

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 86, No. 2 (2019 年 4 月発行) 掲載

Functional Outcome Following Ultra-Early Treatment for Ruptured Aneurysms in Patients with Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 81-90)

重症くも膜下出血に対する超早期治療と転帰

金子純也¹ 田上 隆^{1,2,3} 畝本恭子¹ 田中知恵¹
桑本健太郎⁴ 佐藤 慎¹ 谷 将生⁵ 柴田あみ⁶
工藤小織¹ 北橋章子¹ 横田裕行⁷

¹日本医科大学多摩永山病院救命救急センター

²東京大学大学院医学研究科臨床疫学・経済学

³Health Services and Systems Research, Duke-NUS Medical School, Singapore

⁴聖路加国際病院脳神経外科

⁵富永病院脳神経外科

⁶日本医科大学千葉北総病院脳神経外科

⁷日本医大学付属病院高度救命救急センター

背景：重症くも膜下出血における超早期介入の転帰はわかっていない。

方法：出血源に対する根治術を来院 6 時間以内に開始することを目標とした。初回 CT 初見から対象を 3 群に分類した。Group 1 を閉塞性水頭症に至る脳室内出血を伴うもの、Group 2 を正中偏位に至る脳内血腫を伴うもの、Group 3 を Group 1, 2 以外と定義した。Group 1 に関しては直ちに脳室ドレナージを行い、脳圧をコントロールした。Group 2 に関しては直ちに手術室に移行し動脈瘤クリッピング、血腫除去、外減圧術を一期的に行った。Group 1 と Group 3 の根治術については動脈瘤の要素と患者側の要素から総合的に判断し、クリッピング、コイル塞栓術ともに可能と判断される場合は後者を選択した。転帰の評価は 6 カ月後の modified Rankin Scale (mRS) を用いた。

結果：2013 年から 2017 年の日本医科大学多摩永山病院救命救急センターで治療した連続症例 71 例が登録された (grade IV 23 例, V 48 例)。全症例の根治術開始の平均時間が 310 分であった。転帰良好 (mRS 0-2) は 39.4% (28/71)、中等度良好 (mRS 0-3) は 47.9% (34/71)、死亡率は

15.5% (11/71) であった。CT 分類では Group 3 の転帰良好は 48.9% (23/47) に達し、Group 1, 2 群と比較して有意に転帰良好であり、因子調整を行っても同様であった。

結論：重症例でもおよそ 40% が転帰良好となり、来院時閉塞性水頭症や血腫による脳ヘルニアがない患者であれば約半数が転帰良好となった。超早期手術は、重症くも膜下出血の治療として有効な可能性がある。

Serum Hepcidin-25 Levels Reflect the Presence of Bacteremia in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 91-97)

血清ヘプシジン-25 は全身性炎症反応症候群患者において菌血症の存在を反映する

若栗大朗 兵働英也 小原俊彦 安武正弘
日本医科大学大学院医学研究科総合医療・健康科学分野

背景：ヘプシジン-25 は、肝臓で合成される 25 個のアミノ酸からなるペプチドであり、鉄代謝を調整する主要なホルモンである。今回、われわれは、全身性炎症反応症候群 (SIRS) を有する患者群においてヘプシジン-25 値を横断的に測定し、その臨床的意義について検討した。

方法：2015 年 8 月 1 日から 2017 年 8 月 31 日までに総合診療科に入院した患者のうち、入院時に SIRS 項目が 2 項目以上該当した連続 113 症例 (平均年齢 63.4 ± 21 歳、男性 50 名、女性 63 名) を対象とした。入院日、第 2 病日、第 3 病日に血清ヘプシジン-25 および血算、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、C 反応性蛋白、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチンを測定した。まず、血清ヘプシジン-25 値と SIRS の重症度 (SIRS スコア) との相関性について調べ、次に、患者群を臨床経過や血液培養の結果に基づき、菌血症群 (27 症例)、血液培養陰性細菌感染症群 (60 症例)、非細菌感染症群 (26 症例) の 3 群に分け、3 群間での血清ヘプシジン-25 値の比較及び、血清ヘプシジン-25 値とその他のパラメーターとの相関につき評価した。

結果：入院時の血清ヘプシジン-25 値は、それぞれ SIRS スコア 2 点群 162 (中央値) [2.8 (最小値)-579 (最大値)] ng/mL、3 点群 193 [2.24-409] ng/mL、4 点群 180 [89.2-421] ng/mL (P=0.533) であり、SIRS スコアと血清ヘプシジン-25 値には有意な関連は認めなかった。3 群に分けた場合の入院時の血清ヘプシジン-25 値は、菌血症群 209 [56.7-579] ng/mL、血液培養陰性細菌感染症群 168 [2.24-418] ng/mL、非細菌感染症群 142 [2.8-409] ng/mL (P

<0.05) であり菌血症群で有意に高値であった。菌血症群と非細菌感染症群にて、血清ヘプシジン-25 値と C 反応性蛋白に正の相関が見られた(菌血症群: $r=0.528$, $P=0.005$; 非細菌感染症群: $r=0.648$, $P<0.001$)。

結論: 血清ヘプシジン-25 は、SIRS の重症度よりも菌血症における、血清鉄低下による生体防御反応に関与していることが示唆された。

Acute Atomoxetine Selectively Modulates Encoding of Reward Value in Ventral Medial Prefrontal Cortex

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 98-107)

腹内側前頭前野における報酬の価値に関連する脳活動に対するアトモキセチンの選択的な修飾

鈴木千裕¹ 池田裕美子² 館野 周³ 大久保善朗³
深山治久¹ 鈴木秀典²

¹東京医科歯科大学歯学部総合研究科麻酔・生体管理学分野

²日本医科大学薬理学分野

³日本医科大学精神医学分野

背景: 注意欠如・多動性障害 (ADHD) は、実行機能と同様に報酬機能の異常も近年指摘されている。アトモキセチンは非中枢神経刺激薬の ADHD 治療薬であり、乱用の可能性が低いと広く使用されている。動物実験では前頭前野 (PFC) でのノルアドレナリンとドパミンの細胞外濃度を上昇させることが報告されている。PFC は中脳皮質辺縁系経路から入力を受けて報酬機能に関連するが、ヒトを対象としたアトモキセチンの報酬機能への効果について調べた研究は少ない。そのため単回投与のアトモキセチンが、健常成人の報酬機能に影響を与えるかを調査した。

方法: 研究には機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を使用し、報酬予測における側坐核の脳活動と、報酬結果での腹内側前頭前野 (vmPFC) の脳活動を分けて調査するため、金銭報酬遅延課題 (Monetary incentive delay (MID) task) を採用した。実験はプラセボ対照無作為化クロスオーバー試験で行われた。14 名の被験者が、アトモキセチンとプラセボの二剤において一連の課題を達成した。

結果: アトモキセチンは報酬結果での vmPFC の血液酸素化度依存信号 (blood oxygenation-level dependent (BOLD) signal) を有意に減少させたが、報酬予測での側坐核の BOLD 反応には影響しなかった。

結論: この結果はアトモキセチンが報酬の価値に関連した vmPFC の活動を選択的に修飾することを示しており、vmPFC の過活動がみられる ADHD 患者に対し、アトモ

キセチンが治療的な効果をもたらす可能性を示唆するものである。

Interleukin-1beta Inhibition Attenuates Vasculitis in Mouse a Model of Kawasaki Disease

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 108-116)

川崎病モデルマウスにおいてインターロイキン-1β 阻害薬は血管炎を抑制する

橋本佳亮¹ 深澤隆治¹ 三浦典子² 大野尚人²
鈴木伸子¹ 勝部康弘¹ 上砂光裕¹ 赤尾見春¹
渡邊 誠¹ 橋本康司¹ 築野香苗¹ 松井亮介¹
伊藤保彦¹

¹日本医科大学小児科学

²東京薬科大学薬学部免疫学教室

背景: 川崎病は乳幼児に影響を与える全身性の血管炎であり、原因はいまだに不明であるが、自然免疫の異常との関連が疑われている。自然免疫における IL-1 シグナルは重要であり、われわれは *Candida albicans* water-soluble fraction (CAWS) を用いた川崎病モデルマウスにおける IL-1β 抗体の効果を研究した。

方法: 5 週齢の DBA/2 マウスに対し、CAWS (0.5 mg/mouse) を連続 5 日間腹腔内投与し、血管炎を誘発した。マウス IL-1β モノクローナル抗体 (01BSUR) を、様々な濃度 (2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)、様々な投与時期 (CAWS 投与開始 2 日前, 同日, 2 日後, 5 日後, 7 日後) で投与を行い、CAWS 単独投与群と比較した。

結果: 組織学的にすべての 01BSUR 投与濃度群で血管炎の抑制が確認された。投与時期の検討では CAWS 投与開始後 7 日までの群で血管炎を抑制した。IL-1β, IL-6, TNFα は、すべての投与濃度群において低値であった。投与時期の検討では、IL-6 はすべての群で低値であった。IL-1β, TNFα, IL-10 は CAWS 投与以前に 01BSUR 投与を行った群で低値である一方、CAWS 投与後に 01BSUR 投与を行った群では有意差を認めなかった。

考察: 01BSUR は、CAWS 投与後 7 日までに投与することにより血管炎を著しく抑制した。投与時期実験のサイトカインプロファイル結果より、01BSUR の血管炎抑制機序は、CAWS 投与前と投与後で異なり、01BSUR は炎症性サイトカインが上昇した後にも何らかの炎症抑制効果を持つことが示唆された。

結論: 01BSUR は CAWS 誘発血管炎を抑制した。IL-1β パスウェイを抑制することは川崎病治療新たな治療法として有望であると思われた。