

HAART 治療中に発症した HIV 関連認知障害 3 例の検討

分担研究者 岸田修二 東京都立駒込病院脳神経内科 部長

研究要旨：HIV感染症に対しHAARTが導入されて後、従来の亜急性進行性HIV脳症は慢性脳症への変貌が危惧され、また軽症HIV脳症が増加してきたことが報告されているが、我が国ではその実態が明らかではない上HIVが高率に神経障害を伴う疾患であるとの認識が乏しい感がある。HIV感染者、あるいは治療に携わる医療人にHAART治療を行っていても脳症が発症しうることを啓蒙する意味で3例の臨床的検討を行った。2例は血漿HIV抑制が不十分でうち1例は髄液HIV>血漿HIV負荷量、1例はCD4陽性リンパ球数が360/mm³で血漿HIV負荷量は検出限界以下に抑制されていたが、髄液ではHIVは抑制されていなかった。髄液中のHIV抑制不十分例での脳症発症例は抑制例より認知障害が高度であった。画像上白質脳症を呈するもの、髄液検査異常を示すものがあり、中枢神経内での遷延的病理学的変化が示唆された。中枢神経移行性の高いHAART処方への変更により臨床症状の改善を認めた。HIV感染患者の中には、特に免疫不全の進行した段階でのHAART開始は、脳内にHIVが残存し複製を繰り返す結果神経病理学的変化が潜伏している可能性が高い。HAART導入後の脳症発症機序の1因とも考えられ、HAART処方では末梢、中枢神経双方で効果的な薬剤を選択すべきと思われる。

研究協力者：

東京都立駒込病院感染症科

部長

味澤 篤

医長

今村顕史

東京都立駒込病院神経科

医長

赤穂理恵

都立駒込病院放射線科

部長

鎌田憲子

A. 目的

HIV感染症に高活性抗レトロウイルス療法（HAART）が導入され、HAART治療患者での神経合併症は他の日和見感染症と同様に減少した。しかしHAART治療中患者にあっては認知および運動障害が未だHIV感染患者によくみられる合併症であること¹⁾、また抗レトロウイルス剤のある種のものは中枢神経移行性が乏しく、そのためHIVが中枢神経内で複製を繰り返

返し、HIV関連神経疾患の発症ないし進展させる可能性のあることが指摘されている²⁾。わが国ではHIV感染患者が漸増しているが、いまだ欧米に比べ感染者数が少ないこともあってか、HIVが高率に神経合併症を伴うこと、とくに認知障害を来す感染症であることの知識が乏しく、危機感が少ない。HAART治療がHIV感染者の延命をもたらしても、認知障害の発症は患者の社会生活を制限し、また服薬コンプライアンスの低下から再び免疫不全の増悪をもたらす可能性がある。HAART治療中でも漫然とした治療法ではHIV脳症を発症しうることを呈示し、注意を喚起するとともにNeuroAIDSの発症機構の解明と治療戦略への対策を講じる必要のあることを述べる。

B. 研究方法と結果

HAART治療中に発症した3例のHIV脳症の神経認知機能検査を含めた臨床的検討を行った。

症例1. 42歳 男性同性愛者。昨年度呈示例であり、その後の経過とともに報告する(図)。

平成18年5月サイトメガロウイルス性網膜炎でAIDSを発症し、ガンシクロビル[®]の全身投与と硝子体内注射の併用で改善した。同年9月、CD4(+)リンパ球数 73/ μ L、HIV-RNA 8.8×10^5 コピー/mLの検査値からHAART (TDF/FTC, ATV, RTV) が開始されたが、CD4(+)リンパ球数 $>200/\mu$ LとなってもHIV-RNAは検出限界以下に抑制なかった。平成19年9月頃から社会生活が出来ず入院した。神経学的には動作は緩慢で、歩行困難、深部反射亢進を認めた。免疫学的にはCD4(+)リンパ球数 248/ μ L、HIV-RNA 9.4×10^2 コピー/mL、髄液検査では細胞数 73/3 (M:N=71:2)、タンパク 111mg/dl、HIV-RNA 9.4×10^3 コピー/mLであった。脳MRI T2強調ならびにFLAIR画像では大脳白質に1年前にはみられなかった高信号域が左右対称性に広範にみられた。神経心理学検査では、WAIS-Rで言語性IQ 92、動作性IQ 72、全IQ 81と低下を認めた。HIV脳症、stage 2と診断し、HAART処方をTDF/FTC, LPV/RTVに変更したところ、12月にはWAIS-Rでは言語性IQ 102、動作性IQ 97、全IQ 100と臨床症状は一旦改善傾向を示し、脳MRIでも白質脳症は改善傾向を示した。しかし血漿HIV-RNA 52 コピー/mLと減少したが、髄液検査では細胞数 30/3、タンパク 63mg/dl、 β 2MG 4.7mg/dl、HIV-RNA 550 コピー/mLと未だ免疫活性の上昇と髄液中HIV負荷量は十分抑制されていなかった。平成20年2月、再び意欲減退、不安定歩行、尿失禁など再燃を示し、WAIS-Rで言語性IQ 85、動作性IQ 68、全検査IQ 75と神経心理学的検査でも悪化を認めた。HAART内容をより一層髄液移行性の高いAZT, 3TC, LPV/RTVに変更した。その後血漿HIV負荷量は検出限界以下、CD4(+)リンパ球数も300台まで増加し、臨床的にも症状の再燃

はなく元気に通院中である。

症例2. 52歳 男性同性愛者。平成18年、口腔カンジダ症でエイズ発症し、同年7月CD4(+)リンパ球数 81/ μ L、HIV-RNA 4.3×10^5 コピー/mLでHAART(d4T, 3TC, LPV/RTV)を開始したが、薬剤性末梢神経書害を併発したため同年10月AZT, 3TC, LPV/RTVに変更した。平成19年3月からは脂肪代謝障害のためにAZT, 3TC, ATV/RTVに変更、さらに6月からABC/3TC, ATV/RTVに変更した。CD4(+)陽性リンパ球数は380/ μ L、HIV-RNA <50 コピー/mLとでHAARTは有効であった。しかし日常生活でも困るほどの記憶障害が出現、増悪するため平成20年9月神経内科に紹介となった。神経内科的には動作緩慢、下肢末梢優位の感覚低下以外には異常所見はみられなかった。長谷川式簡易痴呆スケールでは21点と低下、特に言語の流暢性に異常を認めた。検査所見では総コレステロール 288mg/dl、LDLコレステロール 194mg/dl、中性脂肪 397mg/dlと脂質代謝障害を認めるほかには異常なかった。免疫学的にはCD4(+)リンパ球数 367/ μ L、HIV-RNA <50 コピー/mLとHIV抑制並びに免疫機能の改善を認めたが、髄液検査では細胞数 14/3、総蛋白 102mg/dlと髄液細胞と蛋白増加を認め、さらにHIV-RNAは91 コピー/mLと髄液HIVは末梢に比べ抑制不十分であった。脳MRI、脳血流シンチでは異常を認めなかった。神経心理学的検査を施行したところ、WAIS-IIIでは言語性IQ93、動作性IQ92、全検査IQ92であったが、処理速度指数が54と著しく低下していた。HIV感染患者高次機能評価バッテリーでは国際的HIV認知症スケール4/12点、レーブン色彩マトリックス検査35/36点、Rey-Osterrieth complex figure test 模写 36/36点、遅延再生 17/36点、数唱 順唱 6桁、逆唱 5桁、符号問題 23点、Draw a clock test 9/9点、Word fluency testで動物の名前 19個/分、「た」で始まる言葉 7個/分、minimal state examination 27/30点と精神運動速度の著明な遅さ、記憶障害、言語の流暢性に問題ありと認められた。以上の結果から本症例はHIV脳

症 stage 2, すなわち HIV 認知運動障害と診断した。11 月はじめ HAART 処方を EZC(ABC/3TC)+LPV/RTV に変更, さらに中旬 AZT/3TC+LPV/RTV に変更した。12 月に行った神経心理学的検査では WAIS-III で言語性 IQ101, 動作性 IQ102, 全検査 IQ102 で, 処理速度指数が 86 であった。HIV 感染者高次機能評価バッテリーでは国際的 HIV 認知症スケール 3/12 点, 数唱順唱 6 桁, 逆唱 4 桁, 符号問題 42 点, Word fluency test で動物の名前 14 個/分, 「た」で始まる言葉 8 個/分, minimal state examination 30/30 点であった。前回の結果と比べ課題は残存するものの精神運動速度は改善傾向にあると判断された。さらに髄液検査では細胞数 3/3, タンパク 111mg/dl, HIV-RNA<50 コピー/ml と髄液内でも HIV が検出限界以下になっていた。

症例 3. 57 歳 男性同性愛者。平成 19 年 5 月, AIDS 発症 (CD4(+)リンパ球数 25/ μ L, HIV-RNA 5×10^5 コピー/ml) 後から HAART (TDF/FTC+ATV+RTV) を開始した。その後一旦 HIV-RNA は検出限界以下になったが, 再び 2008 年 8 月には 1300 コピー/ml と再上昇していた。平成 20 年 6 月行動異常, 理解力低下を指摘され, 社会生活にも支障がみられはじめたため, 同年 10 月薬剤変更目的で入院となった。免疫学的には CD4(+)リンパ球数 97/ μ L, HIV-RNA610 コピー/ml と CD4(+)リンパ球数は回復せず, また HIV は十分抑制されていなかった。神経学的所見は異常はみられなかった。髄液所見では細胞数は 3/3, 総蛋白 43mg/dl, β 2 MG 1.1mg/dl, HIV-RNA<400 コピー/ml, であり, 脳 MRI では軽度到大脳白質に虚血性変化がみられたが, 脳血流シンチでは局所的異常所見はなかった。神経心理学的検査では, WAIS-R で言語性 IQ125, 動作性 IQ108, 全 IQ120 であり, 言語性と動作性の差が 18 点と 5%の水準で優位差あり, また言語性ワーキングメモリの低下, 注意集中力の低下, 視空間処理能の低下, 柔軟さなどにおいて低減が示唆された。HIV 感染者高次脳機能評価バッテリーでは国際的 HIV 認知症スケール 11/12 点, レーブン色

彩マトリックス検査では 30/36 点と集中力の低下を認め, Rey-Osterrieth complex figure test 模写 36/36 点, 遅延再生 20/36 点, 数唱 順唱 6 桁, 逆唱 4 桁, 符号問題 56 点, Draw a clock test 9/9 点, Word fluency test で動物の名前 17 個/分, 「た」で始まる言葉 8 個/分, minimal state examination 30/30 であった。以上 HIV 脳症 stage 0.5 ~1.0 に相当すると判断された。HAART 処方 を TVD(TDF/FTC)+ATV+RTV から EZC(ABC/3TC)+LPV/RTV に変更して経過を見ている。

以上 HAART 治療中発症した HIV 脳症 3 例をまとめると以下ようになる。

①3 例はいずれも高度免疫不全状態, すなわち CD4(+)リンパ球数が $<100/\mu$ L 以下になり HAART が開始された。②症例 1, 3 は血漿 HIV 抑制が不十分でうち 1 例は髄液 HIV>血漿 HIV 負荷量, 症例 2 は CD4 陽性リンパ球数が 360 台で血漿 HIV 負荷量は検出限界以下に抑制されていたが, 髄液では HIV が抑制されていなかった。③髄液中の HIV 抑制不十分例での脳症発症例は抑制例より認知障害が高度であった。④症例 1 は画像上白質脳症を呈し, また症例 1, 2 は髄液細胞数, 蛋白蛋白上昇を示した。⑤中枢神経移行性と HIV 抑制効果順位³⁾で症例 1 は指数 1.5 から 2 へと, 症例 2 は 2 から 2.5, 症例 3 は 1.5 から 2.5 へと中枢神経移行性の高い HAART 処方への変更により臨床症状の改善が認められた。

(倫理面への配慮)

患者名を特定できない方法での研究報告であり, 倫理面は問題ないと考え。

C. 考察

HIV 感染治療に HAART が導入されて以来, 治療を受けている HIV 感染患者の多くで HIV 複製が抑制され, 免疫の回復をもたらした。その結果 AIDS 関連疾患による死亡率は減少した。HAART の影響は中枢神経系にもおよび HIV 関連原発性中枢疾患, 中枢神経日和見感染症, 脳原発悪性腫瘍などの発症率も減少している。HAART により末梢

および中枢神経系双方でHIVが効果的に抑制され、免疫が回復していることの結果である。しかしながら、HAARTを受けている患者でも約20%に認知障害がみられること、HAART導入以前に比べ軽症型が増加していること、CD4(+)リンパ球数が高い値で発症してきていることなどが指摘¹⁾されている。米国でのHAART開始後20週を経た患者1160名を対象にした前向きコホート研究では、調査開始時すでに約40%の患者が軽度な認知機能異常を示し、とくにCD4(+)リンパ球数 $<200/\mu\text{L}$ 以下でHAARTを開始した患者で認知機能異常を有する率が高いこと、HAARTを開始しても約21%で軽症認知障害が新たに発症しうることが報告¹⁾されている。同様に平均47週経過したHAART治療患者96人を対象に神経学的検査と神経心理学的検査を行った研究では、28%に小認知運動異常が、13.5%にHIV認知症、41%に運動異常が認められており⁵⁾、HAART治療中患者であっても認知運動障害は高率にみられている。

中枢神経系はHIVの標的臓器の一つであり、ほとんどのHIV感染患者で時期を問わず髄液中に検出される⁶⁾。HAART処方でも過去に開発された薬剤のあるものは高い中枢神経移行性と神経活性を有しているが、最近開発された薬剤は移行性が乏しい傾向がある⁷⁾。抗レトロウイルス剤の中枢神経移行性が低い薬剤をHAART処方内容に含むと髄液からHIVが検出される率が高くなること³⁾、認知機能の改善効果は髄液でのHIV抑制が出来た患者で高い傾向がある⁸⁾ことが指摘されている。抗レトロウイルス剤の選択は脳症への影響がうかがわれ、特にAIDS発症後にHAARTを開始した患者や、CD4(+)リンパ球数が低いままの状態では高率に認知機能低下を有しているし、経過中に発症してくる率も高いことが指摘されている^{4,5,9)}。中枢神経内での不十分なHIV抑制はHIVが中枢神経内で複製し続け、結果としてHIV脳症の発症ないし進展を来す可能性が高く、脳症発症を防御するためには、特に免疫不全の進行した時期からのHAART処方は神経移行性の高い薬剤を処方すべきとの指摘がある^{3,5,10)}。

今回呈示した症例は3例ともAIDS発症後にHAARTを開始した症例であり、症例1, 2は髄液細胞増加があり、その上髄液HIV抑制が不十分、症例3も末梢HIV抑制不十分でCD4も回復が悪く、いずれも中枢神経内でHIVが残存し複製していた可能性が高い。特に髄液HIVが検出された例の方が認知機能障害が高度であり、中枢神経移行性の高いとされる薬剤³⁾へのHAART処方への変更で認知障害の改善傾向を認めたことは、中枢神経内で脳炎がくすぶっていたことを示唆する。HIV感染者の中には、特に免疫不全の進行した段階でのHAART開始は、脳内にHIVが残存し複製する結果、慢性進行性脳障害を来す可能性が高いことを示唆しており、HAART導入後も高率に脳症がみられることの要因かも知れない。免疫不全進行例でのHAART開始は末梢のみを考えるのではなく中枢神経移行性も考えた処方内容が望ましい。

D. 結論

HAART治療中でも漫然とした治療法ではHIV脳症を発症しうることがある。HIV感染患者の中には、特に免疫不全の進行した段階でのHAART開始は、脳内にHIVが残存し複製を繰り返す結果神経病理学的変化が潜伏している可能性が高い。HAART処方はNeuroactiveな薬剤選択を考慮すべきと考えられる。HAART時代の脳症は慢性でかつ軽症型が増加する可能性があり、脳症発症機序の解明のためにも臨床的検討が今後も必要である。

参考文献

- 1) Sacktor N: The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J neurovirol* 8 (suppl 2):115-121, 2002.
- 2) Price RW, Deeks SG: Antiretroviral drug treatment interruption in human immunodeficiency virus-infected adults: clinical

- and pathogenetic implications for the central nervous system. *J Neurovirol* 10(suppl 1):44-51, 2004.
- 3) Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al: Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 65:65-70, 2008.
 - 4) Robertson KR, Smurzynski M, Parson TD, et al: The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 21: 1915-1921, 2007.
 - 5) Jevtović D, Vanovac V, Veselinović M, et al: The incidence of and risk factors for HIV-associated cognitive-motor complex among patients on HAART. *Biomed Pharmacother*. 2008 .in press.
 - 6) McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, et al: Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 42:689-98, 1997.
 - 7) Best BM, Letendre SL, Brigid E, et al: Low atazanavir concentrations in cerebrospinal fluid. *AIDS* 23:83-7, 2009.
 - 8) Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al: Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 56:416-23, 2004
 - 9) Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al: Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 63:213-221, 2008.
 - 10) Letendre S, McCutchan JA, Ellis RJ: Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment. *Top HIV Med* 16:15-22, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし.

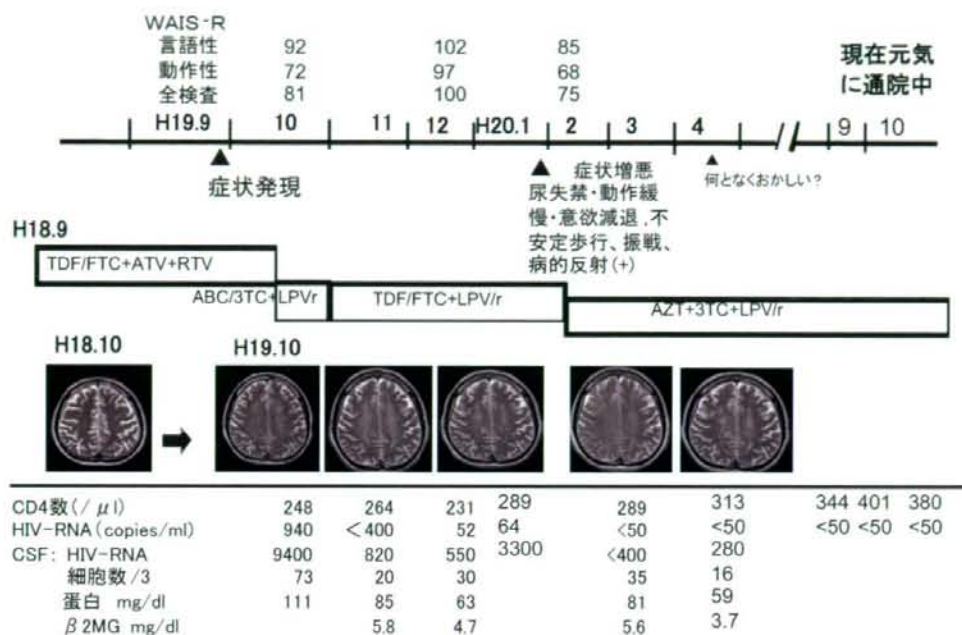
E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 学会発表:
1. 論文発表

Kishida S, Ajisawa A: Probable cerebral mycobacterium avium complex-related immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. *Inter Med* 47:1349-1354, 2008
2. 学会発表
 - 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. 第 13 回日本神経感染症学会総会. 2008 年 10 月.
 - 2) 岸田修二: 神経免疫再構築症候群とエイズ脳症. 第 22 回日本エイズ学会総会. 2008 年 11 月.

【経過】



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—

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：我々はサル・ヒトエイズ剖検脳の皮質変性病変を解析し、アストロサイトによるグルタミン酸除去作用を担うEAAT2の発現低下とミクログリアの瀰漫性活性化が生じていることをしめした。大脳皮質でのアストロサイト障害を確認するために、アストロサイトに特異的に発現しているアクアポリン4（AQP4）に注目し、サルおよびヒトエイズ20剖検例の前頭葉皮質の免疫組織染色にて解析し、AQP4のエイズ脳症への関与を検討した。コントロール脳でAQP4はニューロビルにびまん性に染色され、血管周囲で強調されていた。エイズ発症サルではAQP4は斑状の染色性低下が見られ、EAAT-2の染色パターンときわめて類似していた。ヒト剖検例でもAQP4の染色低下例がみられ、EAAT2の染色パターンときわめて類似した斑状、虫食い状の染色低下が認められた。AQP4低下例はEAAT-2低下例とほぼ完全に一致し、その程度も同様であった。2重染色では、両者の染色部位は血管周囲をのぞいてニューロビルではほぼ一致しており、染色低下部位も同様であった。エイズ脳皮質でのAQP4発現低下のパターンがEAAT2の染色低下ときわめてよく一致していたことは、AQP4もアストロサイト機能の指標となり、エイズ脳症の発症病態に関与している可能性を示唆している。

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
研究員	有島志保
医師	早川 仁
准教授	久保田龍二

国立感染症研究所エイズ研究センター

主任研究員	森 一泰
研究員	杉本智恵

ウィーン大学神経学研究所

講師	Elen Gelpi
所長	Herbert Budka

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。エイズ脳症の病理像としてHIV脳炎と大脳皮質の変性病態が知られており、我々はサルエイズモデル、ヒト剖検脳を用いた解析により2つの病態はそれぞれ独立して生じうることを明らかにした。さらに皮質の変性病態ではアストロサイトによるグルタミン酸除去作用を担うEAAT-2の発現低下とミクログリアの瀰漫性活性化が生じており、定量的解析により、それらは相関していることを明らかにした。一部のミクログリアはEAAT-2を発現しており、アストロサイトの障害により生じたEAAT-2発現低下を補うためにミクログリアが活性化し、

アストロサイトの神経保護作用を代償していることが推察された。

本年度は大脳皮質におけるアストロサイトの障害の有無を確認するために、アストロサイトに特異的に発現し、脳内の水分子の移動を調節しているアクアポリン-4 (AQP4) に注目し、サルエイズモデル、およびヒト剖検組織の免疫組織染色にて解析し、エイズ脳症への関与の可能性を検討した。

B. 研究方法

サルエイズモデルはT細胞指向性ウイルスSIVmac239, およびSHIV-RTを感染させたサル8頭について検索し、非感染サル4頭をコントロールとした。ヒト剖検例はウィーン大学神経病学研究所剖検例について、1983年以後の剖検台帳を閲覧し、HIVに感染しエイズで死亡した429剖検例を抽出、日和見感染症・腫瘍・脳血管性病変が中枢神経の主病変として認められる症例を除外したHIV脳炎病変群11例、HIV脳炎無し9例を対象に、前頭葉のパラフィン包埋切片について抗AQP4抗体を用いて免疫組織化学染色をおこなった。また、一部の例ではEAAT2とAQP4との2重染色を施行し、これまでの病理組織所見と比較検討した。

C. 研究結果

サル・ヒトともに、コントロール脳の前頭葉皮質でAQP4はニューロビルにびまん性に染色され、血管周囲で強調されていた (Figure 1E, 1F, 2E, 2F)。EAAT-2発現低下の見られたT細胞指向性ウイルス感染サルではAQP4は斑状の染色性低下が見られ、EAAT-2の染色パターンときわめて類似していた (Figure 1A-D)。ヒト剖検例でも、HIV脳炎の有無と関係なくAQP4の染色低下例がみられ、EAAT-2の染色パターンときわめて類似した、斑状、虫食い状の染色低下が認められた (Figure 2A-D)。AQP4の染色低下症例はEAAT-2の染色低下症例とほぼ完全に一致し、その程度も同様であった (Table 1, 2)。2重染色の結果では、両者の染色部位は一致している部分が多いものの、一方のみ

が染色されている部分や両者とも染色されていない部分もモザイク状に認められた (Figure 3, 4)。

D. 考察

AQP4は脳血管に接するアストロサイトに強く発現し、血液脳関門のバリア機能や脳浮腫との関連が注目されているが、今回、ニューロビルにびまん性に発現が見られたことはAQP4がニューロビルのアストロサイトendfeetに局在していることを示しており、脳血管関門に関与するのみではなく、シナプス間隙などの細胞外スペースにおける水分子の調節に重要な働きをしていることが示唆される。エイズ脳症とAQP4との関連については、免疫組織染色にてHIV脳炎病巣にAQP4の発現は見られず、むしろ大脳皮質で強く発現していたとの報告 (Aoki-Yoshino, et al.; *Acta Neuropathol*, 2005) や、エイズ脳症、およびHIV感染者の前頭葉皮質のwestern blotでAQP4の発現亢進がみられたとの報告 (St Hillaire, et al.; *J. Neurovirol*, 2005) があり、いずれも発現亢進について述べている。今回の検討ではAQP4はエイズサル、ヒトの大脳皮質ニューロビルで斑状に低下しており、EAAT2の発現低下ときわめて類似のパターンを呈していた。これまでの我々の検索により、エイズ脳大脳皮質でのEAAT2の発現低下とミクログリアのびまん性活性化とに有意の相関が見られており、AQP4のニューロビルでの低下はエイズ脳で生じている一連の大脳皮質変性病態と連動して生じていると考えられる。

E. 結論

AQP4もアストロサイト機能の指標となり、エイズ脳症の大脳皮質変性病態に関与している。

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

- 1) Xing HQ, Hayakawa H, Izumo K, Kubota R, Gelpi E, Budka H, Izumo S. In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases. *Neuropathology*. 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]
- 2) 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 AIDS cases with or without HIV encephalitis. 2009; 68:199-209.
- 3) Xing HQ, Mori K, Sugimoto C, Ono F, Izumo K, Kubota 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*. 2008; 67:600-611.
- 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* 29:13-19, 2009.

口頭発表

国内学会

- 1) 邢 惠琴, 早川 仁, Herbert Budka, 出雲周二. シンポジウム 3: HAART と NeuroAIDS. 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. 第 22 回日本エイズ学会学術集会. 2008 年 11 月. 大阪
- 2) ケイ 惠琴, 森豊隆志, 森 一泰, 杉本智恵, 出雲周二. 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; サルエイズモデルでの検討. 第 49 回日本神経病理学会総会 2008 年 5 月, 東京.
- 3) Xing HuiQin, 森豊隆志, 森 一泰, 杉本智恵, 出雲周二. エイズ脳症病巣における炎症性サイトカインの発現: サルエイズモデルを用いた解析. 第 20 回日本神経免疫学会総会 2008 年 4 月, 新潟.

Figure 1: サル大脳皮質におけるAQP4免疫染色

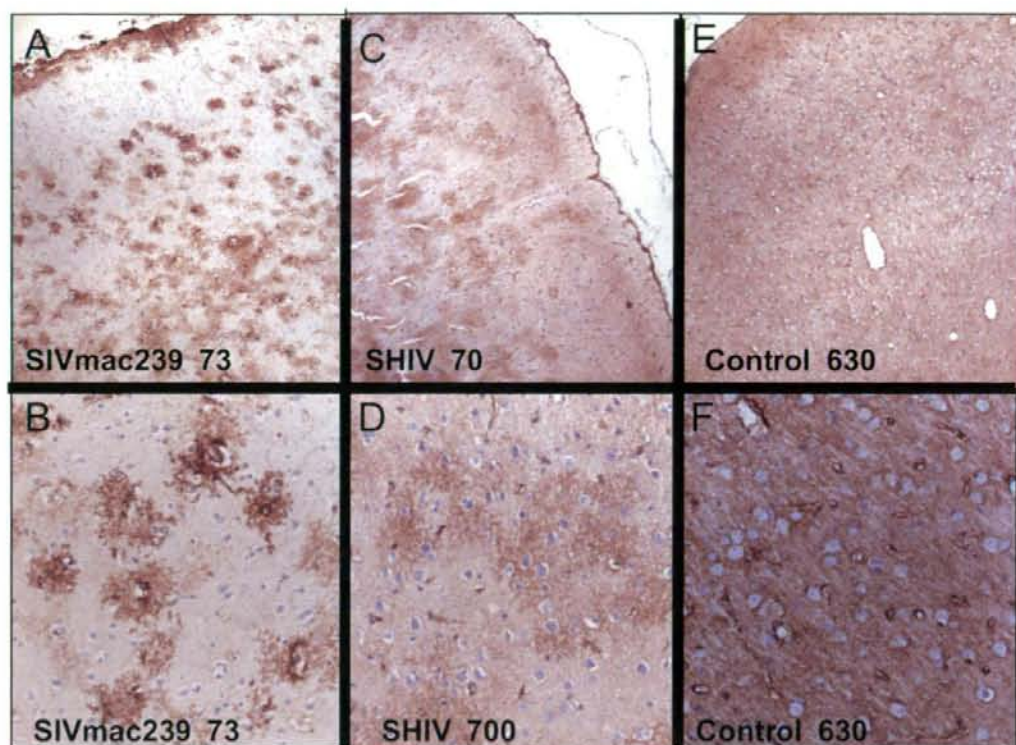


Figure 2: ヒト剖検例大脳皮質におけるAQP4免疫染色

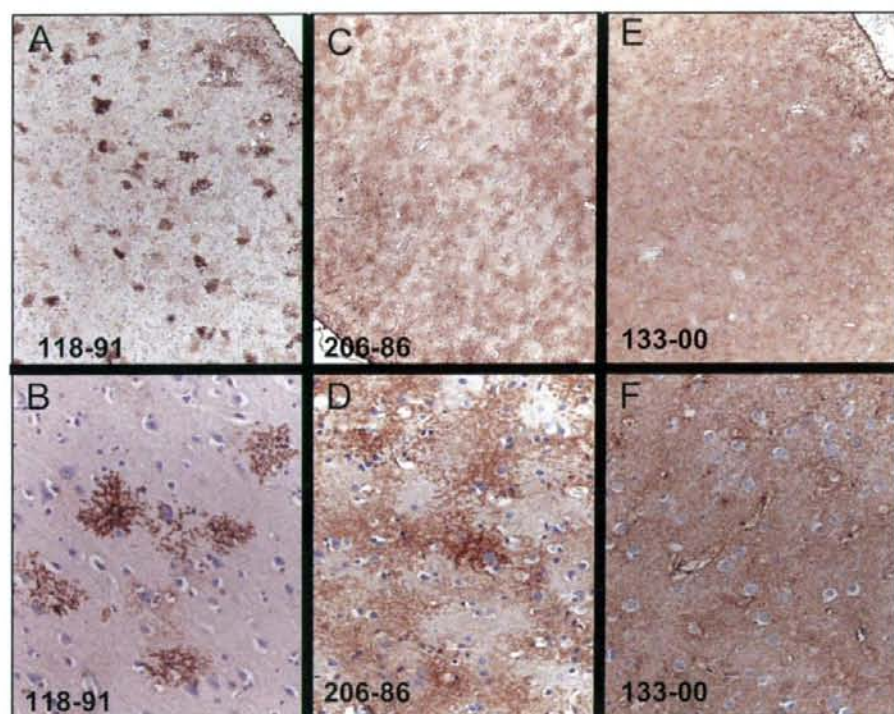


Figure 3: サル大脳皮質におけるAQP4+EAAT-2二重免疫染色

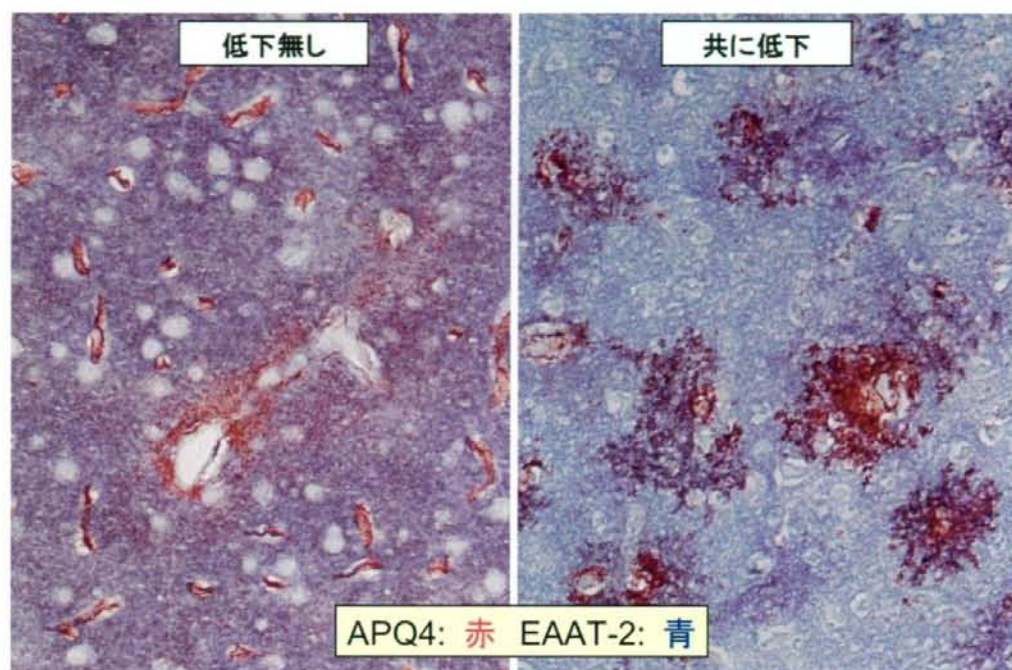


Figure 4: ヒト大脳皮質におけるAQP4+EAAT-2二重免疫染色

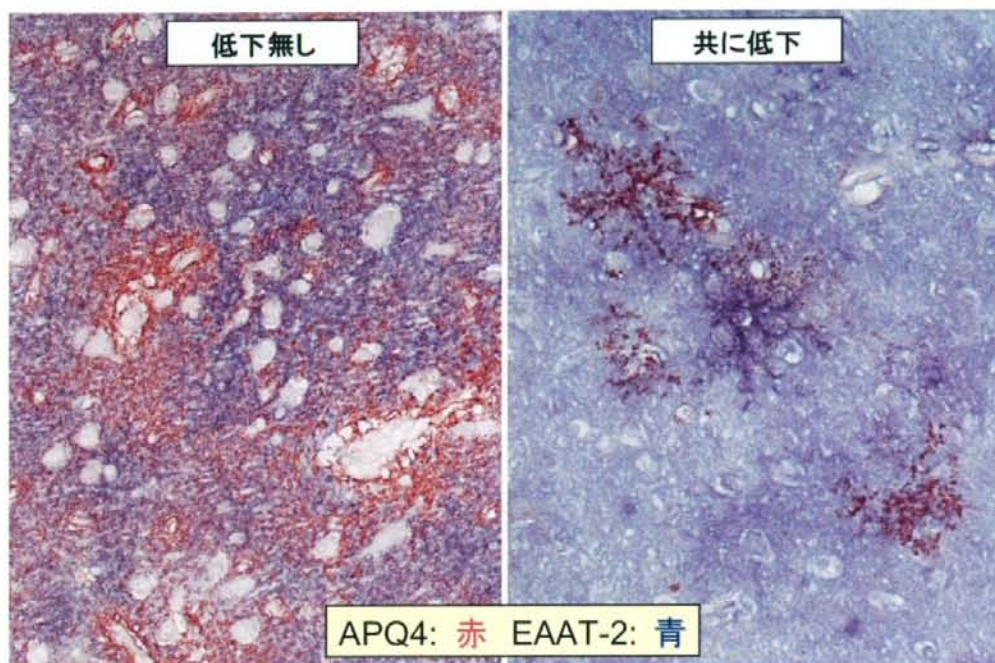


Table 1 : サル大脳前頭葉皮質の免疫染色結果

Case No.	Virus	EAAT-2低下	AQP4低下	GFAP	Iba1	SIVenv
532	SIVmac239	1	0	2	3	0
627	SIVmac239	1	0	1	2	0
682	SIVmac239	0	0	1	0-1	0
730	SIVmac239	3	3	3	2	0
723	SIVmac239	-	2	-	-	0
631	SHIV	0	0	2	3	0
677	SHIV	0	0	3	2	0
700	SHIV	2	2	1	3	0
630	control	0	0	0	3	0
671	control	0	-	0	1	0
778	control	0	0	0	1	0
780	control	0	0	0	1	0

Table 2: エイズ剖検例前頭葉の免疫染色結果

		EAAT-2 低下	AQP4 低下	Apop Tag	Apop Tag	Iba1	GFAP	HIV P24	HIV P24
Case No.	診断	皮質	皮質	皮質	白質	皮質 (瀰漫性)	皮質	皮質	白質
137-99	HIVE	3	0	0	0	4	0	0	0
118-91	HIVE	3	3	1	2	2	1	0	2
82-91	HIVE	2	2	2	1	1	0	0	0
45-96	HIVE	2	2	1	1	4	2	0	0
206-86	HIVE	2	2	2	1	0-1	0	0	0
32-92	HIVE	2	2	2	2	2	0	0	0
50-95	HIVE	1	0	1	1	2	0	1	1
133-00	HIVE	0	0	3	1	4	2	0	0
10-87	HIVE	0	1	2	3	0-1	0	0	0
98-02	HIVE	0	1	0	2	3	1	0	0
61-93	HIVE	0	1	1	2	4	0	0	0
122-97	NO HIVE	3	3	1	1	3	2	0	1
147-94	NO HIVE	3	3	0	0	2	0	1	0
39-89	NO HIVE	3	3	2	1	0-1	0	0	1
73-95	NO HIVE	2	2	0	0	3	3	0	1
55-97	NO HIVE	1	2	0	0	2	2	1	3
34-01	NO HIVE	0	0	0	0	0-1	3	0	3
85-97	NO HIVE	0	0	1	1	0-1	0	0	1
155-95	NO HIVE	0	0	0	0	1	3	2	2
164-99	NO HIVE	0	0	1	1	0-1	0	0	1

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
Ohshima, Y, Kubo, T, Koyama R, Nakagawa, M, 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
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	605-611	2008
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
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
富井康宏, 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	742-745	2008
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
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
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
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	292-296	2008
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
Xing HQ, Hayakawa H, Izumo K, Kubota R, Gelpi E, Budka H, Izumo S.	In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases.	Neuropathol.	29	In press	2009

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 AIDS Cases With or Without HIV Encephalitis.	J Neuropathol Exp Neurol.	68	199-209	2009
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.	Neuropathol	29	13-19	2009
Xing HQ, Mori K, Sugimoto C, Ono F, Izumo K, Kubota 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

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研究班 平成20年度 第1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)

(主任研究者 京都府立医科大学神経内科 中川正法)

平成21年1月9日(金) 午後13:00~16:00 京都府立医科大学 基礎学舎3階会議室

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 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
○近藤正樹, 中川正法
- 2 AIDS脳症と診断され神経心理検査を行った一例
京都第一赤十字病院精神科¹⁾, 同志社大学文学部心理学科²⁾
○西萩 恵¹⁾, 渡邊 明¹⁾, 名越泰秀¹⁾, 鈴木直人²⁾
- 3 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
- 4 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
○坂東裕基, 上平朝子, 白阪琢磨
- 5 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
○橋本里奈, 向井榮一郎
- 6 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¹⁾, 同 神経内科²⁾
○伊藤俊広¹⁾, 突田健一²⁾, 成川孝一²⁾, 鈴木靖士²⁾
- 7 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
- 8 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―
鹿児島大学難治ウイルス研 分子病理病態研究分野¹⁾
国立感染研エイズ研究センター²⁾, ウィーン大学神経学研究所
邢 惠琴¹⁾, 森 一泰²⁾, 早川 仁^{1, 3)}, 杉本智恵²⁾, 〇有島志保¹⁾, 久保田龍二¹⁾,
Elen Gelpi³⁾, Herbert Budka³⁾, 出雲周二¹⁾

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	鹿児島大学大学院歯学総合研究科	教授
岸田修二	都立駒込病院脳神経内科	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

鈴木直人	同志社大学文学部心理学科	教授
船田信頼	都立駒込病院病理科	部長
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	京都第一赤十字病院精神科	臨床心理士
渡邊 明	"	医師
名越泰秀	"	医師
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
坂東祐基	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
上平朝子	" 免疫感染症科	医長
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	医師
赤穂理恵	" 神経科	医師
鎌田憲子	"	
新宅雅幸	大阪赤十字病院 病理部	部長
那 恵琴	鹿児島大学大学院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
有島志保	"	研究員
Elen Gelpi	ウィーン大学神経学研究所	講師
Herbert Budka	"	所長
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