

4 MRI 画像による、神経認知障害の神経基盤の解明に関する研究

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

仲倉 高広 (国立病院機構大阪医療センター 臨床心理室)
鍛冶 まどか (国立病院機構大阪医療センター 臨床心理室)
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)
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 放射線治療科)
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。

A. 研究目的 抗 HIV 療法として combination antiretroviral therapy (cART) が登場して以来、AIDS 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) は、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、HIV 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、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) に調査することであり、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で、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から、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 HAND の 20 歳~60 歳の男性患者約 30 名、および、対照群として、健常男性約 30 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) 日常生活の機能低下 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

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
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
MRI 検査が不可能な者 (体内に粗大な金属物がある者など)
うつ病 (抗うつ薬内服中) 精神発達遅滞、半年以内のアルコール依存と薬物関連障害、統合失調症

等の精神病、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 26 年 12 月 31 日

6) 調査項目

基本属性、利き手、直近および過去最大の HIV 量、CD4 値、飲酒歴、肝炎ウイルスの有無、抗 HIV 薬の服用の有無、セクシュアリティ等

7) 神経心理学的検査：

<神経認知障害>

Speed of Information Processing

WAIS- Digit Symbol

Trailmaking Test-Part A

Attention/Working Memory

WAIS- Digit Span (backward/forward)

Executive Functions

Trailmaking Test- Part B

Memory(Learning ; Recall)

Verbal Learning : RBMT (物語)

Rey-Osterreith Complex Figure Test

Verbal / Language (Fluency)

流暢性検査

Sensory-Perceptual

Rey-Osterreith Complex Figure Test (Copy)

Motor Skills

Grooved Pegboard Test

Finger Tapping Test

<日常生活の機能低下>

IADLs

Lawton and Brody Scale (日本語版)

Cognitive difficulties in everyday life

Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI)

Work

An employment questionnaire

<併存疾患と交絡因子>

精神科診断用構造化面接 (SCID)

ベックのうつ病評価テスト (BDI)

発達障害評価 (AQ)

<その他>

病前 IQ ; JART

認知機能検査 Mini-Mental State Examination (MMSE)

社会経済的地位 ; Socio-Economic Status (SES)

利き手 ; Edinburgh Handedness Scale

社会認知テスト ; Reading the mind in the Eyes test

Cantab

CGT(Cambridge Gambling Task), RTI, SWM, RVP 等

社会認知テスト ; Davis IRI

衝動性テスト ; BIS/BAS

アパシースケール

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

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。

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。

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。

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) を用いて比較をする。

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。

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 10000 回を行い、撮像時の年齢、性別を変量とした共分散分析 (ANCOVA) を行う。

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。

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にて承認さ

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。国立病院機構大阪医療センターにおいて倫理委員会の申請を行い、承認を得ている(承認番号 13042)。

G. 研究発表
1. 論文発表
 該当なし
2. 学会発表

C. 研究結果 患者の免疫力を反映する CD4 数のうち、経過の中で最も低い値である nadir CD4 が低い患者群、高い患者群、健常者群の 3 群の認知機能と脳白質神経線維の障害を比較した。脳白質神経線維については、3 つの群の脳白質の神経線維の拡散異方性の程度を示す FA (Fractional Anisotropy)、平均拡散能 MD (Mean Diffusivity)、軸方向の拡散係数 AD (Axial Diffusivity)、放射拡散係数 RD (Radial Diffusivity) を比較した。低い nadir CD4 患者群では、運動機能、遂行機能、感覚統合などの認知機能が有意に低下していた。また、低い nadir CD4 患者群では、脳全体で、脳白質の MD・AD・RD 値の上昇が認められた(図 1)。低 nadir CD4 群では、脳局所で、左右大脳、小脳の広範囲に MD・AD・RD 値が他の 2 群と比較して、有意に上昇していた。さらに低 nadir CD4 群内で、感覚統合機能の低下と後頭葉に繋がる連合線維の一部の AD・RD との間に逆相関を認めた。

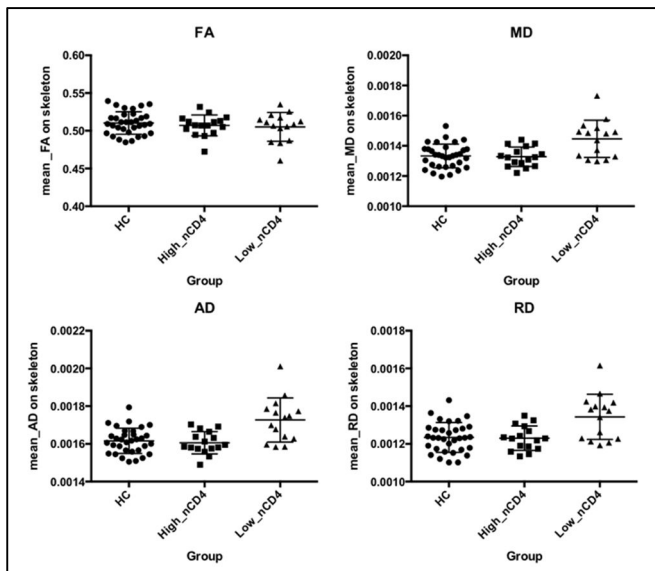


図 1 脳全体の平均 FA、MD、AD、RD

D. 考察 HIV 陽性患者は、nadir CD4 が 150 より高い群、低い群で、認知機能と脳白質神経線維の障害に違いがあり、nadir CD4 が低い群程、障害を生じやすいことが判明した。また、nadir CD4 が低い HIV 陽性患者では、認知機能障害と脳白質神経線維の障害の一部に関連性があることが示された。

E. 結論 HIV 陽性患者の認知機能障害の背景に脳白質神経線維の生物学的な障害があることを認識することで、HIV 陽性者のリハビリテーションや社会的支援のための細部の重点的なサポート・心理的支援が可能となる。