

原 著

HIV 感染者における睡眠障害と心身の状態
—動脈硬化との関連性—古 西 満^{1,4)}, 宇野 健司^{2,4)}, 菱矢 直邦^{2,4)}, 治田 匡平³⁾, 青井 博志³⁾,
川崎 裕貴³⁾, 小川 吉彦⁴⁾, 小川 拓⁴⁾, 笠原 敬⁴⁾, 三笠 桂一⁴⁾¹⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター, ²⁾ 南奈良総合医療センター感染症内科,³⁾ 奈良県立医科大学附属病院薬剤部, ⁴⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

目的: HIV 感染者では睡眠障害を認めることが多いという報告がある。男性 HIV 感染者における睡眠障害の状況と睡眠障害が心理および動脈硬化に関連し得る身体的状態に与える影響について横断的に調査した。

対象・方法: 対象は HIV 感染症の病状が安定している日本人男性 50 名 (年齢中央値 44.0 歳) であった。CD4 陽性細胞数の中央値は 508.5/μL, 抗 HIV 治療中の 49 名ではウイルス量は 20 コピー/mL 未満であった。睡眠障害の評価はアテネ不眠尺度, 心理状態は Profile of Mood States (POMS) 短縮版[®]で評価した。身体状態は動脈硬化の要因になり得る唾液アミラーゼ活性値, 血清コルチゾール値, 酸化ストレスを測定し, 脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) は年齢平均値との差 (ΔPWV) を算出した。

結果: 睡眠障害は 24 名 (48.0%) に認め, 入眠障害・中途覚醒・早朝覚醒がほぼ同程度であった。睡眠障害群で CD4 陽性細胞数が低い傾向を認め, 向精神薬服用者が有意に多かった。心理状態は睡眠障害群で不安, 抑うつ, 怒り, 疲労感, 混乱のスコアが有意に高値であった。身体状態は睡眠障害群で唾液アミラーゼ活性値が有意に高値, 酸化度が高値な傾向であったが, ΔPWV は両群間に有意差を認めなかった。

結論: HIV 感染者では睡眠障害が高頻度に認められた。心理状態ではさまざまな影響を認め, 身体状態では交感神経への影響が強く, 動脈硬化の要因となる可能性が示唆された。HIV 感染者に対する睡眠改善プログラムなどの対策が必要であると考えられる。

キーワード: HIV 感染症, 睡眠障害, 心理テスト, 唾液アミラーゼ, 酸化ストレス, 動脈硬化

日本エイズ学会誌 21: 181-186, 2019

緒 言

HIV 感染者ではさまざまな合併症を発症する。強力な抗 HIV 治療が困難な時代には免疫不全に伴う日和見疾患がおもな合併症であったが, 現在では長期経過中に発症する合併症が問題となり¹⁾, 特に心血管疾患などの動脈硬化は注意すべき病態である²⁾。一方で, 睡眠障害は当初から HIV 感染者で注目されていた合併症の 1 つであった³⁾ が, 抗 HIV 治療の進歩した現在ではどのような状況であるのか気になるところである。また, 睡眠障害は心理状態や健康状態と相互に影響し, 生活の質 (Quality of life: QOL) を損なうことが指摘されている⁴⁾。そのため身体状態の中で注目度の高い動脈硬化に睡眠障害が関連し得るのかは, たいへん興味深い点である。動脈硬化の発症には多因子が関与しているが, 身体ストレスによる自律神経系, 内分泌系, 酸化ストレスなどの変化が影響することが指摘されている^{5~7)}。

そこで本研究では, 日本人男性の HIV 感染者における睡眠障害の頻度や心理状態, 動脈硬化の発症要因として指摘されている身体状態との関連を横断的に調査し, HIV 感染者の長期的マネジメントを考えるための一助とする。

対象と方法

対象は, 奈良県立医科大学附属病院に通院中で HIV 感染症の病状が安定している日本人男性 50 名とした。年齢平均値は 48.2 歳, 中央値は 44.0 歳 (33~75 歳) であった。AIDS 症例が 11 名 (22.0%), CD4 陽性細胞数の中央値は 508.5/μL (116~1,168/μL), HIV-RNA 量が 20 コピー/mL 未満の症例は 49 名であった。HIV 感染リスクは同性間性的接触が 37 名 (74.0%), 異性間性的接触が 5 名 (10.0%), 血液製剤が 8 名 (16.0%) であった。抗 HIV 治療中の症例が 49 名, 治療期間の中央値は 126.5 カ月 (0~313 カ月) であった。

睡眠障害の評価はアテネ不眠尺度 (表 1) を用いて 6 点以上を睡眠障害と判定し, 6 点以上の症例を睡眠障害群, 6 点未満の症例を正常群とした。アテネ不眠尺度の A が入眠障害, B が中途覚醒, C が早朝覚醒の質問で, それぞれ

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8521 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学健康管理センター)

2018 年 10 月 25 日受付; 2019 年 3 月 19 日受理

の回答の1が軽度、2が中等度、3が重度に該当する。心理状態はProfile of Mood States (POMS) 短縮版[®] (金子書房) で不安、抑うつ、怒り、意欲、疲労感、混乱を評価した。

表 1 アテネ不眠尺度の質問項目と選択肢

- A. 寝つきは？ (布団に入ってから眠るまで要する時間)
0. いつも寝つきはよい
 1. いつもより少し時間がかかった
 2. いつもよりかなり時間がかかった
 3. いつもより非常に時間がかかったか、まったく眠れなかった
- B. 夜間、睡眠途中で目が覚めることは？
0. 問題になるほどではなかった
 1. 少し困ることがあった
 2. かなり困っている
 3. 深刻な状態か、まったく眠れなかった
- C. 希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れなかったか？
0. そのようなことはなかった
 1. 少し早かった
 2. かなり早かった
 3. 非常に早かったか、まったく眠れなかった
- D. 総睡眠時間は？
0. 十分である
 1. 少し足りない
 2. かなり足りない
 3. 非常に足りないか、まったく眠れなかった
- E. 全体的な睡眠の質は？
0. 満足している
 1. 少し不満
 2. かなり不満
 3. 非常に不満か、まったく眠れなかった
- F. 日中の気分は？
0. いつもどおり
 1. 少しめいいた
 2. かなりめいいた
 3. 非常にめいいた
- G. 日中の活動について (身体的および精神的)
0. いつもどおり
 1. 少し低下
 2. かなり低下
 3. 非常に低下
- H. 日中の眠気について
0. まったくない
 1. 少しある
 2. かなりある
 3. 激しい

ストレス関連マーカーとして交感神経亢進の指標となる唾液アミラーゼ活性値を唾液アミラーゼモニター[®] (ニプロ)、ストレスホルモンとして認知されている血清コルチゾール値をCLIA法、酸化ストレスを評価する血漿中酸化度・抗酸化力をfree radical analytical system (FRAS) 4[®] (ウイスマー) のd-ROMsテスト・BAPテストで測定した。動脈硬化の一指標となる脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV) をBP-203RPE III form[®] (オムロンヘルスケア) で測定し、年齢平均値との差 (Δ PWV) を算出した。

HIV感染者での睡眠障害の頻度とパターンを評価し、睡眠障害の有無で心身状態を比較した。統計学的検討はカテゴリ変数に対して χ^2 検定、連続変数に対してMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

本研究を実施するにあたり、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会で承認を得た (受付番号 : 1013-2)。被験者には文書を用いて説明し、同意書を取得した。

結 果

総点が6点以上であった睡眠障害は24名 (48.0%) に認められた (図1)。各回答からみると、入眠障害は軽度が18名、中等度が5名、中途覚醒は軽度が18名、中等度が4名、早朝覚醒は軽度が18名、中等度が8名であった (図2)。

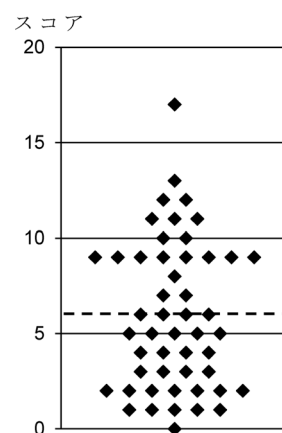


図 1 アテネ睡眠尺度の結果 (6点以上で睡眠障害と判定)

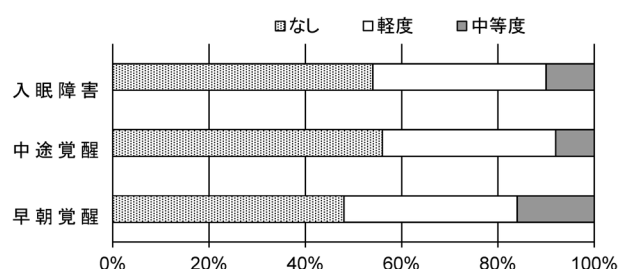


図 2 睡眠障害の種類と程度

睡眠障害群では正常群に比べて CD4 陽性細胞数が低い傾向を認め ($p=0.07$)、向精神薬服用者が有意に多かった ($p<0.001$)。睡眠薬が 16 名、抗不安薬が 9 名、抗うつ薬などの抗精神病薬が 9 名で服用されていた。向精神薬は睡眠障害群では 18 名中 10 名、正常群では 3 名中 3 名が専門医から処方されていた (表 2)。抗 HIV 薬のキードラックは両群に有意な差はなかった。

心理状態は睡眠障害群で不安 ($p<0.001$)、抑うつ ($p<0.01$)、怒り ($p<0.05$)、疲労感 ($p<0.001$)、混乱 ($p<0.01$) のスコアが有意に高値であった (図 3)。

身体状態は睡眠障害群で唾液アミラーゼ活性値が有意に高値 ($p<0.001$)、酸化度 (d-ROMs テスト) が高値な傾向を示した ($p=0.07$) (図 4)。 Δ PWV は両群間に有意差を認めなかった (図 5)。

考 察

HIV 感染者の睡眠障害の頻度は 29~97% と報告され、非 HIV 感染者よりも頻度が高いという報告と差がないという報告とがある⁸⁾。これは検討された時期、患者背景、睡眠障害の診断方法などが異なることが影響しているのではないかと考える。今回の検討では病状の安定している男性 HIV 感染者を対象にアテネ不眠尺度を用いて睡眠障害を診断すると、睡眠障害の頻度は 48.0% である。山内ら⁹⁾ が 2013 年 7 月から 2014 年 2 月に行ったウェブ調査 (男性が 95.9%, 平均年齢 38.1 歳) もアテネ不眠尺度で睡眠障害を評価し、その頻度は 49.2% である。またピッツバーグ睡眠質問票で診断した最近の海外の検討では、睡眠障害の頻度はフランスで 47.0%¹⁰⁾、中国で 43.1%¹¹⁾ と報告され、比較的類似した結果である。抗 HIV 治療の進歩した現在においても HIV 感染者の約半数が睡眠障害を有することは日常診療において注意すべき点である。

強力な抗 HIV 治療が確立していない時代には HIV 感染症の生命予後は AIDS 発病後 1~2 年と言われ、HIV 感染症は「死の病」と認識されていたことはよく知られたことである。そのため HIV 感染者の睡眠障害は HIV 感染症の病期や CD4 陽性細胞数との関連性を指摘する報告を認める^{12,13)}。今回の検討では睡眠障害と HIV 感染症の病期には関連性を見出せなかったが、睡眠障害群では CD4 陽性細胞数が低い傾向があり、睡眠障害と免疫回復状況とが影響する可能性をうかがわせる。しかし少数例による検討での

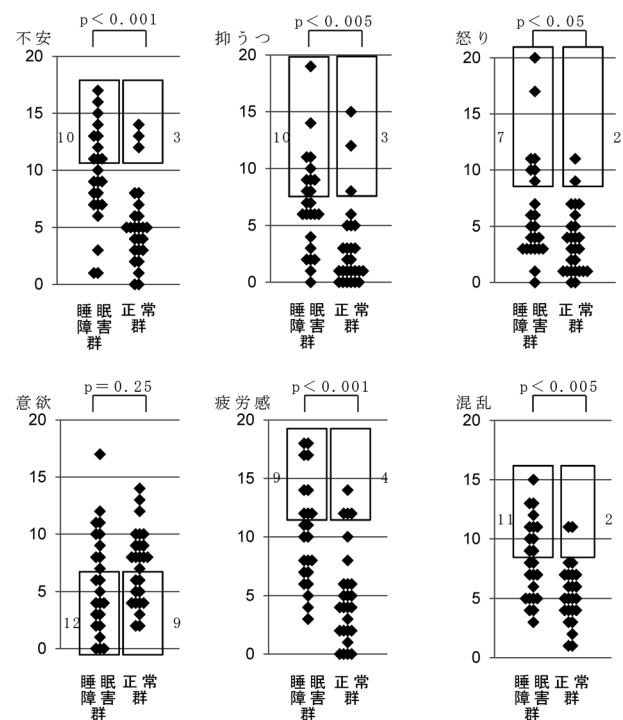


図 3 睡眠障害と心理状態 (□内は非健常の判定と該当者数)

表 2 睡眠障害群と正常群の臨床的背景

	睡眠障害群 (n=24)	正常群 (n=26)	p 値
年齢 (歳)	48.6 ± 13.5	47.7 ± 11.3	0.80
感染リスク (同/異/血)	18/3/3	19/2/5	0.96
病期 (AC/AIDS)	19/5	20/6	0.88
CD4 ⁺ 数 (/ μ L)	460.8 ± 195.0	577.0 ± 246.9	0.07
向精神薬服用中	18 (75.0%)	3 (11.5%)	<0.001
入眠薬	15	1	
抗不安薬	8	1	
メジャー系薬	7	2	
処方医 (専門医/非専門医)	10/8	3/0	
抗 HIV 治療期間 (カ月)	146.6 ± 75.3	135.0 ± 59.7	0.55

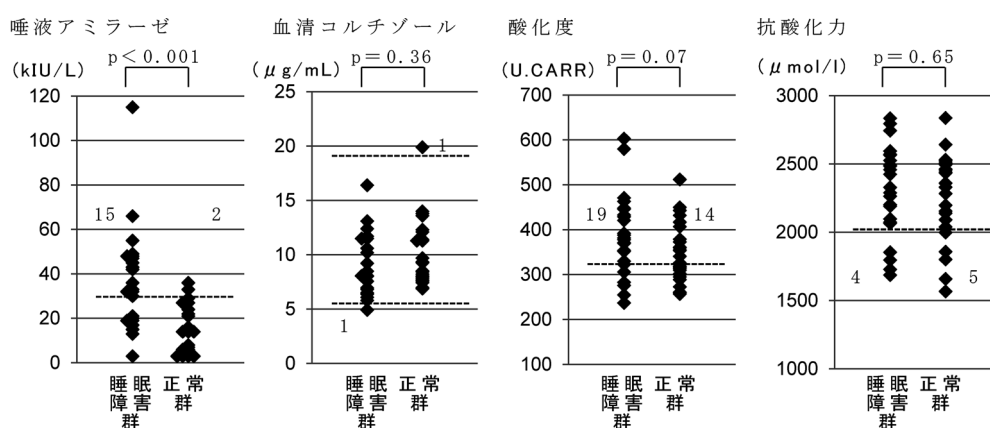


図 4 睡眠障害と唾液アミラーゼ活性, 血清コルチゾール濃度, 血漿酸化度・抗酸化力 (—がカットオフ値, 数字は異常値の人数)

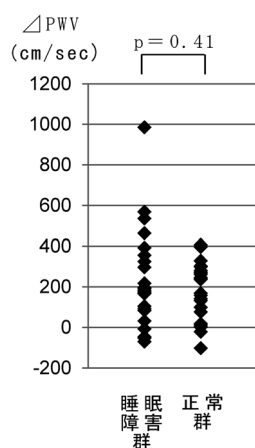


図 5 睡眠障害と脈波伝播速度 (年齢平均値との差: ΔPWV)

傾向であるので, 大規模な調査が必要であると考えます。

HIV 複製を強力かつ長期的に抑制することが可能となり, HIV 感染者の生命予後は確実に改善している¹⁴⁾。しかし, 現在の抗 HIV 治療では HIV を体内から完全に排除することはできず, 治療期間は長期にわたる。HIV 感染者が高齢化するとともにさまざまな合併症を認め, 今ではその長期マネジメントが重要な臨床的課題の 1 つとなっている¹⁵⁾。HIV 感染者にみられる合併症には心血管疾患, 慢性腎臓病, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 骨粗鬆症, 非 AIDS 関連悪性腫瘍, 認知障害などがある。合併症の発症には, 生活習慣など通常のリスクに加え, HIV 感染自体や抗 HIV 治療も関与していると考えられている¹⁶⁾。また, 高血圧などが心血管疾患や慢性腎臓病の発症・増悪要因となるように合併症の間に連関が存在することもある^{17,18)}。睡眠障害も HIV 感染者での合併症の 1 つであるとする, 睡眠障害が HIV 感染者の心身にどのような影響を与えているの

かは興味深い点である。今回の検討では, 睡眠障害群では唾液アミラーゼ活性値が有意に高く, 自律神経のバランスが交感神経優位になっていることを示しており^{19,20)}, この病態は血圧や脈拍を上げて動脈硬化進展の要因となり得る。また酸化ストレスの酸化度も高めの傾向があり, 酸化ストレスは低比重リポ蛋白 (LDL) の酸化や血管内皮細胞障害などをもたらす²⁾, 動脈硬化への影響も懸念される。酸化ストレスが高まる要因は多く, HIV 感染症自体もその 1 つではあるが, 今回の検討では両群間に病期, CD4 陽性細胞数, HIV-RNA 量, 抗 HIV 治療期間に有意差はなく, 睡眠障害に伴う変化と考える。他に HIV 感染者において睡眠障害と炎症性バイオマーカーとに関連性を認めるという報告もある²¹⁾。一方, ストレスホルモンとして有名な血清コルチゾール値には有意差がなく, 本研究では睡眠障害による視床下部-下垂体-副腎皮質系ではホメオスタシスが働いていると考えられる。しかし睡眠障害によってコルチゾール値が上昇するという報告²²⁾もあり, さらなる検討が必要である。現時点では ΔPWV には睡眠障害群と正常群とに有意差は認めないが, 睡眠障害が長期化した場合には動脈硬化の進展につながる可能性²²⁾も考えられる。そのため, 睡眠障害と動脈硬化との関連について長期的な評価を行う必要がある。睡眠障害と心理状態とに密接な関係があることは容易に想像できる^{23,24)}。今回の検討でも睡眠障害群では不安, 抑うつ, 怒り, 疲労, 混乱のスコアが有意に高く, 心理状態が睡眠障害の原因であるのか結果であるのかは判別できないが, HIV 感染者の日常生活においては見過ごせない問題となる。しかも睡眠障害群では 75% の症例ですでに睡眠薬をはじめとした向精神薬が処方されているにもかかわらず, 睡眠障害を解消できていないことには注意を払う必要がある。長期マネジメントが求められる今こそ HIV 感染者の睡眠障害に対して向精神薬の処方だけ

でなく、HIV 感染者に特化した睡眠改善プログラムなどを確立していかなければならないと考える。小松ら²⁵⁾が述べているように、HIV 感染者は生きられるからこそ職業生活を続けながら服薬と通院を続ける苦勞、社会的差別・偏見のなかで対人関係を構築することへの困難さ、生き方の選択、セクシャリティの問題などを抱えている。そして、その根底には HIV 感染症への否定的イメージ（スティグマ）が少なからず存在している。たんなる睡眠障害への対応ではなく、HIV 感染者のこのような思いを理解したうえで支援が求められると考える。

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) Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T : Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: a cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open* 8 : e019985. Doi : 10, 2018.
- 2) Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X : HIV-1-associated atherosclerosis : Unraveling the missing link. *J Am Coll Cardiol* 69 : 3084-3098, 2017.
- 3) Norman SE, Chediak A, Kiel M, Cohn MA : Sleep disturbances in HIV-infected homosexual men. *AIDS* 4 : 775-781, 1990.
- 4) 山田尚登 : 抑うつ・ストレスと生活習慣病. *医学のあゆみ* 223 : 819-822, 2007.
- 5) Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N : Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev* 74 : 321-329, 2017.
- 6) Lee DY, Kim E, Choi MH : Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep* 48 : 209-216, 2015.
- 7) Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC : oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci* 148 : 183-193, 2016.
- 8) Reid S, Dwyer J : Insomnia in HIV infection: a systematic review of prevalence, correlates, and management. *Psychosom Med* 67 : 260-269, 2005.
- 9) 山内麻江, 井上洋士, 戸ヶ里泰典, 高久洋介, 矢島嵩, 板垣貴志, 阿部桜子, 細川陸也, 吉澤繁行, 大木幸子, 若林チヒロ, 片倉直子 : HIV 陽性者の慢性疾患, 自覚症状及び睡眠状況に関する調査研究. *日本エイズ学会誌* 16 : 524, 2014.
- 10) Allavena C, Guimard T, Billaud E, Tullaye De la S, Reliquet V, Pineau S, Hüe H, Supiot C, Chennebault JM, Michau C, Hitoto H, Vatan R, Raffi F ; The CORVEIH-Pays de la Loire Troubles du Sommeil Study Group : Prevalence and risk factors of sleep disturbance in a large HIV-infected adult population. *AIDS Behav* 20 : 339-344, 2016.
- 11) Huang X, Li H, Meyers K, Xia W, Meng Z, Li C, Bai J, He S, Cai W, Huang C, Liu S, Wang H, Ling X, Ma P, Tan D, Wang F, Ruan L, Zhao H, Wei H, Liu Y, Yu J, Lu H, Wang M, Zhang T, Chen H, Wu H : Burden of sleep disturbances and associated risk factors : a cross-sectional survey among HIV-infected persons on antiretroviral therapy across China. *Sci Rep* 7 : 3657. doi : 10, Jun 16, 2017.
- 12) Moeller A, Oechsner M, Backmund HC, Popescu M, Emminger C, Holsboer F : Self-reported sleep quality in HIV infection : correlation to the stage on infection and zidovudine therapy. *J Acquir Immun Defic Syndr* 4 : 1000-1003, 1991.
- 13) Brown S, Mitler M, Atkinson H : Correlation of subjective sleep complaints, absolute T-4 cell number and anxiety in HIV illness. *Sleep Res* 20 : 363, 1991.
- 14) 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* 4 : e349-356, 2017.
- 15) European AIDS Clinical Society Guidelines v9.0 October 2017. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
- 16) Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, Capeau J, Cohen A : HIV and coronary heart disease : time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 61 : 511-523, 2013.
- 17) Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK : Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 : 598-610, 2016.
- 18) Ando M, Yanagisawa N : Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol* 4 : 388-395, 2015.
- 19) Emmelin N : Nerve interaction in salivary glands. *J Dent Res* 66 : 509-517, 1987.
- 20) Castro-Diehl C, Roux AVD, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, Shea S : Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures : the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep* 39 : 1927-1940, 2016.
- 21) Wirth MD, Jaggars J R, Dudgeon WD, Hébert JR, Youngstedt SD, Blair SN, Hand GA : Association of markers of inflam-

- mation with sleep and physical activity among people living with HIV or AIDS. *AIDS Behav* 19 : 1098–1107, 2015.
- 22) Khan MS, Aouad R : The effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease. *Sleep Med Clin* 12 : 167–177, 2017.
- 23) Chaponda M, Aldhouse N, Kroes M, Wild L, Robinson C, Smith A : Systematic review of the prevalence of psychiatric illness and sleep disturbance as co-morbidities of HIV infection in the UK. *Int J STD AIDS* 29 : 704–713, 2018.
- 24) Hinz A, Glaesmer H, Brähler E, Löffler M, Engel C, Enzenbach C, Hegerl U, Sander C : Sleep quality in the general population : psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Med* 30 : 57–63, 2017.
- 25) 小松賢亮, 小島賢一 : HIV 感染者のメンタルヘルス—近年の研究動向と心理的支援のエッセンス—. *日本エイズ学会誌* 18 : 183–196, 2016.

Association of Sleep Disturbances with Psychosomatic Health in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection : Is Insomnia Concerned with Atherosclerosis ?

Mitsuru KONISHI^{1,4)}, Kenji UNO^{2,4)}, Naokuni HISHIYA^{2,4)}, Kyohei HARUTA³⁾, Hiroshi AOI³⁾, Yuki KAWASAKI³⁾, Yoshihiko OGAWA⁴⁾, Taku OGAWA⁴⁾, Kei KASAHARA⁴⁾ and Keiichi MIKASA⁴⁾

¹⁾ Center for Health Control, Nara Medical University,

²⁾ Department of Infectious Diseases, Minami-Nara General Medical Center,

³⁾ Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital,

⁴⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

Objective : We conducted a cross-sectional study to examine the prevalence of sleep disturbances in men with human immunodeficiency virus (HIV) infection and its impact on their mental and atherosclerosis-associated physical state.

Methods : The 50 participants were HIV-infected Japanese men (median age : 44.0 years). The median CD4⁺ T cell count was 508.5/ μ L, and 49 subjects had an HIV load below 20 copies/mL. Insomnia was assessed by the Athens Insomnia Scale (AIS) and the mental health state by the Profile of Mood States (POMS)[®]. To assess the physical health state, we measured salivary amylase activity, serum cortisol, and oxidative stress and calculated differences between measured pulse wave velocity (PWV) and the age-specific mean PWV (Δ PWV).

Results : Sleep disturbances were present in 24 persons (48.0%). In those with sleep disturbances, CD4⁺ T cell counts tended to be low and the number on psychotropic drugs was significantly elevated. The group with sleep disturbances also had significantly elevated scores for anxiety, depression, anger, fatigue and confusion, significantly elevated salivary amylase activity, and a tendency for increased oxidation. No significant difference was noted in Δ PWV between HIV-infected persons with versus without sleep disturbances.

Conclusion : The prevalence of sleep disturbances was high among HIV-infected persons. Our findings suggest sleep disturbances to have various influences on mental health and to exert a strong impact, physically, on sympathetic nerves. Programs to improve sleep quality should be enhanced in the care for HIV-infected individuals.

Key words : HIV infection, sleep disturbance, psychological test, salivary amylase activity, oxidative stress, atherosclerosis