

- Ueda T, Sugimoto H: Surgical versus radiologic management of cervical necrotizing fasciitis and descending necrotizing mediastinitis. *AJR* 2004, 182: 1433-1449.
6. Matsushima A, Ogura H, Koh T, Fujita K, Yoshiya K, Sumi Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Hepatocyte growth factor in polymorphonuclear leukocytes is increased in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma* 2004, 56: 259 - 264.
 7. Matsushima A, Ogura H, Fujita K, Koh T, Tanaka H, Sumi Y, Yoshiya K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: Early activation of gammadelta T lymphocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Shock*. 2004, 22:11-15.
- (分担研究者)
1. Miyata S, Mori Y, Fujiwara T, Ikenaka K, Matsuzaki S, Oono K, Katayama T, and Tohyama M. Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. *Brain Res Mol. Brain Res.*, 2004 (in press)
 2. Miyata S., Mori Y., Fujiwara T., Ikenaka K., Matsuzaki S., Oono K., Katayama T., and Tohyama M. Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. *Brain Res Mol. Brain Res.* (in press)
 3. Doronbekov TK, Tokunaga H, Ikejiri Y, Kazui H, Hatta N, Masaki Y, Ogino A, Miyoshi N, Oku N, Nishikawa T, Takeda M: Neural basis of fear conditioning induced by video-clip: a PET study. *Psy Clin Neurosci* (in press).
 4. Kazui H, Matsuda A, Hirono N, Mori E, Miyoshi N, Ogino A, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M: Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press)
 5. Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, Sakihara K, Izumi H, Imaoka H, Hirabuki N, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S: Spatio-temporal distribution in gamma oscillations related to somatosensory processing. *Neurol Res* (in press)
 6. Hamada K, Ueda T, Higuchi I, Inoue A, Tamai N, Myoi A, Tomita Y, Aozasa K, Yoshikawa H, Hatazawa J: Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased uptake in early and delayed PET imaging. *Skeletal Radiol.* (in press)
 7. Aoki T, Tsuda H, Takasawa M, Osaki Y, Oku N, Hatazawa J, Kinoshita H: The effect of tapping finger and mode differences on cortical and subcortical activities: a PET study. *Exp Brain Res.* (in press)
 8. Akiyama C, Yuguchi T, Nishio M, Tomishima T, Fujinaka T, Taniguchi M, Nakajima Y, Kohmura E, Yoshimine T: Src family kinase inhibitor PP1 reduces secondary damage after spinal cord compression in rats. *J Neurotrauma* 2004, 21: 923-931.
 9. Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifuji S, Yoshimine T: Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *NeuroImage* 2004, 23: 46-53.
 10. Kato A, Fujimoto Y, Taniguchi M, Hashimoto N, Hirayama A, Kinoshita M, Baba T, Maruno M, Yoshimine T:

- Volumetric thermal devascularization of large meningiomas. *J Neurosurg* 2004,101: 779-786.
11. Saitoh Y, Eguchi Y, Nakahira R, Yasuda K, Moriuchi S, Yoshimine T, Boileau G: Controlled secretion of beta-endorphin from human embryonic kidney cells carrying a Te-on-beta-endorphin fusion gene. *Mol Brain Res* 2004, 121:151-155.
 12. Toyota S, Takimoto H, Karasawa J, Kato A, Yoshimine T: Evaluation of cardiac sympathetic nerve function by myocardial ¹²³I-mataiodobenzyl-guanidine scintigraphy before and after endoscopic sympathectomy. *J Neurosurg* 2004, 100: 512-516.
 13. Fujimoto Y, Kato A, Taniguchi M, Maruno M, Yoshimine T: Meningioma arising from the trigeminal nerve. A case report and literature review. *J Neuro-Oncol* 2004, 68: 185-187.
 14. Hatazawa J, Shimosegawa E, Osaki Y, Ibaraki M, Oku N, Hasegawa S, Nagata K, Hirata Y, Miura Y: Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. *Stroke* 2004, 35: 2117-2122.
 15. Takasawa M, Murase K, Oku N, Kawamata M, Nagayoshi M, Imaizumi M, Yoshikawa T, Osaki Y, Kimura Y, Kajimoto K, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J: Spectral analysis of ^{99m}Tc-HMPAO for estimating cerebral blood flow: a comparison with H₂(¹⁵O) PET. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 243-249.
 16. Murase K, Nagayoshi M, Uenishi Y, Kawamata M, Yamazaki Y, Takasawa M, Oku N, Hatazawa J: Extraction of arterial input function for measurement of brain perfusion index with ^{99m}Tc compounds using fuzzy clustering. *Nucl Med Commun* 2004, 25: 299-303.
 17. Hosoi R, Okada M, Hatazawa J, Gee A, Inoue O: Effect of astrocytic energy metabolism depressant on ¹⁴C-acetate uptake in intact rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004, 24: 188-190.
 18. Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito H, Kanno I, Hatazawa J: PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 35-44.
 19. Osaki Y, Doi K, Takasawa M, Noda K, Nishimura H, Ihara A, Iwaki T, Imaizumi M, Yoshikawa T, Oku N, Hatazawa J, Kubo T: Cortical processing of tactile language in a postlingually deaf-blind subject. *Neuroreport* 2004, 15: 287-91.
 20. Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Matsushita K, Yoshikawa T, Takasawa M, Osaki Y, Kimura Y, Kajimoto K, Hori M, Hatazawa J: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 115-121.
 21. Imaizumi M, Kitagawa K, Oku N, Hashikawa K, Takasawa M, Yoshikawa T, Osaki Y, Matsushita K, Matsumoto M, Hori M, Hatazawa J. Clinical significance of cerebrovascular reserve in acetazolamide challenge -comparison with acetazolamide challenge H₂O-PET and Gas-PET. *Ann Nucl Med*. 2004, 18: 369-74.
 22. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, Hatazawa J, Shimosegawa E, Koyama K, Yamamoto Y: Role of positron emission tomography with

- 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. J Gastroenterol 2004, 39: 50-5.
23. Abe K, Kashiwagi Y, Tokumura M, Hosoi R, Hatazawa J, Inoue O. Discrepancy between cell injury and benzodiazepine receptor binding after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Synapse. 2004, 53: 234-239.
24. 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 β - blockers. J Am Coll Cardiol (43(2): 224-233, 2004

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
	鋤形 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行った。平成17年3月の時点で6例(重症頭部外傷3例、脳出血3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	(%)	87±5.9	76±5.1	71±2.6	66±3.1	66±3.2	66±5.1	
大腿二頭筋	(%)	88±5.2	77±5.6	71±5.6	68±7.0	66±6.6	64±9.9	
下腿前頸骨筋群	(%)	84±8.1	74±8.3	65±7.6	60±9.1	62±8.7	60±9.8	
下腿三頭筋	(%)	93±4.1	83±5.0	78±4.5	74±5.1	72±8.3	71±9.4	

平成17年3月現在7例目の測定中であり、平成17年度中には症例数を約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予定である。

同時に、意識障害患者の下肢に対して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も開始した。平成16年12月の時点で3例(5肢)が終了しており、1週間の運動(発症後1週~2週の間、1日1時間の電気刺激)で全ての部位で平均1%の萎縮に留めることに成功した(前述の通常経過では11~13%萎縮)。勿論、筋逸脱酵素の上昇や体温上昇などの有害事象は認められなかった。

Pilot studyで非常に良好な結果が得られたので、平成17年1月からは、受傷(発症)7日後から42病日の5週間にわたって下肢筋肉に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果を明らかにする研究を開始した。平成17年3月の時点で1例(2肢)が終了し、下表に示すごとく電気刺激を加えている期間(第1週~第6週)は下肢総ての部位で4%以内の萎縮に留めることに成功した。

		1	2	3	4	5	6	M±SD
大腿四頭筋	(%)	91±0.2	90±0.8	88±1.1	89±0.5	88±0.4	87±0.4	
大腿二頭筋	(%)	88±2.1	88±1.8	87±0.6	89±0.5	90±2.4	91±1.8	
下腿前頸骨筋群	(%)	90±1.6	92±1.4	90±1.0	91±0.1	91±1.9	91±1.1	
下腿三頭筋	(%)	92±0.1	92±2.3	92±0.7	93±1.4	93±1.9	94±2.6	

今回の研究結果から、我々は『廃用性萎縮による下肢筋肉萎縮は電気刺激で十分に予防できる』という手ごたえを得ており、『この方法を用いて早期から計画的にリハビリテーションを施行すれば、意識障害患者の下肢廃用性萎縮を十分に予防できる』と我々は考えている。

平成17年度の研究では、症例数を増やして我々の方法を『意識障害患者の下肢筋肉廃用性萎縮を予防する方法』として確立し、一般病院のレベルでも『意識障害患者に対する早期リハビリテーション』の一環として組み込まれることを目標とする。

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、植物状態から意識の回復した重症頭部外傷患者15例の日常生活動作(ADL)を継続的に長期間追跡調査(最低3年以上)したところ、『受傷3年後には、全例が上肢を使用することが可能であったのに対し、補助器具を用いても何とか歩行が可能な症例(自力歩行も含む)はわずか8例と約半数しかいない』ことが明らかになった。この事実は、『植物状態を呈していた患者が意識を回復しても、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、宝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 of 他動的関節可動域運動を施行した場合に、実際に、どれぐらいの期間で、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、我々が渉猟した限りでは、発症後(受傷後)何週間で何%ど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。

また、筋萎縮予防に関する pilot study として、平成15年度は他動的『自転車こぎ運動』による筋萎縮予防効果を検討したが、思うほどの成果を得ることができなかったため、今年度は断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 を行った。

B. 研究方法

【対象】

通常 of 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研究の対象患者は、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3例(23歳女性、72歳男性、72歳女性)と脳出血患者3例(56歳男性、63歳男性、68歳女性)の計6例である。

意識障害患者の下肢に対して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 の対象患者は、重症頭部外傷患者1例(63歳男性)と脳出血患者2例(65歳男性、67歳男性)の計3例である。

【方法】

意識障害患者に対して通常 of 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。

同時に pilot study として、病態の安定した第7病日から第13病日までの1週間、下肢伸側(大腿四頭筋・下腿前頸骨筋群)と下肢屈側(大腿二頭筋・下腿三頭筋群)に一日30分ずつ電氣的筋肉刺激を与えた。第7病日と第14病日に、同様にCT画像上で筋肉の断面積を計測し、他動的関節可動域運動のみを施行した患者の経過と比較した。電氣的筋肉刺激には市販されている東レアイリブ社製トレイト(図1)を使用した。これは各種スポーツ選手の筋肉増強に広く使われている機器で、体の部位によってそれぞれの筋肉特性に基づいたプログラム設定がされており、図2のように刺激したい部位に電極を貼付するだけで簡単に使用できるようにできている。スケジュールとしては、トレイトのプログラムに従って部位別モードで一部位につき、ウォームアップ3分・トレーニング25分・クールダウン2分の計30分ずつ電氣的筋肉刺激を施行した(図3)。トレーニング中は約10秒ごとに筋肉の収縮と弛緩が繰り返され、出力は外観的に筋収縮が確認できる30~40mAとした。実際には図4のように2台のトレイトを接続して1台で両下肢の同じ部位を同時に刺激したため、一日の刺激時間は60分となった。

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。6例での6週間にわたる下肢筋肉の萎縮経過を図5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10cm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10cm足底側)、下腿三頭筋(膝蓋骨から10cm足底側)はそれぞれ66±5.1%、64±9.9%、60±9.8%、71±9.4%にまで断面積が減少していた。

同時に、意識障害患者の下肢に対して電氣刺激を加え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12月の時点で3例(5肢)が終了した。1週間(第7病日~第13病日)の電氣刺激により、大腿四頭筋が99.1±0.9%、大腿二頭筋が98.9±0.6%、下腿前頸骨筋群が98.6±0.9%、下腿三頭筋が98.8±0.7%と、総ての部位で平均1%の萎縮に留めることに成功した(図6)。なお、この『電氣的筋肉刺激』の施行中及び施行直後に血圧上昇、脈拍数増加、体温上昇を認めたが、どれも軽微なものであり、患者の病態には全く影響を与えなかった。また、経過中の筋逸脱酵素の上昇も認めなかった。

Pilot study で非常に良好な結果が得られたので、平成17年1月からは、受傷(発症)7日後から42病日の5週間にわたって下肢筋肉に電氣刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果を明らかにする研究を開始し、平成17年3月の時点で1例(脳幹出血、57歳男性)での測定が終了した。図7に来院時から42病日に至る右大腿部断面CT画像の経日的推移を示す。電氣刺激を加えている期間(第1週~第6週)は下肢総ての部位で4%以内の萎縮に留めることに成功した(図8)。

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

図1

製品名 トレリート
(EMSトレーニングマシン)
発売元 東レアイリープ(株)
製造元 伊藤超短波(株)

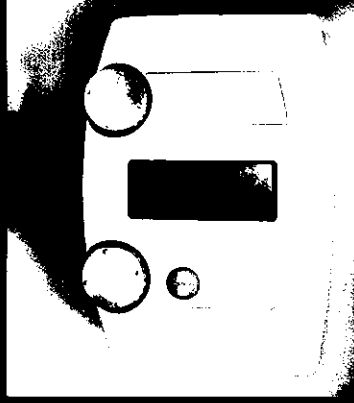


図2



図3. 下肢電氣的筋肉刺激プログラム

モード: 部位別モード
筋肉刺激時間: 一部位につき一日計30分
出力: 大腿...約40mA 下腿...約30mA

3分 ↔ 25分 ↔ 2分

ウォーミングアップ トレーニング クールダウン
(筋収縮・弛緩約10秒ごと)

図4. 電氣的筋肉刺激の実際



図5. 下肢筋肉の萎縮経過

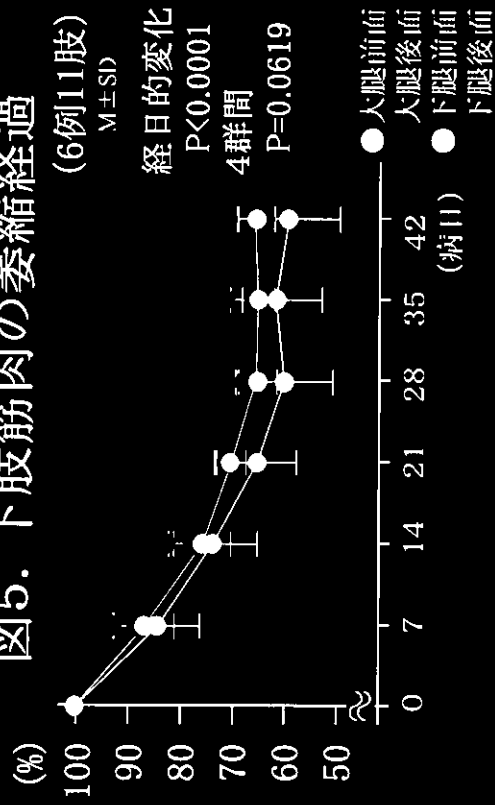


図6. 『断続的電気刺激』の筋萎縮予防効果

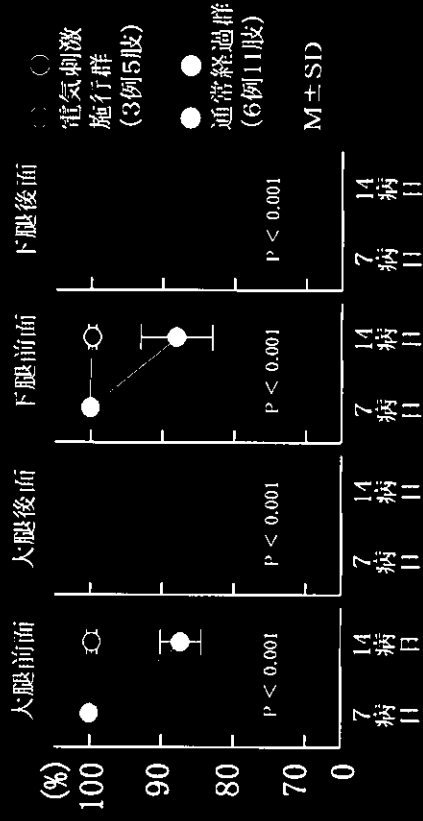


図7. 右大腿部筋肉の萎縮経過

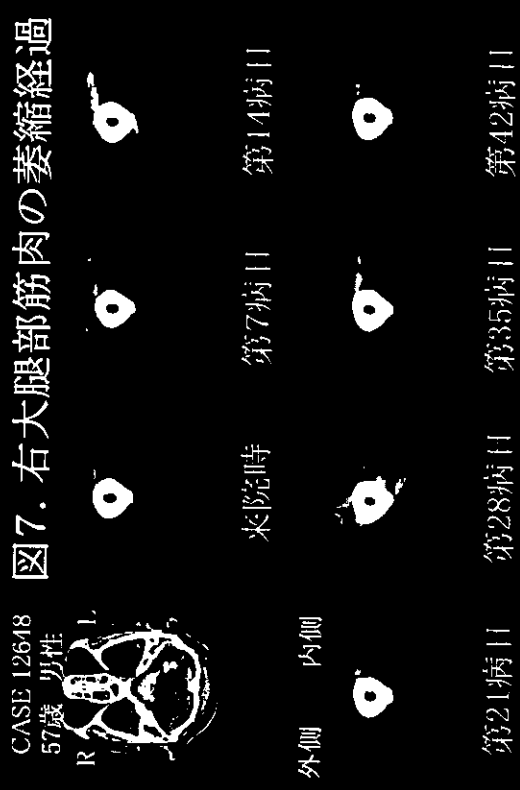
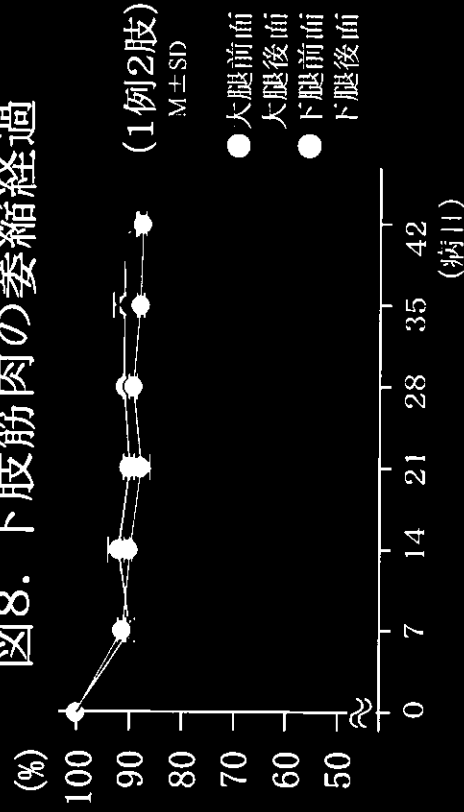


図8. 下肢筋肉の萎縮経過



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できた事実である。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が実はほとんど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ると我々は考えている。

平成 15, 16 年度の研究で、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。これは非常に由々しき事態であり、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。何らかの予防措置をとらなければいけないことは明白である。

しかし、我々が今年度に行った pilot study の結果から、『下肢筋肉に対する電気刺激』で十分に筋萎縮を予防できるという

手ごたえを我々は得た。現時点ではまだ 1 例(2肢)だけであるが、1 日わずか1時間の電気刺激を加えるだけで 5 週間(第7病日から第 42 病日)もの長期間にわたって下肢総ての筋肉で4%以内の萎縮に留めることに成功した研究結果は、『この方法を用いて早期から計画的にリハビリテーションを施行すれば、意識障害患者の下肢廃用性萎縮を十分に予防できる』との確信を我々に抱かせるのに十分な結果であった。

我々が用いている機器は、消費者団体によって安全性も確立されており、小型軽量(約 180g)で使いやすい上に、比較的安価(1 台5～6万円)で購入できる。この研究に成功すれば、患者家族が自宅の『ベッドサイド』で、『比較的安価な装置』を用いて、『簡便な方法』で、下肢の廃用性萎縮を予防する事が可能となり、下肢の筋力維持に関しては急性期から家庭まで一貫したリハビリテーションを行うことが可能となる。我々の研究成果の一部が、2005 年 3 月 25 日の朝日新聞朝刊(全国版)やアサヒ・コム(インターネット版朝日新聞)に、『電気刺激によって下肢筋肉の萎縮が予防できる』という記事で掲載されるや、同日から現在に至るも全国の患者家族や関係者から研究結果に対する問い合わせや個別の相談が殺到しており、下肢の廃用性萎縮の問題に対して人々の関心がいかに高く、かつ深刻かを示している。この分野の研究は患者の治療に直結しているので、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。筋萎縮が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。

筋萎縮の予防に関しては、『廃用性萎縮による下肢筋肉萎縮は電気刺激で十分に予防できる』という手ごたえを我々は今回の研究結果から得ており、『この方法を用いて早期から計画的にリハビリテーションを施行すれば、意識障害患者の下肢廃用性萎縮を十分に予防できる』と我々は考えている。

F. 研究発表

【論文発表】

1. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, Tajima G, Kajino K, Nakae H, Shimazu T, Tanaka H, and Sugimoto H: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. Shock (in press)
2. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Fujinaka T, Hosotubo T, Fujita K, Yamashita T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. Shock 2004, 22: 102-107.
3. 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.
4. 塩崎 忠彦:バルーンカテーテルの留置. 救命救急エキスパートナーシング. Pp70-77、2005.
5. 田崎 修、塩崎 忠彦:重症頭部外傷の急性期治療のガイドラインと診療の実際. 脳神経外科速報 15:50-57、2005.
6. 田崎 修、塩崎 忠彦:マニトール大量投与は重症びまん性脳腫脹例の予後を改善する!? 救急・集中治療 16:

1119、2004.

7. 田崎 修、塩崎 忠彦:低体温療法. 救急・集中治療 16:199-205、2004.

【学会発表】

1. Tasaki O, Shiozaki T, Inoue Y, Sugimoto H. "Risk factors for poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury" The 7st International Neurotrauma Symposium. 12th - 16th September, Adelaide, South Australia.
2. Sumi Y, Tasaki O, Shiozaki T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. "Diagnosis of posttraumatic venous sinus thrombosis with CT venography" The 7st International Neurotrauma Symposium. 12th - 16th September, Adelaide, South Australia.
3. 塩崎忠彦、田崎 修、井上 貴昭、池側 均、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽: 重症頭部外傷受傷後に植物状態を呈している患者は、いつ目を覚ますのか?. シンポジウム 第63回日本脳神経外科学会総会 名古屋. 2004年10月6, 7, 8日
4. 毛利 智好、井上 貴昭、池側 均、松嶋 麻子、田島 吾郎、田崎 修、塩崎 忠彦、田中裕、嶋津岳士、杉本壽: 意識障害患者における下肢筋肉の萎縮予防策の検討. 第28回日本神経外傷学会 2005年3月25,26日
5. 中江 晴彦、塩崎忠彦、梶野 健太郎、田崎 修、田中裕、嶋津岳士、杉本壽: 改正道路交通法(飲酒運転罰則強化)施行によって、重症頭部外傷は減ったのか? 第28回日本神経外傷学会 2005年3月25,26日
6. 田島 吾郎、井上 貴昭、吉矢 和久、

松嶋 麻子、毛利 智好、田崎 修、塩
崎忠彦、田中裕、嶋津岳士、杉本壽：
顕微分光分析システムによるスナネズ
ミ一過性前脳虚血モデルによる蘇生
後再灌流の脳表微小循環変化の測定。
第 28 回日本神経外傷学会 2005 年
3 月 25,26 日

7. 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
	鉄形 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 17 年 3 月現在、全症例で 1 年以上(最長 8 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(12 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(8 例)、③植物状態が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 5.0±5.2 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2つの新しい知見を得た。

- ① 意識が回復した後、摂食>排泄≧整容の順番で、認知に関する動作も年単位で緩徐に改善していく。
- ② 受傷から3年間全く便意を訴えなかった症例が、3年4ヵ月後に突然便意を訴えて便器で排泄できるようになった。

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いことが判明した($p < 0.01$)。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 35 症例 (平均年齢 45 ± 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:植物状態がずっと遷延する症例(15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9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、22ヶ月目、31ヶ月目、

36ヶ月目、37ヶ月目(2例)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5.0±5.2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が判明した。

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いことが判明した(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ができた。

- ① 意識が回復した後、摂食>排泄≥整容の順番で、認知能力も年単位で緩徐に改善していく(図2)。
- ② 受傷から3年間全く便意を訴えなかった症例が、3年4ヵ月後に突然便意を訴えて便器で排泄できるようになった。

②に関しては、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。

図1

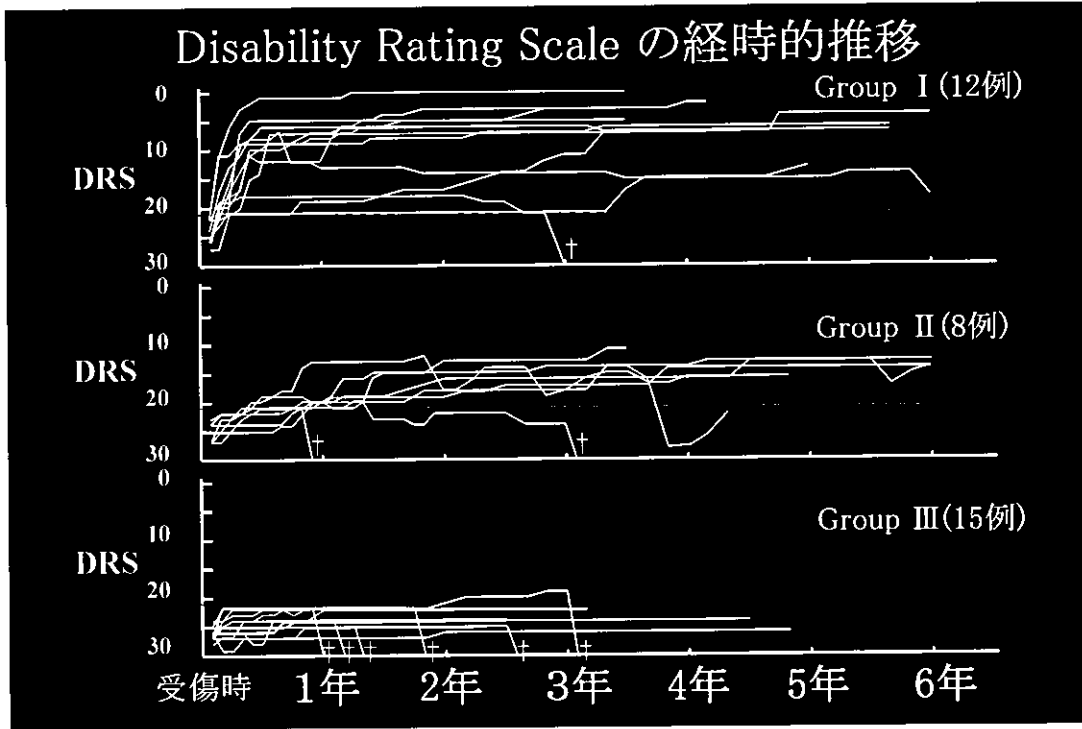
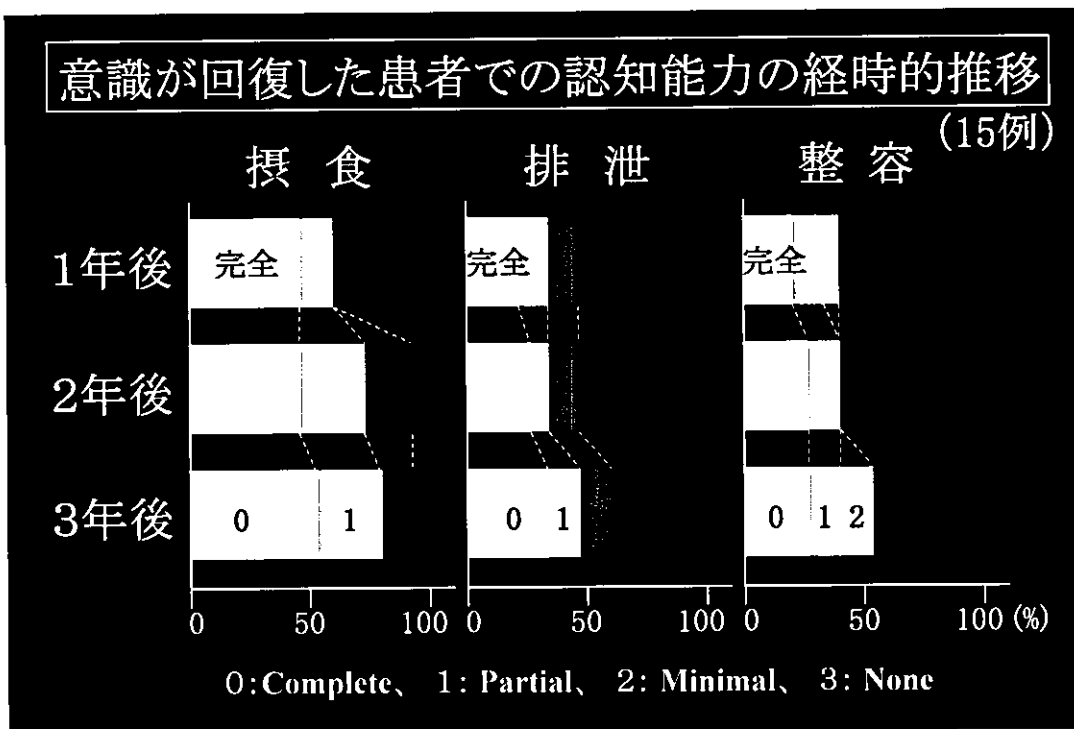


図2



D. 考察

『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、我々が重症頭部外傷後に植物状態を呈している患者の長期追跡調査を行ってみると、今までの医学的常識を根底から覆す事実が次々と明らかになってきた。

まず、平成 12, 13, 14 年度の研究で『重症頭部外傷受傷1ヶ月後に植物状態を呈していても、3人のうち2人が1年以内に意識を回復すること』が明らかになった。次いで、平成 15 年度の研究では、『受傷から3年経過しても発語の認められなかった7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と』と『1例が受傷から2年後に意識を回復したこと』が明らかになった。そして今年度(平成 16 年度)の研究では、『意識が回復した後、摂食 ≧ 排泄 ≧ 整容の順番で、認知能力も年単位で緩徐に改善していくこと』と『受傷から3年間全く便意を訴えなかった症例が、3年4ヵ月後に突然便意を訴えて便器で排泄できるようになったこと』が明らかになった。これらの結果は、我々の予想を覆す大変意外な驚くべき事実であり、植物状態患者の回復に関する話が、決して夢物語などではないことが明らかとなった。

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年経過した時点で意味のある発語ができなかった7症例のうち、6例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。さらに、今年度の調査でも『受傷から3年間全く便意を訴えなかった症例が、3年4ヵ月後に突然便意を訴えて便器で排泄できるようになったこと』が確認できた。これらの事実は、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けである可能性が高いと考えられる。

今後は、今までの医学的常識や固定観念に囚われず、『中枢神経といえども長期的には回復する可能性が高いこと』を前提として、年単位での長期的な中枢神経の可塑性に関して真剣に取り組む必要があると思われる。

E. 結論

今回の研究で、『意識が回復した後、摂食 ≧ 排泄 ≧ 整容の順番で、認知能力も年単位で緩徐に改善していく』ことと、『受傷から3年間全く便意を訴えなかった症例が、3年4ヵ月後に突然便意を訴えて便器で排泄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。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。

F. 研究発表

【論文発表】

1. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, Tajima G, Kajino K, Nakae H, Shimazu T, Tanaka H, and Sugimoto H: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. Shock (in press)
2. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Fujinaka T, Hosotubo T, Fujita K, Yamashita T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. Shock 2004, 22: 102-107.
3. 塩崎 忠彦:重症頭部外傷患者に対する脳温管理(37°C、34°C、31°C). 脳神経外科速報 14:65-73、2004.
4. 塩崎 忠彦:バルーンカテーテルの留置. 救命救急エキスパートナーシング. Pp70-77、2005.
5. 田崎 修、塩崎 忠彦:重症頭部外傷の急性期治療のガイドラインと診療の実際. 脳神経外科速報 15:50-57、2005.
6. 田崎 修、塩崎 忠彦:マニトール大量投与は重症びまん性脳腫脹例の予後を改善する!? 救急・集中治療 16: 1119、2004.
7. 田崎 修、塩崎 忠彦:低体温療法. 救急・集中治療 16:199-205、2004.
- traumatic brain injury” The 7st International Neurotrauma Symposium. 12th - 16th September, Adelaide, South Australia.
2. Sumi Y, Tasaki O, Shiozaki T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. “Diagnosis of posttraumatic venous sinus thrombosis with CT venography” The 7st International Neurotrauma Symposium. 12th - 16th September, Adelaide, South Australia.
3. 塩崎忠彦、田崎 修、井上 貴昭、池側 均、田中 裕、島津 岳士、杉本 壽: 重症頭部外傷受傷後に植物状態を呈している患者は、いつ目を覚ますのか?. シンポジウム 第63回日本脳神経外科学会総会 名古屋. 2004年10月6, 7, 8日
4. 毛利 智好、井上 貴昭、池側 均、松嶋 麻子、田島 吾郎、田崎 修、塩崎忠彦、田中裕、嶋津岳士、杉本 壽: 意識障害患者における下肢筋肉の萎縮予防策の検討。第28回日本神経外傷学会 2005年3月25,26日
5. 中江 晴彦、塩崎忠彦、梶野 健太郎、田崎 修、田中裕、嶋津岳士、杉本 壽: 改正道路交通法(飲酒運転罰則強化)施行によって、重症頭部外傷は減ったのか? 第28回日本神経外傷学会 2005年3月25,26日
6. 田島 吾郎、井上 貴昭、吉矢 和久、松嶋 麻子、毛利 智好、田崎 修、塩崎忠彦、田中裕、嶋津岳士、杉本 壽: 顕微分光分析システムによるスナネズミー過性前脳虚血モデルによる蘇生後再灌流の脳表微小循環変化の測定。第28回日本神経外傷学会

【学会発表】

1. Tasaki O, Shiozaki T, Inoue Y, Sugimoto H. “Risk factors for poor prognosis in patients with severe

2005年3月25,26日

7. 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」)

「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}FDG)による悪性腫瘍イメージングに用いられている。一方、本装置による脳ブドウ糖代謝の定量測定は行われていない。本装置の脳ブドウ糖代謝定量測定における測定精度を検討するため、健常被験者 4 例(男性4例、平均年齢 22.8 ± 1.9 才)に、本装置と脳血流代謝測定装置としての golden standard である PET を用いて脳ブドウ糖消費量の定量測定を行った。Hybrid PET での脳ブドウ糖消費量定量値は PET での定量値と比較すると約 10~23%低値であったが、PET と Hybrid PET で測定した脳ブドウ糖消費量定量値の間には比較的良好な正相関が認められた。

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。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、てんかんなど中枢性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}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。本装置の脳ブドウ糖代謝定量測定における測定精度を検討するため、健常被験者に、本装置と脳血流代謝測定装置としての

golden standard である PET を用いて脳ブドウ糖代謝の定量測定を行った。

B. 研究方法

健康被験者 4 例（男性 4 例、平均年齢 22.8 ± 1.9 才）に対して 5 時間以上の絶食後に ^{18}F FDG 111MBq を静注した。Arterial input curve を求めるために静注と同時に橈骨動脈より動脈血サンプリングを開始した。静注後 50 分から 10 分間 PET 装置 Headtome V/SET 2400 system (Shimadzu Co, Ltd) にて、静注後 70~110 分後から 30 分間 Hybrid PET 装置 VERTEX Plus MCD (ADAC Laboratories, Milpitas, CA) にて撮像を行った。PET では外部線源による測定に基づく吸収補正を行い、Hybrid PET では仮想的線源計数による Chang の吸収補正法を用いた。脳ブドウ糖消費量は、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 ($K_1=0.102$, $k_2=0.130$, $k_3=0.062$)、lumped constant (0.42) を用いて計算した。

C. 研究結果

1. PET での脳ブドウ糖消費量定量値と比較すると、Hybrid PET での定量値は約 10~23% 低値であったが、PET と Hybrid PET で測定した脳ブドウ糖消費量定量値の間には比較的良好な正相関が認められた ($r=0.759$) (図1)。
2. 局所での検討を行うと、視床や橋では Hybrid PET での脳ブドウ糖代謝

定量値は、PET に比較して有意に低値であった ($p<0.05$)。 (図2、3)。

D. 考察

Hybrid PET での脳ブドウ糖消費量定量値は PET と比較すると、約 10~23% 低値であったが、これはふたつの検出器間での感度や散乱線の影響の違いなどに起因するものと考えられる。今回の検討では、放射性薬剤を比較的少量で投与したが、これは Hybrid PET の検出器の時間分解能を考慮したためであり、装置の特性を加味したうえで撮像を行うことで十分な測定精度を確保することが可能と考えられた。局所での検討においては、Hybrid PET では視床や橋といった脳の深部での脳ブドウ糖消費量が PET と比較して有意に低値であった。Fukuchi ら (Am J Neuroradiol 21: 99-104, 2000) による脳ブドウ糖消費量の半定量的測定を PET と Hybrid PET で比較した検討でも、同様の結果が示されている。脳の深部における Hybrid PET と PET の測定値の違いは、吸収補正法の違いに依存しているものと思われる。前者は仮想的線源計数を用いて吸収補正するのに対して、後者は外部線源による測定に基づく吸収補正を行っている。したがって、測定装置の違いによる局所的な測定値の違いを理解することが重要であると考えられた。

E. 結論

Hybrid PET による定量的脳ブドウ糖代