

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462824

研究課題名(和文)心停止後症候群の新たな予後予測バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Predictive value of serum NGAL for the neurological outcome of post cardiac arrest victims

研究代表者

笠岡 俊志 (KASAOKA, SHUNJI)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90243667

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)：本臨床研究では活性化した好中球から分泌されるNGAL(血中)と心停止後症候群との関連を調べ、予後予測マーカーとしての有用性を検証する。蘇生に成功した院外心停止症例において血中NGAL値を測定し、血中NGAL値は第2病日に有意差を認めた。第2病日の血中NGAL値の予後不良予測のカットオフ値は304 ng/mLであった。本研究により心停止後症候群の予後予測において血中NGAL値の有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we measured serum NGAL in post cardiac arrest syndrome (PCAS) patients to investigate the predictive value of neurological outcome. Serum NGAL showed significant difference in day 2 (G: 282 ± 116 ng/mL v.s. P: 299 ± 87 ng/mL in day1: $P = 0.609$, G: 185 ± 124 ng/mL v.s. P: 353 ± 110 ng/mL in day 2: $P < 0.001$). The ROC curve analysis showed area under the curve of NGAL in day 2 was 0.871, and the area of NSE in day2 showed 0.918. Serum NGAL in PCAS patients had the predictive value for neurological outcome which is comparable to serum NSE.

研究分野：救急医学

キーワード：心停止後症候群 バイオマーカー 予後予測

1. 研究開始当初の背景

心停止後症候群 (post-cardiac arrest syndrome: PCAS) は、心停止から自己心拍が再開した後に、臓器の虚血・再灌流障害が原因となって生じる極めて重篤な病態の総称である。PCAS では全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が惹起され、凝固能亢進や血管調節障害など敗血症に似た病態 (sepsis-like syndrome) を呈することが報告されている。PCAS 患者における神経学的予後予測は臨床的に重要であり、我々は髄液中の interleukin (IL) -8 や IL-6 の上昇、血清 glial fibrillary acidic protein (GFAP) の上昇と神経学的予後が関連することを報告している (Resuscitation 2009; 80: 189-93; Resuscitation 2009; 80: 790-794)。

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) は活性化した好中球から分泌される分子量 25kDa の分泌タンパクで、リポカリンファミリーに属する。虚血性、敗血症性、薬剤性の急性腎傷害 (acute kidney injury: AKI) において尿細管に NGAL の発現が認められ、尿中 NGAL 排泄が増加する。そのため腎傷害の早期バイオマーカーとして期待され、我々の検討でも同様の結果を得ている (日臨急医誌 2011; 14: 348)。また、血中 NGAL については、好中球の活性化を伴う敗血症や急性心筋梗塞での上昇が報告されているが、心停止後症候群における検討は皆無である。

2. 研究の目的

本研究では、敗血症と類似した病態を呈することに着目して、PCAS 患者の予後予測における血中 NGAL 測定の有用性について検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究

熊本大学病院救急外来を受診した救急患者 45 例について来院時の血液検体にて血中 NGAL を測定し、血中 NGAL の上昇と診断との関連を検討する。

(2) 研究

病院外心停止から蘇生に成功して自己心拍が再開し緊急入院した患者 (43 例) を対

象とする。入院時の血液を採取して血中 NGAL、心筋傷害マーカー (心筋トロポニン I、BNP) および中枢神経学マーカー (GFAP、NSE) の測定を行う。ICU 退室時の生死や脳機能と、測定した血中 NGAL 等との関連について評価し、心停止後症候群 (PCAS) 患者の予後予測における血中 NGAL の有用性について検討する。

ただし、20 歳未満の患者、他の医療機関からの紹介患者、自己心拍再開から 24 時間以内に死亡した患者、担当医が不相当と判断した患者、は対象から除外する。

【臨床的転帰】 ICU 退室時の生死および脳機能について調査する。脳機能は Cerebral Performance Category (CPC) を用いて 5 段階で評価し、CPC 1 および 2 を予後良好と定義する。

【予後良好】 CPC 1: 機能良好; CPC 2: 中等度障害

【予後不良】 CPC 3: 高度障害; CPC 4: 昏睡・植物状態; CPC 5: 死亡・脳死

4. 研究成果

(1) 研究

診断は心血管疾患、脳神経疾患、外傷など多岐にわたり、来院時心肺停止症例は含まれていなかった。来院時の血中 NGAL は急性腎障害 (AKI) のみならず、急性感染症でも高値を示した。

(2) 研究

神経学的予後良好 (G: n=20) と予後不良 (P: n=23) の比較において、血中 NGAL 値は第 2 病日に有意差を認めた (G: 282 ± 116 ng/mL vs P: 299 ± 87 ng/mL in day1: $P = 0.609$, G: 185 ± 124 ng/mL vs P: 353 ± 110 ng/mL, $p < 0.001$)。ROC 解析では第 2 病日の血中 NGAL 値において予後不良予測のカットオフ値は 304 ng/mL (AUC 0.83、感度 83%、特異度 85%) であった (図 1、図 2)。

図 1 .

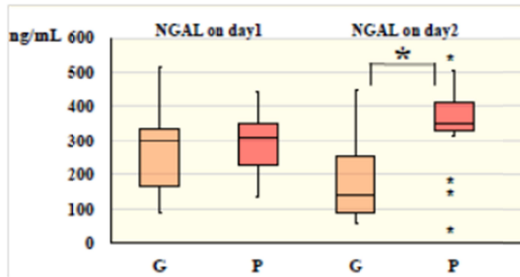
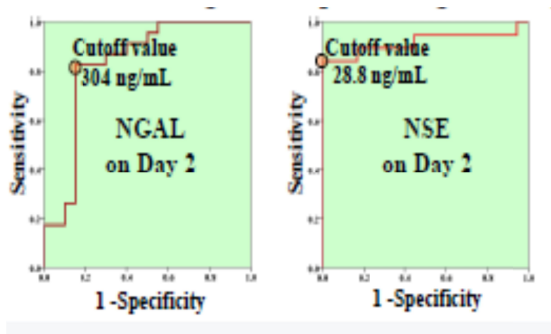


図 2 .



【総括】

本研究により心停止後症候群の予後予測において血中 NGAL 値の有用性が示唆されたが、他の臨床所見やバイオマーカーとの組み合わせ等の検討が今後必要と考えられる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

金子唯、笠岡俊志 : Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin has a predictive value for the neurological outcome of post cardiac arrest victims. AHA Scientific Sessions 2015. 2015 年 11 月 9 日. オランダ (米国)

金子唯、笠岡俊志 : 救急症例における初診時血中 NGAL 値の検討. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会. 2016 年 2 月 12 日. 神戸

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

特になし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

笠岡 俊志 (KASAOKA, Shunji)
熊本大学・医学部附属病院・教授
研究者番号 : 90243667

(2)研究分担者

藤田 基 (FUJITA, Motoki)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50380001

(3)連携研究者

()

研究者番号：