

令和 3 年 4 月 10 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H03209

研究課題名（和文）脳卒中の帰結予測とリハビリテーション栄養：MRI脳画像による予測と必要熱量の推定

研究課題名（英文）Outcome prediction of stroke patients: magnetic resonance brain imaging and rehabilitation nutrition

研究代表者

小山 哲男 (Koyama, Tetsuo)

兵庫医科大学・医学部・特別招聘教授

研究者番号：40538237

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中は患者数が多く、様々な後遺症とすることが少なくない。これらに効率的なリハビリテーションを実施するために、どの程度の回復が見込めるのか見当をつけること、すなわち予後予測が不可欠である。我々は脳内神経線維損傷の定量評価を可能とする脳MRI拡散テンソル法（DTI）を脳卒中患者の予後予測に応用することを検討した。発症後2-3週のDTIによる線維損傷の定量値と、発症約3-6月後の患者の症状の関連を調べたところ、錐体路の損傷と片麻痺および日常生活動作の低下が、上縦束の損傷と認知機能の低下が、統計的に有意な相関を示した。DTIは脳卒中予後予測に有用であることを示唆する所見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中は患者数が多く、本邦で要介護状態となる主要な疾患である。これらの患者に、公的医療保険・介護保険を用いたリハビリテーションが行われている。効率のよいリハビリテーションを提供するために、どの程度の回復がみこまれるのか、すなわち予後予測を立てることが重要である。しなしながら、医療や介護の現場でこれまで、科学的根拠に裏付けられた予後予測の手法は多くなかった。MRIは本邦の脳卒中医療で日常的に用いられている。本研究は、拡散テンソル法MRIを用いて、科学的裏付けのある脳卒中の予後予測法を確立した。本研究の知見により、日常診療レベルで、定量的手法の予後予測法が普及することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The prediction of outcome is important when planning appropriate rehabilitation for stroke patients. Magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI), which enables quantitative evaluation of neural-fiber damage within the brain, is potentially useful to predict outcomes including upper and lower extremity functions, and cognitive functions and activities of daily living. Based on DTI data obtained at 2-3 weeks post stroke, neural-fiber damage was evaluated. Outcome measurements were obtained at 3-6 months poststroke. The correlations between the neural-fiber damage and outcomes were then assessed. Neural-fiber damages in the corticospinal tracts correlated with upper and lower extremity functions and activities of daily living, whereas those in the superior longitudinal tracts correlated with cognitive functions. The findings suggest that DTI can be clinically useful when predicting outcomes of stroke patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脳卒中 脳画像 機能 予測 帰結

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において脳卒中は罹患患者が多く、その総数は120万人程度と推定されている。これらの患者は、片側手足の運動麻痺(片麻痺)、日常生活動作の低下、認知機能の低下など、様々な後遺症とすることが少なくない。これら患者の機能改善を目的として、リハビリテーション治療が行われる。効率がよく効果的なリハビリテーション治療を実施するために、個々の脳卒中患者について、どの程度の回復が見込めるのか見当をつけること、すなわち予後予測が不可欠である。

近年の画像診断技術の進歩は著しい。脳MRI拡散テンソル法(DTI)は、従来困難であった脳内の神経線維損傷の定量的評価を可能とする画像診断技術である。とりわけ近年の脳卒中患者の研究において、脳内神経線維の損傷は、片麻痺に止まらず、麻痺側手足の筋萎縮(サルコペニア)に関連していること報告されている。つまり脳内神経線維の定量評価は、運動や認知に止まらず、生体組成などの栄養代謝の指標のひとつとなりうる知見である。このような背景から、脳卒中予後予測にDTIを用いる手法を確立することを目的に、一連の研究を開始した。

## 2. 研究の目的

脳卒中患者の様々な局面(手足の運動、認知機能、日常生活動作、総入院日数)の予後予測について、DTIを用いた定量的手法を開発すること。

## 3. 研究の方法

脳卒中診療を数多く手がける市中病院(西宮協立脳神経外科病院)において、診療録を後方視的かつ大規模に解析する手法で研究を行なった。既存文献の知見より、脳卒中に伴う脳内神経線維の変性が確実に現れる発症約2-3週頃にDTI撮像を行なった。定量的脳画像解析を高い再現性で行うため、コンピュータによる自動化プログラムを用いた解析を行った(例:標準脳変換とテンプレート脳地図)。脳卒中による神経障害の指標として、錐体路や上縦束などのFractional Anisotropy(FA)値を算出し、発症後数ヶ月頃の長期予後との関連を検討した。これに加えて、DTIによる予後予測を補完するため、画像を用いずに急性期の臨床症状のみから急性期病院から退院する頃の予後予測を行う手法を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 錐体路神経線維と運動的側面の予後: DTIを用いて神経線維損傷の定量評価を指標(FA値)とする研究を行なった。脳卒中発症約2週頃にDTI撮像を行い、脳から脊髄へ投射する運動神経の束である錐体路神経線維の損傷を定量した。回復期リハビリテーション病院から退院時、それぞれの患者の手足の麻痺(片麻痺)、日常生活動作の低下、総入院日数の記録を集めた。両者の関連を調べたところ、発症2週頃の錐体路FA値は、脳出血、脳梗塞の病型によらず、片麻痺、日常生活動作の低下、総入院日数とある程度の相関(相関係数0.7-0.8)を示すことが明らかとなった(掲載論文 Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 27, 878-885, 2018)。

(2) 上縦束神経線維と認知的側面の予後: 同様にDTIを用いて、脳の前後方向をつなぐ神経の束である上縦束の神経線維損傷を定量した。上縦束は言語や空間認識など、認知機能に大きく関わる神経束である。脳出血例、脳梗塞例とも、上縦束神経線維の損傷程度は認知面の後遺症とある程度の相関(相関係数0.45)を示すことが明らかとなった(掲載論文 Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 27, 2869-2876, 2018)。

(3) 錐体路神経線維と年齢が予後に与える影響: 病巣側錐体路の損傷の程度加えて、非病巣側錐体路、脳卒中病型(出血/梗塞)年齢を説明変数に、片麻痺や日常生活動作の低下、総入院日数のそれぞれを目的変数とした多変量解析を行った。その結果、一貫して目的変数に最も大きく影響するのは錐体路損傷の程度であることが明らかとなった。片麻痺には錐体路の健全性が極めて大きく影響する反面、日常生活動作の低下や総入院日数には年齢も大きく影響することが明らかとなった(掲載論文 Koyama et al. Prog. Rehabil. Med., 5, 20200006, 2020)。

(4) DTIによる予後予測の実装: DTIを用いた予後予測を診療現場に実装するにあたり、病変部位の信号アーチファクトの補正が課題となる。研究レベルでは、アーチファクト低減のために、病変マスクを使用することが推奨されている。しかしその製作は煩雑な手作業によるもので、日常臨床で実践することは難しい。そこで病変マスクを用いた脳画像解析と、用いない解析を比較した。その結果、リハビリテーション診療に用いる範囲では、両者の差異は小さいものであった。DTIを用いた脳卒中予後予測を診療現場に実装することの根拠となりうる知見である(掲載論文 Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 28, 104376, 2019)。

(5) 初期症状からの予後予測: 上述のようにDTIによる予後予測を診療現場に実装することの可能性が示された。しかし、DTIを診療に応用するには、脳画像解析の技能的習熟が必要である。反面、多くの診療現場でもっとも使われている予後予測法は初期症状によるものである。DTI研

究より得られる知見を補完するため、急性期加療を行う Stroke Care Unit 環境で、脳卒中診療に頻用される日常生活動作評価法の FIM のそれぞれの項目の難易度により、患者の重症度を明らかとすることに取り組んだ。その結果、食事動作、排尿管理、排便管理は比較的容易な動作であり、更衣や車椅子移乗は中等度、歩行や浴槽移乗は難しい動作であることが明らかとなった。**発症初期において、歩行可能な場合は軽症であり、食事動作が出来ない場合は重症であることの経験知について、数値的な背景を明らかとした知見である**（掲載論文 Uchida, Koyama et al. Prog. Rehabil. Med., 5, 20200022, 2020）。

(6) **食事と排尿の2項目による予後予測**：上述の知見より、Stroke Care Unit において、患者の日常生活動作から推察される重症度により予後予測ができる可能性が考えられた。そこで入院直後の食事動作と排尿管理の2項目について、自立/非自立を 0/1 の2段階として採点し、その合計である 0-1-2 の3段階として急性期病院退院時の FIM 合計点との関連を調べた。極めてシンプルな方法であるが、急性期退院時の日常生活動作の予測に応用できる知見を得た。**多忙な診療現場で、発症直後から患者の転帰先を検討することの根拠となると考えられる**（掲載論文 Uchida, Koyama et al. Ann. Rehabil. Med., 2021, In-press）。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kensaku Uchida, Yuki Uchiyama, Kazukisa Domen, Tetsuo Koyama	4. 巻 45
2. 論文標題 Outcome prediction for patients with ischemic stroke in acute care: new three-level model by eating and bladder functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 In-press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kensaku Uchida, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen, Tetsuo Koyama	4. 巻 5
2. 論文標題 Item difficulties of the FIM-motor subscale in patients with ischemic stroke during acute care: An Ordinal Logistic Modeling Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 20200022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20200022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen	4. 巻 5
2. 論文標題 Outcome in stroke patients is associated with age and fractional anisotropy in the cerebral peduncles: a multivariate regression study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 20200006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20200006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparison of fractional anisotropy from tract-based spatial statistics with and without lesion masking in patients with intracerebral Hemorrhage: a technical note	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of stroke and cerebrovascular diseases	6. 最初と最後の頁 104376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104376	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen	4. 巻 27
2. 論文標題 Associations of diffusion-tensor fractional anisotropy and FIM outcome assessments after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of stroke and cerebrovascular diseases	6. 最初と最後の頁 2869-2876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuo Koyama, Masatoshi Koumo, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen	4. 巻 27
2. 論文標題 Utility of fractional anisotropy in cerebral peduncle for stroke outcome prediction: comparison of hemorrhagic and ischemic strokes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of stroke and cerebrovascular diseases	6. 最初と最後の頁 878-885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小山哲男、道免和久
2. 発表標題 脳出血患者におけるDTI-FA TBSS 解析の病変マスキング有無の比較：日常臨床での有用性
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳画像解析とリハ栄養 - 簡単な脳の見かた -
3. 学会等名 第10回日本リハビリテーション栄養学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山哲男、内山侑紀、道免和久
2. 発表標題 脳出血患者におけるDTI-FA TBSS 解析の病巣マスク適応/非適応の比較：マスク非適応TBSSの臨床的有用性
3. 学会等名 第22回ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山哲男、道免和久
2. 発表標題 脳梗塞患者の帰結とDTI-FA値の関連 - 皮質脊髄路、上縦束、下縦束、鈎状束の多変量解析 -
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳出血例のDTI-FAと帰結の関連 - 皮質脊髄路、上縦束、下縦束、鈎状束の多変量解析 -
3. 学会等名 第11回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の予後予測～簡単な脳の見かた～
3. 学会等名 第17回横浜脳疾患地域連携懇話会セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の機能予後予測・帰結予測
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会近畿地方会第68回専門医・認定医生涯教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Association of diffusion-tensor fractional anisotropy and outcome assessments after cerebral infarction
3. 学会等名 The 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 拡散テンソル法脳MRIによる機能予後評価・帰結予測
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山哲男、道免和久
2. 発表標題 Clinical applicability of TBSS without Lesion Masking in Patients with intracerebral hemorrhage
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の機能予後予測・帰結予測
3. 学会等名 第68回日本リハビリテーション医学会近畿地方会教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の予後予測：拡散テンソル法MRI脳画像による片麻痺、FIMスコアの予測
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会 北海道地方会 専門医・認定臨床医生涯教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 シンポジウム3「脳機能・病態から見た脳卒中画像診断の最前線」 DTIによる機能予後評価・帰結予測
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Associations of diffusion-tensor fractiona anisotropy and outcome assessments after cerebral infarction
3. 学会等名 第2回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 The relationships between diffusion-tensor fractional anisotropy within cerebral peduncle and outcomes among patients with hemiparesis due to cerebral infarction
3. 学会等名 The 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の予後予測 -拡散テンソル法MRI脳画像を使って-
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山哲男、内山有紀、道免和久
2. 発表標題 脳出血患者のFIM運動項目帰結予測：大脳脚DTI-FAと年齢による2変数モデル
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuo Koyama, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Utility of fractional anisotropy in cerebral peduncle for predicting outcomes of hemorrhagic and ischemic strokes
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中予後診断～二足歩行、上肢機能、言語機能～
3. 学会等名 第60回日本リハビリテーション医学会近畿地方会生涯教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の帰結予測 -ADL、拡散テンソル法MRI、自宅復帰-
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会第1回秋期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tetsuo Koyama, Ayano Nagano, Yoshitaka Yamada, Hiroji Miyake, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Predictive Accuracy of the Harris-Benedict equation in patients with cerebral infarct during acute care
3. 学会等名 The 10th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中患者の予後予測
3. 学会等名 福岡県作業療法士協会 身体分野研修会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小山哲男
2. 発表標題 脳卒中予後診断 ～二足歩行、上肢機能、言語機能～
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会近畿地方会 第60回専門医・認定臨床医生涯教育研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	道免 和久  (Domen Kazuhisa)  (50207685)	兵庫医科大学・医学部・教授   (34519)	
研究分担者	内山 侑紀  (Uchiyama Yuki)  (50725992)	兵庫医科大学・医学部・講師   (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------