

HAART 療法下にある HIV 脳症の推移を見ることで、新たな病型の存在ないしその臨床・検査所見が明らかになる可能性があり、今回 HAART 療法を導入した HIV 脳症 11 例を検討した。幸運なことに今回の検討例には免疫再構築に伴う劇症型 HIV 脳症は存在しなかったが、症例 1、2 の様に HAART 療法が不完全な症例はこれまでみてきた HIV 脳症と同様、予後は極めて不良である。高齢者の HIV 感染者や何らかの認知機能障害者では、服薬遵守が困難となり、亜急性進行性脳症も少なからず発症する可能性が残される<sup>12)</sup>。一方症例 3～11 のように HAART が HIV 脳症に有効であることはこれまで多くの報告<sup>13)</sup>で明らかであるが、症例 7～11 のように抗レトロウイルス療法だけでは症状が充分改善しないまま持続する患者群の存在が以前より指摘<sup>14)</sup>されている。この様な群が慢性活動性脳症なのか、あるいは慢性非活動性脳症なのかは今後の経過観察で明らかとなると思われるが、HIV 脳症の病態を考えると、HIV の直接的増殖抑制だけは効果的な治療法であるとは考えにくく、HIV 感染に伴った中枢神経内での免疫病理学的カスケードにおよぶ付加的補助療法が必要であることを示唆している。

今回の検討では、末梢でのウイルス量の減少は HIV 脳症の改善と関係があり、末梢のウイルス量の測定が HIV 脳症のモニターとして有効であることが示されたが、進行した HIV 脳症では末梢のウイルス量とは関係がないとの多くの知見<sup>15)</sup>があり、更なる検討が必要である。一方、ウイルス負荷と認知機能障害の間に明白な関係があるとして、全身的に HIV 感染がコントロール出来たとしても、中枢神経内の免疫活性化が持続している可能性がある。免疫改善の指標として CD4(+)リンパ球数をみた場合、末梢での CD4(+)リンパ球数がいつ

までも改善しない症例は、精神神経症状が軽度ながら持続しており、免疫状態、特に中枢神経内での免疫現象の改善が得られていないことを示唆している可能性がある。この点からも HIV 脳症の不完全治癒例が今後どのように推移していくか経過をみる必要がある。AIDS 患者での認知機能障害の存在は剖検時に HIV 脳炎を見出すことが予期される<sup>16)</sup>ため、軽度な神経機能障害でさえも神経病理学的な事象が存在していると考えられる。軽度な機能障害に対しても抗ウイルス剤とより効果的な付加療法の併用で早期に治療的介入をすることが HIV による脳損傷を防ぐことに成るであろう。

#### E. 結論

HAART 療法の導入された後も主要な HIV 合併症の地位を占めると考えられる HIV 脳症の臨床病態像の解明と治療法の開発には、我が国でも HIV 患者の精神・神経症状を縦断的に追跡するシステム作り、疫学調査の継続、および症例の臨床・病理学的解析が必要である。

#### F. 参考文献

- 1) Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, et al: 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;9:508-518,
- 2) McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al: Human immunodeficiency virus-associated dementia: An evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-221
- 3) Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere AV, Scaravilli F: The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:429-44
- 4) Dore GJ, Correl PK, Li Y, et al: Changes to AIDS dementia complex in the era of highly

- active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-1253
- 5) Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al: HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol* 2002;8:136-142
- 6) 岸田修二、船田伸顕、鎌田憲子、他：HIV脳症の神経障害の臨書・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。p.16-22、(主任研究者：出雲周二：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に関する研究。平成14年度総括・分担研究報告書。2003年)
- 7) Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al: Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1539-1545
- 8) Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al: Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000;14:69-74
- 9) Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, et al: HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: Rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:171-177
- 10) Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al: Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1019-1029
- 11) Ammassari A, Cingolani A, Pezotti P, et al: AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;55:1194-1200
- 12) Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH et al: Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001;54:S44-S52
- 13) 岸田修二：Neuro-AIDSにおけるHAARTの意義。Annual review 神経 2003. pp110-125, 中外医学社、東京、2003
- 14) V Giesen HJ, Hefter H, Jablonwski H, et al: HAART is neuroprotective in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:380-385
- 15) Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, et al: Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology* 2000;54:927-936.
- 16) Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, et al: Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology* 2002;59:1563-1567

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

岸田修二：サイトメガロウイルス中枢神経感染症。第10回ヘルペス感染症フォーラム。2003.8.22、東京

##### 2. 論文発表

岸田修二：HIV脳症。脳の科学 25:945-951, 2003

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

#### H. 健康危険情報

特になし。

#### I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし。

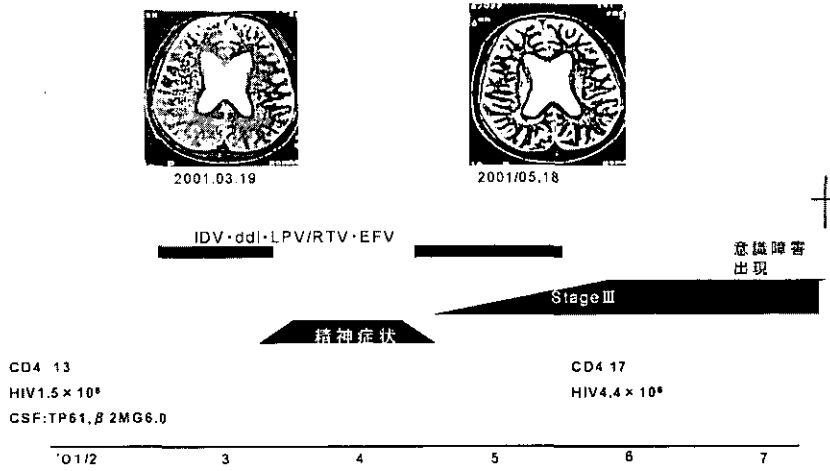


図1. 症例1.

A. K 32歳

動作・応答の緩慢

CD4 9

HIV  $2.3 \times 10^5$

下肢  
知覚  
障害

CD4 54

HIV <400

CD4 315

HIV <50

3'00/12/18

T  
C  
-  
d  
4  
T  
-  
I  
D  
V  
-  
R  
T  
V

01/03/28

'03/05

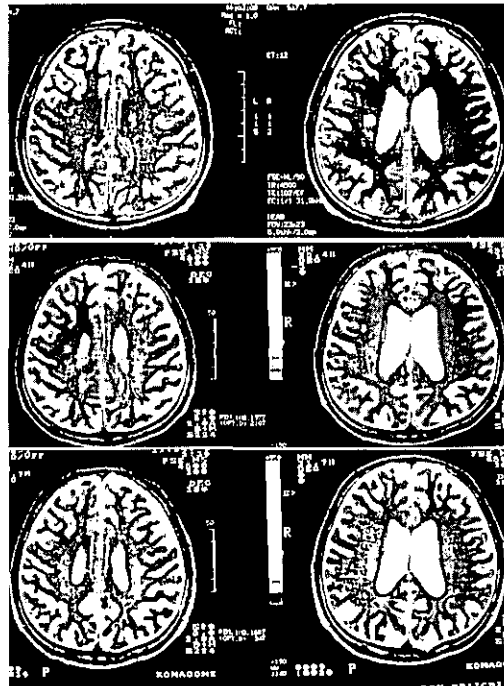


図2. 症例3

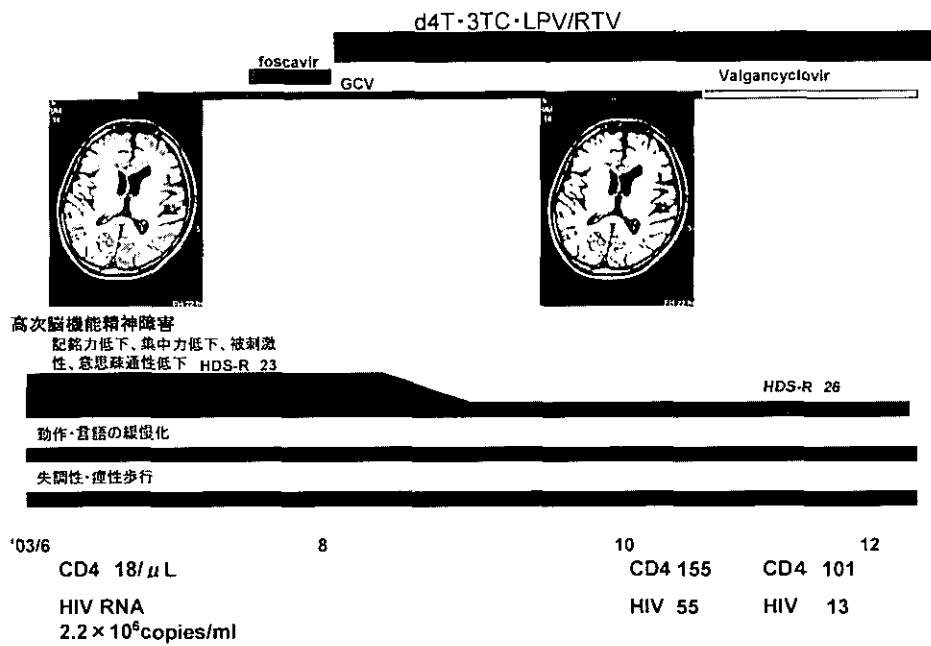


図3. 症例7.

O.S 66歳

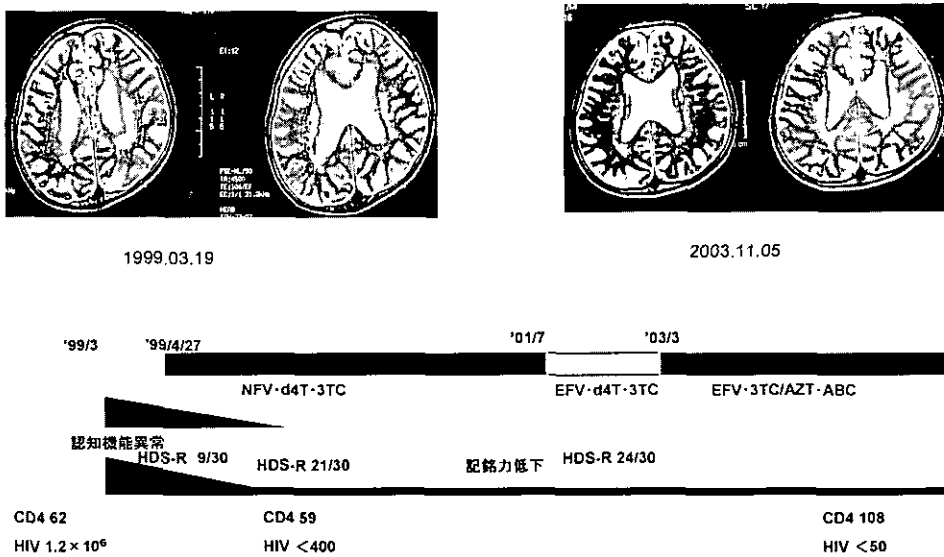


図4. 症例8.

I.S  
48歳



1997/09



1997/10



1999/10

HDS-R: 7/30, 失禁(+),

活動性低下

CSF: CC0/3, TP66mg/ml,

Glu43mg/ml,  $\beta$  2MG3.6mg/l

HIV  $6 \times 10^5$  copies/ml

CD4 1個/ $\mu$ l

HDS-R: 29/30,

活動性上昇

CSF: CC5/3, TP38mg/ml,

Glu40mg/ml,  $\beta$  2MG2.5mg/l

HIV 970

CD4 18

HIV  $2.6 \times 10^5$

CD4 24

HIV  $8.7 \times 10^4$

CD4 52

HIV < 50

CD4 141

AZT-3TC

3TC-d4T-NFV

ABC-EFV-SQV-RTV

'97/9

'99/5

'99/10

'03/9

図5. 症例9

剖検例からみた HIV 感染者の中樞神経病理に関する研究

研究分担者 船田信顕 東京都立駒込病院病理科部長  
研究協力者 岸田修二 同 内科  
味澤 篤 同 感染症科

研究要旨：日本における HIV 感染者の剖検例からみた中樞神経系病理の基礎的資料を作成することを目的に本研究を行った。駒込病院病理科で 1985 年から 2002 年に行われた HIV 陽性 97 剖検例の中から、中樞神経系を含め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 年ごろから HAART が本格的に導入されたことから、1985-1996 年 60 例、1997-2002 年 20 例に分けて検討したが、この中には HAART を定期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 年以後は剖検数が 8 例と少ないながらも 1 例(12.5%)に減少していた。また、HIV 陽性のマクロファージが進行性多巣性白質脳症の脱髄巣や悪性リンパ腫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測された。日和見感染については、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%ともっと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、進行性多巣性白質脳症が 1996 年以前 11.7%、1997 年以後 10.0%、クリプトコッカス症が 1996 年以前 5.0%、1997 年以後 15.0%、トキソプラズマ症が 1996 年以前 8.3%、1997 年以後 15.0%と未だ高頻度に認められた。また、脳を広範におかす単純ヘルペス脳炎やトキソプラズマ症もあり、免疫不全状態にある感染症の特徴と考えられた。脳悪性リンパ腫は 1996 年以前 21.7%、1997 年以後 30.0%と頻度の高い疾患で、脳に限局するか、脳および他臓器を同時におかす例が多かった。そして検索が可能であった全症例で EB virus の関与が認められた。

A. 研究目的

HIV 感染者には、日和見感染、Kaposi 肉腫や悪性リンパ腫などの悪性腫瘍が全身に認められる以外に、神経系にも HIV 脳症、日和見感染、悪性リンパ腫など多彩な病変がみられる。最近、欧米からは抗 HIV 多剤併用療法（highly active antiretroviral therapy : HAART）の導入により剖検数が著しく減少するとともに、HIV に関連した中樞神経系病変にも変化が起きていることが相次いで報告されている。(1,2,3,4)。我

が国でも 1997 年から本格的に HAART が導入された結果、当院の HIV 感染者の剖検数は 1996 年の 16 例をピークに漸減し、2002 年には 2 例であった。しかし、日本では一施設でのまとまった剖検例が未だ多くないことから HAART 導入によって神経病理像にどのような変化が生じるのか、その治療成績を検討する為にも、HIV 感染者における神経病理の基礎的資料の作成が重要な課題となっている。

## B. 研究方法

駒込病院病理科で1985年から2002年に行われたHIV陽性97剖検例の中から、中枢神経系を含め全身検索が可能であった80例を対象として神経病理所見を検討した。

## C. 研究結果

日本では1997年ごろからHAARTが本格的に導入されたことから、1985-1996年60例、1997-2002年20例に分けて検討した。しかし、この中にはHAARTを規則的に受けていた症例を確認できなかった。また、1996年までは全例が日本人であったが、1997年以後には6例の外国人剖検例が含まれていた。

中枢神経系病変はHIV脳症などHIVと密接に関連していると考えられている病変、日和見感染症、悪性腫瘍、その他に分けて検討した(表1)。

### 1. HIV脳症

HIV脳症の組織学的特徴として、びまん性の大脳白質淡明化(図1、2)や虫食い状の白質疎鬆化(図3)、血管周囲に強調されるmacrophageや多核細胞の浸潤(図4)、microgliaの増生、反応性astrocyteの増生、空胞の出現などがあげられ、それらが種々の程度の組み合わせで出現していた。Microglia結節もみられるが、cytomegalovirus感染によるものに較べるとmicrogliaのまとまりに乏しい傾向があった。HIV-1の感染は多核細胞以外にmicroglia、macrophageにも認められたが、HIV-1陽性細胞数に較べると活性化されたmicroglia、macrophageの浸潤・増生や

astrocytosisは、より広範に生じていた。このようなHIV-1脳症を特徴づける病変の主要座は大脳白質、深部灰白質、脳幹にあり、さらに、程度はより軽くなるが、大脳皮質にも多核巨細胞をまじえるmicrogliaの増生・浸潤巣がみられた。また、大脳皮質、尾状核にmicrogliaの活性化を伴うastrocyteのびまん性増生を認め、神経細胞の減少している例もあった(図5)。さらにHIV陽性マクロファージが進行性多巣性白質脳症(図6)や悪性リンパ腫の病巣(図7)に多数浸潤する例も認められた。

HIV脳症を脳に浸潤するHIV陽性細胞の有無を基準に診断すると1985-1996年には28.3%、1997-2002年では20.0%、全体では26.3%の症例にみられた。しかし、日本人に限定すると1997年以後は28.6%(4/14例)であった。また、1997年で50.0%(3/6例)と高頻度であったが、1998年以後は12.5%(1/8例)であった。

### 2. 日和見感染症

#### Cytomegalovirus(CMV)脳炎

中枢神経系感染症でもっとも頻度の高い日和見感染症はCMV脳炎であった。症例によって病変の程度の差はあるが、CMV感染と確認できた症例は、1985-1996年で21例(35.0%、1997-2002年で8例(40.0%)、全体で29例(35.4%)であった。脳では脳質壁にそった脳炎の像を示すことが特徴的だが、microglia結節が散在する程度で、よく探さないと核内封入対を発見できない例も多かった。

#### 進行性多巣性白質脳症(PML)

中枢神経系を広範におかし、脊髄までひろがっているものもみられた。単なる脱髄ではなく、軸索も破壊された病変を形成す

る点も特徴であった。1985-1996年で7例(11.7%)、1997-2002年で2例(10.0%)、全体で11.3%であった。この中の1例は早期PMLともいえる病変で、中枢神経系症状および肉眼的なPML所見が明らかでなく、偶然に見出されたものであった。さらに、HIV脳症の項でも記載したが、PMLとHIV脳症が併存している例が2例あり、その両方ともHIV陽性マクロファージがPMLの脱髄巣に集簇していた(図6)。また、この2症例とも非定型好酸球症が頭蓋外にみられ、1例ではそこに浸潤するマクロファージにも免疫組織学的にHIVが強陽性であった。

#### Herpes simplex virus (HSV) 脳炎

非免疫不全患者では、HSVによる脳炎は側頭葉内側、帯状回、眼窩回などのlimbic systemをおかすことが特徴であるが、大脳から脳幹、小脳まで中枢神経系を広範に侵す例が1例みられた。HSVは神経細胞、上皮細胞を含めた神経膠細胞を中心に感染しており、くも膜の血管壁や間葉系細胞にも感染が認められた。核内に小型の封入体が形成されているが、免疫染色でみると細胞質内にも陽性像がみられた(図8)。本例はCMV脳炎と合併しており、免疫組織学的二重染色によると、ほとんどのCMVとHSVの感染細胞は別個であったが、少数の細胞は両方とも陽性を示し、重複感染する細胞も存在することが示唆された。

#### Varicella-zoster virus (VZV) 脳炎

带状疱疹治療後に脳に広範な壊死性病変を生じた例が1例みられた。神経細胞、神経膠細胞などに多数の核内封入体が認められ、免疫染色でVZVであることが確認された。

#### 脳 Cryptococcus 症

炎症細胞反応の乏しい髄膜炎の形をとるcryptococcus症が1985-1996年で5.0%、1997-2002年で15.0%、全体で7.5%の症例にみられた。

#### Toxoplasma 症

臨床的にtoxoplasmosisが疑われ死亡前に治療を受け、剖検時にはgliosisを伴う軟化巣のみで、原虫の確認できない症例が2例あった。これらの症例も含めると1985-1996年で5例(8.3%)、1997-2002年で3例(15.0%)、全体で8例(10.0%)であった。Toxoplasmosisは多発する壊死性の結節性病変が特徴であるが、脳室から脳実質に広範な壊死性病変がひろがる例も1例認められた(図9)。

#### 3. 悪性腫瘍

中枢神経系以外の悪性腫瘍ではKaposi肉腫の頻度が高いが、中枢神経系をおかしたKaposi肉腫を当院では認められなかった。非ホジキン悪性リンパ腫はほとんどの例が節外性であった。中枢神経系リンパ腫は、死亡前の治療により完全に壊死に陥った症例でもその組織像からリンパ腫と考えられる症例を含めると、1985-1996年で13例(21.7%)、1997-2002年で6例(30.0%)、全体で18例(22.5%)であった。さらに、脳のみが悪性リンパ腫が発症した例は6例、脳と脳外に発症した例が12例、脳外のみが5例、と脳に発症する例が極めて多いことが特徴であった。脳悪性リンパ腫は、壊死が高度の為に免疫組織学的あるいはin situ hybridizationの検討ができなかった症例を除き、全例にEB virusの関与が確認された。また、血管周囲にリンパ球、形質細胞、リンパ芽球からなる多彩な細胞の浸潤巣が



散在性に認められ、その中に EB virus 陽性細胞も混在する顕微鏡的な病変も 1 例に認められた。リンパ腫には含めなかったが、ごく初期のリンパ腫の可能性がある。興味あることに、PML 例と同様にリンパ腫周囲に浸潤するマクロファージが HIV 強陽性を示す例が 2 例みられた (図 8)。HIV はマクロファージの外にも多量に確認された。

#### 4. その他の病変

橋底部多巣性壊死が 6 例に認められた。橋底部の横走および縦走する有髄線維束に多巣性に軸索腫大を伴う髄鞘の淡明化や凝固壊死巣が出現し、症例によっては壊死部に石灰沈着もみられた。6 例中 4 例は悪性リンパ腫を合併していた。また、原因は不明であるが、1996 年に 4 例が集中的に発症していた。

その他に Central pontine myelinolysis が 1 例、Wernicke 脳症も 1 例みられた。

#### D. 考察

欧米における剖検例の検討では、HAART 導入後カリニ肺炎、CMV 感染症、非定型抗酸菌症、toxoplasmosis による感染数や死亡数は減少し、一方、真菌感染症や抗酸菌以外の細菌感染症が増加していることが報告されている(1, 2)。駒込病院の全身剖検例の検討では、カリニ肺炎は有効な治療法により軽度の減少傾向がみられたが、一方、結核で急激な経過をとる外国人例が 1997 年以後の剖検で増加していた。アスペルギルス症の増加も認められた。

HAART 導入により中枢神経系病変の変化については、必ずしも一致した結果は得られていない。例えば、日和見感染につい

て、Gray らは、HAART の導入により剖検数の減少とともに、2000-2002 年の 3 年間では、高度の免疫抑制時にみられる CMV 脳炎、PML、非ホジキン悪性リンパ腫が減少したが、軽度の免疫不全時にみられる感染症、toxoplasmosis、VZV 脳炎、HSV 脳炎はより頻度が高くなったと述べている(3)。一方、Neuenburg らは、toxoplasmosis、herpes 脳炎も減少傾向にあると報告している(4)。本検討では、脳悪性リンパ腫、toxoplasmosis とともに 1996 年以前と 1997 年以降では頻度に若干の違いがあったが、とくに 1998 年以降では症例数が少ないこと、1997 年以降は AIDS 発症例でも脳の検索が許可されない率がそれ以前よりも高いことなどを考慮すると、ほとんどの中枢神経系疾患で、2002 年までは大きな差異はないものとする。日本における HAART の神経病理に対する治療効果はこれから明らかになってくるものと予測される。

HIV 脳症の頻度は 1996 年以前では 28.3%、1997 年以降では 20.0%であった。日本人に限定すると 1997 年以降は 28.6%であり、ほとんど変化がないが、1997 年で 50.0% (3/6 例)、1998 年以後は 12.5% (1/8 例)であった。HAART 以前の欧米諸国からは、多核巨細胞を伴う脳病変の頻度は 30%程度と報告されており、駒込病院での数値はこれらの報告とほぼ同じであった。剖検例からみると HIV 脳症の発症に関する人種的な因子に大きな違いはないと考える。HAART による HIV 脳症の治療効果については、HAART 導入後に HIV 脳症の剖検例が減少しているという報告(3)と、減少はみられず、HIV-1 の脳に対する HAART の効果は日和見感染に対するほどには期待でき

ないという報告がある(4)。今回の検討例の中には、中枢神経を検索できた HAART を規則的に受けている患者の剖検症例がなく、これからの症例の蓄積が必要である。

HIV 脳症と CMV 脳炎（程度は軽度のものから高度のものまでであるが）の合併例は HIV 脳症の 57.1%にみられた。もともと CMV 脳炎は頻度の高い感染症であり、CMV 感染が HIV 脳症の発症を促進するものか、不明である。しかし、CMV 脳炎単独例も全症例の 21.2%に認められ、CMV 脳炎は末期の中枢神経系障害の重要な因子であった。また、PML が併存している HIV 脳症の 2 例では病巣部に浸潤する HIV 陽性のマクロファージが多数認められ、悪性リンパ腫の病巣にも同様に HIV 陽性マクロファージが多数浸潤する症例が 2 例に認められた。PML の病巣部に HIV 陽性のマクロファージが多数浸潤している像は既に 1988 年に Wiley らによって報告されており、脳への HIV 感染マクロファージを遊走させる一因と推測されている(5)。あるいは、PML、悪性リンパ腫とも AIDS の末期に生じる病変であり、この時期にはマクロファージで HIV の複製が盛んに行われていることに加えて、複製を増強させる何らかの因子が関与している可能性もある。

CMV 脳炎例に HSV が 16%に合併して感染しており、さらに同一の細胞に両者が見出されるという報告がある(6)。今回は、通常の染色でも確認可能な HSV 脳炎と CMV 脳炎の同時感染例のみの検索であったが、二重免疫染色によって少数の細胞に HSV と CMV が重複感染をしていることが示唆された。日本の AIDS 例でも、通常の組織標本では確認できない程度の HSV 感染が

生じているのか、検討を行う予定である。その他、AIDS における日和見感染症の特徴としては、その頻度が高いことに加えて、先天性 toxoplasmosis に類似する脳室脳炎像を示す例(7)や広範な拡がりを示す HSV 脳炎(8)など、非典型的な病理像を示す例がみられたことも挙げられる。

23 例の悪性リンパ腫中、脳のみか脳+頭蓋外に病変がみられる例が 18 例と AIDS では脳をおかすリンパ腫の割合が高く、これらは EB virus が関与していることが確認された。さらに肉眼的な病変はないが、多巣性に EB virus 陽性リンパ球をまじえた顕微鏡レベルの血管周囲性細胞浸潤が認められた症例もあり、リンパ腫の前駆病変と考えられた。

橋底部多巣性壊死は、AIDS 以前に乳癌、膠芽腫、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍に多くみられ、その原因として放射線治療や抗癌剤投与が挙げられ、その後に非 AIDS の免疫不全例や非腫瘍患者にもみられることが報告されてきた。本検討により橋底部多巣性壊死は、AIDS という免疫不全状態では稀な病変ではなく、特に悪性リンパ腫の合併した症例に多いという特徴が明らかになった。

## E. 結論

1. 1997 年以降、駒込病院では AIDS 剖検例は減少しているが、HIV 脳症や種々の日和見感染症、脳原発悪性リンパ腫の剖検例に占める割合には大きな変化がみられなかった。この理由として、HAART を規則的に受けている患者は延命しているが、そうでない患者が死亡、剖検の対象となっている為と推測される。

2. HIV 脳症の剖検例における頻度および組織像は、HAART 導入以前の欧米からの報告とほぼ同じであり、脳症の発症を左右する因子については人種的な差異はないと考える。

3. PML や悪性リンパ腫の病巣に浸潤するマクロファージに HIV の複製が増強されている例があった。

4. CMV 感染を含めて日和見感染症は最近でも頻度の高い病変であった。また、脳を広範に侵す HSV 脳炎、toxoplasmosis など、非典型的な病理像を示す日和見感染症がみられた。

5. 悪性リンパ腫は脳に発生する例が多く、また、EB virus が関与していた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 参考文献

1. Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, Bohm G, Steurer A, Lintner F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2000;100:213-220.
2. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2002;14:69-74.
3. Gray F, Chretien F, Vallat Decouvelaere AV, Scaravilli F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:429-440.
2. Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, Grant RM, Schlote W. HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:171-177.
5. Wiley CA, Grafe M, Kennedy C, Nelson JA. Human immunodeficiency virus (HIV) and JC virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1988;76:338-346.
6. Vago L, Nebuloni M, Sala E, Cinque P, Bonetto S, Isella A, Ottoni L, Crociati A, Costanzi G. Coinfection of the central nervous system by cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 or 2 in AIDS patients: autopsy study on 82 cases by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;92:404-408.
7. Artigas J, Grosse G, Niedobitek F, Kassner K, Risch W, Heise W. Severe toxoplasmic ventriculomeningoencephalomyelitis in two AIDS patients following treatment of cerebral toxoplasmic granuloma. *Clin Neuropathol* 1994;13:120-126.
8. Schiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Human Pathol*

G. 研究発表

1. 論文発表

船田信顕. HIV-1 と中枢神経系病変. 病理と臨床. 臨時増刊号 Vol.21 ,139-144, 2003.

森山佐知子、船田信顕. 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.

2. 学会発表

Funata N. Opportunistic infections in AIDS. Eighth Meeting of Kurashiki Seminar on Diagnostic Pathology. November 8 and 9, 2003. Kurashiki, Japan

表 1. 駒込病院剖検例における各種中枢神経系病変の頻度

	1985-1996 (60 例)	1997-2002 (20 例)	合計 (80 例)
HIV 脳症	17 例 (28.3%)	4 例 (20.0%)	21 例 (26.3%)
日和見感染症			
CMV 脳炎	21 (35.0%)	8 (40.0%)	29 (36.2%)
PML	7 (11.7%)	2 (10.0%)	9 (11.3%)
Toxoplasma 症	5 (8.3%)	3 (15.0%)	8 (10.0%)
Cryptococcus 症	3 (5.0%)	3 (15.0%)	6 (7.5%)
Herpes simplex virus 脳炎	1 (1.7%)	0	1 (1.3%)
Varicella-zoster virus 脳炎	1 (1.7%)	0	1 (1.3%)
脳悪性リンパ腫	13 (21.7%)	6 (30.0%)	19 (22.5%)



図 1 : HIV 脳症  
大脳皮質の萎縮と白質の淡明化

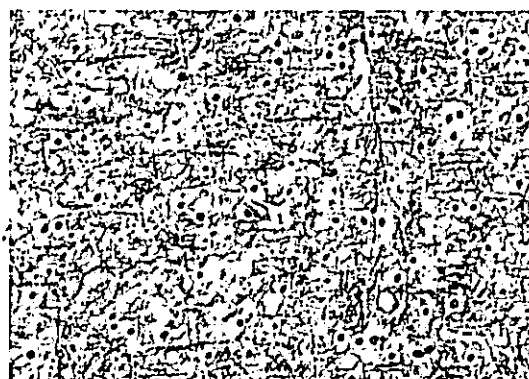


図 2 : HIV 脳症  
大脳白質の髓鞘淡明化と astrocytosis



図 3 : HIV 脳症  
大脳白質の虫食い状の淡明化と HIV 陽性の多核巨細胞、microglia の浸潤 (右下挿入図、HIV 免疫染色)



図4：HIV脳症  
 大脳白質の多核巨細胞、microgliaの浸潤

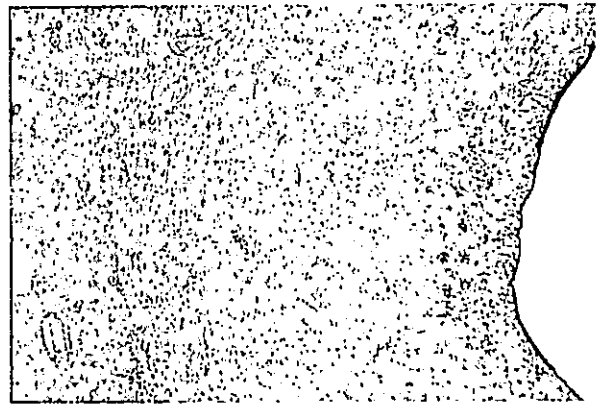


図5：HIV脳症  
 大脳皮質のびまん性 astrocytosis (GFAP免疫染色)

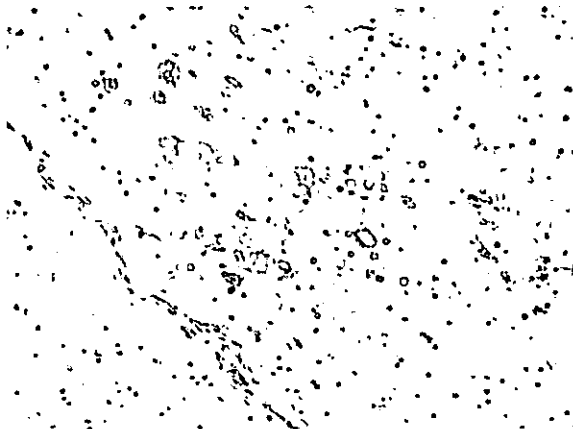


図6：PMLの脱髄巣にHIV陽性のマクロファージが多数浸潤 (HIV免疫染色)

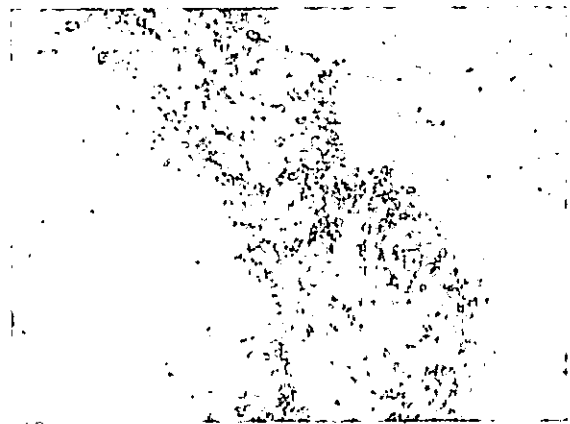


図7：リンパ腫の周囲に浸潤するマクロファージと細胞外のHIV (HIV免疫染色)

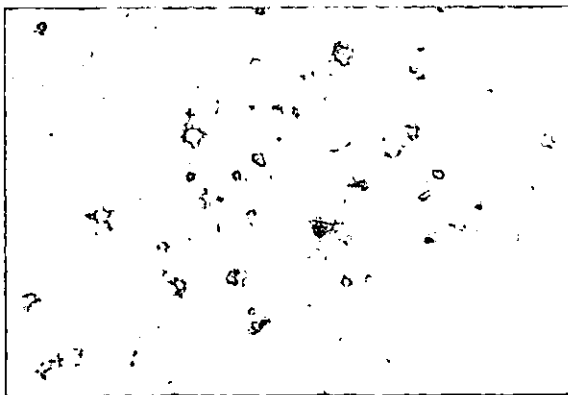


図8：大脳を広範におかす herpes simplex virus 脳炎 (HSV免疫染色)

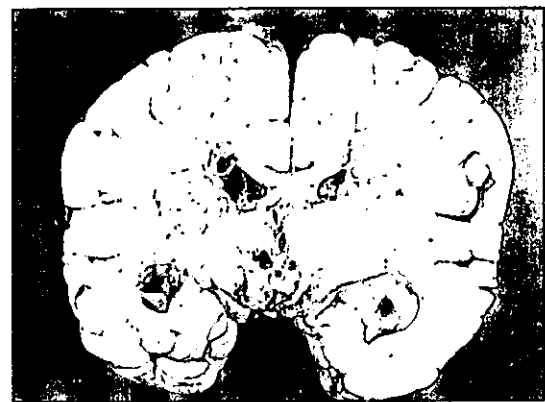


図9：広範な脳室脳炎の病型を示す toxoplasma 脳炎

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の意義

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  
研究協力者 邢 惠琴 鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター  
森 一泰 国立感染症研究所 エイズ研究センター  
杉本智恵 国立感染症研究所 筑波医学実験用霊長類センター  
早川 仁 鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター、神経内科

研究要旨：SIV 感染サルモデルを用いて、大脳皮質変性に関与する種々の細胞関連蛋白の変化を検索した。エイズ発症サルでは皮質ニューロピルのグリオーシスに加え、サテライト細胞が増加し、その多くは Iba1 陽性、一部は Ki-67 陽性で、局所で分裂増殖した活性化ミクログリアと考えられた。アポトーシスはアストロサイトとサテライト細胞の一部が陽性で、神経細胞にはみられなかった。グルタミン酸をシナプス間隙から除去し神経保護作用をしている EAAT-2 の発現はニューロピルで瀰漫性・斑状にみられ、サテライト細胞の一部も強く発現していた。ウイルス抗原は髄膜に浸潤する少数のリンパ球にのみ陽性であった。エイズ脳症の初期の変化と考えられるが、アストロサイトの変性・機能障害に替わってミクログリアが神経細胞保護のために増殖・活性化していることが示唆された。病変局所にウイルス感染細胞は見られず、エイズ末期の全身的な病態に伴う間接的な機序により、アストロサイトの傷害が生じていると考えられる。

A. 研究目的

HAART の進歩によって、エイズ患者の予後は著しく改善した。しかし、エイズ脳症などの脳神経障害は剖検組織でむしろ増加していると報告されており、エイズ脳症は HIV 感染症における重要な研究テーマとなっている。

エイズ脳症、特に灰白質の変性病態の発症機序については、ウイルス感染マクロファージ/ミクログリアに対する免疫応答や放

出される GP120 などのウイルス蛋白の刺激によりミクログリアの活性化がおこり、神経細胞の機能障害、アポトーシスが引き起こされていると想定されている。しかし近年、アストロサイトなどの支持細胞が異常を呈し、ミクログリアが活性化され、神経障害性サイトカインなどを放出し、最終的にはアポトーシスにより死滅すると報告されている。一方、活性化されたミクログリア/マクロファージが神経保護作用を持つ

ているとの報告もあり、アストロサイトの変化や活性化ミクログリア/マクロファージの作用は不明のままである。

現在まで、我々は、サルエイズモデルを用いて、ウイルスの感染ターゲットの違いによるリンパ組織病変の進行と脳病変の進展を比較し、HIV 脳症には多核巨細胞を伴うミクログリア結節を特徴とする HIV 脳炎の他に、エイズの末期に免疫不全の進行に伴い大脳皮質の神経細胞・ニューロピルの障害を起こす亜急性の脳症という、独立した2つの病態が存在することを示し、後者の病態である大脳皮質ニューロピルの変性には、ミクログリア/マクロファージの活性化と calbindin の発現低下が関与していることを報告した。今回は、SIVmac239 感染エイズ発症サルの大脳皮質変性の発症機序に関与するアストロサイトなどの異常、神経細胞のアポトーシスの有無と活性化ミクログリアの動態、それぞれの関連について種々の細胞関連蛋白の変化を検索した。

## B. 研究方法

T 細胞指向性ウイルス SIVmac239 に感染し、エイズを発症したサル3頭の4%パラフォームアルデヒド灌流固定前頭葉皮質のパラフィン包埋標本を用いて、アストロサイトのマーカーとして GFAP、増殖細胞のマーカーKi-67、グルタミン酸トランスポーターEAAT2、活性化ミクログリアのマーカーIba1、CD68 の免疫染色をし、SIV-Env の抗体により感染細胞の有無を検討した。

また、ssDNA 抗体、Apop Tag in situ キットを用いてアポトーシスを検出した。

## C. 研究結果

エイズを発症した SIVmac239 感染サルでは、大脳皮質ニューロピルのグリオシスがみられ、Iba1 陽性の活性化ミクログリアが増加していた(図1)。神経細胞周囲を取り巻くサテライト細胞が増加し、サテライト細胞の多くは Iba1 陽性の活性化ミクログリアで、Ki-67 陽性の分裂増殖を示すものも見られた。形態上神経細胞には異常見られず、アポトーシスはアストロサトとミクログリア様のサテライト細胞の一部で陽性であったが、神経細胞にはアポトーシスは生じていなかった(図2)。EAAT-2 の発現はニューロピルで瀰漫生、ないし斑状に認められ、主としてアストロサイトの突起末梢で発現していると考えられたが、一部のサテライト細胞や血管周囲細胞でも強く発現していた(図3)。SYN と MAP2 の発現低下は見られず、GABA 作動性神経細胞のマーカーである Calbindin の発現が低下し、介在ニューロンの機能異常が生じる可能性示唆された。ウイルス Env 抗原陽性細胞は髄膜に浸潤する少数のリンパ球のみで、病変部である皮質ニューロピルにはウイルス感染細胞は認められなかった。一方、マクロファージ指向性ウイルス感染サルの大脳皮質には上記の変化は生じていなかった。

## D. 考察



グルタミン酸トランスポーターは細胞外グルタミン酸濃度の制御に重要な分子で、神経細胞の活動によりシナプスから放出されたグルタミン酸をシナプス間隙から取り除き、細胞外濃度を低く保つことによりグルタミン酸の興奮毒性から神経細胞を保護する役割を担っている。中枢神経系ではアストロサイトに EAAT1 と EAAT2、神経細胞に EAAT3 と EAAT4 が存在することが知られている。Gray らはエイズ脳で活性化ミクログリア/マクロファージが EAAT-1, -2 を発現し、神経保護作用をしていると報告している。今回のサルエイズモデルの検索では、エイズの発症に伴い大脳皮質ニューロピルのグリオシスとアストロサイトの変性・アポトーシス、ミクログリアの増殖活性化がおり、神経細胞にはアポトーシスは生じていなかった。エイズ脳症の初期の変化と考えられるが、アストロサイトの変性・機能障害にともなって、替わって、ミクログリア/マクロファージが神経細胞保護のために増殖・活性化していることが示唆される。さらに、病変局所にはウイルス感染細胞は見られず、エイズ末期に生じるサイトカインやウイルスロードの増加など、全身的な病態に伴う何らかの間接的な機序により、アストロサイトの傷害が生じていると考えられる。

#### E. 結論

T細胞指向性サルエイズウイルスは免疫不全と共に、感染細胞の浸潤を伴わずに大脳皮質病変を起こした。この皮質変性にはア

ストロサイトの障害とミクログリア/マクロファージの活性化が関与している。

#### F. 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。

#### G. 研究発表

(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 autoimmuno-staining 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. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. Saito M, Braud V.M, 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  $\gamma$ -positive T lymphocytes in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients but not in asymptomatic carriers. *Blood.* 2003 102(2):577-584.
  12. 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.
- 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

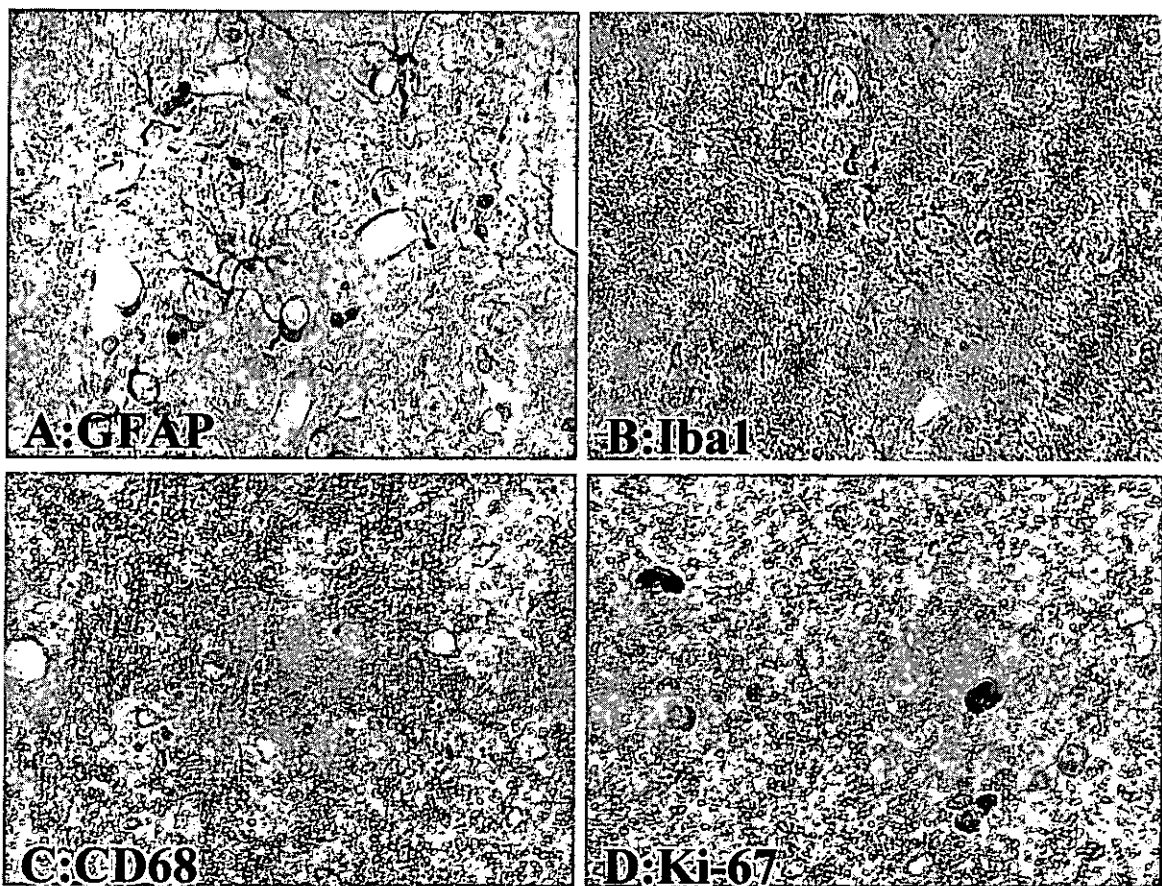


図1. Mac239感染サル前頭葉皮質のグリオシスとサテライト細胞の増加 (A)。  
B: サテライト細胞の多くはIba1陽性の活性化ミクログリア。C: CD68陽性細胞。  
D: Ki-67陽性細胞。

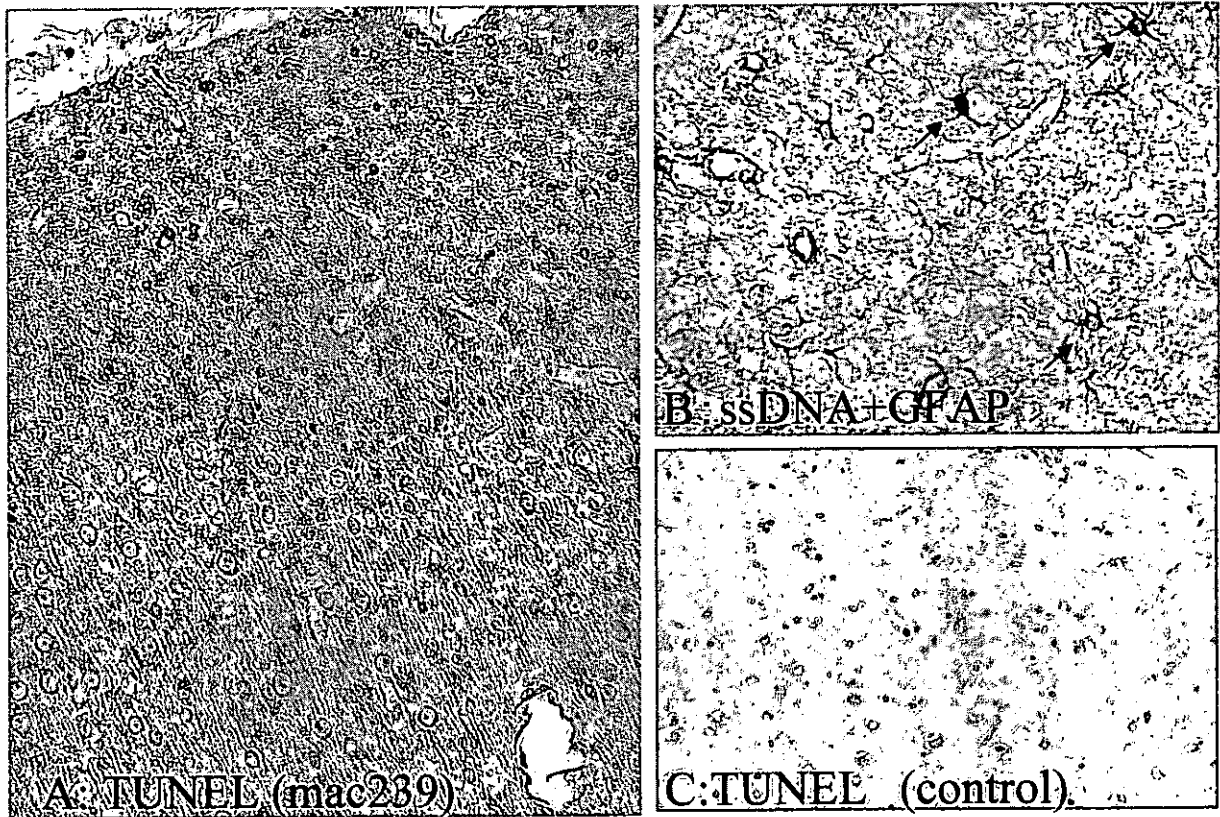


図2. 前頭葉皮質のアポトーシス。Mac239感染サルではアポトーシスはアストロサトとミクログリア様のサテライト細胞の一部で陽性、神経細胞にはアポトーシスは生じていない (A)。B: ssDNAとGFAPの二重免疫染色：アポトーシスは主にアストロサトにみられる。C: 非感染サルではアポトーシスはほとんど見られない。



図3. EAAT-2の発現。ニューロピルで瀰漫性ないし斑状に認められ、mac239感染サルではサテライト細胞や血管周囲細胞でも発現していた (A)。B: MERT感染サル。