

論文の内容の要旨

氏名：杉 田 篤 紀

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Systemic impact on secondary brain aggravation due to ischemia/reperfusion injury in post-cardiac arrest syndrome: a prospective observational study using high-mobility group box 1 protein

(心肺停止蘇生後症候群における全身性虚血再還流障害が二次性脳損傷へ与える影響—High mobility group box 1 を用いた前向き観察研究)

【背景】虚血再灌流傷害は心停止蘇生後症候群の一病態であり、多臓器不全をもたらす死亡率に係わる。心停止蘇生後では炎症反応が生じ、全身性虚血再灌流傷害が引き起こされる。この研究は全身性虚血再灌流傷害が二次性脳損傷を悪化させるのか明らかにすることを目的とし、High mobility group box 1 (HMGB1)、Neuron specific enolase (NSE)、Interleukin-6 (IL-6)を計測しながら検討した。

【方法】この研究は単施設で行った前向き観察研究である。心肺蘇生に成功してから 90 日間観察し、グラスゴーピッツバーグ脳機能カテゴリー (Pittsburgh cerebral-performance categories : CPC)を用いて神経学的転帰を評価した。3つのバイオマーカー(HMGB1、NSE、IL-6)を自己心拍再開時 (0h)、蘇生後 24 時間 (24 h)、48 時間 (48 h)、7 日(168 h)の 4つの時点で測定した。自己心拍再開時の HMGB1 と CPC、SOFA score の相関関係を調べ神経学的転帰、多臓器障害との関連性を調べた。3つのバイオマーカーの経時的変化を求め、相関関係を分析した。神経学的転帰を良好群(CPC 1、2)と不良群(CPC 3-5)の 2群に分け神経学的転帰の違いを 3つのバイオマーカー毎に比較した。

【結果】エントリーしたのは 128 例であった。自己心拍再開時の HMGB1 は CPC ($\rho = 0.27$, $p = 0.036$)、SOFA score ($\rho = 0.33$, $p < 0.001$)と正の相関を示した。

HMGB1 は自己心拍再開時ピークを示し、その後漸減した。一方 NSE は自己心拍再開時が低く 24 時間後で上昇し 48 時間後がピークを示した。IL-6 は自己心拍再開時より高値であり、48 時間後まで有意な変化を示さなかった。

蘇生後早期の HMGB1 (0 - 24 h)、24 時間以降の NSE (24 - 168 h)、1 週間の IL-6 (0 - 168 h)、は神経学的転帰不良群で有意に高値であった。HMGB1 と NSE (0 h: $\rho = 0.29$, $P = 0.002$, 24 h: $\rho = 0.42$, $P < 0.001$)、HMGB1 と IL-6 (24 h: $\rho = 0.36$, $P < 0.001$)は正の相関を示した。

【考察】蘇生してから 24 時間以内における血清 HMGB1 は SOFA score、血清 NSE そして IL-6 と正の相関を示した。この結果は蘇生後全身性虚血再還流傷害が二次性脳損傷に影響していることを示す。すなわち蘇生後早期の虚血再還流障害が過剰な炎症反応を引き起こすことで脳を含めた多臓器障害をもたらす、二次性脳損傷を増悪させると考えられる。神経学的転帰不良群において血清 HMGB1 と血清 NSE との正の相関は脳を含めた全身性虚血再灌流傷害が脳血管関門(Blood Brain Barrier; BBB)を介した髄液と体循環の交通性を亢進させている可能性を示唆する。全身性虚血再還流傷害に焦点をあてた HMGB1 についてのさらなる研究は神経学的転帰を悪化させることを防いでくれであろうと期待される。