

図5

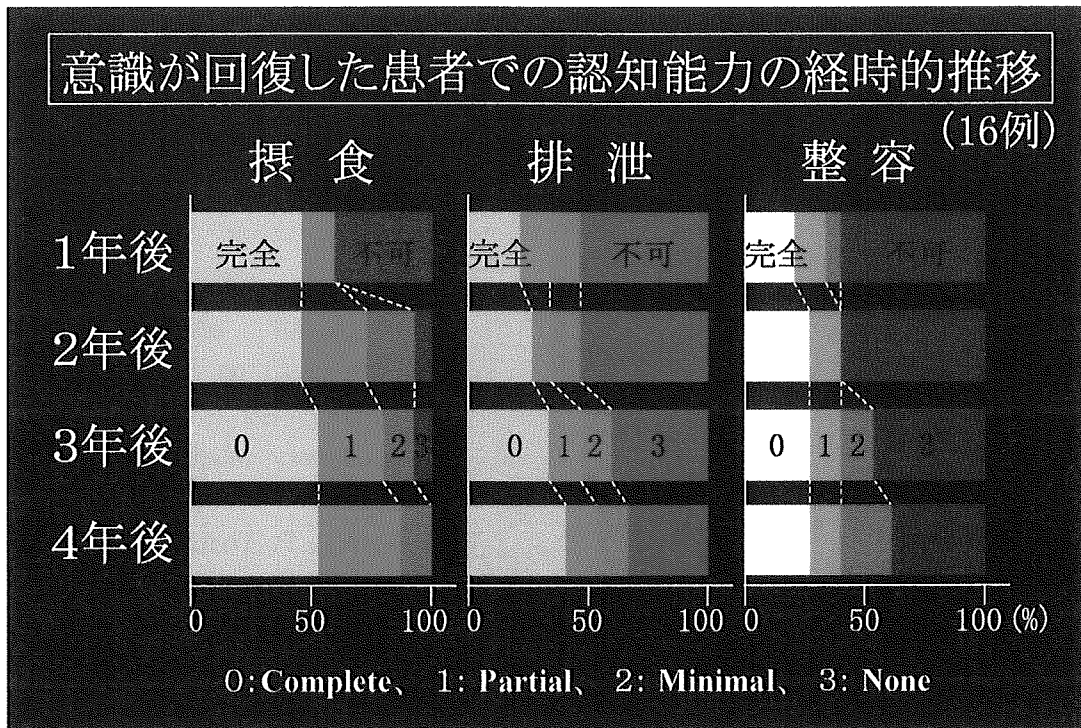
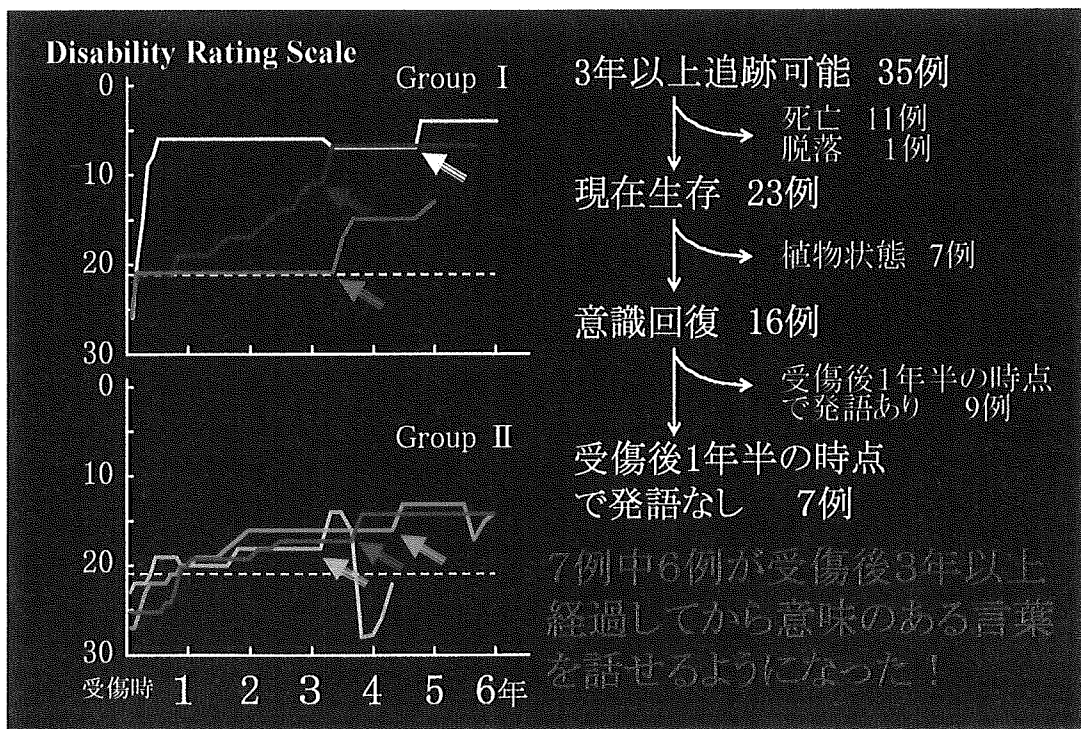


図6



## F. 研究発表

### 論文発表

(主任研究者)

1. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, et al: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock* 23: 406-410, 2005.
2. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, Fujinaka T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. *J Neurotrauma* 22: 1411-1418, 2005.
3. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Yoshiya K, Matsushima A, Sumi Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006, 60:126-133.
4. Nishino M, Tanaka H, Ogura H, Inoue Y, Koh T, Fujita K, Sugimoto H: Serial changes in leukocyte deformability and whole blood rheology in patients with sepsis or trauma. *J Trauma* 2005, 59: 1425-1431.
5. Nakamori Y, Ogura H, Koh T, Fujita K, Tanaka H, Sumi Y, Hosotsubo H, Yoshiya K, Irisawa T, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: The balance between

expression of intranuclear NF-kappaB and glucocorticoid receptor in polymorphonuclear leukocytes in SIRS patients. *J Trauma* 2005, 59: 308-314.

6. Inoue Y, Seiyama A, Tanaka H, Ukai I, Akimau P, Nishino M, Shimazu T, Sugimoto H: Protective effects of a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on lipopolysaccharide-induced acute dysfunction of the pulmonary microcirculation. *Crit Care Med* 2005, 33: 1814-1822.
7. Akimau P, Yoshiya K, Hosotsubo H, Takakuwa T, Tanaka H, Sugimoto H: New experimental model of crush injury of the hindlimbs in rats. *J Trauma* 2005, 58: 51-58.

(分担研究者)

1. Yata K, Suzuki A, Hatazawa J, Shimosegawa E, Nagata K, Sato M, Moroi J. Relationship between cerebral circulatory reserve and oxygen extraction fraction in patients with major cerebral artery occlusive disease: a positron emission tomography study. *Stroke*. 2006 37:534-6.
2. Tanaka C, Ueguchi T, Shimosegawa E, Sasaki N, Johkoh T, Nakamura H, Hatazawa J: Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction: a phantom study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006, 27: 40-45.
3. Hamada K, Ueda T, Tomita Y, Yoshikawa H, Hatazawa J. Myoepithelioma of soft tissue originating from the hand: 18F-FDG PET features. *AJR Am J Roentgenol*. 2006, 186: 270-271.

4. Fujiwara T, Mori Y, Chu DL, Koyama Y, Miyata S, Tanaka H, Yachi K, Kubo T, Yoshikawa H, Tohyama M: CARM1 Regulates Proliferation of PC12 Cells by Methylating HuD. *Mol Cell Biol.* 2006, 26: 2273-2285.
5. Shiozaki T: Hypertension and head injury. *Curr Hypertens Rep* 2005, 7: 450-453.
6. Shimosegawa E, Hatazawa J, Ibaraki M, Toyoshima H, Suzuki A. Metabolic penumbra of acute brain infarction: a correlation with infarct growth. *Ann Neurol.* 2005 57:495-504.
7. Hamada K, Ueda T, Tomita Y, Higuchi I, Inoue A, Tamai N, Myoui A, Aozasa K, Yoshikawa H, Hatazawa J: False positive (18)F-FDG PET in an ischial chondroblastoma; an analysis of glucose transporter 1 and hexokinase II expression. *Skeletal Radiol.* 2005, 1-5.
8. Nagayoshi M, Murase K, Fujino K, Uenishi Y, Kawamata M, Nakamura Y, Kitamura K, Higuchi I, Oku N, Hatazawa J.: Usefulness of noise adaptive non-linear gaussian filter in FDG-PET study. *Ann Nucl Med.* 2005, 19: 469-477.
9. Osaki Y, Nishimura H, Takasawa M, Imaizumi M, Kawashima T, Iwaki T, Oku N, Hashikawa K, Doi K, Nishimura T, Hatazawa J, Kubo T: Neural mechanism of residual inhibition of tinnitus in cochlear implant users. *Neuroreport.* 2005, 16: 1625-1628.
10. Sakaguchi M, Kitagawa K, Oku N, Imaizumi M, Yamagami H, Ohtsuki T, Matsushita K, Hougaku H, Matsumoto M, Hatazawa J, Hori M: Critical analysis of hemodynamic insufficiency by head-up tilt in patients with carotid occlusive disease. *Circ J.* 2005, 69: 971-975.
11. Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Takasawa M, Piao R, Kimura Y, Kajimoto K, Matsumoto M, Hori M, Hatazawa J: Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2005, 28: 43-49.
12. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Higuchi I, Yasui M, Seshimo I, Takayama O, Yamamoto H, Ohue M, Tatsumi M, Hatazawa J, Ikenaga M, Nishimura T, Monden M: Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005, 12: 561-569.
13. Hamada K, Myoui A, Ueda T, Higuchi I, Inoue A, Tamai N, Yoshikawa H, Hatazawa J: FDG-PET imaging for chronic expanding hematoma in pelvis with massive bone destruction. *Skeletal Radiol.* 2005, 34: 807-811.
14. 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.* 2005, 160: 375-383.
15. Suzuki T, Izumoto S, Wada K, Fujimoto Y, Maruno M, Yamasaki M, Kanemura Y, Shimazaki T, Okano H, Yoshimine T: Inhibition of glioma cell proliferation by neural stem cell factor. *J Neurooncol* 2005, 74: 233-239.
16. Inoue O, Shukuri M, Hosoi R, Amitani M, Matsuura N, Hatazawa J, Takai N: Distinct different intra-tumor distribution of FDG between early phase and late phase in mouse fibrosarcoma. *Ann Nucl*

- Med. 2005, 19: 655-659.
17. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain (in press)
  18. Wada K, Maruno M, Suzuki T, Kagawa N, Hashiba T, Fujimoto Y, Hashimoto N, Izumoto S, Yoshimine T. Chromosomal and genetic abnormalities in benign and malignant meningiomas using DNA microarray. Neurol Res. 2005, 27: 747-754.
  19. Fujimoto Y, Kato A, Saitoh Y, Ninomiya H, Imai K, Hashimoto N, Kishima H, Maruno M, Yoshimine T: Open radiofrequency ablation for the management of intractable epilepsy associated with sessile hypothalamic hamartoma. Minim Invasive Neurosurg. 2005, 48: 132-135.
  20. Kawaguchi S, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M: Information processing flow and neural activations in the dorsolateral prefrontal cortex in the Stroop task in schizophrenic patients. A spatially filtered MEG analysis with high temporal and spatial resolution. Neuropsychobiology. 2005, 5: 191-203.
  21. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, Maruno M, Nishimura T, Yoshimine T: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. Neuroimage. 2005, 25: 424-429.
  22. 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. 2005, 134: 333-337.
  23. Miyata S, Mori Y, Fujiwara T, Ikenaka K, Matsuzaki S, Oono K, Katayama T, Tohyama M: Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. Brain Res Mol Brain Res. 2005, 134: 333-337.
  24. Okuda T, Kataoka K, Kitano M, Watanabe A, Taneda M: Successful treatment of a patient with a 13-year history of post-traumatic rhinorrhea due to malabsorption of cerebrospinal fluid. Minim Invasive Neurosurg. 2005, 48: 247-249.
  25. Nakano N, Uchiyama T, Okuda T, Kitano M, Taneda M: Successful long-term deep brain stimulation for hemichorea-hemiballism in a patient with diabetes. Case report. J Neurosurg. 2005, 102: 1137-1141.

#### 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:平成15,16年度の研究により、意識障害患者(6例11肢)では、6週間の経過で大腿四頭筋、大腿二頭筋、下腿前頸骨筋群、下腿三頭筋の総てが来院時の60~70%にまで断面積が減少することを明らかにした。

平成16年度からは、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研究を開始し、平成17年度はさらに症例数を増やして検討を加えた。平成18年3月の時点で6例(10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1%以下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、有害事象は認められなかった。

1週間の電気刺激で非常に良好な結果が得られたので、今年度は受傷(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も開始した。平成18年3月の時点で2例(4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(現在3例目施行中)。

	1	2	3	4	5	6	M±SD
大腿四頭筋 (%)	87±4.7	87±4.1	86±2.9	86±3.1	86±2.7	86±1.8	
大腿二頭筋 (%)	86±3.7	87±3.3	87±2.9	89±3.1	90±3.5	91±3.6	
下腿前頸骨筋群(%)	85±6.0	87±5.4	86±5.1	87±5.1	88±4.6	89±2.9	
下腿三頭筋 (%)	88±4.9	88±4.4	88±5.0	88±5.5	89±5.3	89±5.9	

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。

### 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。平成 16 年度から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研究を開始し、平成 17 年度からは長期間電気刺激を加えた場合についての研究も開始した。

## B. 研究方法

### 【対象】

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対象患者は、重症頭部外傷患者 2 例（63 歳男性、17 歳男性）と脳出血患者 4 例（56 歳女性、57 歳男性、65 歳男性、67 歳男性）の計 6 例である。

### 【方法】

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 画面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ーブ社製トレリート（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、トレリー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 台のトレリートを接続して 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  $66 \pm 5.1\%$ 、 $64 \pm 9.9\%$ 、 $60 \pm 9.8\%$ 、 $71 \pm 9.4\%$ 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気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についての研究を行い、平成18年3月の時点で6例(10肢)が終了した。1週間(第7病日～第13病日)の電気刺激により、大腿四頭筋が  $99.3 \pm 0.9\%$ 、大腿二頭筋が  $99.9 \pm 1.9\%$ 、下腿前頸骨筋群が  $99.9 \pm 2.5\%$ 、下腿三頭筋が  $99.4 \pm 1.2\%$ と、総ての部位で1%以下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、経過中に筋逸脱酵素の一過性上昇を認めたが臨床上特に問題は生じなかった。

1週間の電気刺激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、平成18年3月の時点で2例(4肢)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(図8)。現在3例目を施行中である。

#### 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。

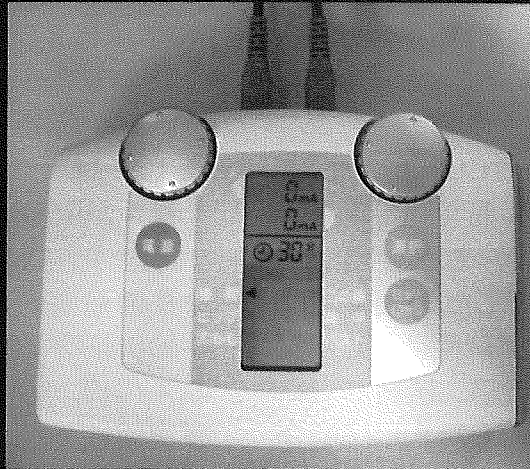
①～③までのデータが揃って初めて科学的根拠に基づいた治療法開発が可能になると我々は考えている。

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

# 図1

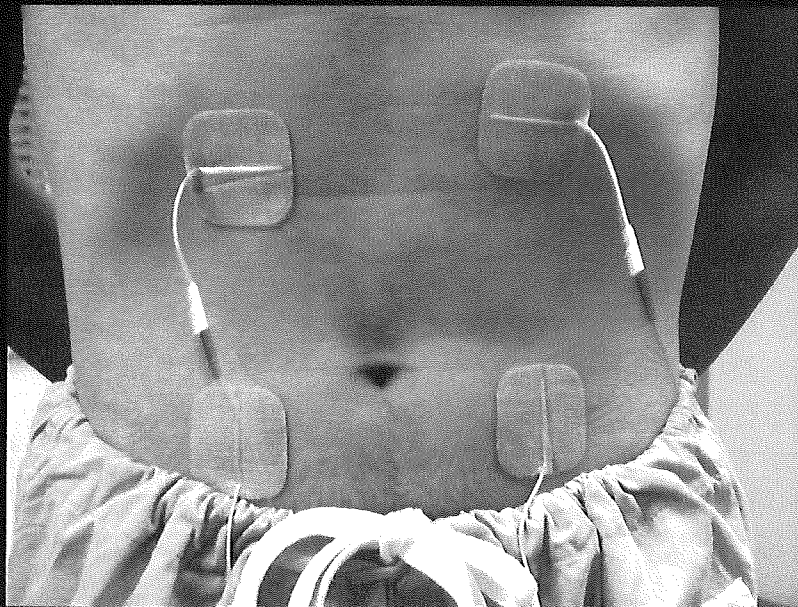
図1

製品名 トリート  
(EMSトレーニングマシン)  
発売元 東レアリーブ(株)  
製造元 伊藤超短波(株)



# 図2

図2





# 図3

## 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

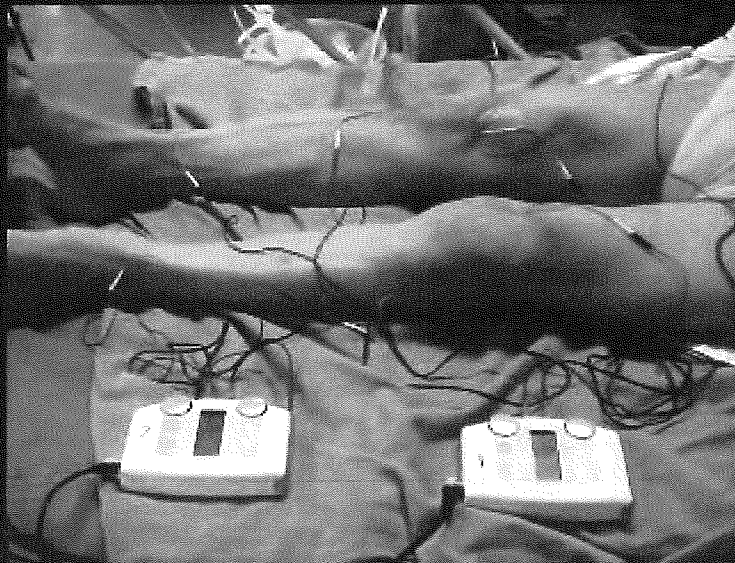


図5

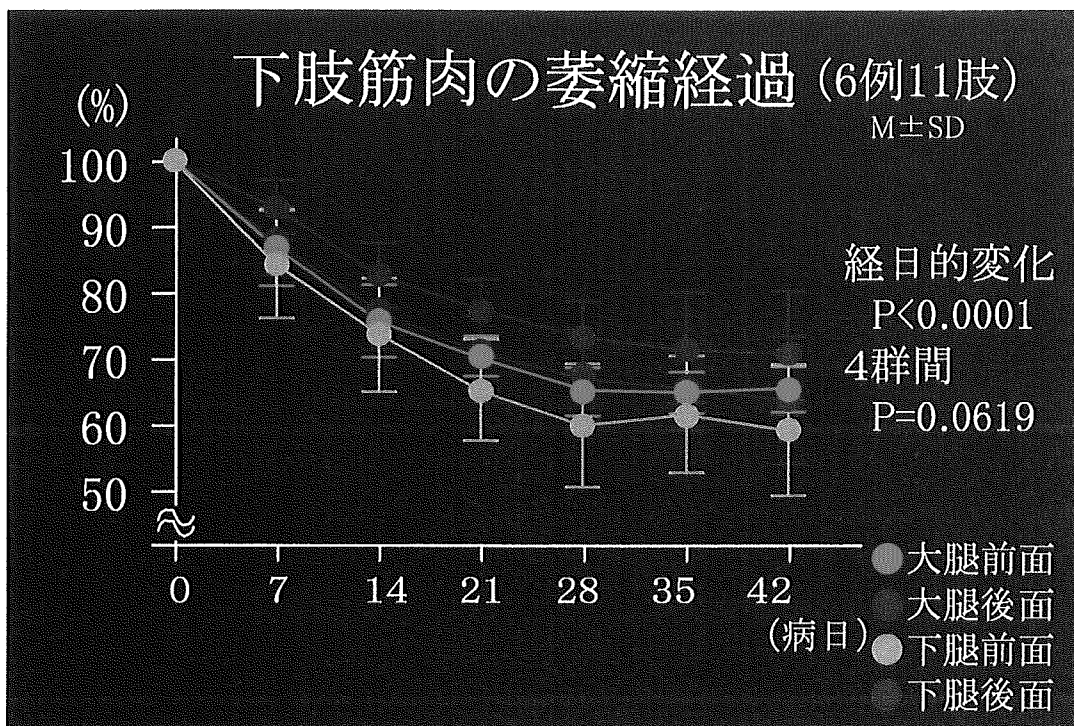


図6

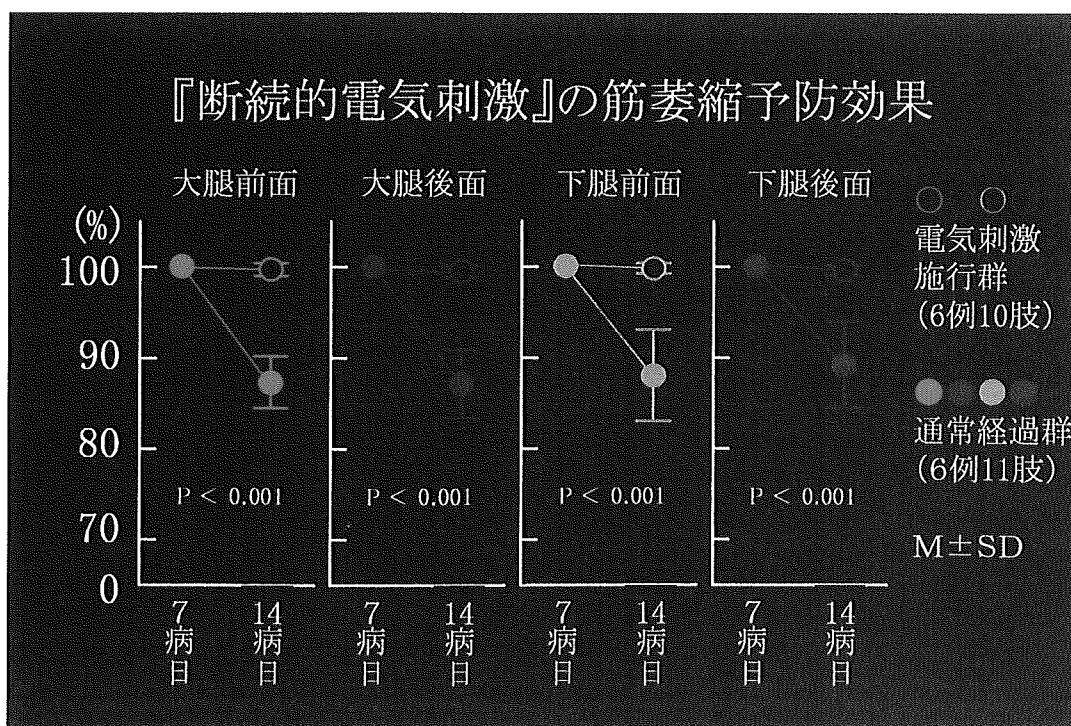


図7

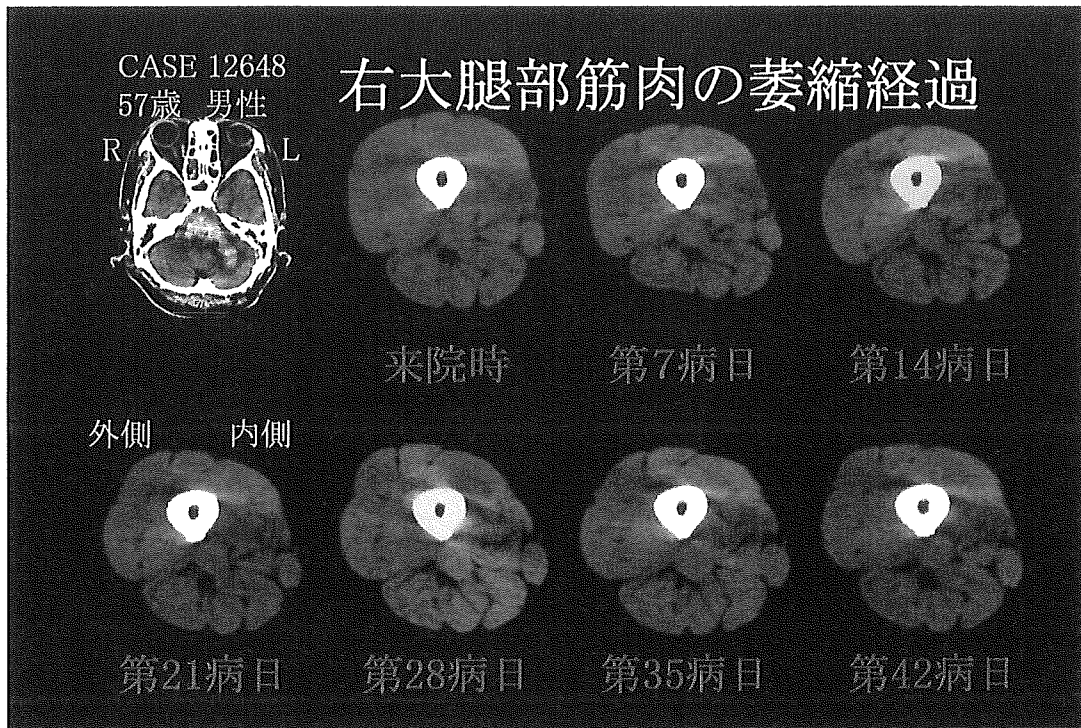
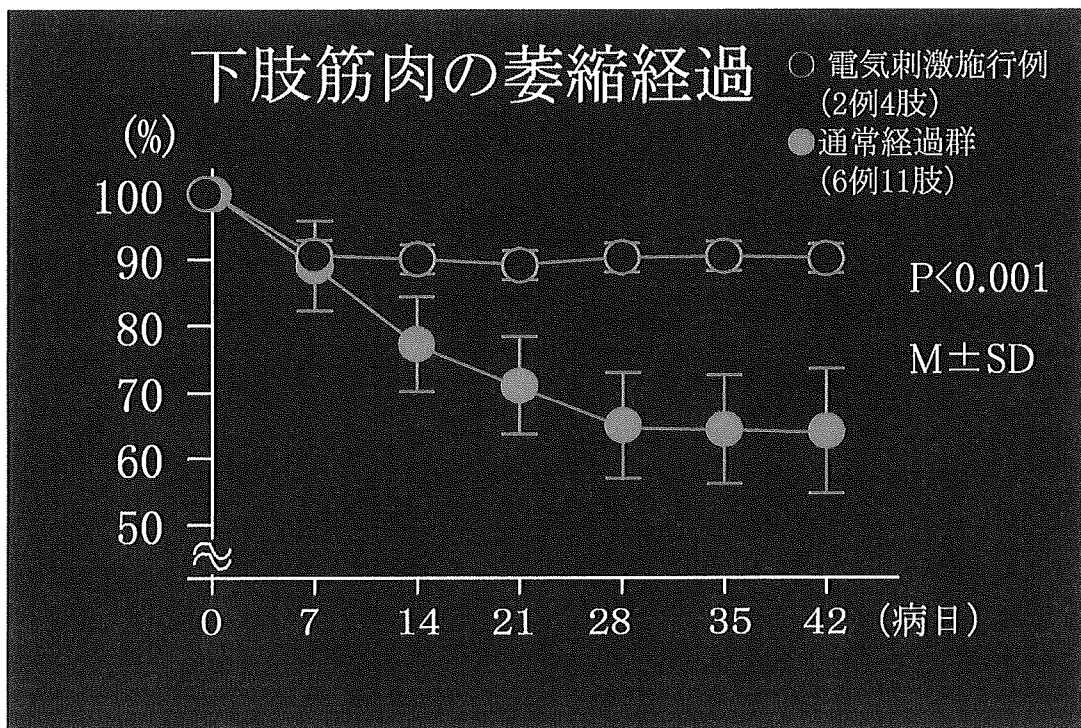


図8



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研究の結果から、『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。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。さらに今年度からは、当救命センターから転院した後も、同機器を用いて電気刺激による筋肉刺激を継続してもらい、長期的な回復に関しての追跡調査を開始した。この分野の研究は患者のQOL向上に直結するので、早急な基礎データ確立と臨床応用が望まれる。

また、意識障害患者の下肢廃用性萎縮に関する研究結果には筋萎縮性側索硬化症(ALS)の患者も注目しており、2005年3月25日の朝日新聞朝刊に我々の研究結果が掲載されて依頼、個別の相談が多数寄せられている。現在継続使用している複

数の患者からは、ALSに対しても電氣的筋肉刺激は有効ではないかという意見が寄せられている。

## E. 結論

意識障害患者の下肢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, et al: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. Shock 23: 406-410, 2005.
2. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, Fujinaka T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. J Neurotrauma 22: 1411-1418, 2005.
3. Shiozaki T: Hypertension and head injury. Curr Hypertens Rep 2005, 7: 450-453.
4. 塩崎 忠彦:救急領域のCT画像 頭部外傷. 外科治療 92:1035-1044、2005.
5. 塩崎 忠彦:敗血症の管理. 中山書店 脳神経外科学大系 5. 脳神経外科救急 pp373-377.
6. 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.

7. 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.
8. 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.

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
	鎌形 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 37 例(平均年齢 45±19、男/女=29/8)の意識回復過程を prospective に長期追跡調査した。平成 18 年 3 月現在、全症例で 1 年以上(最長 9 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(13 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植物状態がずっと遷延する症例(16 例)の 3 通りに分かれた。37 例中 21 例(60%)が受傷から 1 年以内に意識を回復し、1例は受傷から2年後に意識が回復した。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。観察期間内に死亡した症例は 11 例(30%)で、それぞれ受傷 4 ヶ月目、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)、40 ヶ月目、に感染症で死亡した。

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 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。

意識が回復した 22 例のうち、Glasgow Outcome Scale で Moderate Disability 以上のレベルにまで回復したのは 4 例(18%)だが、うち 3 例が社会復帰した。しかし、他の 18 例は意識回復後も日常生活動作は障害されており、特に下肢の運動機能が上肢に比べて著しく障害されていた。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。

#### 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 ヶ月)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 ヶ月頃)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18年3月現在、37症例で1年以上(最長9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(13例)、②Group II:受傷4～12ヶ月後にかけて徐々に意識レベルが改善して植物状態から脱却する症例(8例)、③Group III:植物状態がずっと遷延する症例(16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11例(30%)で、それぞれ受傷4ヶ月目、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)、40ヶ月目、に感染症で死亡した。しかし1年以内の死亡は3例(8%)と我々の予想よりもはるかに少なかった。37例中21例(60%)が受傷から1年以内に意識を回復し、1例は受傷から2年後に意識が回復した(図1ピンク線)。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。2年後に意識の回復した1例は、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22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4例(11%)であり、大多数の患者は意識回復後もADL(日常生活動作)が障害されていることが判明した。しかし、この4例中3例(図1水色線)が社会復帰を成し遂げることができた。これ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。3例目は33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年後には乗用車の運転も可能となった。

これらの事実は、『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っている。

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。

認知能力に関しては、意識が回復し、かつ3年以上追跡調査が可能であった16例で経時的な改善を調べた(図2)。受傷1年後の時点で経口摂取が全く不可能な患者が6例いたが徐々に改善を示し、受傷4年後には経口摂取が全く不可能な患者は皆無であった。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8例であったが、その後の1年間で改善を示した患者はおらず、8例中5例は受傷4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4年が経過した時点でも6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共に徐々に回復し、受傷後4年の時点で全患者が『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4年経過した時点でも約半数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。

3年以上追跡が可能であった35例のうち、現時点で生存しているのが23例で、植物

状態を呈している7例を除いた16例が意識を回復している。その16例から受傷後1年半の時点で意味のある発語が可能であった9例を除き、残りの7例が受傷後1年半の時点で全く発語が認められなかった。この7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『アアア』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。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!』と答えたのが始まりだった。その後、簡単な書字ができるにまで急速に回復した。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!』と突然話をしだした。これらの事実は、『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

『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, 16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17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』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。

重症頭部外傷慢性期では、医療従事者は暗中模索で治療を行い、患者家族は何の目標もなく介護を行っているのが現状である。しかし、我々の長期追跡調査によって中枢神経の長期的な可塑性が明らかになり、

介護の具体的な目標を示すことができるようになったので、暗中模索状態であった医療従事者や患者家族の眼前に明々とした希望の火を灯すことができるようになった。受傷1ヵ月後に植物状態を呈している重症頭部外傷患者の家族に、『約6割の患者が1年以内に意識を回復します』と具体的な数字を挙げて説明すると、患者家族に『目標ができたので介護に励みができます』と喜んでいただけるようになった。

また現時点では、交通事故による高度意識障害患者に対しては、症状固定(受傷後約1年)と判断されると障害程度に応じた保険金が一括で支払われる仕組みになっているが、一度に大金が支払われるために患者家族の間でしばしば諍いが生じている。しかし、我々の研究結果から年単位で回復が認められことが判明したので、「1年間に必要な金額だけを定期的に支払う仕組みにしたほうが良い」との意見が損害補償協会等で聞かれるようになった。

我々の研究結果は、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』という事実を確認することができた。この事実は、『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, et al: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. Shock 23: 406-410, 2005.
2. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, Fujinaka T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. J Neurotrauma 22: 1411-1418, 2005.
3. Shiozaki T: Hypertension and head injury. Curr Hypertens Rep 2005, 7: 450-453.
4. 塩崎 忠彦:救急領域の CT 画像 頭部外傷. 外科治療 92:1035-1044、2005.
5. 塩崎 忠彦:敗血症の管理. 中山書店 脳神経外科学大系 5. 脳神経外科救急 pp373-377.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

## 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 |

図1

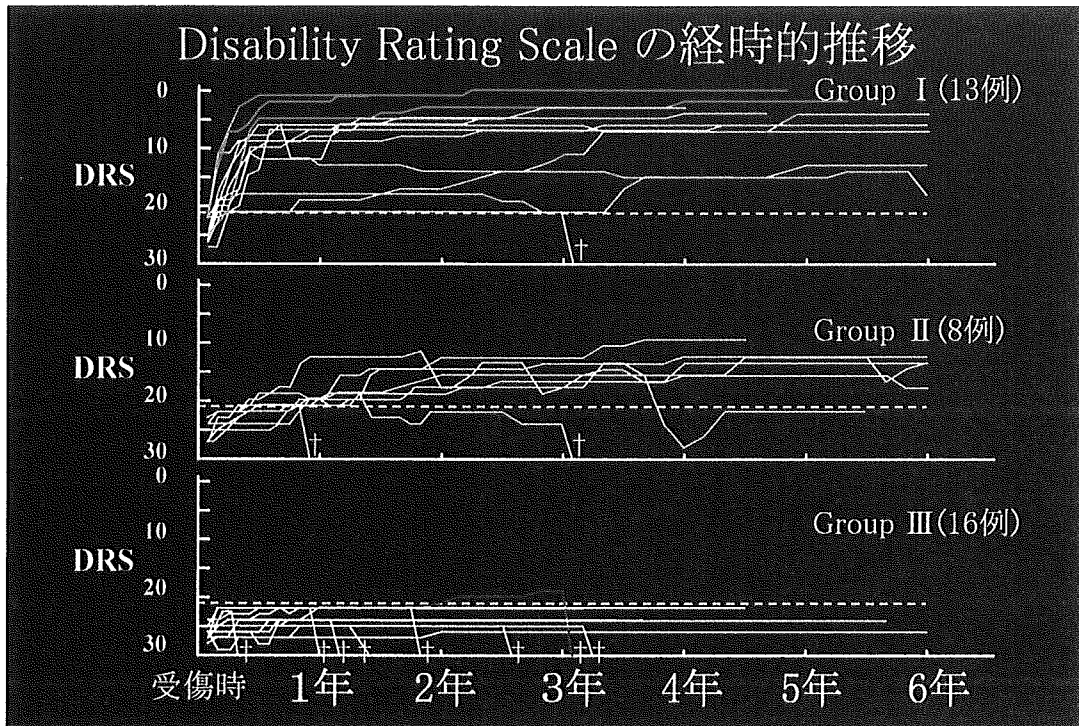


図2

