

令和元年6月8日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10967

研究課題名(和文) 酸化ストレス応答と脳内環境に着目した間欠型一酸化炭素中毒の病態解析

研究課題名(英文) Pathological analyses of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning focusing on the response to oxidative stress

研究代表者

黒田 宙 (Kuroda, Hiroshi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70463784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は一酸化炭素(carbon monoxide; CO)による間欠型中毒(delayed neurologic sequelae; DNS)の病態を明らかにし、早期診断・予後予測法を確立することであった。急性CO患者100名の臨床情報・画像・髄液検査の結果、高齢・早期神経症状出現がDNS予後不良因子であり、髄液ミエリン塩基性蛋白測定はDNS発症予測、診断、予後予測のすべてに有用であることが示された。CO暴露1週間以内のproton MRスペクトロスコピー検査はDNS発症予測に有用であり、1ヶ月時点での検査はDNS発症予測、診断、予後予測に有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一酸化炭素中毒による神経障害の研究は救急医学と神経科学の学際的な領域であり、両者のギャップが病態解明推進の障害になっていた。本研究はこのギャップを埋めて病態の解明をすすめた。本研究で示された急性中毒後の遅発性神経障害リスク層別化には高度な医療機器を必要とせず、災害時など高度医療へのアクセスが制限される状況下でいかに急性一酸化中毒患者を治療しフォローしていくかについて有用な知見を加えたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to clarify mechanisms of delayed neurologic sequelae (DNS) after carbon monoxide (CO) poisoning and to establish methods for early diagnosis and outcome prediction of DNS.

One hundred patients with acute CO poisoning were enrolled in this study. Based on the analyses of the clinical, laboratory, and radiological data, poor outcomes of DNS were associated with advanced age and earlier onset. Myelin basic protein (MBP) level in the cerebrospinal fluid (CSF) can serve as a sensitive predictor of both the development and outcomes of DNS. In proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study, NAA/Cr ratios were lower in patients with DNS than in those without DNS within 1 week after CO exposure. Cho/Cr ratios were higher, and NAA/Cr and NAA/Cho ratios lower in patients with DNS at 1 month. Proton MRS within 1 week may be useful for predicting DNS development. Proton MRS at 1 month may be useful for discriminating patients with DNS and predicting long-term outcomes.

研究分野：臨床神経学

キーワード：臨床中毒学 災害医学 脱髄性疾患 炎症性中枢神経疾患

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

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素(carbon monoxide; CO)中毒は世界的に最も頻度の高い中毒性疾患であり、火災・暖房器具の不完全燃焼・自殺企図に伴う吸引などによって発生し、自然災害時には同時多発事例も報告されている。我が国でも 2011 年 3 月の東日本大震災後に多数の急性 CO 中毒が発生した。重症 CO 中毒の多くは致命的であり、救命例でも 10~30%に認知障害・運動障害などの神経学的後遺症が認められる。さらに、急性中毒からの回復後に大脳白質病変による再発性神経障害をきたす間欠型 CO 中毒が存在し、これによる認知障害・運動障害は急性中毒から回復し社会復帰を目指す罹患者に生活・労働能力低下を引き起こす。間欠型 CO 中毒では病理学的に大脳白質に脱髄を認めることや、髄液中のミエリン塩基性蛋白(MBP)やインターロイキン 6 が上昇していることなどから、発症に炎症性・脱髄性機転の存在が推測されているが、その病態には不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1) 急性 CO 中毒患者の臨床情報、検査データ、画像を経時的に追跡し、間欠型中毒発症の危険因子および発症への関与度を明らかにする。

(2) 間欠型 CO 中毒の早期診断・予後予測法および急性 CO 中毒後の最適フォロー方法を確立する。

(3) 全身および中枢神経内の酸化ストレス応答に着目し、間欠型中毒の病態を明らかにする。

(4) ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト傷害の髄液中バイオマーカーを測定し、脳内環境破綻が間欠型中毒発症およびその重症度へ及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

東北大学病院高度救命救急センターに入院した急性 CO 中毒患者を対象として以下の研究を行う。

(1) 対象患者の臨床情報、血液・髄液検査結果、頭部画像検査を経時的に解析

(2) 対象患者の頭部拡散テンソル画像(DTI)、1H-MR スペクトロスコピー(MRS)を急性期および回復期に撮影

(3) 上記の結果をもとに急性 CO 中毒患者のリスク層別化とフォローアップ法を策定

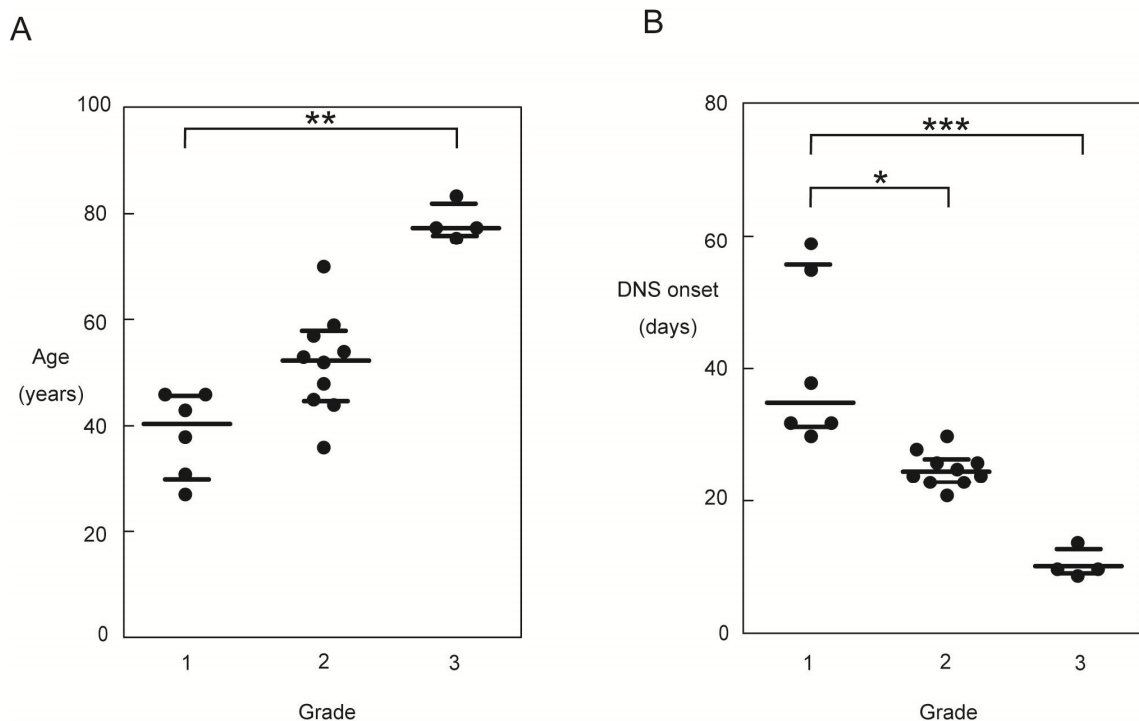
(4) CO 中毒時における血中および髄液中 HO-1 濃度を EIA 法で測定、髄液中 MBP、GFAP、NfH を ELISA 法で測定

4. 研究成果

(1) DNS の重症度分類と予後関連因子

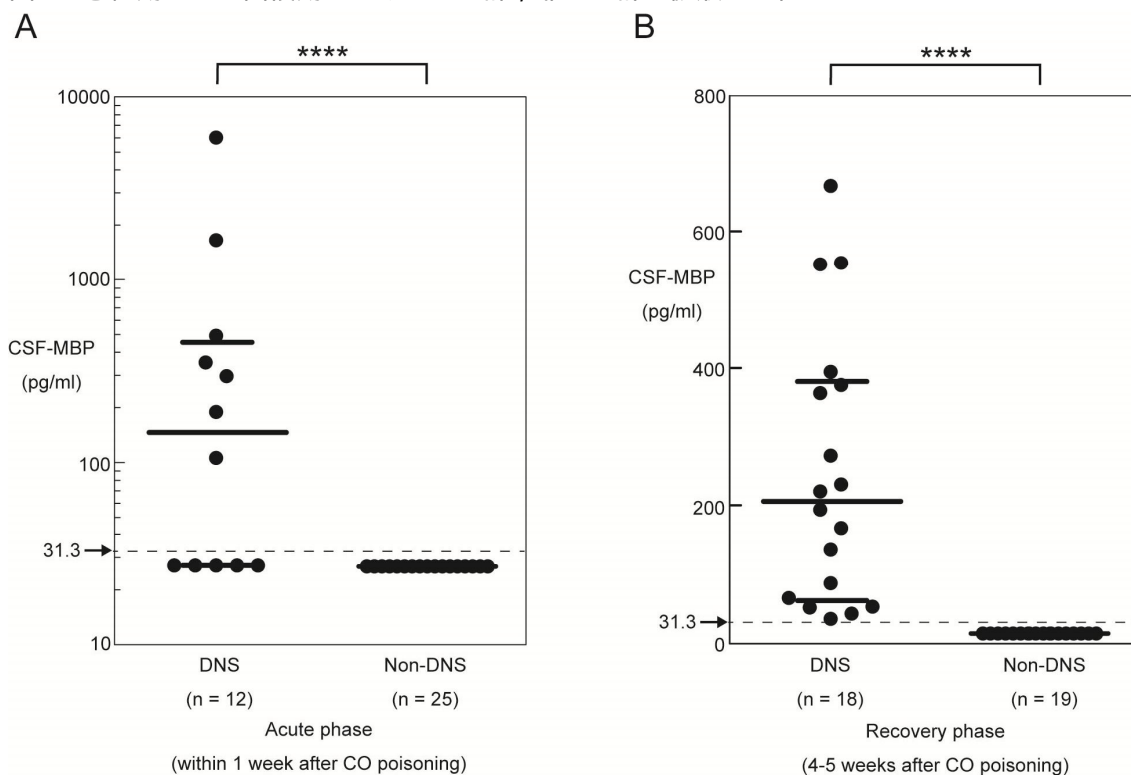
研究期間中に 116 名の急性 CO 中毒患者が入院し、そのうち 100 名が解析対象となり 20 名(20%)が DNS を発症した。重症度は軽症(Grade 1)が 6 名(30%)、中等症(Grade 2)が 10 名(50%)、重症(Grade 3)が 4 名(20%)であった。予後不良(Grade 3)と関連する因子は CO 暴露時の高い年齢と DNS 症状の早期出現であった(図 1)。

図 1. DNS 重症度と年齢、発症日の相関



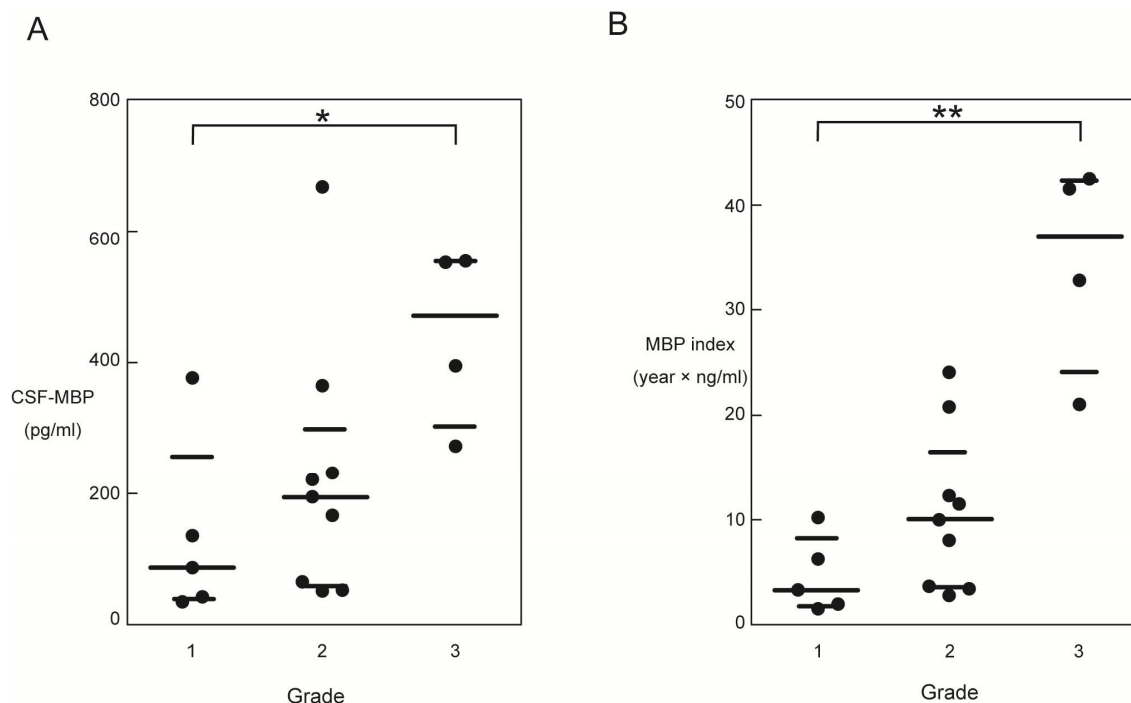
髄液 MBP 値は、急性期および回復期（CO 暴露 1 ヶ月時点）ともに DNS 群が非 DNS 群より有意に高値であった（図 2）。

図 2 . 急性期および回復期における DNS 群，非 DNS 群の髄液 MBP 値



予後との関連について、DNS 群の中でも予後不良群は良好群より 1 ヶ月時点での髄液 MBP が高値であった。MBP index（年齢 × 髄液 MBP）を用いることで、予後予測確率をさらに高めることが可能であった（図 3）

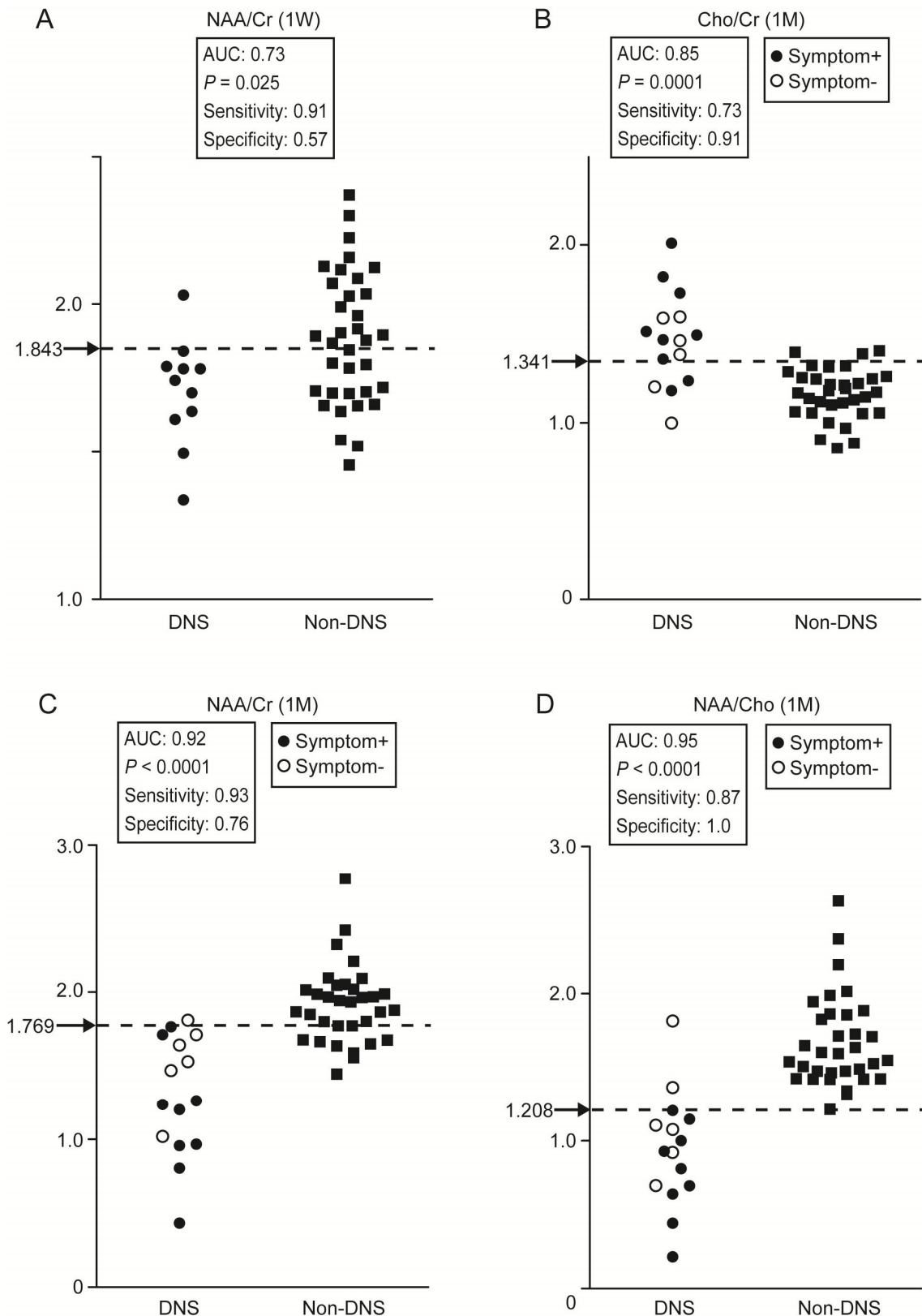
図 3 . DNS 重症度と髄液中 MBP の相関



(2) MRSによる白質代謝異常の検出

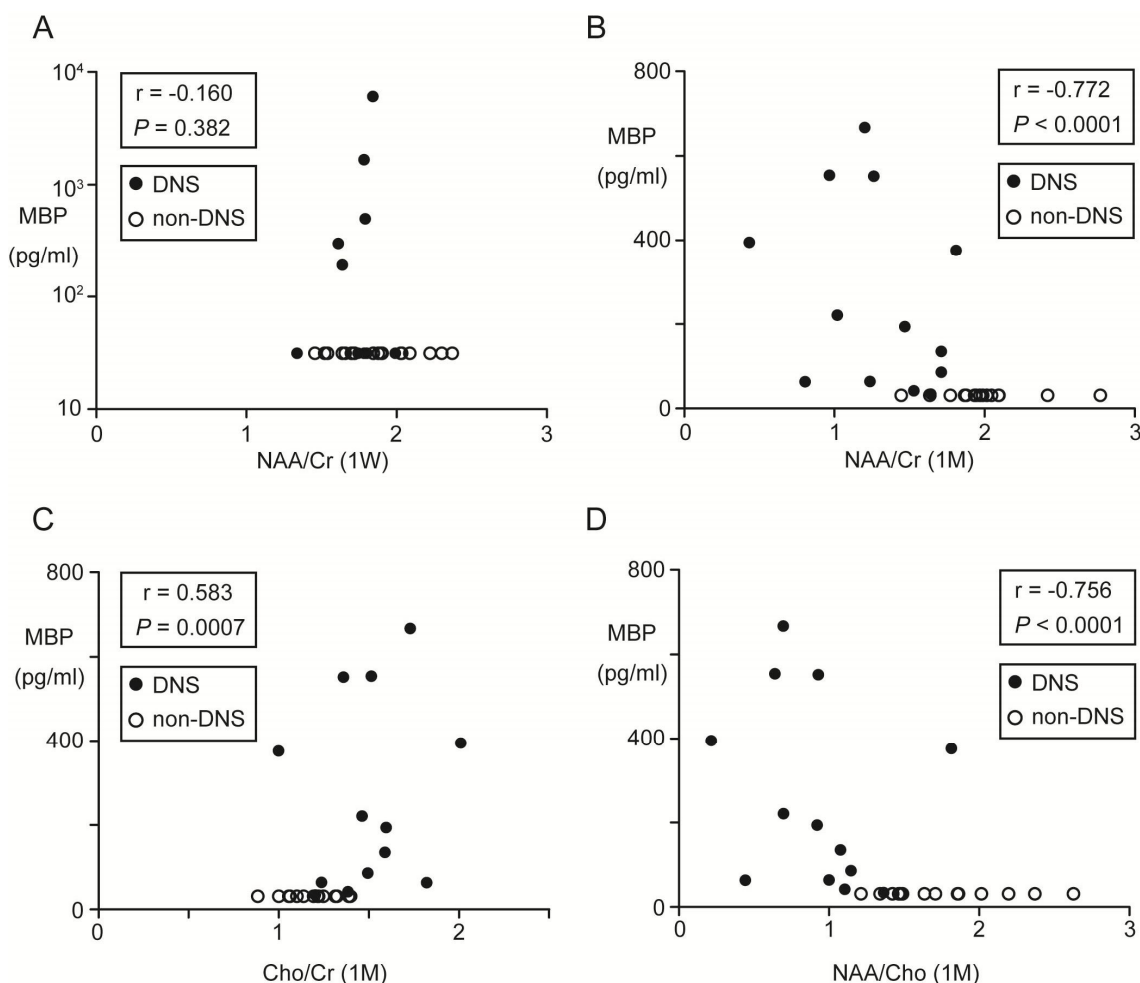
急性CO暴露1週間以内と1ヶ月時点で白質 proton MRS および髄液 MBP 測定を行った。Proton MRS では関心領域内の choline-containing compounds (Cho), creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), lactate の各ピークについて解析を行った。急性CO中毒患者52名(DNS発症15名,DNS非発症37名,年齢中央値49歳,男性65%)について解析を行った。CO暴露1週間以内の検査では,DNS群においてNAA/Crが有意に低下しており,同群での神経・軸索障害が示唆された。1ヶ月時点でDNS症状を呈していたものは9/15(60%)であったが,DNS群でCho/Cr上昇とNAA/Cr・NAA/Cho低下が認められ,同群での膜代謝亢進と神経・軸索障害が示唆された(図4)。

図4. DNS・非DNS群でのMRSパラメーター



また、1ヶ月時点での MRS パラメーター異常は髄液 MBP 上昇と相関を示し、神経学的予後とも相関した(図5)。

図5. MRS パラメーターと髄液 MBP の相関



以上の結果より、CO 暴露早期の proton MRS 検査は DNS 発症予測に有用であり、1ヶ月時点での検査は DNS 発症予測、診断、予後予測に有用であることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Hiroshi Kuroda, Y Mukai, S Nishiyama, T Takeshita, M Tateyama, A Takeda, M Aoki, Tardily accelerated neurologic deterioration in two-step thallium intoxication. *Journal of Clinical Neuroscience*. 査読あり, 34 巻, 2016, 234-36, DOI:10.1016/j.jocn.2016.09.003.

Hiroshi Kuroda, K Fujihara, S Mugikura, S Takahashi, S Kushimoto, M Aoki, Altered white matter metabolism in delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning: A proton magnetic resonance spectroscopic study. *Journal of the Neurological Sciences*, 査読あり, 360 巻, 2016, 161-169, DOI: 10.1016/j.jns.2015.12.006

[学会発表](計4件)

Hiroshi Kuroda, Toshiyuki Takahashi, Douglas Kazutoshi Sato, Yoshiki Takai, Shuhei Nishiyama, Tatsuro Misu, Ichiro Nakashima, Kazuo Fujihara, Masashi Aoki, 第14回国際神経免疫学会, 2018年8月27日~31日, Brisbane, Australia, Cerebrospinal fluid polymorphonuclear leukocytes in diagnosis of inflammatory CNS disease.

Hiroshi Kuroda, Toshiyuki Takahashi, Douglas Kazutoshi Sato, Yoshiki Takai, Shuhei Nishiyama, Tatsuro Misu, Ichiro Nakashima, Kazuo Fujihara, Masashi Aoki, 第4回欧州神経学会, 2018年6月16日~19日, Lisbon, Portugal, Cerebrospinal fluid polymorphonuclear leukocytes in diagnosis of inflammatory CNS disease

黒田 宙, 第28回日本微量元素学会学術集会, 2017年7月29~30日, 東北大学新青葉山キ

キャンパス (宮城県・仙台市), 教育講演・元素中毒の臨床

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, 第 57 回日本神経学会学術大会 2016 年 5 月 18 日 ~ 21 日 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市), Altered white matter metabolism in delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

〔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 : なし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : なし

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。