

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 出雲周二

平成17(2005)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

鹿児島大学医歯学総合研究科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：HIV 陽性患者の神経合併症の疫学
—HAART 導入後第二次全国疫学調査から—
東京都立駒込病院神経内科 岸田修二、他 …… 12
2. エイズ患者剖検脳における大脳皮質変性病変と HIV 脳炎病変との関連
—ウィーン大学剖検例での解析—
鹿児島大学医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二、他 …… 20
3. HIV 感染者の大脳におけるグルタミントランスポーターEAAT 2発現とミクログリア活性化に関する免疫組織学的研究
東京都立駒込病院病理科 船田伸顕 …… 26
4. SIV のマクロファージ指向性と宿主における感染
国立感染症研究所 森 一泰、他 …… 39
5. HIV 脳症におけるアストロサイトの役割について：
HIV 白質脳症のアストログリオシスの発症及び病態機構の解明
鹿児島大学医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 馬場昌範、他 …… 44
6. HIV 脳症 indoleamine-2, 3-dioxygenase (IDO) との関連について：
—マウスエイズモデルを用いた解析—
岐阜大学大学院医学研究科・病態情報解析医学 清島 満、他 …… 64
7. 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 …… 74
8. エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究：
N-Myristoyltransferase 阻害による HIV-1 複製、HIV 脳症制御の可能性
熊本大学大学院医学薬学研究部・薬学生化学 高宗暢暁 …… 93
9. HIV 脳症と HAM 発症宿主要因の比較
鹿児島大学医歯学総合研究科医療システム情報学 宇宿功市郎、他 …… 103

III 研究成果の刊行に関する一覧表

總 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

● 研究要旨:HAART の導入により 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。本研究では、平成12-14年度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と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して平成15年度より3ヶ年の計画で研究をすすめた。その成果として、HAART 治療下で神経合併症の相対的頻度が増していること、ヒトにおいても HIV 脳炎と大脳皮質の変性病態は独立して生じていること、大脳皮質の変性病態にはアストロサイトの傷害が重要であることが明らかとなった。

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
	船田伸頭
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

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ざして一昨年度まで3カ年の研究をすすめ、①HIV 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。

B. 研究方法

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) *In vitro* の系を用いた中枢神経障害の病態機序の解析、5)予防・治療の薬剤の開発、6)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。

C. 研究結果

HIV 脳症の臨床病態：

前回の全国疫学調査の結果をふまえ、対象に全国のエイズ拠点病院 368 施設を対象に 2002 年、2003 年の実態について第 2 次疫学調査を実施し、現在までに回答が寄せられた 192 施設 (52%) のデータについて解析した。HIV 感染者数は 3123 名、AIDS 患者数 987 名で、HIV 感染による神経障害を有するのべ患者数は

110 例 (3.5%) であった。その低下は他の HIV 関連疾患の低下傾向よりも緩やかで、相対的な神経合併症の頻度は増加していた。78.3% は神経症状が AIDS の初発であった。HIV 脳症は 14 名で、いずれも HAART 未治療群で発症していたが、HAART 治療群ではトキノプラズマ、クリプトコッカス脳炎、サイトメガロウイルス脳炎、PML、脳原発悪性リンパ腫が発症しており、特に、後 3 者は HAART 治療下で CD4 が保たれた低ウイルス量の段階で発症しており、HAART 治療下の神経合併症対策上注目すべき疾患であることが明らかとなった。薬剤による末梢神経障害や長期生存に伴う高齢化の影響と思われる脳血管障害の合併なども確認されており、この点も HAART 治療の継続における問題点として重要である。

病理解剖例での神経病理学的解析：

ウィーン大学 Budka 教授より標本の提供を受け、1987 年以降の 2 万件を超える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、中から脳に日和見疾患のないエイズ剖検大脳 20 例を抽出し、前頭葉皮質におけるミクログリアの活性化、astrocyte のグルタミントランスポータ EAAT-2 の発現、astrocyte の増生程度、HIV 陽性細胞との関連性を検討した。HIV 脳炎の病理所見とは独立して、大脳皮質にミクログリアの活性化と EAAT-2 の発現低下が生じていること、astrocyte の変性が先行していることを見出した。サルエイズの検索で示唆された「独立した二つの神経傷害機構」がヒトでも存在することを示す所見である。

一方、駒込病院剖検脳でも同様の検索を行い、一部の症例で astrocyte の核周囲胞体、あるいは短い突起のみが EAAT-2 陽性となり、EAAT-2 発現低下と考えられる所見を認めた。

HIV 陽性細胞の浸潤、活性化ミクログリアの増生、GFAP 陽性アストロサイトの増加を伴う例で EAAT-2 の発現が低下する傾向が見られている。今後、臨床像やウイルス動態との関連を検索していく。

動物モデルを用いた HIV 脳症の発症機序に関する研究：

1) 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学的解析を行った。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検索し、免疫不全に伴ってミクログリアの活性化と astrocyte のアポトーシス、EAAT-2 発現低下が生じており、これらの病変局所にはウイルス感染細胞の浸潤は伴っていないことを、免疫染色、レーザーマイクロダイセクションによる抽出 DNA の PCR 法によりを明らかにした。ヒト剖検例と一致する結果である。炎症性病態については脳に存在するマクロファージ系細胞での感染が病態の指標となるため、細胞指向性、病原性が異なる 3 種のウイルスをアカゲザルに感染し、細胞指向性、病原性、組織での感染細胞について初期感染期（感染後 1、2 週）での消化管、主要リンパ組織での感染細胞の局在を検討した。ウイルスにより感染細胞は異なるが *in vitro* の細胞指向性とは一致しない結果が得られている。さらに、感染早期脳への感染成立の有無と局在、抗原に対する生体の免疫動態の検索を開始した。

2) マウスエイズモデルを用いた解析では、TNF- α などのサイトカインによって誘導され、エイズ脳症発症の 1 つの原因物質と考えられているキノリン酸合成の律速酵素である indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) とエイズ脳症について、IDO の阻害剤をマウス脳

症モデルに投与し、その効果について検討した。脳症が発症することが確認されている感染後 10 週後の肺および脳の IDO 活性は著明に増加し、その代謝産物であるキノリン酸合成は著しく増加した。IDO の阻害剤 1 メチルトリプトファン¹の投与により、その上昇が有意に抑制された。サイトカインにより誘導された IDO およびリコンビナントタンパクによる解析結果から、IDO は peroxynitrite によりニトロ化による修飾を受け、酵素活性が阻害されることが明らかとなった。さらに 2 次元 LC/MS/MS システムにより解析した結果、IDO タンパク中の 3 カ所のチロシン残基でニトロ化が確認され、15 番目のチロシン残基のニトロ化が IDO 酵素活性の低下に影響することが明らかとなった。IDO はエイズ脳症の指標、治療の標的分子として注目される。

In vitro の系を用いた中枢神経障害の病態機序の解析

エイズ脳症の病態におけるアストロサイトの役割を明らかにする目的で、ヒトアストロサイト初代培養細胞と HIV-1 非感染および感染ヒトマクロファージの培養上清を用い、上清がアストロサイトの増殖と遺伝子発現などに与える影響について検討した。その結果、1) HIV-1 感染・非感染マクロファージの培養上清は、*in vitro* においてヒトアストロサイトの有意な増殖の活性化を引き起こし、その作用は HIV-1 感染マクロファージにおいてより顕著であった。2) HIV-1 感染・非感染マクロファージの培養上清は、ヒトアストロサイトにおいて、SDF-1 α 産生、MMP および TIMP 発現の有意な増加を引き起こした。3) HIV-1 感染・非感染マクロファージの培養上清によるヒトアストロサイトの増殖活

性化は抗 SDF-1 α 中和抗体および MMP 阻害剤により抑制された。以上の結果から、HIV-1 感染および非感染マクロファージより分泌された因子は、SDF-1 α および MMP 発現の活性化を介して、強力にアストロサイトの増殖活性化を引き起こすと考えられ、このことは HIV-1 脳症の発症機序に関与すると思われた。

14-3-3 蛋白質がエイズ脳症患者の脳脊髄液中に特異的に検出されることから、ADC の脳内病変の進行状況を的確に把握できるマーカーとして提唱してきた。この際、先ず 14-3-3 蛋白質は HIV 感染に伴い神経細胞内でその発現が反応性に増強し、炎症の進行に伴い神経細胞が破壊されると髄液中への逸脱が認められることから HIV 感染による神経細胞死での 14-3-3 蛋白質の役割に着目してきた。HIV-1 による細胞死に関与する gp120 の primary target と考えられている CXCR4 を発現し、gp120 によって実際に細胞死が誘導されるヒト由来の初代血管内皮細胞培養 (HUVEC) をモデル細胞として、14-3-3 蛋白質の gp120 による細胞死に果たす役割を検討した。14-3-3 蛋白質は gp120 による細胞死カスケードの internal pathway (ミトコンドリア経路)において、Bad と結合して細胞死に抑制的に働く重要な制御因子である事、通常 Bad は細胞質内で 14-3-3 τ と特異的に結合する事で不活化されているが、gp120 による細胞死では、14-3-3 τ が gp120 による Bad (serine112)の脱リン酸化を防ぐ事で Bad のミトコンドリア移行を抑制し細胞死を制御している事が判明した。一方、HIV 感染による免疫不全症候群の主たる原因となる細胞死は、一般的に HIV-1 にアタックされた CD4+ T 細胞表面に発現した Fas 等のデスリガンドによる external pathway が重要である事が

わかっている。今回、この古典的細胞死誘導経路での 14-3-3 蛋白質の役割をヒト脳由来の初代血管内皮細胞で解析した所、gp120 は Bid の活性化を引き起こし特定の 14-3-3 ファミリーがその過程に関与している事を新たに見出した。これらの結果は、14-3-3 蛋白質が HIV 感染(gp120 依存的)による細胞死においてより包括的にその制御を担っている事を示唆すると共に、HIV 脳症発症の機所解明の手掛りを与える事が期待される。

予防・治療の薬剤の開発:

多くの細胞性タンパク質およびウイルス性タンパク質に存在するタンパク質の N-ミリストイル化は、それらタンパク質の活性発現に重要であり、N-myristoyltransferase (NMT)はその触媒酵素として知られている。N-ミリストイル化阻害剤によって Pr55gag の N-ミリストイル化が阻害された結果、HIV-1 複製が抑制されることは周知の事実である。N-ミリストイル化阻害剤は疎水性の高い誘導体が多いことから、脳組織への移行が比較的容易であると予想され、脳内における HIV-1 複製阻害効果が期待される。しかしながら、宿主性タンパク質の N-ミリストイル化もまた同時に阻害されるため、細胞毒性が N-ミリストイル化阻害剤の問題点であった。近年、human NMT (hNMT)には 2 つの遺伝子 (hNMT1 および hNMT2)が存在し、細胞内で複数の isozymes で存在することが明らかとなった。そこで本研究では、hNMT isozyme 特異的な機能抑制が低毒性の HIV-1 複製阻害を可能にするかを検討した。hNMT isozyme 特異的な siRNA を用いた結果、hNMT1 の特異的な抑制による HIV-1 複製阻害が観察された。また各 isozyme シングルノックダウンによる細胞増殖抑制効果は各 isozyme ダブルノックダウ

ンによるそれよりも低い結果となった。以上の結果から、hNMT isozyme 特異的機能抑制は低毒性の HIV-1 複製阻害が達成できると期待される。このことから、各 hNMT isozyme 特異的阻害剤の開発が必要である。

発症に関わる内的・外的因子の検索：

HAART 導入以後 HIV 脳症の疫学的背景の変化は著しく、HIV 脳症の発症機序が変化してきていることを伺わせる。HAART 導入以前は HIV の複製に伴う炎症の側面が強く考えられていたが、導入後は中枢神経系内の炎症がなく、HIV RNA 量が低いにもかかわらず HIV 脳症が増し HIV 複製に伴う炎症以外に免疫機構の関与が予測され、また HIV 脳症は HIV 感染者全てに発症するわけではなく一部に発症するため、発症要因として宿主因子の解析が必須となってきた。我々はレトロウイルス持続感染により起こる HAM 発症宿主因子の解析を行って来ているが、今回はこの要因と HIV 脳症発症要因の関連を検討した。両疾患で発症危険度を増していたのは TNF- α -863A allele であったが、SDF-3' +801 AA genotype と IL-10 -592A allele は HAM で危険度を減じ、HIV 脳症では危険度が増していた。MCP-1 promoter -2578A/G 多型は HAM では発症危険度には関連がなかったが、HIV 脳症の危険度を増していた。他の因子に拡大して調べると共に、全国疫学調査により得られていた感染者をコホートとした我が国独自の調査を開始したい。

D. 考察・自己評価

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、第2次全国疫学調査を実施し、HAART 治療下で HIV 関連疾患が減少する中、神経合併症の相対的頻度が増している実態が明らかとなった。HIV 脳症自体は減少し

ているが、緩徐進行性潜在性の病態をとることを予想しており、神経内科医、精神科医によるより詳細な観察が必要である。一方で、HAART 治療下で免疫不全の進行を伴わずにサイトメガロウイルス脳炎、PML、脳原発悪性リンパ腫が発症しており、今後注意深い観察と対策が必要である。調査の回答率をさらにあげて、我が国のエイズ神経合併症の全体像を明らかにし、将来の神経系病態の予測と発症予防法の開発に寄与していく。剖検例についてはウィーン大学症例、駒込病院剖検例の解析がすすみ、ヒトにおいても HIV 脳炎と大脳皮質の変性病態は独立して生じていることが示唆される所見を得ることが出来た。さらに症例を増やして検討していく。また、大脳皮質の変性病態にはアストロサイトの傷害が重要であることを示す所見が、剖検例の解析、in vitro の解析から得られており、発症病態の解明へつながることを期待している。また、これまでの本研究班の研究により、病態に関与し、治療の標的分子の候補として Tat の亜鉛結合 cysteine-rich domain、14-3-3 蛋白、インドールアミン 2,3 ジオキシングナーゼ、N ミリストイル転移酵素、TNF- α がリストアップされており、治療薬の開発につなげたい。

E. 結論

- HAART 治療下で神経合併症の相対的頻度が増している。
- ヒトにおいても HIV 脳炎と大脳皮質の変性病態は独立して生じている。
- 大脳皮質の変性病態にはアストロサイトの傷害が重要である。

F. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許出願中

高宗暢暁

ヒト N-ミリスチルトランスフェラーゼ各
アイソザイム特異的抑制: siRNA による各種
疾病治療戦略の考案。

G: 研究発表

出雲周二

1. Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) p12I is dispensable for HTLV-I transmission and maintenance of infection in vivo. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Oct;20(10):1092-9.
2. 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.
3. 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.
4. Kodama D, Saito M, Matsumoto W, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Usuku K, Bangham CR, Osame M. Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix

metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-I Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*. 2004, 156:188-94.

岸田修二

1. 岸田 修二: HIV 神経合併症: とくに脳症の臨床像と今後の問題点<シンポジウム 8-3>神経感染症の克服をめざして。臨床神経, 44: 852-854, 2004
2. 岸田修二: HAART 療法後の HIV 脳症。脳と神経, 56(4):301-10, 2004.

船田信顕

1. 船田信顕、比島恒和、根本哲生、堀口慎一郎、河内洋、岸田修二. 東京都立駒込病院における後天性免疫不全症候群 80 剖検例の神経病理学的検討。第 93 回病理学会総会、札幌市、2004. 6.9-11

馬場昌範

1. Baba M. Inhibitors of HIV-1 gene expression and transcription. *Curr. Topics Med. Chem*. 4: 871-883 (2004).
2. 馬場昌範. 抗ウイルス薬研究最近の進歩: 抗エイズ薬を中心として. *ウイルス* 54:59-66 (2004).
3. Wang X, Nitanda T, Shi M, Okamoto M, Furukawa T, Sugimoto Y, Akiyama S, Baba M. Induction of cellular resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors by the wild-type breast cancer resistance protein. *Biochem. Pharmacol*. 68: 1363-1370 (2004).

森 一泰

1. Villinger F, Miller R, Mori K, Mayne AE, Bostik P, Sundstrom JB, Sugimoto

C, Ansari AA. 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*, 22, 3510-3521, 2004.

2. Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y. Cytotoxic T Lymphocyte based Control of Simian Immunodeficiency Virus Replication in a Preclinical AIDS Vaccine Trial. *J Exp Med*, 199, 1709-1718, 2004.
3. Lun WH, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Mori K, Sata T, Nagai Y, Matano T. Loss of virus-specific CD4+ T cells with increases in viral loads in the chronic phase after vaccine-based partial control of primary simian immunodeficiency virus replication in macaques. *J Gen Virol*, 85, 1955-1963, 2004.
4. Ansari AA, Mayne AE, Onlamoon N, Pattanapanyasat K, Mori K, Villinger F. Use of recombinant cytokines for optimized induction of antiviral immunity against SIV in the nonhuman primate model of human AIDS. *Immunol Res*, 29, 1-18, 2004.

高宗暢暁

1. Misumi S, Takamune N, Ohtsubo Y, Waniguchi K, and Shoji S. Zn²⁺ binding to cysteine-rich domain of

extracellular human

Immunodeficiency virus type-1 Tat protein is associated with Tat protein-induced apoptosis. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 20, 297-304. (2004)

清島 満

1. Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mamiya T, He J, Nitta A, Mizuno M, Tran MH, Seto A, Yoshimura M, Kitaichi K, Hasegawa T, Saito K, Yamada Y, Seishima M, Sekikawa K, Kim HC, Nabeshima T. Role of tumor necrosis factor-alpha in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. *J Neurosci*, 24 (9) : 2212-2225, 2004.
2. 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 (Pt2) : 130-132, 2004.
3. Ohashi H, Saito K, Fujii H, Wada H, Furuta N, Takemura M, Maeda S, Seishima M. Changes in quinolinic acid production and its related enzymes following D-garactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Arch Biochem Biophys*, 428 (2) : 154-159, 2004.

木戸 博

1. Wu X., Yano M., Washida H and Kido H. The second metal-binding site of

70KDa heat-shock protein is essential for ADP binding, ATP hydrolysis and ATP synthesis. *Biochem. J.* 378, 793-799 (2004)

2. Wojcik C., Yano M and DeMartino G. RNA interference of valosin-containing protein (VCP/97) reveals multiple cellular roles linked to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis. *J. Cell. Sci.* 117,281-292 (2004)
3. Yano M., Koumoto Y., Kanasaki Y., Wu X and Kido H. 20S proteasome prevents aggregation of heat-denatured proteins without PA700 regulatory subcomplex like a molecular chaperone. *Biomacromolecules.* 5(4), 1465-1469 (2004)
4. Yao D., Chen Y., Kuwajima M., Shiota M and Kido H. Accumulation of mini-plasmin in the cerebral capillaries causes vascular invasion of the murine brain by a pneumotropic influenza A virus: implication for influenza-associated encephalopathy. *Biol. Chem.* 385(6), 487-492 (2004)

宇宿功市郎

1. Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Foroughipour M, Sabouri Z, Abbaspour

Z, Goharjoo ME, Khayami E, Hasani A, Izumo S, Arimura K, Farid R, Osame M. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. *J Gen Virol.* 2005 Mar;86:773-81.

2. Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AW, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Marshall SE, Usuku K, Bangham CR, Osame M. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2004 190:1279-85.
3. Saito M, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M. Serum concentration and genetic polymorphism in the 5'-untranslated region of VEGF is not associated with susceptibility to HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-I infected individuals. *J Neurol Sci.* 2004 219 :157-61.

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：

HIV 陽性患者の神経合併症の疫学－ HAART 導入後第二次全国疫学調査から

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 頼高朝子 東京都立駒込病院神経内科

研究要旨：

HAART (highly active antiretroviral therapy) 導入後のわが国の HIV 陽性患者の神経合併症の動向について第二回目の調査を行った。AIDS 治療拠点病院 368 施設を対象に 2002 年 1 月～2003 年 12 月の間の HIV 感染に伴う神経障害に関して郵送によるアンケート方式で調査した。アンケート回答は 192 施設 52%であった。2003 年における HIV 感染者数は 3123 名、AIDS 発症者数は 987 名。HIV 感染による神経障害を有する延べ患者数は 110 例 (3.5%)。神経合併症の 78.3%、76 例が抗ウイルス剤未治療者の患者に発症していた。AIDS 患者での神経合併症は 97 例 (9.8%)、53 例 (5.4%) は神経症状を初発として AIDS を発症していた。AIDS 患者のうち神経合併症は HIV 原発性疾患 15 例 (15.8%)、日和見感染性疾患 63 例 (64.9%)、脳原発悪性リンパ腫 7 例 (7.4%) であった。HIV 脳症、HIV 脊髄炎は HAART 未治療の患者にのみ発症していた。HAART 導入前の 1997 年の調査と比較して明らかに神経合併症の頻度は減少していたが、2002 年の調査と比較すると減少は軽微であった。ウイルス性疾患である CMV 脳炎、進行性多巣性白質脳症、ならびに悪性リンパ腫は HAART 導入前より増加していた。

A. 研究目的

1996 年から 1997 年に始まった Highly active antiretroviral therapy (以下 HAART) は、HIV (human immunodeficiency virus) 感染者の経過、予後に改善をもたらした。わが国に HAART が導入された直後の HIV に伴う神経障害の疫学調査¹⁾では、神経合併症の頻度は HAART 導入以前に比較し有意に減少していること、とくに臨床的に亜急性痲呆性疾患としての HIV 脳症は減少しているかにみえるが、病理解剖の解

析では減少は有意ではなく、HIV 脳症は今後も重要な神経合併症となる可能性を指摘した。HAART 療法が本邦で本格的に導入されて 6 年経過した時点での HIV 感染症に合併する神経障害と抗レトロウイルス剤の使用状況、神経障害発症時の免疫学的指標としての CD4(+)T リンパ球数ならびに血漿 HIV 負荷量についてあらためて調査を行い、これまでの調査と比較検討した。

B. 研究方法

①わが国のエイズ治療拠点病院 368 施設を調査対象施設として、2002 年～2003 年における以下の 5 項目についての調査票を発送し、その回答を解析した。

- 1)各年度にみている総 HIV 及び AIDS 患者数、新規 AIDS 未発症 HIV 感染者数、新規 AIDS 発症者数。
- 2)各年度における HIV 感染による神経障害発症者数、抗レトロウイルス剤による神経障害発症者数。
- 3)中枢神経 AIDS 指標疾患を初発とした AIDS 患者数とその神経疾患。
- 4)HIV 感染による神経合併症の内訳（抗レトロウイルス剤によるものは除く）。
- 5)中枢神経 AIDS 指標疾患発症時の治療状況と免疫学指標としての CD4(+)T リンパ球と血漿 HIV 負荷量。

②今回の疫学調査結果と HAART 導入以前の疫学調査結果ならびに前回の疫学調査結果とを比較検討した。

C. 研究結果

1. 回答率

エイズ治療拠点病院 368 施設のうち、192 施設(52%)から回答を得た。

2. HIV、AIDS 感染患者数

回答より得られた HIV 感染者は 3123 例、新規感染者は 654 例、AIDS 発症者は 987 例、新規 AIDS 発症者は 244 例であり、前回調査時より HIV 感染者は 1.7 倍、AIDS 患者は 1.6 倍と著しく増加していた。

3. 神経合併症

HIV 感染による神経障害を有したのは 97 例(9.8%)、このうち 78.3%、76 例が HIV に対して未治療の状態が発症していた(表 1)。神経症状が AIDS 発症の初発となったのは、53 例、HIV 脳症 10 例、

トキソプラズマ脳症 9 例、クリプトコッカス性髄膜炎 7 例、サイトメガロウイルス脳炎 5 例、進行性多巣性白質脳症 13 例、脳原発悪性リンパ腫 4 例、日和見感染性脳炎 4 例、日和見感染性末梢神経障害 1 例であった。AIDS 患者での神経合併症は HIV 原発性疾患は 15 例、トキソプラズマ症 11 例、クリプトコッカス性髄膜炎 10 例、サイトメガロウイルス脳炎 11 例、進行性多巣性白質脳症 17 例、結核または非定型抗酸菌性髄膜炎 4 例、脳原発悪性リンパ腫 7 例、末梢神経障害 4 例、脳血管障害 3 例であった(表 2)。非 AIDS 患者の神経合併症は、無菌性髄膜炎 7 例、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー 1 例、感覚優位多発ニューロパチー 1 例、脳血管障害 4 例、抗レトロウイルス剤による神経障害は 27 例であった(表 2)。

4. 神経合併症発症の年次変化

表 3 に示すように、神経合併症は 1985 年から 1994 年の 10 年間で 166 例、1999 年から 2001 年の 3 年間で 101 例、2002 年から 2003 年の 2 年間で 97 例の発症であった。AIDS 患者の増加とともに HAART 導入前に比較し実数では増加していた。疾患別年間発症数は HIV 脳症が 6.8 例から 7 例と変化無く、トキソプラズマ脳症は 1.2 例から 5.5 例に増加、クリプトコッカス性髄膜炎が 0.6 例から 5 例に増加、進行性多巣性白質脳症は 0.9 例から 8.5 例、脳原発悪性リンパ腫は 1.3 例から 3.5 例に増加していた。AIDS 患者全体に対する神経合併症の発症頻度を HAART 導入前を 1.0 として比較すると、HIV 原発性疾患は 1997 年度調査から 2002 年度、2004 年度と明らかに減少していたが、2002 年度と 2004 年度では減少

傾向は少なかった。トキソプラズマ脳症とクリプトコッカス性髄膜炎は 2002 年度の調査では増加を示したが、今回の調査では減少し、進行性多巣性白質脳症、悪性リンパ腫、サイトメガロウイルス脳炎は増加傾向を示した (図 1)。

5. HAART と神経合併症

各神経合併症発症時に HAART を受けているかどうかを検討した。HIV 原発性疾患については、HAART を受けている患者での発症は認められなかった。ほかの日和見感染性神経疾患に関しても神経合併症発症者の殆どは抗レトロウイルス剤未治療者に発症していた。脳血管障害は HAART 治療中の患者 3 名にのみ発症していた (図 2)。末梢血 CD4(+)T リンパ球数を HIV 感染患者の免疫脳能の指標として検討すると、抗レトロウイルス剤未治療者での神経合併症は殆ど CD4(+)T リンパ球が平均 $50/\mu\text{L}$ と高度に免疫能の低下した状態であった。HAART 治療中発症した日和見感染性中枢疾患の多くは発症時の CD4(+)T リンパ球数が比較的高いが、特に進行性多巣性白質脳症は CD4(+)T リンパ球数が平均 $256/\mu\text{L}$ と高く、なかには $579/\mu\text{L}$ と回復しているがらの発症もみられた (図 3)。HIV 負荷量は CD4(+)T リンパ球数と同傾向を示し、殆どの神経合併症は抗レトロウイルス剤未治療者の場合は HIV 負荷量は極めて高値であり、HAART 療法中の発症者ではトキソプラズマ脳症以外にはまだ充分 HIV 負荷が抑制されていない状態であった。

D. 考察

今回行った調査では AIDS 患者の 9.8% に神経合併症が認められた。HAART 開

始前および HAART 開始直後の調査に比較し、発症率は低下したものの、発症実数はわが国の HIV/AIDS 患者の増加に一致して増加していた。AIDS 患者の 5.3% は神経疾患を初発として AIDS を発症していた。合併する神経疾患としては進行性多巣性白質脳症、HIV 脳症が代表的な疾患であった。HAART 治療を受けているかどうかで合併神経疾患を検討すると、HIV 脳症と脊髄炎は HAART 治療中の患者には発症がみられず、未治療者のみに発症していた。年次変化では HIV 原発疾患は著しく減少、トキソプラズマ症、クリプトコッカス性髄膜炎は前回増加を示したが、今回の調査では減少していた。進行性多巣性白質脳症、サイトメガロウイルス脳炎は増加傾向を示した。抗レトロウイルス剤治療中の日和見感染症の発症は CD4(+)T リンパ球数が未治療者に比べると比較的高く、特に進行性多巣性白質脳症は発症していた。d'Arminio Monforte ら²⁾の 2004 年のヨーロッパでの報告では、HIV 感染に伴う神経合併症は HAART が導入された後著しく減少したが、1998 年以降の減少率は低下していた。進行性多巣性白質脳症は HAART の影響は殆ど認められておらず、本邦の疫学調査結果と同様の傾向が認められている。HAART 治療後の発症には恐らく特異な免疫能の回復遅延が関わっていると考えられ、日和見感染症の減少低下に関与していると思われる。今回の調査では HAART 治療中の HIV 感染患者に薬剤による末梢神経障害や脳血管障害が多く発症してきており、今後 HIV 感染患者の治療上の問題点となると考えられる。

E.結論

HAART 導入直後の HIV 感染者の神経合併症の発症頻度は減少したが、その後の減少は少ない。AIDS を発症して初めて HIV 感染と診断される患者がわが国では増加しており、しかも神経障害は AIDS 患者に頻発する合併症であり、神経合併症者は増加している。HAART に対する耐性ウイルスの増加が懸念されている中、今後ますます神経合併症は重要性を増すと思われ、引き続き神経疾患の動向を調査することが重要である。

F.参考文献

- 1) 岸田修二ほか：Neuro-AIDS に対する HAART 導入の影響—我が国の疫学調査から—。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 年度報告書。p.16-22、2003.
- 2) d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, Justesen US, Vella S, Kirk O, Lundgren J; EuroSIDA Study Group.: Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol.*

55:320-8.,2004

G.研究発表

1. 論文発表
 - 1) 岸田修二：HAART 導入下での HIV の神経系日和見感染症.化学療法の領域 20：1486-1492,2004.
 - 2) 岸田修二：HAART 療法導入後の HIV 脳症.脳神経 56：301-310,2004.
 - 3) 岸田修二：HIV 神経合併症.特に脳症の臨床像と今後の問題.臨床神経 44：852-854,2004.
 - 4) 岸田修二：HIV 脳症の病態と治療.先端医療シリーズ 30. 神経内科. 神経内科の再診医療. 先端医療技術研究所、東京、p250-254、2004.
2. 学会発表
 - 1) 岸田修二：AIDS 患者に伴う中枢神経日和見感染症：診断と治療. 第 9 回日本神経感染症学会. 2004.10.
 - 2) 今村顕史、菅沼明彦、味澤 篤、根岸昌功、岸田修二：当院における HIV 脳症についての臨床的検討. 第 78 回日本感染症学会総会.2004.04
 - 3) 岸田修二：HIV 神経合併症：特に脳症の臨床像と今後の問題点. 第 45 回日本神経学会総会 2004.05

表1

AIDS拠点病院368施設
 回答 192施設(52%)

	HIV総数	新規HIV	全AIDS数	新規AIDS
2002年	2616	534	780	179
2003年	3123	654	987	244

神経合併症総数(AIDS) 97 (9.8%)
 未治療者の神経合併症 76 (神経合併症全体の78.3%)

表2

<u>AIDS患者の神経合併症</u>		<u>HIV感染者の神経合併症</u>	
HIV脳症	14	無菌性髄膜炎	7
HIV脊髄炎	1	CIDP	1
トキソプラズマ脳症	11	感覚優位ニューロパチー	1
クリプトコッカス症	10	脳血管障害	4
CMV脳炎	11	薬剤性神経障害	27
PML	17		
その他脳炎	6		
結核、非定型好酸菌	4		
脳原発悪性リンパ腫	7		
末梢神経障害	4		

表3 各神経合併症の実数

調査年	1985~1994	1999~2001	2002~2003
AIDS患者数	578	635	987
神経合併症総数	166	101	97
HIV脳症	68	23	14
HIV脊髄炎	21	3	1
トキソプラズマ脳症	12	23	11
クリプトコッカス症	6	21	10
CMV脳炎		3	11
PML	9	9	17
その他脳炎	16	7	6
脳原発悪性リンパ腫	13	4	7
末梢神経障害	16	9	4

図1

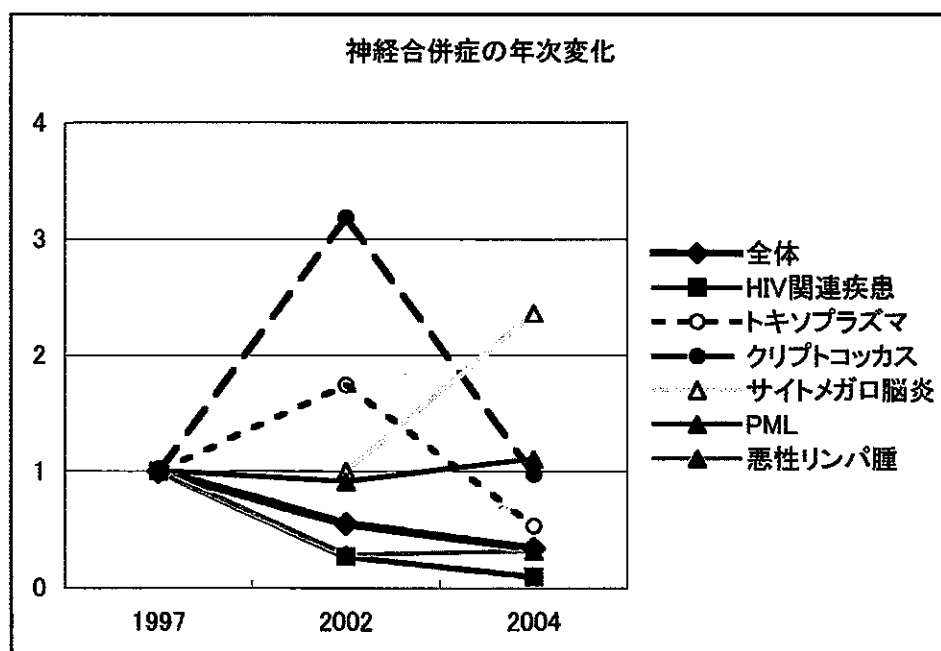


図 2

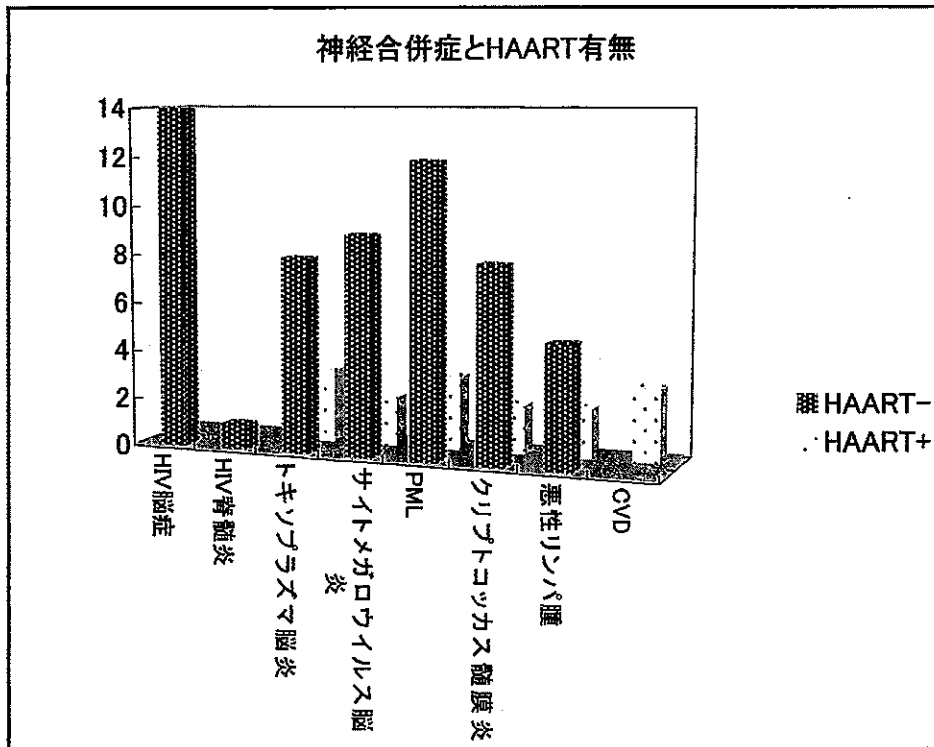


図 3

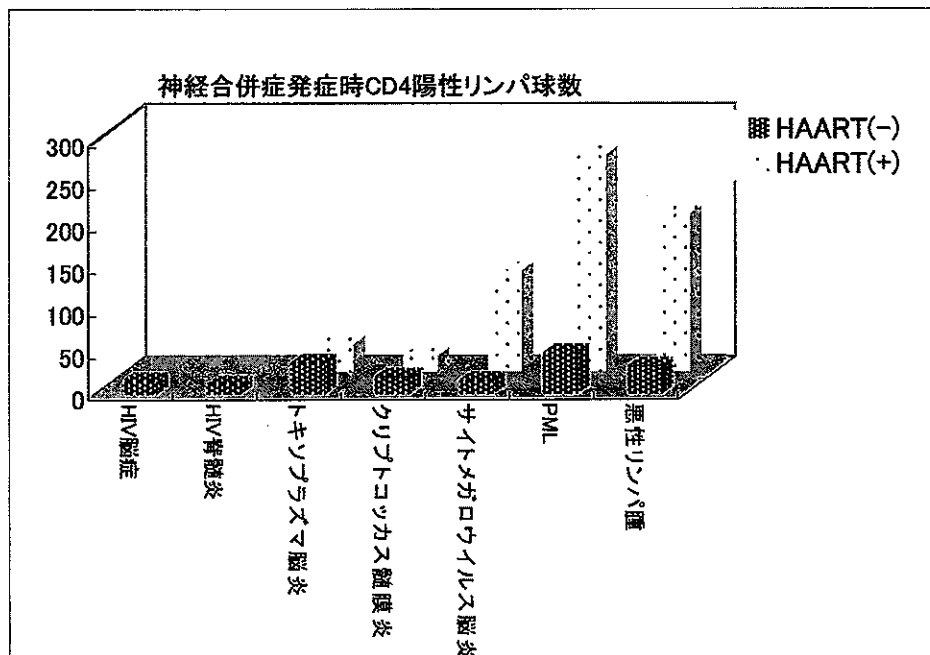


図4

