

急性 HIV-1 感染

原文タイトル : Acute HIV-1 Infection

出典 : The New England Journal of Medicine. 2011; 364: 1943-54

著者名 : Myron S. Cohen, et al.

翻訳 : 杉原清香 (広島大学病院血液内科・エイズ医療対策室)

要約

国連の推定では、2009年には世界中に HIV 感染生存者が 3320 万人存在し、260 万人が新たに感染した。有効な HIV 予防のニーズは決して高くはない。このレビューで我々は、HIV 感染症と特に重要な急性 HIV 感染症の知識における最近の進歩について述べる。今では第 4 世代の HIV-1 関連検査が世界中で利用でき、多くの患者の感染診断を可能にし、新しい治療や予防の機会を生み出した。

HIV-1 感染イベント

HIV-1 に感染している成人の 80%以上は、粘膜表面からのウイルス接触を介して感染している。残り 20%の大部分は経皮的、あるいは経静脈的な接種により感染している。接触ルートにより感染のリスクは異なる。しかしどのような感染ルートであろうと、ウイルスの出現するタイミングと感染者の感染マーカーは一般的に一様であり、規則的なパターンがある。接触と感染をした後、直ちに HIV-1 は粘膜・粘膜下で複製され、リンパ網内系組織に排出されるので (Fig.1) ウイルスは血漿からは検出できない。これがいわゆるエクリプスフェーズであり、一般的に 7~21 日続く。一度血漿中 HIV-1 RNA が 1~5 コピー/ml の濃度に達すると、高感度の核酸増幅定性法を用いることにより検出することができる。50 コピー/ml の濃度では、HIV-1 はウイルス量のモニターとして用いられる定量的臨床アッセイにより検出できる。急性期あるいは HIV 感染早期と定義されるこの段階は、血液中的一連のウイルスマーカーと抗体の出現が特徴的である (Fig.2)。より感度の高い第 4 世代の検査 (これは抗原と抗体の両方を検出できる) は、ウイルス陽性で抗体陰性のウィンドウ期間を約 5 日縮められる。血漿中ウイルス RNA の検査では、このギャップをさらに 7 日間埋めることができる。

急性 HIV-1 感染症における特徴的な血中ウイルスマーカーは、組織における、非常に複雑でまだ十分に知られていないウイルスと宿主細胞との実際の一連の相互作用とは違って出現している (Fig.1)。ウイルス感染の様々な経路—膣子宮頸部、陰茎、直腸、口、経皮、経静脈、子宮内—や、これらの組織の組織学的特徴の明らかな違いを考慮すると、いくつかの細胞タイプが早期感染を起こす候補となることは驚くべきことではない。経膣感染についてはほかのルートよりは良くわかっており、ヒト組織培養片や、サル免疫不全ウイルス (SIV) 経膣感染のインドアカゲザルモデルの研究が有益である (Fig.1)。ウイルスの最初の標的となる CD4+T 細胞やランゲルハンス細胞についてのエビデンスは当然重要であるが、他に樹状細胞も重要な補助的役割を果たすだろう。しかし、粘膜に感染させた HIV 株の最近の研究では、CD4+T 細胞のものと比較すると少ないが、単球由来マクロファージが一般的な感染の標的となっていることが明らかになった。

ウイルス感染のルートや最初に感染した細胞に関係なく、数日のうちにウイルス複製は消化管のリンパ網内系システムすなわち消化管関連リンパ系組織に収束する。この組織においてヒト、サルの両方でもっとも生産性の高い感染細胞の表現型は、活性化マーカーを欠損し、低レベルのケモカインレセプター CCR5 を発現した休止 CD4+細胞のようだ。これらの細胞の多くは $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンレセプターと、タイプ 17 ヘルパー T (Th17) 細胞表面マーカーを発現している (これらのレセプターは生殖器粘膜から採取した T 細胞上にも検出されるが、それらは HIV 獲得において重要な役割を果たすのかもしれない)。最初は消化管関連リンパ系組織、そして全身への血中ウイルス RNA 量の急激な増加に伴う HIV-1 の急速な播種は、不可逆的なヘルパー T 細胞プールの破壊やウイルス潜伏 (HIV-1 DNA の休止期 T 細胞ゲノムへの無症状の組み込みと定義され、これにより治療効果が低下する) の確立に一致して起こるため、臨床的に重要である。

HIV-1 を含む RNA ウィルスは、遺伝学的に同一であるよりもむしろ変異と組み換えゲノムの混合した、「亜種」と呼ばれる複合体からなっている。慢性感染の患者において、急性感染患者と比較した HIV-1 亜種の遺伝学的研究により、質的、量的な HIV-1 感染の状況が明らかになってきた。Fig.3 に、ウイルスの遺伝学的亜種の複合体を含む接種組織 (精液、子宮膣分泌物、または血液) における、HIV-1 感染イベントを示す。ごくわずかな量のウイルスが粘膜バリアを破り、感染を成立させるようだ。Lee らは感染したウイルスゲノムを、感染後 1 週間で複製されたウイルス亜種の系統発生分析から推論できるモデルを開発した。血漿中 HIV-1 RNA または末梢血リンパ球中の HIV-1 DNA の単ゲノム複製に基づく観察的な分析により、このモデルを支持する強いエビデンスが得られた。1 種のビリオン (ウイルス粒子) で、異性愛者の約 80% で、しかし男性同性愛者では 60%、薬物使用者では 40% において HIV-1 感染の原因となる。静注薬物使用者において 16 種のビリオンが感染成立の

原因とみられたものもあった。これは、感染に粘膜バリアが存在しないことと一致する。感染した（あるいは見つかった）ウイルスと一致するクローニングしたプロウイルスの表現型は、ほとんど常に CD4、CCR5 T 細胞親和性の変異体であり、典型的な一次ウイルス株である中和感受性パターンを示す。これらの表現型性質は、ウイルスが最初の標的細胞に出くわした、感染の瞬間から存在する。これらはウイルスの新しい宿主への適応の結果ではない。

HIV-1 に対する最初の先天免疫反応

HIV-1 感染に対する最初の免疫反応のシグナルは、感染から 3~5 日後に起こる $\alpha 1$ アンチトリプシンや血清アミロイド A を含む、急性期作用物質の血漿中への出現である (Fig.2)。HIV-1 ウイルス量の急激な増加（ランプアップウイルス血症）は、インターフェロン α やインターロイキン 15 によって引き起こされる大きな炎症性サイトカインバーストや、感染し活性化されアポトーシスに陥る CD4+T 細胞に由来する表面ホスファチジルセリンの血漿微小粒子のシャワーと同時に起こる。

初期のサイトカインは樹状細胞により産生される。しかし感染過程の後期では、様々な細胞（単球、マクロファージ、NK 細胞、T 細胞など）も、これらのメディエーターを産生する。サイトカインは急性 HIV-1 感染において、防御的抗ウイルス免疫反応を増強するが、サイトカインストームはおそらく有害な免疫活性化となり、CD4+T 細胞が失われるまで続く。

NK 細胞も急性 HIV-1 感染で活性化され、*in vitro* でウイルスに感染した細胞を殺す。NK 細胞はその機能を増強するレセプターだけでなく、阻害するレセプターも持つ。NK 細胞の免疫グロブリン用レセプターは、いくつかの結合したペプチドに対する特異性を持って HLA 分子と相互作用する。この活性は、ある NK 細胞 Ig 様レセプターと、感染症により有利な予後をもたらす HLA 型との遺伝的結合を説明する。

急性 HIV-1 感染における適応免疫反応

ウイルスエンベロープに対する最初の抗体反応は非中和性であり、ウイルス排除に選択的ではない (Fig.2)。感染した始祖ウイルスを中和する抗体は、感染後 3 カ月かそれ以上まで検出されない。中和抗体の多くの標的は HIV-1 エンベロープの gp-120 上にあるが、HIV-1 に対する最初の抗体反応は gp41 エンベロープ茎の非中和部分に集中している。なぜ最初の HIV-1 抗体反応が効果の低いエンベロープ部位に向いているのか（あるいは誤って向いているのか）はわかっていないが、この反応は gp41 が露出した際に比較的豊富な非天然 HIV-1 エンベロープ分子（機能的天然エンベロープトリマーの露出はまれである）と一部関連し

ているのかもしれない。同様に、エンベロープ蛋白に対する他の潜在的防御抗体（始祖ウイルス株を中和する抗体や抗体依存性細胞毒性を仲介する抗体）は、感染後数週間は増加しない。有効な潜在的抗体反応が起こっても、感染過程に影響を及ぼすには手遅れになっている（Fig.2）。

最初の CD8+ T 細胞反応はウイルス血症のピークの数日前に起こり、別々のエピトープ（HIV-1 蛋白由来の HLA 分子に結合する短い抗原性ペプチド）1 と 3、HIV-1 蛋白で最も一般的にみられる nef と gag の間に集中する。これらの最初の T 細胞反応は 10~21 日で選択的に、もともとのウイルスアミノ酸シークエンスの新しいシークエンスへの完全な入れ替えである逃避変異（これはキラー CD8+ T 細胞に認識されない）を起こす。これら最初の T 細胞反応に引き続き、他のエピトープに対する新しい T 細胞反応がおこるが、これもしばしば免れる。強い T 細胞反応のコンビネーションはケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 4（CCL4）を産生し、迅速な逃避に有利な高レベルの変異性（エントロピー）を持つエピトープに集中する。これらの CD8+ T 細胞反応は、細胞性細胞毒性に強く関係するパーフォリンも発現する。これは、それらが感染細胞を殺すことを示唆する。

その他の CD8 +T 細胞反応は選択的逃避変異としてはおこらないか、あるいは非常にゆっくりであるに違いない。これらいくつかは機能的に欠損しているのかもしれないが、変異可能な、しかし有効性の低いウイルスの部位に集中するには、複製には非常に効果的に見える。これら後者の T 細胞は HIV-1 のコントロールに寄与しているようだ。この T 細胞反応が進むにつれ、血漿ウイルス量は減少する（Fig.2）。逃避を起こさせる早期 T 細胞反応により認識されるエピトープを含むウイルスの欠損率は、生体内でのウイルス感染細胞を殺す（または取り除く）率を向上させる。他の要素、例えば感受性細胞の欠損（消化管リンパ組織の活性化 CD4+T 細胞の枯渇による）などもおそらくウイルス量のはじめのピークから減少するのに一役買っているだろう。

急性感染の間、消化管や他のリンパ組織からの CD4+T 細胞の、取り返しのつかない消耗がヒトやサルにおいてみられる。ヒトでは随伴する粘膜バリアに対する障害が腸内細菌産物の他の無菌組織や血流への漏出を起こし、HIV 複製や他の悪い結果をもたらすさらなる免疫活性化を起こすのかもしれない。迅速、早期、大規模な CD4+T 細胞のリンパ組織からの損失（血中 CD4+T 細胞カウントに反映されない）は、おそらく急性 HIV-1 感染の場合には弱い CD4+T 細胞反応の理由になる。

急性 HIV-1 感染症の調節において CD8+ T 細胞が重要なことは、サルの SIV モデルにおける研究において生体内 CD8+ T 細胞が枯渇すると、急性感染期、慢性感染期共にウイルスコントロールができなくなってしまう、という結果にも一致する。さらに多くのサルでの研究により、SIV 特異的 CD8+ T 細胞の反応を刺激するワクチンがその後の SIV 感染力

を弱めることができることが示された。これらのデータは、ある HLA タイプ、特に HLA-B57（およびそれと非常に類似した-B58）と HLA-B27 の人では、ウイルスコントロールが平均よりうまくいく、すなわち抗ウイルス療法なしでもウイルスセットポイントがより低く生存率がより高いことを示した研究とも一致するものである。B27、B57、B58 分子は、ウイルスから強く保護された T 細胞上に存在する。したがって、ウイルスは免疫コントロールから複製的適合によってのみ逃れることができる。

急性 HIV-1 感染の検出

臨床的に高レベルで疑いないものの、急性 HIV-1 感染に関連した症状で診断するにはしばしば曖昧すぎるか非特異的である。抗体のセロコンバージョンがない場合、急性感染の確定には HIV-1 RNA または p24 抗原の検出が必要である。しかしこの目的でデザインされた検査はこれまで一般的に有効でなかった。公衆衛生学的な設定において、プールされた抗体陰性サンプルにおける HIV RNA の検査を含むような、分野を超えたスクリーニング戦略が、検出を増やすために用いられる。このアプローチは急性 HIV-1 感染を検出するために用いられ、ノースカロライナでは被験者 1000 人当たり 0.5 例の率で、サンフランシスコでは 1000 人に 4 例の率で検出された。両方の地域においてすべての HIV 例の 5~10% が急性感染であった。

もうひとつのより実際的な戦略として、ウイルス p24 抗原と抗ウイルス抗体を同時に検出できる酵素結合吸収アッセイが進歩し、臨床使用が認められた。この検査は最も他人に感染させる時期である急性 HIV-1 感染期での診断患者数を増加させるだろう。急性 HIV-1 感染を検出するために、迅速検査も進歩することが期待される。アメリカ中の公衆衛生や商業実験室においてこれらの検査を実地することで、治療が必要な急性 HIV-1 感染患者数が劇的に増加することが予想される。

急性 HIV-1 感染の公衆衛生上のコンセンサス

個人ごとの HIV-1 感染率は、血中ウイルス負荷量と最も深い関係がある。HIV-1 感染者において、ウイルス負荷が 10 倍になると、感染のリスクは 2.5 倍に増えると考えられる。急性、または感染早期患者からの接触感染のリスクは、感染が成立した慢性患者からのリスクよりもかなり高いように思われる。その少なくとも一部の理由はウイルス量と、明らかな感染力を持つウイルス変異の同質性である。サル SIV モデルにおいて、急性感染した動物からの血漿は、慢性期の動物からの血漿の 1 ウィルス当たり 750 倍もの感染性を持つ。慢性期の患者からの接触感染を減少させているのはおそらく、急性感染では明らかでない中和抗体の存在もあるであろう。

急性感染患者の HIV-1 感染拡大における役割を評価するために用いた、ポピュレーションスタディと仮定による数学的モデルは全く異なった結果をもたらした (Fig. 4)。モデルとして用いた流行期は重大な決定因子であった。あらたに流行に直面した共同体において、早期感染は HIV-1 感染のかなりの割合を占める。感染患者が大きな集団になると、感染後期の患者よりもむしろ急性または感染早期の患者が大きな割合となる。また性行動も感染率に重要な役割を持つ。パートナーを変えると急性 HIV-1 感染者と接触する可能性が高まる。マラウィのリロングウェで行われた行動データと生物学的データの両方を用いた最近の総合的な研究によると、マラウィでは流行が確立されて長いにもかかわらず、HIV-1 症例の 38% は感染後 5 カ月以内の患者との性的接触が原因である。マラウィでの研究のこの結果は、サハラ以南のアフリカにおける HIV-1 の流行に最も直接的に意味があるだろう。

急性 HIV-1 感染の重要性は関連する症例の系統発生的研究、例えばブレンナーらによる研究においても見られる。彼らは、モンリオールで新規に感染早期の HIV-1 感染症と診断された患者の半数以上が、系統発生的研究を介して関連付けられるウィルス変異体に感染しており、このことはおそらく急性、または感染早期の患者による感染の集団の存在を示唆すると述べている。

HIV-1 感染の予防

効果的な HIV の予防戦略は本来感染イベントの前あるいは直後に行われなければならない。これはウィルス曝露前か後に投与される抗ウィルス薬の予防、ワクチン接種に必要な条件である。実際ワクチン接種後の HIV-1 エンベロープに対する直接の抗体反応は長期間持続しない。それにもかかわらず、感染イベントにおいて始祖ウィルスが抗体による阻害を受けやすいいくつかのポイントが存在する。抗体は、ウィルスまたはウィルスに感染した細胞へ侵入し、生殖器粘膜下において細胞から細胞への感染を受けた生殖器粘液に移動する。抗体依存性、または細胞による細胞毒性、あるいは抗体依存性細胞性ウィルス抑制作用を調節する弱い中和抗体は、刺激された免疫細胞が CCL3、CCL4、CCL5 などの抗 HIV-1 ケモカインを産生することによって保護作用を持つかもしれない。タイにおける最近のワクチン効果についての試験では、おそらく一時的な抗体反応のためと思われるが、部分的に HIV-1 獲得を防ぐ効果がみられた。この結果は 1 つかそれ以上の本来備わっている抗ウィルス免疫メカニズムの作用によっても説明可能である。

よりたやすく利用できるもう一つの予防戦略は、二次予防として HIV に曝露されるリスクのある前か直後の人々に抗レトロウィルス薬を提供することである。抗レトロウィルス薬、テノフォビルをウィルス曝露前に予防薬として用いることは、リスクの高い女性で HIV 感染の起こりやすいケースで 39% 減少させ、これは粘膜組織中薬物濃度と直接関連がある。

経口曝露前予防の試験が7つ進行中である。男性同性愛者に焦点を当てた多国間研究では、テノフォビル+エントリシタビンを含む1日1回の内服は、コンドームの支給やカウンセリングを含む総合的な予防サービスの供給下で、平均44%の予防効果を示した。予防のレベルは様々であり、関係者がどのように一貫した曝露前予防を用いるかによる。疾病防疫センターは、男性同性愛者による曝露前投与に対して予備的な推奨を表明している。サルでの実験では、SIV-HIV ウィルスキメラに曝露直後の粘膜組織における抗ウィルス薬が高レベルであり、感染予防に重要不可欠であることが示唆された。この実験はさらなる新しい併用薬の開発と合わせて、おそらく曝露前後の予防法のさらなる発展に役立つだろう。

急性 HIV-1 感染の管理

ヘルスケア提供者は急性 HIV-1 感染に関連して、3つの責任がある。発見；二次感染予防、これは場合によってはパートナー告知を含まなければならない（抗レトロウィルス療法による曝露後予防の可能性も）；適当であると考えられたなら抗レトロウィルス療法の開始である。第4世代の HIV 検査は急性 HIV-1 感染を検出可能ではあるが、診断を受け治療を開始するまでの時間を短縮するアルゴリズムがなければならない。同様に大切なことは、戦略はさらなる HIV-1 の拡大を抑えるため、そして急性 HIV-1 感染者の周りに形成されている性的ネットワークの破壊するため、可能な限りベストなカウンセリングを提供するよう展開しなければならない。しかし、パートナーへの告知はアメリカにおいても限定されており、医療資源がない国においてようやく学習され始めたところである。アフリカにおける最近の研究では、急性 HIV-1 感染を、さらなる感染を減らすことができるための方策として研究被験者に説明することが難しいと強調された。

また、抗レトロウィルス療法は HIV-1 感染を減らす目的でウィルス複製を抑制するために使うことができる。抗ウィルス療法はどのような組み合わせが急性感染患者に最適かは明らかになっていない。その一つの理由は抗レトロウィルス療法を早めに行うことによって、個人の健康への利点の大きさが疑問視されていることによる。HIV 一次感染患者に対する抗レトロウィルス療法の臨床的利点について、報告されている結果にはかなりの違いがある。なぜならば多くの場合、抗レトロウィルス療法は HIV-1 感染後数週間あるいは数カ月経過してから始められているから …おそらく疾患の経過に影響するにはあまりにも遅い。いくつかの小さな研究では、治療がセロコンバージョン前あるいはその期間に行われ、ある程度免疫が保存され、抗ウィルス療法中止後も血中ウィルス量が抑制され続けた場合にはいくつかの利点があると示されている。モアらは診断後すぐに治療を受けた患者は B 細胞機能が改善すると報告した。抗レトロウィルス療法を非常に早期に開始すると、HIV-1 感染 CD4+T 細胞の潜在性プールサイズを小さくするのかもしれない。勇気づけ

られることではあるが、これらの結果は急性 HIV-1 感染に対する抗レトロウイルス療法の全体のコストと利点の比を決定するために、また公衆衛生上の利点と個々の患者での利点とのバランスをとるために、よく構成された臨床試験の必要性が強調される。

アメリカのウィルス学会による最新のガイドラインでは、公衆衛生及び個人の健康において潜在的利益があるため、急性 HIV 感染患者、特に症状のある患者に対しては治療すべきと主張されている。他のガイドラインでも急性 HIV 感染患者に対する標準治療が記述されたものは同様の結論である。もし抗レトロウイルス治療が向上すれば、治療レジュメは男女の生殖器に薬物が集中するような薬や、ウィルス量を迅速に減らすためのインテグラーゼ阻害剤を含むことになるだろう。多剤併用レジュメを用いたいくつかのパイロットスタディ、例えばこれらを HIV セロコンバージョン前に投与するなど、が進行中である。

結論

急性 HIV-1 感染における早期のイベントが、個々の患者のその後の健康と一般の人々への感染拡大を決定づける。最近の研究で、急性感染の多くの初期免疫イベントが解明された。診断法の進歩により、より多くの急性 HIV-1 感染者が開業医や公衆衛生センターで見つかることになるであろう。HIV-1 感染イベントの知識についてかなりの進歩がみられてはいるが、さらなる研究が HIV-1 感染早期患者の最適な治療や予防戦略の発展のために必要である。