

## 汎血球減少を伴う渡航後の不明熱症例

<sup>1)</sup>東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科<sup>2)</sup>東京医科大学八王子医療センター 感染症科安達 英輔<sup>1)</sup> 藤井 毅<sup>2)</sup>

症例：48歳 男性

主訴：カンボジアから帰国後の発熱，倦怠感および皮疹

現病歴：20XX年8月29日～9月2日にカンボジアを観光旅行した。帰国2日後の9月4日より39℃台の発熱と倦怠感が出現したため、9月12日に前医の〇〇総合病院を受診してLVFXを処方され帰宅した。翌9月13日に同院を再診し、体幹部の紅斑と小丘疹、白血球減少、血小板減少、肝障害を認めたため精査目的で前医へ入院した。エンピリックにCTM 1日2gを5日間投与され解熱傾向となり皮疹も消失し、血小板数も回復した。9月24日に前医退院したが、退院翌日の9月25日の夜間、再び38℃台の発熱が出現した。9月29日に本人の希望で当院を受診した。

既往歴：18歳 心室中隔欠損症で手術

生活歴：美容師，喫煙（-），飲酒（-），薬剤アレルギー歴（-），常用薬（-），ペット飼育（-）

身体所見：身長160cm，体重47kg（入院前1ヶ月で6kgの体重減少）BP 136/80mmHg，PR 106/min，BT 38℃，SpO<sub>2</sub> 98（RA）口腔内：白苔付着 咽頭発赤，眼球結膜：貧血黄疸なし，皮疹なし，ラ音なし，心雑音なし，頸部・腋下・鼠径部リンパ節触知せず，腹部：平坦・軟・圧痛なし・肝脾触知せず

検査所見：WBC 3750/μL（Neu 78%，Lym 18%，Mo 3.2%），RBC 3.83×10<sup>6</sup>/μL，Hb 12.1g/dL，Plt 7.7×10<sup>4</sup>/μL，TP 7.0g/dL，ALB 3.4g/dL，BUN 9.1mg/dL，Cre 0.9mg/dL，Na 137mEq/L，K 4.4mEq/L，Cl 104mEq/L，AST 68U/L，ALT 50U/L，LDH 963U/L，ALP 228U/L，γ-GTP 42U/L，CRP 4.28mg/dL sIL-2R 1090U/mL，Fe 14μg/dL，UIBC 169μg/dL，Ferritin 2112ng/mL，PT 10.7秒，APTT 38.3秒，Fib 279mg/mL，D-dimer 3.1，FDP 6.5μg/mL，HBs-Ag（-），HBs-Ab（-），HBc-Ab（-），HCV-Ab（-），STS（-），TPHA（-），IgM HAV（-），尿蛋白（1+），尿潜血（1+），尿沈査：特記事項なし，胸部X線：肺野 異常陰影なし，頸胸腹骨盤部CT：特記事項なし

鑑別疾患：

\*感染症：熱帯感染症（デング，マラリア，チクングニヤ，腸チフス，A型肝炎），発疹性ウイルス感染症（伝染性単核球症，麻疹，風疹，水痘帯状疱疹，伝染性紅斑，急性HIV感染症），リケッチア（日本紅斑熱，発疹チフス，ツツガムシ病），細菌感染症，抗酸菌感染症

\*悪性腫瘍（白血病，悪性リンパ腫）

\*自己免疫疾患（皮膚筋炎，成人ステイラ病）

\*薬剤熱，薬疹

診断へのアプローチ（追加問診と検査）：

カンボジアでの行動：友人と二人で観光，ホテルで食事・宿泊，遺跡観光は車で移動，蚊刺は不明，性交渉はなし

輸入感染症検査：Dengu-IgG/IgM/Ag（-）（迅速検査），Dengu-PCR（-）（国立感染症研究所に依頼），Chikungunya IgG/IgM（-）（迅速検査），マラリア塗抹，IgG，IgM，Ag（-）

血液培養：Staphylococcus aureus（MSSA）2セット中1セット陽性

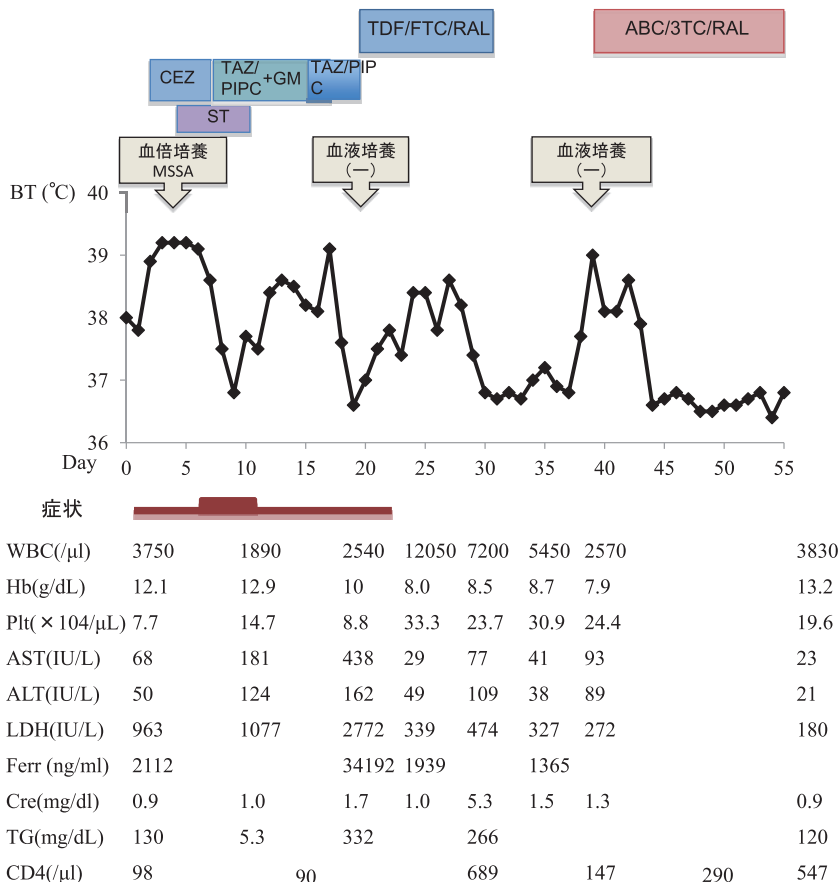
心臓超音波検査：新機能正常，疣贅付着なし

性行動：Men who have sex with men（MSM）不特定の男性と性交渉あり

HIVスクリーニング検査（+），β-D glucan<5.0pg/mL，クリプトコッカス-Ag（-），CMVアンチゲネミア0/0，HIV western blot 判定保留，HIV-RNA 3400000コピー/mL

入院後の経過：発熱の原因として急性HIV感染症とMSSA血流感染症を考えセファゾリン（CEZ）1回1g 1日3回を開始し熱型を観察した。経過をFig. 1に示す。その後，右下腹部の圧痛を伴う消化器症状が出現したため，腹腔内病変等を考慮し，ピ

Fig. 1 臨床経過



ペラシリンタゾバクタムとゲンタマイシンに変更した。さらにPCPの予防のためST合剤投与したが、一度解熱した後、発熱し、さらに皮疹が出現したため、薬剤熱と薬疹の疑いで中止した。クレアチニン上昇のためゲンタマイシンも中止した。しかしながら、抗菌薬投与中も発熱、腹部症状、全身症状、血小板減少、肝障害などの検査値異常が変動はあるものの持続していた。入院19日目、発熱から44日目に倦怠感の増悪と腹部症状を含めた全身症状の悪化、胸水、肝機能障害の増悪 (AST 438IU/L, ALT 162IU/L, ALP 441IU/L, LDH 2772IU/L), 腎機能障害 (Cre 1.7mg/dL), 汎血球減少, フェリチン 34192ng/mL, TG 332mg/dL と検査値の急激な増悪を認めた。また、血液培養は陰性であった。骨髄穿刺を施行すると活性化したマクロファージによる血球貪食像を複数箇所認め (Fig. 2), 血液内科医や病理医と検討した結果、血球貪食症候群 (hemohpagocytic syndrome, HPS) と診断した。

最終診断：急性HIV感染症に合併した血球貪食症候群

EBV, CMV, Parbo B19, HSV など他のHPSの原因となりえるウイルス感染症の存在は検査したかぎり否定的であった。

その後の経過：Fig. 1に示す。抗菌薬は中止し、急性HIV感染症によるHPSをコントロールする目的でARTを導入したところ、比較的速やかに自覚症状、血小板数、肝障害、腎障害も改善した。しかし、ART開始10日後にテノフォビル (TDF) によると考えられる急性薬剤性腎不全を発症したためARTを中止した。その後は腎機能も改善し全身症状も良好であったが、入院39日目、発熱と倦怠感の増悪、汎血球減少、肝酵素の上昇を認め、血球貪食症候群の再発が疑われた。そこで、メニューを変更したARTで治療を再開すると、すみやかに解熱し、その後は発熱と症状の悪化は認めなかった。判定保留であったウエスタンプロットについてもその後陽転化した。症状改善後も外来に通院を続けARTは継続している。CD4陽性T細胞数、HIV-VLともに安定している。

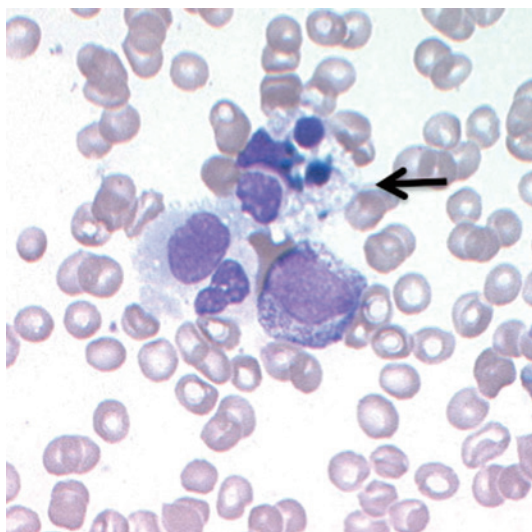
Table 1 HLH 2004：血球貪食症候群診断ガイドライン\*

以下の項目のうち1つを満たす場合血球貪食症候群の診断となる

- 1) 遺伝性 HPS/HLH に一致する分子診断
- 2) 以下の①～⑧項目で5項目以上を満たす場合
  - ①発熱
  - ②脾腫
  - ③末梢血で2系統以上の血球減少  
Hb：9g/dL 以下（乳児：10g/dL 以下）、Plt：10万以下、好中球：1000 以下
  - ④高 TG 血症または低フィブリノーゲン血症  
空腹時 TG：265mg/dL 以上、フィブリノーゲン：150mg/dL 以下
  - ⑤血球貪食像  
骨髓、髄液、リンパ節における血球貪食像、悪性腫瘍の所見なし
  - ⑥NK 細胞活性の低下あるいは消失
  - ⑦高フェリチン血症：500ng/mL 以上
  - ⑧可溶性 CD25（可溶性 IL-2R）高値：2400U/mL 以上

\*HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-31.

Fig. 2 骨髓塗抹 活性化されたマクロファージによる血球貪食像を認める。



まとめ：2ヶ月に及ぶ発熱は、輸入感染症や菌血症、薬剤熱などとの鑑別が困難であったが、臨床経過と各種検査所見より、急性 HIV 感染症による発熱と診断した。MSSA 血流感染症の存在は、血液培養が陽性となっているものの、抗菌薬投与中も発熱が続き、他の症状も改善を認めなかったが、抗菌薬中止後に改善していることから否定的と考えた。

急性 HIV 感染症は検査上の特徴として著明な高ウイルス血症と一過性の CD4 陽性 T リンパ球減少を呈することが知られている。本症例は著明な高ウイルス血症と臨床症状に加えて、ウエスタンブロット法による抗体確認検査の陽転化によりセロコンバージョンを確認することによって診断した。

血球貪食症候群は発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固を主症状とする症候群であり、家族性（遺伝性）と二次性（感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患）に分けられる。共通の機序は、NK/CD8+T リンパ球の機能不全のために免疫活性化が持続し、サイトカインストームが引き起こされることであると考えられている。ウイルス感染症に伴うものはウイルス関連血球貪食症候群（Virus-associated hemophagocytic syndrome：VAHS）と総称され、EBV 関連ものが半数以上を占める。診断基準は HLH2004（Table 1）が国際的なガイドラインであり、本症例は発熱、末梢血で2系統以上の血球減少、高 TG 血症、血球貪食像、高フェリチン血症を満たしている。しかしながら、このガイドラインは主に小児や家族性 HPS を対象としており、成人の VAHS では決まった基準はないというのが現状である。VAHS の治療は原疾患の治療と免疫機能の是正が基本とされているが、本症例は HIV 特異的な治療である ART によりすみやかに改善した。

# “本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

<sup>1)</sup>東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科

<sup>2)</sup>東京医科大学八王子医療センター 感染症科

安達 英輔<sup>1)</sup> 藤井 毅<sup>2)</sup>

## 疑問点

- 急性 HIV 感染症に合併したウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) の疫学は? 治療は?
- 急性 HIV 感染症の自然経過は? 本当に self-limited illness か?
- 急性 HIV 感染症の治療戦略は? ART を導入すべき病態は?

ウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS) は、本邦では EBV 感染に合併することが多いことが知られているが、早期に治療介入がなされなければ致命的となる疾患である。小児、成人のいずれにも発症し、原因ウイルスや臨床所見は多様で、その病態は不明な点が多い。ここでは、上記の3点の疑問点について解説し、急性 HIV 感染症の重症例、また非 EBV 関連の VAHS といった観点から、病態や治療法について検討する。

## 1. HIV 感染症と VAHS

HIV 感染症関連の血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome, HPS) は、慢性期、急性感染期、AIDS 発症のいずれの病期にも発症し、それぞれ異なる発症機序であると推測されている。血球貪食症候群の共通の機序は細胞傷害性 T 細胞の機能不全に伴うサイトカインストームであると考えられており、家族性 HPS では遺伝的に細胞傷害性 T 細胞の機能不全があることがわかっている。HIV の慢性感染期における HPS は、細胞性免疫不全が家族性 HPS と類似した病態を作り出すことによって発症すると推測されている。リンパ腫、CMV、HHV-8 関連疾患、抗酸菌感染症などが引き金となって HPS を発症することが多いが、明らかな合併症を認めないものもある。Antiretroviral therapy (ART) 導入後の免疫再構築に伴い顕在化するものも報告されている<sup>1)</sup>。一方、急性感染期における発症機序は現時点では不明である。VAHS の原因として代表的であり、国内での報告例も多い EBV-HPS は CD8 陽性 T 細胞に直接感染し機能不全を引き起こすと考えられているが、HIV は CD8 陽性 T 細胞に感染することはない。急性 HIV 感染症では一過性の CD4 陽性 T 細胞数の

低下を認める事が多いものの、VAHS 発症につながるような細胞障害性 T 細胞の免疫不全やサイトカインストームを引き起こす機序は不明である。ART 時代以前には HPS は AIDS 発症期の重篤な免疫不全に合併する疾患として知られており、死亡率は 50-100% と報告されていた<sup>1)2)</sup>。ART 時代では極めて稀な合併症となったが、HPS を合併した HIV 感染症 58 例をまとめた報告があり、死亡率は 31% と報告とされている<sup>1)</sup>。しかしながら、これらの報告では急性感染期に発症したものは含まれておらず急性 HIV 感染症に合併した VAHS はまとまった報告がない。

## 2. 急性 HIV 感染症に合併した VAHS の疫学と治療

急性 HIV 感染症に合併した VAHS は、これまで、8 例の英文症例報告の他、日本語の文献、学会報告があるものの、急性 HIV 感染症の合併症としては一般的に認識されていないといえる。Table 1 に 8 例のまとめを示す<sup>3)-6)7)</sup>。臨床像としては発熱を全例で認めているが、肝脾腫や血球減少は症例ごとに異なっている。フェリチンは数万のものもあり著明な高値を認めている。CD4 陽性 T 細胞数はこの 8 例の中央値が 141/ $\mu$ L で、急性 HIV 感染症のみのものよりは低い印象があるものの、他の VAHS と比べ特異的な所見はない。CD8 陽性 T 細胞についても細胞数の減少は認めていない。日和見感染症として口腔内カンジダ症を合併しているものが多いが、これは急性 HIV 感染症に頻発する合併症である。治療に関しては全例で IVIG やステロイドなど積極的な介入がなされており、本症例を含めた 3 例は ART による治療のみで軽快している。VAHS であっても EBV-HPS や AIDS 発症期の HPS では HLH-2004<sup>8)</sup> に準拠した多剤併用化学療法を行うことがあるが、報告されている急性 HIV 感染症合併 HPS では多剤併用化学療法を要した例はない。

報告されているものは全例生存しており、予後良好であると示唆されるが、自然軽快するかどうかを含めて不明であり、治療法は確立されていない。他のウイルス感染症に伴う VAHS では EBV<sup>9)</sup>、デング熱ウイルス<sup>10)</sup>、Parvo B19<sup>11)</sup> など一部で自然軽快する



Table 1 急性 HIV 感染症に合併した血球貪食症候群の症例報告

文献	Age/ Sex	発熱	肝/ 脾腫	WBC ( $\mu$ L)	Hb (g/ dL)	Plt ( $\mu$ L)	TG (mg/ dL)	Fer- ritin (ng/ mL)	LDH (IU/ L)	生検 部位	CD4 (cells/ $\mu$ L)	CD8 (cells/ $\mu$ L)	HIV RNA (log <sub>10</sub> copies/ mL)	治療	合併症
3	18M	+	-/+	2800	14.7	9	184	17010	3830	BM/ LN	63	NA	5.72	IVIG, ART	Blurred vision
4	31M	+	-/+	5850	11.3	1.2	182	4625	989	BM	324	1617	5.88	IVIG, steroids	oral candidiasis
4	23M	+	-/+	2200	13	10.2	168	2227	1483	BM	194	1302	5.88	IVIG	oral candidiasis
4	25M	+	+/+	1670	15.7	5.9	99	29893	4769	BM	101	364	5.88	antibiot- ics	oral candidiasis
5	44M	+	+/-	3900	13.6	9	480	30000	8400	BM/ LN	157	NA	9	ART	—
6	27M	+	+/+	3400	9.8	9.8	NA	NA	9404	LN	138	207	7.43	ART	—
7	31M	+	+/-	1600	9	9.4	NA	NA	NA	LN	300	NA	NA	Steroids	candiasis, renal failure, encepha- lopathy
PR	48M	+	-/-	2540	8.5	7.7	334	34192	2721	BM	98	276	6.48	ART	oral candidiasis

BM, indicates bone marrow; M, male; HM/SM, hepatomegaly/splenomegaly; IVIG, intravenous immunoglobulin; LN, lymph node; NA, not available; PR, present report \*The biopsy site where hemophagocytosis was demonstrated.

例が報告されている。しかしながら、一般的には VAHS は健常人に発症した場合でも致死的となることも多いため早期の積極的な介入が必要とされている。

ART は急性 HIV 感染症の治療法としては議論が残されているもの、急性 HIV 感染症の症状改善に対しては有効性が確立されつつある。さらに、VAHS の治療は原疾患の治療と免疫制御機構の是正が基本であることから、急性 HIV 感染症合併 VAHS の治療としての ART の導入は選択肢のひとつと成り得るかもしれない。

### 3. 急性 HIV 感染症の自然経過と重症例について

HIV 感染症は感染暴露をしてから、1~4 週間の潜伏期の後に  $10^5 \sim 10^8$  コピー/mL の著明な高いウイルス血症となり約半数の人になんらかの急性感染症の症状を呈する。症状はインフルエンザ様、伝染性単核球症様といわれ、特異的なものは少なく症状のみからの診断は難しい。経過は 2~4 週間程度で軽快することが多いが、 $39^\circ\text{C}$  以上の発熱が 1 ヶ月以上続くことも多く経験する。発熱以外の症状としては、発疹を約半数の患者で認め、疼痛のない小丘疹型の紅斑であることが多い。口腔内潰瘍は、感度は低いが特異度は高く、重症となることが多い。激しい頭痛を伴う予後良好の無菌性髄膜炎を 1/4 の患者で伴う

ため、無菌性髄膜炎の鑑別疾患の一つとして重要である。顔面神経麻痺等の原因ウイルスのひとつでもある。リンパ節腫脹は後頸部に左右対称に触れることが多い<sup>12)</sup>。

重症例としては急性腎不全<sup>13)</sup>、急性肝不全<sup>13)</sup>、横紋筋融解症<sup>14)</sup>、食道潰瘍<sup>15)</sup>、肺炎<sup>14)</sup>、横断性脊椎炎<sup>16)</sup>、脳炎<sup>14)17)</sup>などの合併例が知られている。重症の急性 HIV 感染症に対する ART 導入には定まった基準はないが、ART により速やかに症状が改善することが多く、導入を検討すべきである。一方、脳炎合併症例は致死率が高く、ART やステロイドなどの治療で救命できない例も多数報告されている。死亡例は脳炎合併患者以外にはほとんど報告されておらず、基本的には self-limited illness といえるが、重症例において早期の ART 導入が救命に寄与している可能性はあると考えられる。

### 4. 急性 HIV 感染症に対する ART 導入について

主要なガイドラインの抜粋を示す。

- 長期的な臨床効果が得られるか否かは不明であり、治療は任意とみなすべきである (CIII) (米国 DHHS ガイドライン 2011)
- 症状のある急性 HIV 感染症には CD4+ リンパ球数にかかわらず治療を勧める。(BIIa) (2010, 国際エイズ学会)

Table 2 HIV 急性感染期の ART 導入に関する臨床研究

Study	診断から HAART 導入までの時間	HAART の期間	未治療群と比べた Outcome
Hogan, SETPOINT (2011) RCT	6 months 以内	36 weeks	治療中断から CD4+ $\leq$ 350 cells/ $\mu$ L までの期間延長
Von Wyl (2011) Observational prospective	16 weeks	18 months	治療中断から 1 年後ウイルス量減少, 3 年後は同レベル
Grijsen (2011) RCT	“During primary infection”	24, 60 weeks	中断 36W 後のウイルス量減少, HAART 再導入までの時間を延長 24W 群と 60W 群では差なし
Fidler, SPARTAC (2011) RCT	6 months 以内	12, 48 weeks	48W 治療群で治療中断から CD4+ $<$ 350 cells/ $\mu$ L までの期間延長, 12W 群では延長なし
Hoen, QUEST (2007) Observational prospective	“During primary infection”	48 weeks	治療中 CD4+ counts 改善, markers of immune activation の減少, proviral DNA の減少

•現時点において妊婦以外の急性 HIV 感染症患者に対する治療は任意とみなすべきである (CIII) (抗 HIV 治療ガイドライン 2011) (日本)

急性 HIV 感染症に対する ART 導入についてはいまだエビデンスが不足しており, ガイドライン上では治療は任意とされている。したがって稀な重症例を除き, 解熱鎮痛薬などを用いた対症療法を行いながら経過を観察することになる。しかしながら導入症例の報告は多く, 重症例でも ART の導入により速やかに症状が軽快することが知られている他, いくつかの観点からは急性 HIV 感染症における早期治療の有効性が示唆されている。急性期の著明な HIV の複製や全身播種を抑制することにより, 免疫低下の進行速度を遅らせる, ウイルスの変異率が低下する, 他者へのウイルスの伝搬を低下させるといったものである。

HIV 感染症の患者は薬剤の副反応が起りやすいことが知られている上に, ART は厳格なアドヒアランスが求められる治療であり QOL の低下は避けられない。病気や治療法に対する理解が十分でないまま, 治療をはじめるとアドヒアランスの問題から失敗するリスクがある。

急性 HIV 感染症に対する大規模な臨床試験が実施されているが, 主要なものを Table 2 に示す<sup>18-20)</sup>。これらの臨床試験では CD4 陽性 T 細胞数の低下する時間を延長し免疫機能を保持することを支持する結果がでていとも考えられるが, HAART 再導入までの期間の違いは服薬期間をふくめなければ, 数ヶ月~1 年に過ぎず, 臨床的な意味付けは判断が難しい。中断した場合の長期予後も不明であり, 早期治療開始後に中断できるというエビデンスは確立されていない。

他者へのウイルスの伝搬を低下させることに関して, HIV 治療自体が感染予防の有効な手段であることを証明する研究成果が発表され, 今後 HIV 伝搬防止対策として感染者への早期治療が推奨される可能性がある<sup>21)</sup>。この“予防のための治療 Treatment as prevention”という方法論は HIV のすべての病期に関係するものであるが, 急性感染期は血中ウイルス量が高く, 感染能が強いと考えられており, 特に効果が期待される。また詳細は専門書に譲るが, 心血管疾患, 悪性腫瘍などの非 AIDS 合併症の予防という観点からも早期治療が勧められている。

## 5. 今後について

VAHS に限らず急性 HIV 感染症に対する ART の適応は議論が残されているが, HIV 診療の現状からは HIV 感染症自体に病期にかぎらず早期治療を勧める考え方が広まりつつある。急性 HIV 感染症に合併した VAHS は特異的な治療として ART が有効である可能性が高いものの, 病態の理解, 治療法や自然経過の確立など今後の症例の蓄積を必要とする。

## 文献

- 1) Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, *et al.*: Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010 Jun 1; 24 (9): 1299-306.
- 2) Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, *et al.*: [Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients]. *Rev Med Interne*. 1997; 18 (11): 855-64.
- 3) Chen TL, Wong WW, Chiou TJ:

- Hemophagocytic syndrome : an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol.* 2003 Dec ; 78 (5) : 450—2.
- 4) Sun HY, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC : Hemophagocytic lymphohistiocytosis : an unusual initial presentation of acute HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Dec 1 ; 37 (4) : 1539—40.
  - 5) *Yonsei Med J.* 2008/05/03 ed2008. Acute human immunodeficiency virus syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis : p. 325—8.
  - 6) Castilletti C, Preziosi R, Bernardini G, Caterini A, Gomes V, Calcaterra S, *et al.* : Hemophagocytic syndrome in a patient with acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun 15 ; 38 (12) : 1792—3.
  - 7) Martinez-Escribano JA, Pedro F, Sabater V, Quecedo E, Navarro V, Aliaga A : Acute exanthem and pancreatic panniculitis in a patient with primary HIV infection and haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol.* 1996 Apr ; 134 (4) : 804—7.
  - 8) Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.* : HLH-2004 : Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb ; 48 (2) : 124—31.
  - 9) Bakhshi S, Pautu JL : EBV associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with spontaneous regression. *Indian Pediatr.* 2005 Dec ; 42 (12) : 1253—5.
  - 10) Nakamura I, Nakamura-Uchiyama F, Komiya N, Ohnishi K : [A case of dengue fever with viral-associated hemophagocytic syndrome]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2009 Jan ; 83 (1) : 60—3.
  - 11) Larroche C, Scieux C, Honderlick P, Piette AM, Morinet F, Blety O : Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome associated with acute parvovirus B19 infection and concomitant Epstein-Barr virus reactivation in an otherwise healthy adult. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Oct ; 21 (10) : 739—42.
  - 12) Chu C, Selwyn PA : Diagnosis and initial management of acute HIV infection. *Am Fam Physician.* 2010 May 15 ; 81 (10) : 1239—44.
  - 13) Tattevin P, Camus C, Arvieux C, Ruffault A, Michelet C : Multiple organ failure during primary HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1 ; 44 (3) : e28—9.
  - 14) Douvovyiannis M, Litman N : Acute encephalopathy and multi-organ involvement with rhabdomyolysis during primary HIV infection. *Int J Infect Dis.* 2009 Sep ; 13 (5) : e299—304.
  - 15) Nishijima T, Tsukada K, Nagata N, Watanabe K, Teruya K, Gatanaga H, *et al.* : Antiretroviral therapy alone resulted in successful resolution of large idiopathic esophageal ulcers in a patient with acute retroviral syndrome. *AIDS.* 2011 Aug 24 ; 25 (13) : 1677—9.
  - 16) Hamada Y, Watanabe K, Aoki T, Arai N, Honda M, Kikuchi Y, *et al.* : Primary HIV infection with acute transverse myelitis. *Intern Med.* 2011 ; 50 (15) : 1615—7.
  - 17) Meersseman W, Van Laethem K, Lagrou K, Wilms G, Sciot R, Van Ranst M, *et al.* : Fatal brain necrosis in primary HIV infection. *Lancet.* 2005 Sep 3-9 ; 366 (9488) : 866.
  - 18) Hoen B, Cooper DA, Lampe FC, Perrin L, Clumeck N, Phillips AN, *et al.* : Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy : QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis.* 2007 Aug 1 ; 45 (3) : 381—90.
  - 19) Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, *et al.* : The setpoint study (ACTG A5217) : effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis.* 2012 Jan 1 ; 205 (1) : 87—96.
  - 20) Wyl V, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Kuster H, Battegay M, *et al.* : Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS One.* 2011 ; 6 (11) : e27463.
  - 21) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11 ; 365 (6) : 493—505.