

HIV-1 関連神経認知障害 (HIV-1 associated neurocognitive disorders; HAND) は、HIV-1 感染症に伴う認知機能障害の包括的名称であり、認知、運動、行動習慣の異常が亜急性～慢性に進行し、末期には四肢麻痺、高度の認知症から植物状態へと進展していく。従来 HIV 脳症、AIDS 認知症複合と呼ばれていたが、HAART (highly active antiretroviral therapy) 導入後の変化に対応して無症候性神経認知障害 (Asymptomatic Neurocognitive Impairment; ANI)、軽度神経認知障害 (Mild Neurocognitive Disorders; MND)、HIV 認知症 (HIV-Associated Dementia; HAD) の3つに分類されている (表1)。本症の病態には HIV-1 が直接関与している。HAD は通常免疫不全の進行する前に発症することは稀であるが AIDS 発症と共に増加する。

表1 HIV関連神経認知障害（HAND）の分類

	ANI	MND	HAD
神経心理学的検査	2つ以上の領域*で障害を認める	2つ以上の領域*で障害を認める	2つ以上の領域*で著しい障害を認める
日常生活	明らかな支障なし	何らかの支障が患者自身により自覚されるか、他者から認められる状態	著しい支障がある
基準	認知症およびせん妄の基準に当てはまらない	認知症およびせん妄の基準に当てはまらない	せん妄がないか、あってもせん妄状態ではないときの評価が認知症の基準を満たす
除外診断	神経認知障害を呈する HIV 以外の病態を認めない	神経認知障害を呈する HIV 以外の病態を認めない	認知症を呈する HIV 以外の病態を認めない

* 言語、注意、遂行機能、記憶、情報処理速度、感覚的知覚、運動機能の7領域

1 症状

初期に知能検査で異常が見出せないこともあるが、注意力や集中力の低下、動作や言葉遣いの緩慢化がみられ問いかけなどに対する反応が遅れるようになる。錐体路や錐体外路徴候がみられることもあるが、進行すると認知機能障害や行動障害を目立つようになる。幻覚、妄想などの精神症状がしばしばみられ、無関心、無気力になりうつ病と誤診される症例もある。これらの認知・精神症状は緩徐に進行し振戦、巧緻運動障害、歩行障害も伴って末期には植物状態となる。他の全身性疾患、特に低酸素血症を合併することの多い呼吸器系の日和見感染症（ニューモシスチス肺炎など）を合併していることで急速進行する例もみられる。

2 検査

(1) 脳脊髄液検査

単核球優位の細胞数の軽度増加や蛋白の上昇がみられる。髄液中 HIV-1 RNA、DNA は病期を問わず検出されるため診断的意義はないが、RNA 負荷量は重症度と相関して上昇する。

(2) 画像診断

CT や MRI で大脳皮質と基底核の萎縮がみられ、側脳室周囲の深部白質に T2 強調画像や FLAIR 画像でびまん性の高信号域を左右対称性に認める。小児では基底核の石灰化を認めることがある。脳血流 SPECT では大脳皮質にびまん性の血流低下を認める。

(3) 脳波

全般性の徐波化を認め、特に前頭葉優位の徐波を認める一方で、局所的な変化はあまりみられない。認知症状の進行度と相関して徐波が増加する。

(4) 確定診断

血清学的に HIV-1 感染を証明すると共に、認知障害、感情変化、行動異常の有無を確認して診断されるが、日和見感染性中枢神経疾患（クリプトコッカス髄膜炎、トキソプラズマ脳症、神経梅毒、サイトメガロウイルス脳炎、進行性多巣性白質脳症など）や脳腫瘍（中枢神経原発悪性リンパ腫など）を除外することが重要となる。

3 治療

治療は ART (anti-retroviral therapy) が中心となる。ART により髄液中のウイルス量が検出感度以下にできた症例では、ウイルスが残存している症例に比べて神経認知機能の改善が大きいとする報告がある。また、近年行われたわが国における HAND 疫学のための多施設前向き横断研究 (J-HAND 研究) では、ウイルス学的失敗は HAD と MND のリスク因子であること、ART が改善因子であることが示され、HAND 発症の予防の観点からも ART の遵守が重要である。薬剤の選択においては、中枢神経移行性の良い薬剤が望ましいとの報告もある (表 2)。治療により中枢神経内での HIV の遺伝子複製を最大限抑制することが重要であるが、血漿で HIV が抑制されているにも関わらず髄液で検出されるときは、中枢神経内での薬剤耐性ウイルスの存在が疑われるため治療内容の変更を考慮する必要性が生じる。また、ART による免疫力改善に伴って免疫再構築症候群 (IRIS) とよばれる病態が出現して症状が増悪することがあるので注意が必要である。

4 予後

ART 導入前は、HAD は通常 6～9 か月にわたって進行性の経過を辿り全般性認知症となって死亡に至っていた。ART 開始により進行が抑制され認知機能が軽快する例が増えている。しかし、抗 HIV 療法だけでは HAD の神経症状が十分に改善せずに残存する例もみられるようになっている。

表2 CNS移行 - 有効性 (CPE) スコア

CPEランキング	4	3	2	1
NRTIs	ジドブジン	アバカビル エムトリシタビン	ジダノシン ラミブジン スタブジン	テノホビル ザルシタビン
NNRTIs	ネビラピン	デラビルジン エファビレンツ	エトラビルン	
PIs		ダルナビル -r ホスアンプレナビル -r ロピナビル -r	アタザナビル アタザナビル -r ホスアンプレナビル	ネルフィナビル リトナビル チプラナビル -r
侵入 / 融合阻害剤		マラビロク		エンフビルチド
インテグラーゼ 阻害剤		ラルテグラビル		

※ 数値が大きいほど、CNS への移行性・有効性が高いと評価される。

■参考文献■

- 1) 鎌田憲子 . HIV 脳症 . 小児科診療 3: 497-504, 2009.
- 2) Schouten j et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: A review. AIDS 25: 561-575, 2011.
- 3) 上平朝子ら . AIDS の治療 -HIV 脳症 . 総合臨床 50(10): 2738-2746, 2001.
- 4) Uthman OA, Abdulmalik JO: Adjunctive therapies for AIDS dementia complex. Cochrane Database Syst Rev 16(3): CD006496, 2008.
- 5) Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, et al. Antiretroviral drugs and the central nervous system. AIDS 12: 1941-1955, 1998.
- 6) Price RW: Neurological complications of HIV infection. Lancet 348: 445-452, 1996.
- 7) Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology 69: 1789-1799, 2007.
- 8) Tan IL, McArthur JC. HIV-Associated Neurological Disorders A Guide to Pharmacotherapy. CNS Drugs 26: 123-134, 2012.
- 9) Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA: Neurologic complications of HIV disease and their treatment. Top HIV Med 18: 45-55, 2010.
- 10) 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 23: 864-874, 2017.

(神経内科 江口 克紀 2020.09)