

HIV 感染症と血球異常

藤井 輝久

広島大学病院輸血部・エイズ医療対策室*

受付日：2018年10月9日 受理日：2019年3月22日

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症患者は、貧血、血小板減少などの血球減少を伴うことがある。また、そのことが契機になり無症状の感染者が診断に至るケースも多い。血球異常の発症機序は、直接あるいは間接的に HIV 感染が関連し、主に造血障害、破壊亢進、異形成に大別される。HIV は細胞表面抗原の CD4 や CCR5 を有する段階の造血幹細胞 (HPSC) に感染することができるので、HIV に感染した HPSC は分化・増殖ができなくなり、結果造血障害、血球減少につながる。さらに HIV 感染に宿主が反応して炎症性サイトカインを産生することにより、HPSC の分化障害または破壊亢進をもたらすこともあり得る。貧血の原因は多岐にわたるが、ジドブジンなどの核酸系逆転写酵素阻害薬の副作用による造血障害が、最も多い。血小板減少の機序は破壊亢進が主であり、HIV 由来蛋白や感染により炎症性サイトカイン又は非特異的な IgG が産生され、それが免疫性血小板減少症 (ITP) と同様に、肝・脾での破壊亢進に繋がると考えられている。多くは抗 HIV 薬投与により改善するが、難治例の場合には ITP と同様の治療を行う。HIV 関連好中球減少症もみられる場合があるが、同じ白血球系統では骨髄異形成症候群 (MDS) や白血病の合併も多いとする論文もある。HIV 感染者の MDS は非感染者に比べて、若年発症が多い、急性骨髄性白血病への移行が多い、予後が悪い、などの特徴があり、今後患者の高齢化時代も到来するため、MDS の合併の増加が懸念される。

Key words: HIV, anemia, nucleoside reverse transcriptase inhibitor, thrombocytopenia, CD4

はじめに

厚生労働省エイズ動向委員会報告¹⁾によると、2018年6月時点でヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus : HIV) 感染者およびエイズを発病者 (患者) の累積数は、29,940 人となっている。年間の新規感染者・患者数は、ここ数年 1,400 人程度で頭打ちであり、90年代から2007年までの右肩上がりの状況ではなくなった。2000年代に入り、有効性が高く副作用の少ない抗 HIV 薬が登場すると患者の予後は劇的に改善するようになったため、死亡例が減少し、実際の生存患者数は増加している。HIV 感染者は、感染後数年以上経過した後に、免疫不全状態となるが、その時期まで無症状、あるいは軽微な症状しか出現しないため、自身が HIV に

感染していることを自覚していない者も多くいる²⁾。一方で、日本人は感冒程度でも病院・クリニックを受診する傾向が強いため、多くの病院・クリニックで HIV 感染を診断されずに受診している可能性がある。前述の抗 HIV 薬は非常に有効性が高いため、適切な治療を行えばたとえエイズを発病しても免疫能が改善し、通常の日常生活に戻ることは可能である。しかし、エイズ発病とされる疾患 (エイズ指標疾患) の中には、後遺症を残すこともあり、患者の将来における生活の質を考慮しても「早期発見・早期治療」すべき疾患である。

一般病院・クリニックを受診する患者において、HIV 感染症を疑う疾患・病態を Table 1 に記す³⁾。その中に「慢性の血小板・白血球減少症」がある。さらに貧血も HIV 感染者ではよくある合併症であ

*広島県広島市南区霞 1-2-3

Table 1. Pathologies or diseases in which HIV testing is recommended

- Recurrent herpes zoster (middle-aged and young)
- Sexual transmitted diseases (e.g., syphilis)
- Tuberculosis
- Candidiasis (oral / esophageal)
- Recurrent pneumonia
- Viral hepatitis (A, B, C)
- Amebiasis
- Symptoms like infectious mononucleosis
- Chronic diarrhea / weight loss
- Chronic lymphadenopathy
- Chronic thrombocytopenia / leukocytopenia

る。このように HIV 感染症は血球異常を起こす疾患である。

I. HIV 感染が造血幹細胞 (Hematopoietic Stem Cell : HPSC) に及ぼす影響

HIV はその膜蛋白 gp120 と親和性が強い細胞表面抗原 CD4 をレセプターとして細胞内へ感染する。一方、HPSC は、CD34 陽性細胞であり自己複製能を有し、かつ白血球、赤血球、血小板に分化する⁴⁾。Zauli らは、HPSC の中でも細胞表面に CD4 を有する細胞が含まれており、その細胞に HIV は感染することを 1994 年に明らかにした⁵⁾。その後の研究により CD34 陽性細胞は、HPSC のみならず骨筋肉や毛包、脂肪組織の幹細胞にも発現していることが判明⁶⁾、かつ同様に CD4 陽性となる段階もあるので (分化とともにほとんどが消失)、この時期に感染が成立できれば、HIV は全身の細胞に感染することができる⁷⁾。

しかし、HIV が CD4 陽性細胞に感染するにはもう 1 つレセプターが必要なことがわかっている。それは CCR5 (CD195) である⁸⁾。つまり、HPSC の段階で HIV が感染を起こし、分化異常を来して血球減少・異常を起こすには、CD4 とともに CCR5 を発現している必要があるが、これも最近の研究で HPSC のある段階において陽性化することが明らかとなった⁹⁾。この現象を逆手にとって、HIV 感染者の末梢血幹細胞を採取し、CCR5 発現を抑制後分化・増殖させて、自己末梢血幹細胞を移植することで、HIV 感染症の治療を目的とした遺伝子治療の開発が行われている¹⁰⁾。

以上より、CD34+CD4+CCR5+HPSC に HIV が感染し、感染細胞がアポトーシスによる HPSC の減少または分化異常を起こすことで、血球減少に

陥るとする仮説が成り立つわけだが、臨床的には証明されたわけではない。それは実際の感染者の CD34 陽性細胞から HIV プロウイルスを検出できるものの、その感染者が必ずしも血球減少に陥っていないからである¹¹⁾。むしろ HPSC の分化段階の後期に、感染による炎症性サイトカインの影響を受けて、未熟な細胞で止まってしまうとする説¹²⁾が正しいのかも知れない。

II. HIV 感染と貧血 (Table 2)¹³⁾

貧血は、無症候性感染者の約 3% に認められる。末梢血 CD4 陽性細胞数が 200/ μ L 未満で頻度は高くなり、12% といった報告もある¹⁴⁾。エイズ発病者では 37% が軽症を含む貧血である。男性より女性が多く、また人種では黒人が比較的多い。

貧血の原因として、鉄欠乏、葉酸欠乏、ビタミン B12 欠乏などがあり、それらは HIV 感染に直接関係なく、むしろ「貧困層に感染者が多い」ことを反映した栄養不良状態が根底にある¹³⁾。また 1990 年代に開発された抗 HIV 薬である核酸系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTI) は、多かれ少なかれ貧血の副作用があり、抗 HIV 薬を投与している患者の 35% は貧血であった¹³⁾。その機序は、ジドブジン (zidovudine : AZT) に代表される赤血球の合成阻害であり¹⁵⁾、ビタミン B12 欠乏と同様に大球性貧血となる。その他免疫不全によるパルボウイルス B19 慢性感染や、甲状腺、副腎、精巣への HIV 感染によるホルモン産生低下なども貧血の一因となり得る¹³⁾。しかし、近年は CD4 陽性細胞数にかかわらず、重篤な貧血をみることはなくなった。現在使用している NRTI は改良され、ほとんど貧血を認めることはなくなったことを考えると、HIV 感染者における貧血の最大原因は、その治療にあったのかも知れない。

貧血の治療は、鉄やビタミン B12 の欠乏であればそれらを補充、ホルモン異常であればその是正となる。薬剤性貧血が疑われた場合には、当該薬剤を中止する。その後の状態によっては再開できる薬剤もあるが、その薬剤は使用せず他の薬剤に変更するのが望ましい。前述のとおり、原因の多くは使用した NRTI なので未使用の他の NRTI を選択する。しかし、最近では NRTI を使用しない抗 HIV 療法 (Anti-Retroviral Therapy : ART) の研究 (Sparing などと呼ばれる) も進められているので¹⁶⁾、場合によ

Table 2. Causes and laboratory findings of anemia in HIV-infected persons

Cause	Laboratory findings
HIV	MCV normal or ↓, Marrow erythroblast ↓, Serum Erythropoietin ↓
Iron deficiency	MCV < 80 fL, Reticulocytes < 2%, Serum Fe, Ferritin, Transferrin ↓
Folic acid deficiency	MCV > 100 fL, Reticulocytes < 2%, Serum Folic acid < 2-4 μg/L
Vitamin B12 deficiency	MCV > 100 fL, Reticulocytes < 2%, Serum vitamin B12 < 125-200 ng/L
Inflammatory	MCV < 80 fL, Reticulocytes < 2%, Serum Fe & Transferrin ↓, Ferritin ↑
Parvovirus B19	Hgb < 10 g/dL (often, pure red cell aplasia), Reticulocytes < 2%, Marrow erythrocytes ↓ ↓
G6PD deficiency/drug-induced (hemolytic)	MCV normal, Reticulocytes > 2%, Indirect Bilirubin & LDH ↑, Haptoglobin ↓
Drug-induced (AZT, etc)	MCV > 100 fL, Reticulocytes normal or ↓

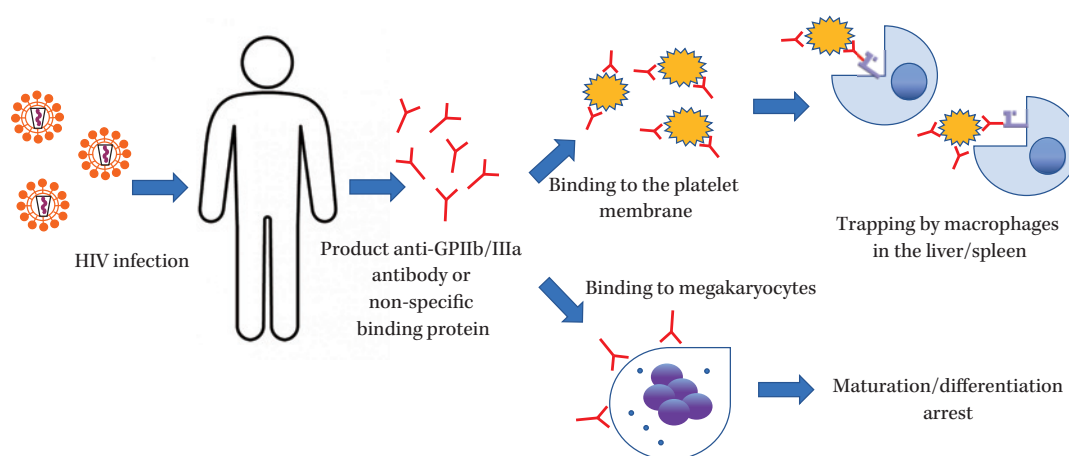


Fig. 1. Pathology of HIV-associated thrombocytopenia.

ではこれらのレジメンが考慮されることもある。

III. HIV 感染と血小板減少 (Fig. 1)

HIV 感染患者に比較的にみられる血球異常として、血小板減少がある。ART が確立される前の 1990 年代前半では、感染者の約 40% が血小板数 10 万/ μ L 未満であった。Marks らが 2009 年に、米国の感染者における血小板減少症の合併率を報告した¹⁷⁾。それによると、血小板数 3 万/ μ L 未満の者は全感染者の 1.7% で、エイズ発病者では 8.9% であった。本院では 2018 年現在 340 名余りの患者を診療したが、うち診断時血小板数 3 万/ μ L 未満であったのは 4 人であり、概ね報告例と同じ合併率であった。全例エイズ未発病者であったが、CD4 数は最も多い者で 265/ μ L であった。

多くは他の血球異常を伴っていないため、その機序は免疫性血小板減少症 (Immune Thrombocytopenia : ITP) と同様と推察されている。つまり、HIV 由来蛋白や感染により炎症性サイトカイン又は非特異的な IgG が産生され、血小板膜蛋白 GPIIb/

IIIa に結合して抗原性の変化を起し、肝・脾の macrophage に補足され血小板減少を来す¹⁸⁾。骨髓穿刺を行った際に、骨髓細胞の減少や巨核球の減少・異形成を認めた場合は、HPSC の段階で分化異常を来しているのかも知れない¹⁹⁾。

HIV の HPSC への感染や由来蛋白の影響であれば、ART を行うのみで血中 HIV-RNA 量は減少するので、それに伴い血小板増加を認める。しかし、ART 開始前に血小板増多するか否かを予測することはほぼ不可能である。ART を開始し血中 HIV-RNA が消失して数カ月経過しても、血小板増多がなければ、標準的な ITP の治療に準じステロイドを開始する²⁰⁾。第二選択は本邦では摘脾²¹⁾であるが、海外では Eltrombopag, Romiplostim などのトロンボポイエチン受容体作動薬を使用している。HIV 関連 ITP に対しトロンボポイエチン受容体作動薬を使用した報告は少ないが、摘脾は手術が必要なこと、術後肺炎球菌感染症のリスクが高まることより、難治例には 1 つの選択肢といえる。

HIV 関連 ITP におけるステロイドの奏効率は 40% と、非関連 ITP より低いとされるが²²⁾、これは 20 年以上前のデータである。強力でかつ副作用が少なく高い服薬アドヒアランスを維持できる抗 HIV 薬が登場し、ステロイド併用しなくても ART のみで軽快する例が増えており、難治例の報告は減ってきている²⁰⁾。

IV. その他の血球異常

CD4 陽性数が低下し、より免疫不全が進行した感染者においては、好中球減少もみられることがある^{23,24)}。しかし、疫学調査を含む報告例は、抗 HIV 薬の AZT か、エイズや指標疾患の治療薬の服用がほとんどであり、HIV 自体との関連性は、明らかになっていない。一方、治療関連・薬剤関連のもので、頻度として最も多いニューモシスチス肺炎の治療薬 ST 合剤や、サイトメガロウイルス感染症の治療薬ガンシクロビルは、好中球減少を起こすことが知られている²⁵⁾。また非ホジキンリンパ腫や子宮頸癌などエイズ関連腫瘍を発病した場合には、抗癌剤が用いられるため骨髄抑制を起こし、その結果として好中球減少になる。この場合、可能であれば薬剤の中止を考慮するが、それが困難な場合は G-CSF を投与する。なお、日本の保険診療上、HIV 感染症では再生不良性貧血に用いる最大用量の G-CSF の使用が認められている。

2000 年代前半、HIV 感染者に白血病の発症が多い、といった報告が相次いだ^{26~28)}。Patel らは、非感染者に比べ発症頻度は 2.5 倍であり、そのほとんどが急性骨髄性白血病 (Acute Myeloblastic Leukemia: AML) の M2 か M4 であるとした²⁶⁾。日本の疫学調査²⁷⁾においても非感染者より発症が多いことが示唆されているが、Patel らの報告ほどの差はなく、せいぜい 1.5 倍程度である。しかし、HIV が HPSC に感染すると骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome: MDS) の原因になり得ると考えられ、実際に HIV 感染者には MDS の発症が多いとする研究者もいる。Takahashi らは²⁹⁾、HIV 感染者が非感染者に比べて明らかに MDS が多いとするエビデンスはないとしつつも、若年発症が多い、AML への移行が多い、予後が悪い、として警鐘を鳴らしている。今後患者の高齢化時代も到来するため、MDS の合併の増加が懸念される。

おわりに

HIV 感染者に血球異常を認めることがあるが、その頻度はさほど多いものではなく、かつ治療関連のものも多く含まれる。21 世紀になってさらに副作用が少なく、また強力な抗 HIV 作用を有する治療薬の登場で、治療関連の血球減少・異常は皆無となってきた。

一方で、日本では診断されていない感染者がまだ多く存在していると思われるので、感染者の早期発見が望まれている。原因不明や治療に難渋する貧血、血小板減少の患者を診たら、もしかすると HIV 感染があるのでは? と考え、検査を行う習慣を身につけていく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) エイズ予防情報ネット：厚生労働省エイズ動向委員会報告. 平成 30 年 8 月 27 日
<http://api-net.jfap.or.jp/status/index.html>
- 2) Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y, Koibuchi T, Rahman M, Izumi Y, et al: The HIV care cascade: Japanese perspectives. *PLoSOne* 2017; 12: e0174360
- 3) HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. 2012
<http://www.eurotest.org/Portals/0/Documents/Guidance.pdf>
- 4) Eaves C J: Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood* 2015; 125: 2605-13
- 5) Zauli G, Furlini G, Vitale M, Re M C, Gibellini D, Zamai L, et al: A subset of human CD34+ hematopoietic progenitors express low levels of CD4, the high-affinity receptor for human immunodeficiency virus-type 1. *Blood* 1994; 84: 1896-905
- 6) 藤田靖之, 木下 慎, 川本篤彦: CD34 陽性細胞移植による血管・組織の再生治療. *日小循環誌* 2015; 31: 80-7
- 7) Kahn J O, Walker B D: Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J MED* 1998; 339: 33-9
- 8) Alkhatib G, Combadiere C, Broder C C, Feng Y, Kennedy P E, Murphy P M, et al: CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8
- 9) Lee B, Ratajczak J, Doms R W, Gewirtz A M, Ratajczak M Z: Coreceptor/chemokine receptor expression on human hematopoietic cells: biological implications for human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Blood* 1999; 93:

- 1145-56
- 10) Lai Y: CCR5-targeted hematopoietic stem cell gene approaches for HIV disease: current progress and future prospects. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012; 7: 310-7
 - 11) Pace M, O'Doherty U: Hematopoietic stem cells and HIV infection. *J Infect Dis* 2013; 207: 1790-2
 - 12) Kuller L H, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane H C, et al: Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5: e203
 - 13) Vishnu P, Aboulafia D M: Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol* 2015; 171: 695-709
 - 14) Sullivan P S, Hanson D L, Chu S Y, Jones J L, Ward J W: Epidemiology of Anemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Persons: Results From the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. *Blood* 1998; 91: 301-8
 - 15) Sullivan P S, Hanson D L, Brooks J T: Impact on hemoglobin of starting combination antiretroviral therapy with or without zidovudine in anemic HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 163-8
 - 16) Lennox J L, Landovitz R J, Ribaud H J, Ofofokun I, Na L H, Godfrey C, et al: Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 461-71
 - 17) Marks K M, Clarke R M, Bussel J B, Talal A H, Glesby M J: Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 595-9
 - 18) Li Z, Nardi M A, Karparkin S: Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2005; 106: 572-6
 - 19) Cole J L, Marzec U M, Gunthel C J, Karparkin S, Worford L, Sundell I B, et al: Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. *Blood* 1998; 91: 3239-46
 - 20) Ambler K L S, Vickars L M, Leger C S, Foltz L M, Montaner J S G, Harris M, et al: Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012; 2012: 910954
 - 21) 清水千佳子, 真栄城剛, 梅北信孝, 真田克也, 宮本幸雄: HIV 感染者の血小板減少症に対し腹腔鏡下脾摘出術を施行した 1 例. *日臨外会誌* 1999; 60: 2594-7
 - 22) Scaradavou A: HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002; 16: 73-6
 - 23) De Santis G C, Brunetta D M, Vilar F C, Brandão R A, de Albernaz Muniz R Z, de Lima G M, et al: Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e808-11
 - 24) Toure S, Gabillard D, Inwoley A, Seyler C, Gourvellec G, Anglaret X: Incidence of neutropenia in HIV-infected African adults receiving co-trimoxazole prophylaxis: a 6-year cohort study in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 785-90
 - 25) Volberding P A, Baker K R, Levine A M: Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 294-313
 - 26) Patel P, Hanson D L, Sullivan P S, Novak R M, Moorman A C, Tong T C, et al: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728-36
 - 27) Gliwa C, Grewe M E, Rennie S, Tucker J, Necochea R: Pediatric Leukemia, Psychosocial Dimensions of Cures, and Implications for HIV. *Pediatrics* 2016; 137: e20153045
 - 28) 照屋勝治: 平成 27 年度日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班 平成 27 年度報告書, 2017; 26
 - 29) Takahashi K, Yabe M, Shapira I, Pierce S, Garcia-Manero G, Varma M: Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndrome in patients with HIV infection. *Leuk Res* 2012; 36: 1376-9

HIV infection and hematological abnormalities

Teruhisa Fujii^{1,2)}

¹⁾ Division of Blood Transfusion, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Hiroshima, Japan

²⁾ Aids Care Unit, Hiroshima University Hospital

Persons with HIV (PWHs) sometimes have cytopenias, such as anemia or thrombocytopenia. These complications are often encountered, even in asymptomatic persons. The pathology underlying hematological abnormalities can be roughly classified into hematopoietic injury, acceleration of destruction, and dysplasia, all of which can be associated directly or indirectly with HIV infection. HIV can infect hematopoietic stem cells (HPSCs) expressing CD4 and or CCR5, because both are receptors for virus infection. HIV-infected HPSCs cannot only differentiate, but also proliferate, and then it results resulting in hematopoietic injury. In addition, failure of hematopoietic differentiation may occur because of the host immune response to HIV infection, including release of inflammatory cytokines. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as zidovudine can cause anemia as one of their side effects. Thrombocytopenia is most commonly a result of accelerated destruction. Although HIV does not directly affect megakaryocytes and platelets as these cells do not express CD4 on their surface, it is assumed that the pathology underlying acceleration of platelet destruction is the same as that in immune thrombocytopenia (ITP). In many cases, the thrombocytopenia recovers with anti-HIV medication, but the same treatment as that for ITP is recommended for refractory cases. There are some reports indicating that PWHs often are at a high risk of developing complications such as myelodysplastic syndrome or leukemia. The characteristics of MDS in patients with HIV, as compared with those in non-HIV infected persons, are that the patients affected are younger, show a higher risk of progression to leukemia, show a poor prognosis, etc.