

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 年度～2011 年度

課題番号：23659844

研究課題名（和文）

軽度外傷性脳損傷後に生じる高次脳機能障害に対する多施設コホート研究

研究課題名（英文）

Cognitive Disorder after Mild Traumatic Brain Injury - Multicenter Observational Cohort Study.

研究代表者

小池 薫 (KOIKE KAORU) 京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10267164

研究成果の概要（和文）：

本研究では、軽度外傷性頭部外傷(MTBI)後に生じる高次脳機能障害に対し、世界で初めて多施設コホート研究を行った。急性期・慢性期の双方において、代表的な高次脳機能である MMSE に比して、TMT-A、TMT-B、三宅式記憶力検査では異常所見を認めるケースが多かった。また、急性期頭部 CT では 20% のみに異常所見を認めるのみで、CT での異常所見の有無と高次脳機能に相関は認められなかった。本研究より、MTBI 後の脳機能評価を行うためには MMSE および頭部 CT のみでは不十分な可能性が示唆され、他の高次脳機能検査や MRI 撮影を行って行く必要があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To the best of our knowledge, this is the first multi-center cohort analyses about cognitive disorder of patients with mild traumatic brain injury (MTBI). This study demonstrated low sensitivity of MMSE and CT imaging, which indicated that it might be that we needed to examine MTBI patients using other cognitive function test (e.g. trail-making test, memory test and word fluency test) and MRI.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：外傷外科学

1. 研究開始当初の背景

軽度外傷性脳損傷(mild traumatic brain injury; MTBI)は、頭部外傷に伴う脳損傷のうち、来院時の Glasgow Coma Scale(GCS)が 13～15 点のものと定義されているが、今までその予後に関しては大きな問題となることはないと考えられてきた。しかし、米国のイラク帰還兵に生じた MTBI のうち約 25% に記憶

障害が認められるとの報告ⁱなどから、MTBI 受傷後に発生する高次脳機能障害が決して少なくないことが認識され始めている。

ところが現状では、MTBI に対する長期的視野に立った診療はほとんど行われておらずⁱⁱ、本邦でも多くの潜在的な MTBI 患者が、適切な診断・治療を受ける機会もなく、原因不明の記憶障害や、高齢者においては認知症など

として、不自由な社会生活を余儀なく送らされている可能性が高い。さらに、当領域は救急医学・脳神経外科学・精神医学・リハビリテーション学といった多分野が関与するために、これまで、MTBI 後の高次脳機能障害に関する発生頻度やリスクファクターといった基本的な疫学的データすら得られておらず²、ハイリスク患者の選別・診断・治療法の開発は進んでいない。

MTBI の適切な診療体系を構築することは、これらの患者の予後を改善し、そこから生じる社会的損失を少なからず軽減させるであろうと予想される。そのためには基盤となる信頼性の高い疫学的研究が不可欠である。

- i. Hoge CW, et al. Mild traumatic brain injury in U. S. Soldiers returning from Iraq. N Engl J Med 2008; 358:453-463
- ii. Report to congress on mild traumatic brain injury in the united states: the National Center for Injury Prevention and Control, 2003

2. 研究の目的

本研究は、MTBI に続発する高次脳機能障害の発生に関する疫学調査を目的とした、世界初の多施設前向き研究である点、外傷および高次脳機能障害の診療にかかわる多領域の先端的な研究者が共同で行う横断的な研究である点、に学術的な特色がある。

本研究が口火となり、MTBI に関する臨床研究が国内外でスタートし、MTBI の診療体系の構築が進めば、多くの患者が未治療のまま放置されている現状が打破され、患者の予後が改善される可能性があり、大きな意義があると思われる。

3. 研究の方法

① 選択基準・研究方法：

16 歳以上の外傷性軽度脳損傷(救急外来到着

時の GCS 13 点～15 点) の患者を対象とし、多施設前向き観察研究にて行う。

② 高次脳機能評価：

全例に受傷 2 日後及び 3 カ月後に、代表的かつ簡便な神経心理学的検査である MMSE・trail-making test (A and B)・三宅式記銘力検査・言語流暢性検査を行い、高次脳機能・日常行動を評価する。

③ 参加研究組織

- ◇ 京都大学大学院 医学研究科 初期診療・救急医学分野
- ◇ 京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学・精神医学分野
- ◇ 京都大学医学部附属病院 救急部
- ◇ 国立病院機構京都医療センター 救命救急センター
- ◇ 京都第一赤十字病院救命救急センター
- ◇ 京都第二赤十字病院救命救急センター

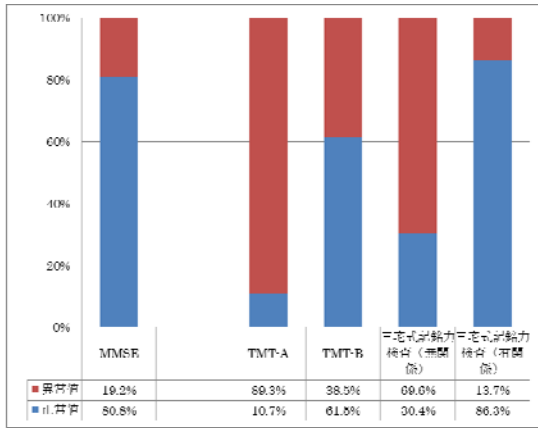
4. 研究成果

① 対象患者

4 施設における、入院加療を行った MTBI 患者 28 名に対し研究を行った。そのうち、9 名に 3 ヶ月後の高次脳機能検査を行った。

② 急性期における高次脳機能検査結果

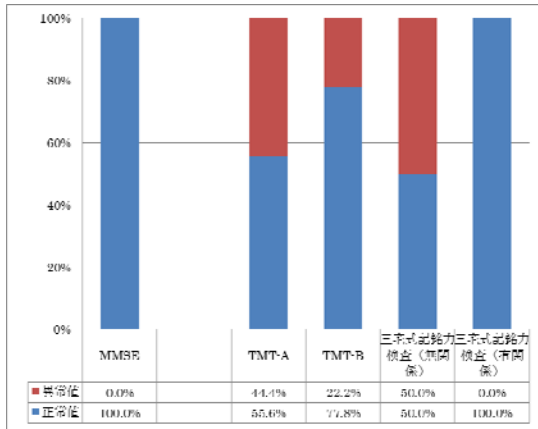
代表的な高次脳機能である MMSE にて異常所見を認めた患者が全体の 2 割に満たなかったのに比して、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査(無関係)では異常所見を多く認めた。



急性期の高次脳機能テスト

③ 慢性期における高次脳機能検査結果

MMSE では異常所見を認めた患者はいなかったが、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査（無関係）では異常所見を認めるケースを認めた。



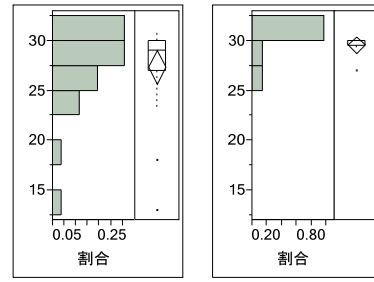
慢性期の高次脳機能テスト

④ MMSE

急性期：平均値 27.3 点（95% CI: 27.7-29.0 点）、中央値 29 点

慢性期：平均値 29.6 点（95% CI: 28.8-30.3 点）、中央値 30 点であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった（ $P=1.000$, Wilcoxon signed-rank test）。



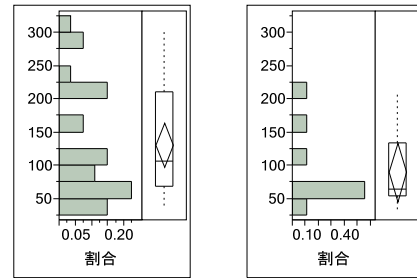
急性期（左）・慢性期（右）

⑤ TMT-A

急性期：平均値 130.5 秒（95% CI: 97.5-163.5 秒）、中央値 106 秒

慢性期：平均値 89.8 秒（95% CI: 28.8-30.3 秒）、中央値 30 秒であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった（ $P=0.7969$, Wilcoxon signed-rank test）。



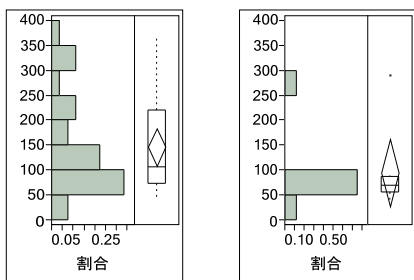
急性期（左）・慢性期（右）

⑥ TMT-B

急性期：平均値 146.7 秒（95% CI: 109.1-184.2 秒）、中央値 106 秒

慢性期：平均値 94.5 秒（95% CI: 27.1-161.9 秒）、中央値 69.5 秒であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった（ $P=0.6406$, Wilcoxon signed-rank test）。



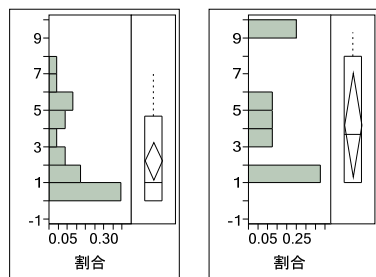
急性期 (左)・慢性期 (右)

⑦ 三宅式記銘力検査 (無関係)

急性期: 平均値 2.2 個 (95% CI: 1.2-3.3 個)、中央値 1.0 個

慢性期: 平均値 4.2 個 (95% CI: 1.3-7.1 個)、中央値 3.65 個であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった (P=0.1641, Wilcoxon signed-rank test)。



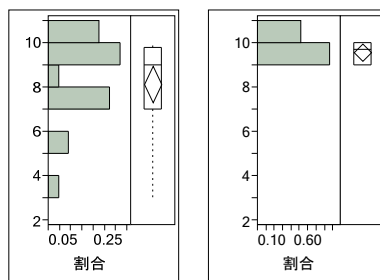
急性期 (左)・慢性期 (右)

⑧ 三宅式記銘力検査 (有関係)

急性期: 平均値 8.1 個 (95% CI: 0.4-9.0 個)、中央値 9.0 個

慢性期: 平均値 9.6 個 (95% CI: 9.2-9.9 個)、中央値 9.7 個であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった (P=0.1250, Wilcoxon signed-rank test)。



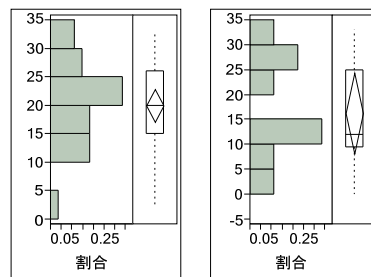
急性期 (左)・慢性期 (右)

⑨ 言語流暢性検査 (カテゴリー)

急性期: 平均値 19.9 個 (95% CI: 17.0-22.8 個)、中央値 20.0 個

慢性期: 平均値 16.2 個 (95% CI: 8.2-24.3 個)、中央値 12.0 個であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期に比し慢性期の検査結果は有意に増悪していた (P=0.0156, Wilcoxon signed-rank test)。



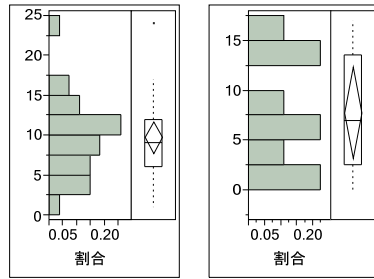
急性期 (左)・慢性期 (右)

⑩ 言語流暢性検査 (文字)

急性期: 平均値 9.7 個 (95% CI: 7.8-11.8 個)、中央値 9.0 個

慢性期: 平均値 7.8 個 (95% CI: 3.2-12.3 個)、中央値 7.0 個であった。

慢性期追跡ありの患者において、急性期と慢性期との検査結果に有意差は認められなかった (P=0.1289, Wilcoxon signed-rank test)。



急性期（左）・慢性期（右）

⑪ 急性期と慢性期の高次脳機能検査の相関について

急性期と慢性期の高次脳機能検査結果の相関について検討を行った。MMSE、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査（無関係）、三宅式記銘力検査（有関係）、言語流暢性検査（カテゴリー）については、急性期と慢性期の検査結果に有意な相関を認めた。一方で、言語流暢性検査（文字）については、急性期と慢性期の検査結果に有意な相関は認められなかった。

⑫ CT および MRI 検査と高次脳機能障害

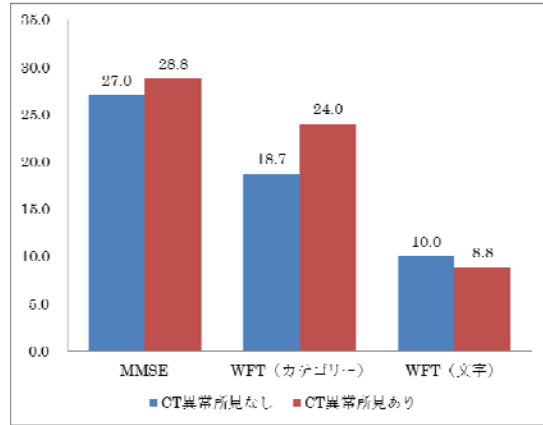
I. CT および MRI における異常所見

急性期の頭部 CT において、20%に異常所見を認めた。しかしながら、CT で明らかに異常を認めなかった患者のうち、4名に MRI を撮影したところ、3名に明らかな異常所見が認められ、MTBI における CT 検査の感度が低いことが示唆された。

II. CT 検査と高次脳機能検査結果

急性期における MMSE、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査（無関係）、三宅式記銘力検査（有関係）、言語流暢性検査（カテゴリー）、言語流暢性検査（文字）などの高次脳機能評価の結果を、急性期 CT での異常所見が「ある・なし」で比較したところ、すべての高次脳機能検査結果

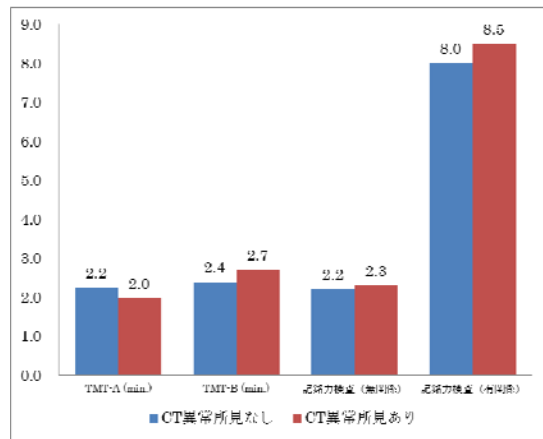
において、有意な差は認められなかった。



急性期頭部 CT における所見の有無別による急性期高次脳機能テストの結果（その1）

*注1：WFT；言語流暢性検査

*注2：いずれも有意差を認めず（Wilcoxon test）



急性期頭部 CT における所見の有無別による急性期高次脳機能テストの結果（その2）

*注：いずれも有意差を認めず（Wilcoxon test）

⑬ 考察

I. 軽度頭部外傷(MTBI)後の急性期・慢性期双方において、代表的な高次脳機能である MMSE に比して、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査（無関係）では異常所見を認めるケースが多かった。

II. MMSE、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査（無関係）、三宅式記銘力検査（有関係）、

言語流暢性検査（カテゴリー）については、急性期と慢性期の検査結果に有意な相関を認めた。一方で、言語流暢性検査（文字）については、急性期と慢性期の検査結果に有意な相関は認められなかった。MMSE は感度が低く、MMSE のみによる評価では MTBI 後の高次脳機能を過小評価する可能性が示唆された。

- III. MTBI 後の詳細な高次脳機能障害の検討を行うためには、MMSE のみならず、TMT-A、TMT-B、三宅式記銘力検査、言語流暢性検査などの検査を行って行く必要があると考えられた。
- IV. 急性期の頭部 CT では、僅か 20%にしか異常所見を認めなかった。一方、頭部 CT で明らかに異常を認めなかった患者のうち、4 名に頭部 MRI を撮影したところ、3 名に明らかな異常所見が認められることから、MTBI における頭部 CT 検査の感度が高くない可能性が示唆された。
- V. 本研究は MTBI における入院患者を対象としていたが、昨今の切迫する救急医療資源を反映し、予想より多くの MTBI 患者が入院なしに経過を見られている傾向があり、予定された症例数がエントリーできなかった。今後も本研究を継続し、MTBI 後に生じる高次脳機能障害の評価法開発に向けた基盤となるデータを収集・解析していく予定である。
- VI. また今後、さらに neuroimaging などによる情報を詳細に解析しながら、急性期の頭部 MRI 所見と高次脳機能障害の関連性などを検討し、その発生メカニズムの解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[その他]

ホームページ等

<http://kuhp.kyoto-u.ac.jp/~qqigaku/newsletter/newsletter63.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小池 薫 (KOIKE KAORU)
京都大学 医学研究科 教授
研究者番号：10267164

(2) 研究分担者

鈴木 崇生 (SUZUKI TAKAO)
京都大学 医学研究科 講師
研究者番号：40328810

上田 敬太 (UEDA KEITA)
京都大学 医学研究科 助教
研究者番号：60573079

西山 慶 (NISHIYAMA KEI)
京都大学 医学研究科 講師
研究者番号：90447970