

軽度外傷性脳損傷についての方法論的問題及び調査推薦:WHO 研究協力センターMTBI タスクフォース

Linda J. Carroll,¹ J. David Cassidy,^{1,2,3} Lena Holm,³ Jess Kraus⁴ 及び Victor G. Coronado⁵

¹カナダ アルバータ州 エドモントン市、アルバータ大学 公衆衛生学部傷害管理研究アルバータ センター、
²カナダ アルバータ州 エドモントン市 アルバータ大学 医学部、³スウェーデン王国 スtockホルム市
カロリンスカ大学 臨床神経科学部 人身傷害予防学科、アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロサンゼルス市
カリフォルニア大学 公衆衛生学部 疫学学科、⁵アメリカ合衆国 ジョージア州 アトランタ市
米国疾病対策予防センター 国立事故防止センター

軽度外傷性脳損傷についての WHO 研究協力センター 神経外傷タスクフォースでは、軽度外傷性脳損傷の疫学、診察、予後及び治療の最良の証拠を集めるために、1980 年から 2002 年の間に発行された論文の包括的探索及び批評的レビューを実施した。743 の関連した研究のうち、313 が科学的な利点に基づいて容認され、我々の最良証拠統合を形成した。軽度外傷性脳損傷についての現行の論文の品質のばらつきは大きく、我々としては最も一般的な方法論面の欠陥について報告することとする。現行の論文の多くに顕著に見られる欠点を回避するための推薦を作り上げ、さらなる研究を緊急に必要とするトピックの領域を確認するものとする。これには、軽度外傷性脳損傷のある子どもの救急室治療の優先順位選別のための実証志向ガイドラインをサポートして、年配者母集団の軽度外傷性脳損傷後の予後の問題をより徹底的に探究するための大規模で適切に設計された研究の必要性が含まれている。我々はまた、軽度外傷性脳損傷を定義する標準的な基準の使用を提唱し、一つの定義を提案するものとする。

キーワード: 軽度外傷性脳損傷、疫学、調査推薦。

J Rahabi 医学 2004 ; 補遺 43 : 113-125

連絡先: Linda J Carroll, Department of Public Health Sciences, University of Alberta, 3080 RTF, 8308-114 St. Edmonton, AB, Canada, T6G 2E1

Eメール: Jcarroll@ualberta.ca

序説

軽度外傷性脳損傷 (MTBI) についての文献は膨大なもので、品質には大きなばらつきがある。MTBI についての WHO 研究協力センター神経外傷タスクフォースでは、このトピックについての文献の包括的な探索と方法論的品質の批評的レビューを実施し、レビューした 743 研究のうちの 42%を容認した (1)。MTBI の発生率、リスク要因及び防止に関する研究のうち、レビューした研究の 72%が、我々のタスクフォースによって容認できる科学的利点を有するものと判定され、我々の最良証拠統合に加えられた (2)。しかしながら、方法論的に十分にしっかりしていることから我々の報告に含まれることになったのは、経済的費用についての研究の 44%、治療についての研究の 36% (3)、MTBI の診断についての研究の 32% (4)、そして MTBI 後の予後の研究の 28% (5) のみであった。MTBI について発表された研究は豊富にあるが、画像診断に掛ける子供をふるい分ける最良の方法やどのような形の治療方法、もしあるとすればだが、回復を促進するかというような、重要な臨床面の問題についての根本的な疑問が残されている。証拠の批評的な評価に基づいて、我々は現存する文献の方法論的な長所と短所について、全体的な論

評を数多くしている。我々は、疫学、診断、予後及び治療方法のトピック領域の各々の調査において、方法論上の欠陥が一層疑われるものを概説し、知識のより重要な欠落を埋めるために優先的に調査すべき領域と我々が考えることに対しての提案を行っている。

MTBI の型定義

大きな問題の一つは、MTBI を構成すると考えられる条件の幅が広いこと及び MTBI の型定義が不均一なことである（表 I）。この問題は MTBI についての所見の解釈及び比較にマイナスの影響を及ぼしている（6、7）。表 I には、我々の最良証拠統合を構成している各論文で使用されている型定義を一覧にしている。多くの論文においては、当該損傷は単に震盪とのみ記述されていて、それ以上に定義はされていないが、スポーツで被る頭部損傷は、しばしばプレーの中断、ゲームでの敗戦をもたらす、或いは検査や治療を必要とするものであった。他の論文では、通常は軽度と考えられるものも含めて、はっきりと MTBI と定義することなく、広い範囲の脳損傷の重症度についての具体的な情報が提供されていた（表 I を参照のこと）。

MTBI の明白な型定義を提供した我々の最良証拠統合を構成する論文のうち 62% は、具体的な定義は様々ではあるが、グラスゴー昏睡評数（GCS）を型定義の一部に組み入れている（表 I を参照のこと）。あるものは GCS 13~15 の範囲を軽度と考え、あるものは GCS 14 及び 15 だけが軽度と考え、またあるものは、GCS スコア 15 だけを用いて型を定義していた。意識喪失（LOC）或いは記憶喪失は、意識変容の時間的な長さは様々ではあるが、なんらかの型定義を必要としていた。他の論文では、型定義において LOC 或いは記憶喪失のいずれも要求しておらず、中には、他の型定義には含まれている局所的な異常及び/或いはイメージングの異常及び/或いは外科手術の必要性のような合併症を除外しているものもあった。

残りの 38% の論文は、MTBI を定義する助けとして CGC スコアを使用せず、これらの多くは、意識変容の最短及び最長時間として挙げられている時間は様々ではあるが、LOC、外傷性健忘症（PTA）或いはその両方を使用していた。それ以外の論文では、病院退院コード（通常、ICD-9 コード 850）或いは患者の簡易外傷スコア（AIS）（通常、AIS1-2）に基づいて軽度脳損傷を定義していた。しかしながら、これには誤分類に至り得るという問題がある。例えば、ICD-10 コードが入院と認定するのは、すべての頭部損傷の 50%未満であり、間違った低い発生率となってしまう（8）。MTBI を確認するために最も頻繁に用いられる ICD 診断コードである ICD-9 コード 850（震盪）は、包含不足（有病誤診）、包含過多（無病誤診）の両方であると考えられることから、ICD コードの使用による妥当な事例確認の問題がさらに複雑になってしまうのである。ある論文では、MTBI の事例のうち ICD コード 850 と分類されたのは、僅か 23%であった（9）。同時に、13%の重度、及び 29%の中程度の外傷性脳損傷（TBI）事例もまたコードが 850 とされていた。同じ論文で、MTBI の事例の 70%超が ICD-9854（その他の漠然とした性質の頭蓋内損傷）とコード付けされていて、そのコードには重度の TBI の 25%、中程度の TBI の 60%も含まれていたのである。ICD コードの割り振りがばらついた大きな原因の一つは、書面化された診断から病院の職員が ICD コードを割り振る訓練の設定にばらつきがあったことである。

表 I. 最良証拠統合に含まれている論文における軽度外傷性脳損傷 (MTBI) の型定義

MTBI 型定義	論文 (参照番号)
グラスゴー昏睡評数 (GCS)	
GCS 12~15	20
GCS 13~15 (或いは 14 点評数なら GCS 13~14)	21-62
GCS 13~15 で 2 以上の頭部特定 AIS を伴う	63, 64
GCS 13~15 で LOC を伴う	65-76
GCS 13~15 で LOC、PTA、短時間の前向性健忘症、或いは神経学的症状 (例: 眩暈或いは記憶、言語或いは視覚問題を伴う。LOC の長さの範囲は、不定から、5 分未満、30 分未満まで。PTA の長さの範囲は、不定から 1 時間未満、24 時間未満まで。	9, 77-93
GCS 13~15 で LOC、PTA、頭骨骨折、発作或いは神経学的所見を伴う	94-97
GCS 13~15 で LOC 或いは PTA を伴うが、合併症はない (例: 神経学的検査による局所異常、異常画像、外科手術の必要性、発作、沈下頭骨骨折及び/或いは長期入院がない)。LOC の長さの範囲は、不定から、短時間、15 分未満、30 分未満まで。PTA の長さの範囲は、不定から 5 分未満まで、24 時間未満まで。	15, 98-128
GCS 15	129-133
GCS 15 で LOC 或いは PTA を伴わない	134
GCS 15 で LOC 或いは PTA を伴う	135-140
GCS 15 で LOC 或いは事象健忘を伴い、合併症は伴わない (例: 神経学検査による局所的欠損がなく正常画像)	14, 141-144
GCS 15 で合併症は伴わない (例: 神経学検査による局所的欠損がなく正常画像)	145, 146
GCS 14~15	6, 147
GCS 15 で LOC 或いは PTA を伴う	148-151
GCS 14~15 で LOC 或いは頭骨骨折を伴う	152
GCS 14~15 で合併症は伴わない (例: 神経学検査による局所的欠損がなく正常画像)	153, 154
ICD コード	
ICD コード 850	155-168
ICD コード 850 で 1 時間未満の LOC を伴う	169
ICD コード 850 及び 780	170
外傷性脳損傷の簡易外傷スコア (AIS) 或いは最大 AIS (MAIS)	
AIS 或いは MAIS 1~2	171-177
AIS 1~3	178
AIS 2 で LOC を伴う	179
意識変容 (GCS は特定されていない)	
LOC 5 分未満	180
LOC 15 分未満	181, 182
LOC 15 分未満 (或いは短時間の LOC 或いは事象健忘)。PTA 15 分未満、頭骨骨折或いは神経学的徴候なし	183, 184
LOC 20 分未満、PTA 60 分未満	185
LOC 20 分未満、PTA 30 分未満	186-188
LOC 30 分未満、PTA 24 時間未満	189
LOC 30 分未満、PTA 30 分未満、頭骨骨折なし	190
幾分の LOC 及び 1~24 時間の PTA	191
PTA (或いは意識変容) 1 時間未満	192-201
PTA 24 時間未満	202-212
頭部外傷で LOC を伴わず、頭骨骨折なし、入院の必要なし	213
頭部外傷で幾分の LOC 或いは LOC の可能性を伴い、入院は 2 日以内	214
頭部外傷で PTA 及び/或いは LOC 及び/或いはその他の徴候 (例: 眩暈、錯乱) を伴う	215-230
頭部外傷で一過性の意識変容及び/或いは完全健忘期間及び/或いは徴候 (例: 頭痛、眩暈、視覚徴候) 及び/或いは頭骨骨折及び/或いは 2 日以内の通院または入院医療に至るもの。	231-237
乳児或いは若年小児における頭部外傷で声または光による接触到敏感に反応するもの	238
その他	239-325

その他に含まれるのは、プレー/試合の中断を起こす頭部打撃と定義される震盪或いはゲームまたは練習の回避を起こす震盪或いは検査または治療を要する震盪或いは MTBI または震盪と明確に定義されるものである。AIS=簡易外傷スコア; LOC=意識喪失; PTA=外傷性健忘症; ICD=国際疾病分類。

TBI を軽度と分類するための現行の基準の長所と短所を徹底的に議論することは、当論文の範囲を逸脱している。しかしながら、その文献は一般的な基準によって大いに役立つものである。我々のタスクフォースは以下の MTBI の運用上の定義を推薦するものである。

「MTBI は外部からの物理的な力から頭部に掛けられる力学的なエネルギーがもたらす急性の脳損傷の一つである。臨床上の確認のための運用上の基準に含まれるのは、(i) 単一または複数の次のもの：錯乱または見当識障害、30 分以内の意識喪失、24 時間未満の外傷性健忘症、及び/或いは、局部的徴候、発作、及び外科手術を必要としない頭蓋内損傷の如き、その他の一過性の神経学上の異常；(ii) 損傷後 30 分以上経って治療を受ける際のグラスゴー昏睡評数が 13~15、である。これらの MTBI の症状は、麻薬、アルコール、薬剤によるもの、他の損傷或いは他の損傷の治療（例：全身性の損傷、顔面損傷或いは挿管）が引き起こすもの、他の問題（例：心理学的外傷、言語障壁或いは並存する医療状態）が引き起こすもの、或いは浸透性の頭蓋脳損傷が引き起こすものであってはならない。」

この定義は、米国リハビリテーション医療学会（the American Congress of Rehabilitation Medicine）(10)頭部損傷学際特別関心事グループの軽度外傷性脳損傷委員会の定義から引き出したもので、米国疾病予防管理センター（CDC）MTBI ワーキンググループ（11）の専門家パネルが作成した概念的定義と類似性を持ったものである。我々は、損傷を受けた 30 分後に GCS スコアが 13~15 と評価されると特定する米国リハビリテーション医療学会の定義に賛同するものである。しかしながら現実問題として、MTBI のある患者がこの時間枠の範囲内で救急部門において評価を受けることなどめったにはないと我々は認識する。従って、損傷を受けて僅か 30 分後の GCS スコアの評価は理想としては残すが、我々が提案する定義は、損傷後の最初の機会において資格のある治療提供者が GCS スコアを評価して診断に用いることが可能とするものである。

現存する調査の質

普遍的に受容されている MTBI の型定義がないことから発生する問題は別として、我々は現存する MTBI についての論文には多くの重大な欠陥があることを発見した。MTBI について発表された報告書の最も一般的な欠点は次のようなものであった。

- 研究或いは調査問題の目的がはっきりと述べられておらず、方法論が適切なものであったのか、また調査結果は調査問題と仮説のどちらを述べたものなのかが疑問として残る。
- 対象とした母集団及びサンプリングの枠組みについての情報の不足。研究のための被験者の選択についての情報が不足しているために、研究の成果が、どのような母集団を正当に概括したものかを確定することが困難である。それに加えて、発現率の研究においては、対象とした母集団についての情報の不足が、リスクのある妥当な母集団（分母）を定義する際にマイナスに影響している。
- 調査問題を検査するための調査設計が最適下限或いは不適切。回復を評価するのに横断的な設計をサンプルに使用。徴候の頻度の判定に専門医への照会を便宜的にサンプルとして使用。また、治療の有効性或いは合併症の率を証明するために連続事例を使用。
- フォローアップすべき損耗について、これらの損耗が選択的であって結果を相当に偏らせ得るかどうかを検討されていない。我々は損耗率が 50%超の多くの論文を評価したが、損耗に関連した要素の調査は行われていなかった。

- 標準に達しない或いは不適切な分析戦略。これはしばしば、明白な関係の原因であり得る交絡因子をほとんど或いは全く考慮しないことによるものである。多変量手法の方がより適切ではあるが、一般的に多くの論文が単変量統計分析のみを提示している。分散或いは多変量の分析の代わりに多重 t 検定を用いている研究もある。診断過程の検定は、鋭敏度、特異性、予測価或いは公算比のような診断検定統計を必ずしも報告していなかった。多変量分析が行われていた場合には、サンプルの規模にしては説明的な変数が多すぎて、しばしば動力不足に陥っていた。これは紛らわしい結果の不安定なひな形を作り出すことになり (12)、この問題は特に MTBI の予後についての論文に頻出している。
- 最適下限の参照或いは比較群。MTBI 後の結果の調査には、MTBI に特有の続発症の確認を助けるために、MTBI 事例とコントロール群との間の比較がしばしば使用される。MTBI の後に報告される問題のほとんどは脳損傷に特有のものではなく、全体としては一般母集団に発生するものである。適切なコントロールと比較することは、MTBI に特有の結果を識別し定量する助けとなり得るのである (つまり、交絡要素のためのコントロール)。しかしながら、MTBI の事例と比較群との間の結果の差異は、MTBI そのものよりは、損傷前の特徴の体系的な群差或いは MTBI が関係しない損傷後の要素にもよるものかも知れないのである。この交絡のいくらかは、分析の中で調整できるかも知れないが、常にそうとは限らないし、比較群も MTBI 事例と同じ源の母集団から取るべきである。特に、観察された結果の原因であるかも知れない他の群差を十分に考慮しない限り、特定の結果の原因が MTBI であると認定すべきでない。
- 情報の偏りの根源の不適切な考察。情報の偏りの一つの例は回想の偏りで、事例は過去の出来事の回想の仕方がコントロールとは違っている。もう一つの例は観察者の偏りで、結果を評価中の個人が参加者のグループの状況にブラインドになっていないときに起るものである。我々はまた、信頼性及び妥当性が不確かな結果測定が用いられたのを観察している。
- 統計学的な力が不適切なものになってしまう規模の小さいサンプルの使用。これが特に問題なのは、適正なものに見做すには反対の結果が稀であったり小規模すぎる場合には、効果の規模が、臨床的に重要であったり公衆衛生の観点から重要であるからである。我々は、著者たちがサンプルの規模の問題を全く考慮していない論文を何度もレビューしたのである。

MTBI の疫学の方法論問題及び優先調査事項

方法論問題

軽度外傷性脳損傷の疫学については数多くの論文があり、その多く (72%) は我々の最良証拠統合に加えるに十分な品質のものであった (2)。しかしながら、方法論面で品質が優れているにもかかわらず、これらの論文が不均質であることから、MTBI の発生、リスク及び予防についてのしっかりとした結論を形成することは困難である (2)。MTBI を定義するのに用いられる基準が異なること (上記で論議済み) は、MTBI の発生率におけるこの不均質性の重要な源泉となっている。不均質性及び明確な事例定義の不足は、スポーツの震盪についての論文で特に問題が多かった。これらの論文においては、震盪の定義が不明確なことがしばしばあったり、或いは全く定義されていなかったりして、その論文の中の損傷の程度の下限及び上限の両方ともに不明確になってしまっている。MTBI を調査する研究者たちは、事例認定にしばしば ICD コードを用いているが、これはこれ以外に手に入るデータがないことが多いからである。しかしながら、前にも論議したように、これらのコードがどのように割り振られたかによって、MTBI の誤分類や発生率の幅広いばらつきがもたらされてしまう。我々としては、今後の研究著者たちが、自らの MTBI の事例定義の有効性を検討し、出版物の中でこの問題を議論されるよう推薦する次第である。

MTBI の発生、リスク及び防止についての認定のばらつきのもう一つの源泉は、事例を確かめるために用いられる方法である。事例認定のために病院の退院記録を用いた研究は、発生率が最低になってしまい、救急部門に現われながら入院しなかった事例を見落とししてしまうことになる。同様に、MTBI の事例を確認するのに救急部門の記録を用いる研究では、診療所で治療を受けた、或いは医療処置を全く求めなかった患者を見逃してしまう。おまけに、病院への入院を通じて事例認定を行う場合には、入院方針の時間経過による変更や所在地による差異を考慮しなければならない。このような入院方針の変更は、MTBI の発生が増加或いは減少傾向にあるという誤った結論を導き出すことに或いは発生における真の傾向をマスキングすることになるかも知れない。

妥当な発生率を出すためには、正確で完全な事例確認が必要なだけでなく、リスクの対象となる母集団を正確に推定することが必要である。事例はリスク対象となるその母集団から引き出されなければならない。これが疑わしくなる状況の一つの例として挙げられるのは、MTBI 事例の中に、定義されたリスク対象者には含まれていない旅行者や短期滞在者が含まれている場合である。もう一つの例は、定義された研究リスク対象母集団の一部を形成する人たちが研究設定の域外の病院に搬送される場合で、事例の見逃しが起ってしまう。我々としては、研究著者たちが自分たちの源母集団をはっきりと述べ、研究の中に取り込めるようサンプリングの枠組みの周辺の問題を議論されることを推薦するものである。

スポーツ震盪についての文献は、非常に興味深いものである。一般的にこれらの損傷は、若くて健康な人たちに影響を与えることから、研究すべき重要な課題である。様々なスポーツの絶対的並びに相対的リスクを理解することは、それらのスポーツの中での安全性の向上のための戦略を開発する際に大いに役立つことである。損傷の発生は練習中か試合中か、性別はどちらか、アマチュアかプロどちらのプレーなのか、そして年齢は幾つか、によって分類する研究は、これらの要素によって発生率が大きく変わることから、より有益なものである。それに加えて、スポーツ震盪論文の長所の一つは、頻度によって発生濃度が分かること、つまり損傷のリスクのある時期を考慮した発生率が報告されていることである。同時に論文には、プロのフットボール（アメリカン）、アイスホッケーそしてボクシングのようなある種のスポーツにおける MTBI のリスクに関して重要なギャップが存在する。

優先調査事項

小児母集団及び年配者においては MTBI の発生とリスクについての論文が比較的少ないことに気がついたので、我々は、これを優先調査事項として推薦する。我々はまた、プロフットボール（アメリカン）、プロサッカー、プロアイスホッケーそしてプロボクシングにおける震盪の発生とリスクを正確に概説する研究が行われることを推薦するものである。これらのスポーツにおける震盪の発生とリスクを研究すれば、震盪の明確な定義が提供されることになる。

MTBI の疫学についての文献におけるもう一つの重要なギャップは、MTBI の危険因子についての情報の乏しさである。せいぜい年齢、性そして人種で発生率が分類される程度で、このような幅の広いカテゴリーの中では、特定の危険因子についての有用な情報を得ることはできない。我々はまた、アルコールまたは麻薬の使用或いは環境面の要素のように修正可能な MTBI における危険因子の研究をさらに重視することも推薦する。MTBI のリスクが高い母集団についてのより広範囲な情報は、特に修正可能な危険因子が確認される場合において、根本的な防止計画の開発を助け得るものである。MTBI の危険因子についての調査が乏しいことを考慮して、MTBI の様々な危険因子の独立した重要性を評価するに足る大規模な研究が行われることを我々は強く推薦する。

MTBI の診断に対する方法論問題と優先調査事項

方法論問題

MTBI の急性の合併症を予測することは、確認されなければ著しく重大なものになり得るだけに、決定的に重要な臨床上の問題である。先進国においては、MTBI の診断ツールとしてコンピュータ X 線断層写真 (CT) スキャンが頻繁に用いられている。しかしながら、研究によって、一般的な CT 異常、さらなる診断或いは評価手順 (病院での観察のように) に関する決定に至る CT 異常、と積極的な治療 (手術のように) を必要とする CT 異常との間の繋がりを明白に辿ることが必要である。

CT スキャンのような診断手順は、MTBI を持って現れるすべての患者に用いるには高価であり、CT スキャン機の利用が余り容易ではない場所では非現実的である。我々は成人の頭蓋内損傷のために選別すべき臨床上の危険因子の使用についての、それ故 CT スキャンの必要性についての、強力な証拠を持っている (4)。しかしながら、観察者なしで自宅に帰す決定をする臨床上の危険因子の使用に関する証拠は説得力が弱いので、これは今後調査すべき重要な領域である。

一般的に、MTBI 診断についての文献は説得力が弱いので、我々は論文の 32% のみを受容して診断手順の有用性やいはふり分け戦略についてのレビューに掛けた。我々が証拠として受容できなかった論文の多くは、単一の事例報告やいは小さな連続事例であった。他の論文は、この論題における関心合併症を認めるには力不足であった。我々の最良証拠統合を形成する論文のうち、フェーズ II の診断論文と分類できたのは 2 つだけであった (4, 13)。つまり、それらは臨床的に当該障害があると疑われる患者の事例を利用したもので、診断検査及び基準となる検査はそれぞれ独立して行われていたのである (例えば、基準となる検査の実施は診断検査の所見に頼らずに、診断検査の実施及び解釈は基準となる検査に対して隠蔽され、基準となる検査の実施及び解釈は断検査に対して隠蔽された) (4)。フェーズ IV 研究、つまり患者の健康及び症状を改善する診断手順の有用性を確認する研究は見つからなかった。横断的設計となっている他のほとんどの診断手順研究とは異なり、フェーズ IV 診断研究は、当該の診断手順が暴露変数となっていて結果が時間経過に伴って評価される縦型設計 (例えば、同齡集団やいは無作為の管理試行) であることが要求される。

優先調査事項

即座に着目しなければならない調査領域は、子供における頭蓋内合併症を予知する臨床上の変数の有用性の調査である。この問題を扱った予備的な研究 (フェーズ I 及びフェーズ II の研究) は多いが、MTBI のある子どもたちの救急室治療優先順位選別のためのより決定的なガイドラインを提供するためには、フェーズ III 及びフェーズ IV の研究が必要である。我々に必要なのは、子どもにおける陰性の CT スキャンの予測的な価値を扱った大規模で優れた設計の研究である。また、急性の MTBI における、認識機能評価の診断上の価値、脳損傷の生化学指標やいは CT 以外の画像技術についての入手可能な説得力のある証拠はほとんど見当たらない。我々は、これらのトピックを扱うフェーズ III の研究が実施されることを推薦する。GCS スコアが 15 (14) の成人及び GCS スコアが 13~15 (15) の成人における臨床上の予知手段としての CT スキャン術の必要性がしっかりと研究されているが、これらの所見は他のサンプル及び設定においても検証されるべきである。

MTBI の予後の方法論上の問題及び優先調査事項

方法論上の問題

MTBI 後の予後を議論する論文の数が非常に多いことは、この領域への関心の高さを表している。しかしながら、受容した論文の中でのこの領域の調査の割合は最も低いものであった (28%)。我々の最良証拠統合に含まれていなかった論文の多くには、震盪後の徴候の頻度を評価するために事例連続設計や代表しないサンプルを用いるなど本質的な限界があった。おまけに、横断的な研究は MTBI の既往症を持つ患者における症候の罹病率についての情報を提供してくれるが、この設計ではこれらの症候を損傷に関連付けることができないので、これらの研究の予後の研究としての価値は限定されてしまうのである。

心理的な悩み、薬剤、関連損傷（軟部組織損傷のような）からの痛み及び損傷前の特性が考慮されることは稀で、MTBI 後の障害を報告する研究のほとんどでは、MTBI そのものによって引き起こされた障害を、関連障害、発病前の要素（アルコール依存症のような）、或いはその MTBI に引き続いて起った状況からさえも区別していなかった。

MTBI のあった子どもの予後に関する調査結果はしっかりしたもので、比較的一貫したものであった。しかしながら、文献によっていくらかのギャップが見られた。例えば、乳児及び非常に若年の子どものにおける長期的成り行きは、これまでにうまく書面化されたことがない。MTBI のある成人の予後についての調査が脆弱なため、年齢、性別及び社会・経済的立場などのような一般的に考慮される要素に加えて、痛み、薬剤の影響、心理的な悩み及び訴訟/賠償のような幅広い範囲の要素を考慮する必要がある。この領域の調査設計でも、MTBI 特有の結果を既存の特性から慎重に区別する必要がある。症候の基本率と認識不足の考察を誤ると、MTBI の余病を間違っただけで増幅してしまうことになる。MTBI 事例と参考群とを比較して基本率を考慮する場合、参考群の適切さを確保して交絡の問題を考慮するように注意を払わなければならない。これを強調した最近の研究では、包括医療患者の正常なコントロール群に比較して、情緒或いは労働のストレスによって身体の損傷を訴える患者は、一般的に神経心理学的損傷に関連した徴候を遥かに高い率で示すことが報告されている (16)。そのため、MTBI 事例とコントロール群との比較に基づいて特定の結果が MTBI に起因するとされる場合、選択要素による交絡が考慮されなければならないことは明白である。

優先調査事項

予後要素の確認は、調査のための優先事項と考えられる。予備的な研究によって、MTBI 後の回復のために可能性のある予後的要素が数多く示唆されている。はっきりと交絡を管理する確認的な研究を行って、これらの関係の長所とそして独立したものであることを評価するべきである。MTBI からの回復において、痛み、心理的な悩み及びアルコール或いは薬剤の濫用の役割は、特にこれらの要素が少なくともある程度までは加減できることから、特別に重要な調査トピックである。年配者における MTBI 後の予後についての上質の研究も必要である。これらの研究においては、脳損傷に起因する結果を損傷を受ける前の健康上の問題或いは他の損傷から、はっきりと区別することが必要である。それに加えて、回復の遅れにおける賠償/訴訟問題の役割をさらに調査して、この関係の裏にあるメカニズムをよりよく理解する必要がある。さらには、我々としては、ごく年少の子どものにおける MTBI の長期的成り行きについて早速に調査を深める必要性を感じている。

MTBI の治療に関する方法論的問題及び優先調査事項

方法論的問題

MTBI における治療処置の調査には、MTBI が急性の段階であろうが、或いは症状に乏しい慢性の段階であっても、理想的には、治療処置グループへの振り分けを隠蔽し、結果をブラインドにして評価し、そしてフォローアップのロスを最少にした、無作為化された管理設計を用いるべきである。このような治験は充分に大規模でなければならない。これは、十分なパワーのためだけではなく、無作為の振り分けがベースラインにおいて、既知、未知、双方の交絡因子を同等化する可能性を最大にするためである。しかしながら、無作為の治療処置グループへの振り分けが可能でない或いは実際的ではない場合がある。このような場合には、大規模でうまく設計された同齡集団研究によって、設定コミュニティの中での治療の有効性についての有用な情報を得ることができるが、結果が当該の治療処置の産物であってグループ間のベースラインでの差がもたらすものではないことがある程度確定できるように、重要な交絡因子を計測して調整する作業が行われなければならない (17, 18)。

すべての程度の頭部損傷についての治療処置戦略の無作為化され管理された治験の規模と品質の最近の調査では、現在手に入る治験は余りに小規模でまた設計も不完全であると報告されている (19)。我々による文献のレビューでも、MTBI の治療処置研究の最も際立った特徴の一つは、ほとんどの研究のサンプル規模が小さいという観察に導かれたのである (3, 19)。多くの研究においてフォローアップにおけるロスが大きいことを考慮に入れると、これは特に問題の多いことで、選択の偏りの導入に加えて、意義深い治療効果を検出するための治験の力をさらに減少させることになる。我々のタスクフォース報告書に含まれる MTBI の非手術治療処置の臨床治験は、被験者数のサンプル規模が記載時で 39 から 1156 であり、フォローアップ時点では 32~478 被験者が分析用に得られている (表 II)。フォローアップまでのロスは地検における発見に重要な偏りを導入することになるが、この問題を適切に扱った研究はほとんどなかった。しかもこれらの研究のうち、臨床的に意義のある治療効果とはどのようなものかという議論、或いは治療処置の間のそのような差異を検出するのにどんなサンプル規模が適切なのかという報告を含んでいたものはほとんどなかった。

調査優先事項

我々は、治療処置治験は、最適の標的母集団及び治療処置のタイミングについてのさらなる考察を与えてくれると推薦する。これには、誰が回復困難なリスクに直面しているか、またどのような要素を介在させるべきかを確認するために、MTBI 後の予後についての研究の所見の考察が必要である。そのような治療処置から最も利益を得られそうな人々に対する治療処置を目標とした研究がより効率的である。不十分な予後に関連する要素を確認すれば、特にそれらの要素が修正可能なものである場合、治療処置の研究に役立つ目標が提供される。これらの要素の中には MTBI そのものには関係がないが (5)、損傷に対する情動反応或いは回復に悪影響を与える無関係な生活事象のような気の毒な結果を招く患者のリスクを増加させる要素に関係するものがある。

今後の文献レビュー

最後に、我々の推薦が 5 年たったら更新されることを推薦する。MTBI についての臨床医師、研究者及び政策立案者の関心が幅広く拡大していることを考慮すると、今後の 5 年間の研究の真剣な努力によって MTBI についての新たな洞察が生まれ、我々が確認した諸問題がより明確にされるものと期待されるのである。加えて、MTBI についての文献の量は拡大を続け、今後 5 年間における新たな文献の量によって証拠の今一度のレビューが正当化されることを信じている。

表 II. 軽度外傷性脳損傷治療処置の臨床治験規模

著者	ベースラインにおける 記載数	分析に含まれた数
Bohnen et al., 1993 (77)	39	32 於 3 カ月フォローアップ
Mittenberg et al., 1996 (85)	58	58 於 6 カ月フォローアップ
Chapman et al., 1999 (86)	61	50 於 治療期間終了時
Lowdon et al., 1989 (183)	111	77 於 6 週間 フォローアップ
Paniak et al., 1998; 2000 (84, 81)	119	111 於 3 カ月及び 105 於 1 年フォローアップ
Relander et al., 2002 (321)	178	178 於 第一回フォローアップ、59 於 1 年フォローアップ
Wade et al., 1998 (323)	314	218 於 6 カ月フォローアップ
Casey et al., 1987 (213)	321	204 於 1 カ月フォローアップ
Wade et al., 1997 (194)	1,156	478 於 6 カ月フォローアップ

結論

MTBI についての今後の調査によって、現行の文献の多くにおける欠点を排除しなければならない。はっきりとした関連調査問題が、これらの問題に答えられる適切な研究設計によって扱われなければならない。研究は、源母集団及びサンプリングの枠組み、被験者がどのようにして選択されたか、研究がどのようにして実行されたのかそしてそれがどのようにして分析されたのかを読者が理解できるように十分に明白に報告されなければならない。研究は、調査問題が述べられるだけの規模でなければならない、臨床的に意味のある効果が摘出できる適切な力を確保するに必要な参加者の数に対する考慮がなされていることが明白でなければならない。参加者は、記載時及び、適切な場合は、フォローアップ時にも一般化された母集団を代表していることが証明されるべきである。結果の MTBI への帰属には慎重であるべきで、原因推論は他の潜在的な病原学的要素が考慮された場合にのみ行われるものとする。最後に、調査報告書で到達した結論は調査発見に基づいたものであるべきで、用いられた設計が課する固有の制約に合っているべきであり、これを超えて広がるべきではない。

謝辞

当業績は、Saskatchewan Government Insurance (カナダ) からの補助金、the Insurance Corporation of British Columbia (カナダ)、La Société de l'assurance automobile du Québec (カナダ)、AFA Insurance (スウェーデン)、Folksam Insurance (スウェーデン)、the Volvo Car Company (スウェーデン)、及び TryggHansa (スウェーデン)の支援を受けている。Cassidy 及び Carroll の両博士は、the Alberta Heritage Foundation for Medical Research からの Health Scholar Awards の支援を受けている。