

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 神経病態制御学 教授

研究要旨：多くの先進諸国でAIDS患者が減少傾向になっているが、わが国ではHIV感染者・ADIS患者が増加することが予測されている。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、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目的とする。今年度は、1）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ルの作成、2）感染者が継続して受診しやすい環境整備の検討、3）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を行い、体制が整った施設からHIV感染者の長期フォローアップを開始した。また、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。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す。

分担研究者：

鹿児島大学大学院歯学総合研究科
教授 出雲周二
同志社大学文学部心理学
教授 鈴木直人
都立駒込病院 脳神経内科部長
岸田修二
都立駒込病院 病理科部長
船田信顕
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
京都府立医科大学臨床検査部・
感染対策部 助教授 藤田直久

A. 研究目的

多くの先進諸国でAIDS患者が減少傾向になっているが、わが国ではHIV感染者・ADIS患者が増加することが予測されている。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を目指すものである。

B. 研究方法

HIV感染者が集中している施設および地域的特性を考慮し、当面は都立駒込病

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、京都府立医科大学附属病院の感染症・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すめる。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に必要でかつ現実的な高次脳機能検査やMRI検査等を含むフォローアッププロトコルを作成する。また、感染者が継続して受診しやすい環境整備の方法を検討する。各地域の大学病院とも協力して、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を構築していく。体制が整った施設から、HIV感染者の長期フォローアップを開始する。HIV感染者の長期フォローアップを通じて、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。また、AIDS関連死亡例についての分子病理学的検討を行う。

(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

3年計画の初年度である平成18年度は、HIV感染者が集中している関東、中部、関西地区の施設を中心に神経内科医、感染症・免疫内科医、臨床心理士、コーディネーターなどと協力体制を構築するために2回の研究者会議を開催した。更に、

高次脳機能の検査について講習会を2回行い施設間の統一を図り、約1時間以内に実施可能な高次脳機能検査バッテリー (IHDS:国際的痴呆スケール(5~10分)、総合認知機能:MMSE(5~10分)、遂行機能:Raven's Matrices(5~10分)、記憶:Rey-Osterrieth complex figure test(5~6分)・数唱(WMS)、複雑注意能力:符号問題(90秒)、WAIS-R(5~6分)、視空間能力:Draw a Clock Test(5分)、言語機能:Word Fluency Test(3分)など)を作成した。さらに、HIV感染者の長期フォローアップのための神経学的検査を含むプロトコル作成(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)を行った。

AIDS関連死亡例については、研究班の病理研究者間での症例検討を行った。

本研究に関して各施設の倫理委員会の承認を得た。

D. 考察・自己評価

長期フォローアップのためのプロトコルを作成する上で、高次脳機能の評価法が問題となった。被験者が受け入れ可能な実施時間、内容を検討した。最終的に1時間以内で実施可能で、国際的な比較も可能な検査バッテリーを作成した。また、神経学的検査を含む長期フォローアッププロトコルを作成したが、このプロトコルがHIV感染者に適応可能かどうか、費用負担の問題も含めて臨床的に検討していく必要がある。

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を強化し、今後、具体的に分子病理学的検討を共同で行っていく必要がある。

本年度は3年計画の初年度であり、研究者間の協力体制の構築と高次脳機能検査のプロトコルの作成とその具体的実施方法についての施設間の統一をはかった。一方、本研究に関する各施設の倫理委員会の承認に時間を要したために具体的にHIV感染者の研究参加への承諾を得るまでには至っていない。したがって、現在の進捗状況は当初の計画の80%程度

と考えている。

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る。また、今年度の研究にて、日本有数のHIV感染者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および同志社大学心理学教室との協力体制が出来たことはNeuroAIDSの研究を進める上で重要な進歩と考える。

以下の点を今後計画している。

HIV感染者のフォローアップ体制の構築：

平成19年度以降は 協力体制を整えた都立駒込病院、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5医療機関で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。特に、今回作成した高次脳機能の評価のための検査を行い、その妥当性を検証する。その結果を踏まえて、本格的にHIV感染者の長期フォローアップを開始する。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）を行う。第3年度には、HIV感染者の長期フォローアップ体制の完成を目指す。HIV感染者の長期フォローアップを通じて、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。

病理解剖例での神経病理学的解析：

平成19年度以降も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い、その病態解明を進める。

更に、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。

E. 結論

初年度である今年度は、HIV感染者の長期フォローアップ体制のスタート台を構築できたと考える。本研究は、NeuroAIDS発症の前向き調査、分子病理学的、免疫学的解析による発症機序の解明、発症機序に基づいた診断法・治療法の開発に貢献するものである。特に、脳症に関しては、高次脳機能検査法を用いて脳症の早期発見システムを構築し、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。

F. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

G. 研究発表

中川正法

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 西萩 恵、近藤正樹、橋本 宰、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.

出雲周二

- 1) 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.
- 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.

岸田修二

- 1) 岸田修二: AIDSに伴う脳炎・脳症。日内会誌 95:1286-1290, 2006.

船田信顕

- 1) 堀口慎一郎、岸田修二、船田信顕他.

非定型抗酸菌による肉芽腫性脳室炎に脳悪性リンパ腫の合併をきたしたと考えられる1剖検例。第95回日本病理学会総会、2006年、東京。

白阪 琢磨

- 1) Sakai M, Uegaki T, Iwai Y, Sasakawa A, Mori M, Zenichi H, Uehira T, Makie T, Sirasaka T: Highly Active Antiretroviral Therapy for Patients with HIV-1-Associated Dementia :Follow up imaging findings, 44th American Society of Neuroradiology, April 29- May 5, 2006, San Diego USA.
- 2) 上平朝子、笹川淳、椎木創一、竹田雅司、富成伸二郎、渡邊大、牧江 俊雄、山本善彦、真野能幸、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、2006年、東京
- 3) 酒井美緒、渡辺嘉之、御供政紀、細木拓野、白阪琢磨、上垣忠明、樋口孝次: HIV-1 associated dementia の診断および抗HIV療法効果判定における画像診断有用性の検討。第65回日本医学放射線学会学術集会、2006年、横浜。
- 4) 酒井 美緒、渡辺 嘉之、御供 政紀、細木 拓野、白阪 琢磨、上垣 忠明、樋口孝次: HIV-1 associated dementia の診断および抗HIV療法効果判定における画像診断有用性の検討。第65回日本医学放射線学会学術集会、2006年、横浜。

古川良尚

- 1) AIDS発症後に原発性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

資料 2

平成19年度 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：HIV感染症は、高活性抗レトロウイルス療法（HAART）により「コントロール可能な慢性疾患」へと変貌したが、HAARTに関連する新たな神経障害が問題となっている。第2年度である今年度は、本研究班で作成した神経学的検査を含むプロトコルに基づいてHIV感染者の神経内科的フォローアップを開始した。古川班員は、神経学的に異常がないHIV感染者においても側頭葉・前頭葉の血流低下が見られたことを報告した。向井班員らは、HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症（PML）5症例についての臨床的検討が行われ、HIV感染症における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と報告された。岸田班員からは、HAART治療中に発症したHIV脳症が報告され、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、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、薬剤選択などを考慮する必要があることが強調された。鈴木班員らは、軽度認知障害を示すHIV感染者の早期発見と進行予防・治療を目的として、まず非HIV感染患軽度認知障害者への早期介入の試みを行い、その有用性を検証中である。AIDS関連死亡例では、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について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-1 β のエイズ脳症への関与について研究を進めている。

分担研究者

鹿児島大学大学院歯学総合研究科
教授 出雲周二
同志社大学文学部心理学
教授 鈴木直人
都立駒込病院 脳神経内科
部長 岸田修二
都立駒込病院 病理科
部長 船田信顕
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

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昨年度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症例について検討会を行い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

3年計画の2年目である平成19年度は、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において、昨年度本研究班で作成した神経学的検査を含むプロトコール（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開始した。現在、各施設5名程度のフォローアップ登録を行っている。また、2回の研究者会議を開催し、フォローアップ体制の問題点および症例検討を行った。この検討会には、AIDS関連の神経内科医、神経病理医が充分ではない仙台医療センターからもAIDS関連剖検例を提示し症例検討を行った。

古川班員は、HIV感染者5例の神経学的所見及び画像所見を提示、神経学的に異常がないHIV感染者においても検査を施行した4例全例で側頭葉・前頭葉の血流低下が見られたことを報告した。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、治療に苦慮している症例の提示があり、今後の治療法について班会議で検討した。向井班員らは、HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症（PML）5症例についての臨床的検討が行われ、HIV感染症における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と報告された。岸田班員からは、HAART治療中に発症したHIV関連認知運動コンプレックス（HIV脳症）の1例が報告され、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が強調された。

昨年度本研究班で作成した高次脳機能検査法の有用性についてはまだ結論を出すに至っていないが、古川班員より脳血流検査の有用性とIHDS（国際的痴呆スケール）の不十分さが指摘された。鈴木班員らは、軽度認知障害を示すHIV感染者の早期発見と進行予防・治療を目的として、まず非HIV感染患軽度認知障害者への早期介入の試みを行い、その有用性を検証中である。

AIDS関連死亡例の検討では、白阪班員、向井班員、新宅研究協力者の各施設または関連施設より、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提示があり、研究会議で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-1 β のエイズ脳症への関与について研究を進めている。

D. 考察・自己評価

昨年度作成した長期フォローアップ用プロトコールに基づいて、具体的にHIV感染者の神経内科的フォローアップを開始した。フォローアップ研究の中で、神経内科的に異常がないHIV感染者でも比較的初期より脳血流の低下が見られることが明らかとなった。その高次脳機能の評価の上では、国際的に使用されているIHDSでは検出感度が不十分であることが示唆された。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については現時点では結論は出せず更なる検討が必要である。

HAARTと神経障害の関連が大きな問題となっている。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、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る、本研究班の主要な課題となっている。

神経学的検査を含む長期フォローアップ体制を構築する上で検査費用負担の問題がフォローアップエントリーの障害であるこ

とも新たためて強調された。頭部MRI、RIを用いる脳血流検査などを行った場合、3割負担として約4万円の自己負担となる。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ている。

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徐々に出来つつあり、今後も具体的な共同研究を行っていく必要がある。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るものと考えられる。

達成度について

本年度は3年計画の2年目であり、HIV患者長期フォローアップを具体的に開始し、若干の知見が得られつつある。研究者間の協力体制は研究班員以外の施設にも徐々に広がりつつあり、AIDS関連死の剖検例も増加しつつある。しかし、フォローアップにエントリーしたHIV感染者数は20名未満に留まっている。したがって、現在の進捗状況は当初の計画の60%程度と考えている。

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：

平成20年度は、関連機関での神経内科的フォローアップ研究参加者の増加を可能な限り追求する。その上で、作成した高次脳機能評価法の妥当性を検証する。その結果を踏まえて、本格的にHIV感染者の長期フォローアップを開始する。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）を行う。HIV感染者の長期フォローアップを通じて、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。

病理解剖例での神経病理学的解析：

平成20年度も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い、その病態解明を進める。更に、サルエイ

イズモデルとの比較研究も含めた総合的検討を行い、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。

E. 結論

第2年度である今年度は、HIV感染者の長期フォローアップ体制を具体的スタートさせ、若干の知見を得た。本研究は、NeuroAIDS発症の前向き調査、分子病理学的、免疫学的解析による発症機序の解明、発症機序に基づいた診断法・治療法の開発に貢献するものである。特に、HAART開始前後の脳症に関して高次脳機能検査法を用いて脳症の早期発見システムを構築し、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。

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) 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.
- 2) 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.

口頭発表

- 1) 近藤正樹, 水野敏樹, 中川正法, 新修正 Wisconsin card sorting testで示されるMCI患者の高次脳機能障害と脳血流低下の検討. 第49回日本老年医学会学術集会. 2007年6月21日;札幌.
- 2) 西萩恵, 近藤正樹, 鈴木直人, 中川正法. 2年間にわたる軽症認知障害患者への早期介入の試み. 第9回日本早期認知症学会大会. 2007年9月15日;福井.
- 3) Kondo M, Mizuno T, Watanabe Y, Harada S, Takeda K, Nakagawa M. Clinical risk factors for Dementia of Alzheimer type in Japanese memory clinic. IPA 2007 Osaka Silver Congress. October 17-18, 2007; Osaka, Japan.
- 4) 中川正法, 出雲周二, 岸田修二, 船田信顕, 白阪琢磨, 古川良尚, 向井榮一郎, 鈴木直人.

HIV関連認知症: 早期発見の取り組み. 第12回日本神経感染症学会, 2007, 福岡.

- 5) 中川正法. わが国におけるエイズ脳症の現状と今後の課題. 第19回日本神経免疫学会学術集会 2007, 金沢.
- 6) 中川正法. AIDSに伴う脳炎・脳症 - HAART導入に伴う変化 -. 平成19年度日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会 2008.3.9 名古屋国際会議場

分担研究者

白阪琢磨

論文発表

- 1) FUJISAKI S, FUJISAKI S, SHIRASAKA T, OKA S, SUGIURA W, KANEDA 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: 113-117, 2007.
- 2) 白阪琢磨. 初回療法の考え方. *J AIDS Research.* 9: 91-93, 2007.
- 3) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 原健, 富成伸次郎, 椎木創一, 渡邊大, 山本善彦, 上平朝子, 白阪琢磨. 初回治療における硫酸アタザナビルの使用経験. *感染症学雑誌.* 81: 263, 2007.
- 4) 白阪琢磨. 国際的 HAART のガイドラインの動向. *化学療法の領域.* 23: 27-33, 2007.
- 5) 白阪琢磨. HIV 感染症. 「ファーマシューティカルケアファーストステップ」高久史磨, 白神誠, 藤上雅子, 307-308, 医学書院, 東京, 2007.
- 6) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 白阪琢磨, 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.

岸田修二

論文発表

- 1) 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.
- 2) 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: 491-496, 2007.
- 3) 岸田修二. HIV 脳症・進行性多巣性白質脳症. *Brain Medical.* 19: 231-237, 2007.
- 4) 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: 1355-1362, 2007.

口頭発表

- 1) 柳澤如樹, 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感染患者の神経合併症の解析. 無治療との比較. 第48回日本神経学会総会 2007年5月

船田信顕

論文発表

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

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例の臨床的特徴と経過. 臨床神経 (掲載予定)

古川 良尚

口頭発表

- 1) 髄膜炎を呈し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

出雲周二

口頭発表

国際学会

- 1) Izumo S, Xing HQ, Kuboda 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.

国内学会

- 1) 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
- 2) 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.

新宅雅幸

論文発表

- 1) 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
- 2) 新宅雅幸. 後天性脳トキソプラズマ症. Clinical Neuroscience 24(11), 1202-1203, 2007

伊藤俊広

論文発表

- 1) Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Konda M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H, Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T. Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan. Jpn J Infect Dis 113-117, 60(2-3), 2007
- 2) 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
- 3) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 伊部史郎, 浅黄 司, 伊藤敏広, 吉田 繁, 小池隆夫, 大家正泰, 渡邊香奈子, 正兼重季, 上田幹夫, 湯永博之, 松田昌和, 貞升健 志, 長島真美, 岡田清美, 近藤真規子, 秦 眞美, 溝上泰司, 森 治代, 南 留美, 白阪琢磨, 岡 慎一, 杉浦 瓦, 金田次弘: 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

口頭発表

- 1) 平野泰三, 小池 彩, 田島由美, 井根省二, 石川泉, 菅原知広, 太田耕造, 阿部正理, 伊藤俊広: ITP経過中にクリプトコッカス髄膜炎を合併した1例. 第183回日本内科学会東北地方会 青森2007年9月1日
- 2) 小住好子, 佐藤ともみ, 佐藤麻希, 後藤達也, 加藤儀昭, 正田美鈴, 佐藤愛子, 伊藤俊広, 佐藤功. 当院における抗HIV療法(HAART)の変遷・実態・服薬援助: 第46回日本薬学会東北支部大会 仙台 平成19年10月28日
- 3) 佐藤 麻希, 小住 好子, 佐藤 ともみ, 後藤 達也, 加藤 儀昭, 伊藤 俊広, 佐藤 功: 保険薬局における抗HIV療法/抗HIV薬についての意識調査. 第61会 国立病院総合医学会 名古屋平成19年11月17日

- 4) 鈴木博義, 清水 愛, 伊藤俊広, 佐藤 功, 武井英博, 鈴木靖士, 成川孝一, 栗原紀子: AIDSに合併した原因不明の髄膜炎の1例検例:第14回東北神経病理研究会 弘前大学医学部コミュニケーションセンター (弘前) 平成19年10月6日
- 5) 杉浦互, 湯永博之, 吉田 繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 伊藤俊広, 原 孝, 佐藤武幸, 石ヶ坪良明, 上田敦久, 近藤真規子, 今井光信, 貞升健志, 長島真美, 福武勝幸, 山元泰之, 田中理恵, 加藤信吾, 宮崎菜穂子, 岩本愛吉,

藤野真之, 仲宗根正, 巽正志, 椎野禎一郎, 岡慎一, 林田庸総, 服部純子, 伊部史朗, 藤崎誠一郎, 金田次弘, 浜口元洋, 上田幹夫, 正兼亜季, 大家正義, 下条文武, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 白阪琢磨, 桑原健, 森治代, 小島洋子, 中桐逸博, 高田 昇, 木村昭郎, 南 留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎. 2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向:第21回日本AIDS学会総会 広島 2007.11.30

資料 3

平成20年度 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、白坂班員、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学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感染者の神経内科学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/ μ lから375個/ μ l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開始後に不十分なが、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、白坂班員、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-1 β 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る、今後の主要な課題であると考えた。

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けられ、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) 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(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, 長谷齊. 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, SHIRASAKA 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, 栗原健, 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-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, 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.

資料 4

HIV感染者の長期フォローアップ調査票

臨床試験事務局

京都府立医科大学 神経内科

〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

TEL 075-251-5793

FAX 075-211-8645

E-mail : mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp

中川正法

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

(H18-エイズ一般-009)

(主任研究者 中川正法)