

原 著

HIV 陽性妊婦から出生した非感染児の発達検査
および頭部 MRI における経時的変化松浦 潤¹⁾, 田中 瑞恵¹⁾, 細川 真一²⁾, 木内 英³⁾,
菊池 嘉³⁾, 岡 慎一³⁾, 七野 浩之¹⁾¹⁾ 国立国際医療研究センター 小児科, ²⁾ 同 新生児内科, ³⁾ 同 エイズ治療・研究開発センター

目的: 当センターで HIV 陽性妊婦から出生した児のうち、非感染症例について神経学的予後の評価を行う。

対象および方法: 当センターで診療録のある HIV 陽性妊婦から出生した非感染児のうち、1 歳半と 3 歳時ともに新版 K 式発達検査 2001 および頭部 MRI を施行した児を対象とした。2011 年から 2014 年末までの診療録から母体情報および児の経過を収集し、検査結果との関連性を検討した。

結果: 対象症例は 11 例。分娩時の母体 CD4 陽性リンパ球数の中央値は 420/ μ L (range: 41~700/ μ L), HIV-RNA 量は 11 例中 9 例で検出感度以下であった。母の抗ウイルス療法は、全例でプロテアーゼ阻害薬をキードラッグとする 3 剤または 4 剤併用療法であった。また家庭の言語環境がバイリンガルであった症例は 6 例であった。1 歳半の時点では、対象症例 11 例中 4 例において MRI 異常所見を認めたが、発達検査は全例で正常範囲内であった。3 歳の時点では、1 歳半で MRI 異常所見を認めた 4 例のうち 3 例において、発達検査で発達指数の低下を認めた。

考察: 今回 HIV 陽性妊婦から出生した非感染児において、頭部 MRI および発達検査で高率に異常所見を認めた。これには母体の免疫状態や胎内の HIV 曝露、母体および児への抗ウイルス薬投与などの要因を考える必要がある。しかし家庭の言語環境や早産児であることが、検査結果に影響を及ぼしている可能性もあり、今後さらなる検討が必要である。

キーワード: HIV 陽性妊婦から出生した非感染児, 母子感染予防, 神経学的予後, 発達検査, 頭部 MRI

日本エイズ学会誌 19: 81-87, 2017

序 文

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) 陽性妊婦からの母子感染率は、母子感染予防プロトコルの確立後、わが国では 0.5% ときわめて低いレベルにまで改善した¹⁾。しかし、HIV 陽性妊婦から出生した児の長期予後に関しては、さまざまな報告があり定まったフォローアップのprotocolsが存在しないのが現状である。

アメリカにおいては、Zidovudine (Azidothymidine: AZT) による母子感染予防対策を行った児のフォローアップで、免疫学的・神経学的発達、成長 (身長・体重・頭囲) に関して特に有意差は認められなかったという報告がある^{2,3)}。またカナダにおいても、HIV 陽性妊婦から出生した非感染児のフォローアップで、生後 18~36 カ月の時点で発達検査に有意差がみられなかったという報告がある⁴⁾。

他方で、AZT に限らず妊婦または新生児に投与される抗ウイルス薬は、ミトコンドリアで作用するものが多く、ミトコンドリア機能異常によるものと考えられる神経疾患

や心疾患の発症報告も散見される^{5,6)}。

その一方で、頭部 MRI 所見と発達検査との関係を検討した研究や、神経学的予後を継時的にフォローアップしている研究は世界でも非常に少なく、日本ではいまだ存在しない。本研究では、HIV 陽性妊婦から出生した非感染児 (以下、「非感染児」とする) を対象に、発達検査および頭部 MRI 所見における継時的変化を検討した。

方 法

当センターでは 2011 年から「HIV 陽性妊婦から出生した児に対する長期予後の検討およびフォローアップ体制構築についての研究」において、文書による同意を得て児の長期フォローアップを行っている (倫理委員会承認番号: NCGM-G-001037-02, 承認日: 平成 27 年 1 月 13 日)。本研究では、2010 年から 2014 年までに出生した、当センターで診療録のある非感染児を対象とした。なお、1 歳半の時点で HIV 抗体陰性の児を「非感染児」とした。

今回の検討では、1 歳半と 3 歳時ともに新版 K 式発達検査 2001 および頭部 MRI を施行した児を対象とし、HIV 母子感染例は除外した。母体情報および児の経過を当該期間の診療録から収集し、検査結果との関連性を検討した。母

著者連絡先: 松浦 潤 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター小児科)

2016 年 8 月 17 日受付; 2016 年 11 月 18 日受理

体情報としては、分娩前のCD4陽性リンパ球数（CD4数）およびHIV-RNA量、妊娠中の抗ウイルス薬（Antiretroviral Therapy : ART）の種類と開始時期、分娩様式、家庭の言語環境を検討した。また児の情報としては、在胎週数、出生体重、Apgar score、児へ予防投与されたARTの種類を検討した。

また発達検査に関しては、乳幼児に対してわが国で広く用いられている「新版K式発達検査2001」を使用した。これは乳幼児や児童の発達における全般的な進みや遅れ、バランスの崩れなど全体像をとらえるための検査である。姿勢・運動（Postural-Motor area : PM）、認知・適応（Cognitive-Adaptive area : CA）、言語・社会（Language-Social area : LS）、全領域の4領域について評価し、発達指数（Development Quotient : DQ）を算出した。東京女子医科大学のハイリスク児フォローアップ研究会健診プロトコルでは、DQ85以上を正常、70~84を境界、70未満を遅滞としている⁷⁾。今回は、明らかな異常と考えられるDQ70未満を異常とした。

結 果

1. 対象の背景

1999年以降当センターでHIV陽性妊婦からの出生した68例のうち、2011年以降に研究参加に同意を得られた児は31例であった。そのうち、フォローアップ脱落6症例、3歳に達していない13症例、さらに児に感染があった1症例を除いたところ、今回の対象は11症例だった（図1）。

性別は男児6例、女児5例、在胎週数中央値は37週0日（range : 33週0日~38週1日）と満期以前に出生した児が多く、出生体重中央値は2,403g（range : 1,913~3,288g）と

低出生体重だった。Apgar scoreの中央値は1分値が8点（range : 7~9）、5分値が9点（range : 9~10）であった。全例、帝王切開で出生し、児に対する抗ウイルス薬の投与は、AZT単剤が9例、AZTを含む3剤併用が2例であった。母が外国籍であったのは5例で、家庭内の言語環境がバイリンガルであったのは6例であった（表1）。

妊娠中のCD4数の最低値は、1例で4 μ L、他の1例で160 μ Lであり、他9例はすべて200 μ L以上だった。また、分娩時のCD4数の中央値は420 μ L（range : 41~700 μ L）であった。妊娠中のHIV-RNA量の最高値は、200copies/mL以上が5例、最も高い例では5.7 $\times 10^5$ copies/mLであり、11例中4例は検出感度以下だった。また、分娩時のHIV-RNA量は1例で160copies/mL、他の1例で61copies/mLであり、他9例では検出感度以下だった。妊娠中のHIV-RNA量が最も高い症例9は、妊娠前からARTを導入され

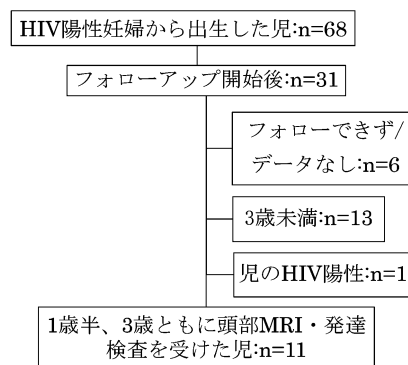


図 1 対象症例

表 1 患者背景

対象者数		11 (例)
性別	男	6
	女	5
在胎週数	中央値	37週0日 (range : 33週0日~38週1日)
出生体重	中央値	2,403g (range : 1,913~3,288g)
Apgar score	1分/5分 中央値	8 (range : 7~9)/9 (range : 9~10)
分娩様式	経膈分娩	0
	帝王切開	11
児のART	AZT単剤	9
	3剤併用 (AZT含む)	2
両親の言語環境	日本語	5
	バイリンガル	6

ていたがアドヒアランスが不良だった。さらに分娩直前で妊婦健診は未受診で感染症外来の定期受診も途絶えていた。妊娠が発覚した時点でウイルスコントロールは不良であり、妊娠37週にARTが変更された。また、妊娠中にHIV-RNAが検出されなかった症例8は、妊娠35週で当院初診だった。ウエスタンブロットは陽性であったが、HIV-RNAは検出されず、最終的にDNA検査でHIV感染が確定した。母体に投与されたARTは、全例でプロテアーゼ阻害薬（Protease Inhibitor : PI）をキードラッグとする3剤または4剤併用療法であった（表2）。

2. 頭部MRI検査

対象症例11例のうち5例で経過中に頭部MRIに異常所見がみられた。具体的には1例で脳室・脳溝拡大、4例でT2強調像における白質の高信号域の延長だった（図2）。また、頭部MRIに異常所見があった5例中4例では、1歳半の時点ですでに頭部MRIに異常所見がみられており、その4例では3歳の時点でも所見に変化はなかった。

3. 発達検査

1歳半では、全例でDQは70以上であったが、そのうち4例において、3歳でいずれかの領域のDQが70未満だった。DQが70未満であった領域は、認知・適応（CA）3例、言語・社会（LS）3例、全領域2例であった。姿勢・運動（PM）領域のDQが70未満の症例はみられなかった。言語・社会（LS）領域においてDQが70未満だった3例のうち2例は、家庭の言語環境がバイリンガルであった。また、DQが70を下回らなかった症例も含めて11例中7例で、1歳半と比較し3歳でDQの低下がみられた（表3）。

また、頭部MRIと発達検査を比較すると、頭部MRIに異常所見がみられた5例中4例では、発達検査にも異常所見がみられた。低下したDQの領域は複数領域が低下した2例を含み、CA領域で3例、LS領域で3例だった。さらに、1歳半で頭部MRIに異常所見がみられた4例中3例において、3歳時に発達検査でDQが70未満に低下した。低

表2 妊婦情報

	母のART	ART開始/ 変更時期 (在胎週)	妊娠中 HIV-RNA最高値 (copies/mL)	分娩時 HIV-RNA量 (copies/mL)	妊娠中CD4数 最低値 (μL)
症例1	AZT/3TC/LPVr	25	不明	感度以下	不明
	➡AZT/3TC/RAL	29			
症例2	ABC/3TC/LPVr	16	1.5×10^5	感度以下	4
症例3	AZT/3TC/LPVr	19	8.6×10^3	感度以下	293
	➡ABC/3TC/LPVr	24			
症例4	ABC/3TC/ATVr	0	感度以下	感度以下	425
	➡ABC/3TC/LPVr	8			
症例5	AZT/3TC/NVP	0	940	感度以下	371
	➡ABC/3TC/LPVr	13			
症例6	ABC/3TC/ATV	0	感度以下	感度以下	488
症例7	ABC/3TC/LPVr	0	感度以下	感度以下	330
症例8	AZT/3TC/LPVr/RAL	35	感度以下	感度以下	399
症例9	TDF/FTC/ATVr	0	5.7×10^5	160	160
	➡ABC/3TC/LPVr/RAL	37			
症例10	AZT/3TC/LPVr	0	61	61	383
症例11	ABC/3TC/LPVr	17	1.5×10^4	感度以下	253
	➡ABC/3TC/RAL	18			

AZT：ジドブジン (Zidovudine), 3TC：ラミブジン (Lamivudine), LPVr：ロピナビル/リトナビル (Lopinavir/Ritonavir), RAL：ラルテグラビル (Raltegravir), ABC：アバカビル (Abacavir), ATV：アタザナビル (Atazanavir), ATVr：アタザナビル/リトナビル (Atazanavir/Ritonavir), NVP：ネビラピン (Nevirapine), TDF：テノホビル (Tenofovir), FTC：エムトリシタビン (Emtricitabine)

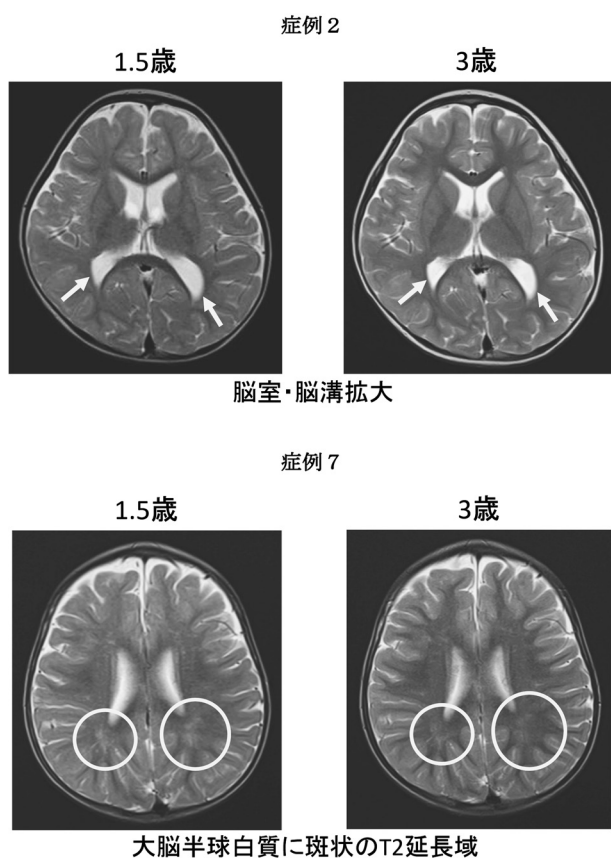


図 2 頭部 MRI

下した DQ の領域は CA 領域 2 例, LS 領域で 1 例だった。

4. 検査結果と母体の HIV コントロール状況との関係

頭部 MRI または発達検査において異常所見がみられた 5 例 (症例 2, 4, 5, 7, 9) のうち, 4 例 (症例 4, 5, 7, 9) では妊娠前から母体に対する ART が行われていた。また, 妊娠中の HIV-RNA 最高値が 1,000 copies/mL 以上であった 4 例 (症例 2, 3, 9, 11) のうち 2 例 (症例 2, 9) で頭部 MRI または発達検査に異常がみられ, さらに妊娠中の CD4 数の最低値が 200 未満であった 2 例 (症例 2, 9) はともに, いずれかの検査において異常がみられた。

考 察

本研究では, 非感染児において, 頭部 MRI では 11 例中 5 例, 発達検査では 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。また, 経過中に頭部 MRI に異常所見がみられた 5 例のうち, 4 例では 1 歳半の時点で MRI 異常を示していた。そのうち 3 例で, 発達検査で 1 歳半の時点では明らかな異常がみられなかったが, 3 歳時には何らかの DQ の異常がみられた。

これにはさまざまな原因が考えられる。Tardieu らは, フランス国内における 49 人の HIV 陽性妊婦から出生した非

感染児を対象とした前向きコホート研究で, 出生前後に AZT 曝露のあった児において, 22 人 (45%) でミトコンドリア障害がみられ, ミトコンドリア障害がみられた児の半数で, 頭部 MRI に異常所見がみられたと報告している⁸⁾。具体的にはテント上白質の高信号域や, 橋被蓋の高信号域などがみられ, これはミトコンドリア病の画像所見と酷似していた。本研究でも 11 例中 5 例と高率に頭部 MRI 異常がみられ, 白質に高信号域を示す児は 4 例みられた。今回の検討では, AZT の血中濃度や高乳酸血症の検討はしていないが, 原因として出生前後の ART による影響の可能性は否定できないと考える。

また Van Rie らは, コンゴ民主共和国において, 160 人の HIV 母子感染児および HIV 陽性妊婦から出生した非感染児, コントロール児の 3 群を対象とした研究を行った⁹⁾。この研究によると, HIV 孤児および AIDS の母をもつ非感染児で, 就学前に運動発達, 精神神経発達, 言語表現に遅れがみられたと報告している。ただし母に HIV 感染がある家庭は, コントロール群と比較して, 衛生状態や栄養状態, 収入などが低い傾向にあり, これらの因子が児の発達に影響している可能性がこの論文では指摘されている。この研究は開発途上国で行われているため, 日本で行われた本研究よりも, 生活環境や言語環境が児の発達に与える影響は大きいことが予想される。一方, 本研究は日本で行われており, 生活環境等の因子の関与は比較的少ないことが予想されるが, 発達検査で 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。LS 領域の低下に関しては, 家庭環境などの外部要因の可能性も十分に考えられるが, LS 領域の低下がみられた 3 例のうち 1 例は家庭の言語環境は日本語であったことから, 言語環境のみが影響したとはいえないと考える。また, CA 領域の低下が 3 例でみられたが, 一般に CA 領域の検査結果には, 言語環境は影響しにくいとされていることから, 言語環境以外の要因が寄与している可能性が高い。その要因の一つとして, 胎内での HIV 曝露や, 母体の免疫状態, 母子の ART が影響している可能性がある。

その他に小児の発達に影響を与える因子としては, 一般に生活環境や家庭の経済状態, 母の教育, 言語環境, 在胎週数などがあげられる^{10,11)}。本研究において, 発達検査, 特に LS 領域における DQ に関しては, 70 未満に低下した 3 例中 2 例において家庭の言語環境がバイリンガルであり, 要因の一つである可能性が高い。しかし, CA 領域における DQ や, 頭部 MRI 所見に関しては, 言語環境の影響を受けにくいと考えられる。

また在胎週数に関しては, アメリカの複数の研究において, 在胎 34~36 週で出生した児 (late preterm 児) が, 正期産児と比較して脳性麻痺や精神発達遅滞の割合が高く,

表 3 頭部 MRI および発達検査の結果

	年齢 (歳)	頭部 MRI	発達検査 (DQ)				家庭の 言語環境
			姿勢・運動	認知・行動	言語・社会	全領域	
症例 1	1.5	正常	103	108	91	104	日本語
	3	正常	89	89	82	87	
症例 2	1.5	脳室・脳溝拡大	92	90	92	91	バイリンガル
	3	脳室・脳溝拡大	124	68	92	81	
症例 3	1.5	正常	133	109	111	112	バイリンガル
	3	正常	113	103	118	113	
症例 4	1.5	正常	113	111	80	103	バイリンガル
	3	T2 延長	77	68	54	63	
症例 5	1.5	T2 延長	103	92	102	96	バイリンガル
	3	T2 延長	103	100	81	89	
症例 6	1.5	正常	122	105	86	104	バイリンガル
	3	正常	98	74	72	74	
症例 7	1.5	T2 延長	106	107	93	105	バイリンガル
	3	T2 延長	99	94	52	75	
症例 8	1.5	正常	89	88	96	90	日本語
	3	正常	76	100	105	103	
症例 9	1.5	T2 延長	91	85	70	84	日本語
	3	正常	102	66	58	65	
症例 10	1.5	正常	95	119	107	113	日本語
	3	正常	103	100	95	98	
症例 11	1.5	正常	100	113	99	108	日本語
	3	正常	96	106	96	101	

また 6 歳の時点で IQ が低いとの報告がある^{12,13)}。わが国では、妊婦が HIV 陽性であった場合、在胎 37 週前後で選択的帝王切開により分娩を行うのが一般的である。今回検討した 11 例でも、在胎週数の中央値は 37 週 0 日 (range : 33 週 0 日~38 週 1 日) と早産傾向にあり、これが神経学的予後に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

さらに、頭部 MRI と発達検査を比較すると、頭部 MRI 所見と発達障害との関連が示唆される。経過中に頭部 MRI に異常所見がみられた症例は 5 例 (症例 2, 4, 5, 7, 9) あり、そのうち 4 例 (症例 2, 4, 7, 9) では経過中に発達検査で異常を示した。さらに、1 歳半の時点で症例 2, 5, 7, 9 の 4 例は頭部 MRI 異常所見を呈しており、そのうち症例 2, 7, 9 の 3 例では 3 歳になって初めて発達検査で DQ が低下した。このことから、画像所見が発達検査の異常所見に先行して出現する可能性が示唆された。

以上から、1 歳半の時点で頭部 MRI や発達検査を含め

た神経学的評価を詳細に行い、異常所見を認めた例では、その後も継時的変化をフォローアップすることが重要であるといえる。

本研究には二つの限界点があげられる。第一に、症例数が 11 例と少ないことである。当センターでは、1999 年より HIV 陽性妊婦から出生した児の診療を行っており、わが国の妊婦・小児 HIV 感染症の診療における拠点病院として豊富な臨床経験を有するが、他国と比べると症例が少ない。今後も引き続き症例を蓄積し、さらに検討する予定である。第二に、母に HIV 感染のないコントロール群との比較検討を行っていないという点である。今後、出生週数や言語環境などの交絡因子に関して調整した群を用い、神経学的予後の比較検討を行う予定である。

本研究では非感染児において、頭部 MRI では 11 例中 5 例、発達検査では 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。これには母体の免疫状態や胎内の HIV 曝露、母体お

よび児への抗ウイルス薬投与などの要因を考える必要があると思われた。しかし、家庭の言語環境や在胎週数が検査結果に影響を及ぼしている可能性も否定できず、今後さらなる検討が必要である。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 和田裕一（主任研究者）：HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究。東京、平成 23 年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業、平成 21～23 年度総括・分担研究報告書、2012。
- 2) Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J : Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 281 : 151-157, 1999.
- 3) Williams PL, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM ; The PACTG 219C Team : Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 125 : e250-e260, 2010.
- 4) Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, Money DM, Grunau RE, Papsdorf MP, Maan E, Cole LJ, Burdge DR : A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 118 : e1139-e1145, 2006.
- 5) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigner N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Agnes R, Mayaux MJ, Delfraissy JF : Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 354 : 1084-1089, 1999.
- 6) Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S ; The French Perinatal Cohort Study Group : Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 17 : 1769-1785, 2003.
- 7) 三科潤：ハイリスク児フォローアップ研究会健診プロトコール。周産期医学 30 : 1263-1272, 2000.
- 8) Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, Ball W, Barret B, Pautard B, Lachassine E, Mayaux M-J, Blanche S : Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to Zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 : 695-701, 2005.
- 9) Van Rie A, Mupuala A, Dow A : Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics* 122 : e123-e128, 2008.
- 10) Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, Tognin V, Bin M, Ferluga V, Knowles A, Montico M, Barbone F : The complex interaction between home environment, socioeconomic status, maternal IQ and early child neurocognitive development : a multivariate analysis of data collected in a newborn cohort study. *PLoS One* 10 : e0127052, 2015.
- 11) Walch E, Chaudhary T, Herold B, Obladen M : Parental bilingualism is associated with slower cognitive development in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 85 : 449-454, 2009.
- 12) Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ : Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 154 : 169-176, 2009.
- 13) Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N : Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 126 : 1124-1131, 2010.

HIV-Exposed Uninfected Children in Japan : Cerebral Magnetic Resonance Imaging and Developmental Tests at 3-Year Follow-up

Jun MATSUURA¹⁾, Mizue TANAKA¹⁾, Shinichi HOSOKAWA²⁾, Ei KINAI³⁾,
Yoshimi KIKUCHI³⁾, Shinichi OKA³⁾ and Hiroyuki SHICHINO¹⁾

¹⁾ Pediatrics, ²⁾ Neonatology, and ³⁾ Aids Clinical Center,
National Center for Global Health and Medicine

Objectives : Neurodevelopmental outcomes of human immunodeficiency virus (HIV) -exposed uninfected (HEU) children were assessed in our facility.

Methods : HEU who underwent developmental tests and cerebral magnetic resonance imaging (MRI) at ages 1.5 and 3 years were registered in our study. Key indicators were collected from existing medical records between 2011 and 2014.

Results : Eleven children were included. The median CD4 count of the mothers at delivery was 420/ μ L (range : 41~700/ μ L), and viral loads were under the detectable sensitivity limit in 9 cases. The ART (antiretroviral therapy) drug regimen of the mothers consisted of a combination of 3 to 4 drug therapies, including a protease inhibitor as one of the key drugs. Six of the children were from households with a bilingual environment. At the age of 1.5 years, 4 children showed abnormalities on MRI, but developmental tests were found to be normal in all children. However, 3 out of 4 children who had MRI abnormalities at 1.5 years of age demonstrated developmental delays at age 3 years.

Conclusion : A high percentage of HEU showed abnormalities on MRI and in developmental tests. These results might be due to the mother's immune status, HIV exposure in the womb, or ART of mothers and children. However, gestational age and language spoken at home are potential confounders that may influence outcomes. It is recommended that future research incorporates these additional variables in evaluating outcomes.

Key words : HIV-exposed uninfected children, prevention of mother-to-child transmission, neurodevelopment, developmental test, cerebral MRI