

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Serum Procalcitonin Levels in Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion

(痙攣重積型脳症における血清プロカルシトニンの検討)

藤井洋輔, 八代将登, 山田睦子, 吉川知伸, 野坂宜之, 齋藤有希恵, 塚原紘平, 池田政憲, 森島恒雄, 塚原宏一

Disease Markers 2018: ID2380179(1-4), 2018

平成26年10月 第46回小児感染症学会学術集会に発表

副 論 文

Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy

(急性脳炎/脳症における神経障害マーカーによる脳神経予後の検討)

塚原宏一, 藤井洋輔, 松原恒策, 山田睦子, 長岡義晴, 齋藤有希恵, 八代将登, 津下 充, 後藤振一郎, 喜多村哲郎, 羽田敦子, 市山高志, 森島恒雄

Pediatrics International 55: 461-464, 2013

主論文

Serum Procalcitonin Levels in Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion

(痙攣重積型脳症における血清プロカルシトニンの検討)

【緒言】

プロカルシトニン(Procalcitonin; PCT)は全身性感染症のマーカーである。CRP と比べ細菌感染に比較的特異的とされ、敗血症などの診断、治療効果判定の指標として用いられている。急性脳症は、その多くがインフルエンザウイルスやヒトヘルペスウイルス 6 型などのウイルス感染を契機に高サイトカイン血症や痙攣重積に伴う神経興奮毒性などから脳機能障害をきたす症候群である。

今回我々は、けいれん重積型脳症(Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD)を呈した患者を対象に、血清 PCT、CRP、炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α , IFN- γ)について後方視的な検討を行なった。

【材料と方法】

対象と検体採取

2010～2016年の7年間に岡山大学病院小児科・救急科に入院したAESDの9患者(男/女:4/5)(AESD群)を疾患対象とした。複雑型熱性けいれんの10患者(男/女:3/7)(FS群)を対照とした。AESDは、脳波検査にて全般性高振幅徐波を認め、治療開始時もしくは経過中に行った頭部MRIの拡散強調像にて、皮質下白質に異常高信号を認めた症例とした。複雑型熱性けいれんは、15分以上続くけいれん重積をきたし、臨床経過から脳症が否定された症例とした。検体は痙攣発作時の血清検体を採取した。

検体の測定

急性期における血清PCT、CRPの最高値およびその経時的変化とサイトカインを計測した。

サイトカイン測定は、Luminex 100 system (Merck Millipore, Germany)で Human Cytokine/Chemokine-Magnetic Bead Panel (Merck Millipore, Germany)を用いて、痙攣時の血清検体のIFN- γ 、TNF- α 、IL-6を測定した。

統計処理

統計学的解析はPrism 6.0 softwareを使用した。2群間の有意差検定はWilcoxonの符号付き順位検定を行い、有意確率(p値)<0.05を有意差ありとした。

倫理的配慮

本研究は岡山大学研究倫理審査委員会にて審査を受けて承認された(承認番号1706-033)。

【結果】

1.患者背景

AESD群の平均発症年齢は13.9カ月(10-29カ月)で、病原体はインフルエンザA型:2例、HHV-6:7例であった。全例で血液培養は陰性であった。FS群の平均発症年齢26.6カ月(11-44カ月)で、病原体はHHV-6:2例、adenovirus:1例、hMPV:1例、溶連菌:1例、不明:6例であった。

脳症に対する治療内容はインフルエンザ脳症ガイドラインに従って行っており、全例でステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法、マンニトール、エダラボンが投与されていた。脳低温療法は5例で施行されていた。

2.治療開始時の PCT、CRP、サイトカイン

PCT(ng/mL)は AESD vs FS:9.8±6.7 vs 0.8±0.9(p<0.01)、CRP(mg/dL)は AESD vs FS:0.79±0.89 vs 1.4±1.0(p=0.21)、IL-6(pg/mL)は AESD vs FS:449.7±705.0 vs 118.3±145.4(p=0.20)、TNF-α(pg/mL)は AESD vs FS:18.6±12.5 vs 16.6±6.0(p=0.67)、IFN-γ(pg/mL)は AESD vs FS:79.6±158.5 vs 41.9±63.7(p=0.56)であった。

AESD において PCT は CRP と比較して、著明な上昇を認め、PCT/CRP 比は AESD vs FS:27.5±34.2 vs 3.2±6.8(p <0.01)であった。CRP は、敗血症において PCT と共に増加し、多くの他の疾患では PCT/CRP 比<1.0 であったのに比べ、AESD 群では全症例で PCT/CRP 比>1.0 であり、FS 群では 10 例中 3 例が PCT/CRP 比>1.0 であった。

3.PCT、CRP の経時的変化

経過中に PCT 値を連日測定した AESD5 症例の PCT 値の変化を経時的に検討した。PCT のピークは治療開始ごく初期(0~1 日目)である一方、CRP 値のピークは遅れていた(0~3 日目)。

【考察】

急性脳症はサイトカインストーム型、けいれん重積型、代謝異常症に伴うタイプなどのサブタイプに分類される。近年は AESD が最も頻度の高くなっている(29%)。AESD の致命率は高くないが(1.4%)、早期診断が難しく、後遺症を残しやすい(66.2%)。AESD に対する早期診断マーカーや有効な治療法の確立が望まれている。

当施設では AESD の急性期に PCT が著明に上昇する症例が複数例経験されている。急性脳症と PCT との関連についてまとまった研究成果は報告されていないが、学会報告レベルでは同様の症例報告が散見される。今回後方視的に AESD と複雑型熱性けいれんの急性期検体を用いて PCT を比較検討したところ、AESD の二相期において PCT が著明に上昇していることが明らかになった。

PCT はカルシウム代謝関連ホルモンであるカルシトニンの前駆物質として、通常は甲状腺で産生される分子量 13kDa のたんぱく質である。しかし、重症感染症の際はエンドトキシンや IL-6、TNF-α により誘導され、肺や肝臓で産生される。IFN-γ は TNF-α の合成を阻害することで、PCT を抑制する。一般的に血清レベルが 0.5 ng/mL を超えると敗血症が疑われ、2.0 ng/mL を超えると重症敗血症が疑われる。ただし、全身性真菌感染症、急性呼吸窮迫症候群、急性膵炎、川崎病でも上昇し、その判断には注意を要する。

今回の検討では、AESD の二相期において PCT は平均 9.8 ng/mL と著明に上昇しており、9 例中 7 例で重症敗血症の cut off 値である 2.0 ng/mL を超えていた。また、PCT の上昇に比して、CRP の上昇が低い傾向が見られた。PCT(ng/mL)/CRP(mg/dL)比は AESD vs FS:27.5±34.2 vs 3.2±6.8(p<0.01)であり、AESD 群で有意に高値であった。敗血症症例などでは PCT の上昇に伴い、CRP の上昇を認めることが多い。今回の検討、および他文献からの検査値の平均値からいくつかの疾患における PCT/CRP 比を検討した場合、急性脳症以外の疾患では PCT/CRP 比<1.0 であった。AESD 群では全例で PCT/CRP >1.0 となっており、FS 群では PCT/CRP >1.0 となっていたのは 10 例中 3 例のみであった。

AESD 群で PCT と CRP の値が乖離する原因として、①サイトカインの動態の違い、②PCT の産生細胞や産生機序の違いなどが考えられる。サイトカインストーム型脳症の病態には、IL-6、TNF-α などの炎症性サイトカインが関与している。AESD では髄液中の炎症性サイトカインは上昇しているが、血液中の上昇は軽度である。今回の検討においても、PCT 産生に関わる血清 IL-6、TNF-α、IFN-γ は AESD 群と FS 群で有意差を認めず、それらの影響は少ないと考えられた。AESD において上昇する PCT は、産生細胞の違いなど敗血症などとは異なった機序で上昇していると考えられた。

PCT および PCT/CRP 比は、AESD 二相期の診断マーカーとして有用と考えられ、PCT/CRP 比が 1.0 を超える症例は AESD の可能性が高いと考えられる。しかし、その臨床的意義および反応機序は明らかにはなっておらず、今後の検討、症例の集積が重要と考える。AESD は早期診断が難しく、かつ診断された時点で脳機能障害が進行している場合が多い。PCT や PCT/CRP 比を用いた診断を行なうことで、治療法の進歩に繋がると考えられる。

【結論】

我々は、AESD 二相期における PCT の有用性を検討した。AESD では PCT の有意な上昇が認められた。また PCT の上昇に比して CRP の上昇は軽度であり、他疾患と比較して PCT/CRP 比が非常に高値であった。血清 IL-6、TNF- α 、IFN- γ などの AESD 群と FS 群との間に、PCT 産生に参与するサイトカインのレベルに有意差はなかった。AESD では、PCT は敗血症で得られたメカニズムとは異なるメカニズムによって増加する可能性が高い。

副論文

Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy

(急性脳炎/脳症における神経障害マーカーによる脳神経予後の検討)

【緒言】急性脳炎/脳症(AEE)は、小児における神経学的後遺症の原因となる重要な急性疾患の一つである。進行中の脳傷害を評価し、その予後を予測することは、非常に価値があると予想される。

【材料と方法】AEEに罹患した小児の脳脊髄液における3種類の神経障害マーカー(S-100B、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、およびタウ蛋白(Tau))を測定した。被験者を、3グループに分類した:Group1(非AEE対照群: n = 27)、Group2(後遺症なし、または軽度の後遺症を残したAEE軽症群: n = 13)、Group3(重度の後遺症または死亡したAEE重症群: n = 10)。

【結果】3種類全てのマーカーにおいて、Group3は、Group1とGroup2よりも有意に高かった(Group1(S-100B:1.89±0.23、GFAP:2.64±0.40、Tau:2.22±0.26)、Group2(S-100B:1.91±0.46、GFAP:2.42±0.55、Tau:2.29±0.91)、Group3(S-100B:3.08±0.50、GFAP:3.20±0.97、Tau:3.66±0.64))。Group3では、生存者より非生存者において、S-100Bのみが有意に高かった。また、対象群(Group1)の平均値および標準偏差を求め、Mean+1SD以上を1点、Mean+2SD以上を2点、Mean+3SD以上を3点として、3種類の神経障害マーカーのスコアを合計するスコアリング評価(最低0点、最高9点)を行なったところ、Group1:0.48±0.64(0-2)、Group2:1.54±1.81(0-5)、Group3:7.20±1.48(5-9)であり、閾値を6点とすると、96%[22/23]であった。2種類の神経障害マーカー(S-100BおよびTau)でのスコアリング評価(最低0点、最高6点)では、Group1:0.30±0.54(0-2)、Group2:1.23±1.36(0-3)、Group3:5.60±0.52(5-6)であり、閾値を4点とすると、100%[23/23]であった。複数のマーカーを同時に評価することで、予後不良例がより正確に同定することが可能であった。

【結論】我々は、小児AEE患者の脳脊髄液の神経障害マーカーによる神経学的臨床的予後との関連を検討した。本研究において、3種類の神経障害マーカーを用いたスコアリング評価(特にS-100BおよびTauの組み合わせ)が、臨床転機の予測因子として有用であることを示唆している。

【主論文との関連性】

◎主論文の内容と副論文の内容との直接的関連性について

両論文ともに、小児急性脳症/脳炎における重症化および診断へのバイオマーカーについて検討したもので、急性期検体を用いて、急性脳症/脳炎の早期予後診断、早期治療につなげていくための研究である。

◎論文相互間の引用の有無について

主論文においては、使用検体や検討マーカーの違いから副論文を引用していない。