

- placement free. The 1st international conference on Information Technology & Applications (ICITA2002).
15. 塩崎忠彦、井上貴昭、田中裕、島津岳士、杉本壽. 受傷後『早期』の脳低温療法(34°C)は重症頭部外傷患者の生命予後を改善するか? 第 61 回日本脳神経外科学会総会 シンポジウム 2002年10月2,3,4日 松本
 16. 塩崎忠彦、井上貴昭、田中裕、島津岳士、杉本壽. 脳低温療法(34°C)は頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者の生命予後を改善するか? 徹底討論 第 30 回日本救急医学会総会 2002年10月9,10,11日 札幌
 17. 塩崎忠彦. 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34°C). 第4回名大脳低温療法研究会 特別講演 2002年11月9日 名古屋.
 18. 井上貴昭、速形俊昭、塩崎忠彦、田中裕、中島義和、島津岳士、杉本壽. 重症頭部外傷患者の急性期から慢性期における脳血流動態の解析. 第 25 回日本神経外傷学会 2002年3月, 東京.
 19. 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).
 20. 井上貴昭、速形俊昭、塩崎忠彦、田中裕、杉本壽. 蘇生直後から慢性期までの脳血流動態をとらえた蘇生後脳症の1例. 第15回日本脳死・脳蘇生学会 2002年6月. 埼玉.
 21. 井上貴昭、塩崎忠彦、速形俊昭、田中裕、杉本壽. 蘇生後脳症における急性期から慢性期の脳血流動態の検討. 第 30 回日本救急医学会総会 2002年10月9,10,11日 札幌
 22. 藤見聡、小倉裕司、康泰珍、中森靖、角由佳、入澤太郎、塩崎忠彦、鎌方安行、田中裕、嶋津岳士、杉本壽. 重症 SEPSIS 患者ににおける rhG-CSF 投与に伴う白血球マイクロパーティクル産生の変化. 第 30 回日本救急医学会総会 2002年10月9,10,11日 札幌
 23. 河西克介、塩崎忠彦、田中裕、速形俊昭、嶋津岳士、山口淳、山下俊英、遠山正彌、杉本壽 (2002) 神経組織障害時における MKP-1 と神経細胞死の関係、第 25 回日本神経外傷学会.
 24. 山下俊英、遠山正彌: 軸索再生因子と阻害因子の作用機序-Rho の活性を制御する分子メカニズム、第 25 回日本神経科学大会シンポジウム、東京、2002.
 25. 水野龍義、山下俊英、遠山正彌 (2002)ニューロトロフィンによる priming のメカニズムの解析. 第 107 回日本解剖学会総会.
 26. 青木美和、山下俊英、遠山正彌 (2002) Eph/ephrin の神経分化への関与. 第 107 回日本解剖学会総会.
 27. 田中啓之、山下俊英、遠山正彌 (2002) 幼若ニューロンの再生阻害因子に対する耐性機構. 第 107 回日本解剖学会総会.
 28. 久保盾貴、山下俊英、山口淳、遠山正彌 (2002) 新規軸策誘導因子の同定とその機能解析. 第 107 回日本解

- 剖学会総会.
29. 樋口晴久、山下俊英、遠山正彌
(2002)ニューロトロフィン受容体 p75
を介したシグナル伝達. 『脳を守る』
シンポジウム.
 30. 久保盾貴、山下俊英、遠山正彌
(2002) 新規軸策誘導因子の同定と
その機能解析. 『脳を守る』シンポジ
ウム.
 31. 田中啓之、山下俊英、遠山正彌
(2002) 幼若ニューロンの再生阻害因
子に対する耐性機構. 『脳を守る』シ
ンポジウム.
 32. 水野龍義、山下俊英、遠山正彌
(2002)ニューロトロフィンによる
priming のメカニズムの解析. 第25回
日本神経科学大会.
 33. 青木美和、山下俊英、遠山正彌
(2002) Eph/ephrin の神経分化への
関与. 第25回日本神経科学大会.
 34. 吉矢和久、山下俊英、遠山正彌
(2002) ラット頭部外傷後の側脳室周
囲における遺伝子発現. 第25回日
本神経科学大会.
 35. 吉矢和久. (2002) cDNA マイクロアレ
イ法を用いたラット頭部外傷モデル
における側脳室周囲の遺伝子発現
の解析. 日本神経科学学会(東京)
 36. 久保盾貴、山下俊英、遠山正彌
(2002) 新規軸策誘導因子の同定と
その機能解析. 第45回日本神経化
学会大会.
 37. 田中啓之、山下俊英、遠山正彌
(2002) 幼若ニューロンの再生阻害因
子に対する耐性機構. 第45回日本
神経化学学会大会.
 38. 樋口晴久、山下俊英、遠山正彌
(2002)ニューロトロフィン受容体 p75
を介したシグナル伝達. 第45回日
本神経化学学会大会.
 39. 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61回
日本脳神経外科学会 2002年10月
松本
 40. 渡邊啓, 寺本佳史, 片岡和夫, 朝井
俊治, 種子田護: 脳浮腫と
Aquaporin-4の発現の関連性につい
て(in vitro). 第61回 日本脳神経外
科学会 2002年10月 松本
 41. 八田直己、正木慶大、荻野淳、三好
紀子、Doronbekov Talant K、徳永博
正、数井裕光、池尻義隆、西川 隆、
武田雅俊. 高次機能障害を主症状と
する頭部外傷例の病像解析. 第21
回日本痴呆学会 (2002).
 42. 西尾雅実、甲村英二、湯口貴導、秋
山智洋、藤中俊之、山中一功、中島
義和、吉峰俊樹: 頭蓋内顔面神経損
傷時の顔面神経細胞変性に関する
検討:Reg-2 発現を指標として. 第25
回日本神経外傷学会 (2002年、東
京)
 43. 秋山智洋、湯口貴導、西尾雅実、藤
中俊之、山中一功、中島義和、甲村
英二、吉峰俊樹: Src family kinase
PP1 による脊髄損傷後の細胞浸潤及
び浮腫抑制効果の検討. 第25回日
本神経外傷学会 (2002年、東京)
 44. 西尾雅実、甲村英二、湯口貴導、中
島義和、山中一功、谷口理章、藤中
俊之、秋山智洋、安田恵多良、吉峰
俊樹: Nuclear Factor-kappa B decoy
によるラット脊髄虚血治療. 第27回

- 日本脳卒中学会（平成 14 年 4 月、仙台）
45. 秋山智洋、湯口貴導、西尾雅実、藤中俊之、谷口理章、山中一功、中島義和、吉峰俊樹: Src family kinase inhibitor PP1 による脊髄損傷後の機能改善効果. 第 17 回日本脊髄外科学会（平成 14 年 6 月、静岡）
46. 秋山智洋、湯口貴導、西尾雅実、藤中俊之、谷口理章、中島義和、吉峰俊樹: Src family kinase inhibitor PP1 による脊髄損傷後の機能改善効果の検討. 第 61 回日本脳神経外科学会総会（平成 14 年 10 月、松本）
47. 西尾雅実、湯口貴導、秋山智洋、藤中俊之、谷口理章、中島義和、吉峰俊樹: 頭蓋内顔面神経損傷時の顔面神経細胞変性に関する検討. 第 14 回神経損傷の基礎シンポジウム（平成 14 年 12 月、東京）

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過程の解明」

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
	田崎 修	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 15 年 3 月現在、全症例で2年以上(最長 6 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(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。現時点では、受傷後 1 年以上経過してから意識を回復した症例はない。

さらに、この長期予後追跡調査を継続していく過程で、次に示す3つの新しい知見を得た。

- ① 2人の患者が社会復帰を果たした。
- ② 受傷後 3 年以上が経過しているにもかかわらず、4人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった。
- ③ 意識の回復した患者では、上肢に比べて下肢の運動機能が非常に障害されていることが判明した。

これらの結果は、急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあることを明確に示している。

意識が回復した後、摂食に関する能力は意識回復と共に比較的早期に回復し、受傷後 2 年の時点で16例中14例(88%)の患者が『介助すれば何とか経口摂取が可能なレベル』にまで達していることが判明した。しかし、排泄及び整容動作に関する能力は回復が非常に遅れており、受傷後 2 年経過した時点でも16例中9例(56%)の患者が排泄及び整容に関する動作を全く行うことができない状態であった。

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2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($p < 0.01$)。受傷時の年齢と意識回復度合いとの関係を調べると、受傷後 1 年を経過した頃から 50 歳未満のグループの方が 50 歳以上のグループに比べて意識回復の度合いが良くなる傾向を認めた($p = 0.13$)。急性期の頭蓋内圧の高低と受傷後2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

重症頭部外傷の急性期治療を終了した時点(受傷後1ヵ月)で植物状態である患者の長期的な予後を厳密に前方視的(prospectively)に調査した研究報告は皆無である。このため重症頭部外傷患者の家族に、急性期診療施設から慢性期診療施設に転院する際(受傷後1ヵ月頃)に、患者の長期的な回復の可能性を明確な根拠に基づいて説明することができないのが実情である。重症頭部外傷の診療実務においてはこの問題は極めて重要である。なぜなら回復の可能性が明らかになれば、患者家族は希望を持って介護に当ることができ、また慢性期診療を担当する施設でもより積極的な診療に励むからである。実際、我々が予備的に行った後方視的(retrospective)な追跡調査では、慢性期診療施設に転院後の短期間(翌日から数ヶ月)内に多くの患者が気道閉塞や肺炎、褥創・尿路感染などの合併症で死亡していることが分かった。これらはいずれも基本的な診療技術によって、予防あるいは重症化を避け得るものである。回復の可能性に対する家族や慢性期診療施設における漠然とした諦めがこの結果に大きく影響していると考えられる。この結果は、HIGASHIらの報告(J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977)や Sazbon と Groswasserらの報告(J Neurosurg, 1990)と合致する。しかし、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これらの報告は、20年以上前の治療を受けた患者を対象としたものであり、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。

そこで、回復の可能性を前提とした(すなわち慢性期の合併症死を最小限に留めた)prospective studyを行い、長期植物状態からの自然回復過程を明らかにすることがまず大切であると考え、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継続している。

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15年3月現在、24症例で2年以上(最長6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)、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。現時点では、受傷後1年以上経過してから意識を回復した症例はない。意識が回復した16例の中で、受傷後2年以内に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。

認知能力に関しては、意識の回復した16例で経時的な改善を調べた(表1)。受傷1年後の時点で経口摂取が全く不可能な患者が6例いたが、そのうちの4例はその後1年間に徐々に改善を示し、受傷2年後には経口摂取が全く不可能な患者は2人にまで減少した。一方、受傷1年後の時点で排泄が全くコントロールできない患者は10例であったが、その後の1年間で改善を示した患者は1例のみで、10例中9例は受傷2年後の時点でも排泄が全くコントロールできなかった。また、受傷1年後の時点で整容動作が全くできない患者は9例だったが、その後の1年間で改善を示した患者はおらず、受傷後2年が経過した時点でも9例は整容動作が全くできなかった。

この結果から、摂食に関する能力は意識回復と伴に徐々に回復し、受傷後2年の時点で88%(16例中14例)の患者が『介助すれば何とか経口摂取が可能なレベル』にまで達していることが判明した。しかし、排泄及び整容動作に関する能力は回復が非常に

遅れ、受傷後2年経過した時点でも56% (16例中9例)の患者が排泄及び整容に関する動作を全く行うことができないことが判明した。

表1

	1年後		
	不可能	介助で何とか可能	自力でほぼ可能
摂食	6	3	7
排泄	10	3	3
整容	9	4	3

	2年後		
	不可能	介助で何とか可能	自力でほぼ可能
摂食	2	7	7
排泄	9	3	4
整容	9	3	4

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)。また、受傷後2年間のDRSの推移(図2)を比較すると、受傷後1年を経過した頃から50歳未満のグループの方が50歳以上のグループに比べてDRSが低い(つまり障害度が低い)ように見受けられる。しかし、統計学的見地からはP=0.13 (by two way ANOVA with repeated measurement)であり、有意差を得るには至っていない。

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2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2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。

さらに、この長期予後追跡調査の過程で、今回は次に示す3つの新しい知見を得ることができた。

- ① 2人の患者が社会復帰を果たした。
- ② 受傷後3年以上が経過しているにもかかわらず、4人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった。
- ③ 意識の回復した患者では、上肢に比べて下肢の運動機能が非常に障害されていることが判明した。

①に関しては全く我々が予想のできなかったことで、大変意外な驚くべき事実である。1例目は29歳男性で、受傷後2ヶ月目から徐々に意識が回復し、受傷から1年3ヶ月後に元の職場にcomputer engineerとして完全復帰した。2例目は15歳男性で受傷後2ヶ月半は全くの植物状態であったが、受傷から3ヶ月目に突然意識が回復し始め、受傷から1年10ヶ月後に塗装工として働くまでに回復した。この事実は、『諦めないで治療を継続すれば社会復帰できる可能性がある』ということをはっきりと示しており、患者家族及び慢性期診療施設の医療従事者にとって極めて貴重な朗報となる。

図1. Disability Rating Scale の経時的推移

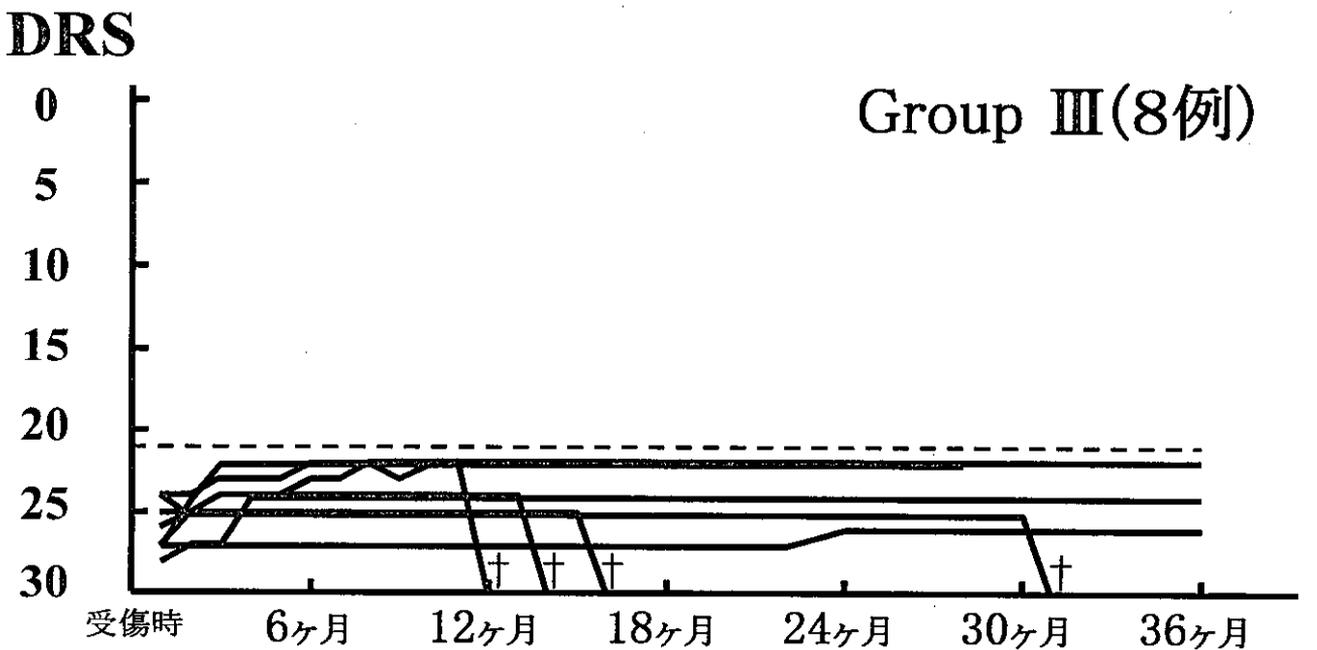
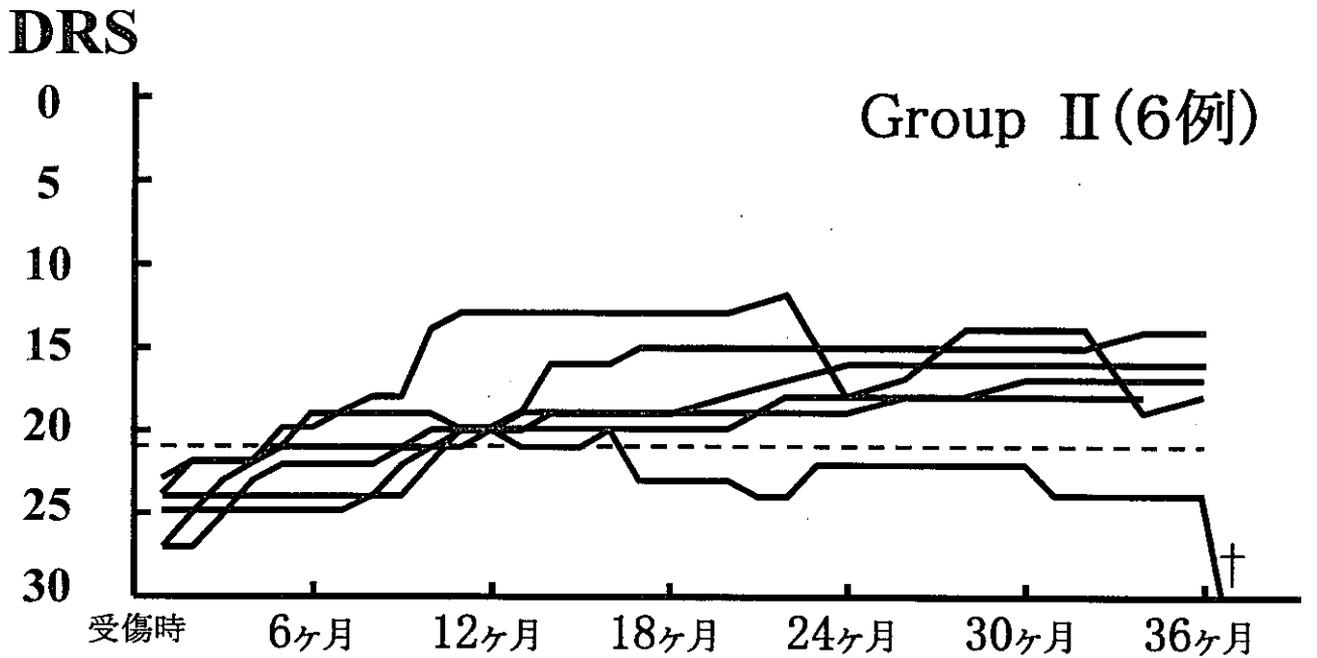
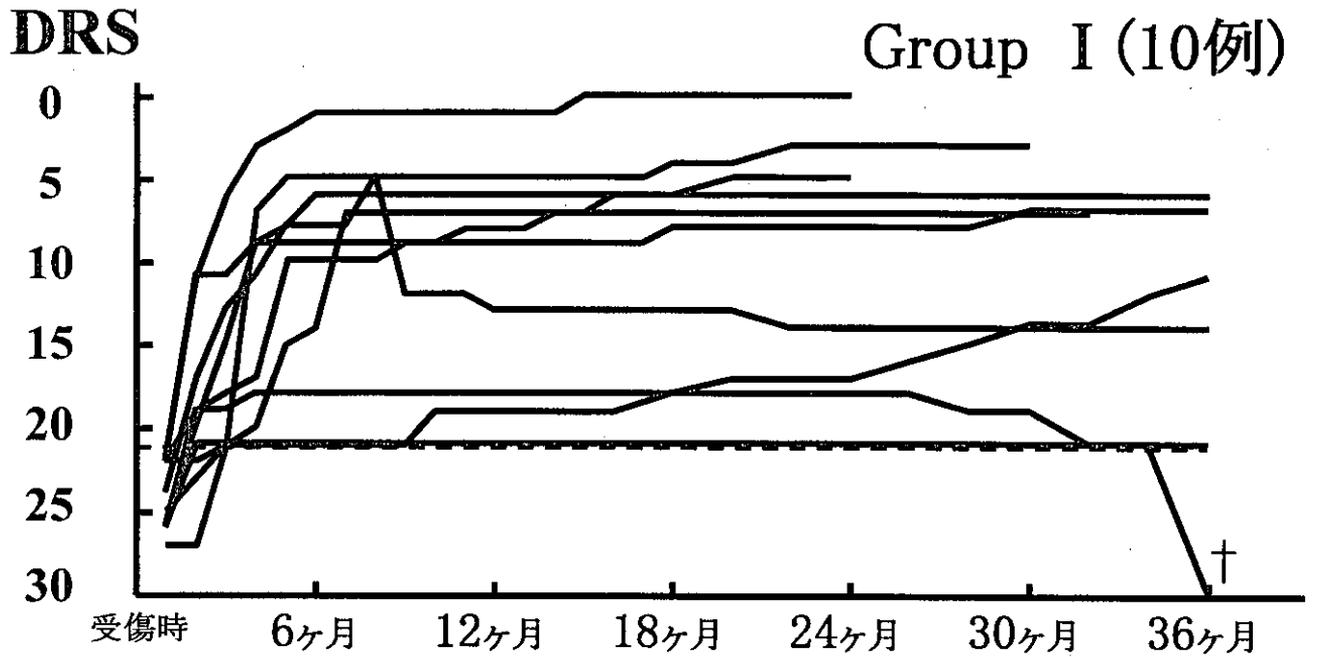


図2

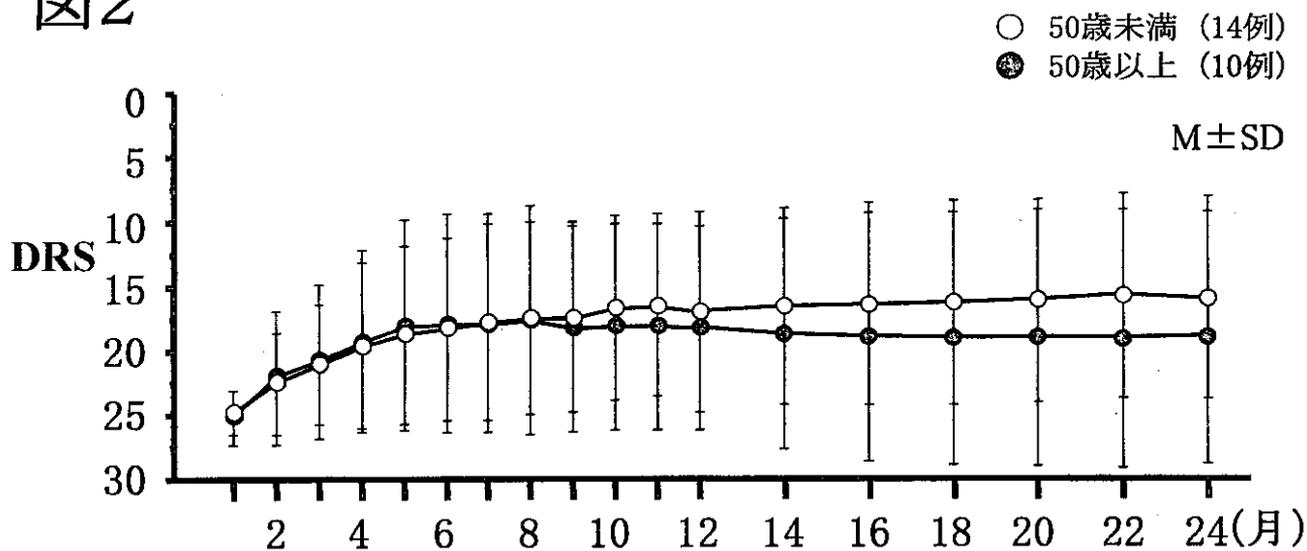


図3

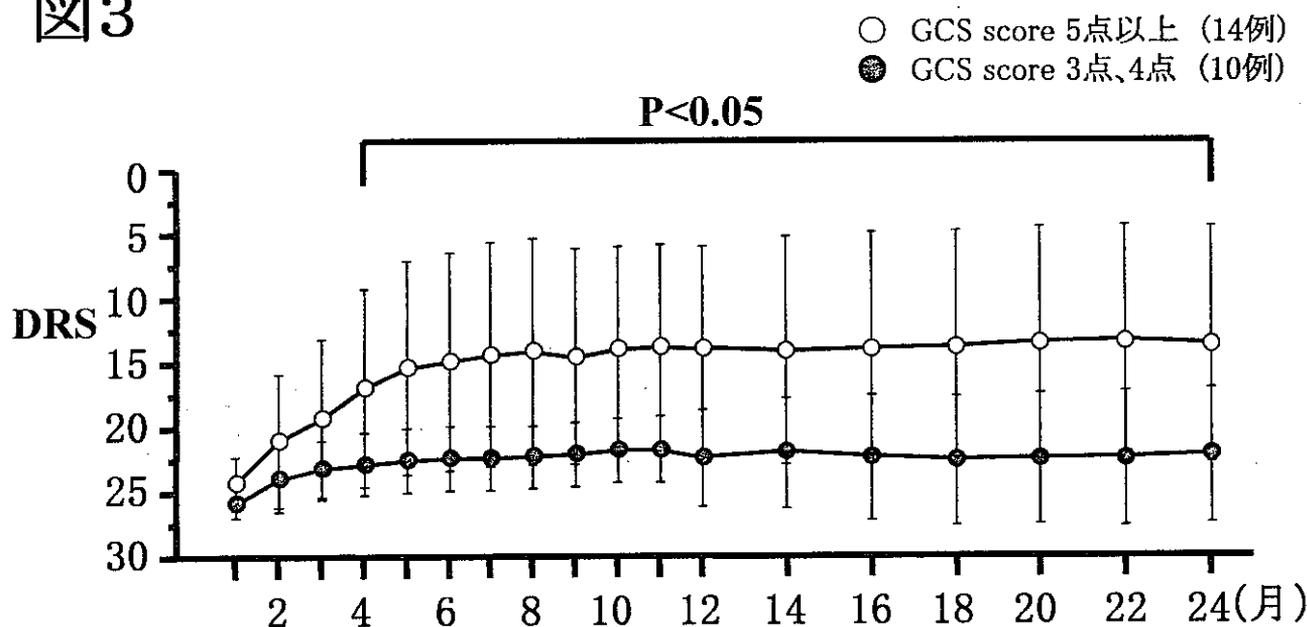
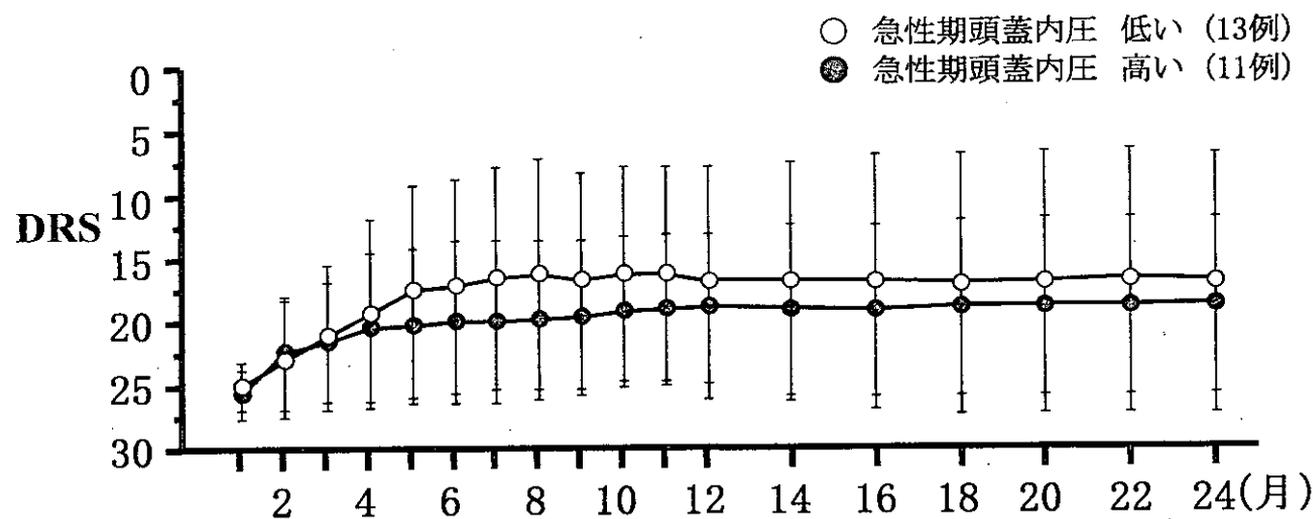


図4



②に関しても、我々は全く予想のできなかったことで、非常に衝撃的な事実である。意識の回復した16例のうち、受傷後1年の時点で意味のある発語が可能な患者は7例(44%)で、残りの9例は受傷後3年経過しても意味のある発語は全く不可能で、家族も発語に関しては全く諦めていた。しかし、そのうちの1例(受傷時26歳、女性)が、受傷3年4ヶ月後に突然『痛い』や『私の(もの)』等の言葉を発するようになった。2例目(受傷時20歳、男性)は、受傷3年8ヶ月後頃から『アーアー』や『ウーウー』という声のトーンが急に高く大きくなってきたなど思っていると、その2ヵ月後(受傷3年10ヶ月後)に突然『お母さん』、『婦長さん』、『ありがとう』等の言葉を発するようになった。3例目(受傷時27歳、男性)は受傷4年6ヶ月後に突然『おはよう』と発し、「イチゴとみかんのどちらがほしい?」と尋ねられて『イチゴ』と答えることができるようになった。4例目(受傷時52歳、女性)は受傷4年10ヶ月後に突然『おはようございます』、等の言葉を発するようになった。

この事実も、『諦めないで治療を継続すれば会話ができるようになる可能性がある』ということをはっきりと示しており、患者家族及び慢性期診療施設の医療従事者にとって極めて貴重な朗報となる。しかも、この4例は専門的な言語リハビリテーションを受けていないので、受傷後1年以上経過していても諦めずに専門的な言語リハビリテーションを施行すれば、会話が可能になる症例がさらに増えるのではないかと考えられる。

③に関しては、意識の回復した16例のうち、受傷後1年の時点で上肢をある程度使用することが可能な症例が15例(94%)に達するのに対して、受傷後1年の時点で歩行器あるいは杖を使用して歩行可能な症例(自力歩行も含む)はわずか5例(31%)しかいないことが判明した。

D. 考察

今年度の研究では、下記に示す①②③という3つの新しい知見を得ることができた。

- ① 2人の患者が社会復帰を果たした。
- ② 受傷後3年以上が経過しているにもかかわらず、4人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった。
- ③ 意識の回復した患者では、上肢に比べて下肢の運動機能が非常に障害されていることが判明した。

特に①②に関しては、我々の予想を覆す大変意外な驚くべき事実である。『頭部外傷後に昏睡状態の続いていた患者が、ある日突然目を覚まし、社会生活を送ることができるまでに回復した』という奇跡的な話を時々耳にするが、科学的根拠に乏しいために信憑性が低く、患者家族には『こういう奇跡的な場合もあると話には聞きますが、非常に稀です』としか説明できなかった。しかし、今回の研究で、『重症頭部外傷後少なくとも1ヶ月以上植物状態が続いていた24症例のうち2例(8%)が社会復帰した』という事実を得ることができたので、前述した説明が決して夢物語などではなく、また『非常に稀』ではないことも明らかとなった。

さらに、②に関しては①以上に衝撃的な事実であり、今までの医学的常識を根底から覆す程のインパクトをもつ研究結果である。今までの医学的常識では、頭部外傷受傷から1年以上経過しても回復しない中枢神経機能は回復の見込みが無い(回復する可能性はゼロではないが実際には無いに等しい)と考えられている。受傷後半年から1年で頭部外傷後の後遺症診断(症状固定)がなされるのも、この考えに基づいている。しかし、今回の長期追跡調査で、『受傷後3年が経過した時点で意味のある発語ができなかった9症例のうち、4例(44%)もの患者がその後に意味のある言葉を話すことができるようになった』ことがはっきりと確認

できた。この事実は、中枢神経の可塑性に関して我々が信じている医学的常識を覆す可能性が高い。すなわち、損傷した中枢神経が全く回復しないというのは間違いで、『中枢神経は可塑性に乏しいために一度損傷を受けると回復が困難である』という既成概念に囚われて、誰も真剣に prospective な長期追跡調査を行わなかったために、年単位の緩徐な回復過程をただ単に見逃していただいただけである可能性が高いと考えられる。

年単位の緩徐な回復は発語に関するものだけではなく、排泄動作に関しても認められる。24 症例全員が受傷後 3 年以上経過していないので今回の研究結果としては報告していないが、ある症例などは受傷後 2 年の時点では排便を全くコントロールできなかった(尿意・便意すらわからなかった)が、その後徐々に尿意・便意を訴えるようになり、受傷から 2 年 10 ヶ月後には自分で完璧に排泄をコントロールできる(オムツを全く必要としない)ようになった。このように、年単位での長期的な中枢神経の可塑性に関しては全く解明されておらず、今後重点的に解明すべき臨床研究課題の一つである。

③に関しては、下肢に対するリハビリテーションを早期から積極的に開始する必要性が確認できた。今後は下肢筋肉の廃用性萎縮を予防する方法(例えば持続的な電気刺激など)について研究を進める予定である。

以上のように、prospective に施行している重症頭部外傷患者の長期予後追跡調査のデータが蓄積されるにしたがって、次々と新しい知見が明らかになってきている。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り、長期間植物状態を呈している重症頭部外傷患者の自然回復過程を明らかにすることが急務である。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予定である。

しかし、エントリー開始から 1 年経過した平成 15 年 3 月の時点で 15 例の症例しかエントリーできていない。これは①各施設での倫理委員会の許諾を得るのに時間がかかっていること、②2002 年 4 月の法律改正に伴い、慢性期治療施設が受傷後早期のリハビリ開始を希望するようになり、エントリーする時点(受傷後 1 ヶ月)までに転院してしまうケースが増えたこと、によると考えられる。今後は、適宜参加施設に協力を要請して目標症例数(年 100 例)に到達できるように努力する。多施設研究で①意識を回復する時期(最長で何年か?)、②意識を回復する割合、③意識を回復した後の ADL(日常生活動作)の回復過程、④社会復帰できる可能性、⑤意識回復に影響を及ぼす因子、等を明らかにすることができれば、頭部外傷慢性期における意識回復機序の解明、慢性期におけるより積極的な意識回復治療法の開発、早期予知法の開発、さらには急性期治療法の改善など多くの糸口を発見できると期待できる。

E. 結論

今回の研究で、『重症頭部外傷受傷 1 ヶ月後に植物状態を呈していても、2 例が社

会復帰をなしえた』ことと、『受傷後3年以上経過していたにもかかわらず4人の患者が突然意味のある言葉を話すことができるようになった』という事実を確認することができた。これらの事実は、『重症頭部外傷受傷後に植物状態を呈していても、諦めないで治療を継続すれば十分に中枢神経機能が回復する可能性がある』ことを如実に物語っている。

今後は多施設研究の症例数を増やすことにより、いまだ明らかにされていない頭部外傷慢性期の病態を解明し、さらには慢性期での積極的な治療法開発の糸口を発見したいと考えている。

F. 研究発表

1. 塩崎忠彦、井上貴昭、田中裕、島津岳士、杉本壽. 受傷後『早期』の脳低温療法(34℃)は重症頭部外傷患者の生命予後を改善するか? 第61回日本脳神経外科学会総会 シンポジウム 2002年10月2,3,4日 松本
2. 塩崎忠彦、井上貴昭、田中裕、島津岳士、杉本壽. 脳低温療法(34℃)は頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者の生命予後を改善するか? 徹底討論 第30回日本救急医学会総会 2002年10月9,10,11日 札幌
3. 塩崎忠彦. 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃). 第4回名大脳低温療法研究会 特別講演 2002年11月9日 名古屋
4. 井上 貴昭、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、中島 義和、島津 岳士、杉本 壽. 重症頭部外傷患者の急性期から慢性期における脳血流動態の解析. 第25回日本神経外傷学会 2002年3月, 東京
5. 井上 貴昭、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、杉本 壽. 蘇生直後から慢性期までの脳血流動態をとらえた蘇生後脳症の1例. 第15回日本脳死・脳蘇生学会 2002年6月. 埼玉
6. 山本 福子、中森 靖、田崎 修、塩崎忠彦、藤中 俊之、中島 義和、杉本壽. 頭蓋底骨折に伴う内頸動脈損傷の1救命例. 第8回日本脳神経外科救急学会. 2003年1月17,18日 大阪

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」)

「重症頭部外傷患者の脳血流動態と神経学的予後の関係に関する研究」

分担研究者 田崎 修 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 井上 貴昭 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学
中森 靖 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学
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

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。平成12年9月から平成14年9月までの2年間に大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送された頭部外傷患者のうち、来院時GCS(Glasgow Coma Scale)8点以下の重症頭部外傷患者と、来院時の意識レベルはGCSで9点以上であったが急激に意識レベルの低下をきたしたtalk & deteriorate患者を対象とした。これらの患者から(i)10歳未満或いは65歳以上の患者、(ii)他部位にAIS(Abbreviated Injury Score)4以上の損傷を合併する症例、(iii)頭蓋内圧を制御することができずに脳死状態に陥った症例を除外し、残った20例を対象とした。男性14例、女性6例、平均年齢 34 ± 17 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、その後再度減少して正常下限より低い値を示すこと』が判明した。さらに、受傷後3週目に脳血流量が正常範囲に回復した群(A群)と正常以下の群(B群)に分けて脳血流量の変化を比較すると、②A群では受傷後2週間で既に脳血流量が増加しているが、B群では全経過を通じて正常より低値であること、③A群はB群に比べて受傷3ヶ月後の生命機能予後が有意に良好であること($p < 0.05$)、が判明した。

A.研究目的

平成12年度人口動態統計によれば、1～24歳の死亡原因第1位は不慮の事故で

あり、25～29歳では第2位、30～34歳と35～39歳では第3位となっている。不慮の事故の約半数が頭部外傷によるものであるこ

とを考えると、頭部外傷によって生産労働人口の多大な損失が引き起こされていることがわかる。しかも、頭部外傷後には神経学的な障害や高次脳機能障害を残すことが多いので、軽く見積もっても頭部外傷によって亡くなる患者数の数倍の患者が社会復帰できずにいると考えられる。したがって、ただ単に救命するだけではなく、社会復帰させることを最終目標として治療法を開発しなければならない。

しかし、頭部外傷患者の病態に関する臨床研究、特に亜急性期(受傷後 2~4 週)と慢性期(受傷 1 ヶ月以降)に関する病態に関しては全くといってよいほど臨床研究は進んでいない。例えば、『頭部外傷後に脳機能の回復が芳しくない患者では脳血流量が減少しているのか?』、『脳血流量は正常だが神経細胞での酸素摂取に問題が生じているのか?』、『それとも脳血流量や脳酸素消費量と脳機能との間には全く相関がないのか?』、等は全く説明されていない。

我々は、頭部外傷患者の脳血流動態を明らかにし、病態生理学的変化に即した有効な治療に繋げることを目的に本研究を行った。

B.対象及び研究方法

平成 12 年9月から平成 14 年 9 月までの 2 年間に大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送された頭部外傷患者のうち、来院時 GCS (Glasgow Coma Scale) 8 点以下の重症頭部外傷患者と、来院時の意識レベルは GCS で9点以上であったが急激に意識レベルの低下をきたした talk & deteriorate 患者を対象とした。これらの患者から①10歳未満或いは65歳以上の患者、②他部位に AIS (Abbreviated Injury Score) 4以上の損傷を合併する症例、③頭蓋内圧を制御することができずに脳死状態に陥った症例を除外し、残った 20 例を対象とした。

すべての患者に対して、急性期1週間の

間は人工呼吸管理を初めとする各種集中治療によって呼吸・循環動態を安定させた。脳室内留置カテーテルあるいは脳実質内留置センサーによって頭蓋内圧をモニタリングし、正常体温範囲内に体温コントロールを行い、ICP < 25mmHg となるように barbiturate あるいは propofol 持続投与にて鎮静した。ICP ≥ 25mmHg を示す症例に対しては開頭手術や低体温療法を施行した。対象患者はほぼ全例が初期1週間以内にこれら鎮静剤及び体温コントロールから離脱することができた。

対象患者に対して、Xe-CT を受傷後第 1・2・3・4・6 週目に各々 Xe-CT を施行して脳血流量を測定した。Xe-CT は CT 装置 (Asteion-multi TSX-021A, Toshiba, Tokyo, Japan) に連動する Xe ガス吸入装置 (AZ-725; Anzai medical, Japan) を用いて人工呼吸器あるいはマスク吸入によって行った。30% ¹³³Xe ガス (Xenon Cold[®]; Anzai medical, Japan) と純酸素の混合ガスを 3 分間吸入させた後、5 分間室内ガス吸入によって洗い流し、スキャンプロトコールはベースラインスキャン 1 回、脳血流量解析ソフト (AZ-7000W; Anzai medical, Japan) を用いて脳血流量を算出した。脳血流量は基底核を含めた左右両大脳半球に関心領域を取り、その半球の平均値を持って脳血流量とした。

すべての患者は少なくとも受傷後 6 週目まで当センターにて加療を行い、退院後も全例神経学的予後の追跡調査を行った。3 ヶ月目の Glasgow Outcome Scale (GOS) により good recovery (GR) 及び mild disability (MD) を予後良好群、severe disability (SD) 及び persistent vegetative state (PVS) を予後不良群とした。正常健康男子 14 名 (25-45 歳、平均年齢 32 歳) の脳血流量を同様の方法で測定し、正常値として、対象症例と比較検討を行った。統計学的検討は Mann Whitney 検定、 χ^2 検定、

及び反復測定分散分析法を用いて、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

C. 研究結果

(1) 正常人と重症頭部外傷患者の比較

図 1 に重症頭部外傷群の受傷後第 6 週目までの脳血流量の推移を示す。正常人と重症頭部外傷群で年齢に有意差を認めなかった (32 ± 6 vs 34 ± 17 歳, NS)。重症頭部外傷患者 20 名では第 3 週目を除いて、その他すべての時点で正常人と比して有意に脳血流量が低下していた ($p < 0.05$)。

(2) 生命機能予後と脳血流量との関係

図 1 に示す脳血流量の推移より、第 3 週目の脳血流量に着目して、以下に示すサブグループに分けて解析を進めた。

Group A: 第 3 週目に脳血流量が正常範囲内 ($\geq 34 \text{ml}/100 \text{g}/\text{min}$) に回復した症例

Group B: 第 3 週目の脳血流量が正常以下 ($< 34 \text{ml}/100 \text{g}/\text{min}$) の症例

両グループの背景因子を表 1 に示す。年齢、性差、来院時 GCS に有意差を認めなかった。増加群では生命機能予後が有意に良好であった。

図 2 にサブグループ別の脳血流量の推移を示す。Group A は第 2 週より、Group B に比べて有意に脳血流量の増加をきたし、第 3 週目の脳血流量は第 1 週の脳血流量に比べて有意に増加していた。

D. 考察

これまで、重症頭部外傷患者の急性期脳血流量に関する報告は散見されるが、受傷後慢性期に到るまでの脳血流量の推移を明確にした報告はない。我々は 1999 年 4 月より、重症頭部外傷患者の脳血流量を急性期から慢性期に到るまで経時的に測定、評価することを行ってきた。また頭部外傷患者を経時的に慢性期まで follow することにより、その神経学的予後の改善と脳血流量の変化の関係を検討するため

に本研究を行った。

該当期間内に当救命センターに搬送された GCS8 以下の重症頭部外傷患者のうち、本研究の対象となったのは 20 名であった。他部位損傷がひどい患者や、65 歳以上で元々の脳血流量が低い症例は省いた。Xe-CT は簡便かつ再現性を持って脳血流量を測定できる方法であり、これを用いて受傷後第 1 週目から 6 週目まで、経時的な脳血流量の測定を行った。受傷後 1 週間以内は、一般的に開頭手術や体温コントロール及び鎮静剤など、脳血流量に影響する治療が導入されており、正確な脳血流量測定が困難と判断したため、それらの影響が除かれた第 1 週目から測定を開始した。

重症頭部外傷患者の脳血流量は正常人と比べて、第 3 週目を除き、有意に低下していた。これまでの報告では、受傷直後の hyporemia、24 時間内の hyperemia、以降 2 週間内の vasospasm による hyporemia をきたすとされていた。それ以降の脳血流量の変化に関する報告はこれまでない。結果、第 3 週目に脳血流が正常化し、以降また減少するという変化を認めた。我々はこの第 3 週目の脳血流量に着目し、第 3 週目に脳血流が増加ないし正常化する群と低下したままであった群のサブグループに分けて、脳血流量の推移を検討した。第 3 週目に脳血流が正常化した症例は 9 例 (group A)、低下していた症例は 11 例 (group B) であった。group A では全例 3 ヶ月目の予後が良好 (GR + MD) であり、group B では 1 例を除き、すべて不良 (SD + PVS) であった。従って、第 3 週目に脳血流量が正常化する症例は有意に神経学的予後が良好であると考えられた。この関係を元に、group A と group B において脳血流量の経時的变化を図 2 に示した。その結果、group A において脳血流量は第 2 週目以降すべての週数において有意に上昇しており、第 2 週、第 3 週目に脳血流

図1. 重症頭部外傷患者における脳血流量の推移

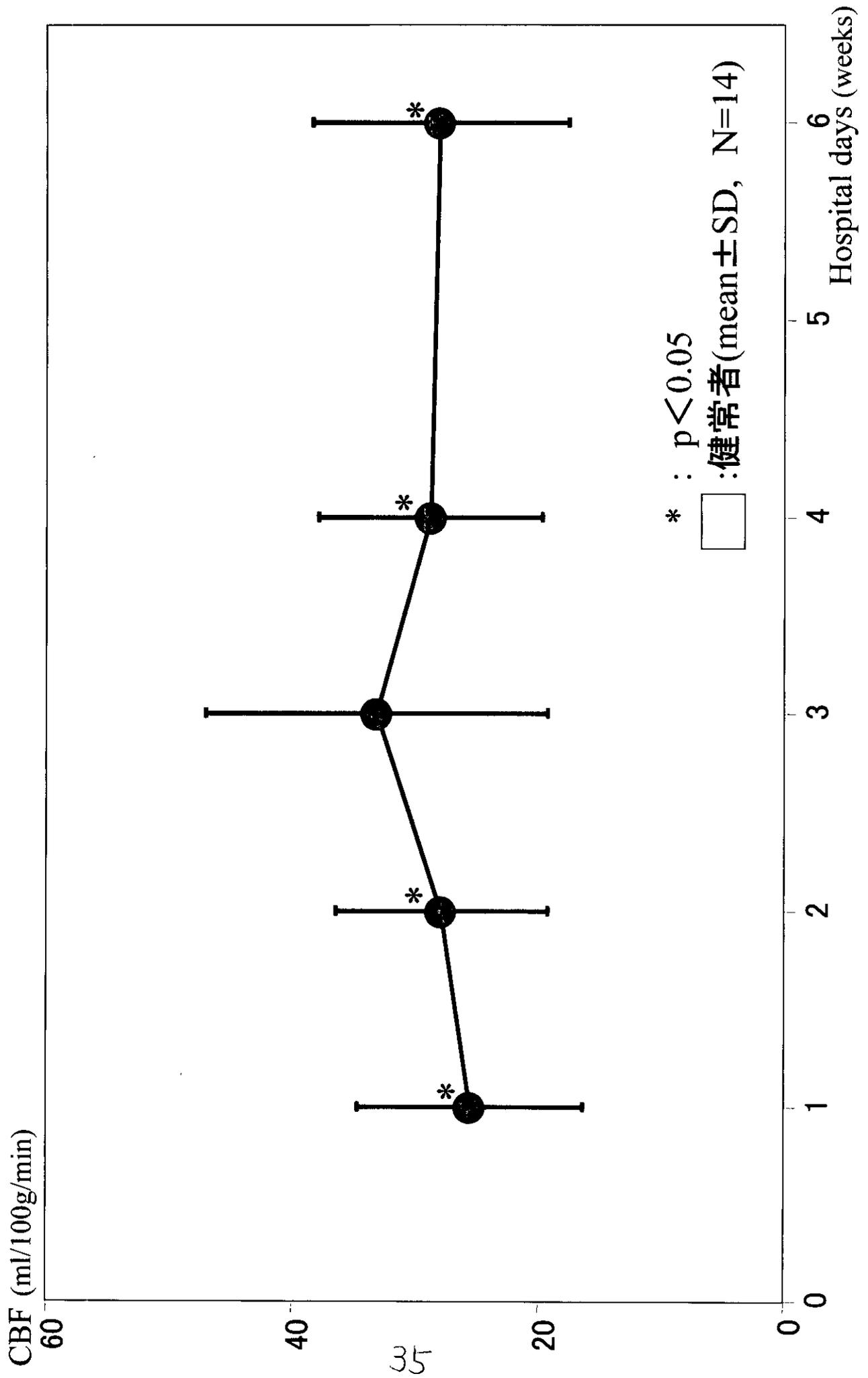


図2. Group別の重症頭部外傷患者脳血流量の推移

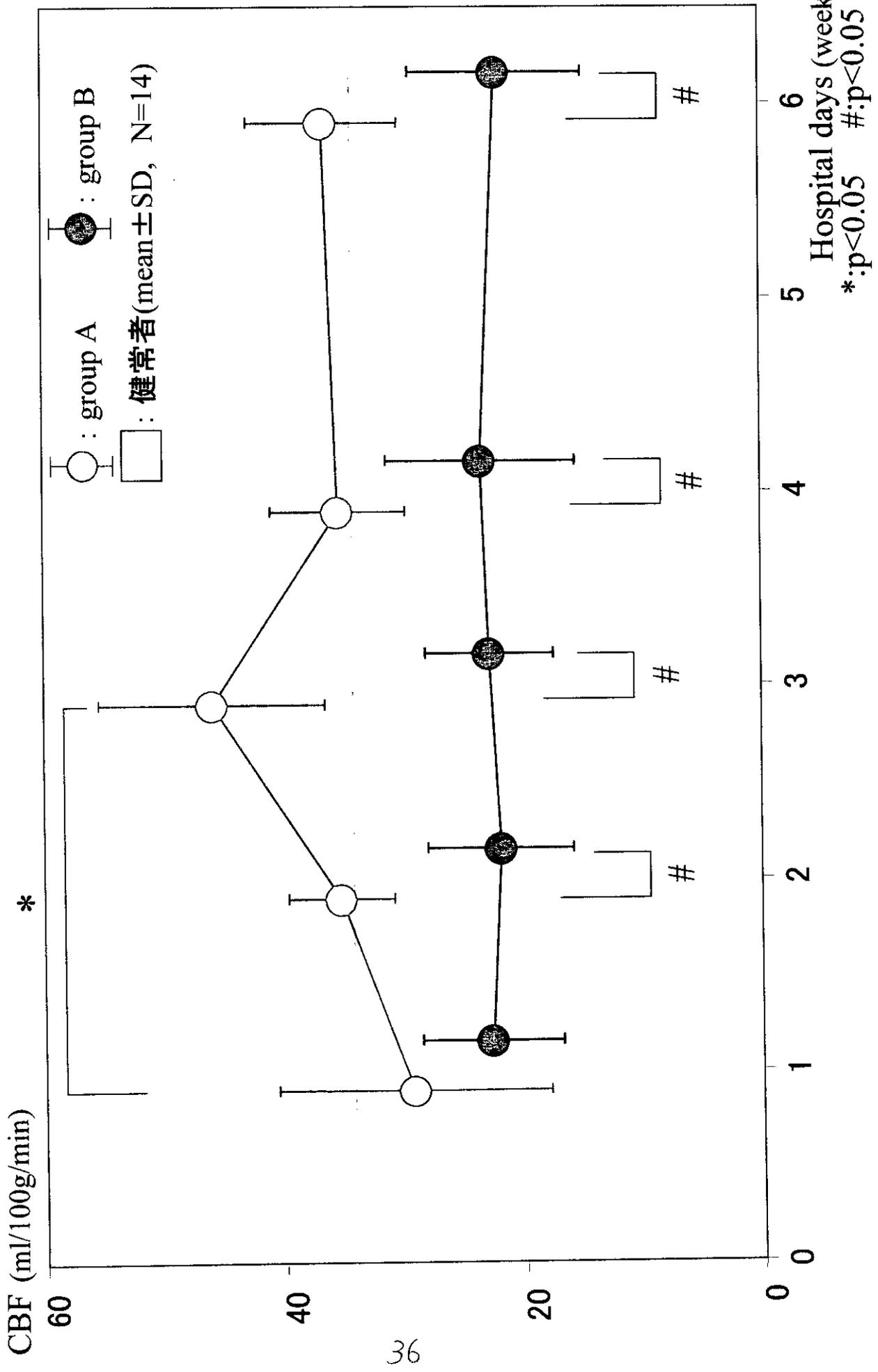


表 1

	年齢	性別(M/F)	来院時GCS	予後良好(例)	予後不良(例)
増加群 (9例)	26±8	8/1	9±3	9	0
低下群 (11例)	42±19	6/5	7±3	1	10

量が正常化する症例は予後が良好であると考えられた。また group A では、第3週目の脳血流量は第1週目の脳血流量と比較して有意に増加していた。一方、group B の脳血流量は経過を通じてずっと低値のままであった。

以上のように、急性期における脳血流量の推移によって予後の予知を期待できることが判明したが、脳血流の減少が予後不良例の原因か結果かについては今後の詳細な検討が必要である。さらに脳血流量の推移の結果をもとに、脳におけるグルコース代謝を直接測定することを現在計画中である。

E. 結論

重症頭部外傷患者 20 名の脳血流量を受傷後第1週目から第6週目まで経時的に Xe-CT を用いて測定した。

1. 重症頭部外傷患者の脳血流量は受傷後3週目を除いては正常人と比較して有意に低下していた ($p < 0.05$)。
2. 受傷後3週目に脳血流量が正常化した症例 (Group A) は正常化しない症例 (Group B) 例に比べて明らかに生命機

能予後がよかった ($p < 0.05$)。

F. 研究発表

7. 井上 貴昭、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、中島 義和、島津 岳士、杉本 壽. 重症頭部外傷患者の急性期から慢性期における脳血流動態の解析. 第25回日本神経外傷学会 2002年3月, 東京。
8. 井上 貴昭、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、杉本 壽. 蘇生直後から慢性期までの脳血流動態をとらえた蘇生後脳症の1例. 第15回日本脳死・脳蘇生学会 2002年6月. 埼玉。
9. 山本 福子、中森 靖、田崎 修、塩崎 忠彦、藤中 俊之、中島 義和、杉本 壽. 頭蓋底骨折に伴う内頸動脈損傷の1救命例. 第8回日本脳神経外科救急学会. 2003年1月17,18日 大阪

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」)

『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 大阪大学大学院医学系研究科情報生理学講座 助手

研究協力者 井上 貴昭 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座
小橋 昌司 姫路工業大学大学院工学研究科情報工学講座

研究要旨: 光トポグラフィーとは、生体の組織透過性にすぐれた近赤外光のヘモグロビン吸収特性を利用した内因性シグナルイメージングの一つである。神経細胞の賦活に連動した血流動態を測定することによって脳の機能局在を同定し、また定量化することができる。他の大がかりな装置に比べると拘束性は遙かに小さく、随時ベッドサイドにおいて繰り返しの測定が実践的に可能である。我々はこの手法を用いて、中枢神経系損傷患者の長期植物状態を含めた高次脳機能の回復過程に関する調査を目標に、さまざまな視点から光トポグラフィーによる測定を行ってきた。健常人を対象とした実験では前頭葉機能を中心とする主に作業記憶といわれる高次機能の測定を行い、これまでのサルでの電気生理学的実験とほぼ一致する結果を得た。それと同時に、ある課題の遂行過程において、ヒトで特に発達が著しい前頭前野領域に特異的な活動を捉えることに成功した。頭部外傷による意識障害患者を対象とした測定では昨年度に引き続き、症例数をできるだけ集め、実験結果の妥当性を高めることに努めてきた。これらの結果を踏まえながら、中枢神経系損傷に対する有効な治療法と予後予知に関する客観的指標の追求をめざすことが重要と考える。高度救命医療の普及にともない、救急蘇生後の高次脳機能回復過程に関する研究の進展がますます期待されるものと思われる。

A. 研究目的

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、臨床応用がなされつつある。我々は光トポグラフィー装置(24チャンネル、日立メディコ社製 ETG-100)を用いて、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が可能であるか、および意識回復後の高次機能評価の妥当性について、基礎と臨床の融合研究によって詳細に検討することを目的とした。

B. 対象および方法

被験者は4名の健常人ボランティア(男2, 女2)で、すべて右利き(エディンバラ利き手スコア > +90%)とした。ヘルシンキ宣言(1975)に基づき、書面によるインフォームドコンセントを得て実験を行った。

測定パラメータは局所脳血流中の酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの相対的濃度変化量とした。

図3のように被験者の前頭部に光ファイバースコープの先端を固定し、送光部と受光部の間の22ポイントで上記パラメータを測定した。測定の周波数は 10 Hz とし、光源には 780 nm と 830 nm、2波長の光ダイオードが用いられた。図4に示す2X5タスクによ