

平成 30 年 5 月 13 日現在

機関番号：34519

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12590

研究課題名(和文)脳卒中患者の半側空間無視の予後診断～MRI脳画像を用いた実用的手法の開発～

研究課題名(英文)Developing a neuro-imaging diagnostic method for patients after stroke with neglect syndromes

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中患者は本邦で罹患率の高い疾患であり、手足の運動や認知面に障害を残すことが少なくない。右大脳半球病巣の患者に多い認知面の障害に、半側空間無視を始めとする「無視症候群」がある。本研究では、最新の脳画像診断法であるMRI拡散テンソル法(DTI)を用いて、この症状を脳画像で捉える手法の開発を試みた。先行研究により、DTIのFractional Anisotropy値は脳内の神経線維損傷の指標とされている。右半球病巣の患者で、無視を伴う群と伴わない群のDTI-FA脳画像の2群間比較を行った結果、上縦束を始めとする脳の内部を前後方向に結合する神経線維が無視症候群と関連することが示された。

研究成果の概要(英文)：Stroke is a major cause of disability in Japan. Beside motor deficit such as hemiparesis, neglect syndromes are common in stroke patients with the right hemisphere lesions. Using recently developed diffusion tensor imaging (DTI), this study aimed to outline the neural-fiber damage that associated with neglect syndromes. Neural-fiber damage was indexed by fractional anisotropy (FA) derived from DTI. Analysis detected that FA decreases in the anterior-posterior direction neural-fiber bundles including the superior longitudinal fascicles were associated with neglect syndromes. This observation implies that DTI may be useful for the diagnosis and outcome prediction of neglect syndromes of the patients after stroke.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：脳卒中 帰結 リハビリテーション 高次脳機能障害

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は罹患患者が多く、また上下肢機能や認知機能に後遺症を残すことが多く、要介護状態の原因疾患の第1位を占める疾患である(平成22年度調査)。

脳卒中患者の主要な症状の一つに「無視症候群」がある。これは患者の身体周囲の空間(半側空間無視)患者自身の身体(身体失認)あるいは自らが麻痺等の症状を持っていることに注意が及ばない症状(病態失認)等で、しばしばリハビリテーションの妨げとなっている。効率的なリハビリテーションを行うにあたり、個々の患者ごとに、無視症候群(半側空間無視を含む)がどの程度回復するのか見立てること、すなわち予後診断が必要になる。しかしこれまで、再現性の高い診断方法は確立されていなかった。

本研究の目的は、MRI脳画像により脳内神経線維の損傷を定量化し、無視症候群との関連を検討し、予後診断の基礎的知見とするものである。

2. 研究の目的

- (1) 無視症候群を含む高次脳機能障害に関連する脳内神経線維損傷を特定する脳画像解析手法を開発すること。
- (2) 上述により開発された手法を患者データベースに適用することにより、無視症候群に関連の深い脳領域～神経線維の損傷を明らかとすること。

3. 研究の方法

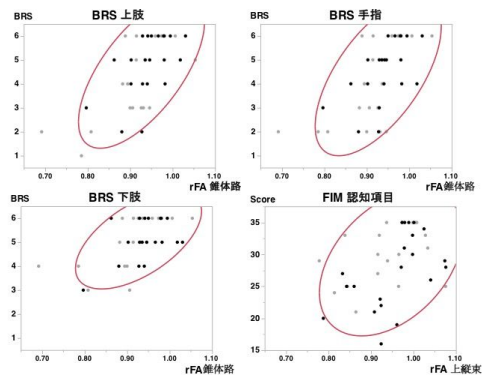
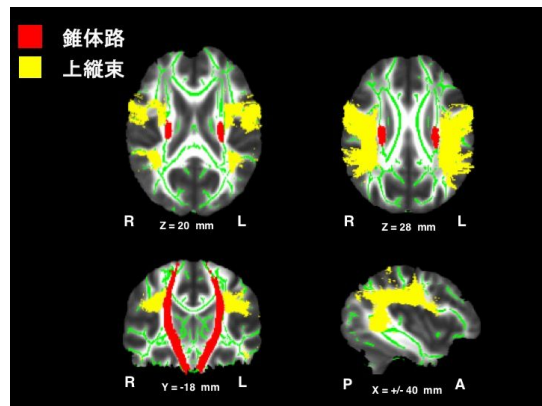
脳内神経線維の評価が可能なMRI撮像法である拡散テンソル法(DTI)を主要な画像診断法として用いた。脳卒中患者を多く診療する市中病院にて急性期(発症約2-3週)にDTIを撮像した。高い再現性で脳画像の定量的評価を行うため、コンピュータによる自動化プログラムによる解析を行った(標準脳変換と脳地図テンプレート解析を含む)。脳卒中による神経線維損傷の指標として、脳内の様々な線維束(例:錐体路、上縦束)のFractional Anisotropy(FA)値を算出し、病巣半球側と非病巣半球側の比(rFA)を用いた。そして発症後数ヶ月頃の症状とrFAの関連を解析した。

無視症候群は高次脳機能障害の一部である。これまでのDTI研究で、高次脳機能障害と神経線維障害の関連を定量的に扱った研究は少ない。この課題に取り組むため、**1) FA画像と高次脳機能障害を定量的に解析する手法の開発、2) 高い再現性で患者個人のレベルで神経障害部位を描出する手法の開発、3) 患者背景を描いた患者群で、無視症状の有無の2群間比較で神経線維損傷と症状の関連**

**を明らかにすること、4) 症例ごとの無視症状の詳細と神経線維損傷についてさらに検討を加えること、の4つの領域**に分けて研究遂行を試みた。

4. 研究成果

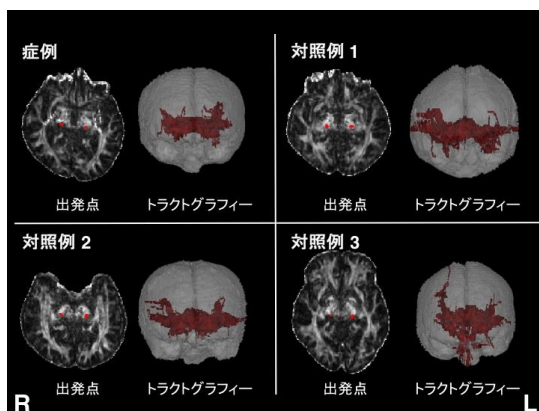
- (1) 脳梗塞患者において、FA脳画像と高次脳機能障害の定量解析を行った。脳内を上下方向に走行する投射線維(例:錐体路)の損傷は上肢下肢機能障害との関連が強い一方、脳内を前後方向に走行する連合線維(例:上縦束)の損傷は高次脳機能障害、すなわち認知機能の障害に関連が深いことを見出した。これらを2編の原著論文(Koyama & Domen, Prog Rehabil Med 2016, Koyama & Domen, J Stroke Cerebrovasc Dis 2017)として公表し、無視症候群のデータ解析の方法論の根拠とした。



Koyama & Domen, J Stroke Cerebrovasc Dis 2017 より改変引用: 略号は後述

- (2) 無視症候群の症状は一樣ではなく、細部が異なる。視野の左半分に注意が向きにくい症例(例:左側から声をかけられても気がつかない)がある一方、動作対象物の左側を見落としてしまう症例(例:食事トレーの左半分を食べ残す)がある。症例ごとに神経線維の損傷部位と症状の関連の詳細を検討する必要がある。この解析にはDTIデータを解析することにより近似的に神経線維束を描出する

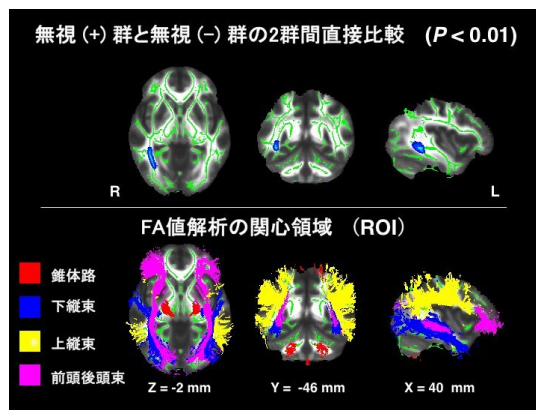
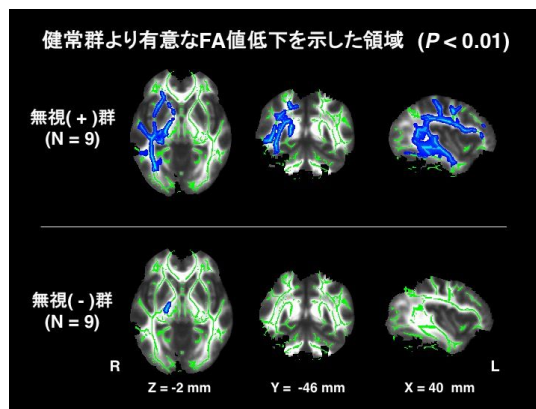
手法であるトラクトグラフィーが適している。このトラクトグラフィー解析では描出する神経線維の出発点を定める必要がある。これまでの研究では、主に数人の解析者の目視の大きな一致により出発点が定められてきた。しかし、それでは解析に恣意性が入り込む余地が残る。本研究グループは、個々の症例の脳画像を一旦解剖学的標準脳に変換した上、その逆方向の変換を標準脳上の脳地図に施すことにより、正確な再現性をもって神経線維束描出の出発点を定める手法を開発した。この手法を応用し、脳出血後遺症として聴力障害を呈する患者の病巣診断（両側聴放線の途絶）の症例報告として公表した（Koyama & Domen, Prog Rehabil Med 2016 a）。無視症候群の症例ごとの詳細な分析にこの方法を応用する際の文献的根拠とした。



Koyama & Domen, Prog Rehabil Med より改変引用

(3) 無視症候群（半側空間無視を含む）を呈する脳卒中患者は、重篤な上肢下肢の麻痺等の運動機能障害を伴うことが多い。これらの患者において、大脳半球の連合線維だけでなく、投射線維も大きく損傷されている場合がほとんどである。臨床現場に即した環境で無視症候群の病態を解明するためには、上肢下肢の運動障害がほぼ同等であり、無視症状の有無で対比可能な 2 群間でのデータの比較が必要である。無視症候群は主に右半球病巣に見られる症状である。脳卒中のうち、出血病変は、解析の関心領域に出血病巣に由来するヘモジデリン沈着によるアーチファクトが考えうる。以上の観点から、対象を**右半球の脳梗塞患者 18 例**とした。このうち**9 例が無視症状を伴い（無視（+）群）、残り 9 例は伴わない（無視（-）群）**ものであった。患者の上肢、手指、下肢の麻痺症状をBrunnstrom Stage（BRS、完全麻痺 1 点 - 症状なし 6 点）で、日常生活動作を

Functional Independence Measure（FIM）で評価した。FIM は通例、13 個の運動項目の合計点（最低 13 点 - 最高 91 点）と、5 つの認知項目の合計点（最低 5 点 - 最高 35 点）の 2 つの要素が表記される。症状の 2 群間比較では、FIM 認知項目合計を除いて 2 群間に統計的有意差は検出されなかった（上肢下肢の麻痺の程度等はほぼ等しい）。これらの患者のそれぞれの群で DTI-FA 画像について解析を行ったところ、**無視を伴う群（無視（+））では連合線維（上縦束、下縦束、前頭後頭束を含む）と投射線維（錐体路）の神経損傷が明らかであった**。その一方、無視を伴わない群（無視（-））では、投射線維（錐体路）に局限した神経損傷が見られた。



	無視（+）	無視（-）	P 値
BRS 上肢	3.44 ± 1.81	4.67 ± 1.22	0.058
BRS 手指	3.56 ± 1.88	4.22 ± 1.87	0.217
BRS 下肢	4.78 ± 1.30	5.22 ± 0.83	0.202
FIM 運動項	68.5 ± 11.1	77.3 ± 10.8	0.052
FIM 認知項	28.1 ± 3.1	32.9 ± 3.4	<b>0.003</b>
錐体路 rFA	0.918 ± 0.080	0.931 ± 0.023	0.314
上縦束 rFA	0.913 ± 0.077	0.966 ± 0.027	<b>0.040</b>
下縦束 rFA	0.899 ± 0.043	0.929 ± 0.017	<b>0.039</b>
前頭後頭束	0.944 ± 0.076	0.994 ± 0.028	<b>0.044</b>

rFA の計算により定量化がなされたデ

ータについて、t-test を用いて 2 群間比較を行った。錐体路 rFA 値について、2 群間の比較に統計的有意差は見られなかった。その一方、脳の前後方向に走行する上縦束、下縦束、前頭後頭束の rFA 値は、無視(+)群で統計的有意に低かった。このように画像の 2 群間直接比較に合致した結果が得られた。これらの知見が得られたことにより、研究の目的の一部は達成された。これらの知見について、研究期間終了後に英語論文として公表する予定である。

- (4) 無視症候群を示した症例ごとに症状の詳細と神経線維損傷を検討することについて、研究期間終了までに達成できなかった。解析手法は前述のように既に確立されており、解析の対照となるデータは既に揃っている。今後も研究を継続する。

#### 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 3 件)

Koyama T. and Domen K.,  
Diffusion-tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus correlates with FIM-cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction, J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 26:1704-1711, 2017 (査読有)

Koyama T. and Domen K.,  
Reduced diffusion tensor fractional anisotropy in the left arcuate fasciculus of patients with aphasia caused by acute cerebral infarct, Prog. Rehabil. Med., 1, 20160008, 2016 (査読有)

Koyama T. and Domen K.,  
A Case of Hearing Loss after Bilateral Putaminal Hemorrhage: A Diffusion-tensor Imaging Study, Prog. Rehabil. Med., 1, 20160003, 2016 (査読有)

[学会発表](計 7 件)

Kazuhisa Domen, A Pilot Randomized controlled trial of Constraint Induced Movement Therapy combined with Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Neuromuscular Stimulation, 2018年2月8日、10th World Congress for Neurorehabilitation、Renaissance,

Mumbai Convention Centre Hotel (ムンバイ・インド)

小山 哲男、脳卒中患者の帰結予測-ADL、拡散テンソル脳 MRI、自宅復帰-、(教育講演) 第 1 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2017 年 10 月 28 日 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

Tetsuo Koyama, Kazuhisa Domen, DTI-FA in superior longitudinal fasciculus correlates with FIM-cognition in cerebral infarct cases、第 54 回日本リハビリテーション医学会、2017 年 6 月 9 日 ホテルグランヴィア岡山(岡山県・岡山市)

小山 哲男、脳卒中予後診断 ~二足歩行、上肢機能、言語機能~、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)、2017 年 05 月 27 日 兵庫医科大学(兵庫県・西宮市)

小山 哲男、脳卒中患者の予後予測、福岡県作業療法士協会 身体分野研修会(招待講演) 2016 年 11 月 6 日 聖マリア学院大学(福岡県・久留米市)

小山 哲男、脳卒中患者の帰結予測、第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会(招待講演) 2016 年 6 月 10 日 京都国際会議場(京都府・京都市)

小山 哲男、道免 和久、MCA 領域脳梗塞例の左半側空間無視と MRI 拡散テンソル法上縦束 FA 値の関連、第 53 回日本リハビリテーション医学会、2016 年 6 月 10 日 京都国際会議場(京都府・京都市)

#### 6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

道免 和久 (DOMEN, Kazuhisa)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50207685