

平成18年度厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

NeuroAIDSの発症病態と治療法の
開発を目指した長期フォローアップ
体制の構築研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中川正法

平成19 (2007) 年 3月

I 総括研究報告

NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築に関する研究

主任研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科神経病態制御学 中川正法 . . . 2

II 分担研究報告

1. HIV感染者の高次脳機能評価バッテリーの作成
同志社大学文学部心理学 鈴木直人、他 7
2. 京都府におけるエイズ対策
京都府立医科大学 臨床検査部・感染対策部 藤田直久、他 15
3. 当院HIV感染者に見られた中枢神経疾患
鹿児島大学病院 輸血部 古川良尚 16
4. 当院におけるHIV診療および中枢神経病変の現状について
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 白阪琢磨、他 20
5. HAART治療中のHIV感染患者の神経合併症の解析。無治療者との比較
都立駒込病院脳神経内科 岸田修二、他 23
6. AIDSに伴うトキソプラズマ脳炎
名古屋医療センター 神経内科 向井栄一郎、他 30
7. 炎症性サイトカインTNF- α とIL-1 β のエイズ脳症への関与
鹿児島大学難治性ウイルス研究センター 出雲周二、他 36
8. NeuroAIDS研究班の目標・調査プロトコール
京都府立医科大学神経内科 中川正法、他 44

III 研究成果の刊行に関する一覧表 54

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）
総括研究報告書

研究課題：NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の
構築に関する研究（H18—エイズ—一般—009）

主任研究者 中川正法 京都府立医科大学大学院 神経病態制御学 教授

研究要旨：多くの先進諸国でAIDS患者が減少傾向になっているが、わが国ではHIV感染者・ADIS患者が増加することが予測されている。HAART導入によりHIV感染症が慢性感染症へと変貌したが、このことはエイズ脳症を含むHIV感染による神経合併症（以下、NeuroAIDS）の相対的頻度の増加および臨床病態の変化を予測させるものである。本研究はHIV感染者が比較的集中している施設に限定して、感染症・免疫内科医、神経内科医、臨床心理士、コーディネーターなどと協力して、HIV感染者の同意の下、初診から出来るだけ早い時期より神経内科的フォローアップを行うための体制づくりを目的とする。今年度は、1）高次脳機能検査やMRI検査等を含むフォローアッププロトコルの作成、2）感染者が継続して受診しやすい環境整備の検討、3）神経内科医や臨床心理士が不足している施設への協力体制の構築を行い、体制が整った施設からHIV感染者の長期フォローアップを開始した。また、NeuroAIDS関連死亡例についての全国疫学調査と分子病理学的検討を行う。最終的にHAART治療下のNeuroAIDSの動向とその病態を明らかにし、その治療法、予防法の開発を目指す。

分担研究者：

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
教授 出雲周二
同志社大学文学部心理学
教授 鈴木直人
都立駒込病院 脳神経内科部長
岸田修二
都立駒込病院 病理科部長
船田信顕
独立行政法人国立病院機構大阪医療
センター診療部長 白阪琢磨
鹿児島大学医学部・歯学部 附属病院
講師 古川良尚
独立行政法人国立病院機構名古屋医療
センター第一神経内科部長 向井榮一郎
京都府立医科大学臨床検査部・
感染対策部 助教授 藤田直久

A. 研究目的

多くの先進諸国でAIDS患者が減少傾向になっているが、わが国ではHIV感染者・ADIS患者が増加することが予測されている。HAART導入によりHIV感染症が慢性感染症へと変貌したが、このことはエイズ脳症を含むHIV感染による神経合併症（以下、NeuroAIDS）の相対的頻度の増加および臨床病態の変化を予測させるものである。本研究はHIV感染者が比較的集中している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、臨床心理士、コーディネーター、神経病理医などとの学際的な協力のもとNeuroAIDS早期発見の観点からHIV感染者を長期フォローアップする体制の構築を目指すものである。

B. 研究方法

HIV感染者が集中している施設および地域的特性を考慮し、当面は都立駒込病

院、大阪医療センター、名古屋医療センター、鹿児島大学病院、京都府立医大附属病院の感染症・免疫内科医、神経内科医、臨床心理士、コーディネーターなどと協力して、HIV感染者の同意の下、初診から出来るだけ早い時期より神経内科的フォローアップを行うための体制づくりをすすめる。HIV感染者を神経内科的に長期間フォローアップするために必要でかつ現実的な高次脳機能検査やMRI検査等を含むフォローアッププロトコルを作成する。また、感染者が継続して受診しやすい環境整備の方法を検討する。各地域の大学病院とも協力して、神経内科医や臨床心理士が不足している施設への協力体制を構築していく。体制が整った施設から、HIV感染者の長期フォローアップを開始する。HIV感染者の長期フォローアップを通じて、HAART治療下のエイズ脳症をはじめとするNeuroAIDSの臨床的特徴の全体像を明らかにし、各神経合併症の早期診断、治療評価に役立つ臨床的、血液学的、分子学的、神経画像的指標の確立を目指す。また、AIDS関連死亡例についての分子病理学的検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は患者および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、また、社会的に注目されているウイルス疾患を扱うため、各研究機関の研究倫理委員会等での承認を得て、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、文書による承諾を得ておこなう。また、研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。

C. 研究結果

3年計画の初年度である平成18年度は、HIV感染者が集中している関東、中部、関西地区の施設を中心に神経内科医、感染症・免疫内科医、臨床心理士、コーディネーターなどと協力体制を構築するために2回の研究者会議を開催した。更に、

高次脳機能の検査について講習会を2回を行い施設間の統一を図り、約1時間以内に実施可能な高次脳機能検査バッテリー(IHDS:国際的痴呆スケール(5~10分)、総合認知機能:MMSE(5~10分)、遂行機能:Raven's Matrices(5~10分)、記憶:Rey-Osterrieth complex figure test(5~6分)・数唱(WMS)、複雑注意能力:符号問題(90秒)、WAIS-R(5~6分)、視空間能力:Draw a Clock Test(5分)、言語機能:Word Fluency Test(3分)など)を作成した。さらに、HIV感染者の長期フォローアップのための神経学的検査を含むプロトコル作成(神経内科学的診察所見、末梢神経伝導検査、高次脳機能検査、MRI検査、脳血流検査、血液検査、髄液検査、脳波検査など)を行った。

AIDS関連死亡例については、研究班の病理研究者間での症例検討を行った。

本研究に関して各施設の倫理委員会の承認を得た。

D. 考察・自己評価

長期フォローアップのためのプロトコルを作成する上で、高次脳機能の評価法が問題となった。被験者が受け入れ可能な実施時間、内容を検討した。最終的に1時間以内で実施可能で、国際的な比較も可能な検査バッテリーを作成した。また、神経学的検査を含む長期フォローアッププロトコルを作成したが、このプロトコルがHIV感染者に適応可能かどうか、費用負担の問題も含めて臨床的に検討していく必要がある。

AIDS関連死亡例の全国調査については関連施設の協力体制を強化し、今後、具体的に分子病理学的検討を共同で行っていく必要がある。

本年度は3年計画の初年度であり、研究者間の協力体制の構築と高次脳機能検査のプロトコルの作成とその具体的実施方法についての施設間の統一をはかった。一方、本研究に関する各施設の倫理委員会の承認に時間を要したために具体的にHIV感染者の研究参加への承諾を得るまでには至っていない。したがって、現在の進捗状況は当初の計画の80%程度

と考えている。

NeuroAIDSに関しては、症状が出現してから神経内科医に紹介されることが大多数であり、早期発見という点ではきわめて不十分である。NeuroAIDSに関する全国的な長期フォローアップ体制を構築することが理想であるが、その第一歩として、本研究組織はHIV感染者が比較的集中している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、神経病理医、臨床心理士などの学際的な協力のもと、NeuroAIDS早期発見の観点からHIV感染者を受診初期より長期間フォローアップする体制の構築を目指すものである。また、今年度の研究にて、日本有数のHIV感染者を持つ都立駒込病院、大阪医療センター、名古屋医療センターおよび同志社大学心理学教室との協力体制が出来たことはNeuroAIDSの研究を進める上で重要な進歩と考える。

以下の点を今後計画している。

HIV感染者のフォローアップ体制の構築：

平成19年度以降は 協力体制を整えた都立駒込病院、大阪医療センター、名古屋医療センター、鹿児島大学病院、京都府立医大附属病院の5医療機関でHIV感染者の同意の下、初診から出来るだけ早い時期より神経内科的フォローアップを行う。特に、今回作成した高次脳機能の評価のための検査を行い、その妥当性を検証する。その結果を踏まえて、本格的にHIV感染者の長期フォローアップを開始する。特に、神経内科医や臨床心理士が充分に対応出来ない施設への援助（神経内科的診察、臨床心理検査のサポート）を行う。第3年度には、HIV感染者の長期フォローアップ体制の完成を目指す。HIV感染者の長期フォローアップを通じて、HAART治療下のエイズ脳症をはじめとするNeuroAIDSの臨床的特徴の全体像を明らかにし、各神経合併症の早期診断、治療評価に役立つ臨床的、血液学的、分子学的、神経画像的指標の確立を目指す。病理解剖例での神経病理学的解析：

平成19年度以降もNeuroAIDS関連死亡例についての全国調査を引き続き進めるとともに、各症例についての分子病理学的検討会を行い、その病態解明を進める。

更に、臨床的検討と病理学的検討を総合して、HAART治療下のHIV感染症におけるNeuroAIDSの神経病理学的動向を明らかにする。

E. 結論

初年度である今年度は、HIV感染者の長期フォローアップ体制のスタート台を構築できたと考える。本研究は、NeuroAIDS発症の前向き調査、分子病理学的、免疫学的解析による発症機序の解明、発症機序に基づいた診断法・治療法の開発に貢献するものである。特に、脳症に関しては、高次脳機能検査法を用いて脳症の早期発見システムを構築し、NeuroAIDSによる社会的損失をある程度防ぐことが可能となることが期待される。

F. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

G. 研究発表

中川正法

- 1) Itoh K, Shiga K, Shimizu K, Muranishi M, Nakagawa M, Fushiki S. Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics. *Acta Neuropathol.* 111:39-45, 2006.
- 2) Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, Nishimura T, Nakajima K, Nakagawa M. Microbleeds in Alzheimer Disease Are More Related to Cerebral Amyloid Angiopathy than Cerebrovascular Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 22:8-14, 2006.
- 3) Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and

subjects with Parkinson's disease. Biochem. Biophys. Res. Commun. 349:162-166, 2006.

- 4) 西萩 恵、近藤正樹、橋本 幸、中川正法。WAIS-Rのプロフィールを用いたmild cognitive impairmentとアルツハイマー型痴呆の比較。認知神経科学. 8:61-66, 2006.

出雲周二

- 1) 出雲周二、久保田龍二、Hui Qin Xing. レトロウイルス感染と神経疾患。脳と神経. 58:595-604, 2006.
- 2) Izumo S, Xing HQ, Kuboda R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Workshop: HIV encephalitis and diffuse microglial activation occur independently in the brain of HIV-1 infected patients. The 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, USA, Sep. 2006.
- 3) Izumo S, Xing HQ, Kuboda R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Workshop: Microglial activation is correlated with decreased expression of EAAT-2 in the cerebral cortex of HIV-1 infected patients: A neuroprotective role of microglia in AIDS encephalopathy. The 8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, Japan, Oct. 2006.

岸田修二

- 1) 岸田修二: AIDSに伴う脳炎・脳症。日内会誌 95:1286-1290, 2006.

船田信顕

- 1) 堀口慎一郎、岸田修二、船田信顕他.

非定型抗酸菌による肉芽腫性脳室炎に脳悪性リンパ腫の合併をきたしたと考えられる1剖検例。第95回日本病理学会総会、2006年、東京。

白阪 琢磨

- 1) Sakai M, Uegaki T, Iwai Y, Sasakawa A, Mori M, Zenichi H, Uehira T, Makie T, Sirasaka T: Highly Active Antiretroviral Therapy for Patients with HIV-1-Associated Dementia :Follow up imaging findings, 44th American Society of Neuroradiology, April 29- May 5, 2006, San Diego USA.
- 2) 上平朝子、笹川淳、椎木創一、竹田雅司、富成伸二郎、渡邊大、牧江 俊雄、山本善彦、真野能幸、白阪琢磨: HIV 患者の脳内病変において脳生検が有用であった3例。第20回日本エイズ学会学術集会、2006年、東京
- 3) 酒井美緒、渡辺嘉之、御供政紀、細木拓野、白阪琢磨、上垣忠明、樋口孝次: HIV-1 associated dementiaの診断および抗HIV療法効果判定における画像診断有用性の検討。第65回日本医学放射線学会学術集会、2006年、横浜。
- 4) 酒井 美緒、渡辺 嘉之、御供 政紀、細木 拓野、白阪 琢磨、上垣 忠明、樋口 孝次: HIV-1 associated dementiaの診断および抗HIV療法効果判定における画像診断有用性の検討。第65回日本医学放射線学会学術集会、2006年、横浜。

古川良尚

- 1) AIDS発症後に原発生中枢神経リンパ腫を来しHAARTで軽快した1例 第273回日本内科学会九州地方会 米森雅也、古川 良尚他

分 担 研 究 報 告 書

HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成

分担研究者 鈴木直人 同志社大学文学部心理学科

研究要旨：HIV感染者の高次脳機能障害を早期にスクリーニングする有用なバッテリーを考案するため、国際的HIV痴呆スケールを含めた8項目の検査（Raven's Matrices, Rey-Osterrieth complex figure test, 数唱, 符号問題, Draw a Clock Test, Word Fluency Test, MMSE）からなるバッテリーを作成した。この検査バッテリーは1時間以内で実施可能であり、実用性に優れると考える。本検査バッテリーを用いて、今後、同意を得たHIV感染者の長期フォローアップを開始していきたい。

研究協力者：

西萩 恵・同志社大学文学部心理学科
大学院生

近藤正樹・京都府立医科大学神経内科
助手

中川正法・京都府立医科大学神経内科
教授

A. 研究目的

AIDS治療の進歩により、AIDSは発症早期に死亡する疾患でなく治療により生きながらえることができる疾患に変化してきている。それに伴いAIDS患者における中枢神経障害がクローズアップされてきている。AIDS患者における中枢神経障害は、AIDS Dementia Complexとして認知されており、認知機能の障害としては、早期には注意、集中力の低下、処理過程の遷延、mental setの変更不能がみられ、進行とともに全般性認知症をきたすようになる。我々は、これまでアルツハイマー型認知症（痴呆）の前駆状態を含む軽度認知障害（MCI）に対して高次脳機能検査バッテリーを組み合わせて評価していくことにより高次脳機能障害のメカニズムを解析し、早期介入を行う研究を進めてきた。AIDS治療が進みつつある現状においてHIV感染者の中から早期認知機能

障害者を抽出し介入していくことが今後重要になってくるものと思われる。過去にAIDS dementia complexで報告されている認知機能障害の内容を検証し、これまでMCIに関して行ってきた検討内容から認知障害の早期スクリーニングに有用と考えられる検査法と組み合わせてHIV感染者の高次脳機能障害を早期にスクリーニングする有用なバッテリーを作成し、AIDSに伴う認知機能障害の病態を明らかにする。

B. 研究方法

既に有効性が報告されたHIV痴呆の評価スケールである国際的HIV痴呆スケール(Sacktor NC et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia AIDS 2005 19: 1367-1317)に加え、一般に認知されている検査で記憶、遂行機能、注意、視空間能力、言語機能、総合認知機能を評価する検査法を組み合わせてバッテリーを作成する。同意を得たHIV感染者に施行しどのような検査の組み合わせが有効であるかを検証する。

（倫理面への配慮）

HIV感染者に検査を施行する際は同意を文書で確認し、検査結果は無記名番号制

で管理する。

C. 研究結果

MCIに関して今年度以下の2点を中心に検討を行った。

① 新修正Wisconsin card sorting test (Keio version) によるMCI患者の検討

目的：MCIはアルツハイマー型痴呆の前段階として注目を集めているが、多様な病態を含めた群と考えられる。今回、我々は前頭葉を中心とした脳機能の評価に広く行われているWisconsin card sorting testをMCI患者に施行し、MCI患者の記憶障害以外の脳機能の評価を行った。

方法：MCI 14例（男4例，女10例，73.4±7.4歳，教育年数11.4±2.4年）に新修正Wisconsin card sorting test (Keio version, 以下mWCST)を施行し、高次脳機能障害の検討を行った。MCIはWAIS-Rのtotal IQが85以上，MMSが24点以上であり，WMS-Rの注意・集中指数を除く4つの記憶指数の中で少なくとも一つが各指標で77.5以下（各年齢群正常平均より1.5SD以下）を呈する記憶障害を主症状とした群とした。

mWCSTの各評価指標（CA, PEM, PEN, NUCA, DMS）と年齢，教育年数，MMS, ADAS, WMS-Rの一般的記憶，遅延再生，word fluency test（以下WF）との相関を評価した。WFは語頭音（たで始まる単語）とカテゴリー（動物の名前）で行った。相関はPearsonの相関係数で検討し，5%未満を有意水準とした。

結果：MCI患者でmWCSTの各評価指標の低下ないし上昇がみられ異常値を示した。mWCSTの各評価指標は，年齢，教育年数との間に有意な相関はみられなかった。

mWCSTの各評価指標は，MMS, ADAS, WMS-Rの一般的記憶，遅延再生との間には相関が認められなかったが，CAとカテゴリーのWF, DMSと語頭音のWFとの相関が認められた。

考察：mWCSTは，統合失調症，外傷性脳損傷での機能障害の報告が多くみられ，特に遂行機能を中心とした前頭葉機能障

害の検査法と考えられている。

Nagahamaらは，ADおよびMCIでmWCSTの検査指標の異常を認めることを報告している（Dement Geriatr Cogn Disord. 2003; 16: 103-112）。

本研究ではMCIでmWCSTの検査指標と年齢，教育年数との間に有意な相関はみられなかった。また，認知機能検査や記憶検査，他の前頭葉機能検査（Word fluency test）との検討では，前頭葉検査のみ相関がみられた。

このことから，MCIで記憶障害とは別にWisconsin card sorting testで示される前頭葉機能を低下させる高次脳機能障害の存在が示唆された。

結論：MCIにおいてWisconsin card sorting testで示される前頭葉機能を低下させる高次脳機能障害の存在が示唆された。

一方でWisconsin card sorting testの評価指標は一般的な認知機能検査や記憶検査との相関を認めなかった。

② WMS-Rを用いたMild Cognitive Impairment (MCI) とアルツハイマー型痴呆の比較

目的：Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の指標と下位検査の検討により，Mild Cognitive Impairment (MCI) とアルツハイマー型痴呆 (AD) の高次脳機能障害の特徴を明らかにする。

方法：京都府立医科大学附属病院の神経内科外来を受診したMCI患者13例（平均年齢=74.6±6.2歳，平均教育年数=11.3年）とAD患者9例（平均年齢=74.1±3.4歳，平均教育年数=11.3年）を対象として，検査入院時にMMSE, ADAS-cog, WMS-Rを実施した。

結果：WMS-Rの指標におけるMCI群

（MMSE=27.7点，ADAS=9.3点）とAD群（MMSE=23.8点，ADAS=13.8点）の違いを検討するために，疾患（MCI・AD）とWMS-Rの指標（一般的記憶，言語性記憶，視覚性記憶，注意/集中力，遅延再生）を要因とする分散分析を行った。その結果，疾患の主効果が有意であり（ $F(1, 20)=5.29, p$

<.05), MCI群はAD群よりも有意に高かった。また指標の主効果が有意であり

($F(4, 80)=34.71, p<.001$), 両群共に一般的記憶と言語性記憶の間以外の全ての指標間で有意な差が見られた。下位検査のパーセンタイルにおける群間の違いを検討するために、疾患と下位検査を要因とする分散分析を行った。その結果、交互作用が有意であったため

($F(7, 140)=1.89, p<.10$), 単純主効果の検定を行ったところ、疾患の単純主効果が有意であり、順唱 ($F(1, 160)=3.42, p<.10$), 逆唱 ($F(1, 160)=4.22, p<.05$) においてMCI群がAD群よりも有意に低く、視覚性記憶範囲(逆順序) ($F(1, 160)=3.83, p<.10$) において、MCI群がAD群よりも有意に高い傾向が示された。また論理的記憶(直後・遅延)と視覚性再生(遅延)はMCI・AD群共に平均-1SD以下であった。
結論: WMS-Rの下位検査においてMCI群、AD群共に論理的記憶(直後・遅延)と視覚性再生(遅延)が低下しており、数唱ではMCI群がAD群よりも低い傾向が見られた。

バッテリーの内容は、IHDS(国際的HIV痴呆スケール), Raven's Matrices, Rey-Osterrieth complex figure test, 数唱, 符号問題, Draw a Clock Test, Word Fluency Test, MMSEの8検査の構成とした。検査時間は40分から50分と推定された。研究協力者間で検査方法を統一するため2度にわたり講習会を行った。

D. 考察

Raven's Matricesは遂行機能, Rey-Osterrieth complex figure testは記憶, 符号問題は複雑注意能力, Draw a Clock Testは視空間能力, MMSEは総合的認知能力の各高次機能の評価において一

般に有用と考えられており広く用いられている。我々もMCIの評価時に有用と判断した。数唱, Word fluency TestはMCIの検討により, 有用性が示唆されたため今回のバッテリーに加えた。

E. 結論

次年度より, 上記HIV感染者高次脳機能評価バッテリーをHIV感染者に実施していく。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

近藤正樹, 吉田誠克, 水野敏樹, 中川正法. 新修正Wisconsin card sorting testによるMCI患者の検討. 第48回日本老年医学会学術集会. 2006年6月7日; 金沢.

西萩恵, 近藤正樹, 中川正法, 橋本宰. 軽度認知障害患者における早期介入(脳リハビリテーション)の試み. 健康心理学学会. 2006年9月10日; 京都.

西萩恵, 近藤正樹, 橋本宰, 中川正法. WMS-Rを用いたMild Cognitive Impairment(MCI)とアルツハイマー型痴呆の比較. 高次脳機能学会. 2006年11月16日; 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | |

神経心理検査記録用紙

実施日： 年 月 日

利き手： 教育歴： 実施者：

IHDS (国際的HIV痴呆スケール)

運動スピード : 4 3 2 1 0

精神運動スピード : 4 3 2 1 0

記憶の再生 : () 点

ヒント 動物 (犬) 身につけるもの (帽子) 野菜 (豆) 色 (赤)

反応内容 : ()

ヒントへの回答 : 動物 () 身につけるもの () 野菜 ()
色 ()

各言葉を自発的に答えた場合 1点

ヒントを与えた場合 0.5点

総得点 : () 点

Raven's Matrices : () / 36 (詳細別紙)

Rey-Osterrieth complex figure test (描画別紙)

模写 () / 36

遅延再生 (3分後) () / 36

数唱 (詳細別紙)

順唱 : () 桁 逆唱 : () 桁

符号問題 (90秒間) (詳細別紙)

() 点

Draw a Clock Test (描画別紙)

() 点

Word Fluency Test (詳細別紙)

動物の名前 : () 個/分

“た”で始まる言葉 : () 個/分

MMSE () / 30

HIV感染者高次脳機能評価バッテリーマニュアル

(1) IHDS (国際的HIV痴呆スケール)

① 記憶事項：4語（犬、帽子、豆、赤）を1秒に1語ずつ言い、言い終わった後に患者に4語を質問する。もし患者が即座に思い出せなかったら、もう一度繰り返す。そして患者に後でその言葉を思い出してもらうことを伝える。

② 運動スピード：患者に、非利き手の親指と人差し指でできるだけ広く、かつ早く叩かせなさい。（支給のタイマーをご利用下さい。）

4=5秒間で15回

3=5秒間で11～14回

2=5秒間で7～10回

1=5秒間で3～6回

0=5秒間で0～2回

③ 精神運動スピード：患者に非利き手で次の動作をできるだけ早く行わせる。途中で一度失敗しても成功した回数を記録する。（支給のタイマーをご利用下さい。）

1) 平面上で拳を作らせる。

2) 掌を下にして平面上におかせる。

3) 手を平面に垂直に小指側を立てる。

4=10秒間で4回

3=10秒間で3回

2=10秒間で2回

1=10秒間で1回

0=施行できない

④ 記憶の再生：患者に4つの言葉を思い出させる。思い出せなければヒントを次のように与える。

動物（犬）身につけるもの（帽子）野菜（豆）色（赤）

各言葉を自発的に答えた場合 1点

ヒントを与えた場合 0.5点 最大で4点

各項目の総得点：最大12点、10点以下は痴呆の可能性あり。

(Sacktor NC et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia AIDS 2005 19: 1367-1317)

(2) Raven's Matrices (遂行機能)

Raven's Matrices テキスト冊子を使用。12×3課題を施行。A1からA5までで施行困難な場合は検査中止。時間制限はなし。1枚目の教示で詳しく説明する。Total time = A+A_B+Bの時間。

(3) Rey-Osterrieth complex figure test (記憶) (支給のタイマーをご利用下さい。)

18のコンポーネントより構成された複雑な幾何学図形を用いて各々のコンポーネントにつき、形と位置が正しいものに2点、いずれかが正しいものに1点、形も位置も正確でないがそれと認識できるものに0.5点を与える。記憶課題であることを示さずに模写（この図形を写してくださいと教示）、再生（模写終了の3分後）を行い、記録用紙に描画させる。（萱村ら Rey-Osterrieth複雑図形における構成方略の評価とその意義。

(4) 数唱 (記憶、注意)

WAIS-Rの順唱および逆唱を行う。第1系列の正答・誤答にかかわらず第2系列を実施する。両系列とも誤答のとき中止。「例えば7-1といたします」と逆唱はこの例のみ教示可能。自分で例題を作らない。最大桁数を記入する。

(5) 符号問題 (複雑注意能力) (支給のタイマーをご利用下さい。)

WAIS-Rの符号問題: 最初練習問題をした後で90秒間の制限で実施する。消しゴムは使わずにとばさず1つずつ記入してもらう。

(6) Draw a Clock Test (視空間能力)

白紙に時計を描いてくださいと指示。自発的な針の記入がない時は10時10分を示すように指示。

分類	最高点	反応	得点
文字盤輪郭	1点	輪郭を描く	1点
数字の数	6点	12個	6点
		10~11または13個	3点
		5~9個	2点
		2~4個または何らかの記号12個	1点
		何らかの記号8~11個, または13~16個	0.5点
針の記入	2点	2本の針を自発的に記入	2点
		指示により, 10時10分の針を正確に記入	1.5点
		指示により針を書き, 時か分どちらかが正しい	1点
		指示により針を記入し, 長針, 短針を書き分ける	0.5点
その他	減点1点	描画中, 再度指示をし, 得点した場合 (初回のみ)	減点1点

(河野和彦ら The Clock Drawing Testの新しい採点法とその有用性について. 老化と疾患, 7: 91-101, 1994)

(7) Word Fluency Test (言語機能) (支給のタイマーをご利用下さい。)

1分間で言える単語を記録する。(今村陽子 高次脳機能障害評価マニュアル2000 新興医学出版)

- ① 動物の名前 ② “た” で始まる言葉 「なるべくたくさん言ってください」と指示。
例示はなし。

(8) MMSE (総合認知機能)

MMSE採点時の注意点

設問1: 日は±1日は正答とする。曜日は完全に一致しているもののみ正答とする。

設問2: 地方は近畿地方、関西地方を正答とする。

設問3：記憶力の試験をしても良いかを被検者に確かめた上で、1語におよそ1秒くらいで

言う。物品名は「桜、猫、電車」を用いる。3個の物品名を全て言った後で、被検者に全てを繰り返させる各々の正答に対し1点与える。全部正答できるようになるまで繰り返す(最大6回まで)。作業回数を記入する。なお6回行っても、全部正答できない場合は、設問5は無意味となる。

設問4：100から順に7を引いて、5回まで行ったところで中止する。正答(93, 86, 79, 72, 65)の数を得点とし、7を引いた計算が正解であって正答としない。指示は最初に与え、計算の途中でたとえば「72から7を引くと」などと指示したりうながしたりしない。

設問7：文章復唱では助詞の間違いも不可。語反応の場合、実際の反応を用紙に記入する。

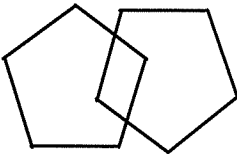
設問8：3段階の命令は一括にてまとめて指示し、なにも書き込んでいない紙を与え、命令を与える。各段階で正しく作業した場合は1点とする。

設問10：なにも書かれていない紙を与え、文章を書くよう指示する。自発的な文章でなければならず、例文などを与えてはいけない。文章は主語と述語があり、意味のあるものでなければならないが、文法や読点が不正確でもよい。ただし、1人称の主語の省略は可とする。

設問11：模写は角が10個あり、2つの五角形が正しく交差していなくてはならない。各辺は、完全につながっていかなくてもかまわない。

Mini-Mental State Examination (MMSE)

施行者名 _____

	質問内容	評価
1	<p>今年は何年ですか？ 今何月ですか？ 今日は何曜日？ 今日は何日？</p> <p>・各1点</p>	<p>0 1 0 1 0 1 0 1 0 1</p>
2	<p>ここは何県？ 何地区ですか（部落）？ 何病院（どこですか）？ 何階？ 何地方？（例：関東地方）</p> <p>・各1点</p>	<p>0 1 0 1 0 1 0 1 0 1</p>
3	<p>これから言う3つの言葉を言ってみてください。（1回目で評価） 後でまた聞きますのでよく覚えておいてください。 （以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○をつけておく） 1：a)桜 b)猫 c)電車 2：a)梅 b)犬 c)自転車 物の名前を1秒間に1個ずつ言う。その後、被検者に繰り返させる。 3個すべて言うまで繰り返す（6回まで）何回繰り返したかを記せ。</p>	<p>0 1 2 3 (回)</p>
4	<p>100から7を順々に5回ひいてください。 93, 86, 79, 72, 65（正答1個に1点） ※「フジノヤマ」を逆唱してください。 （マヤジフー5点, ヤマノフジー1点, マヤジフー2点）</p>	<p>0 1 2 3 4 5</p>
5	<p>先ほど覚えてもらった言葉をもう一度言ってみてください。</p>	<p>0 1 2 3</p>
6	<p>（時計を見せながら）これは何ですか？ （鉛筆を見せながら）これは何ですか？</p>	<p>0 1 0 1</p>
7	<p>次の文章を繰り返してください。 「みんなで、力をあわせて綱を引きます」（1回のみで評価）</p>	<p>0 1</p>
8	<p>（3段階の命令） 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」</p> <p>・各段階ごとに 1点ずつ</p>	<p>0 1 2 3</p>
9	<p>次の文章を読んでその指示に従ってください。 （ボードを見せて）「眼を閉じてください。」</p>	<p>0 1</p>
10	<p>なにか文章を書いてください。（自発的な文であればよい。）</p>	<p>0 1</p>
11	<p>（次の図形を書いてください）</p> 	<p>0 1</p>
	<p>得点合計</p>	<p>／30</p>

京都府におけるエイズ対策に関する研究

分担研究者 藤田直久 京都府立医科大学分子病態検査学

研究要旨：多くの先進国ではH I V感染は減少傾向になっているが、日本では未だに増加傾向にある。本研究ではH I V感染症予防啓発に注目し、現在京都府におけるエイズ対策を検討した。京都府における新たな試みとしてピア・エデュケーションが導入され、若者同士での相互教育による啓発予防のためのリーダー研修が始まった。初年度であり、長期的な啓発活動を実施し、その効果を検証する必要がある。

研究協力者

川人 豊・京都府立医科大学生体機能制御学講師

A. 研究目的

京都府におけるエイズ啓発活動を通して、増加傾向にあるH I V感染症患者の増加防止策を検討する。

B. 研究方法

1. HIV感染症患者数、AIDS患者数、エイズ相談件数やH I V感染症検査数を調査し、その動向を知る。
2. 平成18年度より開始されたピアエデュケーションについて長期的な啓発活動の効果を検証する。

C. 研究結果

H I V感染症患者は毎年増加しているにもかかわらず、相談件数や検査件数の際だった増加は認められていない。この状況を改善するために平成 18年度より京都府における若者同士による相互教育のためのリーダー育成プロジェクトとともに大学コンソーシアム京都と京都府との連携による予防啓発連続講座も開始された。今後経年的にこれらの活動計画を見直しながら、その効果を検証する必要がある。

D. 考察

先進国でのH I V感染症は減少傾向が認められているが、わが国では以前増加傾向にあり、特に10-20歳代の増加は極めて深刻な状況である。日本におけるH I V感染予防教育は、性的行動に関わるため、直接的な表現がタブー視され避けられる傾向にあるため、必要十分な情報が伝えられていない可能性がある。京都府は平成18年度より若者同士による相互教育（ピアエデュケーション）によるH I V感染症の啓発活動が開始された。特に同世代の学生同士による啓発は、従来上から下への教育ではない、同年代の若者による啓発ボランティアであり、その効果は未知であるが、今後その効果を長期的な視野に立ち検証してゆく必要がある。またHIV感染への偏見の解消に向けての活動も同様に実施される必要がある。

E. 結論

HIV感染予防啓発を相互教育により進めるあらたな手法が京都府において導入され、その効果が期待される。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）
分担研究報告書

当院におけるH I V 感染者にみられた中枢神経合併症

分担研究者 古川 良尚 鹿児島大学病院 輸血部・講師

研究要旨：HAARTにより死亡するHIV感染者は減少した。一方、長期生存する事により様々な機序で中枢神経障害を来す事が指摘されている。HIV感染自体による中枢神経障害や、HIV慢性感染が酸化的ストレスとなり動脈硬化を来す可能性やHAARTによる脂質代謝異常を原因とした動脈硬化により血管障害が起こり中枢神経障害を来す可能性などが考えられる。今回は幅広く当院でHIV感染者に見られた中枢神経機能障害を報告した。

A. 研究目的

H I V感染後に免疫機能低下を基盤として発症するA I D SはH A A R Tの導入により、致命的結果となる頻度は減少した。しかし生存期間が長くなるにつれH A A R T後に中枢神経機能障害をきたす症例が増加している事が報告されている。これらはH I V感染症自体がサイトカインの産生や、H I V感染細胞にたいする免疫反応などを介して中枢神経細胞に障害を与える可能性や、動脈硬化性変化を介して血管障害による中枢神経障害を来している事などが予想されるがその実態は明らかではない。中枢神経障害の早期発見とその機序を検討する事は、中枢神経合併症の予防として現在のH I V感染者の治療（ウイルス量を減少させるだけの治療）で十分であるかどうかの検討材料となる。本年度は当院のH I V感染者にみられた中枢神経合併症を幅広く調査検討した。

B. 研究方法

鹿児島県では平成2年11月から平成18年3月までに血液製剤等による感染者を除いて40名のHIV感染者が報告されている。さらに血液製剤による感染者や他の県から帰郷

して鹿児島大学で診療を受けるようになった患者が存在し、鹿児島大学病院では約25

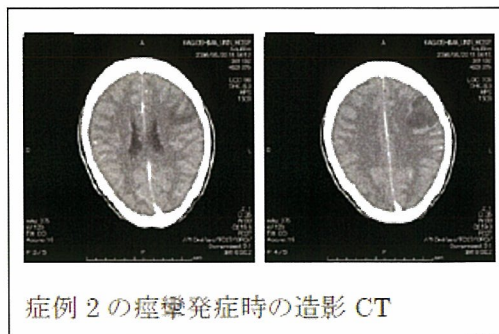
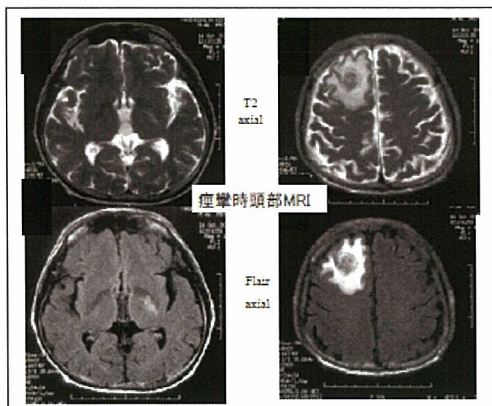
名前後のH I V感染者（生存者）を診療しているが本分担者はそのうちの14名を診療している。この14名中にみられた中枢神経合併症について報告する。

C. 研究結果

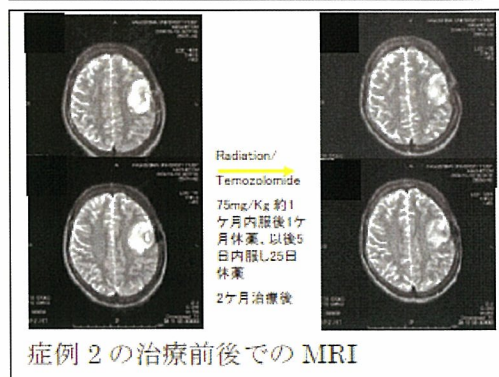
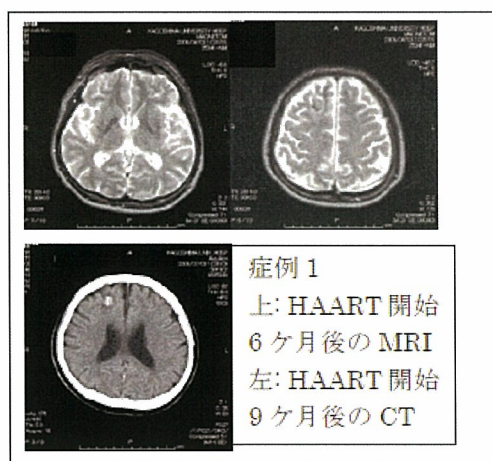
症例1．中枢神経悪性リンパ腫。

40才台。

肺炎を繰り返す事で発症したA I D S患者。HAART前のCD4：19個/ μ l。VL 11000/ml。HAART開始後に痙攣を生じ、頭部MRIにて腫瘍を認めた。生検では壊死組織となっていたが、血管周囲に強いCD20陽性細胞の集簇がみられ、LMPが染まることからEB関連のリンパ増殖性疾患(B cell lymphoma)と診断した。HAARTの続行により腫瘍は退縮していった。本例は免疫機能低下を背景にEB関連のリンパ増殖性疾患が生じたが、免疫機能の回復により改善したと考えられた。



症例 2 の痙攣発症時の造影 CT



症例 2 の治療前後での MRI

症例2: 中枢神経astrocytoma
30才台。
AIDS発症前にHIV感染が判明し、6年間HAART治療中の患者。
CD4 200~400/ μ l. VL 50未満。
経過中に痙攣を起こし頭部造影CTにてmass lesionを認めた。生検によりanaplastic astrocytoma(Grade III)と診断。放射線治療と化学療法を受けている。

本例では免疫機能が維持できているときに発症している事よりastrocytomaの発症に直接のHIV感染の影響は少ないと思われるが他施設でもgliomaの合併が報告されており今後注意が必要と考えられる。

症例3: 急性HIV感染症での脳症
30才台。

発熱、下痢、頸部リンパ節腫脹があり、意識障害が進行し入院。

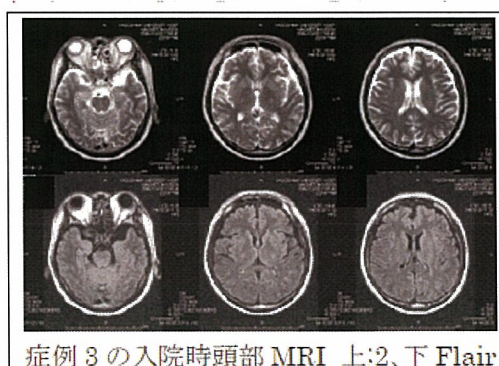
入院時意識レベルII-30。

末梢血CD4 122/ μ l. VL 100000/ml以上。

髄液VL 70000/ml。

髄液細胞数372(lymph96%)。糖48mg/dl。

蛋白232mg/dl。



症例 3 の入院時頭部 MRI 上:2、下 Flair

経過中 意識障害進行しIII-100. 頭部MRI 上器質的変化を認めないものの呼吸抑制も生じ調節呼吸となる。他に日和見感染を認めずHAARTを開始し、急速に意識障害は改善。HAART後2ヶ月程でCD4は500/ μ 1以上に回復し急性HIV感染症と考えた。

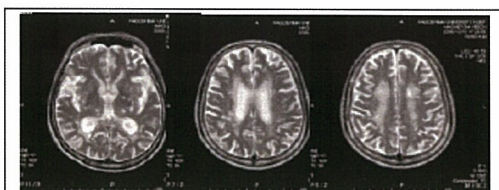
症例4: 動脈硬化性変化により脳梗塞/心筋梗塞を来した症例

60才台。

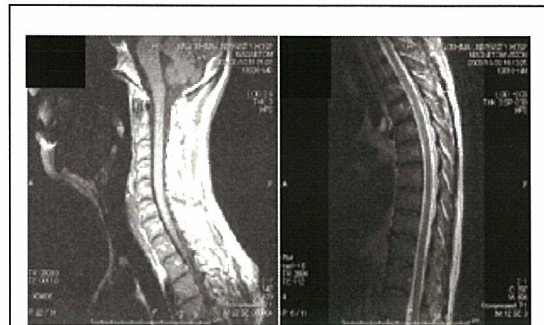
HIV感染4年後に腸骨静脈深部静脈血栓症と食道カンジダを生じ、その時の検査でHIV感染が判明。

その後HAARTを断続的に行いHIV感染後10年で左不全麻痺発症。この時に痙性対麻痺も指摘される。頭部MRIにて多発性のラクナ梗塞を認めたが、頸髄・胸髄MRIでは圧迫性病変なし。HIV感染後12年で再度右内包部のラクナ梗塞再発。HIV感染後14年で心筋梗塞(LAD#7)を発症。

本例ではHAART治療前から静脈血栓症あり。HAART治療後に静脈血栓症と反対肢の動脈血栓症、脳梗塞、心筋梗塞を次々に発症した。慢性のHIV感染症自体による酸化ストレスあるいはHAARTに伴う脂質代謝異常が動脈硬化の進行を促進し、脳及び心臓の虚血性疾患を引き起こした可能性が示唆される。

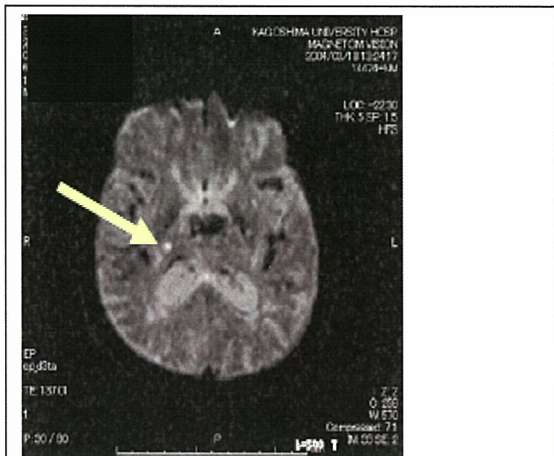


症例 4: 基底核に多発性のラクナ梗塞を認める。脳室周囲にも虚血性変化とラクナ梗塞を認めた。



症例 4: 頸髄・胸髄MRI

明らかな圧迫性病変を認めない。



症例 4: HIV感染後12年目のラクナ梗塞再発

D: 考察

現在follow up中の14例中4例に何らかの中樞神経合併症がみられた。

症例1ではHIV感染による免疫機能低下が原因と考えられる腫瘍性病変を認めた。

症例2では、HIV感染と直接の関係のないと考えられる腫瘍性病変を認めた。