厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

HIV 等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究

平成１４年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　　出　雲　周　二

平成１５（２００３）年　３月

目　　次

I 総括研究報告

HIV 等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究
主任研究者　鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター　出雲周二

II 分担研究報告

1　HIV 脳症の神経障害の臨床・病態に関する研究　Neuro AIDS に対する HAART 導入の影響－我が国の疫学調査から－
東京都立駒込病院神経内科医長　岸田修二、他

2　サルエイズモデルを用いたエイズ脳症の病態機序の解析（第 3 報）エイズ末期に起こる大脳皮質病変はウイルス感染細胞の局所浸潤を伴わずに生じている
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター　出雲周二、他

3　AIDS dementia complex (ADC)発症機構に関する研究　発症因子と TNF αとの関係および ADC 簡易疾患マーカーの開発
岐阜大学医学部臨床検査医学　斉藤邦明、他

4　HIV 感染に伴う中枢神経障害の髄液診断　14-3-3 蛋白質の機能と神経細胞障害の考察
徳島大学分子酵素学研究センター　酵素分子化学部門　木戸　博、他

5　培養細胞を用いた HIV-1 が関与する神経細胞死誘導因子に関する研究
熊本大学薬学部　高宗暢暁、他

6　HIV-1 転写阻害薬 K-37 と EM2487 の選択的な HTLV-1 増殖抑制効果　HAM/TSP 治療薬としての可能性
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター　馬場昌範、他

7　HAM/TSP 発症の遺伝的背景の解析と修飾因子
鹿児島大学医学部医療情報管理学　宇宿功市郎、他

8　HTLV-I 感染者の aggrecan 遺伝子多型と髄液中 aggrecan 値の検討
鹿児島大学医学部第 3 内科　納　光弘、他

9　HIV 脳症、HAM/TSP 患者髄液におけるサイトカインの測定
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター　センター長　田平　武、他

III 研究成果の刊行に関する一覧表

総 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書

研究課題　HIV等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究
（H－１２－エイス－００５）

主任研究者　出雲周二　鹿児島大学　難治性ウイルス疾患研究センター　教授

分担研究者
国立長寿医療研究センター　センター長　田平　武
都立駒込病院　内科医長　岸田修二
鹿児島大学難治ウイルス研　教授　馬場昌範
鹿児島大学　教授　納　光弘
鹿児島大学　助教授　宇宿功市郎
岐阜大学　講師　斉藤邦明
熊本大学　助手　高宗暢暁
徳島大学分子酵素研　教授　木戸　博

A　研究目的

HAARTの導入により、HIV感染症は不治の病から長期間コントロールしうる慢性疾患へと変貌しつつある。しかしリンパ組織病変とは独立して起こるHIV脳症かHAARTによりとのように変貌するかは不明て、あらたな問題となることか懸念される。HIV脳症の病態は昨年度までのサルエイスモテルを用いた研究により、HIV脳症にはエイスの末期に亜急性に進行するHIV感染細胞の脳内浸潤を伴わない脳症と、HAMと類似した病態による緩徐進行性の神経疾患としてのHIV脳症の独立した二つの神経傷害機構か存在することか示唆された。本年度は全国的な調査をもとに、この二つの病態か実際の臨床例、剖検例で存在するか否かを確認するとともに、HAART導入によるエイス脳症の病態の推移を予測し、それぞれの病態に則した診断法、治療法の開発を目指した。また、後者の病態はHAART下て今後増加することか予想されるか、感染細胞か中枢神経内に侵入し、ウイルス抗原の発現とそれに対する宿主の免疫応答との関連て神経組織か傷害されるという、HTLV Iか引き起こすHAMと共通する機序か想定され、将来のHIV脳症研究への応用を目指し、HAMの発症機序の解析をすすめた。日本てのエイス脳症についての社会的認知度は低いままてあるか、HAARTや化学療法の進歩により免疫不全の進行や日和見感染症かコントロールされる中て、エイス脳症はHIV感染症の臨床の現場て大きな問題となることか予想され、エイス脳症の社会的重要性の認知度を高めていく行動も必要てある。

B　研究方法および研究結果

我か国におけるHAART導入後のHIV脳症を含む神経合併症の動向

１）全国疫学調査

岸田らはHAART導入後の神経合併症に対

する動向を調査した。エイス治療拠点病院363施設に対して1997 2001年を対象とし、HIV感染患者数、新規エイス発症者数、神経障害発症者数、神経障害を初発としたエイス患者数とその神経症状、神経合併症の内訳、神経合併症発症時の治療状況について、アンケート調査を行った。回答は209施設（57 6%）から得た。HIV感染者数は1820名、エイス発症者数は635名。HIV感染による神経障害を有する患者数は101名(15 9%)、7 5%は神経障害を初発としてエイスを発症していた。1997年度の中川らの報告28 8%に比しHAART導入による神経合併症の頻度は有意に減少し、HIV脳症も減少していた。神経合併症はHIV脳症・脊髄症なとHIV原発性疾患か25%、日和見感染性中枢神経疾患か63%、脳原発悪性リンパ腫か4%にみられた。神経症状は殆とか抗ウイルス剤未治療の患者にみられたか、HIV脳症、PML、脳原発悪性リンパ腫なとてはHAART療法中の患者でも発症していた。HIV脳症はHAARTによりCD4+リンパ球数か増加した状態ても発症しており、HIV脳症か免疫不全の進行とは独立して生しる傾向かみられる。

2）剖検例における神経病理所見の比較

駒込病院て剖検された症例をHAART導入前後、1985年～1996年の68例、1997年～2001年の27例の二群に分け、合併する神経病理所見についてその頻度、程度を比較した。主要神経合併症てある、HIV脳症、トキノプラスマ症、脳原発悪性リンパ腫、サイトメガロウイルス脳炎、進行性多巣性白質脳症、クリプトコノカス症なとは、各々計２１例、８例、１７例、２６例、９例、６例に認めた。ＨＡＡＲＴ療法導入前後での発症率は、統計学的には各項目間に有意差はみられなかった。臨床的に明らかに減少しているエイス脳症についても、特有の病理所見てある「多核巨細胞を伴うミクロクリア結節」というHIV脳炎の出現頻度に有意な変化はみられなかった。

以上の臨床的、病理組織学的検討により、HAART導入以後、臨床的に亜急性痴呆性疾患としてのHIV脳症は減少しているかに見えるか、剖検解析ては減少は有意てはなく、HAART療法かての発症する可能性かあることを考慮すると、HIV脳症は今後もHIV感染症における重要な病態と考えられ、引き続き動向を調査する必要かある。

<u>動物モテルを用いた発症機序の解析</u>

1）出雲らは感染研森研究員との共同研究としてサルエイスモテルの脳組織を用いた病理組織学的に解析をすすめた。これまでの研究により、マクロファーン指向性ウイルスSIV239env/MERTは典型的なエイス脳症の病理所見である「多核巨細胞を伴うミクログリア結節」SIVEを、リンパ節の崩壊を伴わないエイス未発症の段階でおこすか、T細胞指向性ウイルスSIVmac239はリンパ組織の破壊による典型的なエイスを発症させるか、SIVEはおこさず、免疫不全の進行とともに大脳皮質ニューロピルの変性を生しることを明らかにし、ウイルスの細胞指向性かエイズ脳症の二つの病態を振り分けていることを示した。今年度は検索頭数を増やしてこれまでの結果を確認するとともに、この皮質病変を詳細に観察し、グリオーシスとともに、ニューロピルにマクロファーン／ミクログリアか増加し、一部は神経細胞と密接したサテライトーンスの所見を呈していた。また、ンナプス終末蛋白ンナプトフィンンや樹状突起構成蛋白MAP 2の免疫組織化学てはそれらの発現低下は見られず、一方、GABA作動性神経細胞のマーカーであるCalbındın の

免疫染色てはT細胞指向性ウイルス感染サルでその発現か低下し、介在ニューロンの機能異常か生している可能性か示唆された。局所にウイルス感染細胞は認められす、エイス末期の高ウイルス血症やサイトカインの異常なとを介した間接的な神経障害機構の関与か示唆される。

2）斉藤らはマウスエイス脳症モテルを用いた行動薬理学的試験により、エイス脳症発症のメカニスムに TNF αか関与していること、さらに薬剤投与により脳での TNF-αを抑制することにより、マウスの記憶障害か改善する事を明らかにした。本年度は骨髄移植(BMT)により TNF-α欠損骨髄キメラマウスを作成し、このキメラマウスに LP BM5 ウイルスを感染させ、行動薬理学的指標として Y maze 等を実施し、さらに行動薬理試験終了後の脳内TNF発現量を定量的に解析した。その結果、TNF α欠損骨髄キメラマウスては wıld type マウスと同様に記憶障害か認められ、記憶障害か見られなかった TNF α欠損マウスての結果とは対照的てあった。ウイルス感染による脳の TNF αの合成亢進は TNF α欠損骨髄キメラマウスて wıld type マウスに比へ若干減少したか、有意差は得られなかった。

また、マウス胎児より採取した神経初代培養細胞に、グリア系の細胞を供培養、あるいは HIV 感染させたヒト血中モノサイト／マクロファーシ培養上清を用いる系を作成し、エイス脳症の発症因子について TNF αとの関連も含めて解析した。C57BL/6J マウス胎児より単離した初代神経細胞に、HIV ならひに LPS て刺激したヒト血中モノサイト／マクロファーシ培養上清を添加したところ、神経細胞生存率の低下か認められた。この生存率の低下は、NMDA レセプターアンタコニストてある MK 801 あるいは TNF α抗体の添加て改善された。

これらはサルエイスモテルて示唆された「２つの独立した病態」のうち、エイス末期におこる大脳皮質の変性病変と対応するものと考えられるか、ウイルス感染により活性化された脳内ミクロクリアや侵潤細胞か産生する TNF αか痴呆の発症に深く関係していることか明らかとなった。より安全な TNF α阻害剤の開発か極めて重要てある。

<u>エイス脳症の診断法の開発</u>

1）木戸らは HIV 1 感染による中枢神経障害の進行状況、治療効果の判定を Real tıme にしかも迅速に判定する方法として、髄液中の 14 3 3 蛋白質の検出の意義と有用性について解析してきた。14 3 3 蛋白質は通常髄液中に検出されることはないか、HIV 感染に伴い神経細胞内て発現か高まり、何らかの機序て髄液中に検出されるようになる。本年度は特に抗アポトーシス機能を示すとされている 14 3 3 蛋白質の機能について、新たに見いたした 14 3-3 蛋白質の分子シャペロン機能を中心に、RNAı による検討を行った。その結果、14 3 3 蛋白質は転写調節領域に heat responsıve element を持つ分子シャペロンて、ミトコントリアから遊離されるアポトーシス誘導物質の cytochrome C と結合するか、ミトコントリア内で cytochrome C と結合して cytochrome C の aggregatıon と変性を抑制し、抗アポトーシス機能を示すと示唆された。

2）斉藤らはエイス脳症の原因物質の１つとも目されるキノリン酸について、リコンヒナントキノリン酸特異分解酵素を精製、使い捨てカラムを用いた高感度測定系て簡易なキノリン酸測定法を開発し、エイス患者の髄

液を用いて脳症の有無での測定値に関して臨床評価した。キノリン酸の簡易定量に必要な2種類のキノリン酸代謝関連酵素を大腸菌にて発現させ、常法に従いリコンビナント酵素を精製し、キノリン酸簡易迅速測定法についてディスポーサブルカラムを用いて構築した。測定法の最小感度は5 10nM程度で、健常人の髄液測定が十分可能であった。また、測定結果をガスクロマトグラフィー/マススペクトロメーターにて測定した結果と対比した結果（相関係数 r=0 936)、測定系の正確性についても何ら問題は見られなかった。高感度簡易定量法を用いて測定した健常人の髄液中キノリン酸濃度は、22 6±7 1nMであった。HIV患者の髄液中キノリン酸濃度を定量した結果、脳症を発症している患者の髄液のキノリン酸濃度は、Walter Reed (WR) Stages の進行と伴に上昇しており、WR stages後期ではコントロールの100倍以上の値を示すケースが多く認められた。さらに、ADCを発症している患者の値は、ADCを発症していない患者の値に比べて有意に高かった。

本研究班のこれまでの研究により、エイズ脳症にはエイズ末期の神経細胞障害と、免疫不全とは独立した炎症性病態であるHIV脳炎の2つの病態が存在することが示唆されるが、髄液14 3 3蛋白質は神経細胞変性の、髄液キノリン酸は炎症の指標として、それぞれ別々の病態を反映する検査法と考えられ、臨床的に2つの病態を区別して評価することが可能となることが期待される。

<u>エイズ脳症における神経傷害機構の in vitro 解析系の確立</u>

高宗らは昨年度までに、in vivo でのHIV 1感染による神経細胞死の発症機序解明と、有効な予防・治療薬の開発研究を行うための in vitro の評価システムを構築した。今年度はそのヒト神経芽細胞種 SK N SH 細胞を分化誘導させた神経細胞系を用いて HIV 1 ウイルス粒子の直接刺激によって誘導される神経細胞死について、この細胞死と関連するタンパク質の探索するために、神経細胞のプロテオーム解析を行った。その結果、ウイルス液添加により発現が亢進したタンパク質が観察され、その一つが Mn superoxide dismutase (SOD)であることを質量分析学的及び免疫学的手法により同定した。また、TNF α処理神経細胞において Mn SOD の発現亢進が確認された。一方、HIV 1 非感染細胞から回収した培養上清によっても Mn SOD の誘導が確認され、この in vitro 系が活性酸素誘導と関連が深いことが示唆された。Mn SOD がエイズ脳症の治療薬開発におけるターゲットの一つと成り得る。

<u>抗 HIV 薬開発を応用した抗 HTLV I 薬の探索</u>

HAM/TSP の患者では、PBMC 中の HTLV 1 プロウイルス量が高く、体内における感染の持続がこの原因と考えられている。しかし、これまではHTLV I の阻害を目的とした薬剤の開発はほとんどなされていない。馬場らは多数の抗 HIV-1 薬の開発をすすめてきたが、これまでに手がけた種々の薬剤についてHTLV-1増殖抑制効果の有無を検討した。調べた薬剤の中で、フルオロキノリン誘導体K 37と、土壌細菌由来の *Streptomyces* 属から分離された物質EM2487が、HTLV 1 持続感染細胞株および HAM/TSP 患者から分離した末梢単核細胞において、選択的に HTLV 1 の増殖を抑制した。それらの作用機序について検討したところ、この2つの薬剤

はHTLV 1持続感染細胞におけるHTLV 1 mRNA量を濃度依存性に減少させ、ウイルス遺伝子の転写を抑制していることか分かった。K 37はTax依存性のレポーター遺伝子の発現を抑制し、さらに感染細胞内の内因性Taxの産生を減少させたか、EM2487にはこのような効果は認められなかった。以上のことから、今後これらの物質の標的分子を同定するとともに、毒性の軽減か可能てあれば、HAM/TSP治療薬の候補者になると思われた。

HAM発症の遺伝的背景と修飾因子

1）納、宇宿らはHAM発症に関わる遺伝的背景とその修飾因子を明らかにするため、HAM患者、無症候性キャリアー（HC）のHLA、non HLA遺伝子多型頻度を比較し、昨年度までの免疫応答関連因子HLAの解析により、HLA-A*02、Cw*08かHAM発症抑制に、HLA DRB1*0101、B*5401か発症促進に関連していることを明らかにした。今年度はさらに、HLA、non HLA因子双方てHAM発症抑制、HAM発症促進に関連している複数の遺伝子を新たに同定した。また、感度80%以上、特異度80%以上てHAM群とHC群を区別てきるHTLV I ウイルス量（末梢血リンパ球中の感染細胞比率2%）を求めて、宿主遺伝子型のHAM発症への関与を検討し、HAM発症に対してHTLV I ウイルス量かより低い群て関連する因子、より高い群で関連する因子の存在を示した。non HLA因子については、MMP 9 promoter、IL 10 promoterかHTLV I Taxにより転写活性化され、各遺伝子多型か転写活性に影響することてHAM発症感受性を規定している可能性を示した。HLA因子については、HLA DRB1*0101かHTLV I env gp21を抗原提示しやすいこと、HTLV I Taxに対するCTLのdominant epitope（Tax 11 19）かHLA A2拘束性てあることから、遺伝的に規定された、生体内における対ウイルス免疫応答の効率かHTLV I感染の予後に影響することか考えられた。

2）HAMは下部胸髄を中心とした炎症性病巣を示しているか、近年、神経線維の支持組織としての細胞外基質の重要性か認識されてきており、細胞外基質のうち特に脊髄に豊富に存在するaggrecanのHAMへの関与について、遺伝子多型と血清　髄液中の抗原値の検討を行った。遺伝子多型ては、HAM患者てはキャリアに比ヘアリル28(1630bp)の保有か高かった。血清中のaggrecan値はHAM群とキャリア群ては有意な差はなかった。髄液中てはHAM患者の中ても急速進行増悪例に於いて緩徐進行例よりも高値を示していた。aggrecanはHAM疾患感受性遺伝子の一つと考えられ、脊髄炎症の指標となり、進行度を反映していることか判明した。

HIV脳症、HAM/TSP患者髄液におけるサイトカインの測定

HIV脳症、HAM/TSPはレトロウイルス感染細胞か産生するサイトカイン、あるいは二次的に産生されたサイトカインか病態形成に関与すると考えられている。田平らは、ルミネノクスを用いて同し検体を用いて多数のサイトカインを同時に測定し、それそれの病態に特徴的なサイトカインパターンを解析した。HAMではIL 10の特異的増加かあることか明らかとなった。HIV感染者ではHIV脳症合併者と合併のない群とてMIP 1α、MIP 1β、RANTESに差を認めなかった。今後さらに多くのサイトカインについて検討し、HIV脳症に特異的なパターンを見いたしていく。

エイス脳症の重要性の社会的啓蒙と研究の

公開に関する取り組み

HIV 1は全身のリンパ組織を破壊し、免疫不全を引き起こすとともに、脳症　痴呆や脊髄症なとの重篤な神経症状を引き起こす。しかし、一般にはHIV脳症は末期の日和見感染症と同列のエイス合併症として認識され、免疫崩壊とは独立して生しる神経系特有の病態としての認識は乏しい。一方、近年の3剤併用療法HAARTにより、HIV感染症は死にいたる不治の病から長期間コントロールしうる慢性疾患へと変貌し、社会的な関心は薄れる傾向にある。しかし薬剤の脳への移行不良や、感染の早期から脳への感染細胞侵入は成立し、無症候期にも活発なウイルス増殖を伴わない状態で脳症の病変か進行していることか知られており、現在の3剤併用療法ては脳症の治療としては不十分であることか示唆されている。さらに本邦ては新規感染者は増加の傾向か続いており、HAARTによる感染者の長期生存と合わせて、HIV脳症への対応はエイス対策の中ての緊急の課題の一つとなっている。今年度、日本エイス学会て「エイス脳症の新しい展開」と題したサテライトシンポンウムを開催、また、鹿児島て公開研究発表会を開催した。HAART導入後のHIV 感染症においてエイス脳症か社会的に重要となることを示す活動の第一歩として意義あったと考えたい。

(倫理面への配慮)

本研究は患者・無症候性ウイルスキャリアーを対象とし、疾患個人情報や血液・組織試料を用いて行うもので、各研究機関の研究倫理委員会等ての承認を得て、対象者については本研究について十分な説明により研究への理解を求め、承諾を得ておこなわれた。得られた結果の公表に当たっては個人か特定てきないよう配慮されている。また、動物実験に際しては動物愛護の精神に沿って、各施設のマニュアルに従って適切な疼痛緩和なとの方策をおこなった。

C　考　察

本研究班は、日本て世界をリートする研究かすすめられている HAM の研究を基礎に、レトロウイルスか引き起こす HIV 脳症と HAM という二つの中枢神経疾患を共通の目て見ることにより、類似性と相違点を明らかにし、それそれの疾患の研究に新たな視点から取り組もうとする世界的にもユニークな研究組織てある。本研究のスタートとしてHIV 脳症はエイスという免疫不全に伴う神経合併症の一つではなく、リンパ組織病変とは独立した病態てあることを認識の出発点とした。そして過去二年間のサルエイスモテルの研究により、HIV脳症には、免疫不全の進行に伴い急激なウイルス増殖とともに神経傷害性ウイルス蛋白やサイトカインを介して末期に亜急性に進行する大脳皮質の神経細胞　ニューロピルの障害としての脳症と、HAM と類似した機序、すなわち感染細胞か血流を介して大脳白質に持ち込まれ、その場てのウイルス増殖とそれを排除しようとする免疫応答かおこり、周囲の神経組織か緩徐に傷害される慢性神経疾患としての脳症、という二つの独立した神経障害機構か存在することか示唆された。

今年度の全国調査と剖検例の検索から、本研究開始時の目標てあった本邦におけるHAART 導入後のエイス脳症の実態把握と今後の変貌を窺うことかてきる結果か得られた。すなわち、本邦のエイス患者の神経合併症はHIV流行早期と同様な疾病分布てあり、臨床的に亜急性疾患としての HIV 原発性疾患は減少しているかにみえるか、剖検例解析て確認される病変の頻度に減少はみられす、

また、HAART治療下でも発症し、CD4＋細胞数か改善している段階ても発症していることから、エイス末期の亜急性のエイス脳症はHAARTによりリンパ節病変の進行か制御されるとともに減少するか、後者のエイス脳症、即ち大脳白質を中心に生しるHIV脳炎はHAART導入後も生しうることを示している。即ち、HAART導入下で必ずしもエイス脳症の発症は減少せず、サルエイスの研究から示唆された独立した二つの病態のうち、後者、即ち免疫不全の進行する以前に緩徐進行性の精神運動機能障害を呈する患者の比率か増してくることか予想される。HIV感染者か増加する中て、HIV脳症は今後益々重要な疾患となることか予想されか、世界的傾向として、神経細胞死を指標とする傾向か強い。むしろHAART療法下に大脳白質て緩徐に進行するウイルス感染細胞の増勢と炎症過程をモニターし、制御する視点ての研究の重要性か増すと予想される。この視点に絞った具体的な臨床例、剖検例の全国的な調査を計画している。さらに、多数の臨床 剖検例か蓄積されている欧米てもこの視点での解析はなされておらず、共同研究を開始した。

HIV脳症の治療法については明らかとなった二つの病態にそれぞれ則した治療を考える必要かある。治療薬をスクリーニンクする系として神経細胞傷害機序を想定してSK N SH細胞を用いる*in vitro*の系と、マウスエイスモテルを用いてTNF αを介する*in vivo*の系か確立された。今後この系を用いて多数の薬剤の中から有力な薬剤の絞り込みか行われる。免疫機序を介する病態については SIV239env/MERT を用いたサルか *in vivo*のモデルとして利用可能てあるか、より簡便な系を考案する必要かある。特にマクロファーシ指向性ウイルスの制御、すなわち感染マクロファーシ、ミクロクリアをターゲットとした治療法の開発を目指す必要かある。

日本のエイス研究の中てはこれまて HIV脳症を正面から取りくんた研究は少なく、エイス脳症についての社会的認知度は低いままてある。しかし、前述したようにHAARTや化学療法の進歩により、免疫不全の進行や日和見感染症かコントロールされる中で、HIV脳症はHIV感染症の臨床の現場て大きな問題となることか予想される。本研究班の役割は重要て、HIV脳症の社会的重要性の認知度を高めていく努力も必要てある。今年度、日本エイス学会てのサテライトシンポシウム開催、鹿児島ての公開研究発表会はHAART導入後のHIV感染症においてエイス脳症か社会的に重要となることを示す活動の第一歩として意義あったと考えたい。

HAMについてはこれまて免疫機構の特異性を中心に、自己免疫疾患との関連て研究かすすめられてきた。そして、本研究組織の中で HIV脳症と平行して比較しなから研究をすすめる中て、ウイルスの動態に注目した解析か進展した。ウイルスロートの変動と臨床像との相関や、ウイルスロートと発症関連宿主因子との関連、発症に関わるウイルス要因の研究は HIV脳症のこれまての研究成果を視野に入れてすすめられたものて、本研究組織の特徴てあるHAMとHIV脳症を比較しなから研究をすすめる体制かもたらした成果てある。これらの研究成果は、ウイルスをターゲットとした治療かHAMにおいても有効てあること示しており、今年度、この視点に立った薬剤の開発かすすめられた。具体的ないくつかの薬剤かその候補として浮かひ上かっており、今後の進展か期待される。

D 結 論

HIV脳症はHIV感染症における、免疫不全とは独立したもう一つの病態として、

HAART 導入後ますますその臨床的重要性増すことが予想され、病態の解明、治療・予防法の開発が必要である。

E．健康危険情報

本年度の全国疫学調査により、HIV 感染に気付かず神経障害を発症して初めて HIV 感染と判明する HIV 感染患者が、欧米先進国に比べ我が国では増加してきていることを示唆しており、啓蒙活動を通じ、HIV 感染の抑制ならびに治療の重要性を強調すべきである。

E．知的財産権の出願・登録状況

1. 蓮井和久、村田長芳、出雲周二。超高感度免疫組織化学的染色法およびその自動化。特願 2003-040286、平成 15 年 2 月 18 日出願

2. 高島勝典，飯澤祐史，白石　充，杉原芳博，馬場昌範. CCR（CC ケモカイン受容体）拮抗作用を有する化合物を含有する輸血時および血液製剤使用時における HIV 感染症予防剤. 出願人：武田薬品工業株式会社，特願 2002-118055，平成 14 年 4 月 19 日出願.

研究発表（誌上発表のみ掲載）

1. Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, Tadakuma K, Sugimoto C, Ono F, Hayakawa H, Izumo S. Simian immunodeficiency virus encephalitis in the white matter and degeneration of the cerebral cortex occur independently in simian immunodeficiency virus-infected monkey. J Neurovirol. 2003, in press.

2. Sugimoto C, Tadakuma K, Otani I, Moritoyo T, Akari H, Ono F, Yoshikawa Y, Sata T, Izumo S, Mori K. Nef gene is required for robust productive infection of Simian Immunodeficiency Virus in T-cell-rich paracortex in lymph node. J Virol. 2003, in press.

3. Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Long-term follow up of HTLV-I proviral load in patients with HAM/TSP. J Neurovirol, 2003 9(1):29-35.

4. Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, Osame M. Different cytokine production in Tax expressing cells between HTLV-I-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis patients and asymptomatic HTLV-I carriers. J Infect Dis. 2003 in press

5. Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-I-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). Blood. 2002 in press.

6. Saito M, Higuchi I, Saito A, Izumo S, Usuku K, Bangham CRM, Osame M. Molecular analysis of T cell clonotypes in muscle-infiltrating lymphocytes from patients with human T

lymphotropic virus type 1 polymyositis. J Infect Dis. 2002 86(9):1231-41.

7. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, Takenouchi N, Izumo S, Osame M, Jacobson S. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). Blood 2002 99(1):88-94.

8. Kiwaki T, Umehara F, Arimura Y, Izumo S, Arimura K, Itoh K, Osame M. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. J Neurol Sci. 2003;206(1):17-21.

9. Nagai M, Utsunomiya T, Takenouchi N, Izumo S, Osame M. Failure to detect HTLV type 1 DNA from HTLV type 1-seronegative patients with chronic progressive spastic paraparesis in Kagoshima. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002;18(14):1089-90.

10. Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, Izumo S, Tajima K. Adult T-cell leukemia/ lymphoma in Jujuy, north- west Argentina. Pathol Int. 2002, 52(5-6): 348-357.

11. Umehara F, Itoh K, Michizono K, Abe M, Izumo S, Osame M. Involvement of Fas/Fas ligand system in the spinal cords of HTLV-I-associated myelopathy. Acta Neuropathol (Berl). 2002;103(4): 384-90.

12. Saito M, Braud VM, Goon P, Hanon E, Taylor GP, Saito A, Eiraku N, Tanaka Y, Usuku K, Weber JN, Osame M, Bangham CRM. Low frequency of CD94/NKG2A-positive T lymphocytes in HTLV-1 associated myelopathy /tropical spastic paraparesis patients but not in asymptomatic carriers. Blood. 2003 in press

13. Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, Jeffery KJ, Siddiqui A, Marshall SE, Bunce M, Eiraku N, Izumo S, Usuku K, Osame M, Bangham CR. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Infect Dis. 2002 186(7):932-9.

14. Kitze B, Usuku K. HTLV-1-mediated immunopathological CNS disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2002, 265:197-211.

15. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP) J Neurovirol.2002 8(5):359-364

16. Hashiguchi T, Tara M, Niina K, Higuchi I, Arimura K, Osame M, Maruyama I. Adult T-cell leukemia (ATL) cells which express neural cell adhesion molecule (NCAM) and infiltrate into the central nervous system. Inter Med. 2002 41(1):34-38.

17. Ikegami M, Umehara F, Ikegami N, Maekawa R, Osame M. Selective matrix metalloproteinase inhibitor, N-biphenyl sulfonyl phenylalanine hydroxamic acid, inhibits the migration of CD4+ T lymphocytes in patients with HTLV-I-associated myelopathy. J Neuoimmnol 2002 127(1-2):134-138.

18. Yoshida Y, Machigashira N, Wang SY, Osame M. A patient with acute-onset HAM/TSP after blood transfusion complicated with pseudopseudohypo-parathyroidism. Intern Med. 2002 41(10):899-900.

19. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. Science. 2003 299(14): 1713-1716.

20. Baba M. SJ-3366. Curr. Opin. Investig. Drugs 3: 1146-1148 (2002).

21. Kawamura M, Naito T, Ueno M, Akagi T, Hiraishi K, Takai I, Makino M, Serizawa T, Sugimura K, Akashi M, Baba M. Induction of mucosal IgA following intravaginal administration of inactivated HIV-1-capturing nanospheres in mice. J. Med. Virol. 66:291-298 (2002).

22. Wang X, Miyake H, Okamoto M, Saito M, Fujiwara J, Tanaka Y, Izumo S, Baba M. Inhibition of the Tax-dependent human T-lymphotropic virus type I replication in persistently infected cells by the fluoroquinoline derivative K-37. Mol. Pharmacol. 61:1359-1365 (2002).

23. Yamataka K, Wang X, Baba M. Long-term culture of HIV-1-infected cells with the transcription inhibitor K-37. Antiviral Res. 56:85-92 (2002).

24. Shimokubo S, Wakamatsu S, Maeda Y, Baba M, Makino M. Fusion of mature dendritic cells and human T-lymphotropic virus type I-infected T cells: its efficiency as an antigen-presenting cell. Virology 301:13-20 (2002)

25. Wang X, Okamoto M, Kawamura M, Izumo S, Baba M. Inhibition of human T-lymphotropic virus type I gene expression by the Streptomyces-

derived substance EM2487. Antiviral Chem. Chemother. 13:177-183 (2002).

26. Wang X, Furukawa T, Nitanda T, Okamoto M, Sugimoto Y, Akiyama S, Baba M. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) induces cellular resistance to HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Mol. Pharmacol. 63:65-72 (2003).

27. Akagi T, Kawamura M, Ueno M, Hiraishi K, Adachi M, Serizawa T, Akashi M, Baba M. Mucosal immunization with inactivated HIV-1-capturing nanospheres induces a significant HIV-1-specific vaginal antibody response in mice. J. Med. Virol. 69:163-172 (2003).

28. Okamoto M, Wang X, Debyser Z, De Clercq E, Baba M. Establishment of an in vitro assay system mimicking human immunodeficiency virus type 1-induced neural cell death and evaluation of inhibitors thereof. J. Virol. Methods in press.

29. Sato K, Yamashita N, Baba M, Matsuyama T. Modified myeloid dendritic cells act as regulatory dendritic cells to induce anergic and regulatory T cells. Blood in press.

30. Sato K, Yamashita N, Yamashita N, Baba M, Matsuyama T. Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. Immunity in press.

31. Baba M. Inhibitors of HIV-1 gene expression and transcription. Curr. Topics Med. Chem. in press.

32. Pal E, Tabira T. Autonomic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: the role of interferon-γ. Neuroimmunomodulation. 2002-2003;10(2):80-4.

33. Shimizu T, Matsuishi T, Iwamoto R, Handa K, Yoshioka H, Kato H, Ueda S, Hara H, Tabira T, Mekada E. Elevated levels of anti-CD9 antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. J Infect Dis. 2002;185(9):1346-50.

34. 岸田修二：Neuro-AIDS に対する HAART の意義。Annual Review 2003 神経 p.110-125, 2003.

35. Iwasaki M, Saito K, Sekikawa K, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Ito Y, Seishima M. Tumor necrosis factor-α from bone marrow-derived cells is not essential for the expression of adhesion molecules in lipopolysaccaride-induced nasal inflammation. Cytokine, in press.

分　担　研　究　報　告　書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
HIV 脳症の神経障害の臨床・病態に関する研究
Neuro-AIDS に対する HAART 導入の影響－我が国の疫学調査から－

分担研究者	岸田修二	東京都立駒込病院内科医長
研究協力者	船田伸顕	同　駒込病院病理科
	鎌田憲子	同　放射線科
	味澤　篤	同　感染症科

研究要旨　HAART（Highly active antiretroviral therapy）導入後のわが国での神経合併症の動向について調査した。AIDS 治療拠点病院 363 施設を対象に、1999 年～ 2001 年における HIV 感染者数、AIDS 発症者数、神経障害発症者数、中枢神経 AIDS 指標疾患を初発とした AIDS 患者数とその神経症状、HIV 感染による神経症状の内訳、神経合併症発症時の治療状況と免疫学的指標としての CD4(+)リンパ球数について、アンケート調査を行った。回答は 209 施設(57.6%)より得た。HIV 感染者数は 1820 名、AIDS 発症者数は 635 名であった。HIV 感染による神経障害を有する患者数は 101 名(15.9%)であり、8.3%は神経障害を初発として AIDS を発症していた。HAART 導入以前の報告の 28.8%に比べ、HAART 導入により神経合併症の頻度は有意に減少し、HIV 原発性疾患も減少していた。神経合併症は HIV 脳症など HIV 原発性疾患が 25%、日和見感染性疾患が 63%、脳原発悪性リンパ腫が 4%に認められた。神経症状はほとんどが抗ウイルス剤未治療者の患者に発症していたが、HIV 脳症、進行性多巣性白質脳症、脳原発悪性リンパ腫などは、HAART 療法中でも発症しており、特に HIV 脳症は HAART により CD4(+)リンパ球かかなり増加した状態でも発症していた。神経病理学的には、HIV 脳症の特徴的 HIV 脳炎の発症率は HAART 導入前後で変化が認められなかった。臨床的に亜急性痴呆疾患としての HIV 脳症は減少しているかにみえるが、剖検例解析では減少は有意でなく、HAART 療法下でも発症する可能性があることを考慮すると、HIV 脳症は今後も重要な HIV 合併症と考えられ、引き続き動向を調査する必要がある。

A 研究目的

1996 ～ 1997 年に始まった HAART（highly active antiretroviral therapy）は、著明な HIV（human immunodeficiency virus）複製の抑制を来たし、HIV 感染患者に伴う臨床経過に劇的な改善をもたらした。HAART は免疫力の回復から非定型抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、カリニ肺炎、食道カンジダ症などの日和見感染症の発症を抑制し、それらによる致死率を減少させたことは明らかである。ところで、HIV 感染患者には高率に HIV 原発性ならびに日和見神経感染症、悪性腫瘍などの合併を認め、臨床的に AIDS（acquired immunodeficiency syndrome）患者の 30 ～ 65%、病理解剖学的には 80 ～ 90%に何らかの神経合併症を認めてきた。HAART 導入後、ほかの日和見感染症と同様、中枢神経 AIDS 指標疾患（neuro-AIDS)の頻度も減少してきたとの報告[1,2,3]が若干欧米であ

るが、わが国での神経合併症に対する疫学的調査報告は、HAART 導入以前に中川ら[4]が行った報告のほかには皆無であるので、今回 HAART 導入後の神経合併症に対する動向を調査し、さらに都立駒込病院での HAART 療法前後での病理学的神経合併症の変化などから、今後の問題を考察した。

B 研究方法

① AIDS 治療拠点病院 363 施設を調査対象施設として、1999 年(平成 11 年)～ 2001 年(平成 13 年)における以下の 5 項目に関しての調査票を発送し、その回答を解析した。

1)各年度の新規AIDS未発症HIV感染者数、AIDS発症患者数

2)各年度に於けるHIV感染による神経障害発症患者数(HIV治療薬によるものは除く)

3)中枢神経AIDS指標疾患を初発としたAIDS患者数とその神経症状

4)HIV感染による神経合併症の内訳(HIV治療薬によるものは除く)

5)中枢神経AIDS指標疾患発症時の治療状況と免疫学的指標としてのCD4(+)リンパ球数

②今回の疫学調査報告結果と HAART 導入以前の本邦の疫学報告との比較を行った。

③病理解剖からみた HAART 導入の神経合併症への影響については、駒込病院剖検例を 1985 年～ 1996 年、1997 年～ 2001 年の 2 群に分けて解析した。

なお統計学的有意差検定は**χ2検定を用いた。**

C 研究結果

1　疫学調査報告

HIV による神経障害に関する全国疫学調査では、調査票を発送した 363 の AIDS 診療拠点病院中、209 施設(57.6%)より回答を得た。回答より得られた HIV 感染者数は 1,820 名で、AIDS 発症者数は 635 名であった。HIV 感染によると考えられる神経障害を有する全患者数は 101 名であり、AIDS 患者 635 名に占める比率は 15.9%であった。神経障害を初発として発症した AIDS 患者数は 53 名(AIDS 患者の 8.3%)であり、神経障害を合併した患者の中での神経障害が初発であった比率は 52.5%であった。神経障害の内訳では、HIV 脳症 23 例(神経合併症患者数に対して 22.8%)、HIV 脊髄症 2 例(2.0%)、HIV 関連末梢神経障害 6 例(6%)と HIV 原発性疾患が 31 例(31%)、トキソプラズマ脳炎 23 例(22.8%)、サイトメガロウイルス脳炎 3 例(3%)、進行性多巣性白質脳症 9 例(9%)、クリプトコッカス症 21 例(20.8%)、その他の日和見感染性脳炎 7 例(6.9%)、日和見感染性末梢神経障害 3 例(3%)、脳原発悪性リンパ腫 4 例(4%)などが主な神経疾患であった(表 1)。

神経障害を初発として AIDS を発症した 53 患者の初発神経合併症の内訳は、クリプトコッカス症 17 例(初発神経合併症の 32.1%、AIDS 初発として 2.7%)と最も多く、次いでトキソプラズマ脳炎 15 例(31.3%、AIDS 初発として 2.4%)、HIV 脳症 11 例(20.8%、AIDS 初発として 1.7%)進行性多巣性白質脳症 7 例(13.2%、AIDS 初発として 1.1%)、HIV 脊髄症 2 例(3.8%、AIDS 初初として 0.3%)、脳原発悪性リンパ腫 2 例(3.8%、AIDS 初発として 0.3%)であった。(表 2)。

神経障害発症時の治療状況に関しては、未治療者、抗レトロウイルス剤単剤、2 剤、3 剤(HAART)で検討したところ、単剤、2 剤治療者を受けている患者は該当者がなく、未治療か HAART 治療のいずれかでの発症状況の検討となった。薬剤関連神経障害を除いた HIV 関連神経疾患合併患者 101 名の中 85 名(84%)が抗レトロウイルス剤未治療者に発症しており、とくにサイトメガロウイルス脳炎、クリプトコッカス症などは未治療者のみに発症していた。しか

しHAART療法を受けていてもHIV脳症は2例、脳原発悪性リンパ腫は1例、トキソプラズマ脳炎は2例、進行性多巣性白質脳症は2例に発症していた（図1）。

神経症状発症時の免疫学的指標としてのCD4(+)リンパ球数とNeuro-AIDS発症時の関係では、抗レトロウイルス剤未治療ではHIV脳症は平均CD4(+)リンハ球が44個/μL、**脳原発悪性リンパ腫は63個/μL、トキソプラズマ脳炎は34個/μL、サイトメガロウイルス脳炎は25個/μL、進行性多巣性白質脳症は18個/μL、クリプトコッカス症は21個/μLとHIV原発性、日和見性いずれもHIV感染の高度に進行した時期、すなわちCD4(+)リンパ球数が著しく減少した時期に発症しているが、HIV脳症はHAARTによりCD4(+)リンパ球数がかなり増加した状態でも発症している。しかし症例数が少ないために、統計学的に有意ではない。(図2)。**

2.HAART療法導入前後てのNeuro-AIDS発症頻度の比較研究

HAART導入によって神経合併症がどのように影響をうけたかを、HAART導入以前に行われた中川らの疫学調査[4]と比較してみると、HAART導入以前では、AIDS患者の28 8%に神経症状がみられていたが、今回の調査では15 9%と有意に減少していた($p < 0\ 001$)。合併症を個別にみるとHIV脳症は11 8%から3 6%、HIV脊髄症は3 6%から0 3%へとHIV原発性疾患は有意に減少($p < 0\ 001$)、日和見感染性疾患では脳原発悪性腫瘍が2 2%から0 6%に減少を認めた以外にはクリプトコッカス症、トキソプラズマ脳症、進行性多巣性白質脳症においては増加ないし変化がみられなかった。(表3)。

3　神経病理学的にみたHAATR導入の影響

神経病理学的にHAART導入の影響を駒込病院剖検例を用いて検討した。剖検例総数は1985年から1996年68例（剖検率48 2%)、1997年から2001年27例（剖検率54%）てあり、そのうち神経病理学的解析のてきたそれぞれ53例、19例を対象にNeuro-AIDS合併頻度を比較検討した。HIV脳症は1985年～1996年では17例（32 1%)、トキソプラズマ脳炎は5例(9 4%)、リンハ腫は11例(20 8%)、サイトメガロウイルス脳炎は18例(34 0%)、進行性多巣性白質脳症は7例(13 2%)、クリプトコッカス症は3例(5 7%)に認められた。一方1997年～2001年ではHIV脳症4例(21 1%)、トキソプラズマ脳炎3例(15 8%)、リンパ腫6例(31 6%)、サイトメガロウイルス脳炎8例(42 1%)、進行性多巣性白質脳症2例(10 5%)、クリプトコッカス症3例(8 3%)が認められたが、1985年～1996年、1997年～2001年の両群の間には統計学的有意差は認められなかった($p \geqq 0\ 05$)。(表4，図3)。

D考察

今回の我が国の疫学的調査をまとめると①HAART導入後の臨床的神経障害はAIDS患者の約16%に合併していた。②HAART開始前に比べ、開始後の臨床的神経合併症は有意に減少を認めた。③HIV脳症などHIV原発性疾患が約1/3、日和見感染性疾患が約2/3を占めていた。④HAART開始後HIV脳症などHIV原発性疾患は減少しているが、日和見感染症は減少していなかった。⑤神経合併症は殆ど無治療者に発症していた。⑥HIV脳症、進行性多巣性白質脳症、トキソプラズマ脳炎などはHAART療法中にも発症し、とくにHIV脳症はCD4(+)リンパ球数が増加した状態ても発症する傾向があった。⑦神経病理学的にはHAART導入前後でNeuro-AIDSに有意な変化はなく、HIV脳症の特徴的HIV脳炎像もHAARTの影響はみられなかった。

わが国における HIV 感染に伴う神経合併症は、これまで HAART 導入以前に行われた中川らの報告[4)]以外にはない。彼らの1985 年から 1994 年の AIDS 患者の神経合併頻度に比べ、HAART が本邦で本格的に始められている 1999 年から 2001 年の AIDS 患者に伴う合併頻度は明らかに減少していた（表 3)。この成績は、わが国においても HAART 導入後臨床的神経合併症が減少しているとの欧米先進国の成績に一致する[1,2,3)]。しかしながら、個々の疾患をみると、HIV 脳症など HIV 原発性疾患、脳原発悪性リンハ腫の減少を認めたものの、欧米では HAART 導入後減少傾向にあるトキソプラズマ脳炎、クリプトコッカス症が増加している。今回の調査では、神経合併症が殆ど無治療者に発症していたことは、症状を発症して初めて HIV 感染を発見されている患者が多くなっていることを示唆し、わが国の状況は HIV 感染症が発見された当時と同様な疾病分布であるともいえる。

ところて HIV 脳症は数例であるが HAART 療法を受けていても発症しており、しかも CD4(+)リンパ球数が、従来より高値で発症している。HAART 療法開始後、CD4(+)リンパ球が減少しないまま HIV 脳症ほか HIV 原発性疾患が発症する例が増加してきていることを指摘した報告[2,3)]を指示するが、症例数が少なく、今後の引き続き調査で明らかとなるであろう。

一方欧米の病理学的検討[5,6)]では、HAART 導入後に進行性多巣性白質脳症以外トキソプラズマ脳炎、サイトメガロウイルス脳炎、クリプトコッカス症、脳原発悪性リンパ腫などは減少傾向にあるものの、HIV 脳炎は同頻度ないしやや増加傾向があるとの指摘がある。今回の病理学的検討では、一施設での成績というバイアスが入るが、HAART 療法導入後も HIV 脳炎、日和見性中枢神経疾患などの発症頻度に変化は認められなかった（図 3)。

今回の疫学・病理学的検討および諸外国の疫学、病理学的報告を合わせ考慮すると、HAART 導入後臨床的 HIV 脳症の減少はみられるものの、病理学的には殆ど HIV 脳炎の頻度に変わりないことから、臨床的 HIV 脳症の減少は一時的なものである可能性がある。また HIV 脳症の発症は CD4(+)リンハ球数が比較的保たれた時期に発症する傾向があり、これまで AIDS 末期に亜急性に痴呆を呈していた HIV 脳症は、より遷延し内容の変化した脳症に変化する可能性もある。今回の調査では HAART 療法に伴う精神・神経合併症は取り上げなかったが、薬剤による神経筋症状、精神症状が増加してきており、ときに抗レトロウイルス療法を中断せざるを得ない事態が生じている。HAART 療法に抵抗例や、耐性ウイルスの出現など、HIV にとって聖域となりかねない中枢神経で HIV 複製を抑制てきないことが想像され、今後ますます HIV 脳症は HIV 感染症の重要な合併症となることが予想される。引き続き疫学調査を行うことで、この問題は明らかにあるてあろう。

E 結論

本邦の AIDS 患者の神経合併症は、HIV 感染の有効な治療法がなかった早期の疾病分布と同様である。啓蒙活動を通じ、HIV 感染の抑制と治療の重要性を認識させることが重要である。亜急性疾患としての HIV 脳症は減少しているかにみえるが、剖検例の解析ては減少は有意でなく、HAART 療法下でも発症することを考慮すると、HIV 脳症は今後も重要な疾患となるてあろう。

謝辞　今回の疫学調査にご協力頂いた全国の AIDS 拠点病院の諸先生方に深謝致します。

表1

疫学調査結果(1)

回答率:209施設/363施設 (57.6%)

回答より得られた
HIV感染患者数 1,820名
AIDS発症者数 635名

HIV感染による神経障害を有する患者数 101/635名 (15.9%)

神経障害を初発として発症したAIDS患者数 53名 (8.3%)

神経障害合併者の中で神経障害が初発の率 42.6%

HIV脳症	23例(22.8%)
HIV脊髄症	2例(2.0%)
トキソプラズマ症	23例(22.8%
CMV脳炎	3例(3.0%)
PML	9例(9.0%)
クリプトコッカス症	21例(20.8%)
その他日和見感染性脳炎	7例(6.9%)
脳原発悪性腫瘍	4例(4.0%)
HIV関連末梢神経障害	6例(6.0%)
日和見感染性末梢神経障害	3例(3.0%)

表2

疫学調査結果(2)

神経障害を初発としたAIDS発症患者の初発神経合併症

クリプトコッカス症	17例(32.1%)
トキソプラズマ症	15例(28.3%)
HIV脳症	11例(20.8%)
進行性多巣性白質脳症	7例(13.2%)
HIV脊髄症	2例(3.8%)
脳原発悪性リンパ腫	2例(3.8%)

AIDSの初発としてHIV脳症は1.7%に認められた

図1 神経障害発症時の治療状況

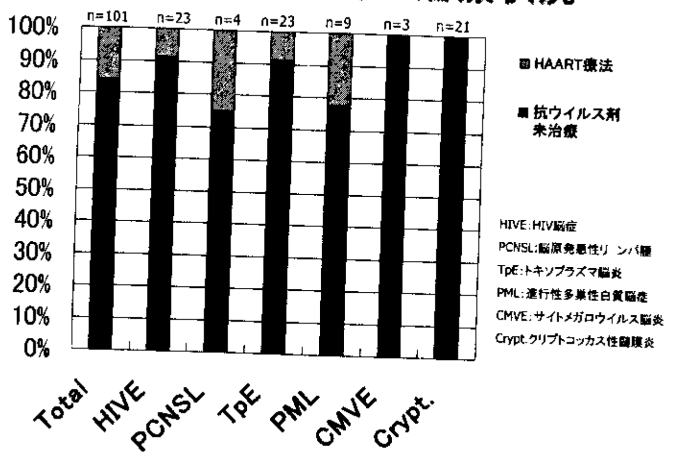


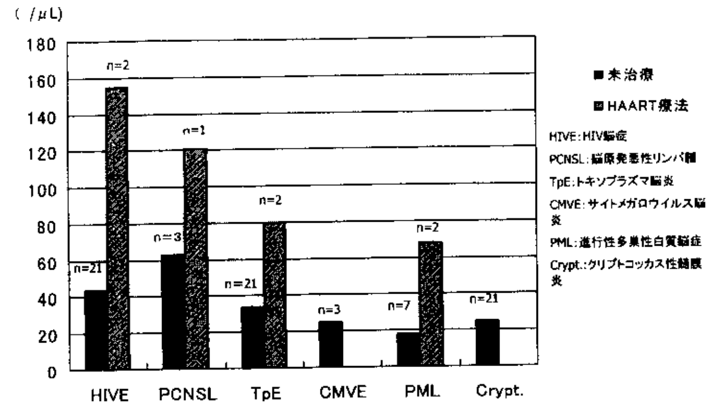
表3

HIV-1感染による神経合併症

1997年度と2002年度報告との比較

	1997年度 n=578 (1985~1994)	2002年度 n=635 (1999~2001)	χ2検定
神経合併症頻度	166/578 (28.8%)	101/15.9 (15.9%)	p<0.001
HIV脳症	68 (11.8%)	23 (3.6%)	p<0.001
CMV脳炎		3 (0.5%)	ns
トキソプラズマ脳症	12 (2.1%)	23 (3.6%)	ns
その他脳炎	16 (2.8%)	7 (1.1%)	p<0.05
クリプトコッカス症	6 (1.0%)	21 (3.3%)	p<0.01
PML	9 (1.6%)	9 (1.4%)	ns
脳原発悪性リンパ腫	13 (2.2%)	4 (0.6%)	p<0.025
HIVミエロパチー	21 (3.6%)	2 (0.3%)	p<0.001
末梢神経障害	16 (2.8%)	9 (1.4%)	ns

CMV: cytomegalovirus、PML: progressive multifocal leukoencephalopathy ns: non-significant ≧ 0.05

図2 神経障害発症時のCD4(+)リンパ球数

(平均値)