

岡

17. 朝井俊治, 片岡和夫, 中村英剛, 黒田良太郎, 種子田護: 低温下でのミクログリアの機能変化. 低体温療法による二次的脳損傷抑制のメカニズムについて. 第59回日本脳神経外科学会 2000年10月 福岡

18. 中村英剛, 片岡和夫, 朝井俊治, 黒田良太郎, 種子田護: 二次的脳損傷におけるミクログリアの役割. 活性化ミクログリアによる matrix metalloproteinase-9 の発現. 第59回日本脳神経外科学会 2000年10月 福岡

19. 喜多村 祐里, 小橋 昌司, 他: 手続き学習にともなう脳活動の

時間的変動; 光トポグラフィによる検討, 第12回国際脳電磁図トポグラフィ会議, 第3回ヒト脳機能マッピング学会合同総会, 2001年3月

20. 小橋 昌司, 喜多村 祐里, 他: クラスタリングを用いた近赤外計測装置による脳機能計測データの解析, 第40回日本エム・イー学会, 2001年5月発表予定。

21. 藤中 俊之, 甲村 英二, 湯口 貴導, 埜中 正博, 西尾 雅実, 吉峰 俊樹: び慢性脳損傷モデルにおける行動変化の定量的解析, 第23回日本神経外傷学会, 福島, 2000年

分担研究報告書

(脳科学研究事業「中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発」)

「長期植物状態からの回復時期の解明」

分担研究者	塩崎 忠彦	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	助手
研究協力者	島津 岳士	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	助教授
	田中 裕	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	助教授
	鋏形 安行	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	助手
	速形 俊昭	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	助手

研究要旨:大阪大学医学部附属病院救命救急センターで急性期治療を受け、受傷後1ヶ月の時点で植物状態を呈していた重症頭部外傷患者21例の意識回復過程をprospectiveに長期追跡調査した。平成13年3月現在、全症例で6ヶ月以上(最長4年5ヶ月)の追跡調査がなされており、意識回復の経過は①受傷から3ヶ月以内に植物状態から脱却して急激な意識レベル改善を認める症例(8例)、②受傷5~12ヶ月後にかけて緩徐に意識レベルが改善して植物状態から脱却する症例(6例)、③植物状態がずっと遷延する症例(7例)の3通りに分かれることが判明した。死亡症例は3例(14%)で、それぞれ受傷14ヶ月目、16ヶ月目、37ヶ月目に肺炎で死亡した。21例中14例(67%)で意識が回復し、意識回復までに要した期間は平均 4.1 ± 2.8 ヶ月であった。意識が回復した14例の中で、Glasgow Outcome Scale scoreでModerate Disability以上のレベルに改善したのは2例(14%)であり、意識回復後もADL(日常生活動作)は障害されていた。また、認知能力のうち摂食に関する能力は意識回復と共に比較的早期に回復するが、排泄及び整容動作に関する能力は回復が困難であることも判明した。意識回復と年齢との関係を調べると、50歳未満では12例中10例(83%)で意識が回復したのに対して、50歳以上では9例中4例(44%)しか意識が回復せず、若年者で意識回復の頻度が高い傾向を認めた($P=0.081$)。症例数が少ないため、来院時意識レベル、CT上の脳損傷形態、急性期頭蓋内圧の推移と意識回復との間には明らかな関係を見出すことができなかった。

A. 研究目的

蘇生技術や全身管理技術の向上により、今までは救命が困難であった重症頭部外傷患者を救命することが可能になった反面、植物状態を含めた高度の意識障害患者が多数生み出されるようになった。いつ意識が回復するのか全くわからない状態での治療・看護は医療従事者及び家族に多大な負担を強いることになる。

重症頭部外傷の慢性期病態、特に植物

状態を呈している患者の病態に関してはほとんど関心が寄せられず、なかば諦め状態で放置され、全くと言ってよいほど研究が進んでいない。頭部外傷患者の慢性期での長期臨床経過として現在も参考にされているのは、20年以上前のデータをを用いた次の2つの論文である。HIGASHIら(J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977)は植物状態を呈している重症脳損傷患者110例(頭部外傷・脳血管障害・蘇生後脳

症・脳炎)の臨床経過を1973年～1976年の3年間観察し、1年以内に意識を回復したのは9例(8%)で、3年の内に71例(65%)が死亡したと報告している。Sazbon と Groswasser (J Neurosurg, 1990)は受傷後1ヶ月間昏睡状態に陥っている頭部外傷患者134例の臨床経過(1974～1983年)をretrospectiveに調査し、72例(54%)が意識を回復し、42例(31%)が1年以内に死亡したと報告している。どちらの報告も20年以上前の治療を受けた患者を対象としており、現在はその当時と比べて抗生物質使用、呼吸循環管理、輸液、経腸栄養、褥創管理、等の全ての面で格段の進歩を遂げている。したがって、現在の医療レベルでの植物状態患者の長期自然経過は、これらの報告とはかなり違ったものになっているはずである。

今回の研究目的は、受傷後1ヶ月の時点で植物状態を呈している重症頭部外傷患者の長期予後追跡調査をprospectiveに行い、長期植物状態からの自然回復過程を明らかにすることである。

B. 研究方法

【I】対象

対象は、1996年10月以降に大阪大学医学部附属病院救命救急センターで急性期治療を受けた重症頭部外傷患者のうち、受傷後1ヶ月の時点で植物状態(もしくは植物状態以下の昏睡状態)を呈していた21症例(平均年齢42±18、男/女=16/5)である。18例は来院時Glasgow Coma Scale (GCS)が8点以下の重症頭部外傷患者で、残りの3例は来院時GCSが9点以上であったが急激に意識レベルが低下してきた『Talk and Deteriorate』患者である。

植物状態の定義としては、1994年にThe Multi-Society Task Force on PVSが発表したクライテリア(下記)を用いた。

- ① no evidence of awareness of self or environmental and an inability to interact with others
- ② no evidence of sustained, reproducible, purposeful, or voluntary behavioral responses to visual, auditory, or noxious stimuli
- ③ no evidence of language comprehension or expression
- ④ intermittent wakefulness manifested by the presence of sleep-wake cycles
- ⑤ sufficiently preserved hypothalamic and brain stem autonomic functions to permit survival with medical and nursing care
- ⑥ bowel and bladder incontinence
- ⑦ variably preserved cranial-nerve reflexes (papillary, oculocephalic, corneal, vestibulo-ocular, and gag) and spinal reflexes

【II】方法

植物状態を呈している患者の意識レベルを受傷1年以内は毎月、受傷1年以降は2ヶ月に1度、Glasgow Outcome Scale score (GOS)及びDisability Rating Scale score (DRS)を用いて評価した。

GOS:1点～5点

1. Death
2. Vegetative state
unable to interact with the environment
3. Severe disability
unable to live independently, but able to follow commands
4. Moderate disability

capable of living independently, but
unable to return to work or school

5. Mild or no disability

able to return to work or school

DRS:0 点～30 点

次の8項目の総点で評価する。

0 点・・・障害なし、30 点・・・死亡

- ① arousability, awareness, responsivity
 - eye opening 0～3点
 - motor response 0～5点
 - communication response 0～4点
- ② cognitive ability for self-care activities
 - feeding 0～3点
 - toileting 0～5点
 - grooming 0～4点
- ③ dependence on others
 - level of functioning 0～5点
- ④ psychosocial adaptability
 - employability 0～3点

患者が入院している場合は、病院を直接訪問するか主治医に電話で確認した。自宅で介護している場合は、移動が容易であれば再来院してもらい、困難な場合は介護している中心人物に電話で確認した。

C. 研究結果

平成13年3月現在、全症例で6ヶ月以上(最長4年5ヶ月)の追跡調査がなされており、意識回復の経過は①Group I:受傷から3ヶ月以内に植物状態から脱却して急激な意識レベル改善を認める症例(8例)、②Group II:受傷5～12ヶ月後にかけて徐々に意識レベルが改善して植物状態から脱却する症例(6例)、③Group III:植物状態がずっと遷延する症例(7例)の3通りに分かれることが判明した(図1)。

観察期間内に死亡した症例は3例(14%)で、それぞれ受傷14ヶ月目、16ヶ月目、37ヶ月目に肺炎で死亡した。

21例中14例(67%)で意識が回復し、意識回復までに要した期間は平均4.1±2.8ヶ月であった。意識が回復した14例の中で、GOSでModerate Disability(MD)以上のレベルに改善したのは2例(14%)であり、意識回復後もADL(日常生活動作)は障害されていることが判明した。もちろん、社会復帰できている症例は皆無であった。また、認知能力のうち、摂食に関しては14例中6例(43%)が自分ひとりで何とか食事できる程度にまで回復していたが、排泄に関しては14例中2例(14%)、整容動作に関しても14例中2例(14%)しか自分ひとりでできるレベルには回復していなかった。この結果から、摂食に関する能力は意識回復と伴に比較的早期に回復するが、排泄及び整容動作に関する能力は回復が困難であることも判明した。

意識回復と年齢との関係を調べると、50歳未満では12例中10例(83%)で意識が回復したのに対して、50歳以上では9例中4例(44%)しか意識が回復せず、若年者で意識回復の頻度が高い傾向を認めた(P=0.081)。症例数が少ないため、来院時意識レベル、CT上の脳損傷形態、急性期頭蓋内圧の推移と意識回復との間には明らかな関係を見出すことができなかった。

D. 考察

我々は今回の研究で、受傷後1ヶ月の時点で植物状態(もしくはそれ以下の昏睡状態)を呈している重症頭部外傷患者の自然回復過程を長期間追跡調査した。SazbonとGroswasser(J Neurosurg, 1990)が受傷後1ヶ月間昏睡状態に陥っている

頭部外傷患者の臨床経過(1974～1983年)を retrospective に調査した結果では、134 例中 72 例(54%)が意識を回復し、42 例(31%)が 1 年以内に死亡したと報告されているが、今回の研究結果では、21 例中 14 例(67%)で意識が回復し、1 年以内の死亡は零であった。我々の研究の方が死亡率が低い(21 例中 3 例で 14%)のは、20 年前と比べて抗生物質使用、呼吸循環管理、輸液、経腸栄養、褥創管理、等の全ての面で医学が格段の進歩を遂げているためと考えられる。しかし、医学が格段の進歩を遂げたにもかかわらず意識を回復する患者の割合が 20 年前と同程度なのは、逆に医学の進歩によって 20 年前は救命不可能であった超重症頭部外傷患者の急性期を乗り切ることが出来るようになったためと考えられる。また、Sazbon と Groswasser (J Neurosurg, 1990)らは、意識の回復した 72 症例の中で最終的には 8 例(11%)が普通の仕事に就くことができ、35 例(49%)が擁護作業場での仕事に就くことができたと報告しているが、我々の症例では 1 例も仕事には復帰できていない。このことから考えても、我々の症例の方が脳損傷の程度が重篤であると考えられる。

以上より、植物状態を呈している患者の過去の医療レベルでの自然回復過程と現在の医療レベルでの自然回復過程は全く違うと考えられる。したがって、意識回復を促す新しい治療法の効果を正しく評価するためには、まず現在の医療レベルでの自然回復過程を正確に把握しておく必要がある。そのためには今回の pilot study の結果を踏まえ、平成 13 年度から大阪府内の三次救急医療施設(10 施設)での多施設研究(prospective な長期予後追跡調査)を開始する予定である。

E. 結論

重症頭部外傷受傷後の長期植物状態からの『現在の医療レベルでの自然回復過程』を明らかにするために、多施設間での prospective な長期追跡調査が必要である。

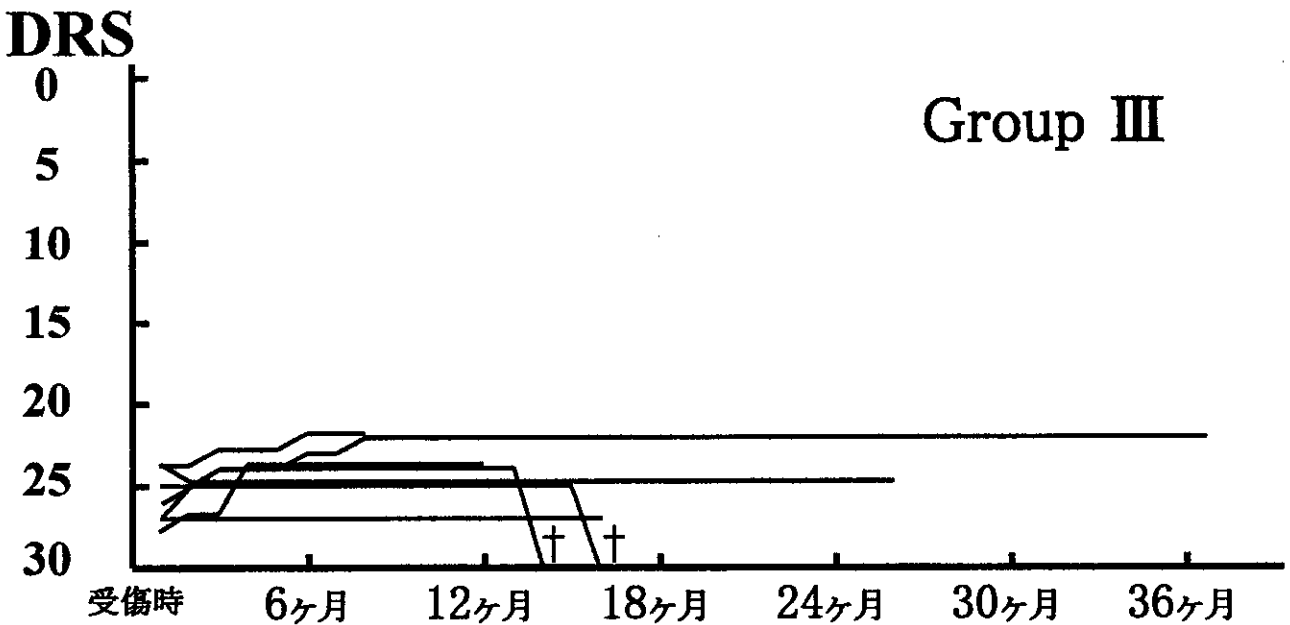
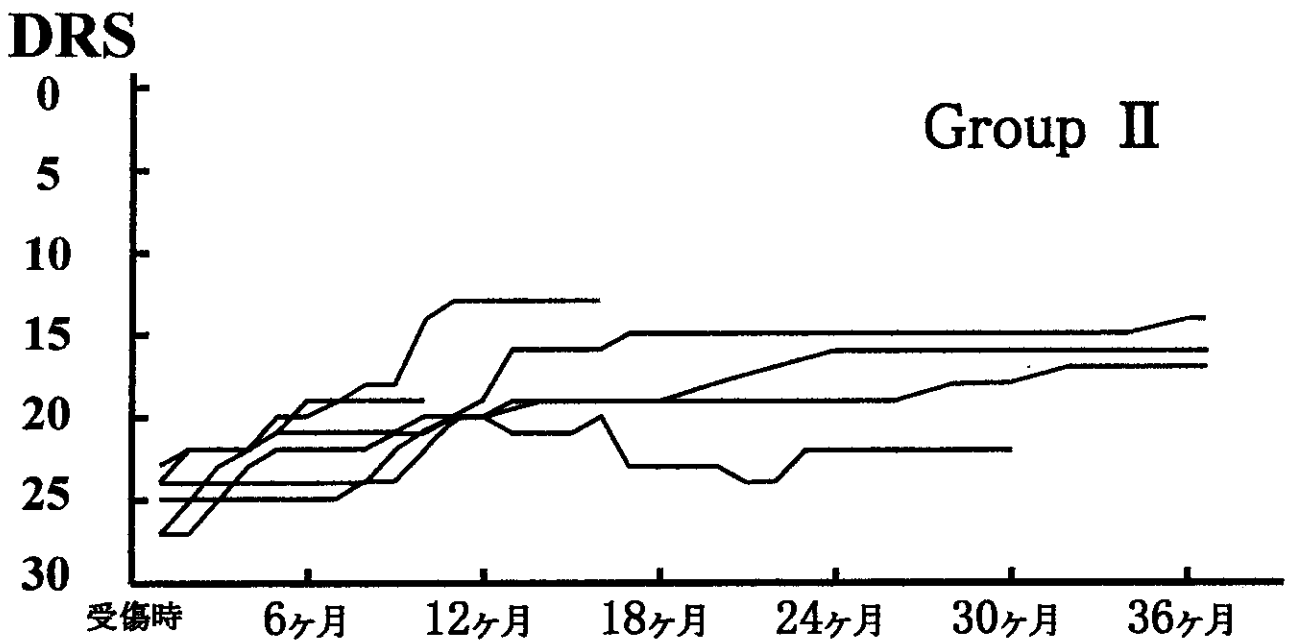
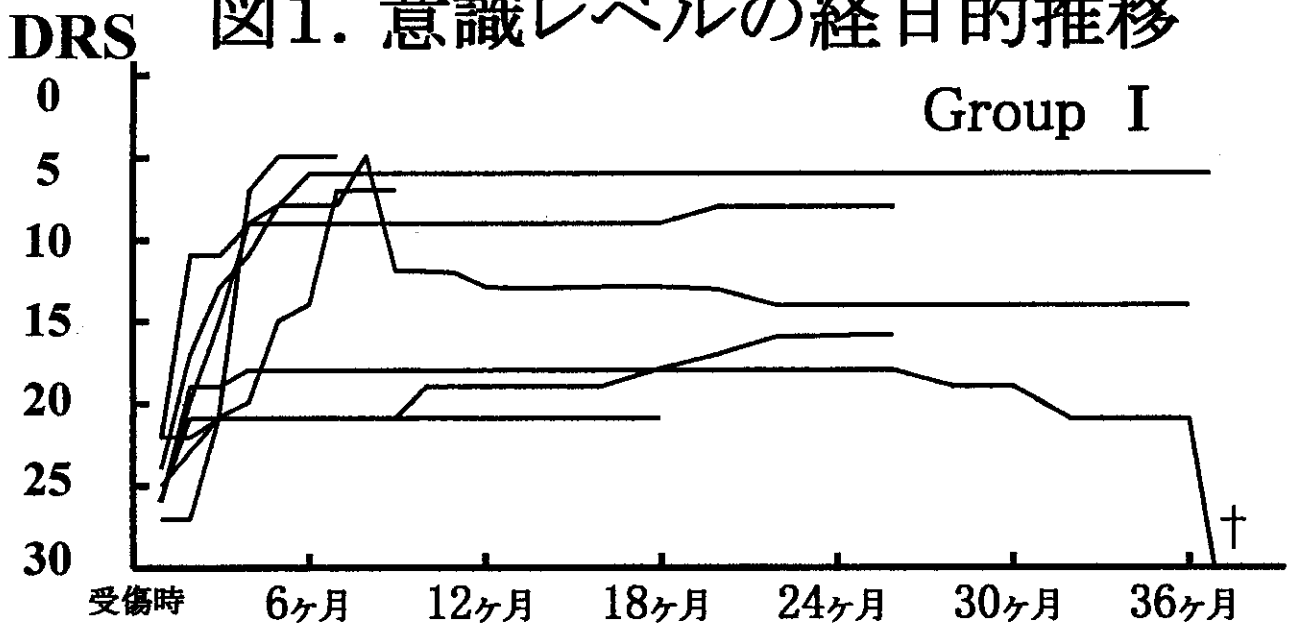
F. 研究発表

1. 塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽:『重症頭部外傷後の植物状態からの長期自然回復過程』第 回日本脳神経学会総会(2001 年 10 月)で発表予定。
2. 塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽:『長期植物状態からの回復時期の解明』第 回日本救急医学会総会(2001 年 11 月)で発表予定。
3. 塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽:『長期植物状態からの回復時期と急性期脳血流量との関係』第 回日本神経外傷学会(2002 年 3 月)で発表予定。

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案特許 | なし |
| 3. その他 | なし |

図1. 意識レベルの経日的推移



分担研究報告書

(脳科学研究事業「中枢神経損傷後の機能回復機構の解明、治療法の開発」)

「重症頭部外傷患者における脳血流量と高次脳機能の関係」

分担研究者 速形 俊昭 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学 助手
協力研究者 塩崎 忠彦 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学 助手
田中 裕 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学 助教授
嶋津 岳士 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学 助教授
中森 靖 大阪大学大学院医学系研究科博士課程生体機能調節医学講座

研究要旨:重症頭部外傷患者の脳血流量が急性期から慢性期にかけてどのように変化し、頭部外傷の重症度とどのような関係があるか、また近年注目されはじめた頭部外傷後の高次脳機能障害と脳血流量との関係を検討するために以下の研究を行った。重症頭部外傷患者(GCS \leq 8)5例に、受傷1、2、3、4、6週間後にキセノンCT法による脳血流量測定を行い、受傷1、3週間後と5ヶ月後にキセノンCT法で脳血流量測定を行った1例と合わせて6例を対象とし、①頭部外傷後の脳血流量の変化、②頭部外傷の重症度と脳血流量との関係、③高次脳機能と脳血流量との関係を検討した(なお6症例の内1症例のみが3ヶ月後のGOSがvegetative stateであり高次脳機能検査を施行していない)。その結果、

- ①来院時 GCS が3点で脳ヘルニアを来した症例と、頭蓋内圧が40mmHgに達し意識障害が遷延した症例で脳血流量は経日的に減少した。他の症例の脳血流量は低値から増加傾向を示すもの、低値のまま経過するもの、ほぼ正常血流値のまま経過するものと一定した傾向は示さなかった。
- ②来院時の GCS が低い症例、意識障害が遷延する症例で脳血流量が低値を示す傾向を認めた。
- ③高次脳機能障害を認めた4例で脳血流量は低下しており、高次脳機能障害を認めなかった1症例は脳血流量の低下を認めなかった。

以上より重症頭部外傷患者では、頭部外傷の重症度が高いほど、脳血流量が低下しており、しかも低下した脳血流量がさらに経日的に減少する症例が存在することが判明した。また高次脳機能障害を来した症例では、脳血流量が低下している傾向を示し、脳血流量の低下が高次脳機能障害に関係することが示唆された。

A. 研究目的

重症頭部外傷急性期の病態解明には多大な精力がそそがれており、脳血流量測定も例外ではない。しかし、その多

くが頭部外傷急性期のみに行われており、亜急性期及び慢性期の重症頭部外傷患者の脳血流動態に関する研究はほとんど行われていないのが現状である。

言うまでもなく重症頭部外傷患者の治療は急性期だけで完結するものではなく、頭部外傷の重症度が高ければ高いほど、慢性期に残される課題が多くなる。その内の一つが近年ようやく注目されはじめた頭部外傷後の高次脳機能障害である。重症頭部外傷受傷後に意識が回復し、社会にもどった後に、高次脳機能障害による様々な問題行動で家庭生活や復職が困難な症例が多く見られる。このような高次脳機能障害の発生機構や推移についての研究はほとんど行われていない。

本研究の目的は、重症頭部外傷患者の脳血流量をキセノンCTを用いて急性期から慢性期にかけて経日的に測定し、頭部外傷の重症度との関係および慢性期の高次脳機能障害との関係を検討することである。

B. 研究方法

【対象及び方法】

平成12年8月から平成13年2月の間に大阪大学医学部附属病院救命救急センターに入院した重症頭部外傷患者の内、キセノンCT法により受傷から6週間後まで脳血流量を経日的に測定し得た重症頭部外傷患者5例と受傷後3週間までと5ヶ月後に脳血流量を測定し得た重症頭部外傷患者1例の6例を対象とした。患者背景(表1)は、男性5名、女性1名、年齢は15歳から68歳、来院時のGlasgow Coma Scale(以下GCS)は3から8点(症例3は来院時のGlasgow Coma Scaleは13点であったが、その後8点まで低下)。全例、頭蓋内圧モニター下にサイアミール、またはプロポホル

による鎮静を行い、脳ヘルニアをきたした症例1と頭蓋内圧が高値であった症例2に対しては34度の中等度脳低温療法を施行した。脳血流量の測定は、受傷後1、2、3、4、6週間後に行い、症例2は8週間後、症例5は受傷3日後にも脳血流測定を施行した。症例6は受傷後1、3週間後と5ヶ月後に脳血流量測定を施行した。キセノンCT法による脳血流量測定が困難となる著しい肺障害は全症例とも認めなかった。

脳血流量の測定方法:非放射性キセノンガス(ゼノンコールド)をキセノンガス吸入装置(AZ-725、安西メディカル社)により吸入させた。気管内挿管をしている患者では人工呼吸器を接続し、気管内挿管していない患者ではマスクでキセノンガスを吸入させた。3分間 wash-in、5分間 wash-out の wash-in/wash-out 法を用いた。スキャンプロトコールは、CT スキャナー(Asteion、東芝社)でベースラインスキャン1回、キセノン造影スキャン8回を大脳基底核を含む6断面で行った。画像解析は CBF 画像処理システム(AZ-7000W⁹⁸、安西メディカル社)を用いて行った。画像解析により得られた脳血流量画像(以下CBF画像)で、大脳基底核を含む断面で関心領域を基底核、前大脳動脈領域、中大脳動脈領域、後大脳動脈領域に設定し、各関心領域と左右大脳半球の脳血流量を測定した。また意識レベルが Glasgow Coma Scaleで15点になった症例では、高次脳機能検査(MMSE,SLTA WMS-R,前頭葉症状,行為)を定期的に行った。

C. 研究結果

症例数が少ないため、個々の症例について脳血流量の経日的変化と臨床症状（意識回復の過程、高次脳機能との関連）との関連を述べる。

症例1 25歳、男性。ラグビーの試合中頭部を強打し受傷、当センター来院時意識レベルはGCS3点、両側瞳孔散大、CT 所見は左急性硬膜下血腫を認め、穿頭血腫除去を行い、頭蓋内圧モニター下にサイアミール、プロポホールを投与、34度の脳低温療法を受傷後2日間行った。血腫除去後、脳低温療法の併用により頭蓋内圧は20 mm Hg 未満にコントロールされた。その後、意識レベルは徐々に改善し第24病日には GCS15点となった。脳血流量は第1週で、基底核を含む全脳で著しく低下、その後意識レベルが改善していくにもかかわらず、脳血流量は徐々に低下、第6週には基底核、各大脳血管領域の血流量は 10 ml/100g/min 台となった(図1症例1)。なお各脳血流量測定検査においてバイタルサインは安定しており、1、2、3、6週の検査終了時に測定した血液ガス検査では、著しい低酸素血症はなく、PaCO₂ はそれぞれ、1週目、31.1mmHg、2週目、40.4mmHg、3週目、37.6mmHg、6週目、41.8mmHg であった。この症例は受傷6週後には食事を自力摂取でき、簡単な日常会話は可能であった。しかし各種高次脳機能は著しく障害されていた。

症例2 21歳、男性。交通事故による受傷、当センター来院時の意識レベルはGCS4点、CT 所見は脳挫傷、右基底核部の脳内出血を認め、穿頭血腫除去を行い、頭蓋内圧モニター下にサイアミ

ール、プロポホールを投与、34度の脳低温療法を受傷後2日間行った。その後プロポホールの投与は13病日まで行った。頭蓋内圧は第3病日まで 40mmHg に達する高値を取ることがあったが、第4病日以降 20mmHg 未満にコントロールされた。意識レベルの改善は芳しくなく、1ヶ月後の GCS は2—3、3ヶ月後の Glasgow Outcome Scale は vegetative state であった。脳血流量は1週目で血腫のない基底核で 33.8 ml/100g/min、各大脳血管領域で 20~30 ml/100g/min と低値を示し、しかも脳血流量は経日的に低下していった。脳血流量は第8週には大脳全域で 10 ml/100g/min 台となった(図1症例2)。患者は気管内挿管状態から気管切開をおかれており、1、2、3週目の脳血流検査終了時の血液ガス検査では、PaCO₂ はそれぞれ1週目、35.4mmHg、2週目、35.9mmHg、3週目、35.5mmHg であり以降の脳血流量測定検査も同様の条件で行っており、著しい低酸素血症、低二酸化炭素血症はなかったと考えられる。

症例3 17歳、男性。交通事故による受傷、当センター来院時の GCS13点、その後意識レベルが低下し GCS は8点となった。CT 画像で薄い左硬膜下血腫と外傷性くも膜下出血を認めたため、穿頭血腫除去術を行い、頭蓋内圧モニター下にプロポホールを投与した。脳低温療法は施行しなかった。プロポホールの投与は第4病日まで行い、頭蓋内圧は20mmHg 未満にコントロールされた。この症例はプロポホール投与終了の数時間後には抜管、意識レベルは GCS15点と

なり、その後高次脳機能の低下も見られなかった。脳血流量は1週目より、基底核で 70 ml/100g/min を越え、各大脳血管領域の血流量も 50~60 ml/100g/min で、その後低下することはなかった(図1 症例3)。

症例4 68歳、女性。転落による受傷、当センター来院時 GCS7点、CT 所見は左急性硬膜下血腫、脳挫傷を認め、穿頭血腫除去を行い、頭蓋内圧モニター下にプロポホールを投与、脳低温療法は施行しなかった。プロポホールの投与は第5病日までを行い、頭蓋内圧は 20mmHg 未満にコントロールされた。その後意識レベルは徐々に改善し、第13病日には GCS15点となった。1ヶ月後の高次脳機能検査では WMS-R の Verbal Memory が低下していた。脳血流量は1週目に両側の基底核で 50 ml/100g/min をこえ、急性硬膜下血腫、脳挫傷の存在する左側で脳血流量が 20 ml/100g/min 台に低下しているが反対側の脳血流量は 30~40ml/100g/min を示した。その後脳血流量は低値のまま推移し、6週目には、基底核も含め脳血流量は 20 ml/100g/min を示した(図1症例4)。本症例は第1週目の脳血流量測定の日後髄液細胞数が 2400/mm³ を示し細菌性髄膜炎を合併していた。

症例5 28歳、男性。交通事故による受傷、当センター来院時 GCS8点、CT 所見は左急性硬膜外血腫、右側頭葉脳挫傷を認め、頭蓋内圧モニター下にプロポホールの投与を行い、脳低温療法は行わなかった。プロポホールの投与は第5病日までを行い、頭蓋内圧は 20mmHg 未

満にコントロールされた。この症例はプロポホール投与終了の数時間後には抜管、意識レベルは GCS15点となった。1ヶ月後の高次脳機能検査では WMS-R の Verbal Memory が低下していた。脳血流量はプロポホールで鎮静中の第3病日から6週目まで、増加傾向を示したが、基底核は 30~40 ml/100g/min、各大脳血管領域は 20後半~40 ml/100g/min とほぼ一定の血流量を示した。

症例6 15歳、男性。交通事故による受傷、来院時 GCS7点、CT 所見は左急性硬膜外血腫、左頭頂葉脳挫傷を認め、頭蓋内圧モニター下にプロポホールの投与を行い、脳低温療法は行わなかった。プロポホールの投与は第6病日までを行い、頭蓋内圧は 20mmHg 未満にコントロールされた。その後意識障害が遷延し、1ヶ月後の GCS は 2-4、3ヶ月後に GCS で15点となった。5ヶ月後の高次脳機能検査では WMS-R,SLTA で障害を認めた。脳血流量は1週目の基底核で 40 ml/100g/min 前後、各大脳血管領域は 30 ml/100g/min 台であった。その後3週目、5ヶ月後と脳血流量の増加はなくむしろ基底核で 30 ml/100g/min 前後、各大脳血管領域は 20~30 ml/100g/min と低値を示した(図1 症例6)。

D. 考察

重症頭部外傷急性期のキセノン CT 法による脳血流量測定では、脳血流量は低下しているとする報告が多い。しかし我々の凌駕し得た範囲でキセノン CT 法で重症頭部外傷患者の脳血流量を6週

間の長期にわたり経日的に測定した報告は見あたらない。本研究の最も驚くべき結果は、症例1、症例2に見られるように脳血流量の長期フォローの結果、重症頭部外傷例で経日的に脳血流量が低下していく症例が存在するという点である。症例1は両側瞳孔散大、脳ヘルニアを来し、症例2は頭蓋内圧が高値で、3ヶ月後の予後も植物状態である重症例で、2例とも6週目には、キセノンCT法での脳虚血閾値とされる18ml/100g/min以下の脳血流量値を全脳にわたり示したことである。しかも症例1はこのような脳血流量でも介助なしで食事を摂取可能であり、著しい高次脳機能障害を認めるものの簡単な会話は可能であった。もちろん上記の脳虚血閾値は、他施設の同じキセノンCT法での測定であるがスキャンプロトコールに違いがある。しかし多くの報告で16~20ml/100g/minが脳虚血閾値とされている。また当センターで31歳男性と34歳男性の2名の健常人でのキセノンCT法での脳血流量測定結果は諸家の健常人の脳血流量と違いはなかった。上記2症例とコントロール2名で脳血流量測定のため解析データを検討すると、終末呼気中キセノン濃度曲線、各関心領域のコンフィデンス値、k値、λ値に大きな違いはなく唯一の違いは、キセノンによるCT値上昇の差であった。これら2症例の脳血流量の絶対値は低く出すぎている可能性があるが、なぜこのような血流量の低下がおきるのか今後の検

討が必要である。

脳血流量の低下もなく、高次脳機能障害をきたさなかった症例3に対して、症例4、症例5、症例6は、高次脳機能障害を来している。特に症例5は6週の時点で、また症例6は5ヶ月を経過しても、その脳血流量は諸家の報告する同年齢の健常人に比し低下しており、脳血流量の低下が高次脳機能の障害に関係する可能性が示唆された。しかしながら今回の検討では症例数が少なく、脳血流量と高次脳機能の関係に関しては、今後症例数を増やして検討する必要がある。

E. 結語

重症頭部外傷患者では、頭部外傷の重症度が高いほど、脳血流量が低下しており、しかも低下した脳血流量がさらに経日的に減少する症例が存在することが判明した。また高次脳機能障害を来した症例では、脳血流量が低下している傾向を示し、脳血流量の低下が高次脳機能障害に関係することが示唆された。

F. 研究発表

速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽：『重症頭部外傷患者の意識回復の度合いと脳血管反応性の関係』第14回日本脳死・脳蘇生研究会(福岡2001)に発表予定。

G. 知的所有権の取得

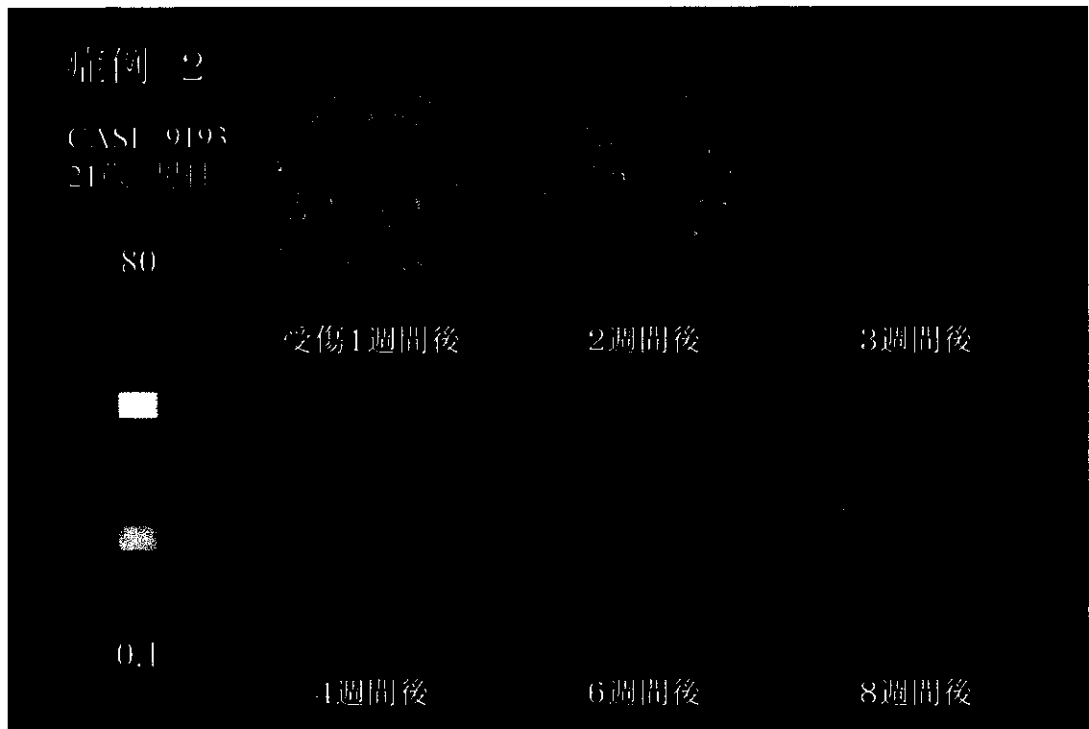
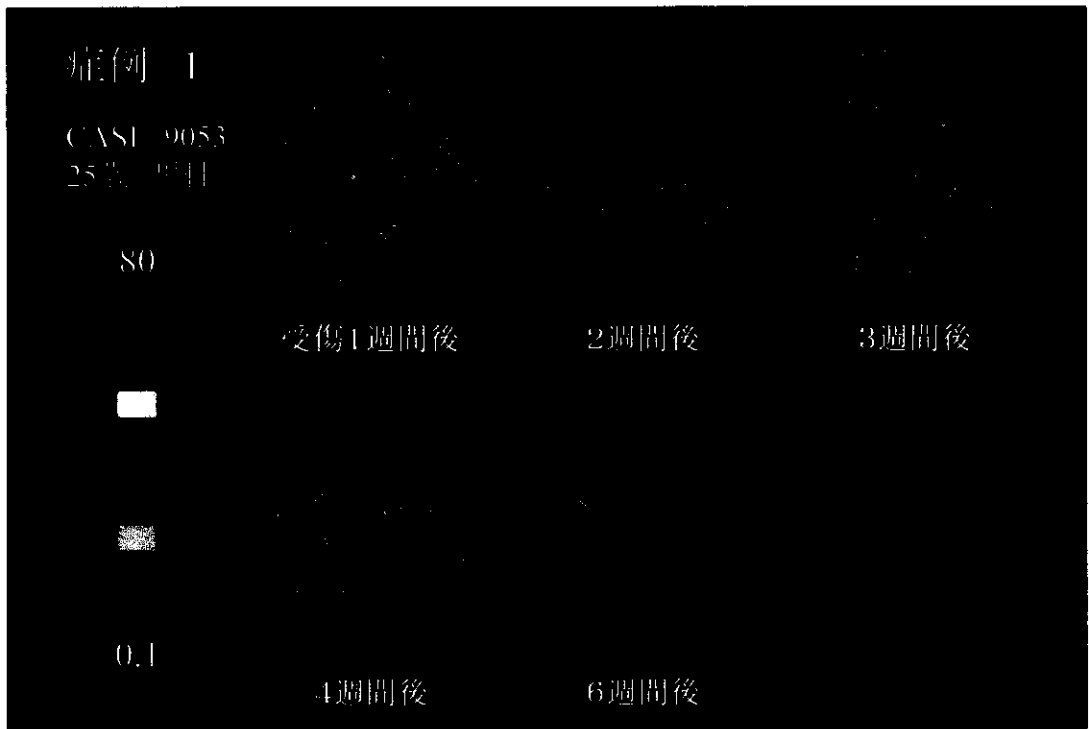
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

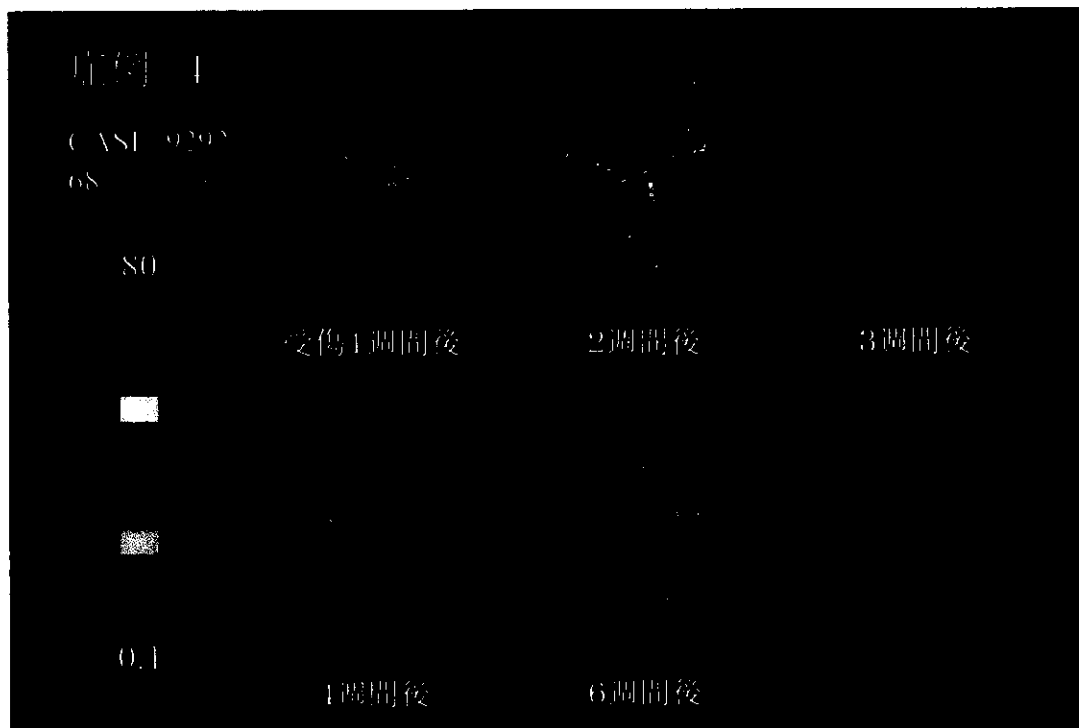
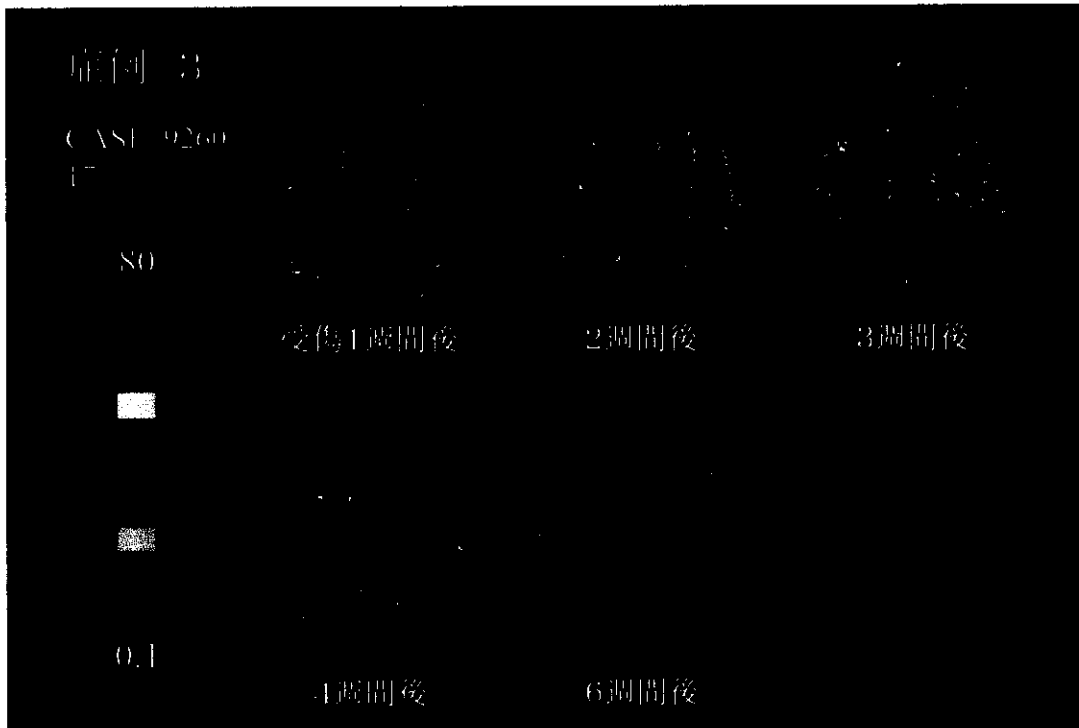
表 1 : 患者背景

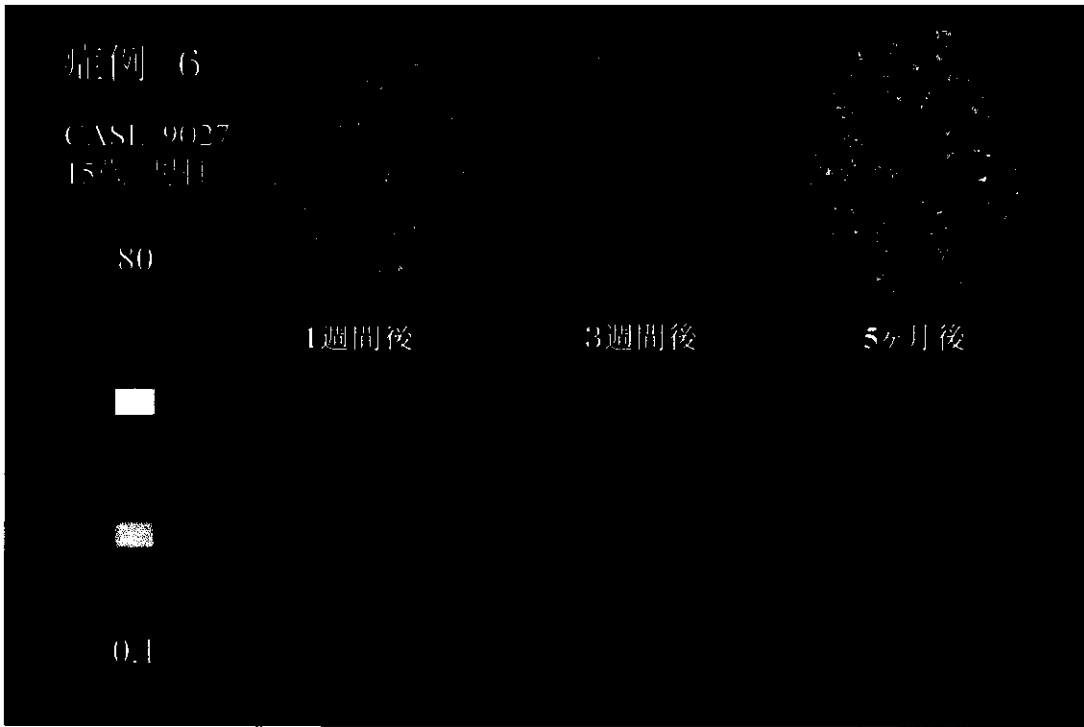
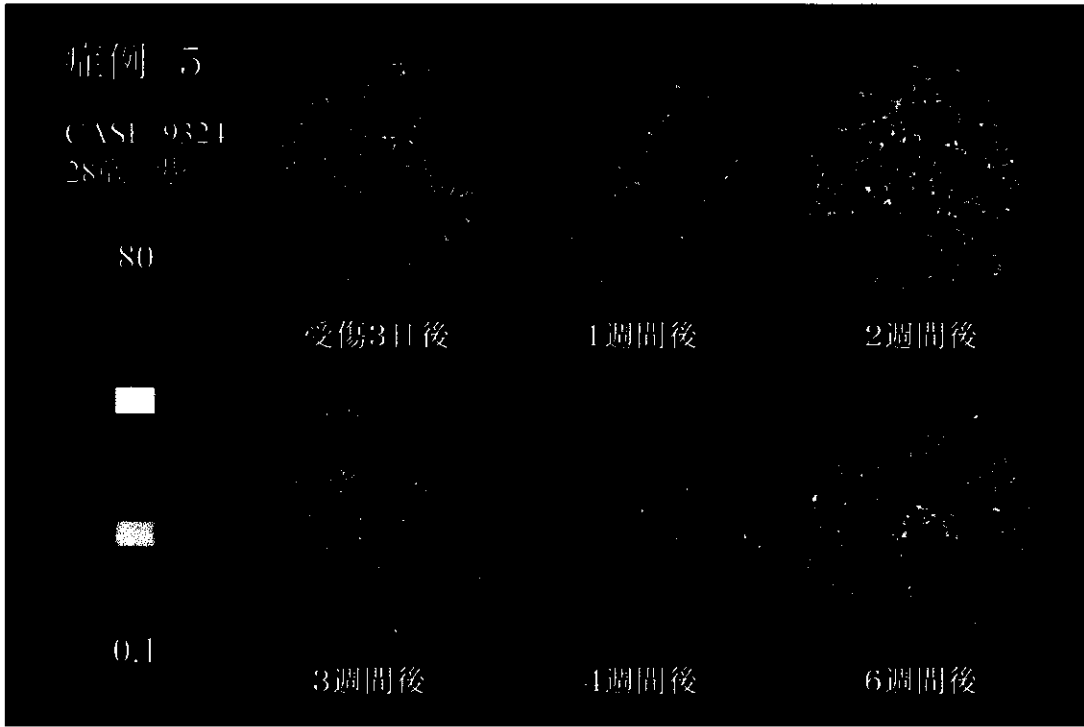
症例	年齢	性別	GCS*	CT所見†	頭蓋内圧の高低‡	GCS15点となった病日	高次脳機能障害の有無
1	25	男	3	SDH, con	低	24病日	有
2	21	男	4	ICH, con	高		
3	17	男	13	SDH, SAH	低	4病日	無
4	68	女	7	SDH, SAH	低	13病日	有
5	28	男	8	EDH, con	低	5病日	有
6	15	男	7	SDH, con	低	3ヶ月	有

* 来院時 GCS † SDH : 硬膜下血腫、EDH : 硬膜外血腫、con : 脳挫傷、ICH : 脳内血腫、SAH : 外傷性くも膜下出血

‡ 低 : 頭蓋内圧が 20mmHg 未満、高 : 頭蓋内圧が 20mmHg 以上。







分担研究報告書 (脳科学研究事業「中枢神経系外傷に関する研究」)

「脳損傷患者の機能回復過程における近赤外光トポグラフィーを用いた研究」

分担研究者	喜多村 祐里	大阪大学医学部情報生理学 助手
協力研究者	速形 俊昭	大阪大学医学部救急医学 助手
	塩崎 忠彦	大阪大学医学部救急医学 助手
	小橋 昌司	姫路工業大学工学部情報工学科 助手

研究要旨： 急性期における重篤な脳血管障害および中枢神経系外傷は、損傷部位に拘わらず意識障害を伴う場合が多い。臨床神経生理学的検査にもとづいた意識障害の程度と予後に対する客観的評価法は未だ確立されておらず、また他の機能予後との関係も明らかにされていない。近赤外光トポグラフィーは、拘束性が少なく、ベッドサイド計測に適した脳機能イメージング技術である。近赤外分光法は皮質表面の血液動態をサブ秒単位の時間分解能で計測するため、健常者の場合は脳賦活にともなう、また脳損傷患者の場合は機能障害に関連した、それぞれの局所脳血流量変化を捉えることができる。本研究では、損傷を受けた中枢神経系機能と血流動態の関係を明らかにし、意識障害を含めた脳機能予後の診断的評価法を確立することを目的としている。今年度の研究成果としては、まず、健常者を対象とした光トポグラフィーによる脳賦活実験にもとづき、データ解析における信号処理理論の開発と、意識障害患者に適した賦活方法の検討を行った。次に、実際の頭部外傷患者を対象に全身の循環動態と関連した局所脳血流動態と損傷部位および機能障害との関係を調べ、脳死患者との比較により、光トポグラフィーの診断的有用性を示すことができた。

A. 研究目的

急性期における重篤な脳血管障害および中枢神経系外傷は、損傷部位に拘わらず意識障害を伴う場合が多

い。臨床神経生理学的検査にもとづいた意識障害の程度と予後に対する客観的評価法は未だ確立されておらず、また他の機能予後との関係につ

いても不明な点が多く残されている。意識障害のメカニズムを神経生理学的見地から理解し、予後診断にむけて脳機能評価を正しく行うことが重要と考えられる。

最近の非侵襲脳機能計測技術の開発により、健常者における脳賦活状態の可視化研究は飛躍的な進展を遂げている。一方、重篤な脳損傷患者における脳機能計測には、測定条件上の制約が大きいことや、損傷を受けることにより正常とは異なる脳循環動態を呈することなどから、脳機能計測自体に苦慮する点が多かった。しかし、最近、わが国で開発された近赤外光トポグラフィは、拘束性が少なく、ベッドサイド計測に適した脳機能イメージング技術であるとともに、近赤外分光法の原理により、皮質表面の血液動態をサブ秒単位の時間分解能で計測することができる。それ故、健常者の場合は脳賦活にともなう、また脳損傷患者の場合は機能障害に関連した、それぞれの局所脳血流動態を実時間二次元分布表示として捉えることも可能である。

本研究では、近赤外光トポグラフィを用いて、損傷を受けた中枢神経系機能と血流動態の関係を明らかにし、意識障害を含めた脳機能予後の診断的評価法を確立することをめざしている。

B. 対象および研究方法

大阪大学医学部附属病院救命救急センターに入院中の脳血管障害および頭部外傷による中枢神経系損傷患者のうち、意識障害をともなう患者を対象とした。

近赤外光トポグラフィの測定には、日立メディコ社製光トポ脳機能計測装置 ETG-100 を用いた (図1)。近赤外光の種類は、780 および 830 nm の2波長のレーザー光を使用し、照射側と検出側の光ファイバーの間隔をすべて30 mm とした。プローブの装着部位は、前頭極から背外側前頭前野の一部を含む前頭部と視覚野を中心とする後頭部 (20チャンネル) および左右感覚運動野を含む頭頂部 (24チャンネル) とした (図2, 図3)。サンプリングのタイミングは100 ms ごととし、刺激時間と休息時間を4~6回繰り返し測定の後、加算平均を求めた。データのスムージングは移動平均法を用いて行い、主に5秒間の時間幅を採用した。

意識障害患者に適切な賦活課題の検討を行うため、左右手首の他動的屈伸運動、疼痛刺激 (pricking, nipping)、フラッシュによる光刺激に加え、音楽療法、味覚療法などによる賦活を行った。

さらに、脳損傷患者において賦活による局所脳血流動態の反応は、健常者に比べ低下していると考えられ、そのため測定誤差の影響が大きくなる。近赤外光計測における S/N 比 (signal to noise ratio) の増大および測定誤差による影響を除外するために、時系列データに対する統計解析の適用を試みた。賦活課題の遂行時間に合わせた信号値に対する t 検定、分散分析 (ANOVA) および PET や fMRI 解析に用いる SPM (Statistical Parametric Mapping) における hemodynamic response の遅延時間として一般的な 2.5 秒の delay time を考慮に入れた相関係数による検定を行った。

全身の循環動態との関係を調べるために、観血的動脈圧測定による血圧および脈拍測定も同時に行った。

C. 研究結果

意識障害患者における脳機能賦活課題として、上記刺激で検討した結果、他動的運動および疼痛刺激が適切であることが分かった。また、健常人ボランティアによる予備実験により、閉眼状態において光フラッシュによる視覚野刺激を行った結果、賦活による信号値は小さく、患者を対象にした測定ではさらに同定が困難であることが分かった (図 4, 図

5)。

意識障害患者における他動的運動および疼痛刺激を用いた光トポグラフィ計測の結果、意識回復の予後に一致した局所脳血流反応の改善を認めた。

全身の循環動態との関連においては、脳機能障害の程度に応じた脳血流の自動調節 (オートレギュレーション) 機能が局所的に損なわれている可能性が示唆された。

脳死患者における光トポグラフィ測定の結果、皮膚血流の増大にともなって近赤外光計測による信号値の増大を認めたが、脳血流動態の変化による信号値変化に比べ、微少変化であることが示された。

信号値変化に対する時系列統計解析処理の結果、近赤外光計測において S/N 比の改善に有用であることが示唆された (図 6)。

D. 考察

意識障害をともなう重症の中枢神経系損傷患者において、機能障害と脳循環における自動調節機能の関係が示唆された。これまで、自動調節機能の局所的障害とそれにともなう機能障害の関係について調べた報告は殆どない。脳循環における自動調節機能の重要性、および意識障害のメカニズムに対する理解を深める上

で有意義な結果であると考えられる。

また、ベッドサイドにおいて簡便に行える光トポグラフィーを用いて、脳機能予後の診断を早期に行うことが可能になると考えられる。

近赤外光計測は、最近開発されたばかりの脳機能計測法であり、脳賦活にともなう血流変化以外に皮膚血流変化による信号値への影響が未解決のままである。しかし、脳死患者による測定結果は、皮膚血流変化による信号値への影響が非常に小さいことを示しており、今後の近赤外光計測研究の全般において有意義な結果である。

時系列統計解析については、これまでにもその重要性が示唆されてきており、今回の本研究において適応した解析方法をさらに発展させ、近赤外光計測における解析理論を確立する必要があると思われる。

E. 結論

意識障害をともなう中枢神経系損傷患者を対象とした近赤外光トポグラフィーによる局所脳血流動態測定の結果、機能障害と脳循環の自動調節（オートレギュレーション）機能の破綻との関係が示唆され、意識障害を含む脳機能障害の予後診断法として、近赤外光トポグラフィーは有用であると考えられた。

F. 研究発表

学会発表

喜多村祐里, 小橋昌司, 他

「手続き学習にともなう脳活動の時間的変動：光トポグラフィーによる検討」

Dynamic Brain Activation during Procedural Learning: An NIRS/I Study.

第12回国際脳電磁図トポグラフィー会議, 第3回ヒト脳機能マッピング学会合同総会(2001年3月)

小橋昌司, 喜多村祐里, 他

「クラスタリングを用いた近赤外計測装置による脳機能計測データの解析」

Fuzzy Cluster Analysis of the Brain Function on NIRS.

第40回日本エム・イー学会大会(2001年5月, 予定)

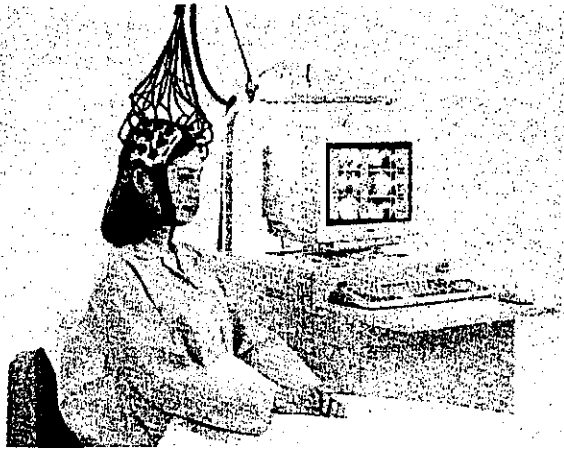


図1. 光トポグラフィー測定

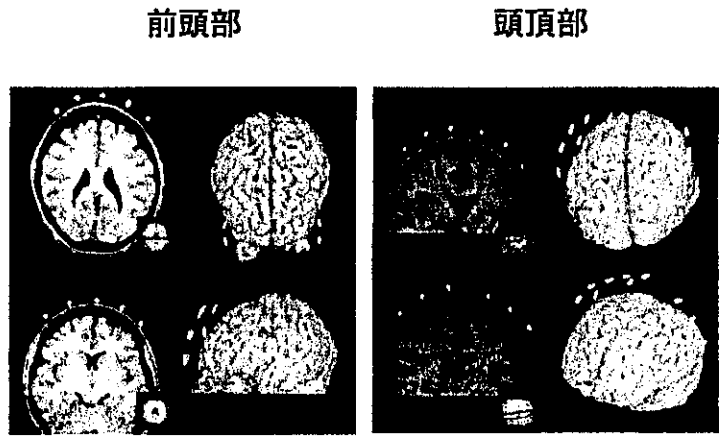


図2. プローブ位置の確認

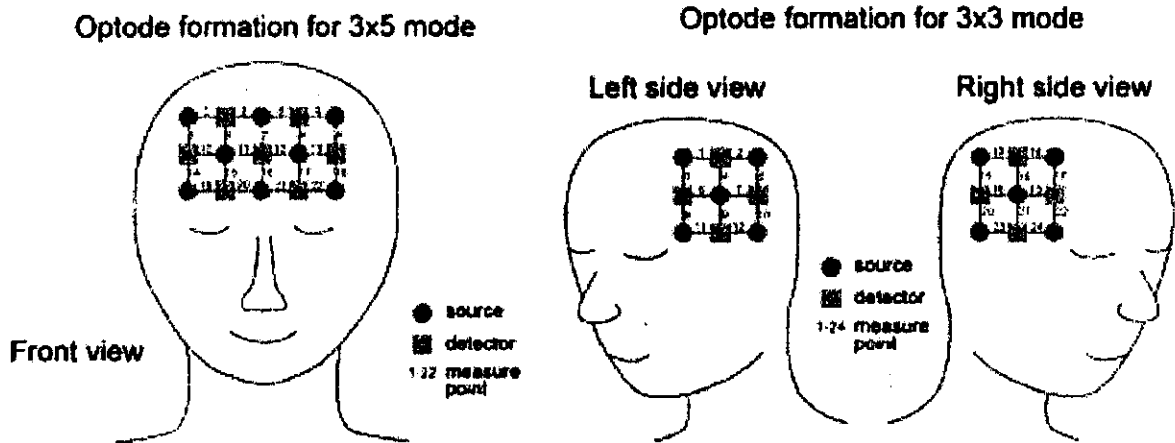


図3. 光ファイバーの配列とチャンネル番号

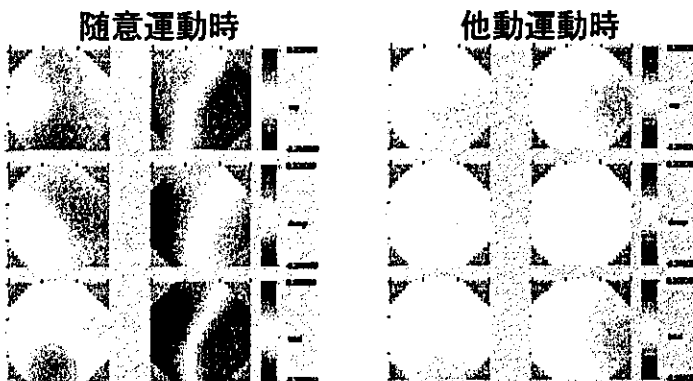


図4. トポグラフィー

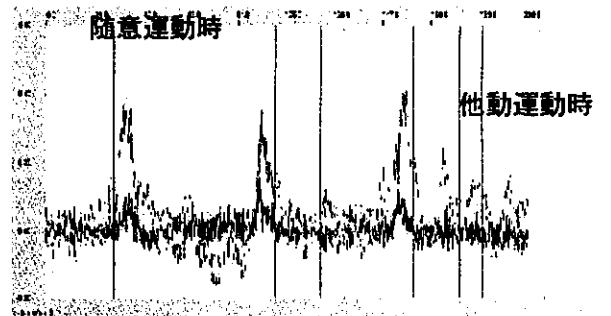


図5. 信号値の違い

図6. 統計解析結果→

意識障害患者における視覚刺激時の反応
20チャンネルで記録。下段が後頭葉。

