

H I V - 1 感染症における貧血の研究

田 口 仁 美

HIV-1 感染症における貧血の研究

田口 仁美

目次

I. 序論	3 頁
HIV-1 感染症と血液障害について	3 頁
II. 対象と方法	6 頁
HIV-1 感染者における血液障害の検討	6 頁
急性貧血の検討	6 頁
パルボウイルス B19 特異 IgG 抗体測定法	6 頁
パルボウイルス B19 特異 IgM 抗体測定法	7 頁
パルボウイルス B19 DNA 検出法 (PCR 法)	8 頁
貧血の定義	9 頁
統計処理	9 頁
III. 研究結果	10 頁
i) 医科研の HIV-1 感染症例にみられた血液障害	10 頁
ii) 医科研の HIV-1 感染症例における薬剤性貧血	12 頁
薬剤起因性溶血患者の臨床経過	19 頁
B19 初感染による急性貧血患者の臨床経過	23 頁
医科研症例における急性貧血患者	26 頁
iii) ウイルス感染による貧血	30 頁
B19 とヒト免疫不全ウイルス	30 頁
IV. 考察	39 頁
V. まとめ	48 頁
謝辞	48 頁
引用文献	49 頁

I. 序論

human immunodeficiency virus type1(HIV-1)は、CD4 陽性 T リンパ球やマクロファージに感染し、主に細胞性免疫が障害され、免疫不全(AIDS)に至る。HIV-1 感染症は感染標的である、CD4 陽性 T リンパ球数の減少によって特徴づけられるが、赤血球、好中球、血小板などもしばしば減少する。さらに AZT やプロテアーゼインヒビターを含めた抗 HIV 治療薬や、日和見感染症、HIV 関連悪性腫瘍などの治療薬は、しばしば骨髄抑制をもたらす。HIV-1 感染症自身による骨髄障害に加え、さらに薬剤による骨髄障害は、免疫不全の患者にとって致命的とも成りうるため重要である。

HIV 感染症と血液障害について

AIDS 患者の骨髄所見をみると約半数に非リンパ球系細胞の過形成がおこり、hypercellular marrow を呈している。その内容は、骨髄芽球系の過形成をみたり、形質細胞の増加や異形成があったりとその患者の感染状況や使用している薬剤などにより骨髄所見は様々である。また AIDS にまで至ると約 70%に骨髄異形成がみられ、顆粒球の成熟障害や、空胞変性もみることがある¹。このような異形成は、骨髄異形成症候群に類似するが、白血病化することはまれであり、主に日和見感染症によって惹起される²。

白血球減少は、HIV-1 感染患者の約 17%程度に見られる³が、好中球数 $1500 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 以下程度の減少が一般的であり、 $1000 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 以下となることは比較的少ない。また、白血

球の量的不足に加えて好中球機能も低下し⁴、内因性の G-CSF 濃度が低値であることが知られている⁵。HIV-1 感染患者の白血球減少は、癌患者における好中球減少に対して比較的
低値の好中球数でも感染は少ないといわれている⁶。しかしながら好中球数 500 cells/ μ l 以下や中心静脈カテーテルのある患者では、致死的ともなりうる菌血症のリスクは増加する⁷。
次に貧血は、HIV-1 感染症患者にとって最も多くみられる血液障害である。貧血は、HIV-1 感染の進行に関連し、HIV-1 感染者の 10-20%は慢性的に貧血がみられ、70-80%は何らかの感染症に伴う貧血としてみられる⁸。主に、正球性正色素性貧血で網状赤血球数は低いことが多い⁸。感染症以外の原因としては、AZT による大球性貧血が有名であるが、他に dapsone (レクチゾール) などの薬剤および HIV-1 感染症に伴う悪性腫瘍なども原因となる。AZT は thymidine analog として HIV-1 の逆転写を阻害するが、また DNA polymerase を抑制するため宿主に血液障害を及ぼすと考えられている⁹。HIV-1 の進行した患者や白血球減少、ビタミン B12 値の低い患者などに血液障害のリスクは高くなる。また骨髓の低形成や無形成、成熟障害を起こすことにより平均赤血球容積 (MCV) が増大し大球性となると考えられている⁹。

AZT は、肝臓でグルクロン酸と抱合し代謝されることにより非活性化される¹⁰。さらに体内のビリルビン濃度が、この AZT のグルクロン酸抱合に相互作用を示すことが知られており¹⁰、Crigler-Najjar type I syndrome や Gilbert's syndrome (glucuronosyl-transferase 部分欠損) のような体質性黄疸患者にとっては、グルクロン酸抱合の活性が低下し代謝される薬剤の毒性が高まることが懸念されている¹¹。また肝硬変患者では、AZT のグルクロン酸抱合が有意に低下することにより、AZT のクリアランスが 70%も低下することが知られ

ている¹²。

HIV-1 感染患者における貧血の原因のひとつとして、自己免疫が関与しているとの報告もあり¹³、とりわけ内因性 erythropoietin(EPO)の高値症例では、抗 EPO 抗体の存在が貧血に関与しているという報告もある¹⁴。

その他に HIV-1 感染患者においてパルボウイルス B19 (B19)ウイルス血症による慢性貧血の原因としての報告がある¹⁹⁻²¹。B19 は赤芽球系細胞に感染し、伝染性紅斑などの多彩な発疹症、関節炎、脳炎や神経炎などの原因となることが知られている。また溶血性貧血を基礎疾患にもつ人では急性赤芽球癆を起こすことでも知られている¹⁶⁻¹⁸。けれども HIV-1 感染患者においてみられる B19 ウイルス血症は今までの報告とは違い、あまり一般的ではないとの論争もなされている²²⁻²⁴。血友病患者のうち HIV-1 感染した群に B19 抗体保有率が有意に高く、無症候性 HIV-1 感染患者での B19 抗体保有率は健常者と同様との報告もある²⁰。

血小板に関しては、HIV-1 に関連した特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が知られている。

本研究は、HIV 感染患者における血液障害のうち貧血に焦点をあて、貧血の原因や臨床像を詳細に把握することにより、さらに新たな原因や病態解明ができるのではないだろうかと考えて行った。

II. 対象と方法

HIV-1 感染者における血液障害の検討

1986 年 1 月から 1999 年 2 月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した 243 名の

HIV-1 感染者を対象として、各々の病歴を調べ血液障害の検討を行った。

急性貧血の検討

1986 年 1 月から 1998 年 10 月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した 455 名の

HIV-1 感染者のうち、濃厚赤血球輸血を必要とする程度の急性貧血例を検索した。悪性腫瘍やそれに関わる化学療法中に起こったなど、抗 HIV-1 薬剤以外に明らかに原因が特定できる急性貧血症例は除外した。

パルボウイルス B19 特異 IgG 抗体測定法

パルボウイルス B19 の組換え VP1+VP2 粒子から成る精製中空粒子を抗原とした ELISA キット（デンカ生研株式会社）¹⁵ を使用。

・患者血清 1.5 μ l に緩衝液（0.85% NaCl、0.5% fetal calf serum、0.05% Tween20）300 μ l を加えて 1:200 希釈し、これを試料とする。

・組換え VP1+VP2 粒子から成る精製中空粒子を抗原（3.0 μ g/ml）を固相化したマイクロプレートに試料を 100 μ l ずつ加えて攪拌し室温で遮光し 1 時間静置する。

・上清を除去し、洗浄液（0.85% NaCl、0.05% Tween20）で 2 回洗浄後、酵素標識抗体（ペ

ルオキシダーゼ標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体) を $100\mu\text{l}$ ずつ加え、室温で遮光し 1 時間静置。

・上清を除去し、洗浄液で 4 回洗浄後、基質液 (0.3mg/ml 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンチジン・過酸化水素) $100\mu\text{l}$ ずつ加え、室温で遮光し 30 分静置。

・反応停止液 (0.6N 硫酸) を $100\mu\text{l}$ ずつ加え蛍光光度計にて吸光度 (波長 450nm/630nm) を測定し、判定する。

・判定方法は検体の吸光度/弱陽性コントロールの吸光度を算出し、これを指数として以下のように判定。指数 ≥ 1.00 は陽性、指数 < 0.80 は陰性、 $0.80 \leq$ 指数 < 1.00 は判定保留。

バルボウイルス B19 特異 IgM 抗体測定法

IgG 抗体と同様に B19 組換え VP1+VP2 粒子から成る精製中空粒子を抗原とし、抗体捕捉法を用いた ELISA キット (デンカ生研株式会社) を使用。

・患者血清 $1.5\mu\text{l}$ に緩衝液 (0.85% NaCl, 0.5% fetal calf serum, 0.05% Tween20) $300\mu\text{l}$ を加えて 1:200 希釈し、これを試料とする。

・マウス抗ヒト IgM 抗体 ($1.0\mu\text{g/well}$) を固相化したマイクロプレートに試料を $100\mu\text{l}$ ずつ加えて攪拌し室温で遮光し 1 時間静置する。

・上清を除去し、洗浄液 (0.85% NaCl, 0.05% Tween20) で 2 回洗浄後、精製組換え B19 抗原 ($5.0\mu\text{g/ml}$) を $100\mu\text{l}$ ずつ加える。攪拌後、室温で遮光し 1 時間静置する。

・上清を除去し、2 回洗浄後、酵素標識抗体 (ペルオキシダーゼ標識マウス抗 B19 モノクローナル抗体) を $100\mu\text{l}$ ずつ加え、室温で遮光し 1 時間静置。

・上清を除去し、洗浄液で 4 回洗浄後、基質液 (0.3mg/ml 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベン

チジン・過酸化水素) 100 μ l ずつ加え、室温で遮光し 30 分静置。

・反応停止液 (0.6N 硫酸) を 100 μ l ずつ加え蛍光光度計にて吸光度 (波長 450nm/630nm) を測定し、判定する。

・判定方法は検体の吸光度/弱陽性コントロールの吸光度を算出し、これを指数として以下のように判定。指数 ≥ 1.00 は陽性、指数 < 0.80 は陰性、 $0.80 \leq$ 指数 < 1.00 は判定保留。

パルボウイルス B19DNA 検出法 (PCR 法)

・-80°C に保存されていた凍結血清および血漿を用いた。

・患者血清および血漿 100 μ l より DNA 抽出キットを用い DNA を抽出。(住友金属株式会社)

・nested PCR 法にて DNA を増幅した。10mM Tris-HCl、50mM KCl、1.5mM $MgCl_2$ 、0.2mM dNTP、1.25U AmpliTaq DNA polymerase (Perkin Elmer 社) の割合で PCR 混合液を作り、抽出した DNA を加え全量 50 μ l で PCR 反応を行った。

・first PCR 生成物 1112base pairs(bp)

primer は 5'-CTTTAGGTATAGCCAACCTGG-3'(2905-2924)

5'-ACACTGAGTTTACTAGTGGC-3'(4016-3997)

・nested PCR 生成物 104bp

primer は 5'-CAAAAGCATGTGGAGTGAGG-3'(3187-3206)

5'-CCTTATAATGGTGCTCTGGG-3'(3290-3271)

・95°C 1 分、55°C 1.5 分、72°C 1 分を 35 サイクルし、最後に 72°C 7 分で伸長させ、DNA

を増幅した。

- ・ 1.0%、3.0%のアガロースゲルに電気泳動しエチジウムブロマイド染色により検出した。

貧血の定義

本研究では、貧血を症候論的に急性貧血および慢性貧血に分けて述べる。

急性貧血とは、1 ヶ月の間でヘモグロビンが前値より 3g/dl 以上の低下あるいは 7g/dl 以下となり貧血症状も強く濃厚赤血球輸血が必要になった場合と定義した。

慢性貧血は、1 ヶ月以上の経過で年単位に渡りヘモグロビン値が正常以下(11g/dl)を変動している場合と定義した。

統計処理

個人別に薬剤投与前後の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数などの解析は paired t-test を用いて検定した。また、相関係数にはピアソンの積率法を用いて求めた。

パルボウイルス B19 抗体保有率についてはカイニ乗検定を用いて検定した。

III. 研究結果

i) 医科研における未治療 HIV-1 感染症例にみられた血液障害

1986 年 1 月から 1999 年 2 月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した HIV-1 感染者のうち、抗 HIV-1 治療を受けたことのない患者および抗 HIV-1 療法を受ける前の患者 243 名を対象に臨床データを調べた。患者の免疫状態 (CD4 陽性細胞数) を指標に、血液障害 (白血球数、ヘモグロビン値、血小板数) について、各々集計した。(図 1) 白血球数、ヘモグロビン値および血小板数のいずれにおいても CD4 陽性細胞数と相関を示し有意差を認めた。(白血球数 $p < 0.001$ 、ヘモグロビン値 $p < 0.001$ 、血小板数 $p < 0.01$) いずれも CD4 陽性細胞数の低い患者において、白血球数、ヘモグロビン値および血小板数は低下傾向にあると考えられた。

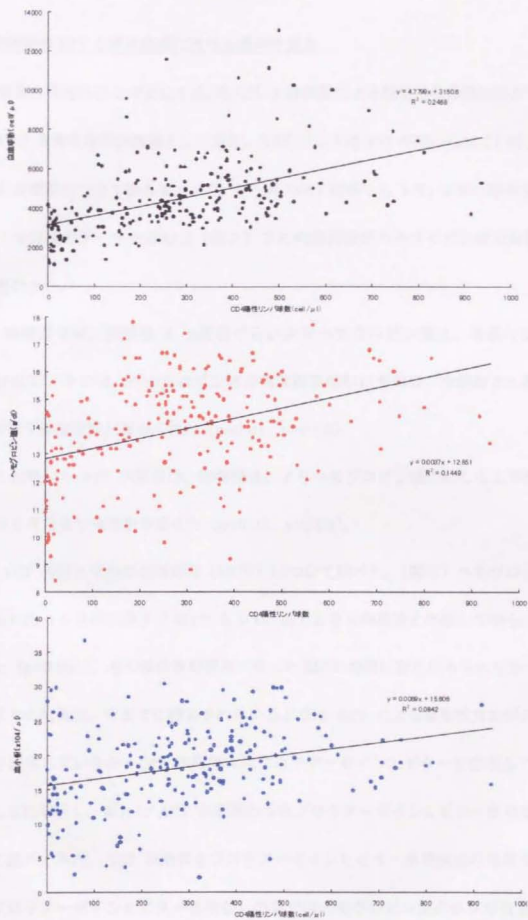


図 1. 未治療患者における CD4 陽性細胞数と白血球数、ヘモグロビン値、血小板数

ii) 医科研の HIV-1 感染症例における薬剤性貧血

慢性貧血の原因のひとつとしては、抗 HIV-1 治療薬による慢性的な骨髄障害が考えられる。

抗 HIV-1 治療の基幹的薬剤として現在、AZT もしくは d4T が用いられている。そこで各々を含む治療群について投与後 3 ヶ月、6 ヶ月 (d4T は省く)、1 年、2 年の経過を追った。(前後約 1 ヶ月間のデータを含む。)(図 2) また内服前後のヘモグロビン値の変動について t 検定を行った。

AZT 治療群では、内服後 3 ヶ月目ぐらいよりヘモグロビン値は、有意に低下を示した ($p<0.001$)。その後、ヘモグロビン値の急な低下はないものの、内服前と比較して内服後 2 年目までは有意差が認められた ($p<0.01$ 、 $p<0.02$)。

これと比較して d4T 内服群は、時間経過によりヘモグロビン値はむしろ上昇傾向を示し、内服後 2 年目まで有意差を認めた ($p<0.01$ 、 $p<0.02$)。

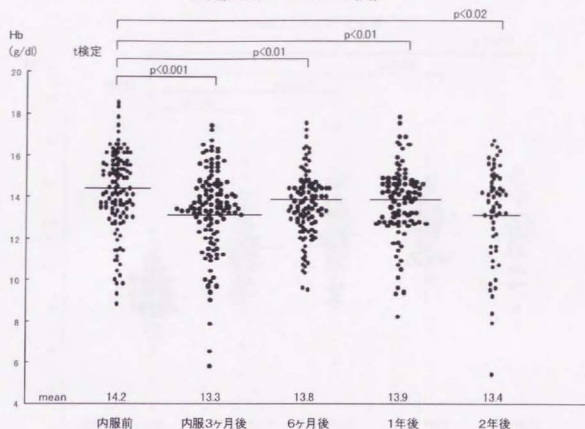
次に AZT 内服と平均赤血球容積 (MCV) について調べた。(図 3) ヘモグロビン値の低下がみられた 3 ヶ月目以降より MCV も 100fl 以上となり内服前と比較して明らかに有意差を認めた ($p<0.001$)。その後の長期服用に伴った MCV の値に変化はみられなかった。

これまでの結果は、今までに報告されているように AZT による薬剤性貧血がみられていることを確認しているが、d4T 内服群にはプロテアーゼインヒビターを併用している症例が多いことに着目し、新たに AZT 内服群のうちプロテアーゼインヒビター併用療法の影響について調べてみた。AZT 内服群をプロテアーゼインヒビター併用療法の有無で分けると、プロテアーゼインヒビター併用なしの群ではヘモグロビン値の低下が有意に見られるのに対し、プロテアーゼインヒビター併用療法群では内服後 3 ヶ月目以降ではヘモグロビ

ン値の低下が見られていないことがわかった（図 4）d4T 内服群も同様にわけてみるとプロテアーゼインヒビター併用なしの群では、ヘモグロビン値に有意差はないが、併用療法群では有意にヘモグロビン値の上昇がみられていることがわかった（図 5）。

これらの新しい知見は、プロテアーゼインヒビターの効果により CD4 陽性細胞数の上昇がみられ貧血の改善に至っていると考え、ヘモグロビン値と CD4 陽性細胞数の変動について調べてみた。図 6、7 は、AZT あるいは d4T とプロテアーゼインヒビター投与前後の CD4 陽性細胞数の差を横軸にとり、縦軸にはヘモグロビン値の差をとってプロットしたものである。AZT および d4T のいずれも CD4 陽性細胞数の上昇によりヘモグロビン値の上昇が有意に見られている（ $p<0.010$ 、 $p<0.100$ ）。

AZT内服によるヘモグロビンへの影響



d4T内服によるヘモグロビンへの影響

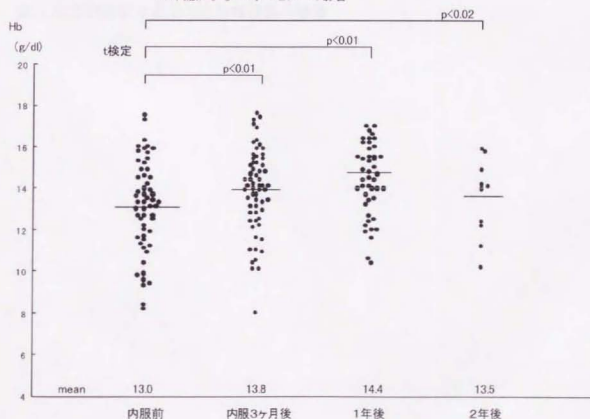


図 2. AZT および d4T 内服におけるヘモグロビン値の推移

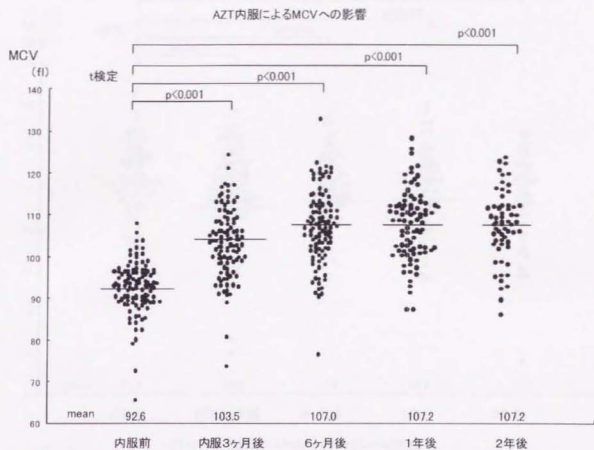


図 3. AZT 内服による平均赤血球容積の推移

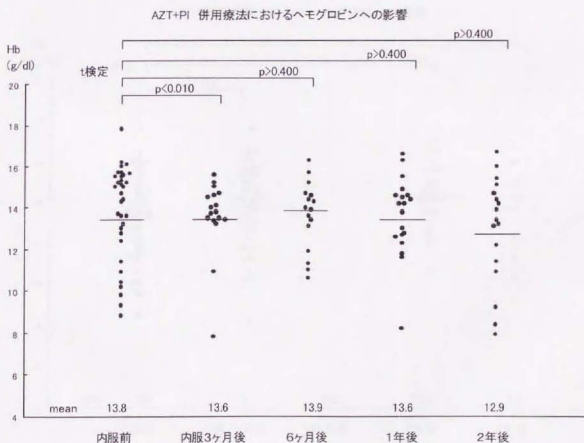
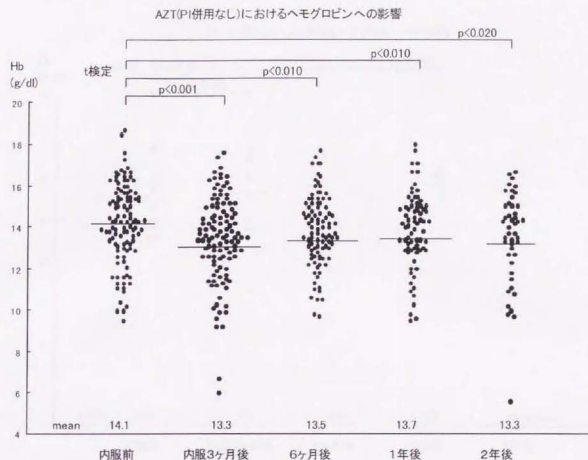


図.4 AZT と PI 併用療法の有無におけるヘモグロビン値の推移

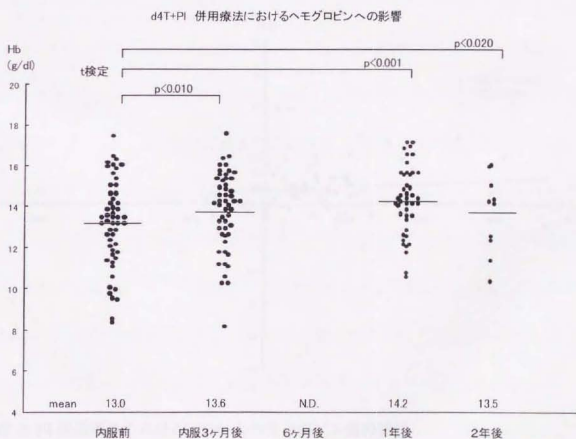
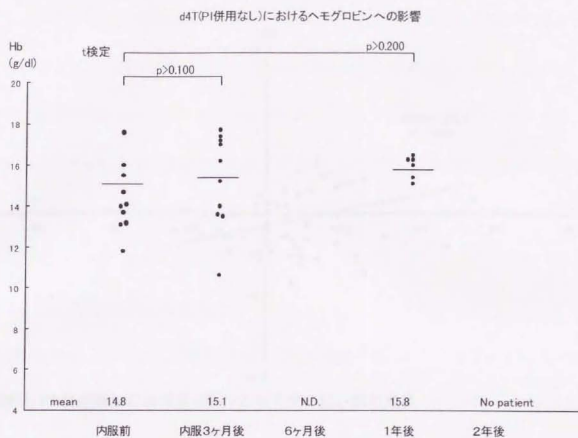


図.5 d4T と PI 併用療法の有無におけるヘモグロビン値の推移

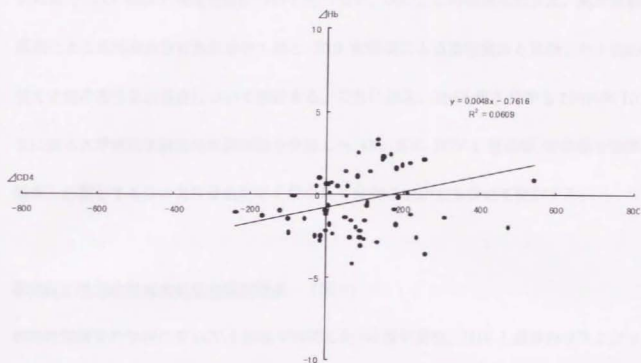


図 6. AZT と PI 併用療法における CD4+ とヘモグロビン値の推移

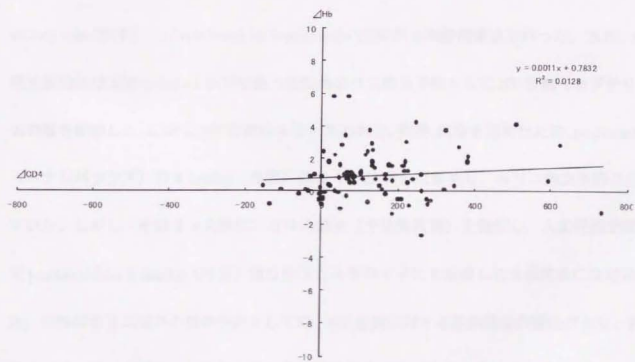


図 7. d4T と PI 併用療法における CD4+ とヘモグロビン値の推移

これまで AZT による慢性貧血について述べたが、次に、この結果も踏まえ、私が経験した薬剤による急性溶血性貧血患者の 1 例と B19 初感染による急性貧血と診断した 1 例の合わせて 2 例の急性貧血患者について検討する。これに加え、1986 年 1 月から 1998 年 10 月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した 455 名の HIV-1 感染者の病歴を検索し、輸血を必要とする程の急性貧血患者を認めた 3 症例についても併せて検討する。

薬剤起因性溶血性貧血患者の臨床経過 (図 8)

結核性胸膜炎の発症にて HIV-1 陽性が判明した 55 歳の男性。HIV-1 感染のリスクファクターは同性間性行為である。初診時 CD4 陽性細胞数は、 $63 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 、HIV ウイルス量は $8.2 \times 10^5 \text{ copies/ml}$ であった。結核性胸膜炎に対し、pyrazinamide (PZA)、isoniazid (INH)、rifampicin (RFP)、ethambutol hydrochloride (EB) の 4 剤併用療法を行った。また、CD4 陽性細胞数は $200 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 以下であったためカリニ肺炎予防として ST 合剤 (セブテリン) の内服を開始した。しかし、ST 合剤によると思われる、発熱、発疹を認めたため、pentamidine (ペナンボックス) の 4 mg/kg (体重) 静注 (1 回/月) に変更し、カリニ肺炎予防を行っていた。しかし、その 3 ヶ月後に、カリニ肺炎 (予防失敗例) を発症し、人工呼吸管理下で pentamidine 3 mg/kg (体重) 連日静注とステロイドにて治療し約 3 週間後には軽快した。以降のカリニ肺炎の再燃予防としては、ST 合剤に対する薬剤過敏の既往があり、同類のサルファ剤 (ダブソン) に対しても薬剤過敏の可能性があるため、まずは、pentamidine の予防を行うこととした。しかし、月 1 回の pentamidine 静注でカリニ肺炎が発症したため、予防法を変え、pentamidine 4 mg/kg (体重) = 200 mg を隔週投与とした。2 週間に 1

回の静注のあと数日中に皮膚に紅色小丘疹と 39°Cの発熱を認めるようになった。この時 INH、EB の内服も併用していたため、まずは、INH、EB を中止した。発疹、発熱が軽快したところで、pentamidine の薬剤過敏を考慮し、pentamidine の少量投与（10mg）から始めた。さらに翌日に pentamidine 50mg の投与を行ったところ、39°Cの発熱と全身紅色発疹が出現した。さらにその日の血液検査では、それまで若干低下傾向にあったヘモグロビンがさらに 7.0g/dl まで低下し、LDH の上昇(2013 IU/l)、間接型優位の黄疸（総ビリルビン 1.2 mg/dl、間接ビリルビン 0.8mg/dl）ハプトグロビンの低下（11.2 mg/dl）など溶血性貧血所見を呈した。pentamidine 以外に使用している薬剤はなく、pentamidine による薬剤過敏症、薬剤起因性溶血性貧血と診断し、pentamidine を中止し、hydrocortisone の投与にて速やかに発疹、発熱は消退した。

その後、ヘモグロビンは 5.9 g/dl まで低下し、貧血所見が増悪した。当初、間接・直接クームスは陰性であったため、（後に±〜+と判明した）pentamidine による溶血性貧血を認めたその 5 日後に濃厚赤血球輸血を行った。しかし、再度 38°Cの発熱が出現し、さらにはヘモグロビン尿まで来し、血管内溶血を起こした。数日中にヘモグロビン尿は消退し、数週間で LDH、ヘモグロビンも通常域に回復した。ハプトグロビンは数ヶ月後に正常域に回復し、間接・直接クームスも陰性になった。カリニ肺炎の再燃予防については、G-6-PD 欠損がないことを確認し、dapson(レクチゾール)の経口投与に変更した。さらに抗 HIV-1 治療は Nelfinavir、3TC、d4T の 3 剤併用療法を行い免疫力の回復を認めている。

この症例の原因解明のため、溶血性貧血時の患者血清および血球を用いて検査をすすめた。

間接クームス試験はプロメリン法、フィシン法（酵素）でのみ弱陽性から陽性がみられた。

また自己コントロール試験でも（自己血球と自己血清）同様に酵素のみに反応したため、血球からの解離液（クロロキン、エーテル、DT 解離法）を用い LISS 抗グロブリン法にて検査したがすべてのパネル血球と陰性であり抗赤血球抗体は検出しなかった。（つまり自己抗体の存在はない。）直接クームス試験は陽性であったが、溶血性貧血より約2ヶ月後には、間接・直接クームス試験とも陰性となった。不規則抗体、特異抗体測定は同定されなかった。そして薬剤による影響をみるために、患者血清、血球と pentamidine 投与後の他患者（血液型は同型）の血清、血球を用いて間接・直接クームス試験を行った。これは、ハブテン、セファロシン機序の有無をみているものと考ええる。患者血清+他患者血清での間接クームス試験は陰性。患者血清+他患者血球でも意義のある陽性は得られなかった。患者血清に pentamidine を PBS(-) で 10 倍、100 倍希釈したものを加え間接クームス試験を行ったが、結果は陰性であった。

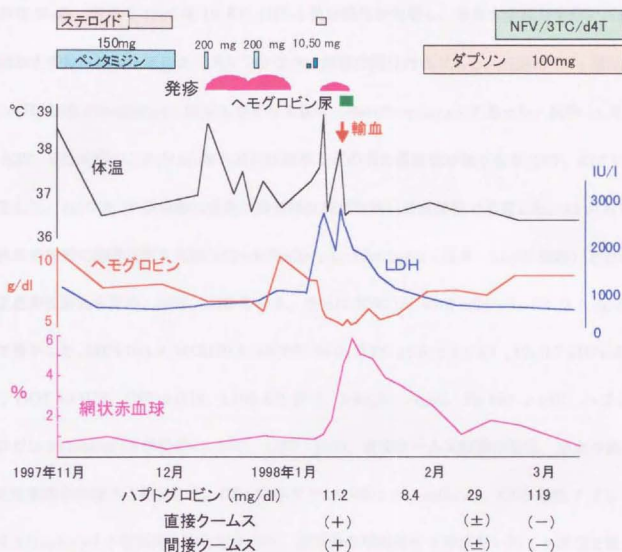


図 8. 薬剤起因性溶血性貧血患者の臨床経過

B19 初感染による急性貧血患者の臨床経過 (図 5)

症例は 39 歳、男性で 1995 年 10 月に HIV-1 抗体陽性が判明し、東京大学医学研究所附属病院を受診。HIV-1 感染のリスクファクターは同性間性行為である。初診時 CD4 陽性 T リンパ球数は $309\text{cells}/\mu\text{l}$ 、HIV-1 ウイルス量は $1.8 \times 10^4\text{copies}/\mu\text{l}$ であった。同年 11 月より AZT、ddI を開始したが 96 年 5 月には嘔気などの消化器症状が強くなり AZT、ddC に変更した。1997 年 10 月初旬に全身に麻疹様紅斑が出現し 2 日間程で消退した。11 月 6 日の外来受診時に動悸を訴え $\text{RBC} 157 \times 10^4\text{cells}/\mu\text{l}$ 、 $\text{Hb} 6.2\text{g}/\text{dl}$ (通常、 $11\text{g}/\text{dl}$ 程度) と正球性正色素性貧血を認め、AZT、ddC を中止。さらに $\text{RBC} 138 \times 10^4\text{cells}/\mu\text{l}$ 、 Hb は $5.4\text{g}/\text{dl}$ まで低下した。 $\text{MCV} 102.9$ 、 $\text{MCH} 39.1$ 、 $\text{MCHC} 38.0$ 、 $\text{WBC} 1640\text{cells}/\mu\text{l}$ 、 $\text{Plt} 9.7 \times 10^4\text{cells}/\mu\text{l}$ 、 $\text{GOT} 10\text{IU}/\text{l}$ 、 $\text{GPT} 9\text{IU}/\text{l}$ 、 $\text{LDH} 422\text{IU}/\text{l}$ 、 $\text{T-bil} 0.5\text{mg}/\text{dl}$ 、 $\text{Fe} 192\text{ }\mu\text{g}/\text{dl}$ 、ハプトグロビン $141\text{mg}/\text{dl}$ (正常範囲 $55\text{--}324$)、 $\text{CRP} 0.00$ 、直接クームス試験は陰性。溶血や鉄欠乏性貧血を示唆する所見なし。CD4 陽性 T リンパ球は $301\text{cells}/\mu\text{l}$ 、CD8 陽性 T リンパ球は $471\text{cells}/\mu\text{l}$ と初診時と変化なかった。濃厚赤血球輸血を 4 単位行い約 1 ヶ月程で貧血は改善した。この症例においては、急性貧血発症前の血清、急性貧血発症時血清をペア血清とし、さらに貧血改善後 4 ヶ月、9 ヶ月、16 ヶ月後の血清を用いて B19 特異 IgG 抗体、IgM 抗体と B19DNA の測定を行った。ペア血清および貧血症状の臨床経過中についての B19 IgG、IgM、DNA を調べた。(図 9) 急性貧血を発症する以前の 1996 年 9 月の血清 B19 IgG、IgM、DNA はいずれも陰性であった。急性貧血を発症した 1997 年 11 月の血清では、B19 IgG は 5.48 Index、IgM は 3.50 Index と共に上昇していた。DNA は first PCR、nested PCR ともに陽性であった。急性貧血後 9 ヶ月目の血清 B19 IgG は 1.94 Index、IgM は陰性

であったが、B19DNA は nested PCR で陽性を維持していた。これらの経過より B19 初感染から急性貧血を来したものと考えた。

1998 年 5 月より Nelfinavir、d4T、3TC の多剤併用抗 HIV-1 療法を開始した。

このときの CD4 陽性細胞数は $383 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 、HIV-RNA 量は、 $2.2 \times 10^4 \text{ copies/ml}$ であった。

急性貧血後 16 ヶ月目の 1999 年 2 月の血清 B19 IgG は 2.10 Index、IgM は陰性であった。

さらにそれまで nestedPCR で陽性であった B19 DNA も陰性となった。このときの CD4

陽性細胞数は $348 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 、HIV-RNA 量は $<4.0 \times 10^2 \text{ copies/ml}$ (検出感度以下) であった。



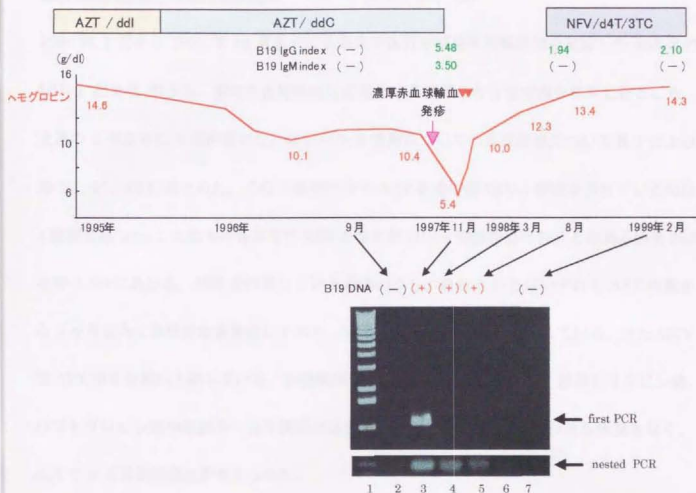


図 9. 患者1の臨床経過および B19 特異 IgG、IgM、DNA

Lane 1: DNA 分子量マーカー、Lane 2: 1996 年 9 月、Lane 3: 1997 年 11 月、Lane 4: 1998 年 3 月、Lane 5: 1998 年 8 月、Lane 6: 陰性コントロール、Lane 7 1999 年 2 月

医科研症例における急性貧血患者 (表 1、図 10、11、12)

1986 年 1 月から 1998 年 10 月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した 455 名の HIV-1 感染者のうち、濃厚赤血球輸血を必要とする程度の急性貧血例を検索したところ、上述の 2 例以外に 3 症例認めた。合わせた 5 症例についての臨床経過について表 1 および図 10、11、12 にまとめた。この 5 症例のうち AZT を含む抗 HIV-1 療法を受けていたのは 4 症例であった。これは 455 名のうち AZT を含む抗 HIV-1 療法を受けたことのある患者 249 名中 1.6%にあたる。AZT を内服している患者のうち、患者 1 以外はいずれも AZT 内服から 3 ヶ月以内に急性貧血を発症しており、AZT 中止により貧血は回復している。また MCV は AZT 中止以後に上昇している。肝機能障害もなく、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ハプトグロビン値や直接クームス試験は正常値であり、B19 感染を疑わせる所見もなく、AZT による薬剤性貧血が考えられた。

表 1 急性貧血患者の臨床像

患者背景	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5
risk factor	Homosexual	Homosexual	Bisexual	Homosexual	Homosexual
急性貧血発症時	1997年	1995年	1996年	1997年	1998年
自覚症状	発疹、動悸	動悸	動悸	なし	動悸
抗HIV薬	AZT/ddC	AZT	AZT/3TC	AZT/3TC/NFV	なし
AZT投与期間	2 年	2 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	なし
CD4+ (cells/ μ l)	301	90	182	70	63

注釈：患者 1 は、B19 初感染例、患者 5 は pentamidine による急性溶血性貧血患者である。



図 10. 患者2の臨床経過

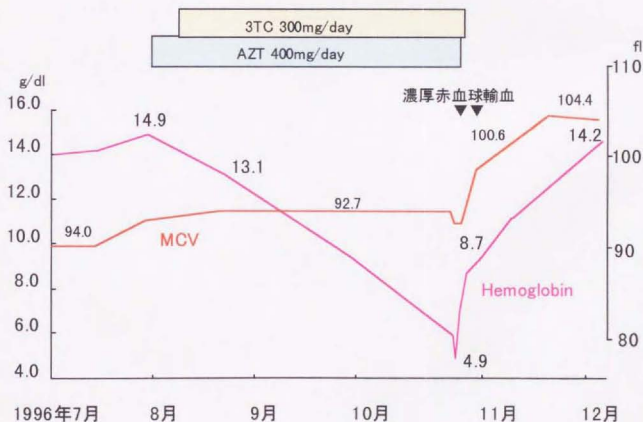


図 11. 患者3の臨床経過

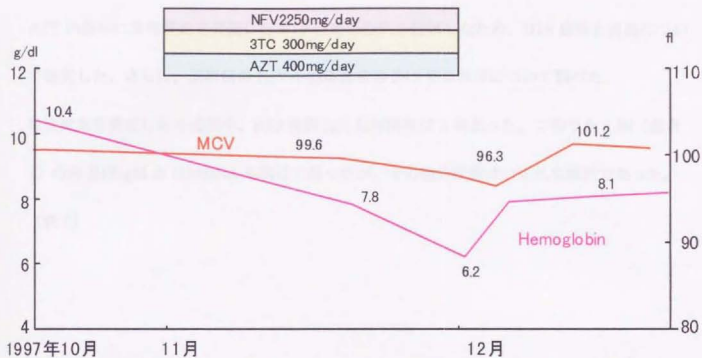


図 12. 患者4の臨床経過

iii) ウイルス感染による貧血

AZT 内服中に急性貧血を発症した B19 初感染症例を経験したため、B19 感染と貧血について研究した。さらに、医科研の HIV-1 感染患者の B19 感染状況について調べた。

急性貧血を発症した 5 症例中、B19 特異 IgG 抗体陽性は 3 例あった。このうち 1 例（患者 1）のみ B19IgM と B19DNA も陽性であったが、その他の症例はいずれも陰性であった。

（表 2）

表 2. 急性貧血患者における B19 特異 IgG、IgM、DNA

患者背景	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5
B19IgG	+	—	+	—	+
B19IgM	+	—	—	—	—
B19DNA	+	—	—	—	—

1986年1月から1998年10月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診した455名より258名（血液製剤からの感染患者113名、非血液製剤感染患者145名）（表3）を無作為に抽出しB19特異IgG抗体を調べた。B19IgGの陽性者は、180/258名（69%）。判定保留者0名。陰性者80名（31%）であった。HIV-1感染のリスクファクターが血液製剤感染者113名（43.8%）と非血液製剤感染者145名（56.2%、おもに性交渉によるHIV-1感染者）に分けると、HIV-1血液製剤感染者のうちのB19IgG陽性者は108/113名（96%）であるのに対し、非血液製剤感染者のうちの陽性者は73/145名（50%）であった。これは χ^2 検定で $p<0.001$ となり、統計学的に有意差を認めた。（図13）さらに内訳を各年齢群別にしてみた。（表4）（図13）表4および図13に本研究と同様のキットを用いた松永らの報告による健常者のB19IgG抗体の保有率を併記している。HIV-1感染リスクファクターが非血液製剤感染者群では、合計および各年齢群とも健常者とほぼ同様の抗体保有率を示している。比べてHIV-1感染リスクファクターが血液製剤感染者群ではどの年齢群においても90-100%とかなり高率の抗体保有率であった。

B19特異IgG抗体陽性の有無とヘモグロビン値およびCD4陽性細胞数とのそれぞれの間に相関関係はみられなかった（表5、図14）。

表 3. HIV-1 陽性患者の基礎データ

	血液製剤感染者 (n=113)	非血液製剤感染者 (n=145)
年齢 (歳)	13-53 (平均 27.8)	21-68 (平均 37.4)
男 : 女 (名)	111:2	125:20
CD4 (cells/ μ l)	1-809 (平均 226.3)	1-741 (平均 251.8)
ヘモグロビン (g/dl)	7.9-18.0 (平均 13.5)	6.2-16.6 (平均 13.2)

表 4. パルボウイルス B19IgG 抗体保有率

	HIV-1陽性患者						健常者（松永らより）		
	血液製剤感染			非血液製剤感染					
年齢	陽性数	患者数	%	陽性数	患者数	%	陽性数	検体数	%
0－9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	69	175	39
10－19	18	20	90	N.D.	N.D.	N.D.	108	201	54
20－29	46	48	96	21	42	50	60	158	38
30－39	32	33	97	21	50	42	78	162	48
40－49	10	10	100	22	38	58	60	94	64
50－	2	2	100	9	15	60	84	110	76
合計	108	113	96	73	145	50	457	900	51

N.D. not determined

B19 IgG 抗体保有率

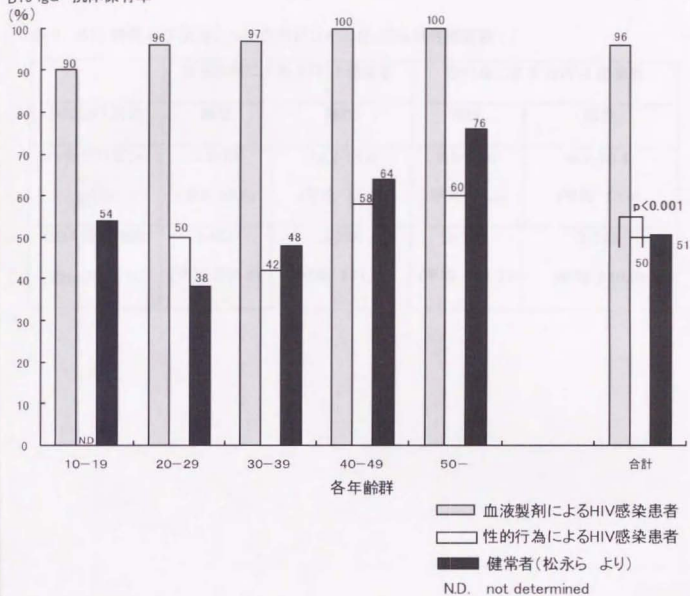


図 13. HIV-1 感染者における各年齢別 B19 特異 IgG 抗体保有率

表 5. B19 特異 IgG 抗体とヘモグロビンおよび CD4 陽性細胞数

B19IgG 抗体	血液製剤による HIV-1 感染者		性行為による HIV-1 感染者	
	陽性	陰性	陽性	陰性
ヘモグロビン (g/dl)	7.9-18 (平均 13.5)	12.2-14.6 (平均 13.1)	8.4-16.6 (平均 13.3)	6.2-16.4 (平均 13.0)
CD4 陽性細胞 数(cells/ μ l)	1-809 (平均 228.8)	5-596 (平均 171.2)	1-719 (平均 261.1)	2-741 (平均 240.9)

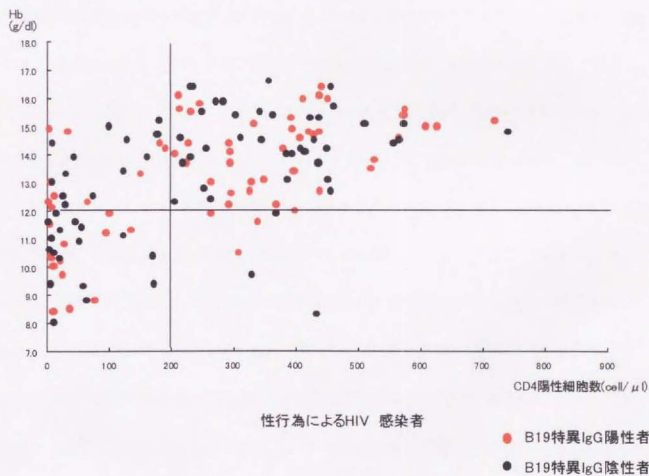
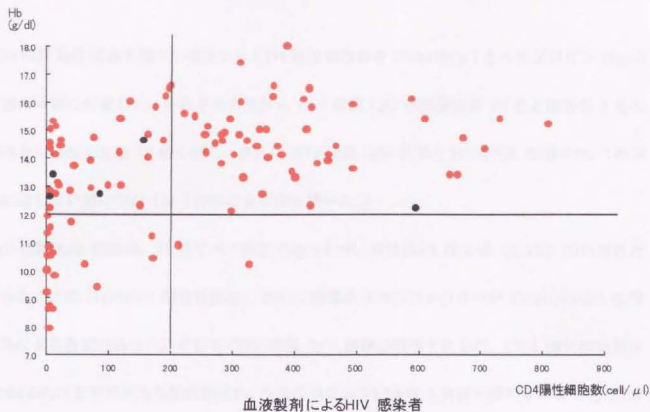


図 14. B19 特異 IgG 抗体とヘモグロビンおよび CD4 陽性細胞数

B19 特異 IgG 抗体を調べた検体から CD4 陽性細胞数を $200\text{cells}/\mu\text{l}$ とヘモグロビン 12g/dl を境に 4 群に分別した。それぞれの群から B19 特異 IgG 抗体陽性者 10 名と陰性者 2 名を無作為に抽出した全 73 名に対し、さらに B19 特異 IgM 抗体と B19DNA を調べた。(各名数に達しない群についてはその群の全症例を調べた。)

B19 特異 IgM 抗体は、73 名すべて陰性であったが、B19DNA は 1 名 (1.4%) のみ陽性となった。この B19DNA 陽性症例は、HIV-1 感染のリスクファクターが Homosexual な性行為による患者であった。そして B19 特異 IgG 抗体は陽性であるが、CD4 陽性細胞数は $428\text{cells}/\mu\text{l}$ と免疫能も比較的保たれ、ヘモグロビン 14.7g/dl と貧血も認めない群であった。

IV. 考察

HIV-1 感染患者において、その患者の免疫状態と白血球数、ヘモグロビン値および血小板数は相関を示し、免疫不全が進むとともに血液障害もみられた。

このうち HIV-1 感染患者における貧血について研究した。HIV-1 感染患者の貧血は、HIV-1 感染症の進行に伴う、日和見感染症および抗 HIV-1 療法以外の薬剤（主に日和見感染治療）とも密接な関係を示唆していると思われる。

HIV-1 感染者における貧血の原因のひとつとして、まず薬剤をとりあげた。HIV-1 感染患者で頻用される薬剤のうち貧血をきたすものとしては AZT が有名であるが、はじめに、その AZT の使用が実際に HIV-1 患者の貧血にどの程度の影響がみられるのかを調べてみた。AZT 内服後 3 ヶ月目までに、ヘモグロビンの低下はみられ、それと同時に MCV も増大していた。AZT による大球性貧血がみられたが、その後さらに低下することはなく長期内服者でも貧血がすすむことも MCV が増大することも認められなかった。このことより AZT による貧血は、内服後数ヶ月のうちに認められ、その後は安定した値を示す患者が多いと考えられた。これと比較して d4T 内服群も同様に調べたところ d4T 内服群では内服後むしろ有意にヘモグロビン値は上昇していた。これについては、1996 年に登場したプロテアーゼインヒビターとの併用療法により免疫力の回復を認めた症例が多かったためと考え、AZT 内服群についてもプロテアーゼインヒビター併用療法について調べたところ、プロテアーゼインヒビターの効果により CD4 陽性細胞数の上昇が見られるとヘモグロビンの低下がみられないことがわかり、免疫力の回復に伴って貧血の改善が見られることが示唆された。

AZT 内服によると考えられた急性貧血患者は、3 例認められたが、いずれも AZT 内服後 1-3 ヶ月のうちに発症しており、プロテアーゼインヒビター併用療法の患者でも免疫力の回復がみられるまでは、急性貧血を発症する危険があることを念頭に治療しなくてはいけないことが新たにわかった。

また、いずれの症例も急性貧血発症時までは MCV の増大を認めず、急性貧血発症後 (AZT 中止以後) に MCV が 100fl 以上となっていることである。

我々臨床医は「AZT=大球性貧血」と思いがちである。もちろん AZT 内服中に急性貧血を認めた場合は、まず間違いなく AZT による貧血の可能性を念頭におく。しかし、このときに大球性貧血を呈していないといって AZT による薬剤性貧血の可能性を低く評価してしまう恐れがあるのではないかと考える。実際に MCV の増大がないからと AZT の投与を継続していた症例もみられた。今回の結果は、AZT による急性貧血時には、必ずしも大球性貧血を呈しておらず、むしろ小球性であり、臨床診療において重要であると考えた。

薬剤性貧血のうち溶血性貧血を呈する薬剤が今までに報告されている。溶血性貧血には、G-6-PD 欠損患者における代謝経路と自己免疫による溶血性貧血に大別される。HIV-1 陽性患者において汎用される薬剤のうち、今までに溶血性貧血が報告されている薬剤を挙げる。

indinavir では致死的な溶血性貧血を起こし²⁵、G-6-PD 欠損患者では ST 合剤、rifampicin、dapson で溶血性貧血を起こす可能性がある^{26、27}。また ribavirine でも中等度の可逆性の溶血性貧血を起こした報告がある^{28、29}。

indinavir 投与による溶血性貧血患者は、他のプロテアーゼインヒビターに薬剤過敏歴（発

疹、発熱、血小板減少）があり、溶血性貧血時には直接クームス試験陽性で、indinavir の再投与にて溶血性貧血を起こした経過であり²⁵、自己免疫性溶血性貧血パターンと思われる。

HIV-1 陽性患者は、薬剤に対する過敏症が他疾患患者と比べて多く、発疹、発熱などの症状が典型的であるが、まれに溶血性貧血がみられることもある。Gell & Coombs の薬剤過敏症分類のうち自己免疫性溶血性貧血がみられるのは、Type II および Type IV であるが、Type II は、赤血球膜に結合した薬剤代謝物—生体蛋白質(代表的な薬剤にペニシリン、セファロシン)に IgG、IgM、まれに IgA が結合し、補体の活性化や食細胞による貪食、リンパ球による抗体依存性傷害作用などにより溶血がおこる。また Type III では薬剤と抗体による免疫複合体ができ、赤血球膜に免疫複合体や補体が結合し溶血がおきる³⁰。本症例では、不規則抗体、抗赤血球抗体は陰性であり、間接クームス試験が陽性であるため、Type III の自己抗体による溶血性貧血と証明はできなかった。

薬剤起因性溶血性貧血には、G-6-PD 欠損患者における代謝経路と自己免疫による溶血性貧血に大別される。後者における、メカニズムとして、1. ハプテン機序、2. 免疫複合体機序、3. 抗赤血球自己抗体、4. 血漿蛋白の非特異的吸着に分類される³¹。このうち前述の通り、免疫複合体、抗赤血球自己抗体は証明できなかったため、ハプテン機序、血漿蛋白による非特異的吸着を考慮した。本症例と同血液型の他患者の pentamidine 投与後の血清および血球を採取し in vitro で反応をみたが、残念ながら、いずれも意義のある結果は得られなかった。しかし、薬剤起因性溶血性貧血の機序は、判明することはできなかった。

たが、間接・直接クームス試験は陽性であり、何らかの自己免疫性貧血が示唆されると考
える。さらに、今までに報告されていない pentamidine による薬剤起因性溶血性貧血を認
めたことは臨床経過上、確かであり、pentamidine 投与時には、今までに報告されている
味覚傷害、白血球減少、腎機能傷害、血糖値異常などの副作用に加え、溶血性貧血も考慮
すべきである。

また、HIV-1 感染患者の診療において、発疹、発熱などの薬剤過敏症だけではなく、薬剤
起因性溶血性貧血のリスクも念頭におきながら診療に従事すべきと考える。

次に、ウイルス感染による貧血について研究した。

HIV-1 感染症患者の慢性貧血の原因として B19 の持続感染が数多く報告されている。当院
における AZT を含む抗 HIV-1 薬を内服した患者 249 名のうち急性貧血を来した症例は 4
例 (1.6%) であった。このうちの患者 1 の 1 症例 (0.4%) に B19 特異 IgG および IgM 抗
体の上昇さらに B19DNA 陽性を確認でき、初感染例であったことが証明された。他の急性
貧血症例は AZT 内服後数ヶ月のうちに急性貧血を発症しており、AZT 等の薬剤起因性の急
性貧血であったと推定される。患者 1 では AZT 内服後 2 年間と長期間経過しており、自覚
症状も貧血症状以外に発疹を伴っていることや、急性貧血発症時の 1997 年は日本において
B19 小流行の年でもある³²⁾など、B19 初感染例として臨床経過も説明できる。HIV-1 患者
における慢性持続性 B19 感染は、ウイルスを完全に排除できないためにおこるといわれて
いる²¹⁾。患者 1 は CD4 陽性 T リンパ球数が $300\text{cells}/\mu\text{l}$ 程度と比較的保たれていたためか、
B19 初感染は免疫グロブリンの投与をせずに濃厚赤血球輸血 4 単位のみで貧血は改善した。
しかし、B19 の完全排除はできず、貧血改善以後も B19DNA は持続的に陽性であり、B19

持続感染が示唆された。しかしその後、多剤併用抗 HIV 治療の効果により HIV-1RNA 量の減少、CD4 陽性細胞数の上昇がみられると B19DNA は陰性と成り得た。これは、CD4 陽性細胞数に変化はないものの、HIV-1 ウイルスは抑えられ、宿主の免疫力が回復してきたことにより、B19 慢性持続性感染から排除できたものと考ええる。

B19 感染の臨床像は、発熱、紅斑、関節痛、貧血などから血管炎もみられなど多彩である¹⁸⁻²¹。貧血、特に赤芽球癆 (aplastic crisis) は、溶血性貧血や遺伝性球状赤血球症など基礎的血液疾患のある患者でおこるといわれている^{33, 34}。患者 1 にも赤芽球癆を認めたが、このような基礎的血液疾患の既往はない。AZT は骨髓系の障害を起こす薬剤であり、AZT 内服中の貧血例に B19DNA を認め、急性および慢性持続性感染が証明され、γグロブリンの投与により軽快したとの報告がある^{19, 21, 35}。

本症例においても赤芽球癆が起こるような誘因としては、AZT を長期間内服していたことと関連していると考えられる。

さらに、HIV-1 陽性患者における感染リスクファクター別の B19IgG 抗体保有率について調べた結果は、明らかに血液製剤からの HIV-1 感染者において B19IgG 抗体の保有率が高値であった。加えて非血液製剤感染者における B19IgG 抗体保有率は、松永らの報告による健常者の抗体保有率とほぼ同様であり、HIV-1 感染患者が特に B19 に罹患しやすいわけではないことがうかがえる。B19 の感染経路は、飛沫感染、胎盤感染、血液製剤感染などであり、この結果はまさしく血液製剤による B19 感染があったことを示唆している。B19 は、物理学的に非常に安定であり加熱、酸などに対しても不活化されず、現在、加熱した

血液製剤からの感染が危惧されている。血液製剤の使用が頻回な血友病患者では、血液製剤加熱の有無に関わらず血液製剤から B19 不顕性感染が成立する患者は多いと推定される。今回の結果から、非血液製剤での HIV-1 感染者においては、B19 初感染のリスクが健常者と同様の割合で起こる可能性があるが、その反面、血液製剤による HIV-1 感染者では B19IgG 抗体保有率が高いので初感染のリスクは低いと言えるであろう。

そして B19 感染後は、そのときの免疫状態により、B19 の完全排除はできずに慢性持続性 B19 感染に至る可能性がある。

B19 特異 IgG 陽性患者 73 名中の B19DNA 陽性の 1 症例については、臨床的に B19 感染を疑わせる所見はなく、貧血も認めなかった。CD4 陽性細胞数は $428\text{cells}/\mu\text{l}$ と免疫能も比較的保たれていたが、HIV ウイルス量の測定が行われていない時期の患者であり、残念ながら HIV ウイルス量は測定できていない。HIV ウイルス量はわからないが、B19 急性感染患者 1 よりも比較的免疫能が保たれているため、臨床症状、特に貧血もみられずに、B19 ウイルス血症の状態となったと考える。B19 特異 IgM は陰性であり、急性感染というよりは慢性持続性感染と考えられる。

HIV-1 患者の慢性貧血の原因として、果たして B19 ウイルス血症は頻度的に多いのか少ないのかという論争^{24、35、36}に対しては、急性 B19 感染症例を除いたヘモグロビン値 12g/dl 以下の貧血群 29 名中に B19DNA 陽性例は認めず、明らかに少ないと言えるであろう。

しかし、頻度は少なくとも B19 感染は HIV-1 感染患者でも免疫グロブリン静注にて比較的

治療できうる感染症であり²¹、本研究の結果からも AZT などの骨髄障害のある薬剤治療中には、溶血性貧血患者のように急性赤芽球癆を発症する恐れのある感染症である。これらのことから HIV-1 感染患者において急性あるいは慢性貧血を認めた場合は、薬剤起因性貧血、日和見感染症や HIV-1 感染症による骨髄障害を考慮するだけでなく B19 の初感染、慢性持続性感染の可能性も念頭において検査、治療をすすめるべきであると言える。

V. まとめ

HIV-1 感染症と慢性貧血

今までに報告されている HIV-1 感染患者における血液障害が、実際にどの程度見られるのか当院 HIV-1 感染患者の病歴を調べた。白血球、ヘモグロビン値、血小板の 3 系統とも免疫力の低下とともに有意な血液障害が現れていることを確認した。このうち貧血に焦点をあて研究をすすめた。症候論的に慢性、急性貧血に分けると HIV-1 感染症患者における慢性貧血は、HIV-1 感染による免疫力の低下と AZT による薬剤性貧血が主な原因と考えられる。

当院における AZT および d4T 内服患者でのヘモグロビン値の推移を調べた。AZT 内服群では今までに言われているような大球性貧血を呈していることが確認できた。しかし近年のデータでは、免疫力回復に効果的なプロテアーゼインヒビターの併用療法群も含まれていることから、併用療法の有無別にみたところプロテアーゼインヒビターを併用していない AZT 内服群にのみ慢性貧血が有意に発症していることを新たに確認した。さらにプロテアーゼインヒビターを併用した AZT と d4T 内服群では、CD4 陽性細胞数の上昇とともに慢性貧血の改善がみられることが、本研究で新たにわかった。

HIV-1 感染症と急性貧血

AZT 内服患者において急性貧血を来すことは知られており、本研究でも AZT 内服患者 249 名中の 3 名 (1.2%) で AZT による急性貧血を認めた。しかし、プロテアーゼインヒビタ

一併用療法中の患者でも急性貧血を起こしうることがわかった。

HIV-1 感染患者に頻用される薬剤のうち急性貧血の原因として今までに報告のなかった pentamidine でも急性貧血を発症しうることが新たにわかった。

AZT 内服中の HIV-1 陽性患者で B19 初感染により急性貧血を来した症例を経験した。B19 感染後、約 10 ヶ月間に渡り B19DNA が持続的に検出されたが、PI を含む多剤併用抗 HIV-1 療法により免疫力の回復がみられると、B19DNA も消失し持続感染から回避できることがわかった。

HIV-1 感染患者と B19 感染について

B19 初感染症例をきっかけに、HIV-1 感染患者における抗 B19IgG、IgM 抗体保有率および B19DNA について調べた。血液製剤により HIV-1 感染した患者では、ほぼ 100%近く B19IgG が陽性であったが、性行為による HIV-1 感染患者においては、健常人とほぼ同様の抗体保有率であり、リスクファクター別に B19 抗体保有率が明らかに異なることが判明した。私の成績は独立した研究であるが、吉原たちが同様の研究結果を平成 9 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業報告書に記載している。

謝辞

本研究ならびに臨床診療にあたり、日々御指導と御鞭撻を賜りました指導教官 東京大学
医科学研究所 感染症研究部教授 岩本愛吉先生に深く感謝の意を表します。

また、本研究ならびに臨床診療においても御指導と御助言を頂きました東京大学医科学研
究所 感染免疫内科助教授 中村哲也先生、助手 高橋孝先生に深く感謝いたします。

患者保存血清を提供していただいた東京大学医科学研究所感染症研究部 後藤美江子技官、
同研究部 山田武司さんに深く感謝いたします。

また、本研究の検査を行って頂きました東京大学医科学研究所 輸血部 和田結花技官に
深く感謝いたします。

最後に、本研究に際しいろいろな面から支え、御助言下さった東京大学医科学研究所感染
症研究部の諸兄各位に深く感謝いたします。

引用文献

1. Israel DS、Plaisance KI: Neutropenia in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Pharm 10: 268-279, 1991.
2. Zon L、Groopman JE: Hematologic manifestation of the human immunodeficiency virus (HIV). Semin Hematol 25: 208-218, 1988.
3. Faber BF、Lesser M、Kaplan MH: Clinical significance of neutropenia in patients with the human immunodeficiency virus. Infect Control Hosp Epidemiol 23:429-434, 1991
4. Roilides E、Walsh TJ、Pizzo PA: G-CSF enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. J Infect Dis. 163:579-583, 1991
5. Mauss S、Steinmetz HT、Willers H: Low G-CSF serum levels in neutropenia but not in HIV-seropositive individuals; a causal role for G-CSF in HIV-associated neutropenia? Abstract of 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco., 1995
6. Brody GP、Buckley M、Sathe YS: Quantitative relationships between circulating

leukocytes and infection in patients with acute leukemia . Ann Intern Med .64:326-339, 1986

7. Brody GP, Buckley M, Sathe YS, et al: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia . Ann Intern Med 64:326-339, 1986

8. Thomas CMJr., John GB, Dani B:Textbook of AIDS Medicine. Second Edition. Williams & Wilkins.

9. Merle AS, Paul AV: The Medical Management of AIDS. Fifth Edition. W.B. Saunders Company.

10. Pacifici GM, Evangelisti L, Metelli RM, Giordani R: Zidovudine glucuronidation in huma liver: interindividual varoability. International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics. 34(8): 329-34, 1996

11. Iyer L, Kind CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR: Coffman BL, Ratain MJ: Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan(CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its

active metabolite(SN-38) in human liver microsomes. *Journal of Clinical Investigation*.

101(4):847-54、1998

12. Furlan V, Demiradjian S, Bourdon O, Magdalou J, Taburet AM: Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers.

Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 289(2):1169-75、1999

13. Majkuf CA, Luna CG, Nieto CL: AIDS-related pure red cell aplasia. *Am J Hematol*.

51:171、1996

14. Nikolaos VS, Styliani IK, JohenPA, Despina K, Athanasios GT, Theodore K:

Circulating Autoantibodies to Erythropoietin Are Associated with Human Immunodeficiency Virus Type1-Related Anemia. *The Journal of Infectious Diseases*

180:2044-7、1999.

15 松永泰子、武田直和、山崎修道、鎌田公仁夫、黒澤大介: 組換え (VP1+VP2) 粒子抗

原を用いたヒトパルボウイルス B19 の血清疫学. *感染症学雑誌* 69(12):1371-1375、1995.

16.Cossart, YE, Field, AM, Cant B, Widdows D :Parvovirus-like particles in human sera.

Lancet.i:72-73、1975

17. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, Murtaza L: Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle cell anaemia. *Lancet*.i :664, 1981.
18. Young N. : Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol*. 25:159-172, 1988.
19. Zuckerman MA, Williams I, Bremner J, Cohen B, Miller RF: Persistent anaemia in HIV-infected individuals due to parvovirus B19 infection. *AIDS*. 8(8):1191-2, 1994.
20. Schwartz TF, Hottentrager B, Roggendorf M: Prevalence of antibodies to parvovirus B19 in selected groups of patients and healthy individuals. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis*. 276:437-42, 1992.
21. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, Cohen R, Haiperin I, King L, Mintzer D, Cohen B, Young NS: Persistent B19 parvovirus infection in patients positive with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): A treatable cause of anemia in AIDS. *Ann. Int. Med*. 113: 926-933, 1990.

22. Chernak E, Dubin G, Henry D, Naides SJ, Hodinka RL, MacGregor RR, Friedman HM: Infection Due to Parvovirus B19 in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 20:170-3, 1995; 22:199-200, Reply 1996.
23. Vernazza PL, Pfister LA, Siegl G, Cassinotti P: High Seroprevalence of Parvovirus B19 Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 22:198-9, 1996.
24. Elsacker-Niele AMW, Kroon FP, Ende ME, Salimans MMM, Spaan WJM, Kroes ACM: Prevalence of Parvovirus B19 Infection in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 23:1255-60, 1996.
25. Prazuck T, Semaille C, Roques S: Fatal acute hemolysis in an AIDS patient treated with indinavir. *AIDS*. 12:531-3, 1998.
26. Chalasani P, Baffoe-Bonnie H, Jurado RL: Dapsone therapy causing sulfone syndrome and lethal hepatic failure in an HIV-infected patient. *South Med J*. 87:1145-6, 1994.
27. Jollow DJ, Bradshaw TP, McMillan DC: Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug*

Metabolism Reviews 27(1-2):107-24, 1995.

28. Sostergni R, Ghisetti V, Pittaluga F, Marchiaro G, Borghesio E, Rizzetto M, Saracco G: Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alfa-n3 in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 28(2):341-6, 1998 .

29. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB: Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology*. 26(2):473-7, 1997.

30. 田所憲治: 抗ペニシリン抗体. 日本臨床. 53 巻増刊号 563-6、1995 年

31. 平野武道、半田誠: 抗赤血球自己抗体. 日本臨床. 53 巻増刊号 550-7、1995 年

32. 国立感染症研究所、厚生省保険医療局: 病原微生物検出情報. Vol.19 No.3、1998.

33. Mustafa MM, McClain KL: Diverse hematologic effects of parvovirus B19 infection. *Pediatric Clinics of North America*. 43(3):809-21, 1996 .

34. Brown KE, Young NS: Parvovirus B19 in human disease. Annual Review of Medicine. 48:59-67, 1997.

35. Stanley JN, Elizabeth JH, Norman SS, Cheryl A.T, Jack TS: Parvovirus B19 Infection in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Person Failing or Intolerant to Zidovudine Therapy. J Infect dis .168:101-5, 1993.

36. Petro LV, Luz AP, Gunter S, Pascal C: High Seroprevalence of Parvovirus B19 Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis. 22:198-9, 1996.

羊 論 製 本
ヤマザキ
☎ (03) 3958-1961

