

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 27 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282168

研究課題名(和文)脳卒中患者の予後予測～拡散テンソル法FA値を用いた数式モデルの構築～

研究課題名(英文)Diffusion-tensor imaging for stroke outcome prediction: fractional anisotropy prediction models

研究代表者

小山 哲男 (Koyama, Tetsuo)

兵庫医科大学・医学部・その他

研究者番号：40538237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中患者を対象として、発症約2-3週後に拡散テンソル法脳MRI(DTI)を撮像した。神経障害の指標として錐体路のFractional Anisotropy (FA) 値を算出し、発症後数ヶ月頃の長期予後との関連を解析した。FA値の低下の程度と片麻痺症状、日常生活の自立度は比例する関連にあること、その程度は、上肢と手指で強い(相関係数:0.63-0.78)こと、下肢で中等度(相関係数:0.59-0.63)であること、日常生活の自立度では弱いこと(相関係数:0.28-0.44)の知見を得た。DTIは脳卒中患者の予後予測、とりわけ上肢機能の予測に役立つことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The relationships between fractional anisotropy (FA) of MRI diffusion-tensor imaging (DTI) and long-term outcome were assessed in patients after stroke. DTI data were obtained on days 14-18 and FA within the corticospinal tracts were calculated. Motor outcome of hemiparesis was evaluated using Brunnstrom stage (BRS) for separate shoulder/arm, hand, and lower extremity functions when patients were discharged from a long-term rehabilitation facility (2-7 months after onset). FIM-motor data were also scored. The ratio of FA in the affected hemisphere to those in the unaffected hemisphere (rFA) was assessed in relation to BRS and FIM-motor data. Analysis revealed tight relationships between rFA and upper extremity function (R, 0.63-0.78) and moderate relationships between rFA and lower extremity function (R, 0.59-0.63). The relationships between rFA and FIM-motor were less evident (R, 0.28-0.44). DTI-FA values may be useful for the prediction of long-term outcomes of stroke patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脳卒中 予後予測 帰結 画像 核磁気共鳴画像 麻痺

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は罹患患者が多く、また手足の麻痺等の機能障害の後遺症とすることが少なくない。これら患者の機能改善のためにリハビリテーションが行われる。効率的なリハビリテーションのために、個々の脳卒中患者について、どの程度の回復が見込めるのか見当をつけること、すなわち予後予測が必要である。

近年の画像診断技術の進捗は著しい。とりわけ脳 MRI 拡散テンソル法 (DTI) は、従来困難であった脳内の神経線維損傷の定量的評価を可能としている。また近年、脳卒中患者において、栄養管理と長期予後が密接に関連することが解明されつつある。定量的なレベルで、脳卒中予後予測に DTI を用いる手法を確立すること、脳卒中患者の長期予後と密接に関連する急性期の栄養管理の基礎的知見を得ることを目的に、一連の研究を開始した。

2. 研究の目的

- (1) DTI を用いて、脳卒中の予後予測を定量的に行う手法を開発すること。
- (2) 脳卒中患者の急性期の栄養管理について、基礎的なデータを得ること。

3. 研究の方法

- (1) **DTI と長期予後の関連研究:** 脳卒中患者を多く診察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)。脳卒中による神経障害の指標として錐体路の Fractional Anisotropy (FA) 値を算出し、発症後数ヶ月頃の長期予後との関連を検討した。脳卒中の病型である脳梗塞、脳出血を別のデータベースとして扱った。
- (2) **脳卒中患者の栄養管理の基礎的研究:** 急性期の脳卒中の患者の治療にあたる Stroke Care Unit において、酸素代謝計を用いて安静時基礎代謝量の評価を行った。脳卒中の病型である脳梗塞、くも膜下出血を別のデータベースとして扱った。

4. 研究成果

- (1) **脳梗塞患者の長期予後と錐体路 FA 値の関連:** 脳梗塞 16 症例を対象に、発症 2-3 週目に DTI 撮像を行った。神経障害の指標として手足の運動を支配する主要な運動神経線維束である錐体路の Fractional Anisotropy (FA) 値を算出した。病巣半球側と非病巣半球側の FA 値の比 (rFA) を求め、神経障害の指標

とした。発症後 6 ヶ月頃の長期予後について、片麻痺症状を Brunnstrom Stage (BRS) で、日常生活動作の自立度を FIM-Motor Score で評価した。rFA と BRS 及び FIM-Motor Score の関係を Spearman の相関係数で解析した。その結果、錐体路 rFA 値は、上肢(相関係数:0.69)、手指(相関係数:0.58)および下肢(相関係数:0.62)の麻痺の重症度と中程度の相関を示した。その一方、rFA と日常生活動作の自立度の関連は統計的に有意に至らなかった。脳梗塞症例において、DTI は上肢下肢の長期予後の予測に応用できる可能性を示唆する知見である(掲載論文: Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.2014)。

(2) **脳出血患者の長期予後と大脳脚 FA 値の関連:**

脳出血 40 症例を対象に、発症 2-3 週目に DTI 撮像を行った。神経障害の指標として手足の運動を支配する主要な運動神経線維束である錐体路、とりわけ大脳脚の Fractional Anisotropy (FA) 値を算出した。前述の脳梗塞例と同様に、病巣半球側と非病巣半球側の FA 値の比 (rFA) を求め、神経障害の指標とした。発症後 2-7 ヶ月頃の長期予後について、片麻痺症 (BRS) と日常生活動作の自立度 (FIM-Motor Score) を評価し、rFA との相関を解析した。その結果、大脳脚 rFA 値は、上肢 (相関係数:0.70)、手指 (相関係数:0.78) および下肢 (相関係数:0.63) の麻痺の重症度と強く相関した。rFA と日常生活動作の自立度の相関は中等度 (相関係数:0.44) であった。DTI-FA は脳出血例の長期予後、とりわけ上肢機能の予測に有用であることを強く示唆する知見である。(掲載論文: Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.2015)

(3) **脳梗塞急性期患者の安静時基礎代謝量の推定式の正確性:**

脳梗塞患者 30 例を対象に、安静時基礎代謝量を計測した。計測された実測値と、既存の 6 つの代表的な基礎代謝量予測式 (Harris-Benedict 式、Mifflin 式、Owen 式、日本のための簡易式、Wang 式、Cunningham 式) による計算値を二乗平均平方根法により比較し、6 つの予測式の正確性を評価した。その結果、Harris-Benedict 式が最も正確であった ( $\pm 99$  kcal)。Owen 式と日本人のための簡易式は過大評価、Mifflin 式では女性において過少評価の傾向が見られた。Harris-Benedict 式は、本邦の臨床現場で広く用いられている栄養管理の指標のひとつである。しかしこれは西洋人の 70 歳以下の母集団で開発されたものであり、疾患をもつ日本人高齢者への

応用はこれまで検証されていなかった。今回の知見は、本邦の急性期の脳梗塞例において、Harris-Benedict 式が応用可能である根拠を示すものである(掲載論文: Nagano, Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.2015)。

- (4) **くも膜下出血患者の急性期の安静時基礎代謝の亢進:** くも膜下出血 12 例(コイル塞栓術による急性期治療)と、上述の脳梗塞患者 30 例の安静時基礎代謝量を比較した。その結果、くも膜下出血例では、安静時基礎代謝が約 15%(中央値)亢進していた。くも膜下出血患者には主に二つの急性期治療がある。比較的侵襲の大きい開頭クリッピング術と、より侵襲の小さいコイル塞栓術である。今回の結果より、侵襲の小さい手法を選択した場合でも、くも膜下出血患者の安静時基礎代謝は亢進していることが示された。前述の研究で、脳梗塞患者では健常者と同様に Harris-Benedict 式を用いた栄養管理が可能であることが示された。一方、急性期くも膜下出血は、それより多くの熱量を必要とした。脳卒中の病型に応じた栄養管理の必要性を示唆する知見である(掲載論文: Nagano, Koyama et al. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.2016)。

#### 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 4 件)

Nagano, A., Yamada Y., Miyake H., Domen K. and Koyama T., Increased resting energy expenditure after endovascular coiling for subarachnoid hemorrhage, J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 25, 813-818, 2016 (査読有)

Nagano, A., Yamada Y., Miyake H., Domen K. and Koyama T., Comparisons of predictive equations for resting energy expenditure in patients with cerebral infarct during acute care, J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 24, 1879-1885, 2015 (査読有)

Koyama T., Marumoto K., Uchiyama Y., Miyake H. and Domen K., Outcome assessment of hemiparesis due to intracerebral hemorrhage using diffusion tensor fractional anisotropy, J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 24, 881-889, 2015 (査読有)

Koyama T., Marumoto K., Miyake H. and

Domen K., Relationship between diffusion-tensor fractional anisotropy and long-term motor outcome in patients with hemiparesis after middle cerebral artery infarction, J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 23, 2397-2404, 2014 (査読有)

[学会発表](計 11 件)

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, 脳梗塞急性期患者における基礎代謝量の推定式:日本人のための簡易式の修正の試み、第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2016 年 6 月 9 日 京都国際会議場(京都府・京都市)

Tetsuo Koyama, Ayano Nagano, Yoshitaka Yamada, Hiroji Miyake, Kazuhiisa Domen, Predictive accuracy of the Harris-Benedict equation in patients with cerebral infarct during acute care, The 10th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (国際学会, 2016 年 5 月 30 日 Kuala Lumpur (Malaysia))

小山 哲男, 永野 彩乃, 三宅 裕治, 道免 和久, 脳梗塞急性期における基礎代謝量推定式の正確性、第 41 回日本脳卒中学会、2016 年 4 月 15 日 ロイトン札幌(北海道・札幌市)

小山 哲男, 道免 和久, 脳出血患者の回復期退院時の帰結:脳画像 DTI-FA 値と症状の関連、第 52 回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 専門医・臨床認定医生涯教育研修会(招待講演) 2015 年 5 月 28 日 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)

小山 哲男, 拡散テンソル法脳 MRI と脳卒中患者の長期予後、第 54 回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 専門医・臨床認定医生涯教育研修会(招待講演) 2015 年 4 月 18 日 大阪市立住まい情報センター(大阪府・大阪市)

小山 哲男, 道免 和久, 脳卒中患者の

回復期退院時の帰結と脳 MRI 拡散テンソル法 Fractional Anisotropy 値の関連、第 40 回日本脳卒中学会、2015 年 3 月 27 日 リーガロイヤルホテル広島（広島県・広島市）

小山 哲男、道免 和久、大村 武久  
拡散テンソル法 MRI 脳画像 FA 値と脳梗塞片麻痺患者の長期予後の関連、第 18 回リハビリテーション・ケア合同研究大会、2014 年 11 月 6 日 長崎ブリックホール（長崎県・長崎市）

小山 哲男、道免 和久、Relationships between DTI-FA and long-term outcome of hemiparesis in patients after cerebral infarct、第 51 回日本リハビリテーション医学会、2014 年 6 月 5 日 名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）

小山 哲男、丸本 浩平、道免 和久、MRI 拡散テンソル法（DTI）FA 値と脳梗塞片麻痺症状の関連、第 50 回日本リハビリテーション医学会、2013 年 6 月 14 日、東京国際フォーラム（千代田区・東京都）

## 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

内山 侑紀（UCHIYAMA, Yuki）  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号：50725992

足立 清香（ADACHI, Sayaka）  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70731694