



Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology

Tanaka, Tsukasa

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7555号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007555>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology

既知の原因のない有熱時けいれん／意識障害に対して脳平温療法を施行した小児における
予後不良早期予測因子

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科系講座 小児先端医療学
(指導教員: 小阪 嘉之 教授)

田中 司

【背景】

既知の原因のない有熱時けいれん／意識障害 (seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology; SICF) は、小児救急診療にて多くみられる。大部分は後遺症なく回復し最終的に熱性けいれん (febrile seizure; FS) と診断される。しかし、一部のSICFでは最終的に急性脳症 (acute encephalopathy; AE) と診断され後遺症を残すことがある。AEへの治療は、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン、脳低温/平温療法 (Targeted temperature management; TTM) 等が提唱されているが、確立した治療法はない。近年、新生児の低酸素性虚血性脳症や成人の蘇生後脳症に対して TTMによる神経障害軽減の報告があり、その他の種々の神経障害に対しても TTMが試みられている。我々も先行研究にて、SICFのうち後遺症が予想される症例に対する TTMの有効性を報告した。しかし、TTM後も後遺症が残り最終的に AEと診断される症例は存在する。これらの症例ではさらなる治療強化や治療の変更が必要であるが、その症例の特徴に関する報告はない。本研究の目的は、小児SICFにおけるTTM施行後の予後不良を早期に予測する因子を同定することである。

【方法】

本研究は神戸大学および兵庫県立こども病院 (Kobe children's hospital; KCH) の倫理委員会の承認を得て行った。対象は2002年10月から2016年9月にSICFを呈しKCHの小児集中治療室に入院した1ヶ月-15歳の小児とした。SICFは先行研究に準じ、有熱時けいれん／意識障害にてんかん、既知の代謝障害、髄液細胞增多を伴う中枢神経感染症や脳構造異常など既知の病因を認めないものと定義した。登録基準はSICFのうちTTM施行例とし、神経学的既往、TTM開始が発症24時間以上経過例、TTMの目標温度が $34.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の例を除外した。我々は臨床情報 (年齢、性別、入院時体温、FS既往、痙攣持続時間、先行感染、TTM開始前の循環不全)、検査データ (発症12時間以内の血液検査値の最大値、TTM開始前の脳波上の電気的発作の有無) および発症24時間以内の治療 (抗痙攣薬使用数、持続投与麻醉薬の種類、ステロイドパルス療法併用の有無) を診療録から後方視的に抽出した。神経学的予後の評価は発症1ヶ月時の小児脳機能カテゴリー尺度 (pediatric cerebral performance category scale; PCPC、評価は以下の6段階 1:正常 2:軽度障害 3:中等度障害 (支援学級) 4:重度障害 5:昏睡、植物状態 6:脳死) を用いた。対象を予後良好群 (PCPC1) と不良群 (PCPC 2-6) に分類し比較検討した。

TTMの目標温度は $36.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とし、人工呼吸管理下に麻醉薬持続投与と体温管理を48時間継続した。麻酔深度は統一されており、チアミラールを脳波上のバーストサプレッションパターンを確認するまで反復静注し、その後持続投与を行い翌日漸減した。循環不全が強い場合は麻醉薬をミダゾラムへ変更して持続投与した。

TTM導入基準は先行研究に基づき、難治性痙攣重積状態、発症から6時間以上続く意識障害、あるいは発症6時間以内のAST値上昇のうちの1つ以上を満たすものとした。患者がこの基準に該当した時に小児神経科医はTTMの必要性を検討し、TTMが必要と判断した時は保護者に説明後、書面による同意を得て行った。

統計解析はEZR（自治医科大学附属埼玉医療センター）を使用し、予後良好群と不良群の2群間で単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析では、連続変数にはMann-Whitney U検定を行い、カテゴリー変数には単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析で有意な差異が認められた変数に関して多変量ロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意水準をp<0.05と設定した。

【結果】

患者背景

調査期間にSICF659例がKCHへ入院し、うち276例がTTM導入基準を満たしたが、176例は保護者の不同意または小児神経科医の判断にてTTMは行わず、TTM施行例は100例であった。神経学的既往8例、TTM開始が発症24時間以上経過後の10例、TTMの標的温度が34.5±0.5°Cの9例を除外し、最終的に73例を解析した。

年齢は中央値24.2ヶ月（2.9-174.9ヶ月）、性別は男：女が37:36、入院時体温は38.8±1.3°C、FS既往は20例、痙攣持続時間は中央値135分（3-728分）、先行感染判明例は21例であった。TTM開始前の循環不全は3例、電気的発作は19例にみられ、ステロイドパルス療法は13例に行われた。

神経学的予後は良好63例、不良10例であった。予後良好63例のうち54例は最終的にFSと診断された。予後不良10例の最終診断はAEで、内訳は二相性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD）8例、ライ様症候群1例、分類不能型脳症1例であった。

単変量解析

血液検査値ではAST、ALT、LDH、CK、Creが予後不良群で有意に高値であった。年齢、性別、入院時体温、FS既往、痙攣持続時間、インフルエンザA感染、電気的発作、持続投与麻酔薬に有意差は認めず、TTM開始前の循環不全、抗痙攣薬使用数4種以上、ステロイドパルス療法に2群間で有意差を認めた。

多変量解析

血液検査項目で単変量解析にて有意差のあったALT、LDH、CK、Creは、ASTとの相関関係を認めたため多変量解析にはASTのみを用い、ROC曲線にて決定したカットオフ値73IU/Lを用いてカテゴリー化した。単変量解析で有意差を認めたTTM開始前の循環不全、抗痙攣薬使用数4種以上、ステロイドパルス療法、およびAST≥73IU/Lの4項目で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、発症後12時間以内のAST≥73IU/LはTTMを施行した小児SICFの予後不良に関連した独立因子と判明した。

【考察】

本研究は、TTMを施行した小児SICFにおいて、発症後12時間以内のAST上昇が予後不良と関連することを初めて明らかにした。

既報ではAEはサイトカインストーム型、代謝異常型、興奮毒性型の3つに分けられている。我々の先行研究では、急性期のAST上昇は興奮毒性型よりはサイトカインストーム／代謝異常型AEを示唆すると報告していた。しかし本研究の予後不良群の多くはAST上昇を伴う興奮毒性型AE（AESD）であった。この理由を次のように考えた。

第一に、AST上昇はサイトカインストーム型や代謝異常型のみならず、興奮毒性型であるAESDにもみられると報告されている。また、我々は先行研究にて、AST上昇のないSICFへのTTMの有効性を報告した。このことから、AST上昇を伴う重症AESDは、TTMのみでは神経障害を防ぐには不十分で、その結果AESDの経過を呈した可能性が考えられる。

第二に、TTMが神経障害を改善することでAEの臨床経過を部分的に変える可能性がある。その結果、無治療であればサイトカインストームや代謝異常型と診断される症例で部分的に興奮毒性の病態も関与する場合、TTMにより病態が修飾され別の経過をたどり、最終的に興奮毒性型AEと診断された可能性がある。

第三に、TTMの適応による選択バイアスが挙げられる。我々のTTMは麻酔薬を大量に使用するため循環抑制をきたしやすい。また、サイトカインストーム型AEでは循環動態が不安定な例が多いためTTMは導入しにくい。このため、TTM導入例を対象とした研究デザインは、循環動態安定例を選びサイトカインストーム型が少なくなるという選択バイアスにつながる可能性がある。

我々の研究結果は、AST早期上昇を伴う小児SICFへの治療方針を再検討する必要性を示唆している。ALT、LDH、CK、Cre値はASTと相関しており、これらの増加は脳を含む組織障害を示唆している可能性がある。そのため、このような例ではより早期の追加治療が必要かもしれない。

AEの治療時期については、発症12時間以内のTTM開始が予後改善に関連するという報告はあるが、至適治療時期については不明である。実際、本研究ではTTM開始時期に2群間で有意差はなく、中央値はともに12時間以内であった。虚血や外傷性脳損傷の動物モデルやヒト新生児低酸素性虚血性脳症の臨床研究等から、TTMの至適開始時期は発症後数時間以内の可能性が示唆されており、予後改善にはより早期のTTM開始が必要な可能性はある。

本研究の限界は、第一は選択バイアスである。重症度の統一のため先行研究で決定した基準を用いてTTM導入した例を検討したが、TTM導入の最終決定は現場の小児神経科医の判断に委ねられていたため、選択バイアスが生じていた。第二は治療バイアスで、症例毎にTTM開始時期が異なり治療の多様性が生じていた。第三に、本研究は単一施設での後方視的研究であり、予後不良群は10例と少なく多変量解析を

行うには症例数が不足していた。そのため、AST が独立した予後不良予測因子かどうかについてより大規模な研究での再検討が必要である。

【結論】

発症 12 時間以内の AST 上昇は、発症 24 時間以内に TTM を開始した小児 SICF の予後不良と関連していた。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2900号	氏名	田中 司
論文題目 Title of Dissertation	Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology 既知の原因のない有熱時けいれん／意識障害に対して脳平温療法を施行した小児における予後不良早期予測因子		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	溝渕 知司 古屋 敦祐 松本 理器	
(要旨は1,000字～2,000字程度)			

本研究の目的は、小児を対象に既知の原因のない有熱時けいれん／意識障害 (seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology; SICF) における脳低温/平温療法 (Targeted temperature management; TTM) 施行後の予後不良を早期に予測することである。

対象は2002年10月-2016年9月にSICFを呈し兵庫県立こども病院 (Kobe children's hospital; KCH) の小児集中治療室に入院した1ヶ月-15歳の小児とした。本研究は神戸大学およびKCHの倫理委員会の承認を得て行われた。SICFは、有熱時けいれん／意識障害にてんかん、既知の代謝障害、髄液細胞增多を伴う中枢神経感染症や脳構造異常など既知の病因を認めないものと定義した。登録基準はSICFのうちTTM施行例とし、TTMの目標温度が $34.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の例などを除外した。

評価項目は、臨床情報、検査データおよび発症24時間以内の治療（抗痙攣薬使用数、ステロイドパルス療法併用の有無など）を診療録から後方視的に抽出した。神経学的予後の評価は発症1ヶ月時的小児脳機能カテゴリー尺度 (pediatric cerebral performance category scale; PCPC) を用いた。対象を予後良好群 (PCPC1) と不良群 (PCPC 2-6) に分類し比較検討した。

TTMの目標温度は $36.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とし、48時間継続した。麻酔深度は統一されており、チアミラールを脳波上のバーストサプレッションパターンを確認するまで反復静注し、その後持続投与を行い翌日漸減した。循環不全が強い場合は麻酔薬をミダゾラムへ変更して持続投与した。TTM導入基準は先行研究に基づくものとした。

統計解析は予後良好群と不良群の2群間で単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析では、連続変数にはMann-Whitney U検定を用い、カテゴリ変数には単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析で有意な差異が認められた変数に関して多変量ロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意水準を $p < 0.05$ と設定した。

結果は、まず患者背景に関して、調査期間にSICF659例がKCHへ入院し、うち276例がTTM導入基準を満たしたが、176例は保護者の不同意または小児神経科医の判断にてTTMは行わず、TTM施行例は100例であった。TTM開始が発症24時間以上経過後の10例など27例を除外し、最終的に73例を解析した。年齢は中央値24.2ヶ月 (2.9-174.9ヶ月)、性別は男：女が37:36、入院時体温は $38.8 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ 、熱性けいれん (febrile seizures; FS) 既往は20例、痙攣持続時間は中央値135分 (3-728分)、先行感染判明例は21例であった。TTM開始前の循環不全は3例、電気的発作は19例にみられ、ステロイドパルス療法は13例に行われた。

神経学的予後は良好 63 例、不良 10 例であった。予後良好 63 例のうち 54 例は最終的に FS と診断された。予後不良 10 例の最終診断は急性脳症 (acute encephalopathy; AE) で、内訳は二相性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD) 8 例、ライ様症候群 1 例、分類不能型脳症 1 例であった。

単変量解析を行った結果、AST、ALT、LDH、CK、Cre が予後不良群で有意に高値であった。年齢、性別、入院時体温、FS 既往、痙攣持続時間、インフルエンザ A 感染、電気的発作、持続投与麻酔薬に有意差は認めず、TTM 開始前の循環不全、抗痙攣薬使用数 4 種以上、ステロイドパルス療法に 2 群間で有意差を認めた。次に、単変量解析にて有意差のあった ALT、LDH、CK、Cre は、AST との相関関係を認めたため多変量解析には AST のみを用い、ROC 曲線にて決定したカットオフ値 73IU/L を用いてカテゴリー化した。単変量解析で有意差を認めた TTM 開始前の循環不全、抗痙攣薬使用数 4 種以上、ステロイドパルス療法、および AST ≥ 73 IU/L の 4 項目で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、発症後 12 時間以内の AST ≥ 73 IU/L は TTM を施行した小児 SICF の予後不良に関連した独立因子と判明した。

本研究は、TTM を施行した小児 SICF において、発症後 12 時間以内の AST 上昇が予後不良と関連すること、および、予後不良群の多くは AST 上昇を伴う興奮毒性型急性脳症であったことを初めて明らかにした。本研究は、重要な知見を得たものとして価値ある業績である。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。