

氏名（本籍）	河村章史	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1091号	
学位授与日付	平成31年1月16日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Chronic Mental and Cognitive Sequelae after a Single Blunt Mild Traumatic Brain Injury without Visible Brain Lesions.	
審査委員	（主査）教授	塩入 俊樹
	（副査）教授	松尾 政之 教授 下畑 享良

論文内容の要旨

【はじめに】

外傷性脳損傷（TBI：traumatic brain injury）の約75%を占める軽度外傷性脳損傷（mild TBI：30分以内の意識喪失、事故の直前直後における記憶の喪失、事故発生時の精神状態の変化（放心、呆然、混乱など）、一時的または恒久的な局所神経障害のいずれかの症状を示し、受傷後30分後のGlasgow Coma Scaleの点数が13-15点でかつ心的外傷後健忘症が24時間以上にならない病態。原因として頭部打撲、頭部対象物（顔面等）打撃、脳の加速運動/減速運動によるもの（むち打ち損傷のように頭部への直接の外傷はないものを含む。））ではCT、MRIで脳に外傷に起因する器質的損傷を認めないにもかかわらず、慢性期に至っても認知・精神症状が後遺し医学的にも社会的にも大きな問題となる事例が稀ならずみられる。本研究ではこのような mild TBI 患者に 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）を施行し脳糖代謝異常分布を評価することで脳の機能的な異常の局在を明らかとし、この病態の発症機序を推察することを目的とした。

【対象と方法】

交通事故による mild TBI と診断され慢性期（受傷後平均 50(6.3～122.8)か月）に認知・精神症状（記憶・記銘力障害：94.4%，注意障害：96.6%，遂行機能障害：87.6%，感情抑制障害：76.4%，行動障害：94.4%）が残存し、急性期及び慢性期単純 CT，慢性期 3T-MRI（T1 強調画像，T2 強調画像，T2* 強調画像，拡散強調画像，FLAIR 画像，磁化率強調画像）で脳に外傷に起因する器質的損傷が見られない 89 名（患者群：男性 39 名，平均 43.8（22～69）歳）に FDG-PET を施行（FDG：3.5MBq/kg，iv；PET 装置：島津 Eminence STAR-GATE）し，Statistical Parametrical Mapping version 12（SPM12）を用いた統計画像解析により年齢分布の一致した健常成人（対象群：93 名，平均 42.2 歳）の脳糖代謝と比較した。結果の精度評価を目的に画像上の統計学的な差のピークを示したボクセルに関して Receiver Operating Characteristic（ROC）解析を行った。また，Wechsler Adult Intelligence Scale version III（WAIS-III）を施行し，FDG-PET と WAIS-III の結果間の相関について SPM12 を用いて検討した。

【結果】

患者群では両側前頭前野円蓋部及び内側部の広範な領域で対象群と比較し有意な糖代謝の低下が（ $p<0.05$ ），また両側側頭葉内側，上位脳幹，視床下部近傍で有意な糖代謝の増加がみられた（ $p<0.05$ ）。患者群では左前頭葉の一部で WAIS-III 結果との間に有意な正の相関（ $p<0.001$ ），右海馬傍回の一部で WAIS-III 結果との間に有意な負の相関（ $p<0.001$ ）がみられた。患者群の FDG-PET 統計学的画像は

ROC 解析により、有意な糖代謝低下を示したボクセルで特異度より感度が高く、有意な糖代謝増大を示したボクセルで感度よりも特異度が高い傾向がみられた。

【考察】

認知・精神症状を後遺する mild TBI 患者に対し、外傷に起因する脳の器質的病変を発見するために MRI による多くの臨床研究が行われてきた。もっとも鋭敏に微細な脳の損傷を見出す手法は拡散強調画像による FA 値の異常を発見することであり、一部の患者では脳内に微細な損傷の存在が指摘されている。しかし、このような形態学的画像診断を用いても微細な脳損傷が発見されない患者もいまだ多く存在する。一方、mild TBI 患者を対象とした機能的画像診断も精力的に行われてきた。FDG-PET を用いた先行研究では、びまん性軸索損傷（DAI : diffuse axonal injury）患者でみられる慢性期の認知・精神症状（遷延性意識障害、高次脳機能障害を含む）では大脳半球深部白質、脳梁、大脳基底核部、小脳脚、脳幹を中心に器質的損傷がみられ、FDG-PET ではその重症度とは無関係に共通して健常者と比べ前頭前野内側部、帯状回、前頭葉底部、視床内側部に糖代謝の低下が観察される。本研究では認知・精神症状を後遺し、画像上脳に器質的損傷を認めない mild TBI 患者では対象群と比較し両側前頭前野円蓋部及び内側部の広範な領域で有意な糖代謝の低下が、大脳辺縁系の中核をなす両側側頭葉内側、上位脳幹、視床下部近傍で有意な糖代謝の増加がみられた。この糖代謝異常分布は DAI 患者のそれとは明らかに異なっており、大うつ病などの精神疾患でみられる糖代謝分布に近似している可能性が伺われた。これらの結果より、慢性期に形態学的画像で病変を認めない mild TBI 患者が示す精神的・認知的症状を引き起こす病理学的メカニズムは DAI 患者における一次性的軸索障害によるものとは異なるかもしれないことが示唆された。

【結論】

認知・精神症状を後遺するも脳に器質的損傷を認めない mild TBI 患者では対象群と比較し両側前頭前野円蓋部及び内側部の広範な領域で有意な糖代謝の低下が、また大脳辺縁系の中核をなす両側側頭葉内側、上位脳幹、視床下部近傍で有意な糖代謝の増加がみられた。この脳内の糖代謝異常分布は DAI 患者における糖代謝異常分布とは異なり、大うつ病などの精神疾患でみられる糖代謝異常分布に近似している可能性が伺われた。この結果は本症でみられる認知・精神症状が DAI における一次性的軸索障害とは異なる病理学的背景を有する可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

申請者 河村章史は、これまでほとんど検討がなされていなかった、MRI 画像上明らかな異常の認められない交通事故後の軽度外傷性脳損傷患者の脳糖代謝異常について、FDG-PET を用いて世界で初めて多数例で検討を加え、同患者群の脳機能障害部位について詳細に報告した。本研究の成果は、脳神経外科学ならびにリハビリテーション医学の進歩に少なからず寄与するものと考ええる。

〔主論文公表誌〕

Akifumi Komura, Tomohiro Kawasaki, Yuichi Yamada, Shiho Uzuyama, Yoshitaka Asano, Jun Shinoda: Cerebral glucose metabolism in patients with chronic mental and cognitive sequelae after a single blunt mild traumatic brain injury without visible brain lesions. J Neurotrauma. Sep 14. (2018). doi: 10.1089/neu.2018.5641. (in press)