



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 名の検査を行った。神経心理検査では情報処理速度、視空間構成、運動の 3 領域の検査で健常群に比べ患者群の成績の低下が顕著であった。両群の皮質の脳構造の比較では、健常群に比べ患者群の脳容積が低下した脳領域のクラスターを検出した。それらは脳全体の様々な部位に及んでいた。患者群において視空間認知課題と脳の容積の相関解析において、頭頂葉～後頭葉にわたる生物学的に妥当な複数の部位での相関がみられた。日本人における HAND が多様性・不均質性を有すること、また神経心理検査の成績の低下の背景に生物学的基盤が存在していることの一所見を解明した。

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ふ仮説がある。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）の灰白質や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、撮像時の年齢、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) 平成 29 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。
- 2) HAND の診断基準にある 7 領域の神経心理学的検査では、ほとんどの検査において、健常群と比較して、患者群の検査成績が低下していた。中でも特に患者群の成績が低下していたのは、
 - ・情報処理速度（WAIS- III 符号）
 - ・視空間構成（Rey の複雑図形：模写）
 - ・運動（フィンガータッピング、ペグボード）
 の 3 領域であった。
- 3) 患者群と健常群の脳構造画像について解析を行った。皮質の脳容積の両群の比較において、統計学的に有意な水準で差のある患者群の脳萎縮領域のクラスターが複数検出された（uncorrected, $p < 0.001$ ）。各クラスターの中心座標は、上前頭回、下前頭回、内側前頭皮質、帯状回、中側頭回、海馬傍回、角回、中後頭回等であった。
- 4) 患者群における神経心理学的検査と脳容積の相関のある部位が検出された。特に Rey の複雑図形（模写）では、頭頂葉から後頭葉を中心とする広範な部位に相関がみられた（uncorrected, $p < 0.001$ ）。その中心座標は外線条皮質、中後頭回、舌状回、角回、下側頭回であり、後頭葉、頭頂葉、下部側頭葉にわたる部位であった。

考察

患者群と健常群の神経心理学的検査において、広範な領域における患者群の成績がみられたことはHANDが特定の領域に限定される疾患ではなく、様々な領域が障害される疾患であることを示唆すると考えられる。また、患者群と健常群の脳容積の比較においても、健常群と比較して患者群で脳容積が減少していた領域が広範な領域に及んだことも、同様にHIVにより障害される脳の部位が特定の部位に限定される疾患ではなく、様々な脳部位が障害される疾患であることを示唆する結果と考えられる。

これらの結果から、HANDは多様性、不均質性を有する疾患であると考えられる。患者個人についていえば、脳の障害される部位は個人ごとに多様となり、神経心理検査で低下する領域も個人ごとに多様で異なったものであると考えることができる。このことから、臨床的には患者一人一人に対応した個別の対応が必要となると考えられる。

患者群において、特に視空間構成課題であるReyの複雑図形（模写）において、頭頂葉～後頭葉を中心とする広範な部位の相関がみられたが、これらの部位はこの神経心理検査の機能局在として脳科学的に妥当な領域であると考えられる。このことから、患者群における神経心理検査の低下が偶然に低下したのではなく、生物学的基盤があるがゆえに低下したものであることを示唆する結果であったと考えられる。

結論

日本人におけるHANDがこれまでの海外での報告同様に複数の神経心理検査の領域にまたがり、かつ脳の障害部位も複数の広範な部位にまたがるという結果が得られた。また、個別の神経心理検査の成績の低下と矛盾しない脳の障害部位を検出した。HANDに科学的な神経基盤が存在することの一端を解明したと考える。

健康危険情報

該当なし

研究発表

該当なし（論文執筆中）

知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし