

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350628

研究課題名(和文)脳卒中後高次脳機能障害の皮質・皮質下相互作用による脳活動ガイド下介入治療

研究課題名(英文)On-line monitoring of the cortico-subcortical interaction for cognitive dysfunction after subcortical stroke

研究代表者

大林 茂 (Obayashi, Shigeru)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：90318246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮質・皮質下間相互作用として前頭葉・脳幹・小脳・視床經由神経ループに注目、橋、小脳、視床の各病変による前頭葉皮質機能への影響を安静時脳SPECTおよび近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)で検討した。急性期視床病変患者でのSPECTで前頭葉灌流異常、語想起の有意な低下、VFT時の前頭葉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。橋、小脳各病変で、VFT遂行時の前頭葉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。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairments after stroke might interfere with return to work of the patients. The damage to the subcortical structures as well as the cortical ones could cause the cognitive deficits, such as inattention, attenuated information processing speed, and executive dysfunction. The prognosis of the deficits remains riddle. The phenomenon has been known as the cerebro-cerebellar diaschisis, which might be related to the fronto-cerebellar-thalamic loop via the brainstem. We undertook ^{99m}Tc -ECD SPECT to detect whether acute subcortical ischemia would cause extensive perfusion abnormality and to disclose the physiological significances. Additionally, using near-infrared spectroscopy with phonemic verbal fluency task (VFT), we investigated the association frontal activity of the patients and neuropsychological tests. Our results suggested that different region of the circuit would play different role for the information processing throughout the loop.

研究分野：脳機能計測

キーワード：高次脳機能障害 皮質下病変 脳卒中 局所脳血流 近赤外線スペクトロスコピー

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ：東京都高次脳機能障害者実態調査報告書(平成11年)によれば、脳卒中に伴い失語症(57%に合併)、記憶障害(26%)、注意障害(30%)、遂行機能障害(16%)、行動と感情の障害(20%)、半側空間無視(20%)等、高率に高次脳機能障害を合併している。超高齢化社会を迎え2025年までに脳卒中患者が200万人超/年と推定される中、高次脳機能障害治療法はいまだなく在宅や社会復帰が困難な場合も多い。科学的根拠に基づいた高次脳機能障害治療の早急な確立が求められている。高次脳機能障害は前頭葉などの皮質損傷だけでなく皮質下でも出現することがある。Baillieuxら(2009)の報告では小脳病変(83%)が高次脳機能障害を合併し(注意障害72%; 遂行障害50%; 記憶障害50%; 語流暢障害39%)、^{99m}Tc-ECD-SPECTでテント上に低灌流77%出現(内、8/18は前頭葉限局)した。Shimら(2008)は、左視床病変患者を用いたSPECT研究で、記憶力低下、前頭葉症状とともにfrontal hypo-perfusionを報告している。この現象は皮質-皮質下間相互作用(Diaschisis)という概念で説明(von Monakow, 1914)されてきたが、そのメカニズムはいまだ明らかではない。一方、最近、ニューロモデュレーション介入による高次脳機能障害改善の可能性が示されている。特に、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation:以下、t-DCS)を用いて記憶(Jo et al., 2009; Chi et al., 2010)、空間無視(Mylius et al 2012)、失語症(Fridriksson et al., 2011; Fiori et al., 2010; Monti et al., 2008)の改善効果の報告がされている。

(2)これまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯：我々の仮説として小脳や視床病変による高次脳機能障害の病態としては、二次的な前頭葉皮質の影響を想定している。その仮説の解剖学的根拠として大脳皮質-脳幹(橋)-小脳(皮質・核)-視床-大脳皮質のループがある。近年、機能画像研究の進歩により、非侵襲的に機能局在や機能マップが容易にできるようになっている。その仮説を証明するには機能障害を神経ネットワークとして考える必要があり脳機能画像が極めて有用であろう。一方、BMI(brain-machine-interface)研究も盛んで、霊長類で脳神経活動を介して外部PCカーソルを自在に操るようになる報告やヒトでも同様の報告が知られる。最近、うつ病の責任病巣の一つ、扁桃体の活動を前頭葉皮質への介入により制御し症状改善したという報告(Allanら, 2012)が注目され、高次脳機能障害でも皮質・皮質下介入による効果を期待させるevidenceである。

(3) 研究代表者の研究成果との関連性：Diaschisisのkey部位候補としてsuperior frontal cortex(以下SFX)が挙げられる。補足運動野(以下SMA)は「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。特にpre-SMAは両側前頭連合野DLPFCと双方向性連絡を持つ。代表者のNIRS研究から、SFXでもVFT遂行中NIRS計測可能なことと高齢者で屢々観察される語想起力低下の因果脳部位の可能性を示し(in press)、さらに脳卒中急性期患者のSPECT&NIRS研究結果より視床病変に伴う高次脳機能障害と回復過程にSFXが重要な役割を果たしている可能性(日本リハ医学総会2011)を示した。特に後者は、患者14例全例で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で語想起課題(以下VFT)中の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SFXの[oxy-Hb]、VFT成績ともに線形的に上昇した。以上より、1)皮質-皮質下ループのどこ(小脳や橋)が障害を受けても前頭葉への波及と高次脳機能障害が現れる可能性、2)SPECT結果に基づき皮質介入(SFX低灌流なら内・外的介入による賦活;高灌流なら抑制)することで視床病変患者高次脳機能障害改善を促通する可能性、3)上記evidenceよりf-NIRS計測値をオンライン表示することで自らSFX活性を操作、かつ機能改善できる可能性がある。

2. 研究の目的

超高齢化社会で益々増加する脳卒中患者は高次脳機能障害を合併することが多いがその治療法は未だなく社会復帰への障碍となっている。本研究では、皮質-皮質下間相互作用という視点から高次脳機能障害の病態を明らかにし、さらにその相互作用を利用し脳内活動モニターガイド下での内発的介入による機能回復促通を試み、外発的介入と比較する。この取り組みは、高次脳機能障害の科学的根拠に基づく治療法の確立への貢献が期待できる。

3. 研究の方法

(1)急性期脳卒中各病変(橋、小脳、視床)に伴う高次脳機能障害のメカニズムを皮質-皮質下間相互作用の視点からSPECTとNIRSを併用し検討する。認知機能評価しSPECTにて安静時灌流異常を示す脳領域、SFXの灌流変化を比較する。続いてSFX上でのVFT遂行中のNIRS計測、脳dynamic反応性とVFT成績との関係性を検討する。さらに、高次脳機能障害改善効果に関して脳ダイナミック反応をオンラインでフィードバック・ガイドしながら自

らコントロールできるようになる（内発的介入）か、あるいは t-DCS による介入（外発的介入, dual 介入）による効果との違いを比較・検討する。

(2) 目標：急性期脳卒中各病変（橋、小脳、視床）に伴う高次脳機能障害のメカニズムを皮質-皮質下間相互作用の視点から、認知機能評価、SPECT にて安静時灌流異常を検索、SFX 上での VFT 遂行中の NIRS 計測と進め、脳 dynamic 反応性と VFT 成績との関係性を検討する。並行して脳ダイナミック反応をオンラインでフィードバックできる環境整備とそのシステムを用いて脳活動を自らコントロールできるようになるか検証する。

対象：急性期脳卒中各病変（橋、小脳、視床）患者各 10 名程度を対象に 1) 高次脳機能評価、2) SPECT 検査、3) f-NIRS、4) 内的介入、5) 外的介入、6) 高次脳機能再評価を順次進める。患者選定基準（入院から 1 週間以内）として、1) 意識障害を伴わない、2) バイタル安定、3) 初発、4) 精神神経疾患の既往がない、5) 病前 ADL 自立、6) 現在、座位保持可能な患者から対象を選択。

(1) 神経心理検査

知能全般（MMSE, WAIS- ）、遂行機能（BADS）、注意力（TMT, BIT）、記憶力（RBMT）、失語症（SLTA）等による評価。

(2) 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}Tc -ECD を用いた SPECT 施行 (^{99m}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 mm FWHM) 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。

(3) 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、100 msec 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。

(4) 「内発的介入のための脳反応フィードバックシステム」環境の構築

生体内の脳活動の指標として局所脳血流を非侵襲的に検出しオンラインで外部出力、リアルタイムで脳活動を視覚フィードバック・ガイドするシステムを確立し、そのモニタリング情報をもとに自らの脳活動を自在に高めたり弱めたり意図的に制御することを自己学習することができるかを健常者で検証する。

4. 研究成果

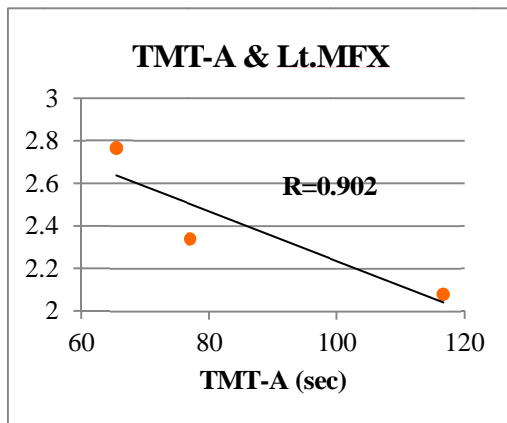
(1) 遂行機能評価のひとつ、phonemic verbal fluency test (以下 VFT) 遂行中の近赤外線スペクトロスコピー (以下、NIRS) 計測が SFX 上でも可能なことを示したうえで、高齢者で屢々観察される語想起力低下と SFX-preSMA の反応低下との関連性を見いだした (Obayashi and Hara, 2013)。

(2) 皮質-皮質下間相互作用 (Diaschisis; von Monakow, 1914) として前頭葉-脳幹-小脳-視床經由神経ループに注目、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。

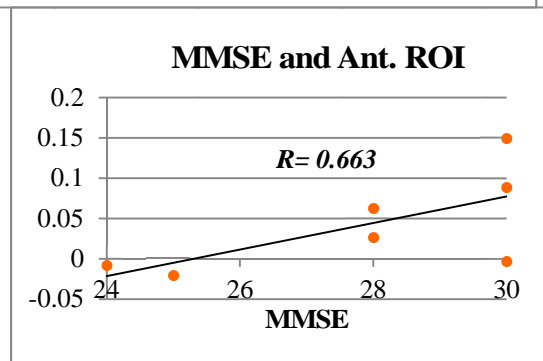
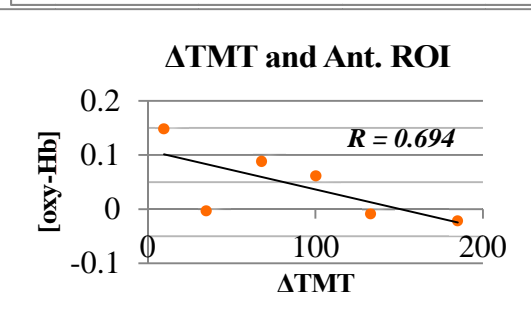
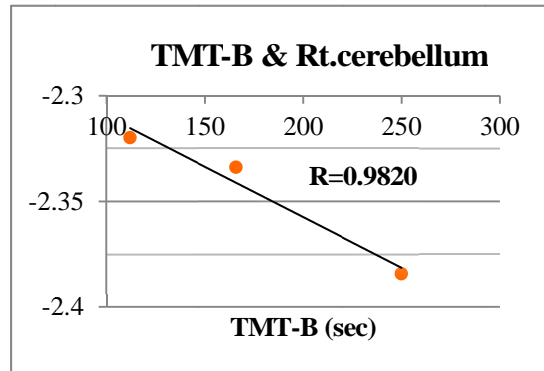
(3) 急性期視床病変患者 14 例での SPECT で SFX の灌流異常 (高灌流 9 例、低灌流 5 例)、語想起の有意な低下、さらに SFX 上で VFT 時の NIRS 計測で有意な酸素化ヘモグロビン濃度 (以下 [oxy-Hb]) 低下と VFT 成績との強い正相関 ($R=0.75$) を示した。また長期フォローした患者では VFT 成績回復とともに SFX [oxy-Hb] は線形的に上昇した

(日本リハ医学総会 2011)。

- (4) 急性期小脳病変患者では、合計 11 名(高速 7 名、出血 4 名、右側 : 左側 : 両側 = 5:3:3)を対象に、上記方法で計測、健常群と比較した。MMSE 平均 26.5, 語想起数 14.7 (同一年齢層健常群平均 21.9)と低下していた。f-NIRS 結果では、ROI 毎に比較。Ant.ROI (pre-SMA 領域に相当)では、[oxy-Hb] 増加 (健常群との比較)、post.ROI (SMA proper 相当)では低下していた。[oxy-Hb]は MMSE と相関関係を示した (ant.ROI と $R=0.72$; post.ROI と $R=0.53$)。ところが、慢性期になると SFX 反応が陰転化した。
- (5) 急性期脳幹・橋病変でも同様に検討した。男性 7 名梗塞にて、MMSE 平均 27.85, 語想起数 21.28 と健常群と有意な差はなかった。うち 4 例での安静時 SPECT では、共通して、前頭連合野と視床が hyper-perfusion、小脳が hypo-perfusion を示した。さらに、広範な前頭連合野 perfusion 値と MMSE との間に強い正の相関を認め、TMT-A と負の相関を認めた。一方、小脳 perfusion 値と MMSE の間に正の相関、TMT-A, TMT-B との間に負の相関を認めた。これらの結果より、前頭葉の hyper-perfusion は、代償的な反応を示し、小脳 hypo-perfusion は高次脳機能障害の重症度を反映しているものと解釈された。さらに、f-NIRS 計測で、SFX の dynamic response は TMT と負の相関、MMSE と正の相関を示し、SPECT の結果を再確認した。



- (6) 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 (EBBS2015 にて発表)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Arito Yozu, Shigeru Obayashi, Katsumi Nakajima and Yukihiro Hara. Hemodynamic response of the supplementary motor area during locomotor tasks with upright versus horizontal postures in humans. *Neural Plasticity* (in press)

Chie Seki, Arata Oh-Nishi, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Shigeru Obayashi, Makoto Higuchi, Makoto Takei, Kenji Furutsuka, Takehito Ito, Ming-Rong Zhang, Hiroshi Ito, Mototsugu Ito, Sumito Ito, Hiroyuki Kusuhara, Yuichi Sugiyama and Tetsuya Suhara Evaluation of [¹¹C]oseltamivir uptake into the brain during immune activation by systemic polyinosine-polycytidylic acid injection: a quantitative PET study using juvenile monkey models of viral infection. *EJNMMI Research* 2014,4:24 doi:10.1186/s13550-014-0024-8

Teruo Hashimoto, Miki Taoka, Shigeru Obayashi, Yukihiro Hara, Michio Tanaka, & Atsushi Iriki Modulation of cortical vestibular processing by somatosensory inputs in the posterior insula *Brain injury* 27(13–14): 1685–1691, 2013.

Yukihiro Hara, Shigeru Obayashi, Kazuhito Tsujiuchi and Yoshihiro Muraoka. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation therapy on hemiparetic upper extremity function and cortical perfusion in chronic stroke patients. *Clinical Neurophysiology* 24(10): 2008-15, 2013.

Shigeru Obayashi and Yukihiro Hara Hypofrontal activity during word retrieval

in older adults: a near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia* 51: 418-424, 2013.

[学会発表](計7件)

S. Obayashi, Y. Hara, M. Tsuchiya, H. Fuseya, S. Kobayashi Hypo-frontal activity in the patients with pontine infarcts during word retrieval: a near-infrared spectroscopy study. EBBS-EBPS Verona 2015 Joint Meeting, Verona Gran Guardia Palace, 2015.□

S. Obayashi, T. Ogino, Y. Hara Dopaminergic modulation of motor cortical activation induced by transcranial DCS detected by near-infrared spectroscopy. 9th FENS forum of Neuroscience, Milan, Italy, 2014.

A. Yozu, S. Obayashi, T. Ogino, Y. Hara. The superior frontal activity associated with quadrupedalism in adult humans detected by near-infrared spectroscopy. 9th FENS forum of Neuroscience, Milan Italy, 2014.

大林茂、妹尾麻代、伏屋洋志、辻内和人、原行弘運動皮質経頭蓋直流刺激効果のドーパミン修飾作用に関する脳機能画像学的検討 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会 S452 名古屋6/5-7, 2014.

伏屋洋志、大林茂、妹尾麻代、辻内和人、

原行弘 当院脳卒中ケアユニット(SCU)
における急性期リハビリテーションの
現状 第 51 回日本リハビリテーション
医学会学術集会 S283 名古屋 6/5-7,
2014.

妹尾麻代、伏屋洋志、大林茂、辻内和人、
原行弘 非麻痺側肢同期型電気刺激が、
脳卒中・頸部神経根病変による上肢麻痺
患者の脳血流に与える影響 第 51 回日
本リハビリテーション医学会学術集会
S354 名古屋 6/5-7, 2014.

S. Obayashi, S. Kobayashi, Y. Hara
Vulnerable frontal responses in patients
with cerebellar lesions during word
retrieval: combined f-NIRS and SPECT
study. International Neurorehabilitation
symposium (INRS), ETH Zurich,
Switzerland, 2013.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

大林 茂 (OBAYASHI Shigeru)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：90318246

(2)研究分担者：なし

(3)連携研究者：なし

(4)研究協力者：なし