

201319032A

厚生労働科学研究費補助金  
エイズ対策研究事業

(H25-エイズ-若手-001)

# HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

平成26年 3 月

研究代表者 田 中 瑞 恵

(国立国際医療研究センター小児科 医師)

厚生労働科学研究費補助金  
エイズ対策研究事業

(H25-エイズ-若手-001)

# HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

平成26年 3 月

研究代表者 田 中 瑞 恵

(国立国際医療研究センター小児科 医師)

## 目 次

I. 総括研究報告書	
HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究 -----	1
田中 瑞恵	
II. 分担研究報告書	
HIV 母子感染例における認知機能の実態 -----	7
飯田 敏晴	
III. 参考資料	
倫理委員会審査判定通知書 -----	11
(1) 研究計画書 ver1.1 -----	13
(2) 調査票 ver0.2 -----	27
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	41
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	43

# I. 総括研究報告書

HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究  
(H25-エイズ-若手-001)

研究代表者：田中 瑞恵  
国立国際医療研究センター小児科 医師  
研究分担者：飯田 敏晴  
山梨英和大学人間文化学部 助教

研究要旨

HIV 陽性妊婦から出生した児の発育発達の長期予後について、米国での AZT による母子感染予防を行った児の 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告がある。HIV 感染児については、HIV そのものや長期治療による成長・発達における影響はいまだ未知な部分も多く、我が国では平成 17 年以降、詳細な調査は行われていない。また、成人 HIV 患者において HIV 関連認知障害 (HAND) は大きな問題であるが、当院での後方視的検討で、HIV 母子感染児においても HAND 類似の病態が存在する可能性を示唆した。本研究は HIV 母子感染児に対しカルテによる後方視的検討および新たに MRI 検査・神経心理検査を施行し、「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班 (以後、母子班) で施行している網羅的全国調査では困難なわが国の HIV 母子感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることを目的とする。本研究は、当院での倫理委員会において平成 25 年 7 月 18 日付で承認を得た。承認後に、研究を開始した。対象の選定については、母子班と協働し行った。具体的には、母子班より本課題で行う調査に協力可能な該当施設についての情報提供を受けた。協力可能な該当施設は当院を含む 12 施設であった。12 施設で診療経験のある対象者数は 36 例であった。匿名での情報提供であるため、重複の可能性もあり、診療状況の追跡調査を行い、対象者の確定をする予定である。また、本年度の調査実施に向け、データベースの作成の基となる CRF の作成を当院臨床研究センターと協働し作成した。

飯田分担班による「HIV 母子感染例における認知機能の実態」(以後、分担班) では、神経心理学を専門とする 2 名の研究者と協議し、神経心理学的評価に関して本邦での標準値の少ないなかでも信頼性の高い検査の選定を行った。同時に、現在、成人を対象とした HAND 研究において、各医療機関で共通する神経心理検査バッテリーを策定しているが、その検討会 (2013 年 11 月 20 日 熊本市民会館) に参加し、意見交換を踏むことで、17 歳以上の母子感染児に行う心理検査バッテリーとの共通化を可能な限り図った。

1. 研究背景

ヒト免疫不全ウイルス (以後 HIV) 陽性妊婦からの HIV 母子感染率は約 30%といわれている。1994 年に妊婦への抗 HIV 療法、選択的帝王切開、出生した児へのジドブジン (AZT) 予防投与から

なる母子感染予防プロトコルが確立され、わが国でも母子感染予防法の普及によって、わが国の HIV 母子感染率は 0.5%と極めて低いレベルに改善した。HIV 陽性妊婦から出生した児の発育発達の長期予後について米国での AZT による母子感

染予防を行った児の6歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告がある。HIV感染児については、長期にわたる抗ウイルス剤の内服により生命予後は劇的に改善されたが、HIV そのものや長期治療による成長・発達における影響はいまだ未知な部分も多い。

わが国ではエイズ対策研究事業として「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班（以後母子班）において HIV 陽性妊婦から出生した児の実態調査を行っている。平成 23 年度の研究報告では、HIV 感染妊婦から出生した児の累計は 486 例となった。母子感染予防策が確立されて以降、感染例は減少しているが現在までに報告された感染は 51 例であった。しかし、発育発達についての詳細な調査は平成 17 年の追跡調査以後は行われていない。

当院では 2010 年末までに HIV 陽性妊婦から出生し、当院で経過観察している HIV 母子感染児が 9 例と我が国の小児 HIV 感染症の診療における拠点病院としての臨床経験を有する。HIV 母子感染児を対象に 1999～2012 年 10 月までの当院カルテを用いて後方視的に成長・発達および神経学的合併症の有無などの神経学的予後について検討したところ以下のような結果となった。感染児の場合、感染のコントロールが不良であると成長・発達に影響を及ぼすが、感染のコントロールが良好となるとともに成長・発達ともキャッチアップすることが示された。また、長期間にわたり感染コントロールが不良である場合は最終の成長にも影響を及ぼす可能性があることも示された。最終的に運動発達に異常を認めた例は認めなかった。IQ 検査を施行した 7 例のうち、4 例で IQ80 以下の境界～軽度知能低下を認める結果であった。また、詳細をみると、検査例全例ではないが、言語性領域に比べ動作性領域で IQ が低い傾向があり、この有意差は治療により IQ 改善した場合でも両領域間での有意差が残ることも明らかとなった。また、MRI ではサイトメガロウィ

ルスによる石灰化 1 例、もやもや病 1 例、HIV 感染による変化と考えられた点状高信号域を認めた 1 例の合計 3 例で異常を認めた。MRI 異常はいずれも後天性ヒト免疫不全症候群（AIDS）発症例で認める結果となった。

成人 HIV 患者において HIV 関連認知障害（HAND）は大きな問題となっている。HAND とは HIV 感染症に伴う認知機能障害の包括的名称である。皮質下性認知障害に特徴的な認知、運動、行動異常を中核症状とし、進行すると全般性認知症となる病態であるが、病態の詳細は依然として不明である。HAND には画像検査、髄液検査など診断特異的なものはなく、他の疾患の除外と HAND を支持する検査所見から診断する。神経心理学的検査は HAND 診断に重要なツールで、言語/発語、注意/作業記憶、抽象化/遂行機能、記憶（学習と想起）、情報処理スピード及び運動スキルなどの認知領域に関する能力を検査する。Bonnet Fらが 2012 年に報告した ANRS CO3 試験ではフランスの一般市民では軽度の認知障害の頻度は 6%に対し、HIV 感染が良好にコントロールされた患者でも 24%と高頻度に認めると報告されている。現在まで小児例での検討はなく、小児 HAND の診断基準等は存在しないが、当院の検討で、知能低下例の存在や動作性領域で IQ が低い傾向があることは成人の HAND の所見と一致しており、HIV 母子感染児でも HAND が存在しうる可能性が示された。しかし、世界的な報告も少なく当院のみの検討では症例数が少ないためより多くの症例蓄積が必要と考えられた。

## 2. 研究目的

本研究は HIV 母子感染児に対しカルテによる後方視的検討および新たに MRI 検査・神経心理検査を施行し、母子班で施行している網羅的全国調査では困難なわが国の HIV 母子感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究方法

## I. 後ろ向き観察研究

II. 目標症例数：2010 年末までに報告されている HIV 感染児は 51 例である。死亡例や経過観察継続できない例、研究承諾が得られない症例の存在を考え、30 例程度を目標とする。

## III. 研究方法

①平成 25 年度に母子班と協働で対象選定を行う。母子班より本研究で行う調査に協力可能な該当施設についての情報提供を受け、再度、調査依頼を実施する。

②当院および調査可能と返答のあった施設で倫理委員会の申請を行う。

③患者同意が得られた場合は、以下に示す評価項目について検討し、HIV 感染児の神経学的予後について様々な因子を検討・解析する。

④飯田分担班による「HIV 母子感染例における認知機能の実態」（以後、分担班）において、成人 HAND を踏まえ、知能だけでなく認知機能も評価出来る神経心理検査バッテリーの選定を行い、実施する。

## IV. 評価方法

①カルテから後方視的に母の状況、児の成長、発達、合併症、ウィルスのコントロール状況等を調査する。

②対象に対して、MRI、神経心理検査が未施行であれば施行し、結果を評価する。

## V. 研究体制

調査可能となった施設において、各施設の研究協力者は後方視的にカルテより成長・発達、合併症等について評価および、MRI、神経心理検査を実施する。神経心理検査の施行は専門の臨床心理士が行うが、研究協力施設に適切な臨床心理士がない場合は、研究代表者が依頼した臨床心理士が神経心理検査施行・解析を行うこととする。研究協力者より、提出された情報について研究代表者は連結可能匿名化し、情報を検討・解析する。検討・解析された事項については研究代表者を通じて研究協力者に報告する。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針：平成 20

年 12 月 1 日一部改正」及びヘルシンキ宣言(2008 年改訂)を遵守して実施する。

当研究の扱う課題は HIV 感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

具体的には、当研究は臨床研究であるので文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針：平成 20 年 12 月 1 日一部改正」及びヘルシンキ宣言(2008 年改訂)「疫学研究の倫理指針」を遵守しプライバシーの保護に努める。追加検査を施行する症例の登録は本人の同意を得た後にデータを管理する。

アンケート調査のみに参加する場合は、文書による同意に代えて、研究の実施についての情報を公開する。公開の方法は、研究の意義、目的、方法、研究に関する問い合わせ窓口を記載した説明文書を作成し、研究を開始する 1 か月以上前から当院および協力施設に掲示する。上記説明文書には、研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する。

個人の識別は本研究における通し番号を用い、各情報は登録番号のみで処理されるため、個人的に情報が漏洩することはなくまたデータより個人を特定することも不可能である。きわめてプライバシー保護要求レベルが高い対象に対して個人情報を求める調査が必要である。従って、研究計画は倫理委員会の承認を経て、対象者全員に調査について説明を行い、文書による同意を得ることとする。調査結果を公表する場合は、個人情報の保護を第一義とする。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針：平成 20 年 12 月 1 日一部改正」及びヘルシンキ宣言(2008 年改訂)を遵守して実施する。

## 4. 研究結果

本研究計画は、当院での倫理委員会において平成 25 年 7 月 18 日付で承認を得た(参考資料 1)。承認後に、研究を開始した。対象の選定について

は、母子班と協働し行った。具体的には、母子班より本課題で行う調査に協力可能な該当施設についての情報提供を受けた。協力可能な該当施設は当院を含む12施設であった。12施設で診療経験のある対象者数は36例であったが、匿名での情報提供であるため、重複の可能性もあり、再度該当施設に調査依頼すると共に、対象の診療状況の追跡調査を開始した。平成26年2月25日現在、当院を含めた4施設からの回答を得た。今後、追跡調査を継続し、対象者の確定を行う予定である。また、本年度の調査実施に向け、データベースの作成の基となるCRFを当院臨床研究センターと協働し作成した(参考資料2)。

分担班では、神経心理学を専門とする2名の研究者と協議し、神経心理学的評価に関して本邦での標準値の少ないなかでも信頼性の高い検査の選定を行った。同時に、現在、成人を対象としたHAND研究において、各医療機関で共通する神経心理検査バッテリーを策定しているが、その検討会(2013年11月20日 熊本市市民会館)に参加し、意見交換を踏むことで、17歳以上の母子感染児に行う心理検査バッテリーとの共通化を可能な限り図った。

分担班の検討結果を受け、神経心理学的評価項目について再度当院倫理委員会に研究計画を提出し、平成26年2月20付で承認された。

## 5. 考察

2010年末までに、母子班の報告書で報告されている感染児は51例である。しかし、本研究に対して情報提供が可能であったのは36例のみであった。小児HIV感染症は、希少疾患であり、またプライバシー保護要求の高い疾患であることから、診療している病院は公にはされておらず、情報保護の観点から母子班への情報提供が難しい施設もあると考えられる。また、希少疾患であるため、拠点病院であっても、継続的に複数人の感染児の診療を行っている施設は数少なく、経年と共に診療実績が不明となっている可能性がある。母子班による毎年の調査の累積結果では51

例であったが、今回は、母子班の分担班(外川班)が、今までの診療経験について改めて調査した情報の提供を受けたため、36例と過小の対象数となったものと思われる。更に、情報提供を受けた症例は匿名であり、重複の可能性もあるため、今後の追跡調査により対象数は更に減少する可能性もある。対象の重複は、本研究のバイアスとなるため、重複のない対象選定が重要となる。また、感染児の多くは1990年代に出生しており、2013年現在では中学生以上である。対象の中には成人し、内科への転科例も存在すると考えられるため、追跡調査は小児科のみならず内科に対しても行い、可能な限りの長期の経過把握が必要となる。

分担班では、神経心理学的評価に関して本邦での標準値の少ないなかでも信頼性の高い検査の選定を行った。成人HANDを対象とした研究においても、神経心理検査バッテリーの構築が急がれている。先行して研究されている成人領域でも、今なお、神経心理検査バッテリーが策定されている状況である。このような状況下で、通常の知能検査のみならず、成人HAND研究の神経心理バッテリーとの共通性を可能な限り図った小児に対する神経心理検査バッテリーの構築は容易ではなかった。今後、独自に標準値の構築を目指し新たな研究を行うことで、HIV母子感染児の認知機能検査をより正確に評価出来る可能性がある。

本研究の研究計画について、文献的考察を加える。Jacqueline Hoare et al. 2013年のシステマティックレビューによると、CT、MRI等を使用したHIV感染児の神経学的評価の報告は11あったが、治療歴やCD4、ウィルス量、臨床症状(脳症の有無など)などの情報が揃っていないと報告している。また、Elizabeth Brackis-Cott et al. 2008年の報告では9~16歳のHIV陽性母体から出生したHIV陽性児とHIV陰性児の言語理解・言語認知について評価したところ両群とも10%マイルの低下がみられた。また、HIVのステージ、CD4、ウィルス量が言語理解、言語認知のいずれにも影響を与えたと報告した。

The European Collaborative Study 2003年の報



告では、HIV 陽性母体から出生した感染児 183 名と非感染児 1403 名における 24 か月の成長(身長・体重)について検討した。非感染児では 24 か月までの成長に明らかな異常なく、感染児では年齢の上昇と共に、成長の遅れがみられたと報告した。更に、感染児を CDC のステージで分類すると、ステージが進むと成長に影響を及ぼすことも示した。いずれの論文も、HIV の病状の進行が児の成長・発達に影響を及ぼすことを示唆しているが、詳細な情報を得られている研究はない。また、HIV 感染児における認知機能全般についての報告は、更に少ない(分担班報告書参照)。

HAND の存在を考慮した、小児の研究報告はなく、従来の検査に加え、長期の HIV 罹患によって影響を与えられる、言語/発語、注意/作業記憶、抽象化/遂行機能、記憶(学習と想起)、情報処理スピード及び運動スキルなどの認知領域に関する能力をより詳細に評価することは、本研究のみならず、感染児の神経学的予後の検討に重要であると考えられる。

## 6. 結論

HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究を、当院の倫理委員会の承認を受けた上で開始した。本年度は、研究計画の決定及び、準備を行った。対象の選定において当初の予定より時間を要しているが、概ね予定通りに遂行出来た。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特になし

## 8. 研究業績

原著論文による発表

和文

1) 大熊香織, 赤平百絵, 大熊喜彰, 田中瑞恵, 兼重昌夫, 佐藤典子, 細川真一, 松下竹次. HIV 母子感染予防が無効であった一例. 日本小児科学会雑誌. 117 巻 10 号. 1625-1629. 2013

口頭発表

1) 田中瑞恵, 森本奈央, 瓜生英子, 山中純子, 細

川真一, 池田和子, 菊池嘉, 岡慎一, 松下竹次. よりより小児 HIV 診療を目指して～治療・ケアにおける問題点と対策の検討～. 第 27 回日本エイズ学会, 2013 年, 熊本

2) 柏直之, 田中瑞恵, 瓜生英子, 山中純子, 細川真一, 松下竹次. HIV 感染女性から出生した児の診療体制構築に向けた取り組み. 第 45 回日本小児感染症学会, 2013 年, 札幌

## II. 分担研究報告書

研究分担課題名：HIV 母子感染例における認知機能の実態

研究分担者：飯田 敏晴 山梨英和大学 人間文化学部 助教

研究協力者：小倉 正義 鳴門教育大学大学院 学校教育研究科 講師

研究協力者：小松 賢亮 国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター

リサーチ・レジデント

研究協力者：佐々木真里 国立国際医療研究センター病院 小児科 心理療法士

研究協力者：富永 大介 琉球大学 副学長

研究要旨

HIV 母子感染例における認知機能の実態を調査するために情報収集を行い、次年度以降に用いる神経心理検査の策定を行った。既存の文献や報告書をもとにして、①HIV 関連の神経認知障害として低下をきたしやすい認知機能、②使用頻度の高い神経心理検査の抽出を行った。その結果、近年の研究成果として、低下をきたしやすい認知機能として、情報処理速度、注意／ワーキングメモリー、遂行機能、記憶機能、言語機能、運動能力といった機能が挙げられていた。一方で、既存の研究は成人例を対象とした研究がほとんどであるが、本邦における神経心理検査が幼児・児童を対象として標準化された検査に乏しいことを踏まえると同一検査を用いての比較は困難と考えられた。母子感染以外の感染例での知見の比較を出来る限り可能なものとするために、同一検査ではなく測定する認知機能に焦点をあてて、神経心理検査バッテリーの策定を行った。

1. 研究目的

本邦における HIV 母子感染率は、0.5%と極めて低い水準となった。一方で、これまで出生した母子感染児の長期予後について報告は少なく、さらに、HIV 母子感染による神経学的予後について論じたものは、症例報告あるいは個別の支援体制について論じたものがほとんどで（例えば、飯田・井上, 2005）、実態把握は十分とはいえない。

一方で、成人を対象とした研究では、近年、HIV 関連の神経認知障害（HIV-Associated Neurocognitive Disorder：以下 HAND とする）の存在が指摘されている。Heaton *et al* (2010) の報告によれば、HIV 陽性者 1,555 人を対象とした調査を行い、その 52%もの人数に軽度から重度までの何らかの神経認知障害が存在していることを示している。本研究における研究代表者の田中らの検討によれば、国際医療研究センターで診療をし、知能検査（WISC-III）を実施した HIV 母子感染児 7 名のうち、4 例で認知機能低下を認

めている。以上のことを踏まえると、母子感染児において、一定の率で神経認知障害のある母子感染児が存在する可能性が強く疑われる。

本研究の目的は、HIV 母子感染児に対して、カルテによる後方視的検討およびあらたに MRI 検査、神経心理検査を施行することで、本邦における HIV 母子感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることにある。そして、研究初年度である今年度は、①母子班と協働して対象を選定すること、②本研究課題で行う協力可能施設からの情報提供を受けることが目標であった。これをうけて、本分担班では、次年度以降の調査実施のために情報収集をすることを主な目的として、①HIV に関連した神経認知機能障害において、低下をきたしやすい認知機能、②本邦における HAND 研究において使用頻度の高い神経心理検査について、既存の報告・文献をもとにした検討した。そして、ここで得られた成果をもとに、次年度以降の研究計画を再検討する。

## 2. 研究方法

国内の医学関係の文献検索サイト（医中誌）および、国際的な文献検索サイト（PubMed）を利用して、母子感染、HIV 関連の神経障害（HIV associated Neurocognitive Disorder）、HIV 脳症（HIV encephalopathy）をキーワードとして関連する文献を収集した。また、学会大会等における抄録等については、適宜追加した。

なお、本報告書での用語として、「神経心理検査」と記載する場合は、認知機能の状態を細かく測定することを目的とした検査を記述する際に用い、「心理検査」は、それ以外の目的で用いる。（倫理面への配慮）

文献研究であるため、特記すべき事項なし

## 3. 研究結果

### Ⅰ. 低下をきたしやすい認知機能

HIV 関連神経認知障害（HAND）研究会(2013)による『からだの健康に関するアンケート調査』の結果によれば、本邦の HIV 陽性者 498 名を対象とした自記式の調査を行ったところ、その結果、約 20%の当事者が「半年以内に感じた気になる症状」として、認知機能の低下を自覚している、と報告している。さらに、これまでの調査研究によれば、成人例に認められる認知機能の低下として、情報処理速度（Shouten *et al*, 2011）、注意／ワーキングメモリー（Wood *et al*, 2009）、遂行機能（Shouten *et al*, 2011）、記憶（Wood *et al*, 2009., Shouten *et al*, 2011）、言語・発語（Shouten *et al*, 2011）、運動能力（Wood *et al*, 2009., Dawes *et al*, 2008）が挙げられている。

母子感染児例を対象とした報告は国内外に共通して数少ない。そのなかでも Walker *et al* (*Int J Infec Dis*, 2013) は、ジャマイカで報告された HIV 母子感染児 287 名を対象として、HIV 脳症（HIV encephalopathy）の発症率及び、神経学的特徴に関する調査を行っている。2002 年から 2008 年に誕生した母子感染児の後方視的検討および、母子感染児からランダムに抽出した、HIV 脳症の診断を受けた者（N=15）と診断のない者（N=15）に、知能、記憶、選択的注意、運動機能に関する神経心理検査を行い、その結果比較を行っている。その結果、287 名のうち、23.3%に HIV 脳症を認め、さらに、比較調査の結果から、HIV 脳症の診断を受けた者が、診断の無い者に比べ、知能、記

憶、選択的注意、運動機能を測定する検査の得点が有意に低かった。

### Ⅱ. 本邦における HAND 研究において使用頻度の高い神経心理検査について

本年度に行われた第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会では、HAND に関する演題が、12 あった。そのうち、認知機能について論じたものが、7 演題あった。使用していた検査は、知能を測定する WAIS-III を使用した研究や、あるいは、神経心理学的な観点から認知機能を評価するために、数唱（WAIS-III）、記号探し（WAIS-III）、Trail Making Test A & B、言語流暢性課題、物語課題（リバーミード行動記憶検査）、といったようにいくつかの検査でバッテリーを組み実施していた。また、その際、認知機能に影響を与える、年齢、教育歴、利き手、精神症状などを併せて測定していた。また、同集会におけるシンポジウム等では、スクリーニング目的で、MMSE や MoCA-J を使用した報告もあった。

## 4. 考察

母子感染児例で免疫学的に比較的良好に保たれている事例において、Walker *et al* (2013) の示すような、認知機能に全般的な低下が生じるのか、あるいは、局所的に、処理速度や、注意機能といった認知機能が低下するののかについては、今後の検討の余地があると考えられる。以下に、この点について若干の考察を加える。飯田・井上（2005）は、母子感染児 1 名を対象として、知能を測定する WISC-III を用いて、およそ 1 年に 1 回の頻度にわたって定期的実施し、その結果を報告している。この報告では、経年により知能の改善はみられたが、群指数では、注意／ワーキングメモリー、処理速度における障害は残存したままであった。さらに、Iida *et al* (2011) は、40 代の男性を対象として、いくつかの神経心理検査を組み合わせで検討しているが、知能（WAIS-III）、記憶（WMS-R）といった認知機能の低下は認めなかったが、遂行機能（Wisconsin Card Sorting Test）、言語機能（流暢性課題）、情報処理速度（WAIS-III 符号課題）においては機能低下を示していた（Iida *et al*, 2011, 飯田・渡邊, 2013）。また、飯田・田沼ら（2012）は、免疫学的にコントロールが良好な HIV 陽性者 21 名を対象に、認知機能の評価を行い、その結果を報告しているが、

情報処理速度の低下を 10 名と高率で認めたのに対して、注意／ワーキングメモリー、言語といった認知機能では、3 名での低下に留まっていた。以上のことを踏まえると、認知機能における全般的な低下は、HIV 脳症といった進行した重度の状態では、局所的に低下が起きる可能性が高いと考えられる。したがって、本邦の母子感染児を対象とした検討においては、先行研究において低下をきたしやすいといわれる認知機能を精査していくことが望ましいと考えられる。また、このことは、本邦における HAND 研究、あるいは海外での研究の多く（例えば、Heaton *et al.*, 2009）で、神経心理学的観点から検討しているものが多いことを踏まえると妥当と考えられる。

一方で、母子感染児を対象とした研究を実施していくうえで留意すべき点がある。それは、本邦における幼児・児童を対象とした神経心理検査の多くに、標準化データが乏しいのである。成人例を対象とした研究で施行されている神経心理検査の多くは、その標準化の過程で青年期後期から老年期にある人を対象として行われたものが多い。このため、本研究が対象とする母子感染児の認知機能を評価する上では、検査器具としてそのまま使用することは困難である。以上のことから、母子感染児を対象とした HAND 研究では、評価の対象とする認知機能自体は、成人例と対象とした際のものに近似させつつ、検査器具自体は、幼児・児童期にある人を対象として標準化されたものを使用する方法が妥当と考えられる。そして、この方法は、今後の母子感染児の長期的な神経学的な予後を成人例と比較しながら検討することを可能とするものである。つまり、母子感染児が示した成績を、標準化データ上における相対的な位置（平均値から離れている程度）で論じることで、成人例における結果と比較することが可能なのである。

以上のことから、本邦の心理検査として標準化された器具の状況を踏まえ、次年度以降に用いる検査として、以下のように考案した。すなわち、3 歳 10 ヶ月以上 5 歳未満を対象とした事例では、WPPSI 知能診断検査に加え、運動機能を測定する目的で、ICU 巧緻性動作検査を行う。さらに、精神症状を測定する目的で、Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) を実施する。

つぎに、5 歳以上 17 歳未満では、WISC-IV 知能検査に加え、記憶機能（視覚）を評価する目的で Rey-Osterrieth 複雑図形テスト、運動機能を測定する目的で、Pegboard Test を行う。精神症状評価は、3 歳 10 ヶ月以上 5 歳未満を対象とした検査と同一とする。17 歳以上では、本邦での各医療施設の検査実施状況に併せて適宜改変するが、現時点では、情報処理速度を評価する目的で、記号探し (WAIS-III)、注意力／ワーキングメモリーを評価する目的で、数唱 (WAIS-III)、Tapping Test (標準注意力検査法)、遂行機能を評価する目的で、Trail Making Test A&B、記憶機能を評価する目的で、物語課題 (リバーミード行動記憶検査)、Rey-Osterrieth 複雑図形テスト、言語機能を評価する目的で、流暢性課題 (動物、か行)、運動機能を評価する目的で、Pegboard Test を用いる予定である。

また、後方視的な検討として、国際医療研究センター病院で実施された母子感染児を対象とした WISC-III 知能検査の結果に対して、より精緻な視点から分析をしていきたい (分担研究者が検査施行者。現在嘱託職員として同病院に勤務)。

## 5. 結論

次年度以降の臨床研究において使用する神経心理検査のバッテリーを組んだ。今後、臨床データを加え、さらに検討をしていきたい。

## 6. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特記すべき事項なし

## 7. 研究発表

### 1) 原著論文

#### ① 欧文

Imai, K., Iida, T., Yamamoto, M., Komatsu, K., Nukui, Y., and Yoshizawa, Y. Psychological and Mental Health Problems in Patients with Thalidomide Embryopathy in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* in press.

#### ② 和文

飯田敏晴, いとうたけひこ, 井上孝代(2014). 大学生における HIV 感染想定時の自己イメージの意味構造: 性、HIV 感染経路に関する知識及び HIV/AIDS に関する偏見との関連 山梨英和

2) シンポジウム等

飯田敏晴(2013).HAND 診断に有用なスクリーニング検査は何か? 国際医療研究センター病院からの報告. MIND EXCHANGE Forum2013、東京.

飯田敏晴(2013). HIV/AIDS 医療における心理専門職の実践に関する一報告. 自主シンポジウムチーム医療における心理専門職の実践: コンサルテーションに焦点をあてて. 日本コミュニティ心理学会第 16 回大会、神奈川

永井智、本田真大、竹ヶ原靖子、樫原潤、小池春妙、中岡千幸、橋本剛、木村真人、飯田敏晴 (2013). 企画シンポジウム 援助要請研究をめぐる新たな挑戦: 臨床実践へのさらなる貢献に向けて、日本心理学会第 77 回大会、北海道

3) 学会・研究会

飯田敏晴・井上孝代 (2013). エイズ相談意図とヘルスビリーフモデルに基づいた諸要因との関連. 日本応用心理学会第 80 回大会、東京

飯田敏晴・井上孝代(2013). DVD 視聴によるエイズ相談意図促進の効果. 日本コミュニティ心理学会第 16 回大会、神奈川

飯田敏晴・田沼順子・小松賢亮・渡邊愛祈・今井公文・岡慎一 (2013). 神経心理検査を用いた HIV 陽性者の認知機能の検討. MIND EXCHANGE Forum2013、東京

飯田敏晴・貫井祐子・今井公文(2013). HIV 感染時の治療過程で自殺企図を繰り返した在日外国人: 連携をめぐって. 第 16 回多文化間精神保健専門アドバイザー資格認定研修会 事例提供 (第 20 回多文化間精神医学会学術総会)、栃木

### III. 参 考 資 料

独立行政法人国立国際医療研究センター 倫理委員会審査判定通知書

平成25年7月18日

申請者

田中 瑞恵 殿

独立行政法人国立国際医療研究センター総長



受付番号 1460

課題名 HIV母子感染児における神経学的予後についての研究

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を 平成25年7月11日 の倫理委員会で審査し下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	<p style="text-align: center;"><b>承認</b></p> <p>承認番号: NCGM-G-001460-00 研究実施計画書: 第1.0版 同意説明文書: 第1.0版 同意書: 第1.0版 情報公開文書: 第1.0版</p>
理由	<p>(附記): ① 掲示文書: 「発達がどうであるか」は「発達について」などに修正して下さい。 ② 計画書: 研究費名は「厚生労働科学研究費」に修正して下さい。</p>



独立行政法人国立国際医療研究センター 倫理委員会審査判定通知書

平成26年2月20日

申請者

田中 瑞恵 殿

独立行政法人国立国際医療研究センター 総長



受付番号 1460

課題名 HIV母子感染児における神経学的予後についての研究

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を 平成26年2月13日 の倫理委員会で審査し下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	<p style="text-align: center;"><b>承認</b></p> <p>承認番号: NCGM-G-001460-01 研究実施計画書: 第1.1版 同意説明文書: 第1.0版 同意書: 第1.0版 情報公開文書: 第1.0版</p>
理由	

# HIV母子感染児における神経学的予後についての研究

## 研究実施計画書

平成 25年 7月 29日 第1.0版作成  
平成 25年 12月 26日 第1.0.1版作成  
平成 26年 1月 28日 第1.1版作成

## 研究実施計画書

研究課題名：HIV母子感染児における神経学的予後についての研究

研究責任者 田中瑞恵  
国立国際医療研究センター病院小児科 医師  
(院内 PHS:5366 / e-mail:mitanaka@hosp.ncgm.go.jp)

### 1. 研究の背景

ヒト免疫不全ウイルス(以後 HIV)陽性妊婦からの HIV 母子感染率は約 30%といわれている。1994 年に妊婦への抗 HIV 療法、選択的帝王切開、出生した児へのジドブジン (AZT) 予防投与からなる母子感染予防プロトコールが確立され、わが国でも母子感染予防法の普及によって、わが国の HIV 母子感染率は 0.5%と極めて低いレベルに改善した[1]。HIV 感染児については長期にわたる抗ウイルス剤の内服により生命予後は劇的に改善されたが、HIV そのものや長期治療による成長・発達における影響はまだ未知な部分も多い。わが国ではエイズ対策研究事業として「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班(以後母子班)において HIV 陽性妊婦から出生した児の実態調査を行っている。平成 23 年度の研究報告では、HIV 感染妊婦から出生した児の累計は 486 例となった。母子感染予防策が確立されて以降、感染例は減少しているが現在までに報告された感染は 51 例であった。しかし、発育発達についての詳細な調査は現在まで行われていない。

当院では 2010 年末までに HIV 陽性妊婦から出生し、当院で経過観察している HIV 母子感染児が 9 例と我が国の小児 HIV 感染症の診療における拠点病院として豊富な臨床経験を有する。HIV 母子感染児を対象に 1999~2012 年 10 月までの当院カルテを用いて後方視的に成長・発達および神経学的合併症の有無などの神経学的予後について検討したところ以下のような結果となった。感染児の場合、感染のコントロールが不良であると成長・発達に影響を及ぼすが、感染のコントロールが良好となるとともに成長・発達ともキャッチアップすることが示された。また、長期間にわたり感染コントロールが不良である場合は最終の成長にも影響を及ぼす可能性があることも示された。最終的に運動発達に異常を認めた例は認めなかった。IQ 検査を施行した 7 例のうち、4 例で IQ80 以下の境界~軽度知能低下を認める結果であった。また、詳細をみると、検査例全例ではないが、言語性領域に比べ動作性領域で IQ が低い傾向があり、この有意差は治療により IQ 改善した場合でも両領域間での有意差が残ることも明らかとなった。また、MRI ではサイトメガロウイルスによる石灰化 1 例、もやもや病 1 例、HIV 感染による変化と考えられた点状高信号域を認めた 1 例の合計 3 例で異常を認めた。MRI 異常はいずれも後天性ヒト免疫不全症候群(AIDS)発症例で認める結果となった。

成人 HIV 患者において HIV 関連認知障害(HAND)は大きな問題となっている。HAND とは HIV 感染症に伴う認知機能障害の包括的名称である。皮質下性認知障害に特徴的な認知、運動、行動異常を中核症状とし、進行すると全般性認知症となる病態であるが、病態の詳細は依然として不明である。HAND には画像検査、髄液検査など診断特異的なものはなく、他の疾患の除外と HAND を支持する検査所見から診断する。神経心理学的検査は HAND 診断に重要なツールで、言語/発語、注意/作業記憶、抽象化/遂行機能、記憶(学習と想起)、情報処理スピード及び運動スキルなどの認知領域に関する能力を検査する。ANRS C03 試験ではフランスの一般市民では軽度の認知障害の頻度は 6%に対し、HIV 感染が良好にコントロールされた患者でも 24%と高頻度に認めると報告されている[2]。現在まで小児例での検討はなく、小児 HAND の診断基準等は存在しないが、当院の検討で、知能低下例の存在や動作性領域で IQ が低い傾向があることは成人の HAND の所見と一致しており、HIV 母子感染児でも HAND が存在しうる可能性が示された。しかし、世界的な報告も少なく当院のみの検討では症例数が少ないためより多くの症例蓄積が必要と考えられた。

今回の研究は HIV 母子感染児に対しカルテによる後方視的検討および新たに MRI 検査・認知機能検査を施行することでわが国の HIV 母子感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることを目的とする。この研究が施行されることで HIV 母子感染児の神経学的予後が明らかであるばかりでなく、希少疾患であるため日本独自の診療指針などもなく、整備不十分であった小児 HIV 感染症の診療体制の確

立や、成人を含めたHANDの病態や要因の解明にも寄与するものと考えられる。

3年の研究計画で、初年度に対象の選定をし、2年度に対象に対し調査を実施する。最終年度は解析を行い、わが国のHIV母子感染児の神経学的予後についてまとめる予定である。研究方法としては後ろ向き観察研究で行う。2010年末までに報告されているHIV感染児は51例である。経過観察継続不能例、研究承諾が得られない症例の存在を考え、30例程度を目標とする。具体的には平成25年度に厚生労働科学研究費「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」（以下母子班）と協働して対象の選定を行う。母子班より当課題で行う調査に協力可能な該当施設の情報を受け、対象に対して同意および主治医に研究協力者依頼する。研究協力者もしくは研究者による後方視的なカルテの検討および、認知機能検査・MRIを施行しHIV感染児の神経学的予後について様々な因子を検討・解析する。倫理面への配慮として、本研究は「疫学研究に関する倫理指針：平成20年12月1日一部改正」及びヘルシンキ宣言（2008年改訂）を遵守して実施する。

## 2. 研究の目的

HIV母体感染児に対しカルテによる後方視的検討および必要に応じて新たにMRI検査・認知機能検査を施行し、わが国の小児HIV感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることを目的とする。

## 3. 対象患者

### 3.1 選択基準

1) 0歳以上30歳未満の患者でカルテにHIV検査陽性の情報があり、母にもHIV検査陽性の情報がある。

2) 日本国内での診療記録がある。

3) 主治医のアンケート調査協力可能である。

4) 家族及び対象より同意が得られる。

1)～4)を満たす症例と対象とする。ただし、追跡不能などで4)が満たされない場合でも、1)～3)を満たす場合は主治医によるアンケート調査のみを行い、その症例も対象とする。

### 3.2 除外基準

上記症例のうち、医師が不適と判断した例。

### 3.3 追加検査施行基準

#### 1) 認知機能検査

一般的に小児で施行される認知検査に追加する検査が多いため、2013年11月～2014年3月に一部検査施行されている場合は不足分のみ施行する。

#### 2) MRI 検査

2013年1月～12月に検査施行されている場合には承諾が得られた場合でも追加検査は施行しない。

## 4. 観察・検査項目と方法

### 4.1 観察・検査項目

#### 1) 認知機能検査

年齢に応じた基本的な知能検査に加え、17歳以上では、成人HANDの診断に有用とされている認知機能評価を行う。追加検査を行うことで、5歳以上には、記憶(視覚)/視空間構成、運動技能も評価する。また、検査時に認知機能評価に必要な問診も行う。

年齢に応じて以下のように検査を行う。

1歳以上3歳10か月未満：

①新版K式

②問診(家族歴、教育歴、発達歴)

3歳10か月以上5歳未満：

①WPPSI

②IPU巧緻動作性検査

③問診：年齢、家族歴、教育歴、精神科既往歴、