

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。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。

平成30年度

「神経認知障害と灰白質体積減少」

大阪医療センターで取得済みの約80例 (疾患群対象群とも約40名) のデータを用い、疾患群と対照群の脳灰白質の容積、皮質厚、脳白質の統合性の異常の比較を行っ

た。これら脳構造の異常と心理検査、血液データ等臨床所見との相関等について画像統計解析を行った。結果として、白質繊維について対照群と比較して疾患群の拡散異方性の違いは認められなかったが、脳梁や内包前脚等の脳部位で平均拡散能や放射拡散係数が有意に増加しており、髄鞘の変性が示唆された。疾患群の運動機能や知覚統合と脳梁などの脳部位の平均拡散能との間に負の相関を認めた。灰白質についても、疾患群において複数の認知機能検査での灰白質体積との相関がみられた。

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。

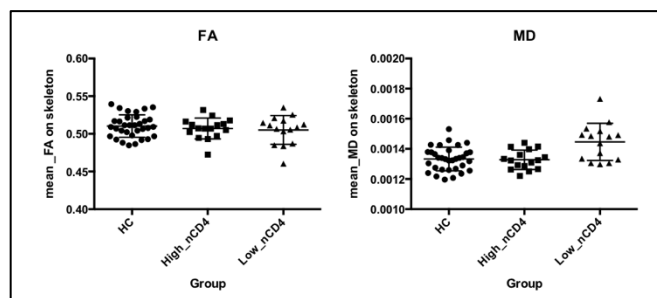


図2 脳全体の平均FA、MD

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った。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、報酬を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