

これらの病変部では髄鞘に比して軸索が残存する傾向が見られ、脱髄性の機序が関与した病変と推定される。

HHV6 は, Salahuddin et al.¹⁾ により HIV 陽性患者のリンパ球から分離されたウイルスであり, その後小児の突発性発疹 (exanthema subitum) の原因ウイルスであることが Yamanishi et al.²⁾ により証明された。本ウイルスが髄膜炎, 脳炎を惹起し得ることは Ishiguro et al.⁵⁾ により最初に臨床例 (突発性発疹の小児例) の報告がなされたが, 骨髄移植後に発生する辺縁系脳炎の原因である可能性を示す剖検例を最初に報告したのは Drobyski et al.³⁾ である。その後, 免疫不全のない健常人においても, 本ウイルスにより劇症型の脱髄性脳脊髄炎が惹起されることが報告された⁶⁾。また HHV6 は, 特に小児の AIDS 患者において日和見感染症の病原体の一つとして重要であることが報告されている⁷⁾。他方, 多発性硬化症の脱髄斑内に存在する oligodendroglia の核内に HHV6 virion を証明した Challoner et al.⁸⁾ の業績により, 本ウイルスが多発性硬化症の発症にも関与する可能性が示され, 近年様々の中枢神経系病変の発症において本ウイルスの果す役割が, ますます注目されるに至っている。

最近 Seeley et al.⁴⁾ は, 骨髄移植後に生じる急性辺縁系脳炎を1つの明確な疾患概念として捉えることを提唱し, post-transplant acute limbic encephalitis (PALE) という名称の下に9例を報告しているが, そのうちの1例で剖検脳の神経病理所見が記載されている。その所見はここに報告した我々の症例のそれとよく類似したものである。但し Seeley et al.⁴⁾ の報告, また他の研究者の報告³⁾では, いずれも病変は殆ど大脳辺縁系に限局していたのに対して, 我々の症例では病変は辺縁系に加えて, 新皮質や視床, 橋底部, 小脳白質さらには腰髄など, かなり広範囲に及んでいたことが注目される。

骨髄移植は, 血液系悪性腫瘍に対する根治的治療法の一つとして, 近年施行例

が増加の一途を辿り, それに伴って辺縁系脳炎の発生も臨床的に注目されつつあるが, 詳細な神経病理学的検索のなされた剖検例の報告は未だ極めて少ない。本報告例は骨髄移植後に生じる HHV6 脳炎が海馬を始めとする辺縁系のみならず, 脊髄を含む中枢神経系全体に広範な病変を惹起し得ることを示した, おそらく最初の剖検報告例であり, 極めて貴重な症例と思われる。

参考文献

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
2. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet* 1988;1:1065-1067.
3. Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, Carrigan DR. Fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *New Engl J Med* 1994;330:1356-1360.
4. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis. Clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007;69:156-165.
5. Ishiguro N, Yamada S, Takahashi T, et al. Meningo-encephalitis associated with HHV-6 related exanthema subitum. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:987-989.
6. Novoa LJ, Nagra RM, Nakawatase T, Edwards-Lee T, Tourtellotte WW, Cornford ME. Fulminant demyelinating encephalomyelitis associated with productive HHV-6 infection in an immunocompetent adult. *J Med Virol* 1997;52:301-308.
7. Saito Y, Sharer LR, Dewhurst S, Blumberg BM, Hall CB, Epstein LG.

Cellular localization of human herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. J Neurovirol 1995;1:30-39.

8. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:7440-7444.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

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

炎症性サイトカインIL-1 β 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—

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：エイズ脳症の発症機序として、ミクログリア/マクロファージ或いはアストロサイトにより産生されるIL-1 β 、TNF- α などの炎症性サイトカインが脳炎の惹起、神経傷害のエフェクターとなることが指摘されている。我々は、サルエイズモデルを用いて、HIV脳炎病巣部におけるウイルス感染とサイトカインの関連を免疫組織学的に検討した。感染サル2頭のうち一頭で典型的なミクログリア結節病変を前頭葉白質および大脳基底核に認めた。SIV-Envはミクログリア結節を構成する多核巨細胞とミクログリア様の突起をのばした細胞で陽性で、IL-1 β 、TNF- α は少数の円形細胞で検出された。SIV感染細胞とIL-1 β 、TNF- α の発現細胞は一致しなかった。また、アストロサイトでのサイトカイン発現も見られなかった。他の一頭では血管周囲に少数のリンパ球浸潤とマクロファージが散見され、一部のマクロファージでSIV-EnvとTNF- α が陽性であったが、IL-1 β は検出できなかった。ミクログリア結節においてウイルス感染細胞は炎症性サイトカインIL-1 β 、TNF- α を発現しておらず、また、アストロサイトでの発現も見られなかった。エイズ脳症におけるサイトカインの上昇にミクログリア結節の直接の関与は限定的と思われる。

研究協力者

鹿児島大学難治ウイルス研分子病理
外国研究員 邢 惠琴
医師 早川 仁
准教授 久保田龍二

国立感染研エイズ研究センター

主任研究員 森 一泰
研究員 杉本智恵

A. 研究目的

HAART導入によりHIV感染者のエイズ発症は効果的に抑えられる一方、エイズ脳症は剖検検索ではむしろ増加していると報告され、エイズ脳症の病態解明は緊急の課題となっている。エイズ脳症の病理組織像として多核巨細胞を伴うミクログリア結節が知られており、HIV脳炎と呼ばれている。エイズ脳症の発症機序として、ミクログリア/マクロファージ或いは

アストロサイトにより産生されるIL-1 β やTNF- α などの炎症惹起性サイトカインが脳炎の惹起、神経傷害のエフェクターとなることが指摘されている。ミクログリア/マクロファージやアストロサイトへのHIV-1感染、或いはウイルス蛋白の暴露により、IL-1 β やTNF- α などのサイトカインレベルが上昇するとの報告が多くみられるが、その多くはin vitroの研究結果に基づくものであり、多核巨細胞を伴うミクログリア結節というエイズ脳症病巣部におけるウイルス感染とサイトカイン発現との関連を検討した報告は少ない。我々は、サルエイズモデルを用いて、HIV脳炎病巣部におけるウイルス感染とサイトカイン発現との関連を免疫組織学的に検討した。

B. 研究方法

マクロファージ指向性ウイルス

SIV239env/MERTを感染させたサル2頭と、非感染サル3頭をコントロールとした。感染後定期的に血液を採取し、ウイルスロード、CD4陽性細胞数を測定した。また、感染サルは感染後150週(#531)と218週(#626)に4%パラフォルムアルデヒドで灌流固定し、脳、リンパ節及び脾臓を採取、パラフィン包埋し、病理組織標本を作製した。また、脳標本とリンパ節はCD3、CD20、CD68、IL-1 β 、TNF- α 、SIVenvgp160/gp32に対する抗体を用いて免疫染色し、さらにミクログリア結節病変についてIL-1とSIVenvgp160/gp32の二重免疫染色をおこない、顕微鏡にて観察した。

C. 研究結果

感染サルのリンパ組織ではリンパ濾胞の過形成や変形がみられたが、エイズ特有のリンパ濾胞崩壊はなく、病理組織的にエイズの発症には至っていないと考えられた。#531では感染後154週の解剖時、CD4+細胞数は270/mlと軽度の低下に留まっていたが、血漿ウイルス量は277,800 copies/mlと比較的高かった。#626は感染後218週の解剖時、CD4+細胞数は220/mlとやや減少し、血漿ウイルス量は1,000 copies/mlと低値であった。2頭の感染サルは経過中、明らかな神経症状や行動の異常を示さなかった。

感染サル2頭のうち一頭#531で前頭葉白質に多核巨細胞を伴うミクログリア結節病変が観察され、典型的なSIV脳炎の病理像を示した (Figure 1A)。また、ミクログリア結節は基底核 (Figure 1B, D) と脊髄でも (Figure 1C, E) 検出された。ミクログリア結節を構成細胞は主にミクログリア/マクロファージ (Figure 1D) とCD3陽性T細胞であった (Figure 1E)。SIVenvgp160/gp32陽性細胞は主にミクログリア結節に限局して認められ、その形態によりミクログリアおよびマクロファージ、多核巨細胞がウイルス抗原を発現していると思われた (Figure 2A)。また、血管周囲のマクロファージや小脳、脊髄の髄膜単核細胞で少数の陽性細胞が検出された (Figure 2B, C)。IL-1 β は

多核巨細胞を伴うミクログリア結節において浸潤単核球に検出された (Figure 3A)。IL-1 β とSIVenvgp160/gp32二重染色によりIL-1 β 陽性細胞はSIVenvgp160/gp32は陰性であった (Figure 3B)。TNF- α 陽性細胞も多核巨細胞を伴うミクログリア結節において浸潤単核球に検出された (Figure 4A)。連続切片によりSIVenvgp160/gp32陽性細胞の分布と異なっており、非感染細胞と考えられた (Figure 4B)。TNF- α はミクログリア結節以外でも血管周囲の少数のマクロファージで検出されたが、IL-1 β 陽性細胞はミクログリア結節以外にはほとんど検出されなかった。また、アストロサイトでのサイトカイン発現も見られなかった。他の一頭#626では血管周囲に少数のリンパ球浸潤とマクロファージが散見され、一部のマクロファージでSIV-EnvとTNF- α が陽性であったが、IL-1 β は検出できなかった (Figure 5)。

D. 考察

マクロファージ指向性のウイルスSIV239env/MERTを感染させたサルで典型的な多核巨細胞を伴うミクログリア結節病変を作製することができた。典型的なSIV脳炎の病理像を示した感染サル#531ではより高いウイルス量を伴っていた。一方、典型的なミクログリア結節は見られず、血管周囲の軽度の炎症細胞浸潤のみがみられたサル#626では、ウイルス量は低値にとどまっていた。そのことよりSIV脳炎は血中ウイルス量の増加に伴って生じていると思われた。

IL-1 β とTNF- α 陽性細胞はミクログリア結節を形成する浸潤単核球に検出されたが、2重染色、連続切片での検討によりSIVenvgp160/gp32陰性の非感染細胞が発現していると考えられた。ウイルス感染ミクログリア/マクロファージは病巣で常にサイトカインを発現しているのではなく、病巣でのサイトカイン発現に間接的に関与していると思われる。

E. 結論

サルエイズモデルを用いて、エイズ脳症

炎症病巣で炎症惹起性サイトカインがウイルス非感染細胞に発現していることを明らかにした。我々のサルエイズモデルはHIV脳炎の病態解明と治療の開発に有用と思われる。

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

英文原著

Xing HQ, Mori K, Sugimoto C, Ono F, Izumo K, Kuboda R, Izumo S. Impaired astrocytes and diffuse activation of microglia in the cerebral cortex of a simian immunodeficiency virus-infected macaque model without SIV encephalitis. J Neuroopathol Exp Neurol, submitted.

Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, Sugimoto C, Ono F, Izumo S. Expression of proinflammatory cytokines and its relationship with virus infection in

the brain of macaques inoculated with macrophage-tropic simian immunodeficiency virus. Neuropathology submitted.

口頭発表 国際学会

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

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

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-1 β 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.

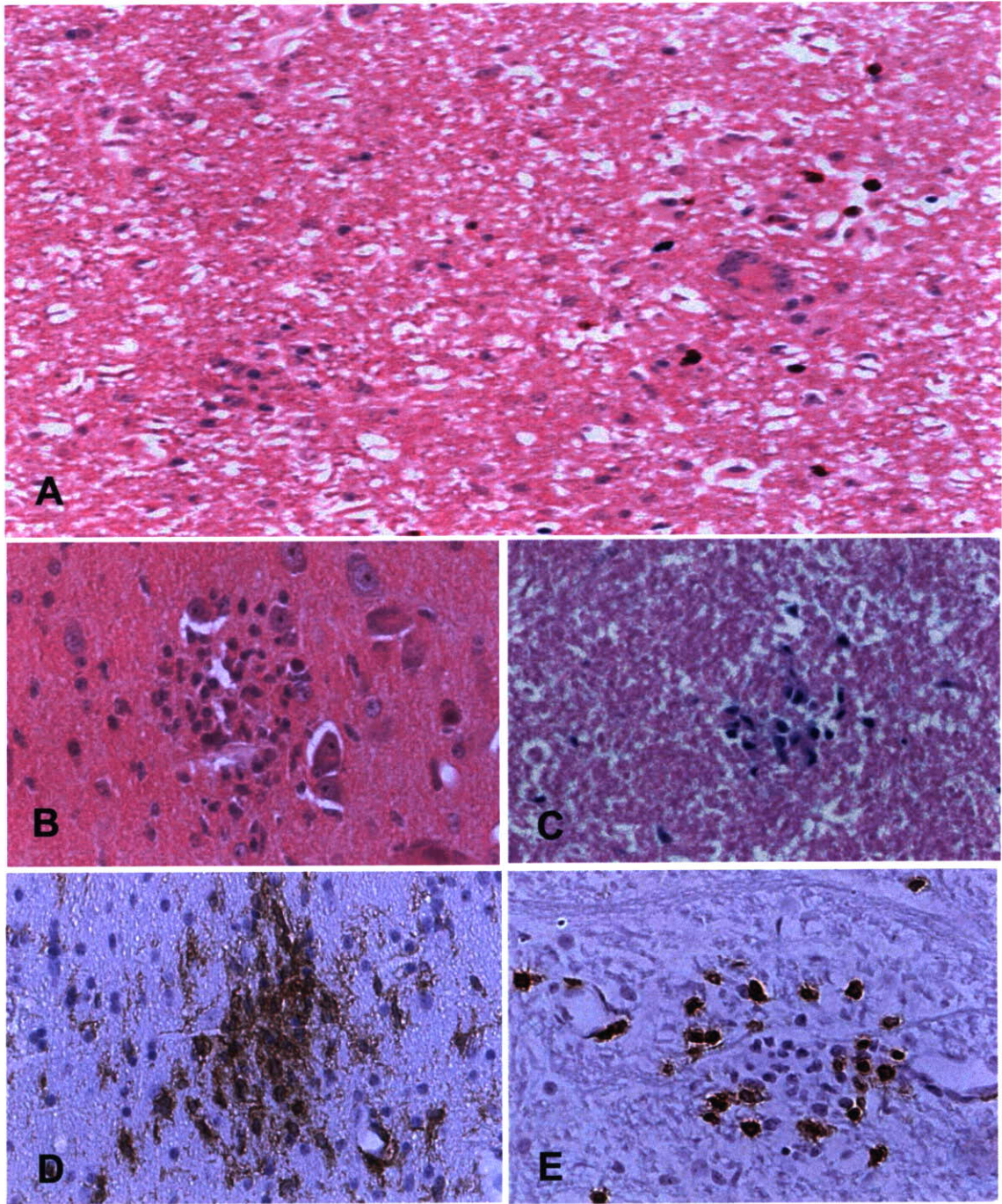


Fig1. サル#531の脳病理組織像. A: 大脳白質にみられた典型的な多核巨細胞を伴う炎症病巣. 基底核(B, D), 脊髄白質(C, E)にみられたミクログリア結節. ミクログリア結節は主としてCD68陽性細胞とCD3陽性細胞より構成されている.

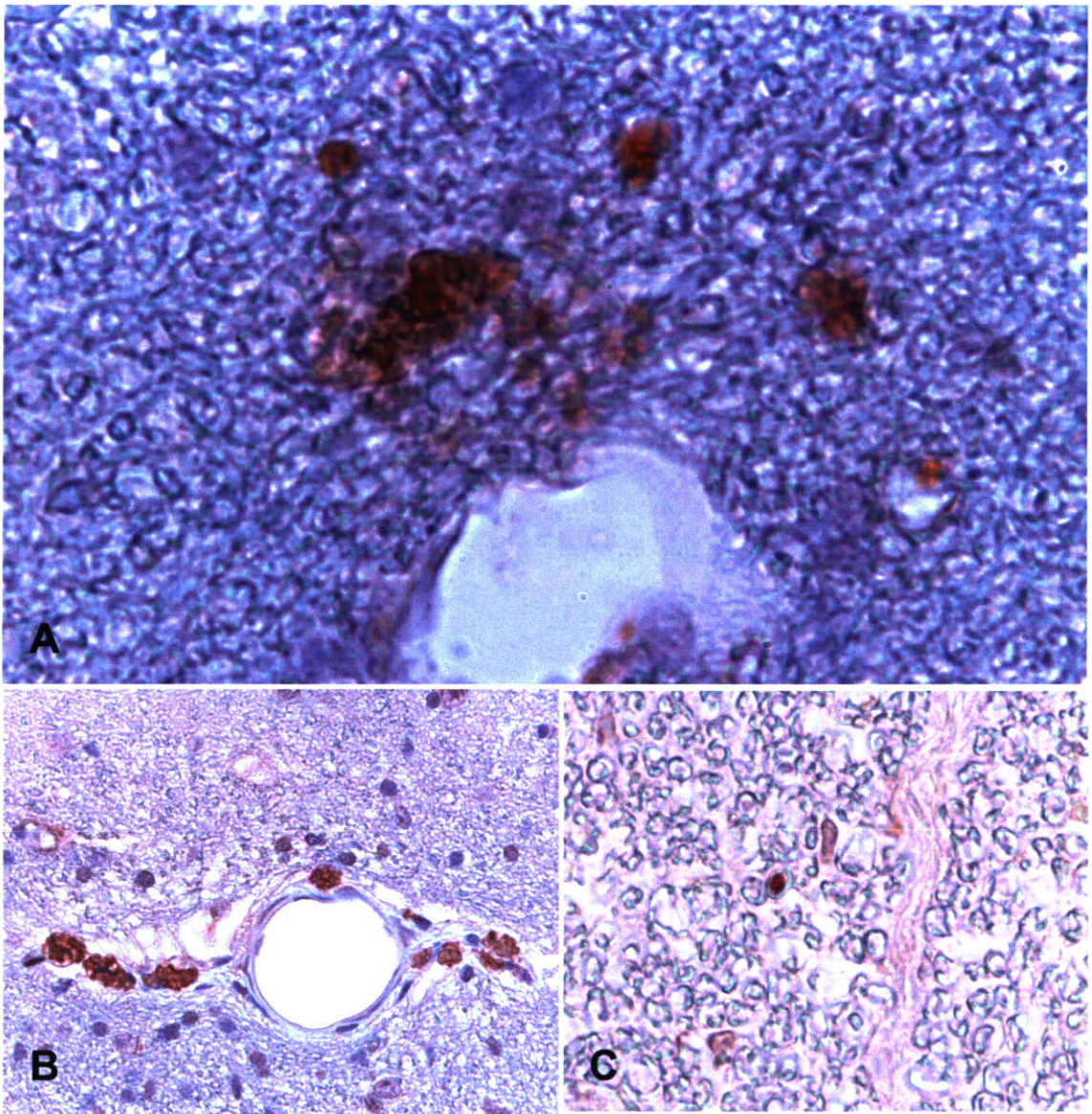


Fig 2. サル#531の中樞神経におけるSIVエンベロープ蛋白の発現. SIVenvgp160/gp32の免疫染色は大脳白質のミクログリア結節(A), 基底核の血管周囲細胞(B)に陽性で, 脊髄(C)でも少数の陽性細胞がみられる.

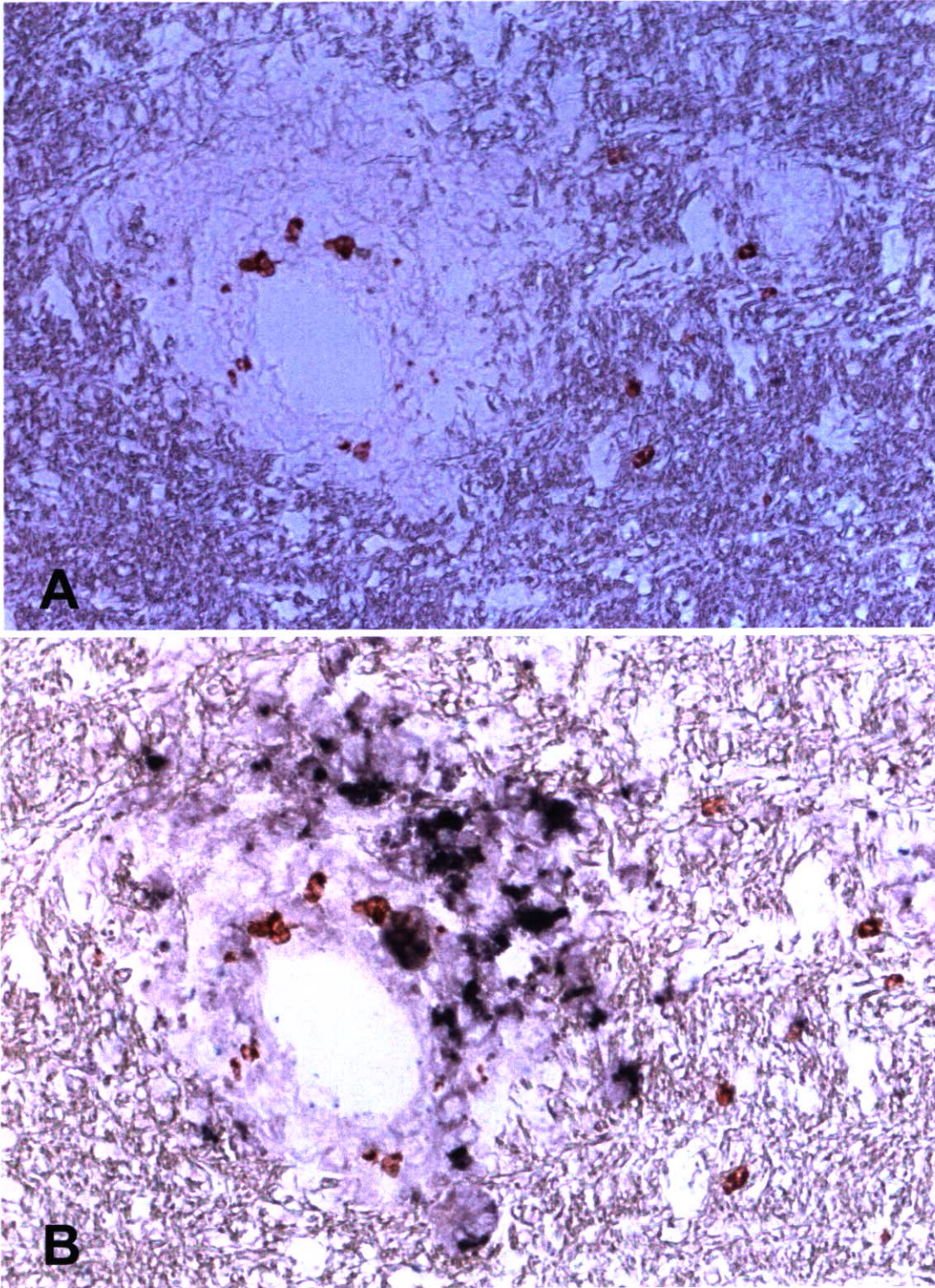


Fig 3. サル#531の脳白質ミクログリア結節におけるIL-1 β とSIVenvgp160/gp32の発現.
A; IL-1 β 陽性細胞はミクログリア結節の浸潤炎症細胞にのみ陽性. B; Aと同一切片を用いた2重染色により, IL-1 β の発現はSIVenvgp160/gp32陽性細胞周囲にみられるが, SIVenvgp160/gp32陽性細胞での発現はみられない.
IL-1 β (赤) SIVenvgp160/gp32 (青).

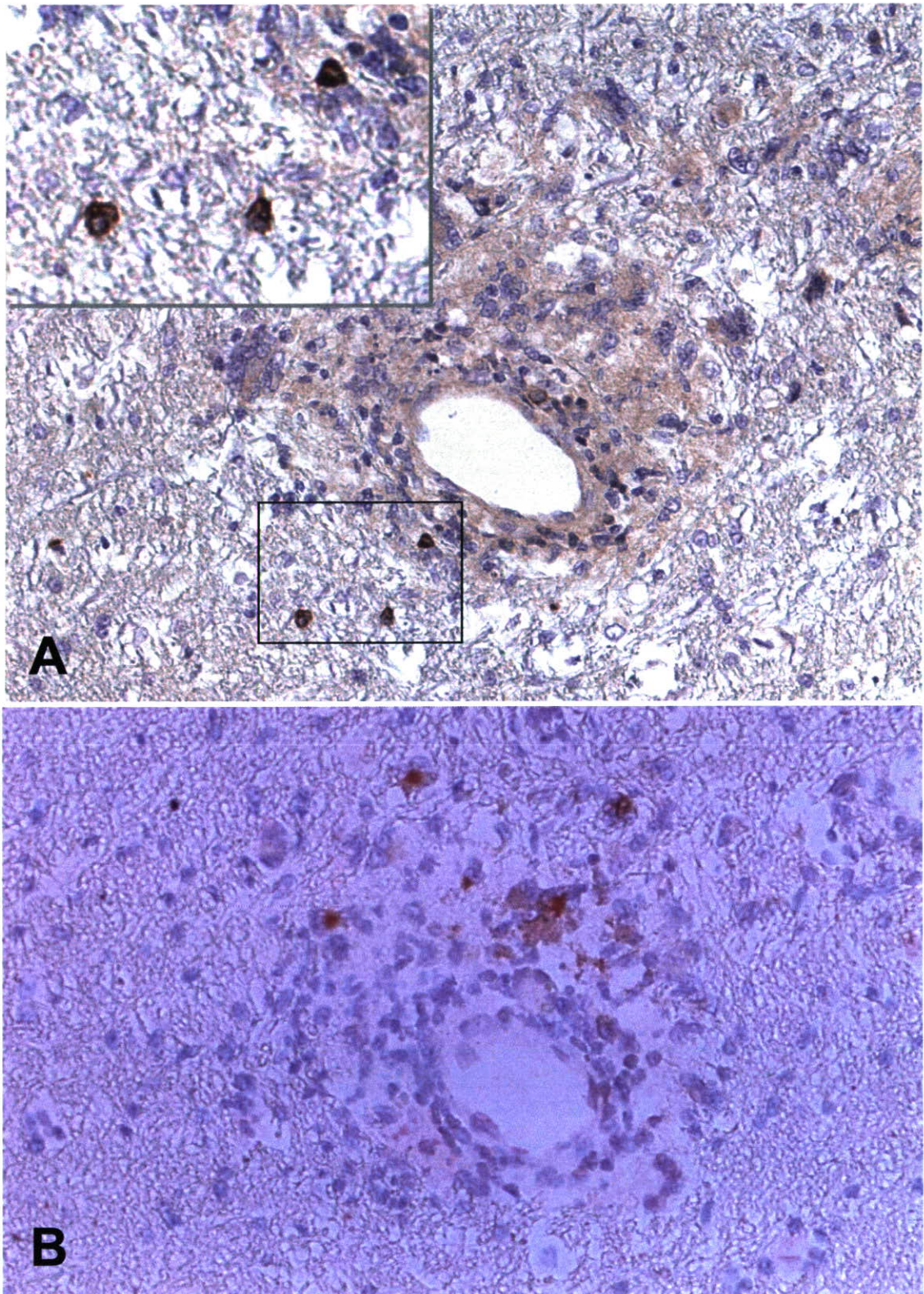


Fig 4. サル#531の脳白質ミクログリア結節におけるTNF- α とSIVenvgp160/gp32の発現. A; TNF- α 陽性細胞は浸潤炎症細胞にのみ陽性. B; 連続切片によるSIVenvgp160/gp32陽性細胞. TNF- α 陽性細胞の分布と異なる.

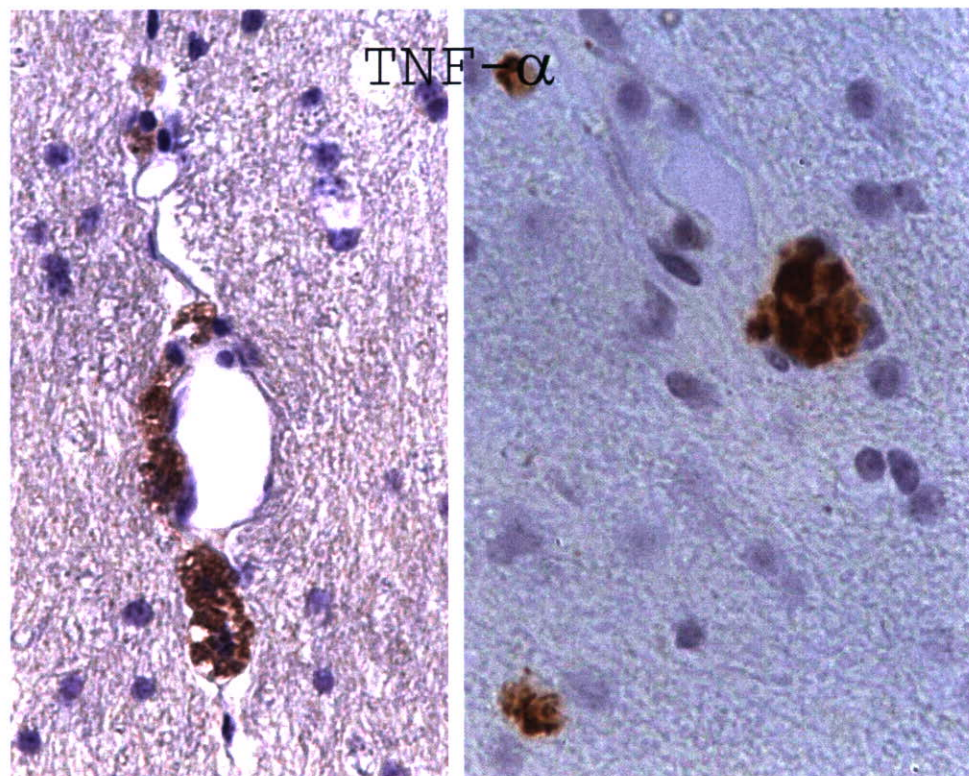
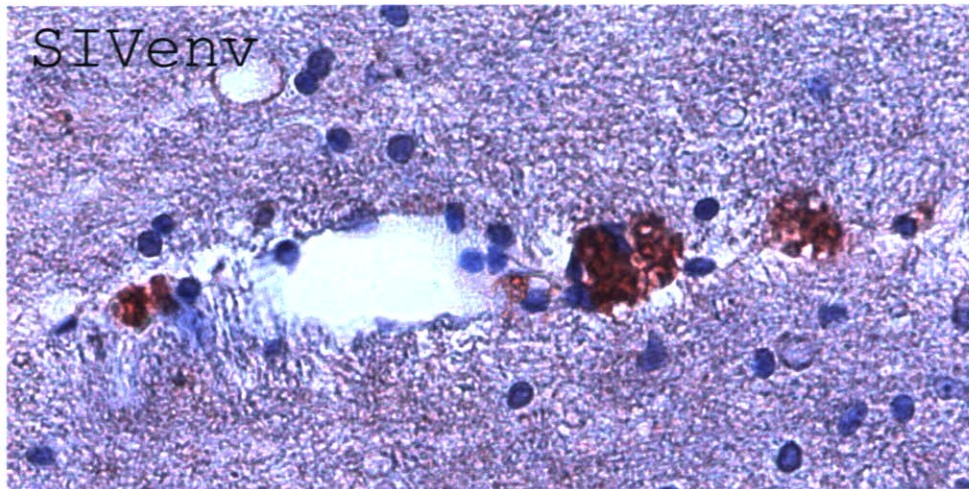


Fig 5. サル#626では血管周囲に少数のリンパ球浸潤とマクロファージが散見され、一部のマクロファージでSIV-EnvとTNF- α が陽性である。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itayama 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
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
岸田修二	HIV脳症・進行性多巣性白質 脳症	Brain Medical	19	231-237	2007
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(2)	1355-1362	2007
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 性になるのでしょうか?	Brain Nerve	59(11)	1300	2007
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(8)	491-496	2007
船田信頭	AIDSにみられる脊髄障 害	脊椎脊髄ジャーナ ル	20(4)	293-296	2007
Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh 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(2-3)	113-117	2007
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
藤崎誠一郎, 藤崎 彩恵子, 伊部史郎, 浅黄 司, 伊藤敏 広, 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
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
新宅雅幸	後天性脳トキソプラズマ症	Clinical Neuroscience	24(11)	1202-1203	2007

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研究班 平成19年度 第1回研究班会議

(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7月20日(金) 午後14時～17時 大阪医療センター会議室

議事次第

1. 班長あいさつ 平成19年度 エイズ対策研究事業ヒアリング会の報告等

2. 各施設での症例登録状況について

3. 症例検討

① (独) 国立病院機構 仙台医療センター内科医長 伊藤俊広先生
中枢神経障害を合併した7例の報告
HAART開始後の脳症合併例 2例

② (独) 国立病院機構大阪医療センター 富成伸次郎先生
抗HIV療法開始後に脳梗塞を発症した1例 上平 朝子先生
高度の運動失調を示した1例

4. 今後の日程

第2回研究班会議(分担研究発表)

平成20年1月18日(金) 午後12時30～16時 京都府立医大 第9会議室

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研究班 平成19年度 第2回班会議

(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20年1月18日(金) 午後13:00~16:00 京都府立医科大学 第9会議室

班員会議 12:30~13:00

研究発表 13:00~16:00 (1演題20分:発表15分, 討論5分)

- 1 「軽度認知障害患者への早期介入の試み」
京都府立医科大学神経内科 近藤正樹, 中川正法
同志社大学文学部心理学 西萩 恵, 鈴木直人
- 2 「H I V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
- 3 「免疫再構築後に水頭症で再燃したクリプトコッカス髄膜炎と考えられる症例」
国立病院機構仙台医療センター 内 科 伊藤俊広
同 神経内科 突田健一, 成川孝一, 鈴木靖士
- 4 「左眼筋麻痺と頭痛で発症したAIDS関連びまん性B大細胞型リンパ腫の1例」
国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科¹⁾, 同総合内科²⁾
富成伸次郎¹⁾, 矢嶋敬史郎¹⁾, 野村香織²⁾, 山本善彦¹⁾, 上平朝子¹⁾, 井上信正²⁾,
白阪琢磨¹⁾
- 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 橋本里奈, 向井榮一郎
- 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」
都立駒込病院脳神経内科 岸田修二
- 7 「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」
国立病院機構 仙台医療センター 臨床検査科¹⁾, 血液内科²⁾, 神経内科³⁾,
臨床研究部⁴⁾, 米国テキサス ヒューストン メソジスト病院 病理⁵⁾
鈴木博義^{1,4)}, 伊藤俊広²⁾, 武井英博^{5,1)}, 佐藤 功²⁾, 鈴木靖士³⁾, 成川孝一³⁾
- 8 「骨髄移植後に発病した HHV6 脳脊髄炎の 1 剖検例」
大阪赤十字病院 病理部 新宅雅幸
同 神経内科 金田大太
- 9 「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
ーサルエイズモデルでの検討ー」
鹿児島大学難治ウイルス研 分子病理病態研究分野,
国立感染研エイズ研究センター
琴, 森 一泰, 杉本智恵, 久保田龍二, 出雲周二

NeuroAIDS研究班 班員および研究協力者等名簿

主任研究者

中川正法 京都府立医科大学神経内科学 教授

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 教授
 鈴木直人 同志社大学文学部心理学 教授
 岸田修二 都立駒込病院脳神経内科 部長
 船田信顕 都立駒込病院病理科 部長
 白阪琢磨 (独) 国立病院機構大阪医療センター診療部 部長
 向井榮一郎 (独) 国立病院機構名古屋医療センター神経内科 部長
 古川良尚 鹿児島大学医学部・歯学部 附属病院輸血部 講師

研究協力者等

藤田直久 京都府立医科大学臨床検査部・感染対策部 准教授
 川人 豊 京都府立医科大学免疫内科 講師
 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 助教
 伊藤俊広 国立病院機構仙台医療センター 内科 医長
 鈴木靖士 // 神経内科 医長
 突田健一 同 神経内科 医師
 成川孝一 // 神経内科 医師
 鈴木博義 同 臨床検査科 診療技術部長
 佐藤 功 同 血液内科 医師
 武井英博 米国テキサス ヒューストン メソジスト病院 病理 医師
 矢嶋敬史郎 国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科 レジデント
 富成伸次郎 // 免疫感染症科 医師
 山本善彦 // 免疫感染症科 医師
 上平朝子 // 免疫感染症科 医長
 野村香織 // 総合内科 医師
 井上信正 // 輸血療法部 部長
 真能 正幸 // 臨床検査診断部 部長
 安尾 利彦 // 臨床心理室 臨床心理士
 仲倉 高広 // 臨床心理室 臨床心理士
 橋本里奈 名古屋医療センター 神経内科 医師
 味澤 篤 東京都立駒込病院 感染症科 部長
 今村顕史 // 感染症科 医長
 赤穂理恵 // 神経科 医長
 新宅雅幸 大阪赤十字病院 病理部 部長
 金田大太 // 神経内科 医師
 邢 惠琴 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・分子病理病態研究分野 外国人研究員
 早川 仁 // 医師
 久保田龍二 // 准教授
 杉本智恵 国立感染研エイズ研究センター 研究員
 森 一泰 // 主任研究員

HIV感染者の長期フォローアップ調査票

臨床試験事務局
京都府立医科大学 神経内科
〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
TEL 075-251-5793
FAX 075-211-8645
E-mail : mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp
中川正法

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
(H18-エイズ一般-009)
(主任研究者 中川正法)

研究の目的

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・AIDS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。

期待される成果

長期フォローアップ体制の構築により、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と考えられる。特に、脳症に関しては、アルツハイマー病で言われている軽度認知機能障害（MCI）に準じた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を期待される。

（1）選択基準

以下（1～4）の基準をすべて満たすHIV感染者を対象とする。

1. HIV感染がすでに告知されている患者
2. 年齢が20歳以上の患者で、性別は問わない
3. 入院・外来の別は問わない
4. 文書による同意が得られている患者

（2）除外基準

以下の1～3のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

1. 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者
2. 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患などの合併症を有する患者
3. その他、担当医師が本試験への参加を不相当と判断した患者

（3）併用薬

特に制限なし。HARRT開始時は時期、内容を記載する。

（4）試験中止の条件

以下に該当する場合は投薬を中止し、その理由を調査票に明記する。

- ① 被検者が試験中止を希望した場合。
- ② その他主治医が投与中止が必要と判断した場合

（5）除外・脱落の取り扱い

以下の場合には除外・脱落例とする。

- ① 実施要項から逸脱した例。
- ② 主治医が不適と認めた例。

（6）目標症例

各施設5～20例程度とする。

登録番号 (事務局入力)	番		
施設名・科名			
担当医師署名 または記名・捺印			
患者イニシャル(性、名) ()	年齢 歳	性別(男女)	身長 cm
初診日 200 年 月 日	試験開始日 200 年 月 日	試験終了日 200 年 月 日	
初発症状			
初発症状発現年齢 歳	AIDS発症年齢 歳		
家族歴			
HIV感染経路	性的接触による感染 母子感染 注射器(針)の共有による感染 輸血		
	MSM (Men who have sex with men) 非MSM (MSMを除く男性)		
職業			
合併症			
治療歴 (特記すべき治療歴があればご記入下さい)			
投与薬剤	①	②	③
	⑤	⑥	⑦
④	⑧		
現病歴など			

調査項目	試験開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	中止時
体重						
血圧						
自覚症状						
必須検査項目						
神経内科学的診察 所見（別紙）						
MRI検査 （T1、T2、FLAIR、DWI） レポートのコピー添 付						
高次脳機能検査						
脳血流検査 （ ¹²³ IMP-SEPCT）						
血清5ml保存 （-80℃） （測定項目の詳細は別途 倫理委員会に申請する。）						
尺骨神経 MCV						
CMAP						
SCV						
SNAP						
腓腹神経 SCV						
SNAP						
臨床検査（結果のコピーを添付）						
血液検査						
生化学検査 ALT・AST・LDH・ALP・γ -GTP・BUM・Cr・尿酸・C K・Na・K・Cl・随意血糖						
CD4・CD8						
HIV-RNA定量、						
随意検査項目						
脳波検査						
髄液検査						
尿検査（定性）						
備考						

試験開始時 神経学的所見 診察日 年 月 日 診察医

脳神経系				
頭部・顔面・表情	0(正常)	1(異常)		
嗅覚	0(正常)	1(異常)		
視力	0(正常)	1(異常)		
視野	0(正常)	1(異常)		
瞳孔(形)	0(正常)	1(異常)		
(大きさ)	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
対光反応	0(正常)	1(異常)		
輻輳反応	0(正常)	1(異常)		
眼裂	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
眼球運動	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
凝視	0(正常)	1(異常)		
眼振	0(正常)	1(あり)		
咬筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
下顎の偏位	0(なし)	1(あり)		
口周囲知覚異常	0(なし)	1(あり)		
顔面知覚	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
前頭筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
眼輪筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
口輪筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
味覚	0(正常)	1(異常)		
顔面神経麻痺	0(なし)	1(あり)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
聴力	0(正常)	1(低下)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
Weber 検査	0(正中)	1(左偏位)	2(右偏位)	
軟口蓋	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		
嚥下障害	0(なし)	1(あり)		
構音障害	0(なし)	1(あり)		
胸鎖乳突筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
僧帽筋 筋力	0(正常)	1(低下)		
副神経	0(正常)	1(異常)		
左右差	0(なし)	1(あり)		