（様式　甲 5）

氏　　名	福　井　美　保
（ふりがな）	（ふくい　　みほ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成　27 年　1 月　28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NTproBNP) levels are elevated during the acute phase of acute encephalopathy-associated virus infection （急性ウイルス性脳症における発症急性期血清 NTproBNP 値の検討）
論文審査委員	（主）　教授　米　田　　博 教授　木　村　　文　治 教授　梶　本　　宜　永

学位論文内容の要旨

《諸　言》

急性ウイルス性脳症は死亡や重篤な後遺症を残す予後不良な疾患であるが、その病態は明らかにされていない。予後の改善目的には、早期の治療開始が望まれるため、急性ウイルス性脳症の診断が早期に行えるマーカーの存在が期待される。NTproBNP は心室細胞から分泌され、血清 NTproBNP 値は心不全のバイオマーカーとして使用されている。一方、血清 NTproBNP 値は頭部外傷や頭蓋内圧亢進状態、痙攣後においても上昇することが報告されている。急性ウイルス性脳症において、頭蓋内圧上昇や痙攣の出現はよく認められる。そのため、NTproBNP は急性ウイルス性脳症の病態に関与している可能性が示唆され

る。今回我々は、小児において、有熱時に痙攣がみられる病態①急性ウイルス性脳症と②熱性痙攣とで、発症急性期血清 NTproBNP 値を測定し比較した。

《対　象》

大阪医科大学附属病院およびその関連病院で 2008 年 5 月から 2013 年 5 月に発熱、痙攣を初発症状とした急性ウイルス性脳症もしくは熱性痙攣と診断され、発熱から 24 時間以内さらに痙攣発症から 1 時間以内に血清 NTproBNP 値を測定しえた小児 140 名を対象とした。心疾患、腎疾患の既往を持つ症例は除外した。

《方　法》

対象とした 140 名において、以下の 2 点について検討した。

検討①急性ウイルス性脳症群（E　group：男児 7 名、女児 3 名、年齢平均値 3.10±1.92 歳; n=10）と熱性痙攣群（FS　group：男児 80 名、女児 50 名、年齢平均値 3.23±2.44 歳; n=130）間で臨床的特徴と血清 NTproBNP 値を比較検討した。

検討②血清 NTproBNP 値は、痙攣重積症例において有意に上昇するとの報告がある。そこで、検討①の各群の症例のうち、痙攣が重積した症例をそれぞれ prolonged seizure E group（n=7）、prolonged seizure FS group（n=20）とし、両群の発症急性期血清 NTproBNP 値を比較検討した。痙攣重積症例は、痙攣が 10 分以上持続した症例と定義した。

用いた統計学的手法は、各群間の性別比較は Fisher 正確確率検定、その他の項目には Mann-Whitney's U test で、ともに有意水準を 0.05 以下とした。

《結　果》

① E group と FS group での比較

両群間で、性別、年齢、痙攣持続時間、血液検査データ（血清 AST、ALT、CPK、BUN、Cr）に差はなかった。発症急性期血清 NTproBNP 値は、E group では 345±141 pg/ml、

FS group では 166±228 pg/ml であり、FS group と比べて E group で有意な上昇を認めた。（P＜0.0005）

② 痙攣が重積した症例での血清 NTproBNP 値の比較

発症急性期血清 NTproBNP 値は、prolonged seizure E group では 303±107 pg/ml、prolonged seizure FS group では 134±100 pg/ml であった。痙攣が重積した症例を抽出して比較しても、熱性痙攣症例に比較して急性ウイルス性脳症症例で発症急性期血清 NTproBNP 値は有意な上昇を認めた。（P＜0.005）

《考　察》

本研究は、急性ウイルス性脳症の発症急性期血清 NTproBNP 値を測定した最初の報告である。既報では、血清 NTproBNP 値の正常値は、乳児では 80±93pg/ml、小児では 64±43pg/ml と報告されている。したがって、急性ウイルス性脳症発症急性期には血清 NTproBNP 値が上昇することがわかった。さらに、①痙攣を発症した急性ウイルス性脳症症例の血清 NTproBNP 値は、熱性痙攣症例のそれより有意に上昇していたこと、②痙攣重積が経過中みられた急性ウイルス性脳症症例だけを抽出して、熱性痙攣重積症と血清 NTproBNP 値を比較した場合においても急性ウイルス性脳症症例の血清 NTproBNP 値の方が有意に上昇していたことから、血清 NTproBNP 値は痙攣持続時間に関係なく、急性ウイルス性脳症症例の方が熱性痙攣症例より上昇していることがわかった。既報で、血清 NTproBNP 値はヒトの痙攣後に上昇し、ヒトの熱性痙攣重積症例ではさらに上昇することが言われているが、本研究からえられた①および②の事実から、血清 NTproBNP 値は急性ウイルス性脳症のみの病態生理に関与して上昇し、熱性痙攣の症例に比べて上昇すると結論づけられる。

また血清 NTproBNP 値は心不全や腎不全で上昇することが報告されているが、今回血清 NTproBNP 値を測定し得た急性ウイルス性脳症症例の中には、心不全や腎不全を示唆する血液検査所見を示すものはなかった。したがって、急性ウイルス性脳症症例の発症急性期血清 NTproBNP 値の上昇は心不全や腎不全とは異なる病態生理が関与していると考

えられる。しかし、血清 NTproBNP 値が急性ウイルス性脳症で上昇するメカニズムは不明であり、今後の検討が必要である。

《結　語》

痙攣症状を伴う急性ウイルス性脳症において、発症急性期血清 NTproBNP 値が熱性痙攣症例に比較して上昇することを発見した。血清 NTproBNP 値は、急性ウイルス性脳症のバイオマーカーとなりうる。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

急性ウイルス性脳症は死亡や重篤な後遺症を残す予後不良な疾患であるが、その病態は明らかにはされていない。予後の改善には、早期の治療開始が望まれる。急性脳症の発症急性期には痙攣症状が高頻度でみられる。他方、小児期には、病初期に発熱に伴い痙攣を認め、神経学的予後良好な熱性けいれんが約 7～8%に認められる。これら 2 つの疾患でみられる痙攣は、その症状だけでは鑑別が困難で診断に苦慮する。そのため、臨床においては急性脳症の早期診断可能なバイオマーカーが必要である。申請者は、心不全のバイオマーカーとして使用されている血清 NTproBNP 値が、頭部外傷や頭蓋内圧亢進状態といった急性ウイルス性脳症にも認められる病態で上昇することに着目し、急性ウイルス性脳症の病初期での値を検討した。

急性ウイルス性脳症群と熱性けいれん群において、血清 NTproBNP 値は急性ウイルス性脳症群で有意に上昇していた。また、既報にて、痙攣重積症例で、血清 NTproBNP 値が上昇することが報告されていたため、両群の痙攣重積症例のみと比較した場合にも、急性ウイルス性脳症群で有意に血清 NTproBNP 値が上昇していた。このことから、血清 NTproBNP 値は急性ウイルス性脳症の病態に関与して上昇していることが考えられ、さらに、診断のバイオマーカーとして利用できる可能性があり、急性ウイルス性脳症に対する早期の対応に有用な知見である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Journal of Child Neurology　2014 Aug 12　doi:　10.1177/0883073814543304
＜オンライン掲載＞　in press