

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	木村 文昭
<p>学位論文題目</p> <p>Serum Neuron-Specific Enolase Level as Predictor of Neurologic Outcome after Aortic Surgery (大血管手術後における神経学的予後予測因子としての血清神経特異的エノラーゼ値)</p> <p>共著者名</p> <p>角浜孝行, 北原大翔, 伊勢隼人, 中西仙太郎, 赤坂伸之, 紙谷寛之</p> <p>Thoracic and Cardiovascular Surgeon 平成31年 掲載予定</p> <p>研究目的</p> <p>解糖系の一酵素であるγ-subunit enolaseは神経細胞と軸索突起に局在し, 神経損傷時には髄液や血中に逸脱するため, neuron-specific enolase (NSE)と呼ばれている。 本研究では, 胸部大血管手術における神経学的合併症予測因子としての血清NSE値の有用性を検討した。</p> <p>対象・方法</p> <p>対象</p> <p>2012年10月から2015年2月までに心大血管手術は273例施行された。そのうち, 胸部大動脈病変に対し手術を施行した連続60症例を対象とした。男性43例, 女性17例, 平均年齢は70歳±11歳であった。胸部大動脈病変の内訳は, 真性胸部大動脈瘤が26例, 大動脈解離が34例であり, 大動脈解離症例のうち, 急性A型大動脈解離が22例, 慢性A型大動脈解離が9例, 慢性B型大動脈解離が3例であった。</p>			

神経学的評価

術後神経学的障害が疑われる症例は、可及的速やかに画像検査を施行した。梗塞容積の算出は、撮像したCTおよびMRIの画像をもとに、本来脳内血腫の血腫量を測定する方法として頻用されるABC/2法を用いて算出した。梗塞部位を複数認める症例では、それぞれの部位で梗塞容積を算出した後に合算し梗塞容積とした。

神経学的障害の重症度は、Ergin らの報告に基づき評価を行った。一過性脳神経障害 (Temporary neurologic dysfunction (TND)) は、巣状神経症状を伴わない、錯乱、異常興奮、譫妄、覚醒遅延などとして定義された。恒久的脳神経障害 (Permanent neurologic dysfunction (PND)) は、脳梗塞による巣状神経症状や、パーキンソン症候群や昏睡、歩行障害などの全般的な脳神経症状が、退院時まで持続するものとして定義された。

血清NSE値評価

静脈血は、手術前および手術24時間後に採取した。採取された静脈血は、採取後1時間以内に3000RPMで10分間遠心分離され、血清成分をNSE測定の試料とした。市販化されているピオチン化抗NSE抗体とRu(bpy)₃標識抗NSE抗体を用いた電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) をNSE測定原理とした。この測定法でのNSE測定範囲は、0.05~370ng/mlである。測定まで時間を要する場合は、-30℃で血清を保存し、測定可能時に解凍し測定を行った。

手術手技

手術は、全例胸骨正中切開、体外循環確立後冷却を開始した。中等度低体温(直腸温20~28℃)で、体循環停止、選択的脳灌流を使用しながら、弓部置換もしくは部分弓部置換を施行した。手術時間、体外循環時間、心停止時間、循環停止時間、選択的脳灌流時間、最低直腸温は、全症例で記録された。

統計学的分析

全てのデータは、IBM SPSS Statistics ver.22を用いて分析された。本検討で得られたデータは、平均値±標準偏差で記された。平均値を比較する際には、ノンパラメトリック検定であるMann-Whitney testとTukey HSDを用いた。

NSEと梗塞容積、術中因子(手術時間、人工心肺時間、循環停止時間、選択的脳灌流時間、最低直腸温)との相関関係は、linear regression analysisの手法を用いて評価を行った。術後神経学的障害の発生を予測するNSEのカットオフ値を求めるために、ROC曲線の手法を用いて評価を行った。p値が0.05未満の場合、結果に有意差ありと判定した。

成 績

神経障害は、12例（20%）の症例で認められた。うち5例がTNDで、7例がPNDであった。術後画像検査により7例で梗塞巣が同定され、梗塞体積は $9.217 \pm 10.468 \text{ cm}^3$ であった。MRIが3例、術後平均 11.7 ± 5.9 日に施行され、CTが4例、術後平均 4.3 ± 5.3 日に施行された。

術前と術後1病日で平均血清NSE値を比較すると、対照群($27.8 \pm 9.0 \text{ ng/mL}$ vs $25.2 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$; $p < 0.001$)、神経学的障害発生群($55.4 \pm 34.5 \text{ ng/mL}$ vs $16.5 \pm 5.1 \text{ ng/mL}$; $p < 0.001$)、TND群($35.6 \pm 13.7 \text{ ng/mL}$ vs $16.4 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$; $p = 0.028$)、PND群($80.9 \pm 34.6 \text{ ng/mL}$ vs $16.6 \pm 6.0 \text{ ng/mL}$; $p = 0.002$)、それぞれの群において、術後1病日の血清NSE値が有意に上昇していた。

術後1病日における平均血清NSE値を神経学的障害発生の有無で比較すると、対照群 $27.8 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ 、神経学的障害発生群 $55.4 \pm 34.5 \text{ ng/ml}$ であり、神経学的障害発生群で有意に高値を示した。 $(P=0.001)$ また、重症度別に比較すると、対照群 $27.8 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ 、TND群 $35.6 \pm 13.7 \text{ ng/ml}$ 、PND群 $80.9 \pm 34.6 \text{ ng/ml}$ であり、PND群は、TND群と対照群と比較し、有意に高値を示した。 $(P < 0.001)$

ROC曲線を用いて、神経学的障害発症のカットオフ値とPND発症のカットオフ値を算出した。神経学的障害発症のカットオフ値は 34.14 ng/ml で、感度 0.769 、特異度 0.851 であった。 $(\text{AUC } 0.791 [95\% \text{ CI } 0.617-0.964])$ PND発症のカットオフ値は 43.56 ng/ml で、感度 1.000 、特異度 0.963 であった。 $(\text{AUC } 0.985 [95\% \text{ CI } 0.957-1.000])$ 術後1病日での血清NSE値は、非常に高い感度と特異度を示していたが、特にPNDでの検出力が高かった。

術後1病日での血清NSE値と梗塞体積に関し、linear regression analysisの手法を用いて相関関係に関し解析すると、両者の間に有意な相関関係を認めた。 $(r=0.61, p < 0.001)$

また、NSE値と手術時間、体外循環時間、循環停止時間、選択的脳灌流時間に関し、同様な解析を行ったが、有意な相関関係を認めなかった。

考 案

本研究では、胸部大血管手術において、術後1病日の血清NSE値が術後神経学的障害発生の予測因子であり、梗塞体積との間に有意な相関関係があることを示した。

心臓大血管手術における重篤な合併症として、脳神経障害がある。Selim Mらは、術後脳障害の発生率は、冠動脈バイパス術では1~4%、弁置換術では3~8%、大血管手術では8~15%と報告している。この重篤な合併症による後遺症を最小限にするためには、早期の治療介入が重要である。しかし、大血管手術の周術期は、呼吸循環動態の変動などのため、各種画像検査による早期の診断確定が困難である。このため、脳内に存在する酵素や、髄液から逸脱する脳に特異的な蛋白質を中枢神経系細胞の傷害の程度を反映するバイオマーカーとして利用することで、神経学的障害の早期診断に有用である可能性がある。

本研究では、NSEと梗塞サイズに有意な正の相関関係を認めた。虚血により神経細胞や血液脳

関門が破壊されることにより、細胞外へ流出したNSEが血中に放出され、血清NSE濃度が上昇したものと考えられた。このため、梗塞サイズが大きければ血清NSE濃度がより高値をとるという正の相関関係を認めたのは、非常に論理的である。また、本研究において重症度別で比較すると、PND群が、TND群や対照群と比較し、NSEが高値を示した。これは、梗塞巣が大きければより血液脳関門が破壊されるためと考えられた。

大血管術後に血清NSE値を測定することで、術後神経学的障害発生を早期に検知できれば、脳低体温療法などを早期に導入し、神経学的障害の予後を改善できる可能性がある。このため、本研究における知見は神経学的予後改善のために非常に重要である。しかしながら、対象症例の少なさや神経学的障害の発生率の低さなどによる様々なバイアスが関与している可能性があるため、さらなる症例数の蓄積が今後必要である。

結 論

本研究において、術後1病日における血清NSE値は、神経学的障害発生の有無や重症度を予測する上で、有用なバイオマーカーであることが明らかになった。特に大血管術後は種々の要因のため、画像による確定診断を得るのが困難な場合もあり、血清NSE値を判断基準として早期治療を開始することで、術後神経学的障害による後遺症を改善する可能性が示唆された。

引 用 文 献

1. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. Stroke 1996; 27: 1304-1305
2. Ergin MA, Galla JD, Lansman sL, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome.
J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 788-797; discussion 797-799
3. Selim M. Perioperative stroke. N Engl J Med 2007; 356: 706-713

平成 31年 1月 30 日

大学院博士課程委員会委員長 殿

審査委員長 国沢 卓之



学位論文審査結果の報告について

木村 文昭 氏提出の学位論文審査及び学力の確認を終了しましたので、
下記により提出します。

記

1. 学位論文の要旨 (3, 000字以内)
2. 学位論文の審査結果の要旨 (800字以内) 1部
3. 学力確認の結果

審査委員長

国沢卓之

適 否



審査委員

藤井 聡

適 否






審査委員

長谷部直幸

適 否



学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	木村 文昭
審査委員長 国沢 卓之 			
審査委員 藤井 聡 			
審査委員 長谷部 直幸 			
学 位 論 文 題 目 Serum Neuron-Specific Enolase Level as Predictor of Neurologic Outcome after Aortic Surgery (大血管手術後における神経学的予後予測因子としての血清神経特異的エノラーゼ値) 掲載雑誌: Thoracic and Cardiovascular Surgeon (審査評価・結果のみとし、800字以内で提出すること。) 大血管手術の周術期に発生する脳血管障害は、術後 QOL のみならず生命予後に影響を及ぼす重篤な合併症である。早期診断・治療開始により、神経学的障害発生の程度と頻度を低下させることが期待されるが、術直後の不安定な呼吸・循環動態や各種ドレーン・ライン類の存在により早期画像診断は限界がある。論文提出者の木村文昭氏は、脳神経障害のバイオマーカーである血清神経特異的エノラーゼ (NSE) に着目し、中枢神経細胞傷害の早期診断、予後予測の有用性の検討を行った。 対象は2年4ヶ月に施行された胸部大動脈瘤連続60症例であった。血清NSE値は、手術前と24時間後に測定され、神経学的障害(一過性:TND、恒久的:PND)が疑われた症例では、速やかに画像診断(CT、MRI)にて梗塞容積の測定が行われた。NSEと梗塞容積、術中因子(手術時間、人工心肺時間、循環停止時間、選択的脳灌流時、最低直腸温)との相関関係、術後神経学的障害の発生を予測するNSEのカットオフ値が求められた。 神経障害は、12例(20%)の症例で認められ、PND7例の梗塞体積は $9.217 \pm 10.468 \text{ cm}^3$ であった。術後の血清NSE値は、対照群 $27.8 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ 、神経学的障害発生群 $55.4 \pm 34.5 \text{ ng/ml}$ であり、神経学的障害発生群で有意に高値を示した($P=0.001$)。ROC曲線を用いて求められた神経学的障害発症のカットオフ値は 34.14 ng/ml で、感度0.769、特異度0.851であった。(AUC 0.791 [95% CI 0.617-0.964])。血清NSE値と梗塞体積に関しては、両者の間に有意な相関関係を認めた($r=0.61$ 、 $p<0.001$)たが、他の因子(手術時間、体外循環時間、循環停止時間、選択的脳灌流時間)では、有意な相関関係を認めなかった。 本研究により、血清NSE値が中枢神経細胞傷害の早期診断に有用である可能性が明らかとなり、且つ、指標としてのカットオフ値が示されたことは、脳低体温療法などの早期治療介入の指標となることが期待され、臨床的に極めて意義のある結果であったと考えられる。また、論文提出者は、本研究の限界、今後の発展性を十分に把握し、各審査委員からの当該論文に対する質問に的確に答え、また関連領域に関する知識も十分に有することが確認された。さらに、心臓血管外科領域で権威のある学術誌: Thoracic and Cardiovascular Surgeon (IF=1.536)に採択されたことは、医学的価値の高さを示していると考えられる。以上より当審査委員会は、本論文が博士(医学)の学位に値するものと判断した。			