

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592728

研究課題名(和文) 間欠型一酸化炭素中毒の臨床・病態解析

研究課題名(英文) Clinical features and pathomechanisms of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

研究代表者

黒田 宙 (Kuroda, Hiroshi)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70463784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000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)の早期診断・予後予測法を確立することであった。100名の急性CO中毒患者が組み入れられ、臨床情報および髄液・画像検査の結果、CO暴露時高年齢・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。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish methods for early diagnosis and outcome prediction of delayed neurologic sequelae (DNS) after carbon monoxide (CO) poisoning. 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. Participants underwent proton magnetic resonance spectroscopy (MRS). Within 1 week after CO exposure, NAA/Cr ratios were lower in patients with DNS than in those without DNS. At 1 month, Cho/Cr ratios were higher, and NAA/Cr and NAA/Cho ratios lower in patients with DNS. 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.

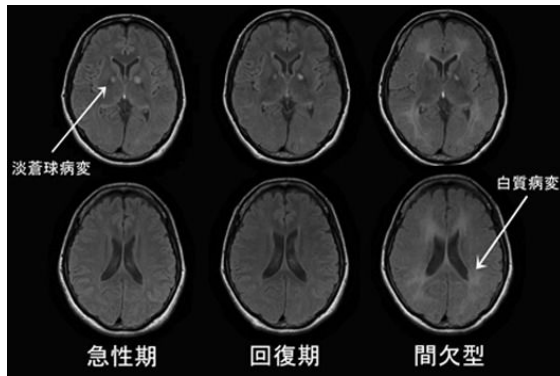
研究分野：神経救急

キーワード：単施設前向き臨床研究 神経科学 神経救急 臨床中毒学 神経放射線 脳脊髄液

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素中毒(CO中毒)は世界的に最も頻度の高い中毒性疾患であり、我が国での発生件数は年間 15,700~21,700 件と推定されている(平成 18 年 1 月~12 月,日本臨床高気圧・潜水学会調べ)。火災・調理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るが、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、急性中毒から回復後に再発性神経障害をきたす間欠型 CO 中毒(delayed neurologic sequelae: DNS)が存在する。これは大脳白質病変による認知障害・運動障害を特徴とし、急性中毒から回復し社会復帰を目指す罹病者に生活・労働能力低下を引き起こす大きな要因となる。



DNS 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、その発症機序に炎症および脱髄の関与が推測されているが詳細は不明である。近年、間欠型 CO 中毒の新たな診断法として MRI 拡散テンソル撮影(DTI)や¹H-MR スペクトロスコピー(MRS)など新規 MRI 撮影法を用いた報告が散見されるが、これらも早期診断法として確立されてはいない。

2. 研究の目的

- (1) 急性一酸化炭素中毒患者の臨床情報、検査結果、画像を経時的に追跡し、間欠型一酸化炭素中毒発症の危険因子を明らかにする。
- (2) 間欠型中毒の早期診断・予後予測方法を確立する。
- (3) 急性一酸化炭素中毒患者における間欠型中毒発症リスクを層別化し、適切なフォローアップ方法を確立する。
- (4) 酸化ストレス応答に着目し、間欠型 CO 中毒の発症機序を解明する。

3. 研究の方法

- (1) 研究対象者：東北大学病院高度救命救急センターに入院した急性 CO 中毒患者のうち、本人もしくは代理人から同意の得られたもので、15 歳未満の患者および入院後 72 時間以内に死亡した患者は除外する。
- (2) 間欠型中毒発症の危険因子を抽出する目的で、患者の臨床情報(年齢、性別、基礎疾患、CO 暴露状況、暴露時間、発現時意識レベルなど)、検査データ(一般採血、生化学検査、同意の得られた患者で髄液検査)、頭部画像(頭部 CT あるいは MRI)を収集し、統計的に解析する。
- (3) 間欠型 CO 中毒患者の DTI・MRS 所見の特徴を明らかにする目的で、患者の CO 中毒急性期(CO 最終暴露から 1 週間以内)と回復期(CO 最終暴露から 4~5 週間後)に DTI および MRS を施行し、白質障害の程度および白質内の代謝障害について解析する。
- (4) 急性 CO 中毒後の適切なフォローアップ方法を策定する目的で、上記 1)、2) から抽出された危険因子についてその有意水準から重みづけを行い、カットオフ値をおけるものについては値を設定する。これらをもとにフローチャート式の CO 中毒患者フォローアップ方法を策定する。
- (5) 間欠型 CO 中毒発症における酸化ストレスの関与を明らかにする目的で、CO 中毒急性

期(CO最終暴露から1週間以内)と回復期(CO最終暴露から4~5週間後)に血中・髄液中酸化ストレスマーカーを測定する。

(6) 研究の倫理性

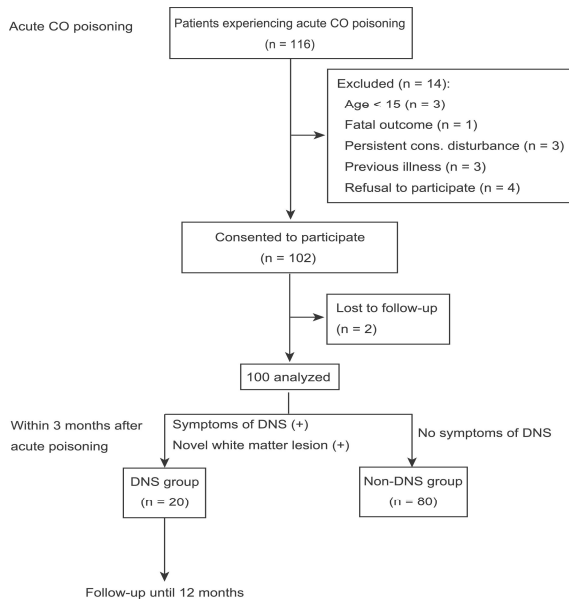
入院時に本人あるいは代理人に対し口頭および文書で説明を行い、文書により同意を得られた患者のみ研究に参加する。本臨床研究は東北大学倫理委員会に諮り承認が得られている。

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(図1)

図1. 患者組み入れフロー



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2)。髄液MBP値は急性期および1ヶ月の時点ともにDNS群が非DNS群より有意に高く(図3),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4)。

図2. DNS重症度と年齢,発症日の相関

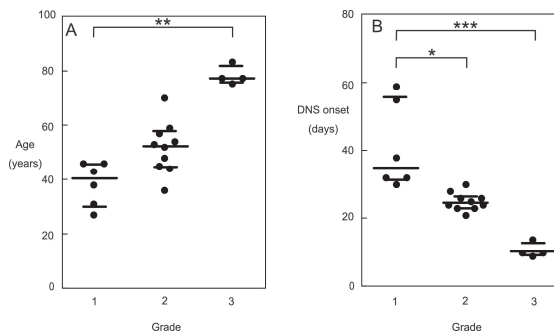


図3. DNS発症・非発症者における髄液MBP値の差

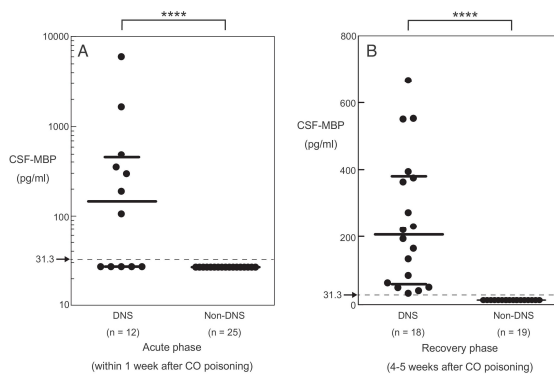
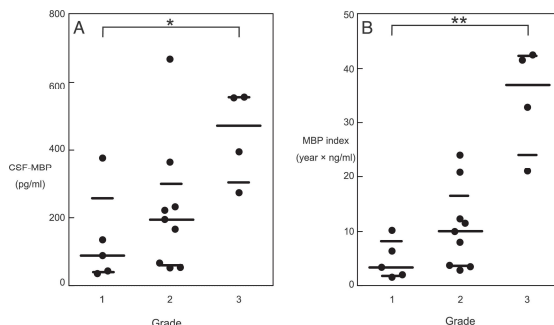


図4. DNS重症度と髄液中MBPの相関

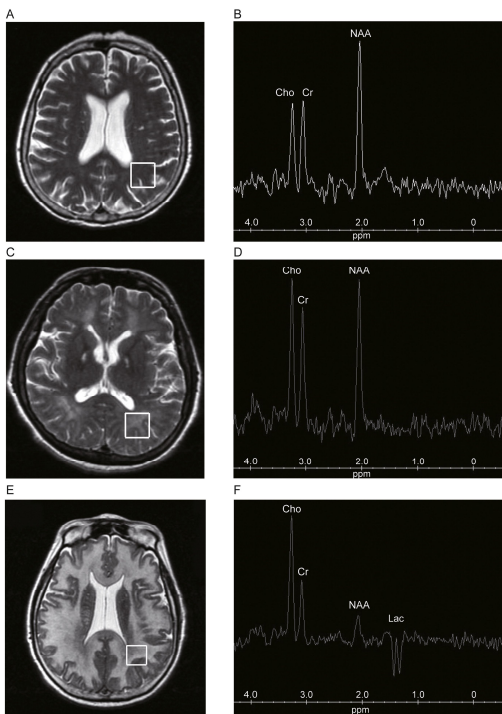


以上の結果により、高齢および早期発症がDNS予後不良因子であり、髄液MBP測定はDNS発症予測、診断、予後予測のすべてに有用であることが示された。

(2)MRS による白質代謝異常の検出

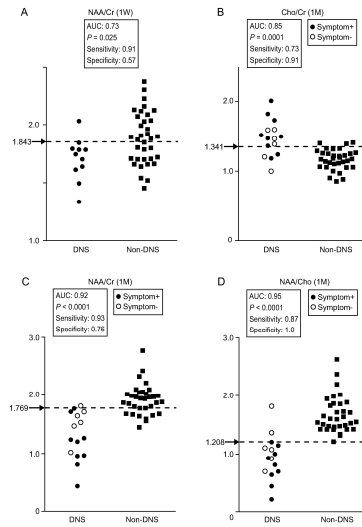
急性 CO 暴露 1 週間以内と 1 ヶ月時点で白質 proton MRS および髄液 MBP 測定を行った . Proton MRS では関心領域内の choline-containing compounds (Cho), creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), lactate の各ピークについて解析を行った (図 5).

図 5 . MRS における関心領域と各パラメーターピーク



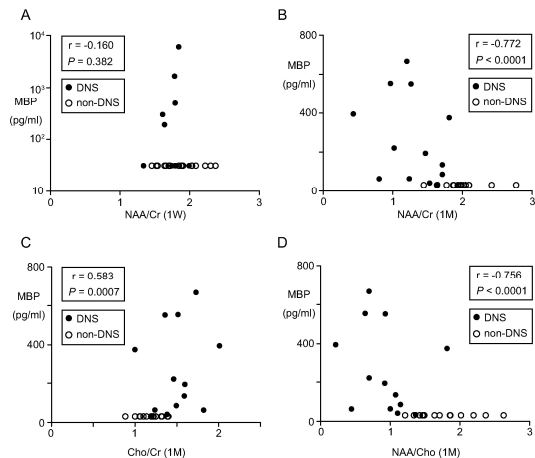
急性 CO 中毒患者 52 名 (DNS 発症 15 名, DNS 非発症 37 名, 年齢中央値 49 歳, 男性 65%) について解析が行われた .CO 暴露 1 週間以内の検査では ,DNS 群において NAA/Cr が有意に低下しており, 同群での神経・軸索障害が示唆された . 1 ヶ月時点で DNS 症状を呈していたものは 9/15 (60%) であったが, DNS 群で Cho/Cr 上昇と NAA/Cr・NAA/Cho 低下が認められ, 同群での膜代謝亢進と神経・軸索障害が示唆された (図 6).

図 6 . 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 上昇と相関を示した (図 7).

図 7 . 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

(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2件)

Hiroshi Kuroda, Fujihara K, Mugikura S, Takahashi S, Kushimoto S, Aoki M, 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

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome, Neurotoxicology, 査読あり, 48巻, 2015, 35-43

DOI: 10.1016/j.neuro.2015.03.002

[学会発表](計6件)

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, 第1回欧州神経学会, 2015年6月20日~23日, Berlin, Germany, Predictive risk factors for delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市), Predictive risk factors for neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

黒田 宙, 藤原 一男, 久志本 成樹, 青木 正志, 第55回日本神経学会総会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市), 一酸化炭素中毒後の白質障

害評価における non-conventional MRI の有用性

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, 66回アメリカ神経学会, 2014年4月26日~5月3日, Philadelphia, USA, Utility of non-conventional MRI in assessing white matter damage after carbon monoxide poisoning

黒田 宙, 藤原 一男, 久志本 成樹, 青木 正志, 第54回日本神経学会総会, 2013年5月29日~6月1日, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 一酸化炭素中毒後遅発性脳症の重症度分類と予後関連因子について

Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Shigeki Kushimoto, Masashi Aoki, 第65回アメリカ神経学会, 2013年3月16日~23日, San Diego, USA, Clinical classification of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning and utility of myelin basic protein in cerebrospinal fluid

6. 研究組織

(1)研究代表者

黒田 宙 (Kuroda, Hiroshi)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号: 70463784