200830008B

厚生労働科学研究費補助金
エイズ研究事業

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に関する研究
(H18—エイズ——般－009)

平成18～20年度　総合研究報告書

研究代表者　中川　正法

平成21 2009 年　3月

目　次

Ⅰ．研究者名簿 ―――― 1

Ⅱ．総合研究報告

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　中川正法 ―――― 2

Ⅲ．分担研究報告

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
同志社大学文学部心理学科　教授　鈴木直人 ―――― 12

HIV感染者の高次脳機能評価
鹿児島大学医学部・歯学部 附属病院　講師　古川良尚 ―――― 15

大阪医療センターにおけるHIV患者の神経病変症例についての検討
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 ―――― 18

HIV/AIDSにおける中枢神経合併症の検討
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 ―――― 21

HAART導入によるHIV神経合併症の変化と今後の問題点
都立駒込病院　脳神経内科　部長　岸田修二 ―――― 24

エイズ脳症の発症病態に関するサルエイズモデルとヒト剖検例を用いた神経病理学的解析
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
出雲周二 ―――― 28

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表 ―――― 33

資料１．平成18年度総括研究報告書 ―――― 38

資料２．平成19年度総括研究報告書 ―――― 43

資料３．平成20年度総括研究報告書 ―――― 50

資料４．HIV感染者の長期フォローアップ調査票 ―――― 58

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
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
船田信顕	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
渡邉　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
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
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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）
総合研究報告書

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）

研究代表者　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：

本研究は、神経内科医、感染症科医、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感染者を神経内科的に長期フォローアップする体制の構築と分子病理学的解明を目指すものである。

平成18年度は、国内の５施設にて神経内科医、感染症・免疫内科医、臨床心理士などとの協力体制を構築し、高次脳機能検査を含むHIV感染者の長期フォローアッププロトコールを作成した。AIDS関連死亡例については研究者間での症例検討を行った。

平成19年度は、HIV感染者を神経内科的に長期間フォローアップするための高次脳機能検査、MRI検査等を含むフォローアッププロトコールの実用性の検証、受診環境の整備等を行った。また、NeuroAIDSとの関連が推定される死亡例について分子病理学的検討を行った。

最終年度は，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感染者では初期より，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で延命しても不完全な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月の第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．長期フォローアップする体制の構築により、NeuroAIDSの発現の前向き調査、分子病理学的解析による発症機序の解明に貢献したと考える．

分担研究者

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
教授　出雲周二

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．特に，エイズ脳症は従来の概念ではとらえきれない変貌を来す可能性があり，NeuroAIDSへの対応はエイズ対策の中でも重要な課題と考える．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．

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った。国内では京都大学、東北大学、国立感染研で独自の動物モデルを用いた研究が行われており、患者数が多い欧米では多数の剖検例の解析やサルエイズモデルを用いた研究がすすめられた。また、in vitroの系を用いたウイルス学・免疫学的基礎的研究も欧米の多数の施設でおこなわれている。しかし、多くの場合、臨床的立場や病理学、あるいはウイルス学・免疫学単独の立場からのアプローチで、それらが相互に関連した形で行われることは非常に少ない。特に、NeuroAIDSに関しては、症状が出現してから神経内科医に紹介されることが大多数であり、早期発見という点ではきわめて不十分である。NeuroAIDSに関する全国的な長期フォローアップ体制を構築することが理想であるが、その第一歩として、本研究組織はHIV感染者が比較的集中している本研究は、日本有数の自験例を持つ都立駒込病院、大阪医療センター、名古屋医療センターなどの多数のHIV感染者を診察している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、神経病理医、臨床心理士などとの学際的な協力のもと、NeuroAIDS早期発見の観点からHIV感染者を受診初期より長期間フォローアップする体制の構築を目指すものであり、きわめて独創的研究であると考える。

B．研究方法

HIV感染者のフォローアップ体制の構築：

1年目（平成18年度）

研究代表者が研究組織の構築、フォローアッププロトコールの作成を行い、研究分担者が各研究機関における倫理委員会の審査等を行った。具体的には、都立駒込病院（岸田）、大阪医療センター（白阪）、名古屋医療センター（向井）、鹿児島大学病院（古川）、京都府立医科大学（中川、川人）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すめた。高次脳機能の評価のための検査方法について検討会を行いプロトコール化した（中川、鈴木）。

２年目（平成19年度）

平成18年度に開始した５医療機関でHIV感染者の同意の下、HIV感染初期の患者の神経内科的フォローアップを開始した。今回作成した高次脳機能評価法の妥当性を検証中である。特に、神経内科医や臨床心理士が充分に対応出来ない施設への援助（神経内科的診察、臨床心理検査のサポート）を行った。同時に研究組織およびフォローアッププロトコールの見直しを行った。

３年目（平成20年度）

平成 20 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った．

病理解剖例での神経病理学的解析：

１年目（平成18年度）

NeuroAIDS関連死亡例についての分子病理学的検討と研究班員間での調査を行った（出雲、船田）。NeuroAIDSとの関連が推定される死亡例について、大脳白質の炎症病態、大脳皮質の変性病態の程度を分けて評価し、神経症状、免疫不全の程度、リンパ節病変を分子病理学的に比較検討することを開始した（出雲）。

２年目（平成19年度）

NeuroAIDS関連死亡例についての全国調査を引き続き進めるとともに、各症例についての分子病理学的検討会を行った（出雲、船田、白阪、新宅）。サルエイズモデルとの比較検討を行った（出雲）。

３年目（平成20年度）

前述の臨床的検討と病理学的検討を総合して、HAART 治療下の HIV 感染症における NeuroAIDS の神経病理学的動向を明らかにする（出雲、船田、白阪、新宅）。また、サルエイズモデルとの比較検討をすすめる（出雲）。

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

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

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．特に、エイズ脳症に関しては、軽度認知機能障害（MCI）に準じた高次脳機能リハビリテーションなどの介入を行うことによって，NeuroAIDSによる社会的損失をある程度防ぐことが可能となることが期待される。さらに、エイズ患者１人当たりの医療費（薬代）250万円／年×40年(40歳のエイズ患者が40年生存するとした場合)＝１億円を削減する施策が見いだせるものと考える。

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．

この研究は、長期の研究期間を必要とするが、健康で安全・安心な社会づくりに貢献するものと考える。

E．結論

本研究により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．健康危険情報

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, 桒原健, 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 immunodeficiency 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．

H．知的所有権の取得状況

該当なし．

HAARTとNeuroAIDS

HAART 施行 → HIV感染症は慢性感染症へ → 「緩徐進行性神経疾患」

「死にいたる不治の病」 → 「長期間コントロール可能な慢性疾患」

↓

エイズ脳症を含むHIV感染による神経合併症(NeuroAIDS)の臨床病態の変化

(エイズ脳症が従来の概念ではとらえきれない変貌を来す可能

↓

エイズ脳症の2つの神経傷害機構
「亜急性致死性脳症」・「緩徐進行性神経疾患としての脳症」

「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)」

↓

わが国のHIV感染者・ADIS患者の増加傾向 → NeuroAIDS増加の可能性が高い ← 感染者の長期生存

↓

継続的、積極的なNeuroAIDS発症予防、治療法の開発が必要

研究計画の概要

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体制の構築

↓

NeuroAIDS早期発見の観点に基づくHIV感染者の初期よりの長期フォローアップする体制の構築

↓

NeuroAIDSの発現の前向き調査

NeuroAIDS関連死亡例について分子病理学的検討

↓

NeuroAIDSの分子病態の解明

↓

NeuroAIDS早期発見と発症予防

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）
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
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

分担・協力研究者　鈴木直人　同志社大学文学部心理学科

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，高次脳機能検査項目では，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。

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

本研究ではこれまで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

既に有効性が報告されたHIV痴呆の評価スケールである国際的HIV痴呆スケール（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，数唱では順唱と逆唱，WFTではカテゴリー課題と語頭音課題を行った。検査内容の詳細はp＊＊-＊＊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。

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, 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, et al. Neuroradiology. 50:605-11, 2008.
   2) 冨井康宏, 近藤正樹, 細見明子, 他. 臨床神経　48:742-745, 2008.
2. 学会発表
   1) 近藤正樹, 水野敏樹, 渡邊能行, 他. 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, 他. 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

特許取得　なし

ＨＩＶ感染者高次脳機能検査バッテリー

エイズ対策研究事業
「Neuro AIDS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

同志社大学文学部心理学科　鈴木直人
京都府立医科大学 神経内科 近藤正樹

高次脳機能障害を早期にスクリーニング

- IHDS（国際的HIV痴呆スケール）
- Raven□fs Colored Matrices Test（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）
- 時計描画検査（視空間能力）
- Word Fluency Test（言語機能）
- MMSE（総合認知機能）

所要時間：40～50分

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ために高次脳機能検査バッテリーを作成した。8項目から成り，所要時間40～50分で既存の国際的HIV痴呆スケール に加えて記憶，遂行機能，注意，視空間能力，言語機能，総合認知機能を評価できる。3年間の研究にて、この検査バッテリーの有用性が示された。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）
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
分担研究報告書

HIV 感染者の高次脳機能評価

研究分担者　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

［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、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)以下の得点がみられた。
症例1、2、ではRey-Osterriethe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。
［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。相対的に前頭葉、側頭葉の血流低下を認める症例が多かった。 症例５では平成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。

D. 考察

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/μl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/μl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を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

1) AIDS発症後に原発生中枢神経リンパ腫を来しHAARTで軽快した1例 第273回日本内科学会九州地方会 米森雅也、古川良尚他　(平成18年)
2) 髄膜脳炎を呈しHIV初期感染と考えられた1例　第177回日本神経学会九州地方会　篠原和也、古川 良尚 他 (平成19年)

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

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

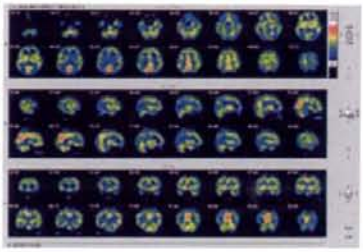
エイズ対策研究事業
「Neuro　AIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築研究」班
所属 鹿児島大学病院 輸血部 氏名 古川 良尚

HIV感染者5名の神経心理学的検査異常のまとめ

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢		30台	30台	20台	20台	30台
治療の有無		無	有	有	無	有
経過年数 (H19)		3年	AIDS8年	AIDS 1年	不明	AIDS1年
CD4 個/μ? (H19/H20)		551/682	510/803	174/	378/354	106/375
HIV RNA (cp/ml) (H19/H20)		3000 /12000	50未満 /40未満	221 /	6500 /22000	50未満 /40未満
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**
時計問題		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**

太文字は異常所見を示す。

症例5の脳血流シンチグラム



症例5ではCD4の回復が不十分な時期に、左前頭葉と頭頂部に強い低下を認め、また符号問題(複雑注意能力)の得点が低かった。符号問題がHIV感染者での認知機能低下の鋭敏な検査項目である可能性がある。

解説

研究の概要と成果:

HIV感染症が慢性疾患となるにつれ、HIV感染者での認知機能低下が問題となってきている。

中枢に明らかな器質的異常を伴っていないHIV感染者において、どのような神経心理学的検査が、認知機能の低下を鋭敏にとらえる可能性があるか、脳血流シンチグラム所見と神経心理学的検査を検討した。

スライド左表は対象となった5症例のうち特に異常所見が多くみられた神経心理学的検査のまとめで、症例5ではRey-Osterriethの遅延再生(記憶)が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た。

脳血流シンチでは相対的に前頭葉や側頭葉の血流低下を認める例が多かったが、スライド右図の症例5の脳血流シンチグラムに示すように、著明な血流低下が見られ、左前頭葉と頭頂部の血流低下は明らかであった。特にAIDS発症後にHAARTを開始してHIV RNAのコントロールは充分でもCD4の回復が不十分な時期に血流低下の程度が強く、符号問題の低下(複雑注意能力)も顕著で、翌年のCD4が回復してきた時期では脳血流シンチグラムの所見も軽度の改善を認め、符号問題も軽度の改善を認めた。

符号問題(複雑注意能力) はHIV感染者における中枢機能障害を鋭敏に反映する検査である可能性があり、今後多数例での経時的な観察が必要と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）
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
分担研究報告書

大阪医療センターにおけるHIV患者の神経病変症例についての検討

分担研究者　白阪琢磨　国立大阪医療センターHIV/AIDS先端医療開発センター

研究要旨：
HIV感染症では、抗HIV療法と標準的抗菌薬療法により日和見感染症の予後が改善しているなか、HIV関連の中枢神経疾患では、診断の遅れや治療の指針が少ないことから、いまだに予後不良の傾向がみられる。特に、エイズ関連リンパ腫、進行性多巣性白質脳症（以下、PML）は、進行も早く、診断および治療指針の確立が急がれる。そこで、当院で経験したHIV関連の中枢神経系症例を報告するとともに、難治症例の経過について検討した。

研究協力者
国立大阪医療センター
免疫感染症科
医長　上平 朝子
医師　富成 伸次郎
レジデント　坂東 裕基
臨床心理室
臨床心理士　安尾 利彦
臨床心理士　仲倉 高広
臨床検査科
臨床検査診断部部長　真能 正幸

A．研究目的

抗HIV療法によりHIV感染症の生命予後は改善した。一方でHIV感染症に関連した中枢神経疾患の中には、長期生存例においても高度な後遺症を残す症例や予後不良例もみられる。そこで今回、当院で経験した症例について報告する。

B．研究方法

平成9年4月から平成20年11月末現在までのHIV感染症患者の入院累積患者数は1515名のうち、神経疾患で入院した症例について検討した。

C．研究結果

1、当院のエイズ関連中枢神経疾患
平成9年4月から平成20年9月現在まで、AIDSを発症して入院加療を行ったのは、278例であった。このうち脳内病変を認めたのは、HIV脳症22例、クリプトコッカス髄膜炎9例、進行性多巣性白質脳症10例、脳血管炎2例、原発性脳リンパ腫3例、トキソプラズマ脳症2例、結核性髄膜炎2例であった。
入院したPML症例は10例の転帰では、3例が死亡、残り7例の全てで何らかの後遺症を認めていた 。この7例のうち、在宅療養ができているのは3例のみで、残り4例については療養先がなく、HIV感染症を合併しているという理由から、HIV診療拠点病院への転院を余儀なくされている。また、当院のPML症例の平均年齢は38.3才と若年層であり、在宅療養の症例でも、家族への介護負担が心身ともに重くなっていた。
2、症例報告
①原発性脳リンパ腫
40歳代男性。CD4値1/mm^3、HIV-RNA量230000コピー/mlで、特に症状は無かったが、スクリーニングで施行した脳MRIで多発性脳内病変を指摘された。髄液EBV-DNA定量 1.0X10^3 copies/mlで、TLシンチ、PETでは集積なく、トキソプラズマ症に対する治療も無効であり脳生検を行った。病理検査の結果、びまん性B大細胞型リンパ腫(CD20+)の脳原発悪性リンパ腫と診断した。免疫染色では、LMP-1(+)EBNA2(+)EBER-1(+)で、Southern BlotではIgH遺伝子再構成も陽性であった。治療は、抗HIV療法と全脳照射40Gyを行い、3年以上再発無く経過している。
② エイズ関連非ホジキンリンパ腫（Stage Ⅳ）
症例は30歳代男性。CD4値299個/mm^3。突然、左眼部～前頭部の疼痛と複視が出現し、左脳神経Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ障害を認めていた。MRIで左海綿静脈洞内に腫瘤性病変とC6-Th3および