

Th10-11に脊髄を圧迫する硬膜外腫瘍を認め、胃の多発腫瘍の生検からびまん性B大細胞型リンパ腫(CD20+)と診断した。腫瘍は蝶形骨洞・篩骨洞に進展し、複数の脊椎に転移した。治療としてHAART(EFV+3TC/ABC)、化学療法(R-CHOP、MTX/Ara-C髄注、high dose MTX/Ara-C)を行ったが効果なく、第111病日に死亡した。

③ HIV脳症

40歳代男性。入院時のCD4値は6/mm³、HIV-RNA量は8200000c/mLで、脳MRIで著明な脳萎縮と両大脳白質から広範囲にひろがる淡いT2高信号域を認め、HIV脳症と診断し、入院第9病日よりTDF/FTC+LPVrで抗HIV療法を開始したが、脳萎縮は進行し、意識障害も改善しなかった。

④ 進行性多巣性白質脳症(PML)

症例は70歳代男性。入院時のCD4値は12/mm³、HIV-RNA量は30900コピー/mLと高度の免疫不全状態であった。頭部MRI所見でPMLを疑い、第3病日からTDF/FTC+ATV+RTVで抗HIV療法を開始したが、2ヶ月後には無言無動状態となった。その後、髄液検査からJCV-DNAを検出し、PMLと診断した。早期にHAARTを導入したが、進行を抑えることは出来なかった。

D. 考察

HIV関連の神経系合併症に関しては、診断や治療法も確立されておらず後遺症を認める例が多い。

原発性脳リンパ腫のような腫瘍性病変は、これまで予後不良であるとされてきたが、早期に正確な診断をし、適切な治療を選択行うことができれば、生命予後の改善が期待できる。症例①でも報告したが、CD4値が低値の場合では、脳MRI検査や認知機能検査など種々の神経学的検査を行うことにより、神経病変を早期に発見することができる。

また、エイズ関連非ホジキンリンパ腫では中枢神経浸潤が非HIV患者よりも多いことが報告されており、脳神経障害を呈したHIV患者ではその可能性を常に念頭に置き鑑別診断を迅速に進める必要がある。また、治療法の確立も望まれる。

現在、HIV脳症やPMLは抗HIV療法が唯一の治療とされているが、症例③と④は、入院早期に抗HIV療法を開始したが病状は改善せず、後遺症も重度であった。

しかし脳症は、早期に治療を開始できれば、

機能的予後を改善できる可能性があると考ええる。今後、頭部MRI、脳血流シンチ、血液・髄液の各種ウイルス検査

(HIV, JCV, CMV, HSV, VZV, EBV, HHV-8など)を積極的に実施し、脳症の早期診断と治療につなげていくことが必要であると考ええる。

E. 結論

HIV/AIDS患者の脳病変は、患者の予後を大きく左右するため早期診断が重要である。脳生検は、脳内病変の確定診断に際して、非常に有用である。今後、早期診断と治療へつながるような検査項目や診断方法などを検索していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

学会発表

- 1) 笹川淳、酒井美緒、牧江俊雄、山本善彦、上平朝子、白阪琢磨：当院で経験した進行性多巣性白質脳症(PML)についての検討。第19回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2005年12月
- 2) 2) 上平朝子、笹川淳、椎木創一、竹田雅司、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、山本善彦、真能正幸、白阪琢磨：HIV患者の脳内病変において脳生検が有用であった3例。第20回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2006年11月
- 3) 3) 上平朝子：中枢神経病変のある症例の診断の進め方 第22回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム3 HAARTとNeuro AIDS 大阪、2008年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

AIDS発症例 (n=278)
疾患別割合

ニューモシスチス肺炎	141
CMV 感染症	87
食道カンジダ症	32
結核症	31
消耗症候群	29
非結核性抗酸菌症	25
HIV 脳症	22
悪性リンパ腫	18
クリプトコッカス症	15
カポジ肉腫	14
PML	10
クリプトスポリジウム症	6
単純ヘルペス感染症	6
サルモネラ菌血症	4
反復肺炎	3
浸潤性子宮頸癌	2

当院のPML症例

	Age	CD4	VL	転帰	JC
1.	13	10	3.3	部分介助	
2.	31	40	4.7	全介助	+
3.	34	32	5.2	死亡	
4.	30	6	3.8	全介助	+
5.	50	12	4.3	全介助	+
6.	35	21	3.8	部分介助	
7.	39	72	4.5	全介助	+
8.	42	7	5.2	PCP で死亡	+
9.	36	29	4.4	小脳失調症状、構語障害	+
10.	73	12	4.4	全介助 (症例④)	+
平均	38.3	24.1	4.4		

いずれも、CD4 値が50未満と非常に高度の免疫不全状態で発症している。特徴的な画像所見を呈し、髄液でJCVPCRを10例中7例で陽性と判明し、診断に至っている。

HIV/AIDSにおける中枢神経合併症の検討

分担研究者 向井栄一郎 名古屋医療センター 神経内科

研究要旨：

名古屋医療センターでのトキソプラズマ脳炎，進行性多巣性白質脳症，脳原発リンパ腫について臨床的に検討した。いずれも予後不良であったが，Neuro AIDSの早期診断とHAARTの早期導入，HAART導入時の頭部MRIスクリーニングによって予後を改善する可能性が示唆された。

研究協力者

名古屋医療センター神経内科 橋本里奈

A. 研究目的

HAARTの普及によってHIV感染症における中枢神経合併症の頻度は減少しているが，本邦ではHIV感染症の症例数は増加しており，今後も中枢神経合併症の絶対数は増加すると予想される。中枢神経合併症の予後は不良とされてきたが，本邦での報告は限られている。HIV/AIDS感染症における中枢神経合併症の症例について臨床的に検討しその特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1996年1月から2007年12月までの間にHIV東海北陸ブロック拠点病院である名古屋医療センターを受診したHIV感染症のうち，トキソプラズマ脳炎（TE），進行性多巣性白質脳症（PML），脳原発リンパ腫（PCNSL）と診断された症例を対象とした。神経内科医による神経学的診察，画像検査，髄液検査等を行い，臨床経過を記録した。

C. 研究結果

1996年1月から2007年12月の間に当院を受診したHIV感染症は720症例（うちAIDSは218症例）で，中枢神経合併症ありと診断された38症例のうちTEは7例，PMLは5例，PCNSLは5例（AIDSの2.3%）に認めた。

TEについて，発症時平均年齢は41歳（28-57歳）であった。全例男性で，日系および外国籍のものは4症例だった。症状は頭痛，意識障害，巣症状等であったが，3例は発熱を伴わなかった。トキソプラズマ脳炎発症から治

療までに要した日数は，2ヶ月以上が2例，1-2週間で5例であった。CD4陽性細胞数は平均 $25.1/\mu\text{l}$ （4-54/ μl ），平均HIVウイルス量810000コピー/ml（感度以下-2200000コピー/ml）であった。画像検査での病変の部位は大脳基底核をはじめとするテント上に集中していた。全例ピリメサミンおよびサルファジジンによる治療を受けたが，副反応を4例（骨髄抑制3例，輸血を必要とする貧血1例，腎機能障害2例；重複あり）に認めた。うち3症例は好中球減少（グレード4）を理由に治療を一時中断していた。予後は回復・改善4例，死亡3例（うち剖検2例）であった。予後と治療開始までに要した時間，CD4，HIVウイルス量との間に相関はなかった。

PMLの5例について検討すると，平均年齢は47歳（38-55歳）であった。HIV感染経路は同性間性行為3例，異性間性行為1例，血液製剤1例であった。初発症状はいずれも巣症状で，発症時の平均CD4は $23.9/\mu\text{l}$ （1.6-60/ μl ），HIVウイルス量は127000コピー/ml（3000-200000コピー/ml）だった。1例はテント下に，4例は大脳皮質下に病変を認めた。治療はpre-HAART時代だった1例を除いて4例はHAARTを施行した。4例は死亡し（平均生存期間6ヶ月），1例は発症12ヶ月現在も存命中である。HAART施行症例のうち2例は進行が停止し1例は臨床的に改善したが，1例は寝たきりとなりHAARTを中止した4ヶ月後に肺炎で死亡した。

PCNSLについて，初発症状は意識障害2例，片麻痺1例，無症状2例であった。無症状の2例は抗HIV薬導入前のスクリーニングで施行された頭部MRIで異常を指摘され，診断に至った。発症時の平均CD4は $68/\mu\text{l}$ （2-282/

μ l), HIVウイルス量は509500コピー/ml (68000-1300000コピー/ml)だった。治療は3例にHAARTを施行し, そのうち2例に放射線照射を併用した。死亡は3例(平均生存期間5ヶ月), 無症状で診断された2例は寛解し, 2009年1月現在も存命中である。

D. 考察

Pre-HAART時代とHAART時代では中枢神経合併症の頻度は減少しているが, 絶対数は増加していた。ほとんどの症例で, 中枢神経合併症の発症や診断以前には, HIV感染症に対して適切な医療を受けていなかった。HAART時代では以下に述べる通り, NeuroAIDSに罹患しても治療介入によって予後を改善するため, より早期に正確な診断を下すことが重要である。中枢神経合併症症例は大多数がCD4が $100/\mu$ l以下であることから, HAART導入時に神経徴候を欠いても頭部MRIや髄液検査をスクリーニングすることが有用であると考えられる。また, 診断困難例に対しては脳生検を施行し病理診断を下すべきであるが, 脳生検には合併症のリスクが伴う。より低侵襲で感度及び特異度に優れた診断方法の必要が望まれる。

治療について, TEはサルファジアジンおよびピリメサミン投与が確立されているが, 重篤な副反応によって予後不良となる症例があり, より安全性の高い治療法の確立が望まれる。PMLでは可及的速やかなHAART導入によって回復の可能性が示されたが, 治療としては不十分と考えられた。PCNSLについては早期診断例に対するHAARTおよび放射線照射の有効性が示唆された。

E. 結論

当院におけるTE, PML, PCNSLについて検討した。HAART時代では発症率は低下していたが症例数は増加していた。TEの治療では治療中断せざるをえない重篤な合併症を認められた。PCNSLに対しては脳生検にかわる診断方法の開発が望まれた。PMLおよびPCNSLについては早期診断と速やかなHAART導入によって従来きわめて不良であった予後を改善する可能性がある。

F. 研究発表

- 論文発表
 - 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例の臨床的特徴と経過. 臨床神経2008;48:173-178
 - 向井栄一郎, 市原周, 吉田真理, 橋詰良夫, 小池春樹: 心筋症で発症したトランスサイレチン型アミロイドーシス (Val94Gly) の1剖検例. 神経内科 2007;67:171-177
 - 向井栄一郎: 平山病の画像診断. 神経内科 2006;65:231-237
 - 向井栄一郎, 長田成幸, 小林麗, 山本春光, 中里雅光: 心筋症を合併したトランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチーの2例. 神経内科 2006;65:183-18
- 学会発表
 - 橋本里奈, 向井栄一郎, 間宮均人, 濱口元洋: 当院での10年間におけるHIV感染症に伴う中枢神経合併症. 第103回日本内科学会総会. 2006年4月 横浜
 - 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症例についての臨床的検討. 第47回日本神経学会総会. 2006年5月 東京
 - 橋本里奈, 向井栄一郎, 間宮均人, 横幕能行, 濱口元洋: AIDSに伴うトキソプラズマ脳炎. 第48回日本神経学会総会. 2007年5月 名古屋
 - 橋本里奈, 向井栄一郎, 横幕能行, 間宮均人, 濱口元洋: HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症5症例についての臨床的検討. 第49回日本神経学会総会. 2008年5月 横浜
 - 橋本里奈: HAARTと神経日和見感染症. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会. 2008年11月 大阪

G. 知的所有権の取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

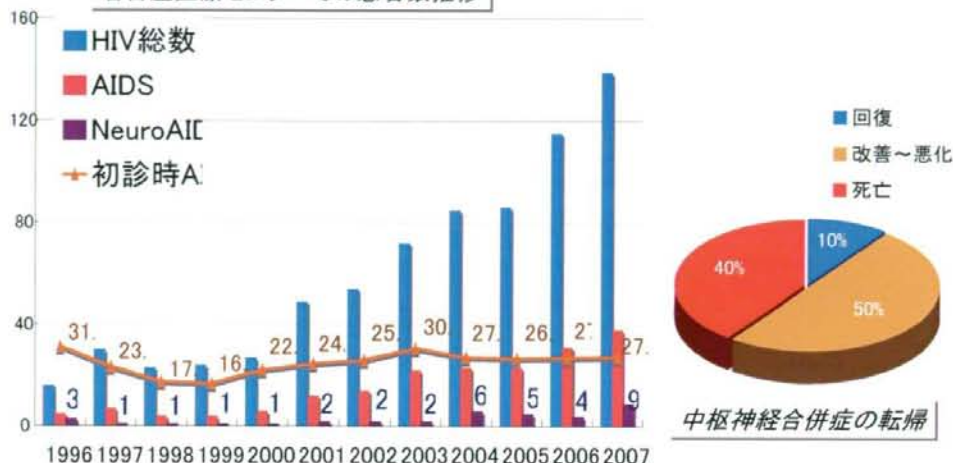
HIV/AIDSにおける中枢神経合併症の検討

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

国立病院機構名古屋医療センター神経内科 向井栄一郎

名古屋医療センターでの患者数推移



HAARTの普及によってHIV感染症における中枢神経合併症の頻度は減少しているが、本邦ではHIV感染症の症例数は増加しており、今後も中枢神経合併症の絶対数は増加すると予想される。中枢神経合併症の予後は不良とされてきたが、本邦での報告は限られている。HIV/AIDS感染症における中枢神経合併症の症例について臨床的に検討しその特徴を明らかにすることを目的とした。

1996年1月から2007年12月までの間にHIV東海北陸ブロック拠点病院である名古屋医療センター（以下当院）を受診したHIV感染症のうち、中枢神経合併症ありと診断された症例を対象とした。神経内科医による神経学的診察、画像検査、髄液検査等を行い、臨床経過を記録した。

左図は当院での上記期間でのHIV、AIDS、神経合併症の症例数の推移を示している。1996年1月から2007年12月の間に当院を受診したHIV感染症は720症例（うちAIDSは218症例）で、中枢神経合併症ありと診断された38症例のうちTEは7例、PMLは5例、PCNSLは5例（AIDSの2.3%）に認めた。HAART普及に伴い、AIDS症例の神経合併症の頻度は36.8%から13.3%に減少しているが、HIV/AIDS症例の急激な増加に伴い絶対数は増加していた。

中枢神経合併症38症例のうちAIDS期36症例の予後を検討したものが右図である。40%が死亡し、後遺症なく回復したものは10%ときわめて予後不良と言える結果であった。トキソプラズマ脳炎は8例中3例死亡、HIV脳症は6例全例が生存だが社会復帰は1例のみ、進行性多巣性白質脳症5は例中4例死亡、クリプトコッカス髄膜炎は4例中3例死亡、脳原発悪性リンパ腫5例中3例死亡であった。PMLでは早期診断と可及的速やかなHAART導入、PCNSLでは無症候期での早期診断とHAART/放射線療法の併用が予後を改善する可能性が示唆された。

HAART導入によるHIV神経合併症の変化と今後の問題点

研究分担者 岸田修二 東京都立駒込病院脳神経内科 部長

研究要旨：

HAART導入前後のHIV神経合併症を自験例のべ345名から解析し、次いでHIV神経合併症の重要なエイズ脳症の問題を取り上げた。HAART治療中の場合には重篤なHIV原発性疾患、日和見性神経疾患、脳原発悪性リンパ腫などの発症は極めて少ない。しかし新たに治療薬の副作用としての脳血管障害の増加と免疫再構築症候群が危惧される。また重篤な認知症とは異なり、軽症から中等症の遷延性脳症がみられ、その成因に免疫不全の進行した段階でのHAART開始、特に中枢神経移行性の低い薬剤内容のHAART処方に関与している可能性がある。NeuroAIDSに対する認識と、対策は漸増しているわが国のエイズ対策で重要である。

A. 研究目的

わが国ではHIV/AIDS患者が増加傾向にある。神経系はHIV/AIDS患者に高率に合併し、しかも機能的・生命的予後が極めて悪いものが多い。AIDSを発症して初めてHIV感染と診断される症例も多く、神経障害を初発とする例も多い。そこでまずHAARTを受けている患者にみられる神経合併症と無治療者にみられる神経合併症を比較検討することにより、HIV感染早期発見・治療の重要性を指摘する。次いでHIVが直接関与したエイズ認知症はHAART導入後減少したものの軽症型である認知障害が依然として多くみられているとの報告があるが、わが国では神経障害に対する警戒感が少なく、認知症に関しても関心が少ない。HAART治療中でもHAART処方内容如何により認知症が発症しうることを示し、そしてHAART治療中に発症する脳症の成因を検討し対策を考慮する。

B. 研究方法

① 1987年～2006年12月末までの神経症状を有するHIV感染者自験例延べ345名（HAART無治療者294名、治療中51名）をHAART治療の有無から、合併神経症状をHIV原発性、日和

見感染性、悪性腫瘍、血管障害、その他中枢神経症状、末梢神経筋系に関して分析した。
②HAART治療中に発症した認知障害に関してその成因を検討し、対策を考慮した。

（倫理面への配慮）

匿名での報告であり、個人は特定出来ない
ので問題はないと考えられる。

C. 研究結果

①HAART無治療者とHAART治療中患者の神経合併症の比較では、表1に示すように抗レトロウイルス剤未治療患者では高率にHIV痴呆、日和見感染症、脳原発悪性腫瘍が発生するが、治療中患者ではそれら神経合併症は激減している。HAART治療中患者に発症する日和見感染症は免疫再構築症候群として顕性化した日和見感染症か薬剤耐性例での日和見感染症である。さらにHAART治療者には脳血管障害が増加していた。末梢神経系ではHAART治療患者では薬剤性神経障害が増加していた。

②HAART治療中発症した認知障害3例から以下のような特徴が得られた。

a)3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 $<100/\mu\text{L}$ 以下になりHAARTが開始された。b)2例は血漿HIV抑制が不十分のうち1例は髄液HIV $>$ 血漿HIV負荷量を示した。1例は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。c)髄液中のHIV抑制不十分例での脳症を発症した2例は抑制例より認知障害が高度であった。d)脳MRI画像上白質脳症を呈した例1例、髄液細胞数、蛋白上昇を示した例が2例あった。e)中枢神経移行性の高いHAART処方への変更により認知症状の改善が認められた

D. 考察

HAART導入後重篤なHIV脳症や日和見感染症などが激減してきた。今回HAART未治療者と治療中患者の比較をみてもHAART治療者ではHIV原発性中枢・末梢神経疾患、日和見感染性中枢・末梢神経疾患、悪性腫瘍の発症が抑制されることが分かる。HAART治療者で発症する日和見感染症は少数のHAART失敗例かあるいは免疫再構築によって顕性化した神経症状であるが、中枢神経系障害では脳血管障害の発症率が高くなって来ていることがあげられる。治療薬による脂質・糖代謝障害が関与しているものと推察され、今後引き続きこの種の合併症に関しては注意を払い調査する必要性と、その成因、対策を講じる必要がある。

HAART導入後上記に述べたように日和見感染症や悪性リンパ腫が激減した。また重篤な認知症の発症頻度も減少したが、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が指摘されている。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。抗レトロウイルス剤の中には中枢神経移行性が乏しいものがあり、

このような薬剤を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。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。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。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、結果としてエイズ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であるとの意見がある。今回検討した症例は3例ともAIDS発症後にHAARTを開始した症例であり、髄液細胞増加を示すものが2例あり、その上髄液HIV抑制が不十分例やCD4(+)リンパ球も回復が悪く、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一因かも知れない。免疫不全進行例でのHAART開始は中枢神経移行性も考えた処方内容が望ましい。

E. 結論

HIV感染治療にHAARTが導入されて以来重篤なエイズ脳症ほか神経合併症の発症頻度は減少した。しかし軽症型の認知障害の有病率は高く、また治療薬の副作用としての血管障害の増加や今回十分述べなかった免疫再構

築症候群が発症するといった問題点が出てきた。わが国ではHIV感染患者が増加、特にHIV感染を知らないで、あるいは治療を自己中断してAIDSを発症してくる患者の割合が増加し続けている。これらの患者は原発性あるいは日和見性神経疾患を初発症状として受診するかも知れない。神経疾患の多彩さは

HAART導入前と同様である。HAART導入により臨床的・病理学的に従来より診断・治療が複雑性を増してきている。神経合併症は今後も重要なHIV合併症であり、NeuroAIDSの発症機構の解明と治療戦略は、延命化したHIV感染症にとって最も重要な課題である。

表1. HAART治療の有無での主な中枢神経合併症の比較
(中枢神経のみではHAART未治療者241名、治療中34名)

	HAART		合計
	(-)241例	(+)34例	
HIV痴呆	40(17%)	0	40
中枢神経日和見感染症	97(40%)	8(24%)	105
脳原発悪性リンパ腫	29(12%)	2(6%)	31
脳血管障害	16(7%)	9(26%)	25

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岸田修二: AIDSに伴う脳炎・脳症. 日内会誌 95:1286-1290, 2006
- 2) 大田恵子, 岸田修二: 免疫再構築症候群. *Brain Nerve* 59:1355-1362, 2007.
- 3) 中川正法, 出雲修二, 岸田修二: わが国におけるNeuroAIDSの現状と今後の課題. *Neuroimmunology* 15:203-207, 2007.
- 4) 岸田修二: AIDS患者では細胞性免疫低下のために髄液墨汁染色やクリプトコッカス抗原が陰性になるのでしょうか? *Brain Nerve* 59:1300, 2007.
- 5) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S: Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of

HAART. *臨床神経* 47:491-496, 2007.

- 6) 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

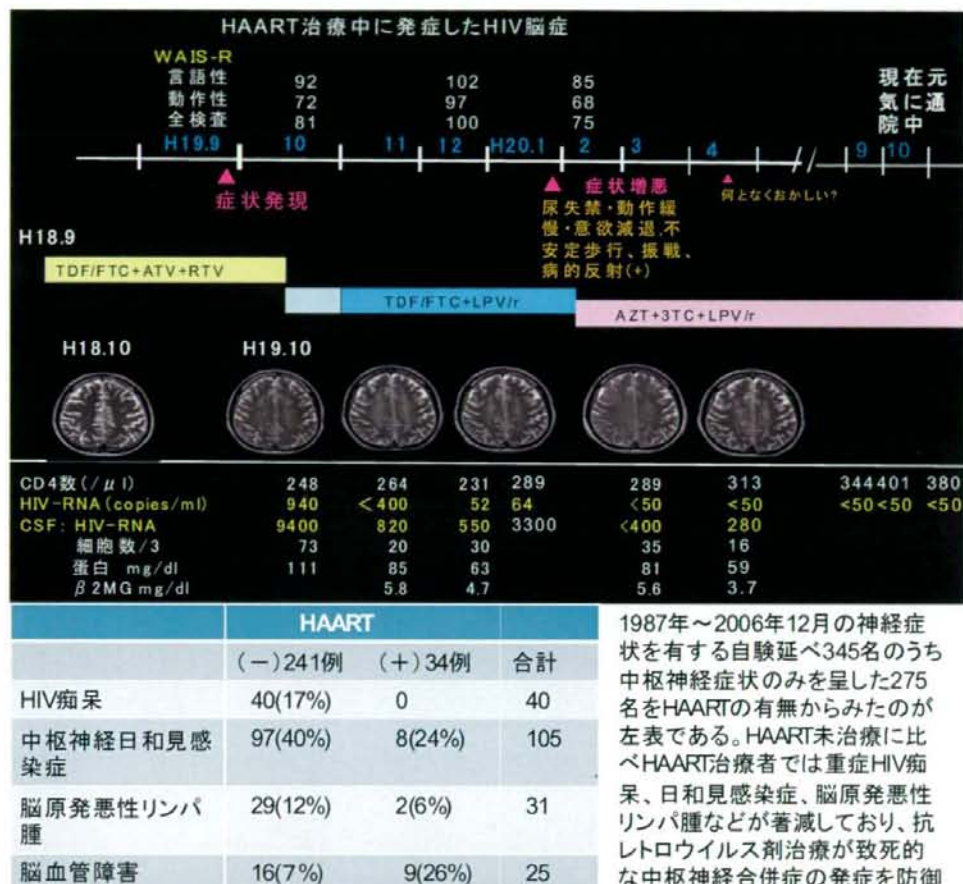
- 1) 柳沢如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤 篤, 岸田修二: 当院におけるクリプトコッカス髄膜炎の臨床像とHAART導入時期の検討. 第21回日本エイズ学会総会. 2007年11月
- 2) 岸田修二: HIV関連中枢神経日和見感染症にHAART導入後免疫再構築反応を生じた4例. 非免疫再構築例との比較検討. 第12回日本神経感染症学会. 2007年10月
- 3) 岸田修二, 大田恵子: HAART治療中のHIV感染者の神経合併症の解析. 無治療者との比較. 第48回日本神経学会総会. 2007年5月
- 4) 岸田修二: HAART導入後の神経系AIDSとその関連疾患. 真菌性髄膜炎を含めて. 第13回日本神経感染症学会総会. 2008年10月.
- 5) 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.

G. 知的所有権の取得状況

なし

HAART導入によるHIV神経合併症の変化と今後の問題点

東京都立駒込病院脳神経内科 岸田修二



していることがわかる。HAART治療者での日和見感染症は免疫再構築症候群や薬剤耐性での発症者であり、さらに神経合併症として脳血管障害患者の比率が増加している。HAART未治療者の中枢神経合併症にHAARTが開始されると免疫再構築症候群を発症し逆説的に増悪してしまうことがよく見られる。HAARTの問題点として免疫再構築症候群や脳血管障害などの発症機構の解明や治療戦略が求められる。さらに重要なことは上図に記載したようにHAART治療中でも軽症から中等度脳症が発症しうることである。欧米ではHAART導入後重症痴呆は激減したが軽症HIV脳症ないし認知障害患者が増加しているとの指摘がある。上図に示すように髄液HIV負荷量が末梢より高い場合がある。AIDSの時期からのHAART開始は中枢神経内にHIVが残存し、特に中枢神経移行性の悪いHAART処方では中枢神経内で遷延性の病理変化が進行し、慢性脳症を発症するかもしれない。

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

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：

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た。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た。EAAT-2 発現低下の見られた例ではサル、ヒトともに AQP4 は斑状の染色性低下が見られ、EAAT-2 の染色パターンと合わせて類似していた。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。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。一方、HIV 脳症の炎症性病変の発症病態として TNF- α 、IL-1 β などの炎症惹起性サイトカインの関与が想定されている。今回、剖検例を検索し、HIV 脳炎病巣に TNF- α 、IL-1 β 発現細胞の存在が確認された。特に IL-1 β は病変を形成する HIV-1 感染細胞の、HIV 脳炎に特徴的な多核巨細胞に一致して強く発現しており、HIV 脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与していることが想定された。

研究協力者：

鹿児島大学難治ウイルス研分子病理
 邢 惠琴 早川 仁
 有島志保 久保田龍二
国立感染研エイズ研究センター
 森 一泰 杉本智恵
ウィーン大学神経学研究
 Elen Gelpi, Herbert Budka

A. 研究目的

我々はサルエイズモデル、ヒト剖検脳を用いた解析をすすめ、エイズ脳症の病理像として知られている HIV 脳炎と大脳皮質の変性病態が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。これらの結果を踏まえ、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、エイズ脳症皮質変性病態への関与を検討した。また、HIV 脳炎病変については炎症惹起性

サイトカインIL-1・、TNF-・の炎症病変形成への関与を同様に免疫組織染色にて解析した。

B. 研究方法

AQP4の検索には、T細胞指向性ウイルスSIVmac239, およびSHIV-RTを感染させたエイズを発症したサル8頭について、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。

炎症性病変については、マクロファージ指向性ウイルスSIV239env/MERTを感染させたサル2頭と、非感染サル3頭をコントロールとした。ウィーン剖検例はHIV脳炎病変のある11例について、CD3、CD20、CD68、IL-1・、TNF-・、SIVenvgp160/gp32に対する抗体を用いて免疫染色し、さらにミクログリア結節病変についてIL-1とSIVenvgp160/gp32の二重免疫染色をおこない、光顕にて観察した。

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はニューロピルにびまん性に染色され、血管周囲で強調されていた。EAAT-2発現低下の見られた例ではサルモデル、ヒト剖検例ともに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。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。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。サイトカインの検索では、HIV脳炎群でIL

-1・は主にHIV脳炎のミクログリア結節を形成する多核巨細胞で発現しており、TNF-・は血管周囲の浸潤単核球で強く発現していた。連続切片での検討では、IL-1・陽性細胞の分布はほぼHIV-p24陽性細胞の分布と類似しており、IL-1・はHIV-1感染細胞に発現しているものと思われた。TNF-・強陽性細胞の分布は血管周囲に集積するIba1陽性小円形細胞と類似しており、浸潤マクロファージが主なTNF-・発現細胞であると思われた。HIV脳炎所見がなく、ミクログリアが瀰漫性に増生している皮質にはTNF-・、IL-1・の発現は見られなかった。サルモデルでもTNF-・、IL-1・は炎症性病変で観察されたが、ウイルス感染細胞とは一致しなかった。

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、ニューロピルにびまん性に発現が見られたことはAQP4がニューロピ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. Neurovirology, 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ピ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しめしていた。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のニューロピ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。

一方、HIV脳症の発症病態の一つとしてTNF- α 、IL-1 β などの炎症惹起性サイトカインの関与が想定されており、その発現はHIV脳炎病変を形成する細胞であることが報告されている。今回のウィーン大学剖検例の検索でもHIV脳炎病巣にTNF- α 、IL-1 β 発現細胞の存在が確認された。特にIL-1 β は病変を形成するHIV-1感染細胞の、HIV脳炎に特徴的な多核巨細胞に一致して強く発現しており、HIV脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与していることが想定される。一方TNF- α は主に浸潤マクロファージに発現しており、発現がみられる病巣の周囲の細胞にアポトーシスは観察されず、TNF- α は必ずしもHIV脳症を特徴付ける因子ではないように思われる。

大脳皮質に瀰漫性に増勢するIba1陽性ミクログリアやHIV脳炎周囲の非感染ミクログリアにIL-1 β 、TNF- α の発現は認められなかった。大脳皮質の変性病変における活性化ミクログリアの役割について我々は神経保護作用を担っている可能性を想定しているが、HIV脳炎における活性化ミクログリアの役割についても検討が必要である。

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。

HIV脳炎病巣においてIL-1 β は病変を形成するHIV-1感染細胞・多核巨細胞に一致して強く発現しており、HIV脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与していることが想定される。

F. 健康危険情報

本研究によって得られた成果の中で、健康危険情報に該当する事項は特に含まれていない。

G. 研究発表

英文原著

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. *J Neuropathol Exp Neurol*. 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* 2009; 29:13-19.

口頭発表

国際学会

- 1) Izumo S, Xing HQ, Kubota R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Role of glial cells in central nervous system injury of human retroviral

infection. 13th International Conference of Human Retrovirology. June 2007, Hakone.

- 2) Izumo S, Xing HQ, Kuboda R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Workshop: HIV encephalitis and diffuse microglial activation occur independently in the brain of HIV-1 infected patients. The 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, USA, Sep. 2006.
- 3) Izumo S, Xing HQ, Kuboda R, Hayakawa H, Gelpi E, Budka H. Workshop: Microglial activation is correlated with decreased expression of EAAT-2 in the cerebral cortex of HIV-1 infected patients: A neuroprotective role of microglia in AIDS encephalopathy. The 8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, Japan, Oct. 2006.

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。
- 4) 出雲周二。教育講演 02。HIV 感染における神経障害: エイズ脳症の発症機序を中心に。第 21 回日本エイズ学会学術集会。2007 年 11 月。広島
- 5) 出雲周二、邢 惠琴、早川 仁、久保田龍二、Elen Gelpi、Herbert Budka。炎症性サイトカイン TNF- α と IL-1 β のエイズ脳症への関与: ヒト剖検例での検討。第 48 回日本神経学会総会 2007 年 5 月、名古屋。
- 6) HuiQin Xing、早川 仁、久保田龍二、笠井武史、Herbert Budka、出雲周二。HIV 脳炎病変と大脳皮質変性はエイズ患者脳に独立して生じる: ヒト剖検例での検討。第 47 回日本神経学会。2006 年、東京。
- 7) 邢 惠琴、早川 仁、久保田龍二、Elen Gelpi、Herbert Budka、出雲周二。エイズ脳症大脳皮質病変における GLT-1 低下とミクログリアの活性化: 剖検脳組織定量的解析。第 47 回日本神経病理学会。2006 年、岡山。

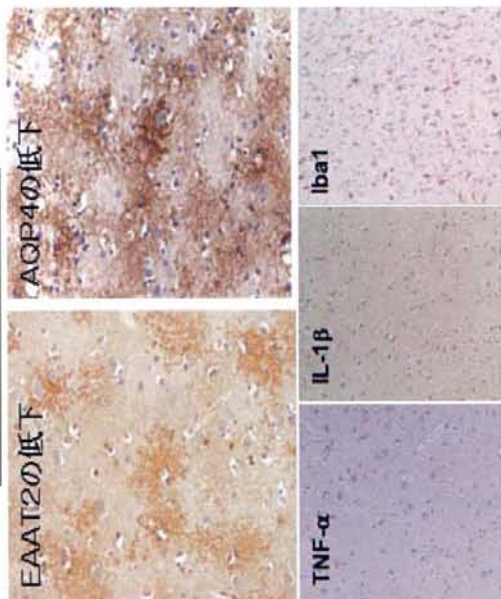
エイズ対策研究事業「Neuro AIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築研究」班

サルエイズモデルとヒト剖検例を用いたエイズ脳症発症機序の解析

鹿児島大学難治ウイルス研 出雲周二

国立感染症、ウィーン大学との共同研究により、エイズ脳症には独立した二つの病態があることを見だし、その発症病態を解析した。

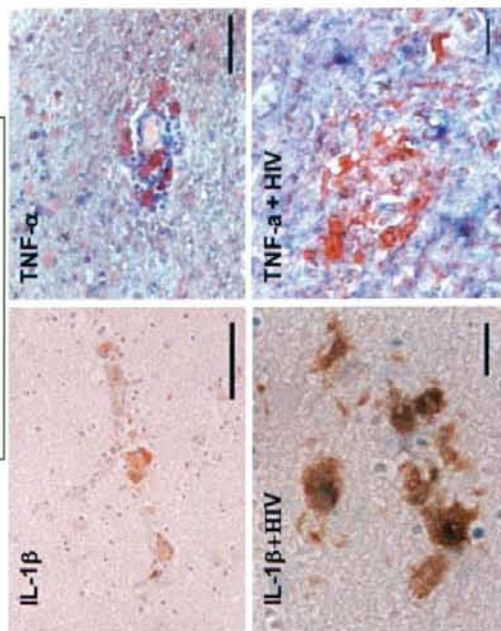
大脳皮質の変性病態



ウイルス感染細胞の局在と関係なくアストロサイトの一次的障害が生じており、神経細胞保護のためにミクログリアが活性化している

Xing HQ, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2009; 68:199-209.
Xing HQ, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2008;67: 600-611.

炎症性病態 (HIV脳炎)



HIV脳炎病巣においてIL-1βはHIV-1感染細胞・多核巨細胞に一致して強く発現しており、HIV脳炎の炎症の持続、組織の変性に関与している。

Xing HQ, et al. Neuropathology. 2009 in press
Xing HQ, et al. Neuropathology 2009;29:13-19

HAART治療下で緩やかに進行するHIV脳炎、あるいは免疫再構築に伴う激しいHIV脳炎の増加が予想される

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸田修二	HIV脳症・日和見感染症の最新の治療法は、	岡本幸一 棚橋紀夫 水澤英洋	EBM神経疾患の治療. 2 007-2008	中外医学書	東京	2007	184-189

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
Itoh K, Shiga K, Shimizu K, Muranishi M, Nakagawa M, Fushiki S.	Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics	Acta Neuropathol	111	39-45	2006
Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, Nishimura T, Nakajima K, Nakagawa M.	Microbleeds in Alzheimer Disease Are More Related to Cerebral Amyloid Angiopathy than Cerebrovascular Disease	Dement Geriatr Cogn Disord	22	8-14	2006
Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM.	Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease	Biochem Biophys Res Commun	349	162-166	2006
西萩 恵、近藤正樹、橋本幸、中川正法。	WAIS-Rのプロフィールを用いた mild cognitive impairment とアルツハイマー型痴呆の比較	認知神経科学	8	61-66	2006
Nose H, Saito M, Usuku K, Sabouri AH, Matsuzaki T, Kubota R, Eiraku N, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Osame M.	Clinical symptoms and the odds of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in healthy virus carriers: application of best-fit logistic regression equation based on host genotype, age, and provirus load	J Neurovirol	12(3)	171-177	2006

Saito M, Nose H, Usuku K, Sabouri AH, Matsuzaki T, Izumo S, Arimura K, Osame M.	Flow cytometry evaluation of the T-cell receptor Vbeta repertoire among human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infected individuals: effect of interferon alpha therapy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)	J Neurol Sci	246(1-2)	37-43	2006
出雲周二、久保田龍二、Hui Qin Xing.	レトロウイルス感染と神経疾患.	脳と神経	58	595-604	2006
岸田修二	AIDSに伴う脳炎・脳症	日内会誌	95 (7)	1286-1290	2006
Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itoyama Y, Kira J, Osame M.	Safety and efficacy of interferon- α in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.	J. Neurovirol.	13	364-372	2007
中川正法, 出雲周二, 岸田修二.	わが国におけるNeuroAIDSの現状と今後の課題	Neuroimmunology	15	203-207	2007
岸田修二	HIV脳症・進行性多巣性白質脳症	Brain Medical	19	231-237	2007
大田恵子, 岸田修二	免疫再構築症候群. 中枢神経合併症を中心に	Brain Nerve	59(2)	1355-1362	2007
岸田修二	AIDS患者では細胞性免疫低下のために髄液墨汁染色やクリプトコッカス抗原が陰性になるのでしょうか?	Brain Nerve	59(11)	1300	2007
頼高朝子 大田恵子 岸田修二	Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART	臨床神経	47(8)	491-496	2007
船田信顕	AIDSにみられる脊髄障害	脊椎脊髄ジャーナル	20(4)	293-296	2007
Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, et al.	Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan.	Jpn J Infect Dis	60(2-3)	113-117	2007

Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T., et al.	Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan.	Antiviral Res	75(1)	75-82	2007
藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 伊部史郎, 浅黄 司, 伊藤敏広, 他.	日本におけるHIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ	日本エイズ学会誌	9	136-146	2007
新宅雅幸	中枢神経系HIV感染症の病理：近年の動向	病理と臨床	25(11)	1119-1123	2007
新宅雅幸	後天性脳トキソプラズマ症	Clinical Neuroscience	24(11)	1202-1203	2007
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, 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
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
石井亮太郎、滋 賀健介、諫山玲 名、細見明子、 徳田隆彦、中川 正法	急性期初回髄液検査で細胞 数が正常であったHIV関連無 菌性髄膜炎	臨床神経	49	100-103	2009

資料 1

平成18年度 総括研究報告書