

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

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

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

渡邊 愛祈 東京都立小児総合医療センター

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

研究要旨

【目的】 本研究では、血友病 HIV 感染者の認知機能障害 (Neurocognitive dysfunction of Hemophilia HIV-Infected Patients : NHHPs) の有病率とその特徴を把握し、その関連因子を検討する。

【方法】 単施設横断研究。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 (以下、ACC) に通院中の適格基準を満たした、血友病 HIV 感染者 59 名を対象として、J-HAND 研究と同一の神経心理検査、精神科医の診察を行い、診療録から評価項目を収集した。J-HAND 研究の非血友病 HIV 感染者のデータのうち ACC 通院中の者 388 名を対照群として、NHHPs の有病率の χ^2 乗検定を行った。また、NHHPs の関連因子について二項ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】 NHHPs の有病率は 48% であり、無症候性神経認知障害 34%、軽度神経認知障害 13%、HIV 関連認知症 1.8% であった。これは非血友病 HIV 感染者での 23% と比較して、有意に多かった ($p < 0.001$)。二項ロジスティック回帰分析を行った結果、NHHPs の関連因子は、教育歴 (OR 0.267, 95% CI 0.083-0.854, $p = 0.026$) であった。有症候群だけの関連因子は、血友病性関節症あり (OR 11.998, 95% CI 1.130-127.403, $p = 0.039$)、脳血管性障害の既往 (OR 10.993, 95% CI 1.779-67.922, $p = 0.010$) であった。

【考察と結論】 血友病 HIV 感染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、患者支援や認知機能障害発症予防、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^{1,2)}。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³⁾。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⁴⁾。

日本人における HIV 感染者の HAND について調査した「日本における HIV 関連神経認知障害に関する疫学研究 (以下、J-HAND 研究)」によれば、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⁵⁾。しかし、J-HAND 研究では、非加熱血液凝固因子製剤による血友病 HIV 感染者は、研究対象から除外されており、彼らの認知機能障害の実態は明らかにされていない。

そのため、本研究では、J-HAND 研究と同一の神経心理検査バッテリーを使用して、第一に、血友病 HIV 感染者の認知機能障害の有病率とその特徴を、非血友病 HIV 感染者と比較することを目的とする。第二に、血友病 HIV 感染者の認知機能障害の関連因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

1. 手続きと対象

本研究は、横断的観察研究であり、国立国際医療研究センター倫理委員会にて承認された(「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」2016 年 3 月、承認番号 NCGM-G-001973-00、「血友病 HIV 感染者の認知機能障害について、非血友病 HIV 感染者との比較および頭部 FDG-PET/CT 検査所見に関する研究」2018 年 10 月、承認番号 NCGM-G-003055-00)。

2016 年 5 月から 2018 年 2 月に、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 (以下、ACC) に通院中の血友病 HIV 感染者を対象とした。対象者の除外基準は、「精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; DSM-5)」を基準に以下を設けた。(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、J-HAND 研究と同じ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。

対照群の非血友病 HIV 感染者のデータとして J-HAND 研究の ACC データを使用した。この対照群は 2014 年 7 月から 2016 年 7 月に ACC 通院中の患者をランダムに抽出した日本人 HIV 感染者 388 名 (感染経路は性感染 385 名、その他不明 3 名) のデータであり、対象の除外基準は DSM-5 の基準に従った。

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 (表 1)。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])。認知機能障害の診断と重症度には Frascati Criteria¹⁾ を用いた (表 2)。

統計学的検討には、統計ソフト IBM SPSS Statistics ver.23 を用いた。血友病 HIV 感染者と、非血友病 HIV 感染者の患者背景項目の差異を確認するために χ^2 乗検定もしくは Mann-Whitney 検定を行った。両群の認知機能障害の有病率や、認知機能領域、神経心理検査の差異を確認するために、 χ^2 乗検定を行った。有意水準は 5% とした。

血友病 HIV 感染者の認知機能障害の関連因子を確認するために χ^2 乗検定を行った。それにより、有意水準 10% で差が認められた因子を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を行った。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 2 月 28 日までに ACC に通院した血友病 HIV 感染者は 82 名いた。そのうち、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 1 名であり、63 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) と、直近の脳画像所見がない 4 名を除外し、最終的に 59 名を解析した (図 1)。

血友病 HIV 感染者 (以下、血友病) と、非血友病 HIV 感染者 (以下、非血友病) の患者背景を表 3 に示した。血友病と非血友病の患者背景の多くの項目で有意な差が認められた。血友病は、男性 (100%, $p=0.048$)、高血圧あり (43%, $p=0.012$)、糖尿病あり (16%, $p=0.006$)、貧血あり (16%, $p<0.001$)、HCV 抗体あり (98%, $p<0.001$)、治療失敗歴あり (36%,

表 1 認知機能と精神症状の評価と検査バッテリー

認知領域	神経心理検査	精神症状・生活機能状態
言語	言語流暢性検査 (カテゴリー, 文字)	精神疾患簡易構造化面接 (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I.)
注意/作動記憶	数唱 (順唱, 逆唱) (WAIS-III 一部)	日本語版 POMS 短縮版
実行機能	Trail Making Test-B (TMT-B)	GHQ 精神健康調査票 (GHQ-28)
学習	物語 (即時再生) (RBMT-一部) Rey 複雑図形検査 (即時再生)	国際生活機能分類 (ICF) コアセット 7 項目版尺度
記憶	物語 (遅延再生) (RBMT-一部) Rey 複雑図形検査 (遅延再生)	簡易スクリーニング検査・簡易 IQ
情報処理速度	符号 (WAIS-III 一部) Trail Making Test-A (TMT-A)	MMSE
運動技能	Grooved Pegboard (GP) (利き手, 非利き手)	行列推理・知識 (WAIS-III 一部)
視空間構成	Rey 複雑図形検査 (模写)	

表 2 認知機能障害の重症度分類

	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	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～中等度
HIV 関連認知症 HIV-associated Dementia (HAD)	2 領域以上で -2SD 生活支障か神経心理テストが 基準以下の場合 MND と判定	重大な支障

p<0.001)が、非血友病と比べて多く、HIV診断後年数(314(273-332)ヶ月, p<0.001)やART期間(260(232-290)ヶ月, p<0.001)が長かった。一方で、就労あり(64%, p=0.002)、独居(25%, p=0.001)、飲酒

習慣あり(34%, p=0.044)、薬物使用(現在)(0%, p=0.036)、TPHA陽性歴あり(0%, p<0.001)、M.I.N.I.該当あり(23%, p=0.001)、AIDS疾患既往(13%, p=0.004)は、血友病が非血友病と比べて少なかった。

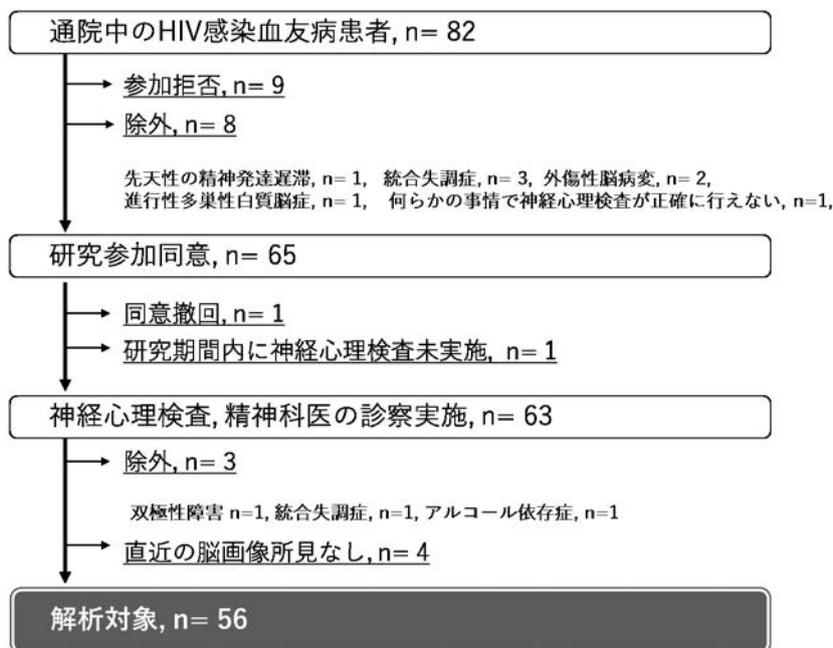


図1 対象者の選択の流れ

表3 患者背景

	合計 n= 444	血友病 n= 56	非血友病 n= 388	p value
年齢, 中央値(四分位範囲)	45 (40-53)	47 (43-54)	45 (40-53)	0.065
高齢(≥50歳)	158 (36%)	24 (43%)	134 (35%)	0.224
性別(男性)	422 (95%)	56 (100%)	366 (94%)	0.048
教育歴(大学以上)	213 (48%)	21 (38%)	192 (50%)	0.093
就労あり	355 (80%)	36 (64%)	319 (82%)	0.002
独居	203 (46%)	14 (25%)	189 (49%)	0.001
喫煙歴あり	282 (64%)	30 (54%)	252 (65%)	0.098
飲酒習慣あり	206 (47%)	19 (34%)	187 (48%)	0.044
薬物使用(現在)	24 (5%)	0 (0%)	24 (6%)	0.036
高血圧 (SBP≥140 or DBP≥90 mmHg)	127 (29%)	24 (43%)	103 (27%)	0.012
糖尿病 (HbA1c ≥ 7.0 or on treatment)	29 (7%)	9 (16%)	20 (5%)	0.006
貧血:ヘモグロビン (M <12 g/dL, F <10 g/dL)	17 (4%)	9 (16%)	8 (2%)	0.000
HCVAb	71 (16%)	55 (98%)	16 (4%)	<0.001
TPHA陽性歴あり	185 (42%)	0 (0%)	185 (48%)	<0.001
M.I.N.I.あり	192 (43%)	13 (23%)	179 (46%)	0.001
診断後(告知後)期間(月)	101 (51-173)	314 (273-332)	94 (46-152)	<0.001
年数11年以上	180 (41%)	56 (100%)	124 (32%)	<0.001
AIDS疾患既往	127 (29%)	7 (13%)	120 (31%)	0.004
CD4, 中央値(四分位範囲)	531 (390-696)	525 (342-662)	540 (396-700)	0.448
Nadir CD4, 中央値(四分位範囲)	141 (46-228)	141 (91-184)	147 (45-236)	0.433
HIVRNA <20	400 (90%)	49 (89%)	351 (90%)	0.748
治療失敗歴	63 (14%)	20 (36%)	43 (11%)	<0.001
ART期間(月), 中央値(四分位範囲)	85 (41-160)	260 (232-290)	78 (36-127)	<0.001
ART導入	438 (99%)	55 (98%)	383 (99%)	0.557
NNRTI使用	73 (16%)	15 (27%)	58 (15%)	0.025
PI使用	182 (41%)	18 (32%)	164 (42%)	0.150
INSTI使用	213 (48%)	41 (73%)	172 (44%)	<0.001

1. 血友病 HIV 感染者の認知機能障害の有病率と非血友病との比較

血友病 56 名のうち、HAND の診断基準を満たした者は 27 名 (48%) であり、その内訳は無症候性神経認知障害 (ANI) 19 名 (34%)、軽度神経認知障害 (MND) 7 名 (13%)、HIV 関連認知症 (HAD) 1 名 (1.8%) であった (図 2)。一方、非血友病の HAND 該当者は 89 名 (23%) であり、血友病での有病率が有意に多かった ($p < 0.001$)。特に、非血友病と比較して、無症候性神経認知障害 (ANI) が有意に多いという特徴があった (非血友病 52 名 (13%) vs 血友病 19 名 (34%)、 $p < 0.001$)。

血友病の認知機能障害の特徴を調べるために、神経心理検査別と認知領域別の結果を非血友病と比較したものを、図 3 に示す。神経心理検査別の低得点 (1 標準偏差以下) 割合をみると、血友病は、順唱 (20%, $p = 0.003$)、逆唱 (18%, $p = 0.01$)、TMT-B (54%, $p < 0.001$)、符号 (27%, $p < 0.001$)、TMT-A (16%, $p = 0.02$)、GP [利き手] (12%, $p = 0.03$)、GP [非利き手] (15%, $p = 0.03$) で、非血友病と比べ低得点割合が有意に多かった。認知領域別にみると、注意/作動記憶 (13%, $p = 0.009$)、実行機能 (54%, $p < 0.001$)、情報処理速度 (24%, $p < 0.001$)、運動技能 (17%, $p = 0.006$) で、血友病での低得点割合が有意に多かった。また、認知機能障害に対する各検査の感度と特異度について

調べた結果、TMT-B の感度は 92.6% と高かった (表 4)

2. 血友病 HIV 感染者の認知機能障害の関連因子

血友病の認知機能正常群と異常群 (ANI、MND、HAD) における関連因子について χ^2 乗検定を行った結果を表 5 に示した。10% 水準で有意差が確認された教育歴 (大学以上) ($p = 0.023$)、喫煙歴あり ($p = 0.058$)、糖尿病なし ($p = 0.089$)、貧血あり ($p = 0.057$)、脳血管性障害の既往あり ($p = 0.045$) を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を行った結果、教育歴 (大学以上) (odds ratio (OR) 0.267, 95% confidence interval (CI) 0.083-0.854, $p = 0.026$) が、認知機能異常群の関連因子として示唆された。

また、認知機能障害の無症候群 (正常、ANI) と有症候群 (MND、HAD) における関連因子についても χ^2 乗検定を行った (表 6)。10% 水準で有意差が確認された就労あり ($p = 0.097$)、喫煙歴あり ($p = 0.041$)、血友病性関節症あり ($p = 0.041$)、脳血管性障害の既往あり ($p = 0.018$)、HCV-RNA 検出 ($p = 0.094$)、NNRTI ($p = 0.067$)、INSTI ($p = 0.067$) を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を行った結果、血友病性関節症あり (OR 11.998, 95% CI 1.130-127.403, $p = 0.039$)、脳血管性障害の既往あり (OR 10.993, 95% CI 1.779-67.922, $p = 0.010$) が、有症候群の認知機能障害群の関連因子として示唆された。

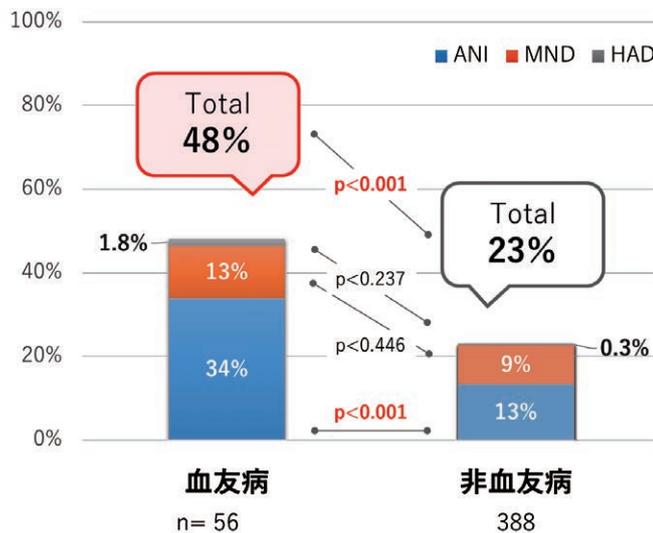
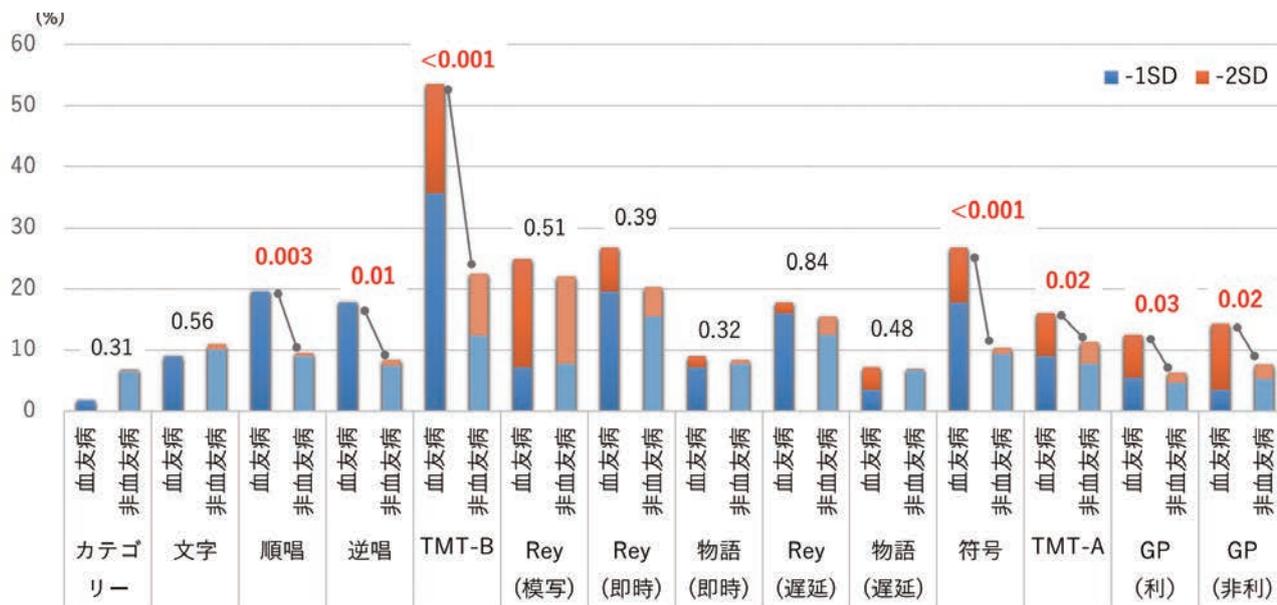
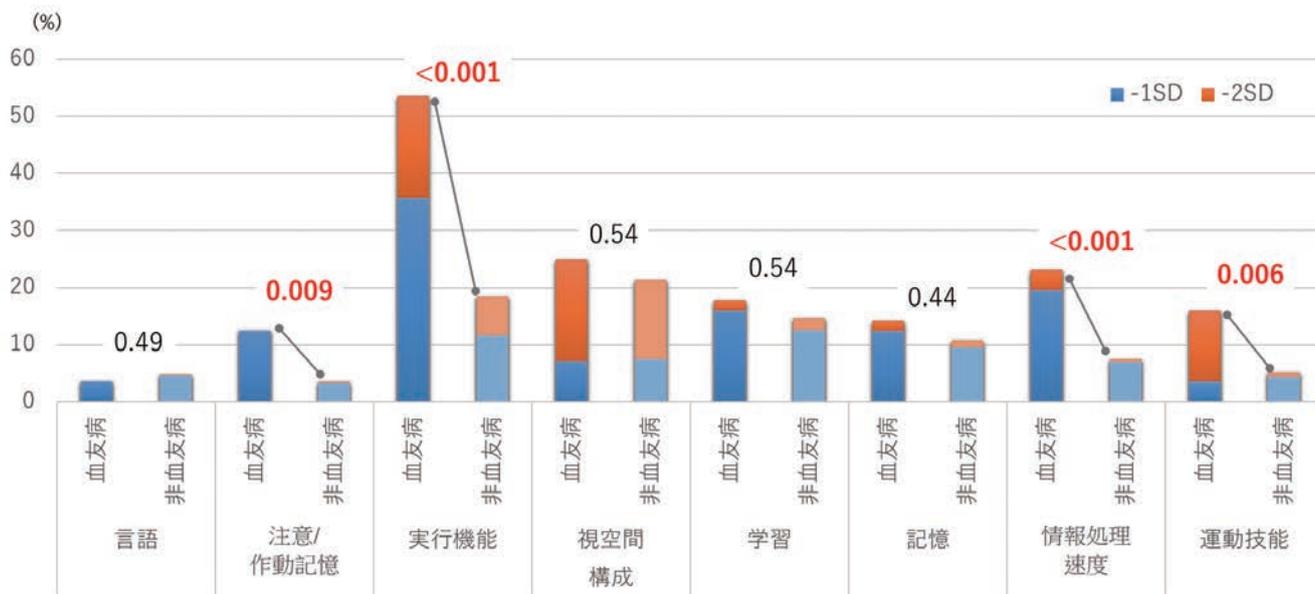


図 2 血友病の認知機能障害の有病率 (Frascati Criteria に準じて)

テーマ3：神経認知障害及び心理的支援



検定：χ²検定 有意水準：p<0.05 n= 血友病: 56 非血友病:388



検定：χ²検定 有意水準：p<0.05 n= 血友病: 56 非血友病:388

図3 血友病の認知機能障害の特徴（非血友病との比較）

表 4 認知機能障害に対する各検査の感度と特異度

カテゴリー	障害	正常	計	文字	障害	正常	計	順唱	障害	正常	計	逆唱	障害	正常	計
≤-1SD	1	0	1	≤-1SD	3	2	5	≤-1SD	10	1	11	≤-1SD	9	1	10
正常	26	29	55	正常	24	27	51	正常	17	28	45	正常	18	28	46
計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56
感度: 3.7%				感度: 11.1%				感度: 37.0%				感度: 33.3%			
特異度: 100.0%				特異度: 93.1%				特異度: 96.6%				特異度: 96.6%			
符号	障害	正常	計	TMTA	障害	正常	計	TMTB	障害	正常	計	Rey(模)	障害	正常	計
≤-1SD	13	2	15	≤-1SD	9	0	9	≤-1SD	25	5	30	≤-1SD	12	2	14
正常	14	27	41	正常	18	29	47	正常	2	24	26	正常	15	27	42
計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56
感度: 48.1%				感度: 33.3%				感度: 92.6%				感度: 44.4%			
特異度: 93.1%				特異度: 100.0%				特異度: 82.8%				特異度: 93.1%			
Rey(即)	障害	正常	計	Rey(遅)	障害	正常	計	物語(即)	障害	正常	計	物語(遅)	障害	正常	計
≤-1SD	10	5	15	≤-1SD	9	1	10	≤-1SD	5	0	5	≤-1SD	4	0	4
正常	17	24	41	正常	18	28	46	正常	22	29	51	正常	23	29	52
計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56	計	27	29	56
感度: 37.0%				感度: 33.3%				感度: 18.5%				感度: 14.8%			
特異度: 82.8%				特異度: 96.6%				特異度: 100.0%				特異度: 100.0%			
GP利	障害	正常	計	GP非利	障害	正常	計								
≤-1SD	5	2	7	≤-1SD	6	2	8								
正常	22	27	49	正常	21	27	48								
計	27	29	56	計	27	29	56								
感度: 18.5%				感度: 22.2%											
特異度: 93.1%				特異度: 93.1%											

* 数値は人数

表 5 血友病の認知機能障害の関連因子（無症候性を含めた認知機能障害）

	合計 n= 56	正常 n= 29	異常 n= 27	p value	多変量解析	
					オッズ比 (95%信頼区間)	p value
血友病 A	45 (80%)	22 (76%)	23 (85%)	0.380		
B	11 (20%)	7 (24%)	4 (15%)			
教育歴 (大学以上)	21 (38%)	15 (52%)	6 (22%)	0.023	0.267 (0.083-0.854)	0.026
喫煙歴あり	30 (54%)	12 (41%)	18 (67%)	0.058		
糖尿病 (HbA1c ≥ 7.0 or on treatment)	9 (16%)	7 (24%)	2 (7%)	0.089		
貧血: ヘモグロビン (<12 g/dL)	9 (16%)	2 (7%)	7 (26%)	0.057		
LDL ≥ 140 mg/dL	6 (11%)	3 (10%)	3 (11%)	0.630		
定期輸注あり	48 (86%)	24 (83%)	24 (89%)	0.395		
インヒビターの既往あり	3 (5%)	2 (7%)	1 (4%)	0.527		
上肢機能障害あり	23 (41%)	13 (45%)	10 (37%)	0.554		
血友病性関節症あり	30 (54%)	16 (55%)	14 (52%)	0.803		
脳血管性障害の既往	14 (25%)	4 (14%)	10 (37%)	0.045		
HCV治療歴あり	40 (71%)	21 (72%)	19 (70%)	0.866		
HCV-RNA検出	4 (7%)	1 (3%)	3 (11%)	0.279		

注: χ^2 乗検定と二項ロジスティック回帰分析, 有意水準: $p < 0.05$. ・異常は、ANI、MND、HADを含む。・定期輸注: 診療録より「出血時」「定期輸注」の記載やそのエピソードの記載をもとに確認。・血友病性関節症: 診療録より「血友病性関節症」の記載をもとに確認。・上肢機能障害: 問診にて、本人に、書字や指先を使うなどの作業時の不都合の有無を確認 (肘の可動域の制限・指先のしびれなど)。

表6 血友病の有症候群の認知機能障害 (MND/HAD) の関連因子

	合計 n= 56	正常・ANI n= 48	MND・HAD n= 8	p value	多変量解析	
					オッズ比 (95%信頼区間)	p value
血友病 A	45 (80%)	39 (81%)	6 (75%)	0.497		
B	11 (20%)	9 (19%)	2 (25%)			
教育歴 (大学以上)	21 (38%)	20 (42%)	1 (13%)	0.116	0.267 (0.083-0.854)	0.026
就労あり	36 (64%)	33 (69%)	3 (38%)	0.097		
喫煙歴あり	30 (54%)	23 (48%)	7 (88%)	0.041		
飲酒習慣あり	19 (34%)	15 (31%)	4 (50%)	0.258		
上肢機能障害あり	23 (41%)	19 (40%)	4 (50%)	0.428		
血友病性関節症あり	30 (54%)	23 (48%)	7 (88%)	0.041	11.998 (1.130-127.403)	0.039
脳血管性障害の既往	14 (25%)	9 (19%)	5 (63%)	0.018	10.993 (1.779-67.922)	0.010
HCV治療歴あり	40 (71%)	35 (73%)	5 (63%)	0.412		
HCV-RNA検出	4 (7%)	2 (4%)	2 (25%)	0.094		
抗HIV薬使用: NNRTI	15 (27%)	15 (31%)	0 (0%)	0.067		
PI	18 (32%)	16 (33%)	2 (25%)	0.492		
INSTI	41 (73%)	33 (69%)	8 (100%)	0.067		

注：χ²乗検定と二項ロジスティック回帰分析，有意水準：p<0.05。・無症候群：正常・ANI、有症候群：MND・HAD。
・血友病性関節症：診療録より「血友病性関節症」の記載をもとに確認。・上肢機能障害：問診にて、本人に、書字や指先を使うなどの作業時の不都合の有無を確認（肘の可動域の制限・指先のしびれなど）。

D. 考察

本研究では、血友病 HIV 感染者の 48% が認知機能障害に該当しており、非血友病の患者と比較して高率であることが示唆された。特に、日常生活には支障をきたしていない無症候性の軽度認知機能障害 (ANI) が高率であった。認知領域別にみると、注意 / 作動記憶 (順唱、逆唱)、実行機能 (TMT-B)、情報処理速度 (符号、TMT-A)、運動技能 (GP [利き手、非利き手]) の障害が特徴的であった。認知機能障害への関連因子については、認知機能障害 (ANI/MND/HAD) には、教育歴 (大学以上) が関連しており、有症状群の認知機能障害 (MND/HAD) には、血友病性関節障害、脳血管性障害の既往が関連していた。

血友病 HIV 感染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、症状や日常生活に支障をきたすほどではない。ただし、非血友病よりも高率であり、今後、高齢化に伴って徐々に進行する可能性もあるため、留意する必要がある。特に、血友病 HIV 感染者は、日常生活において物事を効率よく計画的に進めることや、思考を柔軟に切り替えて素早く処理すること、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ため、このような認知機能障害の特徴を考慮して、医療者・支援者は対応することが求められる。また、5 領域以上の認知機能について複数の神経心理検査で評価することが困難な臨

床現場 (マンパワー不足、限られた診療時間など) では、簡易評価として、血友病 HIV 感染者の認知機能障害に対して感度・特異度がともに高い TMT-B を行うことも有用な可能性が示唆された。血友病性関節障害や脳血管性障害の予防は、認知機能障害の予防にも繋がる可能性があるため、生活習慣の見直しや定期的な血液製剤の投与を行うことも重要であると考えられた。今後は、上述の関連要因や特徴を考慮した支援を行うことができる専門家を早急に育成するとともに、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。本研究の血友病重症度は、対象患者が高齢のため、診断時の凝固因子活性の記録が確認できない症例が散見された。同様に、頭蓋内出血の発症年齢、部位、後遺障害についても、正確な解析が困難であった。血友病性関節症は、医師の診療録を参照にしており、一定の基準で判定されていない。上肢機能障害も患者の面接による判定のため、患者の主観に左右された可能性もある。そのため、今後は血友病関連項目に関して正確なデータを用いて評価する必要がある。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ており、教育レベルを考慮して標準化された検査を用いていない。現在、日本で、性別や教育レベルを考慮して標準化された

神経心理検査は限られており、神経心理領域の発展が期待される。また、J-HAND 研究では、HIV 治療失敗歴や HIV 罹病期間などの HIV 関連要因も、認知機能障害と有意な関連を示していた⁵⁾。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。

E. 結論

本稿では、血友病 HIV 感染者の 48% が HAND の診断基準を満たす認知機能障害を示しており、なかでも ANI が高率であった。認知機能障害への関連因子については、認知機能障害 (ANI/MND/HAD) には、教育歴 (大学以上) が関連しており、有症候群の認知機能障害 (MND/HAD) には、血友病性関節障害、脳血管性障害の既往が関連していた。今後は血友病 HIV 感染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、患者支援や認知機能障害発症予防、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。

参考文献：

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 69: 1789-99. 2007.
2. Bonnet F, Amieva H, Marquant F et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS*. 27: 391-400. 2013.
3. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 24: 1243-50. 2010.
4. Kamminga J, Cysique LA, Lu G et al. Validity of cognitive screens for HIV-associated neurocognitive disorder: a systematic review and an informed screen selection guide. *Curr HIV/AIDS Rep*. 10(4): 342-55. 2013.
5. Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M et al. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol*. DOI 10.1007/s13365-017-0580-6. 2017

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

- 1 小松賢亮, 今井公文, 木内英, 木村聡太, 霧生瑠子, 渡邊愛祈, 小形幹子, 阿部直美, 大金美和, 菊池嘉, 岡慎一, 木村哲. HIV 感染血友病患者の認知機能障害の有病率および関連因子の検討. 日本エイズ学会, 大阪, 12 月, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

特になし