

# 意識障害

榎本健太郎

2025/07/22 抄読会

# Persistent vegetative state：遷延性意識障害

遷延性意識障害(植物状態)

1972年の日本脳神経外科学会による定義では、

- ▶ 自力移動が不可能である。
- ▶ 自力摂食が不可能である。
- ▶ 屎尿失禁状態にある。
- ▶ 声を出しても意味のある発語が不可能である。
- ▶ 簡単な命令（眼を開く、手を握るなど）にはかるうじて応じることもあるが、それ以上の意思疎通は不可能である。
- ▶ 眼球はかるうじて物を追っても認識は出来ない。

以上の6項目が、治療にもかかわらず3ヶ月以上続いた場合

# Brain death : 脳死

## 脳死判定の具体的な基準

- ▶ 深昏睡：意識レベルが最も低い状態.
- ▶ 瞳孔散大・固定：瞳孔が最大に開き、光を当てても縮まらない状態.
- ▶ 脳幹反射の消失：脳幹に関わる反射が全て消失している状態.  
(対光反射、角膜反射、前庭反射、咽頭反射、咳反射など)
- ▶ 平坦脳波：脳波が全く記録されない状態。心電図も同時に確認し、30分以上連続して平坦であることを確認する.
- ▶ 自発呼吸の消失 (無呼吸テスト)：人工呼吸器を一時的に停止させ、二酸化炭素分圧が上昇しても呼吸が見られない状態.

これらの条件を満たし、6時間以上(6歳未満の小児の場合は24時間以上)経過しても状態が変化しない場合に、脳死と判定されます.

# Locked in syndrome：閉じ込め症候群

Locked-in syndromeは、意識は維持されるが、全身の随意筋が麻痺し、体を動かしたり、言葉を話したりすることができない状態。眼球の上下運動や瞬きは可能で、これらを利用して意思を伝えることがある。

## 原因：

▶ 脳幹(特に橋)の損傷が主因で、脳梗塞、脳出血、外傷などが原因となる。

## 特徴：

▶意識は保たれている:

意識があり、思考力や知能も正常。周囲の状況を理解し、感じる事ができる。

▶全身麻痺:

四肢、顔面の筋肉が麻痺し、表情、咀嚼、嚥下、発声などが困難。

▶コミュニケーション:

眼球の上下運動や瞬きは可能で、はい/いいえで返答し、意思を伝えることが可能。

# Coma Recovery Scale - Revised : CRS-R

| 覚醒促進プロトコル   |                                                                                                                        | 患者が閉眼または従命困難の場合、覚醒を促すため次の刺激を加えてから評価する<br>・ 顔、首、肩、腕、手、胸、背中、脚、足、つま先を親指と人差し指でつまみ、深い圧力刺激を加える<br>・ 筋肉をしっかりと圧迫しながら、指先を3-4回前後に「揺らす」                               |  |                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------|
| 評価項目        | 得点                                                                                                                     | 方法と反応                                                                                                                                                      |  | 採点                 |
| 聴覚          | 4点                                                                                                                     | 視野の中で2つの物品(A,B)を左右40cm離れた位置に提示し、次の4つの試験を実施する<br>①「Aを見なさい」②「Bを見なさい」。次に物品A,Bを逆に配置し、試験①,②を繰り返す<br>→ 4回とも従命可能であれば4点。3回の場合は3点。それ以下の場合は2点以下の試験を行う                |  |                    |
|             | 3点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
|             | 2点                                                                                                                     | 視野外から左右2回ずつ聴覚刺激を与え、最低でも一方には適切に頭や目が刺激側へ向く                                                                                                                   |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     | 視野外から4回大きな音を出す。<br>1点: 少なくとも2回は刺激に対して瞬きが生じる<br>0点: 反応しない                                                                                                   |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
| 視覚          | 5点                                                                                                                     | 聴覚の4点/3点と同じ試験を実施。4回の試験の中で3-4回は明確に識別可能な反応がある                                                                                                                |  |                    |
|             | 4点                                                                                                                     | 対象の上肢から20cm離れた位置に物品を提示し、「〇〇を取って下さい」と指示をする。<br>→ 4回中3回は正しい方向に上肢が動く(届かなくても良い)                                                                                |  |                    |
|             | 3点                                                                                                                     | 顔の前に手鏡を提示して凝視を促し、上下左右に2回ずつ動かした際、全て追視可能                                                                                                                     |  |                    |
|             | 2点                                                                                                                     | 顔の前に手鏡を提示して凝視を促し、上下左右に1回ずつ動かした際、2方向以上で追視可能                                                                                                                 |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     | 患者の目の3cm前に4回、指を通過させる。<br>1点: 4回中2回以上瞬きが生じる<br>0点: 反応しない                                                                                                    |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
| 運動          | 6点                                                                                                                     | 2種類の物品(歯ブラシ、カップ等)を提示し、「〇〇の使用方法を見せて下さい」と命令する。<br>それぞれの物品で2回ずつ試験を行い、全て正答できる                                                                                  |  |                    |
|             | 5点                                                                                                                     | 鼻を搔く、ベッド柵を掴む等、2種類以上の自動運動がみられる。または「手を振って下さい」の命令に従える                                                                                                         |  |                    |
|             | 4点                                                                                                                     | 手背にボール接触させ、「ボールを取りなさい」と指示した際、4回中3回は5秒以上把持できる                                                                                                               |  |                    |
|             | 3点                                                                                                                     | 爪先を挟み5秒間圧迫する刺激を4回実施する。反対側の手足は2回以上、刺激部位に接触する                                                                                                                |  |                    |
|             | 2点                                                                                                                     | 四肢の爪にそれぞれ強い圧力を掛ける。<br>2点: 少なくとも一肢は屈曲の逃避反応が見られる<br>1点: 上肢または下肢の定型的でゆっくりとした屈曲や伸展が生じる<br>0点: 識別可能な動きはない                                                       |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
| 言語          | 3点                                                                                                                     | 「①あなたの名前は？②(カップ等を提示して)これは何と呼びますか？」の質問に正答できる。<br>質問内容とは関係なく生じる自発的な発語(単語)も3点と評価する                                                                            |  |                    |
|             | 2点                                                                                                                     | 反射ではない口の動きや自発的な発声がある                                                                                                                                       |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     | 舌に圧力を加える時、<br>1点: 口が閉じる、または舌の運動が見られる<br>0点: 反応しない                                                                                                          |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
| コミュニケーション   | 2点                                                                                                                     | 次の①、②のいずれかの試験を行う。<br>① - 私は耳に触れていますか？私は鼻に触れていますか？、を3回繰り返す<br>② - 私は手を叩いていますか？(1回目-叩かない、2回目-叩く)、を3回繰り返す<br>2点: どちらか6つの質問に全て正解できる。<br>1点: 2つ以上正解<br>0点: 反応なし |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |  |                    |
| 覚醒          | 3点                                                                                                                     | 口頭指示やジェスチャーに対して一貫して反応できる                                                                                                                                   |  |                    |
|             | 2点                                                                                                                     | 触覚、圧覚、痛覚刺激を加えずに持続開眼可能                                                                                                                                      |  |                    |
|             | 1点                                                                                                                     | 触覚、圧覚、痛覚刺激を加えれば持続開眼可能                                                                                                                                      |  |                    |
|             | 0点                                                                                                                     | 刺激を加えても開眼しない                                                                                                                                               |  |                    |
| 合計点 (0-23点) |                                                                                                                        |                                                                                                                                                            |  |                    |
| 判定          | ① 運動項目6点またはコミュニケーション項目が2点 → EMCS(MCSから脱した状態)と判定<br>② 灰色の網掛けの項目が一つでもあれば → MCS(最小意識状態)と判定<br>③ ①②以外 → 全てUWS(無反応覚醒症候群)と判定 |                                                                                                                                                            |  | UWS<br>MCS<br>EMCS |

- ▶ CSRは1991年、Giacinoが作成した意識障害の評価法
- ▶ 従来のGCSでは評価困難な意識障害の軽微な変化を反映
- ▶ 2004年改訂版であるCRS-Rが発表
- ▶ 以下の三者の区別を可能とする
  - ✔ 自己や周囲の認識が困難（無反応覚醒症候群：UWS）
  - ✔ 自己や周囲をわずかに認識（最小意識状態：MCS）
  - ✔ UWS/MCSからの離脱
- ▶ 意識障害のカテゴリーの変化を捉える
- ▶ 以下6項目により構成
  - ✔ 聴覚機能：0-4点
  - ✔ 視覚機能：0-5点
  - ✔ 運動機能：0-6点
  - ✔ 言語。口腔機能：0-3点
  - ✔ コミュニケーション：0-2点
  - ✔ 覚醒：0-3点
- ▶ 従来のJCSやGCSと強い相関を示す
- ▶ JCS 1-3の軽度意識障害でばらつきが多い
- ▶ GCS9の意識障害軽度と重度の混在する場合ばらつきが多い

# CRS-Rの評価

|   | 聴覚                | 視覚                | 運動              | 口腔/言語   | コミュニケーション     | 覚醒          |
|---|-------------------|-------------------|-----------------|---------|---------------|-------------|
| 6 |                   |                   | 機能的な<br>物品の使用   |         |               |             |
| 5 |                   | 物品の認識             | 自動的な<br>運動の反応   |         |               |             |
| 4 | 命令に対する<br>一貫した運動  | 物品の位置が<br>わかる     | 物品の操作           |         |               |             |
| 3 | 命令に対する<br>再現可能な運動 | 視覚的追跡             | 有害刺激の<br>位置がわかる | 発話明瞭    |               | 注意          |
| 2 | 音の発生源を<br>特定できる   | 凝視                | 屈曲の<br>逃避反応     | 発声/口腔運動 | 機能的:<br>正確な   | 刺激なしの<br>開眼 |
| 1 | 音に対する<br>驚いた反応    | 視覚刺激に対す<br>る驚いた反応 | 異常姿勢<br>(屈曲/進展) | 口腔反射運動  | 非機能的:<br>意図的な | 刺激による<br>開眼 |
| 0 | なし                | なし                | なし/弛緩           | なし      | なし            | 覚醒しない       |

EMCS：1項目以上満たす

MCS：1項目以上満たす

UWS：上記の項目を満たさない

# Unresponsive Wakefulness Syndrome: UWS

UWS は、従来遷延性植物状態(persistent vegetative state : PVS)として知られていた病態を指す。睡眠覚醒のサイクルが維持されているが、聴覚・視覚・触覚などあらゆる外部刺激に対する有意な運動反応が確認されていない状態がその定義となる

- **覚醒と反応の欠如:**

UWSの患者は覚醒状態を認めるが、周囲状況の認識や、それに対する意味のある行動・反応を示すことができない。

- **意思疎通の困難:**

発語や指示に従うこと、表情で意思を伝えることが困難。外部刺激に対して、本当に無反応なのか、それとも内部で何らかの反応が起きているのかを判断することが困難。

- **以前の名称:**

以前は「遷延性植物状態」と呼ばれていたが、この名称は誤解を招きやすいため、より正確な「無反応覚醒症候群」という名称が用いられるようになった。

# Minimally Conscious State : MCS

MCSは、意識障害の一種で、高度な認識能力の障害があるが、完全に意識がない状態(植物状態など)とは異なり、僅かでも意識が残存する状態。外界からの刺激にて、意図的行動・反応がわずかに見られる状態。

## MCSの定義と特徴:

### ▶ 高度な認識障害:

意識レベルは低下し、外界の認識、意味ある行動を行うことが困難

### ▶ わずかな意識の残存:

完全な意識消失ではなく特定の刺激によって、物を握る、視線を合わせる、など反応がある。

### ▶ 脳の損傷:

大脳の広範囲な損傷によって生じ、脳梗塞、脳出血、外傷などが原因となる。

### ▶ 昏睡や植物状態との違い:

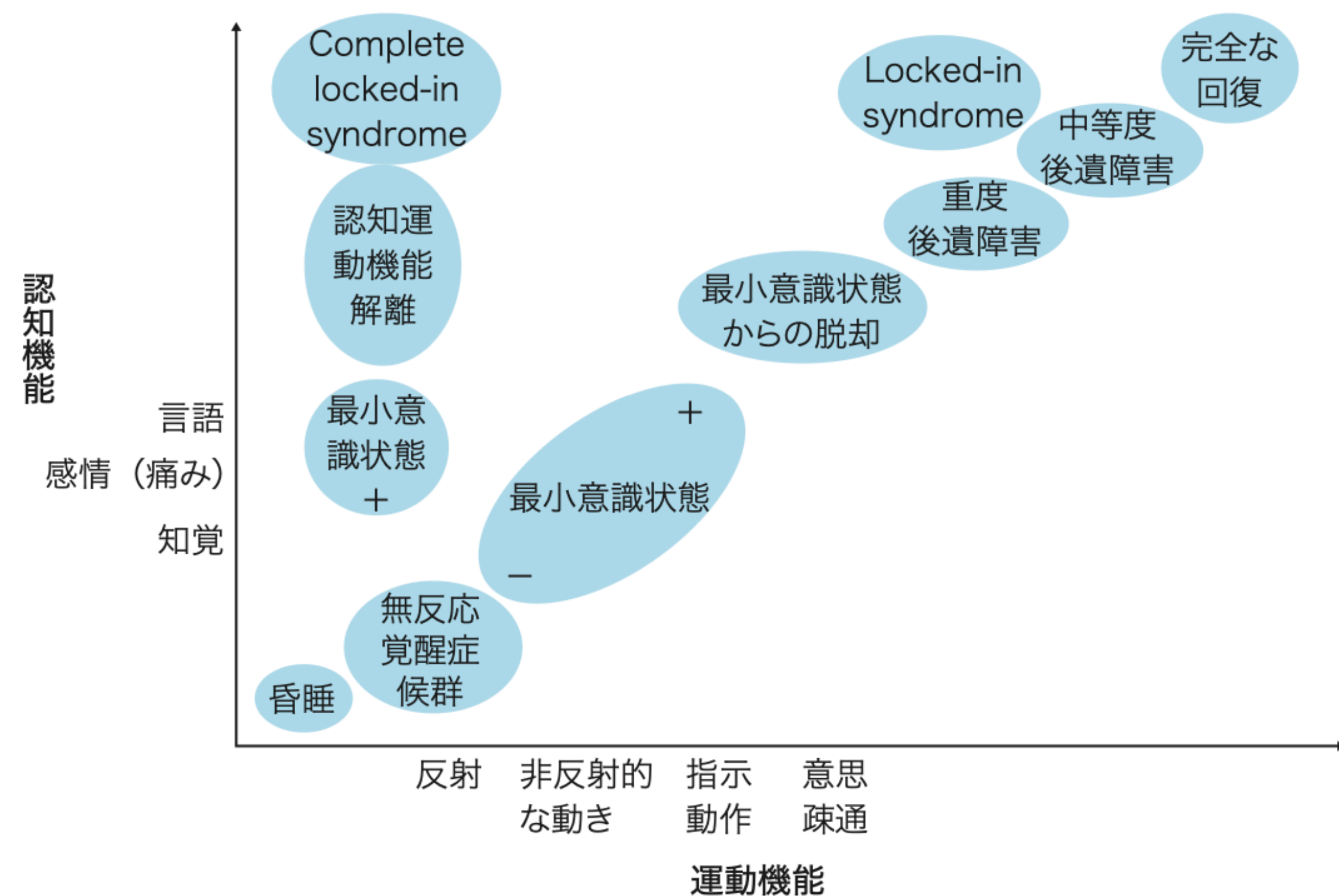
昏睡は刺激に対しても全く反応がない状態、植物状態は意識は消失しているが、生命維持に必要な脳幹や視床下部は機能している状態、MCSとは区別。

## MCSの診断:

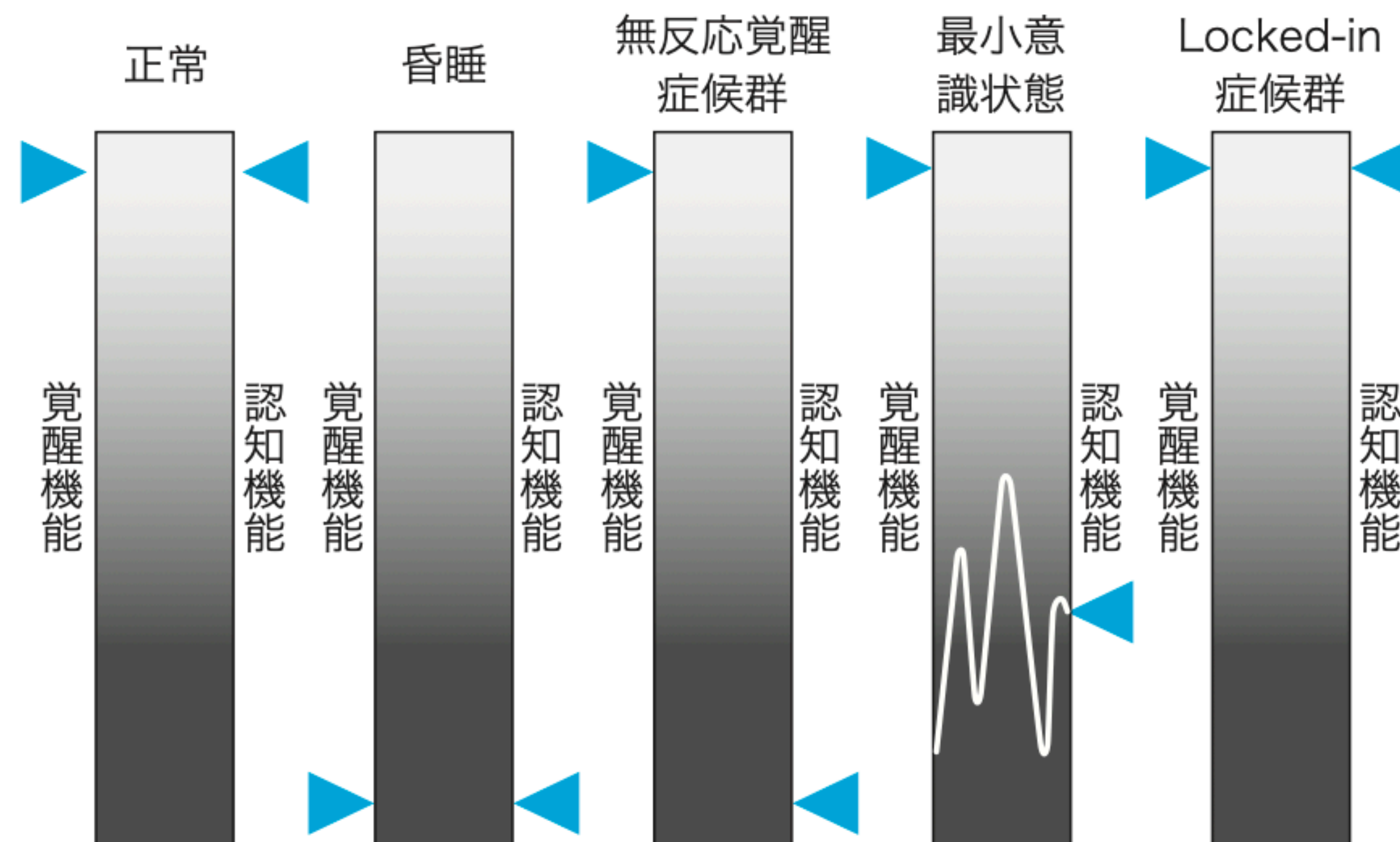
- 行動観察(患者の行動観察で特定の刺激に対する反応を評価)、画像診断(MRI/CT)、神経生理学的検査(EEGなど)

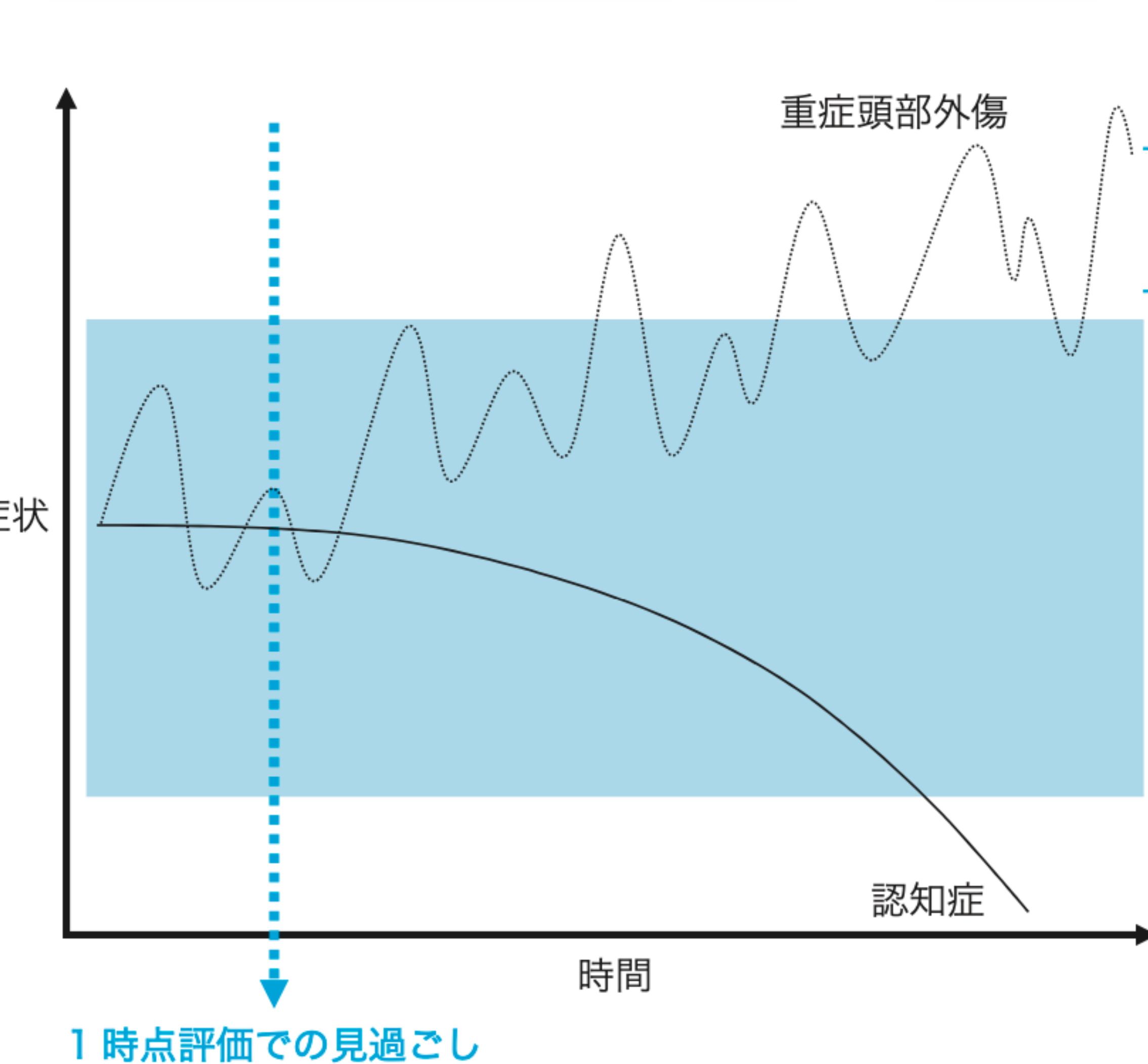
# 慢性期意識障害の概略図

a



b





今後各評価方法の著作権や脳機能研究との整合性、各国による文化的背景の違いも考慮し、さまざまな言語で対応し得る信頼性の高い評価方法の構築が必要

意識状態を評価

世界中のICUで、患者に「2本の指を見せてください」などの応答

1日に何度も行う

「単純な命令に従う」とは

覚醒・注意が維持

発話理解

運動プログラムへのアクセスを伴う運動計画

状況に応じた調整を伴うこれらの運動プログラムの実行

身体部位の運動をサポートする神経系の広範な領域の完全な機能を必要

# 認知運動解離 / Cognitive motor dissociation : CMD

言葉による指示に反応して脳の活動が検知できるが、

実際に行動を起こす兆候は認められない状態。

この状態の患者は機能的な回復が期待できる



# Injury patterns associated with cognitive motor dissociation

Eva Franzova,<sup>1,†</sup> Qi Shen,<sup>1,†</sup> Kevin Doyle,<sup>1</sup> Justine M. Chen,<sup>1</sup> Jennifer Egbebike,<sup>1</sup> Athina Vrosgou,<sup>1</sup> Jerina C. Carmona,<sup>1</sup> Lauren Grobois,<sup>1</sup> Gregory A. Heinonen,<sup>1</sup> Angela Velazquez,<sup>1</sup> Ian Jerome Gonzales,<sup>2</sup> Satoshi Egawa,<sup>1</sup> Sachin Agarwal,<sup>1</sup>  David Roh,<sup>1</sup> Soojin Park,<sup>1</sup> E. Sander Connolly<sup>3</sup> and  Jan Claassen<sup>1</sup>

2014年7月から2021年1月の間に、ニューヨーク・プレスビテリアン病院、コロンビア大学付属病院のNeuro-ICUに入院した急性脳損傷患者全員を対象に、指示に従う能力の欠如について前向きスクリーニングを行った。

## 対象患者

- ① 急性脳損傷症例
- ② 改訂版昏睡回復尺度(CRS-R)で定義される昏睡、無反応覚醒症候群、または最小限意識状態未満と判定される症例
- ③ その後、脳波記録による運動指示プロトコルを用いてCMDの評価を受けた全症例。
- ④ 本研究のために急性期入院中に脳 MRI を受けた症例。

# 除外基準

- ① 入院中にMRIが行われなかった場合、DWIとFLAIRの両方が撮影されなかったもしくは評価できない場合、artifactによって解剖学的損傷部位の特定ができなかった場合。
- ② 年齢が18歳未満。
- ③ 今回の急性脳損傷の発症前に、既存の意識障害または神経疾患(失語症・進行した認知症)があった場合。
- ④ 急性脳損傷の前に聴覚障害があった場合。
- ⑤ 英語またはスペイン語を母国語としなかった場合。
- ⑥ 登録前に、指示に従う能力が臨床的に回復していた場合。
- ⑦ 家族が参加を望まない場合。
- ⑧ 制御できない発作があった場合。
- ⑨ 登録を妨げるその他理由があった場合。

# EEG記録

- ① 国際10-20システムに従って21個のEEG電極を配置したdegital headside EEG monitoring system (XLTEK/Excel-Tech Corp./Natus Medical Incorporated)を用いて記録。
- ② 脳波評価前に、記録時の意識状態分類のためCRS-Rを含む臨床検査を施行。
- ③ 脳波技師にて1日2回の誘導維持に加え、研究cordinatorと治験担当医は、誘導artifsactなどを認識し、誘導維持開始のための訓練を受け、記録前・記録中のEEG品質を最適化。
- ④ 研究cordinatorは、指示された運動行為試験を記録しながら、online EEGを継続的に確認し、artifsact(動き、咳など)が検出された場合、影響を受けたブロックの記録の再検査を指示。

# CMDの検出

- ① 脳波中の音声指示は「右手を開閉し続ける」「右手を開閉するのを止める」を交互に行う。「keep」と「stop」という指示が8回連続する合計6つのブロックを記録。
- ② 指示は、患者の母国語である英語またはスペイン語で、使い捨てヘッドホンを通して提供。
- ③ 各患者に、右手を動かす指示を3つ、左手を動かす指示を3つ記録（右手と左手の指示は交互に記録）
- ④ 個々の患者から最大8つの記録を計測。評価回数が増える問題の対処として、偽発見率(FDR)補正のためのThe Benjamini-Hochberg法を適用した。特定の患者について複数の記録が得られた場合、偽陽性結果の割合は 5% に制限。
- ⑤ データ準備には、コマンド提示後の 2秒間の EEGセグメント 5つそれぞれのクリッピングと、各記録電極に対する定義済み周波数スペクトル [ $\delta$  (1-3 Hz)、 $\theta$  (4-7Hz)、 $\alpha$  (8-13Hz) 、 $\beta$  (14-30 Hz)] でのパワースペクトル密度の計算が含まれていた。これらの EEG特徴は、Support Vector Machine(SVM)学習アルゴリズムを使用して分析され、「keep ...」コマンド後の EEG 記録と「stop ...」コマンド後の EEG 記録が体系的に異なるかどうか判断。
- ⑥ 線形カーネルを使用した SVM 分類は、受信者動作特性曲線下の領域に基づき決定。AUCの有意性を決定するために、片側順列検定(500回ランダムにシャッフル)が実行。
- ⑦ EEG分析はMNE-PythonとScikit-learnを使用して実行された。

# パワースペクトル密度

- ▶ PSDプロットはマルチテーパー法を用いて、各3秒間のスペクトルを平均化し、各記録電極について生成。
- ▶ PSDプロットは、事前定義された周波数帯域内のスペクトルピークに基づいてABCDレベル分類を適用。
- ▶ 盲検化された単一の研究者 (J.C.) によって分類。
  - 「A」  $\delta$  ( $< 4\text{Hz}$ )範囲を超えるピークがない：(完全な視床皮質破壊を示す)
  - 「B」  $\theta$  ( $4\text{--}8\text{Hz}$ )ピークのみがある(重度の視床皮質破壊を示す)
  - 「C」  $\theta$  ( $4\text{--}8\text{Hz}$ )と  $\beta$  ( $13\text{--}24\text{ Hz}$ )の両方のピークがある場合(中程度の視床皮質破壊を示す)
  - 「D」  $\alpha$  ( $8\text{--}13\text{Hz}$ )と  $\beta$  ( $13\text{--}24\text{ Hz}$ )の両方のピークが存在する場合(正常な視床皮質機能を示す)。
- ▶ 複数の要件を満たしたスペクトルに対して、最も好ましいカテゴリ ( $D > C > B > A$ ) を割り当てた。
- ▶ 他のPSDスペクトルにおける視床皮質切断の程度は不確実であるため、事前に規定された基準に当てはまらないプロットは個別にスコア付けした。
  - 「Y」  $\alpha$  波( $8\text{--}13\text{Hz}$ )のピークのみの場合
  - 「Z」  $\alpha$  波( $8\text{--}13\text{Hz}$ )と  $\theta$  波( $4\text{--}8\text{Hz}$ )のピークの両方がある場合
  - 「X」 artifactのためにスコア付けできなかった電極はすべて

# Functional connectivity : 機能的連結性

- ▶ 機能的連結性は、weighted pairwise phase consistency(WPPC)を用いて、全周波数帯域について全19個の電極間で計算した。
- ▶ 一貫性の値は0(一貫性なし)から1(一貫性あり)。
- ▶ 個々のpairwise phase consistencyに加えて、long-range coherenceとshort-range coherenceとの平均 coherence値も計算した。
- ▶ 隣接する電極ペアは分析から除外。
- ▶ 短距離coherenceとも平均化し、脳領域ごとに算出した。

Table 1 Anatomical regions of interest that were assessed for structural injury on brain MRI

| Region of interest               | Number   |
|----------------------------------|----------|
| Cerebellum (vermis, right, left) | 1,2,3    |
| Pons                             |          |
| Anterior (central, right, left)  | 4,5,6    |
| Tegmentum (central, right, left) | 7,8,9    |
| Midbrain (central, right, left)  | 10,11,12 |
| Thalamus (right, left)           | 13,14    |
| Anterior (right, left)           | 15,16    |
| Lateral (right, left)            | 17,18    |
| Medial (right, left)             | 19,20    |
| Posterior (right, left)          | 21,22    |
| Globus pallidus (right, left)    | 23,24    |
| Putamen (right, left)            | 25,26    |
| Caudate (right, left)            | 27,28    |
| Internal capsule                 |          |
| Anterior (right, left)           | 29,30    |
| Posterior (right, left)          | 31,32    |
| Insula (right, left)             | 33,34    |
| Central hypothalamus             | 35       |
| Central basal forebrain          | 36       |
| Cortex                           |          |
| Frontal (right, left)            | 37,38    |
| Parietal (right, left)           | 39,40    |
| Temporal (right, left)           | 41,42    |
| Occipital (right, left)          | 43,44    |

- ▶ 構造的損傷は、FLAIRの信号変化に基づいて判定。
- ▶ 44個の解剖学的ROIを既存の神経解剖アトラスから決定
- ▶ MRIごとに、2名の認定神経内科医(E.F.、J.M.C.)が以下を決定。患者の臨床評価、入院経過、CMDの状態、および転帰判断が異なった場合、3人目の神経内科医(J.C.)が判定
- ▶ これらROIにおける早期、一時的または永続的な信号変化の有無を判断するため、FLAIR、DWIで認められる異常の両方を考慮し、追加の検査を実施。

Table 2 Baseline characteristics of CMD patients and non-CMD patients

|                                                | CMD<br>(n = 21) | Non-CMD<br>(n = 86) | Odds ratio<br>(95% CI) |
|------------------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------|
| Demographics                                   |                 |                     |                        |
| Age, median                                    | 60 (50, 71)     | 63 (54, 71)         | 1.5 (0.6–3.8)          |
| Sex, female                                    | 10 (48)         | 37 (43)             | 1.2 (0.6–3.1)          |
| Race                                           |                 |                     | 0.9 (0.1–9.1)          |
| White                                          | 14 (67)         | 49 (57)             |                        |
| Black or African American                      | 6 (29)          | 28 (33)             |                        |
| Asian                                          | 1 (5)           | 4 (5)               |                        |
| More than one race, or unknown or not reported | 0 (0)           | 5 (6)               |                        |
| Language                                       |                 |                     | 6.0 (0.9–263.3)        |
| English                                        | 20 (95)         | 66 (77)             |                        |
| Spanish                                        | 1 (5)           | 20 (23)             |                        |
| Admission findings                             |                 |                     |                        |
| GCS on admission                               | 5 (4, 7)        | 5 (3, 8)            | 0.8 (0.3–2.0)          |
| Aetiology                                      |                 |                     | 1.7 (0.4–7.5)          |
| Intracerebral haemorrhage                      | 7 (33)          | 26 (30)             |                        |
| Cardiac arrest                                 | 3 (14)          | 19 (22)             |                        |
| Subarachnoid haemorrhage                       | 5 (24)          | 11 (13)             |                        |
| Traumatic brain injury                         | 4 (19)          | 11 (13)             |                        |
| Other                                          | 2 (10)          | 19 (22)             |                        |
| Hospital course                                |                 |                     |                        |
| Time to MRI (days)                             | 5 (2, 12)       | 6 (3, 14)           | 1.5 (0.6–3.8)          |
| Time to EEG (days)                             | 3 (2, 4)        | 4 (2, 9)            | 2.3 (0.8–6.0)          |
| Time to CMD diagnosis                          | 7 (4, 13)       | NA                  |                        |
| Outcomes                                       |                 |                     |                        |
| Death at discharge                             | 2 (10)          | 6 (7)               | 1.4 (0.2–6.7)          |
| GOS-E ≥ 4 by 12 months                         | 7(33)           | 9 (10)              | 4.3 (1.3–13.5)         |

対象患者107名のうち21名（20%）が、受傷後平均7日目（IQR 4、13）にCMDと診断された。

CMD患者は、年齢、入院時の主な診断、性別、人種、主要言語、入院時のGCS、受傷からMRI撮影までの経過時間に関して、non-CMD患者と近似

# *Results*

*Fig.1 CMD classification and lesion pattern analysis*

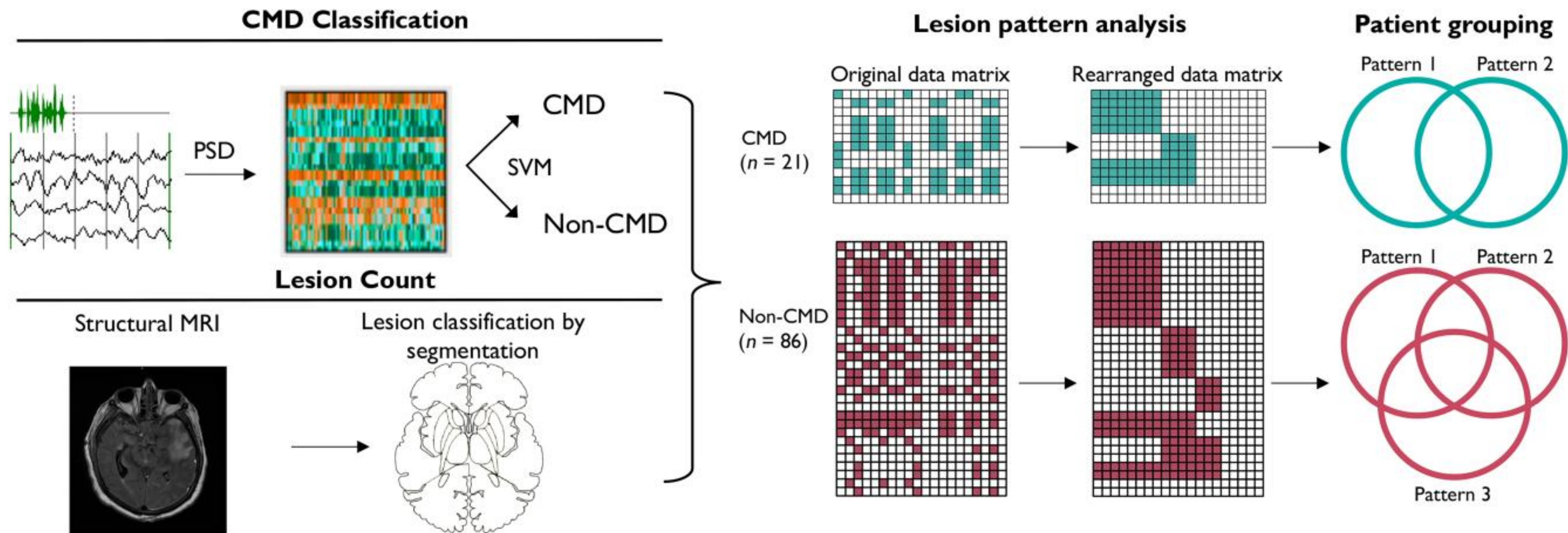


**図1 CMDの分類と病変パターン解析。**

患者はEEGと運動コマンドプロトコルを用いて認知運動解離（CMD）の評価を受けた。これらの患者は、入院中にMRIにてDWIとFLAIRの両方のシーケンスを受けているかどうかを遡及的にスクリーニングされた。T2-FLAIR単独、およびT2-FLAIRまたはDWIで認められる信号変化に基づき、関心領域の構造的損傷の存在を調べるために手動セグメンテーションが行われた。病変パターン解析が行われ、CMD患者に特有の病変パターンが2つ、非CMD患者に特有の病変パターンが3つ特定された。その後、患者は病変パターンに基づいてグループ分けされ、CMD患者と非CMD患者の間でそれぞれ3つのグループと6つのグループが特定された。

# MRIにおける損傷部位

- ▶ MRIは受傷後平均6日目（IQR 2、14）に撮影。
- ▶ FLAIRにて最も多く確認された部位は、
  - ☑ 前頭葉（右前頭葉n = 57、38%、左前頭葉n = 48、45%）
  - ☑ 頭頂葉（右頭頂葉n = 39、36%、左頭頂葉n = 33、31%）
  - ☑ 側頭葉（右側頭葉n = 38、36%、左側頭葉n = 29、27%）
  - ☑ 後頭葉（右後頭葉n = 37、35%、左後頭葉n = 35、33%、）であった。
- ▶ CMDとnon-CMDの比較では、
  - ☑ 左中脳(0% vs. 17%、P=0.04)、左後視床(10% vs. 31%、P=0.04)の頻度は低い
  - ☑ 右後内包（29% vs. 9%、P = 0.02）の病変頻度は高い。
- ▶ CMD患者1名とCMD非患者の7名は、FLAIR/DWIで病変なし

*Figure2 Anatomical distribution of lesion patterns for CMD and non-CMD patients.*

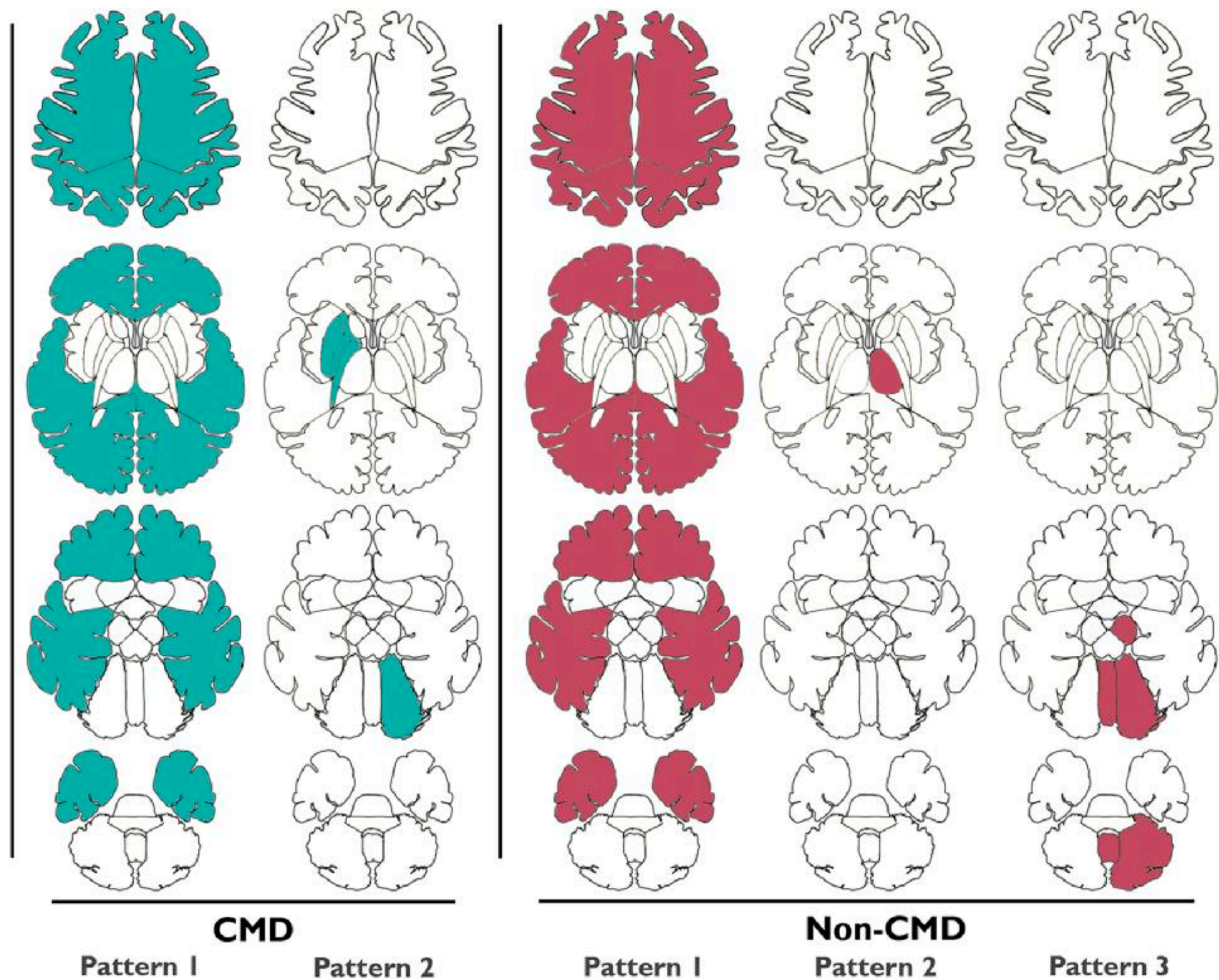


Fig.3 Lesion patterns and patient groupings with outcomes in CMD patients.

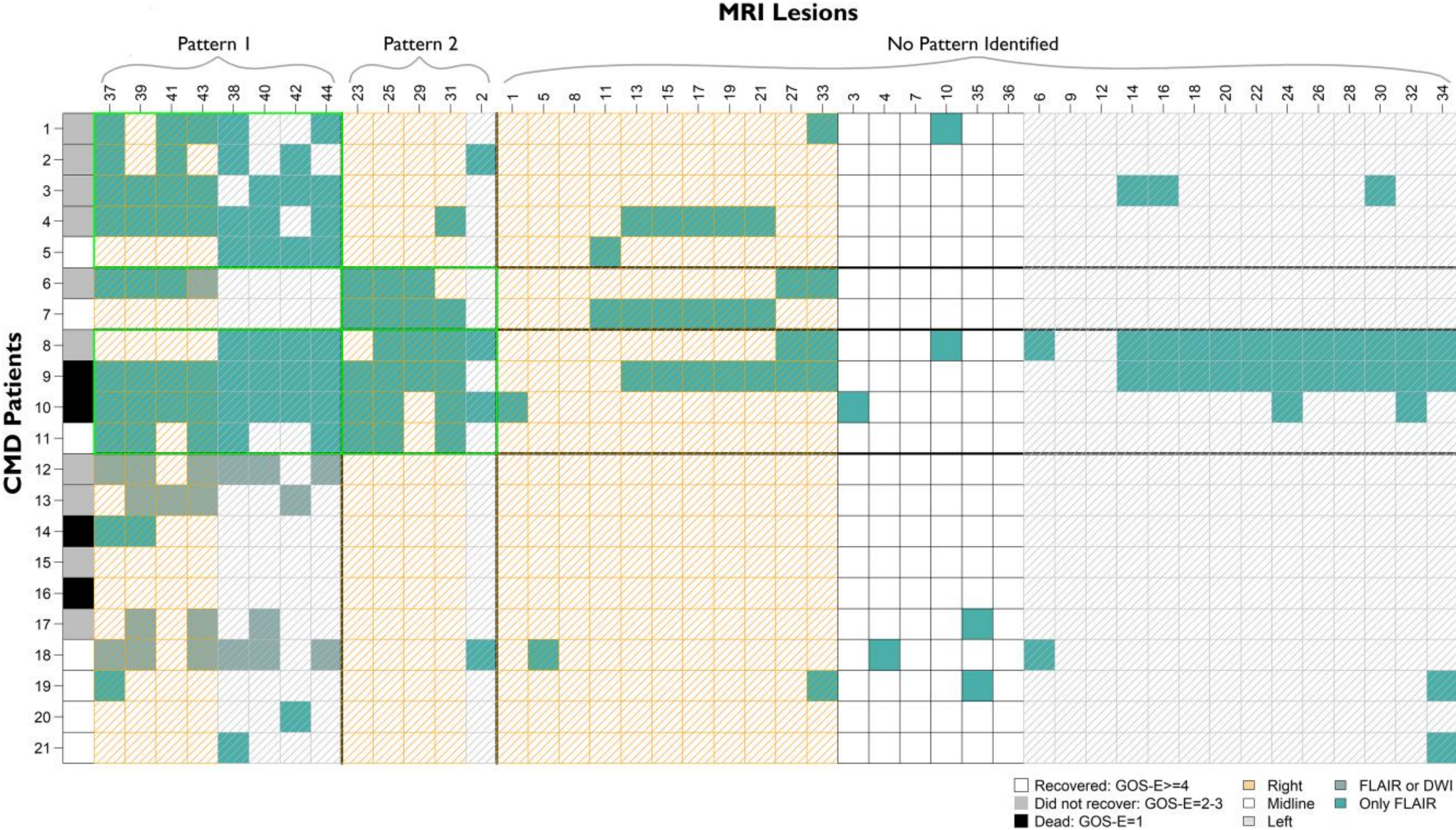
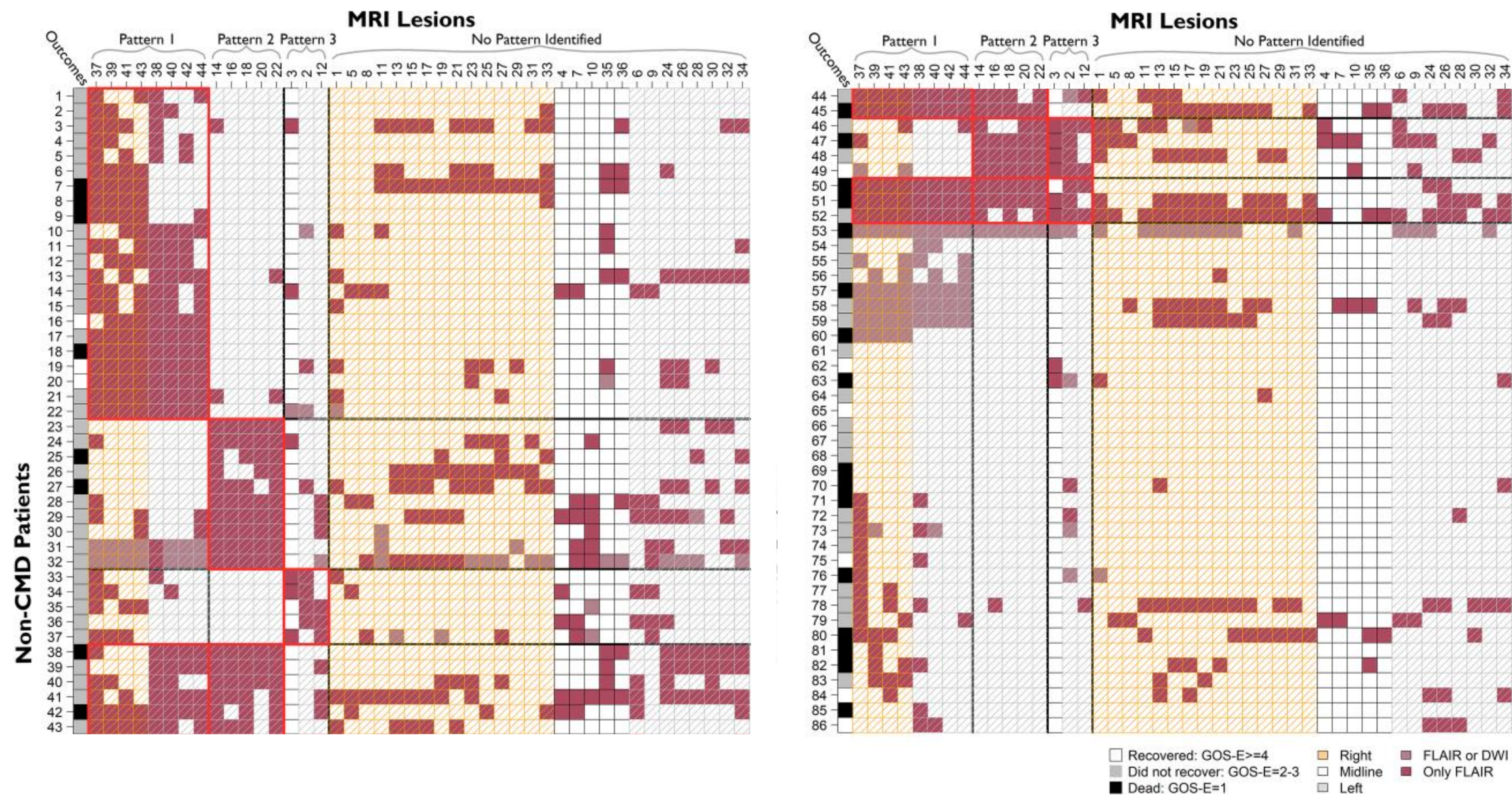


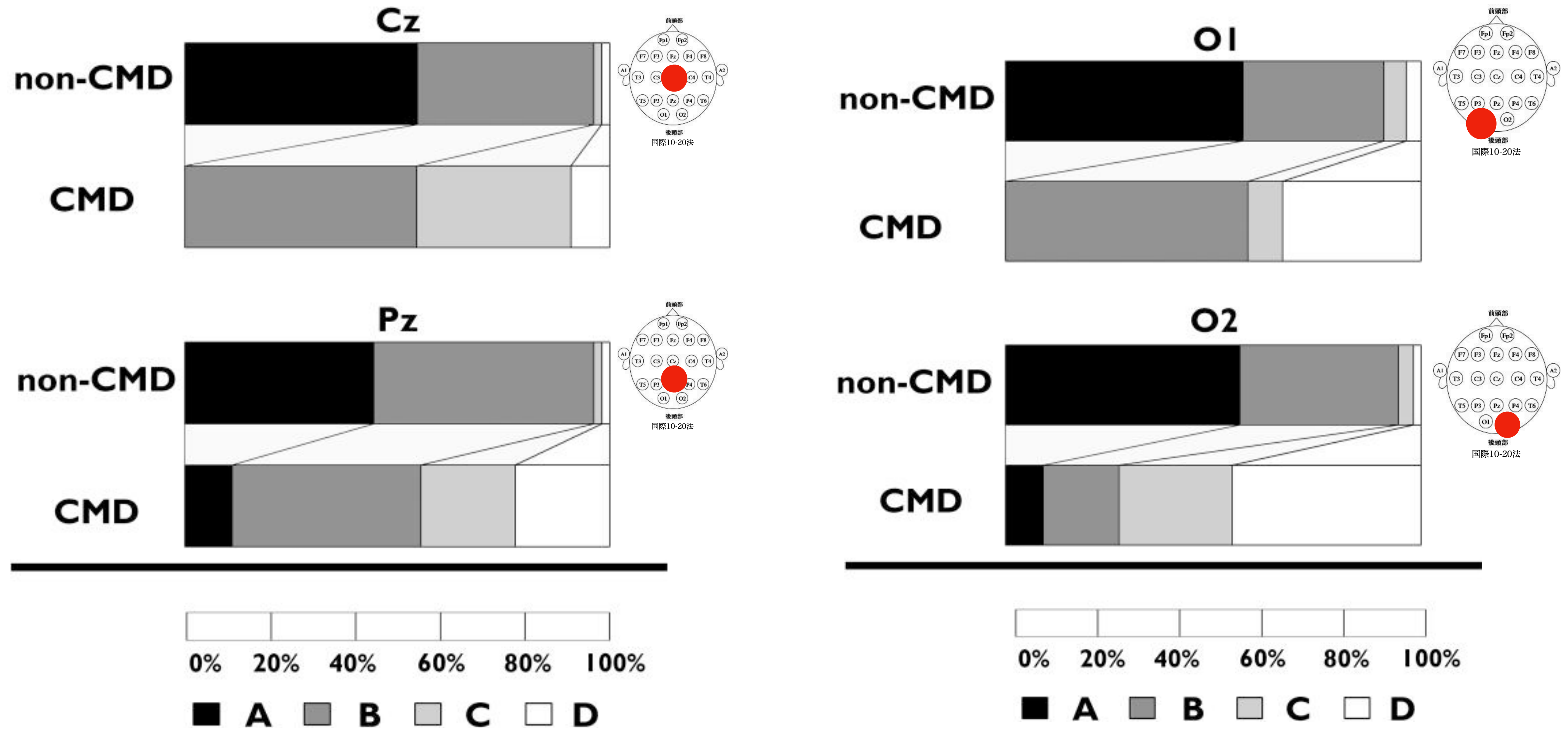
Fig.4 Lesion patterns and patient groupings with outcomes in non-CMD patients.



# 患者転帰

- ▶ 44名(全体の41%、CMD:10名、non-CMD:34名)が退院前に指示に従った
- ▶ 16名(15%)がGOS-E4以上に回復
- ▶ 損傷から1年後には52名(49%)が死亡
- ▶ CMD患者はnonCMD患者と比較して、12ヶ月以内にGOS-E4以上に回復する可能性が高かった(Odds比4.3、95%信頼区間1.3~13.5)。
- ▶ 治療中止率は、CMD患者とnon-CMD患者で差はなかった(Odds比1.1、95%信頼区間0.3~3.2)。

Fig. 5 ABCD classification of power spectral density plots in patients without bilateral cortical lesions.



「A」  $\delta$  (< 4Hz)範囲を超えるピークがない：(完全な視床皮質破壊を示す) 「C」  $\theta$  (4-8Hz)と $\beta$  (13-24 Hz)の両方のピークがある場合：(中程度の視床皮質破壊を示す)  
「B」  $\theta$  (4-8Hz)ピークのみがある：(重度の視床皮質破壊を示す) 「D」  $\alpha$  (8-13Hz)と $\beta$  (13-24 Hz)の両方のピークが存在する場合：(正常な視床皮質機能を示す)。

# パワースペクトル密度

▶ 78名(CMD患者14名、非CMD患者64名)について、ABCD分類に適合した。

☑ A : 24名(31%、CMD患者0名、非CMD患者24名)

☑ B : 31名 (40%、CMD患者1名、非CMD患者30名)

☑ C : 16名 (20%、CMD患者8名、非CMD患者8名)

☑ D : 7名 (9%、CMD患者5名、非CMD患者2名)

☑ 26名はartifactのためにスコアリング不能と分類された。

☑ A波とθ波のピークのみが存在した3名の患者は「Y」または「Z」、その両方にそれぞれ分類。

▶ ほとんどの電極において、CMD患者の方がnon-CMD患者よりもABCDスコアが高く、特に両側皮質病変のない患者でその傾向が顕著。

▶ 視床皮質機能障害がないDに分類された患者数は、CMD患者の方がnon-CMD患者よりも多かった(44%対2%、オッズ比28.1、95%信頼区間2.3~1592.8)

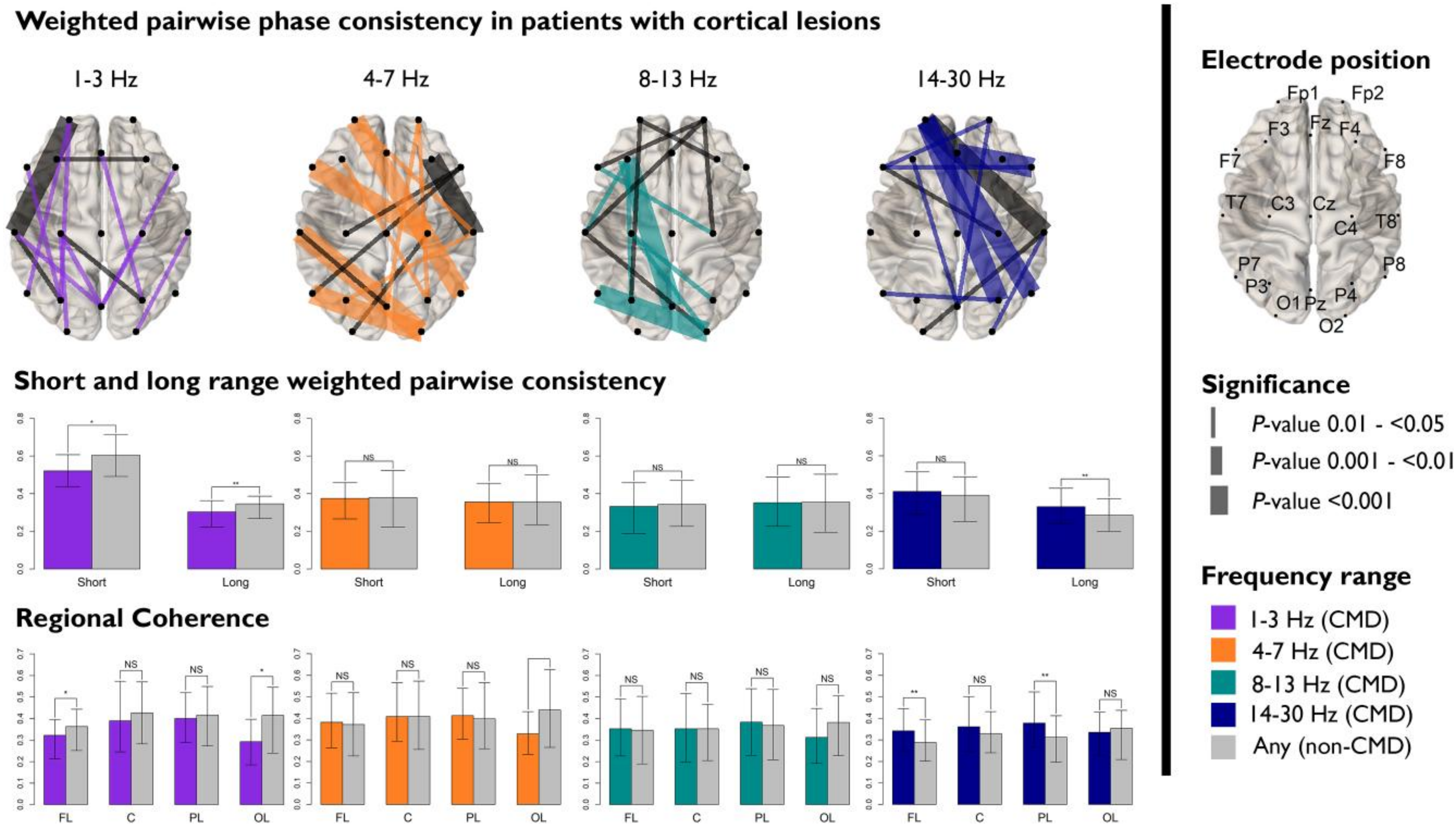
☑ ABCD指数は、CMD患者で2.8 (IQR 2.1~3.1) 、non-CMD患者で1.5 (IQR 1.0~2.0) (OR 8.4、95% CI 2.6~43.7)

▶ 両側皮質病変を有する患者では、すべての電極でABCDスコアの差が小さかった。

▶ Dスコアが最高値となるEEG電極は、CMD患者の20%、non-CMD患者の4%に認めた。

☑ ABCD指数は、CMD患者で2.1 (IQR 2.1~2.3) 、CMD非患者で1.3 (IQR 1.0~2.0) であった (OR 2.7、95% CI 0.9~10.2) 。

Fig. 6 Weighted pairwise phase consistency (WPPC) differences between CMD and non CMD inpatients with bilateral cortical lesions.



# Functional connectivity : 機能的連結性

- ▶ 両側皮質病変を有する患者において、CMD患者はnon-CMD患者と比較して、 $\delta$ 波(1～3Hz)において、短距離WPPC、長距離WPPCが低下。
- ▶ WPPCのこの差は、前頭部および後頭部の $\delta$ 波、および後頭部の $\theta$ 波で特に顕著。
- ▶ CMD患者では、 $\beta$ 波の長距離WPPCの上昇が認められ、特に前頭葉および頭頂葉で顕著
- ▶ 皮質病変のない患者ではWPPCに差は認められなかった

# *Discussion*

# 障害部位による意識障害の検討

- ▶ MRIの病変パターンとWPPCの解析を合わせると、CMDの必須要件として、①覚醒状態の維持、②言語理解、③運動出力との統合が運動指令を実行する上で重要であることを確認
- ▶ CMD患者の病変は、大脳皮質レベル(両側皮質病変など)または基底核レベル(被殻および淡蒼球など)と対側小脳のいずれかで理解された運動指令を統合できない状態
- ▶ 側頭葉で言語命令を正常に解読した後に運動命令を発動するには、後頭頂葉、体性感覚皮質、運動前野、運動皮質の大規模な統合が必要だが、両側皮質損傷患者ではこれらの統合が障害
- ▶ 下位の統合と重要な運動調整は、基底核（すなわち、被殻と淡蒼球）と対側小脳のレベルで行われ、可逆的意識障害に関与

# Brain stemレベルによる覚醒の検討

- ▶ 覚醒は意識の前提条件であり、古典的な中脳覚醒経路内の病変が特定された。
- ▶ 中脳病変はCMD以外にのみ認められ、広範囲の両側小脳損傷と併存した。広範な小脳梗塞・出血は、脳幹覚醒中枢の機能障害を頻繁に引き起こし、皮質へ投射するこれらの経路にmass effectを引き起こす。
- ▶ CMD患者における脳幹病変は一般的に非常にまれであり、認められたとしても限定的である
- ▶ 視床および上行性網様体賦活系(ARAS)の経路に病変を併発すると、複雑な覚醒ネットワークが影響を受け、意識が障害される可能性が示唆。
- ▶ 中脳と視床の機能的関連性は、麻酔誘発性意識障害の研究によっても提示

# 大脳皮質レベルによる覚醒の検討

- ▶ 大脳皮質では、覚醒障害はニューロン発火率の低下として現れる。脳幹病変による興奮性入力不足、または直接的なびまん性の両側性大脳新皮質損傷に見られるような構造的喪失が原因である。
- ▶ 両側性皮質損傷を有するCMD患者は、non-CMD患者と比較すると、特に高周波数域でPSDが上昇していることが判明した。これは覚醒状態が損なわれていないことを示唆している可能性が高い。

# CMVの検出と言語理解の検討

- ▶ 言語による運動指示の理解はCMD陽性と分類されるための重要な前提条件。
- ▶ 片側優位半球の視床損傷は言語理解障害を示唆する可能性があり、これは主に運動イメージや運動指令の聴覚的提示に基づく既存のCMDパラダイムに課題を提示する可能性がある
- ▶ 視床は運動計画の重要な中継点でもあるため、視床損傷により運動準備も障害される可能性がある
- ▶ 運動指令などの言語関連タスクの処理には、大脳皮質ネットワークの活性化が必要
- ▶ 運動指令により、神経学的に正常な場合は一次運動野だけでなく補足運動野も活性化する。一次運動野内のそれぞれの領域の活性化につながるこの協調的な運動計画は、両側の広範な皮質病変によって障害される可能性がある

# 意識障害と脳波の検討

- ▶ 本研究で収集した安静時脳波データから、情報の大規模統合は意識の前提条件であることが示唆された。
- ▶ 脳損傷後、意識のある患者と意識のない患者を比較すると、急性期および慢性期に幅広い周波数シフトが見られる。
  - ☑ 機能的視床皮質ネットワークの完全性における予測可能な変化と一致
  - ☑ ABCDフレームワークに沿った意識障害の程度で表される
  - ☑ 障害時には低周波数が増加
  - ☑ 意識が正常または回復した時には高周波数が増加する

# 意識障害と機能的連結性の検討

- ▶ CMD患者は、non-CMD患者と比較し、脳の広範にわたり機能的連結性が良好であった。これは、多くの異なる周波数スペクトル内での機能的連結性指標の高さに反映されている
- ▶ CMD患者の機能的連結性指標は、non-CMD患者よりも健康なボランティアに近い可能性があることを示唆
- ▶ CMD患者の局所的運動切断症候群が、広範な大脳連結性の複雑構造に重複されている可能性があることを示唆
  - ☑ ABCDフレームワークに沿った意識障害の程度で表される
  - ☑ 障害時には低周波数が増加
  - ☑ 意識が正常または回復した時には高周波数が増加する

# *Conclusion*

- ▶ 本研究ではCMD患者は受傷後12ヶ月までに回復する可能性が高い。
- ▶ 受傷機序が多様であり、これが結果の差異の主な原因
- ▶ CMD患者では中脳の障害はなく、non-CMD患者では中脳、左視床のの損傷を認めた。
- ▶ CMD患者は、口頭の指示を聞いてその内容の理解は可能だが、指示通りに体を動かすことはできない可能性が示唆された。

# Limitation

- 1) 受傷後の所定の時点で構造画像が得られなかった
- 2) DTIシーケンスが日常的に得られなかったため、構造的連結性の異常を定量化できなかったこと、
- 3) 安静時MRIシーケンスによる機能的連結性を評価しなかった
- 4) CMD評価に若干のばらつきがあった（受傷からの時間、評価回数など）
- 5) 「安静時EEG」クリップは、「目を開けるのをやめなさい…」という指示後に得られたEEGから取得されたものであり、真の安静(すなわち、5分間開眼)後のEEGから取得されたものではない。さらに、事後にartifact除去が行われた
- 6) 行動分類のためのCSR-RプロトコルとCMD検出のためのEEG応答の両方を用いて、指示追従性を検査するために限られた言語プロンプトカタログが使用されたこと

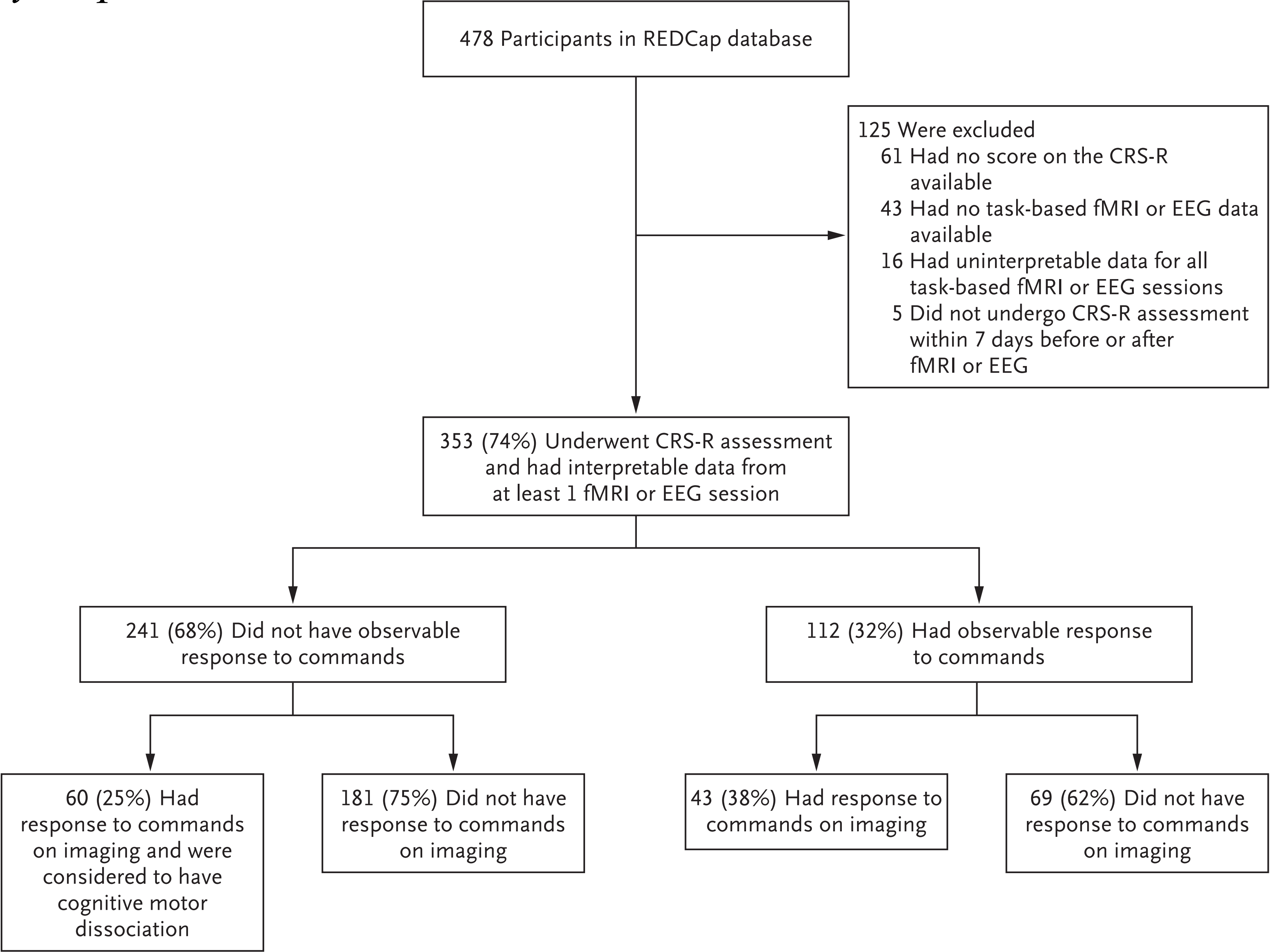
*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Cognitive Motor Dissociation in Disorders of Consciousness

Y.G. Bodien, J. Allanson, P. Cardone, A. Bonhomme, J. Carmona, C. Chatelle,  
S. Chennu, M. Conte, S. Dehaene, P. Finoia, G. Heinonen, J.E. Hersh, E. Kamau,  
P.K. Lawrence, V.C. Lupson, A. Meydan, B. Rohaut, W.R. Sanders, J.D. Sitt,  
A. Soddu, M. Valente, A. Velazquez, H.U. Voss, A. Vrosgou, J. Claassen,  
B.L. Edlow, J.J. Fins, O. Gosseries, S. Laureys, D. Menon, L. Naccache,  
A.M. Owen, J. Pickard, E.A. Stamatakis, A. Thibaut, J.D. Victor, J.T. Giacino,  
E. Bagliella, and N.D. Schiff

Figure 1. Study Population.



| Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants.* |                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Variable                                                                | All Participants<br>(N = 353) |
| Median age at injury (IQR) — yr                                         | 37.9 (23.8–55.8)              |
| Sex — no. (%)                                                           |                               |
| Male                                                                    | 226 (64)                      |
| Female                                                                  | 125 (35)                      |
| Missing                                                                 | 2 (1)                         |
| Median time between injury and CRS-R assessment (IQR)<br>— mo†          | 7.9 (1.0–22.1)                |
| Underwent CRS-R assessment <28 days after injury<br>— no. (%)           | 90 (25)                       |
| Etiologic factor — no. (%)                                              |                               |
| Brain trauma                                                            | 176 (50)                      |
| Cardiac arrest or hypoxia                                               | 57 (16)                       |
| SAH, IVH, ICH, or stroke                                                | 65 (18)                       |
| Other                                                                   | 55 (16)                       |
| Diagnosis — no. (%)‡                                                    |                               |
| Coma or vegetative state                                                | 140 (40)                      |
| Minimally conscious state–minus                                         | 101 (29)                      |
| Minimally conscious state–plus                                          | 77 (22)                       |
| Emerged from the minimally conscious state                              | 35 (10)                       |

**Table 2.** Demographic and Clinical Characteristics of the Participants without an Observable Response to Commands.\*

| Characteristic                                             | No Observable Response to Commands (N = 241) | Response to Commands on Imaging† (N = 60) | No Response to Commands on Imaging‡ (N = 181) |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Diagnosis — no. (%)§                                       |                                              |                                           |                                               |
| Coma or vegetative state                                   | 140 (58)                                     | 28 (47)                                   | 112 (62)                                      |
| Minimally conscious state—minus                            | 101 (42)                                     | 32 (53)                                   | 69 (38)                                       |
| Imaging technique — no. (%)                                |                                              |                                           |                                               |
| fMRI only                                                  | 61 (25)                                      | 11 (18)                                   | 50 (28)                                       |
| EEG only                                                   | 101 (42)                                     | 13 (22)                                   | 88 (49)                                       |
| fMRI and EEG                                               | 79 (33)                                      | 36 (60)                                   | 43 (24)                                       |
| Median age at the time of injury (IQR) — yr                | 40.2<br>(25.2–57.2)                          | 30.5<br>(22.6–43.0)                       | 45.3<br>(26.7–59.3)                           |
| Sex — no. (%)                                              |                                              |                                           |                                               |
| Male                                                       | 146 (61)                                     | 39 (65)                                   | 107 (59)                                      |
| Female                                                     | 93 (39)                                      | 21 (35)                                   | 72 (40)                                       |
| Missing                                                    | 2 (1)                                        | 0                                         | 2 (1)                                         |
| Median time between injury and CRS-R assessment (IQR) — mo | 6.3<br>(0.6–16.9)                            | 10.7<br>(3.7–24.3)                        | 4.3<br>(0.6–14.2)                             |
| Underwent CRS-R assessment <28 days after injury — no. (%) | 72 (30)                                      | 12 (20)                                   | 60 (33)                                       |
| Underwent CRS-R assessment ≥28 days after injury — no. (%) | 169 (70)                                     | 48 (80)                                   | 121 (67)                                      |
| Etiologic factor — no. (%)                                 |                                              |                                           |                                               |
| Brain trauma                                               | 108 (45)                                     | 39 (65)                                   | 69 (38)                                       |
| Cardiac arrest or hypoxia                                  | 45 (19)                                      | 4 (7)                                     | 41 (23)                                       |
| SAH, IVH, ICH, or stroke                                   | 48 (20)                                      | 9 (15)                                    | 39 (22)                                       |
| Other                                                      | 40 (17)                                      | 8 (13)                                    | 32 (18)                                       |

| Table 3. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants with an Observable Response to Commands. |                                           |                                           |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Characteristic                                                                                                 | Observable Response to Commands (N = 112) | Response to Commands on Imaging* (N = 43) | No Response to Commands on Imaging† (N = 69) |
| Diagnosis — no. (%)‡                                                                                           |                                           |                                           |                                              |
| Minimally conscious state—plus                                                                                 | 77 (69)                                   | 26 (60)                                   | 51 (74)                                      |
| Emerged from the minimally conscious state                                                                     | 35 (31)                                   | 17 (40)                                   | 18 (26)                                      |
| Imaging technique — no. (%)                                                                                    |                                           |                                           |                                              |
| fMRI only                                                                                                      | 32 (29)                                   | 10 (23)                                   | 22 (32)                                      |
| EEG only                                                                                                       | 37 (33)                                   | 8 (19)                                    | 29 (42)                                      |
| fMRI and EEG                                                                                                   | 43 (38)                                   | 25 (58)                                   | 18 (26)                                      |
| Median age at the time of injury (IQR) — yr                                                                    | 33.8<br>(22.1–54.5)                       | 29.4<br>(21.9–46.6)                       | 38.6<br>(22.3–55.3)                          |
| Sex — no. (%)                                                                                                  |                                           |                                           |                                              |
| Male                                                                                                           | 80 (71)                                   | 30 (70)                                   | 50 (72)                                      |
| Female                                                                                                         | 32 (29)                                   | 13 (30)                                   | 19 (28)                                      |
| Median time between injury and CRS-R assessment (IQR) — mo                                                     | 12.9<br>(3.5–48.8)                        | 12.6<br>(5.5–57.4)                        | 12.9<br>(3.1–43.8)                           |
| Underwent CRS-R assessment <28 days after injury — no. (%)                                                     | 18 (16)                                   | 10 (23)                                   | 8 (12)                                       |
| Underwent CRS-R assessment ≥28 days after injury — no. (%)                                                     | 94 (84)                                   | 33 (77)                                   | 61 (88)                                      |
| Etiologic factor — no. (%)                                                                                     |                                           |                                           |                                              |
| Brain trauma                                                                                                   | 68 (61)                                   | 30 (70)                                   | 38 (55)                                      |
| Cardiac arrest or hypoxia                                                                                      | 12 (11)                                   | 1 (2)                                     | 11 (16)                                      |
| SAH, IVH, ICH, or stroke                                                                                       | 17 (15)                                   | 9 (21)                                    | 8 (12)                                       |
| Other                                                                                                          | 15 (13)                                   | 3 (7)                                     | 12 (17)                                      |