

氏 名	宮武 秀光
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士甲博士第 835 号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 授 与 年 月 日	平成 3 1 年 3 月 8 日
学 位 論 文 題 目	Association between lymphocyte count and neurological outcomes in post-cardiac arrest patients treated with mild therapeutic hypothermia.  (脳低温療法を施行した心停止後患者におけるリンパ球数と神経学的予後の関係)
審 査 委 員	主査 教授 伊藤 俊之 副査 教授 中野 恭幸 副査 教授 西村 正樹

## 論文内容要旨

*整理番号	842	(ふりがな) 氏名	宮武秀光 (みやたけひでみつ)
学位論文題目	Association between lymphocyte count and neurological outcomes in post-cardiac arrest patients treated with mild therapeutic hypothermia (脳低温療法を施行した心停止後患者におけるリンパ球数と神経学的予後の関係)		
<p>&lt;研究の目的&gt;</p> <p>年間 10 万人あたり 20-140 人が院外心停止を発症する。医療技術の進歩にかかわらず、心停止後患者は初期蘇生が成功された患者においても生命予後、神経学的予後不良である。</p> <p>近年心停止蘇生後患者に対して治療の選択、継続の判断のため予後を予測することが求められている。NSE は予後予測のマーカーとなりうる候補だが NSE を直ちに測定できる施設が限られている。</p> <p>心停止蘇生後患者は脳の虚血をきたす点で脳梗塞と、全身の炎症を起こす点で敗血症と特徴を共有する。近年脳梗塞においては day4 のリンパ球数が脳梗塞の範囲と相関するとの報告がされており、敗血症においては day4 のリンパ球が生命予後と相関するとの報告がされている。リンパ球と心停止後昏睡に関しては来院直後から 24 時間の急性期にリンパ球数が予後と相関するとの報告はあるが day2 以降の報告がない。そのため本研究では入院後 6 日間のリンパ球数が心停止後昏睡における予後マーカーになり得るかどうかを評価した。</p> <p>&lt;方法&gt;</p> <p>本研究では後ろ向きに心停止後昏睡で 2012 年 2 月から 2016 年 12 月の間に滋賀医科大学 ICU に入室した患者の予後とリンパ球数について検討した。それぞれの患者の蘇生に関与する(心停止時間、心臓マッサージの有無、アドレナリンの投与量の背景を収集し、リンパ球数は連続的に入室から 6 日間測定した。神経学的予後は cerebral performance categories (CPC) を用いて CPC2 以下をを予後良好群と CPC3 以上をを予後不良群と定義し、エンドポイントは 90 日の生存率と神経学的予後とした。予後良好群と予後不良群のリンパ球数とその他リンパ球数に影響を与えうる炎症マーカーについてはノンパラメトリック検定で両群間を比較し、リンパ球数と予後の相関についてはロジスティック回帰と ROC 曲線を用いて評価した。またリンパ球数とリンパ球数に影響を与えうる因子(年齢、カテコラミン使用量、入室時 sequential organ failure assesment(SOFA) score) との相関を線形回帰を用いて評価した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

**<結果>**

条件を満たす46人の患者の解析を行った。生存群は死亡群と比べて day2,5 でリンパ球が高い傾向にあったが多変量解析ではリンパ球数と死亡率に相関は認めなかった。神経学的予後良好群は神経学的予後不良群に比べてリンパ球数が day2-6 で高い傾向にあり、交絡因子を含めた多変量解析ではリンパ球数は day2,3,4,6 で神経学的予後と相関を認めた。

(day 2: odds ratio (OR)= 0.75, 95% confidence interval (CI)= 0.57-0.97, P= 0.029, day 3: OR= 0.68, 95%CI =0.47-0.98, P-value 0.040, day 4: OR= 0.40, 95%CI =0.16-1.00, P-value 0.050, day 6: OR=0.69, 95%CI= 0.48-0.99, P=0.046)

また ROC 曲線でリンパ球数の神経学的予後に対する予測能を評価したが day2-6 までいずれも良好な AUC をみとめ、day4 がもっとも AUC が高値であった。(day 2: 0.805, day 3: 0.727, day 4: 0.800, day 5: 0.917, day 6: 0.766, day 7: 0.852)

また入室時の SOFAcore は day1,2,5,6 のリンパ球数と相関しており、年齢、蘇生時間、カテコラミン使用量は多変量解析では相関を認めなかった。

**<考察>**

本研究では day2,3,4,6 リンパ球数が神経学的予後と相関し、生命予後とは相関しないことを示した。

リンパ球数が神経学的予後と相関した理由としては敗血症、脳梗塞と同様にリンパ球のアポトーシスが原因でないかと考える、実際に動物実験では心停止のモデルマウスにおいて脾臓でリンパ球のアポトーシスを認めたとの報告がある。

リンパ球のアポトーシスはカテコラミン、ステロイドで誘発されることが知られており、それらの測定はより早期の予後予測に有用な可能性がある。

今回の研究ではカテコラミン投与量はリンパ球数と相関しなかったが、内因性のカテコラミン分泌があるため血中カテコラミンの測定はリンパ球数に相関する可能性があると考えられる。

また敗血症においてはリンパ球数が生命予後と関連し、本研究ではリンパ球数が生命予後と関連しなかった理由としてはリンパ球低下に伴う免疫力低下が感染が関与する敗血症においては致命的となったが、心停止後昏睡においては致命的とならなかったためだと考える。

また低体温もリンパ球数に影響を与える因子ではあり、本研究では全例低体温療法を施行しているため、リンパ球数が低体温の影響を受けた可能性があると考えられる。しかし体温復温が完了している day3 以降でも神経学的予後はリンパ球数と相関を認めたため、低体温療法を施行していない患者においても神経学的予後とリンパ球数は相関する可能性があると考えられる。

**<結論>**

Day2, 3, 4, 6 のリンパ球数は心停止蘇生後昏睡患者において神経学的予後と相関し生命予後とは相関を認めなかった。また ROC 曲線ではリンパ球数は day4 において最も高い AUC を認めた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	842	氏名	宮武 秀光
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、心停止後昏睡で ICU に入室し、脳低体温療法を受けた計 46 例の患者の予後 (生命予後、神経学的予後) と末梢血リンパ球数について後ろ向きに検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 末梢血リンパ球数の低下 (day2~4, 6) は神経学的予後と関連するが、生命予後とは関連しない。</li><li>2) 末梢血リンパ球数の低下 (day4) は、神経学的予後を最も正確に予測する。</li><li>3) ICU 入室時の SOFA score は末梢血リンパ球数 (day1, 2, 5, 6) と関連している。</li><li>4) 年齢、蘇生時間、カテコラミン使用量は、末梢血リンパ球数とは関連しない。</li></ol> <p>本論文は、脳低体温療法を施行した心停止後患者におけるリンパ球数と神経学的予後について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 386 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 31 年 1 月 30 日)</p>			