

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））

児童虐待対策における行政・医療・刑事司法の連携推進のための

協同面接・系統的全身診察の実態調査及び

虐待による乳幼児頭部外傷の立証に関する研究

## 分担研究報告書

テーマ 3：AHT病態生理学的研究

テーマ 3A：小児頭蓋内出血における病態解明

テーマ 3B：小児の頭蓋内出血、脳浮腫における病態解明；  
MRSによる神経代謝物質の解析

|       |        |  |
|-------|--------|--|
| 研究分担者 | 高橋 英城  | 東京医科大学病院 小児科・思春期科学 助教                                |
| 研究協力者 | 河島 尚志  | 東京医科大学病院 小児科・思春期科学 教授                                |
|       | 稲次 基希  | 東京医科歯科大学 脳神経機能外科 講師                                  |
|       | 山中 巧   | 京都府立医科大学 脳神経外科 講師                                    |
|       | 小谷 泰一  | 京都大学大学院 医学研究科 法医学講座 准教授                              |
|       | 相田 典子  | 独立行政法人 神奈川県立病院機構<br>神奈川県立こども医療センター 放射線科 部長           |
|       | 田上 幸治  | 独立行政法人 神奈川県立病院機構<br>神奈川県立こども医療センター 総合診療科<br>患者家族支援部長 |
|       | 宮坂 実木子 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター病院<br>放射線診療部 診療部長               |
|       | 小西 央郎  | 独立行政法人 労働者健康安全機構 中国労災病院<br>小児科 部長                    |
|       | 植松 悟子  | 国立成育医療研究センター 総合診療部 救急診療科<br>診療部長                     |
|       | 溝口 史剛  | 群馬県前橋赤十字病院 小児科 副部長                                   |
|       | 槇野 陽介  | 千葉大学大学院 医学研究院 法医学教室 特任教授                             |
|       | 小川 優一  | 東京都立小児総合医療センター 総合診療科 医員                              |

### 研究要旨

小児において、頭蓋内出血の原因は内因性から、虐待を含めた外因性のものまで幅広く存在する。その中でも、特に外因性により引き起こされた頭蓋内出血・脳浮腫の病態はさまざまな論争があり、未だ確固たる病態は確立されていない。しかし、実際には、エピソードからは想像もつかないような脳出血や脳浮腫が起きている症例は後を絶たず、治療方針も明確ではないため、命を落とすことも多い。もし、力学的エネルギーが科学的に予測可能であれば、早期治療の一助になり、治療が奏功すれば、医療費の削減に繋がり、社会的貢献も高い。また、司法においても、虐待の判断が可能になり、さらには、冤罪を防ぐこともできる。

## A. 研究目的

本研究の目的は、さまざまな要因で起こる小児の頭蓋内出血・脳浮腫がそれぞれどのような機序で脳損傷を引き起こすのかを解明し、早期診断・治療に繋げることによって、予後の改善に努めること、および、機序を解明することを通して、頭蓋内に働いた外力を科学的に証明することである。

## B. 研究方法

### ・テーマ 3A：小児頭蓋内出血における病態解明

対象患者は3歳未満の児で、性別は問わない。手術を含めた治療や検査として、血液/髄液/頭蓋内貯留液の採取・除去が必要である症例において、その検体に余剰があれば検体とする。検体はサイトカイン・アミノ酸分析・神経細胞物質について計測を行い、健常とその他疾患とを比較することにより、第三者が語ったエピソードに基づいて見積もった力学的エネルギーとの関係性を研究していく。

また、メタボローム解析を取り入れることで、新規物質同定についても同時に検索を行っていく。

### ・テーマ 3B：小児の頭蓋内出血、脳浮腫における病態解明；MRSによる神経代謝物質の解析

対象患者は、頭蓋内出血・脳浮腫を認めた2歳未満の児で、来院時より10日以内に評価した頭部MRI検査に追加して、MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy：磁気共鳴分光法) 検査を行う。

MRSの測定点は、視床と半卵円中心とする。MRSで検査する脳内神経代謝物質は、creatine (Cr), gamma aminobutyric acid (GABA), choline, N-acetylaspartate (NAA), myo-inositol (Ins), lactate (Lac), glutamine (Gln), glutamate (Glu), glutamine/glutamate complex (Glx)とする。得られたデータは匿名化したうえで、東千葉メディカルセンターないしは千葉大学大学院医学研究院法医学教室に送られ、そこで解析する。

## C. 研究経過および倫理面への配慮

人を対象とした前向き観察研究を開始するにあたり、2019年4月より、東京医科歯科大学 医学部 倫理審査委員会の承認を得るため研究計画書や研究実施体制の整備等を行なった。各共同研究施設を募り、共同研究施設のメンバーと会議を行なって、8月に倫理審査申請書類の作成を終了し、東京医科歯科大学 医学部 倫理審査委員会に申請した。

なお、MRSによる神経代謝物質の解析については、研究可能な医療機関が小児頭蓋内出血の病態解明と異なるため、テーマを分けて研究計画書を作成した。

小児頭蓋内出血における病態解明については、文書の修正を繰り返して行ない、11月18日に東京医科歯科大学 医学部 倫理審査委員会から承認を得た。その後、東京医科歯科大学に倫理審査を委託した共同研究施設および自施設で倫理審査が承認された施設は本研究を開始した。自施設における倫理審査が終了していない共同研究施設も、その多くは倫理審査に入っている。

現状は、東京医科歯科大学に倫理審査を委託した施設が5施設(兵庫県立尼崎総合医療センター、大阪急性期・総合医療センター、労働者健康安全機構中国労災病院、神奈川県立こども医療センター、愛仁会高槻病院)、自施設の倫理審査で承認を得た施設が4施設(京都大学、北九州市立八幡病院、京都府立医科大学、東京医科大学)となっている。

MRSによる神経代謝物質の解析については、各共同研究施設の異なったMRSデータをどのように解析するのか、どう整合性をとっていくのかなど問題が多く、計画書を作成するのに時間を要し、年度を跨いだが、2020年5月25日に東京医科歯科大学 医学部 倫理審査委員会で承認された。今後は、共同研究施設における倫理審査を促していくと同時に、東京医科歯科大学に倫理審査を委託している施設に関しては、症例を募っていく予

定である。

#### D. 考察

研究結果より、頭部外傷の力学的エネルギーが回転性なのか、直達性なのかを判断できる可能性が示唆されれば、それを実証するため動物実験を行なって証明していく。

これらの研究成果により、第三者目的がない外傷でも、力学エネルギーを予測することができ、病態に合った治療を選択すること（たとえば、回転エネルギーの要素が強ければ、脳浮腫を早期に起こす可能性があり、外科的処置を含めた浮腫改善の治療の選択を行なえるなど）ができるようになる。

また、回転性エネルギー外傷としては、AHT等の虐待が鑑別に挙がるものの、なかなか真相がわからないことが多い。受傷機序の鑑別診断が可能になれば、冤罪をなくすことにも寄与する。

#### E. 結論

小児頭部外傷において、その受傷機序が虐待か否かは、司法においても争点となるが、現在はまだ、科学的に完全に証明できないことが多い。この研究で大きな進展があれば、被害児の治療方針や司法における論争に大きく貢献する可能性があり、社会的な経費の削減にも繋がる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし