

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10327

研究課題名(和文) 外傷性脳損傷後遺症の包括的理解 - 4つの症候群としての検討 -

研究課題名(英文) A study to understand traumatic brain injury from multiple aspects, as a complex of 4 syndromes.

研究代表者

上田 敬太 (Ueda, Keita)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：60573079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：交通事故などの外傷で生じる脳損傷について、損傷後に生じる脳体積の変化、あるいは白質の結合性の変化などの検討を行った。結果として、急性期の重症度に相関する脳幹体積の低下、脳梁から灰白質への結合性の低下、表在静脈系への排出速度の低下などを認め、外傷性脳損傷後に生じる脳体積変化が、様々な機序によって生じることが示された。今後より詳細な脳神経画像を用いた検討や、後遺症との関連の検討などが望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、外傷性脳損傷後に生じる脳萎縮について、いくつかの異なる観点から研究を行い、結果として外傷性脳損傷後に生じる脳体積、脳室体積変化が、少なくとも3つの異なる機序から生じていることを明らかにした。本研究は、外傷性脳損傷の予後予測に寄与し、また背景病態ごとの治療的介入について検討する基盤的な情報を提供することになったと考えられる。交通外傷に伴う外傷性脳損傷は近年社会問題となっており、本研究は外傷性脳損傷者の社会復帰への一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated brain volume reduction and connectivity changes after traumatic brain injury mainly caused by traffic accident. The volume reduction in brain stem was closely related with the severity in acute stage of brain injury. Connectivity between corpus callosum and several grey matter region was revealed but there was no significant correlation between FA value of the fiber and its corresponding grey matter volume. By lag mapping method, it was suggested that venous resistance was elevated in superficial venous system after brain injury and it has some effect on ventricular dilation. In summary, after traumatic brain injury, some different pathological changes occurred and had effect on grey matter, white matter and ventricle volumes. In future, further investigation with 7T MRI and brain damage effect on the symptoms would be necessary.

研究分野：神経心理学

キーワード：外傷性脳損傷 神経心理学 高次脳機能障害 神経画像

1. 研究開始当初の背景

高次脳機能障害者の社会復帰を阻害する因子としては、認知機能障害以外に、睡眠障害、易疲労性、頭痛などの非特異的な症状が大きく関連していることが知られている。このような非特異的な症状については、その神経基盤や発生機序についてはほとんど検討されておらず、その器質的な背景についても検討は進んでいない状況であった。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの研究結果を踏まえ、易疲労性や睡眠障害といった有病率の高い症状に検討を広げ、上記の から のそれぞれの後遺症症候学について検討を深めることを目的とした。

3. 研究の方法

3 - 1 対象

京都大学医学部附属病院脳神経外科神経心理外来・精神神経科外来に通院中の外傷性脳損傷症例で受傷後6か月以上経過した慢性期例を対象とした。また、過去に他の頭部外傷、あるいは神経疾患・精神疾患、薬物乱用の既往がある症例は除外した。

なお、本研究は京都大学医学部の設置する医の倫理委員会の承認を受け、行われた。

3 - 2 評価方法

構造画像：3TMRI、7TMRI、PET 検査：アミロイドPET、TauPET

PET 検査は滋賀県立総合病院研究所の協力のもと、同研究所において行う。

Amyloid 蛋白プローブとしては、新しいアミロイド蛋白プローブである 18F-FPYBF-2 を用いた。

神経心理検査：Wechsler Adult Intelligence Scale -III, Wechsler Memory Scale revised、介護負担尺度として Zarit 介護負担尺度、精神症状の指標として Neuropsychiatry Inventory (NPI)前頭葉機能障害による行動異常の尺度である Frontal Assessment Behavior Scale (FrSBe)、および apathy scale、Beck Depression Inventory (BDI)-II の取得を行った。

3 - 3 解析方法

3 - 3 - 1 アミロイドPET画像の解析

Standardized uptake value ratio (SUVR)は、過去の報告と同様に小脳の平均 standardized uptake value (SUV)で関心領域の SUV を割ることで算出した。

3 - 3 - 2 7TMRI の解析

7TMRI は京都大学医学部に設置されている 7TMRI 装置を用い、MP2RAGE, QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) 法、resting state functional MRI, Diffusion weighted image (DTI)の撮像を行った。

画像再構成法

QSM; in house script with several functions from SEPIA, MEDI, STI suite, and SEGUE softwares

3 - 3 - 3 脳幹体積の萎縮についての検討

脳幹体積の検討については 3TMRI(TimTrio Siemens 社)で撮像した T1MPRAGE 画像を、画像解析フリーウェアである Freesurfer 6.0 を用いて解析した。これまで健常者についても脳幹体積の MRI 研究はあまり存在しないため、まず当教室でこれまで収集した健常被験者の画像を用い、脳幹体積への頭蓋内容積、男女差、年齢の影響を検討し、頭蓋内体積から脳幹体積を推測する計算式を導出した。この式を用いて、び漫性軸索損傷患者の頭蓋内容積から、萎縮がなければその値となるであろう推定脳幹体積を計算し、実測値と比較することで、脳幹体積の減少率を算出した。

3 - 3 - 4 3TMRI DTI 画像を利用した connectome 解析

3TMRI の DTI 画像を用いて、脳梁を膝部、体部、膨大部の 3 つにわけ、それぞれを ROI とし、脳梁と大脳皮質・深部灰白質を結ぶ白質線維について FA 値を用いた connectome 解析を行った。大脳皮質は SPM で使用可能な Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas を用いて 90 の領域に分け、検討を行った。ネットワーク解析はメルボルン大学で開発された network-based statistics(NBS)を利用し、family wise error $p < 0.05$ として検討を行った。また、その際に、年齢と性別については交絡因子として除外した。

3 - 3 - 5 ラグマップ法による解析

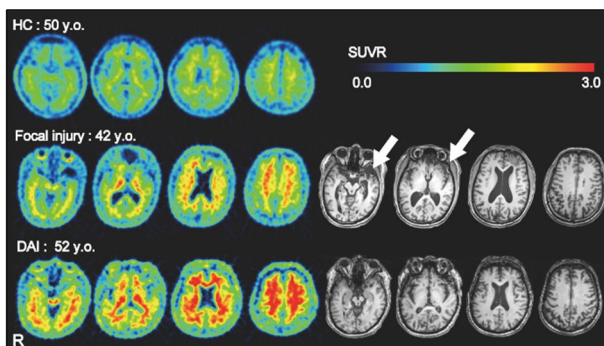
外傷性脳損傷後には、脳室の拡張が生じることが従来知られている。しかしながら、脳室の拡張が、脳実質の萎縮によるものなのか、あるいは水頭症と同様の機序が存在するののかについては、従来見解が分かれていた。そこで、resting state fMRI の信号のうち、従来血流によるノイズとして cancel out されていた成分である low frequency oscillation の成分を用い、表在静脈系、深部静脈系に還流する脳血流の lag (相対的時間差) を画像化する lag mapping の手法を用いて、脳血流と脳萎縮、脳室の拡張、年齢の影響について検討を行った。

4 . 研究成果

4 - 1 アミロイド PET 画像の解析

脳損傷群 20 名(局所脳損傷 12 名 び漫性軸索損傷 8 名)、PET の健常対象群 30 名を用いて、検討を行った。図に示す通り、健常群と異なり、脳損傷群では大脳皮質、および深部白質の両者にアミロイドの沈着を認めた。平均 SUVR 値については、び漫性軸索損傷群においてのみ、後頭葉および側頭葉皮質へのアミロイドの沈着が、健常群と比較して有意に高いことが判明した。

図 1 各群の代表的なアミロイド PET (SUVR)画像



なお、この結果については現在学術雑誌に投稿準備中である。

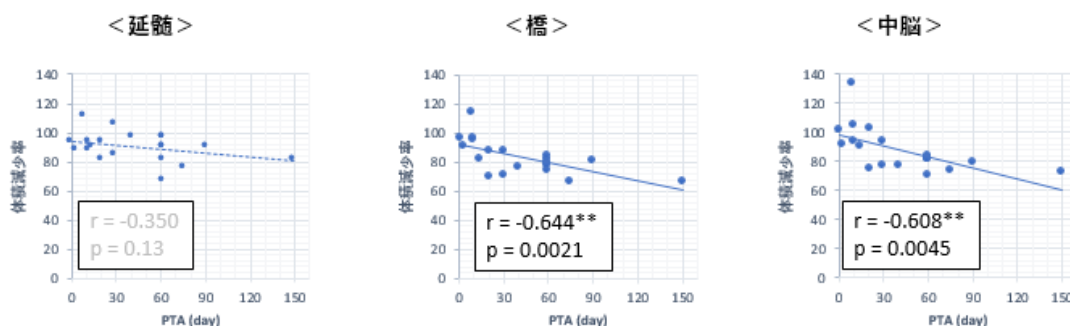
4 - 2 7TMRI の解析

7QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) 法で得られたヘモジデリンの定量値を用いて、常磁性、反磁性の Susceptibility Map-Weighted Image (SMWI) を作成した (図 3)。常磁性体を強調した画像では、脳幹の黒質が他の領域とはっきり区別して描出され、図に示すび慢性軸索損傷例では黒質が左右差をもって描出された。

4 - 3 脳幹体積の萎縮についての検討

被験者の ICV の値を用いて、各領域の推定値を計算し、実測値で割ることで慢性期のび慢性軸索損傷群における脳体積の萎縮率を算出した (表 4)。被験者によって差はあるものの、平均するとび慢性軸索損傷群では全脳幹体積では 14.6% の萎縮率が認められた。また、外傷後健忘期間との有意な相関を認めた。

図 2 脳幹体積減少率と外傷後健忘期間の相関



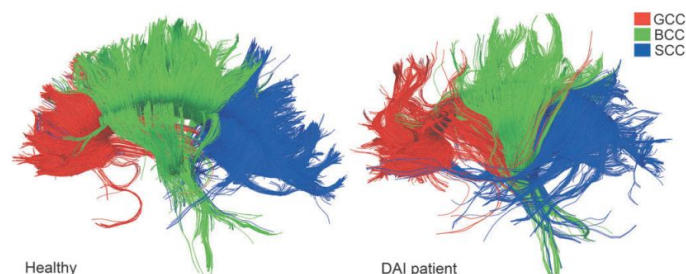
なお、この結果については現在学術雑誌に投稿準備中である。

4 - 4 3TMRI DTI 画像を利用した connectome 解析

図 5 に健常被験者およびび慢性軸索損傷 (DAI) 患者の代表例を提示する。一見してわかる通り、DAI 患者では、FA 値のみならず、白質繊維束の量自体が低下していた。図 6 は network analysis の結果である。図に示す通り、灰白質領域ごとの結合性については、19 領域で患者群における結合性の低下を認めた。結合性の低下を認めた灰白質における皮質厚と白質 FA 値との関連の検討では、有意な関連性を認めなかった。

図 3 膝部・体部・膨大部を ROI とした白質線維走行の描出

(GCC:脳梁膝部 BCC:脳梁体部 SCC:脳梁膨大部)



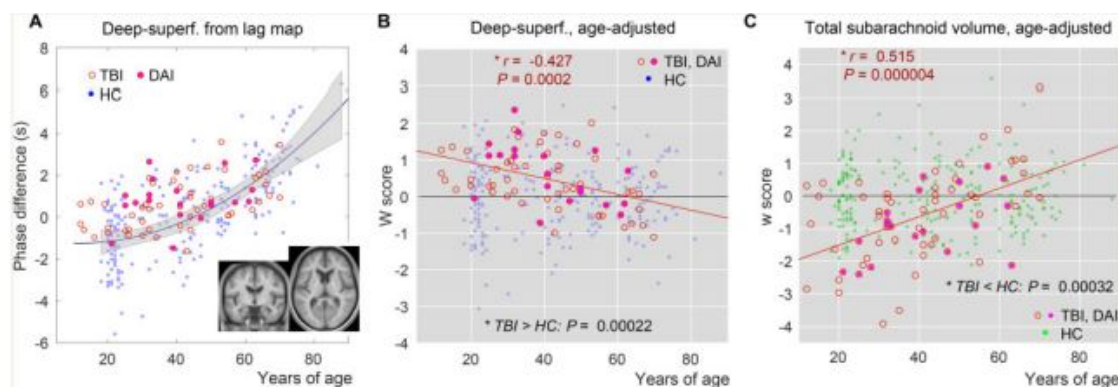
4 - 5 3TMRI resting state functional MRI (fMRI) を利用したラグマップ法による解析

正常加齢に伴い、脳血流の静脈系への排出速度が低下し、そのことが正常圧水頭症の一

因になっていることがすでにわれわれの過去の検討で示されているが、本研究においては、外傷性脳損傷群において、その年齢効果が、健常群と比較して若年時から生じていること、若年発症例程それが顕著であることが示された。表在静脈系、深部静脈系で比較すると、表在静脈系で静脈系への排出遅延が生じていることが明らかとなった(図6)。

図4 lag map 法による表在・深部静脈系への排出速度の比較

- A 各群における表在静脈系と深部静脈系への排出速度の差
- B 表在静脈系への排出遅延への年齢の影響
- C くも膜下腔体積への年齢の影響



5 考察

本研究はいくつかの点で非常に重要なことを明らかにした。1つは、従来教科書的に言われているような、「外傷性脳損傷の白質損傷に伴い、その軸索が結合している皮質領域が萎縮する」というような単純な機序で脳萎縮が生じているのではないということである(結果4-4)。次に、脳萎縮は単に神経細胞の減少のみによって生じるのではなく、おそらく静脈圧の上昇から生じる静脈排出遅延(特に表在静脈系への排出遅延)が関連し、正常加齢によって生じるこの効果が、外傷性脳損傷者では脳損傷後早期から生じ始めていること(結果4-5)。最後に、脳幹の体積低下は、そのような効果ではなく急性期の外傷の重症度との関連が深いこと(結果4-3)である。

また、神経細胞そのものの減少については、アミロイドPETを用いることで、その機序の解明を試みたが、少なくとも今回の研究の対象例では、局所損傷例でのアミロイド沈着は認めず、び慢性軸索損傷群においてのみ、側頭葉、後頭葉にアミロイドの沈着を認める結果となった。ただし、変性疾患で用いる小脳のSUVR値については、び慢性軸索損傷では小脳の萎縮も生じるため、結果に影響を与える可能性もあり、今後何らかの改善が必要であると考えられた。

外傷性脳損傷後には、灰白質、白質、動脈—静脈それぞれに対して、異なった機序での慢性的な影響があることが本研究で示唆される。今後、経時変化や機能との関連などを含め、さらなる検討が必要となる。また、7TMRIの予備的検討では、特に白質や脳幹の外傷後変化について、より詳細に検討できる可能性が見いだされ、今後症例を増やし、検討することが必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ubukata Shiho, Oishi Naoya, Sugihara Genichi, Aso Toshihiko, Fukuyama Hidenao, Murai Toshiya, Ueda Keita	4. 巻 36(7)
2. 論文標題 Transcallosal Fiber Disruption and its Relationship with Corresponding Gray Matter Alteration in Patients with Diffuse Axonal Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 1106-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/neu.2018.5823	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 Ohashi Yoshihiro, Kochiyama Takanori, Tsuneyoshi Katsuya, Ohigashi Yoshitaka, Murai Toshiya, Ueda Keita	4. 巻 29
2. 論文標題 Functional connectivity during monitoring for visuomotor incongruence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 917～923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNR.0000000000001053	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 Yassin Walid, Callahan Brandy L., Ubukata Shiho, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ueda Keita	4. 巻 31
2. 論文標題 Facial emotion recognition in patients with focal and diffuse axonal injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Injury	6. 最初と最後の頁 624～630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02699052.2017.1285052	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 Aso Toshihiko, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ubukata Shiho, Urayama Shin-ichi, Ueno Tsukasa, Fujimoto Gaku, Thuy Dinh Ha Duy, Fukuyama Hidenao, Ueda Keita	4. 巻 epub
2. 論文標題 A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awaa125	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3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上田敬太
2. 発表標題 外傷性脳損傷に対する精神科の役割
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田敬太
2. 発表標題 脳損傷患者における社会行動障害 情動関連症状（特に怒り）を中心に
3. 学会等名 平成29年度第1回支援コーディネーター会議（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田敬太
2. 発表標題 脳損傷患者における攻撃性の臨床的特徴
3. 学会等名 攻撃性の脳内基盤 基礎と臨床 AMED脳科学研究推進プログラム「意思決定」社会行動選択に必要なマーズセット意思決定回路機構の解明（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	杉原 玄一 (Sugihara Genichi) (70402261)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	