

令和元年6月21日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01471

研究課題名(和文) くも膜下出血後の遂行機能障害の客観的診断指標の創出と早期社会復帰戦略

研究課題名(英文) Neural mechanism underlying executive dysfunction after SAH and the rehabilitation strategy

研究代表者

大林 茂 (Obayashi, Shigeru)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90318246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生産年齢(20-60歳)のくも膜下出血後の高次脳機能障害のうち特に遂行機能障害に焦点をあてその障害の程度や経過、予後に関して非侵襲的脳機能画像法(SPECT&NIRS)を用いて客観的に診断可能な方法論を確立し、その生体内情報をもとにニューロリハビリテーション的アプローチで働き盛りのくも膜下出血患者の障害回復を促し早期に社会復帰させることを目的とする。本研究の目的の一つは、見過ごされがちな「高次脳機能障害」のうち遂行機能障害をSAH発症後早期に客観的診断するため、簡便かつ無侵襲で外来診療でも計測可能な光トポグラフィー(NIRS)を用いた診断支援法を確立することである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

くも膜下出血(以下、SAH)後、SPECTにて安静時脳灌流異常や言語流暢性課題(VFT)施行時NIRS計測にて内側前頭葉皮質(SFX)酸素化ヘモグロビン濃度[oxy-Hb]低下、語想起数低下、障害の重症度との相関関係は、NIRS計測はSAH後の高次脳機能障害診断の客観的指標や社会復帰の時期判定の重要な道標となりうることを示したことになる。障害者手帳や年金申請等の社会資源の利用への科学的根拠を与える可能性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We focused on cognitive impairment, especially executive dysfunction affected by Subarachnoid hemorrhage (SAH), and explored the global neural mechanism underlying the executive dysfunction using SPECT under resting state and the frontal dynamic responses in SAH patients using f-NIRS with verbal fluency task. We found that SAH disturbed word retrieval of the patients and showed hypo-frontal activity associated with word retrieval ability during verbal fluency task. The findings suggested that the frontal activity would be sensitive to executive dysfunction due to SAH. And then we tried to test whether anodal mode of transcranial direct current stimulation (t-DCS) applied to the frontal cortex of SAH patients could be helpful for improving the executive dysfunction. Unfortunately, We could not show that tDCS could improve the executive dysfunction definitely.

研究分野：脳機能計測

キーワード：くも膜下出血 高次脳機能障害 遂行機能障害 社会復帰 neuromodulator 近赤外線スペクトロスコピー SPECT 局所脳血流

## 1. 研究開始当初の背景

2025年までに脳卒中患者が200万人超/年と推定される中、特にくも膜下出血(以下、SAH)は原因の約80%は脳動脈瘤破裂によるもので発症後死亡率は約50%と高い。脳動脈瘤発生の好発部位が知られるが、特に前交通動脈瘤破裂の場合、その灌流領域である前頭連合野への影響から高次脳機能障害(記憶障害、注意障害、言語障害、遂行機能障害、空間認知障害等)の後遺症を残す場合が多く広く知られるが、他部位でのSAH発生でも同様の障害を引き起こし数カ月からときには数年にまで持続するため社会復帰への深刻な障壁となっている。さらに問題なのは運動麻痺や失語もなくMRI画像上脳形態学的に異常が認められない場合、見過ごされ、急性期治療後、自宅退院、あるいはいきなり復学/復職して深刻なトラブルを起こし気づかれる場合も少なくない。その実態調査や病態研究はほとんど進んでいないのが現状である。現在の治療法も外科的な再出血防止が中心でこの高次脳機能障害への治療法は今のところない。「高次脳機能障害」に特異的かつ客観的な生体脳内異常所見を簡易に検出できるようになれば、診断、治療経過をフォローするだけでなく行政上の公的措置を推進するうえでも強力な補助手段になる。

その目標を達成するには、脳のどこに注目するべきであろうか？

本研究では SAH 後の遂行機能障害に焦点を当てる。「遂行機能障害」の臨床症状として、約束の時間に間に合わない、効率よく物事を進められない、仕事が約束どおりに仕上がらない、どの仕事でも途中で投げだしてしまう、周囲を気にせず自分勝手にやってしまう、自ら行動を開始しない等で現れる。SAH 後の遂行機能障害と前頭連合野の関係を示唆する SPECT 研究(Uchikawa et al., 2014)があるがその病態メカニズムの詳細は不明のままである。「遂行機能」は、背外側前頭野(DLPFC)との関係についてはこれまで多くの研究報告があるが、本研究では 内側前頭皮質領域(以下、SFX)を構成する補足運動野(SMA) & 前補足運動野(pre-SMA)に注目する点が特色である。解剖学的には、SMA は運動関連全領域との密接な神経連絡(Jurgens, 1984)が、pre-SMA は大脳基底核、小脳、両側 DLPFC と双方向性連絡を持つ(Akkal et al., 2007)。これまでの研究から、SFXは古くから「第三の言語中枢」(Penfield, 1951)といわれ言語機能に重要な役割を果たすことが知られ、最近では動作や発語の「自発開始性」、動作開始や動作のきっかけを自ら定め、あるいは組み立てを決める過程、複数の動作手順を決める、等いわゆる「遂行機能」に重要な働きをすることが consensus になってきている(Nachev P et al., *Nature Rev. Neurosci*, 9: 856-869, 2008)。とすれば、SAH 後の遂行機能障害に SFX が何らかの関連をしている可能性があるかもしれない。

その事実は、皮質-皮質下神経連絡ループのどこに損傷が起きても、結果として SFX への影響として反映する可能性を示唆し、その場合、SAH 後の遂行機能障害患者では、遂行機能に重要な働きをする SFX に直接影響する場合(SFX に灌流する前大脳動脈領域の動脈瘤破裂の場合)だけでなく(たとえ一見器質的損傷のみられない場合でも)SAH によりその皮質-皮質下神経ループに影響を与えた場合でも SFX 活動の NIRS 感受性として間接的に検出できるかもしれない。それは本研究の独創的な点である。SPECT により SAH 後の安静時脳灌流異常のグローバルな検索と f-NIRS による SFX の機能 (dynamic response) を相補的に組み合わせるマルチモーダルな手法も斬新である。

## 2. 研究の目的

生産年齢(20-60歳)のくも膜下出血後の高次脳機能障害のうち特に遂行機能障害に焦点を

あてその障害の程度や経過、予後に関して非侵襲的脳機能画像法 (SPECT&NIRS) を用いて客観的に診断可能な方法論を確立し、その生体内情報をもとにニューロリハビリテーションのアプローチで働き盛りのくも膜下出血患者の障害回復を促し早期に社会復帰させることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究の目的の一つは、見過ごされがちな「高次脳機能障害」のうち**遂行機能障害を SAH 発症後早期に客観的に診断するため**、簡便かつ無侵襲で外来診療でも計測可能な**光トポグラフィ (NIRS) を用いた診断支援法を確立**することである。もう一つの目的は、**社会復帰へ向けた、SAH 後の遂行機能障害回復へのニューロモデュレーション介入の試み**である。SAH 後遂行機能障害を呈する患者を対象に SFX に t-DCS を適応したときの障害への効果及びその持続性について検討する。

急性期～慢性期 SAH 患者を対象に、**SPECT** で安静時のベースライン脳血流測定し**脳血行動態への影響をグローバルに把握**し、さらに**脳機能面では活動時の脳反応度合い**を検出するため phonemic verbal fluency test 遂行時 **NIRS 計測**を相補的に組み合わせ神経心理検査とともに検討する。SAH 患者 30 名 (年齢 20-60 歳の男女) を対象とする。選定基準として 1) 意識障害を伴わない、2) バイタル安定、3) 明らかな脳損傷がない、4) 精神神経疾患の既往がない、5) 病前 ADL 自立、6) 座位保持可能、7) 入院から 1 週間以内から対象を選択。Anodal mode t-DCS 介入群 15 名、sham 刺激群 15 名、さらに aged-match (20-60 歳) 健常者群 15 名。

#### (1) 脳機能画像検査:

(a) **SPECT: 脳血流シンチグラフィ**: 安静時局所脳血流を測定するため  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  を用いた SPECT 施行 ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$  (ニューロライト) 600 MBq 投与), eZIS (easy Z-score Imaging System) version 3.0 を用いて標準脳テンプレートに normalization しさらに smoothing (8-12 mmFWHM) により補正後、aged-match した正常者脳血流データベース (167 名の日本人健常者) を基準として局所脳血流の相対的異常 (cut-off  $\pm 1.5\text{SD}$ ) を抽出。SPECT データ定性解析。さらに定量解析には RI アンギオを追加し aortic arch、左半球全体、右半球全体に各 ROI 設定、patlak plot にて Brain Perfusion Index (BPI) 算出、mean CBF を換算、Lassen 補正により rCBF 算出。急性期に介入群と sham 群対象に施行。

(b) **f-NIRS: 光トポグラフィ**: 語想起課題 (phonemic verbal fluency task; 以下 VFT) 遂行中の皮質表面血中ヘモグロビン濃度を 22 チャンネル日立製 NIRS システム (ETG-4000 Optical Topography System; Hitachi medical Co., Tokyo) を用いて計測。Emission-detector probes 間距離 3.0 cm、3x5 probes を国際脳波電極設置基準 10/20 法に基づき Fz 中心 (SFX 直上に相当) に固定。Pre-scan 5 秒、recovery time 20 秒、100msec ごとデータ収集。VFT (20 秒間) と control 課題 (40 秒間) をセットとし計 5 セットのブロック・デザイン。座位安静にて計測。異なる 5 種類イニシャル (「し」「い」「れ」「ま」「つ」) を提示し、それを先頭とする語句を可能な限り多く想起、発声する。ただし同一語の繰り返しは避ける。Control 課題として、母音 (/a/, /i/, /u/, /e/, /o/) を 1 秒間隔 40 秒で発声を続ける。解析前処理としてベースラインの補正 (Linear fitting) と、加算平均を行う。前方領域 (pre-SMA 相当)、後方領域 (SMA proper 相当) の 2 つの ROI を設

定し解析し統計的に比較。介入群、sham 群を対象に急性期に 1 回、慢性期は定期的に計測( 1 ヶ月ごと)。健常者群に 1 回施行。

( 2 ) **神経心理検査**：一般知能検査 MMSE / HDS-R, WAIS- ; 遂行機能検査 BADS(Behavioral Assessment of the Dysexecutive syndrome), TMT(trail making test)-B, FAB(Frontal Assessment Battery), phonemic verbal fluency test(VFT), WCST(Wisconsin card sorting test) ; 記銘力検査 RBMT(Rivermead behavioral memory test), WMS-R、三宅式記銘力検査 ; 注意力検査 BIT、TMT-A, CAT, 失語症スクリーニング検査として SLTA ) を急性期と慢性期の最低 2 回実施し比較。

#### 4 . 研究成果

SAH 後、SPECT にて安静時脳灌流異常や VFT 施行時 NIRS 計測にて SFX[oxy-Hb]低下、語想起数低下、障害の重症度と相関関係を予想される。t-DCS 介入により遂行機能障害は改善し、そのときの VFT 施行時 NIRS での[oxy-Hb]も増加すると思われる。

SAH 患者群では健常者群と比べ、語想起数が有意に少なく、phonemic verbal fluency test 遂行時の前頭葉皮質 oxy-Hb 濃度は低下していた。しかし、時間経過とともに遂行機能が回復に伴い SFX 活動性も正常化された。SPECT では安静時の脳灌流の異常が脳全体に及んでいることから、作業仮説である、fronto- brainstem-cerebellar-thalamic-loop を含む神経ネットワークレベルでの障害の可能性が示唆された。くも膜下出血後の高次脳機能障害、特に遂行機能障害には 前頭葉、特に SFX の活動変化がなんらかの関係性を有している可能性が示唆された。特に SFX 前方成分の pre-SMA 領域は両側 DLPFC(背側前頭前野)と双方向性の連絡があり、本研究結果より、少なくとも 2 つの異なる非侵襲的脳機能画像を組み合わせるものの有用性を示すものと解釈できる。

最近、代表者は遂行機能評価のひとつ、phonemic verbal fluency test(以下 VFT)遂行中の近赤外線スペクトロスコーピー(以下、NIRS)計測が SFX 上でも可能なことを示したうえで、高齢者で屢々観察される語想起力低下と SFX-preSMA の反応低下との関連性を見いだした(Obayashi and Hara, 2013)。次に、皮質 皮質下間相互作用 (Diaschisis ; von Monakow, 1914)として前頭葉-脳幹-小脳-視床経路神経ループに注目、橋、小脳、視床の各病変による前頭葉皮質機能への影響を NIRS で検討した。

まず、急性期視床病変患者 14 例での SPECT で SFX の灌流異常(高灌流 9 例、低灌流 5 例)、語想起の有意な低下、さらに SFX 上で VFT 時の NIRS 計測で有意な酸素化ヘモグロビン濃度(以下[oxy-Hb])低下と VFT 成績との強い正相関( $R=0.75$ )を示した。また長期フォローした患者では VFT 成績回復とともに SFX[oxy-Hb]は線形的に上昇した(日本リハ医学総会 2011)。急性期橋梗塞患者の高次脳機能への影響と前頭葉活動との関係を調べたところ、25 名患者のうち、20 名に高次脳機能障害が認められその程度は中等度から軽度であった。VFT 時の前頭葉 SFN の脳反応を f-NIRS 計測したところ、TMT の成績と SFX 活動してに正の相関が認められ、中等度の障害の患者は 3 ヶ月後に正常に復したが、SFX の反応も正常化した。一方、橋梗塞の脳全体への影響を安静時 SPECT で検討した結果、hyper-frontality と hypo-cerebellar を認めた。これらの結果から、橋へのダメージは、fronto-pons-cerebellar-thalamic-loop を経路して前頭葉に影響を与えている可能性と、高次脳機能障害の回復過程に前頭葉 SFX の関与が示唆された (Neurorehabilitation, 2019)。

小脳病変でも同様の手法で検討した結果、高次脳機能障害が認められ、VFT 時の前頭葉 SFX 反応が低下していること、高次脳機能障害が回復した時点でも前頭葉 SFX の low response は残存していた。

以上より、NIRS 計測で検出された VFT 遂行時の SFX dynamic response 様式が病変部位ごとに異なることから上記ループ内で情報処理が階層的に行われている可能性が示唆された (FENS2012,INRS2013,EBBS2015 にて発表)。

皮質-皮質下神経ループをもとに SAH 後の高次脳機能障害の神経メカニズムに焦点を当てた研究はこれまでになく、MRI では異常を捉えることができない代わりに、NIRS 計測によって外来診療中でも可能な方法でその障害の客観的判断を可能にすることが特色であり、画期的な独創性を有している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Obayashi S: Frontal dynamic activity as a predictor of cognitive dysfunction after pontine ischemia. Neurorehabilitation 44: 251-261, 2019.

(査読あり)

谷澤真, 飯田尚裕, 飛永敬志, 宮崎千枝子, 齊藤孝道, 大山安正, 片柳順也, 松本和之, 大林茂, 東村隆, 大関覚: 成人脊柱変形における重心動揺と脊柱骨盤矢状面アライメントおよび可動域との関係について. Journal of Spine Research 9:1652-1656, 2018. (査読あり)

廣野精香, 高橋里奈, 小貫貢, 秋山洋輔, 本間涼花, 加藤祝也, 大林茂: 感覚障害を伴う脳卒中急性期の上肢麻痺患者への随意運動介助型電気刺激装置を併用した作業療法の効果. 埼玉県包括的リハビリテーション研究会雑誌 18:22-26, 2018. (査読あり)

本間涼花, 高橋里奈, 小貫貢, 秋山洋輔, 廣野精香, 加藤祝也, 大林茂: 脳卒中急性期の半側空間無視を伴う重度運動感覚障害症例に対する随意運動介助型電気刺激装置の使用経験. 埼玉県包括的リハビリテーション研究会雑誌 18:27-31, 2018.

(査読あり)

大林茂: 脳卒中患者のリハビリテーション: 早期介入のリハビリテーションは有益か有害か?. 特集脳卒中 INTENSIVIST 9:1007-1019, 2017. (査読あり)

Yozu A, Obayashi S, Nakajima K, Hara Y: Hemodynamic Response of the Supplementary Motor Area during Locomotor Tasks with Upright versus Horizontal Postures in Humans. Neural Plasticity, Article ID 6168245, doi: 10.1155/2016/6168245, 2016. (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

大林茂: 末梢神経筋肉刺激併用作業療法による急性期脳卒中上肢機能治療戦略. S328, 第 2 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 仙台, 2018.

高橋 里奈, 大林茂: 急性期脳卒中片麻痺上肢機能障害に対する末梢神経連続パルス磁気刺激の使用経験. S453, 第 2 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 仙台, 2018.

小貫 貢、大林茂: Narrative Based Medicine を重視した就労支援. S411, 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 仙台, 2018.

高橋美香, 伏屋洋志, 宗村麻紀子, 菅野麻希, 大林茂: 上肢用ロボット型運動訓練装置 (ReoGo-J) と随意運動介助型電気刺激装置 (IVES) を併用した運動が脳活動, 上肢機能に与える効果. 0A-5-3 第 51 回日本作業療法学会総会 (東京) 9 月, 2017.

角南 英子, 土屋 麻代, 伏屋 洋志, 大林 茂, 辻内 和人: 転倒を契機に頸髄症が進行し重度の四肢麻痺を来した成人アテトーゼ型脳性麻痺患者の一例. S1035, 第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (岡山) 6 月, 2017.

〔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:  
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:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: なし

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8 桁):

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: なし

ローマ字氏名: