

症例3では頭部MRI上異常が無いにも関わらず、高HIV RNA量の状態で脳症を来しており、HIVの高いviral loadが何らかの機序で中枢神経障害を来していると考えられる。

症例4ではHAART治療前から静脈ではあるが血栓症を来しており、さらにHAART後に脳梗塞・心筋梗塞を来している。

HIV感染自体が何らかの機序で血管障害を来す可能性やHIVの治療によって脂質代謝異常を来して動脈硬化が進行することにより虚血性の中枢神経障害を来したと考えられた。

今後HIV感染者が長期生存する場合に生じる神経障害の機序として、以下の機序などが想定される。

1. 虚血によるもの:
  - 1-1. HIVの治療に伴う脂質代謝異常により動脈硬化性変化を来し、その結果生じる虚血による神経障害。
  - 1-2. HIVの慢性感染自体による酸化ストレスが動脈硬化を起こし、虚血性変化を来す。
2. 虚血によらないもの
  - 2-1. HIVの慢性感染自体が、HIV由来のgp120やTatにより神経に障害を与える。
  - 2-2. HIV感染に伴う炎症によりTNF- $\alpha$ やIL-1, INF- $\gamma$ やFas/FasL)が産生されて中枢神経機能に障害を与える。
  - 2-3. 慢性感染症による酸化ストレス

が血管障害を介さずに神経に障害を与える。

## E. 結論

今後HIV感染者が長期生存する事に伴い認知機能障害をきたした患者が増加すると予測されている。HIV感染者の認知機能を感じ度の高い方法で長期間評価し、画像所見等とともに経過観察する事により、その原因が、虚血性変化によるものか、HIV感染自体による非虚血性のものなのか、虚血性変化による場合は、HIVの治療とは無関係に慢性感染症自体が動脈硬化を促進するのか、それともHAARTによる脂質代謝異常の方が重要なのか等が解明されると期待される。その結果で重点をおいて行なうべき対策は何なのかを明らかにできると考えられる。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

AIDS発症後に原発性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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

大阪医療センターにおけるHIV患者の神経病変症例についての検討

分担研究者 白阪琢磨 国立大阪医療センターHIV/AIDS先端医療開発センター

研究要旨：HIV感染症に合併した神経病変は、診断や治療方法が確立されていない疾患も多い。また、臨床症状も多彩で、種々の検査や画像検査を実施しても確定診断に苦慮することがある。しかし、HIV脳症、進行性多巣性白質脳症（PML）、原発性脳リンパ腫、クリプトコッカス髄膜炎など、いずれも早期の診断や治療が重要である。そこで、当院HIV患者の進行性多巣性白質脳症の症例における画像所見や経過、予後を報告する。また、脳内病変の確定診断における脳生検の有用性を検討する。

研究協力者

上平 朝子(国立大阪医療センター免疫感染症科医長)

真能 正幸(国立大阪医療センター 臨床検査科 臨床検査診断部長)

仲倉 高広(国立大阪医療センター 臨床心理室 臨床心理士)

安尾 利彦(国立大阪医療センター 臨床心理室 臨床心理士)

酒井 美緒(東京大学医科学研究所附属病院 放射線部助手)

白阪 琢磨(国立大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター長)

平成9年4月から平成18年9月現在までのHIV感染症患者の入院のべ患者数は929名のうち、神経疾患で入院した症例について検討した。

C. 結果

平成9年4月から平成18年9月現在まで、AIDSを発症して入院加療を行ったのは、175例であった。このうち脳内病変を認めたのは、HIV脳症13例、クリプトコッカス髄膜炎9例、進行性多巣性白質脳症8例、脳血管炎2例、原発性脳リンパ腫1例、トキソプラズマ脳症1例であった(表1)。

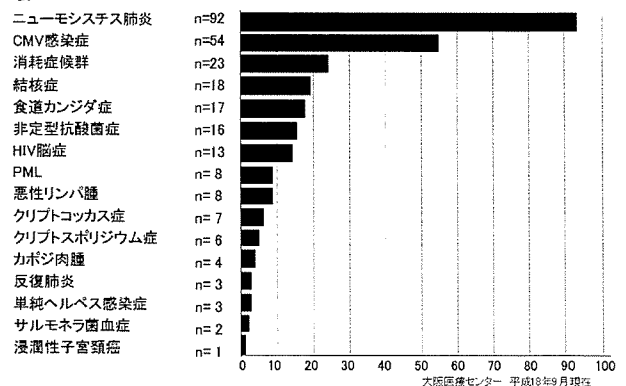
A. 目的

HIVに関連した脳内病変は、患者の予後を大きく左右する疾患である。進行性多巣性白質脳症（PML）は、JCウイルスによる脱髄性中枢神経疾患で、CD4値が50/mm<sup>3</sup>未満の高度免疫不全状態で発症するが、治療薬は無く、抗HIV療法により病状の進行を抑えるしかない。

また、原発性脳リンパ腫は、抗HIV療法や放射線治療、化学療法を行っても予後が不良であるとの報告も多い。いずれも、早期診断や治療が非常に重要である。そこで、当院で経験したPML症例と原発性脳リンパ腫症例について報告する。

B. 方法

表1 入院患者におけるAIDS発症例(n=175)の疾患別割合

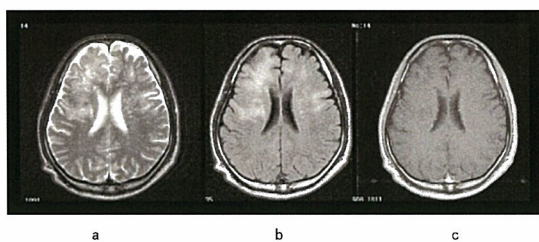


<進行性多巣性白質脳症（PML）>

当院で経験したPML症例は、8例であつ

た。入院時の平均年齢は34才、平均CD4値は16.5/mm<sup>3</sup>、HIV-RNA量は4.4logcp/mlであった。PMLと診断するまでの期間は、約2〜3ヶ月であった。このうち、抗HIV療法によりCD4値が100/mm<sup>3</sup>以上となっても画像所見および神経学的所見が進行した例もあった。転帰では、2例が死亡、残り6例の全てで介助が必要な状態であった(図1)。

図 1 【PML症例】

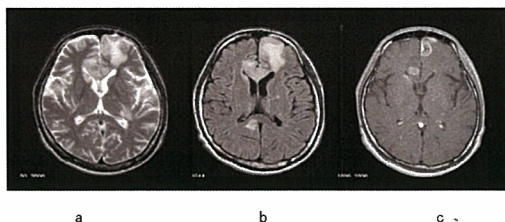


進行性多巣性白質脳症の脳MRI像。T2強調画像(a)およびFLAIR画像(b)で大脳白質に多発する病変を認める。造影増強効果(c)や腫瘍は認めない。

#### <原発性脳リンパ腫>

40才男性。CD4値1/mm<sup>3</sup>、HIV-RNA量23000コピー/mlで、特に自覚症状は無かったが、スクリーニングで施行した脳MRIでリングエンハンスされる多発性脳内病変を指摘された(図2)。

図 2 【原発性脳リンパ腫症例】

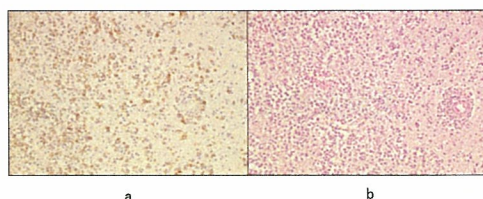


原発性脳リンパ腫の脳MRI像。T2強調画像(a)およびFLAIR画像(b)の多発性病変。Gd造影により、造影増強効果 ring enhance の所見(c)を認める。

髄液EBV-DNA定量 1.0X10<sup>3</sup> copies/ml、sIL-2R 629 mg/dlで、TLシンチ、PETでは集積なく、トキソプラズマ症に対する治療も無効であり脳生検を行った。

脳生検の病理所見の結果、Diffuse large B cell typeの脳原発悪性リンパ腫と診断した(図3)。

図 3 【原発性脳リンパ腫】



a: Virchow-Robin腔、脳実質内に大型のlymphoid cellがびまん性に増殖している。  
b: 腫瘍細胞は、CD20陽性である。

EBVマーカーの免疫染色では、LMP-1(+), EBNA2(+), EBEBER-1(+), EBV III型潜伏様式からの発症であった。また、生検標本のSouthern Blotでは、IgH遺伝子再構成も陽性で、HIV関連脳原発リンパ腫と確定診断することができた。治療として、抗HIV療法を継続、全脳照射40Gyを行い、病変部は改善し、現在も一年以上再発無く経過している。

#### D. 考察

HIV感染症は、抗HIV療法の進歩によりAIDSを発症して死亡する例は減少し、予後は著しく改善した。しかし、神経系合併症に関しては、診断や治療が確立していない疾患が多く、その対応が急がれる。特に、今回報告した当院の進行性多巣性白質脳症の症例では、抗HIV療法によって病状の進行を抑えることができていても治癒は無く、ほとんどの例で重い後遺症が続いていた。

一方、原発性脳リンパ腫のような腫瘍性病変は、これまで予後不良であるとされてきたが、早期に正確な診断をし、適切な治療を選択行うことができれば、生命予後の改善が期待できると考えられた。

当院では、臨床症状を認めていない例でも、CD4値が非常に低値の場合では、脳MRI検査や認知機能検査など種々の神経学的検査を行うことにより、脳原発性リンパ腫を早期に発見し、治療することができた例を報告した。

しかし、脳内病変の画像所見は類似しており、確定診断に苦慮することも多い。当院では、画像上は脳原発リンパ腫と考えられたが、脳生検の病理所見からリンパ腫では無かった例などもあり、確定

診断において脳生検は非常に有用であると  
考えられた。

#### E. 結論

HIV/AIDS患者の脳内病変では、早期診断  
が重要である。また、脳生検は、細胞の  
形態、免疫染色、遺伝子再構成など、重  
要な情報を得ることができることから、  
脳内病変の確定診断に際して、非常に有  
用である。今後、多施設と連携し、検査  
項目や診断方法などを検討していくこと  
が必要であると考ええる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 学会発表

- 1) 上平朝子、笹川淳、椎木創一、竹田雅  
司、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、  
山本善彦、真能正幸、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・総会、東京、2006年12月
- 2) 笹川淳、酒井美緒、牧江俊雄、山本善  
彦、上平朝子、白阪琢磨： 当院で  
経験した進行性多巣性白質脳症（PML）  
についての検討。第19回日本エイズ学  
会学術集会・総会、熊本、2005年12月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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

分担研究者 岸田修二

東京都立駒込病院神経内科

研究要旨：HAARTの導入は、AIDS患者の日和見感染症の発症頻度を減少させ、患者のQOLを改善し、死亡率の低下を来した。神経合併症も同様に減少した。しかしわが国ではHIV/AIDS患者が増加傾向にある。神経系はHIV/AIDS患者に高率に合併し、しかも機能的・生命的予後が極めて悪いものが多い。AIDSを発症して初めてHIV感染と診断される症例が多く、神経障害を初発とする例も多い。そこでHAARTを受けている患者にみられる神経合併症と無治療者にみられる神経合併症を比較することにより、HIV感染早期発見・治療の重要性を指摘する一方、HAART治療中に発症した神経障害を解析し、今後の問題点を指摘する。方法：1987年～2006年12月末までの神経症状を有するHIV感染者自験例延べ345名（HAART無治療294名、治療中51名）をHAART治療の有無から神経症状を解析した。結果：中枢神経合併症は殆どHIV無治療者に発症しており、その多くが高度免疫不全状態時に発症している。HAART治療患者での神経症状は免疫再構築か薬剤耐性例での日和見感染症もしくは脳血管障害であり、脳血管障害の合併比率が高い。末梢神経系でもHIV関連ないし日和見感染性はHIV無治療者に発症しているが、治療者では薬剤関連神経障害がみられる。結論：HIV感染は早期有効な治療と継続により原発性ならびに日和見感染性、悪性腫瘍による神経合併症を防ぐことが出来るが、新たに出現した免疫再構築症候群や薬剤関連の神経障害あるいは血管障害の増加などに対して、その発症機構の解明とこれらに対処する治療戦略が今後考慮される必要がある。

研究協力者

船田信顕 東京都立駒込病院病理科  
味沢 篤 東京都立駒込病院感染症科  
赤穂理恵 東京都立駒込病院神経科

HIV(human immunodeficiency virus)/AIDS患者のquality of lifeは改善し、死亡率が著しく減少した。しかしわが国ではHIV/AIDS患者が増加傾向にある。神経系はHIV/AIDS患者に高率に合併し、しかも機能的・生命的予後が極めて悪いものが多い。AIDSを発症して初めてHIV感染と診断される症例も多く、神経障害を初発とする例も多い。そこでHAARTを受けている患者にみられる神経合併症と無治療者にみられる神経合併症を比較検討することにより、HIV感染早期発見・治療の重

A. 研究目的

高活性抗レトロウイルス療法（Highly active antiretroviral therapy;HAART）の導入は、AIDS（acquired immunodeficiency syndrome）患者の神経合併症の発症頻度を他の日和見感染症と同様に減少させた。免疫機能の改善に伴い

要性を指摘する一方、HAART治療開始後に臨床症状が悪化する症例が出現する（免疫再構築症候群）などHAART導入に伴う神経障害も指摘されている<sup>1,2,3)</sup>ので、HAART治療中に発症した神経障害を解析し、今後の問題点を指摘する。

## B. 研究方法

1987年～2006年12月末までの神経症状を有するHIV感染者自験例延べ345名（HAART無治療者294名、治療中51名）をHAART治療の有無から、合併神経症状をHIV原発性、日和見感染性、悪性腫瘍、血管障害、その他中枢神経症状、末梢神経・筋系障害それぞれについて解析する一方、HAART治療中にみられた神経症状についても同様に解析した。

（倫理面への配慮）

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（図1～5）

①HIV原発性中枢神経疾患（計62例）：HIV原発性と考えられる脳症、ミエロパチー、無菌性髄膜炎はHAART治療患者には1例もみられず、前二者はCD4(+)リンパ球を免疫指標としたとき、高度な免疫不全状態で発症していた。無菌性髄膜炎は殆どが急性感染時期であった。

②日和見感染性中枢神経疾患（計105例）：HAART無治療者が97例、HAART治療開始中発症者が8例みられた。その内訳はHAART無治療ではクリプトコッカス症19例、トキソプラズマ症30例、サイトメガロウイルス脳炎26例、進行性多巣性白質脳症10例、結核・非定型抗酸菌性髄膜炎/脳炎3例、単純ヘルペス脳炎2例、水痘・帯状ヘルペス脳炎4例、梅毒性髄膜炎2例、細菌性髄膜炎1例であり、梅毒性髄膜炎以外はCD4(+)リンパ球数が極めて低値の高度免疫不全状態で発症していた。一方HAART治療中でもHAART治療開始1ヶ月ころ免疫再構築としてトキソプラズマ脳炎1例、進行性多巣性白質脳症1例、サイトメガロウイルス脳炎1例がみられ、またHAART失敗例に単純ヘルペス、水痘・帯状ヘルペス脳炎（混合感染）、単純ヘルペ

ス性髄膜炎が各1例みられた。

③悪性腫瘍（計35例）：HAART無治療者で脳原発悪性リンパ腫例29例、転移性悪性リンパ腫2例、そのほか肺癌脳転移1例で、脳原発悪性リンパ腫はCD4(+)リンパ球数平均28個/ $\mu$ Lと高度な免疫不全状態で発症していた。一方、HAART治療中患者では脳原発悪性リンパ腫は2例みられ、1例はHAART治療失敗例、他は免疫再構築例と考えられた。その他偶然合併したと考えられる悪性神経膠腫1例である。

④脳血管障害（計25例）、その他の中枢神経疾患（計48例）：脳血管障害ではHAART無治療で脳梗塞9例、そのうち4例は感染症に伴うか治療に伴う梗塞であり、頭蓋内出血が5例、いずれも血友病を基礎にもっていた。一過性脳虚血発作が2例みられた。HAART治療者では脳梗塞が8例、出血が1例みられた。HAART無治療者の血管障害が神経症状合併症の中で占める割合が5.4%（中枢神経合併症だけでは7%）であり、基礎疾患として日和見感染か血友病に伴う症状であったのに比べ、HAART治療者では神経合併症の18%（中枢神経合併症だけでは26%）を占めていた。その他の中枢神経疾患はHAART無治療者、治療者でそれぞれ34例、14例あり、前者で代謝性脳症が多くみられたのに比べ、後者ではみられず、HIV感染に無関係と思われる一般的疾患が多くみられた。

⑤末梢神経・筋障害：炎症性脱髄性ニューロパチー、感覚優位多発ニューロパチー、サイトメガロウイルス関連ニューロパチー、多発筋炎など本来HIV感染に伴って発症する末梢神経障害はHAART治療中患者にはみられず、その代わり薬剤関連末梢神経障害がみられるようになった。

## D. 考察

HAART治療は長期にわたり全身的HIV負荷量を抑制できる。早期発見・治療を受けている患者では免疫能の改善を来し、一般的日和見感染症ならびに悪性腫瘍の発症と共に神経系合併症を抑制することも明らかになった<sup>4,5)</sup>。しかしHIV感染患者は世界的に増加傾向にあり、HAARTの恩恵を経済的、社会的に受けられない人たち



が多い。また欧米先進国と異なりわが国ではAIDS患者が増加傾向にある。HIV/AIDS患者には高率に神経症状を伴い、しかも神経症状を初発としてAIDSを発症することも多い。神経合併症は致命的となるものが多いのみならず、延命しても多くは機能的予後が極めて悪い。

ところでこれまで神経症状を伴ったHIV感染患者を対象にHAART治療の有無からその合併症を解析し、治療の重要性を訴えた報告はないし、またHAART治療前後の比較からHAART治療によってどのような神経疾患が重要性を増してきたかについてはSubsaiらの調査<sup>2)</sup>以外には見あたらない。HAART開始前の中枢神経疾患だけ(N=241名)をみると、HIV原発性中枢疾患が26%、日和見感染性疾患が40%、悪性腫瘍が13%、脳血管障害が7%、その他14%にみられており、無菌性髄膜炎以外には原発性、日和見感染性、悪性腫瘍はすべてHIV感染末期、即ち高度免疫不全状態に発症していた。一方、HAART治療者の中枢神経合併症をみると(N=34)、HIV原発性疾患は0%、日和見感染性疾患は24%、悪性腫瘍は9%、脳血管障害は26%、その他が41%であった。末梢神経・筋系でみるとHAART無治療者ではHIV関連感覚優位多発神経炎や日和見感染性末梢神経炎が多数みられるに比べ、HIV治療者では薬剤関連末梢神経障害がみられてきている。ここで示されるように、HAART治療者ではHIV原発性中枢疾患、末梢神経疾患、大多数の日和見感染性中枢神経疾患、末梢神経疾患、悪性腫瘍の発症が抑制されることが分かる。更にHAART治療者で発症する日和見感染症は少数のHAART失敗例かあるいは免疫再構築による神経症状であるほか、中枢神経系障害では脳血管障害の発症率が高くなって来ていること、末梢神経系では薬剤関連神経障害が増えてきていることがあげられる。

HIV感染と脳血管障害に関しては、HAART以前には合併率は低く、おおよそ今回指摘したごとく基礎疾患を有する場合が多かった<sup>6)</sup>。HAART治療開始後、我々の報告と同様Subsaiらの調査<sup>2)</sup>でも脳血管障害の合併頻度の増加を認めている。脳

血管障害のみならずHAARTにより心臓血管障害の危険性が高まることを指摘した報告<sup>7)</sup>があり、恐らく治療薬による脂質・糖代謝障害が関与しているものと推察され、今後引き続きこの種の合併症に関しては注意を払い調査する必要性と、その成因、対策を講じる必要がある。一方HAART治療開始後、治療失敗例あるいは抗レトロウイルス剤耐性HIVによる合併症が懸念された<sup>4,8)</sup>が、近年HAARTで免疫回復がみられるにもかかわらず非典型的経過をとる日和見感染症あるいは自己免疫疾患の発症が認められ、免疫再構築症候群としてHIV感染患者の新たな疾患概念が提唱されてきた<sup>3,9,10)</sup>。免疫再構築症候群はHAART治療患者の15~25%と高率にみられている。神経系でもクリプトコッカス症、進行性多巣性白質脳症、トキソプラズマ症など日和見感染症やHIV脳症、悪性リンパ腫などの報告<sup>2,3,9,10,11)</sup>がある。今回検討した中でも進行性多巣性白質脳症、トキソプラズマ脳炎、サイトメガロウイルス脳炎、悪性リンパ腫が免疫再構築症候群としてみられたが、その発症率はHAART無治療者にみる日和見感染症などの神経疾患の発症率に比べると格段にひくいものであった。免疫再構築症候群は軽症から時に致命的となる例もあり、今後HAART治療患者が増えるため、引き続きこの合併症の動向を調査するとともに、その発症メカニズムの解明やその対処法、予測などに関する研究が早急に必要である。末梢神経系に於いてもHAART後薬剤関連神経障害の増加が指摘<sup>4)</sup>されており、HIV感染が薬剤治療により慢性感染症に変化したことから生じる様々な神経合併症が今後も問題となることは必須である。

## E. 結論

HIV感染は早期有効な治療と継続により原発性ならびに日和見感染性、悪性腫瘍による神経合併症を概ね防ぐことが出来るが、新たに出現した免疫再構築症候群や薬剤関連の神経障害あるいは血管障害の増加などに対して、その発症機構の解明とこれらに対処する治療戦略が今後考慮される必要がある。

[参考文献]

- 1) Gray F, et al :Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. J Neurovirol. 2005;11 Suppl 3:16-22.
- 2) Subsai K, et al:Neurological complications in AIDS patients receiving HAART: a 2-year retrospective study. Eur J Neurol. 2006 ;13:233-9.
- 3) Riedel DJ, et al: Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Nat Clin Pract Neurol. 2006 ;2:557-65.
- 4) Sacktor N:The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. J Neurovirol 2002;8(supple 2):115-121, 2002.
- 5) Antune F:Central nervous system AIDS-related diseases. Acta Neurochir(Wien) 2004;146:1071-1074.
- 6) Pinto AN:AIDS and cerebrovascular disease. Stroke 1996;27:538-543.
- 7) Arminio A, et al : Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS. 2004 ;18:1811-1817.
- 8) Langford TD, et al:Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. Brain Pathol 2003;13:195-210.
- 9) Shelburne SA et al:Immune reconstitution inflammatory syndrome. emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine 2002;81:213-227.
- 10) French MA, et al :Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004 ;20:18:1615-1627.
- 11) Venkaatramana A, Immune

reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients.

Neurology 2006;67:383-388.

F. 研究発表

1. 学会発表：なし

2. 論文発表

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

2) 岸田修二：HIV脳症・日和見感染症の最新の治療法は。EBM神経疾患の治療。2007-2008。中外医学書、東京、p. 184-189、2007

G. 健康危険情報

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし。



## HIV原発性中枢神経疾患

	HAART(-)		HAART(+)		計 n
	n	CD4/μL (平均値)	n	CD4/μL (平均値)	
HIV 脳症	40	26	0		40
HIV ミエロパ チー	5	17	0		5
無菌性 髄膜炎	17	244	0		17
計	62 無治療者の21%		0		62 全体の18%

## 日和見感染性中枢神経疾患

	HAART(-)		HAART(+)		計(n)
	n	CD4/μL (平均値)	n	CD4/μL (平均値)	
クリプトコッカス症	19	24	0		19
トキソプラズマ症	30	39	1	10	31
CMV脳炎	26	19	1	58	27
PML	10	18	1	31	11
結核・非定型抗酸 菌性髄膜・脳炎	3	76	0		3
HSV脳炎	2	3	1	5	3
VZV脳炎	4	25	1	5	5
梅毒性髄膜炎	2	209	1	238	3
細菌性髄膜炎	1	96	1	196	2
HSV髄膜炎			1	8	1
計	97 無治療者の33%		8 治療者の16%		105 全体の30%

脳腫瘍

	HAART(-)		HAART(+)		計(n)
	n	CD4/ $\mu$ L (平均値)	n	CD4/ $\mu$ L (平均値)	
脳原発悪性リンパ腫	29	28	2	19	31
転移性悪性リンパ腫	2	55	0		2
悪性神経膠腫	0		1	255	1
他の転移性脳腫瘍	1	41	0		1
計	32 無治療者の11%		3 治療者の6%		35 全体の10%

末梢神経障害、筋障害

	HAART(-)		HAART(+)	計 n
	n	CD4/ $\mu$ L (平均)	n	
炎症性脱髄性多発ニューロパチー	3	317	0	3
感覚優位多発ニューロパチー	12	17	0	12
サイトメガロ関連ニューロパチー	14	32	0	14
多発単神経炎(CMV除く)	3		1	4
その他	9		6	15
末梢性顔面神経麻痺	4		4	8
Elsberg症候群	3		1	4
多発筋炎	1		0	1
薬剤関連ニューロパチー	2		4	6
薬剤関連ミオパチー	2			2
薬剤関連そのほか	1			1

### 脳血管障害、その他

	HAART (-)	HAART (+)	計 (n)	その他	HAART (-)	HAART (+)	計 (n)
梗塞	9 治療上1 VZV 2 クリプト1 無治療者の 3%	8 治療者の 16%	17	代謝性 脳症	8		8
出血	4 血友病	1	5	脳幹脳炎 (原因特定出 来ず)	3	2	5
くも膜下出 血	1 血友病		1	痙攣	7	1	8
TIA	2		2	頭痛	7	3	10
慢性硬膜 下血腫			1	その他	9	8	17
計	16 無治療者の 5.4%	9 治療者の 18%	25 全体の 7.2%	計	34 無治療者の 12%	14 治療者の 27%	48 全体の 14%

## トキソプラズマ脳炎の臨床的検討

分担研究者 国立病院機構名古屋医療センター神経内科 向井栄一郎

研究要旨：名古屋医療センターにおけるトキソプラズマ脳炎について検討した。2006年12月までに6例を経験し、全例男性で年齢は28歳から57歳であった。いずれも高度の免疫不全状態を認めた。予後は改善もしくは回復が4例、死亡が3例であった。問題点として発症から診断・治療までに時間を要したものが多かったことや、治療に伴う重大な副反応により治療の中断を余儀なくされる症例があったことが挙げられた。HIV感染症の早期診断と、トキソプラズマ脳炎に対するより安全性の高い治療法の確立が望まれる。

分担研究者  
国立病院機構名古屋医療センター  
神経内科 橋本里奈

### A. 研究目的

トキソプラズマ脳炎はNeuroAIDSのなかでも発症頻度の高い疾患であり、治療可能とされる点からも、今回われわれは、トキソプラズマ脳炎の症例を臨床的に検討し、その特徴および問題点について明らかにすることをめざした。

### B. 研究方法

1995年4月から2006年12月31日までの間に名古屋医療センター（以下当院）内科を受診したHIV感染症症例のうち、トキソプラズマ脳炎の症例について臨床的に検討した。

### C. 研究結果

2006年12月31日までのHIV感染症累積患者数は518症例であり、このうち初診時AIDS発症者数は151症例であった。HIV感染者のうち中枢神経合併症は28例に認めた。中枢神経合併症の内訳はトキソプラズマ脳炎が7例と最多であり、以下HIV脳症 4例、進行性多巣性白質脳症 4例、ク

リプトコッカス髄膜炎 3例、脳原発悪性リンパ腫 3例、無菌性髄膜炎 2例、結核性髄膜炎 1例、サイトメガロウイルス脳炎 1例、アメーバ脳炎 1例、水頭症 1例、原因不明 1例であった。トキソプラズマ脳炎の7症例について表1に示す。発症時の年齢は28歳から57歳であった。性別は全例男性であり、日系および外国籍のものは4症例であった。トキソプラズマ脳炎の発症までにHIV感染症と診断されていたものは4例であり、このうち適切な抗ウイルス療法を施行されていたものは1例のみであった。この1例はプレドニゾロンが併用されていた。トキソプラズマ脳炎発症から治療までに要した日数は、2ヶ月以上が2例、1-2週間が5例であった。7症例の血液検査所見は表2に示したように、CD4陽性細胞数は症例1で54/ $\mu$ lであった他はいずれも50/ $\mu$ l以下であり、高度の免疫不全を認めた。画像検査での病変の部位については表3に示すが、大脳基底核をはじめとするテント上に集中していた。予後は回復・改善 4例、死亡 3例（うち剖検 2例）であった。治療の副反応は骨髄抑制を3例、輸血を必要とする貧血を1例、腎機能障害を2例に認めた。骨髄抑制を来した3症例はいずれも骨髄抑制

による好中球減少を理由に治療を一時中断していた。個々の症例について以下に提示する。

### 症例1 31歳男性

日系ブラジル人。1994年11月、慢性下痢が出現した。近医を受診しHIV抗体陽性と判明しAZT単剤による抗HIV治療を短期間行ったが中断。1996年6月より頭痛が出現し7月中旬には会話や動作が緩慢となり右上下肢の硬直感を自覚した。8月6日より頭痛が増強し8月9日に意識障害、頻回の嘔吐が出現したため前医に入院した。頭部造影CTにて左被殻にリング状に造影され周囲に浮腫を伴うmassを認め、トキソプラズマ脳炎と診断された。Fansidar 1錠・ST合剤内服、クリンダマイシン静注を施行され、意識障害、運動障害が徐々に回復した。10月14日 HAARTを開始。11月頃より頭痛、右上下肢の硬直感が再び悪化したため、12月に当院内科に紹介入院した。当院転院時、体温36.3℃、口腔カンジダ症、陰部コンジローマ、性器ヘルペスを認めた。神経学的診察では意識清明、会話はやや緩慢であり、長谷川式簡易スケール 30点、項部硬直を認めなかった。軽度右片麻痺、右半身の温度覚・痛覚・位置覚が低下しており、深部反射は右半身で亢進しバビンスキー反射は右側陽性であった。血液検査ではCD4 54/ $\mu$ l、トキソプラズマ抗体10240倍であった。経過からトキソプラズマ脳炎の再燃と診断し、1997年1月16日よりpyrimethamine, sulfadiazineの内服を開始したところ軽度右瘳性麻痺を残したものの回復し、1997年3月、自宅退院した。

### 症例2 46歳男性

1988年、献血の際に精査をすすめられたが放置した。1993年に帯状疱疹に罹患した。1996年11月頃より食思不振、体重減少、微熱が出現した。近医を受診後施行された腹部CTにて頸部および後腹膜にリンパ節の腫大を指摘され、各種精査の結果、HIV抗体陽性と判明した。このときCD4 50/ $\mu$ lであった。肺結核を発症していたため入院し抗結核薬による治療を受けた

が、抗HIV療法は施行されなかった。1998年7月頃より動作緩慢、記憶力低下が出現し、頭部CTにて異常を認めたため当院内科に紹介入院となった。当院入院時、体温36.7℃、意識JCS-I、簡単な会話はかろうじて可能であり、失行、失書、失読、動作緩慢、右同名半盲を認めた。血液検査ではCD4 42/ $\mu$ l、HIVウイルス量  $2.2 \times 10^6$ copies/ml、トキソプラズマ抗体 40960倍以上であり、髄液検査では初圧160mmH<sub>2</sub>O、細胞数6/ $\mu$ l、蛋白74mg/dl、糖37mg/dl、細胞診陰性、トキソプラズマ抗体1280倍、JCV-PCR陰性、トキソプラズマ-PCR陽性であった。頭部MRIでは左頭頂後頭葉にびまん性に広がる浮腫を伴わず増強効果の乏しい白質病変を認めた。トキソプラズマ脳炎の診断的治療として、8月7日よりpyrimethamine, sulfadiazineの内服を開始した。しかし治療開始より10日が経過しても症状および画像の改善は乏しく、診断確定のため脳生検を予定した。生検予定日であった8月20日未明に突然死亡した。病理解剖を施行しトキソプラズマ脳炎と診断された。

### 症例3 33歳男性

ブラジル人。1999年12月頃より微熱、全身倦怠感を自覚した。2000年1月、咳、発熱、下痢、体重減少が出現し、前医にてカリニ肺炎、AIDSと診断された。2000年3月、意味不明なことを話す、自分でたてない、衣服の着脱ができなくなるなどの症状が出現し、トキソプラズマ脳炎と診断され治療を開始された。3月30日、当院内科に転院した。当院転院時、体温37.2℃、意識JCS-I、簡単な会話は可能であり、右側は中等度で左側は高度の四肢麻痺を認め、左肘関節屈曲・膝関節伸展姿位であった。深部反射は全体的に中等度亢進しておりバビンスキー反射は両側陽性であった。血液検査ではCD4 31/ $\mu$ l、HIVウイルス量  $1.3 \times 10^3$ copies/ml、トキソプラズマ抗体 2048倍であり、髄液検査では初圧160mmH<sub>2</sub>O、細胞数32/ $\mu$ l、蛋白66mg/dl、糖61mg/dl、細胞診陰性であった。頭部MRI (図)ではリング上に増強される多発性腫瘤性病変を認め、トキ

ソプラズマ脳炎の診断にて pyrimethamine, sulfadiazine の内服を行った。意識清明となり、右側の麻痺は回復したが、左片麻痺は残存した。2000年5月、ブラジルに帰国した。

#### 症例4 28歳男性

日系ブラジル人。2003年1月19日、頭痛、発熱が出現した。1月22日、右口角が下が

る、話しにくさが出現したため近医を受診し、1月26日、当院脳外科を紹介受診した。頭部CTにて左前頭葉に一部周囲が増強される浮腫をともなった病変を認め、出血性梗塞と診断されて入院となった。入院時体温39.4℃、意識はほぼ清明であり、中枢性顔面神経麻痺と軽度構音障害を認めた。入院後より嘔吐、全身性けいれん、右片麻痺が出現し、意識はJCS-30に悪化した。入院時スクリーニングにてTPHA陽性を認めたため、HIV感染症を疑い検査したところ、抗HIV抗体陽性と判明した。経過や頭部MRIの所見からトキソプラズマ脳炎と診断し pyrimethamine, sulfadiazine 内服による治療を開始した。後日判明した血液検査ではCD4 18/ $\mu$ l, HIVウイルス量  $2.3 \times 10^5$ copies/ml, トキソプラズマ抗体 240倍、髄液検査では、初圧 500mmH<sub>2</sub>O以上、細胞数137/ $\mu$ l, 蛋白 651mg/dl, 糖 58mg/dl, 細胞診陰性であった。トキソプラズマ脳炎に対する治療開始後から症状は徐々に改善し、左上肢の失行、ごく軽度の右片麻痺を認めるのみでADLは自立となった。4月5日、自宅に退院した。

#### 症例5 40歳男性

日系3世ボリビア人で13年前より日本在住。2004年6月中旬より物忘れが出現した。6月30日より歩行障害が加わり、7月1

日、発熱、意識障害にて前医に緊急入院しHIV感染症と判明した。血清抗体価陽性からトキソプラズマ脳炎と診断され、pyrimethamine, sulfadiazineでの治療が施行された。9月7日、当院に転院。当院転院時、体温37.6℃、るいそう著明

で臥床状態、開眼しているが発語はなかった。右上肢は屈曲肢位で固縮、左上肢と両下肢は拘縮していた。深部反射は全体的に亢進し、バビンスキー反射は尖足変形のため判定不能であった。尿道カテーテルが留置されていた。血液検査ではCD4 6/ $\mu$ l, HIVウイルス量  $2.7 \times 10^5$ copies/ml, 髄液検査では初圧 100mmH<sub>2</sub>O, 蛋白 45mg/dl, 細胞 1/ $\mu$ l, 糖 34mg/dlであった。前医にて施行された頭部MRIでは増強効果のある強い浮腫を伴った腫瘍の多発性に認めた。前医での経過からは治療効果が乏しいと考えられたため、pyrimethamine, sulfadiazine投与を再開しつつ診断確定のため脳生検を検討したが、9月21日痰による窒息で死亡した。病理解剖の結果、トキソプラズマ脳炎と診断された。

#### 症例6 57歳男性

2005年3月1日、発熱が出現した。3月9日、歩行困難となり、頭部CTにて脳腫瘍と診断され前医入院となった。3月10日、意識障害が出現し翌11日に家人がHIV抗体陽性の検診結果を自宅にて発見した。トキソプラズマ脳炎、AIDSと診断され、3月16日より pyrimethamine, sulfadiazineによる治療が開始された。3月22日、当院内科に転院となった。当院転院時、体温37.1℃、頻呼吸でSpO<sub>2</sub>は測定できず。意識JCS-300、項部硬直はなく瞳孔4mmで対光反射は緩慢であり、四肢麻痺を認めバビンスキー反射は両側陰性であった。転院翌日に死亡した。

#### 症例7 52歳男性

ペルー人。2006年2月頃より下痢、体重減少を自覚した。他院にてHIV抗体陽性と判明。3月、当院内科にてHAARTを開始したが、途中、血球貪食症候群の合併が疑われ、プレドニゾロン内服の併用を開始された。6月より嗜眠、食思不振が出現し、薬剤性脳症を疑われ当院感染症科に入院となった。入院時、体温36.5℃、失見当識、無気力、動作緩慢を認めた。ごく軽度の左片麻痺があるものの歩行は独力で可能であったがつぎ足歩行は不可能であ

り、バビンスキー反射は両側陰性であった。尿便失禁を認めた。血液検査ではCD4  $4/\mu\text{l}$ , HIVウイルス量 50copies/ml以下, 髄液検査では初圧 160mmH<sub>2</sub>O, 細胞  $1/\mu\text{l}$ , 蛋白 165mg/dl, 糖 53mg/dl, 細胞診は陰性でHIVウイルス量は  $5.2 \times 10^4$ copies/mlであった。頭部MRIにて両側基底核, 右視床にリング状の増強効果のある浮腫を伴った多発性腫瘍を認め, トキソプラズマ脳炎と診断した。pyrimethamine, sulfadiazine投与を開始したところ, 徐々に無気力や左片麻痺は改善し症状の消失に至ったが, 画像上は変化を認めなかった。9月22日, 自宅に退院となった。

#### D. 考察

トキソプラズマ脳炎はHIV感染症における中枢神経合併症の中でも治療可能な疾患として知られる。しかし, 今回われわれの検討では死亡が7症例中3例と, その生命予後は決して良好とは言えない結果であった。その理由としては, 第一に, 診断および治療開始時期の遅れが考えられた。トキソプラズマ脳炎はHIV感染症における中枢神経合併症としてはもっとも頻度が高く, 第一に鑑別に挙げられる一方で, 非HIV症例では非常に特殊な疾患である。HIV感染症という情報がない場合は, 症状や画像所見から症例4, 6のように脳梗塞や脳腫瘍と誤診され, その結果, 治療開始の遅れにつながる。HIV感染症の診断をAIDS発症前にできるだけ速やかに行い, 適切な抗ウイルス療法を施行しAIDSの発症を予防することが最も重要である。神経内科領域でも常にHIV感染症を念頭において鑑別診断を進めることが必要であると思われた。

第二に, トキソプラズマ脳炎の治療に副反応が治療に難渋する要因であると思われた。治療の第一選択薬はpyrimethamine, sulfadiazineの内服であるが, 骨髄抑制や腎機能障害と重篤な副作用を生じる。今回の結果でも7例中4例と高率に認めている。とくに骨髄抑制による好中球減少を来した症例はいずれもそのためにいったん治療を中断した。症例5, 7では好中球減少によりサイトメ

ガロウイルス感染症を続発している。治療中断もしくはクリンダマイシン, ST合剤での代替治療を施行している間にトキソプラズマ脳炎の再燃を来し, 予後不良となった可能性も否定できなかった。

#### E. 結論

トキソプラズマ脳炎は治療可能であるにもかかわらず, 生命予後は不良であった。トキソプラズマ脳炎に対する診断・治療開始時期のおくれや, 重篤な治療副反応が高頻度に生じ治療中断することが要因として推測された。今回の検討では7例と少数であり, 予後と上記問題点との相関は明らかではなかった。今後, 本邦においてもより多数例での検討が必要と考えられた。また, トキソプラズマ脳炎に対する化学療法は近年新たな知見が乏しいだけに, 安全で有効性の高い治療法の確立が望まれた。

#### 参考文献

- 1) 向井栄一郎: 中枢神経障害を示したAIDSの7症例. 神経内科, 53:450-457, 2000
- 2) 向井栄一郎: HIV感染症に伴う神経障害の変遷. 神経内科, 59:403-408, 2003



表1. トキソプラズマ脳炎の7症例まとめ

症例	年齢	TE発症までの HIV 診断の有無	他の日和見感染症	入院時症状	発熱	発症から診断治療開始に要した日数	治療の副作用	予後
1	31	+		頭痛, 動作緩慢, 右片麻痺	-	約2か月	骨髄抑制	回復
2	46	+	肺結核	記憶障害, 食思不振, 右感覚障害, 失行, 右同名半盲	-	約2か月		死亡
3	33	+	カリ肺炎	意識障害, 四肢麻痺, 痙攣	+	約10日	貧血 腎障害	改善
4	28	-		頭痛, 顔面麻痺, 右片麻痺, 意識障害, 痙攣	+	11日		回復
5	40	-		頭痛, 記憶障害, 意識障害	+	約16日	骨髄抑制 腎障害	死亡
6	57	-		発熱, 意識障害	+	11日		死亡
7	52	+		傾眠, 意欲低下, 食思不振	-	8日	骨髄抑制 腎障害	回復

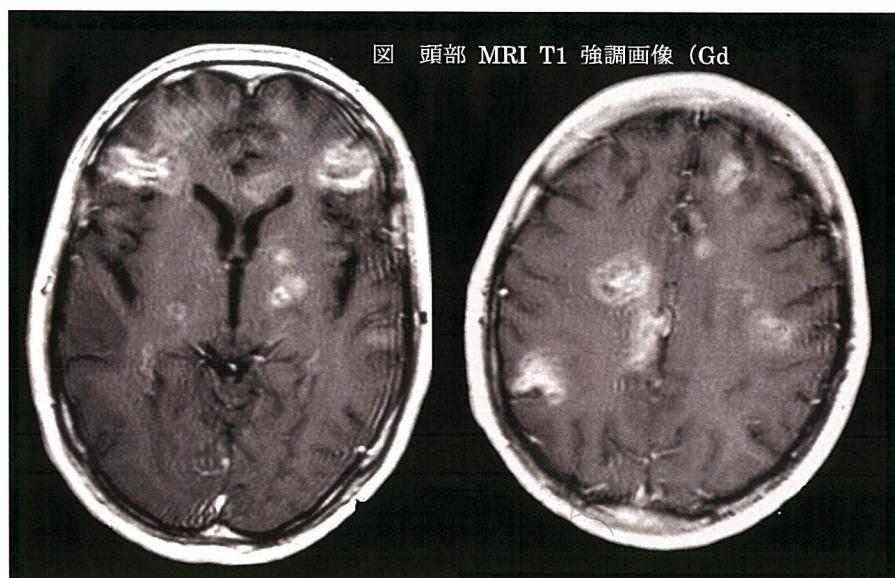


表2. 血液検査所見

	CD4(/ $\mu$ l)	HIV v. l. (copies/ml)	トキソ抗体価 (倍)
症例1	54	-	10240
2	42	$2.2 \times 10^6$	40960
3	31	$1.3 \times 10^3$	2048
4	18	$2.3 \times 10^5$	240
5	6	$2.7 \times 10^5$	200IU/ml
6	21	$2.2 \times 10^6$	2560
7	4	<50	19

表3. 画像検査での病変部位

症例	前頭葉	頭頂葉	後頭葉	基底核	視床	小脳
1	+	+		+		
2		+	+		+	
3	+	+	+	+		
4		+		+	+	+
5	+	+	+	+		
6	+	+	+	+	+	
7	+			+	+	

炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ のエイズ脳症への関与  
—ヒト剖検例での検討—

分担研究者 出雲周二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス  
病態制御研究センター・教授

研究要旨：HIV脳症の病態にミクログリアがウイルス感染のターゲットとして直接関与し、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NOなど、ミクログリアによる神経障害性サイトカインの産生や、感染ミクログリアからのGP-120やTatなどの神経傷害性ウイルス蛋白の発現を介して、神経細胞の変性脱落を引き起こしていることが想定されている。我々はエイズ脳症には炎症性病態であるHIV脳炎と変性病態である大脳皮質障害が独立して生じうることをサルエイズモデル、ヒトエイズ剖検例の解析により明らかにした。これらの研究成果をふまえ、これまでHIV脳症の発症病態の主役と目されていた炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の発現が実際のヒト剖検例においてどの細胞にみられるかを免疫組織学的に検討した。HIV脳炎病巣においてIL-1 $\beta$ は主にHIV脳炎のミクログリア結節を形成するHIV感染多核巨細胞で発現しており、周囲の異型アストロサイトの一部でも発現していた。TNF- $\alpha$ は血管周囲の浸潤マクロファージで強く発現していた。HIV脳炎周囲の活性化ミクログリアや皮質に瀰漫性に増生している活性化ミクログリアではTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の発現は見られなかった。HIV脳炎における活性化ミクログリアの役割についても神経保護作用との観点からの検討が必要である。

研究協力者：

鹿児島大学難治ウイルス研分子病理

邢 惠琴

早川 仁

久保田龍二

ウィーン大学神経学研究所

Elen Gelpi

Herbert Budka

A. 研究目的

HIV脳症の病態についてはミクログリアがウイルス感染のターゲットとして直接関与していることが知られており、さらに、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NOなど、ミクログリアによる神経障害性サイトカインの産生や、感染ミクログリアからのGP-120やTatなどの神経傷害性ウイルス蛋白の発現を介して、神経細胞の変性脱落を引き起こしていることが想定されている。一方、

ミクログリアはグルタミン酸トランスポーターEAAT-2を発現して神経保護作用を担っているとの報告もあり、HIV脳症の発症病態におけるミクログリアの役割は不明である。

我々はこれまでに国立感染研森一泰主任研究員との共同研究として、サルエイズモデルを用いて、ウイルスの感染指向性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、エイズ脳症には炎症性病態であるHIV脳炎と変性病態である大脳皮質障害がそれぞれ独立して生じうることを明らかにした。このサルモデルでみられた2つの独立した神経障害機構が、実際のヒトエイズ症例においても同様に独立して生じているかを明らかにするために、多数のエイズ剖検例を有するウィーン大学神経学研究所のBudka教授よりHIV感染者剖検脳組織の提供を受けて病理組織学的解析をすすめ、HIV感染

者の中枢神経で多核巨細胞を伴うミクログリア結節というHIV脳炎像と、大脳皮質における変性所見であるEAAT-2低下、ミクログリアの瀰漫性活性化やグリオーシスは独立して生じていることを示した。さらに、HIV脳症の皮質変性病態においてミクログリアがどのように関与しているかを明らかにするために、大脳皮質において、興奮性神経細胞毒性を發揮するグルタミン酸を除去し、神経保護作用を担っているEAAT-2の発現低下と活性化ミクログリアの増勢を定量的に解析した。その結果、アストロサイトにおけるEAAT-2の発現低下とミクログリアの活性化は有意に相関し、一部のミクログリアはEAAT-2を発現していた。これらの結果より、HIV感染者大脳皮質では、アストロサイトの障害により生じたEAAT-2発現低下を補うためにミクログリアが活性化し、アストロサイトの神経保護作用を代償していることが推察された。これらの研究成果をふまえ、これまでHIV脳症の発症病態の主役と目されていた炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の発現が実際のエイズ症例においてどの細胞にみられるかを免疫組織学的に検索し、周囲の細胞死との関連を検討した。

## B. 研究方法

対象はウィーン大学神経病学研究所の剖検例脳組織で、1983年以後の剖検台帳を閲覧し、HIVに感染しエイズで死亡した429剖検例を抽出、日和見感染症・腫瘍・脳血管性病変が中枢神経の主病変として認められる症例を除外した20剖検例、HIV脳炎11例、HIV脳炎像なし9例の大脳前頭葉・橋のパラフィン切片を用いた。IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ の免疫組織化学染色を行い、さらに、連続切片を用いて細胞のマーカーとしてGFAP (アストロサイト)、Iba1、CD68 (活性化ミクログリア)、HIV-p24 (感染細胞) の免疫組織化学、アポトーシスの検出にApopTag in situ (TUNEL)、抗ssDNA免疫染色をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト剖検例を用いているが、個人情報情報はウィーン大学で管理され、大学

の許可を得て個人が特定できない形で脳組織標本が提供された。

## C. 研究結果

HIV脳炎群では典型的な多核巨細胞とリンパ球、マクロファージ、ミクログリアの集簇よりなるグリア結節が散在し、周囲白質の髄鞘は淡明化し、HIV-p24陽性の感染細胞が確認された (Figure 1)。IL-1 $\beta$ は主にHIV脳炎のミクログリア結節を形成する多核巨細胞で発現しており (Figure 2A)、TNF- $\alpha$ は血管周囲の浸潤単核球で強く発現していた (Figure 2B)。連続切片での検討では、IL-1 $\beta$ 陽性細胞の分布はほぼHIV-p24陽性細胞の分布と類似しており (Figure 3)、IL-1 $\beta$ はHIV-1感染細胞に発現しているものと思われた。TNF- $\alpha$ 強陽性細胞の分布は血管周囲に集簇するIba1陽性小円形細胞と類似しており (Figure 4)、浸潤マクロファージが主なTNF- $\alpha$ 発現細胞であると思われた。IL-1 $\beta$ とHIV-p24、GFAPの2重染色では、IL-1 $\beta$ はHIV-p24陽性細胞の一部、主に多核巨細胞で発現しており、その他、炎症巣周囲の散見される異型アストロサイトの一部でも発現していた (Figure 5)。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 発現細胞がみられる血管周囲にはApoTag陽性細胞はみられなかった (Figure 6)。

一方、大脳皮質では、HIV脳炎例の一部でミクログリア結節がみとめられ、白質病変と同様にIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 発現細胞がみられた (Figure 7)。HIV脳炎所見がなく、ミクログリアが瀰漫性に増生している皮質にはTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の発現は見られなかった (Figure 8)。

## D. 考察

HIV脳症の発症病態の一つとしてTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などの炎症惹起性サイトカインの関与が想定されており、その発現はHIV脳炎病変を形成する細胞であることが報告されている。今回のウィーン大学剖検例の検索でもHIV脳炎病巣にTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 発現細胞の存在が確認された。特にIL-1 $\beta$ は病変を形成するHIV-1感染細胞の、HIV脳炎に特徴的な多核巨細胞に一致して強

く発現しており、HIV脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与していることが想定される。一方TNF- $\alpha$ は主に浸潤マクロファージに発現しており、必ずしも特異的な発現パターンはみられなかった。またサイトカインの発現がみられる病巣の周囲の細胞にアポトーシスは観察されず、TNF- $\alpha$ は必ずしもHIV脳症を特徴付ける因子ではないように思われる。

両サイトカインと活性化ミクログリアとの関連が論じられているが、大脳皮質に瀰漫性に増勢するIba1陽性ミクログリアやHIV脳炎周囲の非感染ミクログリアにIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の発現は認められなかった。大脳皮質の変性病変における活性化ミクログリアの役割について我々は神経保護作用を担っている可能性を想定しているが、HIV脳炎における活性化ミクログリアの役割についても検討が必要である。

#### E. 結論

HIV脳炎病巣においてIL-1 $\beta$ は主にHIV脳炎のミクログリア結節を形成するHIV感染多核巨細胞で発現しており、周囲の異型アストロサイトの一部でも発現していた。TNF- $\alpha$ は血管周囲の浸潤マクロファージで強く発現していた。HIV脳炎周囲の活性化ミクログリアや皮質に瀰漫性に増生している活性化ミクログリアではIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の発現は見られなかった。

#### 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

##### 英文原著

Nose H, Saito M, Usuku K, Sabouri AH, Matsuzaki T, Kubota R, Eiraku N, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Osame M. Clinical symptoms and the odds of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in healthy virus carriers: application of best-fit logistic regression equation based on host genotype, age, and provirus load. *J Neurovirol.* 2006

*Jun*;12(3):171-7.

Saito M, Nose H, Usuku K, Sabouri AH, Matsuzaki T, Izumo S, Arimura K, Osame M. Flow cytometry evaluation of the T-cell receptor Vbeta repertoire among human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infected individuals: effect of interferon alpha therapy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 2006 Jul 15;246(1-2):37-43.

##### 和文総説

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.

##### 口頭発表

##### 国際学会

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 16<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology, SanFrancisco, USA, Sep. 2006.

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 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, Japan, Oct. 2006.

##### 国内総会

HuiQin Xing, 早川 仁, 久保田龍二, 笠井武史, Herbert Budka, 出雲周二. HIV脳炎病変と大脳皮質変性はエイズ患者脳に独立して生じる: ヒト剖検例での検討. 第47回日本神経学会. 2006年, 東京.

邢 惠琴、早川 仁、久保田龍二、Elen