



MRI 画像による、神経認知障害の神経基盤の解明

研究分担者：村井 俊哉（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

研究協力者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター
エイズ先端医療研究部）

安尾 利彦（国立病院機構大阪医療センター 臨床心理室）

下司 有加（国立病院機構大阪医療センター 看護部）

東 政美（国立病院機構大阪医療センター 看護部）

福本 真司（国立病院機構大阪医療センター 放射線科）

吉原雄二郎（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

加藤 賢嗣（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

研究要旨

ADL や QOL に影響を与える HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) の病態を多角的 (MRI 検査、神経心理学的検査、臨床の血液検査) に明らかにする。平成 29 年 1 月末までに患者群 40 名、健常群 38 名の検査を行い、中間解析を行った。両群の皮質の脳構造の比較について、統計学的に有意な差を有する脳領域のクラスターが検出されつつあり、それらの領域は先行研究の一部とも矛盾しない内容となっている。現在まで、良好なデータが収集できつつあると考える。今後、症例数を更に集積し、より詳細な複数の手法で画像・統計解析を行うことで、何らかの意義のある知見を得られる見込みが高い結果が得られた。脳画像研究のための MRI 撮像パラメーターを確立し、また、本邦における研究目的にも耐えうる、除外診断のための精神医学的診察を含む構造化・包括化された HAND 診断・検査の方法の一つを確立し、現在検査・解析を実施中である。

研究目的

抗 HIV 療法として combination antiretroviral therapy (cART) が登場して以来、AIDS 発症が抑制され、HIV 感染者の生命予後は著しく改善した。しかし、cART により免疫機能が改善し、末梢血で HIV が十分に抑制された状態でも、HIV 患者では、認知機能障害が認められている。米国国立精神保健研究所より提唱された HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) の診断基準では、HAND を軽症から重度まで、無症候性神経認知障害 (asymptomatic neurocognitive impairment; ANI)、軽度神経認知障害 (mild neurocognitive disorder; MND)、HIV 関連認知症 (HIV-associated dementia; HAD) に分類している。最近の米国の大規模な CHARTER study によると、cART を導入されている HIV 患者 1316 人のうち、ANI、MND、HAD を合併している患者はそれぞれ 33%、12%、2%と報告されている。かつては AIDS 脳症と呼ばれてきた重症の HIV 関連認知症は劇的に減少する一方、依然として、軽度の認知機能障害が多くみられる。HAND

を発症すれば、日常生活レベルが低下し、服薬アドヒアランスの維持が困難となるなど、最終的には予後に重大な影響を与えることが推測される。

認知機能障害の原因として、HIV によって引き起こされる慢性炎症や神経毒性物質により、脳の神経ネットワークに深刻なダメージが起こるという仮説がある。実際、これまでに非侵襲的ニューロイメージング手法である磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) を用いて、生体脳の前頭葉、基底核、帯状束や脳梁の白質など広範囲に渡る体積減少や灰白質の皮質厚低下、白質軸索走行の異常、認知機能異常と脳局在部位との相関性が海外からは報告されている。しかし、日本では MRI を使用した HIV 関連神経認知障害についての研究はまだ発表されていない。また、研究用診断基準が本来行うべきものとして要求する検査内容を充足したフルバッテリーでの調査はあまり行われていない。

今回の研究の目的は、研究用の国際的診断基準を使用して、HAND の診断を行い、さらに HAND の認知機能障害の病態を多角的 (MRI 検査、神経心理

学的検査、臨床の血液検査)に本邦ではじめて調査することである。

研究方法

1) 対象・実施場所

国立病院機構大阪医療センターの HIV 陽性の 20 歳～60 歳の男性患者約 50 名、および、対照群として、健常男性約 50 名。すべての検査は、大阪医療センター内で施行する。

2) 診断基準

Antinori らによる 'Frascati criteria' (2007 年) に基づいた診断を行う。1) 神経認知障害 2) 日常生活機能の低下 3) 併存疾患と交絡因子 の 3 面を測定し、無症候性神経認知障害 (ANI)、軽度神経認知障害 (MND)、HIV 関連認知症 (HAD) の診断を行う。

3) 除外基準

- ① 同意が得られなかった者、病状などにより十分な同意能力を持たない者
- ② てんかん他 HIV と関連しない脳器質疾患もしくはその治療済みの者
- ③ MRI 検査が不可能な者 (体内に粗大な金属物がある者など)
- ④ 認知症、うつ病 (抗うつ薬内服中)、精神発達遅滞、アルコール依存と薬物関連障害、統合失調症等の精神病、HIV に関連する中枢神経領域での日和見感染症、現在治療中の不安定な内科疾患が判明している場合

4) 説明と同意

本調査の説明は、説明文を用い、状況に応じ、医師、看護師、臨床心理士等により説明を行う。

5) 調査期間

平成 26 年 1 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日。実際には平成 26 年 7 月から調査を開始した。

6) 調査項目

基本属性、利き手、直近および過去最大の HIV-RNA 量と CD4 値、感染時期と感染経路、飲酒歴、教育歴、社会経済的地位、依存性物質使用歴、肝炎ウイルスの有無、抗 HIV 薬の服用の有無と内容、治療開始時期、セクシュアリティ、仕事の状況、喫煙歴、

既往歴、神経認知機能に影響を与えうる採血等の諸検査結果および身体の状態および生活状況等。これらを調査票、質問紙、カルテ閲覧及び既存の試料の閲覧、問診等により実施する。

7) 神経心理学的検査

< 神経認知障害 >

- ① Speed of Information Processing
WAIS- III Digit Symbol
Trailmaking Test-Part A
- ② Attention/Working Memory
WAIS- III Digit Span (backward/forward)
- ③ Executive Functions
Trailmaking Test- Part B
- ④ Memory(Learning ; Recall)
Verbal Learning : RBMT (物語)
Visual Learning : Rey-Osterreith Complex Figure Test
- ⑤ Verbal / Language (Fluency)
流暢性検査
- ⑥ Sensory-Perceptual
Rey-Osterreith Complex Figure Test (Copy)
- ⑦ Motor Skills
Grooved Pegboard Test
Finger Tapping Test

< 日常生活の機能低下 >

- ① IADLs
Lawton and Brody Scale
- ② Cognitive difficulties in everyday life
Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI)
- ③ Work
An employment questionnaire

< 併存疾患と交絡因子 >

- ① 精神科診断用構造化面接 (SCID- I)
- ② ベックのうつ病評価テスト (BDI - II)
- ③ 発達障害評価 (AQ)

< その他 >

- ① 病前 IQ ; JART
- ② 認知機能検査 ; Mini-Mental State Examination (MMSE)
- ③ 社会経済的地位 ; Socio-Economic Status (SES)
- ④ 利き手 ; Edinburgh Handedness Scale
- ⑤ 社会認知機能検査 ; Reading the mind in the Eyes

test

⑥ Cantab

CGT 等

⑦ 衝動性検査；BIS/BAS

⑧ アパシースケール

等

8) 脳画像の撮影（大阪医療センターの MRI を使用）

脳構造画像（3D 画像、T2WI）、DTI（Diffusion Tensor Imaging）

9) 脳画像解析方法

脳構造画像の解析は、SPM8、FreeSurfer のソフトを用いる

DTI の解析は、FSL の FMRIB' s Diffusion Toolbox を用いる

10) 統計解析

- ① HAND 群の臨床データと健常者群の年齢、社会層などの群間の比較は、T 検定により行う。
- ② HAND 群と健常者群間の灰白質と白質、脳脊髄液の容積を T 検定により比較する。
- ③ HAND 群と健常者群の特定の領域（前頭葉、基底核など）の灰白質と皮質厚についての比較は、T 検定で行う。
- ④ HAND 群と健常者群の全脳の灰白質と白質は、SPM 上で画素 (voxel) 単位毎に一般線形モデルを用いて検定する。脳の各ボクセルは、Bonferroni 型の多重比較補正を行う。群間では、撮影時の年齢、性別、全脳容積を変数とした共分散分析 (ANCOVA) を用い比較をする。
- ⑤ HAND 群と健常者群の全脳の皮質厚を、FreeSurfer 上で一般線形モデルにより比較する。多重比較補正のために Monte Carlo 法を用いる。
- ⑥ HAND 群と健常者群の全脳白質の FA（拡散異方向性）を、FSL 上で画素単位毎の検定を行う。群間の比較のために Permutation test を 10000 回行い、撮影時の年齢、性別を変数とした共分散分析 (ANCOVA) を行う。
- ⑦ HAND 群と健常者群の特定の白質回路（運動前野と基底核を結ぶ回路など）の FA の比較は、T 検定で行う。
- ⑧ HAND 群と健常者群で、認知機能検査の評価値と脳容積、脳表の皮質厚、白質の FA、血液データ

などとの関係性について Pearson の相関係数により SPSS、STATA、Prism の解析ソフトを用いて解析する。

（倫理面への配慮）

被験者には、本研究の目的、方法、研究の危険性、プライバシーの保護、研究協力の自由撤回などについて説明文書をもとに十分説明し、文書による同意を得た者のみを対象とする。国立病院機構大阪医療センター倫理委員会で承認された方法に従い、個人の情報が他に漏れないようにデータの取り扱い・管理には細心の注意を払う。対象者及び保護者の人権や利益を損なわないように十分配慮する。（大阪医療センター倫理委員会承認番号 13042）

研究結果

1) 大阪医療センター放射線部（福本技師）の協力により、Philips 1.5T Achieva を使用して、短い撮像時間で被験者の安全を保ち、高い精度の画質を得る方法を検討した。3D Structure 画像と DTI の撮像パラメーターの決定を行った。下記の設定とした。

① 3D Structure

TFE, TR=8.3, TE=3.8, Flip Angle=30, FOV=256, Slice Thickness=1, Voxel Size=1.0x1.0x1.0, Frequency=256, Phase=256, NEX=1, Shimming=Auto, SENSE=none, Total Scan Time=4 min 46 sec

② DTI

TR=13223, TE=76, Flip Angle=90, Band width=17, Slice Thickness=2, Voxel Size=2.05x2.05x2.00, Slice=80, Frequency=128, Phase=128, NEX=1, FOV=256, Diffusion Directions=32, T2 image (b=0) =1, b-value=1000, SENSE=yes, Total Scan Time=7 min 42 sec

2) 平成 28 年 1 月末までに患者群 40 名、健常群 38 名の検査を終了した。

3) HAND 診断のための諸検査について、本邦では年齢や教育年数に応じた標準値が公表されている検査が少ないため、本研究では患者群と健常群との比較値も一部に含めて今後診断を行っていく可能性があり、現時点では患者群の診断を確定させていない。

4) 患者群と健常群の脳構造画像についての中間解析を行った。皮質の脳体積の両群の比較について、統計学的に有意と云うる水準での差がある患者群

の脳萎縮領域のクラスターが複数確認できている（帯状回、下前頭回等）。先行研究との関係でみて、HAND 群で萎縮が生じうる領域として矛盾しない結果となっている。

考察

患者群 40 名と健常群 38 名の間解析を行ったが、統計学的に有意と云う水準で患者群の脳萎縮領域のクラスターが複数確認できたことは、現在まで良好なデータが収集できていることを示唆していると考えている。また、検出された脳領域のクラスターは海外での先行研究の傾向と概ね矛盾しない方向性の結果となっており、データ全体として良好な方向性の結果が得られつつあると考える。

本邦ではこれまで、臨床現場で時間をかけずに迅速に診断を行うことに重点を置いた HAND 診断が開発・検討・実施され、一方、国際的診断基準が本来要求する、除外診断のための精神医学的診察も含んだ、時間のかかる構造化・包括化された検査が充分には行われてこなかった経緯がある。本研究の実施を通じ、研究目的としても機能しうる構造化・包括化された本邦での HAND 診断・検査の流れの一つを確立しつつあると考える。

結論

本研究を何らかの形で継続していくことが有益と考えられる中間結果が得られており、HAND の神経基盤の解明のために、今後も本研究を継続し、症例数を増やし、より詳細な複数の手法での画像・統計解析を行っていきたいと考えている。

健康危険情報

該当なし

研究発表

該当なし

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし