

令和元年6月5日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10725

研究課題名(和文) 軽症頭部外傷における器質的損傷と機能的予後予測への血清バイオマーカーの応用

研究課題名(英文) Diagnosis of brain injury and functional prognosis prediction with blood biomarkers in mild traumatic brain injury patients

研究代表者

末廣 栄一 (SUEHIRO, Eiichi)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10363110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：頭部CTにて脳損傷を伴う患者では、初診時の血清D-dimer値が有意に上昇し、カットオフ値を1.7 µg/mlとすると、高い感度と特異度を示した。つまり、脳損傷ありと診断する補助としてD-dimer値の測定は有用であった。また、この値は、NSEと有意な相関を認め脳損傷の程度を示していることが示唆された。同様に組織因子とも相関を認めており、D-dimer値の上昇に組織因子が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭部外傷における脳損傷の程度を血清D-dimer値の測定にて数値化することが可能となった。また、組織因子による上昇機序を示すことにより信用性も増した。D-dimerの測定は、日本では日常的に可能な検査である。中枢神経領域の診察や画像診断は、非専門医にとっては、苦手意識もあり敬遠されがちである。D-dimerの測定は、非専門医にとっても頭部外傷の診断が容易に可能となるtoolと成り得る。

研究成果の概要(英文)：In this study, the serum values of D-dimer were investigated as blood biomarkers for detection of structural disorder in mild traumatic brain injury without CT scans. The value of D-dimer on admission was significantly higher (19.5 µg/ml vs 1.1 µg/ml) in the lesion(+) group. The sensitivity and specificity were 0.91 and 0.90 at a D-dimer cutoff of 1.7 µg/ml. Abnormal findings of higher brain function were not obtained in this study. The examinations between biomarker and function could not be performed. A significant correlation between NSE and D-dimer was seen on admittance. Furthermore, a significant correlation between soluble tissue factor and D-dimer was seen on admittance. The blood level of D-dimer accurately reflected the degree of brain tissue damage indicated by NSE levels. Our data suggest that the release of tissue factor induced by brain tissue damage may activate the coagulation cascade leading to elevation in D-dimer levels.

研究分野：神経外傷

キーワード：軽症頭部外傷 血清バイオマーカー Dダイマー 組織因子 高次脳機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1)軽症頭部外傷は、諸症状が軽度であり、ほとんど後遺症を残さずに回復する病態として認識されてきた。全頭部外傷患者の約 80%を占めており、救急外来でよくみる疾患の一つとなっている。しかし、近年では軽症頭部外傷でも情報処理能力の低下や見当識障害などの認知機能の低下や、睡眠障害や感情障害などの行動に関する症状、頭痛や眩暈などの身体的な症状などの機能障害をきたす可能性が指摘され始めている。

(2)日本の臨床の現場では、診察だけでなく、CT を撮らなければ安心できないと訴える患者と、CT を撮らずに帰宅して何かあれば問題になるという臨床医の不安も重なって、念のために CT を撮るというケースが多く、不必要な CT 撮影が多く行われている。この不必要な CT 撮影が日本の医療被曝による発癌リスクが欧米諸国に比べ 3 倍高いことの背景にあると思われる。日常診療中での頭部 CT にて重要な異常所見を認める頻度は 10%以下であり、更に外科的処置を必要とする頻度は 1%以下と非常に少ない。しかし、稀に致死的な頭部外傷を有し、脳神経外科手術を含めた治療を必要とする患者がいるのも事実である。この問題を解決するために、日本脳神経外傷学会のガイドライン において、軽症頭部外傷に対する CT 検査の施行基準がいくつか示されている。しかし、これらの基準の中には、CT 異常所見を有する患者に対する感度・特異度ともに高い値を満たし、世界的に統一した基準はまだ存在しない。

(3)我々は、軽症・中等症頭部外傷患者の中で talk & deterioration を呈した患者群は、血液検査(Pt-INR, APTT, FDP, D-dimer)の値が有意に高値であることを示した。つまり、これらの検査結果が脳損傷の程度を示していると考えている。これまでも、重症頭部外傷において凝固線溶異常と転帰の関係についての報告 があり、これらの検査項目は脳損傷の評価において有用であると思われる。

## 2. 研究の目的

(1)軽症頭部外傷は救急外来にて頻繁に遭遇する病態である。CT 検査は頭部外傷患者の診療に有用であるが放射線被ばくの潜在的な影響は不明であり、特に小児及び妊婦で CT の適応について問題となる。放射線被ばくの問題とは異なるが、発展途上国や戦時中は頭部 CT を容易に撮像できない状況にある。そのような中で、軽症頭部外傷における器質的損傷の検出に有用な biomarker があれば、その値に応じた CT 検査体制を敷くことができる。そんな中、重症頭部外傷においては急性期の D-dimer の値が血腫拡大を予見した。D-dimer の値と血清バイオマーカー (脳損傷を示すもの) の値を比較検討し、これらの間に相関があるかどうかを明らかにし、有意な結果が出るようであれば CT において“異常所見あり”となる D-dimer 値のカットオフ値を明らかにする。

(2)頭部外傷患者における血清 D-dimer 値上昇に tissue factor が関わっているとする仮説は古くから唱えられている。しかし、根拠としては頭部外傷患者における low fibrinogen level with increased levels of fibrin(ogen)-related antigen, low levels of factors V, VIII or platelets の所見から外因系凝固カスケードの活性化が予測され、そのためには tissue factor の放出が予測されるという間接的な見解である。これまで、頭部外傷患者の血清中の tissue factor を直接測定した報告はほとんどない。そこで、本研究では頭部外傷患者の血清中の tissue factor を測定し、血清 D-dimer 値との関係を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1)2016年4月から2018年12月の期間に山口大学医学部附属病院脳神経外科へ入院した軽症頭部単独外傷（入院時GCS score14 - 15）の患者37例のうち、抗血小板剤あるいは抗凝固剤を内服していた4例を除いた33例を対象とした。対象症例を頭蓋内器質的損傷の有無で分類した。入院時CTあるいはフォローアップのCT、Magnetic Resonance Imaging(以下MRI)で評価し、頭蓋内器質的損傷の認める患者群を“lesion+”、認めない患者群を“lesion-”とした。統計学的検定においては入院時血液検査所見（血小板数、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), activated partial thromboplastin time (APTT), Fibrinogen, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), D-dimer) について、それぞれ2群間で比較検討した。また、統計学的解析にはMann-Whitney U検定を用い、5%未満を有意とした。さらに、lesionの有無についてD-dimer値のROC曲線を作成した。

(2)これらの検体を用いてNSE (neuron specific enolase)ならびにtissue factorの値を測定した。D-dimerが脳損傷の程度を示すことを証明するためにNSEとの相関関係を検討した。また、D-dimerの値の上昇のトリガーとしてtissue factorが関与していることを示すために、D-dimerとtissue factorの値の相関関係を検討した。

### 4. 研究成果

(1)対象症例33例のうち、lesion+が23例(69.7%)、lesion-が10例(30.3%)であった。平均年齢は、lesion+が72.5歳、lesion-が52.6歳でlesion+に高い傾向があったが2群間に有意差は認められなかった。来院時GCS scoreについてはlesion+が14.6、lesion-が14.4でlesion+に高い傾向があったが2群間に有意差は認められなかった。

(2)血小板数は、lesion+・lesion-にて、それぞれ21.3万/ $\mu$ l、19.2万/ $\mu$ lで2群間に有意差は認められなかった。PT-INRはlesion+・lesion-にて、それぞれ1.05、1.07、APTTはそれぞれ30.1 sec、31.1 secで、両検査にて2群間に有意差は認められなかった。D-dimerはそれぞれ19.5 mg/dl、1.1 mg/dlにてlesion+の方が有意に高かった(図1)。FDPは、lesion+・lesion-にてそれぞれ65.0  $\mu$ g/ml、3.2  $\mu$ g/ml(図1)、Fibrinogenは261.1  $\mu$ g/ml、179.0  $\mu$ g/mlと両検査にて共にlesion+の方が有意に高かった。

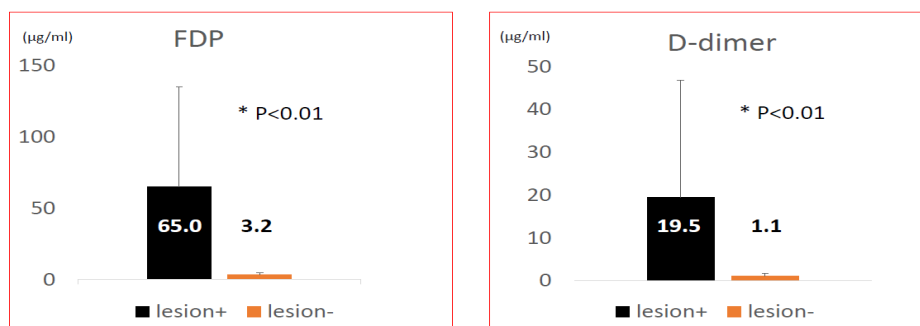


図1 lesion+群とlesion-群のFDPおよびD-dimer

D-dimerのCut-off値は1.7  $\mu$ g/mlで感度0.91、特異度0.9であった(図2)。

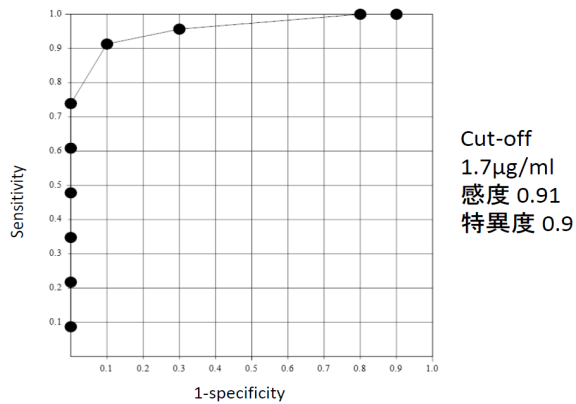


図2 D-dimerにおけるROC曲線

(3)入院時の血清NSE濃度は正常値 (<12.0 ng/ml) を大きく超えており、翌日には急速に下がっていた。NSEと同様に、入院時の血清D-dimer濃度も正常値(<1.0 µg/ml)を大きく超えており、翌日には減少していた。NSEとD-dimerの値は、有意に相関していた( $r=0.727$ ,  $p=0.026$ ) (図3)。さらに入院時のD-dimerとtissue factorの値も有意に相関していた( $r=0.803$ ,  $p=0.009$ ) (図4)。

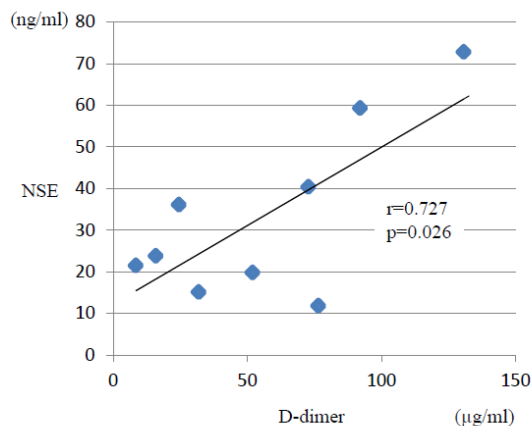


図3 NSEとD-dimerの相関

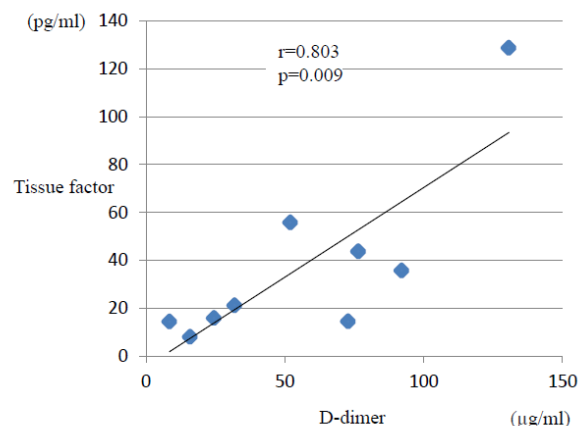


図4 Tissue factorとD-dimerの相関

#### < 引用文献 >

Gonzalez AB, Darby S: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363: 345-351, 2004

日本脳神経外傷学会:重症頭部外傷治療・管理のガイドライン、第3版. 東京, 医学書院, 2013  
Suehiro E, Koizumi H, Fujiyama Y, et al.:Predictors of deterioration indicating a requirement for surgery in mild to moderate traumatic brain injury. Clin Neurol Neurosurg 127: 97-100, 2014

Greuters S, van den Berg A, Franschman G et al: Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. Crit Care. 15:Epub 2011 Jan 5, 2011

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, Motoki Y, Nojima J, Suzuki M, Probability of soluble tissue factor release lead to the elevation of D-dimer as a biomarker for traumatic brain

injury, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読有, Vol 59, 2019, pp. 63-67

doi:10.2176/nmc.oa.2018-0254

Suehiro E, Suzuki M, Pitfalls in the treatment of geriatric traumatic brain injury, *No Shinkei Geka*, 査読有, Vol 46, 2018, pp. 1127-1135

doi:10.11477/mf.1436203880

Kaneko T, Fujita M, Yamashita S, Oda Y, Suehiro E, Dohi K, Kasaoka S, Kuroda Y, Kobata H, Maekawa T, Slow rewarming improved the neurological outcomes of prolonged mild therapeutic hypothermia in patients with severe traumatic brain injury and an evacuated hematoma, *Sci Rep*, 査読有, Vol 8, 2018, pp. 11630

doi: 10.1038/s41598-018-30119-z

Inoue A, Hifumi T, Kuroda Y, Nishimoto N, Kawakita K, Yamashita S, Oda Y, Dohi K, Kobata H, Suehiro E, Maekawa T; Brain Hypothermia (B-HYPO) Study Group in Japan, Mild decrease in heart rate during early phase of targeted temperature management following tachycardia on admission is associated with unfavorable neurological outcomes after severe traumatic brain injury: a post hoc analysis of a multicenter randomized controlled trial, *Crit Care*, 査読有, Vol 22, 2018, pp. 352

doi: 10.1186/s13054-018-2276-6

Suehiro E, Fujiyama Y, Koizumi H, Suzuki M, Directions for use of intracranial pressure monitoring in treatment of severe traumatic brain injury using data from the Japan Neurotrauma Data Bank, *J Neurotrauma*, 査読有, Vol 34, 2017, pp. 2230-2234

doi: 10.1089/neu.2016.4948.

Sugimoto K, Suehiro E, Shinoyama M, Sadahiro H, Haji K, Fujiyama Y, Kawano R, Nishioka M, Suzuki M, D-dimer elevation as a blood biomarker for detection of structural disorder in mild traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 査読有, Vol 34, 2017, pp. 3245-3248

doi:10.1089/neu.2017.5240

末廣栄一、藤山雄一、杉本至健、五島久陽、篠山瑞也、小泉博靖、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保、軽症・中等症頭部外傷への対応、*脳外誌*, 査読有, 26 巻, 2017, pp. 178-184

doi: 10.7887/jcn.26.178

〔学会発表〕(計 8 件)

末廣栄一、抗血栓薬を服用している高齢者頭部外傷への対応、第 38 回日本脳神経外科コンgres 総会、2018 年

末廣栄一、頭部外傷患者における D-dimer 値と組織因子値の関係、第 23 回日本脳神経外科救急学会、2018 年

末廣栄一、日本頭部外傷データベース プロジェクト 2015 の概要、日本脳神経外科学会 第 77 回学術総会、2018 年

末廣栄一、頭部単独外傷にて脳損傷の biomarker としての D-dimer 値上昇の機序の検討、第 41 回日本脳神経外傷学会、2018 年

Suehiro E, Current status of neurocritical care in patients with traumatic brain injury based on data from the Japan Neurotrauma Data Bank, NCS 16<sup>th</sup> Annual Meeting, 2018

Suehiro E, Association of released tissue factor with elevated D-dimer as a serum biomarker of traumatic brain injury, The 35<sup>th</sup> Annual Symposium of the National Neurotrauma Society, 2017

末廣栄一、頭部外傷（軽・中等症）を伴う多発外傷における高次脳機能評価の重要性、第22回日本脳神経外科救急学会、2017年

Suehiro E, Coagulopathy as serum biomarker can detect structural damage in mild traumatic brain injury, International conference on recent advances in neurotraumatology (ICRAN), 2016

〔図書〕(計 5 件)

末廣栄一 他、中外医学社、Annual Review 神経、2019、330 (204-209)

末廣栄一 他、メジカルビュー社、新 NS NOW No.14 脳・脊髄外傷の治療、2018、160 (36-45)

末廣栄一 他、メジカルビュー社、老年脳神経外科診療マニュアル、2018、255 (211-217)

末廣栄一 他、メジカルビュー社、神経外傷診療ガイドブック、2017、239 (31-37)

末廣栄一 他、メジカルビュー社、頭頸部・体幹のスポーツ外傷、2017、211 (50-56)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 倫保

ローマ字氏名：SUZUKI, Michiyasu

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：80196873

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。