

論文内容の要旨

放送大学大学院文化科学研究科
文化科学専攻 生活健康科学プログラム
2016年度入学
(学生番号) 161-700016-9

ふりがな さとう ゆきこ
(氏名) 佐藤 幸子

1. 論文題目 *英文の場合は () を付して和訳を併記すること。
くも膜下出血 (SAH) 後の高次脳機能障害と回復過程
ー急性期における神経心理評価からの検討ー

2. 論文要旨 (4000 字程度)

現在、日本では少子高齢化が進み人口減少は加速化している。死因をみると、戦前では結核や肺炎などの感染症が多数を占めていたが、戦後は生活習慣病の増加に伴い、悪性新生物や、心疾患、脳血管疾患が上位を占めるようになった。生活習慣病に対する施策により、脳血管疾患の中で、特に脳出血が減少した。その一方で、脳梗塞やくも膜下出血の患者数や死亡率はともに下降が少なく同水準で経過していることが指摘されている。また、脳血管疾患の治療経過は、悪性新生物や心疾患などに比べ長期化する上に寝たきりに至る割合が増加傾向となっており、医療費への負担が社会問題となっている。

脳血管疾患のうち、くも膜下出血 (Subarachnoid Hemorrhage : SAH) は、致死率が最も高く、発症した約 50% が初発時に死に至る疾患であるため、救命が重視されてきたが、Quality of life まで視野に入れて、高次脳機能障害が検討されるようになった。しかし、発症から 6 ヶ月以降の慢性期を対象とした研究報告が中心で、発症直後である急性期から発症後 6 ヶ月までの亜急性期や回復期にあたる時期までを対象とした報告は本邦では認めない。特に救命し得た SAH 症例が退

院時期を迎える発症後 1 ヶ月時点での高次脳機能に対する研究報告は見当たらず、高次脳機能障害の視点から退院後の生活や社会復帰の可否を判断する指標は定まっていない。

そこで、本研究では、SAH 後の高次脳機能について、神経心理学的評価によって急性期に出現しうる高次脳機能の下部構造を踏まえて把握するとともに、障害の回復過程を明らかにすることを目的とした。また、急性期からの高次脳機能の評価に有効な神経心理検査について考察する。

第 1 章は、研究背景と既存の研究結果を鑑みながら本研究の目的を提示した。

第 2 章は、急性期に出現しうる高次脳機能障害を把握するにあたり、各認知機能を数値化するために実施した神経心理検査の選択についてまとめた。病状や体調が不安定な急性期の症例に対して実施する神経心理検査は、各検査の特徴を踏まえて、過去報告された SAH 例に対する高次脳機能評価に使用された実績と、本邦で広く使用されていること、場所を限定せずに実施できること、検査に使用する道具が少ないこと、教示や表出方法が単純であること、短時間で完了できることを条件として選択した。

第 3 章は、退院が検討される SAH 発症後 1 ヶ月時の高次脳機能について、高次脳機能障害を見極めることを目的とした。

対象は入院時重症度（**Hunt&Kosnik** グレード）が軽度から中等度の症例とした。診療録から後方視的に、年齢、性別、**Hunt&Kosnik** グレード、入院時画像所見（**Fisher** グレード）、出血源となる脳動脈瘤発生部位、治療方法、発症後 1 ヶ月以内でのシャント術実施の有無、遅発性脳虚血所見の有無などの特徴や発症後 6 ヶ月時点の **modified Rankin Scale (mRS)** により障害なし群（**mRS0~1**）と障害あり群（**mRS2~6**）の 2 群と、神経心理検査の結果を検討した。その結果、対象の特徴に差を認めなかったが、神経心理検査の結果では高齢になるほど神経心理検査の成績は低下することに加え、障害あり群は障害なし群より有意に低成績であった。また、疑似健常群と比較すると全例低成績に留まった。発症後 6 ヶ月時の **mRS** と関連する要因には **Hunt&Kosnik** グレードのみが検出された。過去の研究報告では、**Acom** 群と記憶障害との関連について多く報告されてきたが、発症 1 ヶ月時に神経心理学的評価を行った結果、記憶障害のみを呈する症例は認めず、かつ脳動脈瘤発生部位による差異はなかった。これらのことから、発症 1 ヶ月時点で全般的認知（知的）機能がカットオフポイ

ントを超えても、注意・遂行機能は回復しきれない状態で退院している現状が示唆された。また、記憶障害は、動脈瘤発症部位という要素よりも術操作や出血の影響など脳損傷を来した個体の要素により出現すると考えられた。

第4章は、SAH発症1ヶ月から1年までの高次脳機能と回復過程について検討した。

対象は、発症から1年間追跡できた12例とした。診療録から後方視的に、年齢、性別、Hunt&Kosnikグレード、入院時画像所見（Fisherグレード）、出血源となる脳動脈瘤発生部位、治療方法、発症後1ヶ月以内でのシャント術実施の有無、遅発性脳虚血所見の有無、発症後6ヶ月時点のmodified Rankin Scale (mRS)などの特徴と、外来診療にあわせて実施した4時点（1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年）の神経心理検査の結果を、mRSによる障害なし群（mRS0～1）と障害あり群（mRS2～6）の2群間で比較した。その結果、対象の特徴は両群間に差を認めなかった。経過を追跡した神経心理検査の結果では、発症後6ヶ月時点での障害の有無に関わらず改善した。全般的認知（知的）機能は、1ヶ月時点ですでに正常域に達し、その後維持された。注意・遂行機能は、1年経過しても低成績に留まった。特に、Trail Making Test (TMT)、仮名拾いテスト、漢字色別テストは、カットオフポイント非到達率が低かった。記憶機能は、神経心理検査すべての成績が低成績であった場合には、1年経過しても記憶に関する検査結果は改善しない一方で、他の検査より記憶のみに低成績を認めた症例では経過中に改善を認めた。以上から、注意・遂行機能は1年間の経過でも回復途中であり、さらに経過を追跡する必要があると考えられた。注意・遂行機能の評価には、TMT、仮名拾いテスト、漢字色別テストの有効性が示唆された。また、発症時にすべての神経心理検査で低成績であった症例は1年かけても記憶機能が改善しない一方で、他の検査より記憶のみに低成績な症例では、「忘れっぽい」「約束を忘れる」などの臨床症状があっても、1年かけて改善すると考えられた。

第5章は、社会復帰に必要な高次脳機能障害の回復と効果的なリハビリテーションについて検討するため、注意機能と失語症状を併発した入院時重症度が重度であった症例の経過を振り返った。救命し得た軽度例は半数以上が社会復帰するといわれるが、重度例であっても合併症の管理と高次脳機能障害に対する機能訓練や生活指導、家族支援を行うことが、社会復帰に必要な回復要件であることが示唆された。

第6章は、第1章から第5章まで得られた主要な知見をまとめ、さ

らに調査研究結果をまとめた。

本論文は、発症から1か月時とその後1年間を追跡した神経心理検査の結果から高次脳機能障害について検討した。入院時に軽症で、発症後6か月時点でmRS1（障害なし）の症例でも、発症1ヵ月時の神経心理検査の結果を見ると、注意・遂行機能障害が示唆された。さらに1年経過しても症状は残遺する現状を明らかにした今回の結果は、退院時に行う生活指導で伝達すべき情報であると考えられた。また、救命し得たSAH症例に出現する「忘れっぽい」という訴えは記憶障害によるものではなく、「疲れやすい」「いらいらする」「やる気ができない」などの症状と合わせて注意・遂行機能の回復の遅れに関連すると考えられた。なお、記憶障害は、1ヶ月時点の検査結果により日常生活に影響しうる記憶機能の脆弱性を疑うことが可能であり、追跡すべき症例に対する観察すべき症状を絞ることができるため、医療経済的に有効と考えられた。

元来、高次脳機能障害は、意識や精神機能活動が安定しなければ診断できないとされるため、急性期における高次脳機能評価は重要視されてこなかった。しかし、「高次脳機能障害」を診断する目的ではなく、発病後に出現する高次脳機能障害に関わる症状の把握を目的とした神経心理学的評価を実施したことで、発症後1ヶ月時に全般的認知（知的）機能は回復しても、注意・遂行機能の回復が遅れることや、脳動脈発生部位と高次脳機能障害との関連がみられなかったことは、研究報告されていない新たな知見であった。また、積極的な治療は推奨されない重症例について、職場復帰に至った経過から、入院時に重症であっても、合併症を管理し、残遺する障害を見極めながら必要な訓練や指導を行うことで、日常生活上支障の無い水準まで回復する可能性や、出血量が多くても、大脳皮質の損傷が少ないSAHにみられる失語症状は改善する可能性が高いことが今回得られた新しい知見であった。

神経心理検査は、高次脳機能障害をとらえる手段として、知的機能、注意機能、記憶機能、言語機能、行為、遂行機能、言語機能など評価する症状にあわせて開発されてきた。今回、TMTや仮名拾いテスト、漢字色別テストは、カットオフポイントの非通過率が低く、1年間を経てもなお低成績であったことから、注意・遂行機能をみる検査として、鋭敏な検査と考えられた。急性期であっても、複数の検査を組み合わせ高次脳機能を評価することで障害を捉え、さらに継時的に観察できる手段となりえることが重要であった。

本研究では、SAH発症後1ヶ月から1年における高次脳機能障害と

回復過程について、特に発症から1ヵ月時の退院を検討する時期に高次脳機能障害を検討した研究報告がみられないことに端を発し、8年間で247例の結果を集積することができた。その結果、①発症後1ヵ月では、全般的認知（知的）機能は正常域まで回復するが、注意・遂行機能の回復は遅れること、②1年間の推移から、一度正常域に達した全般的認知（知的）機能はその後とも維持され、注意・遂行機能は、1年経過してもなお回復過程にある一方で、記憶機能の回復は滞ること、③合併症が管理されたSAH症例は、入院時に重症であっても社会復帰する状態まで改善する可能性があることなどの新たな知見が得られた。これらの知見をもとに、発症から1ヶ月で退院する症例に対して、注意・遂行機能の回復は1年以上要することを踏まえ、疲れやすくいらいらしても回復する可能性があることを生活指導として、社会生活の支援を続けることを伝えることが本研究の意義である。急性期に実施する高次脳機能評価は、評価対象とする高次脳機能に対する系統立てた神経心理検査の選択が有効であった。

今回多数例の集積ができたが、単一施設での集積であり選択される対象に偏りが生じやすいことや経過観察のタイミングは診察に合わせて行われ高次脳機能評価のみを目的として協力が得られにくいことは研究の限界であった。今後は、多施設間での検討や、重症度に関わらずSAHの後遺症として高次脳機能を把握することが期待される。

SAHは致死率が高い疾患だが、急性期を脱した場合には社会復帰に至ることを期待できる疾患でもあることを周知し、適切な対応や経過観察をもとに、社会復帰するタイミングや生活指導内容の是正、社会復帰後のトラブル予防などにつながるための研究が期待される。

結論：SAHは、死亡率が高い一方で、起こりうる合併症のコントロールにより社会復帰することが可能な疾患として考えられる。SAH後に出現する高次脳機能障害の中核は注意・遂行機能障害であった。確実に社会復帰へつなげるには、1年以上かけて回復する注意・遂行機能障害を経過観察しながら必要な指導を行う必要がある。

Abstract

The School of Graduate Studies,
The Open University of Japan

Yukiko Sato

Cognitive function and recovery process after subarachnoid hemorrhage (SAH).

- Neuropsychological evaluation in the acute phase of SAH -

Currently, Japan's population decline is accelerating due to the low birthrate and aging population. In terms of causes of death, infectious diseases such as tuberculosis and pneumonia accounted for many deaths before World War II, but after the war, malignant neoplasms, cardiac diseases, and cerebrovascular diseases have become the leading causes of death due to the increase in lifestyle-related diseases. Measures against lifestyle-related diseases have led to a decrease in cerebrovascular diseases, especially cerebral hemorrhage. On the other hand, it is noted that the number of patients and mortality rates for both cerebral infarction and subarachnoid hemorrhage have passed at the same level with little downward trend. In addition, the treatment course of cerebrovascular diseases is longer than that of malignant neoplasms and cardiac diseases, and the proportion of patients who become bedridden is on the rise, making the burden on medical costs a social problem.

Among cerebrovascular diseases, subarachnoid hemorrhage (SAH) has the highest fatality rate, with approximately 50% of patients dying at the time of initial onset. However, higher brain dysfunction is now being considered with a view to quality of life. However, most studies have focused on the chronic phase of the disease after 6 months of onset, and there are no reports in Japan that cover the acute phase immediately after onset to the subacute phase or the recovery phase up to 6 months after onset. There are no reports on higher

brain function at 1-month post-onset, when SAH patients who can survive are discharged from the hospital, and there are no established indicators to judge whether they can return to their daily lives and society after discharge from the viewpoint of higher brain dysfunction.

Therefore, the purpose of this study was to understand higher brain function after SAH based on the substructure of higher brain function that may appear in the acute phase through neuropsychological evaluation, and to clarify the recovery process of the disorder. In addition, neuropsychological tests that are effective in the evaluation of higher brain functions from the acute phase are discussed.

Chapter 1 presents the purpose of this study considering the research background and existing research results.

Chapter 2 summarizes the selection of neuropsychological tests conducted to quantify each cognitive function in understanding higher brain dysfunction that may appear in the acute phase. The neuropsychological tests to be conducted on acute cases with unstable disease or physical condition were selected based on the characteristics of each test and the results of its use in the evaluation of higher brain function for SAH cases reported in the past, its widespread use in Japan, its ability to be conducted without limiting the location, the few tools used in the test, the simplicity of teaching and expressing methods, and the short time required for the test. The selection was based on the following conditions: (1) the test is widely used in Japan, (2) it can be performed without limiting the location, (3) there are few tools used, and (4) the teaching and expression methods are simple and can be completed in a short time.

Chapter 3 was designed to identify higher brain dysfunction at 1 month after the onset of SAH, when discharge from the hospital was being considered.

The subjects were cases with mild to moderate severity (Hunt & Kosnik grade) on admission. The patients were retrospectively evaluated based on their medical records, including age, gender, Hunt & Kosnik grade, imaging findings on admission (Fisher grade), location of the source of hemorrhage (cerebral aneurysm), treatment method, whether a shunt was performed within the first month after onset, whether late cerebral ischemia was detected, and other characteristics, as well as the presence of a modified the results of the neuropsychological examination were also examined. The results showed no differences in the characteristics of the subjects, but the results of the neuropsychological tests showed that the older the subjects

were, the lower their performance on the neuropsychological tests, and that the group with disability had significantly lower performance than the group without disability. In addition, all patients remained lower than those in the pseudo-normal group. Only Hunt & Kosnik grades were found to be associated with mRS at 6 months post onset. Although many previous studies have reported an association between Acom group and memory impairment, neuropsychological evaluation at 1 month onset revealed no cases of memory impairment alone, and no differences according to the location of the cerebral aneurysm. These findings suggest that even if general cognitive (intellectual) function exceeds the cutoff point at 1 month, patients are discharged from the hospital without fully recovering attention and executive function. In addition, memory impairment was thought to be more a function of the individual who sustained the brain injury, such as the effects of surgical manipulation and hemorrhage, than of the site of aneurysm onset.

Chapter 4 examined higher brain functions and the recovery process from 1 month to 1 year after SAH onset.

The subjects were 12 patients who could be followed for 1 year after the onset of SAH. The medical records were retrospectively analyzed for characteristics such as age, gender, Hunt & Kosnik grade, imaging findings on admission (Fisher grade), location of the source of hemorrhage (cerebral aneurysm), treatment method, whether shunting was performed within the first month after onset, whether delayed cerebral ischemia was observed, and the modified Rankin Scale (mRS) at 6 months after onset, and the results of neuropsychological testing at 4 time points (1 month, 3 months, 6 months, and 1 year) conducted in conjunction with outpatient care were compared between the 2 groups: no impairment by mRS (mRS 0 to 1) and impairment (mRS 2 to 6). The results showed that the characteristics of the subjects did not differ between the two groups. Neuropsychological test results, which followed the course of the disease, showed improvement with and without disability at 6 months after onset. General cognitive (intellectual) function had already reached the normal range at 1 month and was maintained thereafter. Attention and executive function remained low-performing after one year. In particular, the cutoff point non-achievement rate was low for the Trail Making Test (TMT), the kana-picking test, and the Kanji color-coding test. In terms of memory function, the patients who performed poorly on all neuropsychological tests did not improve their memory test results after one year, whereas those who performed poorly only on memory showed improvement while the study. Thus, the patients' attention and executive

function were still recovering after one year, and further follow-up is needed. The TMT, the kana-picking test, and the Kanji color-coding test were effective in assessing attention and executive function. In addition, while memory function did not improve over the course of a year in patients who performed poorly on all neuropsychological tests at the onset of illness, it was thought that patients who performed poorly only on memory over other tests would improve over the course of a year, even if they had clinical symptoms such as "forgetfulness" and "forgetting appointments.

In Chapter 5, we reviewed the progress of a case with severe symptoms of both attention and aphasia on admission to the hospital in order to examine the recovery of higher brain dysfunction and effective rehabilitation necessary for social reintegration. Although it is said that more than half of the mild cases that are successfully saved will return to society, it was suggested that even in severe cases, management of complications and functional training for higher brain dysfunction, lifestyle guidance, and family support are necessary requirements for recovery to return to society.

Chapter 6 summarizes the main findings obtained from Chapters 1 through 5 and further summarizes the results of the research study.

This thesis examined higher brain dysfunction based on the results of neuropsychological testing that followed the patient at one month from onset of illness and for one year thereafter. Even in patients who were mildly ill on admission and had mRS1 (no impairment) at 6 months after onset, neuropsychological test results at 1 month after onset suggested attention and executive function impairment. The results of the present study, which revealed that symptoms persist even after one year, are information that should be communicated in lifestyle guidance at the time of discharge from the hospital. In addition, the complaint of "forgetfulness" that appeared in the SAH patients who were successfully saved was not due to memory impairment, but was thought to be related to delayed recovery of attention and executive function together with symptoms such as "easy fatigue," "irritability," and "lack of motivation. Memory impairment was economically effective in terms of medical care, since it was possible to suspect vulnerabilities in memory function that could affect daily life based on test results at one month, and to narrow down the symptoms to be observed in cases that should be followed.

Originally, it was believed that higher brain dysfunction could not be diagnosed until consciousness and mental functional activity were stabilized, and therefore, evaluation of higher brain function in the acute phase was not

considered important. However, neuropsychological evaluation was conducted not to diagnose "higher brain dysfunction," but to identify symptoms related to higher brain dysfunction that appeared after the onset of illness, and it was found that recovery of general cognitive (intellectual) function recovered at 1 month after onset, but recovery of attention and executive function was delayed, and that there was no association between the location of cerebral arteries and higher brain function. The fact that there was no association between the location of cerebral arteries and higher brain dysfunction was a new finding that had not been reported in previous studies. In addition, the results of the case of a severely injured patient who returned to work, for whom aggressive treatment was not recommended, suggest the possibility of recovery to a level that does not interfere with daily life by managing complications and providing the necessary training and guidance while assessing residual disability, even if the patient was severely injured at the time of admission, and the possibility of recovery with minimal cortical damage even if the amount of hemorrhage was large. The aphasia symptoms seen in SAH have a high possibility of improvement.

Neuropsychological tests have been developed to assess intellectual, attentional, memory, language, action, executive, and verbal functions as a means of detecting higher brain dysfunction. In the present study, the TMT, kana-picking test, and Kanji color-coded test were considered sensitive tests for attention and executive function, as they had low non-passage rates at the cutoff point and still had low scores after one year. Even in the acute phase, it was important to combine multiple tests to assess higher brain function to capture impairment and provide a means of further observation over time.

In this study, we investigated higher brain dysfunction and the recovery process from 1 month to 1 year after SAH onset. The results showed that (1) general cognitive (intellectual) function recovered to the normal range in the first month after onset, but recovery of attention and executive function was delayed, (2) general cognitive (intellectual) function, once reaching the normal range, was maintained, and attention and executive function were still in the process of recovery even after one year had passed, while memory function (3) SAH patients with controlled complications may improve to a state where they can return to society even if they were severely ill at the time of admission. Based on these findings, the significance of this study is to inform patients who are discharged from the hospital within one month of onset of SAH to continue to support their social life as lifestyle guidance, because recovery of attention and executive function takes more than one year,

and that they may recover even if they are tired and irritable. In the evaluation of higher brain functions in the acute phase, it was effective to select neuropsychological tests systematically for the higher brain functions to be evaluated.

Although we were able to collect many cases in this study, the limitations of this study are that it was conducted at a single institution, so the selection of subjects was biased, and the timing of follow-up observation was conducted in conjunction with medical examinations, making it difficult to obtain cooperation for the sole purpose of higher brain function assessment. In the future, it is expected that the study will be conducted at multiple institutions and that higher brain function will be ascertained as a sequela of SAH, regardless of severity.

Research is expected to make it known that SAH is a disease with a high mortality rate, but that it is also a disease that can be expected to lead to social reintegration if the acute stage is overcome, and to correct the timing of social reintegration, the content of lifestyle guidance, and the prevention of problems after social reintegration based on appropriate responses and follow-up observation.

Conclusion: While SAH has a high mortality rate, it can be considered a disease in which patients can be reintegrated into society by controlling possible complications, and the core of higher brain dysfunction that emerges after SAH is attention and executive dysfunction. To ensure reintegration into society, it is necessary to provide necessary guidance while monitoring the recovery of attention and executive dysfunction over a period of one year or more.

博士論文審査及び試験の結果の要旨

学位申請者

放送大学大学院文化科学研究科
文化科学専攻生活健康科学プログラム
氏名 佐藤 幸子

論文題目

くも膜下出血（SAH）後の高次脳機能障害と回復過程－急性期における神経心理評価からの検討－

審査委員氏名

- ・主査（放送大学准教授 博士（環境学）） 川原 靖弘
- ・副査（放送大学教授 博士（保健学）） 戸ヶ里 泰典
- ・副査（放送大学教授 博士（人文科学）） 森 津太子
- ・副査（杏林大学教授 博士（健康科学）） 跡見 友章

論文審査及び試験の結果

研究では、くも膜下出血後の高次脳機能について、急性期に出現しうる高次脳機能の下部構造を踏まえて把握するとともに、急性期からの高次脳機能の評価に有効な神経心理検査について考察している。

単機関における約 200 例という他の報告より多くの症例を用い、くも膜下出血後の急性期における高次脳機能の特徴を複数の神経心理テストにより把握している。これにより、高次脳機能の下部構造では、多くの症例において、知的機能や記憶機能がほぼ回復しているのに対し、注意・遂行機能が回復途上である傾向を報告している。この傾向は、TMT、仮名拾いテスト、漢字色別テストといった数分で実施できる神経心理テストを用いることで把握できることも述べており、臨床における活用についても考察している。さらに、急性期のあとの半年、1年と経過を追った症例からは、各高次脳機能の緩やかな回復過程が認められるが、急性期において成績の低かった神経心理テストの項目は、1年後も回復途上であることが示された。急性期におけるくも膜下出血後の高次脳機能障害につ

いて検討された報告はほとんどなく、麻痺などの神経学的問題を認めない場合に社会適応上に支障となる高次脳機能障害が見落とされている可能性も指摘されている中、比較的多くの症例を用いて急性期の高次脳機能の特徴を捉えたことの意義は大きい。

くも膜下出血後急性期における高次脳機能障害の特徴を、多数の症例を用いて捉え、その下部構造を踏まえて示したことに新規性があり、その解析方法と結果について、論文において明確に示されている。口頭試問においては、発表はわかりやすく、質疑に対しても必要な応答がなされた。一部解析方法の設定について十分に説明がなされていない部分があり、その説明を加筆することで、論文の最終修正を行うこととした。

よって、博士論文として採択し、合格とする。