

## 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

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

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

霧生 瑤子 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

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

(◎：執筆者、研究協力者名は 50 音順)

## 研究要旨

[目的] 本研究では、HIV 感染血友病患者の HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) の有病率と、認知機能障害の要因の把握を行う。

[方法] 2016 年 5 月 1 日から 2018 年 1 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非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者 82 名のうち、認知機能に影響をきたしうる精神疾患などを除いた HIV 感染血友病患者 62 名に対して、神経心理検査と精神科医の診察を行った。

[結果] 精神科医の診察により、認知機能に影響をきたしうる精神疾患を有していた者は 3 名であった。その 3 名を除外した 59 名のうち、HAND の診断基準を満たした者は 27 名 (46%) であり、無症候性神経認知障害 (ANI) 18 名 (30%)、軽度神経認知障害 (MND) 8 名 (14%)、HIV 関連認知症 (HAD) 1 名 (2%) であった。認知機能正常群と HAND 群の  $\chi^2$  乗検定の結果、HAND 群と有意な関連が認められた項目は、教育歴 12 年以下 ( $p=0.006$ )、社会的活動障害  $\geq 1$  ( $p=0.007$ )、NadirCD4 数  $<200/\mu\text{L}$  ( $p=0.008$ )、糖尿病 ( $\text{HbA1c} \geq 7.0$  or 投薬中) なし ( $p=0.010$ )、頭部内出血あり ( $p=0.011$ )、不安と不眠  $\geq 2$  ( $p=0.033$ )、喫煙経験あり ( $p=0.040$ ) であった。

[考察と結論] HIV 感染血友病患者の約半数が認知機能障害を有していた。今後は患者が安心して治療や支援を受けられるために、適切な評価や支援を行う知識と技術を習得した専門家を早急に育成し、患者支援や HAND 発症予防、進行防止につなげることができる医療環境を整備するべきである。

## 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おらず、また、影響を及ぼす因子についても見解が分かれている。

日本人における HIV 感染者の HAND について調査した J-HAND 研究によれば、非加熱血液凝固因子製剤以外の感染経路による HIV 感染者の HAND 有病率は 25% であり、その内訳は無症候性神経認知障害 (ANI) 13%、軽度神経認知障害 (MND) 11%、HIV 関連認知症 (HAD) 1% と報告されている (Kinai et al., 2017)。非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者の HAND の実態は明らかにされていないため、本研究では J-HAND 研究と同じ評価ツールを用いて、HIV 感染血友病患者の HAND 有病率と、認知機能障害の要因の把握を行う。

## 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 HIV 感染血友病患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)。

対象者の除外基準は、以下の基準を設けた。(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。

以下の評価項目を、診療録と神経心理検査時の面接聴取にて収集した。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、糖尿病、貧血、脂質異常症、HBV・HCV の共感染などの合併症、CD4 最低値 (Nadir CD4)、神経心理検査直近時の CD4 数値・HIV-RNA 量、抗 HIV 薬 (ART) の導入状況、上肢機能障害の有無、血液凝固異常症等の分類、定期輸注の有無、インヒビターの既往歴、頭蓋内出血の既往歴、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

精神症状や生活機能状態に関して、精神疾患簡易構造化面接 (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I.)、日本語版 POMS 短縮版、GHQ 精神健康調査票 (GHQ-28)、国際生活機能分類 (ICF) コアセット 7 項目版尺度による評価に加え、精神科医による診察を行った。認知機能は Mini-mental State Examination (MMSE) と、8 認知領域を以下の 14 検査で評価した。言語 (言語流暢性検査 [ カテゴリー ] と [ 文字 ])、注意 / 作動記憶 (順唱 / 逆唱)、実行機能 (Trail Making Test (TMT)-B)、視空間構成 (Rey 複雑図形検査 (Rey-Osterreith Complex Figure Test: ROCFT) [ 模写 ])、学習 (ROCFT [ 即時 ]、物語 [ 即時 ])、記憶 (ROCFT [ 遅延 ]、物語 [ 遅延 ])、情報処理速度 (TMT-A、符合)、運動技能 (Grooved Pegboard (GP) [ 利き手 ]、[ 非利き手 ])。HAND の診断と重症度には Frascati Criteria を用いた (表 1)。

統計学的検討には、統計ソフト IBM SPSS Statistics ver.23 を用いて  $\chi^2$  乗検定を施行した。有意水準は 5% とした。ただし、情報が得られなかった項目については欠損値とした。

## C. 研究結果

2016 年 5 月 1 日から 2018 年 1 月 31 日までに ACC に通院した HIV 感染血友病患者 82 名のうち、除外基準該当 8 名、参加拒否 9 名、参加同意後に同意撤回 1 名、研究期間内に神経心理検査未実施 2 名

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

であり、62 名が神経心理検査と精神科医の診察を行った。精神科医の診察により精神疾患と診断された者は 10 名で、その内訳は統合失調症 1 名、双極性障害 1 名、気分変調症 2 名、発達障害 (疑) 2 名、アルコール依存症 1 名、睡眠障害 3 名であった。そのうち認知機能に影響をきたしうる精神疾患を有していた 3 名 (統合失調症、双極性障害、アルコール依存症) を除外した 59 名について、解析を行った。

HIV 感染血友病患者 59 名のうち、HAND の診断

基準を満たした者は 27 名 (46%) であり、その内訳は無症候性神経認知障害 (ANI) 18 名 (30%)、軽度神経認知障害 (MND) 8 名 (14%)、HIV 関連認知症 (HAD) 1 名 (2%) であった (図 1)。MMSE は平均 28.8 (± 1.3) 点であり、カットオフ値 (23 点) 以下の者はいなかった。

認知機能について J-HAND 研究 (Kinai et al., 2017) の対象者と比較した結果を、図 2 と図 3 に示す。神経心理検査別の低得点 (1 標準偏差以下) 割合は、

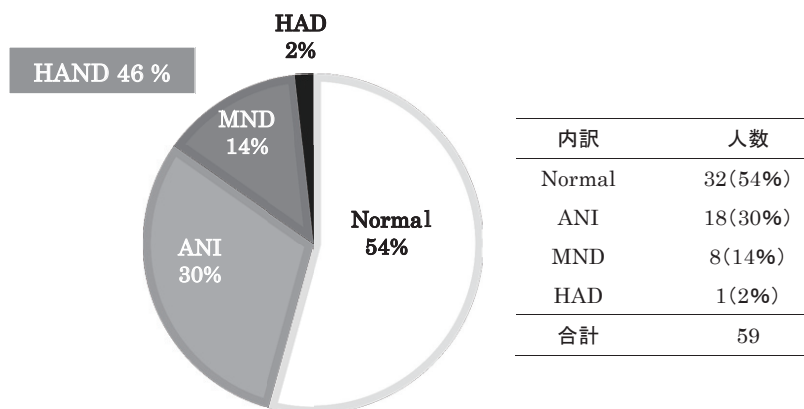


図 1 HIV 感染血友病患者の HAND 有病率

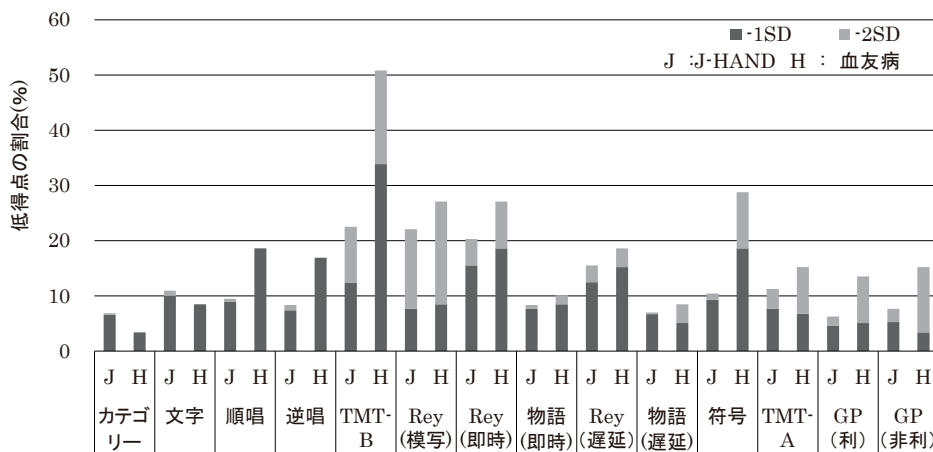


図 2 神経心理検査別の低得点割合 (J-HAND 研究との比較)

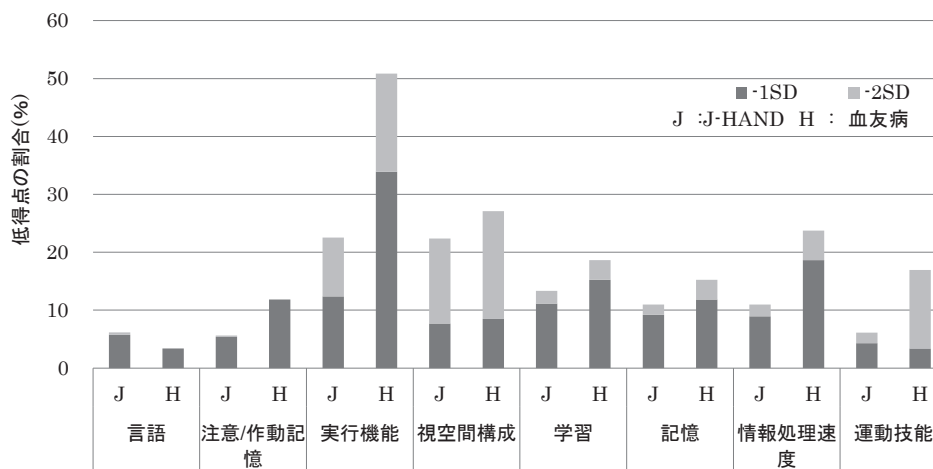


図 3 認知機能別の低得点割合 (J-HAND 研究との比較)

言語流暢性 [カテゴリー] 2 名 (3%)、言語流暢性 [文字] 5 名 (8%)、順唱 11 名 (19%)、逆唱 10 名 (17%)、TMT-B 30 名 (51%)、ROCFT [模写] 16 名 (27%)、ROCFT [即時] 16 名 (27%)、物語 [即時] 6 名 (10%)、ROCFT [遅延] 11 名 (19%)、物語 [遅延] 5 名 (8%)、符号 17 名 (29%)、TMT-A 9 名 (15%)、GP [利き手] 8 名 (14%)、GP [非利き手] 9 名 (15%) であった (図 2)。認知領域別にみると、低得点の割合は言語 2 名 (3%)、注意/作動記憶 7 名 (12%)、実行機能 30 名

(51%)、視空間構成 16 名 (27%)、学習 11 名 (19%)、記憶 9 名 (15%)、情報処理速度 14 名 (24%)、運動技能 10 名 (17%) であった (図 3)。

59 名の臨床的特徴について、認知機能正常群と HAND 群との  $\chi^2$  二乗検定の結果を表 2 に示した。HAND 群との関連が認められた項目は、教育歴 12 年以下 ( $p=0.006$ )、社会的活動障害  $\geq 1$  ( $p=0.007$ )、NadirCD4 数  $<200/\mu\text{L}$  ( $p=0.008$ )、糖尿病 (HbA1c  $\geq 7.0$  or 投薬中) なし ( $p=0.010$ )、頭部内出血あり

表 2 HIV 感染血友病患者の臨床的特徴 (1)

	Total (n=59)		Normal (n=32)		HAND (n=27)		P 値
	例数	%	例数	%	例数	%	
<b>社会的背景</b>							
性別 (男性)	59	100					
平均年齢, 歳	48.9(±8.1)		47.7(±7.6)		50.3(±8.5)		0.229
教育歴 12 年以下 (高校卒業)	37	63	15	47	22	82	0.006**
未就労	21	36	9	28	12	44	0.192
独居	14	24	9	28	5	19	0.290
喫煙経験 あり	33	56	14	44	19	70	0.040*
飲酒習慣 あり	21	36	11	34	10	27	0.832
<b>血友病関連項目</b>							
血友病 A	48	81	25	78	23	85	0.488
上肢機能障害あり	24	40.7	13	54	11	46	0.993
血友病性関節症 (利き手)	8	14	5	16	3	11	0.455
(非利き手)	9	15	6	19	3	11	0.330
重症度分類 軽症	4	8	1	3	3	13	
中等症	19	36	8	28	11	48	0.081
重症	29	56	20	69	9	39	
定期輸注あり	49	83	25	78	24	89	0.229
インヒビターあり	3	5	2	6	1	4	0.565
頭蓋内出血あり	13	22	3	9	10	37	0.011*
<b>合併症 (生活習慣病・感染症・精神疾患)</b>							
高血圧 (SBP $\geq 140$ or DBP $\geq 90$ mmHg)	25	42	12	38	13	50	0.339
糖尿病 (HbA1c $\geq 7.0$ or 投薬中)	7	12	7	22	0	0	0.010*
貧血: ヘモグロビン (<12 g/dL)	8	13	2	7	6	23	0.078
TG $\geq 150$ mg/dL	18	13	2	7	6	23	0.078
LDL-C $\geq 140$ mg/dL	7	12	4	13	3	12	0.618
HDL-C $<40$ mg/dL	13	24	7	24	6	24	0.991
HBsAg	1	1.7	0	0	1	4	0.448
HCVAb	58	98	32	100	36	100	-
精神科診断あり	7	11.9	3	9	4	15	0.403
MINI 該当	16	27.1	10	31	6	22	0.437
薬物使用経験あり (過去)	3	5	1	3	2	7	0.435
アルコール依存・乱用 あり	2	3	1	3	1	4	0.710
MMSE, 平均	28.8(±1.3)		29.1(±0.9)		28.4(±1.5)		0.120
MMSE 23 点以下	0	0	0	0	0	0	-

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧

( $p=0.011$ )、不安と不眠  $\geq 2$  ( $p=0.033$ )、喫煙経験あり ( $p=0.040$ ) であった。

表 2 HIV 感染血友病患者の臨床的特徴 (2)

	Total (n=59)		Normal (n=32)		HAND (n=27)		P 値
	例数	%	例数	%	例数	%	
<b>HIV関連</b>							
AIDS 発症歴あり	7	12	5	16	2	7	0.289
検査時平均 CD4 数、 $\mu\text{L}$	554( $\pm 261$ )		584( $\pm 207$ )		518( $\pm 318$ )		0.079
検査時 CD4 数 $<200\mu\text{L}$	2	3	1	3	1	4	0.700
平均 Nadir CD4 数	133( $\pm 89$ )		144( $\pm 107$ )		120( $\pm 61$ )		0.280
NadirCD4 数 $<200\mu\text{L}$	47	80	22	69	25	96	0.008**
検査時 HIV-RNA $<20$ copies/mL	52	88	29	91	23	88	0.222
Blip or Virologic Failure 歴あり	21	36	12	39	9	35	0.750
処方中断歴あり	27	46	15	48	12	46	0.866
ART 導入済み	58	98	31	97	27	100	0.542
ART 平均施行期間 (月)	250( $\pm 67$ )		251( $\pm 72$ )		248( $\pm 61$ )		0.810
ART 歴 10 年以上	53	90	29	94	24	92	0.624
<b>施行中の ART レジメン</b>							
NRTI	28	48	13	41	15	56	0.253
NNRTI	12	20	8	25	4	15	0.333
PI	20	34	11	34	9	33	0.933
INSTI	43	73	22	69	21	78	0.437
<b>精神・生活機能の評価</b>							
<b>POMS</b>							
緊張・不安 $> 1\text{SD}$	5	8.5	2	6	3	11	0.418
抑うつ・落ち込み $> 1\text{SD}$	7	11.9	3	9	4	15	0.403
怒り $> 1\text{SD}$	3	5.1	2	6	1	4	0.565
活気 $< -1\text{SD}$	35	59.3	18	56	17	63	0.601
疲労 $> 1\text{SD}$	12	20.3	6	19	6	22	0.741
混乱 $> 1\text{SD}$	8	13.6	4	13	4	15	0.545
GHQ $\geq 6$	23	39.0	9	28	14	52	0.063
身体的症状 $\geq 2$	35	59.3	20	63	15	56	0.589
不安と不眠 $\geq 2$	24	40.7	9	28	15	56	0.033*
社会的活動障害 $\geq 1$	28	47.5	10	31	18	67	0.007**
うつ傾向 $\geq 1$	11	18.6	4	13	7	26	0.187
<b>ICF コアセット</b>							
活動と欲動 $\leq$ 軽度	29	49.2	13	41	16	59	0.154
情動 $\leq$ 軽度	12	20.3	4	13	8	30	0.103
痛み $\leq$ 軽度	49	83.1	24	75	25	93	0.072
日課 $\leq$ 軽度	26	44.1	14	44	12	45	0.957
歩行 $\leq$ 軽度	36	61.0	19	59	17	63	0.778
移動 $\leq$ 軽度	50	84.7	26	81	24	89	0.330
職業 $\leq$ 軽度	25	42.4	12	38	13	48	0.410



## D. 考 察

本研究では、HIV 感染血友病患者の 46% が HAND の診断基準を満たしており、非加熱血液凝固因子製剤以外の感染経路の HIV 感染者を対象とした J-HAND 研究の 25% という報告と比較しても高率であることが示された。特に、日常生活には支障をきたしていない ANI が高率であった。また、HAND との有意な関連要因は、教育歴 12 年以下、社会的活動障害、Nadir CD4 数の低値、糖尿病なし、頭部内出血あり、不安と不眠、喫煙経験ありであった。

HIV 感染血友病患者の認知機能障害は現時点では軽度なレベルの者が多く、症状や認知状生活に支障をきたすほどではないが、高齢化に伴って徐々に進行する可能性があり、それに対する予防・対応策を講じる必要がある。具体的には、社会参加を促して活動性の意欲を向上させることや、免疫機能の維持のために抗 HIV 療法を継続すること、頭部内出血予防のために定期的に血液製剤を投与し生活習慣を見直すこと、不安感や不眠症状の軽減をすること、禁煙することなどが、対応策として重要と考えられた。今回 HAND では糖尿病合併が少ないという結果が得られたが、糖尿病治療薬が改善因子になっている可能性があるのかなど、今後の検討課題となった。また、認知領域について J-HAND 研究の対象者と比較すると、HIV 感染血友病患者では、実行機能、情報処理速度、運動技能などの項目で低得点が顕著であった。つまり、日常生活において物事を効率よく計画的に進められず、思考を柔軟に切り替えて素早く処理することが苦手であり、手先を使った細やかな作業で支障をきたす可能性があると思われる。今後は、上述したこれらの認知機能障害の関連要因や特徴を考慮した支援を行う専門家を早急に育成し、認知機能障害に対する適切な医療環境を整備することが必要であると考えられた。

本研究の限界と課題について述べる。J-HAND 研究では、HIV 治療失敗歴や HIV 罹病期間などの要因も、HAND と有意な関連を示していた (Kinai et al., 2017)。本研究では、これらの要因との有意な関連が認められなかったが、これは対象者集団の HIV 感染時期や罹病・治療期間がほぼ同一であったことが影響している可能性がある。今後は非 HIV 感染の血友病患者との比較を行い、さらに認知機能障害の要因を検討していくことが必要であろう。また、本研究では日本人標準化データがない TMT と GP は海外の標準値で評価したため、今後はそれらの日本人での標準化が必要である。

## E. 結 論

本稿では、HIV 感染血友病患者の 46% が HAND の診断基準を満たす認知機能障害を示しており、ANI が高率であった。HAND との有意な関連要因は、教育歴 12 年以下、社会的活動障害、Nadir CD4 数の低値、糖尿病なし、頭部内出血あり、不安と不眠、喫煙経験ありであった。今後は HIV 感染血友病患者が認知機能障害を発症した際にも、安心して治療や支援を受けられるために、適切な評価や支援を行う知識と技術を習得した専門家を早急に育成し、患者支援や HAND 発症予防、進行防止につなげることができる医療環境を整備するべきである。

## 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