

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」)

「Hybrid PET による脳ブドウ糖代謝の定量的測定」

分担研究者	畑澤順	大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学講座	教授
研究協力者	長谷川新治	大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学講座	助手
	奥直彦	大阪大学医学部附属病院放射線部	講師
	茨木正信	秋田県立脳血管研究センター	研究員

研究要旨 Hybrid PET は、単光子放出核種の γ 線と陽電子放出核種の消滅 γ 線の両者を検出するユニークな測定システムである。PET 専用機と比較して汎用性が高く、2-deoxy-[^{18}F]fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) による悪性腫瘍イメージングに用いられている。本装置を用いて、脳ブドウ糖代謝の定量測定を試み、頭部外傷患者の画像解析による脳機能評価法としての可能性を検討した。

1) 基本的測定精度の検討

測定精度に最も影響を与える因子は、光子の組織内吸収、散乱線補正、ウェルカウンターとの感度補正(相互計数率補正)と考えられる。Hybrid PET では、体外に配置した線源による吸収補正を行うことができない。従って、ファントム実験を行い、X 線 CT をもとにして吸収補正を行った場合と仮想的な吸収補正を行った場合の計数値を比較した。仮想的吸収補正の場合は、実測吸収補正の場合と比較して46%計数が増加した。仮想的吸収補正は、計数を過補正している。散乱線補正は、single events を元に sinogram 上で行うこととした。同時計数回路の時間窓は 50nsec と一定にした。

2) 健常被験者における脳ブドウ糖消費量の測定

健常被験者6例において、Sokolof の計算式(Brooks による改変式)に従い、Phelps らの手技、速度定数、lumped constant に従って局所脳ブドウ糖消費量を測定した。測定に先立ち、Hybrid PET とウェルカウンターの相互計数率較正を行った。6例の全脳平均脳ブドウ糖消費量は、12mg/100g/min であった。この値は、吸収補正実測による PET 計測文献値(8mg/100g/min)と比較して約 50%の高値であり、ファントム実験により得られた過補正を考慮すると妥当な計測値と考えられた。

本研究は、hybrid PET を用いて定量的局所脳ブドウ糖消費量測定が可能であることを示した。吸収補正、散乱線補正、感度補正の方法が異なるために、PET による計測値と比較して高値として算出される傾向にあることが明らかにされた。今後、頭部外傷後の回復過程を、脳ブドウ糖代謝を指標として解析するための基礎が確立された。

A 研究目的

Positron emission tomography (PET) は、変性疾患、頭部外傷、てんかん、など中枢神経系疾患の病態解析、診断に用いられている。Hybrid PET は、単光子放出核種の γ 線と陽電子放出核種の消滅 γ 線の両者を検出するユニークな測定システムである。PET 専用機と比較して汎用性が高く、2-deoxy- ^{18}F fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) による悪性腫瘍イメージングに用いられている。一方、脳ブドウ糖代謝の定量的測定は行われておらず、機能解析の手法としての精度は確立されていない。本装置を用いて、脳ブドウ糖代謝の定量測定を試み、頭部外傷患者の画像解析による脳機能評価法としての可能性を検討した。

B 研究方法

1) 誤差要因の検討

内径 20cm のプールファントムに 1.74mCi の陽電子放出核種添加水溶液を満たし、線減弱計数 0, 0.095, 0.090, 0.085, 0.080, 0.075, 0.070, 0.065cm^{-1} と仮定して Chang 法で画像再構成した。最適線減弱計数を求めた。

Chang 法では、補正のための仮想頭蓋は円筒状であり、実際とは異なる。

2) 正常者の脳ブドウ糖代謝の計測

Sokolof の原法 (Brooks による改変) と Phelps らの手技に従い、モデル速度定数、lumped constant を用いて計算した。計算には、Chang 法における最適線減弱計数を用いて画像再構成を行った場合の脳ブドウ糖消費量の定量値と、X 線

CT を吸収補正に用いた場合の定量値を求め、比較した。

C 研究結果

Chang 法による画像再構成では、線減弱計数を仮定する必要がある。ファントム実験からは線減弱計数 0.085 の時が最適である。水の物理的線減弱計数 0.095 を用いると約 20% の過大評価になる (図 1)。

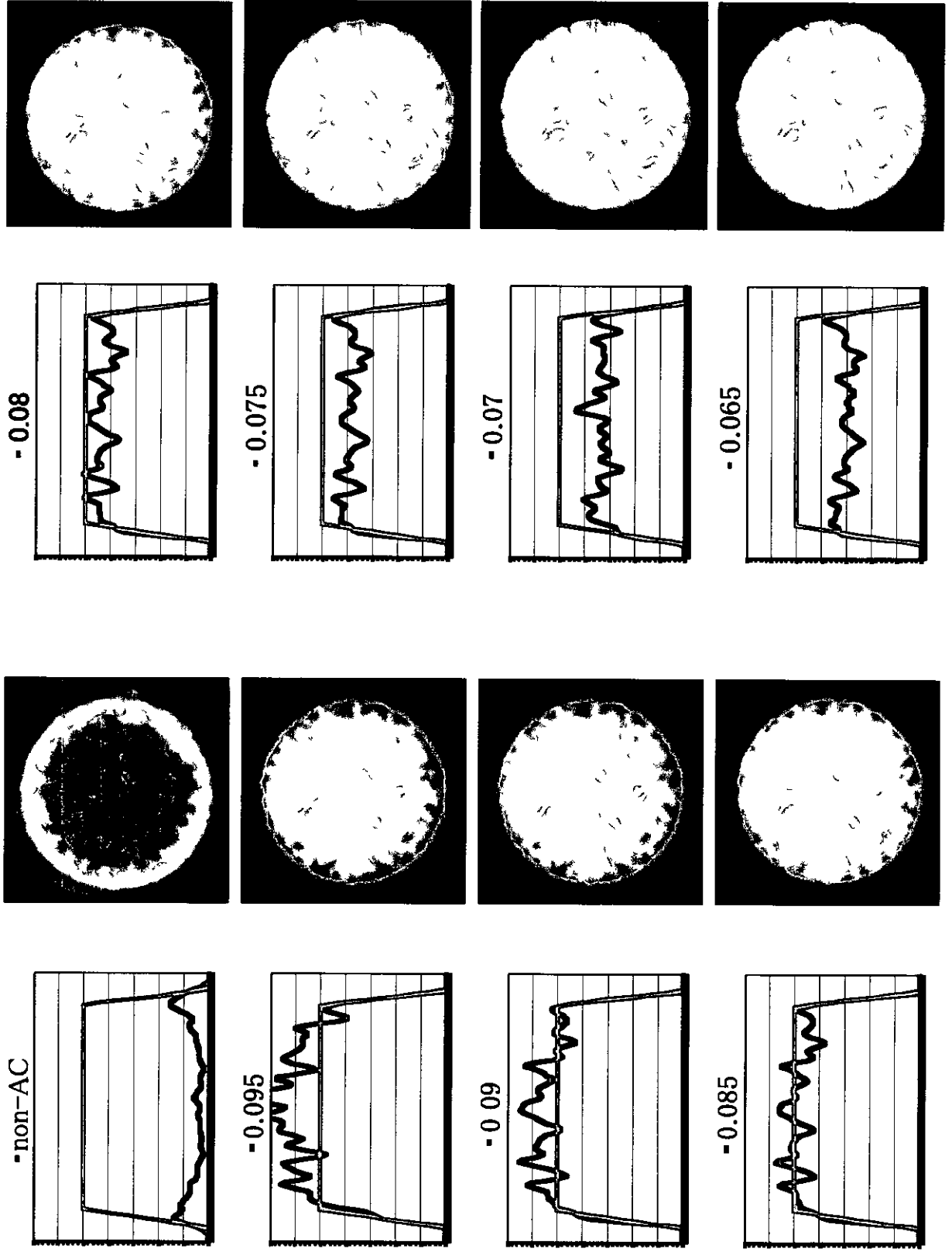
2) 正常者の脳ブドウ糖消費量

正常者 6 例の全脳平均脳ブドウ糖消費量は、Chang 法と最適線減弱計数を用いた場合、 $11.5 \pm 2.5\text{mg}/100\text{g}/\text{min}$ であった (図 2 左)。局所的には、大脳被殻、尾状核、視床、小脳、大脳皮質の順にブドウ糖消費量は高値であった。CT を用いて吸収補正を行った場合は、全脳平均 $8.2 \pm 2.5\text{mg}/100\text{g}/\text{min}$ であった (図 2 右)。

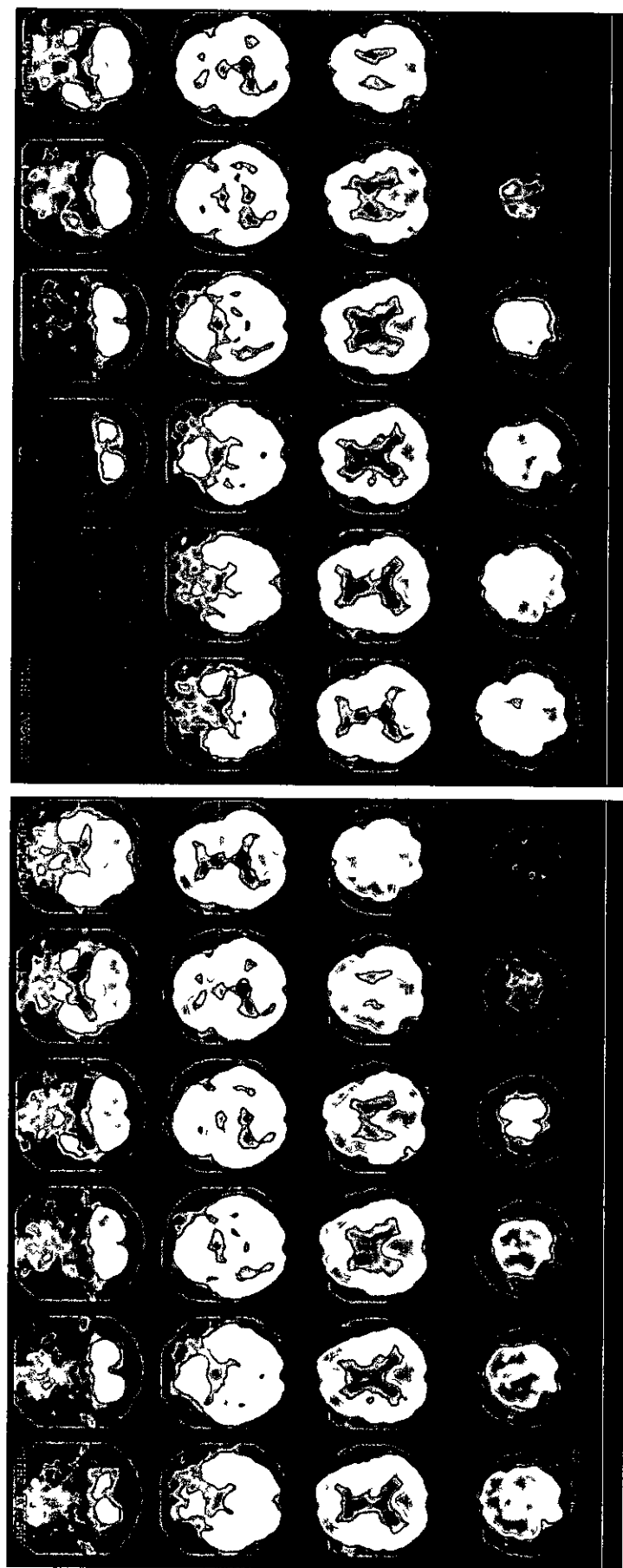
D 考察

PET と hybrid PET の最大の違いは、前者が測定に基づく吸収補正を行うのに対して、後者は仮想的線減弱計数を用いて吸収補正することである。本システムにおける最適線減弱計数は、水の物理的線減弱計数 0.095cm^{-1} よりも低い 0.085cm^{-1} であった。すなわち、 0.095cm^{-1} は過剰補正の一因となっていると考えられる。また、ファントムにより求めた最適減弱計数を用いて Chang 法による画像再構成を行ない、CT による減弱補正と比較すると約 20% の過補正であった。すなわち、Hybrid PET の吸収補正

最適線減弱計数の測定 (図1)



吸収補正法と定量値



Chang法による吸収補正
(線減弱計数=0.0850)

重ね合わせCTによる吸収補正

は実側値による吸収補正と比較して約50%の過補正であった。

過補正を考慮すると、Hybrid PETによる脳フトウ糖消費量は、PETによる脳フトウ糖消費量および Kety-Schmidt 法による全脳平均脳フトウ糖消費量に相当する値であった。

E 結論

Hybrid PETによる定量的脳フトウ糖代謝測定は、吸収補正に関する問題点を改善することにより、十分な精度を確保することか可能であった。今後、頭部外傷患者の脳機能測定の有力な手法となりうると考えられた。

F 研究発表

- 1 Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito K, Kanno K, Hatazawa J PET Measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without Arterial Sampling in Hyperacute Ischemic Stroke Method and Error

Analysis Ann Nucl Med 2004 (in press)

- 2 Hosoi R, Okada M, Hatazawa J, Gee A, Inoue O The Effect of Glial Energy Metabolism Depressant on ¹⁴C-Acetate Uptake in Intact Rat Brain J Cerebr Blood Flow Metab 2004 (in press)
- 3 Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Yoshikawa T, Takasawa M, Matsushita K, Horii M, Hatazawa J Cerebral hemodynamic and metabolism in adult Moyamoya disease Comparison of angiographic collateral circulation Ann Nucl Med 2004 (in press)

G 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

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」)

「重症頭部外傷患者の脳グルコース代謝の変化と神経学的予後と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
他側 均 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学
吉矢 和久 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

研究要旨 今回の研究目的は重症頭部外傷回復期における脳血流量と脳グルコース代謝を測定し、神経学的予後との関係を明らかにすることである。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来院時 GCS (Glasgow Coma Scale) ≤ 8 及び talk & deteriorate を認めた重症頭部外傷患者を対象とし、脳血流量、脳グルコース代謝、脳酸素消費量を受傷後 3 週目と 6 週目に測定した。これらのパラメーターと神経学的予後との関係を検討した結果、

- 1 脳血流量の経時的な改善に合わせて、脳グルコース代謝は改善し、脳酸素代謝の変化とも合致した。
- 2 脳グルコース代謝量は意識レベルのみならず、高次脳神経機能の回復過程と密接な関係がある可能性が示唆された。

A 研究目的

厚生労働省の示す人口動態統計によると、1-24 歳代の最も多い死亡原因は不慮の事故であり、その半数を頭部外傷が占める。25-34 歳代でも同様に、死亡原因の第 2 位が不慮の事故であるため、毎年多数の青壮年は頭部外傷が原因で死亡している。またたとえ救命に成功しても、神経学的後遺症を残す頻度は極めて高く、頭部外傷によって亡くなる患者数の 10 倍以上の患者が受傷後も何らかの障害に悩まされている。

したがって、頭部外傷患者の救命率を向上し、後遺症を軽減させる治療法を開発することは、極めて重要な課題である。しかしながら頭部外傷の病態、特に臨床症例における脳血流動態や脳代謝に関しては未だ不明な点が多く、そのため有効な治療法が確立されていない。

我々は、これまで頭部外傷患者の急性期から慢性期において Xe-CT を用いて脳血流量を測定し、受傷後第 2~3 週後までに脳血流量が正常化する症例では意識を

回復する可能性が高く、逆に脳血流量が回復しない症例では神経学的予後が不良であることを明らかにした(投稿中)。一方で、頭部外傷患者を長期追跡調査することにより、受傷1ヶ月後に植物状態を呈していても、3人のうち2人が1年以内に意識を回復し、更に受傷後1年以上経過した後も緩徐ではあるが年単位で中枢神経機能が回復し続けることを明らかにした。更に意識を回復した頭部外傷患者においても、高次脳機能障害(特に記憶力障害)が高率に生じる(受傷1ヶ月の時点で84%)ことも明らかにした(投稿中)。これらの重症頭部外傷患者における臨床的知見より、我々は頭部外傷の慢性期における脳血流量の変化と神経学的予後との関係に着目し、脳血流量の変化が意識の回復に及ぼす影響を脳自体の代謝能の観点から追求している。以前より、頭部外傷後の脳代謝を明らかにするため、脳血流量の測定と共に内頸静脈留置カテーテルを用いた内頸静脈酸素飽和度及び脳酸素代謝率の測定を行ってきた。しかし、これらの方法では脳における酸素代謝しか評価できず、実際の脳の有機的代謝に関しては予測の域を出なかった。そこで我々は¹⁸F-fluorodeoxyglucose enhanced Positron emission tomography (FDG-PET)を用いて頭部外傷回復期における脳グルコース代謝を直接測定することにより、脳グルコース代謝と神経学的予後の関係を明らかにすることができると考えている。

今回の研究目的は、重症頭部外傷回復期における脳血流量と脳グルコース代謝の変化を明らかにし、神経学的予後との関係を明らかにすることである。

B 対象及び研究方法

【対象】

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る来院時GCS(Glasgow Coma Scale) < 8及びtalk & deteriorateを

認めた重症頭部外傷患者のうち、10歳未満65歳以上の症例、及び他部位にAIS(Abbreviated Injury Score) ≥ 3 の損傷を合併する症例、また経過中頭蓋内圧(Intra cerebral pressure, ICP)が著しく高くてコントロールができてきず、脳死状態に陥った症例を除外した症例を本研究の対象とした。

【方法】

(1) 患者管理

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 ≥ 25 mmHg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を離脱することかできた。

(2) 脳血流量の測定と脳酸素代謝率の算出

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ヘ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。

Xe-CT 測定時に一致して、右内頸静脈より右 S 状静脈洞に 18G 中枢静脈カテーテルを挿入し、内頸静脈血液ガスを採取して、内頸静脈酸素飽和度を測定した。Xe-CT にて求めた脳血流量と合わせて脳酸素代謝率を算出した。

(3) 脳グルコース代謝の測定

これまでの我々の研究結果より、重症頭部外傷患者では受傷後第 3 週目に頭部外傷受傷後それまで低下していた脳血流量が回復傾向となり、第 6 週目までにプラトーに達することが明らかであり(投稿中)、測定時期として受傷後第 3・6 週目に FDG-PET を用いて脳グルコース代謝を行った。脳グルコース代謝の測定は、放射性同位元素 ^{18}F -fluorodeoxyglucose を静脈投与し、投与前及び投与後 15、30、45、60、90、120、150、180、300 秒後及び、以降経時的に 10、15、20、30、40、45 分後に動脈血液ガスを測定し、放射性同位元素の分布により脳グルコース代謝を定量的評価した。

(4) 患者管理

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)の脳血流量を上記方法で測定し、正常値とした(41 ± 7 ml/100g/min)。また正常健康男子 5 名(25-41 歳、平均年齢 32 歳)の脳グルコース代謝を上記方法で測定し、正常値とした(15.3 ± 4.1 ml/100g/min)。

測定統計学的検討は 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

平成 16 年 3 月までに 3 例がエントリーし

たか、うち 2 例は検査中の安静を保てず、検査時に沈静剤を要するなど検査の協力が得られなかったため、上記プロトコールを完全に実施できた症例は、該当症例のうち 1 例のみであった。3 例の測定結果を表 1 に示す。

Case1 について図 1 に脳血流量及び脳グルコース代謝の経時的変化を示した。脳血流量は第 3 週の段階では正常下限にあったか、第 6 週では正常範囲内に改善している。一方脳グルコース代謝量は、第 3 週の段階ではまたかなり低値であり、意識が回復し、communication が取れるようになった第 6 週の段階でも未だ低値であった。

D 考察

我々はこれまでに Xe-CT を用いて頭部外傷患者における脳血流量の経時的変化を測定し、受傷後 3 週目の脳血流量が神経学的予後と密接な関係を示すことを明らかにした(投稿中)。このことは、長期的な予後を決定する現象が、既に急性期に生していることを意味している。一方、重症頭部外傷患者の予後を長期間追跡調査することにより、受傷 1 ヶ月後に植物状態を呈していても、3 人のうち 2 人が 1 年以内に意識を回復し、更に受傷後 1 年以上経過した後も緩徐ではあるが年単位で中枢神経機能が回復し続けることを明らかにした(投稿中)。このように、慢性期に入って一見病勢が衰えたように見えても、損傷を受けた脳では脳機能回復に向けてダイナミックな変化が継続して生していることか我々の研究から明らかになってきた。測定した脳血流量の経時的変化から、我々は『重症頭部外傷では急性期から慢性期へと移行する受傷後 2~3 週目か長期的な脳機能予後を決定するターニングポイントではないか?』と考え、この移行期での脳血流量、脳酸素代謝、脳グルコース代謝と意識回復過程との関係に注目した。

図1. 意識回復と脳グルコース代謝の関係

•16歳男性 EDH+SDH GCS4 GOS GR



第21病日

第12病日



表1. 脳血流量(CBF)、Glucose消費量、脳酸素消費量(CMRO₂)の測定結果

case	age	sex	来院時 GCS	6ヶ月後 GOS	CBF (ml/100g/min)		Glucose (mg/100g/min)		CMRO ₂ (ml/100g/min)	
					3weeks	6weeks	3weeks	6weeks	3weeks	6weeks
1	16	M	4	GR	27.4	42.3	3.75 ± 0.78	6.78 ± 0.95	1.29	3.07
2	68	F	10	MD	31.3	—	7.82 ± 0.72	3.89 ± 0.61	—	—
3	72	F	14	SD	26.5	—	10.2 ± 1.75	—	2.15	—

本研究の対象となったのは3名であったか、うち2例については検査時に安静か保てないなどの理由で検査が完遂できなかった。

Case1の脳血流量は、第3週目には正常下限にあるか、第6週目には正常範囲内に回復が認められていた。脳グルコース代謝と併せて検討した結果、脳血流量の回復に平行に脳代謝量も回復しているか、未だ低値であることがわかった。意識が回復した段階でも、高次脳神経機能に障害が見られる段階では未だ脳グルコース代謝量が回復していないことが示唆された。内頸静脈酸素飽和度より算出した脳酸素代謝率(CMRO2)も同様の傾向を認めた。従って、脳グルコース代謝の測定は、意識の回復のみならず、更に高次脳機能の回復の予測因子となりうる可能性が示唆された。

症例2の脳血流量も、第3週目の時点では正常下限を下回っていたが、脳グルコース代謝は、第3週と第6週の時点と比較すると、第6週目に更に低下傾向が認められた。萎縮の影響など、頭部外傷後の影響による脳代謝自体の低下が脳血流量及びその神経学的状態に影響を及ぼしている可能性が考えられた。CMRO2の変化もこれを裏付けるものと考えられる。

現在、症例数は2例であるか、このように重症頭部外傷患者において急性期から慢性期の脳グルコース代謝を評価することは、これまで脳血流量や脳酸素代謝などの間接的な定量評価でしかわからなかった、脳細胞の代謝活動を直接定量評価する画期的な試みであり、その臨床的意義と神経学的状態及び予後との関係は、極めて興味深いと考えられる。このような研究は世界的にも報告がなく、極めて独創的である。本研究によって脳血流量変

化と脳グルコース代謝との関係を解明することができれば、これらを薬物投与によって改善させる治療法開発の糸口をつかむことが可能になる。将来的には重症頭部外傷患者の意識回復を促進する治療法の開発に繋がる。重症頭部外傷慢性期における後遺症を軽減することが可能になれば、その社会的・経済的効果は計り知れない。

E 結論

FDG-PETを用いて重症頭部外傷後の脳グルコース代謝を測定し、脳血流量、脳酸素代謝、神経学的予後との関係を検討した。

- 1 脳血流量の経時的な改善に合わせて、脳グルコース代謝は改善し、脳酸素代謝の変化とも合致した。
- 2 脳グルコース代謝量は意識レベルのみならず、高次脳神経機能の回復過程と密接な関係がある可能性が示唆された。

F 研究発表

- 1 なし

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」)

「頭部外傷後の高次神経機能の変化について」

分担研究者 他尻 義隆 大阪大学大学院医学系研究科精神医学 講師
協力研究者 数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学 助手
三好 紀子 大阪大学大学院医学系研究科精神医学

研究要旨 頭部外傷患者の高次脳機能障害について、障害の実態と回復過程を検討するため、大阪大学医学部附属病院救命救急センターへ搬送され入院治療を行った患者のうち、高次脳機能障害が疑われた患者に対して神経心理学的評価を行った。

急性期を脱して検査可能となった時点(受傷後約 1 週間～1 ヶ月)で言語性記憶、視覚性記憶、全般性記憶、遅延再生などの記憶機能、言語機能、前頭葉機能について初期の評価を行い、また可能な限り受傷後半年毎に追跡検査を行なった。

今年度までに検討した患者は、頭部外傷 36 例、蘇生後脳症 4 例であった。最も多い受傷原因は交通外傷であり、最も多い脳損傷部位は左側頭葉であった。また最も多い脳機能障害は言語性記憶障害であった。

検討した患者 40 例のうち、21 例の患者について追跡調査が可能であったか、その結果から、左半球前半部の損傷例の言語記憶障害およびその関連症状の回復が悪かった。

A 研究目的

頭部外傷については、低体温療法等種々の治療法の発達により生命予後が著しく改善した。しかし、それに伴って頭部外傷患者の生活的・社会的予後が新たな問題となり、なかでも、麻痺などの運動障害の程度に比して生活場面の認知や行動の障害が目立つ、いわゆる高

次脳機能障害例が目立っている。本研究では、外傷後の高次脳機能の評価を通して、その障害の実態と回復過程に関する調査を行った。

B 対象と方法

対象は、平成 13 年 4 月 1 日以降に当院救命救急センターに入院した患者のう

ち、高次脳機能の障害が疑われた患者で、かつ神経心理学的検査が可能であった40例(うち外傷例36例、蘇生後脳症例4例)。

方法は、各患者に、全般的認知機能評価として Mini Mental State Examination(MMSE)、言語機能評価として標準失語症検査(SLTA)、記憶評価として Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、前頭葉機能評価として Raven's colored progressive matrices (RCPM)、Trail making test (TMT)、語想起課題を施行した。

うち21例の患者で、受傷後半年毎に追跡検査を行うことができた。

C. 研究結果

今回の調査において、最も多かった頭

部外傷の受傷原因は交通外傷であり、40例中36例であった。また、最も多い脳損傷部位は左側頭葉であり、40例中17例であった。

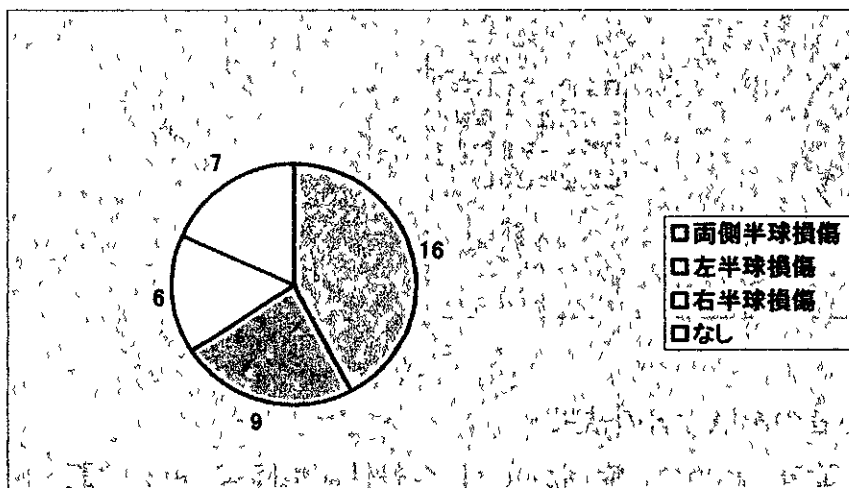
これらの対象脳外傷患者に対して、受傷後約一週間から約一ヶ月の時点で上記の神経心理学的諸検査による初期評価を行なった。その結果、40例の患者のうち23例の患者で言語性記憶障害を認め、うち14例の患者で左側頭葉の損傷を認めた。13例の患者で視覚性記憶障害を認め、うち7例で右前頭葉ないし側頭葉の損傷を認めた。16例の患者で語想起障害を認め、うち8例の患者で前頭葉の損傷を認めた。14例の患者で注意障害を認め、うち7例の患者で前頭葉の損傷を認めた。

結果の詳細を以下に述べる。

1 初期評価の結果

(1) まず、MRIによって判定した大脳半球損傷の結果

下グラフのごとく、半数が両側損傷であり、一側損傷では左半球損傷例が多かった。

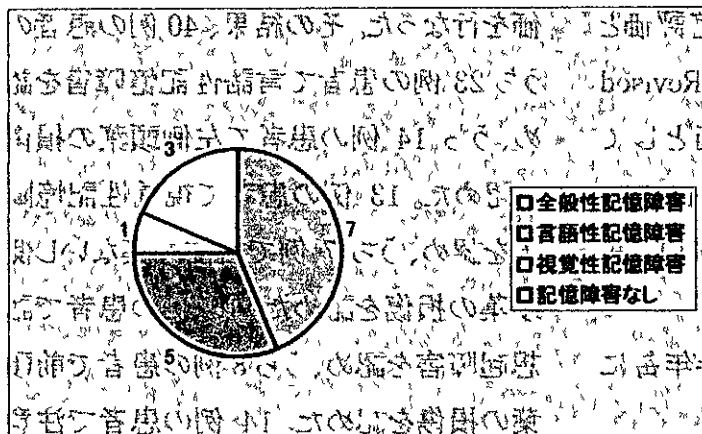


(数字は症例数)

(2) 記憶障害の結果

(a) 両側損傷患者の記憶障害の結果

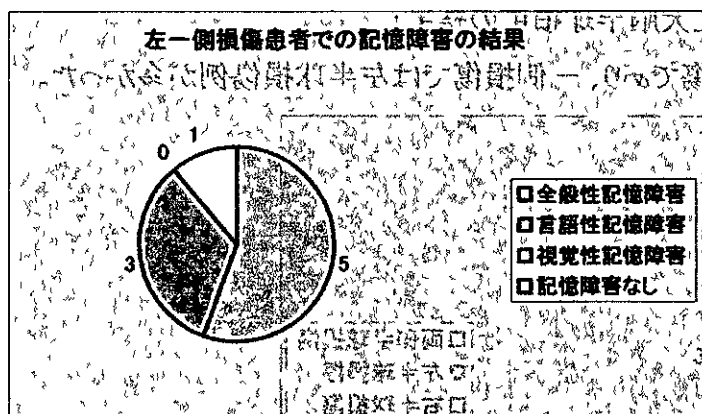
下グラフのごとく、全般性記憶障害を呈する症例が多く、次いで言語性記憶障害のみを呈する症例が多かった。視覚性記憶障害のみを呈する症例は少なく、記憶障害を呈さない症例も存在した。



(数字は症例数)

(b) 左一側半球損傷患者の記憶障害の結果

下グラフのごとく、全般性記憶障害を呈する症例が最も多く、次いで、言語性記憶障害のみを呈する例が多かった。視覚性記憶障害のみを呈する症例はゼロで記憶障害を認めない症例も存在した。

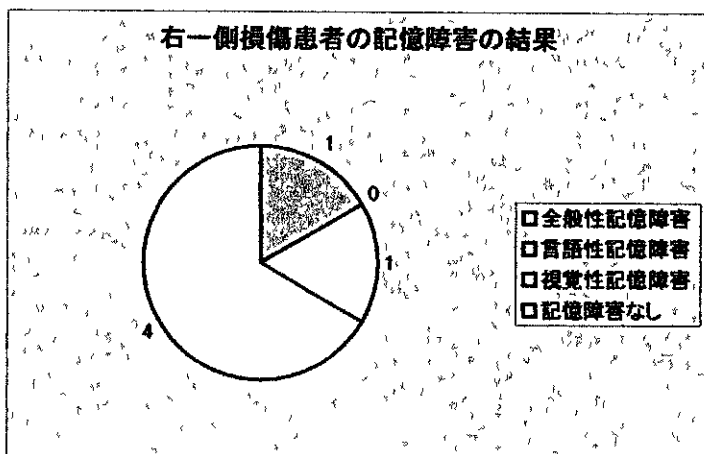


(数字は症例数)

(c) 右一側半球損傷患者の記憶障害の結果

下グラフのごとく、記憶障害を認めない症例が 4 例、全般性記憶障害、視覚性記憶障

害を認める症例が 1 例ずつであった。



(数字は症例数)

(2)記憶障害以外の認知機能障害

(a)言語機能障害 両側損傷例で 5 例、左一側半球損傷例で 3 例、右一側半球損傷で 1 例認めた。言語機能異常を認めなかった症例数は、31 例であった。

(b)前頭葉機能 語想起課題では、両側損傷例で 8 例、左一側損傷例で 3 例、右一側損傷例では 1 例で障害を認めた。28 例では障害を認めなかった。数唱は、両側損傷例では 5 例、左一側損傷例では 2 例、右一側損傷例では 2 例で障害を認めた。TMT は、両側損傷例では 4 例、左一側損傷例では 3 例で、右一側損傷例では 4 例ずつ障害を認めた。

(3)認知障害を認めなかった症例

5 例では初期評価の時点で、障害を認めなかった。これらの障害部位の内訳は、明らかな脳損傷を認めなかった 3 例と、右側頭葉損傷例 1 例、右前頭葉損傷例 1 例であった。

2 追跡調査の結果

40 例の対象患者のうち、21 例で半年後から 2 年後までの追跡調査を行った。追跡調査は半年後までしか解析に耐えうるデータの数が少ないため、今回は半年後のデータの結果を以下に述べる。また、前頭葉機能結果は、追跡調査の結果が解析に耐えうる数でなかった為、データとして載せることが出来なかった。

(a) 21 例の半年後の、記憶障害の結果は以下に述へるとおりである。

(1) 半年後 全般性記憶障害を認めた症例 1 例

(2) 半年後 言語性記憶障害を認めた症例 4 例

(3) 半年後 記憶障害を認めなかった症例 16 例

て少数では記憶障害が残存したか、多くの症例では記憶障害は消失した。

(b) 21 例の半年後の、言語障害の結果は以下に述へるとおりである。

(1) 半年後 言語障害を認めた症例 1 例

(2) 半年後 言語障害を認めなかった症例 20 例

3 初期調査時から 追跡調査時までの変化と脳損傷部位との関係

(a) 記憶障害

(1) 6 ヶ月後の追跡調査時に全般性記憶障害を認めた 1 例は、初期評価時にも全般性記憶障害を認めていた。この症例の脳損傷部位は、左前頭葉硬膜外血腫と頭頂葉挫傷巣であった。

(2) 6 ヶ月後の追跡調査時に、言語性記憶障害を認めた 4 例は初期評価時の記憶障害のパターンにより、以下の 2 つに分類することが出来た。

・**3 例** 初期評価時にも言語性記憶障害を認めており、改善が認められなかった。

これらの症例の脳損傷部位は、1 例が脳梁膨大部の慢性軸索損傷、1 例が左前頭葉から側頭葉に及ぶ損傷と、右前頭葉の損傷、また 1 例は両側側頭葉と左前頭葉の挫傷巣であった。

・**1 例** 初期評価時に、全般性記憶障害を認めており、半年で視覚性記憶障害の改善は認められたか、言語性記憶障害の改善を認めなかった症例

この症例の脳損傷部位は、左前頭葉から側頭葉にかけての挫傷巣であった。

(3) 記憶障害を認めなかった症例 16 例の内訳

7 例 初期評価時に、記憶機能障害を認めなかった症例

4 例 初期評価時に、全般性記憶障害が認められた症例

3 例 初期評価時に、言語性記憶障害が認められた症例

2 例 初期評価時に、視覚性記憶障害が認められた症例

全般性記憶障害の回復が認められた4症例の、脳損傷部位は、2例は両側前頭葉の損傷、1例では右側頭葉から島にかけての損傷(右前頭葉～側頭葉で糖代謝の低下を認めた)1例はび慢性軸索損傷であった。

言語性記憶障害の回復が認められた3例では、それぞれ左側頭葉損傷の1例と、左側頭葉脳内血腫を認めた1例、左後頭葉脳挫傷を認めた1例であった。

視覚性記憶障害を認めた2例では、それぞれ右前頭葉脳挫傷、左後頭葉脳挫傷、左前頭葉硬膜下血腫の1例と、右前頭葉から側頭葉にかけての脳挫傷の1例であった。

(b) 言語障害

(1)6ヵ月後の追跡調査時に、言語障害を認めた症例 1例

この症例の損傷部位は左前頭葉硬膜外血腫、頭頂葉脳挫傷であった。

(2)6ヶ月後の追跡調査時に、言語障害を認められなかった症例 20例の内訳

4例初期評価時に、言語障害が認められた症例

16例初期評価時に、言語障害が認められなかった症例

言語障害が認められた症例の脳損傷部位は、MRI上は認められず、SPECTで両側側頭葉内側面の血流低下を認めた1症例と、右前頭葉から側頭葉にかけての脳挫傷の1症例、両側前頭葉のDAIの1症例とMRI上で所見が認められなかった蘇生後脳症の1症例であった。

D 考察

頭部外傷は、本邦では交通事故によるものも多く、また若年男性が受傷することが多いことも知られている。救急医療がより早く効果的に行われることになったこと、専門病院、脳神経外科治療の進歩に伴い、生命予後は改善している。しかし、頭部外傷後に身体的には問題がなく、日常生活上のトラブルも少ない軽症例で、

本人だけでなく、周囲のものも障害の存在に気づかず、比較的容易に社会復帰するものの、仕事上のミスが多かったり、対人関係のトラブルにより、社会生活への適応が困難である症例や、また、人柄が変わったり、知的能力の低下という障害が残り、社会的予後が必ずしも良好でないという症例もあり、いわゆる高次脳機能障害が問題になりつつある。

過去の研究から、頭部外傷による高次脳機能障害には、注意障害・記憶力障害が大きく影響することが示唆されている。とりわけ言語性記憶障害は社会生活に及ぼす影響が大きく、社会復帰を目指す上で大きな問題となることか指摘されている。

我々の今年度の調査結果においても昨年までの結果と同様の結果が得られた。すなわち、今回の調査では、今までに引き続き両側半球損傷例と左半球損傷例が多かった。また高次脳機能障害としては言語性記憶障害を有する例が多かった。左半球に損傷が限局した症例ではほぼ全例で言語性記憶障害を認め、右半球に限局した脳損傷例では左半球脳損傷に比較すると高次脳機能障害を認めない症例を多く認めた。両側性の障害例では、全般性記憶障害を認める症例を多く認めた。

追跡調査についての過去の報告からは、頭部外傷における言語性記憶障害回復の困難な要因として、左半球前半部の挫傷や、側頭葉内側面の損傷、びまん性軸索損傷が挙げられている。今回我々の調査でも半年後に記憶障害の改善しなかった例では、左前頭葉の損傷が認められ、同部位か回復しかたい記憶障害に関連していることか示唆された。しかし、記憶障害の回復か認められた群で、明らかな受傷部位との関連は認めら

れなかった。

脳外傷における認知機能障害に対する治療的アプローチは、患者に自らの障害の認識を促し、その障害に対する代償方法を見つけ、代償的行動を獲得させることであるとされているか、実際にはかなり困難といえる。これは、脳外傷において、患者本人の認知障害関する自覚が低下している場合、いわゆる病識か低下する場合が多い為である。過去の研究からも、同様の知見か得られている。今回の我々の研究でも、追跡調査時に事故後存在していた記憶障害か改善したり、事故直後から記憶障害を認めなかった症例の中に、前頭葉機能障害か残存している症例か認められた。これらの症例の中には、日常生活に戻った後に、病識にかける行動をとったり、自発性の低下による社会生活への支障か出てきている症例か認められている。前頭葉機能障害の追跡調査の結果数か少ない為に、はっきりしたことは述べられないか、印象として、頭部外傷後の記憶障害か追跡調査時に改善した症例の中で、前頭葉機能障害のみか残存し、日常生活上の支障になる症例か存在していることか考えられた。

E 結論

今回の我々の調査では、頭部外傷例では左半球損傷か多いこと、初期評価

時に言語性記憶障害が多いことか示された。また、前頭葉を含む左半球前半部の損傷か、回復しかたい言語性記憶障害と関連している可能性があることか示唆された。

今後、更なる症例の蓄積による受傷部位と高次脳機能障害の傾向についての確認が必要であり、追跡調査においても同様に症例の蓄積と、認知機能障害に対する病識との関連などを含めた明確な回復過程の調査が必要である。

F 研究発表

1 論文発表 なし

2 学会発表

第21回日本痴呆学会『高次機能障害を主症状とする頭部外傷例の病像解析』
大阪大学大学院精神医学講座 神経心理研究室八田直己、正木慶大、荻野淳、三好紀子、Doronbekov Talant K、徳永博正、数井裕光、他尻義隆、西川 隆、武田雅俊

G 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

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」)

「中枢神経損傷時のストレス応答防御メカニズムの研究」

分担研究者 米田託成

大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻ポストゲノム疾患解析学講座
プロセッシング機能形態分野

研究要旨 中枢神経細胞が損傷を受けた時、その損傷という刺激及び損傷に伴って生じる細胞環境の変化に対して適応もしくは応答するべく細胞内では様々な反応が起こる。我々は細胞内で見られるこれら反応に着目し中枢神経損傷時の細胞応答、特に細胞内小器官が関与する細胞ストレス防御機構に関する研究を行った。本年度得られた結果は神経損傷時おこる環境変化(再生のための代謝亢進、神経細胞への酸素や栄養の供給が絶たれたことによる蛋白代謝異常)に反応しておこる細胞防御機構の新たな分子機構を明らかにしたものである。この分子機構はストレス負荷時にストレス防御機構を活性化するか、それともストレス応答性細胞死に切り替えるのかを決定する細胞応答のスイッチングに関与すると考えられるものであった。今後はこの成果を元に中枢神経細胞の損傷時および機能回復過程における神経細胞内ストレス応答機構に関する研究を進め、その分子機構を明らかにしていく。平行してこれまでに同定した分子機構をもとにして、そのストレス防御機構に人為的な機能欠損を引き起こしたり、機能亢進を誘導することで中枢神経機能回復へ与える影響を検討し治療法開発への手かかりを探る。特にターゲットとするのはストレス負荷以前に軽度のストレスを与えておく事でストレス応答性が高まるという現象を利用し神経障害時に応答する防御機構を活性化する刺激を障害と同時に与える事で神経機能回復を促進するかどうかを試みる。

A 研究の目的

脳や脊髄など中枢神経が、外傷や出血・梗塞により損傷を受けたとき神経障害が出現すれば通常治癒しない。その理由

のひとつとして、大人の中枢神経では十分な神経新生がおこらず、損傷された組織を修復する力が不十分であることかあげられる。此に対して近年神経細胞の移植や神経幹細胞の移植などによる損傷神経