

論文内容の要旨

Changes in cerebrospinal fluid interleukin-6 levels after surgical treatment for subarachnoid hemorrhage

くも膜下出血術後における髄液中IL-6の変化に関する研究

日本医大学大学院医学系研究科 救急医学分野

研究生 恩田秀賢

Journal of Nippon Medical School (巻・号・年月日) Vol. 91 No. 4 2024. 08 掲載予定

【諸言】髄液中 IL6 の推移は、血漿 IL6 とは明らかに解離しており、全身性の炎症反応とは異なり、中枢神経系のみの局所での変動を示すことが多く報告されている。脳血管攣縮の発現や正常圧水頭症の発症に髄液中 IL6 が関与しているとの報告も散見される。本研究は、IL6 がくも膜下出血術後の転帰や脳血管攣縮に関与するかを検討した。くも膜下出血時の開頭術で、洗浄液として、通常の生理食塩水を用いるよりも、人工髄液を用いることで中枢組織を術中・術後において、生理的環境を維持することが可能となる。術中洗浄液として、人工髄液もしくは、生理食塩水を使用した場合におけるくも膜下出血術後髄液中 IL6 の経時的変動とともに、転帰や脳血管攣縮への影響を検討した初めての試みである。

【方法・対象】当施設に搬送されたくも膜下出血症例のうち、手術加療を行った症例を対象とした。研究デザインは、前向き観察研究とし、年齢、性別、くも膜下出血重症度評価として WFNS 分類、Fisher 分類、脳動脈瘤破裂部位に関して調査した。治療はクリッピング術を施行した。手術中使用する洗浄液を、生理食塩水と人工髄液を交互に使用した。髄液採取は、脳槽ドレナージチューブから採取し、ELISA 法で測定した。脳血管攣縮は、意識レベルの悪化、巣症状の出現、頭蓋内ドプラの前日比 2 倍以上の速度変化または、定期的な脳血管撮影で 50%以上の狭窄を認めた症例と定義し、評価した。本研究は、院内倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番号 2407244）。

【結果】症例は 57 例であった。男性 16 例、女性 41 例で、年齢は 37-93 歳であった。重症度は、WFNS 分類では Grade I : 8 例、Grade II : 14 例、Grade III : 9 例、Grade IV : 3 例、Grade V : 23 例であった。開頭手術中の洗浄液は、生理食塩水が 25 症例、人工髄液が 32 症例であった。洗浄液の異なる両群の症例間に、性別、年齢や重症度等において、有意差は認めなかった。髄液中 IL6 は連日採取した。全体を通して IL6 は、74pg/ml-407936pg/ml とかなりバラつきを認めた。全経過での IL6 は術翌日と術後 5 日目の 2 カ所でピークを認めた。洗浄液による差は、術翌日のみで生理食塩水群が、人工髄液群と比較して、有意に高値であったが、2 日目以降は両群間に差はなかった。10 症例に脳血管攣縮を認めた。発生率は人工髄液群では約 9.1%、生理食塩水群では約 28%であり、人工髄液群で有意に脳血管攣縮の頻度が少なかった。10 症例における IL6 の推移は脳血管攣縮の時期と一致した上昇はなく、IL6 の数値の変動による脳血管攣縮の予見は不可能であった。脳血管攣縮の有無で症例をわけて、IL6 を比較すると、術翌日のみではあるが、血管攣縮群が有意に高値で、その他では、有意差を認めなかった。

転帰は GOS で、GR : 28 例、MD : 12 例、SD : 5 例、VS : 7 例、D : 5 例であった。GR、MD を転帰良好群とし、SD、VS、D を転帰不良群とした。IL6 は、すべてのポイントにおいて転帰不良群が有意に高値であった。年齢、WFNS grade、脳血管攣縮がない症例において、転帰とそれぞれ有意に相関が認められた。

【考察】侵襲面からみると、くも膜下出血の病態は、脳動脈瘤破裂による侵襲と、一定期間後に生じる脳血管攣縮による侵襲が転帰を決定していると考えられる。この侵襲はくも膜下腔にのみ生じており、他の疾患群に比較して、多臓器に影響を及ぼすことが少ないと考え、今回の髄液中のIL6測定を行った。IL6は、アストロサイトのみならず、ニューロンやミクログリアから発現すると報告されており、ニューロン、ミクログリアや、アストロサイトが生成細胞起源と考えられている。髄液中IL6の正常値は、平均59.2歳での65名の正常人において、髄液中IL6は13.05pg/mlと報告されている。本研究結果ではすべてで異常高値であったと考えられる。手術中に髄液を採取し、IL6を計測すると、正常値よりは高値であるものの、あきらかに術翌日よりかなり低値であった。くも膜下出血自体で即座に局所脳損傷により、髄液中IL6が上昇したのではなく、手術の侵襲が影響していると考えられる。転帰に関しては、年齢、WFNS分類および脳血管攣縮の無いことが影響を与えたことに加え、術後のIL6の推移について、転帰不良群は、転帰良好群と比較して、有意に高値で推移した。洗浄液については、人工髄液群では、転帰に影響を与えないものの、脳血管攣縮の頻度が低く、術翌日のIL6が生理食塩水群よりも有意に低値であったため、その相関が推察された。【まとめ】くも膜下出血症例でIL6が術翌日に高値であれば、脳血管攣縮の発生リスクとなり、さらに術後経時推移が転帰不良と相関し、重症度を反映した。手術中洗浄液は、人工髄液が生理食塩水より髄液中IL6を低値に抑えた。脳血管攣縮の発生や、転帰の検討では、年齢、性別、WFNS分類などが影響を及ぼしているが、治療介入出来ない部分である。治療成績を有利に導くひとつの方法として、術後の髄液中IL6を低く抑えるために、術中術後管理が重要であると推察され、人工髄液の使用はそのひとつとなり得ると推察された。