



2019年3月13日放送

「HIV 関連神経認知障害 (HAND) について」

千葉大学病院 感染症内科講師 谷口 俊文

HAND の定義

本日私がお話す内容は HIV 感染者において見られる認知障害の総称 “HAND (HIV-Associated Neurocognitive Disorders)” についてです。HIV に対する有効な治療方法がなかった時代に病気が進行してエイズを発症している患者では、認知症を呈するものがあることが知られておりました。こうした患者を AIDS Dementia Complex (ADC) などと言います。しかしながら近年の HIV に対する治療は飛躍的に進化しており、抗 HIV 薬の服用が守られていれば、HIV の複製を抑えて免疫機能が回復することは当たり前、HIV 感染症は糖尿病などの慢性疾患と同じような位置づけの疾患になってきています。しかしながら HIV の治療が成功しているにも関わらず、軽度の認知障害を呈している患者が一定の割合でいることが認識されるようになりました。こうした認知障害の患者も含めた包括的な疾患

概念として HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive

disorders; HAND) が提唱されました。2007 年にイタリアのフラスカーティ

(Frascati) で行われた国際会議にて HAND の定義が

提唱され、Frascati criteria と呼ばれています (表 1.)。Frascati criteria では HAND を 3 つの重症度に分けており、それぞれ無症候性神経認知障害 (ANI ; Asymptomatic Neurocognitive Impairment)、軽度神経認知障害 (MND ; Mild Neurocognitive Disorder)、そして HIV 関連認知症 (HAD ; HIV-associated Dementia) と呼ばれています。

	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の低下	支障なし
軽度神経認知障害 Mild Neurocognitive Disorder (MND)	2領域以上で-1SDの低下	軽度な支障あり
HIV関連認知症 HIV-associated Dementia (HAD)	2領域以上で-2SDの低下	明らかな支障あり

表1. HANDの重症度分類(Frascati criteria)

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct;69(18):1789-99.

HAND の評価

HAND の評価には神経心理検査と日常生活評価が必要です。Frascati criteria では神経心理検査で少なくとも6領域の検査を行う必要があります。日本における HAND の疫学研究 (J-HAND) は当時、国立国際医療研究センターに在籍されていた木内英先生により発表されておりまして、その時には言語、注意/作動記憶、遂行機能、学習、記憶、情報処理速度、運動技能と視空間構成を検査しました(表2.)。

領域	神経心理検査
言語	言語流暢性検査(カテゴリー、文字)
注意/作動記憶	数唱(順唱、逆唱)
遂行機能	Trail Making Test-B
学習	物語(即時再生) Rey複雑図形検査(即時再生)
記憶	物語(遅延再生) Rey複雑図形検査(遅延再生)
情報処理速度	符号 Trail Making Test-A
運動技能	Grooved Pegboard(利き手、非利き手)
視空間構成	Rey複雑図形検査(模写)

表2. 神経心理検査と対応認知領域(木内らによるJ-HAND研究より)
Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, et al. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. J Neurovirol. 2017 Dec;23(6):864-74.

ANI と診断するためには日常生活には支障がないが、神経心理検査の2領域以上で標準偏差-1SDの低下をしていること、MND と診断するためには日常生活に軽度の支障があり、神経心理検査の2領域以上で標準偏差-1SDの低下をしていること、HAD と診断するためには日常生活に明らかな支障があり、神経心理検査で標準偏差-2SDの低下をしていることが求められます。

また認知障害をきたしうる他の原因を除外しなければなりません。精神疾患の存在による交絡などの影響も考えられるために、神経心理検査と日常生活評価以外にも精神疾患のスクリーニング、他には薬物やアルコールの使用歴、中枢神経の器質性疾患、内科的認知障害(梅毒、甲状腺機能低下症やビタミンB12欠乏症など)の評価を行う必要があります。またHIVが慢性疾患と位置づけられることは申し上げました通りですが、これに伴いHIV感染者の高齢化が問題になっています。するとアルツハイマー病なども考えなければなりません。HIV感染症は慢性的な炎症を伴うためか、accelerated aging、すなわち加齢が早く進行することが指摘されていますので、より若くしてアルツハイマー病を発症する可能性もあります。現時点ではHANDとアルツハイマー病を明確に区別することは難しいと思われまます。二つの疾患の脳脊髄液のバイオマーカーを比較すると違いがあることを報告している論文もありますが、臨床の現場では鑑別することは難しいでしょう。

有病率

アメリカのCHARTER研究ではFrascati criteriaを用いた疾患定義にてHANDがHIV感染者の47%(ANIが33%、MNDが12%、HADが2%)と発表され、多くの患者が何らかの形で認知障害を抱えている可能性が示唆されました。前述致しましたが、日本では国立国際医療研究センターを中心に他施設共同研究にて728人が参加したHANDの疫学調査が行われました。J-HANDと呼ばれています。私の施設も参加しました。その結果、

日本では HAND が HIV 感染者の 25.3% (ANI が 13.5%、MND が 10.6%、HAD が 1.2%) という結果でした (図 1.)。諸外国でも同様の研究が行われており、HAND の有病率はイギリスで 21%、オーストラリアで 30.7%、韓国で 26.3% と日本の研究と大きくは有病率が変わりません。

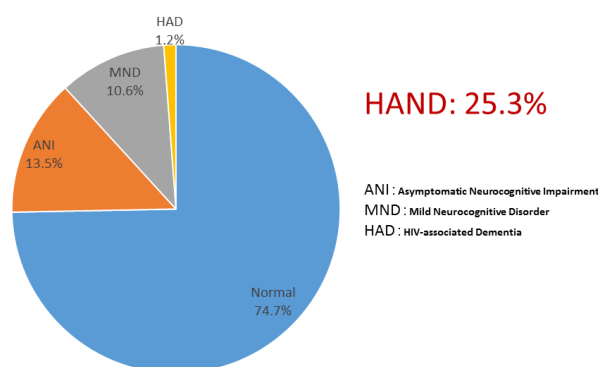


図1. 日本におけるHANDの有病率 (J-HAND)

Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, et al. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. J Neurovirol. 2017 Dec;23(6):864-74.

診断

さて、HAND を診断する上で問題となるのが、神経心理検査であると思われます。神経心理検査の 6 領域を確認することが求められますが、具体的にどの検査を用いるかは標準化されていません。そのため使用される検査で結果にバラつきがでる可能性があります。さらにこれらの神経心理検査は患者への負担が大きいことがあげられます。J-HAND では被験者に協力してもらい、トレーニングを受けた臨床心理士により 1 時間から 1 時間半に及ぶ検査を受けていただきました。また各神経心理検査の「正常」を定義する必要があります。もちろん、日本人で同じような年齢層や性別で用いる神経心理検査の標準化されたデータがあればいいのですが、なかなか見当たらないことも J-HAND 研究の難しさでもあったように思います。

研究外では HAND の診断はどうすべきなのでしょう。もちろん、施設によっては神経心理検査を行う体制が整っているところもあるでしょう。しかしながら HAND を診断するためにもう少し簡便なスクリーニング検査があったほうが現実的です。認知障害の簡易な検査といえば日本では長谷川式などが有名ですが、国外ではあまり使用されておらず、HIV 感染者における HAND 診断の妥当性の評価がなされていません。より軽度な認知障害を診断しやすい Montreal Cognitive Assessment (MOCA) や CogState などを使って HAND のスクリーニング検査を行った研究はいくつか存在します。MOCA は一つの研究で HAND の診断として ROC カーブの AUC が 0.75 くらいでした。認知障害のスクリーニングとして有名な MMSE (mini-mental status examination) は HAND のスクリーニングとしては感度が低いことが指摘されています。International HIV Dementia Scale というスクリーニングもありますが、HAND 診断における妥当性の評価はまちまちです。どの検査をとっても完璧ではありません。日常生活に支障が出るようならば精査したほうがよいと思います。患者の中には日常生活には支障はないけれども、機能的な低下を実感している方がいます。そのような患者に対してはまず簡易的な検査でスクリーニングをしてみても良いかもしれません。

発症原因

さて、HAND を発症する理由は何が考えられるのでしょうか。中枢神経における HIV 感染が原因ではないかと考えられ、抗 HIV 薬の中でも中枢神経系への移行性が良いものを使用したほうが良いという考え方もありました。CNS penetration-effectiveness

(CPE) rank というものがあります (表 3.)。これは抗 HIV 薬を中枢神経系への移行のしやすさでランクづけしている

ものです。それでは中枢神経系への移行性の良い抗 HIV 薬の組み合わせを用いることで HAND は予防や治療ができるのでしょうか。観察研究やランダム化比較試験の結果を総合的に考えると、あまり関係がなさそうであることがわかってきました。HAND を意識して抗 HIV 薬の組み合わせを決定するという個人にはあまりしなくてもよいのではないかと考えております。抗 HIV 薬そのものが中枢神経系に対する毒性のために HAND を発症することも提唱されたことがありましたが、データに一貫性がなく、これも不透明なままです。ただ以前、抗 HIV 薬の第一選択薬であったエファビレンツは大規模な観察研究の結果、中枢神経系への副作用が強いことがわかってきたので、現在のガイドラインでは第一選択薬からは外されています。こうした副作用が何かしらの影響を与えていた可能性は否定できません。

前述の CHARTER 研究では HAND 発症のリスク因子として nadir CD4 陽性 T リンパ球数 (生涯でもっとも低い CD4 陽性 T リンパ球数) の低値をあげています (図 2.)。また J-HAND では 50 歳以上の年齢およびウイルス学的失敗や blip (ウイルス学的失敗まで

至らない一時的なウイルス量の増大) が HAND 発症のリスク因子としてあげられました。これらを総合的に考えると、抗 HIV 薬の服用を徹底すること、HIV に感染してから診断までの時間をなるべく短くして CD4 値の低下をなるべく避けることが大切ではないかと思えます。

	平均よりかなり上	平均より上	平均	平均より下
NRTIs		アバカビル エムトリシタビン	ラミブジン	テノホビル
NNRTIs		エトラピリン エファビレンツ	リルビピリン	
PIs		ダルナビル ロピナビル	アタザナビル	
Entry inhibitors		マラビロック		
Integrase inhibitors	ドルテグラビル	ラルテグラビル	エルビテグラビル	

表3. CNS Penetration-effectiveness (CPE) rank

Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. Top Antivir Med. 2011 Nov;19(4):137-42. など

CHARTER研究: 前向き観察研究(N = 1525)

➤Nadir CD4低値はHIV関連認知症と関連があるが、現在のCD4とは関連はなし

- 多量変数解析で、他の因子を調節後も、関連性はあり(HIV-1 RNA, 年齢, 性別, 人種, 感染の期間)

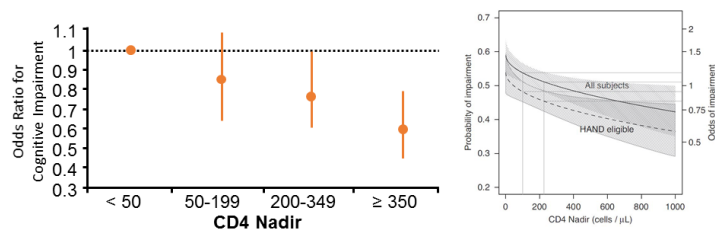


図2. Nadir CD4低値はHIV関連神経認知障害と関連がある

Ellis RJ, Badlee J, Valida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2011; 25:1747-1751.

おわりに

HAND を診断したからと言って特別な治療があるわけではありません。しかしながら自覚をすること、社会的なサポートの開始を早く始められることなどのメリットはあると思います。また HAND の疫学研究のデータを読み解く上で忘れてはならないのが、こうした研究から除外された精神疾患を有する患者、違法薬物やアルコール依存の患者、中枢神経における器質化疾患を有する患者のことです。こうした患者も認知障害を呈することが多く、HAND の有病率で示されている以上の患者が認知障害のケアを必要とする恐れがあります。

抗HIV薬の進化により HIV感染症そのものが慢性疾患になっていると申し上げましたが、それは高齢化時代を迎えるということでもあります。いまだに HIV 感染者の診療を拒否する医療施設があると伺っておりますが、将来的には認知障害を抱えた HIV 感染者を社会全体でサポートしなければならない時代が来ると思います。そのような体制づくりを進める必要があるというメッセージとともに本日のお話を終わりにさせていただきます。