

令和2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	田上 幸治	独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 総合診療科 患者家族支援部長
研究協力者	小島 正歳 坂井 上之 丸山 朋子	千葉大学大学院 医学研究院 法医学 放射線技師 東千葉メディカルセンター 放射線技師 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 小児科・新生児科 副部長
	小谷 泰一	三重大学大学院 医学系研究科 法医学科学分野 教授
	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 放射線診療部 放射線診断科 診療部長

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、受傷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

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

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。

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。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、症例を募ってきたが、COVID-19流行の影響もあり、症例は集まっていない。

D. 考察

小児において、硬膜下血腫やクモ膜下出血などの頭蓋内出血や脳浮腫といった頭蓋内病変の原因としては、①内因性の病態に基づき生じたもの、②内因性の血管脆弱性などにより、健常の児であれば問題にならない程度の外力で生じたもの、③外因により生じたもの、に大きく分けることができる。①としては、グルタル酸尿症I型などの代謝性疾患、白血病などの腫瘍性疾患、感染症、脳静脈洞血栓症などがある。②としては骨形成不全症などの遺伝性疾患、凝固異常症等が挙げられる。これらの疾患は易出血性により出血が引き起こされる。③の外因としては、外力により生じたもの

の他に、薬物中毒、出生時外傷、医原性損傷（腰椎穿刺など）が挙げられる。外力によって頭蓋内出血が生じる原因としては、転落・交通事故・物体との衝突・衝撃・虐待（Abusive Head Trauma: AHT/Shaken Baby Syndrome: SBS）等である。

それでは、外力の力学的分類を以下に示す。

①接触外力（直達外力）：損傷部位への接触を伴う外力

②慣性外力（介達外力）：損傷部位への接触を伴わない外力

-1：並進性加速減速運動

-2：回転性加速減速運動・角加速度減速度運動

①は直接的な外力による血管の破断であり、②は直接的に同部位に外力が加わったわけではないものの、慣性外力により血管が破断するものである。そのような慣性外力は直線的な運動時に生じる場合（②-1：典型的には衝撃を受けた部位の反対側に著しい陰圧が生じる等で、対側の血管が破断する[Contre Coup Injury]）と、回転性の運動時に生じる場合（②-2：典型的には回転方向が変わる際に血管に剪断力が働き、破断する）に分類される。なお、厳密には、構造物（脳）の重心を中心に回転する回転性加速減速運動と、構造物外の支点[首など]を中心に回転する角加速度減速度運動に分けられる。

このような外力により頭蓋内出血や一次性（外傷性）脳実質損傷が引き起こされるのだが、直達外力は脳挫傷を引き起こし、その部位の血管が損傷されて短時間で硬膜下出血が起こる。一方、介達外力は脳とその周囲の硬膜とを繋ぐ架橋静脈が引きちぎられることにより出血が起き、同時に、びまん性軸索損傷や脳実質裂傷等の一次性脳実質損傷を起こし得ると言われている。また、一次性脳実質損傷を受け、二次性脳損傷（脳浮腫・低酸素性/虚血性損傷・脳梗塞様病変）が起きると言われているが、その病態は明らかには解明されていない。特に、介達外力による受傷においては、脳

浮腫は受傷して2時間足らずで著明に出現する症例もあり、出血が物理的に脳実質を圧迫することだけでは説明がつかないことがある。

既知の論文では、生化学反応(サイトカイン・フリーラジカル・グルタミン酸・神経細胞損傷マーカー)による説、出血後梗塞による還流うっ滞による説、三叉神経が作用し血管透過性亢進による説があるが、確証を得るまでには至っておらず、明確な治療方針も確立していない。このように、小児において頭部外傷における頭蓋内病変(硬膜下血腫やクモ膜下出血、一次性脳実質損傷)の病態生理については、未だ、海外を含めて大規模なデータはない。

頭部 MRI の磁気共鳴分光法 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)は、特定の代謝物質の濃度の測定を可能にする、非侵襲的方法である。本研究では、MRS を用い、小児の頭蓋内出血、脳浮腫における脳内神経伝達物質を解析し、転落や交通外傷などの頭部外傷や乳幼児の虐待による頭部外傷(AHT)の頭蓋内病態解明を目指す。

病態が解明され、症例に合致した治療を早期に開始することが可能となれば、患児の予後を改善することもできる。さらには、司法の場でも活用され、虐待の有無を明確にすることによって、冤罪を回避することが可能であり、社会的にも貢献できる。

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、完全には医学的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法廷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