

B

血友病 HIV 感染者における HIV 関連神経認知障害に関する研究

研究分担者

今井 公文 国立国際医療研究センター病院 精神科

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

渡邊 愛祈 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

木村 聡太 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

阿部 直美 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

大金 美和 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

小形 幹子 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

研究要旨

本研究の目的は、血液製剤による成人 HIV 感染者の HIV 関連神経認知障害 (HAND) の有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響の把握を行うことであり、本稿ではその中間報告を行う。

2016年5月1日から12月31日までに、国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センターに通院した血液製剤による成人 HIV 感染者 29 名に対して、神経心理検査と精神科医の診察を行った。背景情報としては、平均年齢 48.7 ± 8.4 歳、男性 28 名 (97%)、教育歴 12 年以上の者 12 名 (41%)、現在就労者 13 名 (45%) であった。認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併していた 2 名を除いた 27 名の神経心理検査を解析した結果、11 名 (41%) が HAND に該当しており、血液製剤を感染経路としない感染者の有病率と比較すると高い傾向にあった。

今後は、引き続き、研究参加登録およびデータ収集を行い、全ての心理検査が終了した時点で、内因性精神疾患、違法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などの既往がある症例を除外し、有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響に関して解析を行う。

A. 研究目的

近年の抗 HIV 治療の進歩により、HIV 感染者の生命予後は改善したが、感染者の加齢に伴う多様な合併症が課題になっている。なかでも、HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) は、服薬アドヒアランスや社会的自立を阻害する予後不良因子として重要な課題となっている。HIV が重篤かつ進行性の脳症を起こすことは以前から広く知られているが、近年、抗 HIV 治療薬 (ART) によってウイルス抑制が良好な患者でも認知障害を呈するという報告がある。しかし HAND の重症度別の有病率は一定の見解が得られていない。また、精神疾患などの影響も見解が分かっている。

多施設で行われた日本の HAND の疫学研究 (J-HAND 研究) においては、内因性精神疾患、違法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などのほか、血液製剤による成人 HIV 感染者は除外対象となっていた。そのため、本研究では J-HAND 研究において使用された神経心理検査を含めた評価ツールを用いて、血液製剤による成人 HIV 感染者における有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響の把握を行う。本稿では、2016年12月末までのデータをもとに中間報告を行う。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

1. 手続きと対象

本研究は、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（ACC）に通院中の血液製剤による成人 HIV 感染者を対象とした横断研究である。2016年3月14日に、国立国際医療研究センター倫理委員会にて承認された（承認番号：NCGM-G-001973-00）。

対象者の除外基準として以下の項目を設けた。

(1) 現在、治療が必要な活動性のある AIDS 指標疾患を合併している、(2) 先天性の精神発達遅滞を有する、(3) 大うつ病性障害、統合失調症、(4) アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レヴィー小体型認知症、プリオン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、(5) 脳血管疾患、(6) 外傷性脳病変、(7) 違法薬物常習者、重度のアルコール中毒者、(8) 中枢神経系日和見疾患について治療中もしくは明らかな後遺障害を認める、(9) その他の明らかに認知障害を来す病態を認める、(10) 受診時に 38.5℃以上の発熱、もしくは何らかの活動的な感染症状を認める、(11) 何らかの事情で神経心理検査が正確に行えないと判断される、(12) 1年以内に神経心理検査が行われている。

該当する患者に本研究に関して説明したのち、文書による同意を得た。研究参加者には、臨床心理士による面接および神経心理検査と精神症状の評価、精神科医による診察を行った。診察時に認知機能に影響を与える精神的問題が明らかになった症例は、解析から除外した。

以下の評価項目を、診療録からの収集および面接にて聴取した。年齢、性別、学歴、就労状況、同居者の有無、喫煙歴、アルコール摂取量、AIDS 指標疾患既往歴、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・HBV・HCV の共感染・梅毒の治療状況、HIV 感染判明からの期間、CD4 最低値（Nadir CD4）、神経心理検査直近時の CD4 数値・HIV-RNA 量、ART の導入状況、ヘモグロビン、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、LDL、HDL、血圧、上肢機能障害の有無、血液凝固異常症等の分類、定期補充療法の有無、インヒビターの有無、頭蓋内出血の既往歴、中枢神経系の日和見疾患既往歴、ウイルス学的治療失敗歴の有無、治療中断歴の有無など。

2. 認知機能と精神症状の評価

精神症状に関して、(1) 精神疾患簡易構造化面接（Mini International Neuropsychiatric Interview：M.I.N.I.）、(2) 日本語版 POMS 短縮版、(3) GHQ 精神健康調査票（GHQ-28）による評価に加え、精神科医による診察を行った。認知機能について

は、Frascati Criteria（表 1）を用いて、HAND の診断と重症度の判定を行った。認知機能の評価に用いた検査は以下のものである。(1)Mini-mental State Examination（MMSE）、(2) 数唱（順唱・逆唱）、(3) 符号、(4)Rey 複雑図形検査（模写、即時再生、遅延再生）、(5) 物語（即時再生、遅延再生）、(6) 言語流暢性検査（動物、か）、(7)Trail Making Test A & B、(8) Grooved Pegboard（利き手、非利き手）、(9) 行列推理、(10) 知識。

表 1 HAND の重症度分類（Frascati criteria）

	神経心理検査	日常生活への支障
無症候性神経認知障害 Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	2 領域以上で -1SD	支障なし
軽度神経認知障害 Mild Neurocognitive Disorder (MND)	2 領域以上で -1SD	軽度支障あり
HIV 関連認知症 HIV-associated Dementia(HAD)	2 領域以上で -2SD	明らかな支障あり ただし、神経心理検査か自覚症状が 基準を満たさない場合は MND と判定

C. 研究結果

2016年5月1日から12月31日まで（8ヶ月間）に、ACCに通院した血液製剤による成人 HIV 感染者 69名のうち、研究参加者は 55名であった。69名中 8名が除外基準に該当し、5名が参加拒否、1名が参加保留となった。研究参加者のうち、29名が神経心理検査と精神科医の診察を終了した。29名の背景情報は、平均年齢 48.7 ± 8.4 歳、男性 28名（97%）、教育歴 12年以上の者 12名（41%）、現在就労者 13名（45%）、上肢機能障害を自覚している者 12名（41%）、認知機能低下を自覚している者 4名（14%）であった。

M.I.N.I. の精神疾患モジュールの該当者は 7名（24%）であった（図 1）。GHQ-28 で身体的精神的に何らかの問題を自覚している者は 34%であった（図 2, 3）。気分や感情の状態を評価する POMS では、緊張 - 不安 2名、抑うつ - 落ち込み 3名、怒り - 敵意 3名、活気のなさ 1名、疲労 6名、混乱 3名が、同年代の平均値から 1標準偏差以上の差があった（図 4）。また、精神科医の診察により精神疾患と診断された者は 3名（10%）、そのうち、認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併した患者は 2名（アルコール依存症 1名、双極性障害 1名）であった。その 2名を除外した 27名について、神経心理検査の結果をもとに HAND の有病率を解析したところ、11名（41%）が HAND の診断に該当し、その内訳は無症候性神経認知障害（ANI）7名（26%）、軽度神経認知障害（MND）4名（15%）、HIV 関連認知

症 (HAD) 0 名であった (図 5)。

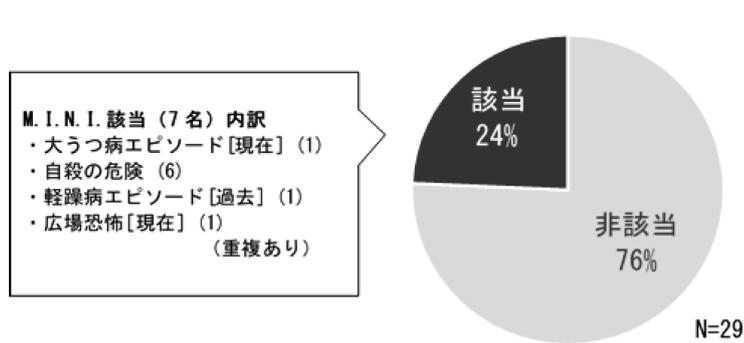


図 1 M. I. N. I.

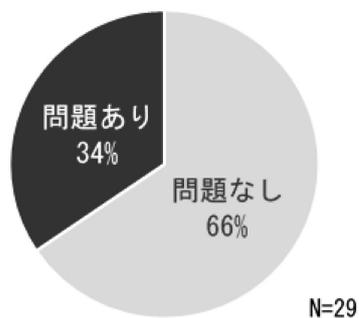


図 2 GHQ-28 による精神健康状態

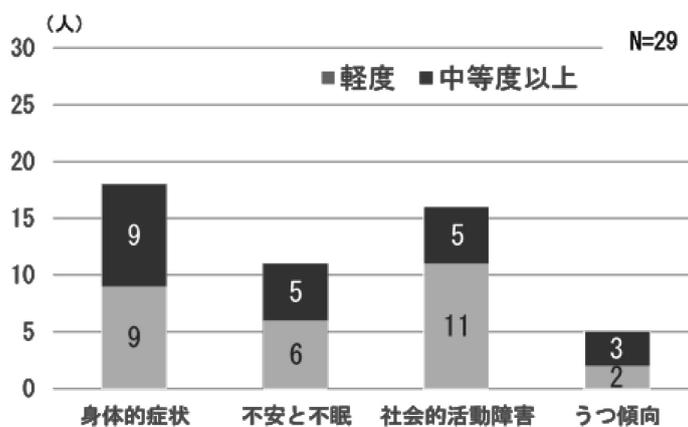


図 3 GHQ-28 で症状を有していた人数

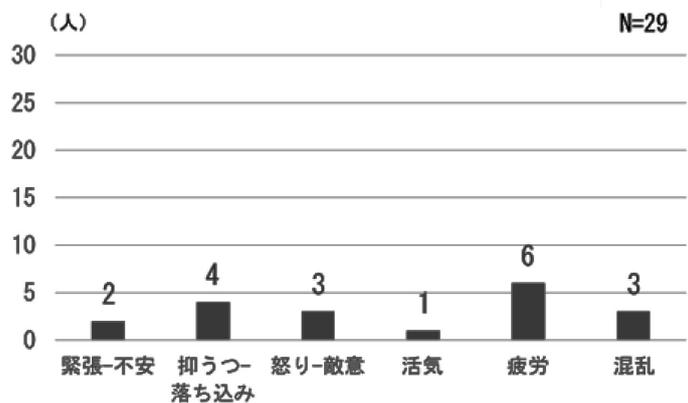


図 4 POMS で 1 標準偏差以上の症状を有していた人数

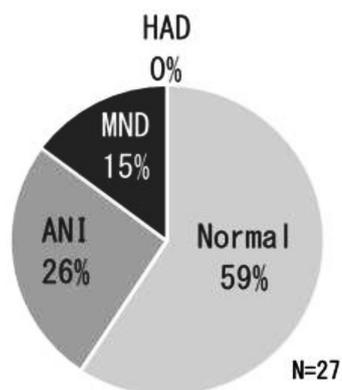


図5 HANDの有病率

D. 考 察

GHQ-28 と POMS の結果から、血液製剤による成人 HIV 感染者の精神的身体的な自覚症状は、抑うつや不安などの精神的な症状よりも、身体的症状や社会的活動の障害の頻度が高い傾向にあった。身体的症状の質問項目は「元気がなく疲れを感じたこと」「病気だと感じたこと」「頭痛がしたこと」などの7項目で構成されている。社会的活動障害は「いつもより忙しく活動的な生活を送ること」「いつもよりすべてがうまくいっていると感ずること」などの7項目で構成されている。血友病の関節障害やそれによる活動制限は、これらの質問項目に直接的に関係しないが、間接的に関与している可能性がある。

また、神経心理検査の結果から、HAND の診断基準に 27 名中 11 名 (41%) が該当した。これに対し、日本における血液製剤を感染経路としない成人 HIV 感染者の HAND 有病率は 26% と報告されている。これらから、現時点における HAND 有病率は、血液製剤を感染経路としない感染者よりも、血液製剤由来の感染者の方が高いことが示唆された。この理由として、上肢障害などの身体的要因が手指を使う神経心理検査の結果に影響していることや、血液製剤由来の感染者はそれ以外の感染者と比べ HIV 感染の罹病期間が長期にわたっていることなどが考えられる。

E. 結 論

本稿では、2016 年 5 月 1 日から 12 月 31 日までに神経心理検査と精神科医の診察を終了し、かつ認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併していない 27 名の HAND 有病率を報告した。HAND は 27 名中 11 名 (41%) であり、その内訳は ANI 7 名 (26%)、MND 4 名 (15%)、HAD 0 名であった。今後は、引き続き研究参加登録およびデータ収集を行い、全ての心理検査が終了した時点で、内因性精神疾患、違

法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などの既往がある症例を除外し、有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響に関して解析を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし