

厚生労働科学研究費補助金  
エイズ対策研究事業

エイズ脳症の発症病態と治療法に  
関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 出雲周二

平成16(2004)年 3月

## 目 次

### I 総括研究報告

#### HIV 脳症の発症病態と治療法に関する研究

主任研究者 鹿児島大学医学部難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二…… 2

### II 分担研究報告

1. HIV 脳症・神経障害の臨床病態 —多剤併用療法導入後の HIV 脳症—  
東京都立駒込病院神経内科医長 岸田修二、他…… 14
2. 剖検例からみた HIV 感染者の中枢神経病理に関する研究  
東京都立駒込病院病理科部長 船田伸顕、他…… 24
3. 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：  
大脳皮質変性におけるアストロサイトの障害とミクログリア活性化  
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…… 33
4. エイズ動物モデルとしてのSIV感染アカゲザルの有用性：  
高病原性SIV<sub>mac239</sub>と低病原性Nef遺伝子欠損変異SIV感染の比較解析から  
国立感染症研究所 主任研究官 森 一泰、他…… 39
5. HIV 脳症に関する発症原因物質およびバイオマーカーについて：  
TNF- $\alpha$ を中心として  
岐阜大学医学部臨床検査医学 清島 満、他…… 44
6. HIV 感染に伴う中枢神経障害：  
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…… 51
7. HIV-1 の遺伝子発現を標的とした新規薬剤 JTK-101：  
エイズ脳症治療薬への可能性  
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…… 64
8. エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究：  
細胞外 HIV-1 Tat 抑制による HIV 脳症治療薬の開発  
熊本大学薬学部 高宗暢暁、他…… 74
9. HIV 脳症の発症を規定するウイルス因子、宿主因子と病態への作用機序  
鹿児島大学医学部医療情報管理学 宇宿功市郎、他…… 81

### 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：エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究

（H-15-エイズ-004）

主任研究者 出雲周二 鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター 教授

分担研究者：

都立駒込病院 内科医長  
岸田修二  
都立駒込病院 病理科部長  
船田伸顕  
国立感染症研 主任研究員  
森 一泰  
鹿児島大学難治ウイルス研 教授  
馬場昌範  
岐阜大学 教授  
清島 満  
徳島大学分子酵素研 教授  
木戸 博  
熊本大学 助手  
高宗暢暁  
鹿児島大学 助教授  
宇宿功市郎

ざして昨年度まで3カ年の研究をすすめ、① HIV 脳症にはエイズの末期に亜急性に進行する脳症と、HAM と類似の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が存在すること、② 全国疫学調査と HAART 導入前後の剖検例の比較検討により、HAART 導入によりエイズ脳症の病態が「エイズ末期の亜急性致死性脳症」から免疫不全を伴わずに発症する「緩徐進行性神経疾患」へ推移する可能性があること明らかにした。

本研究では、この成果をふまえ、「HIV 脳症には独立した二つの神経傷害機構が存在する」という視点で、①我国での HAART 導入後の HIV 脳症及び他の神経合併症の詳細な実態を明らかにする、②それぞれの病態の発症機序を明らかにし、病態に則した診断法・治療法の開発を目指す、③増加が予想される HIV 感染者の将来の神経系病態を予測し、HIV 脳症発症予防の方策を探る、ことを目的としている。

A. 研究目的

HAART の導入により、リンパ組織崩壊の病態はコントロール可能となり、HIV 感染症は長期間コントロールしうる慢性疾患へと変貌している。しかし現在の3剤併用療法では脳症の治療としては不十分で、さらに本邦では新規感染者は増加の傾向が続いており、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ズ対策の中での緊急の課題の一つとなっている。本研究組織は、HIV 脳症の病態の解明と治療法の開発をめ

B. 研究方法および研究結果

本研究組織の柱として、1)エイズ脳症の臨床病態、特に本邦 HIV 脳症を含む神経合併症の動向、2)剖検例を用いた神経合併症の解析、3)エイズ動物モデルの開発とそれを用いた発症病態の解明、4)中枢神経障害予防治療薬の

開発、5)HIV 脳症発症に関連する内的・外的要因の解析、の研究テーマを設定し、分担研究を行った。

#### HIV 脳症の臨床病態：

岸田らは前回の全国疫学調査をもとに、抗ウイルス療法が HIV 脳症の発症・病態にどのように影響を与えるかについて検討した。特に HAART 導入後の HIV 脳症の臨床像は、これまでにみられていた免疫不全に伴う亜急性進行性痴呆疾患とは異なった脳症、すなわち慢性活動性脳症、慢性非活動性脳症などが主要病型となると考えられるが、これまで蓄積された臨床像、画像所見を含めた検査所見が有効かどうかに関して全く不明である。HIV 脳症の発症機構も不明であるが、HAART 療法下での HIV 脳症の診断、病態を明らかにすることは、今後ますます重要性を帯びる本疾患の対策に必要不可欠なことと考え、HIV 脳症発症後の患者を対象にその臨床像、検査所見を検討した。その結果、HAART 療法が不完全な例では、慢性進行性脳症の経過をとること、HAART により HIV が末梢血液中で抑制され、CD4(+)リンパ球数が回復傾向にある症例では、臨床的・画像的な改善がみられ、例えば放射線照射などで血液脳関門が傷害されても脳症の改善は維持されること、一方 HIV が末梢血で抑制されていても免疫の回復が不十分な例では、臨床的な改善も不十分であり、画像的にもあらたな病変が出現する可能性があることがわかった。また、HIV 脳症の治療後のモニターとして、末梢血 HIV 量と CD4(+)リンパ球数が重要で、HAART 導入後の HIV 脳症の臨床像の解析には、HIV 患者を縦断的に追跡するシステム作り、継続的な疫学調査、症例の臨床・病理学的検討が必要

である。

エイズ未発症者の神経症状・所見に重点をおいた第2次全国疫学調査を行い、HAART 治療下の HIV 脳症の臨床的特徴を解析することにより、我が国における HIV 脳症の全体像を明らかにする。

#### 病理解剖例での神経病理学的解析：

船田らは日本における HIV 感染者の神経病理の基礎的資料を作成することを目的に、駒込病院で行われた HIV-1 陽性剖検例について HAART 導入前後での神経病理像の変化について検討した。

1985 年から 2002 年に駒込病院で行われた HIV-1 陽性剖検例 97 例野中から、中枢神経系を含めた全身検索が可能であった 80 例を対象に神経病理所見を検討した。1997 年頃から HAART が導入されたことから、HAART 導入前の 1985-1996 年 60 例、導入後の 1997-2002 年 20 例に分けて検討したが、この中には HAART を規則的に受けていた症例は確認できなかった。HIV 脳症は 1996 年以前には 28.3%、1997 年以後は 20.0%、全体では 26.3%の症例にみられ、HAART 導入前の欧米からの報告とほぼ同じ頻度であった。しかし日本人に限定すると 1997 年で 50.0%と高頻度であったが 1998 年以降は剖検例が 8 例と少ないながらも 1 例(12.5%)に減少していた。また、HIV 陽性マクロファージが進行性多層性白質脳症の脱髄巣や悪性リンパ腫の病巣周囲に多数浸潤する例があり、このような例では HIV の複製を増強する因子が作用していると推察された。日和見感染症については、サイトメガロウイルス脳炎が 1996 年以前は 35.0%、1997 年以後は 40.0%と最も頻度が高く重要な疾患であった。そのほか

の感染症では、1997年以降も進行性多巣性白質脳症(10.0%)、クリプトコッカス症(15.0%)、トキソプラズマ症(10.0%)が未だ高頻度に認められた。また、脳悪性リンパ腫が1997年以後30.0%と高頻度に認められ、検索可能であった全例でEBウイルスの関与が認められた。

出雲はウィーン大学の多数の剖検例についてBudka教授より剖検標本の提供を受け、我国の症例と比較することにより、HIV感染症における神経合併症の我が国の実態と今後の動向を明らかにすることを目的に解析をすすめた。剖検例の解析では1987年以降のウィーン大学神経病理剖検台帳の閲覧より、429例のHIV感染者の剖検例をピックアップし、その殆どでHIV脳炎の所見が確認された。また、大脳白質よりも脳幹、特に橋で多核巨細胞を伴うミクログリア結節が高頻度に確認できた。多くの例で種々の合併脳病変が見られたが、純粋のHIV脳炎症例20例を抽出し、脳病変の乏しいエイズ症例5例をコントロールとしてパラフィン包埋標本の提供を受けることができた。今後、HIV脳炎の程度と大脳皮質病変の程度とを比較検討し、HIV脳症の2つの病態の存在を検証する。

#### 動物モデルを用いたHIV脳症の発症機序に関する研究：

1) 出雲・森はサルエイズモデルで、大脳白質の炎症性病態と大脳皮質の変性病態を区別して病理組織解析を行った。大脳皮質の変性病態についてはT細胞指向性ウイルス感染サルを用いて、免疫不全の程度、ミクログリアの動態、ウイルス感染細胞の同定とウイルス蛋白の発現の有無、細胞死のマーカーの発現動態を検索した。炎症性病態についてはウ

イルス抗原に対する免疫動態を知るために、病変中のウイルス感染細胞の局在と量、病巣での免疫担当細胞の動態、サイトカインや接着因子の発現、免疫応答の標的となっているウイルス分子の同定など、生体の応答をみるために、マクロファージ指向性ウイルスの早期感染動態の解析を計画した。

T細胞指向性ウイルスSIVmac239感染サルの大脳皮質変性病変の解析をすすめ、活性化ミクログリアが増加し、神経細胞周囲に接しているサテライトーシスの所見が高頻度に認められた。一部はKi67陽性で局所での分裂増殖を示し、グルタミントランスポーターEAAT-2の発現が見られ、神経保護作用を示していると考えられた。TUNEL法によるアポトーシス所見は神経細胞には見られず、周囲のグリア、特にアストロサイトが陽性であった。前回の電顕所見とあわせ、神経細胞の変性よりも前にアストロサイトの障害が生じている可能性を示唆する所見と考えられ、新しい視点での解析が必要である。

2) 森はサルエイズモデルを用いて、脳症の発症に関与するウイルス側の要因について解析をすすめているが、本年度はNef遺伝子のin vivoにおける機能を探る目的で初期感染期のリンパ節におけるSIVmac239感染とnef遺伝子欠損ウイルス(d-nef)感染様式について病理学的手法で解析した。SIVmac239感染では大部分のSIV感染細胞は傍皮質領域に存在した。対照的にd-nef感染では傍皮質領域には少数の感染細胞しか見られず大部分の感染細胞は皮質領域または皮質領域と傍皮質領域の境界領域に存在した。初期感染における感染細胞分布の経時的な解析からSIVmac239感染細胞が最初に検出されたのは感染後7日で感染細胞は皮質領域と傍

皮質領域の境界領域に存在した。これらの結果から SIV 感染はまず皮質領域と傍皮質領域の境界領域で B 細胞の分化誘導の役割を持つヘルパー T 細胞で起こり、次に傍皮質領域に存在する多数の T 細胞において感染が起こるのではないかと推測された。宿主動物感染における Nef の役割は、リンパ組織の主要な T 細胞領域である傍皮質領域に存在する多数の resting T 細胞でのウイルスの感染増殖を促進することであると推測された。

3) 清島らはマウスエイズモデルを用いて、行動薬理学的手法により記憶障害の程度を、さらに行動薬理試験終了後に脳症発症に係る脳内キノリン酸、グルタミン酸、PAF など脳内生理活性物質について測定し、記憶障害との関連について検討した。

Wild type(WT)マウスで LP-BM5 ウイルス感染によりマウス脳内での TNF- $\alpha$  の合成はコントロールに比べ著明な増加が見られた。その際の Y-maze 等行動薬理学的指標の結果は、ウイルス感染群で明らかなマウスの記憶障害を示した。HIV 脳症発症原因物質の一部と考えられる脳内キノリン酸、TNF- $\alpha$ 、PAF 濃度は、LP-BM5 ウイルス感染により有意に上昇していた。それに対し、TNF- $\alpha$  遺伝子欠損マウスでは、LP-BM5 ウイルス感染により脳内キノリン酸濃度は有意な上昇が見られたが、PAF 濃度は、非感染群に比べ有意な上昇は認められなかった。その際の Probe test 等行動薬理学的解析の結果は、WT マウスのウイルス感染群で明らかなマウスの記憶障害を示したが、TNF- $\alpha$  遺伝子欠損マウスでは、ウイルス感染群でも行動薬理学的異常は何ら観察されなかった。脳症発症のメカニズムとして TNF- $\alpha$  が神経細胞に直接およぼす影響と、TNF- $\alpha$  によって産生される PAF など

種々脳内生理活性物質の 2 次的変動のいずれか、あるいはその両方が関与する可能性が考えられた。

#### エイズ脳症の分子病態と診断法の確立：

木戸らは HIV-1 感染による中枢神経障害の診断、治療マーカーとして、これまで患者髄液中の 14-3-3 蛋白質の検出の意義と有用性について報告してきた。実際、HIV 脳症患者における 14-3-3 蛋白質の髄液中への漏出は、血中の CD4 レベルが極度に低下している場合に高頻度に観察され、破壊された神経細胞から逸脱してくるものと考えられるが、病理所見では破壊された神経細胞内での 14-3-3 蛋白質の激しい減少とは対照的に、病像周囲では 14-3-3 蛋白質の発現増強が認められた。14-3-3 蛋白質は抗アポトーシス蛋白としても位置付けられている。そこで本年度は HIV gp120/gp160 によるアポトーシスの誘導時における 14-3-3 蛋白質の役割に焦点を絞り解析をおこなった。その結果、HIV-1 gp120/gp160 によって引き起こされる細胞死は、pro-apoptotic 蛋白質を介するミトコンドリア経路で制御されており、14-3-3 蛋白質は Bad, Bid と結合してこれを不活化する事で、アポトーシスに対して抑制的に作用することが明らかとなった。さらに postmitochondria step における細胞死制御メカニズムとして、Apo 型 cytochrome c の凝集を防ぎ、アポトーシス誘導因子である cytochrome c の働きを競合的に抑制して抗アポトーシス作用を促進する可能性が示唆された。

清島らは HIV 脳症のバイオマーカーとして蛍光検出器を用いたキノリン酸高感度微量定量法を新たに開発した。この測定系を用い

て LPS 等で刺激した培養細胞上清のキノリン酸濃度を測定した結果、ヒト血中モノサイト/マクロファージ培養上清に加え、活性化されたマイクログリアからもキノリン酸が産生されることが明らかとなった。研究分担者らが開発したキノリン酸高感度微量定量法は、その感度ならびに特異性に関しても優れており、培養上清のみならず、髄液および血清などに応用でき、HIV 脳症など種々神経疾患のバイオマーカーとして有用であると考えられた。

#### 中枢神経障害予防・治療の薬剤の開発：

1) HIV 脳症では慢性感染しているマイクログリア/マクロファージから産生される GP120 や Tat などのウイルス抗原やサイトカインなどが、中枢神経細胞に障害に関与していると考えられている。そこで、馬場は慢性感染マクロファージからのウイルス抗原の産生抑制をパラメーターとして、各種薬剤の抗 HIV-1 効果について検討した。

HIV-1 潜伏感染単球系細胞株 OM-10.1 細胞をもちいての薬剤スクリーニングの結果、ナフタレン誘導体 JTK-101 に非常に強い抗 HIV-1 活性を見出した。慢性持続感染 T 細胞株 MOLT-4/IIIB 細胞においても非常に強い抗 HIV-1 効果を示し、PBMC などの HIV-1 急性感染細胞においては極めて弱い抗 HIV-1 活性しか示さなかった。すなわち JTK-101 は HIV-1 慢性感染細胞において、非常に強力かつ選択的な抗 HIV-1 効果を有していた。

HIV-1 mRNA 発現に対する JTK-101 の影響をリアルタイム PCR 法により調べ、JTK-101 は 1 nM の濃度において、HIV-1 mRNA 発現を薬剤非存在下のそれと比較して、50% 以上抑制した。以上の結果から、JTK-101 は感染

細胞（特に慢性感染細胞）における HIV-1 遺伝子発現を制御している何らかの宿主細胞因子に作用していることが示唆された。さらに JTK-101 の各種遺伝子の発現に与える影響を調べるため、OM-10.1 細胞に 0.1  $\mu$ M の薬剤を作用させ、DNA マイクロアレイを用いて解析を行った。その結果、表 3 に示すように、約 2 万 2 千のヒトの既知および未知の遺伝子のうち、その発現が再現性を持って 2 倍以上増加したまたは抑制されたものは、それぞれ 14 および 80 であった。特に、80 遺伝子のうち、3 遺伝子は 3.16 (100.5) 倍以下に抑制された。現在、それらの遺伝子について、さらに詳細に解析中である。

2) 高宗らは神経細胞障害作用を持ち、脳症の発症に関与することが想定されている Tat 分子に注目し、細胞外 Tat 活性抑制を目指して解析をすすめた。具体的には Tat 分子内に存在する特徴的な構造で、Tat の転写活性に必須で高度に保存されている cysteine-rich 領域に着目し、細胞外 Tat 活性制御のための分子内標的部位として本領域の有用性を検討した。

Tat の cysteine-rich domain である 20 から 41 残基に亜鉛 2 原子を配位させたペプチド Zn-Tat20-41 を特異的に認識する単クローン抗体 MAb 5A4 を作製し、LTR 転写活性、Jurkat 細胞のアポトーシス誘導活性を指標に、MAb 5A4 の全長 Tat に対する阻害効果を調べた。その結果、作出した単クローン抗体 MAb 5A4 は Zn-Tat20-41-Multi-Pin-Block に特異的に結合し、そのエピトープに亜鉛が必要であることが示唆された。MAb 5A4 は培地中に添加した全長 Tat の示す LTR- $\beta$ -gal の転写活性を濃度依存的に阻害し、また Jurkat 細胞のア



ポトシス誘導を阻害した。Tat の亜鉛結合 cysteine-rich domain が細胞外 Tat 活性発現のために重要で、細胞外 Tat 制御のための標的的部位として有用であることが明らかとなった。

#### 発症に関わる内的・外的因子の検索：

我々がこれまでの研究で得た HAM 発症に関連するウイルス因子、種々の宿主因子の機能と病態への作用機構のデータを HTLV-I 感染者、HIV 感染者間で比較し、2つのヒトレトロウイルス感染の神経病態への関与について、類似点・相違点検討した。具体的には HAM 発症に関連している HTLV-I プロウイルス量と HLA-A\*02 に着目し、Tax の塩基配列の解析により感染ウイルスの祖先配列を求め、その祖先配列からの非同義置換 (dN) と同義置換 (dS) の置換距離を計算し、dN/dS ratio から、プロウイルス量および発症抑制宿主因子(HLA-A\*02)の HAM 発症に対する影響を考察した。さらに、HTLV-I プロウイルスの塩基置換パターンをデータベース上の HIV の塩基配列データと比較し、HIV 脳症発症機構解明への基礎データの収集を試みた。

HAM 患者は HC に比べて dN/dS ratio が低く、生体内でのウイルスの複製が HC と比較して抑制されていることが示唆された。一方、発症に抑制的な HLA-A02 の有無については、HLA-A02 陽性 HAM 患者の dN/dS ratio が陰性者より低く、HLA-A02 陽性 HAM 患者においてウイルスの複製がもっとも抑制されていること、HLA-A02 陽性 HC の dN/dS ratio が陰性 HC より高く、HLA-A02 陽性 HC においてウイルスの複製がもっとも活発に行なわれていることが示唆された。HTLV-I

プロウイルスの変異パターンはほとんどが転位 (transition) であったが、HIV-1 gag 領域においては、G→C の転換 (transversion) 変異も一定の割合で認められた。

HIV 脳症は、HIV ウイルス量の高い群、更には脳内でのウイルス抑制が低い群での発症が示唆されており、HIV と HTLV-I で変異ウイルスの塩基置換パターンの差が認められたことは、各々のウイルスの神経病態への作用機構の差を考える上で極めて興味深い。

#### C. 考 察

本研究の目的は、過去3年間の研究成果をふまえ、「HIV 脳症には独立した二つの神経傷害機構が存在する」という視点で、我国での HAART 導入後の HIV 脳症及び他の神経合併症の詳細な実態の調査、それぞれの病態の発症機序の解明、病態に則した診断法・治療法の開発することを目的としている。

新たな組織でスタートしたが、ヒト症例を対象にした臨床的・神経病理学的解析に関して前回の横断的な全国調査により基本的なデータが得られており、それをもとに駒込病院の症例を対象に、パイロット的な長期追跡データの解析による縦断的調査がおこなわれた。症例の解析には種々の複雑な要素に関連してはっきりした結果が得られにくく、多数例の解析が必要であるが、HAART により血中ウイルス量は抑制されていても、免疫能の回復が不十分な例で慢性進行性の脳症が生じていることを窺わせる結果が得られており、長期追跡と剖検所見に的を絞った第2次全国調査を計画している。

剖検例についてウィーン大学症例の閲覧を通して比較的純粋な症例 25 例の標本の提供を受けることができたことは、HIV 脳症の

発症病態解明、本邦例との比較などにきわめて有用で、精力的に解析をすすめたい。

一方、サルエイズモデルを用いた病態解析からは、大脳皮質障害ではアストロサイトの障害が先行して生じており、活性化したミクログリアは神経保護作用を示していることが窺われ、新しい視点での研究がスタートした。

神経細胞に最も多く存在する 14-3-3 蛋白質は、これまで神経細胞傷害のマーカーとして有用であることが明らかにされていたが、その機能として、HIV 脳症の発症機序として注目されている HIV-1 gp120/gp160 が引き起こすアポトーシスに対して抑制的に作用することが明らかとなった。神経細胞における分子シャペロンとして、HIV 脳症の病態に直接、抑制的に関与している分子として注目される。

治療薬の開発については、エイズ脳症、特に白質の慢性炎症病態に重要な、慢性持続感染系の細胞株に対して選択的に抗ウイルス活性を持つ JTK-101 を見出した。in vivo での解析へ発展させたい。また、皮質の変性病態への関与が注目されている Tat について、その活性発現に重要な亜鉛結合 cysteine-rich domain を見出した。細胞外 Tat 制御の標的部局として有用である。

#### D. 結論

- HIV 脳症のモニターとして、HAART 治療下での長期の患者追跡システムを構築し、末梢血 HIV 量と CD4(+)リンパ球数の縦断的解析が有用である。
- エイズ脳症ではアストロサイトの障害が神経細胞の傷害に先行して生じており、ミクログリアの活性化は神経細胞保護作用を

示唆している。

- エイズ脳症の発症に重要な慢性持続感染系で選択的に抗ウイルス活性を持つ JTK-101 を見出した。
- Tat の亜鉛結合 cysteine-rich domain は細胞外 Tat 活性発現に重要で、細胞外 Tat 制御の標的部局として有用である。

#### E. 健康危険情報

本研究によって得られた成果の中で、健康危険情報に該当する事項は特に含まれていない。

#### F. 研究発表

論文発表（誌上発表のみ掲載）

1. Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M. Decreased Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Provirus Load and Alteration in T Cell Phenotype after Interferon-alpha Therapy for HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Infect Dis.* 189: 29-40; 2004.
2. 出雲周二. HIV 感染症, AIDS. 痴呆症学 (2). 日本臨床 62 巻 増刊号 1:p.219-223, 2004.
3. Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, Tadakuma K, Sugimoto S, 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.* 9:508-518, 2003.
4. Hasui K, Takatsuka T, Sakamoto R, Matsushita S, Tsuyama S, Izumo S, Murata F. Double autoimmunostaining with glycine treatment. *J Histochem Cytochem.* 51: 1169-1176, 2003.
  5. Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 9: 29-35, 2003.
  6. Furukawa Y, Kubota R, Eiraku N, Nakagawa M, Usuku K, Izumo S, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-related clinical and laboratory findings for HTLV-I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 32: 328-334, 2003.
  7. Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood;* 101: 3074-3081, 2003.
  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.* 206: 17-21, 2003.
  9. Furukawa Y, M. Saito, W. Matsumoto, K. Usuku, Y. Tanaka, S. Izumo, M. Osame. 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 187:1116-1125.
  10. 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 102(2):577-584.
  11. Sabouri AH, Saito M, Matsumoto W, Kodama D, Farid R, Izumo S, Usuku K, Osame M. A C77G point mutation in CD45 exon 4, which is associated with the development of multiple sclerosis and increased susceptibility to HIV-1 infection, is undetectable in Japanese population. *Eur J Neurol.* 2003 10: 737-739.
  12. 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 by simian immunodeficiency virus of T-cell-rich paracortex in lymph nodes. *J Virol.* 77: 4169-4180, 2003.
  13. Villinger F, Miller R, Mori K, Mayne AE, Bostik P, Sundstrom JB, Sugimoto C, Ansari A. IL-15 is superior to IL-2 in

- the generation of long-lived antigen specific memory CD4 and CD8 T cells in rhesus macaques. *Vaccines*. (in press)
14. Villinger, F., Mayne A. F., Bostik P., Mori K., Jensen P. E., Ahmed R. Ansari, A. Evidence for antibody mediated enhancement of SIVgag antigen processing and cross presentation in SIV infected rhesus macaques. *J Virol*. 77: 10-24, 2003
  15. 森 一泰、永井美之. 糖鎖と AIDS ウィルス. *Molecular Medicine*. 9: 1062-1069, 2003.
  16. 岸田修二 : HIV 脳症 . 脳の科学 25:945-951,2003
  17. 頼高朝子、岸田修二 : Acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)にみられる脳疾患. *臨床医* 29 (増刊号) : 758-761, 2003.
  18. 船田伸顕. HIV-1 と中枢神経病変. *病理と臨床*. 臨時増刊号 Vol.21, 139-144, 2003.
  19. 森山佐知子、船田伸顕. AIDS に合併する主な日和見感染症. *病理と臨床*. 臨時増刊号 Vol.21, 145-151, 2003.
  20. Iwasaki M, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Seishima M, Y. Ito. TNF-alpha contributes to the development of allergic rhinitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 112(1):134-140, 2003.
  21. Ito H, Ando K, Nakayama T, Taniguchi M, Ezaki T, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Imawari M, Seishima M, Moriwaki H. Role of Valpha 14 NKT cells in the development of impaired liver regeneration in vivo. *Hepatology*. 38(5): 1116-1124, 2003.
  22. Fujigaki H, Takemura M, Takahashi K, Yamada Y, Fujii H, Wada H, Saito K, Ohnishi H, Seishima M. Genotyping of hepatitis C virus by melting curve analysis with SYBR green I. *Ann Clin Biochem*, 41(Pt 2):130-132, 2004.
  23. Iwasaki M, Saito K, Sekikawa K, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Ito Y, Seishima M. Tumor necrosis factor-alpha from bone marrow-derived cells is not essential for the expression of adhesion molecules in lipopolysaccharide-induced nasal inflammation. *Cytokine*. 21(3):129-36, 2003.
  24. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M. Lack of Interleukin-1 beta Decreases the Severity of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 656-660, 2003.
  25. Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, Ohnishi H, Seishima M, Kakumu S, Moriwaki H. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 77(4):2469-2476, 2003.
  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* 108:195-203, 2003.
  29. 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* 18:1-20, 2003.
  30. 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* 101:3581-3589 2003.
  31. Miyake H, Iizawa Y, Baba M. A novel reporter T-cell line highly susceptible to both CCR5- and CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 and its application to drug susceptibility tests. *J. Clin. Microbiol.* 41:2515-2521 2003.
  32. Miyashita T, Baba M, Shigeta S, Mori M, Shinozuka K. Synthesis and anti-HIV-1 activities of novel 10-thiaisoalloxazines, a structural analog of C-5 and/or C-6 substituted pyrimidine acyclonucleoside. *Chem. Pharm. Bull.* 51:630-634 2003.
  33. Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, Nitanda T, Baba M, Dutschman GE, Cheng Y-C. Synthesis of a highly active new anti-HIV agent 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13:3775-3777 2003.
  34. Imamura S, Ishihara Y, Hattori T, Kurasawa O, Matsushita Y, Sugihara Y, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Hashiguchi S. CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. 1. Synthesis and biological evaluation of 5-oxopyrrolidine-3-carboxamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 52: 63-73 (2004).
  35. Sawada H, Kawai Y, Kawase T, Inaba Y, Sugiya M, Baba M, Tomita T. Synthesis of fluoroalkyl end-capped oligomers containing pendant phosphinic and phosphonic acid segments - application to novel fluorinated bioactive polymers possessing antibacterial and anti-HIV-1 activities. *Int. J. Polym. Mater.* in press.
  36. Sawada H, Umedo M, Kawase T, Baba M, Tomita T. Synthesis and properties of fluoroalkyl end-capped sulfobetaine polymers. *J. Appl. Polym. Sci.* in press.

37. Haraguchi K, Itoh Y, Takeda S, Honma Y, Tabaka H, Nitanda T, Baba M, Dutschman GE, Cheng Y-C. Synthesis and anti-HIV activity of 4'-cyano-2',3'-dideoxy-3'-deoxythymidine. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* in press.
38. Dutschman GE, Grill SP, Gullen EA, Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, Baba M, Cheng Y-C. A novel 4'-substituted analog with improved anti-HIV activity and decreased cytotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* in press.
39. Miyake A, Akagi T, Enose Y, Ueno M, Kawamura M, Horiuchi R, Hiraishi K, Adachi M, Serizawa T, Narayan O, Akashi M, Baba M, Hayami M. Induction of HIV- specific antibody response and protection against vaginal SHIV transmission by intranasal immunization with inactivated SHIV- capturing nanospheres in macaques. *J. Med. Virol.* in press.
40. Baba M. Cellular factors as targets for anti-HIV-1 chemotherapy. In: Butera ST (Ed), *HIV Chemotherapy: A Critical Review*, in press. Horizon Scientific Press/Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2004.
41. Baba M. Inhibitors of HIV-1 gene expression and transcription. *Curr. Topics Med. Chem.* in press.
42. Misumi S., Takamune N., Ohtsubo Y., Waniguchi K., and Shoji S. Zn<sup>2+</sup> binding to cysteine-rich domain of extracellular human immuno deficiency virus type-1 Tat protein is associated with Tat protein-induced apoptosis. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*20, 297-304, 2004.
43. Misumi S., Endo M., Mukai R., Tachibana K., Umeda M., Honda T., Takamune N., Shoji S. A novel cyclic peptide immunization strategy for preventing HIV-1/AIDS infection and progression. *J. Biol. Chem* 32335-32343, 278, 2003.
44. 三隅将吾、高宗暢暁、庄司省三. HIV-1 感染および病態進行を阻止する新規環状ペプチドワクチンの開発に向かって—HIV-1 コレセプターに対する自己抗体誘導による HIV-1 感染阻害—, *医学のあゆみ* 207, 67-72, 2003.
45. Misumi S., Morikawa Y., Tomonaga M., Ohkuma K., Takamune N., Shoji S. Blocking of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Virion Autolysis by Autologous p2gag Peptide. *Journal of Biochemistry.* in press.

G. 知的所有権の出願・取得状況

出雲周二

蓮井和久、村田長芳、出雲周二。免疫組織化学染色による抗原の検出方法。出願人：鹿児島大学長 特願 2003-366044, 2003 年 10 月 27 日

馬場昌範

白石 充, 馬場昌範, 瀬戸雅樹, 荒牧慶夫, 神崎直之, 宮本直樹, 飯澤祐史. ベンゾアゼピン誘導體、その製造法および用途。出願人：武田薬品工業株式会社。特願 2002-229553, 2002 年 8 月 7 日出願。特開 2003-119191, 2003 年 4 月 23 日公開。

# 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・神経障害の臨床病態—多剤併用療法導入後の HIV 脳症—

分担研究者	岸田修二	東京都立駒込病院神経内科
研究協力者	味沢 篤	東京都立駒込病院感染症科
	鎌田憲子	東京都立駒込病院放射線科

研究要旨：

HAART 導入後の HIV 脳症の臨床像は、これまでにみられていた免疫不全に伴う亜急性進行性痴呆疾患とは異なった脳症、すなわち慢性活動性脳症、慢性非活動性脳症などが主要病型となると考えられるが、これまで蓄積された臨床像、画像所見を含めた検査所見が有効かどうかに関して全く不明である。HIV 脳症の発症機構も不明であるが、HAART 療法下での HIV 脳症の診断、病態を明らかにすることは、今後ますます重要性を帯びる本疾患の対策に必要不可欠なことと考え、今回 HIV 脳症発症後の患者を対象にその臨床像、検査所見を検討した。その結果、HAART 療法が不完全な例では、慢性進行性脳症の経過をとること、HAART により HIV が末梢血液中で抑制され、CD4(+)リンパ球数が回復傾向にある症例では、臨床的・画像的な改善がみられ、例えば放射線照射などで血液脳関門が傷害されても脳症の改善は維持されること一方 HIV が末梢血で抑制されていても免疫の回復が不十分な例では、臨床的な改善も不十分であり、画像的にもあらたな病変が出現する場合があることがわかった。HIV 脳症の治療後のモニターとして、末梢血 HIV 量と CD4(+)リンパ球数が重要である。HAART 導入後の HIV 脳症の臨床像の解析には、HIV 患者を縦断的に追跡するシステム作り、継続的な疫学調査、症例の臨床・病理学的検討が必要である。

A.研究目的

我が国の HAART 導入早期における HIV に伴う神経障害の疫学調査から、抗ウイルス療法の発展によりこれまでにみられた亜急性進行性脳症としての HIV 脳症の発症数は減少しているが、病理学的には HAART 導入前と比べ HIV 脳炎は有意な減少が認められていなかった。HAART 治療中でも HIV 脳症は発症し、比較的軽度な免疫不全状態でも発症しうることが示された。サルのエイズモデルを用いた研究<sup>1)</sup>でも、HIV 脳炎は AIDS とは独立して生じていることが認められた。従って HAART 療法で長期生存した場合には、これまでのよ

うな免疫不全に伴う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た亜急性進行性痴呆疾患とは違った脳症へと変化することが推察される。一方、HAART 患者では治療開始時に免疫再構築に伴う劇症型 HIV 脳症が病理学的、臨床的に報告され、また慢性"burn out"型脳炎ともいえる病理所見や画像上非特異的白質病変の増加が認められており、今後は未治療者や高度薬剤耐性者にみられるこれまでと同様な亜急性進行性脳症のほかに、免疫再構築によると思われる急性劇症脳症、薬剤服用遵守が不完全ないし軽度な薬剤耐性長期生存者にみる慢性活動性脳症、また



"burn out"されたと思われる慢性非活動性脳症などの病型<sup>23)</sup>がみられると考えられる。そこでこれら新たな病型に関してこれまでの脳症の臨床病態が適応できるかどうかに関しては全くわかっていないため、それを明らかにする目的で、HAART療法導入によりHIV脳症が軽快した患者の推移を臨床、画像、検査所見から検討した。

## B.研究方法

HIV脳症と診断後HAART療法を施行し、追跡出来た11症例に関し、その臨床像と画像所見、検査成績の推移を検討した。

### 倫理面への配慮

症例はすべて匿名であり、個人は特定できないので、問題はないと考えられる。

## C.研究結果

### 症例の報告

症例1 (図1). 1995年HIV罹患(+)と判明した65歳男性。短期間の意識障害の精査のために2001年2月入院。CD4(+)リンパ球数13個/ $\mu$ L、HIV-1RNA $1.5 \times 10^6$ コピー/ml。右肺野に悪性リンパ腫の合併を認めた。精神神経学的には無欲状態で、精神運動機能の緩慢化を認めた。髄液は総蛋白61mg/dl、 $\beta$ 2MG6.1mg/Lと上昇、脳MRIでは脳萎縮、脳ECD-SPECTでは平均血流量37ml/100g/min低下を認めた。2月下旬からHAART(IDV,ddI,LPV/RT,EFV)を導入した。精神症状出現のため一旦中止し、4月末にHAARTを再開したが、6月中旬から無動、無言状態となり、脳ECD-SPECTでは脳血流量は33.5ml/100g/minと以前に増して低下していた。7月10日死亡した。

症例2. 1997年11月痙攣発作の際にHIV(+)と判明した63歳男性。脳MRIでは多発脳梗塞所見を認めた。1998年1月からAZT,3TC8服用していたが、CD4(+)リンパ球数は漸次減少、HIV-1RNAは $1.4 \times 10^4$

コピー/ml前後であった。2001年4月頃動作緩慢、同年11月歩行緩慢化、認知機能障害が出現した。2002年3月d4T,ddI,EFVに変更したが、不安定歩行、認知機能低下の増悪を認めた。5月痙攣発作のため入院。入院時CD4(+)リンパ球数337個/ $\mu$ L、HIV-1RNA $7 \times 10^4$ コピー/ml。神経学的には、動作緩慢、無為無欲状、上下肢の筋固縮、小刻み歩行、観念失行、注意障害、長谷川式簡易痴呆スケール(HDS-R)6点、WAIS-R V-IQ 81、P-IQ 61と痴呆とパーキンソニズムの所見を認めた。髄液所見は異常なし。脳MRIでは多発脳梗塞所見を認めたが、以前の所見と比べても変化はなかった。多発脳梗塞を基盤に発症したHIV脳症と判断した。d4T,ddI,EFVによるHAART、次いでddI,ABC,LPV/RTVによるHAARTを行ったが、服薬はしばしば中断され、末梢血のHIV $2.5 \times 10^5$ コピー/ml前後に維持され充分抑制されなかった。精神・神経学的に認知機能障、無為無欲状態、運動緩慢化が漸次増悪11月頃から無動・無言化、2003年3月死亡した。

症例3 (図2). 32歳男性。2000年10月食道カンジダ症、非定型抗酸菌症のため入院。CD4(+)リンパ球数9個/ $\mu$ L、HIV-1RNA $2.3 \times 10^5$ コピー/ml。神経・精神的には、意味のない笑いを浮かべ、異様な雰囲気があり、精神運動は緩慢、仮面用顔貌、両上下肢の深部反射亢進を認めた。HDS-Rは28点。髄液検査ではHIV-1RNA $5.6 \times 10^3$ コピー/ml、脳MRIでは中心性萎縮と、T2強調像で左右大脳白質は瀰漫性に軽度な高信号を停止、さらに右半卵円中心に斑状の高信号域を認めた。12月中旬からIDV,RTV,3TC,d4TによるHAARTを導入した。2001年3月CD4(+)リンパ球数54個/ $\mu$ L、HIV-1RNA $< 400$ コピー/mlであり、脳MRIT2強調像で斑状の高吸収域は消失、その後2003年10月

には CD4(+)リンパ球数 315 個/ $\mu$  L にまで改善、HIV-1RNA < 50 コピー/ml に末梢血中はコントロールされ、精神・神経症状も特に異常はない。

症例 4. 49 歳男性。口腔カンジダ症、カリニ肺炎のために 2000 年 3 月 29 日入院した。精神・神経学的には上下肢近位筋優位の筋萎縮と軽度な脱力、不安定な歩行、finger tapping の緩慢、病気に対する深刻さが全く感じられない、自発性の消失、理解力の低下などが認められた。免疫学的には CD4(+)29 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $1.8 \times 10^5$  コピー/ml、髄液検査では  $\beta$  2MG3.9mg/L と上昇を認めたが、髄液での CMV、VZV、HSV、EBV などのウイルス DNA 検査は陰性であった。脳 MRI は軽度な脳萎縮であったが、ECD-SPECT では 36ml/100g/min と著明な脳血流の瀰漫性低下を認めた。5 月 9 日から d4T、3TC、EFV による HAART を開始した。6 月初旬には理解力の改善、動作も敏捷性がみられ、退院後も通院中であり、2003 年 10 月には HIV-1RNA < 50 コピー/ml、CD4(+)リンパ球数 304 個/ $\mu$  L と回復、精神・神経学的にも異常はなく経過している。

症例 5. 38 歳男性。2000 年 4 月サイトメガロ網膜炎の治療のために入院。CD4(+)リンパ球数 45 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $7.6 \times 10^5$  コピー/ml。精神神経学的には情緒障害、易刺激性が強く、異常行動を示し、髄液所見では  $\beta$  MG6.8mg/L と上昇していたが、CMV 他ウイルス DNA は陰性であった。脳 MRI では脳萎縮と T2 強調画像で大脳半球白質はびまん性に高信号を呈し、ECD-SPECT では脳血流量は 39ml/100g/min と低下しており、HIV 脳症と診断した。8 月中旬より 3 TC,d4T,NFV による HAART を施行したところ、2002 年 4 月には精神症状は改善し、12 月には CD4(+)リンパ球数は 432 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA < 50 コピー

/ml と HIV の抑制と免疫指標の改善を認め、以後も免疫学的にも精神・神経学的にも安定した状態を維持している。

症例 6. 54 歳男性。2000 年 7 月高 $\gamma$ グロブリン血症の精査の際に HIV 罹患と診断された。5 月頃からの言語障害、夜間の彷徨、病室を忘れるといった異常行動あり、注意力、記銘力の低下など HDS-R は 7 点であった。脳 MRI では脳萎縮と T2 強調像での大脳白質のびまん性高信号域を認めた。CD4(+)リンパ球数 62 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $2.4 \times 10^5$  コピー/ml。HAART (d4T,3TC,NFV) を開始した後、末梢血 HIV は抑制され、HDS-R も 29 点と知的機能の改善を認めた。経過観察中合併した脳原発悪性リンパ腫に対して放射線照射を行い、画像上 MRIT2 強調像で白質の高信号域が増加しているが、末梢血 HIV-1RNA < 50、CD4(+)リンパ球数 324 個/ $\mu$  L と免疫学的改善を得ている現在、神経精神学的に問題なく経過している。

症例 7 (図 3). 37 歳男性。2003 年 6 月 16 日急速な視力低下を自覚し、某大学病院眼科を受診した。サイトメガロウイルス (CMV) 性網膜炎と診断され、加療中に HIV (+) と判明し、当院に転入院となった。入院時一般身体所見としては口腔カンジダ症以外に特記すべき所見はない。神経・精神的には被刺激性、集中力の低下が著明なほか見当識障害、記銘力障害など認め、長谷川式簡易痴呆スケール (HDS-R) では 23 点/30 点であった。両側瞳孔は散大、対光反射は消失、右失明、左視力 0.1 であった。運動系では左右上下肢の深部反射は亢進し、錐体路徴候 (+)、交互変換運動拙劣、失調性・痙性歩行を認めた。検査成績では CD4(+)リンパ球数は 18 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA は  $2.2 \times 10^6$  コピー/ml、髄液検査では細胞数 2/3/ $\mu$  L、総蛋白 45mg/dl、糖 31mg/dl、IgG index 0.91、CMV (PCR) (-)、HIV-1 RNA 1.35

$\times 10^5$  コピー /mlであった。脳 MRI では特記すべき所見はなかった。当初神経精神症状は CMV 性網膜炎を合併していることから、それによる脳炎の可能性を考慮して 6 月 25 日からガンシクロビル、7 月 18 日からはフォスカビルを併用投与した。しかしながら神経精神症状の改善は全く認められなかった。7 月 30 日ガンシクロビルを中止し、8 月 6 日から d4T、3TC、LPV/RTV による多剤併用療法 (HAART) を開始したところ、8 月末ころから疎通性、見当識の著明な改善がみられ、易怒・易興奮性も軽快してきた。しかし会話のスピードや動作の緩慢さ、深部反射の亢進、失調性・痙性歩行は残存した。10 月には HIV RNA は 50 コピー/ml 以下と減少、CD4(+)リンパ球数 100 前後にまで改善傾向がみられた。10 月末には活動性の向上と内服薬の自己管理も可能となり、退院後の諸問題を考慮できるまで改善したため、12 月 4 日退院となった。

症例 8 (図 4)。1999 年カンジダ性食道炎で AIDS を発症した 66 歳男性。1999 年 3 月末見当識、注意力、記憶力などの障害、常識欠如と知的機能の低下、行動異常が認められ、HDS-R 9 点であった。CD4(+)リンパ球数 62 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $1.2 \times 10^6$  コピー/ml、髄液検査では  $\beta$  2MG 3.2mg/L、HIV-1RNA 6150 コピー/ml、脳 MRI では脳萎縮を認め、ECD-SPECT は平均脳血流量 34.8ml/100g/min と低下していた。4 月末から d4T、3TC、NFV による HAART 導入したところ、6 月末には HIV-1RNA < 400 コピー/ml と HIV の抑制がみられ、また HDS-R21 点と記憶力の低下以外には精神・神経症状も改善、髄液  $\beta$  2MG も 2.2mg/L と正常化、ECD-SPECT でも平均脳血流量 37ml/100g/min と軽度な増加を認めた。その後の経過観察では CD4(+)リンパ球数は 100 個/ $\mu$  L と改善は不良であるが、

HIV-RNA < 50 コピー/ml と末梢血での HIV は抑制され、神経学的にも HDS-R24 点と増悪はなく、脳 MRI でも脳萎縮の進行はない。

症例 9 (図 5)。1996 年食道カンジダ症で AIDS 発症した 48 歳男性。1997 年食欲低下、言動異常、歩行困難となり入院した。CD4(+)リンパ球数 1 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $6 \times 10^5$  コピー/ml、HDS-R 7 点、尿便失禁を認め、頭部 MRI では脳萎縮と T2 強調像で白質のびまん性の高信号域、ECD-SPECT では平均脳血流量 39ml/100g/min と低下、髄液では総蛋白 66mg/dl、 $\beta$  2MG 3.6mg/L、HIV-1RNA 4100 コピー/ml と増加を認めた。AZT、3TC による 2 剤併用療法を施行したところ、まず知的機能の改善 (HDS-R29 点)、次いで活動性の上昇がみられ、臨床症状と平行して髄液蛋白、 $\beta$  2 MG の正常化、脳 MRI での T2 強調画像の改善、脳血流量も 43ml/100g/min と有意に増加を示した。その後 1999 年 5 月より HAART を導入し HIV-1RNA < 50 コピー/ml に抑制されているが、CD4(+)リンパ球数は 100 個前後と改善悪く、神経精神症状の悪化はみられないが、脳 MRI ではあらたに T2、FRAIR 画像にてあらたに班状の高信号域が数カ所出現している。

症例 10。1998 年 3 月抗 HIV 抗体(+)と判明した 31 歳男性。1998 年 12 月当院受診時 CD4(+)リンパ球数 213/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $1.1 \times 10^4$  コピー/ml であり、HAART について説明したが拒否状態であった。2003 年 6 月持続性の咳を主訴に入院した。入院時に左肺全体にラ音を聴取した以外に著変は認めなかった。検査成績では CD4(+)リンパ球数 4 個/ $\mu$  L、HIV-1RNA  $5.3 \times 10^5$  コピー/ml であり、胸部 CT はカリニ肺炎に矛盾しない所見であった。カリニ肺炎と診断加療中に、7 月はじめから意思疎通性低下が認められた。脳

MRI は軽度な脳萎縮を認め、 $\theta$ 波有意な脳波像を示した。髄液所見は正常範囲内であったが、HIV-1RNA  $6.8 \times 10^5$  コピー/ml と高値が認められた。HIV 脳症と診断後 7 月 28 日より d4T,3TC,LTV/RTV による HAART 導入したところ、11 月には HIV-1RNA  $< 400$  コピー/ml となったが、CD4(+)リンパ球数は  $62$  個/ $\mu$ L と回復不良で、精神神経症状も軽度な意思疎通性の低下が持続して認められている。

症例 11. 64 歳男性。1998 年体感幻覚症状を訴え受診した際に抗 HIV(+)抗体と診断され、1999 年 1 月当院に紹介された。CD4(+)リンパ球数  $284$  個/ $\mu$ L、HIV-1RNA  $5.9 \times 10^4$  コピー/ml。2001 年 5 月カリニ肺炎を発症し入院。CD4(+)リンパ球数  $6$  個/ $\mu$ L、HIV-1RNA  $2 \times 10^5$  コピー/ml。HDS-R11/30、両上下肢の筋固縮、運動緩慢、尿便失禁、姿勢時振戦を認め、脳 MRI では著明な脳萎縮、ECD-SPECT では平均脳血流量  $36\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  と低下を認めた。7 月末 d4T, 3 TC,EFV による HAART 導入した。EFV の副作用による精神症状出現のため NFV に変更、CD4(+)リンパ球数  $137$  個/ $\mu$ L、HIV-1RNA  $< 400$  コピー/ml と血液学的改善をみ、神経学的にも 9 月はじめには HDS-R30 点に改善、尿便失禁などもみられず、11 月には外来通院可能となったが、運動緩慢と筋固縮はその後の経過でも改善はみられていない。

以上 HAART 療法を施行した 11 症例の HIV 脳症の経過から、次の様に要約される。HAART 療法が不完全な例 (症例 1,2) では、慢性進行性脳症の経過をとること、HAART により HIV が末梢血液中で抑制され、CD4(+)リンパ球数が回復傾向にある症例 (症例 3,4,5,6) では、臨床的・画像的な改善がみられ、例えば放射線照射などで血液脳関門が傷害されても脳症の改善は維持 (症例 6) されること、一方 HIV が末梢血で抑制さ

れていても免疫の回復が不十分な例 (症例 7,8,9,10,11) では、臨床的な改善も不十分であり、画像的にもあらたな病変が出現 (症例 9) する可能性があることがわかった。HIV 脳症の治療後のモニターとして、末梢血 HIV 量と CD4(+)リンパ球数が重要である。

#### D. 考察

HAART 導入後他の日和見感染症他と同様 HIV 原発性疾患である HIV 脳症の発症数は減少しているとの報告<sup>45)</sup>があり、また我々が行った我が国での HAART 導入後の HIV に伴う合併症の疫学調査<sup>9)</sup>でも諸外国と同様減少がみられた。しかしながら、痴呆と HIV 脳炎は他の日和見感染症ほど早急に減少しなかった<sup>47,8)</sup>こと、および軽度から中等度の脳症の頻度が増加している<sup>9)</sup>ことは、HIV 関連認知機能を持ちながら長期生存していることを示唆し、また中枢神経の機能障害は臨床的に問題を孕んだままであることを示唆している。

言い換えると今後は HAART 以前にみられていた免疫不全に伴う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た亜急性進行性痴呆疾患とは違った脳症、すなわち慢性活動性脳症へと変化することが推察される。一方、HAART 患者では治療開始時に免疫再構築に伴う劇症型の HIV 脳症が病理学的、臨床的に認められることがあり<sup>3,10)</sup>、また慢性 "burn out" 型脳炎ともいえる病理所見<sup>9)</sup>や画像上非特異的白質病変<sup>11)</sup>の増加が認められており、今後は未治療者や高度薬剤耐性者にみられるこれまでと同様な亜急性進行性脳症のほかに、免疫再構築によると思われる劇症型脳症、薬剤服用遵守が不完全ないし軽度な薬剤耐性長期生存者にみる慢性活動性脳症、また "burn out" されたと思われる慢性非活動性脳症などの病型<sup>2)</sup>がみられると考えられる。