平成１９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１９年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　中川正法

平成20（2008）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内科学　　中川正法　・・・2

Ⅱ　分担研究報告

１．HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成　－第２報－
同志社大学文学部心理学科　　鈴木直人，他・・9

２．ＨＩＶ感染者5例の神経学的所見及び画像所見
鹿児島大学病院 輸血部　　古川良尚・・・・12

３．AIDS合併クリプトコッカス髄膜炎の発症病態及び治療法の開発に関する研究
国立病院機構仙台医療センター内科　　伊藤俊広，他・・16

４．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
国立大阪医療センターHIV/AIDS先端医療開発センター　　白阪琢磨，他・・19

５．HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症５症例についての臨床的検討
名古屋医療センター　神経内科　　向井栄一郎、他・22

６．HAART治療中に発症したHIV関連認知運動コンプレックス（HIV脳症）の１例
東京都立駒込病院脳神経内科　　岸田修二，他・・27

７．Highly Active Anti-Retroviral Therapy（HAART）中のHIV感染患者に発生した大脳白質を主座とする脳症の１剖検例
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床検査科　鈴木博義，他・・34

８．骨髄移植後に発生した HHV 6 脳脊髄炎の１剖検例
大阪赤十字病院病理部　　新宅雅幸，他・・36

９．炎症性サイトカインIL-1βとTNF-αのエイズ脳症への関与
―サルエイズモデルでの検討―
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　　出雲周二，他・・40

Ⅲ　研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48

Ⅳ　研究班会議、班員名簿など・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・50

Ⅴ　HIV感染者の長期フォローアップ調査票　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53

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　神経内科学　教授

研究要旨：HIV感染症は，高活性抗レトロウイルス療法（HAART）により「コントロール可能な慢性疾患」へと変貌したが，HAARTに関連する新たな神経障害が問題となっている．第２年度である今年度は，本研究班で作成した神経学的検査を含むプロトコールに基づいてHIV感染者の神経内科的フォローアップを開始した．古川班員は，神経学的に異常がないHIV感染者においても側頭葉・前頭葉の血流低下が見られたことを報告した．向井班員らは，HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症（PML）５症例についての臨床的検討が行われ，HIV感染症におけるPMLはHAARTにより免疫不全からの回復を果たした症例では長期生存可能であると報告された．岸田班員からは，HAART治療中に発症したHIV脳症が報告され，HAART中でも脳症が発症すること，そのメカニズムにHAART開始が主要な役割を演じている可能性があること，不完全な中枢神経系でのウイルス抑制は脳症を発症する危険性があり，末梢でのウイルスモニター，HAART治療中患者の認知機能の観察，薬剤選択などを考慮する必要があることが強調された．鈴木班員らは，軽度認知障害を示すHIV感染者の早期発見と進行予防・治療を目的として，まず非HIV感染患軽度認知障害者への早期介入の試みを行い，その有用性を検証中である．AIDS関連死亡例では，骨髄移植後に発病した HHV6 脳脊髄炎剖検例，AIDS関連びまん性B大細胞型リンパ腫例，HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症例について神経病理学的検討を行った．出雲班員らは，サルエイズモデルの神経病理学的検討を行い，炎症性サイトカインTNF-αとIL-1βのエイズ脳症への関与について研究を進めている．

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

研究協力者
京都府立医科大学臨床検査部・
　感染対策部 准教授　藤田直久
京都府立医科大学免疫内科
　講師　川人　豊
国立病院機構仙台医療センター
　内科　医長　伊藤俊広
　臨床検査科　鈴木博義
大阪赤十字病院
　病理部　部長　新宅雅幸

A．研究目的

HIV感染者数は世界的に頭打ちの傾向があるが，わが国ではHIV感染者・ADIS患者ともに増加傾向が続いている．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とHIV感染による神経障害の臨床的，病理学的解明を目指すものである．

B．研究方法

1)HIV 感染者のフォローアップ体制の構築

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る．今年度は，①昨年度作成した高次脳機能検査や MRI 検査等を含むフォローアッププロトコールに基づいた HIV 感染者の長期フォローアップの継続，②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，③他のエイズ拠点病院等との連携を行う．

2)NeuroAIDS の臨床病態の解明

各施設で経験している NeuroAIDS 症例について検討会を行い臨床病態を解明する．

3)NeuroAIDS 関連死亡例，サルエイズモデルの神経病理学的，分子病理学的解析

剖検例およびサルエイズモデルの分子病理学的検討を行い，NeuroAIDS の病態解明を行う．

以上の検討により 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．

（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２年目である平成19年度は，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において，昨年度本研究班で作成した神経学的検査を含むプロトコール（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）に基づいてHIV感染者の神経内科的フォローアップを開始した．現在，各施設５名程度のフォローアップ登録を行っている．また，２回の研究者会議を開催し，フォローアップ体制の問題点および症例検討を行った．この検討会には，AIDS関連の神経内科医，神経病理医が充分ではない仙台医療センターからもAODS関連剖検例を提示し症例検討を行った．

古川班員は，HIV感染者5例の神経学的所見及び画像所見を提示，神経学的に異常がないHIV感染者においても検査を施行した４例全例で側頭葉・前頭葉の血流低下が見られたことを報告した．仙台医療センターからは，クリプトコッカス髄膜炎で発症し免疫改善後に再燃し，治療

に苦慮している症例の提示があり，今後の治療法について班会議で検討した．向井班員らは，HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症（PML）５症例についての臨床的検討が行われ，HIV感染症におけるPMLはHAARTにより免疫不全からの回復を果たした症例では長期生存可能であると報告された．岸田班員からは，HAART治療中に発症したHIV関連認知運動コンプレックス（HIV脳症）の１例が報告され，HAART中でも脳症が発症すること，そのメカニズムにHAART開始が主要な役割を演じている可能性があること，HAARTで延命したとしても，不完全な中枢神経系でのウイルス抑制は脳症を発症する危険性があり，末梢でのウイルスモニター，HAART治療中患者の認知機能の観察，薬剤選択などを充分考慮する必要があることが強調された．

昨年度本研究班で作成した高次脳機能検査法の有用性についてはまだ結論を出すに至っていないが，古川班員より脳血流検査の有用性とIHDS（国際的痴呆スケール）の不十分さが指摘された．鈴木班員らは，軽度認知障害を示すHIV感染者の早期発見と進行予防・治療を目的として，まず非HIV感染患軽度認知障害者への早期介入の試みを行い，その有用性を検証中である．

AIDS関連死亡例の検討では，白阪班員，向井班員，新宅研究協力者の各施設または関連施設より，骨髄移植後に発病したHHV6 脳脊髄炎剖検例，AIDS関連びまん性B大細胞型リンパ腫例，HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症例の提示があり，研究会議で神経病理学的検討を行った．出雲班員らは，サルエイズモデルの神経病理学的検討を行い，炎症性サイトカインTNF-αとIL-1βのエイズ脳症への関与について研究を進めている．

D．考察・自己評価

昨年度作成した長期フォローアップ用プロトコールに基づいて，具体的にHIV感染者の神経内科的フォローアップを開始した．フォローアップ研究の中で，神経内科的に異常がないHIV感染者でも比較的初期より脳血流の低下が見られることが明らかとなった．その高次脳機能を評価する上では，国際的に使用されているIHDSでは検出感度が不十分であることが示唆された．われわれが作成した高次脳機能評価バッテリーの有用性については現時点では結論は出せず更なる検討が必要である．

HAARTと神経障害の関連が大きな問題となっている．HAARTで延命したとしても，不完全な中枢神経系でのウイルス抑制は脳症を発症する危険性があり，HAART治療中患者の末梢でのウイルスモニター，認知機能評価，薬剤選択などを充分考慮する必要があり，本研究班の主要な課題となっている．

神経学的検査を含む長期フォローアップ体制を構築する上で検査費用負担の問題がフォローアップエントリーの障害であることも新ためて強調された．頭部MRI，RIを用いる脳血流検査などを行った場合，３割負担として約４万円の自己負担となる．HAARTを開始していない初期のHIV感染者の神経内科的フォローアップを行う上での大きな障害となっている．

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が徐々に出来つつあり，今後も具体的な共同研究を行っていく必要がある．また，サルエイズモデルとの神経病理学的比較研究を進めることは，ヒトNeuroAIDSの病態解明に重要な知見を与えるものと考える．

達成度について

本年度は３年計画の２年目であり，HIV患者長期フォローアップを具体的に開始し，若干の知見が得られつつある．研究者間の協力体制は研究班員以外の施設にも徐々に広がりつつあり，AIDS関連死の剖検検討症例も増加しつつある．しかし，フォローアップにエントリーしたHIV感染者数は20名未満に留まっている．したがって，現在の進捗状況は当初の計画の60%程度と考えている．

今後の展望について

<u>HIV感染者のフォローアップ体制の構築：</u>

平成20年度は，関連機関での神経内科的フォローアップ研究参加者の増加を可能な限り追求する．その上で，作成した高次脳機能評価法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．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20年度も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，サルエイズモデルとの比較研究も含めた総合的検討を行い，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

第２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を具体的スタートさせ，若干の知見を得た．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，HAART開始前後の脳症に関して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

該当なし．

G．研究発表

主任研究者

論文発表

1) Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itoyama Y, Kira J, Osame M. Safety and efficacy of interferon-α in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. J. Neurovirol. 13:364-372, 2007.

2) 中川正法，出雲周二，岸田修二．わが国におけるNeuroAIDSの現状と今後の課題．Neuroimmunology. 15:203-207, 2007.

口頭発表

1) 近藤正樹，水野敏樹，中川正法．新修正Wisconsin card sorting testで示されるMCI患者の高次脳機能障害と脳血流低下の検討．第49回日本老年医学会学術集会．2007年6月21日；札幌．

2) 西萩恵，近藤正樹，鈴木直人，中川正法．2年間にわたる軽症認知障害患者への早期介入の試み．第9回日本早期認知症学会大会．2007年9月15日；福井．

3) Kondo M, Mizuno T, Watanabe Y, Harada S, Takeda K, Nakagawa M. Clinical risk factors for Dementia of Alzheimer type in Japanese memory clinic. IPA 2007 Osaka Silver Congress. October 17-18, 2007; Osaka, Japan.

4) 中川正法，出雲周二，岸田修二，船田信顕，白阪琢磨，古川良尚，向井榮一郎，鈴木直人．HIV関連認知症：早期発見の取り組み．第12回日本神経感染症学会，2007，福岡．

5) 中川正法．わが国におけるエイズ脳症の現状と今後の課題．第19回日本神経免疫学会学術集会　2007，金沢．

6) 中川正法．AIDS に伴う脳炎・脳症 －HAART導入に伴う変化 －．平成19年度日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会 2008.3.9　名古屋国際会議場

分担研究者

白阪琢磨

論文発表

1) FUJISAKI S, FUJISAKI S, SHIRASAKA T, OKA S, SUGIURA W, KANEDA T, et al. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug- Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan, Jpn J Infect Dis 60 : 113-117, 2007.

2) 白阪琢磨．初回療法の考え方．J AIDS Research. 9 : 91-93, 2007.

3) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 原健, 富成伸次郎, 椎木創一, 渡邊大, 山本善彦, 上平朝子, 白阪琢磨. 初回治療における硫酸アタザナビルの使用経験. 感染症学雑誌. 81 : 263, 2007.
4) 白阪琢磨. 国際的 HAART のガイドラインの動向. 化学療法の領域. 23 : 27-33, 2007.
5) 白阪琢磨. HIV 感染症. 「ファーマシューティカルケアファーストステップ」高久史麿, 白神誠, 藤上雅子, 307－308, 医学書院, 東京, 2007.
6) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 白阪琢磨, 他. 日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ. 日本エイズ学会誌. 9 : 136-146, 2007.

岸田修二

論文発表

1) 岸田修二. AIDS 患者では細胞性免疫低下のために髄液墨汁染色やクリプトコッカス抗原が陰性になるのでしょか？ Brain Nerve. 59 : 1300, 2007.
2) 頼高朝子, 大田恵子, 岸田修二. Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. 臨床神経. 47:491-496, 2007.
3) 岸田修二. HIV 脳症・進行性多巣性白質脳症. Brain Medical. 19:231-237, 2007.
4) 大田恵子, 岸田修二. 免疫再構築症候群, 中枢神経合併症を中心に. Brain Nerve. 59:1355-1362, 2007.

口頭発表

1) 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤, 岸田修二：当院におけるクリプトコッカス髄膜炎の臨床像とHAART導入時期の検討. 第21回日本エイズ学会総会. 2007年11月
2) 岸田修二：HIV関連中枢神経日和見感染症にHAART導入後免疫再構築反応を生じた4例. 非免疫再構築例との比較検討. 第12回日本神経感染症学会 2007年10月
3) 岸田修二, 大田恵子：HAART治療中のHIV感染患者の神経合併症の解析. 無治療との比較. 第48回日本神経学会総会 2007年5月

船田信顕

論文発表

船田信顕. AIDSにみられる脊髄障害. 脊椎脊髄ジャーナル 20(4), 293-296, 2007

向井栄一郎

論文発表

1) 橋本里奈, 向井栄一郎, 横幕能行, 間宮均人, 濱口元洋：HIV 脳症 5 例の臨床的特徴と経過. 臨床神経（掲載予定）

古川 良尚

口頭発表

1) 髄膜脳炎を呈しHIV初期感染と考えられた1例 第177回日本神経学会九州地方会 篠原和也, 古川 良尚 他

出雲周二

口頭発表

国際学会

1) Izumo S, Xing HQ, Kuboda R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Role of glial cells in central nervous system injury of human retroviral infection. 13th International Conference of Human Retrovirology. June 2007, Hakone.

国内学会

1) 出雲周二. 教育講演 02. HIV 感染における神経障害：エイズ脳症の発症機序を中心に. 第 21 回日本エイズ学会学術集会. 2007 年 11 月. 広島
2) 出雲周二, 邢 惠琴, 早川 仁, 久保田龍二, Elen Gelpi, Herbert Budka. 炎症性サイトカイン TNF-α と IL-1β のエイズ脳症への関与：ヒト剖検例での検討. 第 48 回日本神経学会総会 2007 年 5 月, 名古屋.

新宅雅幸

論文発表

1) 新宅雅幸. 中枢神経系HIV感染症の病理：近年の動向. 病理と臨床. 25(11), 1119-1123, 2007
2) 新宅雅幸. 後天性脳トキソプラズマ症. Clinical Neuroscience 24(11), 1202-1203, 2007

伊藤俊広

論文発表

1) Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Konda M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H,

Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T. Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan. Jpn J Infect Dis 113-117, 60(2-3), 2007

2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T., et al. : Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. Antiviral Res. 75(1):75-82.2007

3) 藤崎誠一郎，藤崎彩恵子，伊部史郎，浅黄　司，伊藤敏広，吉田　繁，小池隆夫，大家正泰，渡邊香奈子，正兼亜季，上田幹夫，潟永博之，松田昌和，貞升健　志，長島真美，岡田清美，近藤真規子，秦　眞美，溝上泰司，森　治代，南　留美，白阪琢磨，岡　慎一，杉浦　亙，金田次弘：日本におけるＨＩＶ－１遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ，日本エイズ学会誌9，136-146，2007

口頭発表

1) 平野泰三，小池　彩，田島由美，井根省二，石川泉，菅原知広，太田耕造，阿部正理，伊藤俊広：ＩＴＰ経過中にクリプトコッカス髄膜炎を合併した1例．第183回日本内科学会東北地方会 青森2007年9月1日

2) 小住好子，佐藤ともみ，佐藤麻希，後藤達也，加藤儀昭，疋田美鈴，佐藤愛子，伊藤俊広，佐藤功．当院における抗ＨＩＶ療法（ＨＡＡＲＴ）の変遷・実態・服薬援助：第46回　日本薬学会東北支部大会　仙台　平成19年10月28日

3) 佐藤　麻希，小住　好子，佐藤　ともみ，後藤　達也，加藤　儀昭，伊藤　俊広，佐藤　功：保険薬局における抗ＨＩＶ療法/抗ＨＩＶ薬についての意識調査．第61会　国立病院総合医学会　名古屋平成19年11月17日

4) 鈴木博義，清水　愛，伊藤俊広，佐藤　功，武井英博，鈴木靖士，成川孝一，栗原紀子：ＡＩＤＳに合併した原因不明の髄膜脳炎の１剖検例：第１４回東北神経病理研究会　弘前大学医学部コミュニケーションセンター（弘前）平成19年10月6日

5) 杉浦亙，潟永博之，吉田 繁，千葉仁志，小池隆夫，伊藤俊広，原 孝，佐藤武幸，石ヶ坪良明，上田敦久，近藤真規子，今井光信，貞升健志，長島真美，福武勝幸，山元泰之，田中理恵，加藤信吾，宮崎菜穂子，岩本愛吉，藤野真之，仲宗根正，巽正志，椎野禎一郎，岡慎一，林田庸総，服部純子，伊部史朗，藤崎誠一郎，金田次弘，浜口元洋，上田幹夫，正兼亜季，大家正義，下条文武，田邊嘉也，渡辺香奈子，白阪琢磨，桑原健，森治代，小島洋子，中桐逸博，高田 昇，木村昭郎，南留美，山本政弘，松下修三，健山正男，藤田次郎．2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向：第２１回日本AIDS学会総会　広島　2007.11.30

分 担 研 究 報 告 書

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

HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成　－第２報－

分担研究者　鈴木直人　同志社大学文学部心理学科　教授

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，昨年度，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．本年度は登録症例に順次上記検査を開始している．また，今後必要となるHIV関連高次脳機能障害に対する介入方法を検討するために軽度認知障害（MCI）患者への早期介入を行い，注意・集中力の維持や改善傾向．特性的自己効力感の増加や緊張・不安の減少といった気分の改善が確認された．

研究協力者
同志社大学文学部心理学科
大学院生　西萩　恵
京都府立医科大学神経内科
助教　近藤正樹
京都府立医科大学神経内科
教授　中川正法

A．研究目的

われわれは，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 として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作成した HIV 感染者高次脳機能評価バッテリーを実施，検証することにより，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

(1) HIV 感染者高次脳機能評価バッテリーの検証：

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した．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確認を行い，検査結果は無記名番号制で管理する．

(2) MCI の解析と早期介入：同時に今後必要となる HIV 関連高次脳機能障害に対する介入方法を検討するために MCI 患者の高次脳機能障害の解析し，早期介入の方

法について検討を行う.

C. 研究結果

(1) HIV 感染者高次脳機能評価バッテリーの検証：

昨年度，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．本年度は登録症例に順次上記検査を実施している.

(2) MCI の解析と早期介入：MCI への早期介入を行い，その結果を解析した．また，MCI に関して今年度以下の検討を行い，報告した.

① 軽度認知障害患者の早期介入の試み

目的：軽症の認知障害患者（MCI および早期アルツハイマー型認知症：早期 AD）に対して介入を実施し，高次脳機能と心理状態の変化を検討した.

方法： Mini-Mental State Examination (MMSE) が 24 点以上の MCI または早期 AD の患者を対象とした．1 年目は 4 名（男性 2 名，女性 2 名． 73.0 歳±1.4 歳），2 年目は 1 年目と異なる患者 5 名（男性 4 名，女性 1 名． 73.6±5.2 歳，） で約 2 時間のプログラムを，2 週間に 1 度の頻度で実施し，自宅学習用の資料として，脳リハビリノート（日記など）とドリルノート（計算・音読・塗り絵課題）を配布した． 高次脳機能評価として， MMSE と数唱，論理的記憶，かなひろいテスト，Frontal Assessment Battery (FAB)，レーヴン色彩マトリックス検査を，心理指標として，特性的自己効力感尺度，Profile of Mood States (POMS)尺度を使用した.

結果：高次脳機能評価では，MMSE は 4 名が低下，4 名が維持，1 名が増加を示し，数唱では 6 名が維持，2 名が増加，1 名が低下しており，論理的記憶では 8 名で変化がなく，1 名が増加した．かなひろいテストでは 3 名が維持で，1 名が増加，FAB では 3 名で変化がなく 1 名が低下していた．レーヴン色彩マトリックス検査では変化が見られなかった.

心理指標において，特性的自己効力感は 4 名が増加，3 名は維持していた．POMS において緊張・不安は 1 名が増加で 4 名が低下しており，抑うつ・落込みは 1 名が増加していた．怒り・敵意は 2 名が低下で 1 名が増加，疲労は 1 名が増加していた．混乱は 3 名で低下し 2 名で増加が見られた．活気は 3 名が増加で 2 名が低下していた.

考察：MMSE でははっきりとした改善傾向は確認できなかったが，数唱やかなひろいテストの結果から注意・集中力の維持や改善傾向が確認された．また，特性的自己効力感の増加や緊張・不安の減少といった気分の改善が見られており，達成可能な水準の課題や集団での取り組みの有効性が示唆された.

② 新修正 Wisconsin card sorting test で示される MCI 患者の高次脳機能障害と脳血流低下の検討

目的：我々は MCI において記憶障害とは別に modified Wisconsin card sorting test (mWCST) で示される高次脳機能障害について報告し，mWCST 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が，MCI についてどのような脳機能障害を反映しているかを機能画像により評価する必要があると考えた．このため，今回，脳血流低下部位との関連について検討を行った.

方法：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．MCI 14 例（男 4 例，女 10 例，73.4±7.4 歳）に mWCST を施行し， mWCST の各評価指標（CA, PEM, PEN, DMS），Word fluency test，数唱と脳血流低下との相関を評価した．脳血流は IMP-SPECT を施行し，3D-SSP 脳表 ROI template を用いて標準化

された各ROIの血流低下を測定した．MCI患者を各々の評価指標について2群に分け，2群の血流低下の母平均差をt検定で検討した．5%未満を有意水準とした．
結果：mWCSTの各評価指標と有意に関連した血流低下域は，DMSは右下側頭連合野(p=0.004)，PEMは，右上頭頂小葉(p=0.082)，PEMは，左前側頭連合野(p=0.069)であった．
結論：記憶障害を中心に抽出したMCI群の中に側頭葉前部の機能障害をきたす群の存在が示唆された．

D．考察

まだ，少数例であるが，登録症例の高次機能検査で符号問題，数唱の低下傾向がみられている．この傾向は国際的HIV痴呆スケールやMMSEでは異常が確認されていない症例で認めており，HIV関連高次機能障害においてごく早期に注意能力の低下が出現している可能性が示唆されるが，多数例での解析による確認が必要である．

E．結論

MCI患者への早期介入を行い，注意・集中力の維持や改善傾向．特性的自己効力感の増加や緊張・不安の減少といった気分の改善が確認された．HIV感染者高次脳機能評価バッテリーを登録症例に引き続き実施していく．

F．健康危険情報　なし

G．研究発表

1. 論文発表　なし
2. 学会発表

(1) 近藤正樹，水野敏樹，中川正法．新修正 Wisconsin card sorting test で示される MCI 患者の高次脳機能障害と脳血流低下の検討．第49回日本老年医学会学術集会．2007年6月21日；札幌．

(2) 西萩恵，近藤正樹，鈴木直人，中川正法．2年間にわたる軽症認知障害患者への早期介入の試み．第9回日本早期認知症学会大会．2007年9月15日；福井．

(3) Kondo M, Mizuno T, Watanabe Y, Harada S, Takeda K, Nakagawa M. Clinical risk factors for Dementia of Alzheimer type in Japanese memory clinic. IPA 2007 Osaka Silver Congress. October 17-18, 2007; Osaka, Japan.

H．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

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

ＨＩＶ感染者5例の神経学的所見及び画像所見

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．　今回は明らかな器質的中枢神経系異常を伴っていないＨＩＶ感染者において，神経学的・神経心理学的及び画像所見異常の有無を検討し，免疫機能を維持している・あるいは回復してきたＨＩＶ感染者における中枢神経機能異常の有無，及びどのような検査が鋭敏である可能性があるかを検討した．

A. 研究目的

ＨＩＶ感染後に免疫機能低下を基盤として発症するＡＩＤＳでは日和見感染症や，中枢神経原発悪性リンパ腫など器質的異常を呈する事が知られている．　一方ＨＡＡＲＴの導入により，HIV感染症が慢性疾患となるに従い，認知機能低下を伴う可能性が報告されるようになってきた．そこで今年度は明らかな器質的中枢神経異常を伴っていないHIV感染症例について神経学的・神経心理学的及び画像所見の異常の有無を検討し，またどのような検査が鋭敏に検出できるかを検討した．

B. 研究方法

鹿児島大学病院通院中のHIV感染者で，明らかな中枢神経に器質的異常を伴っていない5名のＨＩＶ感染者について，神経学的所見・神経心理学的検査を行い，画像検査として，頭部MRIを，機能検査として脳波および脳血シンチグラムを施行した．2名はAIDS未発症のHIV感染者で，3名はAIDS発症歴のあるHIV感染者である．

C. 研究結果

［神経学的所見］：本研究では既に中枢に異常を伴っている症例を除外しており，5例とも現時点では異常所見を認めなかった．

［神経心理学的所見］：IHDSは全員が12点であり，認知機能低下を検出するには感度が優れていない可能性がある．他の検査は症例により多少の差を認めた．

［脳波及び頭部MRI検査］：脳波検査では1例に過呼吸負荷終了後に徐波の出現を認めた．　頭部MRI検査では施行した4例全例に異常を認めなかった．

［脳血流シンチグラム］：123-I-IMPを4例に施行し，4例ともに側頭葉・前頭葉の血流低下を認めた．　また視床あるいは基底核の血流低下を認めた．

症例5では特に血流低下が著しかった．

D: 考察

中枢神経に明らかな器質的所見を伴っていない5症例については，一般的な神経学的診察では異常を認めず，認知機能を検討する為に行なった神経心理学的検査は，IHDS(国際的HIV痴呆スケール)は全員が12点と満点で，症状の安定している時期の患者の認知機能を検出するには鋭敏な検査ではなかった．

脳血流シンチグラムでは検討できた4症例全員に血流低下がみられたが，症例2-4の血流低下を同年代のデータの比較では他機種データベースとの比較が必要で更に検討を要する．　しかしながら症例５で

は著明な血流低下がみられ，血流低下は明らかであった．これらの症例では側頭葉内側に共通して血流低下を認めた．
血流低下の明らかな症例5はAIDS発症後にHAARTを開始して1年経過した患者でHIV感染症自体のコントロールは良好であるがCD4の回復は未だ不十分な状態である．神経心理学検査では他の課題と比較して，符号問題・Draw a clock test, Word Fluency testの得点が低かった．但しDraw a Clock testについては，文字盤の数字の記入により評価が大きく異なり，評価方法として問題があると思われた．
今後，CD4の回復と共に脳血流シンチグラムの異常所見が回復するか，あるいは他の症例と同程度の血流低下状態となるのか検討予定である．

E. 結論

HIV感染症者で未だ治療開始が必要でないあるいはHAARTにより免疫機能回復していきている時期の患者について器質的異常の見られない患者において機能的異常が伴うか検討したころ，脳血流シンチで血流低下を多くの例で認めた． また特に血流低下の程度の強い症例では神経心理学的検査において，符号問題(複雑注意能力)・ Word Fluency testが他の検査に比べて低下していた． 符号問題，Word Fluency testはHIV感染者における中枢機能を鋭敏に反映する検査である可能性がある．

F．研究発表

1. 論文発表　　なし
2. 学会発表

髄膜脳炎を呈しHIV初期感染と考えられた1例　第177回日本神経学会九州地方会
篠原和也，古川 良尚 他

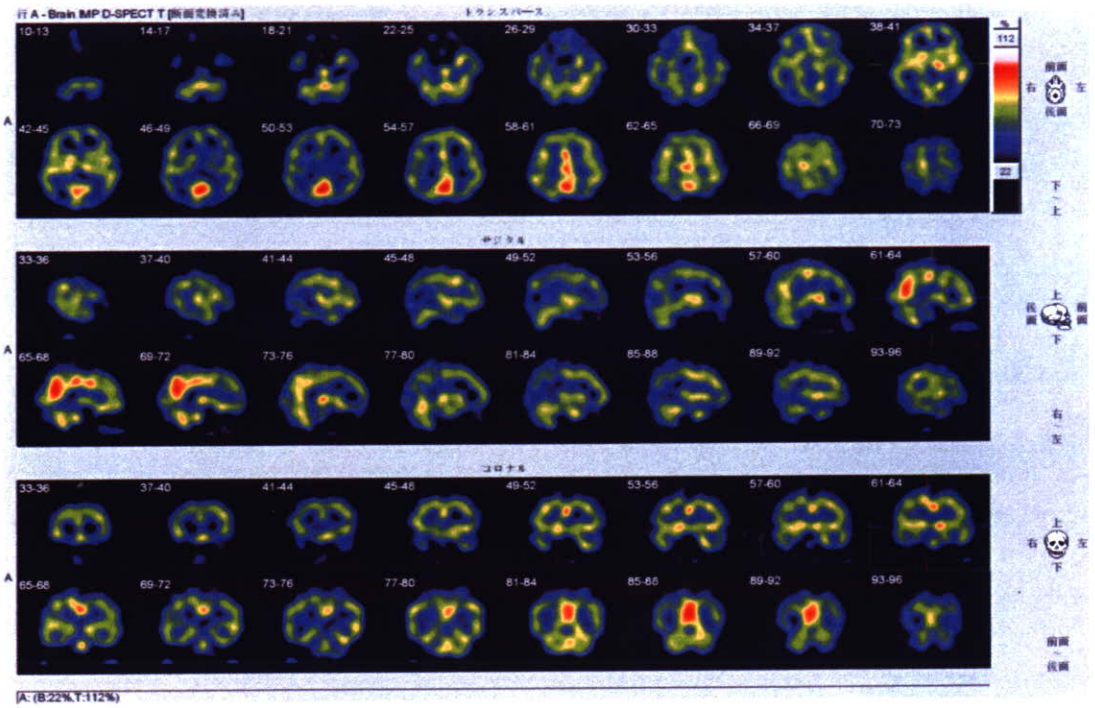
G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　　なし
2. 実用新案登録　　なし
3. その他　　なし

5症例のまとめ

		症例１	症例２	症例３	症例４	症例５
年齢		30台	30台	20台	20台	30台
HAARTの有無		無	有	有	無	有
経過年数		3年	AIDS 8年	AIDS1年	不明	AIDS1年
登録時 ＣＤ４(個/μl)		551	510	174	378	106
ＶＬ (copy/ml)		3000	50未満	221	6500	50未満
IHDS	運動スピード	4	4	4	4	4
	精神運動スピード	4	4	4	4	4
	記憶の再生	4	4	4	4	4
	総得点	12	12	12	12	12
Raven's Matrices		31	35	34	32	30
Rey-Osterrieth	模写	36	36	36	36	36
	遅延再生	16	18	32	32	28
数唱	順唱	6	8	10	6	7
	逆唱	3	4	7	4	7
符号問題		57	64	83	84	50
Draw a Clock test		9	8.5	9	9	4
Word Fluency	動物	15	16	20	22	14
	「た」	6	11	7	13	8
MMSE		29	29	30	29	30
脳波		異常なし	異常なし	過呼吸後徐波	異常なし	異常なし
MRI		未施行	異常無	異常無	異常無	異常無
脳血流シンチによる血流低下部位		未施行	側頭葉内側・底部	側頭葉内側	側頭葉内側・底部	側頭葉内側
				側頭葉外側	側頭葉外側	
			左視床	レンズ核内側	視床	両側基底核
			前頭葉底部	前頭葉内側		左前頭葉強い低下
					脳幹部	頭頂部強い低下

症例5の脳血流シンチグラム



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

AIDS合併クリプトコッカス髄膜炎の発症病態及び治療法の開発に関する研究

研究協力者　伊藤俊広　国立病院機構仙台医療センター内科　医長

研究要旨：クリプトコッカス髄膜炎（ＣＭ）で発症した39歳男性ＡＩＤＳ症例：感染経路は男性同性間性的接触（ＭＳＭ）で，平成11年発症．ＣＭの初期寛解導入に成功後，維持療法及びＨＡＡＲＴが継続された．平成17年に免疫能の再構築（ＣＤ４細胞数：700/μl）を確認しＣＭ治療中止．平成19年7月神経症状出現．種々の検査で髄液クリプトコッカス抗原のみ疑陽性．ＣＭの治療には反応するが，維持療法中に再燃を繰り返し現在に至る．現時点でＣＭ維持療法の中断は不可能であり，永年治療の継続が必要と考えられる．維持療法時の薬剤投与法のガイドラインや治療中止指針の開発が望まれる．

研究協力者
国立病院機構仙台医療センター神経内科
医師　突田健一
医師　成川孝一
医長　鈴木靖士

Ａ．研究目的

ＨＩＶ感染症に関連した神経系疾患（neuroAIDS）は種々のものが知られている．ＨＩＶ自体が引き起こす脳症から免疫不全に起因した合併症（感染症，新生物，薬物・・・）が原因であるが，確定診断は必ずしも容易でなく，治療法についても確立されていないものもある．ＣＭは良く知られたＡＩＤＳ合併症であるが，neuroAIDSの観点からは病態について不明点があり，治療についても維持療法のやりかたや治癒の判定基準に定まったものはない．今回，症例提示を通してそれを明らかにしていく．

Ｂ．研究方法

症例報告をおこない，臨床上の問題点を提示，他の研究者との討論により解決を図る．

（倫理面への配慮）

一般的症例報告に相当するもので，匿名化により症例の同定は不可能であり，confidencialityが保たれている．

Ｃ．研究結果

【症例】39歳，ＭＳＭ．【既往歴】梅毒（＋）．帯状疱疹（＋）．H14年脳梗塞（顔面を含む右片麻痺）．【家族歴】特記すべきことなし．【現病歴】H11年10月，クリプトコッカス髄膜炎（ＣＭ），ＡＩＤＳ発症．（ＣＤ４：39/μl，ＶＬ：5.5x10^4copies/ml）．同年11月よりＨＡＡＲＴ開始．H17年3月，当科紹介初診．以後ＣＭの治療は中止（ＣＤ４＞700/μl，ＶＬ＜50copies/ml）．経過は順調であったが，H19年7月より食欲不振，嘔気，下痢，8月から歩行時のふらつきが出現した．ＭＲＩにて水頭症の所見があり8月16日に神経内科に緊急入院した．髄液細胞数641/3（単核球優位）．諸検査はすべて陰性．唯一，髄液cryptococcus neoformans抗原：±．経過：病歴よりＣＭを第一に考えF-FLCZ/ L-AMBの適宜交代療法施行し細胞数の低下と臨床症状の改善をみた．維持療法をFLCZ経口として11月11日退院．しかし，11月20日嘔気のない突然の嘔吐と微熱があり，翌日髄液細胞数293/3，蛋白250 mg/dlよりＣＭの再燃と診断し再

入院. L-AMB＋5-FC投与後１週間で細胞数114/3, 蛋白226 mg/dlに改善しており本治療とF-FLCZとの交代療法を現在も継続している.

D. 考察

免疫能の再構築が起こりＣＭ寛解後, 少なくとも6年間ＣＭに対する維持療法を行なっていたことになるが, 中止後2年で再燃したことになる. ①病歴と治療の反応性（経過）からＣＭで問題ないものと考えられるが, 他の病態が想定できないか否か, ②症状増悪時には髄液細胞数が増加するが, 原因微生物が同定できない. ＣＭ時にはよくみられることか, ③水頭症に対する積極的治療は必要ないか（たとえばＶＰシャントなど）, ④今後の治療について（抗真菌剤による維持療法及び治療中止のめやすなど）, などが問題点として提示される. ①起因微生物を証明できていないためＣＭの診断確定はできないが, 他の微生物も証明されず, 治療の反応性も含む臨床経過からＣＭの可能性が高い. ②経験的にはＣＭで経験されることであるが, 頻度については不明. ③手術のリスクを考えた場合, 現在化学療法にてコントロール可能であり, 水頭症に対するシャント手術の適応はないであろう. ④現在のところＣＭ治療中止のガイドラインは存在せず終生維持療法をつづけていかなければならない可能性が高い.

NeuroＡＩＤＳとして知られるトキソプラズマ脳炎については免疫能の再構築（ＣＤ４陽性細胞の改善）後は維持療法の中止が可能である. 本症例ではＣＤ４陽性細胞数は正常域が維持されているにもかかわらず再燃した. クリプトコッカスの生物学的特性と中枢神経系の免疫機構の相方からの病態解明が必要と思われる.

E. 結論

ＡＩＤＳに合併したＣＭ再燃症例を報告した. ＣＭの治療について, 現在のところ寛解後の維持療法の期間や治療中止についての指針はなく, 今後の課題である.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Konda M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H, Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T. Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan. Jpn J Infect Dis 113-117, 60(2-3), 2007
2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T., et al. : Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. Antiviral Res. 75(1):75-82.2007
3) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 伊部史郎, 浅黄　司, 伊藤敏広, 吉田　繁, 小池隆夫, 大家正泰, 渡邊香奈子, 正兼亜季, 上田幹夫, 潟永博之, 松田昌和, 貞升健　志, 長島真美, 岡田清美, 近藤真規子, 秦　眞美, 溝上泰司, 森　治代, 南　留美, 白阪琢磨, 岡　慎一, 杉浦　亙, 金田次弘：日本におけるＨＩＶ-１遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ, 日本エイズ学会誌 9, 136-146, 2007

学会発表

1) 平野泰三, 小池　彩, 田島由美, 井根省二, 石川泉, 菅原知広, 太田耕造, 阿部正理, 伊藤俊広：ＩＴＰ経過中にクリプトコッカス髄膜炎を合併した1例. 第183回日本内科学会東北地方会 青森2007年9月1日
2) 小住好子, 佐藤ともみ, 佐藤麻希, 後藤達也, 加藤儀昭, 疋田美鈴, 佐藤愛子, 伊藤俊広, 佐藤功. 当院における抗ＨＩＶ療法（ＨＡＡＲＴ）の変遷・