

第V章. 抗 CMV 維持療法を中断した HAART 施行中の AIDS 患者における サイトメガロウイルス (CMV) 特異的 CD4+T 細胞反応の安定性

V-1; はじめに

CMV 網膜炎は、病期の進行した HIV-1 感染者 (HIV+) にとり、特に注意を必要とする日和見感染症である。CMV 網膜炎は、CD4+T 細胞数が $<50/\mu\text{l}$ の場合は、発症の可能性が非常に高くなり[62]、治療せずに放置すると視力を失う危れがある[63]。その為、かつては、ガシクビル (ganciclovir:GCV) やフスカネット (foscarnet:Fos) による永続的な抗 CMV 治療 (抗 CMV 2 次予防策) が推奨されていた[64]。しかし、近年になり、HAART による CD4+T 細胞数の回復が、CMV 網膜炎の発症を抑止されるという報告が認知され始めた。即ち CD4+T 細胞数の回復が、CMV 網膜炎を含む日和見感染症の再発を予防するとの見解である[65]。しかしながら CMV 網膜炎は、HAART 治療中で CD4+T 細胞数が $>100/\mu\text{l}$ を超える HIV-1 感染者においても発症が確認されている[66]。これは、CMV に対し特異的な免疫応答をもたらす CD4+T 細胞の存在が、CMV 網膜炎を抑止している可能性を示唆している。即ち、この CMV 特異的 CD4+T 細胞の回復がなければ、HAART により CD4+T 細胞全体数が回復しても CMV 網膜炎の制御は困難と予測される。本章の研究は、CMV 特異的 CD4+T 細胞の減少と、CMV 網膜炎の発症の関連を横断検討により明示すると共に、CMV 網膜炎の既往があり、HAART によりその発症が十分にコントロールされている HIV-1 感染者と CMV 網膜炎を発症中の HIV-1 感染者の CMV 特異的 CD4+T 細胞の経時的な変動の相違を縦断検討により追跡したものである[67]。

V-2: 対象と方法

V-2-1: 対象

対象とした HIV-1 感染者 (HIV+) 25 名は、全て当センター外来受診中の CMV 抗体陽性の日本人である。この HIV+ を CMV 網膜炎の臨床症状により以下の 3 グループに分割した。即ち、CMV 網膜炎の既往があり、抗 CMV 維持療法を中断後 1 年以上経過しているが、再発症はなく、HAART のみで病状がコントロールされている 5 名 (group A)、検討期間中に CMV 網膜炎を発症し、抗 CMV 治療を実施中の 4 名 (group B)、CMV 関連疾患の既往のない 16 名 (group C) である。Group A と group B は CMV 網膜炎の発症により AIDS と診断されている。CMV 抗体陽性者健常者 6 名を HIV-1 陰性 control (HIV-) として採用した。尚、本検討における CMV 網膜炎再発症は、抗 CMV 維持療法期間中の再発症、もしくは抗 CMV 維持療法中断後 1 年以内の再発症と定義した。

次に、groups A と B に関しては、引き続き縦断検討を実施した (Table V-1)。HAART 開始前の CD4+T 細胞数は、殆どの患者で最低値 (nadia CD4) を示し、その数は、 $<50/\mu\text{l}$ であった。両 group とも全員 HAART を処方中であり、副腎皮質ホルモン (corticosteroids) は不使用であった。Group A における縦断検討は、患者の外来受診時に従って、1999 年 1 月から 6 月の間のエントリー時点から、特定間隔 (week 0, 8, 16, 24, 48) で 48 週まで検体を採取し解析を行った。HAART 初回開始と本研究開始の時間差は 20~33 ヶ月であり、抗 CMV 療法の開始と本研究開始の時間差は 13~24 ヶ月であった。Group B においては、基本的に CMV 網膜炎の診断確定と同時に本研究へのエントリーと抗 CMV 治療を開始した (但し、patient B3 においては、本研究にエントリーする 2 ヶ月前に CMV 網膜炎を再発した。また Patient B4 においては、本研究時は 3 回目の網膜炎の再発であった)。

測定間隔は、group Aと同様である。Group BにおけるHAART開始と本研究開始との時間差は、-2～38ヶ月であった。全ての患者からインフォームドコンセントを得ている。

V-2-2: 使用抗原と抗体

CMV 抗原は、CMV を感染させた細胞株の細胞溶解液より精製したものを また、抗原のネガティブコントロール (CMV negative control) として CMV 非感染の細胞溶解液を いずれも BioWhittaker (MD, USA) より購入した。更に以下の精製抗ヒト抗体および蛍光標識抗ヒト抗体は Becton Dickinson (CA, USA) から購入した。即ち、精製 CD28, TNF- α -PE, IgG1-PE, CD69-FITC, IgG1-FITC である。また、CD4-cy-chrome, IgG1-cy-chrome は、Pharmingen 社 (CA, USA) から購入した。

V-2-3: 細胞内サイトカインの検出法

細胞の取り扱いと CD4+T 細胞内 TNF- α の染色法は、既出の方法[49,68]に改良を加えて実施した。以下に簡潔に述べると、ヘパリン採血した患者の新鮮血より、PBMCs を分離し、細胞数を 2×10^6 /ml に調整後、CMV 抗原または陰性コントロール抗原を 1 μ g/ml 抗 CD28 抗体とともに添加し、37°C にコントロールされた 5% CO₂ インキュベーターにて、16 時間培養した。培養終了 4.5 時間前に brefeldin A (10 μ g/ml) を添加した。その後、サンプルに 20mM EDTA を加え、15 分間室温でインキュベーションした後、洗浄の上、細胞を回収した。そして表面抗原染色、細胞を固定、細胞透過処理を行い、TNF- α -PE と CD69-FITC により 30 分間の細胞内抗体染色を行った (遮光 4°C にてインキュベーション)。測定は、解析ソフトウェア: System II 搭載のフローサイトメリーの EPICS XL を用いて実施した。本研究においては、CMV 抗原により TNF- α を産生する CD4+T 細胞を CMV 特異的 CD4+ T 細胞と定義した。

V-2-4: CMV アンチゲネミアの定量

CMV pp65 アンチゲネミアは、間接的抗原検出法により定量した[69]。結果は、多形核白血球 (polymorphonuclear leukocytes: PML) 10^6 細胞中のアンチゲネミア陽性細胞数にて表示した。

V-2-5 統計学的処理

Group 間の比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。また、各 group の CMV 特異的 CD4+T 細胞数の比較検定には、Friedmann 検定を用いた。全ての有意差の定義は、 $p < 0.05$ とした。

V-3: 結果

V-3-1: CMV 抗原に対する TNF- α 産生 CD4+T 細胞

CMV 特異抗原の存在・非存在下における CD4+T 細胞の反応例を示した (Fig. V-1)。左のカラムは patient A1 (Fig. 1A-C)、右のカラムは patient B1 (Fig. 1D-F) を示す。表中 A と D は、両対象者の in vitro における CMV 抗原で刺激した CD4+T 細胞の反応性を、B と E は、CMV 陰性コントロールを加えた反応性を、C と F はサイトカイン抗体の対照となるアイソタイプコントロールの結果をそれぞれ表示した。全てのアッセイにおいて、非特異刺激の反応とアイソタイプコントロールの反応は、ここで代表として挙げた 2 例と同様にネグレクト可能である。以降は TNF- α 産生 T 細胞の割合から両のコントロールの値を省いたものを CMV 特異的な CD4+T 細胞として表記した。

V-3-2: CMV 網膜炎の臨床症状と CMV 特異的 CD4+T 細胞の関連

横断検討によるCMV特異CD4+T細胞の割合(%)ならびに絶対数(/ μ l)を、各グループ毎にFig. V-2に示した。Groups A, B, CとHIV-のCMV特異的CD4+T細胞の中央値の割合(%)は、それぞれ1.5%, 0.5%, 2.7%,そして1.6%であり、CMV特異的CD4+T細胞の絶対数(/ μ l)の中央値は3.40/ μ l, 0.11/ μ l, 4.62/ μ l,そして13.93/ μ lであった。Group Cの患者のCMV特異的CD4+T細胞は、その割合においても、絶対数においても、値の分散が最も広範囲に及んだ。両パラメータとも、group A, C,そしてHIV-の3 group間を比較した場合には、有意な差を認めなかった。一方、group Bは、他の3 groupと比較した場合に、いずれも有意な低値を示した(group A vs. B; $p < 0.05$, group B vs. C; $p < 0.01$, group B vs. HIV- $p < 0.05$)。特異的CD4+T細胞絶対数で比較した場合の方が、各group間の隔差がより明確になる(Fig. V-2)ことより、CMV特異的T細胞の絶対数を以降の縦断検討に利用した。

V-3-3: CMV特異的CD4+T細胞の48週フォローアップ

Group AとBにおけるCMV特異的CD4+T細胞絶対数の経時的な推移を48週に渡りフォローした(Table V-2)。Group Aは、本検討の開始時点で抗CMV維持療法中断から1年以上経過しており(Table V-1)、フォロー期間中のCMV特異CD4+T細胞数は、patient A4を除いて、group Bよりも高い値を維持していた。

Patient A5においては、CMVアンチゲネミアの変動と伴にCMV特異的CD4+T細胞数が段階的な変動を認めたものの(下記V-3-4参照)、CMV網膜炎を発症中のgroup BのCMV特異的CD4+T細胞は、CMVアンチゲネミアの出現に無関係で、経過観察中一貫した低値を示した。一方、patients B1およびB3はCMV網膜炎を発症しているが、そのCD4+T細胞総数 >100 / μ lであった。また、Patient B1は、48週において、網膜炎はまだ発症中であるが、そのCMV特異細胞数は増加

傾向を示した。Group A において、フォローした期間中の CMV 特異的 CD4+T 細胞数の変動の検定をしたが、有意差はなかった。Group B に関しても同様であった (Friedman test; group A; $\chi^2 < 9.44$, $p > 0.05$, group B; $\chi^2 = 7.8$, $p > 0.05$)。一方、各時点 (week: 週毎) で両 group の値を比較すると、group A は group B より常に有意な高値を示した ($p < 0.05$)。これにより、CMV 特異的 CD4+T 細胞数は、CMV 網膜炎の臨床所見と密接した関連を持つことが予見された。

V-3-4: 体内での CMV の再活性化と伴に発生した CMV 特異的 CD4+T 細胞の急激な変動 [patient A5 (Fig. V-3)]

Patient A5 は、1996 年 11 月に CMV 網膜炎を発症し、その 1 ヶ月後に HAART ならびにガンシクロビル (GCV) にて治療を開始した、その 8 ヶ月後 (1997 年 7 月) には、6 ヶ月以上 CD4+T 細胞数 $> 200 / \mu\text{l}$ を維持したことを理由に GCV の投与は中断された。以後、CMV 網膜炎の再燃はなかったが、1998 年 12 月には、CD4+T 細胞数が $100 / \mu\text{l}$ に低下していた。Patient A5 は、1999 年 1 月に本研究にエントリーしたが、それ以降、臨床症状の確認と併せて、通常より頻回な検体採取を行った (Fig. V-3)。エントリー時点 (week 0) では、CD4+T 細胞数は $55 / \mu\text{l}$ 、CMV 特異 CD4+T 細胞数は $1.76 / \mu\text{l}$ であった。Week 16 の時点で、低値で一過性ながら、CMV アンチゲネミアが出現し、CMV 特異 CD4+T 細胞数の急激な上昇 ($13.47 / \mu\text{l}$) を認めた。しかしながら、CMV アンチゲネミアは week 20 に抗 CMV 治療なしに陰性に戻り、その減少とともに、CMV 特異 CD4+T 細胞数の増加も沈静化した。Week 24~26 にかけて CMV アンチゲネミアが再出現し、CD4+T 細胞総数は $30 / \mu\text{l}$ を割り込んだため、week 27~32 には経口 GCV による網膜炎再発予防治療が導入された。この予防療法により CMV アンチゲネミアは陰性化し、並行して CMV 特異 CD4+T 細胞数も低下傾向を示した。しかし、week 39 には、CD4+T 細胞総数 ($14 / \mu\text{l}$)、CMV 特異 CD4+T 細胞数 ($1.47 / \mu\text{l}$) とともに下降し、CMV アンチゲネミアの再出現を認

めたため、既存の抗 HIV-1 治療 (d4T, 3TC, RTV, SQV による HAART) を、一新 (ABV, EFV, APV による HAART) した。この新規 HAART の導入により、CD4+T 細胞数は 100/ μ l を越えるまでに回復し、CMV 特異 CD4+T 細胞数も 5~6/ μ l にまで上昇し、これにより CMV 網膜炎の再燃は抗 CMV 治療なしで再度制御され、安定期に戻った。

V-4; 考察

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は、HIV-1 感染と同様、CMV 感染の制御においても重要な役割を担うことが知られている [70,71]。CD8+T 細胞数の低下は、CMV 関連疾患発症を予測する因子の一つとなっている [30]。その一方、ウイルス抗原に対する CD4+T 細胞の免疫応答には、CD4+T 細胞が産生するサイトカインやケモカインが介在している [28,29,72-74]。過去の研究において、TNF- α 、IFN- γ は、CMV の再燃や複製を制御すると報告されている [29,73]。それ故、今回の研究においては、CMV 抗原刺激により TNF- α を産生する CD4+T 細胞を、CMV 特異的 CD4+T 細胞と定義した。また、この TNF- α 産生 CD4+T 細胞は、殆どメモリ T 細胞サブセット (CD4+CD45RO) が占めていた (82.2-96.5%)。

本研究の横断検討において、CMV 抗原に反応した TNF- α 産生 CD4+T 細胞の割合 (%) もしくは絶対数 (μ l) を比較した結果、group A の患者の値は、group B の値より有意な高値を示した。さらに縦断検討により経過観察したところ、48 週にわたり group A の有意な高値は持続した。経過観察中に group B の 2/4 名において、CD4+T 細胞数が HAART により >100 / μ l 以上に上昇した (patient B1: week 8, patient B3: week24) この patient B1 と patient A3 を比較すると、CD4+T 細胞数は、B1 が A3 より多いが、CMV 特異 CD4+T 細胞数は、A3 が経過観察中の全時点において、B1 よ

り高値をシフトし続けた。そして、臨床症状を比較すると、B1 は経過期間中 CMV 網膜炎が沈静化しなかったのに対し、A3 は抗 CMV 維持療法なしに極めて安定していた。これらは、HAART により CD4+T 細胞数が上昇しても、CMV 特異的 CD4+T 細胞の回復無くしては、CMV 網膜炎発症を制御が困難であるとする本研究の仮説を最もよく裏付ける例であった。

Patient A5 における CMV 特異的 CD4+T 細胞数の変動は、非常に興味深いものであった。即ち、A5 の特異細胞の変動は、vivo の CMV 複製を反映している CMV アンチゲネミア陽性細胞数と連動していた。経過観察中に CMV アンチゲネミアが、自発的 (week22 ~ 48) およびガンシクロビル投与 (week32) により検出限界以下に低下すると、それと並行して特異細胞数も、一過性に降下した。この patient A5 は、week39 で新 HAART に切替えるまで、CD4+T 細胞数が、数ヶ月をかけて徐々に低下し続け、最終的には $14/\mu\text{l}$ にまで落ち込んだ。しかしながら CMV に対する特異的な免疫応答は、常に維持されており、これにより CMV 網膜炎の再発症が抑えられてきたと推測される。この現象により、CMV 特異的 CD4+T 細胞は CMV 網膜炎の発症をコントロールするのに、重要な役割を担っている可能性が再認識された。しかし今回は一症例のみに認められた現象である為、今後さらに拡大した検討を行い、この仮説の証明を実践する必要があると認識している。

今回の結果より、HAART が効果的に作用することで、CMV 特異的 CD4+T 細胞数が回復し長期的にその数が維持されるようになれば、group B から group A に移行する患者が存在すると推測される。Patient B1 は、おそらく最もこの可能性の高い患者と考えられる (Table 2)。この症例を始め、更に症例を増やしつつ、経過を追跡することで、本研究が CMV 網膜炎 (再発を含む) 発症予測となるばかりでなく、HAART 以降の抗 CMV 維持療法の中断時期を検討する臨床指針となることを期待している。近年、Jouanらは、HAART を継続している限り、CD4+T 細胞数が $>75/\mu\text{l}$ を越えた患者であれば、問題なく抗 CMV 維持療法を中断できると報告している。しかし今回の研究ならびに

他の報告 [7] においても、CMV 網膜炎のコントロールには、CD4+T 細胞数の上昇のみでは不十分なことは明白である。CMV の発症を抑制できる、CMV 特異的 CD4+T 細胞の具体的な個数においては、今後の更なる検討に委ねられている。

以上の様に、PBMCs を特異抗原とともに培養することで、(マイトゲン系と比較すると) 少数ではあるが、サイトカインを産生する T 細胞の検出が可能であった。そしてそれらは、抗原特異的 T 細胞として、即ち、その抗原に特異的な免疫応答として認知できるものであった。本章の研究では、HIV-1 感染者に頻発する CMV 網膜炎に注目し、CMV 特異抗原により誘導される免疫反応を解析したが、HIV-1 感染症と根本的に関与している HIV タンパクを抗原とした細胞内サイトカインの検出系を現在検討中である。HIV-1 抗原に対する CD4+T 細胞の免疫応答は、主に CTL を誘導するサイトカインを産生するメディエーターとしての機能である。HIV-1 特異的 CD4+T 細胞は、特に未治療で VL がある程度末梢血中に存在する HIV-1 感染者において、比較的高値を示す [71,75-77]。これは、体内でウイルスに絶えず暴露されるブースター効果により、HIV-1 に対する反応性が高まっていたためと考えられる。逆に、HAART により VL が検出限界以下に抑制されていると、免疫担当細胞が HIV-1 抗原の十分な暴露を得られないため HIV-1 特異的 CD4+T 細胞の検出は極めて低いものになる。即ち、HIV-1 特異的な免疫応答は、HAART による VL の完全な抑制状態よりも、ある程度の VL が血中に存在している方が、効果的に誘導されるとみなされている。この理論を実践に応用した有望な抗 HIV-1 免疫療法が、構造的抗 HIV-1 治療中断療法 (structural treatment interruption: STI) である。STI の原理を簡潔に記すと、間歇的な休薬期間により、潜伏していた HIV-1 が循環系にシフトすることで、HIV-1 は抗原として認知可能な閾値に達し、HIV-1 特異的な細胞性免疫が誘導される。引き続き抗レトロウイルス治療を再開することにより、循環系で増殖していたウイルスは再度抑制される。このように休薬と治療再開を数サイクル繰り返すことで HIV-1 特異的免疫応答が強化される。そして、治療を完全に中

断した後、VLが再活性化する局面を迎えた場合に、ブースター効果により HIV-1 特異的 CTL が誘導され、VL 増殖の自発的な制御が可能になるというものである。STI を有望な治療方針とする報告は、現在までに少なからず発表されている [76,78-81] もの、これらはいずれも治療を完全に中断してから半年未満の報告であり、その有効性を疑問視する報告も存在する [82,83]。長期にわたる大規模で綿密な検討により、STI 有効性を評価することが臨床上の急務とされている。今後は、STI の臨床研究においても、本法を応用して HIV-1 特異的 T 細胞の経時変化を解析することは、重要な意義をもつと考えられる。

Table.V-1. Profiles of AIDS patients with/without CMV retinitis included in the longitudinal study

Pt	age	onset of CMV retinitis	anti-CMV therapy ^a		nadir CD4 count		commence ment of HAART ^b	study started at	duration between commencement of HAART and study start	duration ^c between control of retinitis and study start
		mo/yr ^d	(mo/yr)		(/μl)	mo/yr	mo/yr	mo/yr	months	months
A1	44	03/97	GCV	(03/97-04/98)	8	04/97	04/97	04/99	25	13
A2	30	06/95	GCV GCV-I	(06/95-10/97) (06/95, 10/96, 05/97)	1	07/97	09/97	04/99	20	19
A3	54	11/96	GCV	(11/96-05/97)	14	10/96	02/97	04/99	27	24
A4	53	06/96	GCV/Fos (06/96-11/97)		13	07/96	09/96	06/99	33	20
A5	36	11/96	GCV	(11/96-07/97)	14	08/99	11/96	01/99	27	19
B1	36	08/99	GCV	(08/99-present)	29	08/99	08/99	08/99	0	-
B2	58	05/99	GCV/Fos (05/99-present) GCV-I (07/99, 08/99)		6	07/99	07/99	05/99	-2	-
B3	24	05/98, 05/99	GCV/Fos (05/98-09/99) GCV-I (02/99)		1	08/98	10/98	07/99	9	-2
B4	34	01/98, 05/99 08/99	GCV/Fos (11/98-present) GCV-I (11/98, 08/99, 09/99, 06/00)		1	07/00	07/96	08/99	38	-

a: GCV; ganciclovir, Fos; foscarnet, GCV-I; ganciclovir implantation

b: HAART; highly active antiretroviral therapy.

c: duration between control of retinitis after discontinuation of anti-CMV therapy and start of study

d: mo/yr; month/year

Table V-2. Serial changes in CD4+ T cell responded to CMV antigen for 48 weeks

Pt.		CMV-specific CD4, total CD4, CMV antigenemia at follow-up week					median of specific CD4
		0	8	16	24	48	
A1	specific CD4 ^a	5.24	4.59	6.07	10.93	7.70	6.07
	total CD4 ^b	349	328	357	475	406	
	antigenemia ^c	0	0	0	0	0	
A2	specific CD4	5.05	7.92	5.33	3.77	3.65	5.05
	total CD4	421	660	592	539	609	
	antigenemia	0	0	0	0	0	
A3	specific CD4	3.40	3.41	5.72	3.78	3.22	3.4
	total CD4	136	142	159	140	199	
	antigenemia	0	0	0	0	0	
A4	specific CD4	0.77	1.06	N.D.	1.65	1.51	1.29
	total CD4	86	106	N.D.	276	358	
	antigenemia	0	0	N.D.	0	0	
A5	specific CD4	1.76	4.76	13.47	8.44	3.84	4.76
	total CD4	55	28	37	23	192	
	antigenemia	0	0	1	4	0	
B1	specific CD4	0.15	1.65	0.85	1.23	3.16	1.23
	total CD4	29	235	169	153	268	
	antigenemia	300	0	0	0	360	
B2	specific CD4	0.06	0.41	0.66	0.46	0.43	0.43
	total CD4	6	45	55	66	66	
	antigenemia	0	11	0	0	0	
B3	specific CD4	0.41	0.58	1.08	1.06	0.98	0.98
	total CD4	81	65	88	133	123	
	antigenemia	0	0	0	0	0	
B4	specific CD4	0.05	0.41	0.49	0.21	U.D.	0.21
	total CD4	10	38	18	10	1	
	antigenemia	16	1	0	0	37	

a; number of the CMV-specific CD4 (/ml), b; number of total CD4 (/ml), c; CMV antigenemia

(/10⁶ polymorphonuclear leukocyte), U.D.; undetectable, N.D.; not done

Figure Legends (第V章)

Fig. V-1. Flow cytometric analysis of intracellular TNF- α producing CD4+ T cells

CMV 特異抗原に反応する CD4+ T 細胞は、予めゲーティングした CD4+T 細胞中の TNF- α と (T 細胞の活性化マーカーである) CD69 の二重染色により検出した。この figure は、代表例として patient A1 と patient B1 の CD4+T 細胞集団の反応性を示す。即ち、A と D は、それぞれ patient A1 と patient B1 の CMV 抗原に対して特異的に反応した CD4+T 細胞を示し、B と E は、patient A1 と B1 における CMV ネガティブ細胞溶解液(CMV ネガティブコントロール)による非特異反応を示し、C と F は、patient A1 と patient B1 のサイトカインの抗体コントロールとして用いた蛍光標識 IgG による非特異反応を示す。

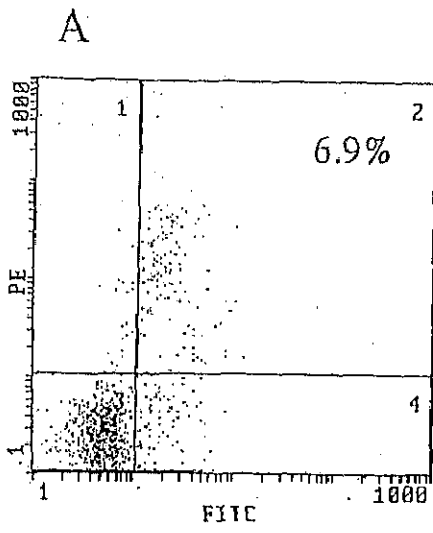
Fig. V-2. Cross-sectional analysis of CMV-specific CD4+ T cells in patients with different clinical status of CMV retinitis

CMV抗体を保有するHIV-1感染者を以下の3群に分類した。Group A (n=5): CMV網膜炎の既往があり、HAART治療中であり、且つ抗CMV維持療法中断後一年以上経過が安定している者、Group B (n=4): 本研究へのエントリー時点で、CMV網膜炎を発症中の者、Group C (n=16): CMV関連疾患未発症のHIV-1感染者。また、HIV- (n=6): CMV抗体陽性のHIV-1陰性の健常成人を比較対照として併記した。*Circles*: CMV specific CD4+ T細胞の割合(%), *triangles*: CMV specific CD4+ T細胞の絶対数(/ μ l), また、各groupの値の範囲は表下部に記載した。Group Bとその他group A, CまたはHIV-との2群間をそれぞれ比較検定した結果を表上部に示した (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$)。

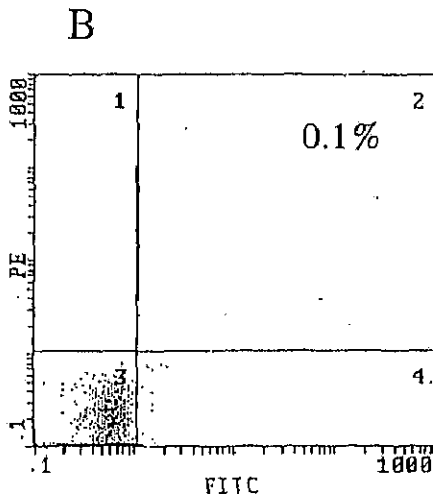
Fig. V-3. Changes in CMV-specific CD4+ T cells, total CD4+ T cell counts, and CMV antigen levels in patient A5 during the observation period.

表中 week 0 は、1999 年 1 月を示した。塗り棒グラフは CMV アンチゲネミア値 [多形核白血球 (polymorphonuclear leukocytes: PML) 10^6 細胞中の CMV 抗原陽性細胞数にて表示] を示した。表上部の横のラインは期間中の投与薬剤を示した。HAART は week 39 に新処方に変更した。投与薬剤: d4T; stavudine, 3TC; lamivudine, RTV; ritonavir, SQV; saquinavir, ABV; abacavir, EFV; efavirenz, APV; amprenavir, oral-GCV; oral ganciclovir.

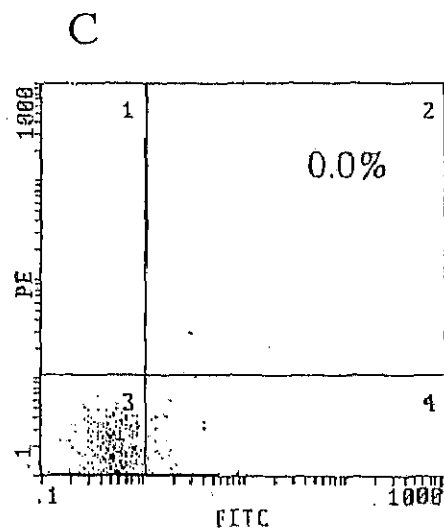
TNF α -PE



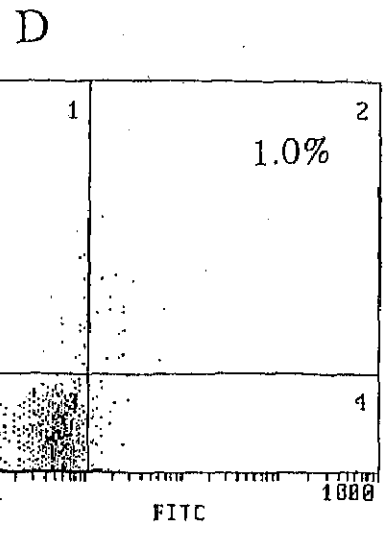
CD69-FITC



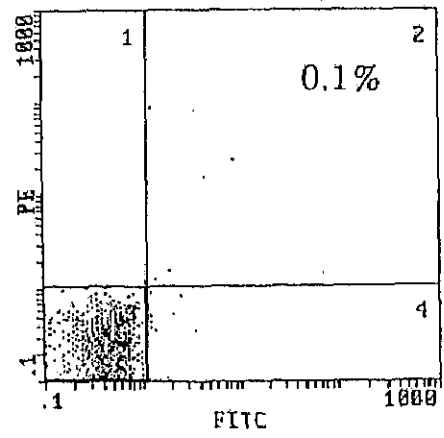
CD69-FITC



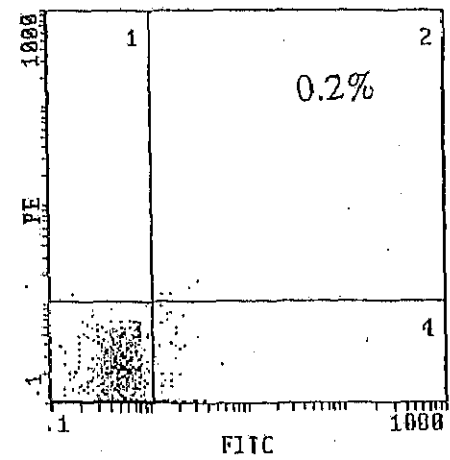
CD69-FITC



E



F



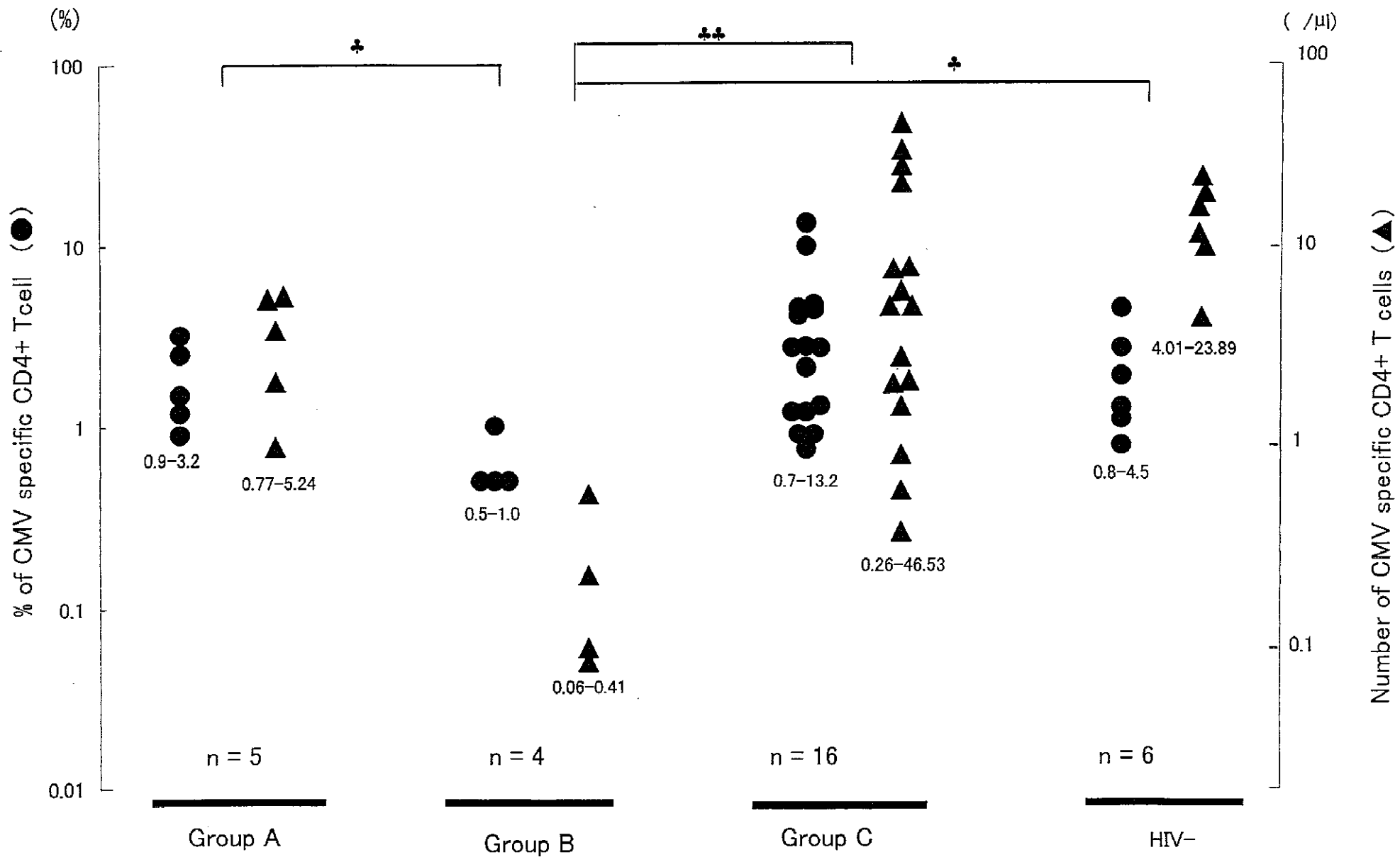


Fig. V-2

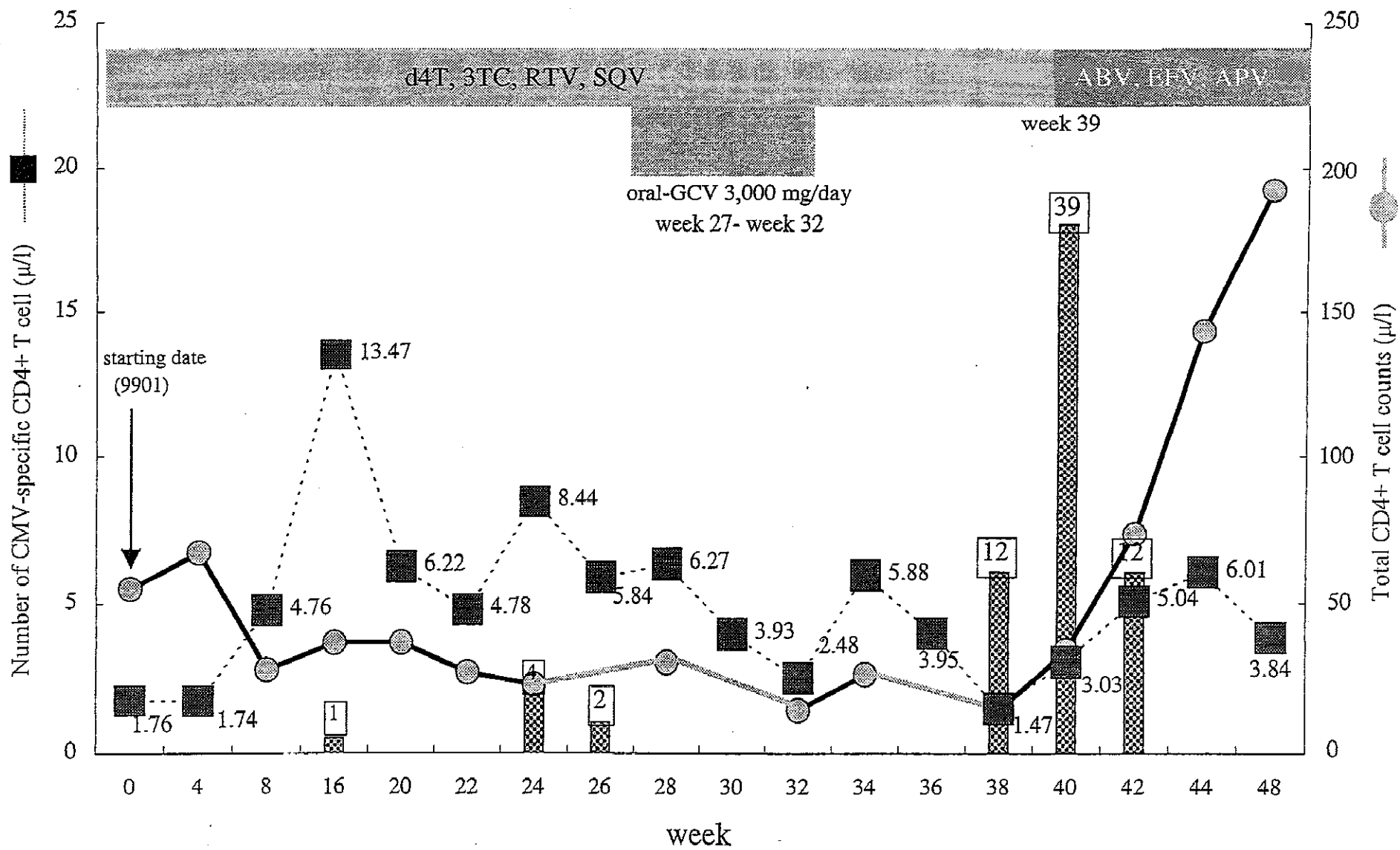


Fig. V-3