

研究結果報告書

平成 25 年 1 月 25 日

<研究課題>

軽度外傷性脳損傷の診断における血液バイオマーカーの有用性検討

研究代表者：国立障害者リハビリテーションセンター研究所

運動機能系障害研究部 部長 緒方 徹

共同研究者：国立障害者リハビリテーションセンター研究所

脳機能系障害研究部 部長 中島 八十一

【まとめ】

頭部外傷における器質的脳損傷の有無を診断する上で、画像診断を補助する新たな検査方法として末梢血液中で測定可能な神経損傷バイオマーカーpNF-Hに着目し、臨床調査を行った。pNF-Hは外傷性脳損傷後の5症例中3例から検出され、診断の補助検査としての有効性が示唆された。しかし、初診時の意識レベルとpNF-H値との間には必ずしも相関は見られず、今後画像所見ごとに区別した検討が必要と考えられる。

1. 研究の目的

軽度外傷性脳損傷の社会的認知度が上がるとともに、症例の中にCT, MRIの画像

診断において脳損傷の所見が明らかでない「画像所見陰性症例」が存在することが分かってきた。軽度外傷性脳損傷による高次機能障害者に対する社会支援制度の整備のためにも、器質的脳損傷の有無の診断の客観性を高める技術開発が求められている。

神経損傷バイオマーカー

pNF-H(phosphorylated neurofilament subunit NF-H: リン酸化ニューロフィラメント NF-H)は神経の損傷に応じて末梢血液中で上昇することが報告されて以来、様々な神経疾患・外傷での計測が試みられてきた。頭部外傷については動物実験における脳損傷モデルでpNF-Hの血中濃度が上昇することが報告され、ヒトにつ

いては小児の外傷性脳損傷において致死例では生存例よりも血中の濃度上昇が大きいことが報告されている。

本研究は成人の外傷性脳損傷における pNF-H の血中濃度値を検討することで、軽度外傷性脳損傷における新たな診断法としての可能性を検討することを目的としている。

2. 研究の方法・経過

救急医療施設との連携を構築し、搬送されて来院する新規の（成人）外傷性脳損傷を対象とした臨床調査を行った（比較のため脊髄損傷患者についても調査を行った）。診療上取得される臨床症状、画像、血液検査の他に受傷後 24 時間と 72 時間の 2 つの時点での末梢血液を採取した。臨床試験は国立障害者リハビリテーションセンターおよび、協力を依頼した都立墨東病院における倫理委員会からの許可を得て行った。

採取された血清サンプル中に含まれる pNF-H は抗原抗体反応を利用した ELISA 法（Enzyme-linked Immuno Sandwich Assay）によって計測した。各サンプルについて 2 回測定を行い、その平均値を血中濃度として用いた。ELISA には市販のキットを用い、キットに含まれる標準サンプル（ヒト pNF-H タンパク）を用いて標準濃度曲線を作成し、濃度を決定した。

3. 研究の成果

外傷性脳損傷 5 名、脊髄損傷者 6 名からのデータを取得した。脳外傷の臨床的な重症度の内訳は GCS スコアにて 5 点以下：1 名、6-10 点：3 名、11 点以上 1 名であった。比較として採取した脊髄損傷者の重症度は AIS 分類で A（完全麻痺）：2 例、C（機能的でない不全麻痺）：2 例、D（機能的な不全麻痺）：2 例であった。

外傷性脳損傷症例の受傷後 24 時間、72 時間の pNF-H 値を表に示す。x 症例については、使用したシステムの検出下限以下であったことを示す。

表 1 外傷性脳損傷における末梢血 pNF-H 値の推移

症例番号	GCS 分類	pNF-H: 24 時間値	pNF-H: 72 時間値
1	3	81.2	x
2	4	114	179
3	9	x	x
4	9	353	648
5	11	x	x

pNF-H 濃度は pg/ml

表 2 脊髄損傷における末梢血 pNF-H 値の推移

症例番号	AISA 分類	pNF-H: 24 時間値	pNF-H: 72 時間値
1	A	521	1066

2	A	1970	5781
3	C	349	890
4	C	77	127
5	D	223	302
6	D	x	x

表に示すように、外傷性脳損傷の中に血中 pNF-H の上昇を示す症例が存在し、その値は受傷後 24 時間よりも 72 時間の方が高くなる傾向を示した。GCS 分類に従った重症度と pNF-H の関係については症例数が少ないことから統計学的解析はできないものの、必ずしも GCS の値が高い重症例が高値を示すわけではなかった。観察期間中、pNF-H 値が検出下限を超えない症例も 2 例存在した。

脳外傷と脊髄損傷の比較は難しいが、脊髄損傷においては完全麻痺、および機能的でない不全麻痺の AISA A, C の症例でも全例 pNF-H が血中で検出され、その値も比較的高値であった。

以上の結果から、外傷性脳損傷において神経損傷バイオマーカー pNF-H は血中で検出されるものの、その値は脊髄損傷に比較すると軽度であることが示された。また血中 pNF-H は時間の経過とともに上昇する傾向を示したため、今後軽度外傷性脳損傷の診断に用いるためには、今回測定した受傷後 72 時間よりも遅いタイミングでの血液採取が必要と考えられた。

4. 今後の課題

今回の調査では軽度外傷性脳損傷の「画像所見陰性例」は含まれなかったため、今後規模を拡大した多施設での調査が必要と考えられる。また、得られた血液データの臨床的意義づけのためにも画像所見との対応付けと症例の長期フォローによる臨床情報との対応付けも重要である。

5. 研究成果の公表方法

症例数をさらに増やし、統計的解析が可能になった時点で、国内の外傷関連の学会にて報告、さらに神経外傷に関連した英文雑誌に投稿する予定である。