

厚生労働科学研究費補助金

障害政策総合研究事業

分担研究報告書

高次脳機能障害の診断方法と診断基準に資する研究

研究分担者 高畑 圭輔 所属 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

研究協力者 宮田 真里 所属 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

研究要旨

本研究は、量研機構において収集された頭部外傷患者の脳画像データを利用し、様々な頭部外傷の慢性期に引き起こされる臨床症状を反映した脳画像所見を同定することを目的とする。また、近年国内外で社会問題になっている遅発性脳障害(慢性外傷性脳症)に関する脳画像研究や、国内における実態についての調査およびレビューも行った。頭部外傷による高次脳機能障害で最も頻繁に認められる症状である記憶障害と遂行機能障害について、それぞれ乳体頭、脳梁の萎縮が関連していることが示された。本結果は、頭部外傷による高次脳機能障害の診断において有用な所見である。今後は量研機構にて実施している $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ を用いたタウ PET 研究で得られた結果との関連性についても検討を行い、頭部外傷による遅発性後遺症の精神神経症状を定量的に評価する手法の開発を進める。

A. 研究目的

交通事故やコンタクトスポーツでは、頭部の受傷によって引き起こされたと考えられる認知機能障害や行動障害を認めながらも、CT や MRI など急性硬膜化血腫や脳組織の損傷などの脳損傷の明確な所見を認めないケースが存在

する。こうしたケースは、受傷機転、意識障害の持続時間などから、軽度頭部外傷(mild traumatic brain injury: MTBI)などと診断されることが少なくない。しかしながら、MTBI のように直後には明確な所見が得られなくとも、受傷から数年が経過した慢性期に高次脳機能障害を呈

することがあり、適切な治療や社会的支援が受けられないなど、社会的な問題となっている。頭部への受傷から長期間が経過した後に脳の萎縮や変形が出現することは死後脳研究などで知られているが、これらの晩期脳画像所見と高次脳機能障害との関連はこれまで十分に検討されていない。

本研究は、量研機構において収集された頭部外傷患者の脳画像データを利用し、様々な頭部外傷の慢性期に引き起こされる臨床症状を反映した脳画像所見を同定することを目的とする。

また、近年国内外で社会問題になっている遅発性脳障害(慢性外傷性脳症)に関する脳画像研究や、国内における実態についての調査およびレビューも行った。

B. 研究方法

(1) 分担研究者の高畑は、量子科学技術研究開発機構(量研機構)にて収集された脳震盪の既往歴を有する元コンタクトスポーツ選手 27 名(男性 24 名、平均年齢 43.9 ± 10.9 歳)と脳震盪の既往歴を有さない健常対象者 22 名(男性 21 名、平均年齢 44.4 ± 14.2 歳)の MRI T1 強調画像、T2 強調画像、磁化率強調画像(SWI)の画像データを用いて、MTBI の慢性期における脳形態画像所見の抽出を行った。MTBI による慢性期の脳形態画像を抽出する基準として、過去に MTBI の大規模死後脳研究で報告されている脳の形態異常所見

(Iverson et al. 2019; McKee et al. 2015)と一致する脳画像所見の同定を行った。

(2) 高次脳機能障害の新たな診断基準の作成に向けて、高次脳機能障害と関連する頭部外傷の慢性期 MRI 所見に関する文献的レビューを進めた。具体的には、頭部外傷の慢性期(受傷から少なくとも 1 年以上が経過した症例)における脳の萎縮や変形について検討した臨床研究を網羅的に収集し、萎縮・変形部位の抽出、認知機能障害との相関について検討を行う。

C. 研究結果と考察

(1) データ解析の結果、8 つの形態異常所見(乳頭体の萎縮、透明中隔腔、血管周囲腔の拡大、視床の萎縮、脳梁の菲薄化、脳室拡大、脳幹の萎縮、黒質の脱色素化)が抽出された。さらに、記憶や情動を司る Papez の回路の一部である乳頭体の容積を IKT-SNAP(Paul A et al., Neuroimage 2006)により定量したところ、論理的記憶および Rey-Osterrieth 複雑図形検査における遅延再生課題のスコアと有意に相関していた($p < 0.05$)。また、脳梁の萎縮は、Wisconsin card sorting test Keio version のスコアと相関していた($p < 0.05$)。この検討により、頭部外傷による高次脳機能障害で最も頻繁に認められる症状である記憶障害と遂行機能障害に

について、それぞれ乳体頭、脳梁の萎縮が関連していることが示された。今回の検討では、MTBI の慢性期脳画像所見の検討を脳震盪の既往歴を有する元コンタクトスポーツ選手を対象に実施したが、今後、交通外傷による MTBI の症例データを対象に検討を行う必要がある。

- (2) 単発重度頭部外傷および MTBI の長期経過例(受傷から少なくとも 1 年以上が経過した症例)で、T1 強調画像、T2 強調画像、SWI を撮像した研究を抽出し、報告された脳の萎縮や形態異常と高次脳機能障害との関連をまとめている。この結果は、頭部外傷による高次脳機能障害の診断基準の作成において有用な知見である。

D. 結論

本検討により、受傷直後には脳画像所見を認めない MTBI のケースであっても、受傷から長期間が経過した後には、一部の脳領域(乳頭体や脳梁など)に萎縮を認め、記憶障害や遂行機能障害などの高次脳機能障害と関連していることが明らかとなった。今後は量研機構にて進めている^{[18F]PM-PBB3}を用いたタウ PET 研究で得られた結果との関連性についても検討し、頭部外傷による遅発性後遺症の精神神経症状を定量的に評価する手法の開発を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) (英文原稿) Takahata K, Tagai K, Higuchi M, Mimura M. Long-term sequelae of mild-repetitive and severe traumatic brain injury: Clinical manifestations, neuropathology and diagnosis by tau PET imaging. in Neuroscience of Traumatic Brain Injury (Victor R. Preedy ed). Oxford Press. In Press.
- (2) (日本語原稿) 高畑圭輔. コンタクトスポーツと核医学：慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy) における脳内タウ病変の可視化に向けて. Isotope News 769: 11-15, 2020
- (3) (日本語原稿) 高畑圭輔. 頭部外傷後による脳内病変を可視化するタウイメージング：慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy) の早期診断に向けて. 医学の歩み 273(13):1232-1233, 2020
- (4) (日本語原稿) 高畑圭輔. 頭部外傷による遅発性脳障害：慢性外傷性脳症 (CTE) のタウイメージング. Annual Review 神経 2021 中外医学社、2020
- (5) (日本語原稿) 高畑圭輔. 慢性外傷性脳症. 高次脳機能障害ビジュアル大事典ーナース・PT・OT・ST 必携！(リハビリナース 2020 年秋季増刊). メディカ出版 2020

- (6) (英文原稿)Takahata K, Tagai K, Higuchi M, Mimura M. Long-term sequelae of mild-repetitive and severe traumatic brain injury: Clinical manifestations, neuropathology and diagnosis by tau PET imaging. in *Neuroscience of Traumatic Brain Injury* (Victor R. Preedy ed). Oxford Press. In Press.
- (7) (日本語原稿) 高畑圭輔. タウ PET が精神科診断にもたらす革新的変化. 細胞(1346-7557)54 巻 2 号 65-68 2021

2.学会発表

- (1) (口頭発表) Takahata K. Tau PET findings of chronic traumatic encephalopathy (CTE) and late-life psychiatric diseases. The 3rd Annual Workshop on APN-1607 (PM-PBB3) 2021
- (2) (講演)高畑圭輔. 頭部外傷による遅発性脳障害と慢性期の脳画像所見. 第 38 回日本認知症学会学術総会、2020 年
- (3) (講演)高畑圭輔. 元アメフト選手に生じる神経変性疾患で注目-頭部外傷が引き起こす遅発性脳障害と、異常タシパク質の関係研究でわかったこと-千葉市科学館 大人が楽しむ科学教室 2021
- (4) (ポスター発表)宮田真里、高畑圭輔、三村將ら. 反復性軽度頭部外傷

の既往を有するアスリートにおける脳形態の特徴と視覚性記憶障害との関連. 第 22 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2020 年

- (5) (ポスター発表)宮田真里、高畑圭輔、三村將ら. MRI and PET imaging features of retired athletes with repetitive mild traumatic brain injury 第 80 回日本医学放射線学会総会 2021 教育展示優秀賞を受賞

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

引用文献

1. Iverson, Grant L., Andrew J. Gardner, Sandy R. Shultz, Gary S. Solomon, Paul McCrory, Ross Zafonte, George Perry, Lili-Naz Hazrati, C. Dirk Keene, and Rudolph J. Castellani. 2019. "Chronic Traumatic Encephalopathy Neuropathology Might Not Be Inexorably Progressive or Unique to Repetitive Neurotrauma." *Brain: A Journal of Neurology* 142 (12): 3672-93.

2. McKee, Ann C., Thor D. Stein, Patrick T. Kiernan, and Victor E. Alvarez. 2015. "The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy." *Brain Pathology* 25 (3): 350-64.