

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
領域名「労災保険給付に係る決定等の
迅速・適正化」

第3期労災疾病等医学研究
「外傷性高次脳機能障害に係る研究・開発、普及」
研究報告書【外傷性高次脳機能障害】

平成30年3月

独立行政法人 労働者健康安全機構

「従来の画像検査では検出できない高次脳機能障害患者を fNIRS と fMRI で評価するための基礎的研究」報告書

①研究代表者

氏名 中川 将徳
所属施設及び役職名 東京労災病院 脳神経外科副部長

②研究分担者

氏名 氏家 弘
所属施設及び役職名 東京労災病院 脳神経外科部長
現、東京労災病院 脳神経外科顧問

氏名 加藤 宏一
所属施設及び役職名 東京労災病院 脳神経外科部長

氏名 新井 大輔
所属施設及び役職名 東京労災病院 神経内科部長

氏名 高倉 朋和
所属施設及び役職名 東京労災病院 第2リハビリテーション科部長

③研究協力者

氏名 周藤 高
所属施設及び役職名 横浜労災病院 脳神経外科部長

氏名 立澤 孝幸
所属施設及び役職名 関東労災病院 脳神経外科部長

氏名 水谷 徹
所属施設及び役職名 昭和大学医学部 脳神経外科教授

氏名 周郷 延雄
所属施設及び役職名 東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科教授

氏名	川合 謙介
所属施設及び役職名	N T T 東日本関東病院 脳神経外科部長 現、自治医科大学 脳神経外科教授
氏名	松尾 健
所属施設及び役職名	N T T 東日本関東病院 脳神経外科部長
氏名	日山 博文
所属施設及び役職名	東京高輪病院 脳神経外科部長
氏名	及川 昭博
所属施設及び役職名	東京都保健医療公社大久保病院 脳神経外科部長
氏名	松永 成生
所属施設及び役職名	横浜労災病院 脳神経外科副部長
氏名	佐藤 さとみ
所属施設及び役職名	東京労災病院治療就労両立支援センター 作業療法士
氏名	根本 匡章
所属施設及び役職名	東邦大学医学部 脳神経外科学講座准教授

目 次

I	はじめに	・ ・ 1
II	研究 1	・ ・ 2
III	研究 2	・ ・ 8
IV	研究 3	・ ・ 10
V	研究 4	・ ・ 15
VI	総括	・ ・ 17
VII	結論	・ ・ 18
	参考文献	・ ・ 19

I はじめに

頭部外傷患者においてはその重症度により高次脳機能障害を後遺することがある。労災保険では 2003 年に神経系統の機能又は精神の障害に関する障害等級認定基準が改訂され、高次脳機能障害を明文化した。すなわち高次脳機能を 4 つの能力 (1) 意思疎通能力、(2) 問題解決能力、(3) 作業負荷に対する持久力、(4) 社会的行動能力で評価し、それぞれを能力の僅かな喪失から完全喪失まで 6 段階で評価し、その結果から下記のように等級を判定している。

第 1 級 常に介護が必要

第 2 級 随時介護が必要

第 3 級 終身労務不能

第 5 級 極めて軽易な労務のみ可能

第 7 級 軽易な労務のみ可能

第 9 級 労務が相当制限

第 12 級 通常の労務は可能だが、多少の高次脳機能障害を残すもの

第 14 級 通常の労務は可能だが、軽微な高次脳機能障害を残すもの

通常、高次脳機能障害を呈する頭部外傷患者では、頭部 CT や頭部 MRI で脳挫傷や外傷性くも膜下出血、びまん性軸索損傷などの異常所見を認めるため、外傷が高次脳機能障害の原因であることを説明しやすいが、これらの画像検査で異常が指摘できない場合、本当に頭部外傷が高次脳機能障害の原因なのかどうか不明瞭になる¹⁾。従来、画像上の異常が指摘されないケースで後遺症が認定されることはなかったが、2004 年に軽度外傷性脳損傷 (mild traumatic brain injury: MTBI) に関する WHO の基準が提案されて以降²⁾、2006 年には札幌高裁で軽度追突事故後に意識障害も画像異常所見も指摘されなかったケースで高次脳機能障害が認定され、1 億 1 千万円の支払いが命じられた³⁾。また 2009 年には大阪高裁で、画像上異常のない軽度外傷性脳損傷 (MTBI) 例が後遺障害等級 9 級の精神障害に認定された。このような状況から、新たな画像診断機器で高次脳機能障害所見を客観的に評価したいというニーズが生まれた。

機能的近赤外線スペクトロスコピー : functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) は機能的光トポグラフィーとも呼ばれ、身体に害のない近赤外光を使用して脳表の血液量を非侵襲的に測定する方法論である⁴⁾。波長 700~1000nm の近赤外光は、他の波長領域の光と比べて骨や皮膚などの生体組織への透過性がある程度高い一方で、ヘモグロビンにはよく吸収される。fNIRS は血液中のヘモグロビン吸光係数が、ヘモグロビンの酸素化状態と照射される光の波長によって異なることを利用して、複数の波長を用いて分光計測を行い、酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン、さらにその和である総ヘモグロビンの濃度を算出する。fNIRS の臨床応用として、2002 年 4 月より脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点計測を目的とした fNIRS が保険収載され、2009 年 4 月からはうつ症状の鑑

別診断補助として fNIRS が先進医療に採択され、そこで得られた結果⁵⁾などをもとに 2014 年 4 月から保険適応となった。

これとは別に機能的核磁気共鳴検査(functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI) は、BOLD(Blood oxygenation level dependent)効果と呼ばれる酸化/還元ヘモグロビン値の変化を用いて脳血流変化を推定し、脳の機能的な変化を測定するものである。fNIRS や脳波では、脳皮質表面の活動を検出しやすいのに対して、fMRI では脳深部構造を含めた空間解像度が高いのが特徴である。実臨床ではフィンガータッピング課題による手指運動野の描出や、しりとり課題を用いた言語優位半球同定など簡便なタスクを用いて行われる事が多い。それ以外にも、学術的な検査として、言語生成など様々な認知課題を行う際のより高次な脳活動の評価に用いられている。またさらに近年では、安静時の fMRI において関心領域間における BOLD 変化の相関性を計測する事により、default mode network や task positive network などの脳内ネットワーク間の機能的結合の評価に応用されている^{6,7)}。

このように fNIRS や fMRI が脳の活動を評価する新しい機器として認知されてきたことから、頭部 CT や頭部 MRI などの通常画像で異常が認められない高次脳機能障害を呈する外傷患者（以後、画像正常外傷群とす）を fNIRS や fMRI で評価することで、何らかの異常を示せるのではないかと考え、「従来の画像検査では検出できない高次脳機能障害の病態解明とその労災認定基準に関する研究」というタイトルで fNIRS と fMRI を用いた臨床研究を行った。

II 研究 1

正常群と画像正常外傷群における語流暢課題、カラーワードストロープ(Color Word Stroop: CWS)課題、PASAT 課題施行時の fNIRS による評価

目的: 正常群と画像正常外傷群において語流暢課題、CWS 課題、PASAT 課題施行時の fNIRS データを採取し両者に差が出るかどうかを検討する。

対象: 対象は、正常群 32 例（平均年齢 36.8 ± 11.7 歳、男 13、女 19）、画像上異常を示さない高次脳機能障害群 3 例（平均年齢 32.0 ± 9.5 歳、男 2、女 1）とした。軽度な画像異常を示した高次脳機能障害群 11 例（平均年齢 60.2 ± 12.1 歳、男 6、女 5）のデータも採取したが、この群の年齢は他の群よりも有意に高齢だったため除外した。

画像上異常を示さない高次脳機能障害群の 3 例について臨床経過を示す。

症例 1: 38 歳の女性。5 か月前に乗車中に、車に衝突され受傷。おそらく頭部はぶつけていないものの、左半身を打撲した。同日、整形外科クリニックを受診し、頸椎、腰椎 XP で異常なしと診断された。以後、左腕が上がりにくく、同部の痛みやしびれ、背部痛を自覚。また頭痛、嘔気を自覚し週に 1-2 回右耳にキーンという耳鳴り、嗅覚の鈍麻を自覚した。また理解力が低下し、物忘れが増え、仕事のミスが増えた。病院の診察日時や場所を間違

えることがあった。受傷4か月後の改定長谷川式簡易知能評価スケールで27/30点だった。5か月後のMRIでは、T2*、susceptibility weighted image (SWI)ともに異常を認めなかった。

症例2：38歳の男性。大学生の時に自転車に乗っていて後方から自動車に追突された。臀部から転倒し急性期には頭部外傷とは診断されず、事故後、性格、物事に対する向き合い方が変わり、大学院に進むも通いきれず自主退学した。その後研究職の仕事に従事した後、製造業の仕事をしている。現在でも、急な受け答えに対して言葉がうまく出ない。電話などで聞き取った情報を理解しても、定着せずにだんだん内容を忘れてしまう。頭がぐるぐる回っている感じで、自分の考えがまとまらない。2-3日前の仕事の内容を思い出せないという症状あり。受傷15年後の頭部MRIでSWIも含め明らかな異常を認めなかった。

症例3：21歳の男性。3か月前にバイクを運転中、青信号の交差点を直進しようとして、左から来た車の右側面に衝突し受傷。ヘルメットは着用していた。受傷後より数分間の意識消失あり、救急病院に搬送された。来院時の意識レベルはGCS12(E3, V3, M6)。頭部CTで異常はなかったが、頭痛と健忘症状があり、肺挫傷も伴っていたため同日入院。8日後に退院したが入院中の記憶があまりなく、普通に立てなかった。退院1か月後より小売業の仕事に復帰したものの、値札の計算ができず、口頭指示を覚えていられないという自覚があった。仕事は続けているが以前の半分の仕事量もこなせないとのこと。受傷2か月後の頭部MRI上、SWIでも明らかな異常を認めなかった。

方法：fNIRS検査の装置には島津社製SMARTNIRSを用い、fNIRSの記録法については、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会が提唱した検査法に準じた⁴⁾。

すなわち光ファイバーを3cm間隔で3x7列に配置した測定プローブを左右対称に最下列を脳波記録国際10-20法のT3-Fpz-T4のラインに一致するように設置した(図1a)。

fNIRSのデータは、ヘモグロビン濃度のベースラインからの相対的变化を見るものなので、課題により引き起こされた変化を抽出する必要があった。語流暢課題は先の「光トポグラフィーによるうつ症状の鑑別診断補助研究」で用いられた実績があり⁸⁾、言語の生成に関与することから課題として採用した。また遂行機能の評価を行うCWS課題、さらに聴覚的注意の評価を行う定速聴覚的連続加算課題：Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)を採用した。

語流暢課題においては、コントロールとして「あ、い、う、え、お」を30秒間繰り返し、語流暢課題として、「あ」、「き」、「は」、で始まる言葉をそれぞれ20秒ずつ答えてもらい、ひきつづき、「あ、い、う、え、お」を70秒間繰り返してもらい、正しく答えた語数を計測した。

CWS課題は、コンピューター画面に赤、青、黄、緑色で着色された赤、青、黄、緑の文字を2.5秒間提示し、その間に文字に着色された色を黒色の文字の中からボタンで選択した。文字の意味と色が一致するものを一致課題、文字の意味と色が一致しないものを不一致課

題とし、一致課題を 20 秒、不一致課題を 40 秒、一致課題を 20 秒行った。この課題中の反応時間と正解率を計測した。

PASAT 課題は 2 秒毎に数字を 60 個聞かせ、今聞いた数字と一つ前に聞いた数字の和を答えるという課題で、その前後 30 秒間は 1、2、3、4、5・・・50 まで数字を順唱してコントロールとした。60 問中の正解率を計測した。

前頭部オキシヘモグロビンの積分値は、前頭部平均波形を出した後、課題を行っている間にオキシヘモグロビンが上昇した分の面積を積分値として計算した(図 1b)。

また高次脳機能の一般的な評価として、Kohs 立方体検査、Trail Making Test (TMT)、Keio 版 Wisconsin Card Sorting Test (KWCST)を行った。

なお、本研究課題はヘルシンキ宣言を遵守し、東京労災病院倫理委員会の承認を得たうえで、被検者に対して文書による説明と同意を得たうえで研究を実施した。

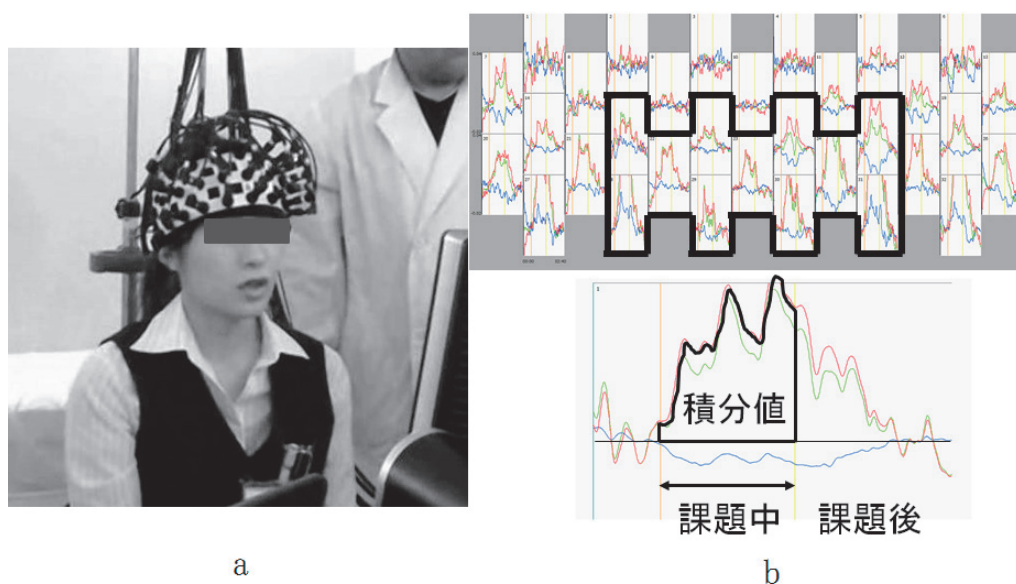


図1 a: NIRS検査時の様子
b: 前頭部オキシヘモグロビン積分値の算出法

結果1 まず正常群 32 名に語流暢課題、CWS 課題、PASAT 課題を同日に続けて行い、前頭部の平均波形を出し積分値を計測した(図 2)。どの課題でも積分値がマイナス値を含むばらつきを認め、特にストループ課題では積分値がゼロ付近に集まり、他の課題よりも有意に積分値が低かった。

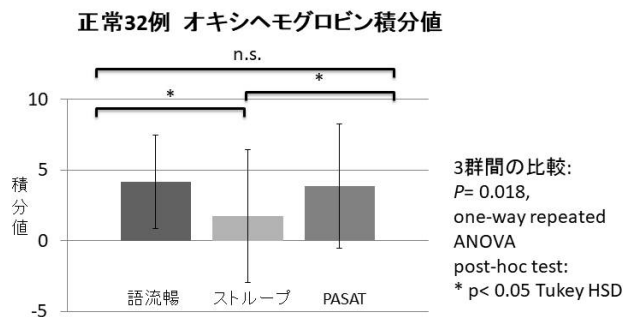


図2: 健常者32例のオキシヘモグロビン積分値

語流暢性課題では1分間の語彙数が、正常群で 17.8 ± 4.8 に対し画像正常外傷群では 13.7 ± 6.5 と画像正常外傷群で語彙数が若干少ないものの有意差はなく ($p = 0.389$) (図 3a)、積分値は正常群で 4.19 ± 3.32 に対し画像正常外傷群では 6.02 ± 5.13 と画像正常外傷群でやや高いものの有意差を認めなかった ($P = 0.432$) (図 3b)。

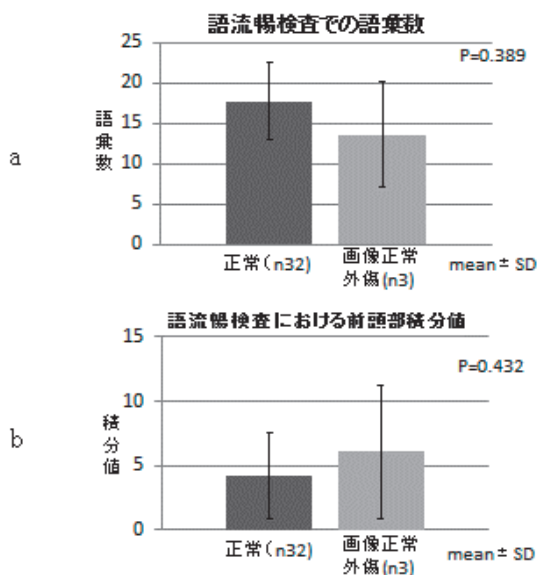


図3 a: 語流暢検査での語彙数、 b: 語流暢検査での前頭部積分値

CWS 課題では、課題の正解率が正常群で $96.5 \pm 10.8\%$ に対し画像正常外傷群では $82.8 \pm 13.9\%$ と外傷群で若干低下していたが有意差はなく ($P=0.413$) (図 4a)、積分値は正常群の 1.75 ± 4.67 に対し画像正常外傷群が 5.65 ± 3.82 と外傷群でやや高かったものの有意差を認めなかった ($P=0.211$) (図 4b)。

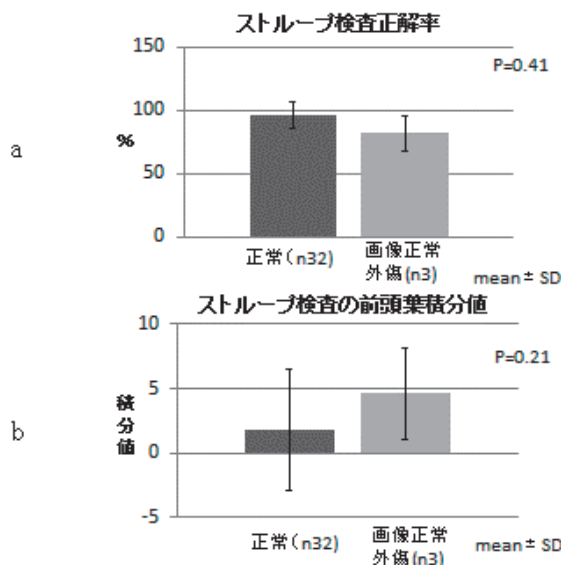


図4 a: ストロープ検査での正解率、b: ストロープ検査での前頭葉積分値

PASAT 課題では正解率が正常群で $77.1\% \pm 17.1\%$ 、画像正常外傷群では $77.8\% \pm 14.2\%$ と有意差なく ($P=0.945$) (図 5a)、積分値は正常群が 3.89 ± 4.39 、画像正常外傷群が 4.02 ± 2.74 と有意な差を認めなかった ($P=0.946$) (図 5b)。

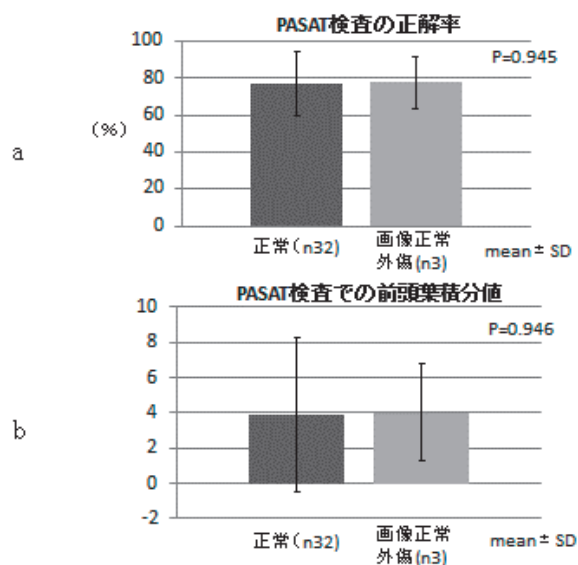


図5 a: PASAT検査での正解率、b: PASAT検査での前頭葉積分値

Kohs 立方体検査での IQ は正常群が 118.3 ± 9.0 に対し画像正常外傷群では 111.8 ± 21.9 と有意差なく(図 6a)、Trail Making Test(TMT)B の所要時間は正常群が 90.1 ± 25.4 秒、画像正常外傷群が 72.7 ± 15.6 秒と外傷群で低値な傾向があるも有意差なく ($P=0.18$) (図 6b)、Keio 版 Wisconsin Card Sorting Test (KWCST)の達成カテゴリ数は、正常群が 4.6 ± 1.9 、画像正常外傷群が 5 ± 1 と有意差を認めなかった($P=0.58$) (図 6c)。

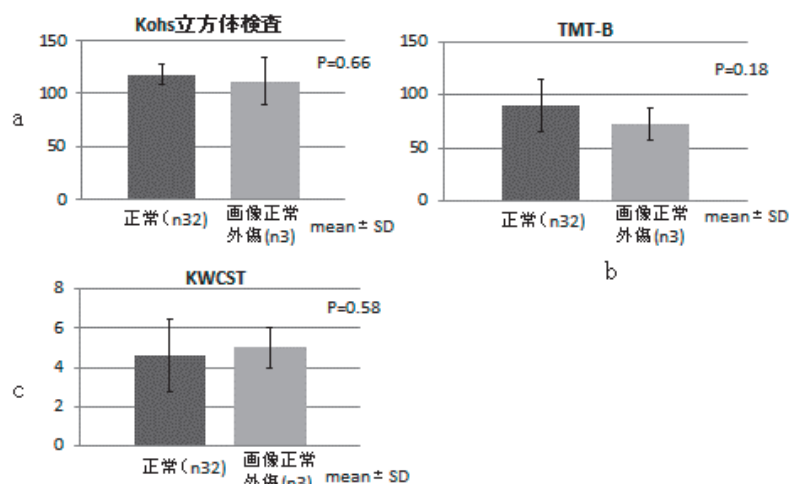


図6 健常者と画像正常な外傷患者における高次脳機能検査
a: Kohs立方体検査、b: TMT-B、c: KWCST

考察：有意差はないものの、画像診断で異常を認めない外傷性高次脳機能障害群は、語流畅課題、CWS 課題において、正常群よりも前頭部積分値がやや高い傾向があり、これは課題に対する非効率的な前頭葉の活動を反映している可能性が示唆された。

ところで fNIRS の結果について、正常群ですら積分値のバラツキが大きいことが問題であった。Kameyama らも語流畅課題時の fNIRS の波形、振幅には大きな個人差が認められると述べている⁹⁾。その理由として考えられるのは、

1. プローベ間、被験者間の光路長にバラツキがあること。
2. fNIRS の光信号は頭皮、筋肉、頭蓋骨、髄液を経由するため、特に頭皮、筋肉の血流の影響を受けること。

などが考えられた。高橋らは¹⁰⁾、語流畅課題時に前額部で計測される fNIRS 応答には、脳活動よりも皮膚血流変化が大きく影響していることを示した。これは課題中の精神的な緊張により頭皮血流が増加すると、fNIRS 信号が影響を受け、脳血流の変化をマスクしてしまうことを意味する。2014 年 4 月から保険適応が認可された「光トポグラフィーによるうつ症状の鑑別診断補助」に対しては、皮膚血流が除去できていないことや fNIRS 波形、振幅に大きな個人差を認めることなどからその有効性を問う意見があり¹¹⁾、これに対し回答意見も出されているが¹²⁾、2017 年 7 月の日本光機能イメージング学会でも依然議論が続いている。

III 研究 2

頭皮血流の変化が fNIRS 結果に与える影響について

目的：頭皮血流の変化が fNIRS 結果に与える影響について検討する。

対象：正常群 10 例（平均年齢 36.9 ± 12.8 歳、男 6、女 4）

方法：まず通常の語流暢検査（あ、き、は）を行い、その後、再度語流暢検査（と、せ、お）を行った。後半の言葉を作成する 60 秒間のうち、20 秒から 40 秒まで両側浅側頭動脈（superficial temporal artery: STA）を検者の手指で圧迫し、両者の fNIRS 結果を比較した。

結果：10 例中 6 例に STA を圧迫するとこれまで上昇していたオキシヘモグロビン値が低下し、圧迫を解除することで回復した。代表例を示す(図 7)。

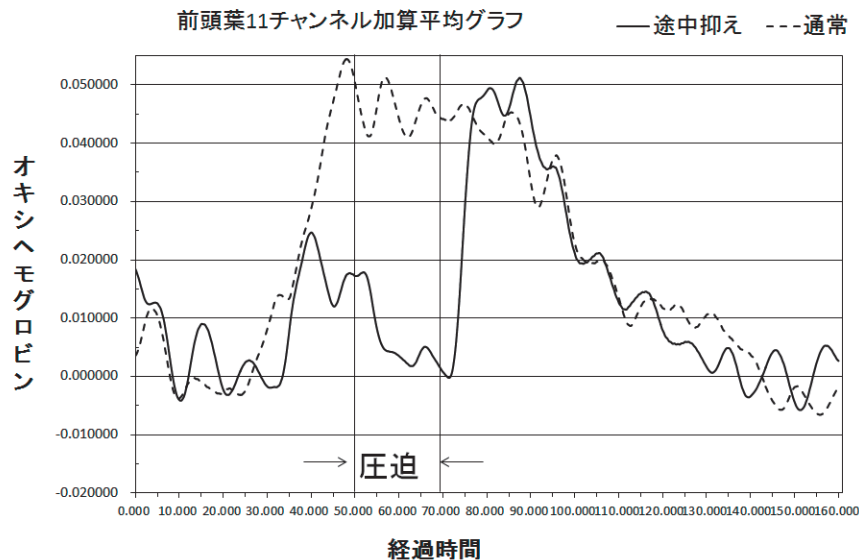


図7：通常の語流暢検査と途中でSTAを圧迫したときのオキシヘモグロビンの変化

考察：STA を圧迫することで、課題中に上昇したオキシヘモグロビン値が低下し、圧迫を解除することで回復する症例の中には、語流暢課題中の前額部のオキシヘモグロビン上昇が、STA の圧迫による皮膚血流低下により打ち消されるほど低下するものも見られた。この結果は、NIRS が脳内のオキシヘモグロビンの変化だけでなく、頭皮や筋肉のオキシヘモグロビン変化の影響も少なからず受けることを示した。一方で STA を圧迫しても必ずしもオキシヘモグロビンの低下がみられない例もあり、これらは皮膚の側副血行路がよく発達しているためか、STA の圧迫が不十分だった可能性が考えられた。

fNIRS はプローベ間の光が通過するすべての組織の血流変化を反映するため、脳血流の変化を正しく知るためには、NIRS 信号から皮膚や筋肉の血流の影響を除去する必要がある。

現在、fNIRS 信号から皮膚等の血流信号をいかに除去するかについて、医工学的な方面より改善の試みがなされている。頭皮血流測定用の短距離チャンネルデータを用いた回帰除去法¹³⁾や、独立成分分析法を用いた除去法^{14,15)}などが提案され改善がみられているが、現在の連続光を用いた fNIRS 装置では確実に頭皮血流分を取り除くことは依然困難なようである¹¹⁾。

こうした現状では、皮膚等の血流の影響を常に念頭におきながら fNIRS の実験結果を判断するしかなく、fNIRS の限界をわきまえた運用を心掛け、今後の技術進歩による **break through** を待つことになる考えた。

IV 研究 3

正常群と画像正常外傷群における課題関連 fMRI による脳血流評価

目的：脳外傷後の軽度高次脳機能障害患者（mild traumatic brain injury: MTBI）では、軽度の記憶障害や処理速度の低下、精神的な易疲労等の非定型的な症状を呈する事が多く、神経心理学的検査では明らかな異常がない場合でも、これらの症状によって復職・社会復帰が困難となるなど社会的に問題となる。このような非定型的な高次脳機能障害症状と脳機能的異常との関連を明らかにすべく、正常群と画像正常外傷群に対して、語流暢課題、CWS 課題を用いた fMRI 検査を行い、課題遂行時の脳活動に何らかの違いがあるかどうか明らかにする。

対象：正常群 13 例(34.9±2.8 歳，男 5、右利き 12) と画像上異常を示さない高次脳機能障害群 2 例 (37.5±0.7 歳、男 1、右利き 1)。

画像正常外傷群については研究 1 の症例 1 及び 2 と同じで、症例 3 は検査の同意が得られなかった。

方法：語流暢課題と CWS 課題を用いた課題関連 fMRI を施行した。MRI 装置は 3T MR system (Siemens, Skyra) を用い EPI: TR=2000, TE=30, Flip angle = 90, FOV=1380x1380, T1 MPRAGE: TR=1900, TE=2.26, Flip angle = 8, FOV 256x256 で撮影した。実験課題のプログラムは Presentation® v18, NBS を用い、課題提示用に非磁性体液晶モニターである LCD32, NNL を用いた。課題関連 fMRI 撮影時は、Turbo Brain Voyager を用いた real time fMRI 解析も行い、被検者が課題に参加していることを確認しながら検査を実施した。

語流暢課題は fNIRS 検査と同様のブロックデザインによる課題を採用した。負荷条件として「語流暢課題ブロック」（“あ”、ないし、“き”、“は” で始まる単語を思い浮かべる）と統制条件(control)として「繰り返し課題ブロック」（「あいうえお」を繰り返して思い浮かべる）を 24 秒間（12 スキャン）ずつ、それぞれを 3 ブロックずつ行った。なお、発音による振動や筋活動変化を除外するため、課題実施中、発音はせず頭の中で言葉を思い浮かべるように被検者に指示をした（図 8）。CWS 課題も fNIRS と同様のブロックデザインを用いた。モニター上に赤/黄/青/緑に着色された 4 つの漢字（赤/黄/青/緑）が 2.4 秒ずつランダムに表示され、被検者は着色された文字の色についてボタンを押して回答した。負荷条件として“文字の意味”と“文字の色”が「不一致のブロック(Incongruent block)」と統制条件(control)として「一致したブロック(Congruent block)」をそれぞれ 24 秒間(12 スキャン)を 2 回ブロックずつ実施した（図 9）。得られた EPI 画像から、脳内の各ボクセルに対して statistical parametrical mapping 12 (SPM12) を用いた統計学的検定を行った。まず、負荷条件と統制条件間における賦活的变化を評価した各被検者ごとに得られたコント

ラスト画像を作成した(個人解析)。健常群に対して変量効果モデルを用いた集団解析を行い(1標本のT検定、片側)、課題遂行による脳賦活部位を検討した。次に、各症例と健常群における賦活部位の比較を行って(症例>正常群、等分散を仮定した2標本のT検定、片側)、症例における課題遂行時の脳機能的変化について検討した。SPM12を用いた統計的評価基準においては、多重比較補正をせずピークレベルの閾値を $p < 0.001$ とした。

なお、研究実施にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、東京労災病院倫理委員会の承認を得たうえで、被検者に対して文書による説明と同意を得たうえで研究を実施した。

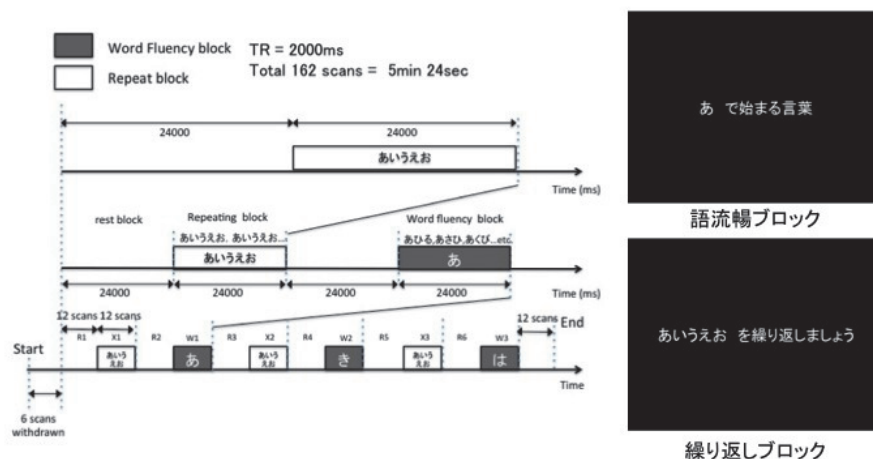


図8 語流畅課題におけるブロックデザイン

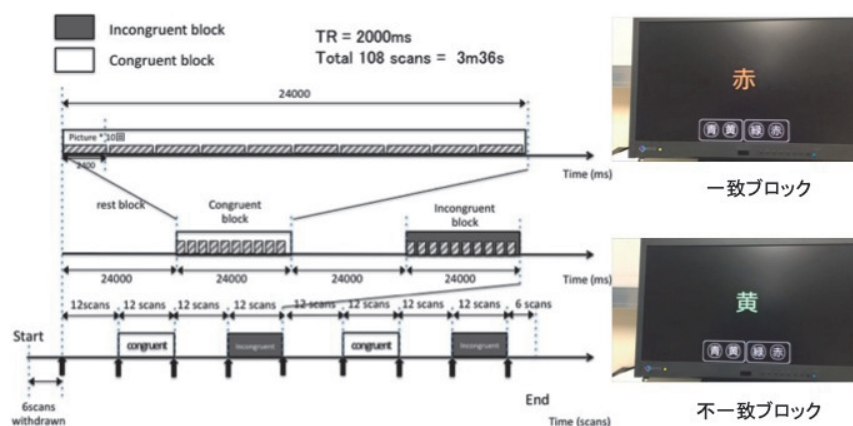


図9 カラーワードストロープ課題におけるブロックデザイン

結果：正常群では語流暢性課題により言語野や補足運動野を中心に賦活領域を認め、自発的な語想起をおこなうための脳活動（いわゆる‘アクション’に関連した脳活動）を反映していると推察された（図 10）。 症例と正常群の比較では、症例 1 では両側下前頭回や小脳を含めてびまん性に賦活増大部位を認め、症例 2 では左上側頭回に若干の賦活増大部位を認めた（図 11）。CWS 課題では正常群では左後頭葉の視覚関連領野を中心に賦活を認め、色調判断に関連した脳活動を反映していると推察された（図 12）。症例と正常群の比較では、症例 1 では両側前頭葉に広範に賦活を認め、症例 2 では左背内側前頭前野や両側シルビウス裂周囲に賦活を認めた（図 13）。

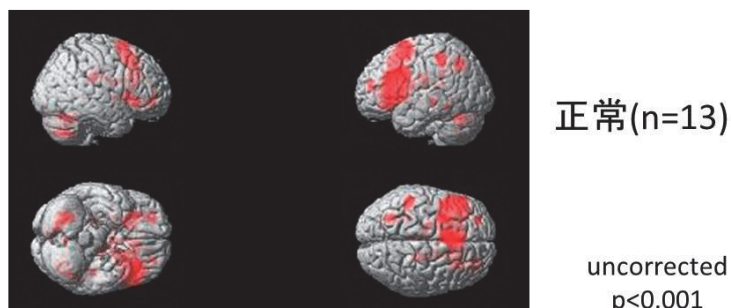


図10： 語流暢課題における賦活部位

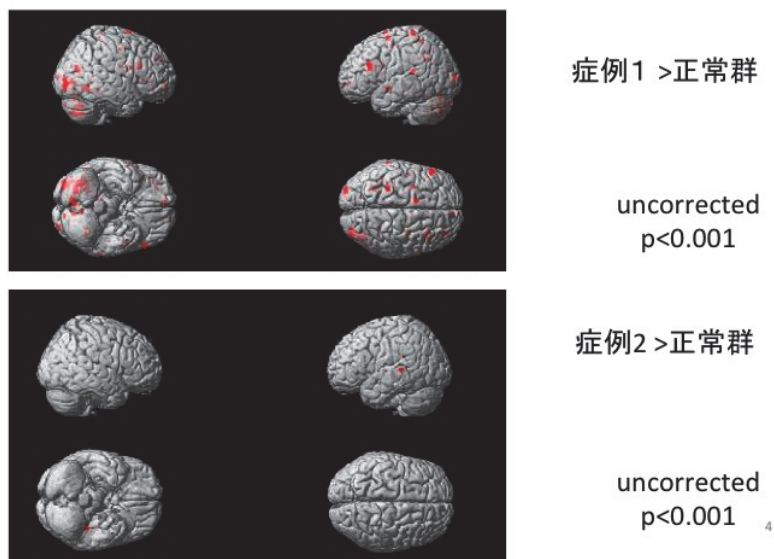


図11： 語流暢課題における賦活部位

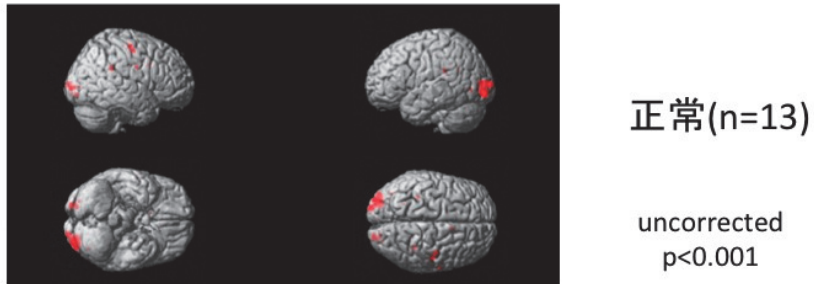


図12: カラーストロープテストにおける賦活部位

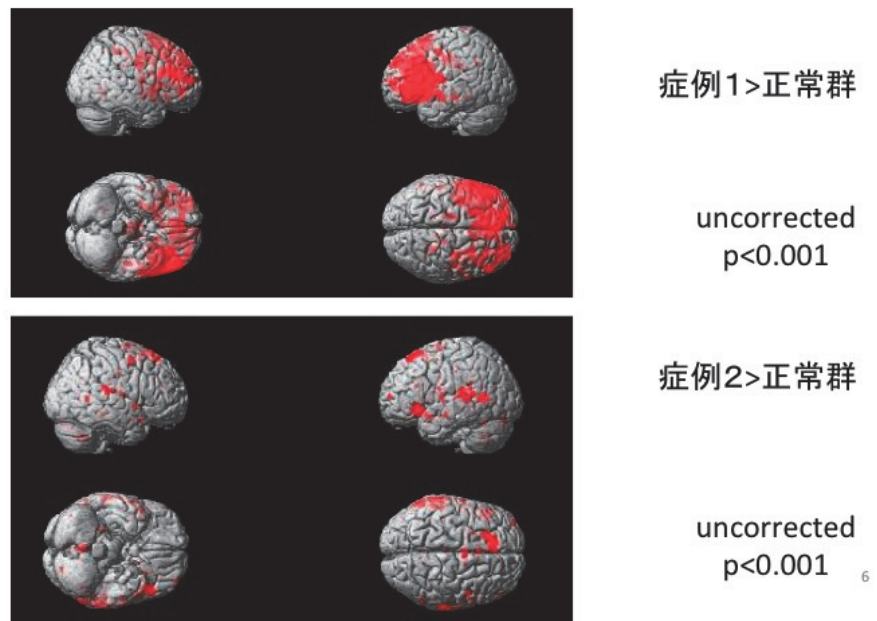


図13: カラーストロープテストにおける賦活部位

考察: 課題関連 fMRI において、症例と健常群の比較から、課題に対する非効率的な脳の過活動を反映している可能性が示唆されたが、症例が少なく群間での比較が困難な状況であったため、現状では個人的差異の影響を否定出来ないが、脳外傷に伴う脳活動異常を客観的に評価しうる指標となる事が期待される。

V 研究 4

正常群と画像正常外傷群における安静時 fMRI による機能的結合異常に関する評価

目的：安静時 fMRI によるを用いて、外傷例における機能的結合(functional connectivity)の異常を検知しうるかどうかを評価する。

対象：研究 3 の対象と同じ。

方法:安静時 fMRI は開眼にてモニター上の+印を 5 分間固視してもらいながら撮像を行った。MRI 装置は研究 3 と同じで、EPI: TR=2500, TE=30, Flip angle = 80, FOV=1484x1484, T1 MPRAGE: TR=1900, TE=2.26, Flip angel =8, FOV 256x256 で撮影した。脳機能画像解析には Conn (v.17)を用いた。個人解析ではボクセルごとの BOLD 変動に対して ROI to ROI の相関係数を求めることが出来、機能的結合について正の相関(1)から負の相関(-1)を知る事が出来る。各被検者に対して default mode network (DMN) のハブである後部帯状回 (PCC, (1,-61,38)) を起点にした全脳 162 カ所の ROI に対する起点相関法を用い機能的結合を解析した。まず、健常群に対する集団解析(1 標本 T 検定、両側検定)を行って、健常者における機能的結合のパターンを解析した。その後、症例と健常群における機能的結合の比較を行った (2 標本による T 検定、両側)。統計的評価基準において、多重比較補正は実施せず (uncorrected) 閾値を $p<0.001$ とした。

なお、本研究課題はヘルシンキ宣言を遵守し、東京労災病院倫理委員会の承認を得たうえで被検者に対し文書による説明と同意を得た上で研究を実施した。

結果：正常群では、DMN 内に於ける正の相関 (赤線で表示)、および task positive network(TPN)間の負の相関 (青線で表示) を認め、ネットワーク間における分布の特異性が高く認められた (図 14)。症例と正常群の比較では、症例 1 では正常に比して PCC と小脳、sensorimotor network,SMA などとの機能的結合が増加していた。また、症例 2 では PCC と両側後頭極、一次視覚野、左紡錘状回における機能的結合が増加していた (図 15)。

考察：画像正常外傷群では、正常群と比べて脳深部におけるネットワークの機能的結合異常を呈している可能性が示唆されたが、症例数が少なく、本研究からこれを結論づける事は出来ない。しかしながら、近年 MTBI による脳内ネットワークの機能的結合異常に関して、安静時 fMRI を用いた解析による研究報告が多く散見される。Zhou らは、DMN 内の破綻と MTBI の症状に関して、PCC と頭頂葉領域における機能的結合の低下や、PCC と内側前頭前野(MPFC)との機能的結合の増加が臨床症状と関連していたと述べている¹⁶⁾。同様に、Sours らは、慢性期の MTBI 患者において、DMN と TPN ないし salience network 間の機能的結合増加や、DMN 内部における機能的結合の低下が認められると報告している¹⁷⁾。また、Iraji らは、脳震盪後における代償的な脳の過活動と関連して脳内の機能的結合強化が強まっている事を報告している¹⁸⁾。また特に、Sours らは、DMN と TPN, salience network 等における機能的結合増強が、記憶力低下等の高次脳機能症状につながるとし、これを default mode network interference theory として提唱している⁷⁾。我々の研究3および研究4の結果でも、MTBI 患者における脳深部の機能的結合異常と、課題遂行時の非効率的な脳活動が示唆され、こうした先行研究とも矛盾しない結果と思われた。課題関連 fMRI とあわせて安静時 fMRI を用いた機能的結合異常の評価を行う事により、脳外傷後の高次脳機能障害の病態生理学的な評価をより詳しく行うことが可能と思われる。今後さらに症例数を増やして研究を実施する事で高次脳機能障害の病態解明につながる事が期待される。特に安静時 fMRI は、課題を用いた fMRI よりも比較的検査手技が簡便であるため、受傷後早期から経時的に検査を行う事も可能であり、臨床症状の変化との関連を評価する事も可能と思われる。

VI 総括

本研究では、fNIRS と fMRI を用いて画像診断で異常を認めない外傷性高次脳機能障害群と正常群との差を求めようとした。

fNIRS では有意差は出なかったものの、画像正常外傷群で語流暢課題、ストループ課題において、正常群よりも前頭部積分値がやや高い傾向を示した。これは画像正常外傷群での非効率的な脳活動を反映している可能性が考えられた。

但し fNIRS の結果は脳血流変化だけでなく頭皮血流変化の影響も受けていることを十分理解したうえで評価する必要がある。また fMRI では語流暢性課題、カラストループ課題ともに画像正常外傷群は正常群よりも、過剰な賦活領域を認める傾向があり、外傷群における非効率的な脳活動を反映している可能性が示唆された。

安静時 fMRI では、画像正常外傷群において後帯状回を起点とした解析では周囲深部組織における機能的結合性の強化により、正常なネットワーク構造の破綻が生じ、非効率的な脳活動の原因となりうると考えられた。

画像正常外傷例が 2 から 3 例しか集められなかったこともあり十分な検討ができなかったが、特に fMRI に関しては今後症例を増やすことで両者の違いがより明瞭化してくる期待が持たれた。今後は、軽度脳外傷後の高次脳機能障害の原因究明に向けて、スポーツ外傷や交通事故後の MTBI や脳震盪後症候群患者などを中心に、fMRI を用いた脳機能画像解析による前向き研究を実施する事も検討していきたい。

fNIRS に関しては、今後頭皮血流変化の影響を除いた脳血流変化を正確に評価できる方法が確立され一般化することで、検査結果の信頼性がより増すものと思われた。

VII 結論

画像診断で異常を認めない外傷性高次脳機能障害群に対する fNIRS による検査結果からは、語流暢課題、ストループ課題において、正常群よりも前頭部積分値がやや高い傾向を示したが、有意差を認めなかった。

fNIRS の結果は頭皮の血流変化の影響も受けていることを十分理解した上で評価する必要性がある。

課題関連 fMRI において外傷群は正常群よりも、非効率的な脳活動を反映している可能性が示唆された。安静時 fMRI において後部帯状回とその周囲における機能的結合の異常が示唆された。

謝辞：この研究にご協力いただいた以下の先生方に感謝いたします。

横浜労災病院 脳神経外科 周藤 高先生、松永成生先生

東京都保険医療公社大久保病院 脳神経外科 及川昭博先生

せんぼ東京高輪病院 脳神経外科 日山博文先生

東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科 周郷延雄先生、根本匡章先生

昭和大学医学部 脳神経外科 水谷 徹先生

NTT 東日本病院 脳神経外科 川合謙介先生 松尾 健先生

関東労災病院 脳神経外科 立澤孝幸先生

【参考文献】

- 1) 茂野 卓:外傷性脳損傷と高次脳機能障害認定:日職災医誌 61: 161-165, 2013
- 2) Linda JC, et al: Methodological issue and research recommendation for mild traumatic brain injury: The WHO collaborating center task force on mild traumatic brain injury. J Rehabi Med Suppl 43: 113-125, 2004
- 3) 吉本智信:高次脳機能障害と損害賠償. 札幌高裁判決の解説と軽度外傷性脳損傷(MTBI)について, 海文堂出版, 2011.
- 4) 福田正人 監修:NIRS 波形の臨床判読 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック, 中山書店, 2011,pp6-24
- 5) Ryu Takizawa, Masato Fukuda, Shingo Kawasaki, et al: Neuroimaging-aided diffaerential diagnosis of the depressive state: NuuroImage 85: 498-507, 2014.
- 6) 越野英哉、芋坂満里子、芋坂直行: デフォルトモードネットワークの機能的異質性: 生理心理学と精神生理学 31(1): 27-40. 2013.
- 7) Sours C. Zhuo J. Janowich J. et al.: Default mode network interference in mild traumatic brain injury - A pilot resting state study: Brain Research, 1537. 201215. 2013.
- 8) 福田正人、三國雅彦、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会:近赤外線スペクトロスコーピーNIRS による統合失調症と感情障害の補助診断. 精神医学 49: 231-243, 2007
- 9) Kameyama M, Fukuda M, Yamagami Y et al: Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. NeuroImage 29: 172-184, 2006
- 10) Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R et al: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. NeuroImage 57: 991-1002, 2011
- 11) 宮内 哲、星 詳子:光トポグラフィーによる精神疾患鑑別診断—有効性の検討—:臨床精神医学 45(2): 111-118, 2016.
- 12) 福田正人:「光トポグラフィーによる精神疾患鑑別診断—有効性の検討」への回答 :臨床精神医学 45(2): 241-249, 2016.
- 13) Saager RB, Tellero NL, Berger AJ: Two-detector Corrected Near Infrared Spectroscopy (C-NIRS) detects hemodynamic activation responses more robustly than single-detector NIRS. NeuroImage 55: 1679-1685, 2011.
- 14) Peter S, Katura T, Maki A et al: Quantification of systemic interference in optical topography data during frontal lobe and motor cortex activation: an independent component analysis: Advances in experimental medicine and biology 701: 45-51, 2009.

- 15) Funae T, Atsumori H, Katura T, et al: Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers' contribution of fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis: *NeuroImage* 85 Pt 1, 150-165, 2014.
- 16) Zhou Y, Milham MP, Lui YM, et al: Default-Mode Network Disruption in Mild Traumatic Brain Injury: *Radiology* 265(3): 882-892. 2012.
- 17) Sours C, Zhuo J, Roys S, Shanmuganathan K, et al: Disruptions in Resting State Functional Connectivity and Cerebral Blood Flow in Mild Traumatic Brain Injury Patients.: *PLoS One*. 2015 Aug 4;10(8):e0134019. doi: 10.1371/journal.pone.0134019. eCollection 2015.
- 18) Iraj A, Chen H, Wiseman N, et al: Compensation through Functional Hyperconnectivity: A Longitudinal Connectome Assessment of Mild Traumatic Brain Injury.: *Neural Plast.* 2016;2016:4072402. doi: 10.1155/2016/4072402. Epub 2015 Dec 27.

【研究成果の発表状況】

学会等

平成 29 年 11 月 25 日 学会名 第 65 回日本職業災害学会学術大会

「演題：通常の画像診断で異常を認めない外傷性高次脳機能障害患者における機能的近赤外線スペクトロスコピーと functional MRI を用いた脳機能評価」

場所：北九州市 発表者：中川将徳、氏家 弘、高倉朋和、新井大輔、水谷徹、周郷延雄、周藤 高、松尾 健、日山博文、及川昭博、立澤孝幸

平成 29 年 10 月 14 日 学会名 第 76 回日本脳神経外科学会第 76 回学術総会

「演題：通常の画像診断で異常を認めない外傷性高次脳機能障害患者における近赤外線スペクトロスコピーを用いた脳機能評価」

場所：名古屋市 発表者：中川将徳、氏家 弘、加藤宏一、比嘉 隆、門山 茂、寺本明、高倉朋和

平成 28 年 10 月 22 日 学会名 第 64 回日本職業災害学会学術大会

「演題：従来の画像検査では検出できない高次脳機能障害の病態解明とその労災認定基準に関する研究 その進捗状況 2」

場所：仙台市 発表者：中川将徳、氏家 弘、加藤宏一、高倉朋和、新井大輔、佐藤さとみ、水谷 徹、周郷延雄、根本匡章、周藤 高、松永成生、松尾 健、日山博文、及川昭博、立澤孝幸

平成 27 年月 11 月 22 日 学会名 第 63 回日本職業災害学会学術大会

「演題：従来の画像検査では検出できない高次脳機能障害の病態解明とその労災認定基準の検討ーその進捗状況ー」

場所：東京 発表者：中川将徳、氏家 弘、加藤宏一、高倉朋和、新井大輔、佐藤さとみ、水谷 徹、周郷延雄、根本匡章、周藤 高、松永成生、川合謙介、松尾 健、日山博文、及川昭博、立澤孝幸

平成 26 年月 11 月 16 日 学会名 第 62 回日本職業災害学会学術大会

「演題：従来の画像検査では検出できない高次脳機能障害の病態解明とその労災認定基準に関する研究」

場所：神戸 発表者：中川将徳、氏家 弘、高倉朋和、新井大輔、水谷 徹、周郷延雄、周藤 高、松尾 健、日山博文、及川昭博、立澤孝幸

本研究は、独立行政法人 労働者健康安全機構 労災疾病等医学研究・開発、普及事業により行われた。

「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」領域

テーマ:「外傷性高次脳機能障害」