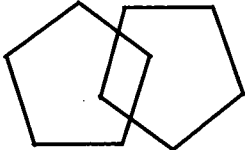


Mini-Mental State Examination (MMSE) (中止時)

施行日 _____

施行者名 _____

	質 問 内 容	評 価
1	今年は平成何年ですか？ 今の季節は？ 今日は何曜日？ 今日は何月？ 何日？	・各1点 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
2	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）	・各1点 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
3	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。	0 1 2 3 (回)
4	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。 （マヤノジフー5点、ヤマノフジー1点、マヤジフー2点）	0 1 2 3 4 5
5	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。	0 1 2 3
6	（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？	0 1 0 1
7	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）	0 1
8	（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」	・各段階ごとで 1点ずつ 0 1 2 3
9	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。」	0 1
10	なにか文章を書いてください。（自発的な文であればよい。）	0 1
11	（次の図形を書いてください） 	0 1
	得 点 合 計	/ 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おうことを伝える。

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。神経心理学13; 190-198, 1997)

(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といいますと」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、完全に繋がっていないなくてもかまわない。

事務局登録用紙 FAX番号 075-211-8645

登録番号 (事務局記入)	番			
施設名・科名				
FAX番号				
電話番号				
担当医師名				
年齢	歳	性別	(男、女)

ISSN 0918-936X

Neuroimmunology

神経免疫学

VOL.15 NO.2 2007

Official Journal of Japanese Society for Neuroimmunology

日本神経免疫学会機関誌

<特集 2: レトロウイルスと神経障害>

わが国における NeuroAIDS の現状と今後の課題

中川 正法¹ 出雲 周二² 岸田 修二³

The state and issue of NeuroAIDS in Japan

Masanori Nakagawa, Shuji Izumo, Shuji Kishida.

Abstract

HIV infection has been changed from “untreatable and fatal disease” to “controllable chronic disease” by Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Neurological complications with HIV infection including AIDS dementia (NeuroAIDS) have been successfully reduced by HAART. However newly recognized adverse events associated with HAART, such as immune reconstitution inflammatory syndrome, drug-resistant opportunistic syndromes, drug-induced peripheral neuropathies and cerebral infarction, have been recently increased in comparison with those in patients without HAART. Therefore it is very important to clarify the mechanisms of these diseases and find new treatments. In collaborations with neurologists, immunologists, clinical psychologists, and neuropathologists, it is crucial to organize the long-term follow-up system for patients with HIV in the early stage of the infection to resolve the issue.

Key words: NeuroAIDS, HAART, Immune reconstitution inflammatory syndrome, Cerebral infarction, AIDS dementia

はじめに

HIV 感染症は、高活性抗レトロウイルス療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART) により「死にいたる不治の病」から「長期間コントロール可能な慢性疾患」へと変貌したが、神経障害を初発とする例も多く神経合併症への対応は十分とは言えない。わが国での HIV 新規感染者の増加傾向と感染者の長期生存を考えるとエイズ脳症を含む HIV 感染による神経合併症 (NeuroAIDS) への対応はエイズ対策の中でも重要な課題である (図 1)。

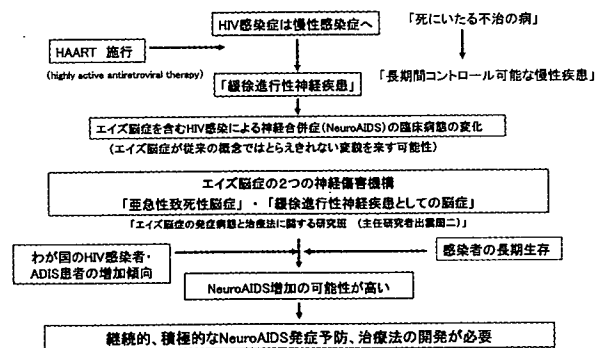


図. HAARTとNeuroAIDS

1 京都府立医科大学神経内科

2 鹿児島大学難治ウイルス研究センター分子病理

3 東京都立駒込病院脳神経内科

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Department of Molecular Pathology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center-Komagome Hospital, Japan

エイズ感染の現状

わが国における HIV 感染者および AIDS 患者数の推移であるが、他の先進諸国がやや頭打ち傾向にある中でわが国では年々増加しており(図2)、10万人あたりの HIV 感染者数および AIDS 患者数で見ると関東甲信越ブロックが以前トップであるが、近畿ブロック、東海ブロック、中国・四国ブロックにおける増加が近年目立っている(図3)。

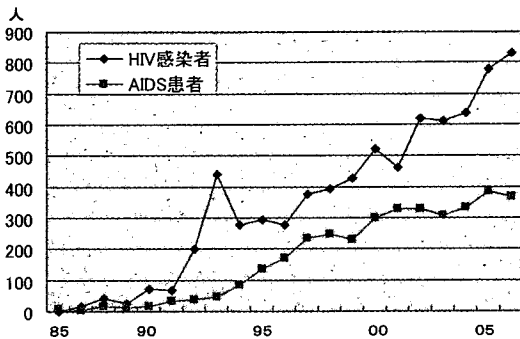


図2. わが国におけるHIV感染者およびAIDS患者数の推移

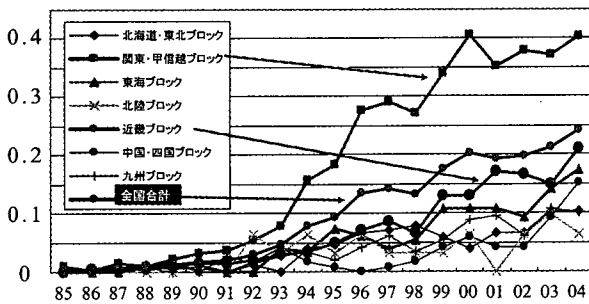


図3. AIDS感染者数/人口10万人の推移

エイズ脳症を含む神経合併症の現状

東京都立駒込病院脳神経内科の解析では、1987年～2006年12月末までの神経症状を有する HIV 感染者は延べ345名 (HAART 無治療 294名、治療中 51名) である。エイズ脳症は、HAART 無治療者 294例中 40例 (CD4 値 26/μl) に発症しているが、HAART 治療例では発症者はいない。日和見感染症は、無治療群の 33%に見られが、HAART 治療群では 16%に低下している。リンパ腫などの腫瘍性疾患では、無治療群 11%、治療群 6%であった(表1)。脳血管障害は、無治療群 5.4%、治療群 18%であり、特に脳梗塞は無治療群 3%、治療群 16%と HAART 治療群で高率であった(表2)。末梢神経障害・筋障害では、炎症性脱髄性ニューロパチー、感覚優位多発ニュー

表1. HAARTと神経合併症・感染症、日和見感染症

疾患	HAART		合計
	-	+	
HIV 脳症	40	26	40
HIV 骨髄症	5	17	5
無菌性髄膜炎	17	244	17
合計	62	0	62
	無治療者の 21%		全体の 18%
クリプトコッカス症	19	24	19
トキソプラズマ症	30	39	10
CMV 肺炎	26	19	58
PML	10	18	31
結核・非定型抗酸菌性髄膜炎	3	76	3
HSV 肺炎	2	3	5
VZV 肺炎	4	25	5
梅毒性髄膜炎	2	209	238
細菌性髄膜炎	1	96	196
HSV 髄膜炎		1	8
合計	97	8	105
	無治療者の 33%	治療者の 16%	全体の 30%
脳原発性リンパ腫	29	28	19
転移性リンパ腫	2	55	2
悪性神経膠腫	0	1	255
他の転移性脳腫瘍	1	41	0
合計	32	3	35
	無治療者の 11%	治療者の 6%	全体の 10%

表2. HAARTと神経合併症・脳血管障害、その他

疾患	HAART		合計
	-	+	
脳梗塞	9	8	17
	無治療者の 3%	治療者の 16%	
脳出血	4	1	5
	血友病		
くも膜下出血	1	0	1
	血友病		
TIA	2	0	2
慢性硬膜下血腫	0	0	1
合計	16	9	25
	無治療者の 5.4%	治療者の 18%	全体の 7.2%
代謝性脳症	8	0	8
脳幹脳炎 (原因不明)	3	2	5
痙攣	7	1	8
頭痛	7	3	10
その他	9	8	17
合計	34	14	48
	無治療者の 12%	治療者の 27%	全体の 14%

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ていた(表3)¹⁾。HIV 感染は有効な早期治療とその継続により原発性、日和見感染性、悪性腫瘍などによる神経合併症を概ね防ぐことが出来るが、HAART 治療患者での神経症状では、免疫再構築症候群、薬剤耐性例での日和見感染、薬剤関連神経障害、脳血管障害などの比率が高く、これらの病態の発症機構解明・治療戦略が今後の重要な課題である。

表3. HAARTと神経合併症・末梢神経障害、脳障害

	HAART			合計
	-	CD4/μl (平均値)	+	
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
その他の末梢神経障害	9		6	15
末梢性顔面神経麻痺	4		4	8
Elberg 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		0	2
薬剤関連その他	1		0	1
合計	54		16	70
	無治療者の18%		治療者の31%	全体の20%

エイズ脳症の病態

HIV 脳症は当初、末期のエイズ患者にみられる特異な神経合併症としてその疾患概念が確立したが、その後の研究により、リンパ組織病変とは独立した中枢神経組織特有の病態として起こっていることが明らかとなり、ヒト剖検脳やサルエイズモデルを用いた研究がすすめられた。その結果、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グルタミントランスポータの発現低下が生じていること、星状膠細胞の変性が先行していることが見出された²⁾。

「エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究班」(主任研究者出雲周二)では、HIV 脳症に神経病理学的に大脳白質のグリア結節病変として知られ、免疫不全を伴わずに生じる HIV 脳炎(緩徐進行性神経疾患としての脳症)とエイズ末期に免疫不全の進行に伴い生じる大脳皮質神経細胞・ニューロピルの障害(エイズ末期の亜急性致死性脳症)という2つの独立した神経障害機構が存在する可能性を示した(図4)。そして、この2つの病態はウイルスの細胞指向性の違いによって生じる可能性を示している²⁾。

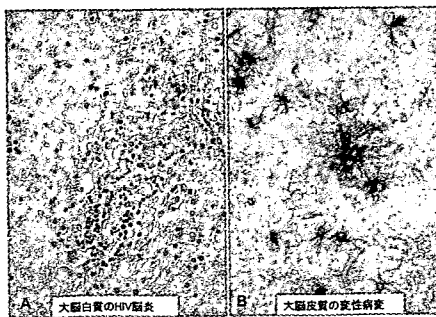


図4. HIV感染者の脳では、ミクログリア結節を伴うHIV脳炎を示す場合(A)と炎症所見を伴わずびまん性にグリオシスを示す場合(B)がある。

ウィーン大学神経病学研究所(Bukka教授)との共同研究により、1983年以後の剖検例からHIVに感染しAIDSで死亡した429剖検例を抽出し、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(HIVE):11例、HIV脳炎像なし(no-HIVE):9例)の剖検脳を検討した。その結果、大脳皮質におけるGFAP免疫染色では、HIVE 5例、no-HIVE 2例がグリオシスを起こしていた。大脳皮質におけるIba1免疫染色では中等度以上に染色される例は12例あり、HIVE 9例中5例、no-HIVE 11例中7例であった。Iba1陽性細胞の分布では、HIVEでは結節性に、no-HIVE例ではびまん性にIba1陽性細胞を認めた(図5)³⁾。

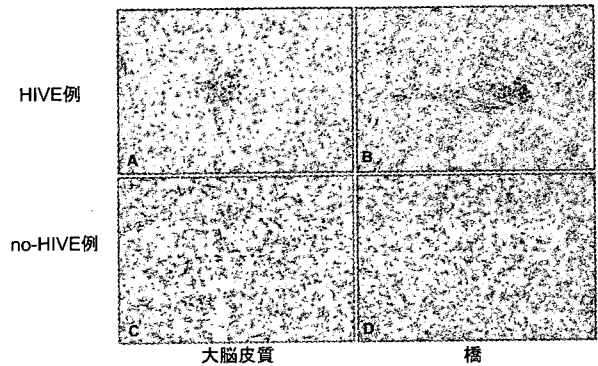


図5. Iba1陽性細胞の分布では、HIV脳炎では結節性(A, B)に、no-HIVE例ではびまん性にIba1陽性細胞を認めた(C, D)。

炎症性サイトカインの発現に関しては、HIVEのミクログリア結節では、IL-1βは主に多核巨細胞で発現しており、TNF-αは血管周囲の浸潤単核球で強く発現していた。一方、no-HIVEの大脳皮質にはTNF-α、IL-1βの発現は見られなかった。また、EAAT-2低下部位では、活性化ミクログリアの一部はEAAT-2を発現していた。以上の結果を表2に示す。HIVE群にもno-HIVE群にも大脳皮質の病的変化、すなわちEAAT-2の低下、アポトーシス、ミクログリアの活性化、グリオシスが認められている。このことは、HIV脳炎があるから大脳皮質の変性が起こっているわけではなく、HIV脳炎と皮質の変性は独立した病態だと考えられる。また、EAAT-2発現低下に比例して活性化ミクログリアが増生し、EAAT-2を発現しており、アストロサイトによる神経保護作用を代償していることが示唆された³⁾。

新たな研究体制の構築

HAARTによりHIV感染が致死性の疾患から慢性感染症へと変貌したことに伴いHIV感染に伴う神経障害にも新たな問題点が浮き上がっている。ひとつには、HAARTでの機能障害の残存したままでの延命は服薬アドヒアランスの低下からHIV脳症が再燃する可能性があること、ふたつには、HAART療法中に発症することが危惧されている新たな脳症・神経合併症の把握については、今後鋭敏な統一された評価基準で前向き研究を行わなければ病態把握は出来ないことである。平成18年度よりエイズ対策事業として「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」研究班（主任研究者中川正法）がスタートした。本研究は、1）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、神経病理医との学際的な協力により、NeuroAIDS早期発見の観点からHIV感染者を初期より長期フォローアップする体制を構築する、2）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、3）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している（図6）。長期フォローアップのプロトコルには、神経学的診察、高次脳機能検査、MRI検査、SPECT検査、末梢神経伝導検査、脳波検査を組み込んでいる。高次脳機能評価バッテリーは、IHDS（国際HIV痴呆スケール）、Raven's Matrices（遂行機能）、Rey-Osterrieth complex figure test（記憶）、数唱（記憶、注意）、符号問題（複雑注意能力）、Draw a Clock Test（視空間能力）、Word Fluency Test（言語機能）、MMSE（総合認知機能）を組み合わせて作成し、所要時間は40～50分とした⁴⁾。今後、本研究班において作成したプロトコルの有用性を評価して、全国のエイズ拠点病院に広めていきたい。

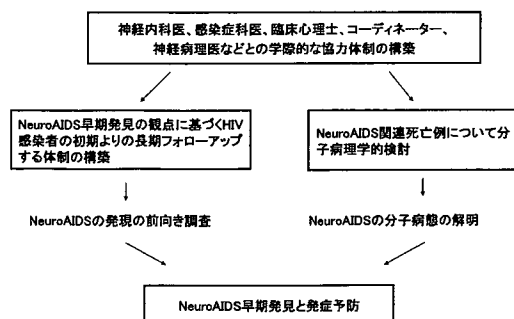


図6. 「NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築」研究計画の概略

結 語

HIV感染の早期発見と早期治療およびその継続によりNeuroAIDSを高率に予防することが可能となってきた。しかし、一方ではHIV感染が緩徐進行性の神経疾患を引き起こす可能性を示しており、エイズ脳症を含むHIV感染による神経合併症（NeuroAIDS）が従来の概念ではとらえきれない変貌を来す可能性を示唆している。すでに、HAARTに関連する神経免疫再構築症候群、薬剤関連神経障害、脳血管障害の増加などの新たな問題が出現しており、今後、これらの問題点も含めてNeuroAIDS発症機構の解明と新たな治療戦略が必要である。

文 献

1. 岸田修二. 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. 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」平成18年度総括・分担研究報告書 2007. p.23-29.
2. Xing HQ, Moritoyo T, Mori K, et al. Simian immunodeficiency virus encephalitis in the white matter and degeneration of the cerebral cortex occur independently in simian immunodeficiency virus-infected monkey. J Neurovirol. 2003;9:508-518.
3. 出雲周二. 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—ヒト剖検例での検討—. 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」平成18年度総括・分担研究報告書, 2007. p.36-43.
4. 鈴木直人. HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成. 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」平成18年度総括・分担研究報告書 2007. p.7-14.

「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」研究班
 (課題番号: H18-エイズ一般-009) 主任研究者:
 中川 正法 (京都府立医科大学神経内科)、分担研究者:
 出雲周二 (鹿児島大学大学院難治ウイルス研)、鈴木直人
 (同志社大学文学部心理学)、岸田修二 (都立駒込病院脳

神経内科)、船田信顕(都立駒込病院病理科)、白阪琢磨(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター)、古川良尚(鹿児島大学医学部・歯学部 附属病院)、向井榮一郎(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター神経内科)、

研究協力者:新宅雅幸(大阪赤十字病院病理)、藤田直久(京都府立医科大学臨床検査部・感染対策部)、川人 豊(京都府立医科大学膠原病・リウマチ・アレルギー内科)。

要 旨

HIV 感染症は、高活性抗レトロウイルス療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART) により「死にいたる不治の病」から「長期間コントロール可能な慢性疾患」へと変貌した。HAART によりエイズ脳症を含む神経合併症 (NeuroAIDS) の発症予防が大きく前進したが、HAART に伴う免疫再構築症候群、薬剤耐性例での日和見感染、薬剤関連神経障害、脳血管障害などが増加しており、その病態の解明・治療戦略が今後の重要な課題である。今後、神経内科医、感染症科医、臨床心理士、コーディネーター、神経病理医との学際的な協力のもと HIV 感染者を感染早期より長期間フォローアップする体制が必要である。

キーワード : NeuroAIDS、HAART、免疫再構築症候群、脳梗塞、エイズ脳症

Prevalence of Neurological Complications in Japanese Patients
with AIDS after the Introduction of HAART

Asako Yoritaka, M.D., Keiko Ohta, M.D. and Shuji Kishida, M.D.

臨床神経学 第47巻 第8号 別刷
(2007年8月1日発行)

Prevalence of Neurological Complications in Japanese Patients with AIDS after the Introduction of HAART

Asako Yoritaka, M.D., Keiko Ohta, M.D. and Shuji Kishida, M.D.

Abstract: We investigated trends in neurological complications of infection with human immunodeficiency virus (HIV) in Japan after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Two questionnaire surveys were performed in hospitals treating acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) to compare two periods: immediately after the introduction of HAART (1999-2001); and a few years later (2002-3). Neurological complications accompanied 15.9% in 1999-2001 and 9.8% in 2002-3. Neurological complications developed without HAART in about 80% of cases. Neurological complications developed as the first AIDS-defining disease for 8.3% of AIDS patients in 1999-2001 and for 5.4% in 2002-3. Prevalences of HIV encephalopathy and myelopathy decreased markedly over the study period, as reported in other developed nations. However, prevalences of cytomegalovirus encephalitis, PML and primary brain lymphoma did not decrease. PML and primary brain lymphoma occurred in patients who received HAART and whose CD4 counts were relatively high during the study period. This is probably related to the extended survival of HIV-infected individuals after the introduction of HAART as a worldwide therapy, and the reactivation of viremia or latent infection persisting within the central nervous system.

(臨床神経, 47 : 491—496, 2007)

Key words : human immunodeficiency virus, highly active antiretroviral therapy, acquired immunodeficiency syndrome, central nervous system, epidemiology

Introduction

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related diseases of the central nervous system (CNS) occur in the late stages of human immunodeficiency virus (HIV) infection and are associated with poor prognosis. Highly active antiretroviral therapy (HAART), which was introduced to Japan between 1996 and 1997, has resulted in delayed progression of HIV and improved prognosis. However, the blood-brain barrier might limit the penetration of anti-HIV drugs and thus reduce suppression of viral replication. Hence, along with increased survival, the introduction of HAART might expose AIDS patients to the risk of CNS complications. Such neurological complications remain a major cause of disability and death among AIDS patients.

Using two questionnaire surveys, we investigated the number of CNS complications, use of HAART, and numbers of CD4-positive lymphocytes and HIV copies at diagnosis of CNS complications. Data were collected for two study periods: immediately after the introduction of HAART; and a

few years later with the influence of long-term HAART. We then compared results from each period with those of a Japanese study into the epidemiology of HIV/AIDS published before HAART was introduced in Japan¹⁾.

Methods

Questionnaires were sent out throughout Japan on two occasions: to 363 facilities conducting AIDS treatment in 2002, concerning HIV-infected individuals treated in 1999-2001; and to 368 facilities in 2004, concerning HIV-infected individuals treated in 2002-3. These facilities were specified by local Japanese administrative bodies, and in the second questionnaire, newly registered facilities were added. Neurological disease for which differential diagnosis was difficult were not included in the study and diagnosis was left to the medical doctors in each facility. The following five items were investigated:

- 1) Total number of HIV-infected individuals and AIDS patients, as the number of new HIV-infected individuals and number of HIV-infected individuals that had developed

Table 1 Prevalence of neurological disease in Japanese HIV infection

	Number of facilities replying to each questionnaire/total facilities	Number of patients with HIV	Number of patients with AIDS	Neurological complication due to HIV infection	Neurological complication as the AIDS-defining disease	Neurological complication without HAART
1985-1994 ¹⁾	(1 st 64.2% 2 nd 47.2%)	1,854	578	166/578 (28.7%)		
1999-2001	209/363 (57.6%)	1,820	635	101/635 (15.9%)	53/635 (8.3%)	85/101 (84.2%)
2002-2003	192/368 (52.2%)	3,123	987	97/987 (9.8%)	53/987 (5.4%)	76/97 (78.3%)

AIDS;

2) Number of patients who had developed neurological disorder due to HIV infection and number of neurological complications resulting from HIV treatment;

3) Number of HIV patients presenting with neurological complications as the first feature of AIDS (i.e., as an AIDS-defining illness), and the type of neurological complications;

4) Type of neurological disease complicating HIV infection (neurological disease due to HIV treatment was excluded);

5) Treatment status and immunological markers (number of CD4-positive lymphocytes and HIV viral load (only in the second questionnaire (2002-3))) at the time of developing a CNS AIDS-defining illness. The following CNS diseases were included: HIV encephalopathy; HIV myelopathy; toxoplasma encephalitis; cryptococcus meningitis; cytomegalovirus (CMV) encephalitis; progressive multifocal leukoencephalopathy (PML); and primary brain lymphoma. We did not ask about age, sex, or duration of HIV infection of AIDS patients.

Questionnaire responses were analyzed and data were compared for the two study periods using the χ^2 test. For comparison, we also reviewed data from a study by Nakagawa into the epidemiology of Japanese AIDS before the introduction of HAART¹⁾. They performed two questionnaire surveys. In the first stage, they mailed surveys to all university and national hospitals throughout Japan; in the second, a more detailed survey was mailed to 72 institutions that had reported patients with neurological manifestations caused by HIV infection, inquiring on the numbers of HIV carriers, patients with AIDS, and patients with neurological manifestations.

Results

Responses to the first questionnaire were obtained from 209 of 363 facilities (57.6%), while responses to the second questionnaire were returned from 192 of 368 facilities (52.2%) (Table 1).

The total number of HIV-infected individuals was 1,820 in 1999-2001 (534 of these were new cases) and 3,123 in 2002-3 (654 new cases). The total number of AIDS patients was 635 in 1999-2001 and 987 in 2002-3. Considering the fact that the

first investigation period covered three years (1999-2001) while the second period covered two years (2002-3), the number of HIV-infected individuals and AIDS patients increased markedly over the study period (Table 1).

The total number of AIDS patients with neurological complications related to HIV infection was 166 (28.7%) between 1985-1994, 101 (15.9%) in 1999-2001 and 97 (9.8%) in 2002-3. In 2002-3, 76 of these cases (78.3%) developed neurological complications without HIV treatment. The overall breakdown of neurological complications from 1999 to 2003 was as follows: HIV-encephalopathy and myelopathy, $n = 40$ (20.2%); toxoplasma encephalitis, $n = 34$ (17.2%); cryptococcus meningitis, $n = 31$ (15.7%); tuberculosis or atypical mycobacterium, $n = 4$ (2.0%); CMV encephalitis, $n = 14$ (7.1%); PML, $n = 26$ (13.1%); other encephalitis, $n = 13$ (6.6%); primary brain lymphoma, $n = 11$ (5.6%); aseptic meningitis, $n = 3$ (1.5%); sensory dominant neuropathy, $n = 13$ (6.6%); cerebrovascular disease, $n = 3$ (1.5%); and others $n = 6$ (3.0%) (Table 2). Over the entire study period, the proportion of neurological complications due to HIV-encephalopathy and myelopathy, toxoplasma encephalitis and cryptococcus meningitis decreased (Table 2). However, neurological complications due to CMV encephalitis, PML and primary brain lymphoma increased since 1999-2001 to 2001-2003 (Table 2). Regarding the frequency of each neurological complication among AIDS patients after the introduction of HAART, total neurological complications ($p = 1.3 \times 10^3$), HIV encephalopathy and myelopathy ($p = 2.9 \times 10^3$), toxoplasma encephalitis ($p = 7.8 \times 10^4$) and cryptococcus meningitis ($p = 1.3 \times 10^3$) decreased compared with 1999-2001 and 2002-3. The time course for frequency of neurological complications in AIDS patients is shown in Table 3. Taking the frequency of each neurological complication among the total number of AIDS patients before HAART as 1.0, we calculated the relative frequency of each neurological complication after the introduction of HAART. Compared with the pre-HAART period, frequency of total neurological complications decreased to 0.553 in 1999-2001 ($p = 1.7 \times 10^{-5}$) and 0.340 in 2002-3 ($p = 1.3 \times 10^{-15}$), while relative frequency of HIV-encephalopathy and myelopathy decreased significantly to 0.266 in 1999-2001 ($p = 5.3 \times 10^{-19}$) and 0.099 in 2002-3 ($p = 1.0 \times 10^{-22}$). Frequency of toxoplasma encephalitis and cryptococ-

Table 2 Neurological complications in AIDS patients and HIV-positive cases.

AIDS patients	1985-1994 ¹⁾ (%)	1999-2003			HIV-positive cases 2002-2003
		1999-2003 total (%)	1999-2001 (%)	2002-2003 (%)	
HIV encephalopathy	68 (41.0)	37 (18.6)	23 (22.8)	14 (14.4)	Aseptic meningitis 7
HIV myelopathy	21 (12.7)	3 (1.5)	2 (1.9)	1 (1.0)	CIDP 1
Toxoplasma encephalitis	12 (7.2)	34 (17.2)	23 (22.8)	11 (11.3)	Sensory neuropathy 1
Cryptococcus meningitis	6 (3.6)	31 (15.7)	21 (20.8)	10 (10.3)	Cerebrovascular disease 4
Tuberculosis or atypical mycobacterium		4 (2.0)		4 (4.1)	Neuropathy due to anti-HIV drugs 27
CMV encephalitis	NE	14 (7.1)	3 (3.0)	11 (11.3)	
PML	9 (5.4)	26 (13.1)	9 (8.9)	17 (17.5)	
Other encephalitis	16 (9.6)	13 (6.6)	7 (6.9)	6 (6.2)	
Primary brain lymphoma	13 (7.8)	11 (5.6)	4 (3.9)	7 (7.2)	
Aseptic meningitis		3 (1.5)		3 (3.1)	
Sensory dominant neuropathy	16 (9.6)	13 (6.6)	9 (8.9)	4 (4.1)	
Cerebrovascular disease		3 (1.5)		3 (3.1)	
others		6 (3.0)		6 (6.2)	

PML: progressive multifocal leukoencephalopathy

CMV: cytomegalovirus

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

NE: not examined

Table 3 Changes in the frequency of Neurological complications in AIDS patients.

	1985-1994	1999-2001	2002-2003
Total neurological complications	1.000	0.553	0.342
HIV encephalopathy, myelopathy	1.000	0.266	0.099
Toxoplasma encephalitis	1.000	1.745	0.537
Cryptococcus meningitis	1.000	3.186	0.976
Cytomegalovirus encephalitis	NE	1.000	2.359
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1.000	0.910	1.106
Primary brain lymphoma	1.000	0.280	0.315

Taking the frequency of each neurological complication among the total number of AIDS patients before HAART as 1.000 (except cytomegalovirus encephalitis), we calculate the relative frequency of each neurological complication after the introduction of HAART. NE: not examined.

cus meningitis increased in 1999-2001, but decreased in 2002-3. However, after the introduction of HAART, frequency of CNS complications related to viral infections (i.e., CMV encephalitis, PML and primary brain lymphoma) did not show any decreasing tendency.

In 2002-3, neurological disease was the first AIDS-defining illness in 53 cases: HIV encephalopathy, n = 10; toxoplasma encephalitis, n = 9; cryptococcus meningitis, n = 7; CMV encephalitis, n = 5; PML, n = 13, other encephalitis, n = 4; primary brain lymphoma, n = 4; and sensory dominant neuropathy, n = 1.

Neurological complications in HIV-positive patients without AIDS in 2002-3 were as follows: aseptic meningitis, n = 7; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, n = 1; sensory neuropathy, n = 1, cerebrovascular disease n = 4; and

neuropathy due to anti-HIV drugs, n = 27 (Table 2).

Fig. 1 shows the actual number and percentage of neurological complications in relation to presence or absence of HAART. Among patients with neurological complications, 87.7% had not received HAART. Patients who received HAART rarely exhibited HIV-encephalopathy or myelopathy. However, 27.3% of primary brain lymphomas occurred despite HAART, and all 4 patients who developed cerebrovascular disease received HAART (data not shown).

CD4-positive lymphocyte counts and blood viral load at the diagnosis of neurological complications are given in Fig. 2. PML, CMV encephalitis and primary brain lymphoma occurred even in AIDS patients who received HAART and did not have low CD4-positive lymphocyte counts. Toxoplasmosis and cryptococcosis in patients who had not undergone

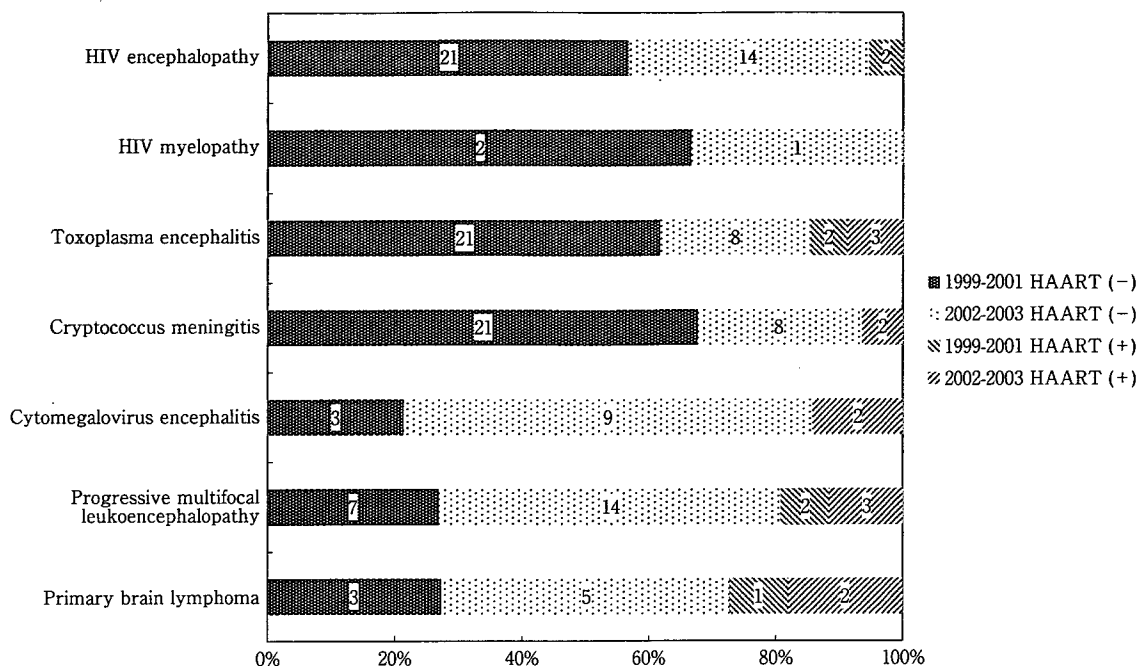


Fig. 1 Neurological complications of AIDS patients and presence of HAART at diagnosis during the periods of 1999-2001 and 2002-3. Numbers on the bar represent actual numbers of cases and complications in each year. Oblique bars represent patients who received HAART. Dotted bars represent patients who did not receive HAART.

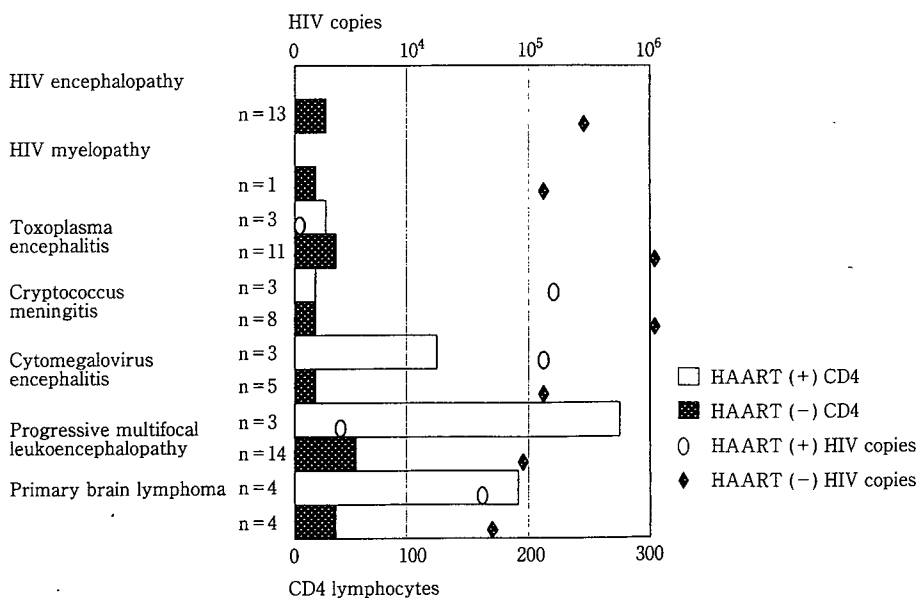


Fig. 2 Neurological complications and CD4-positive lymphocyte counts and blood viral loads in AIDS patients at time of diagnosis of CNS complications in 2002-3. The lower X-axis indicates CD4-positive lymphocytes, and the upper X-axis indicates blood viral loads. Open bars represent patients who received HAART. Shaded bars represent patients who did not receive HAART. Open circles (O) represent HIV viral loads in HAART-treated patients. Dotted diamonds (◆) represent HIV viral loads in the absence of HAART.

HAART tended to be accompanied by high viral loads. Conversely, primary brain lymphoma still occurred in patients

who had undergone HAART and had even lower HIV viral loads (56 copies in one case). Patients who developed CMV

encephalitis during HAART tended to display poorly controlled HIV viral loads ($>10^5$ copies).

Discussion

Approximately 500 new HIV-infected patients were registered at the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare between 1999 and 2003²⁾. In addition, around 300 new AIDS patients were registered in 1999 to 2003. Hence, the present study included about 80% of all total AIDS patients²⁾. Over this period, the total number of HIV-infected individuals increased markedly in Japan²⁾, at a rate lower than that in developing nations³⁾, but higher than that in other Western developed nations⁴⁾. When the period several years after the introduction of HAART was compared with the period immediately after HAART introduction, decreases in HIV-encephalopathy and myelopathy and non-viral infectious diseases were observed; however, no decreases in viral illness and primary brain lymphoma were observed. These changes appear to have resulted from the long-term influence of HAART. When comparing the present data with the report of Nakagawa et al.¹⁾, an error was identified. As the response to Nakagawa et al.'s second questionnaire¹⁾ was lower than the response to their first questionnaire, this error would have resulted in the underestimation of each neurological complication. Even in consideration of this error, the frequency of neurological complications and HIV encephalopathy and myelopathy were decreased compared to the frequency before the advent of HAART. Viral illness, particularly PML, developed in patients whose CD4-positive lymphocyte counts were maintained at comparatively high levels. The prevalence of CNS complications in HIV-positive individuals in Europe and the United States decreased markedly in the era of HAART⁵⁾⁶⁾. In Australia, the number of cases of AIDS has decreased, but the incidence of CNS complications has remained stable⁷⁾.

After the introduction of HAART, the incidence of PML⁸⁾⁹⁾ and primary brain lymphoma⁸⁾ remained unchanged. Why the frequency of CNS viral infections has not decreased and has even increased in some countries remains unclear. However, one factor is likely to be the extended survival of HIV-infected individuals¹⁰⁾¹¹⁾. CNS viral infections might develop as a reactivation of either latent infection persisting within the CNS or viremia. Although the incidence of CMV encephalopathy has decreased in Western countries⁸⁾¹²⁾, the same trend is not evident in Japan. This difference is difficult to explain, but might be related to the higher seroprevalence of CMV antibody among Japanese pregnant women than observed among Western pregnant women¹³⁾. However, the seroprevalence of CMV antibody among pregnant women has

decreased in recent years in Japan¹³⁾, so CMV encephalopathy might decrease as a complication of AIDS in the future.

In our Japanese study, HIV encephalopathy occurred predominantly in patients who did not receive HAART. Moreover, onset of HIV encephalopathy did not occur in the late stages of HIV infection, but as the first AIDS-defining illness. CNS disease developed as the first AIDS-defining illness in 5.4% of AIDS patients. In Japan, the actual number of neurological complications as the first AIDS-defining illness in patients not undergoing HAART has not decreased (Table 1). One of the reasons for this might be that the Japanese government, media and educational institutions have not recently engaged in any educational programs for the Japanese public about AIDS-related issues.

In Europe and Australia, the rate of HIV encephalopathy has not displayed a decreasing tendency after the advent of HAART^{6)14)~16)}. The possibility has recently been discussed that, after the introduction of HAART, AIDS dementia complex has not progressed as rapidly and is associated with milder symptoms than previously thought¹⁷⁾¹⁸⁾. Tozzi et al.¹⁹⁾ reported that HIV-related neurocognitive impairment, which is characterized by psychomotor slowing, impairment of memory and attention, disturbance in processing speed and behavioral manifestations, should be given attention as a complication in HIV-infected individuals. In Europe, HIV encephalopathy has been found to develop during HAART when patients had higher CD4-positive lymphocyte counts than previously⁶⁾. Although high levels of HIV RNA have been reported in cases of severe demyelinating leukoencephalopathy²⁰⁾, the new form of encephalitis was accompanied by low HIV load and high CD4-positive lymphocyte count; hence, the encephalopathy was not thought to have an inflammatory cause, but instead was considered related to immunological and host-related factors. Resistant viruses and immunity reconstruction are now thought to cause this new form of encephalopathy. Detailed etiological investigations of this new form of HIV encephalopathy require a cohort study of these HIV-positive patients.

The reported incidence of peripheral neuropathies and cerebrovascular disease caused by HAART increased in the second questionnaire. Disorders such as vascular problems, glucose intolerance and disordered lipid metabolism appear likely to become more apparent as subjects age due to increased survival. In HIV-infected individuals, lipid disorders, particularly those of low-density lipoprotein and triglycerides attributed to HAART²¹⁾, are associated with accelerated atherosclerosis, myocardial infarction and cerebrovascular accidents.

In conclusion, the present study showed a significant decrease in the prevalence of HIV encephalopathy after the in-

roduction of HAART. Viral neurological complications did not show any tendency to decrease, despite increasing CD4-positive lymphocyte counts after the introduction of HAART. Prospective studies are necessary to confirm whether HIV-positive individuals in the era of HAART develop HIV encephalopathy and viral encephalitis without progression of immunosuppression. Neurological complications of AIDS should be investigated more thoroughly in the future.

References

- 1) Nakagawa M, Maruyama Y, Sugita H, et al: Nationwide survey of neurological manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in Japan. *Intern Med* 1997; 36: 175—178
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare office: 2004 Generation trends of AIDS: outline. Japan (in Japanese)
- 3) Ruxrungtham K, Brown T, Phnuphak P: HIV/AIDS in Asia. *Lancet* 2004; 364: 69—82
- 4) World Health Organization UNAIDS/WHO -2003: AIDS epidemic update: December 2003
- 5) Sacktor N: The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J NeuroVirol* 2002; 8 (suppl 2): 115—121
- 6) d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al: Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55: 320—328
- 7) Dore GJ, Correll PK, Li Y, et al: Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249—1253
- 8) Anthony IC, Ramage SN, Carnie FW, et al: Influence of HAART on HIV-related CNS disease and neuroinflammation. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64: 529—536
- 9) Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al: HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257—260
- 10) Oka S, Yasuoka A: Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center (ACC). *Intern Med* 2002; 41: 58—59
- 11) Hung C-C, Hsiao C-F, Chen M-Y, et al: Improved survival of persons with human immunodeficiency virus type 1 infection in the era of highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 222—228
- 12) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998; 338: 853—860
- 13) Hoshiba T, Asamoto A, Yabuki Y: Decreasing seropositivity of cytomegalovirus of pregnant women in Japan. *Nihonrinsyo* 1998; 56: 193—196 (in Japanese)
- 14) Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, et al: Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 213—220
- 15) Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, et al: AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2000; 55: 1194—1200
- 16) Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al: Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1539—1545
- 17) Brew BJ: Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 1): S75—S78
- 18) McArthur JC: HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol* 2004; 157: 3—10
- 19) Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, et al: Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J NeuroVirol* 2005; 11: 265—273
- 20) Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al: Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1019—1029
- 21) Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093—2099

総説

免疫再構築症候群——中枢神経合併症を中心に

大田 恵子 岸田 修二

BRAIN and NERVE

第59巻 第12号 別刷
2007年12月1日 発行

医学書院

免疫再構築症候群——中枢神経合併症を中心に

大田 恵子* 岸田 修二*

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Central Nervous System

Keiko Ohta*, Shuji Kishida*

Abstract

The prognosis of HIV-related disorders have markedly improved after highly active antiretroviral therapy was introduced, however, following initiation of the therapy, some patients with severe immunodeficiency develop a paradoxical clinical deterioration despite decreased HIV viral load and increased CD4⁺ T-cell counts. These phenomena are recently recognized as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). It is considered that the rapid restoration of the immune system leads to exuberant inflammatory responses to antigenic stimuli. Although the disorders are sometimes life-threatening, the definition and the management of IRIS have not been established yet. We review the current knowledge of IRIS, especially in the area of HIV-related CNS disorders. Cryptococcal meningitis and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) are common disorders which cause CNS IRIS. HIV encephalopathy is also reported to develop IRIS. Infiltration of cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes is observed in the suffered brain tissue of PML and HIV encephalopathy, and it may be one of the pathogenic factors.

Key words : human immunodeficiency virus (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), highly active antiretroviral therapy (HAART), immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

はじめに

HIV 感染症に対して HAART (highly active antiretroviral therapy) が導入されたことにより、HIV 感染症の予後は劇的に改善し、日和見感染症の発症や AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) による死亡は、少なくなった。だが免疫不全が進行した状態で HAART を開始した際に、治療によって沈静化していた日和見感染症が悪化したり、新たに発症したりすることがある。これは、HAART により HIV のウイルス量が減少し、日和見感染症を起こす病原体などに対する免疫機能が急激に回復することによって、過度の炎症反応が引き起こされて出現する病態と考えられており、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome :

IRIS, immune restoration disease) と呼ばれるようになった。HIV 感染のない結核患者で治療開始時に病状が悪化する病態¹⁾や、白血病に対する骨髄移植や、化学療法で白血球数の回復とともに炎症が再燃するこのような病態^{2,3)}が知られているが、近年この症候群は主として HIV 感染症において用いられている。ここでは HIV 感染症で出現する免疫再構築症候群について、特に中枢神経合併症に主眼をおいて述べる。

I. 背景

HIV 感染症は、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) が主として CD4 陽性リンパ球に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の疾患であるが、1990 年代半ばより多剤併用療法

* 東京都立駒込病院脳神経内科 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22) Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan

Table 1 AIDSによる主な中枢神経合併症

頻度の高い日和見感染症	
ウイルス性	サイトメガロウイルス感染症 進行性多巣性白質脳症
真菌性	クリプトコッカス髄膜炎
原虫性	トキソプラズマ脳症
その他の感染症	
ウイルス性	単純ヘルペス脳炎 水痘, 帯状ヘルペス脳炎
細菌性	結核性髄膜炎 非定型抗酸菌症 ノカルジア症
真菌性	ヒストプラズマ症 コクシジオイデス症 アスペルギルス症 カンジダ症
腫瘍性病変	
	原発性中枢神経リンパ腫 転移性リンパ腫 転移性カポジ肉腫
HIV 脳症	

(HAART)が導入され, AIDSによる死亡は激減した。現在日本では20種類以上の抗HIV薬が認可されており, 作用機序の異なる3剤以上を併用して強力に治療するのがHAARTである。当初は早期の治療開始が主流であり, AIDSに関連する日和見感染症の頻度は著明に低下したが, 一方で抗HIV薬の長期服用による問題も明らかとなった。①早期に強力な治療を行ってもHIVを完全に排除することは困難で, 現時点の治療法ではほぼ生涯内服を継続しなければならないこと, ②長期服用により脂質代謝障害などの副作用が出現すること, ③服薬は煩雑であり, 適切に継続できないと薬剤耐性ウイルスの出現を助長すること, などである。またHIV感染症がかなり進行して免疫能が低下していても, HAARTにより免疫能が再構築され回復できる症例も多いことが明らかとなった。このため2001年頃からは, 治療開始を遅らせる傾向が強くなり, 現在では臨床症状, CD4陽性リンパ球数と血中ウイルス量を指標として治療開始を決定している。臨床症状がある場合は直ちに治療を開始し, 無症候性の場合はCD4陽性リンパ球数が200~350個/mm³で治療開始を考慮し, 特にCD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合や, 血中ウイルス量が多い場合は積極的に治療を開始するというのが, 現在の一般的な考え方である。しかし多くの国々と同様に, 日本においてもHIV感染者が依然として増加しているにもかかわらず, 抗体検査件数はあまり増加しておらず, HIV感染に気づかないままCD4陽性リンパ球数が減少してAIDSとな

り, 日和見感染症などを合併して初めて感染に気づく事例が少なくない。2006年度の厚生労働省の発表でも新たなHIV感染者1,358人中406人(約30%)がAIDS発症者として報告されている⁴⁾。このような場合, CD4陽性リンパ球数は200個/mm³未満であることが多く, 特に50個/mm³以下の場合, HAART開始によってIRISが出現する危険性が高まる⁵⁻⁷⁾。

II. HIV感染による中枢神経合併症

CD4陽性リンパ球はヘルパーT細胞に分化し, 免疫機能に重要な役割を担っているため減少すると免疫不全となり, 種々の日和見感染を起こしたり, リンパ腫などの悪性腫瘍を生じるようになる。AIDSによる中枢神経合併症は, 日和見感染症, 原発性中枢神経系リンパ腫, HIV脳症に大別される。中枢神経系における主な合併症をTable 1に示す。中枢神経系の日和見感染症で最も多いのはトキソプラズマ脳症で⁷⁾, 通常潜在感染から発症したものである。頭部CT, MRIでリング状に造影される多発性の病巣が認められ, 中枢神経原発悪性リンパ腫との鑑別がしばしば問題となる。真菌感染症ではクリプトコッカス髄膜炎が最も多い⁷⁾。頭部CTやMRIでは病巣が認められないことが多いが, 稀に脳実質にクリプトコッカス腫をつくることもある。髄膜炎によって閉塞性水頭症を呈することもある。ウイルス感染症では, サイトメガロウイルス感染の頻度が高く, 網膜炎, 脳室脳炎のほか, 脊髄炎やニューロパチーも起こす。JCウイルス感染による進行性多巣性白質脳症はAIDSに特徴的で, 脱髄巣に加えてAIDS以外のPMLでは通常認められない壊死巣をきたすことがある。このウイルスに対する特異的治療はないため, HAARTが導入される前は予後不良であった。またこのほかに血管障害性病変の頻度も高く, AIDS患者に若年者が多いことから意味のあることと思われるが, その原因には日和見感染から来る二次的な病態, 麻薬使用やHAARTの副作用など種々の要因が含まれていると考えられる⁷⁾。

III. IRISの病態と定義

HAARTを開始すると急速にウイルス量が減少し, 単球やマクロファージ, NK細胞の機能が回復し, CD4陽性リンパ球数が増加して免疫能が改善する。このとき残存していた病原体などの抗原に対する免疫応答が誘導され, IRISが出現すると考えられている。免疫応答は二段階あり, CD4陽性リンパ球のうち抗原によって活性化さ