

平成 22 年 3 月 18 日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008 年度 ～ 2009 年度
課題番号：20791321
研究課題名 (和文) 脳症患者における神経学的予後予測因子の検索－蛋白質解析を含む－
研究課題名 (英文) Investigation of Biomarkers for Survival and Neurological Outcome in Patients with Brain Damage after Cardiac Arrest
研究代表者
篠崎広一郎 (SHINOZAKI KOICHIRO)
千葉大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：40400973

研究成果の概要 (和文)：

研究期間中に外来を受診した院外心肺停止患者 912 例を対象に外来受診時のアンモニア血中濃度、乳酸血中濃度が生命予後を予測する因子になりえるか否かを検証した。多変量解析を用いて検証した結果、これら二つの biomarker は独立した予後予測因子になり得ることが分かった。また、自己心拍再開後 24 時間以内の神経学的予後予測因子の有用性も検証した。その結果、蘇生後 24 時間以内の早期神経学的予後予測因子として、S100B が IL-6 や NSE よりも優れていることが分かった。

研究成果の概要 (英文)：

The objective of this study is to investigate the early prognostic biomarkers for out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). The subjects of this study were non-traumatic OHCA patients. During the study period 912 OHCA patients were enrolled in this study. Blood ammonia and lactate levels were measured on arrival at each institution and we investigated whether these biomarkers could be used as a prognostic biomarker for survival. From the results of multivariate analysis, it was indicated that blood ammonia and lactate levels measured on arrival are both independently associated with survival of OHCA patients. To determine predictor of neurological outcome early and accurately, and to determine cutoff values for diagnostic use, serum levels of Interleukin-6 (IL-6), protein S100B and neuron-specific enolase (NSE) within 24 hours after CA were also assessed. From the results of our study, we concluded that S100B is more reliable as an early predictor of poor neurological outcome within 24 hours after CA than the others.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：集中治療医学

1. 研究開始当初の背景

心肺停止(CPA)症例は蘇生に成功した場合でも、蘇生後脳症をはじめとて様々な病態変化をきたすため、救命するためには蘇生後の集学的治療を成功させなければならない。しかしながら、結果的に社会復帰困難な場合が多いため、集学的治療に伴う医療費、医療資源、人的労力等が **medical futility** となり得る。従って、**medical futility** を最小限に抑えるためには、社会復帰の要因となる神経学的予後を、より早期かつ確実に予測する因子が要求される。

2. 研究の目的

CPA 蘇生後症例において、できる限り早期に判定可能な神経学的予後予測因子の検索を目的とする。なお、本来集学的治療が必要な症例（社会復帰し得る症例）に適切な治療が行われないことを避けるため、特異度が重視され、再現性の高い予後予測因子の検索を重要視する。また、早期予後予測因子にはサイトカインなどの **mediator** も含まれる。急性期における **mediator** 濃度の経時的推移の観察は、病態解明及び治療効果の判定に有用であると考えられるため、この観察も本研究の目的とする。

3. 研究の方法

1) 対象：非外傷性院外心肺停止症例を対象

とする。

2) 検体採取方法：検体は原則的に対象患者の動脈に挿入された連続圧力測定用カテーテルより採取した全血、血清を用いる。アンモニアや乳酸濃度などを測定し、その他の検体は20分間室温に放置後、3000rpm/min、4℃で検体を遠心分離し血清を-80℃で凍結保存する。採血時間は外来受診時、ICU入室時、発症から6時間目、24時間目の4回とする。

3) 治療方針：心肺停止症例の初期治療に関してはAHA Guidelines 2005に準拠して施行する。また、ICU入室後の集学的治療に関して、hypothermia, intensive insulin therapyは施設内で統一した方法を用いて全例に施行する。なお、検体採取の時点では患者の予後は不明であり、一定の治療方針に従って社会復帰を目標に治療する。

4. 研究成果

外来を受診した912例を対象に外来受診時のアンモニア血中濃度、乳酸血中濃度が予後予測因子になりえるかを検討した。多変量解析を用いて検証した結果、28日生存をoutcomeに設定した場合のアンモニアの調整Odds比は10.6、乳酸の調整Odds比は4.15とどちらも有意差を認め、これら二つのbiomarkerは独立した予後予測因子になり得ることが分かった。なお、ROC解析の結果アンモニアの最適とされるcutoff値は170μg/dLであり、

乳酸のそれは 12.6mmol/L であった。また、自己心拍再開後 24 時間以内の神経学的予後予測因子の有用性も検証した。入院時、発症から 6 時間後、発症から 24 時間後の血液採取検体における Neuron-Specific Enolase, S-100B, IL-6 の血清中濃度を測定し転帰との相関を検証した。対象症例は 107 例であり、社会復帰例と非社会復帰例とに分けて、各 biomarker の血中濃度の経時的推移を検証した。全ての biomarker において、非社会復帰例の血中濃度は社会復帰例の血中濃度よりも有意に高く、この結果は全ての採血ポイントにおいて認められた。それぞれの biomarker の predictive power を検証する目的で ROC 解析を行った結果、入院時、発症から 6 時間後、発症から 24 時間後のどの時点の採血結果においても S-100B の AUC (area under the curve) は NSE や IL-6 のそれよりも高かった。従って、蘇生後 24 時間以内の早期神経学的予後予測因子として、S-100B がこれらの biomarker の中で最も優れている可能性が示唆された。なお、S-100B に関して、神経学的予後不良を特異度 100% で予測する cutoff 値は発症後 6 時間で 0.21ng/mL、発症後 24 時間で 0.05ng/mL であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Koichiro Shinozaki, et al.: Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation Resuscitation 2009;80:870-875 査読有
- ② Koichiro Shinozaki, et al.: S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review Critical Care 2009;13:R121

査読有

- ③ 篠崎広一郎, 他: 神経学的予後予測に立脚した CPR 後集中治療の適応決定 救急医療ジャーナル 2009;96:22-27 査読無
- ④ 篠崎広一郎, 他: 神経学的予後予測因子を用いた CPR 後 Medical Futility の回避を巡って ICU と CCU 2009;33:681-688 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① Koichiro Shinozaki, et al.: Blood Ammonia Level is a New Predictive Biomarker for Outcome in Cardiac Arrest Patients. Mar 5 2010 The 10th Joint Scientific Congress of KSCCM and JSICM Hiroshima Japan
- ② Koichiro Shinozaki, et al.: IL-6 and S-100B Blood Levels in Patients with Post-Cardiac Arrest Syndrome and Regulation of These Cytokine Levels by Therapeutic Hypothermia. Jan 11, 2010 Society of Critical Care Medicine's 39th Critical Care Congress Miami U.S.A.
- ③ 篠崎広一郎, 他: Biomarker を用いた院外心停止症例の予後予測に関する検討 2009年6月11日 第12回日本臨床救急医学会総会・学術集会 大阪
- ④ Koichiro Shinozaki, et al.: Cytokine Blood Levels and Effect of Therapeutic Hypothermia (TH) in Patients with Post-Cardiac Arrest Sepsis-Like Syndrome (PCASLS). Jun 7, 2009 32nd Annual Meeting on Shock Society San Antonio U.S.A.
- ⑤ 篠崎広一郎, 他: Post-Cardiac Arrest Brain Injury (PCABI) の Prognostic Biomarker とその Mediator としての臨床応用 2009年3月4日 第37回日本集中治

療医学会学術集会 大阪

- ⑥ 篠崎広一郎, 他: 蘇生後患者における
Cytokine 産生と低体温療法によるその制
御 2008年10月14日 第36回日本救急
医学会総会・学術集会 札幌

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠崎広一郎 (SHINOZAKI KOICHIRO)

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 40400973