

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791328
 研究課題名（和文）局所脳損傷と瀰漫性軸索損傷の症候学的研究＜拡散テンソル強調画像を応用して＞
 研究課題名（英文）Symptomatology of focal brain injury and diffuse axonal injury, by applying diffuse tensor imaging
 研究代表者
 上田 敬太 (UEDA KEITA)
 京都大学 医学研究科 助教
 研究者番号：60573079

研究成果の概要（和文）：外傷性脳損傷の内、局所脳損傷特に前頭葉眼窩面損傷では、社会認知に影響を与える他者の情動表情認知に障害があることが明らかになった。また、びまん性軸索損傷においては、白質・灰白質ともに体積の減少を生じやすい脳部位が明らかとなった。白質では主に脳梁の膨大部、灰白質では前部帯状回や視床などの中心構造に加え、島皮質の体積減少が認められた。一方で、認知機能障害の特徴としては、びまん性軸索損傷では、局所脳損傷群と比較して、トレイル・メイキング・テストやウェクスラー成人知能検査における処理速度で有意な低下を認めた。アパシーなどの精神症状で両群に有意差は認めなかった。

研究成果の概要（英文）：In the two types of traumatic brain injury, focal brain injuries, especially in the orbitofrontal cortex, was found to lead to the dysfunction of the cognition of the facial expression of others, which resulted in the deficit in social cognition. In the diffuse axonal injuries, it became clear that volume reduction tended to be found in some particular brain regions, including not only central structures such as anterior cingulate cortex and thalamus but also insular cortex in the gray matter, and splenium of corpus callosum in the white matter. As to the characteristics in cognitive dysfunction, those with diffuse axonal injury showed significantly lower ability in processing speed found in the trail making test and in the Wechsler Adult Intelligence Scale. Concerning to the psychiatric symptoms like apathy, there was no significant differences between the two groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3000000	900000	3900000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：外傷性脳損傷 情動認知 社会行動障害

1. 研究開始当初の背景

平成 13 年より開始された厚生労働省の高次脳機能障害支援モデル事業により、脳損傷に起因する後遺症として、従来知られていた失語・失行・失認といった脳の局所損傷に基づく障害だけでなく、記憶・注意・遂行機能の障害、あるいは社会行動障害といった後遺症

が生じることが明らかにされ、行政用語として「高次脳機能障害」の定義が行われるとともに、その診断基準が示された。これらの障害は、主に中心溝よりも前部の脳領域、特に前頭前野の損傷で生じやすいことが明らかになっているが、症候学的特徴とその脳内基盤の対応関係については、未だ明らかではな

い。一方で、これらの脳損傷患者群のうち、外傷性脳損傷群の多くは、本邦では交通外傷によるものであり、比較的若年者に多いことから、重大な社会的損失を招いている。

これまでの研究では、局所脳損傷については、前頭前野を肉眼解剖学的に背外側前頭前野、眼窩前頭前野、前部帯状回を含めた腹内側前頭前野に分類し、それぞれの損傷によって生じる主な障害について研究されてきた。背外側前頭前野に対しては遂行機能の障害、眼窩前頭前野については情動コントロールの障害、腹内側前頭前野については動機付けや発動性の障害などが対応するのではないかと想定されている。

申請者の研究グループでは、これまで、特に眼窩前頭前野の損傷例に対して、情動認知課題を行うことによって、その情動コントロールの障害の神経心理学的基盤の一端を明らかにしてきた(Yamada and Ueda, et al., 2009)。この研究の対象は眼窩前頭前野の局所損傷群であったが、局所脳損傷が明らかではないにもかかわらず、注意の障害、情動コントロールの障害、病識の欠如と行った類似の症状を認める症例も临床上よく経験される。これらの症状は、多くの研究者によって瀰漫性軸索損傷(Diffuse axonal injury: DAJ)の結果生じたものと想定されているが、瀰漫性軸索損傷の神経画像的特徴は、受傷直後に見られる脳内の斑状出血、四丘体嚢を含めた脳嚢への出血所見などの急性期の所見を除くと、少なくとも慢性期の神経画像所見としては特徴的なものは少なく、重症例で認められる脳梁の菲薄化などを除くと、前頭葉の萎縮というような曖昧な神経画像的特徴が指摘される程度に過ぎない。

このような状況下で、新しく、拡散テンソル強調画像(Diffusion tensor image: DTI)を用いて、瀰漫性軸索損傷における損傷した白質を検出する試みがなされつつある。DTIとは水分子の拡散を MRI 信号に反映することで白質線維の微細構造を明らかにする技法であるが、白質線維の走行の拡散異方性(Fractional Anisotropy: FA)・平均拡散強度(Mean Diffusivity: MD)など複数の側面から白質異常を明らかにすることが可能で、瀰漫性軸索損傷の診断に有用と考えられている。

このように、社会問題としての外傷性脳損傷が存在する一方で、技術的にこれまで検討できなかったような脳損傷についても、神経画像的に直接に検討を行うことのできる環境が整いつつあるのが現状であった。

2. 研究の目的

今回の研究は、拡散テンソル強調画像を用いて瀰漫性軸索損傷の評価を行うとともに、情

動認知課題を含めた詳細な神経心理課題を行うことによって、局所脳損傷とくに眼窩前頭前野の脳損傷例と、瀰漫性軸索損傷症例との症候学的な異同、あるいは特徴を抽出することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 被験者の選択基準 18歳以上の外傷性を含む脳損傷症例。

(2) 神経画像的検査 全例に対し、高磁場(3T)MRIを利用し、一般的な構造画像とともに、拡散テンソル(DTI)画像を撮像し、白質病変についても検出を行う。

(3) 神経心理検査および行動評価尺度 一般的な神経心理検査であるウェクスラー知能検査、およびウェクスラー記憶検査に加え、遂行機能障害症候群の行動評価(BADS)、Eyes test、Faux Pasなどの心の理論課題、情動表情の強度判定課題、また当グループにて標準化を行ったFrontal System Behavior Scale (FrSBe)を施行する。

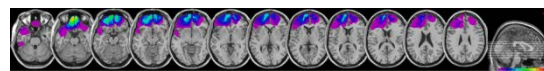
(4) 結果の解析 全患者群を局所損傷群、瀰漫性軸索損傷群、両者の合併群の三群に分け、神経心理検査および行動評価の比較検討を行う。疾患の主効果について解析するとともに、検査結果間の相関を解析することで、患者群の症候学的特徴を明らかにしていく。e. また、ここの神経心理検査について、特徴的な傾向を見いだした場合は、健常群との比較を行い、健常者との間でMRIの構造画像の比較も群間で行う。

4. 研究成果

(1) 前頭葉眼窩面損傷の情動認知

14名の前頭葉眼窩面損傷症例および22名の性別・年齢をマッチさせた健常被験者に対して、基本的な認知機能やIowa Gambling Taskに加え、Adolphsの開発した情動強度判定課題を施行し、それぞれの得点について、Zスコアに換算した上で比較検討を行った。

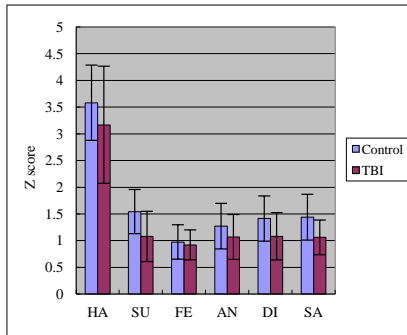
図1は眼窩面損傷症例の損傷部位についてMRIcroを用いて重ね合わせた図である。



< 図 1 >

脳損傷群では、基本六情動と呼ばれるどの情動においても、健常者と比べて認知が悪かった(表1)。このように成績が低下する一方で、ある表情を特定の方向に間違えて解釈

する傾向は見つからなかった。そういう意味では、うつ病患者にみられるような negative bias のように、決まった方向性のバイアスは存在しなかった。



<表 1>

これらの成果については下記の論文にすでにまとめ、報告を行った。

(2) びまん性軸索損傷の研究

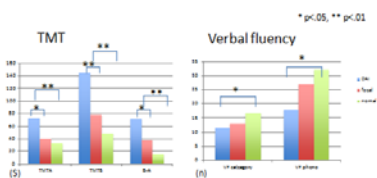
局所脳損傷症例(前頭葉眼窩面損傷)13例、びまん性軸索損傷9例、健常者12例について、Wechsler Intelligence Scale-III, Wechsler Memory Scale, Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome, Trail Making Test, Verbal Fluency Testを基本的認知機能検査として行い、損傷群に対しては、加えて心の理論課題としてEyes Test, 精神医学的症状として Beck Depression Scale, Apathy Scale, Rayton Scale による評価を行った。

神経画像検査として、3T-MRI を用い、構造画像の撮像を行った。

まず行動データについて、局所脳損傷・びまん性軸索損傷について比較検討を行い、びまん性軸索損傷については、Voxel-Based Morphometry (VBM)の手法を用いて、上記検査の健常者との有意な差が出たものについて、灰白質・白質の体積減少部位との関連についても検討を行った。

行動データの有意な結果を表2に示す。

表2 Trail Making Test, Verbal fluency

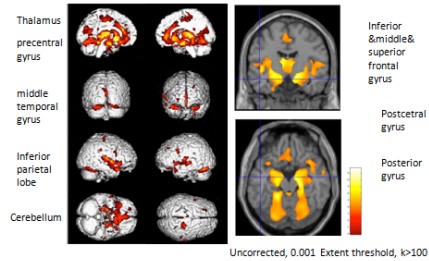


びまん性軸索損傷群では、前頭葉眼窩面損傷群に比較して、処理速度が強く関連すると考えられる Trail Making Test A, さらに注意の転換が必要となる B, A と B の差いずれにおいても、前頭葉眼窩面損傷群と比較して低

下を認めた。また、遂行機能の一部と考えられる Verbal Fluency Test においても、有意な成績の低下を認めた。

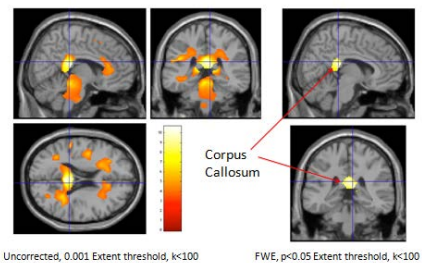
びまん性軸索損傷のVBMの結果を図3、4に示す。

Group comparison: GM HC>DAI



<図 3>

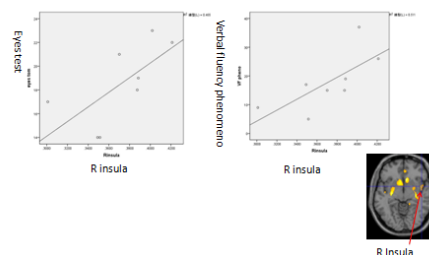
Group comparison: WM HC>DAI



<図 4>

図3に示したように、びまん性軸索損傷群では、灰白質としては前部帯状回皮質、視床、島皮質を中心に体積の減少を認め、白質としては脳梁の膨大部に主に体積の減少を認めることが明らかとなった。これらの所見は、先行研究とも合致する結果であった。

Correlation between R insula and cognition



<図 5>

図5には神経心理検査のうち、びまん性軸索損傷の灰白質体積減少と相関を認めたものを提示している。心の理論課題の内、Eyes Test の成績、認知機能課題の内、Verbal Fluency Test の成績がそれぞれ、右の島皮質の体積との相関が認められた。つまり、この領域の体積減少によって、これらの検査成績

が低下することが示唆された。
(2)に記載した研究結果については、現在発表の準備段階にある。

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 4 件)

① Callahan BL, Ueda K, Sakata D, Plamondon A, Murai T. Liberal bias mediates emotion recognition deficits in frontal traumatic brain injury. Brain Cogn. 2011 Sep 23. 査読あり
DOI: 10.1016/j.bandc.2011.08.017

② Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. Hum Brain Mapp. 2011 Oct 5. 査読あり
DOI: 10.1002/hbm.21326.

③ Nishida N, Murakami T, Kadoh K, Tohge R, Yamanegi M, Saiki H, Ueda K, Matsumoto S, Ishikawa M, Takahashi JA, Toda H. Subthalamic nucleus deep brain stimulation restores normal rapid eye movement sleep in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2418-22. 査読あり
DOI:10.1002/mds.23862.

④ 上田敬太、村井俊哉 頭部外傷後に生じる精神症状と行動変化 精神科治療学, 依頼原稿、3月号、2012,

[学会発表] (計 2 件)

① 生方志浦 種村留美 吉住美保 上田敬太 村井俊哉 「外傷性脳損傷後の社会機能に関連する認知機能障害・抑うつ症状の検討」
2011年11月11日(金) 第35回日本高次脳機能障害学会学術総会 鹿児島市 鹿児島市民文化ホール (優秀ポスター受賞)

② 生方志穂、上田敬太、久保田学、吉住美保、種村留美、澤本伸克、福山秀直 「瀰漫性軸索損傷後の認知機能障害および精神症状」 Neuro2013 6月22日(予定) 京都 国立京都国際会館
[図書] (計 0 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 (UEDA KEITA)
京都大学医学研究科 助教
研究者番号：60573079

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：