

総合報告書（平成26年度～平成28年度）

概要「革新的高次脳機能診断法および治療法の樹立に関する研究」

研究代表者 石内 勝吾

## 1 研究目的

---

本研究の目的は労災による1) 交通事故, 転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷 2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な診断法および治療法を確立することで労災補償行政の施策等への活用の道を見出すことを目的とする。

## 2 研究方法

---

非侵襲的な脳機能イメージングの手法および最新のニューロモデュレーションの手法である tDCS (transcranial Direct current stimulation) および薬剤またはその組み合わせにより 1) 治療前に高次脳機能障害患者の海馬機能評価および脳内ネットワークの評価をする。2) 海馬機能ごとに神経新生能に対して促進的に働きかつ有効な革新的治療剤を同定する。3) 治療効果およびその回復の脳内ネットワーク動態をグラフ理論を応用し可視化する。4) 得られた知見や方法を一般化・汎用化する道を探索する。以上の4点を課題として研究を遂行した。

## 3 研究成果

---

平成29年3月31日までに fMRI 検査を実施した1137件のうち、海馬機能検査を実施したのは832件、海馬のパターン分離能の障害は662件で見られた。海馬機能検査を実施したのは832件のうち海馬のパターン分離能の障害は662件の検査で見られた。また平成29年3月31日までの期間にて tDCS 治療を受けた患者数は61名であった。

海馬機能は機能的磁気共鳴画像による独自に開発した Lure task を用いて海馬パターン分離及びパターン補完を評価することで神経新生能力を4段階で評価した。最も重症なのは神経新生能が途絶した Grade III で経頭蓋的電気刺激法や薬物による賦活治療の適応となる。これにより神経新生の促進が期待できる。Grade II は神経新生能の途絶はしていないが機能低下が1ヶ月以上継続している患者で内服薬や経頭蓋的電気刺激法の適応である。Grade I は1ヶ月以内の最近の新生機能低下が示唆されライフスタイル等の

改善で根本原因を除去するだけで回復が期待できる。Grade0 は新生機能が正常範囲にあるタイプである。海馬神経新生機能が低下した高次脳機能障害患者の tDCS 治療は左側 DLPFC を陽極刺激（陰極は前例右側前額部）で治療後に非競合的な NMDA 受容体拮抗薬 memantine を用いて薬物療法することで grade III の海馬新生機能の途絶した患者群においても海馬機能の回復が図れるばかりではなく高次脳機能の賦活そしてその維持を実現できることが判明した。

## 4 結論

革新的診断法に基づく革新的治療の手法が確立できた。

## 5 展望

本事業で確立された診断法と治療法はいずれも有害事象の発生がなくまた簡易式脳波計であれば汎用化が可能であり、大規模臨床試験での有効性確認の道が開かれたといえるだろう。

### Classification of human hippocamal neurogenesis and memory function

Correct response range of behavioral task of pattern separation by fMRI stimuli

Stage	state of neurogenesis	new (96±3%)	lure (48±19%)	same (86±10%)	recommended therapy
Stage 0 (normal)					walking, regular daily life
Stage I (a slight disorder continues within one month)					jogging, reading
Stage II (a moderate disorder continues more than one month)					tDCS, NMDAR antagonist and/or
Stage III (a serious disorder continues more than two months)					tDCS, NMDAR antagonist and

◎ : within ±1S.D. ○ : within ±2S.D. △ : outside ±2S.D. × : complete ablation