

労災疾病臨床研究事業費補助金

高次脳機能障害者の診断・リハビリ・社会復帰促進パスの策定

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村井俊哉

平成28（2016）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

高次脳機能障害者の診断・リハビリ・社会復帰促進パスの策定----- 1

研究代表者 村井 俊哉

### II. 分担研究報告

1. 外傷性脳損傷患者の神経心理・画像検査 ----- 5  
分担研究者 上田敬太

2. 就労版「あらた」の改変に関する研究 ----- 9  
分担研究者 種村留美

3. 高次脳機能障害者の就労支援の現状と支援方法の開発に関する研究 -- 13  
分担研究者 武澤信夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17



高次脳機能障害者の診断・リハビリ・社会復帰促進パスの策定 (150502-02)

研究代表者 村井俊哉

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 (精神医学) 教授

**研究要旨**

平成13年度から行われた実態調査によって、高次脳機能障害の中心となる認知機能障害が、注意障害、記憶障害、遂行機能障害、社会的行動障害であることが判明し、以後高次脳機能障害という用語が徐々に人口に膾炙しつつある。しかしながら、このような認知機能障害が、どのような脳損傷あるいはネットワーク損傷に伴って後遺症として生じやすいのか、さらにはそれがどのような形で社会参加に影響をあたえるのか、あるいは急性期からの経過はどのようなものなのか、といったことはまだよくわかっていない。実際の臨床場面でも、慢性期の症例の診察においては、原因となる疾患や事故の発症から年数がたち、すでに急性期の情報へのアクセスができない状態であることもしばしば経験される。そのような中、今回の研究では、急性期から慢性期、あるいは逆に慢性期から急性期への情報提供を行えるように、社会復帰までを見通したクリニカルパスを作成することを目的とした。さらに、その目的のために必要な下位研究として、①社会復帰に寄与するリハビリテーション・代用手段の獲得 (担当：神戸大学：種村) ②高次脳機能障害者の社会復帰の現状の把握 (担当：京都府立医科大学：武澤) ③慢性期の症候学的検討とその脳内基盤の探索 (担当：京都大学：上田) を行った。

**A. 研究目的**

高次脳機能障害は、主に注意障害、記憶障害、遂行機能障害、社会的行動障害からなり、麻痺などの明らかな身体的後遺症のない患者の社会復帰を難しくする要因になっていることが分かっている。特に、外傷性脳損傷は、若年男性に多く認められ、事故後の長い人生を考えた場合、社会復帰ができるかどうかは非常に大きな問題といえるだろう。一方、少なくとも日本の現状では、脳損傷の急性期にかかわる医療従事者が、症例の慢性期までを見通したケアを行っていることはまれであり、逆に慢性期にかかわる医療従事者が、急性期の情報まで理解していることもまれである。その大きな原因として、急性期から慢性期、あるいは慢性期から急性期への情報提供が少なく、共通した理解を持ちがたい、ということがあげられる。このことを解決するためには、熱心な一部の医療者に任せるような方法よりは、よりシステムティックな、個人に依存しない連携パスの作成が必須であると考えられる。翻って、脳損傷慢性期の症候学がすでに十分確立しているか、ということも疑問である。少なくとも、症候学的特徴と、その神経基盤である脳損傷部位あるいは神経回路との関連については、まだわかっていないことも多い。

さらに、障害された能力のリハビリテーションについては、近年ようやくリハビリテーションの成果が問われるようになり、より焦点化されたより効率の良いリハビリテーション・代償手段の獲得方法が要請されている。そのため、今回の研究では、高次脳機能障害者の社会復帰の実態把握、特に社会復帰に有効なリハビリテーション・代償手段の獲得の方法の探索、社会的行動障害の基盤となる社会認知の障害も含めた症候学的特徴とその神経基盤の探索を目的とし、最終的に急性期から社会復帰までの連携パスを作成することを目標とした。

**B. 研究方法**

**1. 就労支援の現状と支援方法**

質問紙調査。調査対象は、都道府県が指定する高次脳機能障害支援拠点 104 ヶ所、独立行政法人高齢・障害・求職者雇用支援機構が各都道府県に設置する地域障害者職業センターとその支所 52 ヶ所および全国の就労移行支援事業所 3,474 事業所。

**2. 就労版「あらた」の改変**

高次脳機能障害の支援アプリケーションである「あらた」の就労版の開発を目標に、まずは現行版を作為割り付けし、利用者・非利用者で

比較することで効果判定を行う。また就労支援施設職員へのアンケートも同時に行い、就労版作成の意見収集を行う。

### 3. 症候学的特徴とその神経基盤の探索

慢性期の高次脳機能障害者を対象に、社会認知機能を含めた認知機能検査、QOLを含めた行動評価、睡眠、易疲労性などの身体的特徴の評価を行い、3 TMRI で撮像した脳画像と比較検討することで、障害の神経基盤を探索する。

#### 倫理的配慮に関して

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言（平成25年10月改定）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行）」を遵守して実施する。また、分担研究においては各大学の倫理委員会の承認を経て行っている。

## C. 現在までの進捗と研究結果

### 1. 就労支援の現状と支援方法

アンケート回収状況は、高次脳機能障害支援拠点からは74/104の回答を得、地域障害者職業センターでは、(独)高年齢・障害者・求職者雇用支援機構の協力があり、52ヶ所すべてから回答、就労移行支援事業所では、1539/34374の回答を得た。本格的な解析は平成28年度の研究として行うが、現在の試験的な解析では、地域障害者職業センターの利用者のうち、特にジョブコーチの利用が、社会復帰を促進する因子と考えられた。

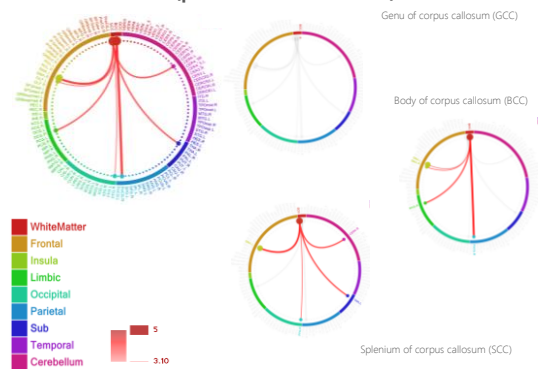
### 2. 就労支援の現状と支援方法

現在「あらた」の治療効果検証のため、作爲的割り付けに基づく、前向きの研究が進行中であり、目標の80名に対し、現状で71名がリクルートされ、タブレットの使用開始を行っている。3か月使用後に順次回収し、使用後の認知機能評価、QOLなどの質問紙評価を行っていく予定としている。

### 3. 症候学的特徴とその神経基盤の探索

慢性期の外傷性脳損傷症例を中心に脳神経画像(MRI画像)と神経心理検査、行動尺度などの収集を行っており、現時点で局所脳損傷28名・び慢性軸索損傷18名のデータを集積した。途中の段階で行ったび慢性軸索損傷のコネクトーム解析では、下図に示すように脳梁体部から補足運動野、帯状回、紡錘状回、視床への連絡の程度が、作業速度に関係していることが示された。

## FA & WAIS PS (positive correlation)



また、あわせて症状の評価シートの作成を行っており、将来的に急性期病院から慢性期リハビリテーション病院、さらには福祉支援まで活用できることを目指す。

## D. 考察および今後の展望

現在、各研究は比較的順調に進行しており、平成28年度中に、ある程度の結果を出せると予測される。就労支援の現状から見えてくる結果は、就労支援制度そのものをどうしていくべきかということにつながることで予想される。さらに、就労版「あらた」の作成は、高次脳機能障害者個々の症例に対して、どのようなリハビリテーション・代償手段の獲得を提供するか、ということにつながる。症候学的特徴とその神経基盤の探求、評価シートの作成は、高次脳機能障害の症状理解に貢献し、急性期から慢性期、社会復帰時期までをつなぐパスの作成に欠かせないものであると考えられる。この研究に関しては、外傷性脳損傷の症例数をさらに増やし、他の心理検査についても解析を行っていく。また、外傷性脳損傷にとどまらず、脳卒中症例についても同様の検討を今年度中に開始することを予定している（特に前交通動脈動脈瘤の後遺症としての健忘症候群の症例など）。評価シートはそのままでは福祉サービスの担当者や介護者が利用するにはそぐわない内容であり、日常の行動障害の特徴に落とし込むことが可能になるように、現在日常の行動障害の評価尺度についても、作成を行っている。

## E. 結論

引き続き症例を蓄積し、高次脳機能障害者の症候学的特徴と神経基盤の探求を行う。高次脳機能障害の実態調査に基づき社会復帰に必要なパスの作成を進める。さらに同一症例の追跡によりリハビリテーションおよび代替手段の開発を継続していく。

## F. 健康危険情報

特記すべき報告事項はない。

## **G. 研究発表**

### 1. 論文発表

Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Corpus Callosum Pathology as a Potential Surrogate Marker of Cognitive Impairment in Diffuse Axonal Injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 28: 97-103, 2016.

### 2. 学会発表

Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Neural basis of cognitive impairments in patients with diffuse axonal injury. *Organization for Human Brain Mapping*, June 14-18, 2015, Honolulu.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

### 1. 特許取得

本年度はなし

### 2. 実用新案登録

本年度はなし

### 3. その他

特になし。



外傷性脳損傷患者の神経心理・画像検査

研究分担者 上田敬太 京都大学医学部附属病院精神科神経科助教

**研究要旨**

高次脳機能障害の原因となる脳損傷の原因の中で、外傷、特に交通外傷に伴う脳損傷は、若年者に生じやすく、その後の長い人生を考えると、外傷性脳損傷とその後遺症である高次脳機能障害の影響は甚大である。外傷性脳損傷は、主に前頭葉眼窩面に損傷を生じる局所脳損傷、深部白質や皮質下核などの中心構造に主に障害をきたすび慢性軸索損傷の二型に分類されるが、特に後者の症候学的特徴とその神経基盤については、いまのところ不明な点が多い。今回の研究では、主に交通外傷の症例を対象として、古典的認知機能、社会的認知機能、QOLなどの行動評価を行い、あわせて3 TMRI画像を撮像することにより、両群の症候学的特徴を抽出し、その基盤となる脳構造あるいは神経回路を探ることを目的としている。また、脳損傷患者では、慢性期リハビリテーション、あるいはその後の社会復帰に向け、急性期からの臨床情報をどのように漏れることなく伝えていくかが問題となる。そのため、急性期から社会復帰までを見通したパスに乗せるべき評価シートの作成も並行して行った。

**A. 研究目的**

高次脳機能障害を呈する疾患には、脳血管障害、頭部外傷、脳炎、脳腫瘍などが存在するが、特に外傷による脳損傷は、10代から30代の若い就労世代に多くみられる。外傷性脳損傷は、主に前頭葉眼窩面や側頭極が損傷される局所脳損傷と、大きな損傷部位は目立たず、急性期に散在性の微小出血を生じ、脳梁などの深部白質、あるいは深部灰白質の萎縮が目立つび慢性軸索損傷の二型に分類される。前者ではこれまで、易怒性や脱抑制などの性格行動変化が報告されてきた。一方で、後者については、脳の損傷パターンそのものがいまだよくわかっておらず、症候学的な特徴についても、不明な点が多い。また、脳外傷後には、睡眠の障害や易疲労性、頭痛が生じやすいが、こういった症状についても、脳損傷との関係はよくわかっていない。

高次脳機能障害は、注意障害、記憶の障害、遂行機能障害、社会行動障害の主に4つの認知機能障害から構成されるが、外傷性脳損傷の症例では、社会行動障害が目立つことも一つの特徴である。これは、前頭葉が明らかに損傷されている局所脳損傷の症例だけではなく、臨床的にはび慢性軸索損傷例でも多くの症例に認められる症状である。

今回我々は、前述のような状況のもと、外傷性脳損傷を1局所脳損傷群2び慢性軸索損傷群3合併群にわけ、社会行動の基盤となる社会認知も含めた認知機能の評価を行い、さらに行動

評価、QOLの評価、睡眠、易疲労性、頭痛を含めた包括的な症候を評価し、3 TMRI で得られた脳画像との関連を探ることを目的とした。

**B. 研究方法**

**1. 症候学的特徴と脳内基盤**

**I 被験者**

被験者は、分担研究者が行っている京都大学医学部附属病院精神科あるいは脳神経外科の外來、御所南リハビリテーションクリニック、京都市地域リハビリテーション推進センターのいずれかに通院中の外傷性脳損傷患者、または協力機関である京都府立医科大学、京都市心身障害者福祉センター附属リハビリテーション病院、京都大原記念病院、京都医療センター、滋賀県立成人病センターに通院中の外傷性脳損傷の症例からリクルートした。年齢は学童期以上65歳以下とし、それ以外の除外基準はもうけなかった。つまり、通常であれば精神疾患、神経疾患などの既往は除外基準として設定するものであるが、これ自体が予後に影響する因子となりうることから、これを除外基準とはしなかった。ただし、現在予備的に行っている画像解析では、精神疾患、神経疾患の既往のある患者は除外している。

**II 評価項目**

質問紙：前頭葉機能に関する行動評価尺度、日常記憶チェックリスト、疲労尺度、睡眠評価



尺度、抑うつ評価、意欲評価、社会参加。  
 認知機能：WAIS-III、WMS-R、BADs、RBMT、CAT、TMT-A、TMT-B、語流暢性課題、目からこころを読むテスト、FAB、ACE-R。

### 倫理的配慮に関して

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言（平成25年10月改定）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行）」を遵守して実施する。また、京都大学医の倫理委員会の承認を経て行っている。

### III 画像の取得と解析

京都大学に設置された研究用3TMRIを用いて、T1、T2、FLAIR、SWIの撮像法による構造画像、Tractographyを行うためのDTI画像、さらにresting state fMRI画像を撮像した。

T1画像は1mm<sup>3</sup>に再構成し、Voxel-Based Morphometry解析に使用した。その際、損傷部位の確認のため、T2、FLAIR、SWIの各画像を参照した。

まず、び慢性軸索損傷群を対象として、すでに自験例で報告した、脳梁の損傷をベースとして、全脳でのconnectome解析を行い、脳梁と各脳部位とのネットワークが、実際にどのような能力に影響しているのかについての検討を行った。

### C. 研究結果

リクルート人数 16(男性 11 名 女性 5 名)

利き手：全員右手

その他、背景情報は次のとおりである。

	DAI (n = 16)	Healthy (n = 18)	statistics
Age (years)	39.0 ± 13.2	35.9 ± 10.1	n.s
gender	male : 11	male : 13	
handedness	r : 16	r : 18	
Education (years)	13.1 ± 2.6 (9-18)	14.4 ± 2.2	n.s
Month from onset	119.9 ± 87.0 (6-355)		
Severity (PTA days)	48.9 ± 36.9 (3-150)		
Cause of injury	Traffic accident : 13 Fall : 3		

PTA: Post Traumatic Amnesia

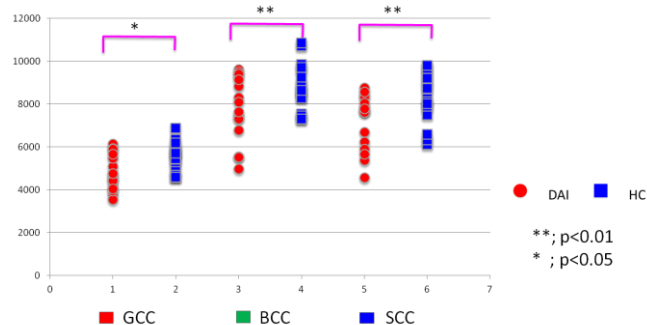
### 神経心理検査

WAIS-III	Mean (SD)	WMS-R	Mean (SD)	BADs	Mean (SD)
VIQ	90.7 (17.2)	verbal	85.1 (16.0)	General score	92.0 (21.1)
PIQ	87.6 (20.8)	visual	81.2 (19.2)		
FIQ	88.1 (20.4)	general	82.3 (17.4)		
VC	90.5 (16.1)	attention	92.3 (12.2)		
PO	91.9 (19.3)	delay	73.0 (21.7)		
WM	85.0 (14.6)				
PS	71.8 (16.9)				

先行研究に一致して、処理速度(PS: Processing Speed)に重篤な障害を認めた。

### 画像解析結果

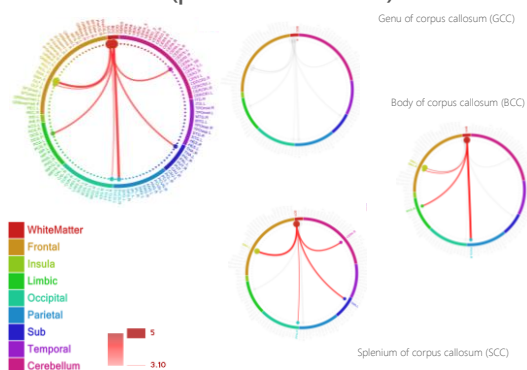
脳梁は、過去の報告をもとに、膝部、体部、膨大部にわけ、それぞれ検討をおこなった。  
 脳梁体積



GCC:膝部 BCC:体部 SCC:膨大部  
 結果、脳梁のどの部位においても、健常者と比較して、体積の減少を認めた。有意水準から考えると、脳梁の尾側がより体積減少を認める結果となった。

### コネクトーム解析

FA & WAIS PS (positive correlation)



### D. 考察

脳梁体部から補足運動野、帯状回、紡錘状回、視床への連絡の程度が、作業速度に関係していることが示された。

### 2 評価シートの作成

将来的に急性期病院から慢性期リハビリテーション病院、さらには福祉支援まで活用できることを目指して、下記のような評価シートを作成中である。

## **E. 結論および今後の展望**

画像の解析については、症例数を増やし、ほかの心理検査についても解析を行う。また、縦断的な検討を行うため、今年度中にいくつかの急性期病院との連携を深め、急性期からの追跡症例を増やす。評価シートについては、それぞれの専門職の要請に応じた出力シートを考案し、実装していく。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文発表

Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Corpus Callosum Pathology as a Potential Surrogate Marker of Cognitive Impairment in Diffuse Axonal Injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 28: 97-103, 2016.

### 2. 学会発表

Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Neural basis of cognitive impairments in patients with diffuse axonal injury. *Organization for Human Brain Mapping*, June 14-18, 2015, Honolulu.

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

### 1. 特許取得

本年度はなし

### 2. 実用新案登録

本年度はなし

### 3. その他

特になし。



就労版「あらた」の改変に関する研究

研究分担者 種村留美 神戸大学大学院保健学研究科教授

**研究要旨**

10歳代から60歳代の高次脳機能障害者の多くは就労を目標にリハビリテーションを行っている者が多い。高次脳機能障害は失語症や半側空間無視と症状は様々だが、その中でも記憶障害が最も多いと言われている。記憶障害のリハビリテーションには要素的障害としての記憶力低下を改善する方法と代償手段を指導する方法が選ばれる。この代償手段にはメモリーノートが一般的であるが、近年はITの進歩で電子ツールの利用が始まっている。我々は、2014年に高次脳機能障害者の生活の諸問題を補完するICTツール「あらた」の開発を行った。パイロット試験では一部効果を認める症例もいたものの、治療効果の検証はできていない。今回、「あらた」の治療効果の検証を行い、その結果と就労支援員の意見をもとに就労版「あらた」への改変を行う。

**A. 研究目的**

高次脳機能障害を呈する疾患として脳血管障害や頭部外傷が挙げられる。近年では交通事故や転落事故以外にスポーツ等で生じる軽度の外傷性脳損傷の報告も増えている。その外傷性脳損傷の原因の多くを占める交通事故は、10代から30代と就労世代に多くみられる。彼らのリハビリテーションの主な目標は、生活の自立と就労を含む社会復帰である。脳に損傷を負うと身体機能障害のみならず高次脳機能障害を呈し、社会復帰の妨げとなっていることも多い。高次脳機能障害は失語症や半側空間無視などの局在症状のほか、注意障害や記憶障害、遂行機能障害と多岐にわたるが、その中でも記憶障害が最も多い。記憶障害のリハビリテーションには要素的障害としての記憶力低下を改善する方法と代償手段を指導する方法がある。この代償手段にはメモリーノートが一般的である。近年はITの進歩で電子ツールの利用が始まっているが、多くはメモなどの紙媒体を利用している。紙媒体の場合は自らメモを見ないと意味を成さないといった問題がある。

我々は2014年に記憶障害者の支援のひとつである外的補助手段のアプリケーション「あらた」を開発した。すでに少人数でパイロット試験を行い、利用者からは好意的な意見を頂き、アプリケーション

の基本的な操作性を確認した。そこで今回、「あらた」の効果を、無作為割り付け比較試験で検証することと、高次脳機能障害者の就労支援に関わる職員に使用してもらい就労版「あらた」改変についてアンケート調査を行う予定である。従って、本研究の目的は以下の2点である。

- 1) 生活を補完するICT「あらた」による生活面、職業能力面での改善効果
- 2) 生活を補綴するICT「あらた」を使用することでの認知機能の改善効果

これらに対応して、本研究における仮説は以下を含む

- ①生活補綴手段のICT「あらた」は、記憶障害者の外的補助手段である従来のメモリーノートよりも効果があり、生活の自立度が向上する。
- ②「あらた」を使用することにより自身で行動する機会が増え、介助量が軽減し家族のストレスが軽減する。
- ③「あらた」は写真機能や文字記入が工夫されていること、また家族が代わりに記入できることでメモリーノートとしての利用頻度が増す。

- ④日々ICTを利用することで生活の向上と操作等の脳活動が増すことで、認知機能は維持、または向上する。
- ⑤職場でもICT「あらた」は利用可能である

## B. 研究方法

### I. 「あらた」の治療効果検証

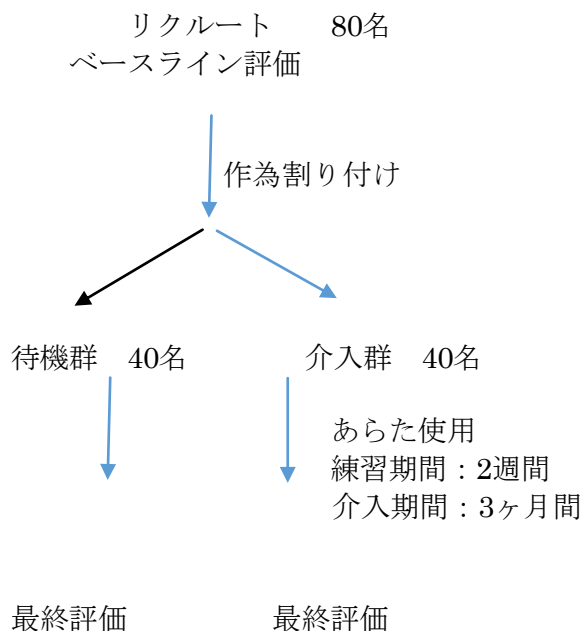
#### i. データ取得の向き

前向き研究である

#### ii. 研究の種類

本研究は、2群並行群間比較試験であり、非盲検化無作為割り付け臨床試験である。

### 研究デザイン



### 対象基準

- 1) エントリー時：16歳～65歳
- 2) 男性および女性
- 3) 医師の診断にて高次脳機能障害（記憶障害、注意障害、遂行機能障害など）を呈し、生活や仕事で記憶障害に起因する問題を呈している者
- 4) RBMTまたはWMS-R（論理的記憶I・II、視覚性再生I・II）が正常値より低い項目がある者
- 5) 京大病院または協力病院及び施設への来院可能な方または近隣病院でリハビリ介入を受けている者
- 6) 本人または家族がタブレットの管理が可能な者

### 除外基準

- 1) 進行性の認知障害者

- 2) 先天性の発達障害者
- 3) 重度の認知機能障害（MMSE18点以下）

### iii. 評価項目

質問用紙

EMC、FrSBe、GSES、GSE、CIQ、FAI、Zarit介護負担尺度、VAS、自己効力感調査表、使用後の感想（本人、家族）

認知機能

MMSE、RBMT、WMS-Rの論理的記憶I・II、視覚再生I・II、WAIS-III（知識、数唱、符号）TMT-A、TMT-B

### 倫理的配慮に関して

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言（平成25年10月改定）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行）」を遵守して実施する。

### 対象者に対する配慮

- ① 待機群の者にも研究終了後に3ヶ月間「あらた」使用を可能とする。
- ② 個人情報の保護
- ③ 不利益は評価時に時間的拘束が発生する。
- ④ 研究の説明と同意を得た後でも研究参加を断ることが可能。

### II. 就労支援施設職員に対するアンケート調査

約12名の就労支援職員に3ヶ月間実際に就労支援の施設で使用して頂く。その後にアンケート調査を実施し改善に向けてのアドバイスを頂く。

## C. 研究結果

無作為割り付け比較試験、就労支援施設職員に対するアンケート調査ともに現在進行中であるため、現状報告を行う。

2016年3月末日

### I. 「あらた」の治療効果検証

リクルート人数71名

初期評価終了と介入開始者39名

被験者紹介

- ・平均年齢：41±12歳
- ・性別：男性28 女性17
- ・記憶の重症度（RBMT）

プロフィール13±4.9

- ・健忘チェックリスト（EMC）

本人：13±6.3

### II. 就労支援施設職員に対するアンケート調査

リクルート人数12名  
4月よりタブレット貸出開始

#### **D. 考察**

現在研究進行中

#### **E. 結論**

現在研究進行中

#### **F. 研究発表**

昨年度は結果まで出ていないため報告できず

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

##### 1. 特許取得

「あらた」の特許については、開発した(株)インサイトが本研究以前に特許出願中(特願2014-044243)である。

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他



高次脳機能障害者の就労支援の現状と支援方法の開発に関する研究

研究分担者 武澤信夫 京都府立医科大学神経内科学内講師

**研究要旨**

高次脳機能障害者の職場復帰を促進する要因の検索のため、高次脳機能障害支援拠点及び地域障害者職業センター、就労移行支援事業所の全国アンケート調査を行った。とくに、就労支援における支援拠点の医療的支援、地域障害者職業センターとの連携の重要性、また、ジョブコーチの有用性が想定された。

**A. 研究目的**

脳損傷による注意障害、遂行機能障害、記憶障害、社会的行動障害などの高次脳機能障害は、社会的にも医学的にも大きな課題となり、平成12年度より国のモデル事業となった。その成果を踏まえて、平成19年度より障害者総合自立支援法の都道府県が行う専門的相談事業となっている。

現在、全国の都道府県において高次脳機能障害支援拠点が指定され、普及支援事業が推進されてきた。しかし、高次脳機能障害者の職場復帰や就労支援について、十分把握されているとはいえない。

今回、全国の高次脳機能障害支援拠点、地域障害者職業センター、就労継続支援事業所へのアンケート調査による就労支援の実態調査を行い、高次脳機能障害者の職場復帰や就労に向けた適切な支援の在り方や支援方法を調査、検討する。

**B. 研究方法**

研究デザインは、質問紙調査として、郵送アンケートによる直接返信方式とする。

調査対象は、都道府県が指定する高次脳機能障害支援拠点104ヶ所、独立行政法人高齢・障害・求職者雇用支援機構が各都道府県に設置する地域障害者職業センターとその支所52ヶ所および全国の就労移行支援事業所3,474事業所とした。

調査項目は、それぞれの施設の概要、事業内容と就労支援に関する内容とした。統計解析の方法は、単純集計・クロス集計および比較分析を行う。

本年度は、平成27年6月より先行研究の調査を行い、10月より調査票の作成、調査対象の把握を行い、当大学倫理委員会への申請を行った。

平成28年1月20日にアンケート用紙を発送し、2月末までに回収し、3月15日に単純集計を完了した。

(倫理面への配慮)

研究対象が、施設であり個人情報を取り扱っていないため、とくに、必要性がない。

**C. 研究結果**

回収状況は、高次脳機能障害支援拠点では104ヶ所に発送し、74ヶ所より回答があり、有効回答率71.2%であった。地域障害者職業センターでは、(独) 高齢・障害・求職者雇用支援機構の協力があり、52ヶ所から回答があり、100%となった。就労移行支援事業所では、34,374事業書に発送し、1539事業所より回答があり、回答率44.3%であった。

高次脳機能障害支援拠点の施設属性は、大学病院や医療機関が25.7%で、公的リハビリテーションセンターなどが23.0%で約半数を占めた。支援内容では、診断・評価・治療が47.3%、何らかの訓練プログラム実施が48.6%で、就労支援に約65%が取り組んでいた。

地域障害者職業センターの2014年度の利用者総数は31,769人で、発達障害者が6,698人(21.1%)で、高次脳機能障害者が871人(2.7%)で、中部、近畿で多い傾向があった。転帰も506人が就労し、求職中182人、就労支援機関利用188人と良好で、特にジョブコーチ利用後の一般就労が90.5%と転帰は更に良好であった。

就労移行支援事業所の対象は、身体障害者44.1%、知的障害者77.5%、精神障害者63.6%などであった。事業所の利用者数は、1人が25.7%、2人が12.2%であるが、他方10人以上が1.9%の約30事業所あった。併設サービスは、就労継続支援B型が67.1%、生活介護が22.3%、就労継続支援A型が14.0%などであった。事業所の51.3%が利用者の経験があった。

**D. 考察**

これまで、一度も高次脳機能障害者の全国的な実態調査すら実施されていない現状があり、就労実態や就労支援についても十分、把握されていない。

今回の高次脳機能障害支援拠点の就労支援の



特になし。

調査では、積極的支援が28.4%、何らかの支援が37.8%と66.2%が取り組んでいた。これまでの先行研究としては、独立行政法人障害者職業総合センターの調査研究報告（平成26年4月4日）がなされていた。その報告では、高次脳機能障害者の都道府県単位や障害者団体による実態調査から、就労者は20～45%（一般就労10～40%、福祉的就労5～20%）であった。一方、地域障害者職業センターの利用後の転帰では、一般就労が57.6%、福祉的就労が23.4%であった。そして、ジョブコーチ利用者では、就労者が90.2%と非常に高率であった。今回の調査では、871人の内、506人と58.1%が一般就労し、182人が求職中で、就労支援機関利用（福祉的就労）が188人で21.6%であった。前回同様の結果が得られた。

就労移行支援事業所では、高次脳機能障害者1～2人が37.9%と少ないが、他方で10人以上の事業所が約30カ所あり、高次脳機能障害者に積極的に取り組んでいる事業所が認められた。

平成28年度は、本格的な分析を進めていく予定である。

## E. 結論

高次脳機能障害者の就労支援の現状を把握するために、高次脳機能障害支援拠点及び地域障害者職業センター、就労移行支援事業所の全国アンケート調査を行った。とくに、高次脳機能障害支援拠点の半数が、医療機関や公的リハビリテーションセンター等になっており、診断・治療・評価や訓練プログラムを提供していた。

地域障害者職業センターでは、高次脳機能障害者への就労支援が中部、近畿で多く見られ、ジョブコーチの有用性がみられた。

移行支援事業所では、多くの施設で高次脳機能障害者の経験が少ないが、他方で10人以上も利用している施設も見られた。

今後、更に解析を進めていく予定である。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
本年度はなし。
2. 学会発表  
本年度はなし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
本年度はなし。
2. 実用新案登録  
本年度はなし。
3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T.	Corpus Callosum Pathology as a Potential Surrogate Marker of Cognitive Impairment in Diffuse Axonal Injury.	Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience	28 (2)	97-103	2016



# Corpus Callosum Pathology as a Potential Surrogate Marker of Cognitive Impairment in Diffuse Axonal Injury

Shiho Ubukata, Ph.D., Keita Ueda, Ph.D., Genichi Sugihara, Ph.D., Walid Yassin, B.Sc., Toshihiko Aso, Ph.D., Hidenao Fukuyama, Ph.D., Toshiya Murai, Ph.D.

Diffuse axonal injury is a major form of traumatic brain injury. Neuropsychological assessments and high-resolution structural MRI were conducted using T1-weighted and diffusion tensor imaging. This study included 10 patients with diffuse axonal injury (all men, mean age  $30.8 \pm 10.5$  years) and 12 age- and sex-matched normal control participants. Patients with diffuse axonal injury had widespread volume reductions and lower fractional anisotropy in the corpus callosum (CC) compared with controls. Furthermore, cognitive processing speed was associated with reductions in white matter volume and fractional anisotropy in the CC. These findings suggest that CC pathology may be a potential surrogate marker of the cognitive deficits in these patients.

*JNP in Advance (doi: 10.1176/appi.neuropsych.15070159)*

The pathology of diffuse axonal injury (DAI), a major form of traumatic brain injury (TBI), is characterized histologically by Wallerian-type axonal degeneration in the parasagittal white matter, corpus callosum (CC), and dorsal upper brainstem, resulting from shearing forces caused by sudden acceleration, deceleration, or rotation of the brain.<sup>1</sup> Brain damage in DAI was originally thought to occur diffusely in the white matter.<sup>2</sup>

Advances in neuroimaging techniques have allowed the examination of structural brain alterations in patients with DAI. For example, voxel-based morphometry (VBM)<sup>3</sup> has revealed the presence of brain-volume reductions in the frontal and temporal lobes, the cingulate, the CC, and in subcortical regions such as the thalamus and caudate in patients with DAI.<sup>4–6</sup> These observations suggest that brain alterations in DAI are not restricted to the white matter, and that other specific brain regions are susceptible to injury as well. In addition, diffusion tensor imaging (DTI) studies have shown reductions in fractional anisotropy (FA), a measure of alterations in white matter microstructure, in various areas in patients with DAI, including the CC, internal/external capsule, and the superior/inferior longitudinal fascicles. Among these regions, the CC is thought to be especially vulnerable because robust FA reductions have been reported in this area.<sup>7–9</sup>

Symptoms after TBI primarily result from dysfunction in the damaged brain regions. Impairments in several cognitive domains are common after TBI, including memory

and executive functions<sup>10</sup> and the speed of information processing. Among these cognitive domains, impaired information processing speed is one of the most common deficits in patients with TBI.<sup>11</sup> Information processing speed is a measure of the efficiency of cognitive function and is assessed using timed tests that challenge simple cognitive operations.<sup>12</sup> This ability is a fundamental component of many cognitive functions.<sup>13</sup> Studies in people with declining information processing speed, such as occurs in normal aging and some neuropsychiatric diseases, have suggested that white matter pathology is the neural basis of their impairments.<sup>14,15</sup>

The relationships between cognitive impairments and affected brain regions have been investigated in TBI. However, only a few studies have reported an association between neuropsychological performance and brain alterations in DAI. For example, volume reductions in gray matter structures were found to correlate with poor attention and memory deficits.<sup>16</sup> In addition, studies have reported an association between white matter alterations (e.g., volume and microstructure) and cognitive functioning.<sup>17,18</sup> However, to our knowledge, no study has comprehensively investigated the relationships between MRI measures derived from multiple neuroimaging modalities and cognitive impairments in DAI.

We hypothesized that a neural network comprising the CC may be associated with the cognitive impairments observed in DAI. This study aimed to assess structural brain damage in patients with chronic DAI and to examine the relationship

**TABLE 1. Demographic and Clinical Characteristics of Participants<sup>a</sup>**

Characteristic	Patients with DAI (N=10)		Healthy Controls (N=12)		p Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	30.8 (19–47)	10.5	29.8 (21–57)	6.3	n.s.
Male gender (N)	10		12		
Right-handedness (N)	10		12		
Education (years)	11.3 (9–14)	1.7	15.5 (12–18)	1.5	<0.01
Predicted IQ (JART)	94.1 (67–112)	14.4			
Age at onset (years)	21.8	8.7			
Months from onset	106.9 (12–262)	79.4			
Severity (PTA days)	62.5 (3–150)	40.4			
Cause of injury (N)					
Traffic accident	8				
Fall	2				

<sup>a</sup> DAI, diffuse axonal injury; JART, Japanese Version of the National Adult Reading Test; n.s., nonsignificant; PTA, posttraumatic amnesia.

between brain damage and cognitive impairments. We utilized VBM and DTI, along with neuropsychological assessments, to evaluate potential associations.

## METHODS

### Participants

Participants were recruited from the outpatient clinic of the neuropsychology unit at the Kyoto University Hospital Department of Psychiatry. Inclusion criteria for patients were as follows: an injury sustained through significant trauma, loss of consciousness at the time of injury and >3 days of posttraumatic amnesia, a brain MRI scan showing possible diffuse pathology without large focal lesions, age >18 years, and occurrence of the injury at least 1 year before the study. Exclusion criteria were as follows: visual or visuoperceptual deficits, history of another TBI, history of drug abuse, or history of neurologic or psychiatric disorders before TBI onset. Predicted IQ was measured by the short-form Japanese Version of the National Adult Reading Test,<sup>19,20</sup> which is considered to reflect the premorbid IQ of patients with TBI.

Ten male patients between 19 and 44 years old (mean age, 30.8±10.5 years) with TBI participated in this study. Table 1 shows the demographic and clinical information for these patients. All participants had severe TBI, according to criteria by Arlinghaus et al.<sup>21</sup> The comparison group consisted of 12 normal individuals (all men, aged 29.8±6.3 years) matched to the TBI group for age and sex.

This study was approved by the Committee on Medical Ethics of Kyoto University and was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association. Written informed consent was obtained after participants received a complete description of the study.

### Procedures

**Neuropsychological assessment.** Neuropsychological assessment was performed using the WAIS-III. Full IQ, verbal IQ, and performance IQ were calculated based on

the results of the subtests. Four IQ indices (verbal comprehension, perceptual organization, working memory, and processing speed) were measured to assess specific cognitive functional domains.

**MRI acquisition and preprocessing.** All participants underwent MRI scans on a 3T whole-body scanner with a 40-mT/m gradient and a receiver-only eight-channel phased-array head coil (MAGNETOM Trio; Siemens, Erlangen, Germany). The scanning parameters of the T1-weighted three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo (3D-MPRAGE) sequence were as follows: TR, 2,000 ms; TE, 4.38 ms; TI, 990 ms; field of view, 225×240 mm; matrix, 240×256; resolution, 0.9375×0.9375×1.0 mm<sup>3</sup>; and 208 total axial sections without intersection gaps.

DTI scanning parameters were as follows: TE, 96 ms; TR, 10,500 ms; matrix, 96×96; field of view, 192×192 mm; 70 continuous axial slices of 2.0-mm thickness; 81 noncollinear axis motion probing gradient; and  $b=1,500$  s/mm<sup>2</sup>. The  $b=0$  images were scanned before each set of nine diffusion-weighted images (90 volumes in total).

### Data Processing and Statistical Analysis

**Regional brain volume analysis.** The 3D-MPRAGE data were processed and analyzed using an extension of Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K.) and the VBM8.1 toolbox (written by Christian Gaser; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>) running in MATLAB software (2012b; MathWorks, Natick, MA). A unified segmentation model<sup>22</sup> was used, which combined both normalization and segmentation parameters in a single generative model. The outputs from the segmentation procedure were rigid-body aligned segmentations for each participant. Based on individually registered gray matter, white matter, and CSF segmentations, an average diffeomorphic anatomical registration through the exponentiated Lie algebra [DARTEL]<sup>23</sup> template of all patients was created in MNI space. The output images of gray matter, white matter, and CSF partitions were resliced into 1×1×1-mm voxels. The voxel values of segmented and normalized gray and white matter images were multiplied (modulated) by the Jacobian determinants obtained from nonlinear normalization steps. The resultant gray and white matter images were smoothed with Gaussian kernels of 12-mm full width at half maximum, and all analyses were performed on these resulting images.

To identify the brain regions where patients with TBI showed reductions relative to controls, a two-sample t test was performed using SPM8. The effect of age was excluded from the data as a nuisance covariate. First, a liberal statistical threshold of  $p<0.001$  (uncorrected) was applied to depict the overall pattern of brain alterations. Second, for

representative clusters that were still significant with a more conservative threshold of  $p < 0.05$  (family-wise error [FWE]), with an extent threshold of 100 voxels, brain density values for the clusters (eigenvariates) were extracted using the volume-of-interest (VOI) function in SPM8 and were used in the analyses described below.

**DTI processing.** All DTI data processing was performed using the programs in the FMRIB Software Library (FSL) (version 4.1.4; University of Oxford, Oxford, U.K.). All source data were corrected for eddy currents and head motion by registering all data to the first  $b=0$  image with affine transformation. The FA maps were calculated using the FMRIB's Diffusion Toolbox program. The Tract-Based Spatial Statistics program (version 1.2), which is part of the FSL program, was used to calculate an average FA value for the whole brain. First, FA data for all participants were normalized into a common space using the FNIRT nonlinear registration tool. Normalized FA images were averaged to create a mean FA image, which was then thinned to create a "skeleton," taking only the centers of white matter tracts common to all participants. Voxel values of each participant's FA map were projected onto the skeleton by searching the local maxima along the perpendicular direction from the skeleton. The mean skeleton FA for each participant was calculated using the *fsstats* program. We extracted the regional FA values of the VOIs for the white matter.

### Correlation of Brain Alterations With Clinical Variables and Neuropsychological Scores

Correlations of extracted brain density data and FA values of the VOIs with clinical variables (using posttraumatic amnesia [PTA] as an index of the severity of injury) as well as each neuropsychological test score (verbal IQ, performance IQ, and four IQ indices [verbal comprehension, perceptual organization, working memory, and processing speed] in the WAIS-III) were investigated. Data were analyzed using SPSS 21.0 software (IBM Corp., Armonk, N.Y.). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  for the correlation analyses.

## RESULTS

### Neuropsychological Assessment

Table 2 shows the means and standard deviations for the standard IQs and the WAIS-III IQ indices. Patients with DAI had IQs approximately  $>1$  SD below the mean for the standard scores. The mean full IQ in patients with DAI was  $79.0 \pm 19.0$ , and all IQ index scores were lower than the standard scores. Among the IQ index scores, only the processing speed index was  $>2$  SD below the mean.

### Regional Brain Volumes and FA Reductions in Patients Relative to Controls

The patients with DAI exhibited gray matter reductions in widespread regions of the brain, including the temporal lobe,

**TABLE 2. Neuropsychological Assessment Scores<sup>a</sup>**

Assessment	Diffuse Axonal Injury (N=10)	
	Mean	SD
Full IQ	79.0	10.9
Verbal IQ	82.4	12.9
Performance IQ	76.6	10.4
Verbal comprehension	82.4	13.5
Perceptual organization	82.7	11.8
Working memory	80.7	13.6
Processing speed	62.6	13.6

<sup>a</sup> Mean 100 (SD=15).

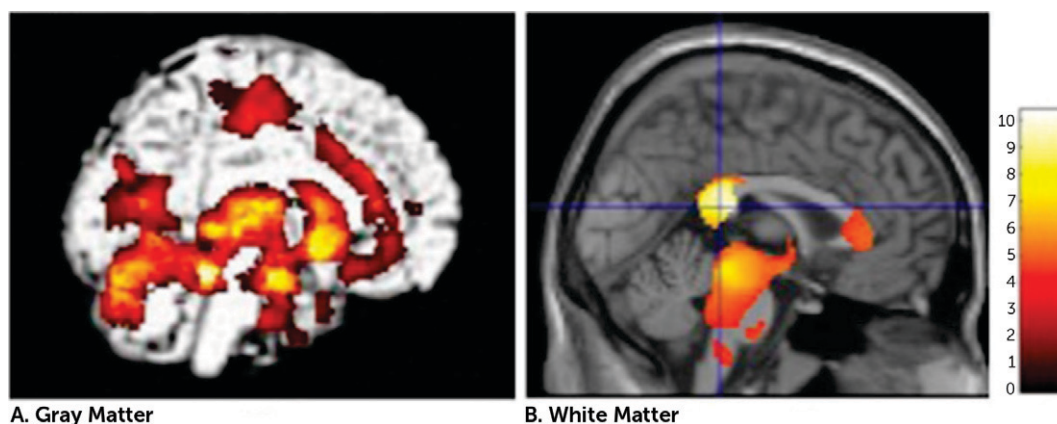
cingulate gyrus, subcortical regions, and cerebellum. Furthermore, patients with DAI showed significant white matter reductions in the CC and brainstem (uncorrected,  $p < 0.001$ ) (Figure 1 and Table 3). With FWE ( $p < 0.05$ ) and a 100-voxel extent threshold, the group differences were still significant for the left parahippocampal gyrus, bilateral amygdala, left insula, right putamen, and right thalamus. With this statistical threshold, the group difference was still significant for the splenium of the CC. We focused on this white matter cluster in the CC as the VOI in the subsequent DTI analysis (Figure 2). The patients showed lower FA in this VOI (in the splenium of the CC) compared with controls. Figure 3A shows a scatterplot of volume and FA in the splenium of the CC. White matter volume and FA values in the splenium correlated significantly in the DAI group ( $r = 0.954$ ,  $p < 0.0001$ ) but not in the control group ( $r = 0.065$ ,  $p = 0.841$ ).

### Correlation Analyses for Brain Alterations and Cognitive Scores

The white matter density data and FA values were extracted from the cluster for the splenium of the CC in the DAI group. We calculated simple correlation coefficients for the MRI measures versus cognitive measures. Significant correlations were found between the processing speed index score in the WAIS-III and white matter density as well as FA values for the CC (processing speed versus white matter density:  $r = 0.82$ ,  $p = 0.004$ ; processing speed versus FA:  $r = 0.85$ ,  $p = 0.002$ ) (Figure 3B). There were no significant correlations between the other index scores or IQs and the MRI measures. Furthermore, PTA was not significantly correlated with CC morphological parameters (white matter density:  $r = -0.52$ ,  $p = 0.12$ ; FA:  $r = -0.49$ ,  $p = 0.16$ ).

## DISCUSSION

In this study, we investigated the relationship between brain alterations and cognitive impairments in patients with DAI using a combination of multiple structural imaging data. We found reductions in volume and white matter microstructure in the CC in the DAI group. These parameters were correlated with each other; patients with DAI with lower CC volumes showed greater reductions in CC FA values. In the neuropsychological tests, the DAI group showed impairments

**FIGURE 1. Regional Volume Reductions in Patients With Diffuse Axonal Injury Compared With Healthy Controls (Uncorrected,  $p < 0.001$ )<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> [A] Gray matter. [B] White matter.

in all IQs and IQ index scores. The main finding was that impairment in processing speed in DAI correlated with structural alterations in the splenium of the CC.

Neuropsychological assessment revealed that patients with DAI exhibited reductions in all IQs and IQ index scores. Among the IQ index scores, only the processing speed was  $>2$  SD below the standard mean. Processing speed has been most frequently investigated in participants with TBI, and impairments in this cognitive domain have been repeatedly reported.<sup>24–27</sup> However, the injury types in the participants in the previous studies were heterogeneous; they included participants with various lesions. Our results suggest that if the injury type is specified as DAI, cognitive impairment is likely to be most prominent in the domain of processing speed. In this study, we used the IQ index score from the WAIS-III to measure processing speed. This method is one of several ways to measure processing speed. It is relatively complex, using the summed score from the digit symbol and symbol search subtests. Thus, in contrast with a simple task using reaction time, this index reflects abilities in working memory, executive functions, and sensory and psychomotor functions, in addition to processing speed per se.<sup>12</sup> Furthermore, this index is specific to the visual modality. To investigate impairment in processing speed in patients with DAI in more detail, simple tasks (e.g., Part A of the Trail Making Test) or tasks using other modalities (e.g., Paced Auditory Serial Addition Test) are needed.

VBM analysis showed volume reductions in widespread regions, including the CC, in patients with DAI. These findings are largely in accordance with earlier VBM studies that showed changes in a variety of central subcortical areas.<sup>4–6,28</sup> Regional volume reductions were most prominent in the splenium of the CC. Indeed, the CC is a region that is particularly vulnerable to shearing forces, or rotation of the brain due to trauma,<sup>2</sup> and our result is consistent with previous studies.<sup>8,29,30</sup>

The patients with DAI showed lower FA, a measure of alterations in white matter microstructure, in the CC

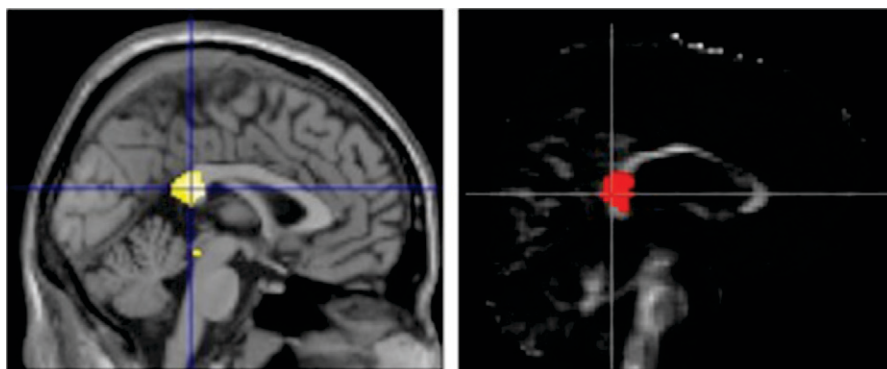
compared with controls. The FA findings were largely in accord with previous DTI studies in TBI.<sup>31–33</sup> Axon damage is the major pathologic feature associated with reduced white matter microstructure after TBI.<sup>34</sup> Our results revealed that the degree of reduction in FA value and the extent of volume reduction were strongly intercorrelated. This suggests that the remaining fibers are more severely damaged when the volume reduction is more severe. In mice, demyelination, remyelination, and excessive myelin are observed during white matter degeneration and recovery after TBI.<sup>35</sup> Longitudinal studies are needed to elucidate the mechanisms underlying the strong relationship between FA values and fiber volumes in the CC observed in our study.

Significant correlations were found between the processing speed score in the WAIS-III and each of the MRI

**TABLE 3. Regions of Gray and White Matter Reductions in Patients With Diffuse Axonal Injury (Compared With Controls)**

Region	Cluster Center			Z Value	Cluster Size
	X	Y	Z		
Gray matter					
Parahippocampal gyrus	-18	-40	-18	5.94	45,057
Middle temporal gyrus	46	-58	4	4.61	106
Cingulate gyrus	2	27	27	4.37	2,781
Precentral gyrus	-4	-21	51	4.27	1,614
Supramarginal gyrus	56	-30	34	3.89	123
Inferior temporal gyrus	52	-33	-24	3.87	104
Lateral occipital cortex	-40	-70	13	3.76	101
Precentral gyrus	28	-28	57	3.68	370
Temporal pole	-36	15	-23	3.59	220
Precentral gyrus	-30	-28	54	3.55	121
White matter					
Corpus callosum	4	-30	15	5.50	27,921
Cingulum	15	24	42	4.79	1,607
Forceps minor	12	38	10	4.23	2,506
Temporal lobe	38	-10	-5	3.85	414
Brainstem	-3	-33	-51	3.43	208
Frontal lobe	-14	21	45	3.41	108

**FIGURE 2. Extracted Region of Interest<sup>a</sup>**



Regions	Cluster Centers				Cluster size
	X	Y	Z	Z-value	
Splenium of corpus callosum	4	-30	15	5.5	673

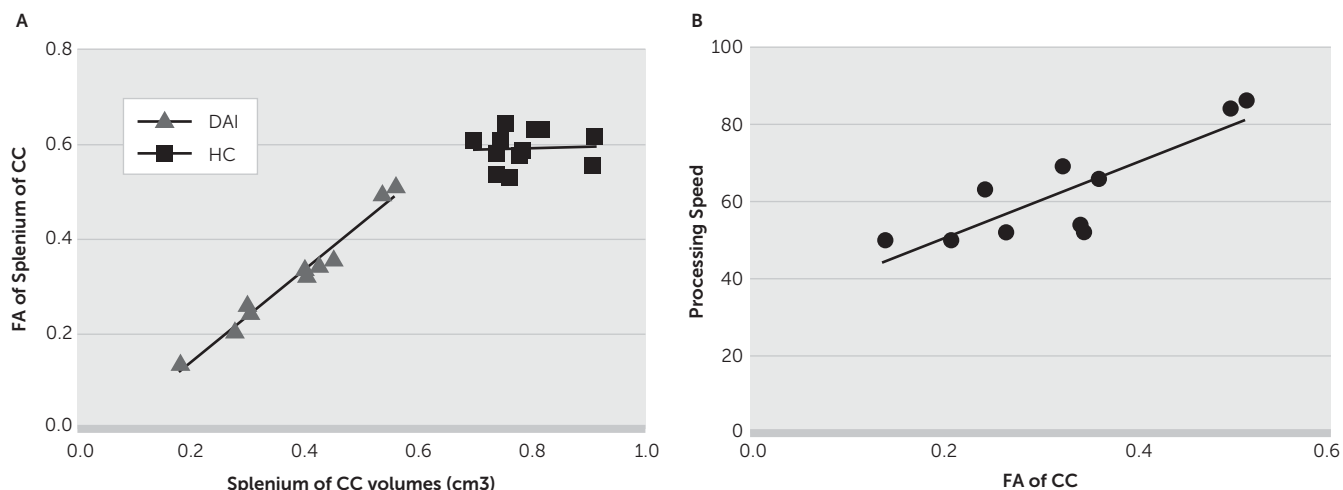
<sup>a</sup> [Left] Volume data using the volume of interest function. [Right] Fractional anisotropy data from the fractional anisotropy map (family-wise error,  $p < 0.05$ ; extent threshold,  $k < 100$ ).

measures in the splenium of the CC. Similar relationships between FA in the splenium and processing speed were reported in children with DAI.<sup>36</sup> Furthermore, a reduction in white matter microstructure in the CC appears to contribute to the age-related loss in cognitive processing speed.<sup>37</sup> These observations, together with our present findings, suggest that CC pathological changes at least partially underlie the impairment in cognitive processing speed. Anatomically, the splenium of the CC contains pathways that connect the parieto-occipital regions of the two hemispheres.<sup>38</sup> These regions are critical for visuospatial and attentional processes.<sup>39</sup> Indeed, a functional MRI study showed that coordinated activity across multiple networks, including the parietal cortex, is essential for optimal cognitive processing speed.<sup>40</sup> Thus, the disruption of these pathways may contribute to cognitive decline in patients with

clinical markers of injury severity (i.e., severity and duration of loss of consciousness at onset, and PTA) may be associated with pathology in other brain regions, such as the brainstem.

This study had several limitations. First, our sample size was small and did not include patients with mild TBI. Thus, this study should be regarded as preliminary. However, despite the small sample size, our results were statistically robust and agree with other clinical observations. Second, we focused on patients with chronic DAI. Consequently, we cannot generalize our findings to patients in the acute or subacute stage. Third, the premorbid IQ and educational level of two patients was low, although the mean premorbid IQ of the patient group as a whole was within the normal range. Because these patients were not able to finish high school because of brain injury, attributing the low premorbid IQ and educational level to the brain injury, and not to any

**FIGURE 3. Fractional Anisotropy Values<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> [A] Scatterplot of volumes versus mean FA values for the cluster of voxels in the splenium of the CC. [B] Correlation between FA values for the CC versus processing speed scores. CC, corpus callosum; FA, fractional anisotropy.



preexisting low IQ, is reasonable. Fourth, because the neuropsychological assessment was conducted using only using the WAIS-III, we may not have assessed all aspects of the cognitive impairments. In addition, we extracted the IQ index score as a measure of processing speed. The processing index score of the WAIS-III is a complex measure using a score summed from a group of subtests. Thus, we cannot identify which aspects of processing speed are impaired. Further studies are needed using comprehensive and detailed tests to assess neuropsychological disturbances in TBI. We focused on structural changes in this study, although functional abnormalities are also found in the brains of patients with DAI. Thus, future studies combining structural and functional neuroimaging techniques are needed to clarify the neuropathological basis of cognitive impairment in patients with DAI.

#### AUTHOR AND ARTICLE INFORMATION

From the Dept. of Psychiatry (SU, KU, GS, WY, TM) and the Human Brain Research Center (TA, HF), Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Send correspondence to Dr. Ubukata; e-mail: ubukata@kuhp.kyoto-u.ac.jp

This work was supported by an Industrial Disease Clinical Research Grant (150502-02); a Grant-in-Aid for Scientific Research in Innovative Areas (23118004) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; Grants-in-Aid for Young Scientists B (15K19722) and C (26461766) from the Japan Society for the Promotion of Science; and a research grant from the General Insurance Association of Japan.

The authors report no competing interests.

Received July 1, 2015; revised September 2, 2015; accepted September 14, 2015.

#### REFERENCES

- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, et al: Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1461-1471
- Gentry LR, Godersky JC, Thompson B, et al: Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:673-682
- Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000; 11:805-821
- Gale SD, Baxter L, Roundy N, et al: Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:984-988
- Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, et al: Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage* 2008; 42:503-514
- Vannorsdall TD, Cascella NG, Rao V, et al: A morphometric analysis of neuroanatomic abnormalities in traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:173-181
- Chan JH, Tsui EY, Peh WC, et al: Diffuse axonal injury: detection of changes in anisotropy of water diffusion by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2003; 45:34-38
- Xu J, Rasmussen IA, Lagopoulos J, et al: Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma* 2007; 24:753-765
- Kurki T, Himanen L, Vuorinen E, et al: Diffusion tensor tractography-based analysis of the cingulum: clinical utility and findings in traumatic brain injury with chronic sequels. *Neuroradiology* 2014; 56:833-841
- Hellawell DJ, Taylor RT, Pentland B: Cognitive and psychosocial outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999; 13:489-504
- Ponsford J, Bayley M, Wiseman-Hakes C, et al: INCOG Expert Panel: INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part II: attention and information processing speed. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29:321-337
- Lawrence HS: Information processing speed, in *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Edited by Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B. New York, Springer, 2011, pp 1317-1318
- Rypma B, Prabhakaran V: When less is more and when more is more: the mediating roles of capacity and speed in brain-behavior efficiency. *Intelligence* 2009; 37:207-222
- Kuznetsova KA, Maniega SM, Ritchie SJ, et al: Brain white matter structure and information processing speed in healthy older age. *Brain Struct Funct* (Epub ahead of print, Aug 9, 2015)
- Sbardella E, Tona F, Petsas N, et al: Functional connectivity changes and their relationship with clinical disability and white matter integrity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* (Epub ahead of print, June 3, 2015)
- Spitz G, Bigler ED, Abildskov T, et al: Regional cortical volume and cognitive functioning following traumatic brain injury. *Brain Cogn* 2013b; 83:34-44
- Tomaiuolo F, Worsley KJ, Lerch J, et al: Changes in white matter in long-term survivors of severe non-missile traumatic brain injury: a computational analysis of magnetic resonance images. *J Neurotrauma* 2005; 22:76-82
- Spitz G, Maller JJ, O'Sullivan R, et al: White matter integrity following traumatic brain injury: the association with severity of injury and cognitive functioning. *Brain Topogr* 2013; 26:648-660
- Matsuoka K, Kim Y: *Japanese Adult Reading Test (JART)*. Tokyo, Shinko-Igaku, 2007
- Matsuoka K, Uno M, Kasai K, et al: Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:332-339
- Arlinghaus KA, Pastorek N, Graham DP: Neuropsychiatric assessment, in *Textbook of Traumatic Brain Injury*, 2nd ed. Edited by Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing, 2011, pp 5
- Ashburner J, Friston KJ: Unified segmentation. *Neuroimage* 2005; 26:839-851
- Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38:95-113
- Ríos M, Periañez JA, Muñoz-Céspedes JM: Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18:257-272
- Scheid R, Walther K, Guthke T, et al: Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol* 2006; 63:418-424
- Krause MO, Kennedy MR, Nelson PB: Masking release, processing speed and listening effort in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2014; 28:1473-1484
- Winardi W, Kwan AL, Wang TL, et al: Predictors of memory and processing speed dysfunctions after traumatic brain injury. *Biomed Res Int* 2014; 2014:129796
- Salmond CH, Chatfield DA, Menon DK, et al: Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain* 2005; 128:189-200
- Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, et al: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982; 12:564-574
- Liu AY, Maldjian JA, Bagley LJ, et al: Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1636-1641
- Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, et al: Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and

- relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 2008; 131: 559–572
32. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, et al: White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain* 2011; 134:449–463
  33. Newcombe V, Chatfield D, Outtrim J, et al: Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging: correlations with functional outcome. *PLoS One* 2011; 6:e19214
  34. Bigler ED, Maxwell WL: Neuropathology of mild traumatic brain injury: relationship to neuroimaging findings. *Brain Imaging Behav* 2012; 6:108–136
  35. Mierzwa AJ, Marion CM, Sullivan GM, et al: Components of myelin damage and repair in the progression of white matter pathology after mild traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74:218–232
  36. Wilde EA, Chu Z, Bigler ED, et al: Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23:1412–1426
  37. Kerchner GA, Racine CA, Hale S, et al: Cognitive processing speed in older adults: relationship with white matter integrity. *PLoS One* 2012; 7:e50425
  38. Park HJ, Kim JJ, Lee SK, et al: Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI. *Hum Brain Mapp* 2008; 29:503–516
  39. Müri RM, Bühler R, Heinemann D, et al: Hemispheric asymmetry in visuospatial attention assessed with transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002; 143:426–430
  40. Forn C, Ripollés P, Cruz-Gómez AJ, et al: Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: an alternative measure of information processing speed. *Brain Cogn* 2013; 82:152–160