

令和3年度 エイズ対策政策研究事業
分担研究報告書

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

(目的と方法) 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 (HAND) と称されている。しかし一般精神科医における HAND の認知度は低く、診断や介入方法についてもほとんど知られていない。そこで本研究では、一般精神科医に向けた HAND に関する教材の作成を目的として、HAND の病態、臨床症候、検査・診断方法、治療介入について文献レビューを行った。

(結果) HAND 患者の大半は、軽度認知障害～無症候の患者であるため、詳細な認知機能検査が可能な医療機関でなければ HAND の診断は困難である。治療・マネジメントに関しては、HAND の治療は ART 薬の調整が原則であり、HIV の専門医療機関での治療が必要となる。認知機能障害の治療については、高次脳機能障害もしくは認知症の対応が可能な医療機関でのマネジメントが望まれる。

(考察) HAND 診療における一般精神科医の役割として、診断に関しては確定診断ではなく HAND 患者を適切にスクリーニングし、HAND が強く疑われれば高次脳機能の評価・マネジメントが可能な医療機関や HIV の専門医療機関に紹介することが求められる。一般精神科医が実施すべき HAND のスクリーニング検査としては、検査内容と実施可能性を考慮すれば、ACE-III が第一に、次いで MoCA が推奨される。次年度の課題として、一般精神科医が活用可能な HAND に関する簡易な教材作成と、HAND の診断・治療・マネジメントが可能な専門医療機関と精神科医との連携体制の構築が挙げられる。

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。HAND は服薬アドヒアランスや社会復帰の障害になるだけでなく、HIV 患者の高齢化が進展する今後は、認知症の観点からも重大な問題となる可能性がある。HAND を有する患者では、認知機能障害の精査が必要となるとともに、抑うつや不安などの精神症状を合併する頻度が高くなるため、精神科を受診する機会が多くなる。しかしながら一般精神科医における HAND の認知度は低く、診断や介入方法についてもほとんど知られていない。そこで本研究では、精神科医に向けた HAND に関

する教材の作成を目的として、HAND に関する国内外の文献レビューを行った。

B. 研究方法

以下に示す HAND に関する論文 8 編 (英語論文 7 編、日本語論文 1 編) をレビューし、以下の 3 項目について調査した。

- ① HAND の病態
- ② HAND の診断
- ③ HAND の治療

(欧米からの報告)

・ Mechanisms of neuronal dysfunction in HIV-associated neurocognitive disorders. Irollo E, et al. Cell Mol Life Sci. 2021, 78(9):4283-4303.

- ・ Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. Sacktor N. J Neurovirol. 2018, 24(2):141-145.
 - ・ HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. Saylor D, et al. Nat Rev Neurol. 2016, 12(4):234-48.
 - ・ Evolving clinical phenotypes in HIV-associated neurocognitive disorders. Sacktor N, Robertson K. Curr Opin HIV AIDS. 2014, 9(6):517-20.
 - ・ HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Eggers C, et al. J Neurol. 2017, 264(8):1715-1727.
 - ・ The current understanding of overlap between characteristics of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease. Rubin LH, et al. J Neurovirol. 2019 25(5): 661-672.
- (本邦からの報告)
- ・ Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. Kinai E, J Neurovirol. 2017, 23(6):864-874.
 - ・ HIV 関連神経障害 (HAND). 猪狩英俊. 日本医事新報 2018, 4904: 39-45.

(倫理面への配慮)

既存文献のレビューであるため、倫理的な配慮は必要としない。

C. 研究結果

1. HAND の病態

1-1. 認知機能障害パターンについて

HAND では処理速度や遂行機能、記憶の取り出しの障害を認めるが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研究で報告されている。その一方で、

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が報告されている。このような HAND に特徴的な認知機能パターンが指摘されている一方で、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。

1-2. 脳画像所見について

重症 HIV 脳症では、MRI にて両側対称性の白質びまん性病変が特徴的であるが、軽症～中等症の HAND では、特徴的な画像所見がないことが多く、脳画像所見は HAND の診断には必ずしも寄与しない可能性が指摘されている。

1.3. 重症度分類について

HAND の重症度分類を表1に示す。近年の ART の進歩により、HIV 関連認知症 (HAD) の頻度は減り、HAND の多数は無症候性 (ANI)～軽度神経認知障害 (MND) レベルであることが明らかになった。特に注目すべきは無症候の HAND (日常生活に支障はないけれども認知機能検査で異常を認める病態) が存在し、無症候性は詳細な認知機能検査を実施してはじめて診断が可能となることである。

表1. HAND の重症度分類:Frascati Criteria

	神経心理検査	日常生活
無症候性神経認知障害 Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	2領域以上で 1SD 以上の低下	支障なし
軽度認知障害 Mild Neurocognitive Disorder (MND)	2領域以上で 1SD 以上の低下	軽度支障あり
HIV 関連認知症 HIV-associated Dementia (HAD)	2領域以上で 2SD 以上の低下	明らかな支障あり

②HAND の診断

表 2 に DSM-5 による HAND の診断基準を示す。この診断基準では、HIV の感染の証拠と認知機能低下があり、その他の認知症が否定されれば HAND と診断されることすなわち、HAND の診断の手がかりとなるような HAND に特徴的な認知機能障害パターンが示されていない。

なお認知機能低下に関しては、5 領域以上の認知領域を評価し、2 領域以上に低下が見られることが必要であるとされている。

表 2. HIV 感染による認知症または軽度認知障害 (DSM-5)

- A. 認知症または軽度認知障害の基準を満たす。
- B. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による感染の記録がある。
- C. その神経認知障害は、進行性多巣性白質脳症またはクリプトコッカス髄膜炎などの二次的脳疾患を含む、HIV 以外の疾患ではうまく説明できない。
- D. その神経認知障害の症状は他の医学的疾患によるものではなく、他の精神疾患ではうまく説明されない。

③HAND の治療

HAND 治療の原則は ART 薬の調整であり、脳機能改善薬についてのエビデンスはない。

D. 考察

①一般精神科医の役割

近年の ART の進歩により、HAND が認知症状態にまで進展することが減り、軽度認知障害～無症候のレベルが大半を占める状況となっている。加えて障害が軽微な HAND では、特徴的な認知機能低下パターンが見られず、脳画像所見も明らかではない。このような特徴を反映して、現在の HAND の診断基準では、複数の認知領域(5 領域以上)の詳細な認知機能検査を実施し、2 領域以上の異常を認めること、認知機能低下を引き起こし得る他の疾患が除外できること

が重視されている。従って、複数領域の詳細な認知機能検査と、適切な結果判定が可能であり、認知症の診療にも長けた施設でなければ HAND 診断は困難である。

HAND 治療に関しては、原則は ART 薬の調整であることから、HIV の専門医療機関で実施されることになる。認知機能低下への対応については、患者が 65 歳以下の就労可能な年齢であれば、高次脳機能障害患者のマネジメントと共通であることから、高次脳機能障害者の診療を積極的に実施している医療機関でのマネジメントが望ましい。一方 65 歳以上の高齢者の場合は、認知症者と同様の対応が求められる。

このような HAND の病態、診断、治療の現状を鑑みれば、HAND 診療における一般精神科医の役割として、①診断に関しては、HAND が疑われる患者を適切にスクリーニングし、診断が可能な専門医療機関に紹介する、②治療・マネジメントに関しては、HAND が疑われれば ART 薬の調整目的で HIV 専門医療機関に紹介する、若年者に対しては高次脳機能障害対応が可能な医療機関に紹介する、高齢 HAND 患者は認知症者として自施設においてマネジメントする、ことが適当と考えられる。

②スクリーニングのための評価尺度

HAND の診断には、5 領域以上の評価が必要であることから、スクリーニング検査に用いる評価尺度にも複数領域の検査が含まれていることが重要となる。また HAND 患者は、臨床的に無症状もしくは軽度の認知機能低下を認める者が多数を占めていたことから、軽微な認知機能低下を同定する必要がある。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が報告されており、遂行機能障害と視空間認知機能の両方が十分に評価できる検査が望ましい。そして一般精神科で実施できるような簡易検査が望ましい。

精神科医療では、MMSE や HDS-R が認知機能障害のスクリーニング検査として汎用されているが、こ

これらの検査では、軽微な認知機能低下を捉えることができないという問題がある(MMSE の軽度認知障害(MCI)検出の感度は 0.71)。また MMSE には遂行機能を評価する項目が含まれておらず、HDS-R は視空間認知機能が評価できない問題がある。

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) は、記憶、見当識、言語、遂行機能、注意、視空間認知、抽象的思考を測定可能であり、軽微な MCI 検出感度は MMSE よりも優れている(MCI の検出感度 0.83)。検査時間も 10 分程度と短い。しかし個々の認知領域を区別してスコア化することができない問題がある。一方、Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) (資料1参照) は、記憶・見当識、言語、視空間認知、遂行機能、注意の5領域を個別にスコア化することができる特徴がある。15 分程度で実施可能であり、MoCA よりも視空間認知課題が充実しており、視空間認知機能低下の頻度が高い本邦の HAND の検出には適していると考えられる。ACE-III、MoCA ともに日本語版があることから、一般精神科医に対する HAND のスクリーニング検査としては、ACE-III を第一に、次いで MoCA が推奨できるだろう。

③今後の展望

本年度は文献レビューから導かれた結論であるため、高次脳機能障害を専門とする医師が実際に患者の診察、検査を実施し、本研究で得られた知見を実証した上で、一般精神科医に向けた教材を作成する。また、HAND を専門的に診断、マネジメントが可能な高次脳機能障害の専門医療機関を確立し、精神科医との連携できるような体制づくりに取り組む。

E. 結論

複数領域の詳細な認知機能検査を実施でき、その結果を適切に判定することができる施設でなければ、軽微な障害が主となる現在の HAND 患者の診断は困難である。HAND の治療は HIV の専門医療機関で、認知機能低下への対応は、高次脳機能障害の対

応が可能な医療機関でのマネジメントが望まれる。従って HAND 診療における一般精神科医の役割として、診断に関しては確定診断ではなく HAND 患者を適切にスクリーニングし、HAND が強く疑われれば高次脳機能の評価・マネジメントが可能な医療機関や HIV の専門医療機関に紹介することが求められる。一般精神科医が実施すべき HAND のスクリーニング検査としては、検査内容と実施可能性を考慮すれば、ACE-III が第一に、次いで MoCA が推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Fukunaga H, Sugawara H, Koyama A, Okamoto K, Fukui T, Ishikawa T, Takebayashi M, Sekiyama K, Hashimoto M. Relationship between preoperative anxiety and onset of delirium after cardiovascular surgery in elderly patients: Focus on personality and coping process. *Psychogeriatrics* (in press)
- Hozumi A, Tagai K, Shinagawa S, Kamimura N, Shigenobu K, Kashibayashi T, Azuma S, Yoshiyama K, Hashimoto M, Ikeda M, Shigeta M, Kazui H. Clinical profiles of people with dementia exhibiting with neuropsychiatric symptoms admitted to mental hospitals: A multicenter prospective survey in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 21(9):825-829. doi: 10.1111/ggi.14248
- Iwamoto K, Ikegame T, Hidaka Y, Nakachi Y, Murata Y, Watanabe R, Sugawara H, Asai T, Kiyota E, Saito T, Ikeda M, Sasaki T, Hashimoto M, Ishikawa T, Takebayashi M, Iwata N, Kakiuchi C, Kato T, Kasai K, Bundo M. Identification and functional

characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Translational Psychiatry*, 2021 11(1):119. doi: 10.1038/s41398-021-01242-9.

- Sakuta S, Hashimoto M, Ikeda M, Koyama A, Takasaki A, Hotta M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yuki S, Miyagawa Y, Hidaka Y, Kaneda K, Takebayashi M. Clinical features of behavioral symptoms in patients with semantic dementia: Does semantic dementia cause autistic traits? *PLoS ONE* 16(2): 2021 doi: 10.1371/journal.pone.0247184
 - 橋本衛. 超高齢期の不安障害. *精神医学* 64(1); 39-47, 2022
 - 橋本衛. 認知症患者の心情を重視した BPSD 治療. *精神医学* 63 (8); 1173-1180, 2021
 - 橋本衛. 認知症患者における嫉妬妄想の病態と治療. *老年精神医学雑誌* 32(6); 625-632, 2021
2. 学会発表
- Hashimoto M, Manabe Y, Yamaguchi T, Toya S, Ikeda M. Research on the treatment needs of patients with dementia with Lewy Bodies, their caregivers, and their physicians. *International Psychogeriatric Association, Regional meeting. Sep. 16-18, Kyoto, 2021 (oral presentation)*
 - 橋本 衛. 「認知症者ならびに介護者の精神・心理的問題の現況とその対策」. 第 32 回日本老年医学会総会、WEB 開催、6 月 13 日、2021
 - 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の患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究」. 第 36 回日本老年精神医学会、WEB 開催、9 月 16 日、2021

- 橋本 衛. 「発現機序を考慮した BPSD 治療」. 第 117 回日本精神神経学会学術総会、京都国際会館(京都市)、9 月 20-22 日、2021
- 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対する薬物処方実態 1: 認知機能障害、BPSD、睡眠障害」. 第 36 回日本老年精神医学会、WEB 開催、9 月 16-18 日、2021 (ポスター)
- 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の患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究」. 第 26 回日本神経精神医学会、WEB 開催、10 月 15-16 日、2021 (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の主治医の薬剤処方実態と DLB 診療に対する考え」. 第 40 回日本認知用学会学術集会、東京国際フォーラム、11 月 26-28 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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukunaga H, Sugawara H, Koyama A, Okamoto K, Fukui T, Ishikawa T, Takebayashi M, Sekiyama K, Hashimoto M.	Relationship between preoperative anxiety and onset of delirium after cardiovascular surgery in elderly patients: Focus on personality and coping process.	Psychogeriatrics			In press
Iwamoto K, Ikegame T, Hidaka Y, Nakachi Y, Murata Y, Watanabe R, Sugawara H, Asai T, Kiyota E, Saito T, Ikeda M, Sasaki T, Hashimoto M, Ishikawa T, Takebayashi M, Iwata N, Kakiuchi C, Kato T, Kasai K, Bundo M	Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region.	Translational Psychiatry	11(1)	119	2021
Sakuta S, Hashimoto M, Ikeda M, Koyama A, Takasaki A, Hotta M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yuki S, Miyagawa Y, Hidaka Y, Kaneda K, Takebayashi M.	Clinical features of behavioral symptoms in patients with semantic dementia: Does semantic dementia cause autistic traits?	PLoS ONE	16(2)		2021
橋本衛	超高齢期の不安障害.	精神医学	64(1)	39-47	2022
橋本衛	認知症患者の心情を重視したBPSD治療	精神医学	63(8)	1173-1180	2021
橋本衛	認知症患者における嫉妬妄想の病態と治療	老年精神医学雑誌	32(6)	625-632	2021