脳低体温療法を行った2症例の血清S100蛋白とNO代謝産物の変動

山口亜紀子^{*1} 岩坂日出男^{*1} 松本 重清^{*1} 鷗島 雅子^{*1}
永谷 美紀^{*1} 早野 良生^{*2} 野口 隆之^{*1}

^{*1} 大分医科大学医学部麻酔学教室 (〒 879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1)

^{*2} 宮崎県立延岡病院 麻酔科 (〒 882-0835 宮崎県延岡市新小路 2-1-10)

Key words: ① serum S-100 protein, ② NO metabolites, ③ hypothermic treatment

はじめに

最近, 血清S100蛋白が中枢神経障害を表す指標として注目されている¹⁾。今回, 脳外傷 (cerebral injury) で低体温療法を行った予後の異なる2症例において, 血清S100蛋白と, 生体侵襲下で上昇するという一酸化窒素代謝産物 (NOX) 濃度の経時的変動を調べたので報告する。

対象と方法

当院集中治療部で低体温療法を行った2症例を対象とした。症例1は69歳, 男性。脳挫傷, 急性硬膜下血腫, 外傷性くも膜下出血で緊急入院し, 意識レベルはGCS3 (E1V1M1) であった。症例2は22歳, 男性。交通外傷によるびまん性軸索損傷, 脳挫傷で, 入院時の意識レベルはGCS6 (E1V1M4) であった。両症例で内頸静脈球部に留置した熱希釈カテーテルの先端温を指標に32~33℃の低体温療法を5~7日間施行し, その後脳圧の変動や神経学的所見の変化に留意しながら1日0.5℃ずつの復温を試みた。

ICU収容時より適宜内頸静脈血の採血を行い血清を凍結保存した。今回は低体温療法が終了した後にまとめて血清S100蛋白, NOX濃度を測定し, これらが低体温療法時の中枢神経障害の評価や, 復温時期の決定に有用な指標であるか, retrospectiveに考察を行った。血清S100蛋白濃度はSangtec社S100測定キットを用いてRIA法で測定し, NOX濃度はエイコム社酸化窒素分析装置ENO-10を用いて還元グリース法で測定した。

結 果

症例1は復温中に急激な体温上昇, 脳圧亢進, 神経学的

所見の悪化を認めたためいったん再冷却となった。2回目の復温では, 脳圧が軽度上昇したが20 mmHg以下で推移し, 神経学的所見の悪化もなく, 意識レベルはGCS8 (E4V1M3) に回復した。一方症例2は, 1 ICU病日から2 ICU病日にかけて脳圧が高くマンニトール, サイアミラルを間欠的に投与した。復温中の脳圧は10~15 mmHg程度で管理できたが, 両眼散瞳などの神経症状の改善はなく, 脳波もびまん性低振幅徐波が続き, 受傷より21日目に死亡した。

症例1では, 血清S100蛋白濃度は低体温導入時 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ (正常値 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ 以下) であった。5 ICU病日に復温を試みたが脳圧上昇のため再冷却となったときの血清S100蛋白濃度は $2.09 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ まで上昇したがその後は低下し, 2回目の復温に伴う血清S100蛋白濃度の上昇はなく, 13 ICU病日 (転棟時) は $0.36 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ であった。一方NOX濃度はICU収容時が $29 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (正常値, 平均 $\pm$ SD; $37.8 \pm 25.3 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) と最も高値であったが全経過を通じて正常範囲内で推移した (Fig. 1)。

症例2では, 血清S100蛋白濃度はICU収容時 $4.14 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ で復温に際し $6.70 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ まで上昇し, 13 ICU病日 (転棟時) も $2.70 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ と全体を通じて高値であった。NOX濃度は入室時から低体温維持期までは低値で推移したが, 復温開始2日目に $164 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ と最高値を示し, 転棟時も $49 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ と高値であった (Fig. 2)。

考 察

血清S100蛋白は神経膠細胞やSchwann細胞に高濃度に認められ²⁾, 中枢神経障害が生じると脳脊髄液から血液に移行するため, 脳卒中や脳梗塞の程度や予後の判定, さらには開心術後の中枢神経障害の指標として注目を浴びてい

Changes of serum S100 protein and NO metabolites during hypothermic treatment

Akiko Yamaguchi^{*1}, Hideo Iwasaka^{*1}, Shigekiyo Matsumoto^{*1}, Masako Unoshima^{*1}, Miki Nagaya^{*1}, Yoshio Hayano^{*2}, Takayuki Noguchi^{*1}

^{*1} Department of Anesthesiology, Oita Medical University (1-1 Idaigaoka, Hasama-cho, Oita, 879-5593, Japan)

^{*2} Department of Anesthesiology, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital (2-1-10 Shinkoji, Nobeoka, Miyazaki, 882-0835, Japan)

Fig. 1 Changes of serum S-100 protein (S100) and NO metabolites (NOX) concentration, intracranial pressure (ICP) and body temperature (BT) in the patient with favorable improvement in the symptoms.

Fig. 2 Changes of serum S-100 protein (S100) and NO metabolites (NOX) concentration, intracranial pressure (ICP) and body temperature (BT) in the patient with poor prognosis throughout the clinical course.

る^{1),3)}。我々はこれまでの研究で、大動脈弓置換術において体外循環離脱直後に血清 S100 蛋白が異常高値を示すこと、および術後神経学的合併症を来さなかった患者では体外循環離脱直後の血清 S100 蛋白濃度が高値であっても 24 時間、48 時間後の濃度は速やかに低下していることを報告した⁴⁾。今回、予後が比較的良好であった症例 1 では、血清 S100 蛋白濃度は 5 ICU 病日の復温時に $2.09 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ まで上昇したがその後は速やかに低下した。一方、予後不良であった症例 2 では ICU 収容時より高値で、3 ICU 病日以降の脳圧管理は良好であったが復温時に最高値 $6.70 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ となり、その後も高値のまま推移した。ICU 収容時に重度の中樞神経障害があり、復温時にさらに悪化した可能性と、脳圧と神経症状が常に相関するとは限らない可能性も考えられた。

また、脳損傷時には NO を介したラジカル産生により神経細胞が直接障害されるといわれており、血中 NOX 濃度は病態の診断、病状の変化などを知るうえで重要である^{5),6)}。症例 1 の血清 NOX 濃度は復温時も含めて正常範囲内で推移したのに対し、症例 2 では、ICU 収容時および低体温維持期は正常値であったが、復温時に最高 $164 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ まで上昇しその後も高値であった。低体温中は抑制されていた NO からのフリーラジカル産生が、復温時に脳障害部位で亢進したのではないかと推測できる。以上のように低体温療法を施行した予後の異なる 2 症例の血清 S100 蛋白、NOX 濃度を測定したところ、予後不良な症例では、症状が改善した症例と比較して血清濃度は高値である傾向があった。

今回は、経時的に採血し凍結保存した血清を低体温療法終了後にまとめて測定したため、測定結果を実際に臨床の場で中樞神経障害の評価に用いたり、復温時期の決定に反

映させることはできなかった。しかし、採血から測定結果を得るまでにかかる時間が、血清 S100 蛋白は測定キットを用いれば 3～4 時間、NOX 濃度は 10 分程度であり、低体温療法時の中樞神経障害の程度や至適復温時期をリアルタイムに評価するうえで、これらは有用なパラメータである可能性は十分考えられる。

今回は対象が 2 例と少ないため今後さらに症例数を増やし、血中濃度の絶対値あるいはその推移と予後との関係、さらには低体温療法開始時（受傷早期）の値と予後との関係などについて、脳圧、脳波、頭部 CT などの画像所見と併せて検討を重ねる必要がある。

本論文の要旨は第 26 回日本集中治療医学会学術大会（1999 年、千葉）において発表した。

文 献

- 1) 野村 実, 藤井美江. S100 蛋白と開心術時脳障害. 医学の歩み 1998; 185: 814-5.
- 2) Abrahams HD, Butterworth RJ, Bath PMW, et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. Ann Clin Biochem 1997; 34: 366-70.
- 3) Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: A possible marker for cerebral injury. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 699-703.
- 4) 松本重清, 鶴島雅子, 野口隆之, 他. 弓部大動脈置換術と脳腫瘍摘出における周術期の血清 S-100 蛋白濃度の変化. 日臨麻会誌 1999; 9: 546-51.
- 5) 林 成之. 脳損傷と NO ラジカル. ICU と CCU 1996; 20: 447-53.
- 6) 松田知之. 低体温と神経伝達調節機構. 新井達潤, 脳蘇生と低体温療法. 東京: 真興交易医書出版部, 1997: 58-72.

受付日 1999 年 12 月 7 日
採択日 2001 年 4 月 25 日