

- 13 Taniguchi M, Yoshimine T Cerebral motor control in patients with gliomas around the central sulcus studied with spatially filtered magnetoencephalography *J Neurol Neurosurg & Psychiat* (in press)
- 14 Kubo S, Wakayama A, Baba K, Sakaguchi T, Oshino S, and Yoshimine T Combined transfrontal and endoscopic surgery of epidural abscess following frontal sinusitis *Neurol Res* (in press)
- 15 Miura FK, Moriuchi S, Yoshimine T Sustained Release of Low Dose Ganciclovir from Silicone Formulation Prolonged Survival of Glioblastoma under Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase Suicide Gene Therapy *Gene Therapy* (in press)
- 16 Shinosaki K, Nishikawa T, and Takeda M Psychiatric study on behavioral and psychological symptoms of dementia *Int J Geriatr Psychopharmacol* (in press)
- 17 Takeda M, Nishikawa T, Shinosaki K, Kudo T, Tanaka T, Nakamura Y, and Kashiwagi Y Presenilin function and neuronal degeneration In *Frontiers of the Mechanisms of Memory and Dementia* (Kato Y, ed), Excerpta Medica
- 18 Takeda M, Kudo T, Tanaka T, Nakamura Y, Nishikawa T, and Shinosaki K Presenilin and ER stress in Alzheimer pathology In *Advance in Dementia Research* (Tanaka C, ed), Elsevier (in press)
- 19 Tsujio I, Tanaka T, Kudo T, Nishikawa T, Shinosaki K, Grudke-Iqbal I, Iqbal J, and Takeda M Onactivation and phosphorylation of GSK3 by protein kinase C in inhibition of protein kinase B *FEBS Lett* (in press)
- 20 Takeda M, Nishikawa T, Tanaka T, and Shinosaki K Regulation of tau phosphorylation in neurodegeneration of Alzheimer's disease *Alzheimer Dis Associat Disorders* (in press)
- 21 Hasegawa S, Kusuoka K, Maruyama K, Nishimura T, Hori M, Hatazawa J Myocardial positron emission computed tomographic images obtained with fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose predict the response of idiopathic dilated cardiomyopathy patients to  $\beta$  - blockers *J Am Coll Cardiol* (43(2) 224-233, 2004
- 22 Yuguchi T, Nishio M Akiyama C, Ito M, Yoshimine T Posterior microendoscopic surgical approach for the degenerative cervical spine *Neurol Res* 25 17-21, 2003
- 23 Ihara A, Hirata M, Sakihara K, Izumi H, Takahashi Y, Kono K, Imaoka H, Osaki Y, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S Gamma-band desynchronization in language areas reflects syntactic process of words *Neurosci Lett* 339 135-138 2003
- 24 Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, Osaki Y, Sakihara K, Izumi H, Imaoka H, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S Neuromagnetic gamma-band activity in the primary and secondary somatosensory areas *Neuroreport* 14 273-277, 2003
- 25 Tomishima T, Saitoh Y, Nishida T, Morris S, Maruno M, Yoshimine T Lymphangiomatosis of the skull Case illustration *J Neurosurg* 98 1319, 2003
- 26 Fujimoto Y, Kato A, Saitoh Y, Ninomiya H, Imai K, Sakakibara RI, Maruno M, Kishima H, Yoshimura K, Hasegawa H, Yoshimine T Stereotactic radiofrequency ablation for sessile hypothalamic hamartoma with an image fusion technique *Acta Neurochir* 145 697-701, 2003

- 27 Saitoh Y, Kato A, Ninomiya H, Baba T, Shibata M, Mashimo T, Yoshimine T Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain *Acta Neurochir [suppl]* 87 149-152, 2003
- 28 Kinoshita M, Izumoto S, Oshino S, Nonaka M, Moriuchi S, Maruno M, Yoshimine T Primary malignant lymphoma of the trigeminal region treated with rapid infusion of high-dose MTX and radiation, Case report and review of the literature *Surg Neurol* 60 343-348, 2003
- 29 Shinosaki K, Yamamoto M, Uka S, Kawaguchi S, Ogawa A, Ishii R, Mizuno-Matsumoto Y, Inoue T, Hirabuki N, Yoshimine T, Kaku T, Robinson S, Takeda M Desynchronization in the right auditory cortex during musical hallucinations A MEG study *Psychogeriatrics* 3 88-92, 2003
- 30 Matsumoto K, Akagi K, Abekura M, Nakajima Y, Yoshimine T Investigation of the surgically treated and untreated unruptured cerebral aneurysms of the anterior circulation *Surg Neurol* 60 516-523, 2003
- 31 Takasawa M, Oku N, Osaki Y, Kinoshita H, Imaizumi M, Yoshikawa T, Kimura Y, Kajimoto K, Sasagaki M, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J Cerebral and cerebellar activation in power and precision grip movements an H<sub>2</sub> 15O positron emission tomography study *J Cereb Blood Flow Metab* 2003 Nov,23(11) 1378-82
- 32 Satoh M, Takeda K, Nagata K, Hatazawa J, Kuzuhara S The anterior portion of the bilateral temporal lobes participates in music perception a positron emission tomography study *AJNR Am J Neuroradiol* Oct,24(9) 1843-8, 2003
- 33 Yoshikawa T, Murase K, Oku N, Imaizumi M, Takasawa M, Rishu P, Kimura Y, Ikejiri Y, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer disease and vascular dementia *AJNR Am J Neuroradiol* Aug,24(7) 1341-7, 2003
- 34 Ito H, Kanno I, Hatazawa J, Miura S Changes in human cerebral blood flow and myocardial blood flow during mental stress measured by dual positron emission tomography *Ann Nucl Med* Jul,17(5) 381-6, 2003
- 35 Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography *J Cereb Blood Flow Metab* Jun,23(6) 665-70, 2003
- 36 Takasawa M, Murase K, Oku N, Kawamata M, Nagayoshi M, Osaki Y, Imaizumi M, Yoshikawa T, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J Interobserver variability of cerebral blood flow measurements obtained using spectral analysis and technetium-99m labeled compounds *Ann Nucl Med* May,17(3) 255-9, 2003
- 37 Yoshikawa T, Murase K, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Takasawa M, Nishikawa T, Matsumoto M, Hatazawa J, Hori M Statistical image analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease *J Nucl Med* Apr,44(4) 505-11, 2003
- 38 Tamura H, Takahashi S, Kurihara N, Yamada S, Hatazawa J, Okudera T Practical visualization of internal structure of white matter for image interpretation staining a spin-echo T2-weighted image with three echo-planar diffusion-weighted images

AJNR Am J Neuroradiol  
Mar,24(3) 401-9, 2003

- 39 Maruyama K, Hasegawa S, Nakatani D,  
Paul AK, Kusuoka H, Nishimura T,  
Hori M, Hatazawa J Left ventricular  
mass index measured by quantitative  
gated myocardial SPECT with  
99mTc-tetrofosmin a comparison with  
echocardiography Ann Nucl Med  
Feb,17(1) 31-9, 2003

**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「外傷性中枢神経障害のリハビリテーションにおける科学的解析法と治療法の確立に関する研究」)

「意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討」

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	毛利 智好	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学講座	
	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
	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 意識障害患者に対して通常の外動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉の萎縮経過を、CT画像上で筋肉の断面積を計測して客観的に評価を行う研究を開始した。平成16年3月の時点で3例(重症頭部外傷1例、脳出血2例)での計測が終了している。発症時の断面積を100%とすると、発症から1, 2, 3, 4, 5, 6週間の時点で、大腿四頭筋(膝蓋骨から10cm頭側)、大腿二頭筋(膝蓋骨から10cm頭側)、下腿前頸骨筋群(膝蓋骨から10cm足底側)、下腿三頭筋(膝蓋骨から10cm足底側)はそれぞれ下表のような萎縮経過を示した。

	1	2	3	4	5	6	M±SD
大腿四頭筋 (%)	90±6.5	77±6.2	70±2.9	65±4.0	65±3.1	65±3.6	
大腿二頭筋 (%)	88±6.0	77±4.4	74±4.3	69±7.0	66±2.6	64±4.2	
下腿前頸骨筋群(%)	87±11.3	77±11.1	68±8.5	63±6.4	59±4.8	58±6.7	
下腿三頭筋 (%)	94±5.0	81±6.6	75±3.8	70±3.4	66±5.4	64±5.7	

平成16年3月現在4例目の測定中であり、今年度は症例数を約8~10例にまで増やして意識障害患者での下肢筋肉の萎縮経過を数値として明らかにする。

同時に、意識障害患者に対して機器を用いて他動的に『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についての pilot study も開始した。平成16年3月の時点で4例が終了しており、症例数が少ないので統計学的有意差を得るには至っていないが、大腿部に関しては1週間の運動(発症後1週~2週の間)で大腿四頭筋が91.3±8.6%、大腿二頭筋が90.5±4.7%の萎縮に留まり、通常経過に比べて改善傾向を認めた(前述の通常経過では大腿四頭筋は85.9±1.0%、大腿二頭筋は87.0±1.8%に萎縮)。しかし、下腿部に関しては1週間の運動(発症後1週~2週の間)でも下腿前頸骨筋群が91.6±9.3%、下腿三頭筋が88.8±6.2%と萎縮しており、今のところ予防効果は認められていない(前述の通常経過では下腿前頸骨筋群は89.4±4.0%、下腿三頭筋は86.7±5.0%に萎縮)。今年度は症例数を増やすとともに運動時間及び運動量についても検討し、さらに持続的に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についての pilot study を計画している。

## A. 研究目的

我々は平成 12～14 年度のこころの健康科学研究事業で、『意識の回復した重症頭部外傷患者 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か可能な症例か 15 例(94%)にも達するのに対して、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』を明らかにした。この事実は、『植物状態を呈していた患者か意識を回復しても、筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しいために車椅子生活を余儀なくされ、ADL が非常に障害されている』ことを如実に物語っている。これに対する根本的な治療法を開発して解決策を講じなければ、長期植物状態からの意識回復予知法あるいは意識回復促進法をいくら開発しても、室の持ち腐れになることは言を待たない。

この研究を開始するにあたり、最初に我々の脳裏に浮かんだ疑問は、『意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合に、実際に、とれくらいの期間で、どの程度、下肢筋肉が萎縮するのだろうか?』という簡単な疑問であった。しかし、文献を調べてみると、我々か渉猟した限りでは、発症後(受傷後)何週間で何%とこの筋肉が萎縮すると具体的に記載している文献は、英語論文も含めて皆無であった。

そこで我々は、まず基本データとして『治療期間中に実際にどの程度下肢筋肉が萎縮するのか』を数値的に明らかにしなければいけないと考え、今回の研究を開始した。

## B 研究方法

### 【I】対象

対象は、2003 年 9 月以降に大阪大学医学部附属病院救命救急センターに搬送され、急性期に意識障害を呈していた重症頭部外傷患者 1 例(72 歳女性)と脳出血患者

2 例(68 歳女性 左視床出血、56 歳男性 左被殻出血)である。平成 16 年 3 月現在、4 例目(63 歳男性 右被殻出血)を計画中である。

他動的『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についての pilot study では、重症頭部外傷患者 1 例(68 歳女性)と脳出血患者 3 例(45 歳男性 左被殻出血、67 歳男性 脳幹出血、58 歳男性 脳動静脈奇形による右後頭葉・側頭葉出血)を対象とした。

### 【II】方法

意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉(大腿四頭筋、大腿二頭筋、下腿前頸骨筋群、下腿三頭筋)の 6 週間にわたる萎縮経過を、CT 画像上で筋肉の断面積を計測することにより数値を用いて客観的に評価した。平成 16 年 3 月の時点で 3 例(重症頭部外傷 1 例、脳出血 2 例)での計測が終了した。

同時に、第 7 病日から第 13 病日にかけての 1 週間、意識障害患者に対して他動的に『自転車こぎ運動』(図 1)を施行し、施行前(第 7 病日)と施行後(第 14 病日)に CT 画像上で筋肉の断面積を計算して、上記通常経過群と比較した。

リハビリスケジュールとしては、右下肢 15 分間、左下肢 15 分間、それぞれ用手的に他動的関節可動域運動を施した後に、図 1 に示すような他動的『自転車こぎ運動』を 30 分間施行した。この装置は、足をペダルに固定すれば、モーターによって自動的に『自転車こぎ運動』をしてくれる。回転数(回/分)や継続時間をさまざまに設定できるか、今回の pilot study では 30 分間で約 20Cal のエネルギー消費となるように設定した。これを 1 セットとして、日勤帯(午後 3 時～4 時)と準夜帯(午後 8 時～9 時)に 1 セットずつ、計 1 日 2 セット行い、7 日間継続した。

## C 研究結果

意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉の萎縮経過を、CT 画像上で筋肉の断面積を計測して客観的に評価した。平成 16 年 3 月の時点で 3 例(重症頭部外傷 1 例、脳出血 2 例)での計測が終了した。3 例(随意運動か不可能もしくは非常に困難な 5 肢)での 6 週間にわたる下肢筋肉の萎縮経過を図 2 に示す。

入院時の断面積を 100%とすると、発症から 6 週間の経過で、大腿四頭筋(膝蓋骨から 10 cm 頭側)、大腿二頭筋(膝蓋骨から 10 cm 頭側)、下腿前頸骨筋群(膝蓋骨から 10 cm 足底側)、下腿三頭筋(膝蓋骨から 10 cm 足底側)はそれぞれ  $65 \pm 3.6\%$ 、 $64 \pm 4.2\%$ 、 $58 \pm 6.7\%$ 、 $64 \pm 5.7\%$  にまで断面積が減少していた。

同時に、意識障害患者に対して機器を用いて他動的に『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についての pilot study を行い、平成 16 年 3 月の時点で 4 例が終了した(図 4)。症例数が少ないので統計学的有意差を得るには至っていないが、大腿部に関しては 1 週間の運動(第 7 病日～第 13 病日)で大腿四頭筋が  $91.3 \pm 8.6\%$ 、大腿二頭筋が  $90.5 \pm 4.7\%$  の萎縮に留まり、通常経過に比べて改善傾向を認めた(前述の通常経過では大腿四頭筋は  $85.9 \pm 1.0\%$ 、大腿二頭筋は  $87.0 \pm 1.8\%$  に萎縮)。しかし、下腿部に関しては 1 週間の運動(発症後 1 週～2 週の間)でも下腿前頸骨筋群が  $91.6 \pm 9.3\%$ 、下腿三頭筋が  $88.8 \pm 6.2\%$  と萎縮しており、今のところ予防効果は認められていない(前述の通常経過では下腿前頸骨筋群は  $89.4 \pm 4.0\%$ 、下腿三頭筋は  $86.7 \pm 5.0\%$  に萎縮)。なお、この『自転車こぎ運動』の施行直前、施行中(15 分経過時)、施行直後で患者の血圧、心拍数、体温に有意な変化は認められなかった。

今後は症例数を増やすとともに運動時間及び運動量についても検討し、さらに持続

的に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についての pilot study を開始する。

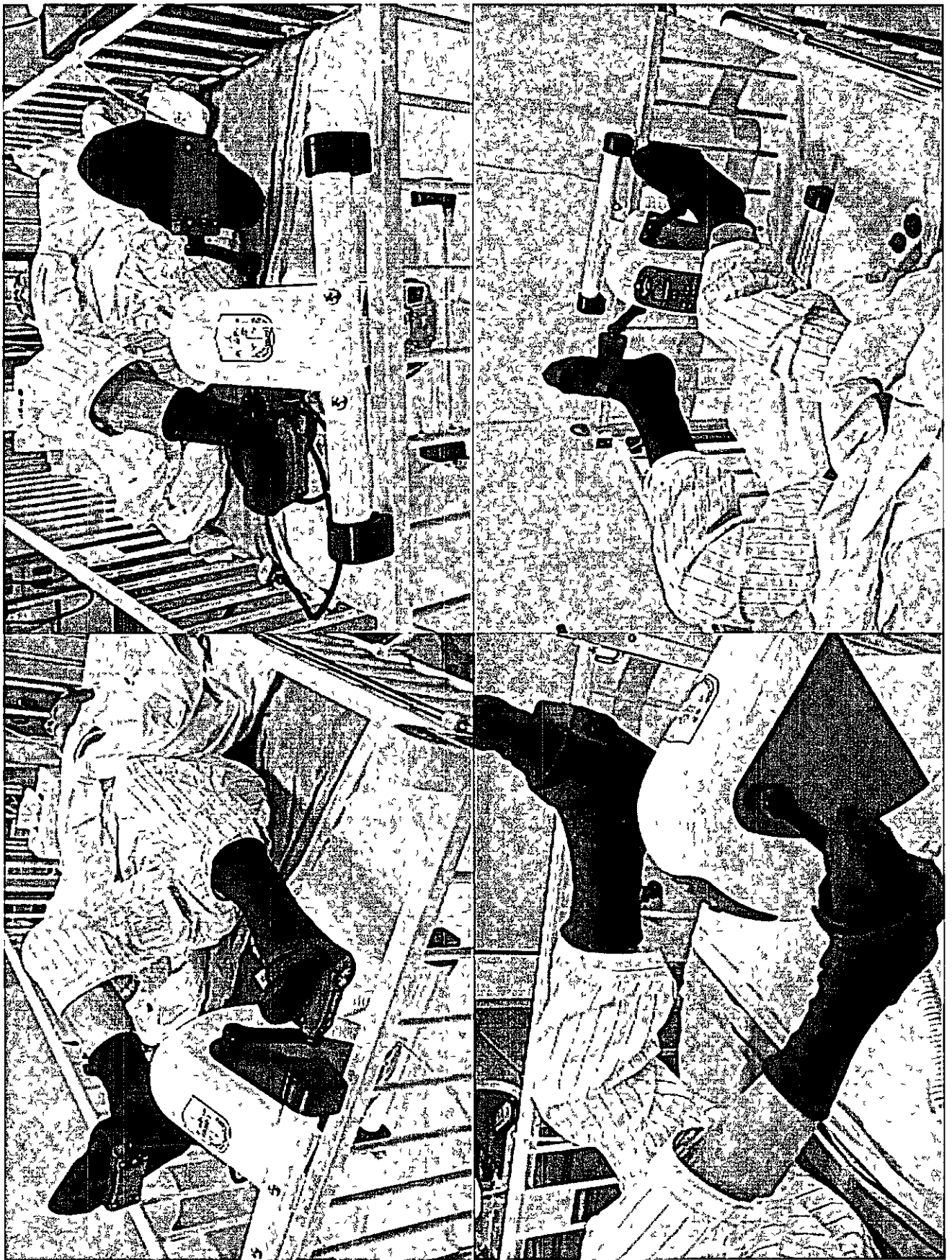
## D 考察

長期間意識障害を呈していた患者が幸運にも意識を回復しても、筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しいために車椅子生活を余儀なくされ、ADL が非常に障害されることは、昔から経験的によく知られている。しかし、意識障害患者にみられる下肢の廃用性萎縮は『しかたがないもの』として認識されており、科学的に解明しようという試みは、我が国だけでなく世界的に見てもなされてこなかった。経験的には知られていても、科学的には明らかにされていない医学的常識は現在でも多々存在し、平成 12～14 年度ころの健康科学研究事業で我々が明らかにした『中枢神経の長期的な可塑性』に関しても、我々が prospective な長期追跡調査を行った結果、初めて科学的に証明してきた事実である。今回の研究のメインテーマである『意識障害患者の下肢廃用性萎縮』に関しても、教科書や成書に記載されている事項を詳しく調べてみると、実は『経験的にはよく知られているか実は何も解明されていない未知の領域』であることが判明した。

そこで、意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果を検討するためには、まず次の①～③の事項を実施して研究の基本となる基礎データを作成することが必要不可欠である。

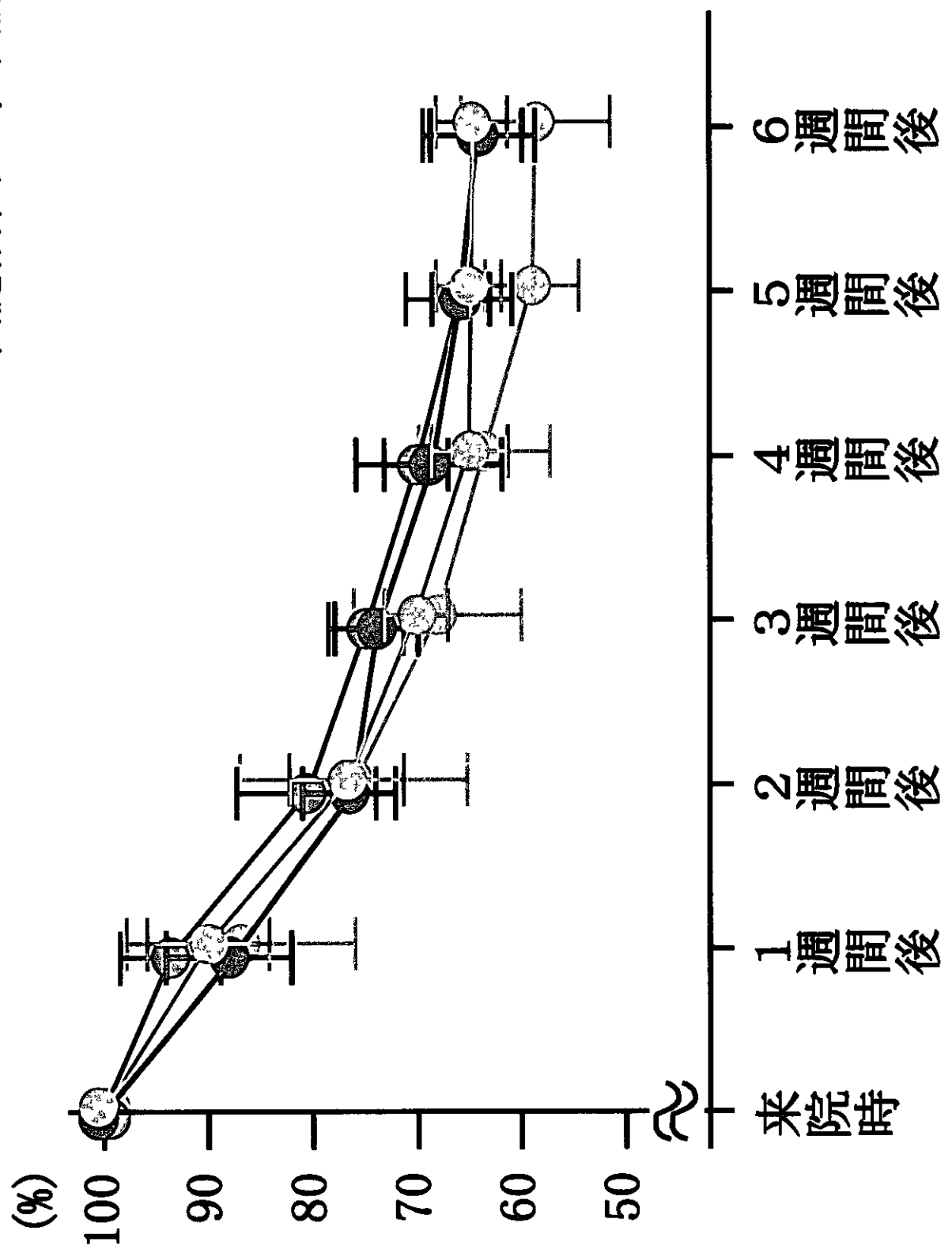
- ① 意識障害患者の下肢萎縮経過を prospective に追跡調査する。
  - ② CT で筋肉の断面積を測定し、『下肢の萎縮経過』を客観的に評価する。
  - ③ ①②によって『意識障害患者の下肢筋肉萎縮経過に関する基本データ』を作成する。
- ①～③までのデータが揃って初めて科学的根拠に基づいた治療法開発が可能にな

図7. 自転車こぎ運動の様子



大腿前面●、大腿後面●  
 下腿前面○、下腿後面○

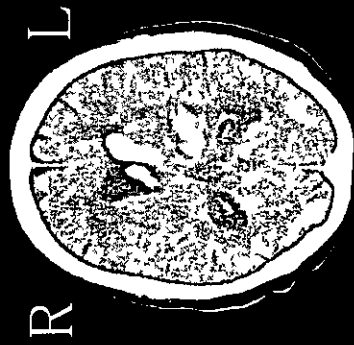
図2. 下肢筋肉の萎縮経過



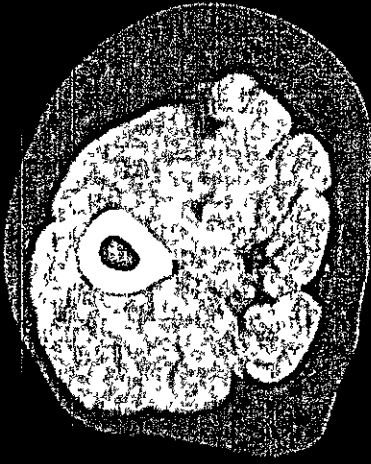


CASE 11860  
68歳 女性

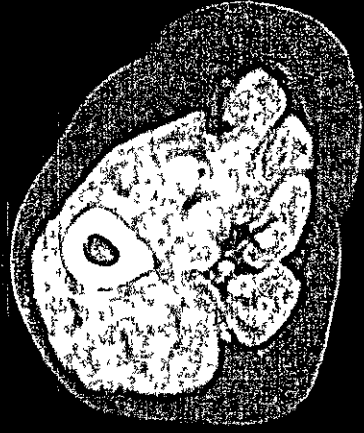
# 右大腿部筋肉の萎縮経過



来院時

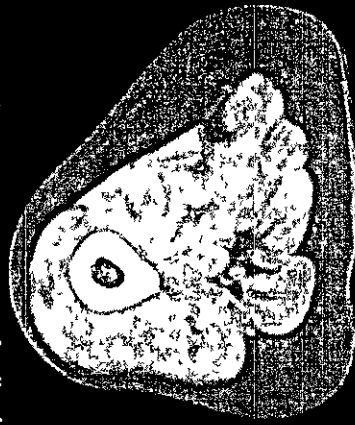


1週間後

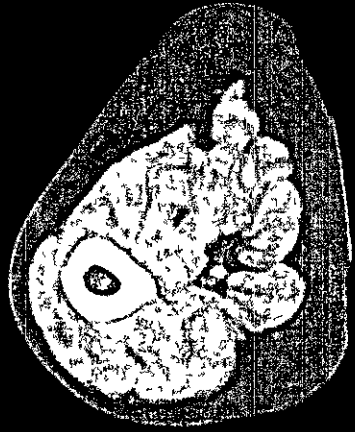


2週間後

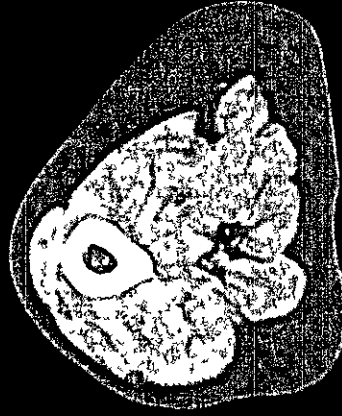
外側 内側



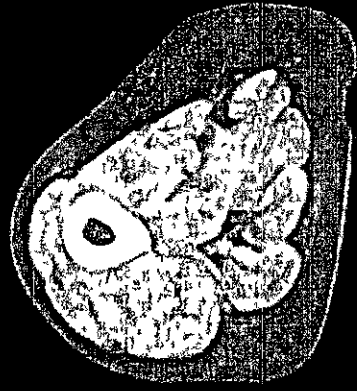
3週間後



4週間後

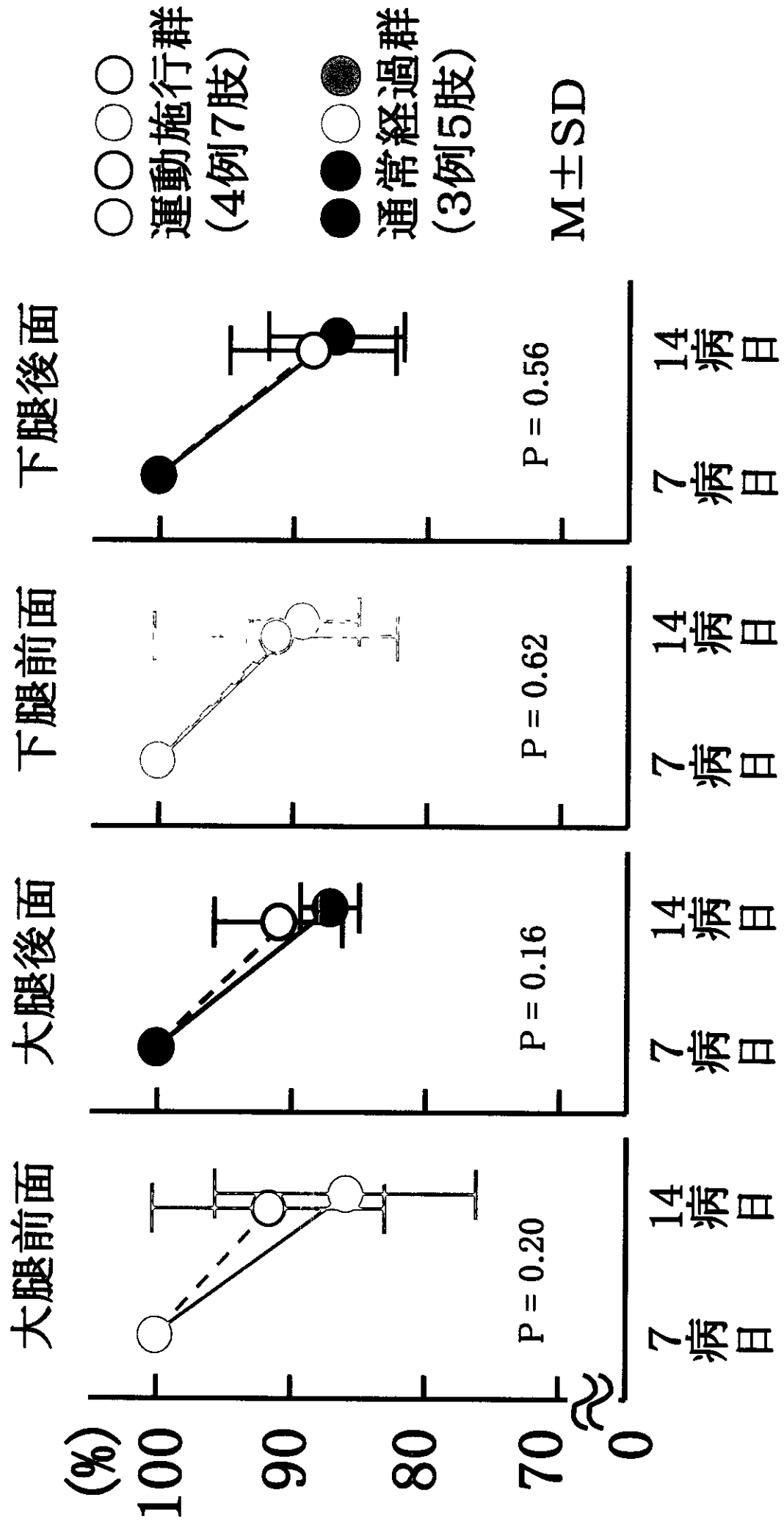


5週間後



6週間後

図4.『自転車こぎ運動』の筋萎縮予防効果



ると我々は考えている。

今回の研究で、まず『意識障害患者では、随意運動が困難な下肢は、6週間の経過で断面積で計算して受傷時(発症時)の約65%にまで萎縮する』ことが判明した。断面積で約65%にまで減少しているのであれば、筋肉全体の体積としては5割以下に萎縮しているはずであり、病悩期間が長くなれば下肢運動機能が廃絶するのも納得がいく。これは非常に由々しき事態であり、至急何らかの解決策を講じる必要がある。

次に、図2のグラフをよく見ると、受傷(発症)してから3週目までは1週間に10%の割合で直線的に下肢筋肉の断面積が減少していくが、4週目くらいから萎縮の進行が遅くなり、5週目～6週目になるとほぼプラトーに達しているように見受けられる。しかし、長期間(半年や1年)臥床している意識障害患者の下肢は『枯れ枝』のように細くなっていて、どう考えても筋肉の断面積が20%以下に萎縮していると考えざるを得ない場面に多々遭遇する。では、両者の乖離は何か原因なのだろうか。あくまでも予想でしかないが、受傷(発症)から6週間までの萎縮は筋細胞の体積が減少した結果生じる萎縮、つまり『筋細胞がやせ細るだけで細胞数は減少しない筋萎縮』で、この時点で萎縮の進行を阻止することかてきなれば、本格的な筋萎縮、つまり『筋細胞の破壊による不可逆的な萎縮』が生じるのではないかと我々は考えている。『不可逆的な筋萎縮』が存在すると仮定した場合、それかいつ始まるのかを明らかにすることか臨床の上では非常に重要である。もし『不可逆的な筋萎縮』の始まる時期が判明すれば、それまでに筋萎縮予防を目的としたリハビリテーションを開始することが必須となり、今まで漠然と行っていた早期リハビリテーションにも『科学的根拠に基づいた明確な数値目標』を掲げることが可能となる。『不可逆的な筋萎縮』かいつ始まるのかを明らかにするためには、受傷(発症)から6週間たけては

なく、さらに長期的な筋萎縮経過の計測が必要である。

筋萎縮予防に関する pilot study として、今年度は他動的『自転車こき運動』による筋萎縮予防効果を検討した。今回の研究結果から、この運動により大腿部の筋萎縮を予防することかてきるといふ手こたえを得ることができたが、下腿部に関しては今のところ筋萎縮予防効果を得るには至っていない。来年度以降は pilot study の症例数を増やすとともに運動時間及び運動量についても検討し、さらに持続的に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についての pilot study を開始する。

我々が目標としているのは、『安価な装置』を用いて、患者家族か自宅の『ヘッドサイト』で、『簡便な方法』で、下肢の廃用性萎縮を予防することかてきる治療法(リハビリテーション)を開発することであり、専門施設でのリハビリテーションではなくて自宅での長期的なリハビリテーションを最終目標としている。しかし、このような装置の治療効果を検討しようにも、比較するための基礎データすら存在しないのか現状である。この分野の研究は患者の治療に直結しているのて、基礎データの確立と臨床応用が最重要課題である。

## E 結論

今年度の研究により、『意識障害患者では、随意運動が困難な下肢は、断面積で計算すると6週間の経過で受傷時(発症時)の約65%にまで萎縮する』ことが判明した。しかし、長期間の臥床を余儀なくされた患者の下肢が65%の萎縮で留まっているとは到底考えられず、5～6週間て一度筋萎縮の進行か小康状態に達した後に、不可逆的な筋萎縮か始まるのではないかと考えられた。筋萎縮か不可逆となるターニングポイントを究明するためには、さらに長期間の prospective な計測と追跡調査が必要である。

## F 研究発表

### 【論文発表】

- 1 Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, and Sugimoto H Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia J Neurosurg 99 47-51, 2003
- 2 Yoshiya K, Tanaka H, Kasai K, Irisawa T, Shiozaki T, and Sugimoto H, Profile of gene expression in the subventricular zone after traumatic brain J Neurotrauma 20 1147-1162, 2003
- 3 Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Noborio M, Kuwagata Y, Shimazu T, and Sugimoto H Mild hypothermia reduces expression of Heat Shock Protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients J Trauma 55 1054-60, 2003
- 4 塩崎 忠彦 重症頭部外傷患者に対する脳温管理(37℃、34℃、31℃) 脳神経外科速報 14 65-73、2004
- 5 塩崎 忠彦、田崎 修 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法の有効性に関する meta-analysis 救急・集中治療 16 235-236、2004
6. 塩崎 忠彦、杉本 壽 頭部外傷研究の進歩 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃) 脳科学研究の現状と課題 しほう、東京、pp86-100、2003

- 7 塩崎 忠彦、杉本 壽 冷却と加温 救急医学 27 1289-1294、2003
- 8 塩崎 忠彦 頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に対して脳低温療法は必要ない 医学のあゆみ 204 512-514、2003
- 9 塩崎 忠彦 頭部外傷 新訂 目で見える救命救急処置 第2版 pp84-90、2003
- 10 田崎 修、塩崎 忠彦 低体温療法 救急・集中治療 16 199-205、2004
- 11 藤見 聡、小倉 裕司、康 泰珍、藤田 希恵子、角 由佳、中森 靖、塩崎 忠彦、鉄方 安行、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽 マイクロパーティクル産生からみたSEPSISの病態解明 (Review) 炎症・再生 24 18-26、2004
- 12 田崎 修、塩崎 忠彦 心停止後の脳蘇生における低体温の効果 救急・集中治療 15 779-780、2003
- 13 井上 貴昭、吉矢 和久、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、杉本 壽 蘇生後脳症患者における急性期脳血流動態の検討 脳死・脳蘇生、15 34-39、2003

### 【学会発表】

- 1 塩崎忠彦 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の効果と限界 パネルディスカッション 第31回日本集中治療医学会総会 博多 2004年3月4,5,6日

## 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「外傷性中枢神経障害のリハビリテーションにおける科学的解析法と治療法の確立に関する研究」)

### 「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
	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
	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 35 例(平均年齢 45±19、男/女=27/8 の意識回復過程を prospective に長期追跡調査した。平成 16 年3月現在、全症例で1年以上(最長7年5ヶ月)の追跡調査かなされてお、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(12例)、②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(8例)、③植物状態かずっと遷延する症例(15例)の3通りに分かれた。35例中21例(60%)で意識が回復し、意識回復までに要した期間は平均50±52ヶ月であった。

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 1例が受傷から2年後に意識を回復した。
- ② 受傷から3年経過しても発語の認められなかった8例のうち6例が受傷から3年～5年の間に発語が可能になった。

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。

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かったことか判明した( $p<0.01$ )。受傷時の年齢、急性期の頭蓋内圧、および CT 画像上の脳損傷形態と受傷後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

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(prospective)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かできないのか実情である。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。なせなら

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かでき、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か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 35 症例 (平均年齢  $45 \pm 19$ 、男/女 = 27/8) である。30 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 5 例は来院時 GCS が 9 点以上であったか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 16 年 3 月現在、35 症例で 1 年以上(最長 7 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(12 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(8 例)、③Group III 植物状態かずっと遷延する症例(15 例)の 3 通りに分かれることか判明した(図1)。

観察期間内に死亡した症例は 7 例(20%)で、それぞれ受傷 10 ヶ月目、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。

35 例中 21 例(60%)で意識が回復し、意

識回復までに要した期間は平均  $50 \pm 52$  ヶ月であった。うち 1 例は受傷から 2 年後に意識が回復し、ストローを使ってコーヒーを飲んだり、アイスクリームを舐めることができるレベルにまで回復した。意識が回復した 21 例の中で、受傷後 1 年以内に GOS で Moderate Disability (MD) 以上のレベルに改善したのは 3 例(9%)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か判明した。

長期的な意識回復に影響を及ぼすと考えられる受傷時年齢、来院時意識レベル、急性期の頭蓋内圧、および CT 画像上の脳損傷形態と受傷後 1 年間の DRS の推移との関係を検討した。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 2 年間の 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かったことか判明した( $p < 0.05$  by two way ANOVA with repeated measurement)。しかし、受傷時年齢、急性期の頭蓋内圧、および CT 画像上の脳損傷形態と受傷後 1 年間の DRS の推移との間に有意差は認められなかった。

今回の長期予後追跡調査の過程で、次に示す 2 つの新しい知見を得ることかできた。

① 1 例が受傷から 2 年後に意識を回復した。

② 受傷から 3 年経過しても発語の認められなかった 8 例のうち 6 例が受傷から 3 年～5 年の間に発語が可能になった(図2)。

②に関しては、我々は全く予想のてきなかったこと、非常に衝撃的な事実である。

3 年以上追跡が可能であった 22 例のうち、現時点で生存しているのが 16 例で、植物状態を呈している 2 例を除いた 14 例が意識

を回復している。その 14 例から受傷後1年の時点で意味のある発語が可能であった6例を除き、残りの8例が受傷後1年の時点で全く発語が認められなかった。この8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、『イチコとみかんのどちらがほしい?』と尋ねられて『イチコ』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。

5例目(受傷時 18 歳、男性)は、受傷から3年半が経過した時に、見舞いに来た姉が帰るときに『がんばりなよ!』と言ったのに対して、『おまえもな!』と答えたのが始まった。その後、簡単な書字がてきまて急速に回復した。

6例目(受傷時 46 歳、男性)は、受傷から3年4ヶ月が経過した時に、病院のバスで遠足に連れていってもらった帰りに、『うれしかった!』と突然話をしたした。

これらの事実は、『諦めないうて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6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。

## D 考察

今年度の研究では、下記に示す①②という2つの新しい知見を得ることかできた。

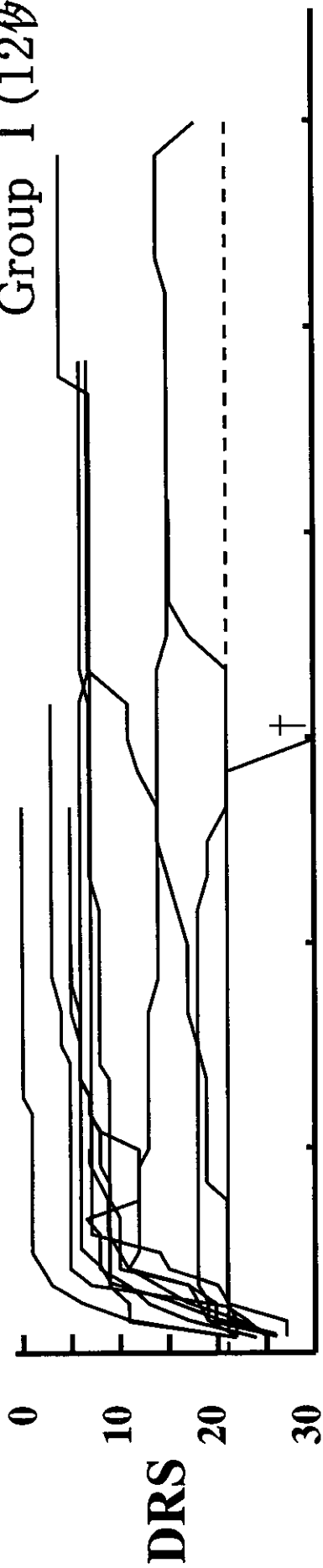
- ① 1例が受傷から2年後に意識を回復した。
- ② 受傷から3年経過しても発語の認められなかった8例のうち6例が受傷から3年~5年の間に発語が可能になった。

これらは、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かてきまてに回復した』という奇跡的な話を時々耳にするか、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か、非常に稀です』としか説明てきななかった。しかし、今回の研究でも『重症頭部外傷受傷から2年後に意識が回復した』という事実を得ることかできたので、前述した説明か決して夢物語などではなくことか明らかとなった。

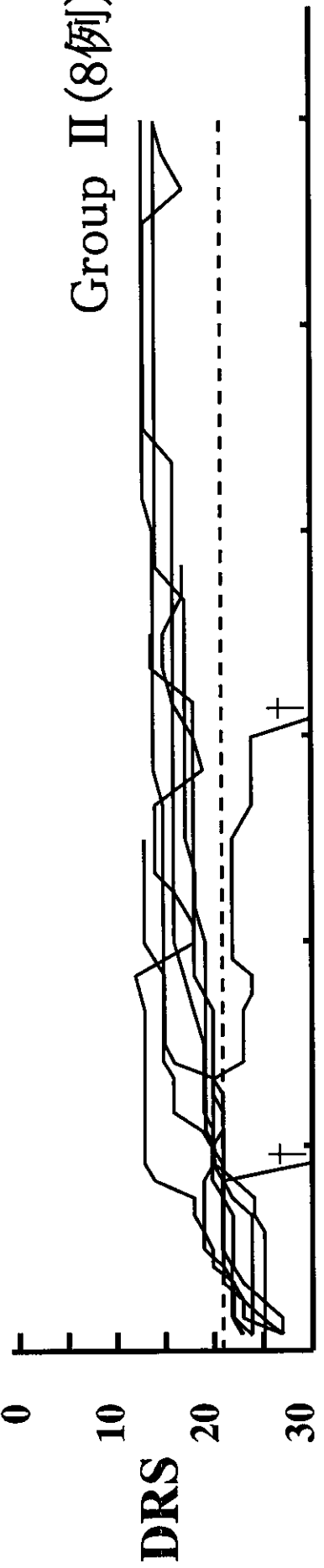
さらに、②に関しては①以上に衝撃的な事実であり、今までの医学的常識を根底から覆す程のインパクトをもつ研究結果である。今までの医学的常識では、頭部外傷受傷から1年以上経過しても回復しない中枢神経機能は回復の見込みか無い(回復する可能性はゼロてはないか実際には無いに等しい)と考えられている。受傷後半年から1年で頭部外傷後の後遺症診断(症状固定)がなされるのも、この考えに基づいている。しかし、今回の長期追跡調査て、『受傷後3年が経過した時点で意味のある発語かてきななかった8症例のうち、6例(75%)もの



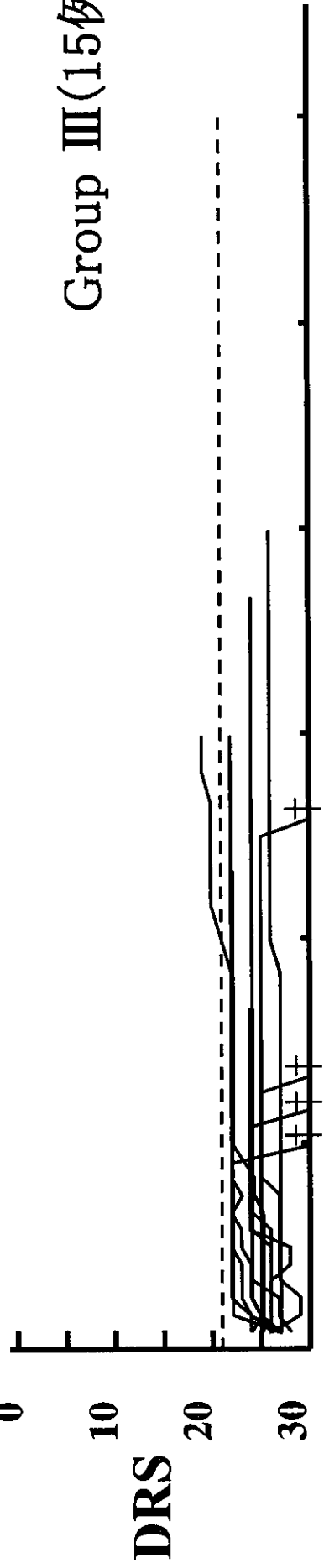
図1. Disability Rating Scale の経時的推移  
Group I (12例)



Group II (8例)

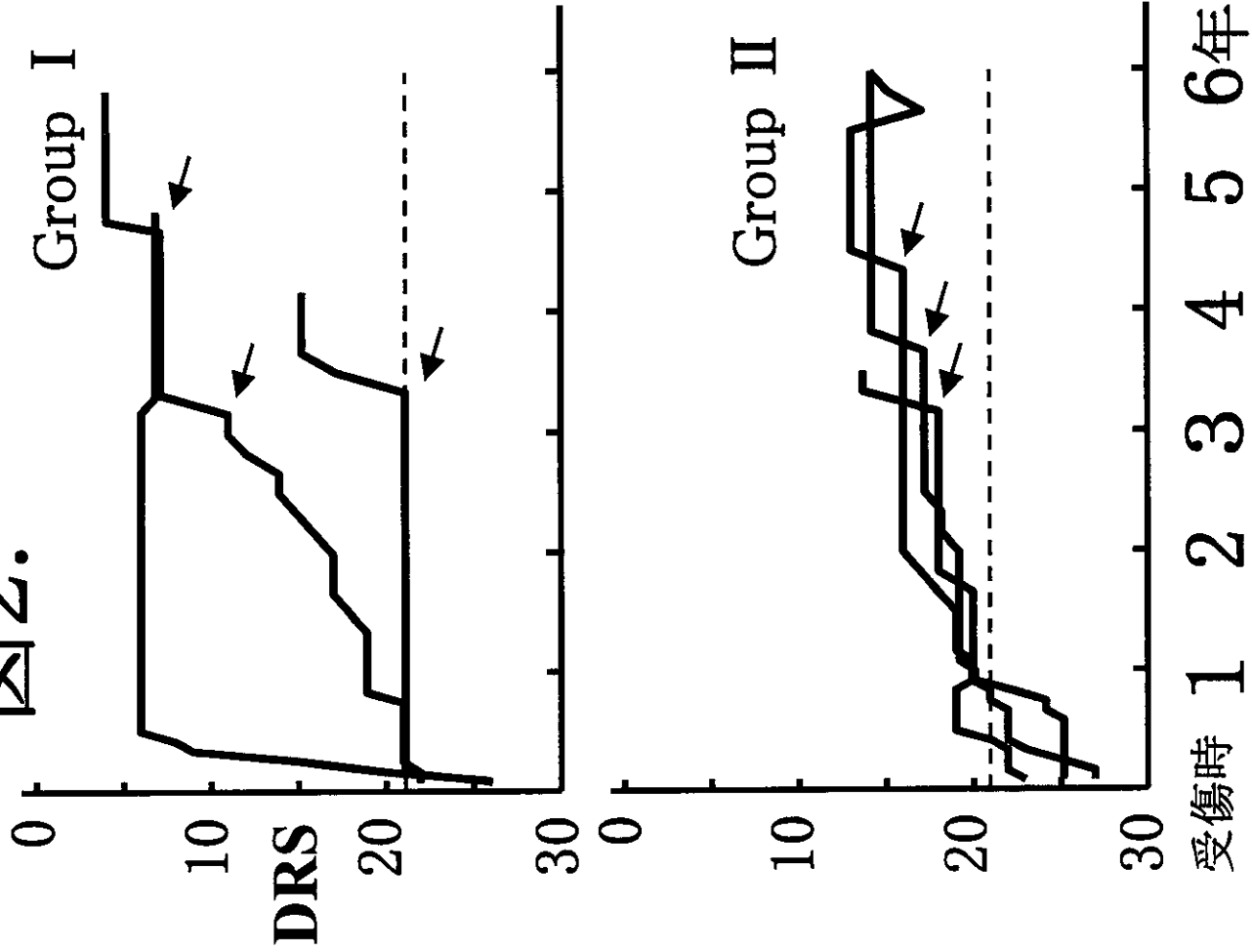


Group III (15例)



受傷時 1年 2年 3年 4年 5年 6年

図2.



3年以上追跡可能 22例

死亡 5例  
脱落 1例

現在生存 16例

植物状態 2例

意識回復 14例

受傷後1年の時点  
で発語あり 6例

受傷後1年の時点  
で発語なし 8例

8例中6例が受傷後3年以上  
経過してから意味のある言葉  
を話せるようになった!

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』ことか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えて、『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た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なく、排泄動作に関しても認められる。35 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か、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)か、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便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。

## 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るも、1 例が受傷から 2 年後に意識を回復した』ことと、『受傷後 3 年以上経過していたにもかかわらず 6 人の患者が突然意味のある言葉を話すことかてきるようになった』という事実を確認することかてきた。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るも、諦めないうて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、いまた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

### 【論文発表】

- 1 Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, and Sugimoto H Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia J Neurosurg 99 47-51, 2003
- 2 Yoshiya K, Tanaka H, Kasai K, Irisawa T, Shiozaki T, and Sugimoto H, Profile of gene expression in the subventricular zone after traumatic brain J Neurotrauma 20 1147-1162, 2003
- 3 Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Noborio M, Kuwagata Y, Shimazu T, and Sugimoto H Mild hypothermia reduces expression of Heat Shock Protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients J Trauma 55 1054-60, 2003
- 4 塩崎 忠彦 重症頭部外傷患者に対する脳温管理(37℃、34℃、31℃) 脳神経外科速報 14 65-73, 2004
- 5 塩崎 忠彦、田崎 修 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法の有効性に関する meta-analysis 救急 集中治療 16 235-236, 2004
- 6 塩崎 忠彦、杉本 壽 頭部外傷研究の進歩 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃) 脳科学研究の現状と課題

じほう、東京、pp86-100、2003

- 7 塩崎 忠彦、杉本 壽 冷却と加温 救急医学 27 1289-1294、2003
- 8 塩崎 忠彦 頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に対して脳低温療法は必要ない 医学のあゆみ 204 512-514、2003
- 9 塩崎 忠彦 頭部外傷 新訂 目て見る救命救急処置 第2版 pp84-90、2003
- 10 田崎 修、塩崎 忠彦 低体温療法 救急・集中治療 16 199-205、2004
- 11 藤見 聡、小倉 裕司、康 泰珍、藤田 希恵子、角 由佳、中森 靖、塩崎 忠彦、鎌方 安行、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽 マイクロパーティクル産生からみたSEPSISの病態解明 (Review) 炎症・再生 24 18-26、2004
- 12 田崎 修、塩崎 忠彦 心停止後の脳蘇生における低体温の効果 救急・集中治療 15 779-780、2003
- 13 井上 貴昭、吉矢 和久、速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、杉本 壽 蘇生後脳症患者における急性期脳血流動態の検討 脳死・脳蘇生、15 34-39、2003

#### 【学会発表】

- 1 塩崎忠彦 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法(34℃)の効果と限界 パネルディスカッション 第31回 日本集中治療医学会総会 博多 2004年3月4,5,6日

#### 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 |