

HIV 関連神経認知障害 (HAND) の実態把握と治療連携構築に関する研究

研究分担者 橋本 衛 近畿大学医学部精神神経科学教室教授

研究要旨

(目的) ART の進歩により HIV 患者の生命予後は延長し、今後 HIV 陽性高齢者の増加が予想される。本研究では、HIV 陽性高齢者における HAND の実態を明らかにし、今後の高齢者対策に役立てる。

(方法) 国立病院機構大阪医療センターに通院中の 60 歳以上の HIV 陽性患者 125 名 (予定人数) を対象に、心理検査、頭部 MRI 検査を実施し、認知機能低下・精神症状を認める患者の割合、認知機能の障害プロフィールを明らかにする。本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を遵守し、研究実施計画書、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

(結果) HAND に関する文献レビューで得られた知見を基に「高齢 HIV 陽性患者の認知機能障害の実態調査」の研究計画書を作成した。現在調査研究開始に向けて、倫理委員会への申請ならびに大阪医療センタースタッフと実施手順について調整中である。倫理委員会の承認後、速やかに調査開始予定である。

(考察) 本研究で得られた成果を、HIV 患者の診療に携わる専門医や認知症診療に携わる医師が活用可能な高齢 HIV 患者の HAND に関する啓発資料開発や、研修会の企画・実施に役立てる。

A. 研究目的

HIV 患者では、その 20-30% に認知機能障害を伴うことが報告されており、これらは HIV 関連神経認知障害 (HIV associated neurocognitive disorder; HAND) と称されている。抗レトロウイルス治療 (Antiretroviral therapy: ART) の進歩により HIV 患者の生命予後は飛躍的に改善し、この先高齢 HIV 患者が増加すると予想される。加齢は HAND のリスク因子であるため、高齢の HIV 患者では若年の患者よりも高率に HAND を合併することが予想され、高齢の HIV 患者の診療や生活サポートでは、若年の患者以上に HAND を念頭に置く必要がある。

HAND の認知機能障害として、処理速度や遂行機能、記憶の取り出しなどの障害を認める一方で、記憶の保持の障害は比較的軽いことすなわち、皮質下性の認知機能障害パターンを示すことが複数の先行研究で報告されている。さらに本邦の HAND 患者は欧米の患者とは異なり、遂行機能障害に加えて視空

間認知障害を高頻度に呈していたことも報告されている。このような HAND に特徴的な認知機能パターンがあることが報告されている一方で、全ての HAND 患者が必ずしも皮質下性の認知機能障害パターンを示すわけではないことも指摘されている。特に高齢者では、加齢が HAND の病態に影響を与える可能性や、アルツハイマー病などの認知症や脳血管障害が合併しやすいため、高齢 HIV 患者の HAND の特徴は若年 HIV 患者とは大きく異なる可能性がある。しかし高齢 HIV 患者の HAND の有症率や病態に関する研究はほとんどなく、いまだ不明な点が多い。また HAND を有する患者では、認知機能障害に加えて抑うつや不安などの精神症状を合併する頻度が高いことも報告されているが、これらの精神症状に対する加齢の影響についても不明な点が多い。

本研究では、HIV 陽性高齢者 (60 歳以上) における HAND の有病率ならびにその病態を明らかにし、今後の HIV 陽性高齢者支援に役立てる。

B. 研究方法

【対象者】

国立病院機構大阪医療センターに通院中の HIV 陽性患者のうち、以下の適格基準を満たし、かつ除外基準に抵触しないものを対象とする。

(適格基準)

- ・ HIV が陽性の者
 - ・ 同意取得時の年齢が 60 歳以上である者
 - ・ 研究参加に関して文書による同意が得られた者
- (除外基準)
- ・ 認知機能検査を妨げる程度の視力障害、聴力障害を有する者
 - ・ 研究参加に不適切と研究者が判断した者

【倫理面への配慮】

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を遵守し、研究実施計画書、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、近畿大学医学部倫理委員会の承認を得た後に実施する。また全ての対象者から、書面により同意を得る。

【調査方法】

本研究は一次調査(スクリーニング検査)と二次調査の二部で構成される。

研究同意が得られた対象者全員に対して一次調査であるスクリーニング検査を実施する。一次調査対象者数は、国立病院機構大阪医療センターに通院中の 60 歳以上の HIV 陽性患者数約 250 名のうち、約半数が同意すると仮定し 125 例を予定している。

一次調査結果から認知機能低下もしくは精神症状の合併が疑われた者に対して二次調査を実施する。二次調査により、軽度認知障害(Mild cognitive impairment; MCI)、認知症、精神疾患の有無、認知症重症度(CDR)、認知症病型を診断する。診断基準はDSM-5を用いる。さらに患者の日常生活活動(ADL)も評価する。二次調査の対象者数は 30 名程度を想定している。

①一次調査 (スクリーニング検査)

- ・ 基本情報：年齢、性別、教育歴、HIV 罹病期間、調査時の HIV の病勢、内服薬 (HIV 治療

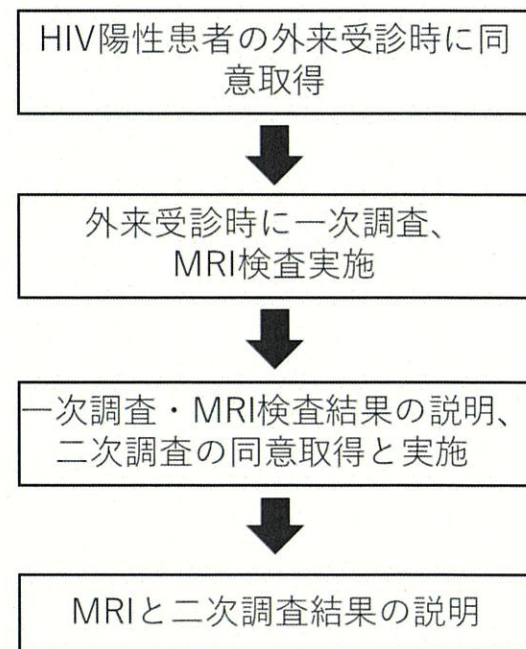
薬を含む)、HIV 以外の合併症 (高血圧、糖尿病、高脂血症、その他)、生活状況 (独居か同居か)、就労の有無、要介護度

- ・ 認知機能の評価：MMSE、ACE-III
- ・ 精神状態 (抑うつ、不安) の評価：CES-D (抑うつ)、STAI (不安)、WHOQOL-OLD (QOL)
- ・ 脳 MRI 検査 (任意)

②二次調査：

- ・ 認知機能の評価：TMT A・B、WMS-R の数唱・逆唱課題、論理的記憶 I・II、WAIS-IV の積木課題、WAIS-III の符号課題
- ・ 日常生活同動作の評価：IADL、PSMS
- ・ 認知症専門医による診察

検査スケジュールの概要図



【主要評価項目】

対象患者の年代別の MCI、認知症、不安障害、うつ病の有症率。認知症の病型。

【副次評価項目】

認知機能低下を呈した患者の認知機能障害パターンならびに MRI 所見。

【解析方法】

本研究では比較対照群を設定しないため、記述統

計のみを行う。

C. 研究結果

前年度に実施した HAND に関する文献レビューで得られた知見を基に「高齢 HIV 陽性患者の認知機能障害の実態調査」の研究計画書を作成した。現在調査研究開始に向けて、倫理委員会での承認申請ならびに大阪医療センタースタッフと実施手順について調整中である。倫理委員会承認後、速やかに調査を開始する。

D. 考察

本調査によって高齢者の HAND の病態が明らかになれば、その結果を学会発表、論文化するとともに、HIV 患者の診療に携わる専門医や認知症診療に携わる医師が活用可能な高齢者の HAND に関する啓発資料開発や、研修会の企画・実施に役立てる。

E. 結論

HAND に関する文献レビューで得られた知見を基に「高齢 HIV 陽性患者の認知機能障害の実態調査」の研究計画書を作成した。倫理委員会の承認後、速やかに調査を開始予定する。本研究結果を、HIV 患者の診療に携わる専門医や認知症診療に携わる医師が活用可能な高齢者の HAND に関する啓発資料開発や、研修会の企画・実施に役立てる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hashimoto M, Manabe Y, Yamaguchi T, Toya S, Ikeda M. Treatment needs of dementia with Lewy bodies according to patients, caregivers, and physicians: a cross-sectional, observational, questionnaire-based study in Japan.

Alzheimers Res Ther. 2022 14(1): 188. doi: 10.1186/s13195-022-01130-4.

- Hidaka Y, Hashimoto M, Suehiro T, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Honda K, Miyagawa Y, Yoshiura K, Boku S, Ishii K, Ikeda M, Takebayashi M. Impact of age on the cerebrospinal fluid spaces: high-convexity and medial subarachnoid spaces decrease with age. *Fluids Barriers CNS*. 2022 19(1):82. doi: 10.1186/s12987-022-00381-5.
- Kanemoto H, Satake Y, Suehiro T, Taomoto D, Koizumi F, Sato S, Wada T, Matsunaga K, Shimosegawa E, Hashimoto M, Yoshiyama K, Ikeda M. Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Alzheimer's Research & Therapy* (2022) 14:137. doi.org/10.1186/s13195-022-01080-x
- Yoshiura K, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Miyagawa Y, Hidaka Y, Hashimoto M, Ikeda M, Takebayashi M, Shimodozono M. Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: the Arao study (JPSC-AD). *Sci Rep*. 2022 ; 12(1): 8202. doi: 10.1038/s41598-022-12195-4.
- Sugawara H, Koyama A, Maruyama T, Koda Y, Fukunaga H, Ishikawa T, Takebayashi M, Okamoto K, Fukui T, Hashimoto M. Prospective clinical intervention study of aripiprazole and risperidone in the management of postoperative delirium in elderly patients after cardiovascular surgery. *Psychiatry*

Clin Neurosci. 2022 Jul 6. doi: 10.1111/pcn.13446.

- Yanagi M, Tsuchiya A, Hosomi F, Terada T, Osaki S, Shirakawa O, Hashimoto M. Evaluating delay of gamma oscillations in patients with schizophrenia using evoked response audiometry system. Scientific reports, 2022 doi.org/10.1038/s41598-022-15311-6
- Kazui H, Hashimoto M, Takeda S, Chiba Y, Goto T, Fuchino K. Evaluation of Patients with Cognitive Impairment Due to Suspected Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus at Medical Centers for Dementia: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. Front Neurol.2022 May 27; 13: 810116. doi: 10.3389/fneur.2022.810116.
- 橋本衛. 認知症診療の基本. CURRENT THERAPY 41 (1); 31-36, 2023
- 橋本衛. 症候学から捉える早期認知症. CLINICIAN 70 (695); 41-46, 2022
- 橋本衛. レビー小体型認知症の精神症状. 老年精神医学雑誌 33(5); 429-438, 2022

2. 学会発表

- 橋本衛. 「前頭側頭型認知症と気分障害」. 第 19 回日本うつ病学会総会、J:COM ホルトホール大分(大分市)、7 月 14-15 日、2022(シンポジウム)
- 橋本衛. 「認知症の早期診断と自殺予防」. 第 46 回日本自殺予防学会総会、市民会館シアーズホーム夢ホール(熊本市)、9 月 9-11 日、2022 (シンポジウム)
- 橋本衛、山陰 一、遠矢 俊司、池田 学. 「レビー小体型認知症における認知の変動に関連する因子の探索的研究」. 第 27 回日本神経精神医学会学術集会、WEB 開催、10 月 14-15 日、2022(口演)

- 橋本衛、眞鍋 雄太、山口 拓洋、遠矢 俊司、池田 学. 「レビー小体型認知症における介護負担度に影響を与える要因の探索的解析」. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会、東京国際フォーラム(東京)、11 月 25-27 日、2021(ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし