

平成 25 年度厚生労働科学研究補助金（エイズ対策研究事業）
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、意見交換を諮ることで、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。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の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

・後ろ向き観察研究

・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。

・研究方法

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。

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。

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。

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。

・評価方法

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。

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。

・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 熊本市民会館)に参加し、意見交換を諮ることで、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. 健康危険情報

特になし

8. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特になし

9. 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