

agingに伴う認知症の罹患率に関する研究

研究分担者 岡 慎一

国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター長

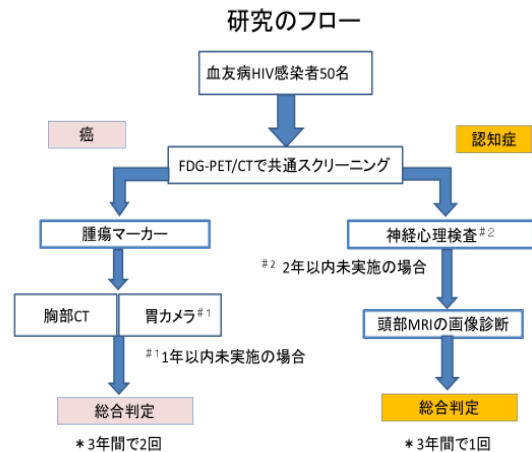
研究要旨 血友病 HIV 感染者 68 名に対し、Aging に伴う認知症に対し FDG-PET と頭部 MRI によるスクリーニングを行った。認知症の診断は、J-HAND で用いた神経心理検査で行った。1 例に早期アルツハイマー病を発見したが、認知症と FDG-PET 異常には相関は見られなかったが、MRI による微小出血痕の間に相関が見られた。

A. 研究目的

aging に伴う認知症の研究である。近年、HIV に関連した神経認知障害 (HAND) が注目されているが、HIV 感染者の aging に伴う認知症は、単純に HAND だけの診断ではない複雑さがある。したがって、本研究では、HAND にとどまらず、すべての認知症をスクリーニングする検査法を開発すると共にその罹患率を検討し、長期療養を含めた今後のエイズ施策立案のためのデータ収集を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、認知症スクリーニング目的で、FDG-PET を実施する。この部分は、分担 2 と共通部分である。対象患者数も同じで、当院に主として通院している血友病患者約 50 名とする。本研究では、認知症として HAND に限定せず aging に関連するアルツハイマー型認知症などもカバーする。平行して実施中の J-HAND 研究では、HIV 感染者の HAND の罹患率は 25% 程度であるが、本研究の主要評価項目は、認知症全般の罹患率とする。FDG-PET の判定は、放射線科医が行い、認知症の診断については、研究協力者今井（精神科医）の補助も得ることとする。また、神経心理検査が必要な場合には、臨床心理士の補助を受ける。分担 2 と合わせ、週 1 例のスクリーニングを目標とし、H30 年末までに 50 例を達成する。研究のフローを図に示す。



(倫理面への配慮)

本研究は、研究プロトコルを倫理審査委員会に諮り承認のもと実施している。

倫理委員会受付番号：NCGM-G-2065

課題名「HIV 感染者の aging に伴う合併症スクリーニングに関する研究」

NCGM-G-2065-00 H28 年 9 月 12 日開催 承認

C. 研究結果

本研究期間に、70 名の登録があったが、実際には 68 名に FDG-PET が実施された。さらに、頭部 MRI (68 名) と J-HAND 研究で用いた神経心理検査 (61 名) を行い、総合的に認知症の診断を行った。神経心理検査で認知症と診断されたのは 27 名 (44.3%) であり、J-HAND 研究での 25% に比べ高い数字であった。FDG-PET では 47 名 (69%) に -2SD 以上の集積低下を認めたと、神経心理検査の結果とは相関が

無かった。3 例に早期のアルツハイマー病疑いが見つかったが、その後の検査で 2 例は否定された。1 例は、その後アルツハイマー予防の治療を行っている。神経心理検査の結果と MRI による陳旧性出血痕の有無の間に有意な相関が認められた ($P<0.05$)。以上より、血友病の認知症は、幼少児の頭蓋内出血の影響が示唆された。FDG-PET は、認知症スクリーニングとしては、感度・特異度共に問題が残った。MRI は、陳旧性脳出血の診断に有用であった。

D. 考察

血友病感染者の認知症は、幼少児の頭蓋内出血の影響が示唆された。FDG-PET は、認知症のスクリーニングとしては、感度・特異度共に問題が残った。MRI は、陳旧性脳内出血の診断に有効であり、血友病患者の認知症のスクリーニングとしては、MRI と神経心理検査の組み合わせを推奨したい。

E. 結論

血友病 HIV 感染者の認知症スクリーニングとしては、頭部 MRI と神経心理検査の組み合わせを推奨する。

F. 研究発表

1. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, **Oka S**, and Gatanaga H. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants. *JAIDS (Brief Report)*72: 11-14, 2016.
2. Ondondo B, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee E, McMichael AJ, Murakoshi H, Gatanaga H, **Oka S**, Takiguchi M, Korber B and Hanke T. Novel conserved-region T-cell mosaic vaccine with high global HIV coverage is recognized by protective responses in untreated infection. *Molecular Therapy* 24(4):832-842, 2016.
3. Tran GV, Chikata T, Carlson J, Murakoshi H, Nguyen DH, Tamura Y, Akahoshi T, Kuse N, Sakai K, Koyanagi M, Sakai S, Cobarrubias K, Nguyen DT, Dang BT, Nguyen HTN, Nguyen TV, **Oka S**, Brumme Z, Nguyen KV, and Takiguchi M. A strong association of HLA-associated Pol and Gag mutations with clinical parameters in HIV-1 subtype A/E infection. *AIDS* 30(5):681-689, 2016.
4. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, **Oka S**, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jap J Infect Dis* 69: 236-243, 2016.
5. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Dung NT, Dung NTH, Cuong DD, Thuy PTT, Kinh NV, and **Oka S**. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Mortality during Antiretroviral Therapy in a Cohort of Adult HIV-Infected Individuals in Hanoi 2007-2014. *PLOS One* 11(3): e015078, 2016.
6. Chen M, Wong WW, Law M, Kiertiburanakul S, Yuniastuti E, Merati TP, Lim PL, Chaiwarith R, Phanuphak P, Lee MP, Kumarasamy N, Saphonn V, Ditangco R, Sim B, Nguyen KV, Pujari S, Kamarulzaman A, Zhang F, Pham TT, Choi JY, **Oka S**, Kantipong P, Mustafa M, Ratanasuwan W, Durier N, Chen YMA. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the Treat Asia HIV Observational Database: Analysis of Risk Factors and Survival. *PLOS One* 11(3): e0150512, 2016.
7. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLOS One* 11(3): e0151682, 2016.
8. Sun X, Shi Yi, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, **Oka S**, and Takiguchi M. Effects of single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. *Cell Reports* 15(10): 2279-2291, 2016.
9. Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, and **Oka S**. Increases in *Entamoeba histolytica*-antibody-positive rates in HIV-infected and non-infected patients in Japan: A 10-year hospital-based study of 3514 patients. *Am J Trop Med Hyg* 95 (3); 604-609, 2016.
10. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, **Oka S**,

- and Gatanaga H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *J Antimicrob Chemother* 71(10): 2760-2766, 2016.
11. Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, **Oka S**, Carrington M, Maenaka K, and Takiguchi M. Control of HIV-1 replication by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03. *Cell Reports* 17(9): 2210-2220, 2016.
 12. Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Cerebral syphilitic gumma which developed within 5 months of syphilis infection in a HIV-infected patient. *Emer Infect Dis (letter)* 22(10): 1846-1848, 2016.
 13. Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, Ditangco R, Lee MP, **Oka S**, Durier N, Choi JY; Treat Asia HIV Observational Database. Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *J Int AIDS Soc* 19(1): 20965, 2016.
 14. Ku NS, Jiamsakul A, Ng OT, Yuniastuti E, Cuong DD, Lee MP, Sim BL, Phanuphak P, Wong WW, Kamarulzaman A, Zhang F, Pujari S, Chaiwarith R, **Oka S**, Mustafa M, Kumarasamy N, Van Nguyen K, Ditangco R, Kiertiburanakul S, Merati TP, Durier N, Choi JY; TREAT Asia HIV Observational Databases (TAHOD). Elevated CD8 T-cell counts and virological failure in HIV-infected patients after combination antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 95(32): e4570, 2016.
 15. Nishijima T, Teruya K, Sgubata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. Incidence and risk factors for incident syphilis among HIV-1-infected men who have sex with men in a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLOS One* 11 (12): e0168642, 2016.
 16. Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-infected Individuals in Japan. *J Clin Microbiol* 55(1): 313-320, 2017.
 17. Gatanaga H, Brumme Z, Adland E, Reyes-Terán G, Avila-Rios S, Mejía-Villatoro CR, Hayashida T, Chikata T, Van Tran G, Van Nguyen K, Meza RI, Palou EY, Valenzuela-Ponce H, Pascale JM, Porrás-Cortés G, Manzanero M, Lee GQ, Martin JN, Carrington MN, John M, Mallal S, Poon AFY, Goulder P, Takiguchi M, and **Oka S**. International HIV Adaptation Collaborative. Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection. *AIDS* 31(14):1935-1943, 2017.
 18. Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype. *J Infect Dis* 216: 1415–1424, 2017.
 19. Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, **Oka S** for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND) study group. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: A Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 23(6): 864-874, 2017.
 20. Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, and **Oka S**. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLOS One* 12 (10): e0186255, 2017.
 21. Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients at a large HIV clinic in Tokyo. *Scientific Report* 7:

- 14565, 2017.
22. Tanuma J, Matsumoto S, Haneuse S, Cuong DD, Tu TV, Pham Thuy TT, Dung NT, Dung NTH, Trung NV, Kinh NV, **Oka S**. Long-term viral suppression and immune recovery during initial antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam. *JIAS* 20: e25030, 2017.
 23. Matsumoto S, Yamaoka K, Takahashi K, Tanuma J, Mizushima D, Do CD, Nguyen DT, Nguyen HDT, Kinh NV, and **Oka S**. Social support as a key protective factor against depression in HIV-infected patients: report from two large HIV clinics in Hanoi, Vietnam. *Scientific Report* 7: 15489, 2017
 24. Davaalkham J, Hayashida T, Takano M, Gombo E, Setzen Z, Kanayama N, Tsuchiya K, and **Oka S**. The second molecular epidemiological study of HIV infection in Mongolia between 2010 and 2016. *PONE* 12(12): e0189605, 2017.
 25. Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Incomplete recovery of CD4 count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy with suppressed viremia. *Clin Infect Dis* 67(6): 927-933, 2018.
 26. Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S. The usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for the diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 56(11): e01003-1018, 2018
 27. Takano M, Iwahashi K, Satoh I, Araki J, Kinami T, Sakuma H, Ikushima Y, Fukuhara T, Obinata H, Nakayama Y, Kikuchi Y, **Oka S**, and HIV check study group. Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried blood spots delivered through the postal service. *BMC Infect Dis* 18: 627, 2018
 28. Kinoshita M and **Oka S**. Migrants with HIV/AIDS in Japan: Review of factors associated with low retention rate in a leading medical institution in Japan. *PONE* 13(10):e0205184, 2018.
 29. Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and **Oka S**. Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neuro Virol* Mar 11. doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし