

令和元年5月8日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11409

研究課題名(和文) 救急外来における頭部外傷症例の血中GFAP測定および臨床的有用性の検討

研究課題名(英文) Clinical Usefulness of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein for Traumatic Brain Injury in Emergency Department

研究代表者

金子 唯 (KANEKO, TADASHI)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50362372

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：血清GFAPは中枢神経傷害のバイオマーカーとして知られている。今回の研究で血清GFAPは頭部CTによる頭部外傷の診断と強い相関を示しており、これは他のバイオマーカー(pNF-H, H-FABP, NSE, S100B)を上回っていた。血清GFAPの臨床における頭部外傷の診断補助への有用性が示唆された。将来的に血清GFAPは救急症例での頭部外傷に利用可能であり、また健診などでも有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭部外傷の診断は、頭部CTの開発とともに格段の進歩を遂げたものの、依然見落とし・誤診などの問題が無くなっていない。診察・頭部CT以外に有用な診断方法の開発が検討されるべき領域であるが、今回、血液検査である血清GFAP測定の有用性が示唆された。臨床現場での頭部外傷診断の補助に利用可能と考えられ、同病態の成績向上に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Serum glial fibrillary acidic protein is one of the biomarker of brain injury. Serum GFAP showed well correlation to traumatic brain injury findings in head computed tomography, compare to other biomarkers (pNF-H, H-FABP, NSE, S100B). Therefore, serum GFAP could support the diagnosis of traumatic brain injury, and could be new diagnostic biomarker in clinical setting.

In future, serum GFAP could be used as clinical diagnostic biomarker in emergency situation and/or medical examination.

研究分野：中枢神経傷害

キーワード：頭部外傷 バイマーカー 診断 頭部CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

GFAP (glial fibrillary acidic protein) は神経膠細胞の骨格蛋白であり、中枢神経傷害病態で崩壊産物が上昇することが報告されている¹。本研究者は血清 GFAP が中枢神経傷害のバイオマーカーとなることに着目し、2007年から2008年の若手研究(B)において、同じく中枢神経傷害が問題となる心停止蘇生後の病態でこれを測定し、有用性について発表した²。それ以後、それまでの研究報告を踏まえて、血清 GFAP が中枢神経傷害の重症度のみを反映するのではなく、中枢神経傷害の診断にも有用な可能性を考慮し、外傷症例での検討を継続した。重症外傷例において血清 GFAP を測定し、頭部 CT による頭部外傷陽性所見と強い相関を示すことを報告した³。頭部 CT 陽性所見に対する血清 GFAP の相関を報告した後、諸外国からも同様な報告が続き、その診断精度が確認された⁴⁻⁵。

今回、基盤研究(C)において、外傷症例における頭部外傷診断で十分に知見の得られた血清 GFAP が、血清中への逸脱がより少ないと考えられる、より重症度の低い軽症から中等症の頭部外傷においても診断バイオマーカーとして有用であるか否かを検討しようと考えた。検体を採取する前向き観察研究としてこれを施行し、さらに他の比較するバイオマーカーとして、NSE (neuron specific enolase), S100B (S-100B protein), pNF-H (phosphorylated neurofilament heavy submit), H-FABP (heart-fatty acidic protein)を採用した⁶⁻⁸。

2. 研究の目的

中等症から軽症の頭部外傷例において、血清 GFAP が頭部 CT による頭部外傷陽性所見と相関するか否かを検討する。

血清 GFAP と NSE, S100B, pNF-H, H-FABP を比較し、血清 GFAP がより強い相関を来すか否かを検討する。

3. 研究の方法

協力研究施設である国立病院機構熊本医療センター救急外来に救急受診し、中等症から軽症の頭部外傷が疑われて頭部 CT を撮影する予定の症例を対象とした。中等症から軽症の頭部外傷は、来院時の Glasgow coma scale が 14-15 の症例とした。

本人もしくは近親者に説明し、承諾を得て、遠心分離後の来院時採血残検体を深冷凍検体として前向きに採取を行った。冷凍検体において、ELISA を用いて GFAP, NSE, S100B, pNF-H, H-FABP を測定した。

放射線科医師の読影の元に、頭部外傷所見を認めるものを頭部 CT 陽性症例とした。

頭部 CT 陽性症例群と陰性症例群に分類し、で臨床所見の比較検討を単変量解析 (Mann-Whitney U 検定, Fisher の正確確率検定) で施行した。GFAP, NSE, S100B, pNF-H, H-FABP それぞれにおいて ROC 解析を施行し、頭部 CT 陽性所見に対する感度・特異度や ROC 曲線下面積の比較を行い相関を来すものを検討した。

4. 研究成果

本人もしくは近親者から承諾が得られ、検体を集積できたのは 57 例であった。

RESULTS1

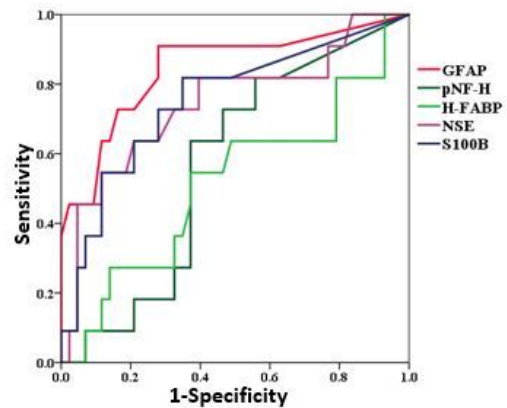
Variables	(n = 57)	Variables	(n = 57)
Age (y.o.)	70 (57-81)	Serum biomarkers	
Male (%)	22 (39%)	GFAP (ng/mL)	0.11 (0.00-0.22)
Glasgow coma scale	15 (14-15)	pNF-H (pg/mL)	53.9 (0.0-265.4)
sBP (mmHg)	149 (126-165)	H-FABP (ng/mL)	5.2 (3.1-9.6)
dBP (mmHg)	79 (69-93)	NSE (ng/mL)	12.6 (7.9-15.6)
Heart rate (beats/min)	84 (78-98)	S100B (pg/mL)	7.2 (0.0-48.7)
Respiratory rate (breath/min)	19 (17-24)		
Positive head CT (%)	12 (21%)		
Traumatic SAH	4		
SDH	7		
Contusion	1		

頭部 CT 陽性症例群と陰性症例群の単変量解析での比較では、GCS: 14 vs 15 (P=0.001), GFAP: 0.25 vs 0.08 ng/mL (P<0.001), NSE: 18.2 vs 11.3 ng/mL (P=0.012), S100B: 94.0 vs 0.2 pg/mL (P=0.007) (頭部 CT 陽性 vs 陰性)の群間差を認めた。

RESULTS2

Variables	CT(+) (n = 12)	CT(-) (n = 45)	P value
GFAP	0.25 (0.17–2.42)	0.08 (0.00–0.16)	<0.001
pNF-H	89.1 (14.3–216.4)	43.1 (0.00–270.7)	0.521
H-FABP	7.3 (3.1–12.9)	5.1 (3.2–9.5)	0.768
NSE	18.2 (12.9–27.2)	11.3 (7.8–14.0)	0.012
S100B	94.0 (9.4–137.0)	0.2 (0.00–25.9)	0.007

Variables	Area under ROC	P value
GFAP	0.845 (0.698–0.991)	<0.001
pNF-H	0.569 (0.398–0.739)	0.485
H-FABP	0.518 (0.315–0.721)	0.855
NSE	0.744 (0.565–0.923)	0.013
S100B	0.753 (0.582–0.924)	0.010



ROC 解析では、GFAP が最も高い ROC 曲線下面積を示した。

血清 GFAP は、中等症から軽症の頭部外傷においても頭部 CT 陽性所見と強い相関を持ち、今回比較した他の NSE、S100B、pNF-H、H-FABP よりも優れていた。

今後、頭部外傷の診断バイオマーカーとして有用な可能性があり、前向き検討を行う必要があると考えられた。

Reference

1. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma* 2004;57:1006-12.
2. Kaneko T, Kasaoka S, Miyaichi T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a predictive biomarker of neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:790-4.
3. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma* 2010;69:104-9.
4. Okonkwo DO, Yue JK, Puccio AM, et al. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study. *J Neurotrauma* 2013;30:1490-7.
5. McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma* 2015;32:527-33.
6. Shibahashi K, Doi T, Tanaka S, et al. The serum phosphorylated neurofilament heavy submit as a predictive marker for outcome in adult patients after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2016;33:1826-33.
7. Walder B, Robin X, Rebetez MM, et al. The prognostic significance of the serum biomarker heart-fatty acidic binding protein in comparison with s100b in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30:1631-7.
8. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, et al. H-FABP: a new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PLoS One* 2017; 12, e0175572. Doi: 10.1371/journal.pone.0175572. eCollection 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Acute Medicine & Surgery に英文投稿中(2020 掲載予定：査読あり)

1. Kaneko T, Era T, Karino K, et al. Serum grial fibrillary acidic protein is a more specific biomarker than phosphorylated neurofilament heavy submit, heart-fatty acidic protein, neuron specific enolase, and S100B protein for CT-positive mild-to-moderate traumatic brain injury.

〔学会発表〕(計4件)

1. Kaneko T, Tanaka H, Era T, et al. Serum grial fibrillary acidic protein is potential screening biomarker of CT positive mild to moderate traumatic brain injury in emergency department. 30th annual congress of ESICM, LIVES 2017 (Vienna), 2017.9.25
2. Kaneko T, Tanaka H, Era T, et al. Comparison of serum biomarkers for CT positive mild to moderate traumatic brain injury in emergency department. 31st annual congress of ESICM, LIVES 2018 (Paris), 2018.10.23
3. 金子唯, 田中拓道, 江良正, 他. 血清バイオマーカーを用いた軽症から中等症頭部外傷診断の試み. 第46回日本救急医学会総会・学術集会(横浜), 2018.11.19
4. 金子唯, 田中拓道, 江良正, 他. 救急外来における血清 GFAP を用いた軽症から中等症頭部外傷診断の試み. 第22回日本救急医学会九州地方会(大分), 2018.6.9

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：高橋 毅

ローマ字氏名：Takahashi Takeshi

所属研究機関名：国立病院機構熊本医療センター

部局名：救命救急・集中治療部

職名：院長

研究者番号(8桁)：20516140

(2)研究協力者

研究協力者氏名：原田正公, 櫻井聖大, 北田真己, 山田周

ローマ字氏名：Masahiro Harada, Toshihiro Sakurai, Maki Kitada, Shu Yamada

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。