

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K03100

研究課題名(和文) HIV感染に伴う認知機能障害(HAND)早期診断の為にスクリーニング検査の開発

研究課題名(英文) Development of screening measures for detection of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)

研究代表者

坂本 麻衣子 (Sakamoto, Maiko)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：10720196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、HIV感染からくる認知機能・IADL障害(HAND)を早期発見するスクリーニング検査の開発を行った。完成した検査を健常男性とHIV感染者に実施したところ、得点や行動指標において有意な群間差が見られた。うつチェック表においても、HIV感染者の方が有意にうつ傾向があることがわかった。認知機能検査に関しては、HANDに対して感度が高いと報告された認知領域のうち、記憶機能(短期・長期)、遂行機能、集中力、運動技能においてHIVの認知機能低下を正確に抽出することができた。紙媒体の検査同様、タブレット版スクリーニング検査でもHAND疑いのHIV感染者の早期発見につながることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HIV感染者の25から50%がHIV関連神経認知障害(HAND)を持つという報告がされているが、HIV感染症が慢性病となり患者の高齢化が進む中、認知機能低下が見られ始めた早い段階での早期診断が重要となる。多忙な病院の環境を鑑み、患者がひとりで検査を実施することのできる本検査は臨床の現場で有用となる。また、同検査を繰り返し受検することで、当該患者の認知機能の変化(改善・悪化)を可視化し、必要に応じたサポートやリハビリを医療チーム内で決定するための有意義なツールになると考える。コロナの感染拡大を受け、本検査のような検査者と話さないで実施できる検査の必要性・有用性が高まったのではないだろうか。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to develop a screening tool to detect HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Healthy men and HIV-infected men took the screening tests, and the scores and behavioral characteristics demonstrated significant group differences. The depression check list also showed that HIV-infected men had a significantly higher score than healthy men. Regarding neuropsychological tests, the measures of learning, memory, executive function, attention/ working memory, and fine motor were sensitive to neuropsychological decline among HIV infected individuals, which is consistent with the findings of previous studies used paper-and-pencil tests.

研究分野：臨床心理学

キーワード：HAND 認知機能検査 IADL検査 神経心理学

1. 研究開始当初の背景：

90年代の抗 HIV 薬（ART）の開発により HIV 感染症は慢性病となり，正しく服薬を続ければ健常者と同等の寿命が期待される時代となった。一方で HIV 感染者の平均年齢が 40 代前半であるにも関わらず，25～50%が HIV 関連神経認知障害（HAND）を持つという報告がされている。また HIV/AIDS 患者の長期予後の改善に伴い，高齢化・認知症の問題に直面している。HIV 感染者の約 95%が男性であること，その多くが独身あるいは独居であることから，認知機能や IADL 機能低下の発見が遅れてしまうケースが多い。薬のアドヒアランスが悪いと AIDS 発症につながり，日常生活を維持するが困難になったり，集中力の低下から自動車事故を起こす可能性も高くなる。つまり HAND の早期発見が早期サポートにつながると言える。

HAND はその重度さから無症候性神経心理学障害（ANI）・軽度神経認知障害（MND）・HIV 関連認知症（HAD）と分類することができる。そして正確な HAND 診断，及び重症度の鑑別を行うためには 認知機能障害の有無，日常生活における支障の有無，HIV 感染以外の認知機能障害を起こす原因の有無について正しく評価しなければならない。しかし，多忙でマンパワーの不足している臨床現場では，増加している HIV 感染者の認知機能や IADL の評価を数時間かけて実施し，また定期的に検査を行うことが非常に困難である。HIV 感染者が画面の教示を見ながらひとりでもできる，タブレット版のスクリーニング検査があれば，待ち時間を使って認知機能・IADL 機能の低下の有無を評価することができるのではないだろうか。

2. 研究の目的：

本研究の目的は，多忙で検査を実施するマンパワーが不足している臨床現場において，患者がひとりで受検できる，タブレット版認知機能・IADL スクリーニング検査システムの開発である。本検査は，(1) 認知機能検査モジュールの開発，(2) 行動計測技術に基づく IADL アセスメントモジュールの開発，(3) うつチェックシートの開発の 3 つのセクションから構成されている。軽度の認知・IADL 障害でも検出できる総合的なシステムの開発を目指す。

3. 研究の方法：

被験者

本研究の対象者は，健常男性 42 名（平均年齢：41.40±8.49 歳、平均教育年数：14.36±2.27 年）と男性 HIV 感染者 30 名（平均年齢：44.97±5.92 歳、平均教育年数：13.63±2.11 年）であった。HIV 感染者の対多数が男性であることを考慮し，本研究の対象者は男性とした。HIV 感染者のうち 10 名が ANI，2 名が MND と診断されていた。

認知機能検査

HIV 感染からくる認知機能障害は，遂行機能，記憶機能などの認知領域に見られる傾向があるものの，多領域に渡って出現することが報告されている。先行研究より，HAND に対して感度の高い検査を選択し，タブレット画面の大きさ，教示方法，検査時間などに考慮しながらデジタル化を行った。検査内容は記憶機能として Verbal Learning Test（短期・長期）と Spatial Span，実行機能として Trail Making Test-B と Stroop (Interference)，集中力/ワーキングメモリーとして Digit Symbol と N-back，情報処理速度として Trail Making Test-A と Stroop (Word と Color)，運動検査として Fine Motor Test である。

IADL 検査

共同研究者である Tania Giovannetti が開発した Virtual Kitchen Challenge をモデルとして，日本の文化や言語に配慮した IADL 検査を開発した。本検査は朝食タスクと昼食タスクの 2 つのセクションから構成されており，細かいサブタスクから成る一連の行動の中で見られるエラーや迷いに着目して評価を行った。

うつチェックシート

HIV 感染者の多くがうつ傾向であるという報告がされているが、うつからくる認知機能低下と HAND を区別するためにデジタル版うつチェックシートを開発した。また、「寝れない」「食欲不振である」というようなうつの要因が日常生活に支障を及ぼしていないかについても質問項目を作成した。

4. 研究成果：

認知機能およびうつ検査の結果を表 1 にまとめる。本スクリーニング検査に取り入れた 5 つの認知領域のうち、言語記憶 (Verbal Learning Test)、実行機能 (Trail Making Test-B と Stroop の Interference)、集中力 (N-back の 2-back)、運動機能 (Fine Motor Test の非利き手) の 4 つの領域において、HIV 感染者と健常者の得点に有意な差が見られた。またうつ症状についても、HIV 感染者の方が健常者よりも有意にうつ傾向があることが分かった。HIV 感染者の中で HAND と非 HAND グループの得点を分析すると、上記の 4 つの認知領域で、HAND の得点の方が非 HAND よりも低いという傾向が見られたが、被験者数が少なく、HAND の中でも ANI がほとんどであったため、有意な差は見られなかった。

表 1. 認知機能およびうつ検査の結果

	Healthy (n=42)	HIV+ (n=30)	t 値	p 値
Spatial Span (Forward)	8.79 (2.01)	8.4 (2.75)	0.4743	0.4933
Spatial Span (Backward)	7.14 (2.55)	6.53 (2.58)	0.9881	0.3236
Verbal Learning (短期記憶)	11.55 (1.15)	10.67 (1.94)	5.8299	0.0184
Verbal Learning (長期記憶)	11.33 (1.44)	10.13 (2.54)	6.4663	0.0132
Digit Symbol	40.19 (8.28)	36.87 (7.11)	3.1621	0.0797
1-back	26.5 (2.10)	25.03 (5.21)	2.7237	0.1033
2-back	21.60 (3.74)	19.37 (5.11)	4.5776	0.0359
Fine motor (dominant)	80.83 (18.34)	85.72 (20.00)	1.1539	0.2864
Fine motor (non-dominant)	81.26 (24.41)	98.30 (44.77)	4.3104	0.0416
TMT-A (completion time)	32.59 (9.85)	33.37 (11.19)	0.0966	0.7568
TMT-A (error)	0.19 (0.59)	0.82 (0.82)	0.0665	0.7973
TMT-B (completion time)	48.50 (18.29)	72.73 (68.75)	4.7685	0.0323
TMT-B (error)	0.31 (0.56)	0.93 (1.20)	8.692	0.0043
Stroop (color)	39.93 (0.26)	39.2 (4.01)	1.3847	0.2433
Stroop (word)	39.86 (0.35)	38.5 (5.81)	2.2914	0.1346
Stroop (interference)	39.52 (0.7)	37.00 (6.70)	5.4168	0.0228
Depression	3.14 (2.82)	6.40 (4.45)	14.4666	0.0003

IADL 検査では、健常者よりも HIV 感染者の方がエラーや迷いが多い傾向が見られたが、有意であるとは言えなかった。行動指標という点で、認知機能検査の中でも最も集中力を要する N-back のうち 2-back に着目したところ、迷いの指標であるマイクロスリップという現象が、HIV グループで有意に見られた ($t = -6.692, p < 0.001, \text{Cohen's } d = -1.992$)。得点という結果だけではなく、可視化が困難な行動においても、HIV 感染者の特徴を見ることができたのではないかと考える。

コロナ感染拡大を受けて、HIV 感染者からデータを収集することが困難となり当初の予定数に達することができなかったが、今後も研究を継続し、データを積み重ねていく予定である。一方で、コロナ禍であったからこそ、本検査のようなタッチパネル式のスクリーニング検査であれば、患者が検査者と話すことなくひとりできるため、感染予防という点からも有用になるのではないかと確信した。

今後の展望として、さらにデータ収集・解析を進め、本検査の感度・特異度の分析と標準値の構築、さらには採点と医師への報告の自動化を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 坂本麻衣子, 小山 璃久, Giovannetti Tania, 山口 武彦
2. 発表標題 HIV感染に伴う認知機能障害(HAND)早期診断の為にタブレット版スクリーニング検査の開発
3. 学会等名 第62回 日本心身医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口武彦, 安藤泰生, 小山璃久, 小濱徳人, 中村美由希, 坂本麻衣子, Giovannetti Tania
2. 発表標題 VRを用いた軽度認知障害(MCI)の早期発見技術
3. 学会等名 第62回日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ando T, Yamaguchi T, Kohama N, Sakamoto M, Giovannetti T & Harada T.
2. 発表標題 Motion Primitive Segmentation Based on Cognitive Model in VR-IADL
3. 学会等名 Human Communication Interaction International (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本麻衣子, 小山璃久, 中尾綾, 鶴味詢大, 山之内純, 中田浩智, 松下修三, 山本政弘, 南留美, 山口武彦
2. 発表標題 タブレット版HANDスクリーニング検査の開発
3. 学会等名 第35回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤泰生, 小濱徳人, Tania Giovannetti, 坂本麻衣子, 山口武彦
2. 発表標題 単位セグメント内の平均方向ベクトルの相関性に着目したVRIADL動作セグメンテーション
3. 学会等名 知覚情報研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gyoji, H, Yamaguchi, T., Sakamoto, M.
2. 発表標題 Statistical Analysis of Micro-error Occurrence Probability for the Fitts' Law-based Pointing Task
3. 学会等名 Human Communication Interaction International (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内河道久, 戸島拓海, 山口武彦, Tania Giovannetti, 松下修三, 宮川寿一, 山本正弘, 坂本麻衣子
2. 発表標題 VRを用いた日本版手段的日常生活動作評価システムの開発: HIV関連神経認知障害の早期発見技術への応用
3. 学会等名 第28回 ライフサポート学会フロンティア講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	松下 修三 (Matsushita Shuzo) (00199788)	熊本大学・エイズ学研究センター・教授 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 政弘 (Yamamoto Masahiro) (10220500)	独立行政法人国立病院機構九州医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・その他 (87105)	
研究分担者	宮川 寿一 (Miyagawa Toshikazu) (40347000)	熊本大学・医学部附属病院・助教 (17401)	
研究分担者	中田 浩智 (Nakata Hiroto) (40628492)	熊本大学・医学部附属病院・講師 (17401)	
研究分担者	山口 武彦 (Yamaguchi Takehiko) (50713442)	公立諏訪東京理科大学・工学部・講師 (23604)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関