

4

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）

安尾 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

HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) により、患者の日常生活レベルまで影響を及ぼすことが知られている。HAND の患者のリハビリテーションや心理・社会支援実施に向けて、HAND の病態を、磁気共鳴画像 (MRI) から得られた脳画像を主として、神経心理学的検査、臨床の血液検査情報など、多角的に検討することで、生物学的なエビデンスに基づいた支援のアプローチが可能になる。今回の研究では、既存のデータを利用して、脳白質神経線維の走行性の異常検出が可能な拡散強調画像により、認知機能障害の生物学的な背景を探査した。患者群では、脳梁や内包前脚などに統計学的に有意に白質神経線維の障害を示唆する結果が得られた。また、患者群で低下していた運動機能と視覚認知・記憶課題では、放線冠や視覚に関連する白質路の障害が認められた。今回の結果から、日常生活レベルに影響を与える神経認知障害の背景として生物学的な基盤があることが考えられ、患者の心理的支援を実施する上で、支援者に重要な情報を提供することができる。

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。

HAND の認知機能障害と MRI における脳構造の異常との関係は明らかでない部分が残されており、特に日本人での HAND の実態とその神経基盤は未だ明らかに

されていない。今回の研究の目的の一つは HAND の認知機能障害の病態を多角的に明らかにすることにある。具体的には HAND の神経心理学的検査の異常と脳実質の体積異常 (MRI) との相関、HAND の神経心理学的検査の異常と脳白質の異常 (MRI) との相関、HAND の感染状態 (臨床の血液検査のデータ) と脳構造の異常 (MRI) との相関について調べる。

対象は大阪医療センター通院中の 20 歳～60 歳の HIV-1 陽性の男性患者約 40 名。対照群として、20 歳～60 歳の健常男性約 40 名。同意が得られない者、神経認知機能に影響を及ぼす疾患のある者、MRI 検査が不可能な者（体内に粗大な金属物がある者など）等を除外し、MRI撮像を行い、診断基準の要求を満たす神経心理学的検査や併存疾患の除外のための検査や問診を行った既に取得済みのデータを用いる。得られたデータを画像・統計解析する。

MRI 画像を用いることにより 心理検査単独での評価に比べ、より正確かつ詳細に認知機能障害の機能局在の検討が可能になる。生物学的基盤を明らかにすることにより、陽性者のリハビリテーションや社会支援実施に有意な情報を提供できる可能性がある。このように陽性者の心理的ストレスの潜在的背景を明らかにし、心理的支援にあたり考慮すべき要因を解明することで、より効果的・効率的な心理的支援のための基盤となる情報を提示できると考える。

B. 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、肝炎ウィルスの有無、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 Cantab

⑥ 衝動性検査 ; BIS/BAS

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、全脳容積を変量とした共分散分析

- (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、性別を変量とした共分散分析 (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) 患者群と健常群の拡散強調画像について脳画像解析ソフト FSL 内の Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) により解析を実施し、脳白質線維の走行の異方性について検討を行った。全脳の主要白質領域上の平均 FA、MD (平均拡散能)、RD (放射拡散係数)、AD (軸方向拡散係数) については、両群で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、傾向としては、FA が患者群では低下し、MD・RD・AD は患者群では増加していた。
- 2) ボクセル単位の TBSS の解析では、年齢を共変量として患者群 31 名と健常者群 33 名を比較した結果、脳梁や内包前脚などの脳部位で MD、RD、AD が有意に増加していた。FA は有意な差がある脳領域は認められなかった。
- 3) 患者群の中で神経心理学的検査と脳白質線維の異方性と相關のある部位を、年齢を共変量として TBSS 解析を行った結果、運動機能 (Finger Tapping) や視覚認知・記憶 (Rey-Osterreith Complex Figure Test) の障害が重い程、脳梁、放線冠、視覚に関連する白質路の MD や AD の増加を認めた。

考察

患者群と健常群の比較において、様々な交絡因子（神経・精神疾患、依存性薬物、ウィルス性肝炎など）の影響を可能な限り除外することで、HIV の脳構造に与える影響を検討することが可能となった。

今回の拡散強調画像を用いた、患者群と健常群の脳白質線維の異方性の比較では、全脳の平均比較では、FA、MD、RD、AD では、有意な差が認められなかつたが、傾向としては、白質線維が障害されていることを示唆するものであった。ボクセル単位では、統計学的に有意に脳梁や内包前脚に、白質線維の損傷を示唆する結果が認められた。特に、RD の上昇は、脱髓と関連していることから、患者群では、HIV によりこれらの領域での神経線維の脱髓が考えられる。

Finger Tapping Test と Rey-Osterreith Complex Figure Test の神経心理学的検査で、それぞれ運動機能に関連する部位や視覚に関連する脳部位の白質神経線維の異常が認められたことは、認知障害の背景として、生物学的な異常があることが考えられる。

結論

HAND の障害の背景として、脳白質神経線維の障害が存在することが判明した。また、具体的には、運動機能や視覚認知・記憶と関連する神経線維で異常が認められた。これらの結果により、患者の心理支援をする上で生物学的なエビデンスに基づくサポートが可能になる。

健康危険情報

該当なし

研究発表

該当なし（論文執筆中）

知的財産権の出願・取得状況

該当なし