

厚生労働科学研究委託費
エイズ対策実用化研究事業

(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 26 年度 委託業務成果報告書

平成 27 年 3 月

業務主任者 田中瑞恵
(国立国際医療研究センター小児科 医師)

目 次

・ 委託業務成果報告（総括）

HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究
田中 瑞恵

・ 委託業務成果報告（業務項目）

HIV 母子感染例における認知機能の実態
飯田 敏晴

・ 学会等発表実績

・ 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究委託費（エイズ対策実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

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）

業務主任者：田中 瑞恵
国立国際医療研究センター小児科 医師
担当責任者：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。今年度は、調査および追加検査を実施した。2015 年 2 月末現在、参加対象者数は 28 例を予定している。うち、24 例（重複を除くと 20 例）について調査票の回収・集計が終了した。また、追加検査は 6 例で施行した。20 例のうち、2014 年 5 月現在、生存死亡例は 4 例で HIV 関連疾患での死亡例 3 例（0 歳:CMV 感染症 1 例、6 歳:敗血症 2 例）、もやもや病による脳出血例 1 例であった。発達について、臨床症状を認めるのは不明例を除く 17 例中 9 例（53%）であった。MRI もしくは CT を経過中少なくとも 1 回以上施行していたのは 13 例であり、うち 9 例（69%）に異常を認めた。知能検査施行例は、10 例であった。施行された検査は、症例毎に異なり、一定したものはなかった。経過中に 1 回でも IQ < 80、DQ < 70 を認めた例は 6 例（60%）であった。臨床症状、画像検査異常、知能検査異常のいずれかを有するのは 12 例（60%）と、一般人口比較して高頻度である可能性が示唆された。

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、昨年選定した認知機能検査を 6 例に施行した。その結果、6 名中 3 名（50%）に、認知機能低下を認めた。6 名中 4 名（67%）に、精神面において、何らかの問題を有している可能性を示した。実行機能低下が 2 名、記憶機能（聴覚）低下が 1 名、運動技能低下が 1 名（重複した機能低下疑い者を含む）の存在が疑われた。

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。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な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 年未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 年度に分担班による、神経心理検査バッテリーの選定を行い、研究計画をまとめた。研究計画は、倫理委員会での承認を得た上で、対象の選定をおこなった。

今年度は、以下の方法で研究を行った。

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

同意が得られた対象に対して、必要に応じて、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。

施行する、神経心理検査は以下の通り。

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：

- 1) WPPSI
- 2) IPU 巧緻動作性検査
- 3) 問診：年齢、家族歴、教育歴、精神科既往歴、
- 4) 精神症状 4 歳以上:Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

5 歳以上 17 歳未満：

- 1) WISC-
- 2) Rey-Osterrieth 複雑図形テスト
- 3) ペグボード課題
- 4) 問診：年齢、家族歴、教育歴、職業、精神科既往歴
- 5) 精神症状

5 歳以上 6 歳未満：SDQ、

6 歳以上 17 歳未満：DSRS-C パールソン児童用抑うつ性尺度

17 歳以上：

- 1) Mini-mental State Examination (MMSE)

2) WAIS- : 数唱(順唱・逆唱)

3) WAIS- : 符号

4) Rey 複雑図形検査

5) 物語(即時再生、遅延再生)(リバーミード行動記憶検査)

6) 言語流暢性検査(動物、か)

7) トレイルメーカーングテスト A & B

8) ペグボード課題(利き手、非利き手)

9) 問診：年齢、家族歴、教育歴、職業、精神科既往歴、アルコール、タバコ、薬物使用歴

10) 精神症状：Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) 日本語版 POMS 短縮版

施行する、MRI は以下の通り。

施設毎に機種が異なり統一は難しいため、スライスの厚さなどは施設毎の標準的な撮影とするが、以下の撮影方法を含むように検査を行う。

1) 横断像：T1 強調、T2 強調。FLAIR、T2star 強調、拡散強調

2) 矢状断像：T1 強調、MRA

・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いない場合は、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)

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。

また、本研究は国立国際医療研究センターの倫理委員会で承認を得た(承認番 NCGM-G-001460-00 平成 25 年 7 月 18 日承認、承認番号 NCGM-G-001460-01 平成 26 年 2 月 20 日改定)。

4. 研究結果

今年度は、協力可能な施設と協働し、紹介元、紹介先にも更に協力を依頼し、対象者の全経過の把握に努め、対象の確定を行った。対象は平成 26 年 2 月 25 日現在、28 例(複数病院を受診している 3 例を含む)を予定している。そのうち調査票の回収が終了しているのは、のべ 24 例(重複症例を除くと 20 例)であった。また、追加で MRI 検査、および神経心理検査は、6 例に施行した。

・背景(表 1)

20 例の背景は、男女比 11:9、出生年は 1991 ~ 2010 年であり、1999 年以前 15 例、2000 年以降 5 例であった。母の国籍は日本籍が 5 例、外国籍

が 13 例、不明が 2 例であった。最終観察年齢は全例では 13 歳 6 か月(中央値)(5 か月 ~ 22 歳 9 か月)であり、生存例 15 例のみでは、2014 年 5 月 31 日現在、14 歳 5 か月(中央値)(8 歳 0 か月 ~ 22 歳 9 か月)であった。初診時の CD4 数は 288/ μ l(中央値)(2 ~ 4600)、ウイルス量は 7.7×10^4 コピー(中央値)($150 \sim 3.5 \times 10^6$)であった。現況が不明である 1 例を除き、治療介入されていたのは 14 例であったが、3 例の死亡例を含んでいた。治療介入がないのは 5 例はであるが、治療介入後に自己中断された 2 例を含んでいた。治療開始時 CD4 数は 255/ μ l(中央値)(1 ~ 2480)、ウイルス量は 2.3×10^5 コピー(中央値)($150 \sim 3.5 \times 10^6$)であった。死亡例は HIV 関連疾患での死亡例 3 例(0 歳:CMV 感染症 1 例、6 歳:敗血症 2 例)、もやもや病による脳出血例 1 例であった。

・対象の分布と現況(図 1)

対象 20 例のうち、調査中を含む生存が確認されているのは 15 例であり、死亡が 4 例、不明(帰国)が 1 例であった。対象は 17 例が 1990 年代の出生であり、HIV 母子感染予防策、cART が普及した 2000 年以降の出生は 3 例であった。帰国 1 例を除く、19 例の転機は追跡可能であった。死亡例は全例、1990 年代の出生であった。

・CDC ステージの推移(図 2)

初診時から現在の CDC ステージの推移が明らかであった 18 例について示す。初診時、N(無症状):6 例、A(軽症):0 例、B(中等症):6 例、C(AIDS):6 例であった。初診時、AIDS 発症例の詳細は、ニューモシスチス肺炎 2 例、CMV 1 例、エイズ脳症 2 例、重症細菌感染症 1 例であった。現在(2014 年 5 月)の CDC ステージは、N:13 例、A:0 例、B:1 例、C:0 例、死亡例 4 例であった。現在、CDC ステージ B である 1 例は、治療自己中断例であった。推移を初診時 3 歳以下と、4 歳以上に分類した。初診時 C(AIDS)で発症しているのは、初診時 3 歳以下で 5 例、初診時 4 歳以上で 1 例であった。初診時 4 歳以上で AIDS 状態であった児も、前医で 2 歳時に診断されているが詳細は不明の症例であった。AIDS 関連疾患での死亡例 3 例はいずれ

も、3歳以下の診断例であった。初診時3歳以下のうち、一部経過が不明な2例を除く、2例は、全経過中N(無症状)であった。この2例はいずれも、2000年以降の出生で、感染の有無について定期的にフォローされていた例であった。また、1例を除き、全例でART(単剤含む)が導入されていた。初診時C(AIDS)例でも、治療開始時(もしくは極早期に)cART開始されている例は、現在はN(無症状)であった。初診時、4歳以上の群では、親のHIV判明により、検査施行され児のHIV判明する例を多く含んだ。死亡例1例を除き、全例が発症時B(中等症)より軽症であり、治療中断例1例を除き、生存例は全例N(無症状)とコントロールは良好であった。

治療薬(表2、表3)

初回治療メニュー(表2)と現在の治療メニュー(表3)を示す。経過中に治療が導入されたのは17例であった。初回治療メニューにおいてAZT単剤で導入されていた3例は全例、cART開始される1997年以前の症例であった。開始時、副作用を懸念しABC+3TCで開始される例を2例認めたが、その2例も含め、キードラックとしてPIもしくはNNRTIを含むcARTが開始されていた。開始時のキードラックはLPV/r7例、ATV3例、NFV1例とPIを含むレジメンが多かった。HIV関連死亡例3例はAZT単剤投与2例、未治療1例であった。

現在治療が施行されているのは、死亡例4例、自己中断例2例を除いた11例であった。1例を除き、全例で3剤以上のcARTが行われている。キードラックとしては、EFV2例、NVP1例、ATV2例、DRV5例で使用されており、バックボーンとしてAZTを使用しているのは1例のみであった。5剤使用している例が1例あり、ABC、3TC、LPV/rに耐性を認めたため、コントロールに難渋している。

発達(図3)

調査票から得られた発達のまとめを図3に示す。臨床症状を認めるのは不明例を除く17例中9例であった。MRIもしくはCTを経過中少なくとも

1回以上施行していたのは13例であり、うち9例に異常を認めた。知能検査施行例は、10例であった。施行された検査は、症例毎に異なり、一定したものはなかった。経過中に1回でもIQ<80、DQ<70を認めた例は6例であった。また、臨床症状、画像異常、知能検査異常の全てを認めるのは4例、臨床症状および画像検査異常を認めるのは3例、画像検査異常および知能を認めたのは1例であった。

臨床症状(図4、表4、表5)

経過中、臨床症状を有したのは9例、認めなかったのは8例、不明が2例であった。臨床症状の詳細は複数症状認める例もあるが、Milestonesの遅れが4例、Milestonesの後退が2例、反射亢進が4例、痙縮2例、四肢不全麻痺2例、学習障害2例、落ち着きのなさ1例、その他2例であった。Milestonesの遅れ、後退を認めた症例はARTにより改善する例もあったが、痙縮、四肢不全麻痺などの高度な運動機能障害を発症した例は治療の有無に関わらず改善が認められなかった。

臨床症状を層別化し、検討したところ、治療開始時のCD4数は、症状の出現と明らかな関連は認めなかったが(表6-1)、治療時開始時のウイルス量が 10^5 以上の群では症状を認める例が多かった(表6-2)。また、初診時のCDC分類で層別化したとこと、AIDS発症例(CDCステージC)では、症状の出現を多く認める結果であった(表6-3)。

臨床症状の詳細を層別化し検討したところ、治療開始時CD4数では、明らかな傾向はみられなかった(表7-1)。治療開始時のウイルス量、初診時CDCステージで層別化すると、Milestonesの遅れ、後退、運動機能異常(反射亢進、痙縮、四肢不全麻痺)はウイルス量が多い程多い傾向であったが、学習障害、落ち着きのなさなど、高次機能については、必ずしもウイルス量、CDCステージとは一致しなかった(表7-2、表7-3)。

MRI異常(図5、表6、表7、表8)

経過中にMRIもしくはCTが施行されていたのは、13例であった。異常所見を認めたのは9例(69%)であった。具体的に認めた異常所見は、

重複ありで、白質病変 5 例、萎縮 7 例、石灰化は 5 例、梗塞・出血(同一症例)1 例、水頭症 1 例であった。梗塞・出血はもやもや病合併症例であった。

異常所見の有無について層別化し検討したところ、治療開始時 CD4 が 200 未満の例では施行例全例に異常所見を認めた(表 6-1)。また、ウイルス量 200 コピー以上では異常所見を認める例が多かった(表 6-2)。初診時の CDC ステージで検討すると、AIDS 発症例(CDC ステージ C)では、施行例全例で異常所見を認めたが、無症状で例でも施行例 4 例中、2 例(50%)に異常所見を認めた(表 6-3)。

異常所見として多く認められた、白質病変と脳萎縮について、層別化検討をおこなった。白質病変は、治療開始時の CD4 数には寄らず、約半数に出現していた(表 7-1)。治療開始時のウイルス量が 10^5 コピー以上では出現頻度が上昇し、200 コピー以上の例では 4/7 例(57.1%)で認めた(表 7-2)。初診時の CDC ステージで検討すると、N(無症状)の群でも 1 例に認めるが、AIDS 発症例では 4 例(66.7%)に白質病変を認めた(表 7-3)。脳萎縮についても、治療開始時の CD4 数には寄らず、萎縮を認める(表 8-1)が、ウイルス量でみると、200 コピー未満では認めなかった(表 8-2)。初診時の CDC ステージでみると、初診時 C(AIDS 発症例)では全例、脳萎縮を認め、N(無症状)では認めなかった(表 8-3)。

認知機能検査

2014 年 5 月以前に、認知機能検査が施行されていたのは、10 例であった。うち 6 例では経時的に複数回の検査がされていた。検査バッテリーとして選択されていたのは、発達検査(DQ で評価)として、新版 K 式 2 例、MCC 乳幼児精神発達検査/津守式乳幼児精神発達検査 1 例、知能検査(IQ で評価)として、田中ビネー知能検査 2 例、WISC-8 例、その他、KIDS 施行例が 1 例であった(複数検査施行例含む)。施行例 10 例のうち、経過中に全 IQ < 80 もしくは DQ < 70 を認めたのは、6 例であった。WISC- が施行されていた 8 例のうち詳細がわかっている 7 例において、WISC- 、最終施行年齢は平均 13 歳 2 ヶ月(SD:1 歳 6 か月)

であった。最終施行時の各指数の平均および、IQ < 80 であった例数(%)は、言語性 IQ:92(SD:15)、1 例(14.2%)、動作性 IQ:94(SD:12)、0 例(0%)、全 IQ:91(SD:13)、2 例(28.6%)、群指数である、言語理解(VC):93(SD:17)、1 例(14.2%)、知覚統合(PO):95(SD:14)、0 例、注意記憶(FD)89(SD:10)、1 例(14.2%)、処理速度(PS):86(SD:11)、1 例(14.2%)であった。また、各症例の全 IQ が最も低値であった施行時について検討すると、施行年齢は、平均 11 歳 5 ヶ月(SD:1 歳 11 か月)であった。最終施行時の各指数の平均および、< 80 以下であった例数(%)は、言語性 IQ:83(SD:16)、3 例(42.9%)、動作性 IQ:82(SD:14)、3 例(42.9%)、全 IQ:80(SD:15)、4 例(57.1%)、群指数である、言語理解(VC):84(SD:16)、3 例(42.9%)、知覚統合(PO):84(SD:14)、2 例(28.6%)、注意記憶(FD)89(SD:16)、2 例(28.6%)、処理速度(PS):80(SD:15)、2 例(28.6%)であった。

認知機能の実態調査(飯田分担班)(表 9)

分担班での研究結果の詳細は別項とするが、今年度、各年齢層に属する母子感染 6 例(3 歳 10 ヶ月以上 5 歳未満 1 例、5 歳以上 17 歳未満 2 例、17 歳以上 3 例を対象とした神経心理検査を実施した。結果は、以下の通りである。

6 名中 3 名(50%)に、認知機能低下を認めた。

6 名中 4 名(67%)に、精神面において、何らかの問題を有している可能性を示した。

実行機能低下が 2 名、記憶機能(聴覚)低下が 1 名、運動技能低下が 1 名(重複した機能低下疑い者を含む)の存在が疑われた。

ただし、6 名中 4 名(67%)で、精神面に何らかの問題を有している可能性が示された。このため、結果の解釈は慎重になされなければならない。

5. 考察

本年度は、対象の確定および、調査・追加検査の実施を行った。予定対象数は 29 例(重複なし)であり、目標を達成出来る可能性が高い。また、複数機関に受診が跨っていた症例についても、追跡調査を行ったことで、より長い経過についての

情報が収集出来た。データベース化は終了していないが、データ回収された 20 例の 79%(15 例/19 例、1 例不明)が生存していた。出生年代別にみると、1999 年以前では生存率 73%、2000 年以降は 100%(1 例の不明を含む)であったことより、cART の導入、普及により、生命予後は改善したと考えられる。しかし、臨床症状を有する発達障害を 20%、MRI 異常を施行例の 55%に認めており、統計学的処理は行っていないが、一般人口と比べて高い可能性がある。知能検査は調査例の半数程度にのみ施行されており、正確な評価は難しいが、未施行例の中には施行が困難な程の障害例もあり、実際は更に知能低下は高頻度に発生していると考えられる。WISC- 施行した例において、最終観察時で評価した場合、全 IQ、FIQ、VIQ において平均値の明らかな低下は認めないが、群指数でみると、VC、PO より、FD、PS で低値であり、PS については一般平均(100)より 1SD(15)程度の低下があり、他の群指数より低値である傾向がみられた。最低 IQ 時での評価では、全 IQ、FIQ、VIQ 共に一般平均より、1SD 以上の低下があり、群指数でも FD を除く、VC、PO、PS で平均値は一般平均より 1SD 以上の低下を認めていた。両検査結果を一概に評価することは難しいが、変化について検討すると、最終検査 最低検査の変化は、VIQ:+9、FIQ:+12、全 IQ: + 11、群指数では、VC:+9、PO:+11、FD:0、PS:+6 と、FD を除く全指標での回復を認めた。これは、cART の導入により、知能が回復する可能性を示唆すると考えられた。

画像検査において、多くみられた異常所見は、脳萎縮、白質病変であり、これは成人例で言われている異常画像所見と一致していると考えられた。また、知能検査異常、画像異常、臨床症状の全てを認める 4 例であったが、臨床症状、画像異常を認めない例でも知能低下例が 1 例存在し、一方で、知能低下や臨床症状を認めない例でも画像異常を認める例が 1 例あり、小児 HIV 診療において、全例で定期的な画像評価、知能評価を検討する必要があると思われた。

分担任で行われた、認知機能検査の結果から

から、HIV 母子感染例の 6 名中 3 名(50%)において、何らかの認知機能が低下している可能性が示された。さらに精神面に関する検討によって、6 名中 4 名において何らかの困難さ有している可能性が示唆された。

今後は、データベース化をすすめ、解析することで、我が国の小児 HIV 感染児の神経学的予後を明らかにすることが出来る可能性があると考えられた。また、HIV 陽性母体から出生した非感染児においても同様な調査を行い、比較検討することでより、HIV 長期暴露や、ART による影響が解明されると考えられるが、日本の現状では、感染児を含めた HIV 母体から出生した児のコホートは行われておらず、通常、非感染児は HIV 感染が否定される 1 歳半までの経過観察であり、感染児のように長期フォローされていないため、感染児と同等の対象を集めることが困難な状況である。本研究成果を基に、感染児のみならず非感染児もコホートし、神経学的予後を含めた長期予後の検討が望まれる。

6. 結論

本年度や調査および、追加検査を施行した。対象数はほぼ目標に達しており、概ね予定通り遂行出来た。本年度の調査から、感染児の神経学的予後は必ずしも良好でない可能性も示唆され、来年度は引き続き、解析を行う予定である。

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) 田中瑞恵. 後天性免疫不全症候群(HIV 感染症). 小児科 55(11)10 月増大号:1625-1632, 2014.
- 2) 本田真梨, 田中瑞恵, 赤平百絵, 細川真一, 七野浩之, 佐藤典子, 松下竹次, 木内英. HIV 感染

母体から出生した児に対する 12 時間毎 AZT 予防投与の試み. 日本小児科学会雑誌 (投稿中)

3)大熊香織、赤平百絵、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、2013 年、117 巻 10 号、 p1625-1629

口頭発表

1)田中瑞恵、細川真一、外川正生、塚原優己、菊池嘉、岡慎一、松下竹次. HIV 陽性妊婦から出生した児の長期予後に関する全国調査. 第 28 回日本エイズ学会 2014 年、大阪

2)松浦潤、細川真一、田中瑞恵、木内英、菊池嘉、岡慎一、松下竹次. HIV 陽性妊婦から出生した児の知能発達検査および頭部 MRI における経時的変化の検討. 第 28 回日本エイズ学会、2014 年、大阪

3)木内英、加藤真吾、細川真一、田中瑞恵、中西美紗緒、定月みゆき、田沼順子、瀧永博之、矢野哲、菊池嘉、岡慎一. 成人と新生児における AZT リン酸化物細胞内濃度の比較. 第 28 回日本エイズ学会、2014 年、大阪

4)本田真梨、田中瑞恵、赤平百絵、細川真一、木内英、松下竹次. HIV 母子感染予防における児への AZT1 日 2 回分割投与の有効性と短期的安全性について. 第 117 回日本小児科学会学術集会、2014 年、名古屋

5) 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

6) 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

7)田中瑞恵 . 当センター小児科における小児 HIV 感染症診療のまとめ～今後の課題についての検討～ . 第 115 回小児科学会、2012 年、福岡

8)田中瑞恵、大熊香織、細川真一、松下竹次、木内英、田沼順子、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一 . HIV 感染女性から出生した児の長期予後の検討 . 第 26 回日本エイズ学会、2012 年、横浜

表1: 背景

症例数	20例
性別(男女比)	11:9
出生年代	1990年代 15例 2000年代 5例
母の国籍(日本:外国籍)	5:13 (不明2例)
最終観察年齢(中央値)	13歳6か月(5か月~22歳9か月) 生存15例: 14歳5か月(4歳0か月~22歳9か月)
初診時	CD4数(μ l)(中央値) 288/ μ l (2~4600) VL(コピー)(中央値) 7.7×10^4 コピー (85~ 3.5×10^6)
治療の有無(帰国した1例除く)	有 14例 無 5例(うち2例は自己中断)
治療開始時	CD4数(μ l)(中央値) 255/ μ l (1~2480) VL(コピー)(中央値) 2.3×10^3 コピー (150~ 3.5×10^6)
死亡	4例 HIV関連死 3例 (0歳、6歳、6歳) もやもや病による脳出血 1例

図: 1対象の分布と現況

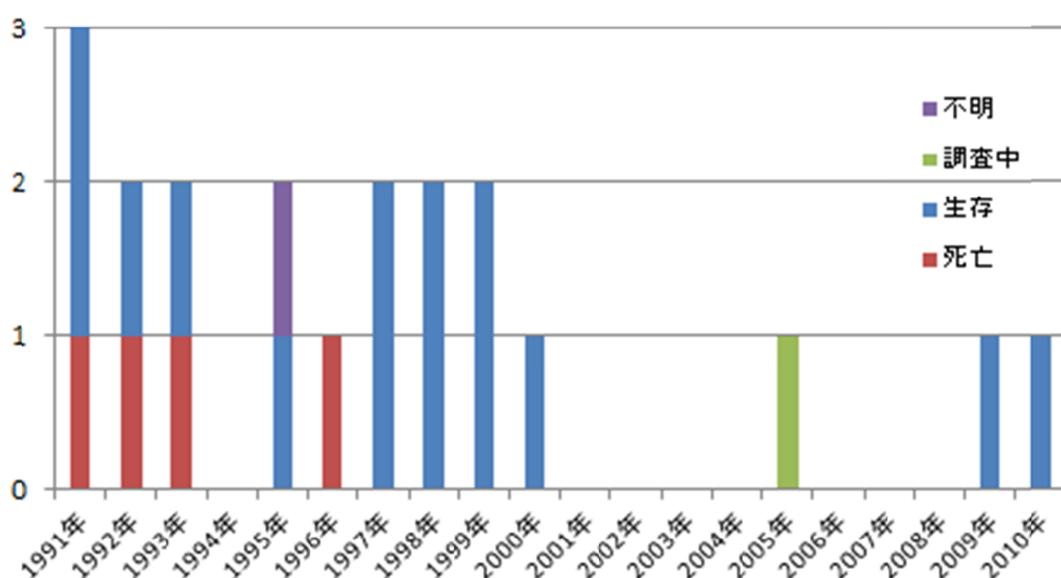


図2-1 CDCステージ推移(初診時3歳以下)

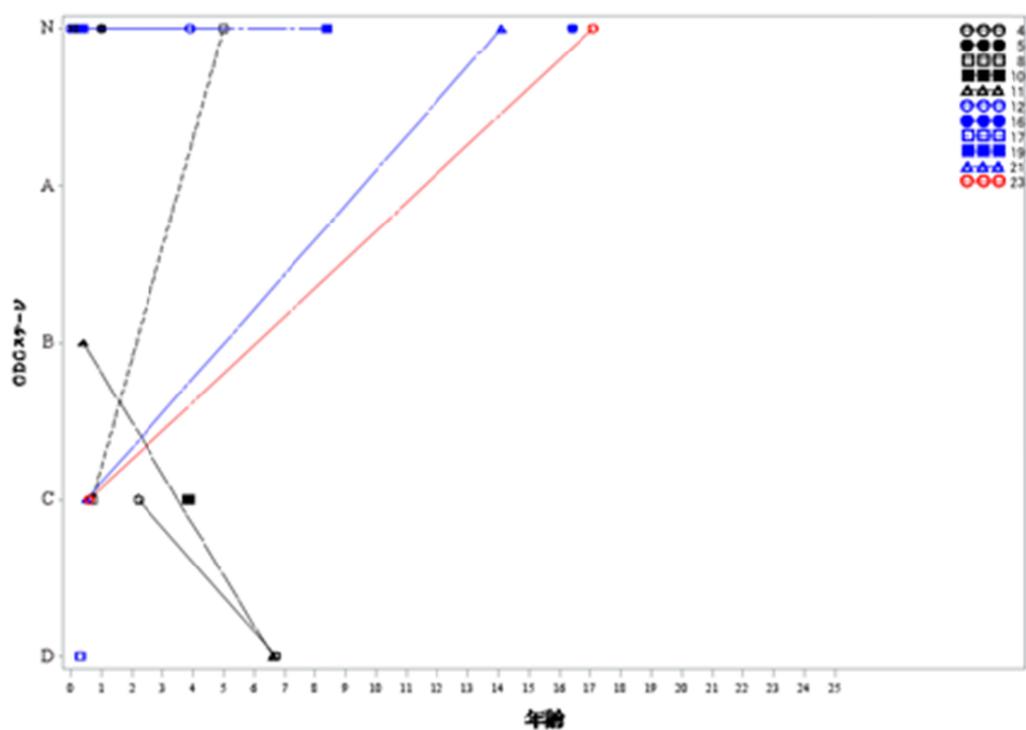


図2-2 CDCステージ(初診時4歳以上)

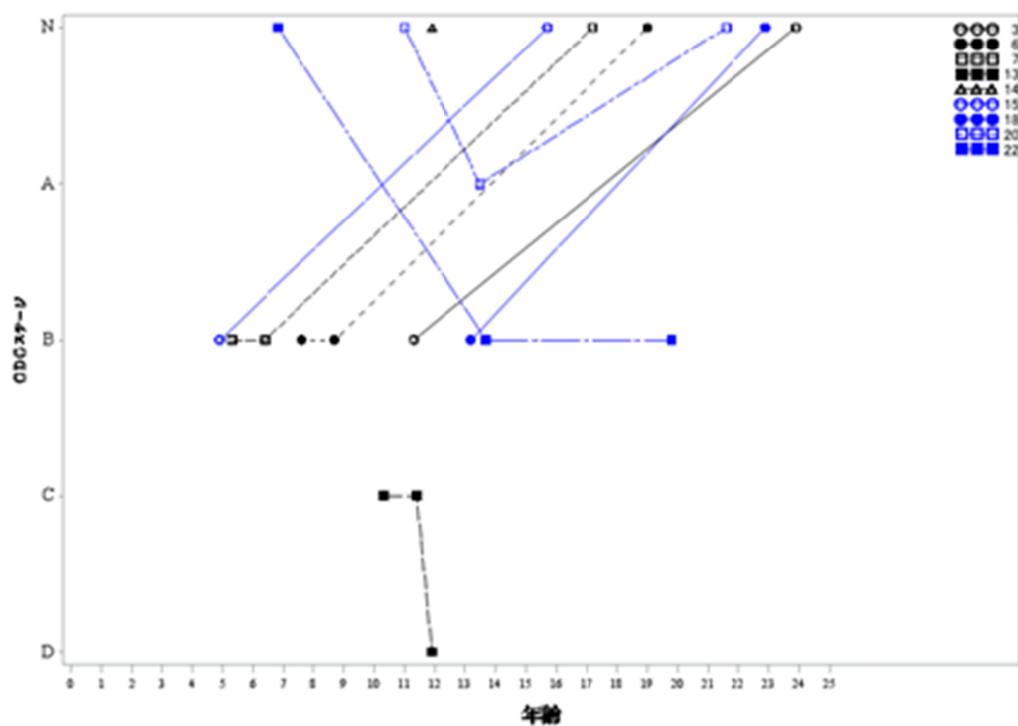


表2:初回治療メニュー(例数)

治療薬				例数
AZT				3
AZT	3TC			2
ABC	LPV/r			1
AZT	3TC	LPV/r		4
ABC	3TC	LPV/r		1
d4T	3TC	LPV/r		1
AZT	3TC	NFV		2
ABC	3TC	ATV	RTV	3

17

表3:現在治療メニュー(例数)

治療薬				例数
ABC	LPV/r			1
ABC	3TC	EFV		1
ABC	3TC	NVP		1
AZT	3TC	EFV		1
ABC	3TC	ATV	RTV	2
ABC	3TC	DRV	RTV	4
TDF	3TC	ETR	RTV DRV	1

11

図3:発達まとめ(調査票のみ)

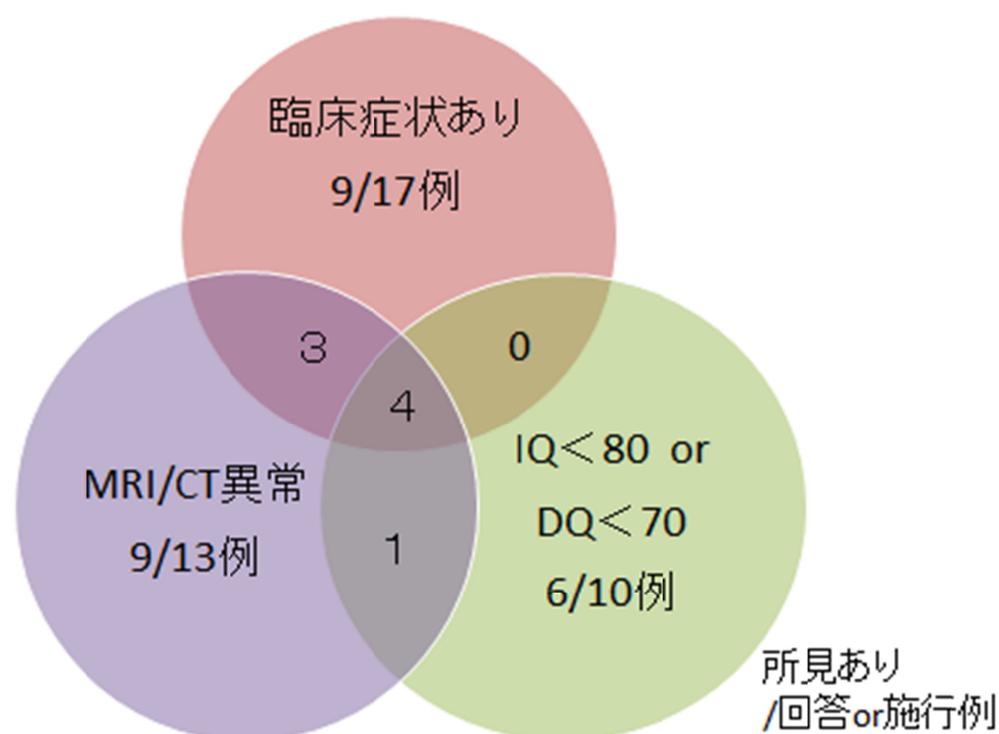


図4:発達障害(臨床症状)

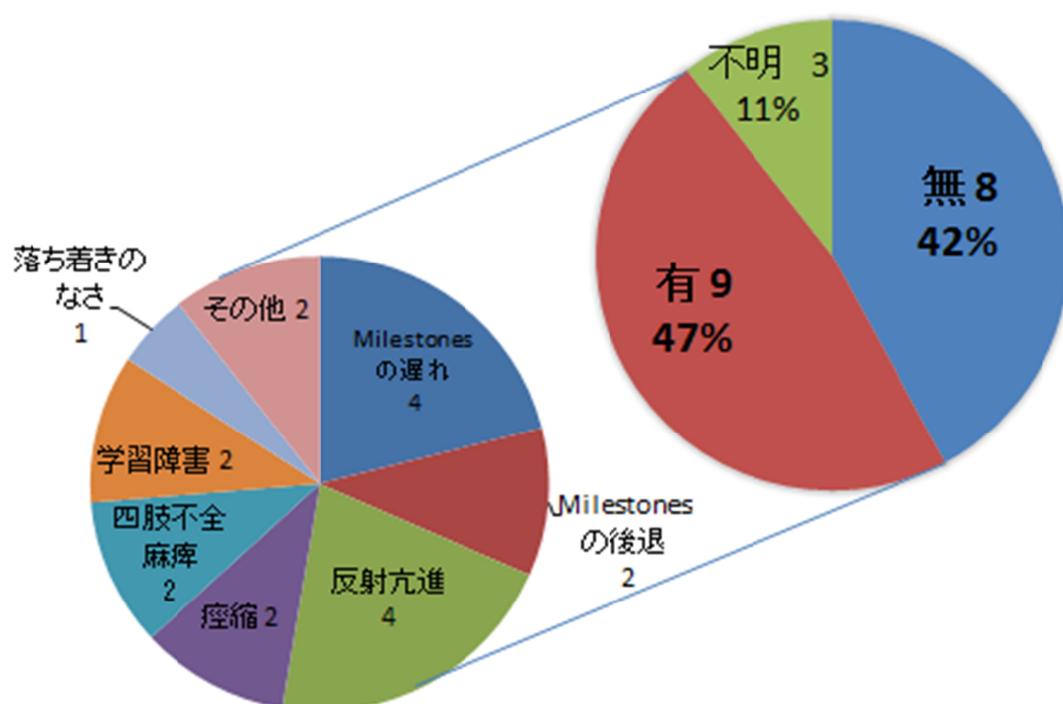


表4:臨床症状層別化

表4-1:臨床症状の有無(層別解析1)

有無(症例数)	治療開始時CD4			合計
	~199	200~500	500~	
無	2	1	1	4
有	2	3	3	8
不明	0	0	0	0
合計	4	4	4	12

表4-2:臨床症状の有無(層別解析2)

有無(症例数)	治療開始時ウイルス量			合計
	~199	200~10 ⁶	10 ⁵ ~	
無	0	2	2	4
有	1	2	4	7
不明	0	0	0	0
合計	1	4	6	11

表4-3:臨床症状の有無(層別解析3)

有無(症例数)	初診時CDCステージ			合計
	N	B	C	
無	3	3	1	7
有	2	2	5	9
不明	1	0	0	1
合計	6	5	6	17

表5:臨床症状(症状別)層別化

表5-1:臨床症状の詳細の件数(層別解析1)

発達障害の詳細	治療開始時CD4			合計
	~199	200~500	500~	
Milestonesの遅れ	1	2	0	3
Milestonesの後退	0	0	1	1
反射亢進	1	2	0	3
痙縮	0	2	0	2
四肢不全麻痺	0	2	0	2
学習障害	0	1	1	2
落ち着きのなさ	0	0	1	1
その他	1	1	0	2
合計	3	10	3	16

表5-2:臨床症状の詳細の件数(層別解析2)

発達障害の詳細	治療開始時ウイルス量			合計
	~199	200~10 ⁶	10 ⁵ ~	
Milestonesの遅れ	0	0	3	3
Milestonesの後退	0	0	1	1
反射亢進	0	0	2	2
痙縮	0	0	2	2
四肢不全麻痺	0	0	1	1
学習障害	0	1	1	2
落ち着きのなさ	1	0	0	1
その他	0	1	0	1
合計	1	2	10	13

表5-3:発達障害の詳細の件数(層別解析3)

発達障害の詳細	初診時CDCステージ			合計
	N	B	C	
Milestonesの遅れ	0	0	4	4
Milestonesの後退	0	0	2	2
反射亢進	0	1	3	4
痙縮	0	0	2	2
四肢不全麻痺	0	1	1	2
学習障害	1	1	0	2
落ち着きのなさ	1	0	0	1
その他	0	1	1	2
合計	2	4	13	19

図5:MRI/CT異常所見

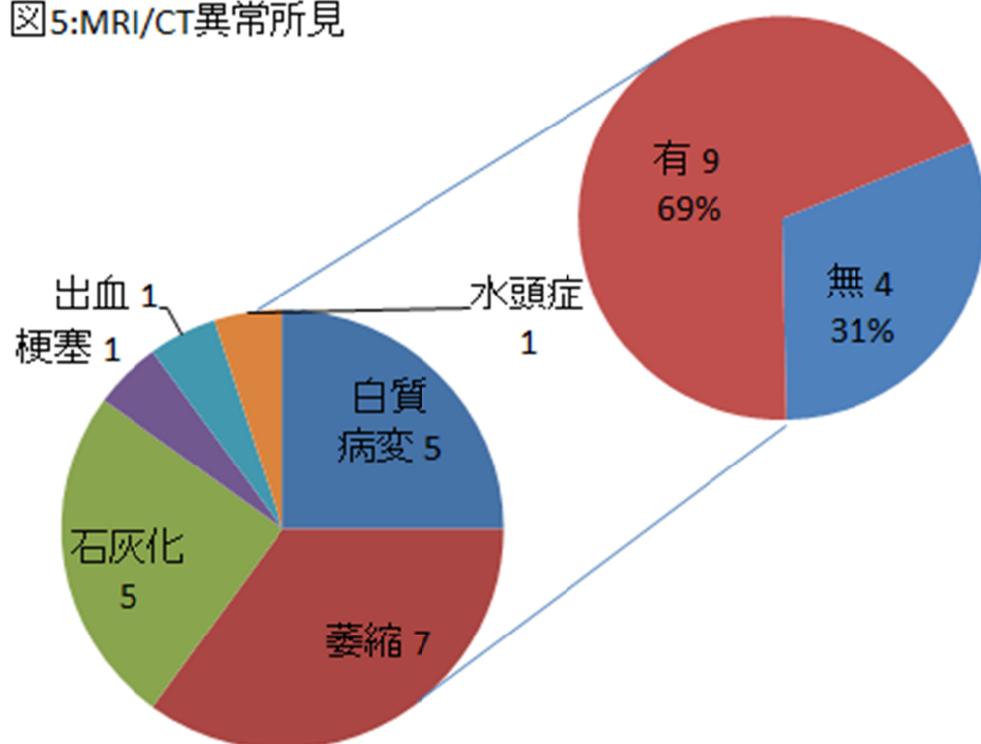


表6:MRI/CT異常所見の有無層別化

表6-1:MRI/CT異常所見の詳細(層別解析1)

有無(症例数)	治療開始時CD4			合計
	~199	200~500	500~	
無	0	1	2	3
有	4	2	1	7
合計	4	3	3	10

表6-2:MRI/CT異常所見の詳細(層別解析2)

有無(症例数)	治療開始時ウイルス量			合計
	~199	200~10 ⁶	10 ⁵ ~	
無	1	1	1	3
有	0	3	3	6
合計	1	4	4	9

表6-3:MRI/CT異常所見の詳細(層別解析3)

有無(症例数)	初診時CDCステージ			合計
	N	B	C	
無	2	2	0	4
有	2	1	6	9
合計	4	3	6	13

表7:白質病変の層別化

表7-1:MRI異常所見の詳細(例数)(層別解析1)

白質病変	治療開始時CD4			合計
	~199	200~500	500~	
無	2	1	2	5
有	2	1	1	4
合計	4	2	3	9

表7-2:MRI異常所見の詳細(例数)(層別解析2)

白質病変	治療開始時ウイルス量			合計
	~199	200~10 ⁶	10 ⁵ ~	
無	1	2	1	4
有	0	1	3	4
合計	1	3	4	8

表7-3:MRI異常所見の詳細(例数)(層別解析2)

白質病変	初診時CDCステージ			合計
	N	B	C	
無	2	3	2	7
有	1	0	4	5
合計	3	3	6	12

表8:脳萎縮層別化

表8-1脳萎縮(層別解析1)

萎縮	治療開始時CD4			合計
	~199	200~500	500~	
無	1	0	2	3
有	3	2	1	6
合計	4	2	3	9

表8-2脳萎縮(層別解析2)

萎縮	治療開始時ウイルス量			合計
	~199	200~10 ⁶	10 ⁵ ~	
無	1	1	1	3
有	0	2	3	5
合計	1	3	4	8

表8-3脳萎縮(層別解析3)

萎縮	初診時CDCステージ			合計
	N	B	C	
無	3	2	0	5
有	0	1	6	7
合計	3	3	6	12

表9:認知機能検査結果

認知機能の判定 (n=6)

重症度	記述的分類	人数
A	異常なし	3 (50%)
B	1SDの低下が1領域に認められる	0
C	1SDの低下が2領域に認められる 2SDの低下が1領域に認められる	3 (50%)
E	2SDの低下が2領域に認められる	0
F	実施不可能	0

厚生労働科学研究委託費（エイズ対策実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

HIV 母子感染例における認知機能の実態

担当責任者：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

研究要旨

HIV 母子感染 6 例に対して、昨年度策定した神経心理検査バッテリーを実施した。その結果、6 名中 3 名(50%)に認知機能低下、6 名中 4 名(67%)に、何らかの精神的問題を有する可能性、あるいは支援ニーズがある可能性が示された。認知機能低下に関しては、3 名に共通した特徴は見いだせなかったが、実行機能低下が 2 名、記憶機能（聴覚）低下が 1 名、運動技能低下が 1 名(重複した機能低下疑の者を含む)の存在が疑われた。さらに、精神面においては、「混乱」3 名、疲労、活気の低下に 1 名ずつの気分状態にあること、精神科疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I)上、精神病性障害に 1 名、自殺の危険(低)に 1 名、が当該診断名に分類された。また 3 歳 10 か月以上 5 歳未満層($n=1$)では、情緒面や仲間関係において支援ニーズ(High Need)が存在していた。次年度では、さらに調査協力者を増やしつつ、HIV 母子感染例における認知機能の実態についてより明らかにしたい。

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-)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。

本研究班においては、昨年度、国内外における HAND に関する論文、研究報告等を参照し、研究

実施計画の再検討を行った。今年度は、昨年度策定された研究計画に基づいた調査をおこなった。そこで、本報告書では、今年度研究協力に応じた 6 名のデータについての概要を示し、若干の考察を加えたい。

2. 研究方法

1)対象者

国内の HIV/AIDS 関連の医療施設に通院する母子感染によって HIV に感染している者のうち、研究協力への同意が得られた者。

2)調査内容：

対象者が属する年齢層に応じて、<1>3 歳 10 か月以上 5 歳未満、<2>5 歳以上 17 歳未満、<3>17 歳以上に分けて、以下に示すような神経心理検査を実施した。

<1>3 歳 10 ヶ月以上 5 歳未満：WPPSI 知能診断検査、ICU 巧緻性動作検査、Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)。

<2>5 歳以上 17 歳未満：WISC- 知能検査、Rey-Osterrieth 複雑図形テスト、Pegboard Test、パールソン児童抑うつテストである。

<3>17 歳以上：Mini-mental State Examination (MMSE)、数唱 (Digit Span Test: WAIS -)

符号 (Digit Symbol test : WAIS-) Rey 複雑図
形検査 (模写、3 分後再生、30 分後再生) 物
語課題 (リバーミード行動記憶検査) 言語流
暢性検査 (動物、か行) Trail Making Test A&B、
Grooved Pegboard test、日本語版 POMS 短縮版、
問診 (精神疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I)、年
齢、家族歴、教育歴、職業、精神科既往歴、アル
コール、タバコ、薬) である。

3)倫理的配慮:「人を対象とする医学系研究に關する倫理指針 (平成 27 年 4 月 1 日施行予定)」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「人を対象とする医学系研究に關する倫理指針 (平成 27 年 4 月 1 日施行予定)」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。症例の登録は本人の同意を得た後にデータを管理する。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。なお、本研究計画は、研究代表者 (田中瑞恵) が所属する施設での倫理委員会に申請を行い、その承認を得て行った (NCGM-G-001460)。

3. 研究結果

以下、年齢層に応じて、(1)3 歳 10 か月以上 5 歳未満、(2)5 歳以上 17 歳未満、(3)17 歳以上、における神経心理検査及び調査結果について列挙する。

1)3 歳以上 5 歳未満層

対象者は 1 名であった。WPPSI では、記述分類上、全検査 IQ が「平均」、言語性検査 IQ が「平均の下」、動作性検査 IQ「高い」の水準であった。全体的な知的発達水準は年齢相応であるが、領域

(能力)間での差がみられ、能力にばらつきがあるように考えられた。動作性検査 IQ が言語性 IQ よりも明らかに高い結果となっている点については、集団生活経験に乏しいことや、日常的言語として日本語と他国語の両方を使用していること等の環境的な要因による影響が強いと考えられた。

一方で、SDQ の結果から情緒面、仲間関係について、記述分類上「高い支援ニーズ(High Need)」の存在が示唆された(情緒面: exact%=8.5%, 仲間関係: exact%=4.4%)、

2)5 歳以上 17 歳未満層

対象者は 2 名であった。このうち 1 名が、WISC- 知能検査において、記述分類上、知覚推理、処理速度能力が「特に低い」の水準、言語理解が「平均の下」の水準である(WISC-)。また、運動技能についても標準値から 1 標準偏差を下回っている結果となった。とりわけ、本例において、言語に依存しない能力低下が示されたことは、児童の認知機能の発達において HIV の存在が影響を与えている可能性を否定できない、と考えられた。なお、もう 1 名は知覚推理、ワーキングメモリーが「平均の下」の水準にあるが、その他の能力は平均、もしくはそれ以上の水準にあって日常生活を過ごしていく上では支障がないように考えられた。精神面に関しては、パールソン児童抑うつテスト上は、問題はみられなかった。

3)17 歳以上

対象者は 3 名であった。MMSE では全例カットオフポイントを上回っていた (29 点 1 名、30 点 2 名) 2 名で実行機能が標準値よりも 2 標準偏差を下回っていた。さらに、記憶機能(視覚性)、運動機能が標準値よりも 1 標準偏差下回っていた (この内、1 名が実行機能低下と重複)。結果、3 名中 2 名が、認知機能低下の重症度として、軽度の支障 (1SD の低下が 2 領域、あるいは 2SD の低下が 1 領域に認められる) に分類された。

精神面に関しては、日本語版 POMS 短縮版上、3 名に「混乱」、1 名に「疲労」、1 名に「活気」の低下した気分状態にある可能性が示された。さらに、精神疾患簡易構造化面接(M.I.N.I)上、「精神病性障害」に 1 名、「自殺の危険性 (低)」に 1 名分類された。

4. 考察

以上の結果に基づいて、HIV 母子感染 6 例における認知機能について若干の考察を加えたい。

本研究から、HIV 母子感染例の 6 名中 3 名(50%)において、何らかの認知機能が低下している可能性が示された。さらに精神面に関する検討によって、6 名中 4 名において何らかの困難さ有している可能性が示唆された。

本研究で対象となったものの多くは、免疫学的には良好に保たれている事例であって、無症候性から軽度の認知機能低下が生じている者が多い。すなわち、本例においては、Walker *et al* (2013) が示したような認知機能に全般的な低下はみられなかった。

本報告は、操作的・統計学的な分類に基づいたものである。調査協力者は極めて少数であって、プライバシー保護の観点から、生活史などの個別情報の掲載は必要最低限に留めている。HIV 関連神経認知疾患(HAND)の診断においては、アルコール依存やドラッグの使用の有無、その他の身体疾患の存在が交絡因子として存在し、それを除外することが勧奨されていることも踏まえると、上記の結果は慎重に解釈しなければならない。

しかし、ここで示された結果は HIV/AIDS 医療において母子感染事例への治療や支援を考えていく上では、看過できない重要な課題を提起している。なぜならば、この認知機能の低下の重症度が「軽度」であるものが多いとはいえ、当事者の日常生活を困難にするばかりではなく、長期の療養生活を過ごしていく上での必須となる「服薬アドヒアランスの維持」を脅かすものであるからである。今後、さらに調査協力者を募集しつつデータを集積していくことで、認知機能の実態について明らかにしていきたい。

本報告書は、3 年計画における 2 年目の中間報告である。進捗状況としては症例が少ないなかでも貴重なデータが収集されつつあって、おおむね予定通り進行している。本研究で施行している神経心理検査は健常対象者を対象としたデータが報告されているものである。したがって、本研究において収集されたデータと、それらの報告でのデータを比較検討することで HIV 母子感染例における認知機能の実態をより明らかにしたい。

5. 結論

本年度の調査結果は、次の 3 点に集約される。引き続き検討し、母子感染例における認知機能の実態を明らかにしていきたい。

6 名中 3 名(50%)に、認知機能低下を認めた。
6 名中 4 名(67%)に、精神面において、何らかの問題を有している可能性を示した。
実行機能低下が 2 名、記憶機能(聴覚)低下が 1 名、運動技能低下が 1 名(重複した機能低下疑い者を含む)の存在が疑われた。

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

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. (2014) *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(6):479-486.

和文

飯田敏晴・井上孝代・貫井祐子・高橋卓巳・今井公文・伊藤紅・山田由紀・青木孝弘・岡慎一(印刷中). HIV 感染の治療過程で自殺企図を繰り返した在日外国人 チーム医療における多文化間カウンセラーの役割をめぐって. *こころと文化* 14(2)

飯田敏晴・佐柳信男(2015). エイズ相談・検査利用の有益性と障害性の認知に関する質的分析:自由記述式調査による探索的検討. *山梨英和大学紀要*:13, 45-62.

2) シンポジウム等

本田真大、飯田敏晴、中村菜々子、山地瞳、千賀則史、水野治久、青木紀久代、木村真人(2014) 企画シンポジウム 援助を求めない親へのコミュニティアプローチ:子育て支援領域の援助研究・援助要請研究からの提案、日本心理学会第 78 回大会(同志社大学) 京都

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究」

機関名 国立国際医療研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
HIV 陽性妊婦から出生した児の長期予後に関する全国調査	田中瑞恵、細川真一、外川正生、塚原優己、菊池嘉、岡慎一、松下竹次	第 28 回日本エイズ学会	2014 年 12 月	国内
HIV 陽性妊婦から出生した児の知能発達検査および頭部 MRI における経時的変化の検討.	松浦潤、細川真一、田中瑞恵、木内英、菊池嘉、岡慎一、松下竹次.	第 28 回日本エイズ学会	2014 年 12 月	国内
成人と新生児における AZT リン酸化物細胞内濃度の比較.	木内英、加藤真吾、細川真一、田中瑞恵、中西美紗緒、定月みゆき、田沼順子、瀧永博之、矢野哲、菊池嘉、岡慎一.	第 28 回日本エイズ学会	2014 年 12 月	国内
HIV 母子感染予防における児への AZT1 日 2 回分割投与の有効性と短期的安全性について.	本田真梨、田中瑞恵、赤平百絵、細川真一、木内英、松下竹次.	第 117 回日本小児科学会学術集会	2014 年 4 月	国内

援助を求めない親へのコミュニティアプローチ:子育て支援領域の援助研究・援助要請研究からの提案	本田真大、飯田敏晴、中村菜々子、山地瞳、千賀則史、水野治久、青木紀久代、木村真人	日本心理学会第78回大会	2014年	国内
--	--	--------------	-------	----

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外 の別
後天性免疫不全症候群(HIV感染症).	田中瑞恵.	小児科	55(11)10月 増大号: 1625-1632, 2014.	国内
Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan	Imai,K., Iida, T., Yamamoto, M., Komatsu, K., Nukui, Y., and Yoshizawa, A.	Psychiatry Clin Neurosci.	2014年6月	国外
エイズ相談・検査利用の有益性と障害性の認知に関する質的分析:自由記述式調査による探索的検討	飯田敏晴 佐柳信男	山梨英和大学紀要	2015年1月	国内