200830008A

平成２０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２０年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　中川正法

平成21（2009）年　3月

平成２０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２０年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　中川正法

平成21（2009）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感染者の神経心理学的評価の検討
京都府立医科大学神経内科　　鈴木直人，他・・10

2．ＨＩＶ感染者5例の神経心理学的所見及び脳血流シンチグラム所見
鹿児島大学病院 輸血部　　古川良尚・・・・14

3．当院で経験した最近の脳症の2例
国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科　　白阪琢磨，他・・23

4．HIV感染症に合併した脳原発リンパ腫５症例についての検討
名古屋医療センター神経内科　　向井榮一郎，他・26

5．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、その後
国立病院機構仙台医療センター内科　　伊藤俊広、他・・33

6．HAART治療中に発症したHIV関連認知障害3例の検討
東京都立駒込病院脳神経内科　　岸田修二，他・・38

7．アクアポリン4のエイズ脳症への関与　―サルエイズモデルとヒト剖検例での検討―
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・・44

III　研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・54

IV　研究班会議、班員名簿など・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・56

V　業績別刷り・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・58

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：最終年度である今年度は，本研究班で作成した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継続した．古川班員，近藤研究協力者らは，HIV感染者の高次脳機能バッテリー，画像検査の結果を解析し，脳血流シンチ上相対的な血流低下がみられること，HAART開始後に認知機能の軽度改善がみられた症例があることを報告した．白坂班員らはPML10症例の検討を行い，HIV感染者の頭部MRI，脳血流SPECT，髄液中ウイルス検査を積極的に行うことの重要性を指摘した．向井班員らは，HIV感染症に合併した脳原発リンパ腫（PCNSL）と進行性多巣性白質脳症（PML）の臨床的，神経病理学的特徴を検討し，PCNSLはHAARTと放射線照射の併用が有効であること，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ことを報告した．岸田班員は，HAART中でも脳症が発症すること，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，薬剤選択を充分考慮する必要があることを指摘した．AIDS関連死亡例の検討では，白阪班員，向井班員，新宅研究協力者より剖検例の報告があり，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，アクアポリン４（AQP4）の発現低下のパターンがEAAT-2の染色低下ときわめてよく一致しており，AQP4もエイズ脳症の発症病態に関与している可能性を指摘した．なお，2008年11月に行われた第22回日本エイズ学会でNeuroAIDSに関するシンポジウムを行った．

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

都立駒込病院　脳神経内科
部長　岸田修二

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

同志社大学文学部心理学
教授　鈴木直人

都立駒込病院　病理科
部長　船田信顕

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研究班で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

最終年度である今年度は，本研究班で作成したプロトコール（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継続した．現在，計20名弱のフォローアップ症例を登録し経年変化を観察中である．

研究協力者の近藤らは，HIV感染者6例の高次脳機能バッテリー，画像検査の結果を解析した．正常対照群の平均より2SDの変動がみられたのは，RCMTで4例，ROCFTの3分後再生で4例，数唱順唱で3例，逆唱で4例，符号問題で3例，WFTのカテゴリーで2例，語頭音で1例であった． IHDSで異常を認めなかった3例はそれぞれ異なる項目（RCMT，ROCFT，数唱，符号問題，MMSE）で変化が認められた．MRI検査では明らかな脳萎縮はみられず，1例のみ軽度の白質病変を認めた．脳血流SPECTは5例で後頭葉，頭頂葉の軽度低下，1例でびまん性の低下を認めた．以上より，研究班で作成

した高次脳機能検査バッテリーの有用性が示唆されたが，脳血流異常との関連は今回の結果では明らかでなかった．古川班員は，HIV感染者5例の神経学的所見及び画像所見の経時的変化を検討した．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/CTでは異常所見を認めなかった．神経心理学的所見では，IHDSは平成19，20年度とも満点で，認知機能低下を検出するには感度が優れていないと思われた． 脳血流SPECTを5例に施行し， 全例に側頭葉・前頭葉の相対的な血流低下を認めた．平成19年度に左前頭葉，頭頂部の局所的な血流低下の著しかった症例は，平成20年度には前頭葉，側頭葉，基底核血流の広範な低下がみられた．この症例はCD4が106個/μ1から375個/μ1へ回復し，平成19年度に得点の低かった課題が1年後にやや改善傾向をみた．以上より，HIV感染者では脳血流シンチ上相対的な側頭葉，前頭葉の血流低下がみられること，HAART開始後に不充分ながら，認知機能の改善がみられた症例があることが示された．白坂班員はPML10症例の検討を行い，HIV感染者の頭部MRI，脳血流シンチ，髄液中ウイルス検査(HIV，JCV，HSV，CMVなど)を積極的に行うことの重要性を指摘した．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た症例でイトリコナゾール経口投与併用により外来治療が可能となった例が報告された．向井班員は，HIV感染症に合併した脳原発リンパ腫（PCNSL）と進行性多巣性白質脳症（PML）の臨床的，神経病理学的特徴を検討し，PCNSLはHAARTと放射線照射の併用が有効であること，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ことなどを報告した．岸田班員は，HAART治療中に発症したHIV関連認知運動障害について検討し，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を指摘した．HIV脳症は軽症であっても社会生活や服薬コンプライアンスに支障を来すものであり，早期発見治療は重要であることが強調された．

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報告があり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，アクアポリン4（AQP4）の発現低下のパターンがEAAT-2の染色低下ときわめてよく一致しており，AQP4もエイズ脳症の発症病態に関与している可能性を指摘した．

2008年11月に行われた第22回日本エイズ学会でNeuroAIDSに関するシンポジウムを行った．

D．考察・自己評価

研究班で作成した長期フォローアッププロトコールに基づいて，経年的なHIV感染者のフォローアップを行った．本研究の中で，神経所見のないHIV感染者でも比較的初期より脳血流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り，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が示唆された．

HAARTで延命したとしても脳症を発症

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，今後の主要な課題であると考える．

長期フォローアップを行う上で検査費用負担の問題がエントリーの障害となった．３割負担の場合，頭部MRI，RI脳血流検査などの自己負担額は約４万円となる．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た．

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つくられ，今後も具体的な共同研究を行っていく必要性が示された．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たと考える．

達成度について

本年度は最終年度であったが，HIV患者長期フォローアップ数は残念ながら目標に達しなかった．しかし，研究班で作成した高次脳機能検査プロトコールの有用性が示された．研究者間の協力体制は研究班員以外の施設にも広がり，サルエイズモデルとの比較検討も含めてAIDS関連死の神経病理学的検討に一定の成果を得た．この３年間の達成度は当初の計画の60%程度と考える．

今後の展望について

HIV感染者のフォローアップ体制の構築：

研究班が作成した高次脳機能評価法の有用性が示された．さらに長期的なHIV感染者の神経内科的フォローアップが必要である．HIV感染者の長期フォローアップを通じて，NeuroAIDSの臨床的特徴を明らかにし，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必要がある．

病理解剖例での神経病理学的解析：

3年間の研究でNeuroAIDS関連死亡例についての蓄積を行った．今後，各症例についての分子病理学的検討を行い，その病態解明を進める必要がある．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継続的な研究が必要である．

E．結論

最終年度である今年度は，HIV感染者の長期フォローアップの経年変化に関する若干の知見とサルエイズモデルに関する知見を得た．その結果，HAART開始前後の高次脳機能の評価が重要であり，NeuroAIDS早期発見により社会的損失をある程度防ぐことが可能であること，AQP4がアストロサイト機能の指標となる可能性が示唆された．NeuroAIDSに関する継続的な研究が必要である．

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) Ohshima, Y., Kubo, T, Koyama R., Nakagawa, M., and Yamashita, T. Regulation of axonal elongation and pathfinding from the entorhinal cortex to the dentate gyrus in the hippocampus by the chemokine stromal cell-derived factor 1alpha. J. Neurosci. 28: 8344-8353, 2008.
2) Matsuo K, Mizuno T, Nakagawa M, et al. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. Neuroradiology 50:605-611, 2008.
3) Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M.

Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Ann. Neurol. 64: 217-221, 2008.

4) 中川正法. HIV感染と神経合併症. 日本内科学会雑誌. 97:1690-1696, 2008.

5) 冨井康宏, 近藤正樹, 細見明子, 永金義成, 滋賀健介, 中川正法. 遷延性記憶障害をみとめ MRI 拡散強調画像により診断した海馬梗塞の 2 例. 臨床神経 48(10):742-745, 2008.

口頭発表

1) 中川正法. NeuroAIDS : オーバービュー. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.

2) 中川正法. AIDS に伴う脳炎・脳症-HAART 導入に伴う変化 -. 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会, 2008 年, 名古屋.

3) 近藤正樹, 望月聡, 小早川睦貴, 武田景敏, 河村満. 変性性認知症における行為障害の検討. 第 49 回日本神経学会総会. 2008 年 5 月 15 日 ; 横浜.

4) 近藤正樹, 水野敏樹, 渡邊能行, 松本早苗, 中川正法. 当院の物忘れ外来におけるアルツハイマー型認知症の危険因子の検討. 第 50 回日本老年医学会学術集会. 2008 年 6 月 20 日 ; 千葉.

5) 近藤正樹, 小早川睦貴, 井堀奈美, 荒木重夫, 河村満. 意味記憶障害, 物品使用障害を呈した変性性認知症例の検討. 第 32 回日本神経心理学会総会. 2008 年 9 月 18 日 ; 東京.

6) 高ノ原恭子, 栗山長門, 近藤正樹, 武澤信夫, 中川正法, 長谷斉. 進行性非流暢性失語 3 例の臨床的特徴の比較－言語症状と脳画像所見から－ 第 32 回日本高次脳機能障害学会総会. 2008 年 11 月 19 日 ; 松山.

分担研究者

白阪琢磨

論文発表

1) HIDAKA Y, OPERARIO D, TAKENAKA M, OMORI S, ICHIKAWA S, SHIRASAKA T. Attempted suicide and associated risk factors among youth in urban Japan, Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol 2008.

2) KAWASHIMA Y, SATOH M, OKA S, SHIRASAKA T, TAKIGUCHI M. Different immunodominance of HIV-1 -specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A 26 associated with slow progression to AIDS, BBRC 366:612-616, 2008.

3) KUWAHARA T, MAKIE T, YAMAMOTO Y, YOSHINO M, YAGURA H, SANO T, KOJIMA K, HIGASA S, SHIRASAKA T. Burden on AIDS-specialist Hospitals in japan, Based on the Number of Patients Taking Anti-HIV Drugs, Pharmaceutical Regulatory Science 39(7):421-426, 2008.

4) SASAKAWA A, YAMAMOTO Y, YAZIMA K, SAKAI M, UEHIRA T, SIRASAKA T, MAKIE T, Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome , The Journal of Medical Investigation 55 (3,4): 292-296, 2008.

5) KAWASHIMA Y, SATOH M, OKA S, SHIRASAKA T, TAKIGUCHI M.: Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A 26 associated with slow progression to AIDS, BBRC366:612-616, 2008.

6) 白阪琢磨:HIV 感染症治療の最前線と課題, 日本医事新報, 4401 : 56-62, 2008.

7) 白阪琢磨:HIV 感染症治療におけるチーム医療、治療学 42(5):51-55、2008.

口頭発表

1) 白阪琢磨:HIV 感染症治療におけるチーム医療, 治療学 42(5):51-55, 2008

2) 白阪琢磨:HIV 感染症診断のガイドライン 第一部 臨床家のための HIV

－1,2 感染症の診断について．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

3) 渡邊大，小川吉彦，坂東裕基，矢嶋敬史郎，谷口智宏，富成伸次郎，大谷成人，上平朝子，白阪琢磨：ParvovirusB19 による輸血依存性貧血をきたし，抗 HIV 療法にて軽快した AIDS の一例．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

4) 下司有加，安尾利彦，仲倉高広，上平朝子，白阪琢磨：初診患者における HIV 専門看護師と臨床心理士の連携状況の報告．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

5) 上平朝子，大谷成人，富成伸次郎，坂東裕基，谷口智宏，矢嶋敬史郎，小川吉彦，矢倉裕輝，吉野宗宏，渡邊大，白阪琢磨：新規抗 HIV 薬（Darunavir, Raltegravir, Etravirine）の使用経験．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

6) 赤羽学，井出博生，今村知明，白阪琢磨：HIV 診療に係る原価の計算方法に関する研究．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

7) 安尾利彦，早林綾子，大谷ありさ，森田眞子，藤本恵里，仲倉高広，下司有加，廣常秀人白阪琢磨：大阪医療センターにおける HIV 感染症患者の精神状態および保健行動に関する分析：第一報．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

8) 早林綾子，安尾利彦，仲倉高広，大谷ありさ，森田眞子，藤本恵里，下司有加，白阪琢磨，廣常秀人：大阪医療センターにおける HIV 感染症患者の精神状態および保健行動に関する分析：第二報．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

9) 富成伸次郎，矢嶋敬史郎，谷口智宏，渡邊大，上平朝子，白阪琢磨：HIV 感染症患者の入院治療の臨床的検討．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

10) 白阪琢磨，下司有加，織田幸子，古金秀樹，上平朝子：献血を機に当院を受診し HIV 感染症と診断された症例の検討．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

11) 谷口智宏，小川吉彦，坂東裕基，矢嶋敬史郎，大谷成人，富成伸次郎，渡邊大，上平朝子，白阪琢磨：肺の空洞性病変と複数の日和見感染症を合併した AIDS の一症例．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

12) 小川吉彦，坂東裕基，矢嶋敬史郎，谷口智宏，大谷成人，富成伸次郎，渡邊大，上平朝子，白阪琢磨：HIV 患者で播種性ペニシリウム症を発症した一例．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

13) 矢嶋敬史郎，渡邊大，小川吉彦，坂東裕基，谷口智宏，大谷成人，富成伸次郎，上平朝子，白阪琢磨：HHV－8 による多彩な病変を呈した AIDS の 1 例．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

14) 吉野宗宏，矢倉裕輝，柴原健，坂東裕基，小川吉彦，矢嶋敬史郎，谷口智宏，笹川淳，大谷成人，富成伸次郎，渡邊大，上平朝子，白阪琢磨：Tenofovir 長期投与における腎機能の評価（第 2 報）．第 22 回日本エイズ学会学術集会，2008 年，大阪．

15) 上平朝子，矢嶋敬史郎，谷口智宏，富成伸次郎，渡邊大，山本善彦，白阪琢磨：当院における HIV 患者の CMV 感染症の現状．第 82 回日本感染症学会総会，2008 年，島根．

岸田修二

論文発表

1) Kishida, S. and Ajisawa, A. Probable cerebral mycobacterium avium complex-related immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV- infected patient. Inter. Med. 47: 1349-1354, 2008.

2) 岸田修二．HAART療法導入後のHIV関連PML 6 自験例の臨床的検討．神経内科．36:568-576, 2008.

口頭発表

1) 岸田修二. HAART導入後の神経系AIDSとその関連疾患　真菌性髄膜炎を含めて. 日本神経感染症学会, 2008年, 東京.
2) 岸田修二. 神経免疫再構築症候群とエイズ脳症. 日本エイズ学会, 2008年, 大阪.

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例の臨床的特長と経過. 臨床神経. 48: 173-178, 2008.

口頭発表

1) 橋本里奈. HAARTと神経日和見感染症. 日本エイズ学会, 2008年, 大阪.

出雲周二

論文発表

1) Xing HQ, Hayakawa H, Gelpi E, Kubota R, Budka H, Izumo S. Reduced expression of excitatory amino acid transporter 2 and diffuse microglial activation in the cerebral cortex in acquired immunodeficiency syndrome cases with or without human immuno-deficiency virus encephalitis. J. Neuropathol. Exp. Neurol. in press.
2) Xing HQ, Hayakawa H, Izumo K, Gelpi E, Kubota R, Budka H, Izumo S. In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases. Neuropathology. in press.
3) 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 in simian immunodeficiency virus-infected Macaques without simian immunodeficiency virus encephalitis. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 67:600- 611, 2008.
4) 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. 2008 May 27. [Epub ahead of print]

口頭発表

1) 邢　惠琴, 森　一泰, 杉本智恵, 森豊隆志, 久保田龍二, 出雲周二. 炎症性サイトカインTNF-αとIL-1βのエイズ脳症への関与；サルエイズモデルでの検討. 第49回日本神経病理学会, 2008年5月, 東京.
2) 邢　惠琴, 早川　仁, 森　一泰, Herbert Budka, 出雲周二. NeuroAIDSとサイトカイン, ヒト剖検例とサルエイズモデルをもちいた免疫組織学的検討. 日本エイズ学会, 2008年, 大阪.

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と有効性の検討

研究協力者　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，国際的HIV痴呆スケール（IHDS）を含めた8項目の検査からなるバッテリーを作成した．HIV感染登録症例および正常対照者の検査結果を比較検討し，高次脳機能検査では，Raven's Colored Progressive Matrices Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Testの再生，数唱，符号問題で低下がみられ，記憶，注意，遂行機能の障害を示唆された．時計描画検査はスクリーニング検査としての有効性は少ないと思われた．画像診断は後頭葉，頭頂葉の軽度血流低下を認めたが，病的意義については今後の経過観察が必要であると考えられた．

研究協力者
京都府立医科大学神経内科
助教　近藤正樹

京都第一赤十字病院精神科
臨床心理士　西萩　恵

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．

初年度，われわれは過去に 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作成した．このバッテリーは既存の国際的HIV痴呆スケール（IHDS），標準的な認知症スクリーニングに利用されているMMSEを含めた8項目から成っている．この評価バッテリーの妥当性を検証するために登録症例および正常対照者の検査結果を比較検討し妥当性を評価した．

B．研究方法

HIV感染者高次脳機能評価バッテリー：

国際的 HIV 痴呆スケール（IHDS: 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．IHDS 以外の 7 項目は，Rey-Osterrieth Complex Figure Test:ROCFT，Raven's Colored Progressive Matrices Test:RCMT，数唱，符号問題，時計描画検査，Word Fluency Test: WFT，MMSE であり，既に有効性が報告されたHIV痴呆の評価スケールである数唱では順唱と逆唱，WFT ではカテゴリ

一課題と語頭音課題を行った．検査内容の詳細は平成 19 年度報告書（p99-100）に記載した．

対象と方法：同一施設からの HIV 感染登録症例 6 例（器質的中枢神経障害を伴っていない HIV 感染者）の高次脳機能評価バッテリー，画像検査の結果を解析した．高次脳機能評価バッテリーは正常対照群（4 例，全員男性，年齢 25～39 歳，平均 29.8 歳）と比較してスコアの成績が低下している項目を抽出（正常対照群が満点の場合は欠点が確認された項目，それ以外は正常対照群と比較して 2SD 以上低下している項目），画像診断では頭部 MRI の異常所見，脳血流 SPECT の血流低下部位を抽出し，各検査結果の解釈と画像診断との関連について検討を行った．

（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した．

C．研究結果

HIV 感染登録症例は全員男性，年齢 27～55 歳（平均 38.2 歳）．6 例中 3 例は HARRT 導入前，3 例は導入後であり，HAART 導入前症例 3 例（症例 1，2，3）では HR 1000～43000（平均 25566.7）cp/ml，CD4 344～540（平均 416.7）個/μl，導入後症例 3 例（症例 4，5，6）では 50～610（平均 236.7）cp/ml，CD4 259～660（平均 499.7）個/μl であった．

正常対照群では IHDS，MMSE，ROCFT の模写，時計描画検査は満点であった．これらの項目について HIV 感染者群では，IHDS で 3 例（8～11/12），MMSE で 4 例（27～28/30），ROCFT の模写で 3 例（34～35/36）に失点を認めた．時計描画検査は全例失点を認めなかった．IHDS で欠点がみられた内容は，精神運動スピード，運動スピード，記憶であり，MMSE で欠点がみられた内容は計算，遅延再生，三段階命令であった．正常対照群の平均より 2SD 以上の低下がみられたのは，RCMT で 4 例（29～34/正常対照群の平均±SD は 33.5±0.6），ROCFT の 3 分後再生で 4 例（14～19.5/29.8±5.0），数唱順唱で 3 例（5/8.3±1.0），逆唱で 4 例（4/7.3±1.5），符号問題で 3 例（6～63/85.8±10.4），WFT のカテゴリーで 2 例（13～15/26±5.4），語頭音で 1 例（1/13±4.2）であった．IHDS で欠点を認めなかった 3 例は各々異なる項目（RCMT，ROCFT，数唱，符号問題，MMSE）で低下が認められた．HARRT 導入後症例の 1 例（症例 5）は，全項目で正常対照群と同様の傾向（満点の項目で欠点がなく，それ以外の項目で 2SD 以内）であった（表）．

画像診断では，MRI は明らかな脳萎縮はみられず，1 例のみ（症例 2）軽度の白質病変を認めた．脳血流 SPECT は 5 例で後頭葉，頭頂葉の軽度低下を認め（図），1 例（症例 6）でび漫性の低下を認めた．症例 2，6 で共通して低下がみられた高次脳機能検査項目は RCMT，ROCFT の 3 分後再生，符号問題であった．

D．考察

少数例であるが，正常対照群で満点であった検査項目は軽度の低下（欠点）も注目に値すると考えられる．バッテリーの 8 項目のうち，IHDS，MMSE，ROCFT の模写，時計描画検査がこれにあたり，時計描画検査は登録症例群でも欠点がみられずスクリーニング検査としての有効性は少ない可能性が示唆された．

また，それ以外の検査項目（RCMT，ROCFT の再生，数唱，符号問題，WFT）は正常対照群の中でも検査結果に幅がみられており，登録患者群から正常対照群の 2SD 以下を示した症例が半数以上みられた項目を調べると，RCMT，ROCFT の再生，数唱，符号問題が抽出された．これらの項目からは記憶，注意，遂行機能の障害が想定される．IHDS，MMSE で登録症例群が欠点を示した項目も記憶，注意，遂行機能の障害を示唆するものであり共通していた．正常対照群のデータを年齢分布を広げて多数例集積し，HIV 感染登録症例数を増やすことで有効な検査項目を明確に出来ることと思われる．

画像診断では MRI の異常はほとんど確認出来なかったが，脳血流 SPECT では

後頭葉，頭頂葉の軽度低下を認めていた．過去の報告（Tucker et al. J Neuroimmunology, 157: 153-162, 2004）では前頭部の集積低下が報告されており，異なる結果を示している．高次脳機能検査の結果はむしろ前頭葉機能低下を示しており，早急には結論は出せないが，経過の追跡と症例数を増やしての検討が望まれる．

E．結論

高次脳機能検査項目では RCMT，ROCFT の再生，数唱，符号問題で低下が目立ち，記憶，注意，遂行機能の障害を示唆されたが，時計描画検査はスクリーニング検査としての有効性は少ないと思われた．画像診断は後頭葉，頭頂葉の軽度血流低下を認めたが，病的意義については今後の経過観察が必要である．

F．健康危険情報　なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, Akazawa K, Kasai T, Kondo M, Mori S, Nishimura T, Nakagawa M. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. Neuroradiology. 50(7):605-11, 2008.

2) 冨井康宏，近藤正樹，細見明子，永金義成，滋賀健介，中川正法．遷延性記憶障害をみとめ MRI 拡散強調画像により診断した海馬梗塞の 2 例．臨床神経　48(10):742-745, 2008.

2．学会発表

1) 近藤正樹，水野敏樹，渡邊能行，松本早苗，中川正法．当院の物忘れ外来におけるアルツハイマー型認知症の危険因子の検討．第 50 回日本老年医学会学術集会．2008 年 6 月 20 日；千葉．

2) 高ノ原恭子，栗山長門，近藤正樹，武澤信夫，中川正法，長谷斉．進行性非流暢性失語 3 例の臨床的特徴の比較－言語症状と脳画像所見から－　第 32 回日本高次脳機能障害学会総会．2008 年 11 月 19 日；松山．

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

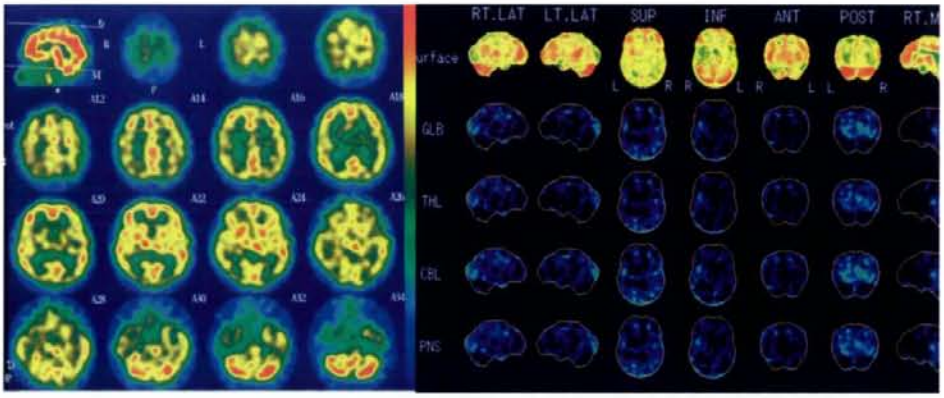
表. HIV感染登録症例の高次脳機能検査結果

no.	HAART	IHDS	MMSE	時計描画	ROCFT 模写	ROCFT 再生	RCMT	DS 順唱	DS B 逆唱	符号	WFT カテゴリー	WFT 語頭音
1	−	12	27	9	36	29	33	5	4	74	25	9
2	−	10	28	9	36	19.5	34	5	4	63	15	6
3	−	11	30	9	35	17	29	8	4	6	13	1
4	+	8	28	9	35	19.5	36	5	4	68	18	12
5	+	12	30	9	36	32	36	9	8	72	20	14
6	+	12	27	9	34	14	29	8	6	51	24	14

IHDS: International HIV Dementia Scale
MMSE: Mini Mental State Examination
ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test
RCMT: Raven's Colored Progressive Matrices Test
DS:数唱、順唱
DSB：数唱、逆唱
符号：符号問題
WFT: Word Fluency Test

□ 正常対照群が満点であった検査項目　　■ 正常対照群が満点に対し欠点
正常対照群より2SD以下

図. 脳血流SPECT検査（症例3）



左：定性水平断画像　右：3D-SSP画像
後頭葉，頭頂葉の軽度低下を認めた。

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脳血流シンチグラム所見

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．HIV感染者における中枢神経異常の有無を神経心理学的検査及び脳血流シンチグラムにて評価した．器質的異常がないにもかかわらず，前頭葉の血流低下の著しい症例があり，神経心理学的検査では符号問題(複雑注意力)、Word fluency(語頭音)の異常がみられた．これらの検査がHIV感染者における認知機能の低下を早期にとらえる上で有用である可能性がある．

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，平成19年度から神経心理学的及び脳血流シンチグラムでの異常の有無を検討し，また経時的な変化を見て，HIV感染者における認知機能の低下を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，神経学的及び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流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

症例の内訳及び検査所見の結果を表に示す．

[症例]：

症例1，4は未発症のHIV感染者．症例2，3，5はAIDS既発症患者で，症例2は発症後8年，症例3，5はAIDS発症1年での登録である．AIDS発症者はいずれもHAARTを受けていて，HIV RNAのコントロールは良好であるが，症例5のCD4はH19年度は106個/μ1と未だ回復不十分な時期での登録で，H20年度にはCD4 375個/μ1と回復を認めている．

[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．他の検査では症例により何らかの欠点(太字で表示)あるいは正常コントロールの-2SD(本研究班の近藤らが報告した研究結果での-2SD)以下の得点（下線付で表示）がみられた．

症例1，2，ではRey-osterriethでの3分後遅延再生の得点が低く，症例1，2，5では符号問題の得点が低かった．

[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・CT検査では全例に異常を認めなかった．

[123-I-IMP脳血流シンチグラム]：

症例1は平成20年度に，症例2，4，5は平成19年度及び20年度に，症例3は平成19年度に脳血流シンチグラム検査を施行した．視覚的イメージおよび正常者データベース（Chiba database）との比較で3D-SSP解析を行った．

症例1：右側頭葉と前頭葉内側に相対的高血流域を認めたが，それ以外は全体的に低下しており，特に前頭葉と側頭葉底部の低下を認めた．3D-SSP analysisでは両側側頭葉下面・前頭葉の血流低下を認めた．

症例2：平成19年度は側頭葉内側域，底部，左視床，前頭葉底部の血流低下を認めた．平成20年度は前頭葉の血流低下と側頭葉(特に左)がH19よりも強かった．3D-SSP analysisではH19,20年とも同様の傾向で前頭葉の軽度の血流低下を認めた．

症例3：平成19年度のみの検討であるが，側頭葉内側域・レンズ核内側域・前頭葉内側域・側頭葉外側域の相対的な血流低下を認めた．3D-SSP analysisでは上記の視覚的イメージに加えて，後部帯状回の血流低下を認めた．

症例4：平成19年度には側頭葉底部～内側域(海馬含む)，側頭葉外側域，視床，脳幹の血流低下を認めた．平成20年度は3D-SSP analysisでは側頭葉底部，内側域，右前頭葉血流の低下を認めた．

症例5：平成19年に左側頭葉と頭頂葉に強い低下を認め，両側基底核，側頭葉内側の低下も認めた．H20年度にはH19より血流増加しているように見えるが，前頭葉，側頭葉，基底核血流の低下を認めた．3D-SSP analysisでは前頭葉の血流低下が目立った．

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．

Draw a clock testでは2名に欠点を認めたが，文字盤の記入が12時，3時，6時，9時のみであったための減点で視空間認知の問題とは考えがたく，検査上の注意が必要と思われた．

症例3では語頭音によるWord Fluencyのみ得点が低かったが，他の検査では異常を認めなかった．他の症例では何らかの複数の検査で得点の低下を認めた．症例1，2，ではRey-Osterriethの遅延再生(記憶)の低得点とともに数唱の順唱・逆唱(記憶・注意)符号問題(複雑注意力)の得点低値を認めたが，これがHIV感染によるものなのかどうかはっきりしなかった．しかし症例5ではRey-Osterriethの遅延再生(記憶)は正常であるにも係わらず，符号問題(複雑注意能力)の極端な低値を認め，符号問題はHIV感染者における認知機能異常を検出する上で有用である可能性がある．

脳血流シンチグラムではほぼ全例で相対的血流低下が前頭葉や側頭葉に見られたが，症例2-4での血流低下は同年代の他機種データベースとの比較では軽度である．しかし症例５では著明な血流低下がみられ，特に左前頭葉と頭頂部の血流低下は明らかであった．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HIV RNA 50 copy/ml未満と良好であるがCD4陽性Tリンパ球数の回復は平成19年では106個/μ1と未だ不十分な状態である．平成20年にCD4陽性Tリンパ球数が375個/μ1と回復しており，それとともに，符号問題もH19よりは得点が高くなってきている．また語頭音によるWord Fluency testも平成19年は8点であったものが，平成20年には9点と軽度の改善を認めている．符号問題(複雑注意能力)と語頭音によるWord Fluency testはHIV感染者における認知機能低下を検出する有力な検査となる可能性があり，今後多数例での経時的な観察が必要と考えられた．

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　なし

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

表1.　5症例のまとめ（同一患者では左にH19年の値を，右にH20年の値を記載）

		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	
治療の有無		無		有		有	無		有	
経過年数（H19年時点で）		3年		AIDS 8年		AIDS 1年	不明		AIDS 1年	
CD4(個/μl)　H19/H20		551/682		510/803		174/	378/354		106/375	
ＶＬ（copy/ml） H19/H20		3000/ 12000		50未満/ 40未満		221/ 69	6500/ 22000		50未満/ 40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	27	35	30	34	32	33	30	32
Rey-Osterrieth	模写	36	36	36	36	36	36	**35**	36	36
	遅延再生	16	22.5	18	21.5	32	32	28	28	27
数唱	順唱	8	7	8	7	10	12	11	7	8
	逆唱	5	4	4	7	7	8	11	7	7
符号問題		57	53	64	60	83	84	92	50	58
Draw a Clock test		9	9	**8.5**	5	9	9	9	**4**	4
Word Fluency	動物	15	16	16	19	20	22	19	14	17
	語頭音	6	9	11	13	7	13	14	8	9
MMSE		**29**	**28**	**29**	**29**	30	**29**	30	30	**29**
脳波		異常無		異常無		過呼吸後徐波出現	異常無		異常無	
MRI（症例1のみCT）		CT異常無		異常無		異常無	異常無		異常無	

太文字は近藤らの研究での正常者より－２ＳＤ以下の得点．　欠点は下線で示す．
症例１・２・５で符号問題の低下を認めるが，症例５ではRey-Osterriethが正常であるのに符号問題の得点が低い．また症例5はHAART開始後，CD4の回復が不十分であったH19年に対して，CD4の回復がH20年では得点が上昇している．