

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 7 月 19 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22791145

研究課題名（和文） HIV 陽性者に関する神経機能画像研究

研究課題名（英文） The research of neuroimaging in HIV-positive

研究代表者

伊藤 滋朗（ITO SHIGERO）

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90515975

研究成果の概要（和文）：

明らかな精神・神経症状が出現していないヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）陽性者と健常者を対象として、神経心理検査及び頭部磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）検査を施行した。脳容積の検討には、Voxel-Based-Morphometry（VBM）法を用いた。スクリーニング的な神経心理検査では両者に差異はなくても、詳細な脳機能検査となる遂行機能や行動賦活系、気分変調の面では陽性者群は低下傾向であった。頭部 MRI における群間差の比較では灰白質・白質とも優位差を認めるまでには至らなかったが、HIV による神経変性である推測される所見が、後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome; AIDS）の指標疾患のひとつになりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We performed the research of neuropsychological test and brain MRI (magnetic resonance imaging) in HIV (human immunodeficiency virus) -positive who have no psychiatric and neurological symptoms and healthy subjects. The MRI study of brain volume was used by the VBM (Voxel-Based-Morphometry) method. Without differences between the two groups in screening tests, HIV-positive group was decreased executive function, behavioral activation system and mood modulation in detailed neuropsychological tests. There were no significant difference at the gray matter and the white matter, compared between groups of the brain volumes in MRI, but the findings suspected by neuronal-degeneration causing to HIV may become an indicator of the AIDS (acquired immunodeficiency syndrome).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			

年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、精神神経科学

キーワード：脳機能画像、HIV

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）は初感染から数年を経過して、免疫系に破綻を来たした後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome；AIDS）の原因となるウイルスである。また HIV が脳疾患をもたらす機序は不明であるが、中枢神経系を標的として、他の日和見感染症とは異なった神経学的症状を伴うことがある。HIV 原発性中枢神経障害は、行動・運動・認知などの障害が不可逆的な進行を来たし、HIV 脳症（HIV 認知症）とも称せられる。通常は、AIDS 関連疾患が診断された後の HIV 感染末期に発症すること多いが、時に HIV 脳症がほかの AIDS 指標疾患に先行することもある。1997 年以降、強力な多剤併用療法（highly active antiretroviral therapy：HAART）が HIV 感染の治療として導入され、これにより血液中のウイルス負荷量を著明に減少させ、複雑な免疫学的改善の指標と考えられる CD4(+) リンパ球数の増加をきたし、日和見感染症の発生を抑制し、AIDS の発症と死亡率の低下させてきた。HIV 陽性者に伴う臨床経過に劇的な改善効果と生活の質の向上をもたらし、HIV 脳症の発生数も減少してきたが、軽症化した認知・行動機能障害の報告例も散見されるようになってきた。多くの抗レトロウイルス剤は、中枢神経への移行が少ないため、血管周囲のマクロファージで HIV が持続的に複製するな

ど神経障害の発症を完全には防御できない。運動失調・振戦・認知障害など明らかな精神・神経症状が出現していない状態においても、HIV 感染細胞の脳内への浸潤と炎症性の病理学的変化や神経組織の破壊が進行していることが予想されている。

## 2. 研究の目的

HIV 陽性者の頭部磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）像を用いて形態・構造上の検討や、局所的な変性と神経心理検査との相関を検討した報告がいくつかあるものの、一定の見解を得られるには至っていない。とりわけ本邦では HIV 陽性者の画像報告は皆無であり、精神・神経症状の出現に先行して脳神経機能や脳実質の変性が進行している可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

明らかな精神・神経症状が出現していない HIV 陽性者と健常者の各 7 名を対象として、神経心理検査及び頭部磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査を施行した。得られた画像から全脳の脳容積の検討には、Voxel-Based-Morphometry（VBM）法に基づき Statistical Parametric Mapping（SPM）解析を用いた。

## 4. 研究成果

1) 以下に示すようにスクリーニング的な

神経心理検査では HIV 陽性者と健常者に差異はなくても、詳細な脳機能検査である注意や概念の変換能力が必要とされる遂行機能検査や行動賦活系の面では陽性者群は低下傾向を認めた。また、apathy score 上昇など気分変調の兆候が見られた。

	HIV 陽性者	健常者
1)年齢	42±5.9	32±10.2
2)スクリーニング検査		
認知機能検査(MMSE)	28.7±1.88	29.4±0.5
前頭葉機能簡易検査(FAB)	17.2±0.7	16.4±1.1
International HIV dementia scale (IHDS)	11.4±0.9	11.8±0.4
3)言語・記憶		
カテゴリー流暢性(動物)	17.8±3.4	19±3.3
	12.1±2.9	11.2±2.1
聴覚性記憶		
物語課題(即時)	13.7±3.9	12.7±2.4
物語課題(遅延)	13.2±3.1	12.5±3.1
視覚性記憶		
絵カード	9±0.5	9±1
肯定誤反応数	0.28±0.4	1±1.7
4)注意・実行遂行機能		
数唱課題	9.4±3.7	8.8±1.3
Trail making test-A (注意の持続と選択)	27.4±10.2	23.8±4.3
Trail making test -B (注意や概念の変換能力)	94.5±6.2	58.8±7.2
ウイスコンシンカードテスト 達成数	5.2±0.7	5.6±0.5
符号課題	10.2±3.9	11.4±3.2
5)視空間認知		
積木課題	11.1±4.6	10.8±4.9
6)知的機能簡易評価検査		
Japanese adult reading te	20.4±10.1	22.8±5.1

st 誤答数		
推定 IQ	104.2±9.8	102.8±3.9
7)人格検査(NEO-FFI)		
N (神経症傾向)	24.5±13.3	21±11.1
E(外向性)	30.5±6.2	26.8±8.3
O(開放性)	29.7±8.2	31±5
A(調和性)	30.8±2.4	35.75±5.3
C(誠実性)	29±5.2	31.4±11.3
8)意欲評価		
apathy score	10.4±6.5	3.6±2.3
9)行動抑制系・ 行動賦活系評価		
BIS(行動抑制系)	20±5.4	18.4±5.9
BAS(行動賦活系)	29.4±4.8	36±11.1
D(駆動)	11±2.5	12.6±3.9
RR(報酬反応性)	15.4±2.7	15.4±2.3
FS(刺激探求)	11±2.5	11.6±2.9

- 2) 頭部 MRI による脳容積の検討  
T1-MRI 画像に対してVBMによる群間差比較を行ったが、白質・灰白質とも有意な群間差は認めなかった。
- 3) 抗ウイルス療法の発展により、HIV 感染は進行性・致死的疾病から長期間コントロール可能な慢性的な疾病へと変化しており、HIV 感染症患者が延命するにつれ、これまでとは異なった形での HIV 脳症の増加が懸念されている。中枢神経系への薬剤移行の問題などから重篤な精神・神経症状が出現していない状態においても、HIV 感染細胞の神経細胞変性への関与が予想される。今回、機能低下傾向を示した遂行機能は注意やワーキングメモリーとともに前頭葉機能との関連があるとされており、また行動賦活系は報酬や罰の不在を知らせる条件刺激に対する感受性であり、接近的な行動の始発である衝動

性の基盤システムともいえることから中脳辺縁系との関連が想定されている。非侵襲的な MRI 検査は、脳の局所的な評価を可能にする有力な手段であり、神経心理検査結果と組み合わせた検討を試みたが、今回は期日までに群間差比較が可能となる症例数を収集することが達成できなかった。今後も、症例数を増やし、MRI 画像の解析方法を工夫するなど本研究を継続し、HIV 感染による中枢神経系の進行に関する病態把握や向後の診療に対して一助になるよう努力していく所存である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 滋朗 (Ito Shigeo)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 90515975

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :