

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461766

研究課題名(和文)脳損傷後に生じる社会的行動障害の多面的・縦断的研究 - 構造・機能画像を用いて -

研究課題名(英文)Study of abnormal social behavior in patients with brain injury.

研究代表者

上田 敬太(Keita, Ueda)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60573079

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)：び漫性軸索損傷の脳梁損傷について、体積が低下するだけでなく、残存する白質繊維も障害されていることが判明し、この値と、認知機能の処理速度が相関することが分かった。また、社会認知機能のうち、特に他者の情動を推測する能力が、患者の社会参加、特に認知的自立と相関することが判明した。また、慢性期の脳幹体積から、急性期の重症度を推測可能であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Not only the volume of Corpus Callosum, but also the value of fractional anisotropy was found to be decreased in patients with diffuse axonal injury. And the value of fractional anisotropy was correlated with the score of processing speed. As to the social function of patients with brain injury, the relationship was found between the ability to infer the emotion of others with the score of social function, especially that of cognitive independence assessed by The Craig Handicap Assessment and Reporting Technique. In addition, volume reduction in brain stem was found to be related with the severity score which was made by the Glasgow Coma Scale and the duration of post traumatic amnesia.

研究分野：神経心理学

キーワード：高次脳機能障害 社会的行動障害 外傷性脳損傷 び漫性軸索損傷

1. 研究開始当初の背景

脳損傷、特に交通外傷に伴う脳損傷の後遺症は、近年社会的な問題となっている。米国での統計によれば、脳損傷後遺症の有病率は人口の約2%、それによる経済的損失は、医療費や失職などの生産性の喪失を含め、一人あたり約1億1000万円(生涯)と推定されている(A. W. Brownら, 2008)。

平成13年度から行われた厚生労働省の研究班により、脳損傷後遺症のうち、記憶障害・注意障害・遂行機能障害・社会的行動障害を主とした後遺症が行政的に高次脳機能障害と定義され、身体的後遺症だけでなく、広い意味での精神症状についても注意が喚起された。しかし、精神症状の特徴やその神経基盤はいまだ明らかではなく、急性期の担当診療科から精神症状を扱う精神科への紹介は非常に少ない上に、精神科医もそのような患者の診断・治療には習熟していない。結果として、後遺症を持つ多くの患者が、適切な医療・福祉サービスを受けないままに困難な生活を送り続ける、という状況が生まれている。

外傷性脳損傷は、直達外力によって生じる局所脳損傷(前頭葉眼窩面・側頭極を含む側頭底面に生じやすい)、回転による剪断力により生じるびまん性軸索損傷(Diffuse axonal injury: DAI)に大きく分類される。局所脳損傷、特に前頭葉眼窩面から腹内側面の障害では、脱抑制や衝動性が生じやすいとされ(Fellows, and Farah, 2007など)、申請者の研究においても情動認知の障害が生じることがわかっている(Callahan, Uedaら, 2011)(図1)。一方で、びまん性軸索損傷については、後遺症の症候学的特徴や神経基盤についての研究はわずかである。特に社会生活の困難さの原因となる社会行動障害、社会認知の障害については、脳損傷全般において十分な研究はなされていない。また、慢性期に生じる脳萎縮については、アミロイド蛋白の沈着が関与していることが判明しているものの、経時的な変化や、初期における脳萎縮・後遺症の予測因子については明らかになっていない。

2. 研究の目的

1) 横断的研究としての目標: 脳損傷患者の社会行動障害の原因となる社会認知障害、神経心理学的・精神医学的後遺症を明らかにし、その神経基盤を構造画像だけでなく機能画像も利用して明らかにしていくことである。既に我々は、局所損傷症例薬20名、びまん性軸索損傷症例10名のデータを収集しており、本研究では症例数を増やし(それぞれ40名程度)、検討を行う。

2) 縦断的研究としての目標: 受傷後3ヶ月程度の時期に初回の検査を行い、1年後に再検査を行うことで、脳画像および心理検査上の経時変化について検討を行う。この過程で、アミロイドPETを利用し、びまん性

軸索損傷の症例については、3ヶ月の時点のアミロイド蛋白の沈着の程度と慢性期の脳萎縮の程度・社会行動障害を中心とした後遺症の関連性について検討する。また、初回におこなった諸検査のうち、慢性期の重症度の予測因子となりうる指標を検索することも目標とする。

3. 研究の方法

被験者

被験者は、分担研究者が行っている京都大学医学部附属病院精神科あるいは脳神経外科の外来、御所南リハビリテーションクリニック、京都市地域リハビリテーション推進センターのいずれかに通院中の外傷性脳損傷患者、または協力機関である京都府立医科大学、京都市心身障害者福祉センター附属リハビリテーション病院、京都大原記念病院、京都医療センター、滋賀県立成人病センターに通院中の外傷性脳損傷の症例からリクルートした。年齢は学童期以上65歳以下とし、それ以外の除外基準はもうけなかった。つまり、通常であれば精神疾患、神経疾患などの既往は除外基準として設定するものであるが、これ自体が予後に影響する因子となりうることから、これを除外基準とはしなかった。ただし、現在予備的に行っている画像解析では、精神疾患、神経疾患の既往のある患者は除外している。

II 評価項目

質問用紙

EMC、FrSBe、GSES、GSE、CIQ、FAI、Zarit 介護負担尺度、VAS、自己効力感調査表、使用後の感想(本人、家族)

認知機能

MMSE、RBMT、WMS-Rの論理的記憶、WAIS - 、TMT A、TMT B

倫理的配慮に関して

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言(平成25年10月改定)」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行)」を遵守して実施する。また、京都大学医の倫理委員会の承認を経て行っている。

III 画像の取得と解析

京都大学に設置された研究用3T MRIを用いて、T1、T2、FLAIR、SWIの撮像法による構造画像、Tractographyを行うためのDTI画像、さらにresting state fMRI画像を撮像した。T1画像は1mm³に再構成し、Voxel-Based Morphometry解析に使用した。その際、損傷部位の確認のため、T2、FLAIR、SWIの各画像を参照した。

1) びまん性軸索損傷群を対象として、すでに自験例で報告した、脳梁の損傷をベースとして、全脳でのconnectome解析を行い、脳梁と各脳部位とのネットワークが、実際にどの

ような能力に影響しているのかについての検討を行った。

2) PET 画像については、滋賀県成人病センターとの共同研究を行い、[18F]標識新規アミロイドイメージング剤 ([18F]FPYBF-2) を利用し、脳内のアミロイド沈着についての評価を行った。

3) 社会認知と予後としての社会機能について、主にびまん性軸索損傷の症例を対象として、社会的不利がどれくらいあるかを Revised Craig Handicap Assessment and Reporting Technique (The R-CHART) 35 日本語版 36 を用いて評価し、社会的不利の原因となりうる心の理論課題の成績との関連を検討した。

4) 睡眠障害について
睡眠障害は外傷性脳損傷の後遺症として非常に高頻度に認められる障害である。その頻度は文献により異なり、30~60%とされるが、そのうちナルコレプシーは 4%とされている (lancet)。しかしながら、睡眠障害の基盤となる損傷部位の検討はほとんどなされていない。今回は、我々の症例の中で、ナルコレプシーの確定診断がついたびまん性軸索損傷の 1 症例について、脳の体積低部位とナルコレプシーとの関連について検討した。

4. 研究成果

1) びまん性軸索損傷の画像解析

リクルート人数 16(男性 11 名女性 5 名)

利き手: 全員右手

その他、背景情報は次のとおりである。

	DAI (n = 16)	Healthy (n = 18)	statistics
Age (years)	39.0 ± 13.2	35.9 ± 10.1	n.s
gender	male : 11	male : 13	
handedness	r : 16	r : 18	
Education (years)	13.1 ± 2.6 (9-18)	14.4 ± 2.2	n.s
Month from onset	119.9 ± 87.0 (6-355)		
Severity (PTA days)	48.9 ± 36.9 (3-150)		
Cause of injury	Traffic accident : 13 Fall : 3		

PTA: Post Traumatic Amnesia

神経心理検査

WAIS-III	Mean (SD)	WMS-R	Mean (SD)	BADS	Mean (SD)
VIQ	90.7 (17.2)	verbal	85.1 (16.0)	General score	92.0 (21.1)
PIQ	87.6 (20.8)	visual	81.2 (19.2)		
FIQ	88.1 (20.4)	general	82.3 (17.4)		
VC	90.5 (16.1)	attention	92.3 (12.2)		
PO	91.9 (19.3)	delay	73.0 (21.7)		
WM	85.0 (14.6)				
PS	71.8 (16.9)				

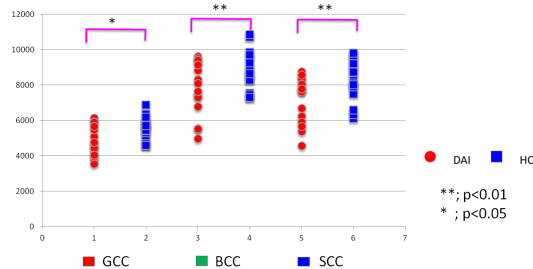
先行研究に一致して、処理速度 (PS: Processing Speed) に重篤な障害を認めた。

画像解析結果

脳梁は、過去の報告をもとに、膝部、体部、膨大部にわけ、それぞれ検討をおこなった。

脳梁体積

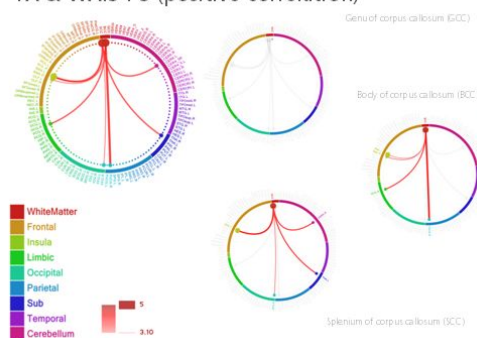
GCC:膝部 BCC:体部 SCC:膨大部



結果、脳梁のどの部位においても、健常者と比較して、体積の減少を認めた。有意水準から考えると、脳梁の尾側がより体積減少を認める結果となった。

コネクトーム解析

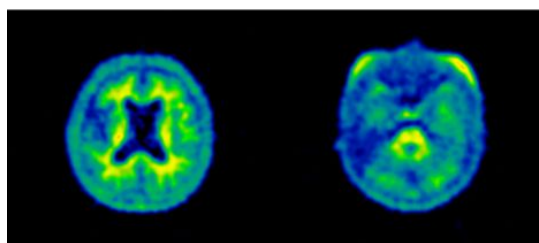
FA & WAIS PS (positive correlation)



脳梁体部から補足運動野、帯状回、紡錘状回、視床への連絡の程度が、作業速度に関係していることが示された。(in preparation)

2) PET 検査

PET 検査は現在までに 7 名のデータを取得しており、今後解析予定である。ほとんどの症例で下図のとおり、基底核を中心とした集積を認め、今後、MRI の構造画像データなどと比較しながら検討を行う予定としている。



3) 社会認知と社会機能予後

日本語版 Revised Craig Handicap Assessment and Reporting Technique (The R-CHART) を用い、機能転帰について評価した。R-CHART は自記式の機能転帰評価で、WHO の機能障害モデルに基づいて構成されている。「身体の自立」、「認知機能の自立」、

「移動性」、「職業」、「社会統合」、「経済的自立」の6つのカテゴリーに分けられる24の質問を行う。それぞれのカテゴリーの最高点は100、最低点は0となっている。

Participant number	Age (years)	Gender	Education (years)	Cause of injury	PTA (days)	Time post-injury (months)	Injury type (T or MRI scan)
1	22	m	9	traffic accident	90	74	DAI
2	32	m	12	fall	180	62	DAI
3	42	m	12	traffic accident	40	276	DAI
4	19	m	12	traffic accident	60	41	DAI
5	33	f	9	traffic accident	90	180	DAI
6	32	m	12	traffic accident	40	192	bilateral orbito-medial frontal
7	33	m	12	traffic accident	150	185	DAI
8	24	m	12	traffic accident	180	62	DAI
9	29	m	12	falling object	30	180	DAI
10	66	m	9	fall	21	75	DAI
11	46	f	14	traffic accident	0.25	41	right prefrontal-temporal pole
12	43	f	16	traffic accident	7	60	bilateral orbitofrontal-frontal pole
13	42	f	15	traffic accident	3	232	DAI
14	44	m	16	traffic accident	180	38	bilateral orbitofrontal left temporal pole
15	46	m	16	traffic accident	40	195	DAI
16	64	f	15	traffic accident	7	24	DAI
17	36	m	16	traffic accident	30	19	left frontal pole
18	28	m	13	traffic accident	60	228	right ventral prefrontal
19	23	m	9	traffic accident	60	36	DAI
20	28	f	12	traffic accident	5	139	DAI

Abbreviation: PTA, post-traumatic amnesia; m, male; f, female; DAI, diffuse axonal injury.



被験者の一覧と Eyes Test の一例

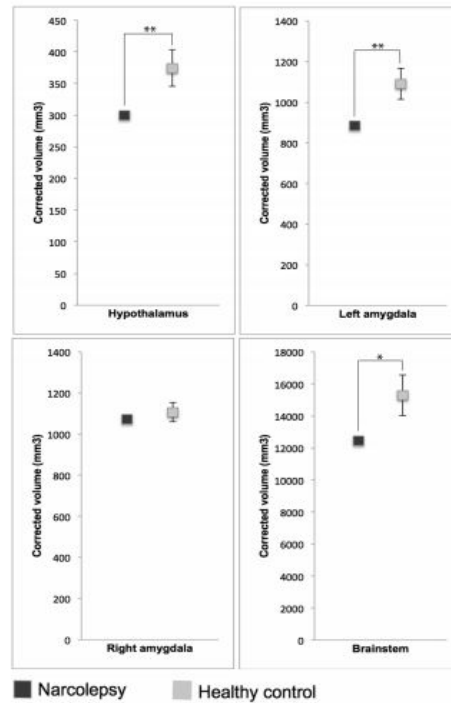
Dependent variable	Independent variable	R ²	β
R-CHART			
Cognitive Independence	Eyes test	0.310*	0.637**
	FIQ		-0.014
	General memory		-0.021
	Executive function		-0.171

Standardized regression coefficient; *p < 0.05, **p < 0.01

社会認知課題においては、健常データベースと比較して全ての課題で成績低下が見られた(表3)。社会認知課題と機能的転機(The R-CHART)の関連を調べた結果では、Eyes Testの課題成績が、社会参加の認知的自立の下位項目と有意な相関を示した($r = 0.603$, $p = 0.005$)。重回帰分析の結果、知能や記憶、遂行機能などの認知機能ではなく、Eyes Testで評価する他者の意図を推測する能力が、社会参加の認知的側面を予測することが示された。

4) ナルコレプシー症例の検討

ナルコレプシーの発症に関わる脳部位を検討するため、Multiple sleep testにてナルコレプシーの診断が確定したび漫性軸索損傷症例と、12名の性別、年齢、利き手を統制した健常集団について、脳体積の比較を行った。睡眠に関連が深いとされる視床下部については、自動的なsegmentationが難しいため、研究グループの中で解剖学に詳しい者が二名、それぞれmanual tracingを行い、他の部位については、FreeSurfer softwareのプログラムを利用し、segmentationを行った。



In the controls, the mean volume is presented. Error bars represent standard deviations. **p < 0.01, *p < 0.05.

全脳体積、全灰白質体積、全白質体積それぞれについては、両群で統計的に有意な差を認めなかった。一方、脳部位については視床下部、左の扁桃体で特に有意な、脳幹において有意な体積の低下を患者において認めた。

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)

- 1) Facial emotion recognition in patients with focal and diffuse axonal injury. Brain injury. 2017 March 28:1-7. doi: 10.1080/02699052. Yassin W, Callahan BL, Ubukata S, Sugihara G, Murai T, Ueda K.
- 2) Disturbance of time orientation, attention and verbal memory in amnesic patients with confabulation. Shingaki H, Park P, Ueda K, Murai T, Tsukiura T. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2016 Feb-Mar, 171-82.
- 3) Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Corpus callosum pathology as a potential surrogate marker of cognitive impairment in diffuse axonal injury. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2016 Spring;28(2):97-103. 10.1176/appi.neuropsych.15070159.
- 4) Yassin W, Sugihara G, Oishi N, Kubota M, Ubukata S, Murai T, and Ueda K.

Hypothalamic – Amygdalar – Brainstem Volume Reduction in a Patient with Narcolepsy Secondary to Diffuse Axonal Injury *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015 11(5):581-2.

- 5) Ubukata S, Tanemura R, Yoshizumi M, Sugihara G, Murai T, Ueda K. Social cognition and its relationship to functional outcomes in patients with sustained acquired brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2061-8

〔雑誌論文〕(計 5 件)

生方志浦、上田敬太、Walid Yassin、杉原玄一、佐々木仁、麻生俊彦、福山秀直、村井俊哉。「びまん性軸索損傷患者における認知機能障害の神経基盤に関する研究」第16回日本ヒト脳機能マッピング学会(奨励賞受賞)(2014年3月6-7日 仙台)

上田敬太「脳損傷に伴う情動認知・情動表出の障害」第7回 Stimulation Therapy 研究会 2016年07月09日 京都

上田敬太「社会的行動障害の精神医学的側面」第40回高次脳機能障害学会学術総会 2016年11月11日 松本

〔学会発表〕(計3件)

上田敬太, 村井俊哉 アパシー 「高次脳機能障害の考え方と画像の見方」中外医学社 東京 2016年

上田敬太, 村井俊哉 うつとアパシー 「注意と意欲の神経機構」119-136 新興医学出版社 東京 2014年

〔図書〕(計2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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 敬太 (Keita Ueda)
京都大学医学研究科 助教
研究者番号：60573079

(2) 研究分担者

杉原 玄一 (Genichi Sugihara)
京都大学医学研究科 助教
研究者番号：70402261

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()