

HIV 関連神経認知障害の病態と治療の現況

健山 正男・上 薫

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座*

受付日：2019年1月21日 受理日：2019年7月30日

HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorder ; HAND) の有病率は 50% 前後と高く、無症候性の認知障害 (Asymptomatic neurocognitive impairment ; ANI) から軽度の認知障害 (Mild neurocognitive disorder ; MND), 最重症である HIV 認知症 (HIV-associated dementia ; HAD) に分類される。抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral therapy ; ART) が導入されて最重症型である HAD は劇的に減少したが、ANI, MND の罹患率が増加し続けていることが新たな問題となっており、その原因については明らかにされていない。発症すれば社会活動からの逸脱だけでなく、HIV の治療に最も必要なアドヒアランスの維持が困難となるために薬剤耐性 HIV を招来し、最終的には予後に重大な影響を与える。

HAND は一般的な認知症スクリーニング検査では認知機能低下を検出できない。そのため、複数の神経心理検査を組み合わせたバッテリーによる評価が必要である。

HIV と中枢神経系器官との親和性は高く、マクロファージ (Macrophage ; M ϕ) やグリア細胞に感染するが神経細胞には感染しない。中枢神経系 (Central nervous system ; CNS) における慢性的炎症と神経毒性物質は神経細胞体のみならず樹状突起にも損傷をもたらして、神経ネットワークに深刻なダメージを与える。HAND を臨床・神経心理学的に表現すれば前頭葉一皮質下性認知障害である。行動開始の意欲、目標の設定、計画の立案、状況に合わせて実行する能力の障害 (実行機能障害) が前景に立つ。HAND 治療のレジメン選択は CNS への移行性が考慮され、CNS Penetration-Effectiveness (CPE) スコアが参考となる。

アドヒアランス低下のリスクがある HAND をどのようにマネージメントするかはエイズ流行の終息に重要であり、また新たな課題でもある。

Key words: HIV, HIV-associated neurocognitive disorder (HAND), AIDS

はじめに

1996 年に HIV に有効な多剤による抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral therapy ; ART) が登場して以来、HIV 感染者は着実に生命予後を改善させ、HIV に感染しなかった場合に期待される生存年数と遜色ない程度にまで改善した^{1,2)}。したがって、現在の課題は持続的 HIV 感染による慢性炎症が引き起こす合併症をいかにコントロールし、良好なクオリティ・オブ・ライフを維持するかに焦点が移っている。

近年、その有病率の高さからも注目されている合併症として HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorder ; HAND) が知られている。

HAND は、HIV が脳内のグリア細胞に感染し、慢性炎症と神経毒性物質を放出することで続発性に神経細胞を損傷し、神経ネットワークが破綻する疾患である。

20~30 代の若年者にも生じる「認知機能障害」であるため、周囲に気づかれにくいのが、発症すれば社会活動からの逸脱だけでなく、HIV の治療に最も必要なアドヒアランスの維持が困難となるために、

*沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地

Table 1. Research criteria for HIV-associated neurocognitive disorder⁴⁾

	ANI †	MND † †	HAD ‡
Pre-existing Cause	No	No	No
Delirium	No	No	No
Acquired Impairment in ≥ 2 Cognitive Abilities	-1SD §	-1SD	-2SD
Interferes with Daily Functioning	No	Mild	Marked

Abbreviations: † ANI; Asymptomatic neurocognitive impairment, † † MND; Mild neurocognitive disorders, ‡ HAD; HIV-associated dementia, § SD; Standard deviation

薬剤耐性 HIV を招来して最終的には予後に重大な影響を与える³⁾。

HAND のもうひとつの問題は明らかな行動異常を認める患者でも、Mini Mental State Examination (MMSE) 検査や長谷川式簡易知能評価などの一般的な認知症スクリーニング検査では認知機能低下を検出できないことが多いことである。そのため、複数の神経心理検査を組み合わせたバッテリーによる評価が必要である。

本稿では現在まで明らかにされている HAND の病態と治療に関する研究の動向を中心に概説する。

I. HAND の疫学

現在、最も広く用いられている HAND の定義は 2007 年に提唱された⁴⁾。HAND の評価に重要とされる認知領域(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、視空間構成など)で少なくとも 2 領域以上が同年代よりも 1 標準偏差値以上の低下を認めた場合に HAND と定義されている。どの段階においても認知機能に影響する HIV 以外の器質的疾患およびせん妄が存在しないことが条件である。

重症度⁴⁾は、無症候性の認知障害 (Asymptomatic neurocognitive impairment; ANI) から軽度の認知障害 (Mild neurocognitive disorder; MND)、最重症である HIV 認知症 (HIV-associated dementia; HAD) に分類される (Table 1)。

HAND の有病率は、ART の改良による抗ウイルス効果の進歩とその恩恵を享受できる社会制度が大きく影響するために、調査年代や国・地域においても異なり 20~74% と幅広い報告がなされている⁵⁻⁷⁾。また免疫不全の程度や年齢、ART 投与歴など患者背景の違いも重要な発症リスクである。

抗 HIV 薬が登場する以前より患者の 66% で原因不明の認知症様症状や行動異常、精神異常が確認され、HIV 脳症と捉えられた⁸⁾。しかしながら有効な

抗 HIV 薬が投与され、HIV-RNA 量が検出限界以下にコントロールされている患者にも認められることが明らかとなった。2010 年の Simioni らの報告⁵⁾では 48 カ月以上、HIV-RNA 量が検出限界以下にコントロールされた 200 人を対象に検討を行い、認知機能障害を自覚していると回答した患者のうち、実際に障害が認められたのは 84%、自覚していない者でも 64% と高い有病率を認めたとされる。より大規模なコホート研究 (CHARTER Study) によると ART が開始されている 1,316 人の患者のうち、ANI, MND, HAD はそれぞれ 33%, 12%, 2% と報告されている⁶⁾。本邦における検討では、2014~2016 年において当院を含めた 17 施設が参加した多施設前向き横断研究 (J-HAND 研究) が実施された。解析された 728 人の調査では HAND の有病率は 25.3% と報告され⁹⁾、重症度は ANI, MND, HAD はそれぞれ 13.5%, 10.6%, 1.2% の結果となり、これらは前述した先行研究の半分の有病率であった。近年に実施された類似の海外研究¹⁰⁻¹²⁾でも HAND の有病率は同程度であり、この理由として、早期治療開始と中枢神経系への移行が良好なインテグラーゼ阻害薬を中心としたレジメンが広く用いられるようになったことが推察されている。しかしながら ART が導入されて最重症型である HAD は劇的に減少したが¹³⁾、ANI, MND の罹患率が増加し続けていること¹⁴⁾が新たな問題となっており、その原因については明らかにされていない。

II. HAND の病態

ヒトでの HIV 感染後の病態について詳細に検討した症例報告がある¹⁵⁾。インジウム (111In) オキシン液は、生きた細胞を標識する診断用放射性薬剤である。本来は被検者より採取した血液中の血小板や白血球を分離して本剤で 111In を標識し、それを再び被検者本人の体内に戻すが、本症例では誤って HIV に感染した他の患者の白血球を用いたために

感染した症例である。感染直後より抗 HIV 効果のあるジドブジンやジデオキシキノシンなどが投与されたが 14 日目に血液より HIV が分離培養された。15 日目には肝性脳症で死亡しただちに剖検された。急性 HIV 感染症で死亡する可能性はきわめて低く、直接の死因についての記載はない。剖検検体では脳から HIV が分離されたが、他の臓器からは分離されなかった。また急性 HIV 感染例では髄膜炎、脳炎症状を呈するのが 10~25% 程度と高いことが知られており^{16~18)}、これらのことから HIV と中枢神経系器官との親和性は高い¹⁹⁾ことが推察される。

一方、HIV が中枢神経系 (Central nervous system; CNS) に侵入する機序については多くの説があるが結論は出されていない。最も支持されている機序としては HIV が毛細血管周囲のマクロファージ (Macrophage; Mφ) に分化する前の抹消血中の単球に感染して脳関門をすり抜けるという “Trojan Horse” mechanism (トロイの木馬機序) である²⁰⁾。CNS 内には、ケモカイン受容体 5 (CCR5) を発現している Mφ とミクログリアが HIV 感染に対して感受性が高く脳内に常在して HIV の複製工場となる²¹⁾。これらの感染細胞からは Gp120 や Tat 蛋白が放出され²²⁾、神経細胞にアポトーシス誘導や毒性を発揮する。また、CNS における慢性の炎症と神経毒性物質は神経細胞体のみならず樹状突起にも損傷をもたらして、神経ネットワークに深刻なダメージを与える。HAD 患者の脳病理像では白質の変性、脱髄、ミクログリア結節、多核巨細胞形成が認められる²³⁾。大脳基底核および黒質線条体は認知症の初期より感染の影響が認められ、その後は前頭葉および側頭葉における神経細胞の数は広汎性に 40% 程度も減少するとされる²⁴⁾。

生前に神経心理学検査を実施され、死亡後に脳生検を実施した患者を対象とした興味深い研究が 2013 年に報告されている²⁵⁾。脳の生検組織中における HIV-1 DNA, RNA, p24 の多寡で 3 群に分類し、いずれも認められなかったグループをコントロール群 (12 人)、HIV-1 DNA は多量にみられたが RNA, p24 は検出されなかったグループを潜伏感染群 (10 人)、HIV-1 DNA, RNA, p24 のすべてが多量に認められたグループを HIV 脳炎群 (10 人) とし、神経心理学検査にてコントロール群では認知機能障害は認められなかったが、潜伏感染群では中等度の認

知機能障害と病理でミクログリア結節やミエリンの脱髄などの神経炎症性変化がみられ、HIV 脳炎群ではさらに高度の変性と炎症性変化が認められたとされる。

III. HIV の CNS への逃避 (CNS escape)

CNS 中の HIV の動態については臨床的な検査は困難であるために CSF 中の HIV で代用せざるをえないが、末梢血のウイルスコントロールが良好な患者においても、CSF で HIV が検出される割合は 10% 以上とされる^{26~30)}。感染当初は末梢血液中の HIV と CSF 中のウイルスは同一の遺伝子プロファイルを有するが、感染から時間が経過するとともに末梢血と隔離された生物学的環境を形成し (コンパートメンタリゼーション)³¹⁾、CSF 中の HIV は独立した遺伝子プロファイルを有するようになる。具体的には HIV が細胞に感染侵入するためには、感染細胞の表面に主要な受容体である CD4 分子とケモカイン受容体 (CXCR4 または CCR5) を認識する必要があるが、末梢血の HIV は T リンパ球指向性 (CXCR4 が発現) が大多数であることから、CSF 中の HIV は Mφ 指向性 (CCR5 が発現) へと変化する。

CNS escape の臨床的な問題として ART 開始後も CSF で HIV が持続して検出される患者は、たとえ血漿の HIV が検出限界以下にコントロールされても、CSF 中の HIV は高い確率で薬剤耐性を獲得することである^{28,29)}。この場合は CSF 中と末梢血の HIV の薬剤感受性プロファイルは異なる¹⁴⁾ことが多い。

IV. HAND の病像

HAND を臨床・神経心理学的に表現すれば前頭葉一皮質下性認知障害である。皮質性認知障害の代表疾患であるアルツハイマー認知症 (AD) の中核的な症状は記憶障害であるが、進行すると視空間認知や計算機能、書字機能が障害される。それに対して皮質下性認知障害である HAND は歩行や運動障害、集中力の低下や、思考や会話の緩慢さが特徴である^{32,33)}。また、前頭葉と線維連絡のある大脳基底核における障害でもあるので、行動開始の意欲、目標の設定、計画の立案、状況に合わせて実行する能力の障害 (実行機能障害) が前景に立つ。病状の進行は緩徐な AD と異なり段階的または動揺性の進行が特徴とされている。

典型的病像としては、買い物、料理、金銭管理など、日常生活の行動が健常人より劣るが故に、離職率の高さや条件の悪い雇用形態に偏る傾向があると報告されている。さらに、意思決定にいたる認知と情動のプロセスを評価する検査（ギャンブリング課題）では、リスクの高い意思決定をする傾向が指摘されている。レビー小体型認知症様の幻視の自覚も屢々認められる。

筆者らの検討³⁴⁾でも、ART 導入前の認知機能は、認知障害の診断に広く用いられている MMSE や長谷川式簡易知能評価等で測定できる見当識や記憶の障害が中心ではなく、情報処理速度やワーキングメモリ、実行機能が障害されているという特徴があった。これらの機能が障害されると、一見すると認知機能の低下は把握しづらいが、社会的な生活を送るうえで問題が起りやすいと考えられる。さらにこれらの機能低下は ART 開始後 6 カ月は有意に低下する可能性が示唆された。このことから内服開始後 6 カ月までは特にアドヒアランスが安定せず、ドロップアウトや薬の飲み違いなどが起りやすいことが想定され、医療スタッフにおける HAND の病像に対する理解が重要である。

他施設から紹介された患者で、多くの薬剤に耐性を獲得した HAND 患者を経験することが屢々ある。HAND を発症した患者であるためにアドヒアランスの不良から薬剤耐性を来し、主治医が次々とレジメンを変更しても結果的に同じ失敗を繰り返すことになり、多剤耐性 HIV の出現にいたったことが容易に推察される。そのような患者の多くは CSF と血漿の薬剤耐性検査を同時に実施して、入院管理下で残された有効な薬剤による ART を厳格なアドヒアランスで実施することにより改善することが期待できる。また、現在、欧米および国内にて月 1 回での ART の注射薬の臨床試験が進行中であり、アドヒアランスの低下のリスクがある HAND の患者には新たな治療手段となる可能性がある。下記にレジメン変更が著効した CNS escape を認めた HAND の 1 例を呈示する。

症例：40 代男性。同性間性交渉感染。違法薬物の使用歴なし。

主訴：注意力の低下、幻視。

現病歴：都内より転居のため当院紹介された。ART 開始後 13 年間に、薬剤耐性の出現や有害事象

を理由に ART レジメンの変更歴が 4 回記録されている。初診時に立位時のふらつき、両下肢のしびれ、幻視（カーテンの後ろから赤い服の女性が見つめている）と錐体外路症状を認めた。

CD4 数 223 個/ μ L。血漿の HIV-1 RNA は 9.6×10^2 copies/mL、髄液は 1.6×10^4 copies/mL と血漿の 16 倍の HIV-1 RNA が検出された。髄液中のネオプテリンは 104 pmol/mL と高値であった。MRI 所見は両側大脳皮質、脳幹部、小脳半球に広範囲の対称性の T2 高信号を認めた。問診にて HAND が強く疑われたため、神経心理学的検査を実施。認知処理速度の重度低下、ワーキングメモリの軽度低下を認めた。また、Color dots 内に存在しない文字が見える幻視を認めた。

前医で Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate/Darunavir/Ritonavir が投与されていたが、薬剤耐性検査を実施したところ血漿および髄液の HIV 薬剤耐性検査では、両方の検体から RT 領域に L74V, M184V, A98G, K103N, P225H, PI 領域では M36I を認めた。2 薬剤のみが感受性を有していた。また後述する CNS Penetration-Effectiveness (CPE) スコアは 4 点であったため、ART レジメンを Zidovudine/Darunavir/Ritonavir/Dolutegravir/Maraviroc (CPE scores 13 点) へ変更した。新しいレジメン開始 13 日後には末梢血の HIV-1 RNA 量は 1/20 まで減少し、開始 41 日以降は検出限界以下となり、髄液の HIV-1 RNA 量は開始 150 日後には 99.7% の減少を得られた。初診時に認めた神経所見は消失または改善を認め、神経心理学的検査も著明に改善した (Fig. 1) (Table 2)。

V. HAND の治療戦略

1. CPE スコアとその臨床評価

HIV の脳組織内における潜伏感染や複製が HAND を引き起こすのであれば、脳内の HIV 複製を抑制するためのストラテジーが必要である。HAND 治療のレジメン選択に現在最も用いられている CPE スコアの最新版は、抗 HIV 薬の薬剤特性（血漿中蛋白非結合率、分子量、脂溶性、バイオアベイラビリティ、P 糖蛋白の基質の有無など）と CSF の薬剤濃度、臨床試験成績をもとに、抗 HIV 薬の CNS への移行性を 1~4 にランキング分類したものである³⁵⁾。数字が大きいほど CNS への移行性が高いことが期待される。実際に、CPE スコアを

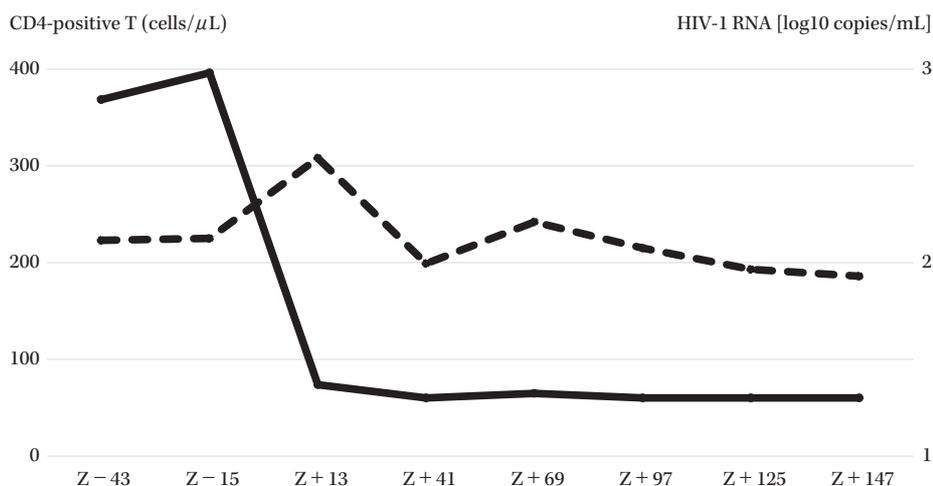


Fig. 1. Changes in HIV viral load and CD4-positive T cells counts in the peripheral blood of this case
 solid line; HIV-1 RNA (copies/mL), dotted line; CD4-positive T (cells /μL).
 Z = 0 means start date of new ART regimen.

Table 2. Cerebrospinal fluid examination before and after the change of ART regimen

ART regimen change	before	after
HIV-1 RNA (copies/mL)	15,500	43
Neopterin (pmol/mL)	104	31
Cerebrospinal fluid (cells/μL)	54	2
Polymorphonuclear/mononuclear (cells/μL)	0/54	0/2

指標に HAND に有効性が期待されるレジメン (neuro ART) を検証した6つの縦断研究で有用性が示されたとされる³⁶⁾。

しかしながら、脳実質組織内の薬物濃度を直接測定することは困難であることから、CNS への薬剤移行性を CSF の薬剤濃度で代用して、CPE スコアは薬物をランキング分類している。このことは前述したように「脳脊髄液中の濃度の高い薬物が必ずしも脳内濃度が高いとは限らない」ことが脳生理学上も知られており、CPE スコアにおける今後の課題である。

2. 補助療法 (Adjuvant therapy)

CNS に対する抗炎症作用、脳保護作用を目的に種々の ART に加えて他の補助薬が検討されている。

塩酸メマンチンは AD の治療薬として EU およびアメリカで承認され NMDA 受容体に結合し、その働きを抑制することにより脳神経細胞の過剰な興奮による細胞死を防ぐことから、HAND 患者にも効果が期待され臨床研究が行われた。48 週までの

観察では神経心理学的検査で有意な効果は認められなかった [AIDS Clinical Trials Group (ACTG 301)]³⁷⁾。その他、グリコーゲン合成酵素阻害薬 (バルプロ酸ナトリウム, リチウム製剤), カルシウム拮抗薬, モノアミン酸化酵素阻害薬, ミノサイクリン, スタチン系抗高脂血症薬 (アトルバスタチン), 選択的セロトニン再取込阻害薬 (SSRI) などが検討されたが、いずれも有意な効果は得られなかった³⁸⁾。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチン系薬剤は、高脂血症の治療薬として広く使われているが、免疫調節作用や抗炎症作用があることが知られ、HAND を対象とした臨床試験が進行中である。

3. Nano ART

脳腫瘍に対して従来の抗癌剤は徐々に耐性化を示したが、これは BBB および BCSFB に存在する強力な薬剤汲み出し機構によるとされている。これを克服すると期待されているのがナノテクノロジーを用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) である。HAND においてもナノテクノロジーを用いて

抗 HIV 薬を効率よく CNS にデリバリーさせる研究が進行中で前臨床試験段階であるが、のべ 26 の剤形が検討されている³⁹⁾。また、種々のプロテアーゼインヒビターを包含したナノ粒子が開発され、脳内への良好な取り組みが得られたことが報告されている⁴⁰⁾。

VI. HAND の治療ガイドラインの現況

2018 年 10 月に発表された米国保健福祉省 (DHHS) のガイドライン⁴¹⁾では HAND に関する記載はわずかで治療のレジメンには言及されていない。2018 年の欧州 AIDS 学会ガイドライン⁴²⁾は、HAND と診断された患者すべてに CNS への移行性が高いことが期待されるレジメンで ART の開始を考慮すべきであると記載されているが、具体的なレジメンは呈示されず、推奨薬剤が挙げられている。これは、「CNS への移行性が高いことが期待される」薬剤が必ずしも個々の患者においては薬剤耐性プロファイルや合併症、またはアドヒアランスの維持の面から最適でない場合もあることから、具体的な薬剤のレジメンでなく薬剤の推奨に留めたことは妥当な判断である。「CNS への移行性が高いことが期待される薬剤」のほとんどは、CPE スコアの 3 点以上である。

CSF の血中濃度が高い薬剤が CNS でも同じ特徴を示すかについて、エビデンスが限られるなか、HAND 治療レジメンについて、諸家の報告をまとめてみた。

1) HIV が末梢血および CSF でコントロールされている場合

HAND が持続性または進行性に悪化している場合に、より高い CPE スコアのレジメンに変更することが推奨⁴³⁾されているが、薬剤耐性プロファイルが不明なため薬剤耐性 HIV の出現やアドヒアランスの不良などによる治療失敗のリスクもある。

2) HIV が末梢血でコントロールされているが CSF で検出された場合 (CNS escape 参照)

CNS escape を認知機能障害進行のリスクとして治療するべきかについては異論が多いところである。専門家グループは CSF の HIV 薬剤感受性試験を速やかに実施後、利用できる薬剤の中から、より CPE スコアの高いレジメンに変更することを推奨している^{42, 43)}。

おわりに

「90-90-90」は、国連合同エイズ計画 (UNAIDS) が掲げる HIV 抑制戦略である。

2020 年時点で、世界中の HIV 陽性者の 90% が検査を受けて HIV に感染していることを知り、そのうちの 90% が HIV 治療を受け、さらにそのうちの 90% が治療の効果で体内のウイルス量が検出限界以下になっている状態を目指すものである。

早期発見・治療により、社会全体のウイルス量を減少させて、感染の伝播リスクを低下させることが目標である。うまく達成できれば 2030 年に「国際保健の脅威としてのエイズの流行」に終結宣言を出す予定である (http://www.ca-aids.jp/features2014/122_unaids.html)。

しかしながら最後の 90 である治療達成度を実現するためには、結核と同じく高いアドヒアランスの維持が最も重要であるが、HAND 患者ではこれが屢々高いハードルとなる。HAND の病態が徐々に明らかになるにつれて、他の慢性疾患のように患者の「自主判断」に委ねる治療の限界もみえてきた。有病率が高くアドヒアランス低下のリスクを有する HAND をどのようにマネジメントするかはエイズ流行の終息に重要であり、また新たな課題でもある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017; 4: e349-56
- 2) Fauci A S, Marston H D: Ending the HIV-AIDS Pandemic-Follow the Science. *N Engl J Med* 2015; 373: 2197-9
- 3) Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz H B, Hoke A, Gill M J, et al: Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* 2010; 75: 1150-8
- 4) Antinori A, Arendt G, Becker J T, Brew B J, Byrd D A, Cherner M, et al: Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99
- 5) Simioni S, Cavassini M, Annoni J M, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al: Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24:

- 1243-50
- 6) Heaton R K, Clifford D B, Franklin D R Jr, Woods S P, Ake C, Vaida F, et al: HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARACTER Study. *Neurology* 2010; 75: 2087-96
 - 7) Robertson K R, Smurzynski M, Parsons T D, Wu K, Bosch R J, Wu J, et al: The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007; 21: 1915-21
 - 8) Tross S, Price R W, Navia B, Thaler H T, Gold J, Hirsch D A, et al: Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex: a preliminary report. *AIDS* 1988; 2: 81-8
 - 9) 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; 23: 864-74
 - 10) Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, Bailey M, Carberry A, Vincent T, et al: A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders That Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 687-93
 - 11) McDonnell J, Haddow L, Daskalopoulou M, Lampe F, Speakman A, Gilson R, et al: Minimal cognitive impairment in UK HIV-positive men who have sex with men: effect of case definitions and comparison with the general population and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67: 120-7
 - 12) Ku N S, Lee Y, Ahn J Y, Song J E, Kim M H, Kim S B, et al: HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected Koreans: the Korean NeuroAIDS Project. *HIV Med* 2014; 15: 470-7
 - 13) Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker A S, Dorrucchi M, Sabin C, et al: Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63: 213-21
 - 14) Price R W, Spudich S S, Peterson J, Joseph S, Fuchs D, Zetterberg H, et al: Evolving character of chronic central nervous system HIV infection. *Semin Neurol* 2014; 34: 7-13
 - 15) Davis L E, Hjelle B L, Miller V E, Palmer D L, Llewellyn A L, Merlin T L, et al: Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992; 42: 1736-9
 - 16) Schacker T, Collier A C, Hughes J, Shea T, Corey L: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125: 257-64
 - 17) Miura Y, Kishida S: Neurological complications with HIV infection. *Brain Nerve* 2013; 65: 275-81
 - 18) Das B B, Posada R, Mendez H: Primary HIV infection in an adolescent presenting as aseptic meningitis. *Indian J pediatr* 2002; 69: 731
 - 19) Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al: Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012; 206: 275-82
 - 20) Liu N Q, Lossinsky A S, Popik W, Li X, Gujuluva C, Kriederman B, et al: Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Virol* 2002; 76: 6689-700
 - 21) Bell J E: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004; 45: 549-59
 - 22) Meucci O, Miller R J: gp120-induced neurotoxicity in hippocampal pyramidal neuron cultures: protective action of TGF-beta1. *J Neurosci* 1996; 16: 4080-8
 - 23) Hazleton J E, Berman J W, Eugenin E A: Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection. *Hiv Aids* 2010; 2: 39-49
 - 24) Ragin A B, Du H, Ochs R, Wu Y, Sammet C L, Shoukry A, et al: Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology* 2012; 79: 2328-34
 - 25) Desplats P, Dumaop W, Smith D, Adame A, Everall I, Letendre S, et al: Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 2013; 80: 1415-23
 - 26) Cusini A, Vernazza P L, Yerly S, Decosterd L A, Ledergerber B, Fux C A, et al: Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 28-35
 - 27) Rawson T, Muir D, Mackie N E, Garvey L J, Everitt A, Winston A: Factors associated with cerebrospinal fluid HIV RNA in HIV infected subjects undergoing lumbar puncture examination in a clinical setting. *J Infect* 2012; 65: 239-45
 - 28) Peluso M J, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, et al: Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 2012; 26: 1765-74
 - 29) Canestri A, Lescure F X, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin A G, et al: Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 773-8
 - 30) Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, et al: HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2010; 202: 1819-25
 - 31) Calcagno A, Simiele M, Alberione M C, Bracchi M, Marinaro L, Ecclesia S, et al: Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 311-7
 - 32) Gallego L, Barreiro P, López-Ibor J J: Diagnosis

- and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev* 2011; 13: 171-9
- 33) Shapshak P, Kangueane P, Fujimura R K, Commins D, Chiappelli F, Singer E, et al: Editorial neuroAIDS review. *AIDS* 2011; 25: 123-41
 - 34) Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, Parrott G, Tominaga D, Takahashi-Nakazato A, et al: Comparison of two screening tests for HIV-Associated Neurocognitive Disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. *PLoS One* 2018; 13: e0199106
 - 35) Letendre S L, Ellis R J, Ances B M, McCutchan J A: Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2010; 18: 45-55
 - 36) Cysique L A, Waters E K, Brew B J: Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurol* 2011; 11: 148
 - 37) Zhao Y, Navia B A, Marra C M, Singer E J, Chang L, Berger J, et al: Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 59-67
 - 38) Ances B M, Letendre S L, Alexander T, Ellis R J: Role of psychiatric medications as adjunct therapy in the treatment of HIV associated neurocognitive disorders. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 89-93
 - 39) Mahajan S D, Aalinkeel R, Law W C, Reynolds J L, Nair B B, Sykes D E, et al: Anti-HIV-1 nanotherapeutics: promises and challenges for the future. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 5301-14
 - 40) Varatharajan L, Thomas S A: The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res* 2009; 82: A99-109
 - 41) Adolescents THPoAGfAa: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2018
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (accessed 09/01/2018)
 - 42) European AIDS Clinical Society: Guidelines Special edition version 9.0. 2018
http://www.eacsociety.org/files/eacs_guideline_9.0_jpn_version.pdf
 - 43) The Mind Exchange Working Group: Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1004-17

Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorder

Masao Tateyama and Kaoru Kami

Department of Infectious Diseases, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara, Nakagami, Okinawa, Japan

An HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) is a cognitive impairment associated with HIV infection. Based on neuropsychological test performance and concomitant impairment in activities of daily living, HAND sub-classifications are classified as asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorder (MND) and HIV-associated dementia (HAD), which is the most severe form. HAND is reported to have a 20-74% prevalence rate.

Since the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), HAND has dramatically decreased. However, the prevalence of ANI and MND continues to increase, and that is a new problem for which the cause is not yet clear. Most patients who develop HAND not only have difficulty performing social activities, but also may have reduced medication adherence. Based on these results, there is the possibility of drug-resistance for HIV emerging, and a significantly detrimental effect on prognosis.

According to previous studies, HIV easily disseminates to the central nervous system (CNS) shortly after infection and is thought to infect macrophage ($M\phi$) and glial cells, but not neurons. Chronic inflammation and neurotoxic substances in the CNS cause serious damage to the neural network. From a clinical and neuropsychological point of view, the pathology of HAND can be explained as frontal lobe-subcortical cognitive impairment. Regular dementia screening tests cannot detect cognitive decline in HAND. Therefore, it is necessary to diagnose with a battery that combines multiple neuropsychological examinations by experts in neuropsychology. The optimal penetration into the CNS, supported by CPE scores, is taken into consideration when selecting the treatment regimen for HAND.

How to effectively manage patients with HAND who are at risk of lowering ART adherence is important for the suppression of AIDS epidemics and poses new challenges.