

- 祐里, 柳田敏雄:第14回 BMSFA 年次大会(2001)光トポグラフィ装置を用いたフアジイ言語優位半球判定法(兵庫)
11. 喜多村祐里, 小橋昌司, 時本康弘, 石川誠, 畑豊, 柳田敏雄: 第31回日本臨床神経生理学学会学術大会(2001)空間順序運動学習遂行にともなう前頭前野内活動の解離:近赤外光計測による検討(東京)
 12. 喜多村祐里, 小橋昌司, 畑豊, 柳田敏雄: 第3回ヒト脳機能マッピング学会(2001)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(栃木)。
 13. 藤中 俊之、西尾 雅実、湯口 貴導、中島 義和、甲村 英二、吉峰 俊樹:『び慢性脳損傷後行動異常に対するBDNFの効果』、第24回日本神経外傷学会 平成13年3月 香川
 14. 西尾 雅実、甲村 英二、湯口 貴導、藤中 俊之、中島 義和、吉峰 俊樹:『ラット一過性脊髄虚血モデルでのApolipoprotein Eの発現変化』、第24回日本神経外傷学会 平成13年3月 香川
 15. 西尾 雅実、甲村 英二、湯口 貴導、中島 義和、藤中 俊之、秋山 智洋、吉峰 俊樹:『HVJ-liposomeを用いたNuclear Factor-kappa B decoyによるラット脊髄虚血治療』。第60回日本脳神経外科学会 平成13年10月
 16. 秋山 智洋、湯口 貴導、西尾 雅実、藤中 俊之、中島 義和、甲村 英二、吉峰 俊樹:『Src family kinase inhibitor PP1による外傷性脊髄浮腫抑制効果の検討』。第60回日本脳神経外科学会 平成13年10月
 17. 片岡和夫, 種子田護, 朝井俊治, 山田恭史, 中村英剛, 寺本佳史:破裂脳動脈瘤形成のプロセス。第60回日本脳神経外科学会 2001年10月 岡山
 18. 寺本佳史, 山田恭史, 中村英剛, 片岡和夫, 中西欣弥, 種子田護:頸部頸動脈狭窄病変に対する超音波検査(B-Flow)の有用性。第60回日本脳神経外科学会 2001年10月 岡山
 19. 朝井俊治, 片岡和夫, 中村英剛, 辻潔, 種子田護:低温下での活性化ミクログリアのMMP9発現抑制:低体温療法による二次的脳損傷抑制のメカニズム。第60回日本脳神経外科学会 2001年10月 岡山
 20. 中村英剛, 片岡和夫, 朝井俊治, 黒田良太郎, 種子田護:活性化MicrogliaにおけるProteinase発現と二次性脳損傷の検討。第60回日本脳神経外科学会 2001年10月 岡山

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
	鍬形 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 24 例(平均年齢 41±18、男/女=19/5)の意識回復過程を prospective に長期追跡調査した。平成 14 年 3 月現在、全症例で1年以上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(10 例)、②受傷4~12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(8例)の 3 通りに分かれることが判明した。死亡症例は6例(25%)で、それぞれ受傷 12、14、16、31、36、37 ヶ月目に感染症で死亡した。24 例中 16 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±3.0 ヶ月であった。意識が回復した 16 例の中で、Glasgow Outcome Scale score で Moderate Disability 以上のレベルに改善したのは 3 例(19%)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非常に遅れることも判明した。

来院時意識レベルと意識回復度合いとの関係を調べると、来院時 GCS score が 3 点 4 点の最重症例と 5 点以上の症例とでは、受傷後 1 年間の Disability Rating Scale score (DRS)の推移に明らかな違いが認められ、来院時 GCS score 5 点以上の症例の方が意識回復の度合いが良いことが判明した($p < 0.01$)。年齢及び急性期の頭蓋内圧の高低と受傷後 1 年間の DRS の推移との間には有意な関係は認められなかった。

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24症例(平均年齢41±18、男/女=19/5)である。21例は来院時Glasgow Coma Scale score (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 | 0～3点 |
| grooming | 0～3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 14 年 3 月現在、24 症例で 1 年以上（最長 5 年 5 ヶ月）の予後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（10 例）、②Group II：受傷 4～12 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（8 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 6 例（25%）で、それぞれ受傷 12 ヶ月目、14 ヶ月目、16 ヶ月目、31 ヶ月目、36 ヶ月目、37 ヶ月目に感染症で死亡した。

24 例中 16 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 ± 3.0 ヶ月であった。意識が回復した 16 例の中で、GOS で Moderate Disability (MD) 以上のレベルに改善したのは 3 例（19%）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。現時点で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 16 例中 8 例（50%）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 16 例中 5 例（31%）、整容動作に関しては 16 例中わずか 3 例（19%）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非常に遅れることも判明した。

年齢と意識回復度合いとの関係を調べると、50 歳未満では 14 例中 11 例（79%）で意識が回復したのに対して、50 歳以上では 10 例中 5 例（50%）しか意識が回復せず、50 歳未満で意識回復の頻度が高い傾向を認めた（ $P=0.15$ ）。しかし、受傷後 1 年間の DRS の推移（図 2）を比較すると、50 歳未満と 50 歳以上との間に有意差は認められなかった。

来院時意識レベルと意識回復度合いとの関係を調べると、来院時 GCS score が 3 点 4 点の最重症例と 5 点以上の症例とでは、受傷後 1 年間の DRS の推移（図 3）に明らかな違いが認められ、来院時 GCS score 5 点以上の症例の方が意識回復の度合いが良いことが判明した（ $p < 0.05$ ）。

急性期の頭蓋内圧の高低と意識回復度合いとの関係を調べたが、受傷後 1 年間の DRS の推移（図 4）に両群間で有意差は認められなかった。

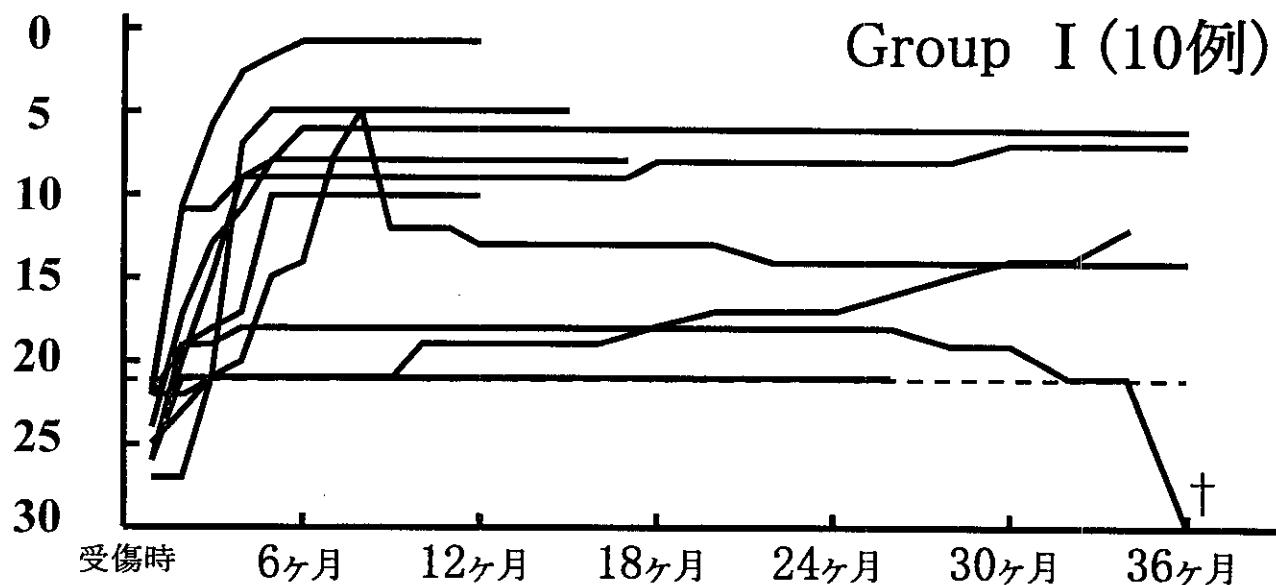
CT 上の脳損傷形態と意識回復との関係に関しては、損傷形態に従って分類すると、各群が統計学的な検討を加えるのに十分な症例数に達しないため、有意な関係を見出すことができなかった。

D. 考察

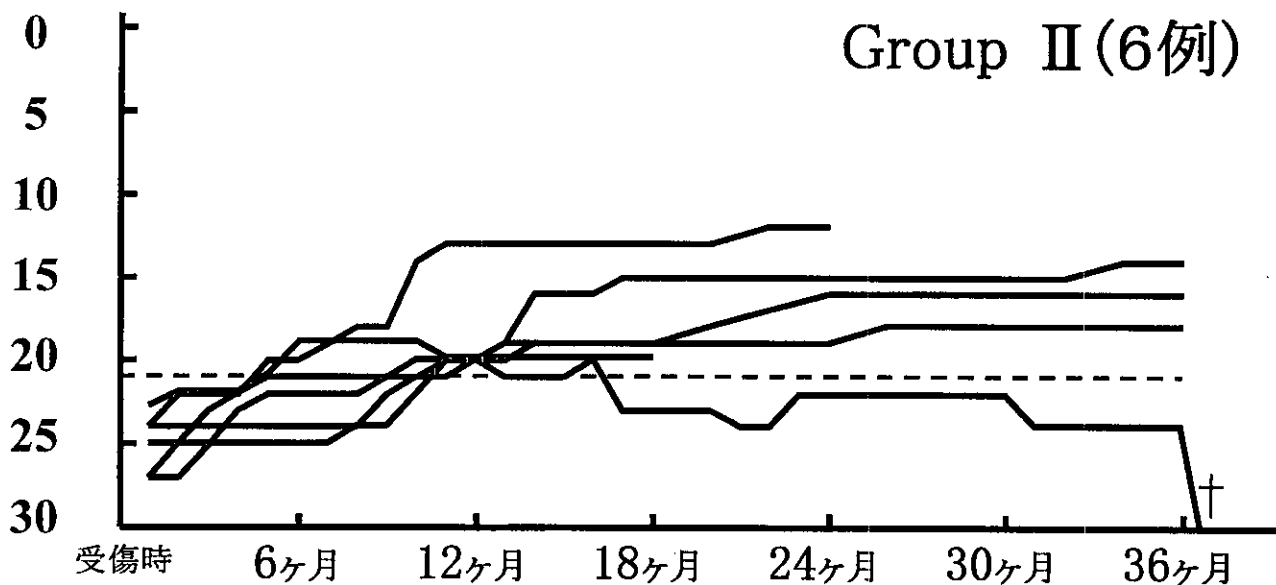
我々は今回の研究で、受傷後 1 ヶ月の時点で植物状態（もしくはそれ以下の昏睡状態）を呈している重症頭部外傷患者の自然回復過程を長期間追跡調査した。Sazbon と Groswasser (J Neurosurg, 1990) が受傷後 1 ヶ月間昏睡状態に陥っている頭部外傷患者の臨床経過（1974～1983 年）を retrospective に調査した結果では、134 例中 72 例（54%）が意識を回復し、42 例（31%）が 1 年以内に死亡したと報告されているが、今回の研究結果では、24 例中 16 例（67%）で意識が回復し、1 年以内の死亡は受傷 1

図1. Disability Rating Scale の経時的推移

DRS



DRS



DRS

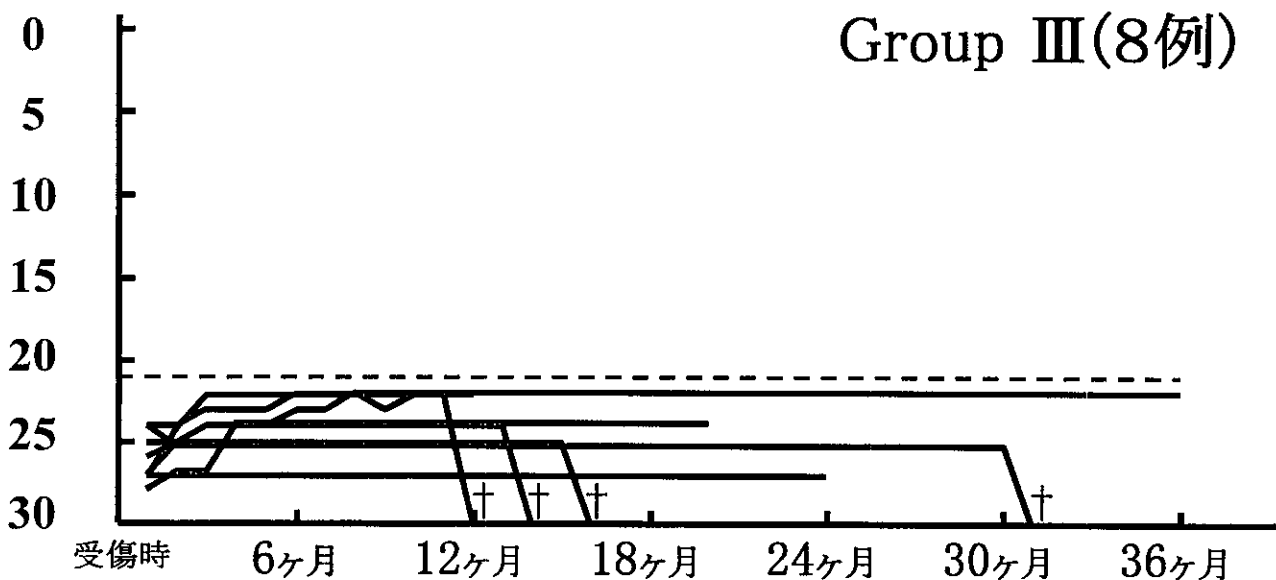


図2

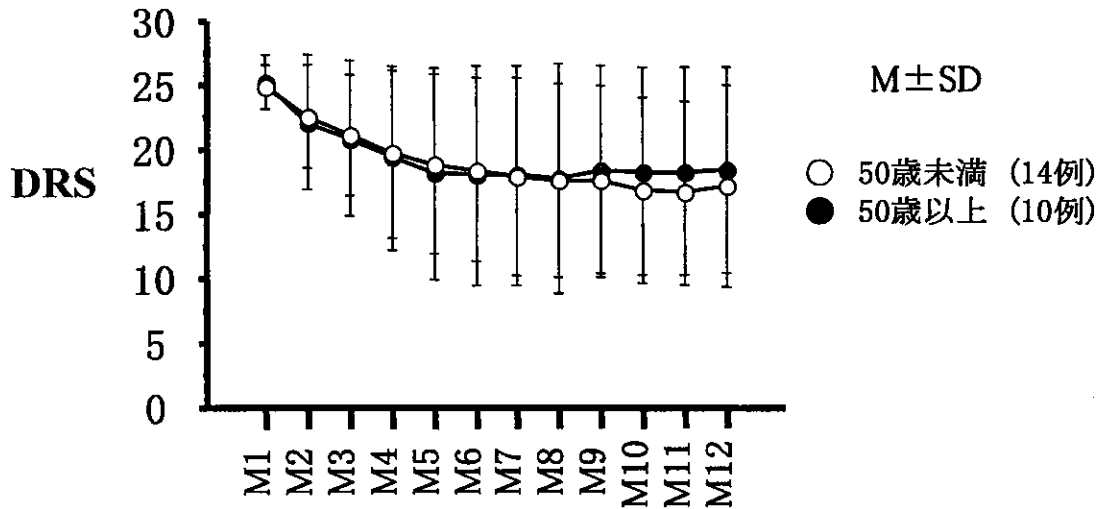


図3

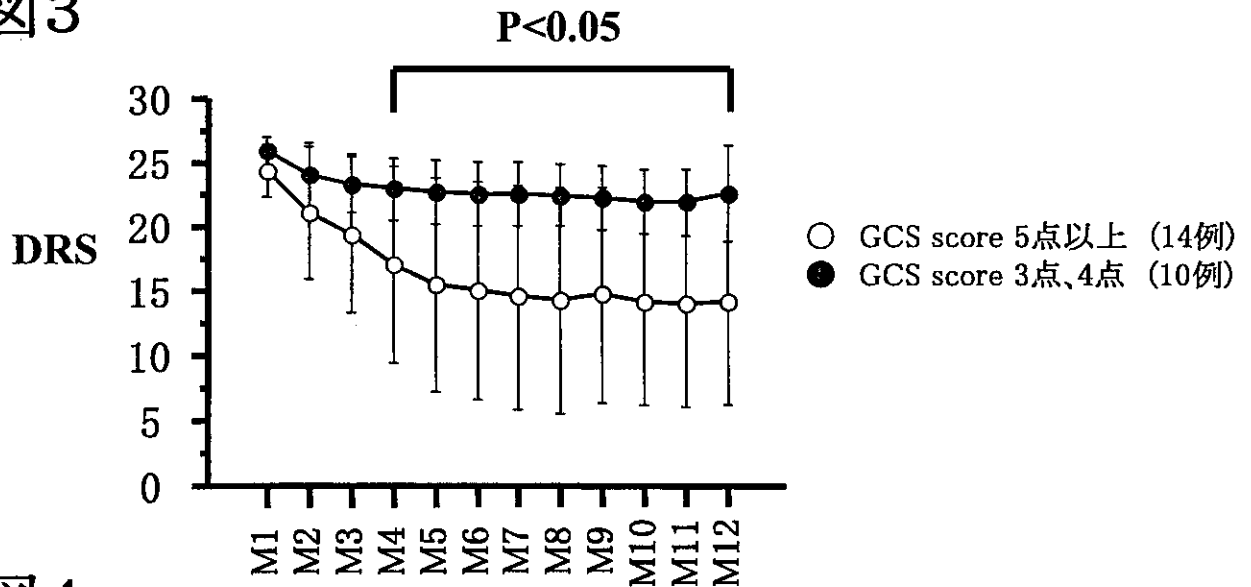
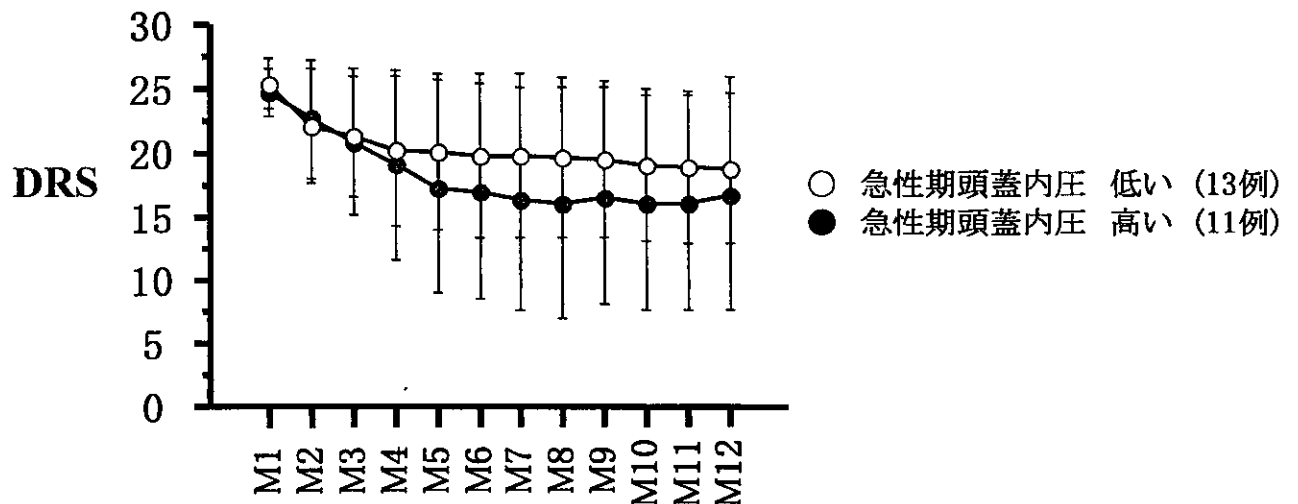


図4



年後に死亡した1例のみであった。我々の研究の方が1年以内の死亡率が低い(24例中1例で4%)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、我々の症例の場合、現時点では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。

今回の pilot study から、植物状態を呈している頭部外傷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ことが確認できた。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も、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。しかし、我々の1施設のみでは十分な症例数が得られないため、多施設での前向き研究を行う目的で平成13年11月30日に10都府県にわたる26の3次救急医療施設(12の大学附属病院と14の救命救急センター)が参加して第一回研究会を開催した。引き続き、平成14年2月より prospective な長期予後追跡調査(約100症例/年)を開始した。この多施設研究によって長期植物状態からの自然回復過程を明らかにし、さらに①画像(CTとMRI)による脳損傷の評価、②脳波や聴性脳幹反応などの生理学的検査、③髄液の生化学的検査(興奮性アミノ酸濃度、

各種インターロイキン濃度、神経栄養因子濃度)を施行して、意識回復に影響を及ぼす因子について検討する。

E. 結論

今回の pilot study から、植物状態を呈している頭部外傷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ことが確認できた。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、10都府県にわたる26の3次救急医療施設で prospective な長期予後追跡調査を平成14年2月より開始した。

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61回日本脳神経学会総会(2002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30回日本救急医学会総会(2002年10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 |

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の経日的変化の検討」

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、脳血流量の増減と意識レベルの回復度合いとの間にどのような関係が認められるのかを検討するために、以下の研究を行った。対象は来院時 Glasgow Coma Scale score 8点以下の重症頭部外傷患者 14 例で、男性 11 例、女性 3 例、平均年齢 36.3 ± 19.5 歳であった。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、頭部外傷後の脳血流量の経日的変化、脳血流量の変化と生命機能予後との関係を検討した。その結果、①重症頭部外傷患者では、受傷後 6 週間にわたり、正常例に比べて全般的に脳血流量が低下している($p < 0.05$)こと、②受傷 6 週間後に機能予後良好(GR,MD)の症例では、受傷 1,2 週間後の脳血流量は正常より低いが、受傷 3 週間後に急激に増大して正常範囲内に到達し、その後再度減少して受傷 6 週間後には正常下限より低い値を示すこと、③受傷 6 週間後に機能予後不良(SD,V)の症例では、脳血流量は全経過を通じて正常例より低い値を示し($p < 0.05$)、しかも急性期である受傷 1 週間後の脳血流量よりも慢性期である受傷 4 週間後及び 6 週間後の脳血流量の方が有意に低い($p < 0.05$)ことが判明した。

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。脳血流量測定の多くが頭部外傷急性期のみに行われており、亜急性期から慢性期にかけて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。重症頭部外傷患者の治療は急性期にのみ行われるものではなく、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。本研究の目的は重症頭部外傷患者の脳血流量を急性期から慢性期にかけて測定し、重症頭部外傷例で脳血流量がどのような経過をたどるかを検討することである。

B. 対象及び研究方法

2000 年から 2001 年に大阪大学医学部附属病院救命救急センターに収容された重症頭部外傷患者のうち、受傷後 6 週まで

経日的にキセノン CT 法による脳血流量測定が行われた14例を対象とした。全例来院時の Glasgow Coma Scale score (GCS) は 8 点以下の重症頭部外傷で、男性 11 例、女性 3 例、平均年齢 36.3 ± 19.5 歳であった。頭蓋内圧をコントロールするためにサイアミラルールもしくはプロポフォールを使用し、脳低温療法及び脳平温療法は5日間で終了した。14 例中 13 例の鎮静期間は5日間であったが、1 例は自律神経系(血圧、脈拍、体温)の急激な変動を抑制するために2週間の鎮静期間を要した。

キセノン CT 法による脳血流量測定は受傷後 1, 2, 3, 4, 6 週目に施行した。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傷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(ゼノンコード)をキセノンガス吸入装置(AZ-725、安西メディカル社)を用いて吸入させた。気管内挿管されている患者及び気管切開されている患者は人工呼吸器を介してキセノンガスを吸入し、気管内挿管されていない患者はマスクで直接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 法で、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断面で行い、画像解析は CBF 画像処理システム(AZ-7000W[®]、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、その平均値を脳血流量とした。

健康成人男子 11 例(平均 36.3 ± 19.5 歳)から得られた脳血流量を正常値とした。

数値は断りのない限り mean \pm SD で表し、統計処理は two-way ANOVA with repeated measurements を用いて、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

まず、典型的な経過を示した 2 例を呈示する(図1)。

症例1. 19 歳男性交通事故で受傷。来院時 GCS は E1V2M4 で 7 点、CT 上は明らかな損傷を認めなかったが、MRI で脳梁に慢性軸索損傷(DAI)を認めた。頭蓋内圧管理のため、プロポフォール持続投与と脳平温療法(37°C)を受傷後より5日間施行した。受傷後6週間までの脳血流量の変化を図1(A)に示す。受傷 1 週間後は正常範囲よりも低い値であったが、受傷 2 週間後より脳血流量が増大して正常範囲内に到達し、受傷 3 週間後には正常範囲の上限を上回る程になった。しかも、この時点では GOS の 5段階評価では severely disabled のレベルであった。その後も、脳血流量は低下することなく正常範囲内を推移し、意識レベルも日に日に改善を認めた。受傷後6週間の時点では軽度の記名力障害を認めるのみで日常生活には支障をきたさず、大学に復学した。もちろん受傷3ヶ月後の GOS は Good Recovery であった。

症例2. 21 歳男性交通事故で受傷。来院時 GCS は E1V1M2 で 4 点、CT 上左基底核に大きな挫傷性血腫を認めた。頭蓋内圧が高かったため、バルビツレート大量投与と中等度脳低温療法(34°C)を併用し、5日後に復温した。しかし、自律神経系(血圧、脈拍、体温)の急激な変動を抑制するために計2週間の鎮静期間を要した。第15病日に撮影した MRI では、左基底核を中心とした広範な脳挫傷を認めたが、中脳及び脳梁には慢性軸索損傷(DAI)を認めなかった。受傷後6週間までの脳血流量の変化を図1(B)に示す。受傷 1 週間後は症例1と同様に正常範囲よりも少し低い程度の値であった。しかし、症例1と違って、受傷後2週間、3週間と経過しても脳血流量が増大することはなく、逆に受傷後4週間、6週間と経過す

るに従って脳血流量はどんどんと低下していった。残念なことに、この症例は受傷から1年以上経過した現在も植物状態が続いている。

次に、14例の脳血流量の経日的変化を図2に示す。今回の研究により、受傷3週間後を除けば、ほぼ全経過を通じて脳血流量が正常例に比べて低下していることが判明した。なお、受傷3週間後だけが正常例と差を認めないのは、次に詳述するように予後良好例で受傷3週間後に脳血流量が正常値上限に達する程増大するためである。

図3は、14症例を6週間後のGOSで予後良好7例(GRとMD)と予後不良7例(SDとV)に群分けして脳血流量の経過を比べたものである。その結果、受傷6週間後に機能予後良好(GR,MD)となる症例では、受傷1,2週間後の脳血流量は正常より低いが、受傷3週間後に急激に増大して正常範囲内に到達し、その後再度減少して受傷6週間後には正常下限より低い値を示すこと($p<0.05$)が判明した。受傷6週間後に機能予後不良(SD,V)となる症例では、脳血流量は全経過を通じて正常例より低い値を示し($p<0.05$)、しかも急性期である受傷1週間後の脳血流量(32 ± 12 ml/100g/min)よりも慢性期である受傷4週間後(20 ± 7 ml/100g/min)及び6週間後(22 ± 8 ml/100g/min)の脳血流量の方が有意に低いことが判明した($p<0.05$)。

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報告が多い。しかし我々の凌駕し得た範囲ではキセノン 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継続して測定した報告は見あたらない。今回の研究では、重症頭部外傷患者のうち予後良好例では、『低下していた脳血流量が受傷3週間後に急激に正常上限

にまで増加する』という非常に特徴的な変動をすることが明らかになった。しかし、この特徴的な変化の原因はいまのところ全くわかっていない。また、予後不良例は予後良好例に比し、急性期のみならず慢性期においても脳血流量は低下していた。しかも予後不良例の脳血流量は急性期から慢性期にかけて減少傾向を示した。今回の対象患者は1例を除いて、受傷後1週間以降には脳血流量を低下させる薬剤の使用はなく、脳灌流圧を低下させる頭蓋内圧亢進も存在しなかった。予後不良例の脳血流量の低下はび慢性であり、頭部外傷による局所損傷による低下を考えるより、脳代謝の低下など、脳全般にわたる障害が原因となっている可能性が高い。

今回の研究では、重症頭部外傷患者での亜急性期から慢性期にかけての脳血流量の特徴的な変化が捕らえられた。今後は、もっと長期的な予後(6ヶ月、1年)と脳血流量の推移との関係、脳損傷形態と脳血流量の推移との関係、頭部外傷の重傷度(来院時GCSやICPの高低)と脳血流量の推移との関係を検討する必要がある。さらに、脳血流量の低下が脳代謝を含めた重症頭部外傷の何に起因するかの検討も必要である。

E. 結語

重症頭部外傷患者では、急性期から慢性期にかけて正常例に比して全般的に脳血流量が低下していることが判明した。受傷6週間後に機能予後良好(GR,MD)となる症例では、受傷3週間後に急激に増大して1度正常範囲内に到達するが、その後再度減少して受傷6週間後には正常下限より低い値を示すこと、受傷6週間後に機能予後不良(SD,V)となる症例では、脳血流量は全経過を通じて正常例より低い値を示し($p<0.05$)、しかも急性期である受傷1週間後の脳血流量よりも慢性期である受傷4週間

図1. 脳血流量の経日的推移

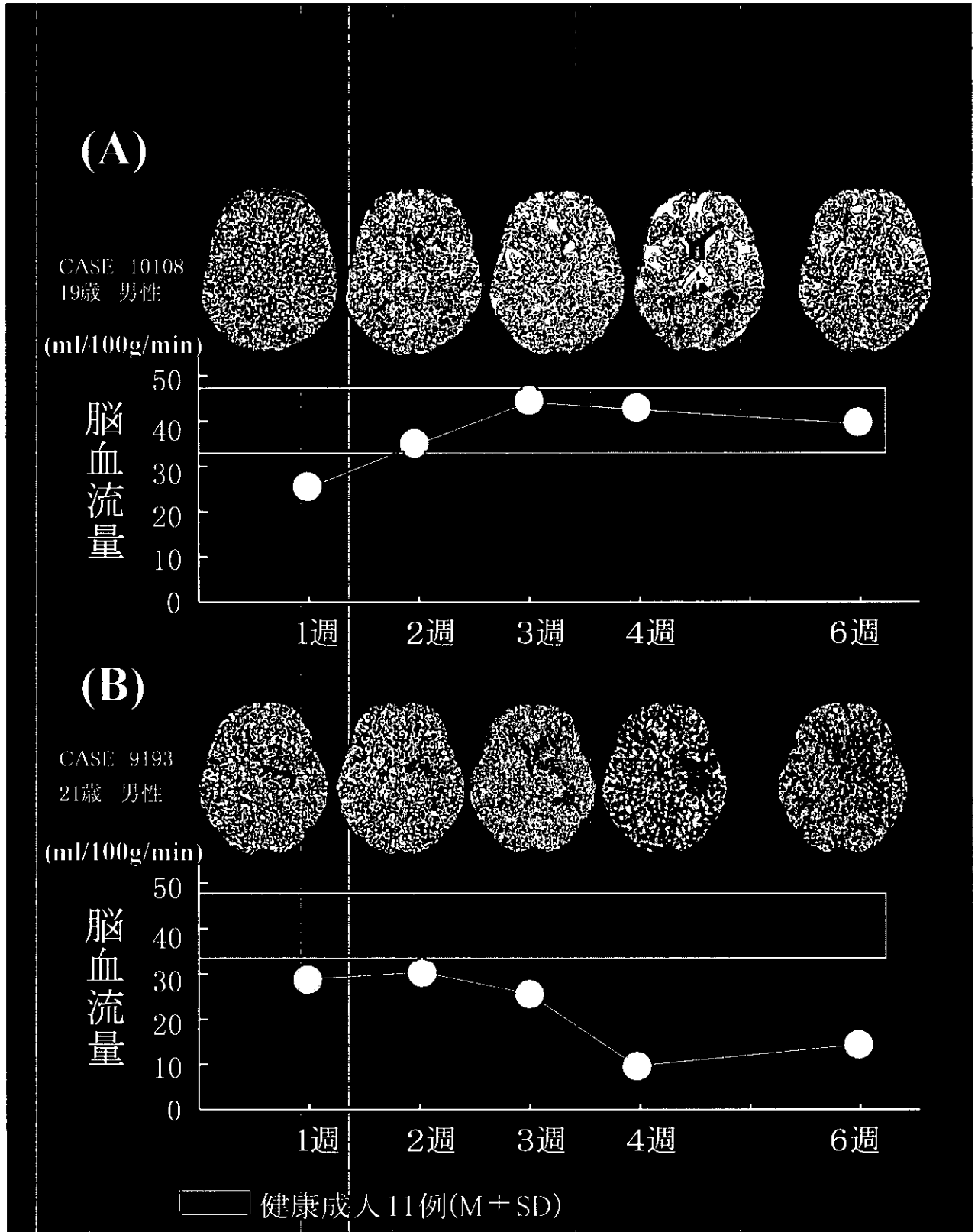


図2

脳血流量の経日的推移

(ml/100g/min)

(14例)
M ± SD

脳血流量

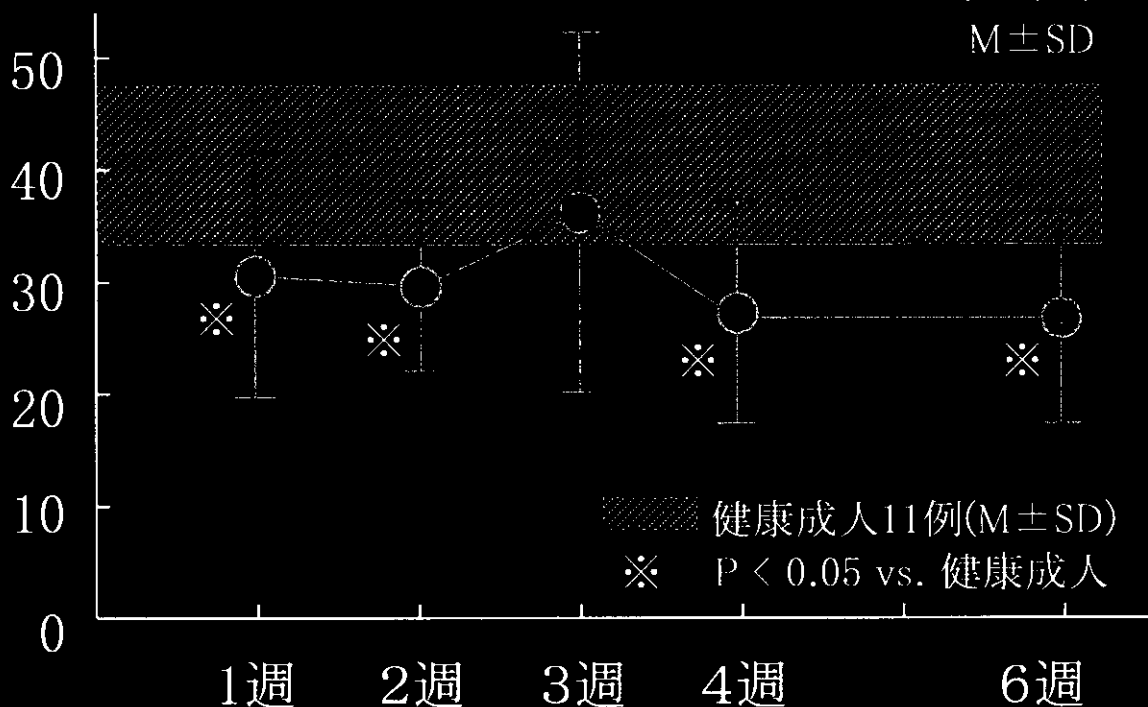
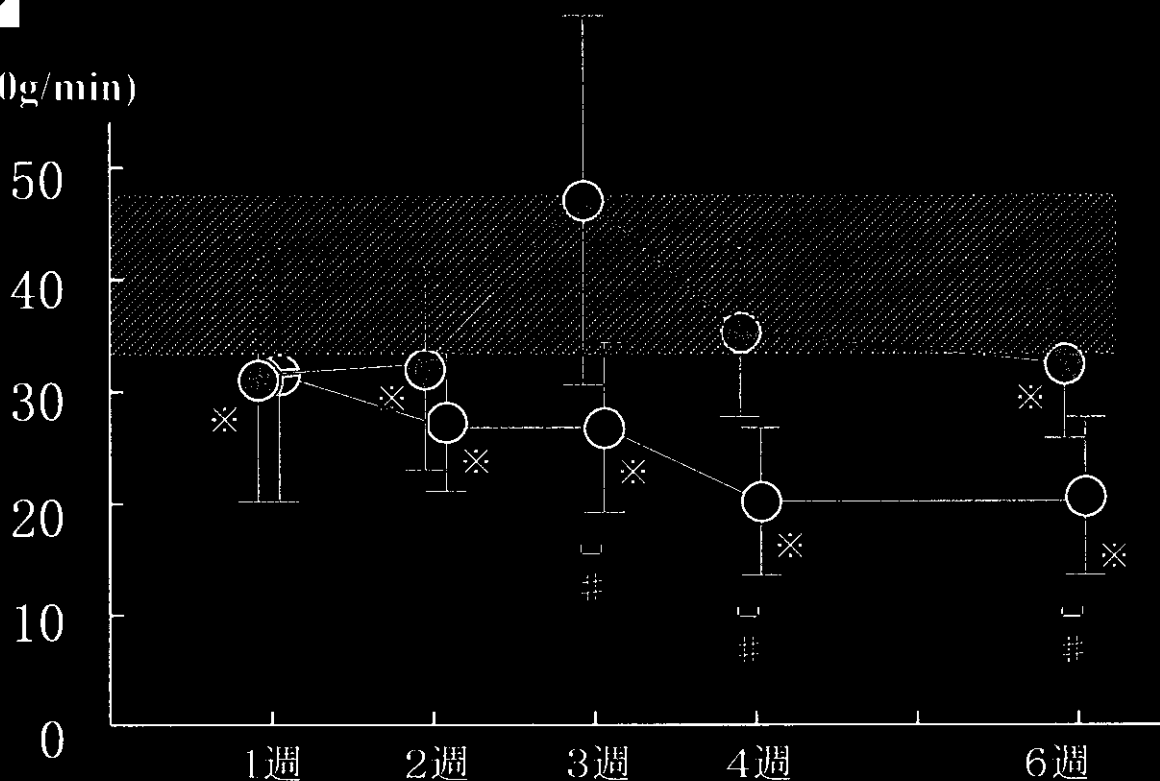


図3

(ml/100g/min)

脳血流量



● 6週後の時点でGR, MD (7例)

○ 6週後の時点でSD, V (7例)

* P < 0.05 vs. 健康成人

P < 0.05 良好例 vs. 不良例

後及び 6 週間後の脳血流量の方が有意に低い($p < 0.05$)ことが判明した。

F. 研究発表

『重症頭部外傷患者の急性期から慢性期にかけての脳血流動態の解析』

第25回日本神経外傷学会(2002年3月23日東京)にて発表。

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

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」)

『近赤外光トポグラフィーを用いた中枢神経損傷患者の評価に関する研究』

分担研究者 喜多村祐里 大阪大学大学院医学系研究科情報生理学講座 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
研究協力者 小橋 昌司 姫路工業大学情報工学科 助手

研究要旨:脳卒中や頭部外傷等による中枢神経損傷によって意識障害を合併する例は少なくないが、その詳細な原因は不明な点が多く、機能予後の診断法や遷延する意識障害に対する治療法についてはあまり明確に示されていない。近赤外光トポグラフィーは、生体内を容易に透過しかつ血液内のヘモグロビンによって吸収される近赤外光を利用した非侵襲脳機能計測法のひとつである。PET や fMRI などによる賦活検査にくらべ時間分解能が良い点およびシールドルーム内の装置による大規模な測定を必要としない点では意識障害患者にも適用し易く、その上ベッドサイドモニター類による測定雑音の影響も少ない。しかし、本法の脳機能評価における有用性については未だ確立されておらず、測定機能に適したパラダイムとデータ処理法の選択などといった方法論そのものの開発が同時進行中である。

昨年度に引き続き、当該研究においては近赤外光トポグラフィーを用いた意識障害の脳機能予後評価の実現可能性について検討し、あらゆる角度からの脳機能評価を行ってきた。データの解析処理においてはファジイ理論を積極的に導入し、臨機応変でより柔軟性を高めた評価方法の実現とそれによる診断能力の向上に努めた。

今後はさらに有用な検査法としての近赤外光トポグラフィーの使用を確立し、意識障害の病態解明に貢献できるものとする。

A. 研究目的

1. 重症頭部外傷患者の遷延性意識障害からの回復予知に関する研究(臨床研究):

重症頭部外傷患者において意識障害が遷延することが多く、どのような患者がその後意識を回復し、どのような患者が意識を回復し得ないかを予測する手段はない。近年 近赤外光による非侵襲的な脳機能計測技術が発達し、臨床応用がなされている。光トポグラフィ(ETG-100 日立メディコ)は近赤外線を用いたベッドサイドで利用可能な装置で最大24点の脳皮質血液量変化を計測できる。我々は光トポグラフィを用いた脳皮質の反応の有無が、遷延性意識障害を呈した重症頭部外傷患者の意識回復の予測に役立つか否かを検討した。

2. 近赤外光計測による脳機能活動の状態分類に関する研究:ファジイクラスタリングを用いて(基礎・臨床複合研究):

光トポグラフィを用いて測定される時系列データに fuzzy c-mean (FCM)のアルゴリズムを導入した解析を施すことによって、脳活動の状態遷移を捉えることを目的とした。FCM 法とはファジイ理論に基づくクラスタリング法で、与えられたデータ群を自動分類する手法のひとつである。

3. 近赤外光計測による高次脳機能のイメージング(基礎研究):

光トポグラフィによる脳機能測定の方法論は未だ確立されていない。健常人ボランティアによる学習にもとづく脳機能変化を光トポグラフィ法により捉え、可視化(イメー

ジング)が可能かどうかを調べる目的で行った。

B. 研究方法および結果

1. 対象は重症頭部外傷患者(GCS \leq 8)6例で5例は、治療のために用いた鎮静剤(サイアミールまたはプロポホル)終了後も意識障害が遷延し、1例は鎮静剤の使用はなく意識障害が遷延した。全例にMRI、光トポグラフィ(日立メディコ社製ETG-100)による手関節の他動的屈伸運動刺激に対する感覚運動野の局所脳血流反応の有無、XeCTによる脳血流量の経日的測定、聴性脳幹反応検査(ABR)を施行した(図1)。

全例、ABRは潜時の延長が見られる症例があるが、5波まで認められた。光トポグラフィによる感覚運動野の局所脳血流反応を認めた4症例では経過中に各々10病日、24病日、27病日、180病日に意識レベルはGCS15点となり、反応がなかった2症例では1例が植物状態のまま推移し、1例が各々36病日にGCS15点となった(表1)。脳血流量は意識回復の有無にかかわらず低値を示す傾向があった。

2. 対象は4名の健常成人ボランティアおよび3名の脳死患者とし、光トポグラフィ(日立メディコ社製ETG-100)により各ヘモグロビン濃度の時系列変化を測定した。酸化型および脱酸化型ヘモグロビンでは酸化型の濃度変化がより脳活動との相関が大きいと考えられているため、酸化型ヘモグロビンの濃度変化データを評価の対象とした。図2のFig.1はその一例を示す。これにウェーブレット変換を行い、得られたウェーブレット係数をFig.3に示す。FCM法により分類されたクラスター相互間でウェーブレット係数の相関を検討し、健常群(V1, V2)および脳死群(BD1-BD3)におけるクラスター数の平均値を求めた(図2のTable 5)。

本研究により、脳機能活動の状態遷移数

は脳死状態において低値を示すことが分かった。また、状態遷移数はrestの状態に比べstimulation(刺激が加わっている)状態で増加していることから、脳機能の評価に利用できる可能性が示唆された。

3. 対象は4名の健常成人ボランティア(男2, 女2)とし、空間順序運動課題として無意味文字列のキー押し課題遂行中の脳活動を光トポグラフィ(日立メディコ社製ETG-100)を用いて測定した。課題とした運動は学習によって手続記憶としてやがては自動的に実行可能な運動記憶に変化すると考えられ、実際に、運動学習効果の指標として測定したperformance indexの値はすべての被験者で漸増した。その間に数回の光トポグラフィ測定を行い、学習過程にともなう脳活動の変遷を調べた。結果、学習初期は前頭前野の活動が著しいにもかかわらず学習後期には前頭極を除いて活動は低下していた。学習にともなう脳活動の変化をイメージングによって捉えることにより、前頭前野における活動の解離を示すことができた(図3)。

C. 考察

1. 光トポグラフィで感覚野の刺激入力に対して反応があった4例で意識の回復がみられた。また刺激入力に反応のなかった1例では意識の回復がみられなかったことより、遷延性意識障害からの回復にはかなり早期の段階でも脳が外界からの刺激入力に反応できる状態にあることが必要条件と考えられる。今後は、さらにさまざまな角度からの機能評価を行い、より早期かつ確実な予後診断の実現をめざす。

2. 健常人にとって簡単な検査課題であっても、臨床患者にとっては大きな困難を伴う場合や、測定が必ずしも最適な条件で行われないこともしばしばある。不安定な測定データから普遍的な真実を抽出するためには、

高度な計算処理も必要と考え、脳機能の状態分類を試みた。これにより、脳活動の活性化状態と状態遷移数が何らかの関係にあることが示唆され、今後はさらにどの程度まで相関関係にあるのかを明らかにする。

3. 前頭極の機能はこれまで全く知られていない。また、fMRI では原理的に測定が困難である。今回の我々の研究により、運動学習の中期から後期にかけてに前頭極の活動が増加した。また他の前頭前野領域については広範囲に活動が漸減した。こうした前頭前野内の活動解離をイメージングで明らかにした報告は殆どない。また、前頭極の活動が運動学習に何らかの役割を果たしている可能性を示唆するものである。

D. 結語

近赤外光トポグラフィーを用いて、脳損傷患者の脳機能測定を行い、回復の予知に有効な測定方法や解析方法を検討した。

E. 結果発表

1. 論文発表

1. Syoji Kobashi, Yutaka Hata, Yuri T. Kitamura, Toshiaki Hayakata and Toshio Yanagida (2001) Brain State Recognition Using Fuzzy C-Means (FCM) Clustering with Near Infrared Spectroscopy (NIRS). Computational Intelligence Lecture Notes in Computer Science 2206: 124-136

2. Yutaka Hata, Syoji Kobashi, Naotake Kamiura, Yuri Kitamura and Toshio Yanagida (2001) On an Architecture of Medical Image Registration System Based on Multiple-Valued Logic. IEEE Computer Society, 30th International symposium on Multiple-Valued Logic Proceedings: 273-278

2. 学会発表

1. Syoji Kobashi, Tomokazu Takae, Yuri T. Kitamura, Yutaka Hata and Toshio Yanagida (2001) Fuzzy Medical Image Processing for Segmenting the Lateral Ventricles from MR-Images. ICIP(ギリシャ)

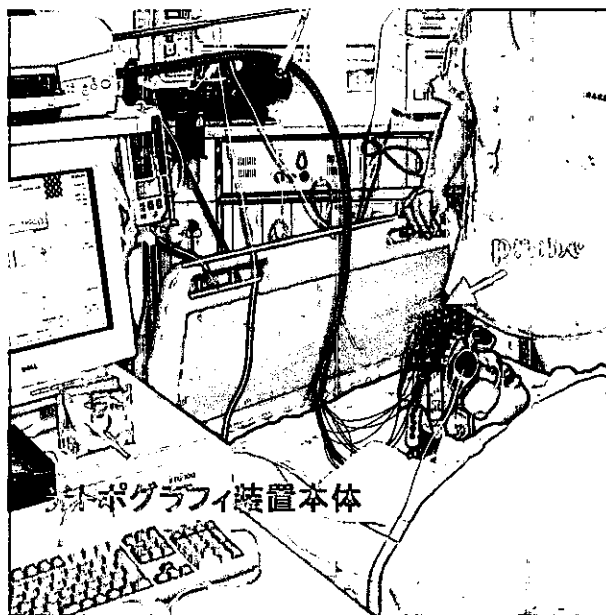
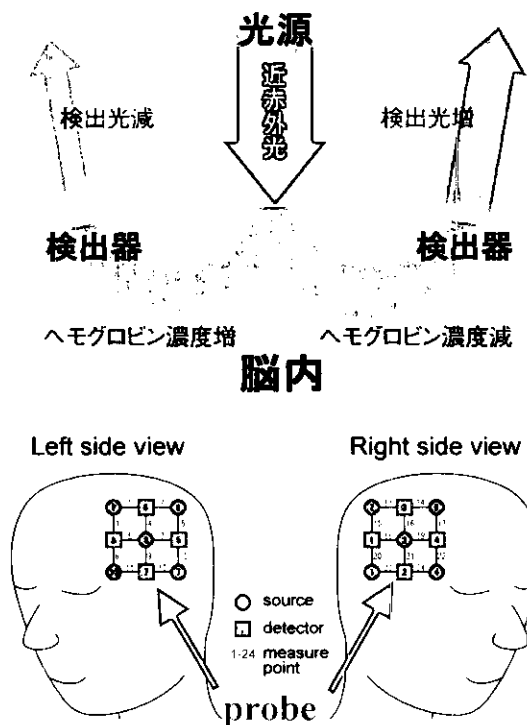
2. Syoji Kobashi, Yutaka Hata, Yuri T. Kitamura, Toshiaki Hayakata and Toshio Yanagida (2001) Brain State Recognition Using Fuzzy C-Means (FCM) Clustering with Near Infrared Spectroscopy (NIRS). International Conference on Computational Intelligence, 7th Fuzzy Days (ドルトムント, 独)

3. Yuri T. Kitamura, Syoji Kobashi, Yutaka Hata and Toshio Yanagida (2001) Dynamic brain activation during improvement in a sequential motor performance: an NIRS/I study. 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience (サンディエゴ, 米)

4. Yuri T. Kitamura, Mika Otsuki, Syoji Kobashi, Yutaka Hata, Hiroaki Naritomi and Toshio Yanagida (2001) Dynamic brain activation during improvement in a sequential motor performance: an NIRS/I study. 7th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (ブライトン, 英)

5. Syoji Kobashi, Yuri T. Kitamura, Mika Otsuki, Yutaka Hata, Hioaki Naritomi and Toshio Yanagida (2001) Time Series Analysis in Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Aided by Fuzzy C-Means (FCM) and Wavelet Transforms. 7th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (ブライトン, 英)

図1: 光トポグラフィの概要



ベッドサイドでの測定風景

光源および検出用ファイバーの配置

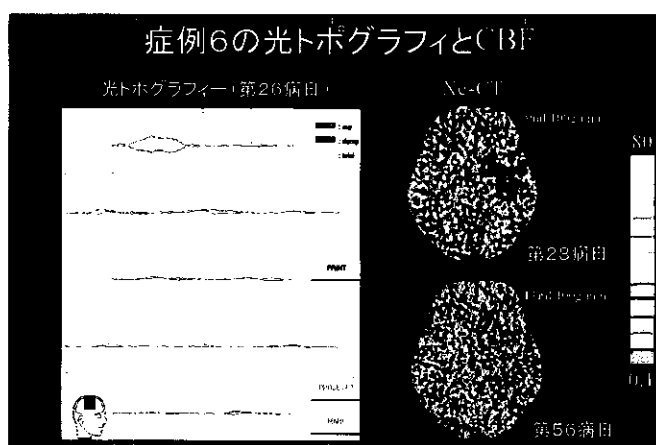
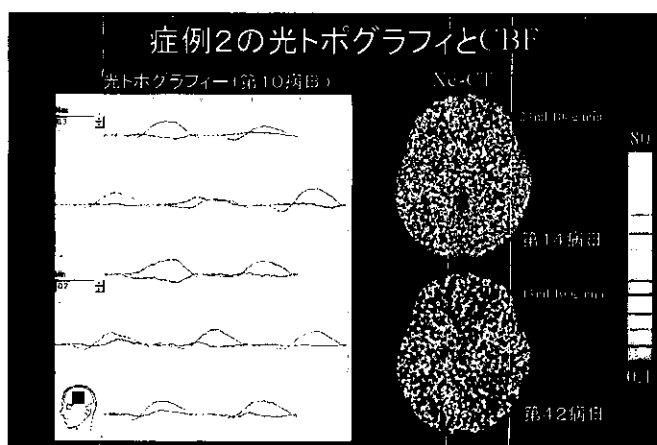
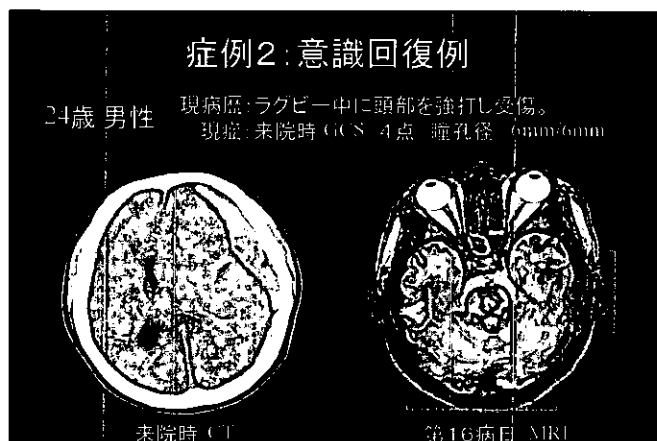


表1. 結果

症例	年齢	来院時GCS	ICP	MRI所見	光トポグラフィの反応の有無	GCS15点となった病日
1.	21	7	低	—	有	10 病日
2.	25	4	低	+	有	24 病日
3.	66	4	低	+	有	27 病日
4.	15	7	低	+	有	180 病日
5.	29	7	低	+	無	36 病日
6.	21	4	高	—	無	現在も植物状態

ICP高=ICP>20mmHg, ICP低=ICP<20mmHg, MRI所見+=脳幹部に異常信号有り

图 2

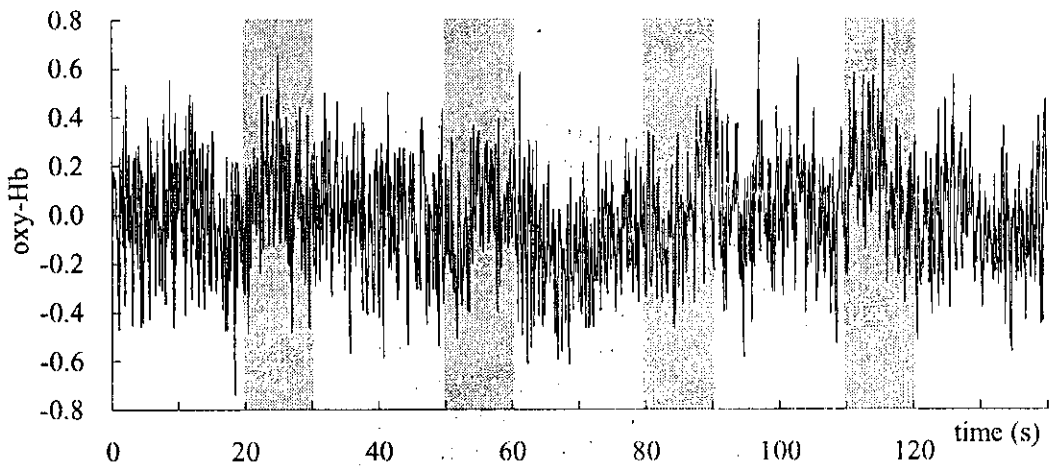


Fig. 1. Temporal change of concentration of oxy-Hb.

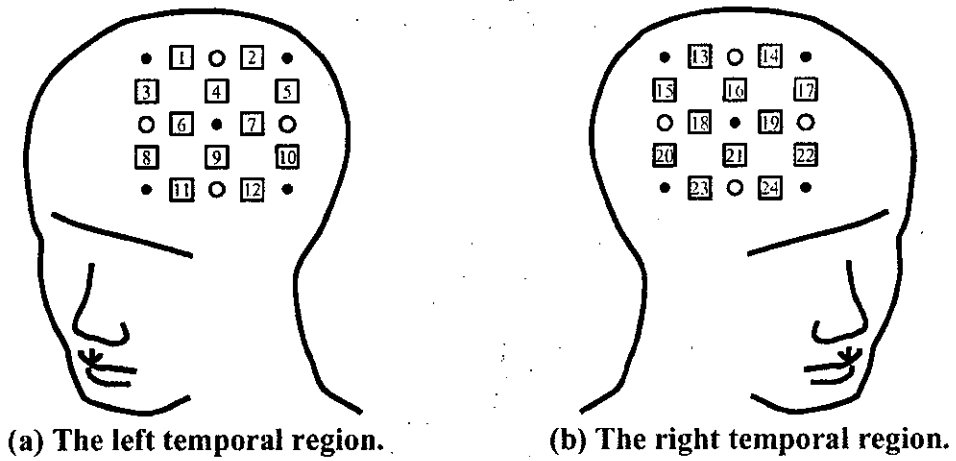


Fig. 2. Measurement positions.

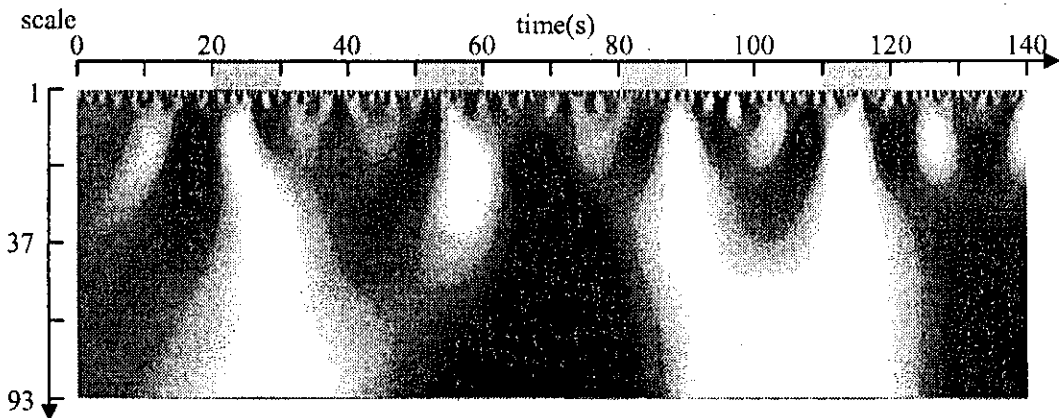


Fig. 3. Wavelet coefficients of the time series data shown in Fig. 1.

Table 5. Mean values of estimated number of clusters.

	BD1	BD2	BD3	V1	V2
oxy-Hb	1.80	1.87	1.61	2.25	2.48
deoxy-Hb	1.67	1.87	1.70	2.33	1.87
total-Hb	1.47	1.70	1.22	1.79	2.61

図3

課題

- ◆10文字からなる無意味な文字列を繰り返しタイピング
- ◆使用するキー配列についてあらかじめ知識のない被験者
- ◆正しくほぼ自動的にタイピングを行えるまでトレーニング (運動学習)

【測定中】 task : タイピング (10秒間)
rest : 休み (20秒間)

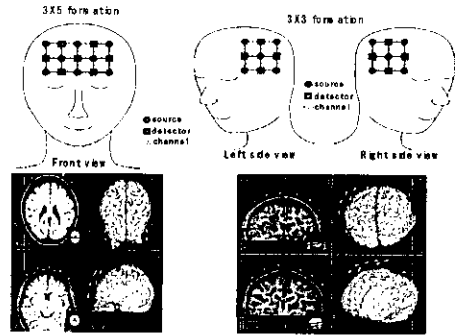
【学習効果の判定

(タイピング速度) × (正打率)

→ Performance Index (スコア)



Arrangement for measuring points between light source and detector

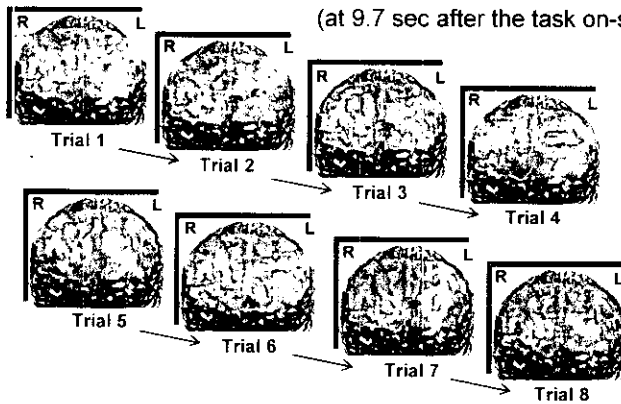


The average distance perpendicular to the cortical surface 27.0 ± 2.7 mm for frontal and $22.63.9$ mm for parietal.

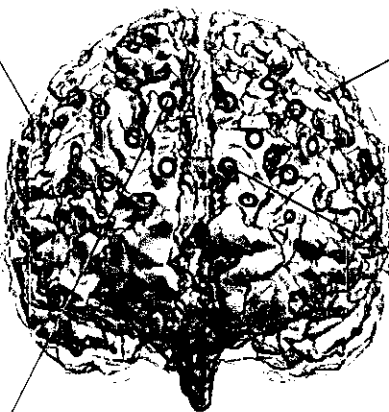
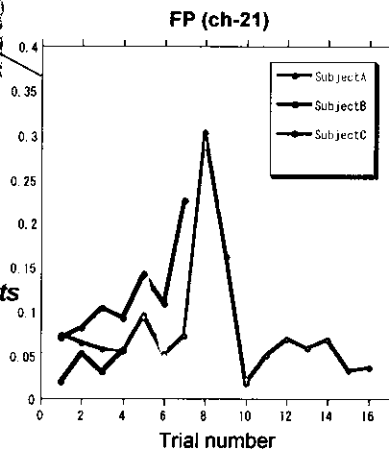
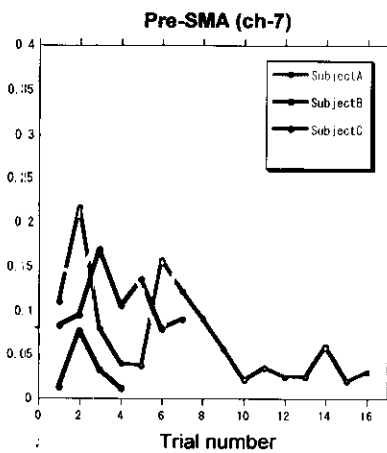
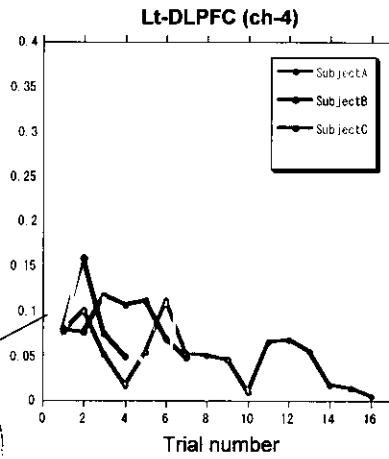
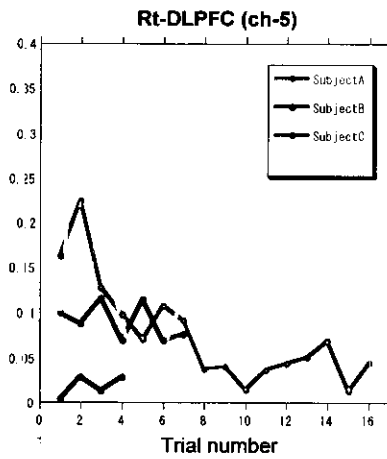
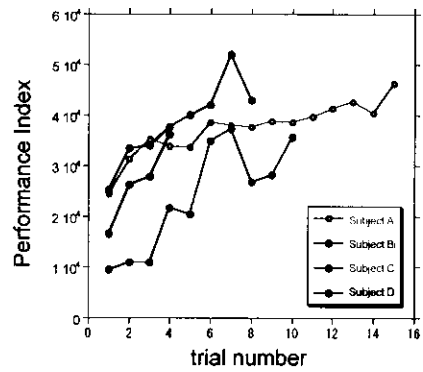
Frontal area

Topographical images on the 3D reconstructed MRI

(at 9.7 sec after the task on-set)



運動学習の効果



Arrangement for measuring points on a 3D-reconstructed MRI

6. 第14回日本脳死脳蘇生学会 速形俊昭, 喜多村祐里, 小橋昌司, 塩崎忠彦, 田中裕, 嶋津岳士, 杉本壽 (2001)重傷頭部外傷患者の遷延性意識障害からの快復予知に関する研究(久留米)
7. 第14回 BMSFA 年次大会 松本綱紀, 小橋昌司, 畑豊, 喜多村祐里, 柳田敏雄 (2001)光トポグラフィ装置を用いたフアジイ言語優位半球判定法(兵庫)
8. 第31回日本臨床神経生理学会学術大会 喜多村祐里, 小橋昌司, 時本康弘, 石川誠, 畑豊, 柳田敏雄 (2001)空間順序運動学習遂行にともなう前頭前野内活動の解離:近赤外光計測による検討(東京)
9. 第3回ヒト脳機能マッピング学会 喜多村祐里, 小橋昌司, 畑豊, 柳田敏雄 (2001)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(栃木)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし