

血液透析患者におけるインドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ活性亢進と動脈硬化性病変, 栄養障害, 抑うつ症状および QOL との関連性について

加藤明彦*¹ 鈴木勇三*² 須田隆文*² 千田金吾*² 田北貴子*³ 古橋三義*³ 丸山行孝*⁴
菱田 明*⁵

*1 浜松医科大学附属病院血液浄化療法部 *2 同 第二内科 *3 丸山病院内科 *4 同 泌尿器科 *5 浜松医科大学第一内科

key words : トリプトファン, IDO, 動脈硬化, 炎症反応

要 旨

透析患者では, インドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO) 活性の亢進により, 必須アミノ酸であるトリプトファン (Trp) の代謝が亢進し, 血中 Trp 濃度は低下している. この Trp 代謝の亢進には, 慢性的な炎症や免疫応答の亢進が関与すると報告されているが, その臨床的な意義は明らかでない. 今回, 血液透析 (HD) 患者を対象とし, IDO 活性と栄養状態, 動脈硬化性病変, 炎症反応, 抑うつ症状, QOL との関連性について横断的に調査した. IDO 活性は, 血清 Trp とその代謝産物であるキヌレニン (Kyn) の比 (Trp/Kyn 比) から算出した. Kyn/Trp 比は HD 歴とともに増加し, 単回の HD によって透析後には前値の約 20% まで低下した. 透析前の血清 Kyn/Trp 比は, 血清 C 反応性蛋白および頸動脈硬化病変と有意に正相関した ($p < 0.05$). 一方, Kyn/Trp 比は栄養学的な指標, 抑うつ症状, 腎疾患特異的 QOL 尺度, 包括的 QOL 尺度と関連しなかった. 以上より, HD 患者では IDO 活性は透析期間とともに上昇し, 炎症反応および頸動脈硬化病変と相関することが明らかとなった. 一方で, IDO 活性亢進と抑うつ症状および QOL 低下との関連性は認められなかった.

1 はじめに

必須アミノ酸の一つであるトリプトファン (Trp) は, 蛋白合成に必要なアミノ酸である. 哺乳類では, Trp の大部分はキヌレニン (Kyn) によって代謝され, 最終的には補酵素であるニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチダーゼ (NAD) が合成される. この Trp から Kyn への変換は, 主にインドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO) によって調節されている. IDO は細胞内に普遍的に存在する酵素であり, インターフェロン γ や TNF- α などの炎症性サイトカインや酸化ストレスによって誘導される. IDO が活性化されると, 細胞内の細菌やウイルスの成長が抑制され, がん細胞の増殖が抑えられることより, IDO 活性の亢進は生体内における免疫的防御機構の一つとして考えられている¹⁾.

血液透析 (HD) 患者では, 血漿 Trp 値が低下し, Kyn 値が増加していることより, IDO 活性が亢進している²⁾. 今まで, Kyn を含む Trp 代謝産物は尿毒症による精神症状や抑うつ症状と関連する可能性が報告されているが, IDO 活性が透析患者の抑うつ状態, 生活の質 (QOL), 栄養障害ならびに動脈硬化性病変と関連するかは明らかではない.

Relationship between increased serum kynurenine/tryptophan ratio and arteriosclerosis, malnutrition, depressive mode and quality of life in hemodialysis patients

Blood Purification Unit, Hamamatsu University School of Medicine

Akihiko Kato

Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Yuzo Suzuki

Takafumi Suda

今回、維持HD患者を対象とし、IDO活性の指標として血清Kyn/Trp比を測定し、栄養学的な指標、動脈硬化性病変、抑うつ症状およびQOLとの関連を横断的に調査した。

2 対象患者

2-1 血清Kyn/Trp比と栄養状態、動脈硬化性病変との関連

丸山病院（静岡県浜松市）で維持HDを行っている成人患者のうち、進行がんや活動性の膠原病を合併していない307名を対象とした。これら患者のうち、76歳以上の35名、透析歴が半年以内の22名、急性感染症を合併した7名を除外し、最終的に243名（年齢 60 ± 10 [20~75]歳、透析歴 139 ± 118 [6~426]ヵ月、男性71%、糖尿病患者22%、心血管病の既往歴あり17%）を対象に検討した。全例とも週3回のHDを行っており、血液流量は180~250 ml/分、透析流量は500 ml/分であった。

2-2 血清Kyn/Trp比と抑うつ症状、QOLの関連

丸山クリニック（静岡県浜松市）で維持HDを行っている成人患者74名のうち、本研究への参加に同意した52名（年齢 66 ± 13 [29~86]歳、透析歴 87 ± 78 [2~344]ヵ月、男性56%、糖尿病患者31%、心血管病の既往歴あり21%）を対象として検討した。

3 評価法

3-1 血清KynおよびTrpの測定

採血は中2日空いたHD開始時に行った。血清TrpおよびKynは、液体クロマトグラフィー/電子スプレーイオン化タンデムマススペクトロメトリー（LC-ESI/MS/MS）法（TSQ7000 LC-quadrupole mass spectrometer, ThermoFisher, サンホセ, 米国）を用いて同時測定し、Kyn/Trp比（ $\mu\text{M}/\text{mM}$ ）を計算した³⁾。

3-2 動脈硬化性病変の評価

頸部超音波検査は仰臥位で行い、頸動脈分岐部から2~3 cm 中枢側の総頸動脈において、内膜中膜厚（IMT）を計測した。IMTが1.0 mm 以上の場合、プラークと診断した。また、フクダ電子製のCAVI-VaSera VS-1000を用い、上腕・足首の脈波伝播速度（baPWV）、cardio-vascular index（CAVI）および足関

節上腕血圧比（ABI）を測定した。

3-3 抑うつ症状およびQOLの評価法

抑うつ症状のスクリーニングは、Center for Epidemiological Studies Depression Screening Index（CES-D）を用いて行った。本指標は20項目の質問からなり、最近1週間に感じた気持ちについて答えるもので、各項目は0~3点に分類されている。全60点中16点以上あれば、「抑うつ症状あり」と判定される⁴⁾。

QOLのスコアリングは、KDQOLマニュアル（KDQOL-SF™ version 1.3 日本語版マニュアル、健康医療評価研究機構、京都、2004）を使用し、腎疾患特異的尺度と包括的尺度についてそれぞれ評価した。

3-4 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で表した。2因子間の相関はノンパラメトリック解析（スピールマン順位解析）で算出した。

血清Kyn/Trp比により、全患者を1群：Kyn/Trp < 165（n = 59）、2群：165 ≤ Kyn/Trp 比 < 228（n = 62）、3群：228 ≤ Kyn/Trp 比 < 304（n = 62）、Kyn/Trp 比 ≥ 304（n = 60）の4群に分類した。透析歴、血清C-reactive protein（CRP）およびKyn/Trp比は正規分布しなかったため、対数変換後に検討を行った。

4 結果

4-1 Trp、KynおよびKyn/Trp比と臨床データおよび動脈硬化性病変の関連

(1) 臨床データとの関連性

健常人（n = 43）と比較し、HD患者では血清Trpが有意に低下、血清Kynが有意に上昇しており、Kyn/Trp比は健常人の約8倍と高かった（表1）。単回のHDにより、Kynが低下してTrpが上昇した。透析後のKyn/Trp比は透析前と比較し、約20%まで有意に低下した（表2）。Kyn/Trp比の低下は、透析膜の種類とは無関係に認められた。

血清Trp値は透析期間と有意に逆相関した（ $\rho = -0.22$, $p < 0.01$ ）。一方、Trpと年齢は関連せず、血清アルブミン、プレアルブミン、蛋白異化率、C反応性蛋白（CRP）とも相関しなかった。血清KynはCRPと有意に正相関したが（ $\rho = 0.23$, $p < 0.01$ ）、年齢、透析期間、血清アルブミンやプレアルブミンなどの栄養

表 1 健常人および透析患者の Kyn/Trp 比

	健常人	HD 患者	P 値
N	43	243	
トリプトファン (μM)	54.0 \pm 10.2	20.3 \pm 11.3	<0.01
キヌレニン (μM)	1.8 \pm 0.6	4.3 \pm 1.7	<0.01
Kyn/Trp 比 ($\mu\text{M}/\text{mM}$)	33 \pm 10	257 \pm 151	<0.01

表 2 透析前後の Kyn/Trp 比の変化

	HD 前	HD 後	P 値
Kyn (μM)	3.3 \pm 1.8	2.0 \pm 1.2	<0.01
Trp (μM)	16.0 \pm 14.5	22.6 \pm 14.8	<0.01
Kyn/Trp 比 ($\mu\text{M}/\text{mM}$)	476 \pm 1,003 [61~7,695]	112 \pm 71 [23~424]	<0.01

表 3 透析歴と Kyn/Trp 比

透析期間(年)	N	Kyn (μM)	Trp (μM)	Kyn/Trp 比 ($\mu\text{M}/\text{mM}$)
半年~2年	28	4.4 \pm 1.4	28.0 \pm 11.3	169 \pm 54
2~5年	55	4.2 \pm 1.5	20.5 \pm 12.4 ^{†1}	240 \pm 105 ^{†2}
5~10年	63	4.3 \pm 1.7	18.6 \pm 10.2 ^{†2}	290 \pm 221 ^{†2}
10~15年	26	4.4 \pm 1.8	19.5 \pm 13.0 ^{†2}	276 \pm 171 ^{†2}
15年~	71	4.5 \pm 2.9	18.8 \pm 9.5 ^{†2}	268 \pm 103 ^{†2}

†1 p<0.05 vs. 透析期間 6~23 カ月

†2 p<0.01 vs. 透析期間 6~23 カ月

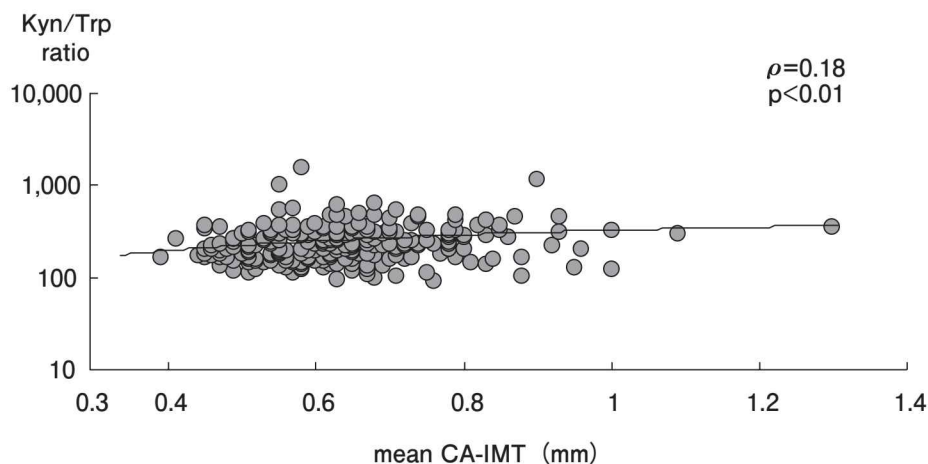
Data = m \pm SD

図 1 Kyn/Trp 比と頸動脈 IMT

Kyn/Trp 比は頸動脈 IMT (平均値) と正相関する ($\rho=0.18$, $p<0.01$).

学的指標と相関しなかった。

Kyn/Trp 比は透析期間と有意に正相関し ($\rho=0.28$, $p<0.01$), 透析歴 2 年以上で有意に上昇していた (表 3)。一方, 年齢, 糖尿病の有無, 心臓血管病の既往, 降圧薬の使用歴, 血清アルブミンやプレアルブミンは関連しなかった。Kyn/Trp 比は Log 化した CRP ($\rho=0.20$, $p<0.01$) と有意に正相関し, 末梢血リンパ球数と有意に逆相関した ($\rho=-0.13$, $p<0.05$)。

(2) 動脈硬化性病変の関連性

頸動脈 IMT は, 平均値が 0.64 ± 0.13 [0.39~1.30] mm, 最大値が 0.79 ± 0.19 [0.52~2.06] mm であり, 68.3% の患者で頸動脈にプラーク形成が認められた。また, baPWV は 14.0 ± 2.7 [6.7~21.1] m/sec, CAVI は 8.9 ± 2.1 [5.7~19.3], ABI は 1.03 ± 0.17 [0.38~1.44] であった。

血清 Trp は頸動脈 IMT の平均値 ($\rho=-0.16$, $p<$

表 4 IDO 群別の臨床データの比較

グループ IDO (Kyn×100/Trp)	1 <165	2 165≤ <238	3 238≤ <304	4 304≤
N	59	62	62	60
トリプトファン (μM)	32.0±12.4	21.7±9.2 ^{†2}	16.0±5.0 ^{†2}	11.6±4.2 ^{†2}
キヌレニン (μM)	4.4±1.8	4.2±1.6	4.1±1.2	4.6±1.9
年齢(歳)	60±11	59±10	62±9	60±10
透析歴(月)	104±122	147±123	138±110	165±114
アルブミン (g/dL)	37±46	37±3	36±3	37±3
プレアルブミン (mg/dL)	28±7	29±9	28±8	29±7
総コレステロール (mg/dL)	158±36	156±34	149±34	160±37
LDL コレステロール (mg/dL)	98±32	97±31	91±30	100±32
HDL コレステロール (mg/dL)	52±16	47±15	50±16	45±14
総リンパ球数 (/μL)	1,360±560	1,200±450	1,210±510	1,260±440
体格係数 (kg/m ²)	20.8±2.7	20.3±2.8	20.7±2.5	21.1±2.8
C 反応性蛋白 (mg/L)	0.6	1.0	1.1	1.5 ^{†1}
中間値 (range)	(0.0~15.2)	(0.1~47.8)	0.1~24.8	(0.1~52.2)
Kt/Vurea	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2
nPCR (g/kg/day)	0.9±0.2	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1
平均血圧 (mmHg)	105±20	103±20	104±19	101±18
平均 CA-IMT (mm)	0.62±0.12	0.61±0.12	0.65±0.11	0.68±0.15 ^{†3}
最大 CA-IMT (mm)	0.79±0.15	0.79±0.15	0.82±0.156	0.88±0.25 ^{†3}
プラークの頻度 (%)	59	63	77	74
最大プラーク径 (mm)	2.4±1.6	2.6±1.5	3.1±1.4	3.2±1.4 ^{†1}
ABI	1.09±0.13	1.01±0.20 ^{†1}	1.01±0.19 ^{†1}	1.03±0.15 ^{†1}
baPWV (m/sec)	14.3±2.8	13.6±2.7	14.2±2.6	13.8±2.8
CAVI	8.9±1.8	8.5±1.9	9.4±2.2	8.8±2.5

†1 P<0.05 vs. グループ 1

†2 P<0.01 vs. グループ 1

†3 P<0.05 vs. グループ 2

0.05) および最大値 ($\rho = -0.15$, $p < 0.01$) と有意に逆相関し、プラーク径 ($\rho = -0.16$, $p < 0.05$) とともに逆相関した。一方、Kyn 値は頸動脈 IMT やプラーク径と相関しなかった。

Kyn/Trp 比は平均 ($\rho = 0.16$, $p < 0.05$) および最大 IMT ($\rho = 0.15$, $p < 0.05$) と相関した (図 1)。一方、Trp, Kyn および Kyn/Trp 比とも、baPWV, CAVI, ABI とは関連しなかった。Kyn/Trp 比を 4 群に分けて検討したところ、4 群では 1 および 2 群と比較し、有意に平均 IMT 値が大きかった。同様に、4 群のプラーク最大径は 1 群に比して有意に大きかった。ABI は 2~3 群に比し、1 群で有意に高かった (表 4)。一方、baPWV および CAVI は 4 群間で有意な差はなかった。

4-2 Kyn/Trp 比と CES-D

対象 HD 患者 52 名の CES-D スコアは 14 ± 8 [0~33] 点であり、16 点以上の「抑うつ症状あり」と診断された患者は 52 名中 19 名 (37%) であった。抑うつ症状のある患者は、ない患者と比較し、透析歴が有意に長かった ($p = 0.01$)。しかし、透析前後における血清 Trp, Kyn, Trp/Kyn 比は両群で差がなかった (表 5)。

4-3 Kyn/Trp 比と KDQOL スコア

Log 化した透析前 Kyn/Trp 比は、KDQOL のスコアとは相関しなかった (表 6)。一方、透析後の Kyn/Trp 比は、「腎疾患の日常生活への影響」, 「腎疾患による負担」, 「身体機能」, 「日常役割機能 (身体)」,

表5 抑うつ症状の有無と Kyn/Trp 比

抑うつ症状	あり	なし	P 値
N	19	33	
年齢(歳)	63±16	68±11	0.21
透析歴(月)	122±103	67±51	0.01
男性(%)	63	52	0.56
糖尿病(%)	32	30	>0.99
透析前 Trp(μM)	14.5±10.2	13.7±8.6	0.77
透析後 Trp(μM)	20.0±11.1	24.7±15.1	0.24
透析前 Kyn(μM)	3.4±1.8	3.2±1.4	0.69
透析後 Kyn(μM)	2.0±0.9	2.0±1.4	0.86
透析前 Trp/Kyn 比(μM/mM)	405±427	562±1,368	0.63
透析後 Trp/Kyn 比(μM/mM)	126±68	99±80	0.22

表6 Kyn/Trp 比と KDQOL スコア

KDQOL	Log 化 Kyn/Trp 比			
	透析前		透析後	
	相関係数	P 値	相関係数	P 値
腎疾患特異的尺度				
症状	-0.01	0.92	-0.19	0.20
腎疾患の日常生活への影響	-0.19	0.29	-0.39	0.02
腎疾患による負担	0.15	0.29	-0.39	<0.01
勤労状況	-0.01	0.99	-0.01	0.98
認知機能	-0.00	0.99	-0.17	0.23
人とのつきあい	-0.09	0.54	-0.22	0.13
睡眠	-0.04	0.80	0.11	0.44
ソーシャルサポート	0.17	0.25	0.27	0.06
スタッフからの励まし	0.03	0.82	-0.03	0.82
透析ケアに対する患者満足度	0.10	0.50	0.03	0.86
包括的尺度				
身体機能	-0.12	0.40	-0.31	0.03
日常役割機能(身体)	-0.27	0.06	-0.30	0.04
体の痛み	-0.10	0.48	-0.18	0.20
全体的健康感	-0.02	0.88	-0.12	0.42
活力	-0.04	0.78	-0.30	0.16
社会生活機能	0.09	0.53	-0.19	0.19
日常役割機能(精神)	-0.15	0.32	-0.13	0.39
心の健康	-0.07	0.66	-0.30	0.03

「心の健康」などの下位尺度項目のポイントと有意に逆相関した(表6)。

5 考察

今回、血液透析患者において、① Kyn/Trp 比と透析歴は正相関する、② Kyn/Trp 比は血清 CRP と正相関し、末梢血リンパ球数と逆相関する、③ Kyn/Trp 比は頸動脈 IMT およびプラーク最大径と正相関する、④ Kyn/Trp 比の最低値群は ABI が高い、などが明らかとなった。一方、透析前 Kyn/Trp 比は栄養学的な指標、抑うつ症状、腎疾患特異的 QOL 尺度や包括的

QOL 尺度とは関連しなかった。これらの結果より、HD 患者では IDO 活性は透析歴とともに増加し、炎症反応および動脈硬化性病変と関連することが示唆された。一方、抑うつ症状や QOL とは関連しなかった。

近年、保存期腎不全を含めた慢性腎臓病 (CKD) 患者において、Kyn/Trp 比が高感度 CRP や炎症性サイトカインと正相関することが報告されている⁵⁾。また、血漿 Kyn 値は酸化ストレスの指標である血中 Cu/Zn superoxidase dismutase とも相関することも示されている⁶⁾。今回、我々の検討でも、CKD stage 5D 患者において、IDO 活性は炎症反応と関連すること

を確認した。

一般人において、IDO 活性は頸動脈 IMT と正相関すると報告されている⁷⁾。また冠動脈疾患のある患者では、IDO 活性が健常人よりも上昇していることが報告されている⁸⁾。また末期腎不全患者において、Kyn および Kyn 代謝産物が頸動脈 IMT ならびに血管心臓病の合併症と関連することも観察されている⁹⁾。今回の検討でも、Kyn/Trp 比は頸動脈 IMT および最大プラーク径と正相関することが示された。実験的には、IDO 活性の亢進は血管平滑筋細胞への T 細胞の浸潤や増殖を抑制する¹⁰⁾。また、IDO 発現を増加させると、血管内への白血球浸潤が抑制される。さらに、IDO 遺伝子を心筋内に導入すると、血管内への単球やマクロファージの浸潤が抑えられ、心臓移植の成績が向上する¹¹⁾。これらの報告より、IDO 活性の亢進は血管内炎症に対して防衛的に作用している可能性が考えられる。

IDO 活性の亢進による Trp 低下は、脳内セロトニンやメラトニンの低下を惹起して、抑うつ症状の発症に関与する。近年、冠動脈疾患を有する患者において、血清 Kyn/Trp 比が健常人よりも上昇しており、CES-D スコアが高い抑うつ症状のある患者では、IDO 活性がさらに高いことが報告されている¹²⁾。しかし今回の検討では、透析前後の Kyn/Trp 比は抑うつ症状と関連しなかった。最近の報告でも、HD 患者の Kyn/Trp 比は心理的なスコアと関連しないことが示されている¹³⁾。

今回、透析前の Kyn/Trp 比は、KDQOL から求めた腎疾患特異度尺度および包括的尺度と相関しなかった。同様に、HIV 患者においても、Kyn/Trp 比は QOL の予測因子でないことが報告されている¹⁴⁾。一方で、透析後の Kyn/Trp 比は、腎疾患特異度尺度の「腎疾患の日常生活への影響」および「腎疾患による負担」と有意に逆相関した。同様に、包括的尺度である「身体機能」、「日常役割機能（身体）」、「心の健康」のスコアと有意に逆相関した。今回の検討より、Kyn/Trp 比は HD 後には HD 前の約 20% まで低下していた。したがって、HD 後の Kyn/Trp 比が QOL 評価により有用である可能性があり、今後さらなる検討が必要と思われた。

6 おわりに

今回の検討では、透析患者の IDO 活性は透析歴とともに亢進し、炎症反応および頸動脈硬化病変と有意に正相関することが明らかとなった。一方で、IDO 活性の亢進は栄養障害、抑うつ症状、QOL などとは関連しなかった。HD 患者の Kyn/Trp 比は透析治療によって大きく影響されるため、IDO 活性亢進の臨床的な意義を明らかにするにはさらなる検討が必要と思われた。

この研究は平成 21 年度日本透析医学会公募助成によって行なわれた。

文 献

- 1) King NJC, Thomas SR : Molecules in focus : Indoleamine 2, 3-dioxygenase. *Int J Biochem Cell Biol*, 39; 2167-2172, 2007.
- 2) Pawlak D, Pawlak K, Malyszko J, et al. : Accumulation of toxic products degradation of kynurenine in hemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol*, 33; 399-404, 2001.
- 3) Suzuki Y, Suda T, Furuhashi K, et al. : Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer. *Lung Cancer*, 67; 361-365, 2010.
- 4) Anderesen EM, Malmgren JA, Carter WB, et al. : Screening for depression in well older adults : evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med*, 10; 77-84, 1994.
- 5) Schefold JC, Zeden JP, Fotopoulou C, et al. : Increased indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity and elevated serum levels of tryptophan catabolites in patients with chronic kidney disease : a possible link between chronic inflammation and uraemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant*, 24; 1901-1908, 2009.
- 6) Pawlak K, Domaniewski T, Mysliwiec M, et al. : The kynurenes are associated with oxidative stress, inflammation and the prevalence of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*, 204; 309-314, 2009.
- 7) Niinisalo P, Raitala A, Pertovaara M, et al. : Indoleamine 2, 3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors : the Health 2000 study. *Scand J Clin Lab Invest*, 68; 767-770, 2008.
- 8) Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, et al. : Immune activation and degradation of tryptophan in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*, 33; 550-554, 2003.
- 9) Pawlak K, Brzosko S, Mysliwiec M, et al. : Kynurenine, quinolinic acid—The new factors linked to carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*, 204; 5601-5606, 2009.

- 10) Cuffy MC, Silverio AM, Qin L, et al. : Induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase in vascular smooth muscle cells by interferon- γ contributes to medial immunoprivilege. *J Immunol*, 179; 5246-5254, 2007.
- 11) Li J, Meinhardt A, Roehrich ME, et al. : Indoleamine 2, 3-dioxygenase gene transfer prolongs cardiac allograft survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293; H3415-H3423, 2007.
- 12) Swardfrager W, Herrmann N, Dowlati Y, et al. : Indoleamine 2, 3-dioxygenase activation and depression symptoms in patients with coronary artery disease. *Psychoneuroendocrinology*, 34; 1560-1566, 2009.
- 13) Koenig P, Nagl G, Neurauter G, et al. : Enhanced degradation of tryptophan in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*, 74; 465-470, 2010.
- 14) Schroecksnadel K, Sarcletti M, Winkler C, et al. : Quality of life and immune activation in patients with HIV infection. *Brain Behav Immun*, 22; 881-889, 2008.