

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08090

研究課題名(和文) 交通事故後高次脳機能障害：Advanced MRによる認定サポートシステムの構築

研究課題名(英文) Higher brain dysfunction after traffic accidents: Establishment of a certified support system by Advanced MR.

研究代表者

高橋 昭喜 (Takahashi, Shoki)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80148874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：交通事故後の高次脳機能障害は、強い衝撃による軸索(神経線維)の広範囲の損傷(びまん性軸索損傷)によって起こる。理学所見は乏しく、慢性期まで気づかれないことがある。びまん性軸索損傷の画像診断は急性期には従来のMRIで可能であるが、慢性期には検出率が低く、有効な撮像法は確立していない。本研究ではAdvanced MRIを用い高次脳機能障害の診断が可能かどうかを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、誰もが被害者、加害者になりうる交通事故後の高次脳機能障害を対象としている。高次脳機能障害は周りの人にも気づかれにくく、理解もされにくいため多くが精神疾患に苦しみ、離職率も高い(J Head Trauma Rehab et al. 2003)。本研究で慢性期であっても的確に病巣が指摘されれば、自賠責認定につながり、適切な治療、社会的支援が可能となり波及効果は大きい。

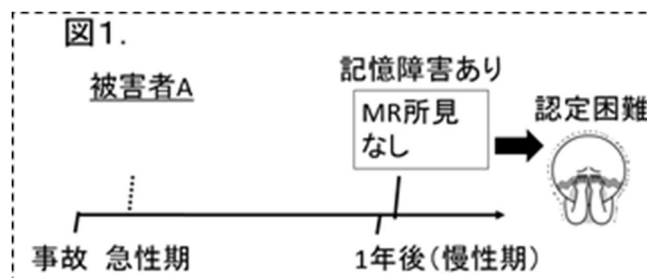
研究成果の概要(英文)：Higher brain dysfunction following a traffic accident is caused by extensive damage to axons (nerve fibers) (diffuse axonal damage) due to a strong impact. Physical findings are poor and may not be noticed until the chronic phase. Conventional MRI can be used to diagnose diffuse axonal injury in the acute phase, but the detection rate is low in the chronic phase, and effective imaging methods have not been established. In the present study, we examined the possibility of using advanced MRI to diagnose higher brain dysfunction.

研究分野：高次脳機能障害

キーワード：交通外傷 高次脳機能障害 MRI

1. 研究開始当初の背景

交通事故後の高次脳機能障害は、事故の強い外力により脳の軸索(神経線維)が広い範囲で断裂すること(びまん性軸索損傷)によっておこる後遺障害であり、自賠責により認定される。理学所見は乏しく、障害を持っていることが外見上分かりにくいいため、数年後(慢性期)まで気づかれないことも多い。急性期に画像診断を受けずに、慢性期にな



ってしまうと、高次脳機能障害の認定は困難になる。なぜなら、びまん性軸索損傷は事故後、急性期にはMRIで異常所見が認められても、慢性期には認められなくなる(2015年北米放射線学会受賞)。しかしながら自賠責認定は、認定の条件として、「画像で異常所見が認められる」ことを求めているのである。びまん性軸索損傷の画像診断は急性期には従来のMRI(T2強調画像、拡散強調画像など)で可能であるが、従来法では慢性期には検出率が低いのが現状である。近年、Advanced MRIとして軸索損傷に伴う出血を検出する磁化率強調像と軸索損傷に伴う軸索密度低下を検出する軸索画像が開発された。特に軸索画像は、従来、一定の方向に向かって連続する神経線維を画像化したものとして用いられてきた拡散テンソル画像(diffusion tensor image: DTI)から得られる異方性のみを示すパラメータに比べ、軸索の方向散乱の程度(散らばり)や軸索密度(詰まり具合)、脳脊髄液の拡散の程度を定量化できることが特徴である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Advanced MRIを用いて高次脳機能障害の診断サポートシステムを構築、検証することである。

Advanced MRIの軸索画像は、軸索の方向散乱の程度(散らばり)や軸索密度(詰まり具合)、脳脊髄液の拡散の程度を定量化できる手法である。それらの定量値から、年齢予測が可能なことや局所皮質形成異常に伴う近傍の白質の軸索密度低下の検出への応用可能なことが近年報告されてきた(Zhang H et al. Neuroimage 2012)。一方、びまん性軸索損傷は事故の強い外力により脳の軸索(神経線維)が広い範囲で断裂する病態で、病理学的には出血を伴い、受傷後2-3週で消失し、その後はWaller変性に伴い軸索密度が低下する。我々は出血の検出が可能な磁化率強調画像に加え、軸索の密度そのものを測定することが可能な軸索画像を応用することにより、慢性期のびまん性軸索損傷を検出可能なのではないかと考えた。本Advanced MRIを慢性期のびまん性軸索損傷検出に応用する手法は我々の学術的独創である。

本研究は、誰もが被害者、加害者になりうる交通事故後の高次脳機能障害を対象としている。高次脳機能障害は周りの人にも気づかれにくく、理解もされにくいため多くが精神疾患に苦しみ、離職率も高い(J Head Trauma Rehab et al. 2003)。本研究で慢性期であっても的確に病巣が指摘されれば、自賠責認定につながり、適切な治療、社会的支援が可能となり波及効果は大きい。

びまん性軸索損傷の画像診断は急性期には従来のMRI(T2強調画像、拡散強調画像など)で可能であるが、従来法では慢性期には検出率が低いのが現状である。1999年に拡散テンソル画像(diffusion tensor image: DTI)が開発され、一定の方向に向かって連続する神経線維を画像化することが可能となった。DTIでは神経線維の走行の直線性を表す定量値を得ることはできるが、最近の論文では慢性期の認知機能検査との関連は示されていない(Studerus-Germann et al. Neurol Neurochir Pol. 2018)。本研究で我々は、出血、軸索密度を画像化できるAdvanced MRIから得られる定量値、所見の部位から慢性期のびまん性軸索損傷を診断できるかどうかを検証し、高次脳機能障害の診断サポートシステムを構築する。

3. 研究の方法

本研究は、当院頭部外傷連続例での前向き研究であり、以下3つの検討項目によりAdvanced MRIを用いた高次脳機能障害の診断サポートシステムを構築することを目標とする。

対象としては、当院の外傷性脳損傷外来フォロープログラム(退院後1, 3, 6, 12, 24か月・分担者中川, 第37回日本脳神経外傷学会発表)に従い、1年間で約200人の連続症例(軽症: 140人, 中重症60人)を登録する。軽症例は先行研究に準じ、CT撮影基準を満たしたものとする。これに20代から80代までそれぞれ10人ずつの健常人ボランティア計70人を加えて対象とする。

磁化率強調画像と軸索画像の定量法について検証する。

磁化率強調画像は組織中の鉄や血液産物などの磁性体成分による磁化率アーチファクトを利用した撮像法で、微細な出血などによる磁化率差異による位相成分の変化を鋭敏に検出する。軸索画像は、非正規分布拡散強調画像の後処理手法の1つである。3つ以上のb値による拡散テンソル

ルデータをワトソン分布という数理モデル（多コンパートメントモデル）を用いて解析する。最終的にはコンパートメントとして、軸索の方向散乱の程度（散らばり）や軸索密度（詰まり具合）、脳脊髄液の拡散の程度を定量化できる。有病変症例での定量法の検証のために、パイロットで頭部外傷 10 例程度の磁化率強調画像、軸索画像を撮像する。軸索画像の定量法確立のためには、コントロールとして健常人ボランティアの軸索画像も撮像する。定量方法としては、磁化率強調画像では微小出血の全脳に対する体積比を算出する。軸索画像では脳梁全体を各スライスで segmentation し、軸索密度のヒストグラム解析を行い、最適パラメータを検証する（図 3）。年代毎に健常人ボランティアの軸索密度を算出しておく。

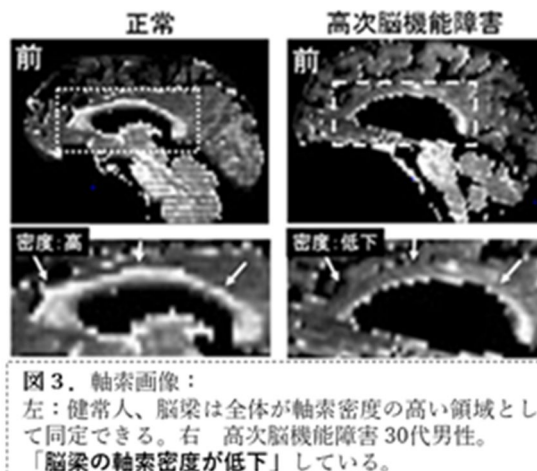


図 3. 軸索画像：
左：健常人、脳梁は全体が軸索密度の高い領域として同定できる。右 高次脳機能障害 30代男性。「脳梁の軸索密度が低下」している。

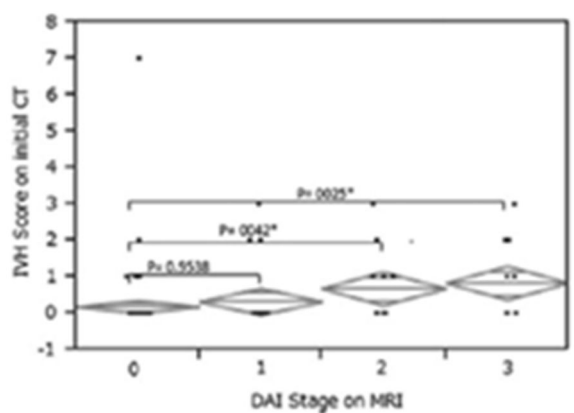
急性期から慢性期にかけて複数回撮影し、病変の検出能、検出時期を明らかにする。来院時 CT、外傷後 3 日以内に MRI を撮影し、所見の有無を確認する。その後 3, 6, 12, 24 か月後に Advanced MRI を撮影する。で検証した定量法を用い、微小出血体積比と軸索密度最適パラメータを患者群と健常人ボランティアで比較する。さらに各時期の画像を経時的に評価し、いつまで病変が検出できるかを明らかにする。

事故との因果関係を示すことができるかどうかを検証する。画像では、定量値に加えびまん性軸索損傷の好発部位に特徴的な所見があるかどうかを記録する。磁化率強調画像では、髄質静脈に沿った低信号病変がびまん性軸索損傷に特徴的な所見である（業績文献 2, 14）。軸索画像では、びまん性軸索損傷に特徴的な所見は明らかになってはいないが、我々は「脳梁の軸索密度の低下」をびまん性軸索損傷に特徴的な所見として予測している。これは、左右半球から線維の集まる脳梁は軸索損傷の好発部位であるからである。一方、患者の高次脳機能障害の評価として認知機能検査を行う（飯塚、森、雇用言語聴覚士担当）。評価は外傷後半年から 1 年に施行する Mini-Mental State Examination (MMSE)、成人知能検査 (WAIS-III)、成人記憶検査 (WMS-R)、行動評価 (BADs) を行う（業績文献 1, 13。高次脳機能障害診断基準：国立障害者リハビリセンターを参照）。認知機能検査結果から、高次脳機能障害高度、中等度、正常群にわけ、Advanced MRI 画像所見（定量値および好発部位）と照らし合わせ、診断精度分析により因果関係の検証をおこなう（STARD 2015 準拠）。経時変化のわかっているデータを蓄積することで、高次脳機能障害と画像所見を持っている人が来た場合に事故との因果関係を示すことが可能となる。

4. 研究成果

我々は、交通事故後の急性期の画像診断として、来院時頭部 CT 所見のうち、早期死亡を予測する所見について検討してきた。具体的には 2 つのスコアリングシステム (MARSHALL と ROTTERDAM スコア) を比較することで、いずれが早期死亡を予測できるかを検討してきた（業績文献 15, 北米放射線学会賞受賞）。その過程で、脳室内出血とくも膜下出血がなぜ慢性期の機能予後不良と関係しているのか、明らかになっていないことに気づいた。そして後続の研究で脳室内出血とくも膜下出血の所見が、高次脳機能障害の発生に原因であるびまん性軸索損傷と関係することを明らかにした。さらに、来院時の CT 所見のうち脳室内出血の広がり、MRI で認めるびまん性軸索損傷の重症度と相関していることを示した。

一方で、交通事故後の慢性期の画像診断には問題があることに気づいた。びまん性軸索損傷は予後に関連する重要な因子であるが、急性期に MRI を撮られていないと、慢性期には所見の検出率が低く正しく診断されていないことが多く、慢性期に訴訟になっているという社会的事実を知った。近年、Advanced MRI として軸索損傷に伴う出血を検出する磁化率強調画像と軸索密度を検出する軸索画像が臨床に導入された。我々は Advanced MRI を応用することにより、慢性期のびまん性軸索損傷を検出可能なのではないかと着想に至った。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	中川 敦寛 (Nakagawa Atsuhiko) (10447162)	東北大学・大学病院・特任教授 (11301)	
研究分担者	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
研究分担者	森 悦朗 (Mori Etsuro) (30368477)	大阪大学・連合小児発達学研究所・寄附講座教授 (14401)	
研究分担者	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関