

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	栗山 啓子	(国立病院機構大阪医療センター 放射線診断科)
	渡邊 大	(国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)
	東 政美	(国立病院機構大阪医療センター 看護部)
	福本 真司	(東近江総合医療センター 放射線科)
	和田 恵子	(国立病院機構大阪医療センター 放射線科)
	仲倉 高広	(京都橘大学 健康科学部)
	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) は、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おり、HIV 陽性者の心理的ストレスの背景になっている。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とともに、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 HIV 陽性者の精神・心理的支援のアプローチが可能になる。本研究では、既存のデータを利用して、脳灰白質体積減少、脳白質神経線維の走行性の異常と認知機能や感染初期の免疫低下等との関連を探索した。特に今年度は、HAND の診断基準が規定する認知領域以外の領域である社会認知 (表情認知) の障害、行動の抑制の障害、報酬に伴う意思決定の障害、情報収集の障害についての検討を行った。HIV 陽性者では、報酬を伴う意思決定の検査において確実性で安全性が高い選択をする機能の低下、情報収集の検査において十分な情報収集を行う機能の低下がみられた。また、情報収集の検査の成績と相関する局所脳灰白質として前帯状皮質が検出され、同部位が情報収集課題の障害の生物学的な神経基盤であることが示唆された。今年度の結果から、HIV 陽性者の精神・心理的支援にあたって、HIV 陽性者は安全性や確実性の高い選択をできていない可能性があり、情報やリスクを十分に評価せずに行動してしまう可能性があることに配慮する必要があると考えられた。また、最後に3年間の研究の総括として、本研究の結果から考えられる HIV 陽性者の精神・心理的支援に関しての提言をまとめた。

研究目的 (全体)

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。HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) は、軽症から重症まで、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) に分類される。2010 年の米国の大規模な CHARTER study の報告では、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。また、認知機能障害は HIV 陽性者の心理的ストレスの背景になっていると考えられる。

認知機能障害の原因として、HIV に由来する神経毒性物質や炎症により、脳の神経ネットワークに深刻なダメージが起これると考えられている。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を初めとする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未だ発表されていない。また、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により、HIV 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 HIV 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。

研究方法 (全体)

1) 対象・実施場所

国立病院機構大阪医療センター外来通院中の20歳～60歳の日本人男性HIV陽性患者約40名、および、対照群として、年齢をマッチさせた日本人健常男性約40名。データ取得のための検査は、大阪医療センター内で実施する。本研究においては、これらの被験者について既に取得済みのデータを用いる。併存疾患等の除外を行った解析対象者は患者群31名、対照群33名であり、このデータを画像・統計解析する。

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

- 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 MRI検査が不可能な者 (体内に粗大な金属物がある者など)
- ③ AIDS指標疾患または中枢神経日和見感染症
- ④ 認知症、精神発達遅滞
- ⑤ 脳損傷・血管疾患の既往
- ⑥ HIVに関連しないその他の中枢神経疾患
- ⑦ C型肝炎、その他認知機能に影響する全身性疾患
- ⑧ 精神疾患 (DSM-IV-TRのI軸診断該当疾患、アルコール及び非アルコール性物質使用障害全般を含む)
- ⑨ 次の違法薬物の過去及び現在の乱用・依存：大麻、コカイン、メタンフェタミン、ヘロイン

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25年10月1日～令和3年3月31日 (試料・情報の収集は平成29年までに終了。この既存のデータを使用)

6) 調査票項目

基本属性、利き手、過去最低及び現在のCD4数、過去最高及び現在のHIV-RNA量、抗ウイルス療法開始後期間、肝炎ウイルスの有無、セクシュアリティ等

7) 神経心理学的検査：

〈神経認知障害〉

- ① Speed of Information Processing
WAIS-III Digit Symbol
Trailmaking Test-Part A
- ② Attention/Working Memory
WAIS-III Digit Span
- ③ Executive Functions
Trailmaking Test- Part B
- ④ Memory (Learning ; Recall)
Verbal Learning : RBMT (物語)
Rey-Osterreith Complex Figure Test
- ⑤ Verbal / Language (Fluency)
流暢性検査 (文字・意味カテゴリー)
- 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 (日本語版)
 - 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 精神疾患とアルコール・物質使用歴の評価
DSM-IV I軸障害構造化面接 (SCID) を2名の精神科医により施行し、診断が一致しない場合は合議して診断。また必要に応じ②③を診断の補助として使用。
 - ② ベックのうつ病評価テスト (BDI)
 - ③ 発達障害評価 (AQ)
〈その他〉
 - ① 病前推定知能 ; Japanese Version of National Adult Reading Test short form (JART)
 - ② 利き手 ; Edinburgh Handedness Scale
 - ③ 社会認知テスト ; Reading the mind in the Eyes test
 - ④ 意思決定・行動の抑制等の検査 ;
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)
CGT (Cambridge Gambling Task),
SST (Stop Signal Task),
IST (Information Sampling Task)
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 (3DT1画像、T2WI)、DTI (Diffusion Tensor Imaging) 等
- 9) 脳画像解析方法

脳構造画像の解析は、SPM12、CAT12、FreeSurfer等のソフトを用いる

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

10) 統計解析

- ① 患者群と対照者群の年齢、病前推定知能等の群間比較 (T検定等)
- ② 患者群と対照群の脳組織構成 (灰白質、白質、脳脊髄液) の比較 (T検定等)
- ③ 患者群と対照群の局所脳体積の比較 (T検定等)
- ④ 患者群と対照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。撮影時の年齢、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 患者群と対照群の全脳白質のFA (拡散異方性) 等を、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回行い、撮像時の年齢を変数とした共分散分析 (ANCOVA) を行う。
- ⑥ 患者群と対照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等の比較は、T検定等で行う。
- ⑦ 患者群と対照群で、認知機能検査の評価値と脳容積、白質のFA、血液データなどとの関係性についてPearsonの相関係数等によりSPSS、STATA、Prism等の解析ソフトを用いて解析する。

等

11) 3年間の研究予定

平成30年度

神経認知障害と灰白質体積減少

令和元年度

nadir CD4と白質神経線維障害・神経認知障害

令和2年度

診断基準規定外領域への神経認知障害の広がり

(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及び京都大学医の倫理委員会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及び京都大学医の倫理委員会において倫理委員会の申請を行い、承認を得ている。

本年度 (令和2年度) の研究

「診断基準規定外領域への神経認知障害の広がり」

研究目的 (令和2年度)

HANDの診断基準である‘Frascati criteria’が規定する認知領域外の領域での神経認知機能の障害がHIV患者でみられるとの報告がある。社会認知 (表情認知) の障害、報酬に伴う意思決定の障害、行動の抑制の障害、その他の高次脳機能の障害が報告されている。

これらの機能に障害があれば、日常生活での様々な場面、例えば対人関係、経済的損失、衝動的性行為、感染リスク、周囲とのトラブル等において、不利な状況が生じると考えられる。これらの機能についての情報はHIV陽性者の精神・心理的支援の基礎情報としての意義があると考えられるが、十分に解明されていない。また、日本人での研究はなされていない。この点を明らかにすることが本年度の目的である。

研究方法 (令和2年度)

- ・社会認知 (表情認知) の検査;

Reading the mind in the Eyes test

- ・行動の抑制の検査;

CANTAB Stop Signal Task (SST)

- ・報酬に伴う意思決定の検査

CANTAB Cambridge Gambling Task (CGT)

- ・情報収集の検査

CANTAB Information Sampling Task (IST)

社会認知の検査としては、目の表情認知課題の解析を行う。正答数を評価する。

行動の抑制、報酬に伴う意思決定、情報収集としてCANTABの3検査の解析を行う。

行動の抑制の検査として、本研究ではgo/no-go課題であるStop Signal Taskを行っている。反応抑制時間であるstop signal reaction timeを評価する。

報酬に伴う意思決定の検査として、先行研究ではIowa Gambling Taskでの報告が比較的よくみられるが、本研究ではCambridge Gambling Taskを行っている。Iowa Gambling Taskと比較し、賭けにあたっての関連情報は明示的に提示される課題であり、説明が随時あり、情報の学習保持が不要であるという特徴がある。当たる (正答である) 可能性が確率的に高い選択をした割合であるquality of decision makingと当たる可能性が確率的に高い選択をした時に所有ポイントから賭けたポイントの割合であるrisk takingを評価する。

情報収集の検査として行ったInformation Sampling Taskは意思決定の前段階の過程としての情報収集を評価する検査であり、根拠が低い状態で意思決定が行われていないかを明らかにする検査である。課題の箱をあけて情報をどれだけ確認したかの数であるmean number of boxes openedと結果としての正解数であるtotal correctと意思決定時点での選択肢が正解である確率 (理論値) である

mean probability (correct)の3項目を評価する。

検査成績に群間差のみられた項目について、検査成績との相関がみられる局所脳灰白質体積の領域を患者群の全脳において探索する (Uncorrected $p < 0.001$, extent threshold = 100 voxels.)。

研究結果 (令和2年度)

表1に検査の評価項目の点数を提示する。

社会認知 (表情認知) の検査と行動の抑制の検査の評価項目では患者群と対照群の群間差はみられなかった。

報酬を伴う意思決定の検査では、当たる (正答である) 可能性が確率的に高い選択をした割合に群間差がみられ、対照群と比較し、患者群の成績が有意に低かった。局所脳灰白質体積と検査成績が相関する領域は検出されなかった。

情報収集の検査では、評価項目3項目すべてにおいて群間差がみられ、対照群と比較し、患者群の成績が有意に低かった。評価項目3項目のいずれも検査成績と相関する局所脳灰白質として前帯状皮質が検出された。

	患者群 (n=31) Mean ± S.D.	対照群 (n=33) Mean ± S.D.	統計値 p
Reading the Mind in the Eyes Test			
Total correct	21.5 ± 2.8	22.6 ± 2.7	0.233
Stop Signal Task			
Stop signal reaction time (msec)	211.4 ± 68.2	223.1 ± 45.1	0.209
Cambridge Gambling Task			
Quality of decision making	90.7 ± 7.9	94.9 ± 7.8	0.006*
Risk taking	50.5 ± 15.7	52.0 ± 10.7	0.888
Information Sampling Task			
Mean number of boxes opened	13.5 ± 4.4	17.2 ± 3.1	0.000*
Total correct	16.8 ± 2.6	18.6 ± 1.3	0.002*
Mean Probability (correct)	79.8 ± 9.0	88.1 ± 7.6	0.000*

表1 検査の評価項目の点数

考察 (令和2年度)

行動決定 (意思決定) について、行動の抑制、報酬を伴う意思決定、情報収集の3面を評価した。

行動の抑制、すなわちストップするという指示に速やかに従えるか否かという課題では対照群との間に有意な差がみられず、HIV陽性者で特段の問題が生じていないことが示唆された。

報酬を伴う意思決定の課題は、明示的な情報から確率的に当たりやすいと考えられる選択をする評価項目でHIV陽性者の成績が低下しており、HIV陽性者は、行動決定にあたり、安全で確実な選択をできていない傾向があることが示唆された。

情報収集の課題は、意思決定の前段階の過程としての情報収集をどこまで収集・評価していくかの評価項目でHIV陽性者の成績が顕著に低下しており、行動決定にあたり、HIV陽性者はリスクを調べ切らずに、熟慮不足の段階で行動決定してしまう傾向があると示唆された。また、情報収集の課題の検査成績と局所脳灰白質体積で相関がみられた前帯状皮質は、先行研究において情報収集

課題の機能領域として報告がされている。情報収集の課題における脳灰白質の神経基盤として、機能的に妥当な領域が検出されたと考えられる。

行動決定にあたっての認知機能の3つの階層として、HIV陽性者では情報収集レベルが最も低下している可能性が示唆された。

結論 (令和2年度)

HIV陽性者の行動決定の特徴の背景に脳灰白質体積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。

3年間の総括

平成30年度

「神経認知障害と灰白質体積減少」

診断基準に規定のある認知領域について、神経認知障害と灰白質体積減少について解析を終了し、論文を公表した。

HIV陽性患者群では軽症の神経認知障害がみられ、診断基準に規定された検査全般にわたって成績が低下しており、認知領域特異性は乏しく、神経認知障害は不均質な障害であると考えられた。

また、HIV陽性患者群は対照群と比較し、灰白質体積が減少している脳領域が全脳でびまん性に広がっており、領域特異性が乏しかった (図1)。

15種類の神経認知検査のうち、有意に障害された神経認知検査4検査と患者群の局所脳灰白質体積との相関領域として、検査ごとに多様な異なった空間分布での相関がみられた。また、その領域は解剖学的・機能的に説明可能な妥当な領域であった。神経認知障害の異なった側面が、異なった灰白質領域における病理と関連していたと解釈した。これらの結果から、HIV感染でみられる神経認知障害は不均質で個人差があり、その不均質性や個人差の背景には灰白質体積減少という生物学的背景、神経基盤があることが示唆された。

HIV陽性者の精神・心理的支援においては、個人差に注目することが必要であり、その個人差は生物学的な神経基盤によって生じていることを意識することが必要であると考えられた。

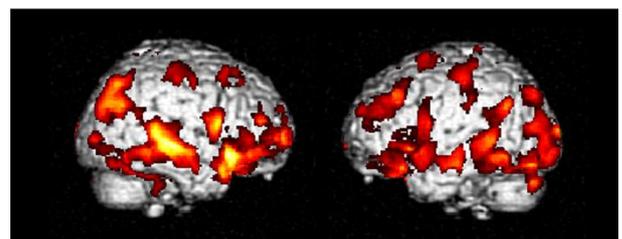


図1 灰白質体積の比較 患者群<対照群 (J Neurovirol. 2020 Aug;26(4):590-601.)

令和元年度

「nadir CD4 と白質神経線維障害・神経認知障害」

nadir CD4 と白質神経線維障害・神経認知障害について、解析を終了し、現在論文投稿中である。

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、対照群の 3 群の認知機能と脳白質神経線維の障害を比較した。また、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) を比較した。

低い nadir CD4 患者群では、情報処理速度、運動機能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、脳白質線維の MD 値の上昇が認められた (図 2)。低 nadir CD4 群では、脳局所で、左右大脳、小脳の広範囲に MD 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、運動機能成績の低下と白質の放線冠 (運動路)、脳梁の MD との間に逆相関を認めた。

これらの結果から感染初期の免疫低下が著しいほど白質の神経線維損傷が生じやすいと示唆され、その損傷は神経認知障害の一部に影響しており、神経認知障害の生物学的背景、神経基盤であることが示唆された。

HIV 陽性者の精神・心理的支援において、初期の免疫機能低下の情報が支援にあたって、重要な情報であると考えられた。

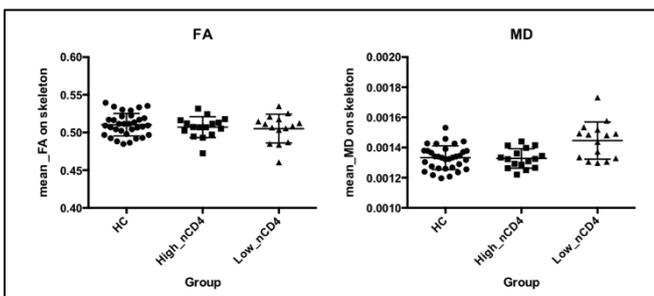


図 2 脳全体の平均 FA、MD

令和 2 年度

「診断基準規定外領域への神経認知障害の広がり」

診断基準規定外領域の神経認知障害の検査において、患者群に社会認知 (表情認知) の障害はみられなかつ

た。行動決定 (意思決定) について、行動の抑制、報酬を伴う意思決定、情報収集の 3 面を評価したが、患者群で行動の抑制は障害されていなかったが、報酬と伴う意思決定課題では、安全で確実性の高い選択をする機能が障害されていること、情報収集課題では、十分な情報収集に基づき熟慮して意思決定する機能がより顕著に障害されていることが明らかになった。

HIV 陽性者の精神・心理的支援にあたって、HIV 陽性者は安全性や確実性の高い選択をできていない可能性があり、情報やリスクを十分に評価せずに行動してしまう可能性があることに配慮する必要があると考えられた。

健康危険情報

MRI による撮影はペースメーカー、脳内クリップなどが埋め込まれるなどの禁忌がなければ、危険性はないと思われる。MRI 撮影に際して、これらの内容を、同意を得る時点で文書および口頭で十分に説明を行った。

研究発表

1. 論文発表

原著論文

Kato T, Yoshihara Y, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T. Neurocognitive impairment and gray matter volume reduction in HIV-infected patients. J Neurovirol. 2020 Aug;26(4):590-601. doi: 10.1007/s13365-020-00865-w. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572834.

2. 学会発表

海外発表

Y. Yoshihara, T. Kato, D. Watanabe, T. Shirasaka, T. Murai. Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. Society for Neuroscience, Chicago, Illinois, October 19-23, 2019 (ポスター発表)

国内発表

加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉: HIV 関連神経認知障害 (HAND) と脳構造。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 3 日、大阪

知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし