血単核球中の interleukin(IL)-4, IL-10, IL-12, tumor necrosis factor(TNF)- α および interferon (IFN)- γ の mRNA を RT-PCR 法で検出し、発現量を両群間で比較した。

末梢血単核球はヘパリン加静脈血を採取、Ficoll-Paque research grade[®](Pharmacia Biotech, USA)を用いた比重遠心法で単核球分画を単離した。単離した単核球から TRIzol[®](GIBCO BRL, USA)を用いた acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform(AGPC)法で total RNA を抽出した。抽出 RNA は各検体あたり 1 μ g を逆転写酵素反応緩衝液 [20 mM Tris-HCl (pH 8.4), 50 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂, 10 mM DTT] で各 1 mM の dATP・dCTP・dGTP・dTTP, 0.25 μ g Oligo(dT)₁₂₋₁₈ primer(GIBCO BRL, USA), 10 単位 Ribonuclease inhibitor(東洋紡, 大阪), 50 単位 Reverse transcriptase(GIBCO BRL, USA)と混和し、43°C 下 90 分で cDNA に変換した。cDNA を PCR 緩衝液 [10 mM Tris-HCl(pH 8.4), 25 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂] 中

で各 2.5 mM の dATP・dCTP・dGTP・dTTP, 0.25 単位 Taq DNA polymerase® (GIBCO BRL, USA) と 1 μM のサイトカイン特異的 primers (Table 1) と混合し, ミネラルオイルを重層した後, thermal cycler (日本ジェネティクス, 東京) で 94°C 1 分, 60°C 1 分, 72°C 1 分を 35 サイクル反応させた. PCR 産物は 1.0% アガロースゲル電気泳動で分画し, エチジウムブロマイド染色で IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α, IFN-γ および housekeeping

gene である glycerol-3-phosphate dehydrogenase (G3PDH), それぞれの mRNA を検出した. 各サイトカインの mRNA 発現量は, 各バンドの濃度を Densitometer (Image Master®, Pharmacia Biotech, USA) で測定し, G3PDH mRNA 発現量を internal control とし, 比較補正した.

なお 123 bp DNA ladder (GIBCO BRL, USA) を用い, 各 PCR 産物の分子量から, 対応するサイトカインの

Table 1. Primers for PCR

IL-4	sense primer	5'-CGGCAACTTTGACCACGGACACAAGTGCATA-3'
	anti sense primer	5'-ACGTACTCTGGTTGGCTTCCTTCACAGGACAG-3'
IL-10	sense primer	5'-AAGGATCCATGCACAGCTCAGCAHTGC-3'
	anti sense primer	5'-CBACTGGGTCGGGGAAGCTTTAAGA-3'
IL-12p40	sense primer	5'-GGACCAGAGCAGTGAGGTCTT-3'
	anti sense primer	5'-CTCCTTGTTGTCCCCTCTGA-3'
TNF-α	sense primer	5'-GAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTAGCA-3'
	anti sense primer	5'-GCAATGATCCCAAAGTAGACCTGCCAGACT-3'
IFN-γ	sense primer	5'-GCATCGTTTTGGTTCTCTTGGCTGTTACTGC-3'
	anti sense primer	5'-CTCCTTTTTTCGCTTCCTGTTTTAGCTGCTGG-3'
G3PDH	sense primer	5'-TGAAGTCCGAGTCAACGGATTTGGT-3'
	anti sense primer	5'-CATGTGGCCATGAGGTCCACCAC-3'

IL : interleukin TNF : tumor necrosis factor IFN : interferon
G3PDH : glycerol-3-phosphate dehydrogenase

Table 2. Characteristics of patients with hemophilia

	No. of patients		Statistical analysis
	HIV(+)	HIV(-)	
Hemophilia A	18	10	N. S.
Hemophilia B	6	3	
Severity of hemophilia	Severe	18	N. S.
	Moderate	6	
Atopic symptom(+)	4	1	N. S.
Atopic symptom(-)	20	12	

	HIV(+)	HIV(-)	
Age(y. o.)	32.0±10.9	31.2±12.9	N.S.

N. S. = Not significant

Table 3. Relationship between serum IgE levels and HIV infection in hemophiliacs

Serum IgE	No. of patients		P=0.49
	HIV(+)	HIV(-)	
HIGH GROUP (≥303 U/Wl)	11	4	
NORMAL GROUP (<303 U/Wl)	13	9	

Serum IgE	No. of patients		P=0.06
	HIV(+)	HIV(-)	
≥1000 U/ml	9	1	
<1000 U/ml	15	12	

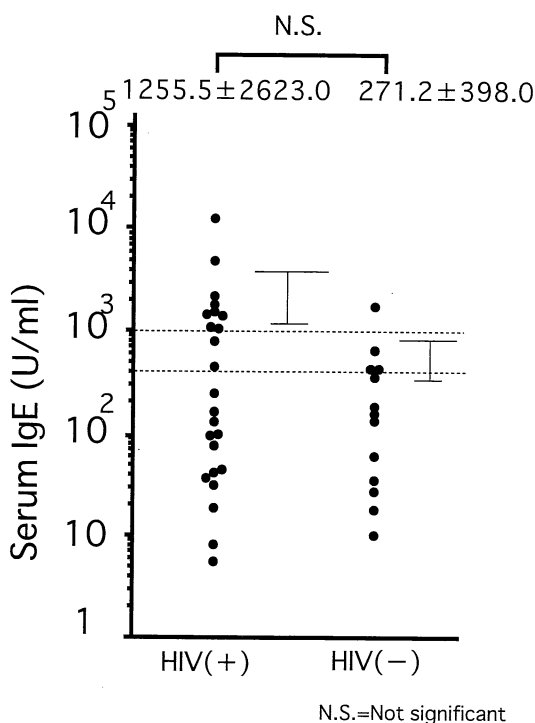


Fig. 1. Serum IgE levels in hemophiliacs with or without HIV infection

同定を行った。

4) HIV 感染者での HAART の血清 IgE 値に与える影響の解析

対象は当科通院中の HIV 感染者 13 例で、平均年齢は 36.8 歳(21 歳から 53 歳)、全例男性で、HIV 感染経路は血液製剤 9 例、異性間性的接触 2 例、同性間性的接触 2 例であった。

HAART の期間と治療内容を検討し、HAART 開始前後で血清 IgE 値と CD4 陽性 T 細胞数とを測定し、その変動を解析した。

5) 統計学的解析方法

有意差の検定には、クロス集計表は Fisher's exact probability test、計数データは F 検定の後、Student ま

たは Welch Unpaired t-test を行った。また HAART の検討は Two group t-test または Wilcoxon signed-ranks test を行なった。なお危険率 5%未満を有意差ありとした。

結 果

1) HIV 感染の有無と血清 IgE 値との解析

両群間には血友病の病型、血友病の重症度、アレルギー素因の有無および年齢に有意差を認めなかった (Table 2)。

血清 IgE の平均値は HIV 感染血友病症例で 1255.5 ± 2623.0 U/ml、HIV 非感染血友病症例で 271.2 ± 398.0 U/ml であった (Fig. 1)。303 U/ml 以上の高 IgE 血症は HIV 感染例で 11 例、HIV 非感染例で 4 例と有意差はなかった。しかし 1000 U/ml 以上の高 IgE 血症を示した症例は HIV 感染例 9 例、HIV 非感染例 1 例と、HIV 感染例に多い傾向を認めた (p=0.06; Table 3)。

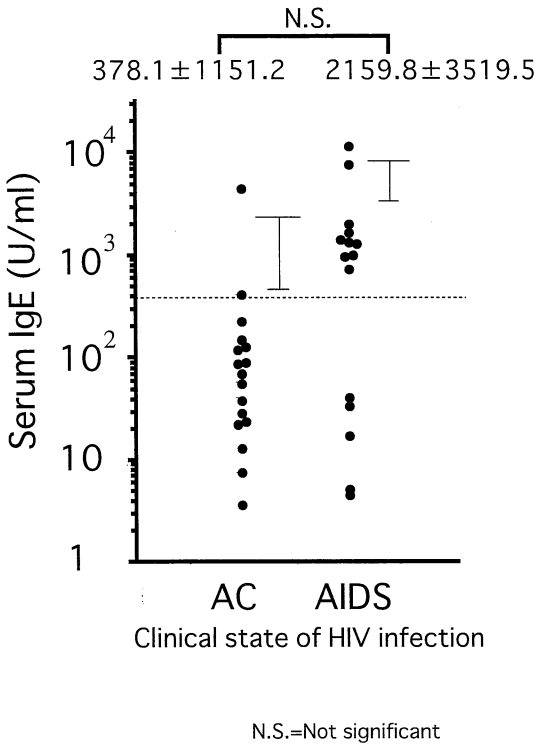


Fig. 2. Relationship between serum IgE levels and clinical state of HIV infection

Table 4. Relationship between serum IgE levels and clinical state of HIV infection

Serum IgE	No. of patients		P<0.01
	AC	AIDS	
HIGH GROUP (≥303 U/ml)	2	10	P<0.01
NORMAL GROUP(<303 U/ml)	15	5	

AC : asymptomatic carrier
AIDS : acquired immunodeficiency syndrome

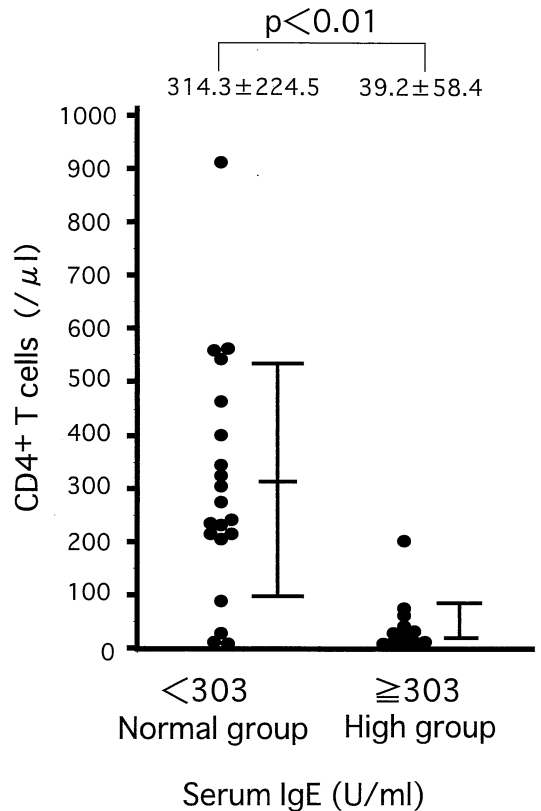
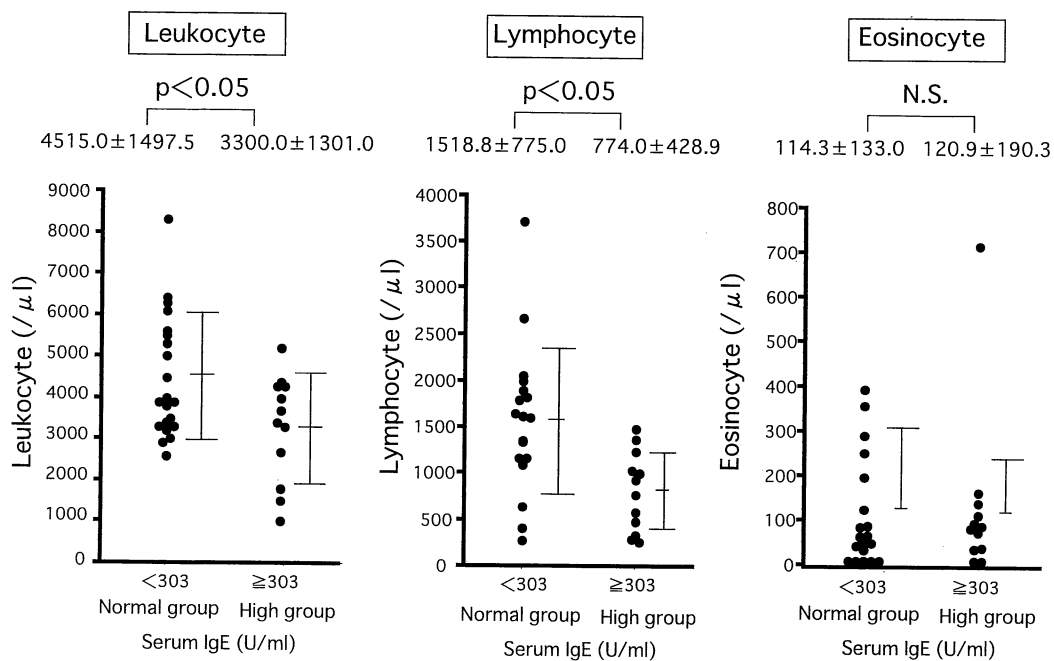
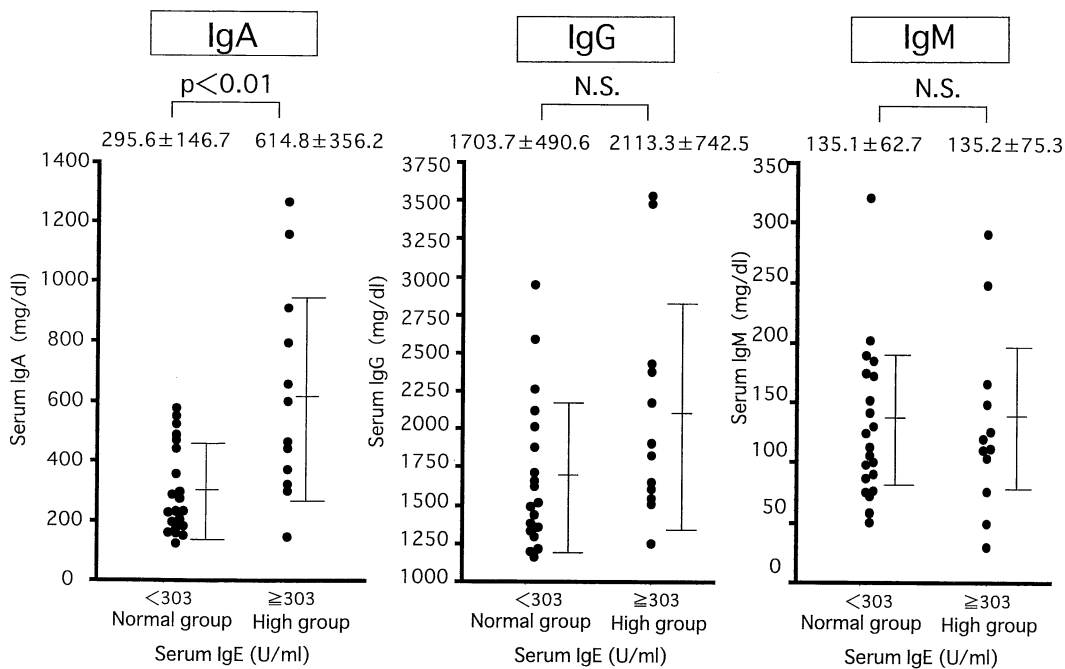


Fig. 3. Relationship between serum IgE levels and CD4+ T cell counts



N.S.=Not significant

Fig. 4. Relationship between serum IgE levels and leukocyte, lymphocyte or eosinocyte counts in the blood



N.S.=Not significant

Fig. 5. Relationship between serum IgE levels and serum immunoglobulin concentrations

2) HIV 感染症の臨床病態と血清 IgE 値との解析

血清 IgE の平均値は無症候性キャリア(AC)で 378.1 ± 1151.2 U/ml, AIDS 発症例で 2159.8 ± 3519.5 U/ml

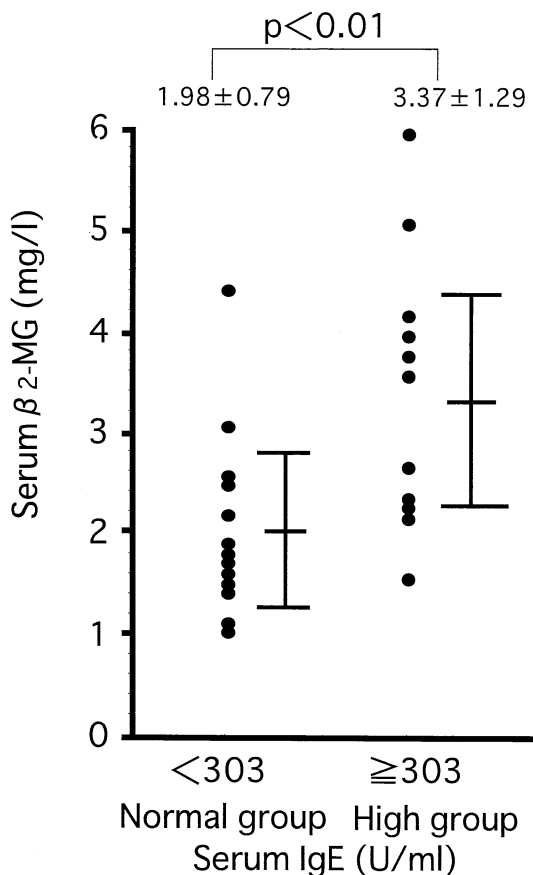


Fig. 6. Relationship between serum IgE levels and serum β_2 -microglobulin concentrations

であった(Fig. 2). IgE 高値群は, IgE 正常値群に比べ, AIDS 発症例が有意に多かった($p < 0.01$; Table 4).

末梢血 CD4 陽性 T 細胞数は IgE 正常値群で $314.3 \pm 224.5/\mu\text{l}$, IgE 高値群で $39.2 \pm 58.4/\mu\text{l}$ と, IgE 高値群で有意に低値であった($p < 0.01$; Fig. 3). 同様に IgE 高値群では末梢血白血球数, リンパ球数が IgE 正常値群に比べ有意に低値であったが($p < 0.05$), 好酸球数には有意差はなかった(Fig. 4). また血清免疫グロブリン値では IgE 高値群で血清 IgA 値のみが IgE 正常値群に比べ, 有意に高値であった($p < 0.01$; Fig. 5). また血清 β_2 -MG 値は IgE 高値群が IgE 正常値群に比べ, 有意に高値であった($p < 0.01$; Fig. 6).

また測定可能な 22 例の HIV-RNA 量は IgE 正常値群 8250.6 ± 12495.9 コピー/ml, IgE 高値群 $42550.0 \pm$

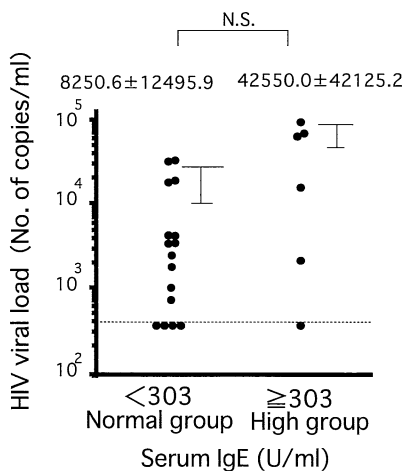


Fig. 7. Relationship between serum IgE levels and plasma HIV viral load

N.S.=Not significant

Table 5. Characteristics of patients with HIV infection

	Serum IgE		Statistical analysis
	Normal group	High group	
Age (y. o.)	35.4 ± 12.1	32.0 ± 10.7	N. S.
Sex	No. of males	5	4
	No. of females	0	1
No. of infected pt. via atopic symptom	1	1	N. S.
HIV transmission	blood products	3	3
	sexual contact	2	2
No. of pt. with AIDS	1	4	0.05
CD4 ⁺ count ($/\mu\text{l}$)	406.4 ± 207.1	125.4 ± 190.8	<0.05
HIV-RNA ($\times 10^4$ copies/ μl)	2.1 ± 3.7	7.6 ± 9.6	N. S.

N. S.=Not significant

42125.2 コピー/ml と有意差はなかった(Fig. 7).

3) HIV 感染者の末梢血単核球のサイトカイン mRNA 発現と血清 IgE との解析

血清 IgE 値から 5 例を IgE 正常値群, 5 例を IgE 高値群と分類した. 両群間には年齢, 性別, アレルギー素因

の有無, HIV 感染経路およびウイルス量に有意差を認めなかった. しかし AIDS 発症例は IgE 高値群に多い傾向があり, CD4 陽性 T 細胞数は有意に IgE 高値群で低値であった($p < 0.05$: Table 5).

TNF- α mRNA は IgE 高値群に高発現傾向を認め(p

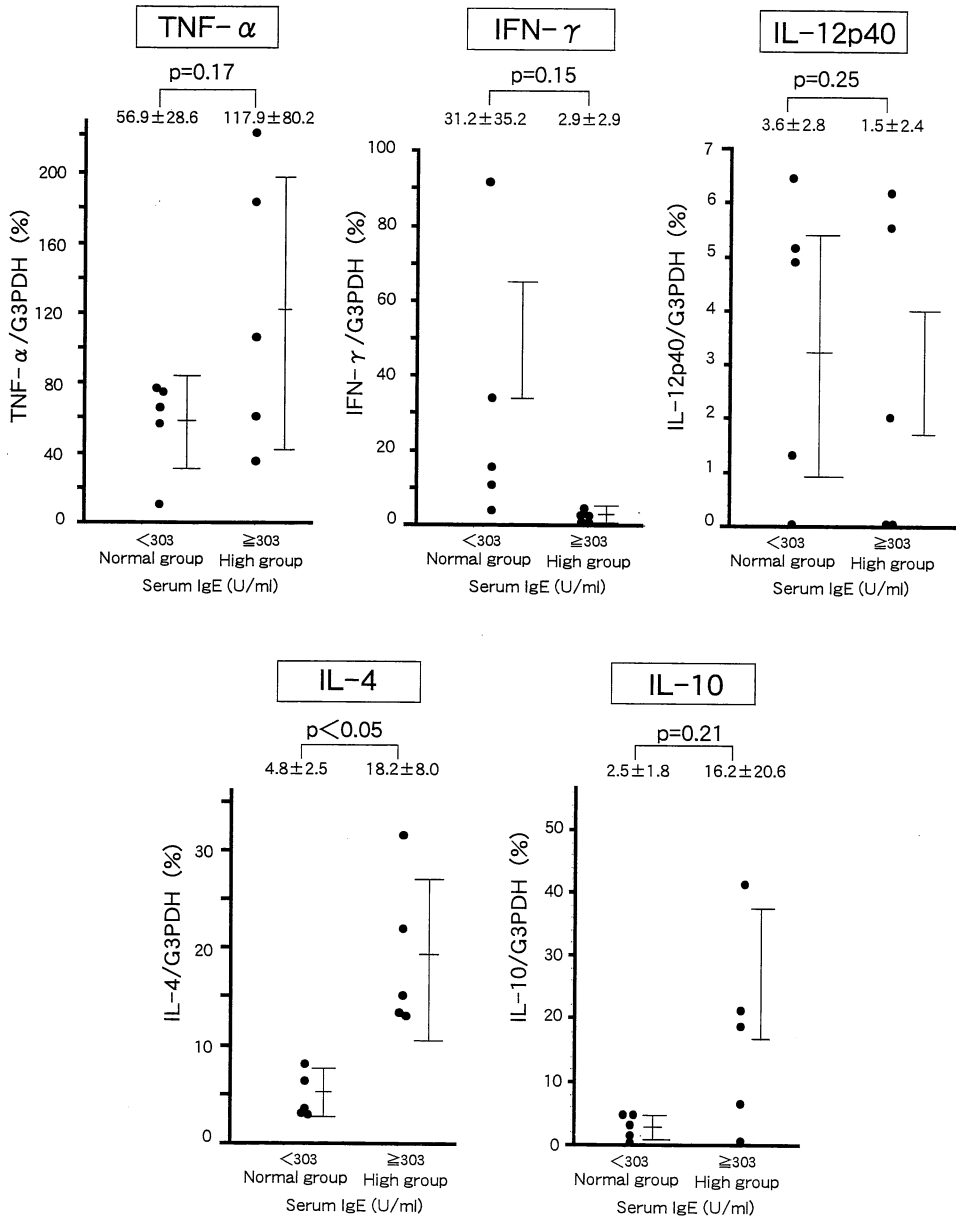


Fig. 8. Relationship between serum IgE levels and expression of cytokine mRNAs in peripheral blood mononuclear cells

TNF: tumor necrosis factor IFN: interferon IL: interleukin
G3PDH: glycerol-3-phosphate dehydrogenase

=0.17), IFN- γ mRNA は IgE 正常値群で高発現傾向を示した(p=0.15). IL-12 p40 mRNA 発現は両群間に有意差はなかった(p=0.25). IL-4 mRNA 発現は IgE 高値群が IgE 正常値群に比べ, 有意に増強していた(p<0.05). IL-10 mRNA 発現は両群間に有意差はなかった(p=0.21)(Fig. 8).

4) HIV 感染者での HAART の血清 IgE 値に与える影響の解析

観察開始時の血清 IgE 値で 8 例を IgE 正常値群, 5 例を IgE 高値群とした. 平均観察期間は 26.3 ヶ月(11 ヶ月から 39 ヶ月)であった(Fig. 9). HAART の内容を延べ月数の比率で比較してみると, 全体では核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI) 2 剤とプロテアーゼ阻害薬(PI) 1 剤との組み合わせが 73.8 % と一番多く, ついで PI 2 剤と NRTI 1 剤 + PI 1 剤がそれぞれ 6.7 % であった. また IgE 正常値群に比べ IgE 高値群で PI 2 剤を含む治療が多い傾向で, 治療内容も多彩であった(Fig. 10).

HAART 前後で比較すると IgE 正常値群では全例で血清 IgE 値は正常範囲のままで, CD4 陽性 T 細胞数は有意に増加していた(p<0.05; Fig. 11). IgE 高値群では HAART でウイルス量が検出限界以下となった 2 例は血清 IgE 値が低下傾向を示したが, 他の 3 例は血清 IgE 値が上昇し, いずれもウイルス量が $10^3 \sim 10^4$ コピー/ml であった. また CD4 陽性 T 細胞数が増加した 2 例は HAART でウイルス量が検出限界以下に低下した症例であった(Fig. 12).

考 察

HIV 感染者の診療を続ける中で, しばしば高 IgE 血症を呈する症例が存在することに気づき, HIV 感染症での高 IgE 血症の臨床的意義の検討を始めた. 一方海外でも HIV 感染者の高 IgE 血症に関する臨床的な解析が散見⁹⁻¹³⁾されるようになった. しかし本邦では, これまでに HIV 感染症の高 IgE 血症に関する, まとまった報告

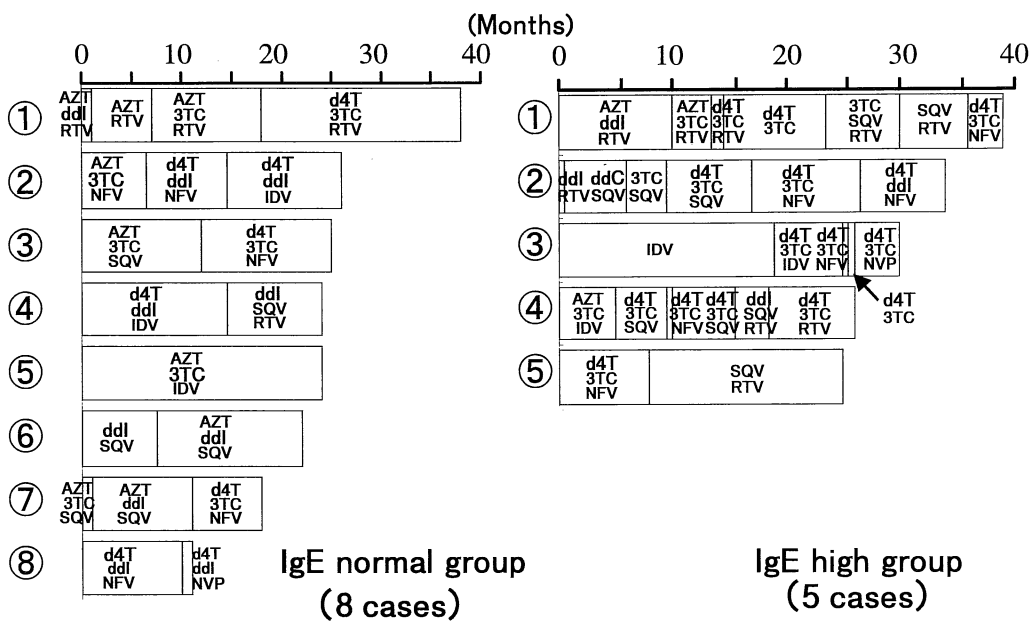


Fig. 9. Periods and regimens of HAART for HIV-infected patients
 AZT: Zidovudine ddI: Didanosine ddC: Zalcitabine d4T: Stavudine
 3TC: Lamivudine IDV: Indinavir RTV: Ritonavir SQV: Saquinavir
 NFV: Nelfinavir NVP: Nevirapine
 HAART: Highly Active Anti-Retroviral Therapy

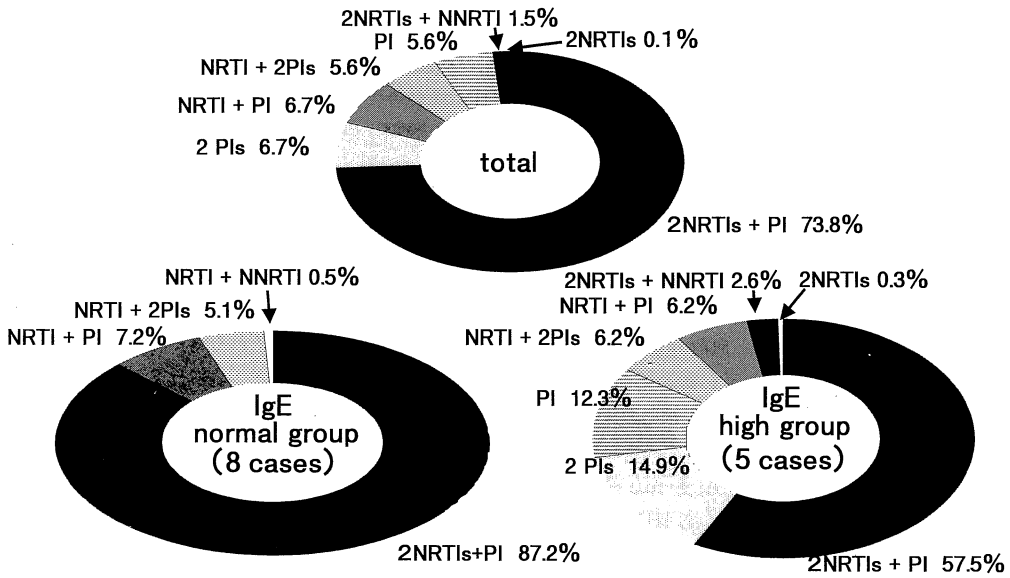


Fig. 10. Comparison of antiretroviral therapy in HIV-infected patients
 NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
 NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
 PI: Protease inhibitor

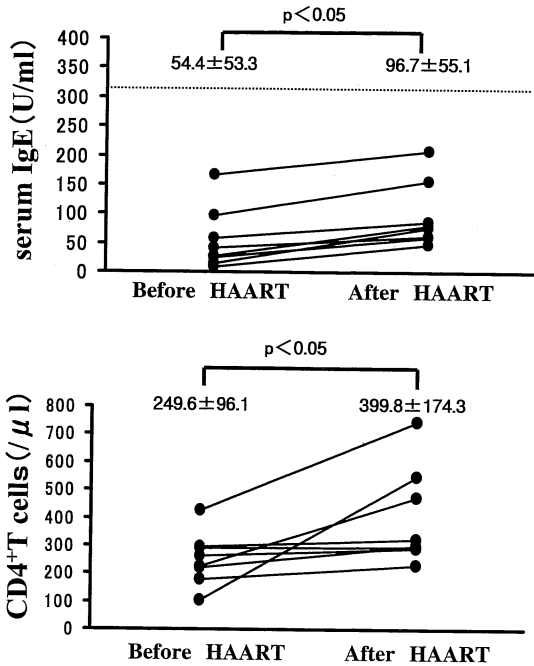


Fig. 11. Changes of serum IgE levels and CD4⁺Tcells after HAART in patients with normal IgE levels

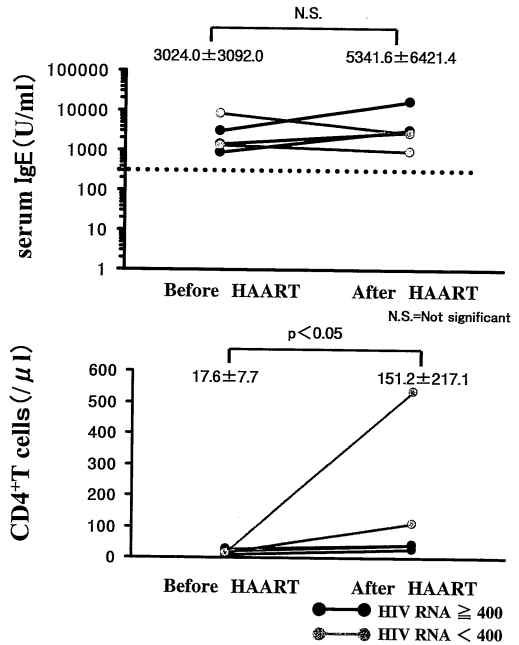


Fig. 12. Changes of serum IgE levels and CD4⁺Tcells after HAART in patients with hyper IgE immunoglobulinemia

は全く存在しない。Israël-Biet et al.⁹⁾は HIV 感染者 315 名と HIV 非感染者 100 名との血清 IgE を測定し、HIV 感染者の血清 IgE 値が有意に高値であると報告している。今回 37 例の血友病患者で HIV 感染症合併の有無と血清 IgE 値との関連性を解析したところ、一般的なカットオフ値である 303 U/ml で正常と高値とを分けると有意差はなかったが、1000 U/ml 以上の高 IgE 血症は HIV 感染者で多い傾向にあり、Israël-Biet et al. の報告と合わせて考えると、HIV 感染の病態と関連して高 IgE 血症が起こっている可能性が推察される。

そこで HIV 感染症の臨床病態と血清 IgE 値との関連性を解析したところ、高 IgE 血症を認める症例では AIDS 発症例が多く、末梢血 CD4 陽性 T 細胞数、白血球数およびリンパ球数が有意に低値であった。また一般的な臨床病態進行の指標となる血清 IgA、 β_2 -MG 値が有意に高値であった。これらの解析結果から HIV 感染者の高 IgE 血症が病態の進行を示唆していることが明らかになった。Lucey et al.¹⁰⁾は HIV 感染者 622 名で血清 IgE 値と末梢血 CD4 陽性 T 細胞数とを比較し、CD4 陽性 T 細胞数が $200/\mu\text{l}$ 未満の症例で有意に血清 IgE 値が高値であると述べている。さらに Rancinan et al.¹¹⁾は HIV 感染者 113 名で prospective cohort study を行い、高 IgE 血症症例において有意に AIDS 発症率が高いと報告している。したがって HIV 感染者にみられる高 IgE 血症は HIV 感染に起因し、HIV 感染症の病態進行に関わる現象であると考えられる。

また Sample et al.¹²⁾は HIV 感染者で血清 IgE 値が上昇すると鼻炎や結膜炎などのアレルギー疾患が増加したと報告しているが、Mazza et al.¹³⁾はアレルギー疾患の増加は認めないと報告し、HIV 感染者の高 IgE 血症とアレルギー疾患の発症との関連でも結論が出ていない。

ところで CD4 陽性 T 細胞(Th 細胞)はサイトカインの産生様式に基づいて機能的に異なる Th1 細胞と Th2 細胞との二つのサブセットに分類できる¹⁴⁾。生体防御の観点からは Th1 細胞が細胞性免疫、Th2 細胞が液性免疫に関与するとされ¹⁵⁾、Th1 細胞は主に IL-2 や IFN- γ など、Th2 細胞は主に IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 などを産生する。ヒトの IgE 産生誘導には複数の機序関わっているが、なかでもサイトカインは重要な因子として働いている。Th2 細胞由来の IL-4 や IL-13 は IgE 産生を誘導する^{16,17)}が、Th1 細胞由来の IFN- γ は IgE 産生を抑制する¹⁸⁾。一方 HIV 感染症の病態進行は CD4 陽性 T 細胞の減少に起因するが、Th1 細胞と Th2 細胞との不均衡、すなわち Th1 細胞優位から Th2 細胞優位への転換が関与するとの報告^{3,19,20)}がある。したがって高 IgE

血症を伴う HIV 感染者では Th2 細胞の活性化が強く起こり、Th1 細胞と Th2 細胞との不均衡が生じ、HIV 感染症の病態が進行している可能性が推察できる。そこで HIV 感染者で末梢血単核球のサイトカイン産生能を mRNA レベルで解析したところ、高 IgE 血症を呈する症例では IL-4 mRNA 発現が有意に増強されており、HIV 感染症での高 IgE 血症の発症には IL-4 が深く関与していると推察された。

また HIV は病態進行とともに感染宿主内でマクロファージ指向性ウイルスから T 細胞指向性ウイルスへと変化する²¹⁾ことが知られ、それぞれのウイルスに対するコレセプターはケモカインレセプターの CCR5 と CXCR4 である²²⁾ことがみい出されている。Zoetewij et al.²³⁾は IL-4 が培養ランゲルハンス細胞表面の CXCR4 発現を増強することを証明しており、IL-4 と HIV 感染症の病態進行との関連を考える上で興味深い報告である。高 IgE 血症を伴う HIV 感染症例では末梢血単核球の IL-4 mRNA の発現増強が存在する事実からして、高 IgE 血症は HIV 感染症進行に伴う Th2 優位の免疫偏在を反映し、HIV 感染症の病態進行を示す指標の一つとなりうる可能性を示唆すると考える。

HAART の登場で HIV 感染症の治療効果は大きな成果が得られており、CD4 陽性 T 細胞数の改善を認める症例が増えている。CD4 陽性 T 細胞数の増加は寿命の回復ではなく産生の回復が主体であり²⁴⁾、その回復過程は治療早期に CD4 陽性 T 細胞数が増加してもメモリー T 細胞群が多く、メモリー T 細胞の増加は二次リンパ組織からの動員であるという指摘²⁵⁾があり、ナイーブ T 細胞群が増えるには時間がかかると言われている。同様に HAART による血清 IgE 値に与える影響を検討した結果、高 IgE 血症症例の中では治療効果のよい症例でも血清 IgE 値は少しずつ低下傾向を示すが、依然として高値のままであった。HIV 感染者の高 IgE 血症が Th1 細胞/Th2 細胞不均衡を示している可能性があることから、HAART で CD4 陽性 T 細胞数やウイルス量が改善しても Th1 細胞/Th2 細胞不均衡は短期間には回復し得ないことが示唆され、HAART の治療効果判定のエンドポイントの一つとして血清 IgE 値の測定は有意義であると考えられる。

HIV 感染者の血清 IgE 値は病態を把握する上で Th1 細胞と Th2 細胞とのバランスや予後、さらには長期的効果を考える時に CD4 陽性 T 細胞数やウイルス量とは別の重要な指標となる可能性がある。しかし高 IgE 血症を呈する HIV 感染者での IgE 産生誘導に関わる他の因子の動態や IL-4 産生誘導の機序など解明すべき課題も残

っており、今後も研究成果の集積が必要である。

結 語

本研究では HIV 感染者での高 IgE 血症の臨床的意義を検討するとともに高 IgE 血症の発症機序について解析し、以下の成績を得た。

1. HIV 感染者では非感染者に比べ、高度の高 IgE 血症を認める傾向があった。
2. 高 IgE 血症を伴う HIV 感染症では AIDS 発症例が有意に多く、CD4 陽性 T 細胞数も有意に低値であるなど病態進行例が多いことを明らかにした。
3. HIV 感染者の末梢血単核球の IL-4 mRNA 発現が IgE 高値群では IgE 正常値群に比較して有意に増強している新見を得た。
4. HAART 前後で IgE 正常値群では全例血清 IgE 値は正常範囲で、CD4 陽性 T 細胞数は有意に増加した。一方 IgE 高値群では HAART の治療効果の良好な症例で血清 IgE 値が低下傾向を示したが、短期間では正常化しないことを明らかにした。

以上から HIV 感染者の高 IgE 血症は HIV 感染に関連した現象で、Th1 細胞/Th2 細胞不均衡を反映し、HIV 感染症の臨床病態進行の指標となりうることが示唆された。

本論文の要旨は第 12 回日本エイズ学会総会(1998 年 12 月東京)、第 73 回日本感染症学会総会(1999 年 3 月東京)、第 5 回アジア・太平洋エイズ国際会議(1999 年 10 月クアラルンプール)、第 13 回日本エイズ学会総会(1999 年 12 月東京)、第 74 回日本感染症学会総会(2000 年 4 月福岡)で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学第 2 内科学教室成田亘啓教授、細菌学教室喜多英二教授に深甚なる謝意を捧げるとともに御校閲、御助言を賜りました小児科学教室吉岡章教授に深謝申し上げます。さらに研究の遂行について終始御指導を頂いた古西満助手に深謝いたします。また、日々御協力頂いた第 2 内科学教室、細菌学教室の諸兄姉に感謝いたします。

文 献

- 1) Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F.,

Rouzioux, C., Rozenbaum, W. and Montagnier, L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**: 868-871, 1983.

- 2) CDC Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immuno-deficiency syndrome. *MMWR*. **48**: 1-13, 1999.
- 3) 鈴木陽一・小柳義夫: CD 4+ T 細胞サブセットと HIV 感染. *最新医学* **53**: 2007-2012, 1998.
- 4) 古江増裕・木野稔也・今井弘行・大島駿作: Double antibody solid phase method による血清 IgE 値の測定—測定精度の検討と radioimmunosorbent test (RIST) による測定値の比較—. *臨床免疫* **17**: 778-788, 1985.
- 5) 秋山武久: HIV 感染症の臨床経過と診断基準. HIV 感染症, 東京, 南山堂, p 145-p 166, 1997.
- 6) 穴原淑美・池田真由美・柴崎光衛・高橋和男・及川信次・家入蒼生夫: ルミパルス 1200 によるフェリチン, β_2 -マイクログロブリン測定の基礎的検討. *機器・試薬*. **19**: 871-877, 1996.
- 7) Triques, K., Perret, J. L., Segarra, C., Mpoudi, E., Reynes, J., Delaporte, E., Butcher, A., Dreyer, K., Herman, S., Spadoro, J. and Peeters, M.: Efficiencies of four versions of the amplicor HIV-1 monitor test for quantification of different subtypes of human immunodeficiency virus type 1. *J. Clin. Microbiol.* **37**: 110-116, 1999.
- 8) 日高裕介・橋本好一・中村史明・島田 勇・山岸安子・二瓶一夫・河合 忠: ペーリングネフェロメータ II による免疫グロブリン, 補体, CRP, ASO, RF 測定法の検討. *機器・試薬*. **20**: 103-112, 1997.
- 9) Israël-Biet, D., Labrousse, F., Tourani, J., Sors, H., Andrieu, J. and Even, P.: Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **89**: 68-75, 1992.
- 10) Lucey, D., Zajac, R., Melcher, G., Butzin, C. and Boswell, R.: Serum IgE level in 622 persons with human immunodeficiency virus infection: IgE elevation with marked depletion of CD 4+ T-cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **6**: 427-429, 1990.

- 11) **Rancinan, C., Morlat, P., Chêne, G., Guez, S., Baquey, A., Beylot, J. and Salamon, R.** : IgE serum level: A prognostic marker for AIDS in HIV-infected adults? *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**: 329-330, 1998.
- 12) **Sample, S., Chernoff, D. N., Lenahan, G. A., Serwonska, M. H., Rangi, S., Sherman, J. W., Sooy, C. D., Hollander, H. and Goetzl, E. J.** : Elevated serum concentrations of IgE antibodies to environmental antigens in HIV-seropositive male homosexuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86** : 876-880, 1990.
- 13) **Mazza, D. S., Grieco, M. H., Reddy, M. M. and Meriney, D.** : Serum IgE in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* **74** : 411-414, 1995.
- 14) **Mosmann, T. R. and Coffman, R. L.** : TH 1 and TH 2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* **7** : 145-173, 1989.
- 15) **Romagnani, S.** : Induction of Th 1 and Th 2 responses: A key role for the natural immune responses? *Immunol. Today* **13** : 379-383, 1992.
- 16) **Gascan, H., Gauchat, J., de Wall Malefyt, R., Schneider, P., Yssel, H. and de Vries, J.** : Regulation of human IgE synthesis. *Clin. Exp. Allergy* **21** : 162-166, 1991.
- 17) 柳原行義 : IgE 産生の調節機構—最近の進歩. (工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健編) Annual Review 呼吸器, 東京, 中外医学社, p 15-p 25, 1996.
- 18) **Yoshimoto, T., Okamura, H., Tagawa, Y., Iwakura, Y. and Nakanishi, K.** : Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- γ production from activated B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** : 3948-3953, 1997.
- 19) **Maggi, E.** : Ability of HIV to promote a TH 1 to TH 0 shift and to replicate preferentially in TH 2 and TH 0 cells. *Science* **265** : 244-248, 1994.
- 20) **Clerici, M. and Shearer, G. M.** : A TH 1 \rightarrow TH 2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today* **14** : 107-111, 1993.
- 21) **Bates, P.** : Chemokine receptors and HIV-1: An attractive pair? *Cell* **86** : 1-3, 1996.
- 22) **Bonocchi, R., Bianchi, G., Bordignon, P. P., D' Ambrosio, D., Lang, R., Borsatti, A., Sozzani, S., Allavena, P., Gray, P. A., Mantovani, A. and Sinigaglia, F.** : Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of Type 1 T helper cells (Th 1 s) and Th 2 s. *J. Exp. Med.* **187** : 129-134, 1998.
- 23) **Zoetewij, J. P., Golding, H., Mostowski, H. and Blauvelt, A.** : Cytokines regulate expression and function of the HIV coreceptor CXCR 4 on human mature dendritic cells. *J. Immunol.* **161** : 3219-3223, 1998.
- 24) **Hellerstein, M., Hanley, M. B., Cesar, D., Siler, S., Papageorgopoulos, C., Wieder, E., Schmidt, D., Hoh, R., Neese, R., Macallan, D., Deeks, S. and McCune, J. M.** : Directly measured kinetics of circulation T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat. Med.* **5** : 83-89, 1999.
- 25) **Walker, R. E., Carter, C. S., Muul, L., Natarajan, V., Herpin, B. R., Leitman, S. F., Klein, H. G., Mullen, C. A., Metcalf, J. A., Baseler, M., Falloon, J., Davey Jr., R. T., Kovacs, J. A., Polis, M. A., Masur, H., Blaese, M. and Lane, H. C.** : Peripheral expression of pre-existing mature T cells is an important means of CD 4⁺ T-cell regeneration HIV-infected adults. *Nat. Med.* **4** : 852-856, 1998.