

# 小児神経疾患における血清・髄液中バイオマーカーの検討(第四報): けいれん重積型脳症と熱性けいれんの鑑別



群馬県立小児医療センター神経内科 椎原隆、渡辺美緒、釜范桂子、澤浦法子



## 背景

2009(平成19年)7月より、群馬県立病院総合研究・群馬県立小児医療センター自主研究として、日本国内多施設の協力を得て小児各種神経疾患を対象に、血清・髄液中S100B、NSE、Tauを測定し、疾患群毎の差異・診断の補助的マーカーとしての有用性等を検討中。

ここ数年来、日本国内・急性脳症の中で新たな疾患概念として確立されて来たいわゆる”けいれん重積型脳症”(Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: AESD) は病初期に於いて、より頻度が高く予後良好な熱性けいれん(FS)と紛らわしい経過を取る事がある。

今回の解析では我々の測定したマーカーが、どの程度両者を鑑別しうるか検討。

## 結果

### FS(N=43)とAESD(全例 N=18)の比較

血清・髄液全てのマーカー AESD>FS (Table 1, Fig. 1)。

### 各マーカー血清・髄液測定値の相関

S100とTauは有意な相関あり、NSEは有意な相関無し(Fig. 2)。

### FS(N=43)とAESD(0-2病日 N=8)の比較

血清NSE以外全てのマーカー AESD>FS (Table 1, Fig. 3)。

### FSとAESDの弁別能

ROC曲線を用いて評価すると、髄液S100B(曲線下面積: AUC 0.782)と髄液Tau(AUC 0.873)の両者が他のマーカーに比し優れている。

感受性+特異性の和が最大になるカットオフ値は髄液S100B 100

pg/ml(感受性 71.4 %、特異性 78.9 %)、髄液Tau 100 pg/ml(感受性 100 %、特異性 61.1 %)。両者を組み合わせると感受性 71.4 %、特異性 94.7 % (髄液S100B及びTau単独より感受性+特異性の和が大きい)、陽性的中率は83.3 % (Fig. 4, 5)。

	FS	AESD (all patients)	P-value*	AESD (patients day 0-2 samples available)	P-value*
N	43	18		8	
Age (year)	2 (1-4)	1 (1-2)	0.171	1 (0.75-1)	0.117
Gender (M:F)	4:1	1:2	0.003	1:3	0.011
sampling time (day of illness)	0 (0-1)	5 (2-13)	< 0.001	1 (0-1)	0.459
Serum					
S100B (pg/ml)	50.0 (50.0-53.4)	65.0 (50.0-89.4)	0.002	60.0 (50.0-70.0)	0.019
NSE (ng/ml)	5.5 (5.0-7.3)	9.5 (5.0-29.5)	0.017	5.9 (5.0-12.7)	0.687
Tau (pg/ml)	31.2 (31.2-31.2)	200.0 (31.2-840.0)	< 0.001	31.2 (31.2-54.6)	0.020
CSF					
S100B (pg/ml)	50.0 (50.0-75.0)	92.5 (74.4-178.9)	0.015	160.6 (108.9-587.8)	0.014
NSE (ng/ml)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	0.029	5.0 (5.0-7.4)	0.004
Tau (pg/ml)	76.2 (42.5-107.7)	1300.0 (140.0-2000.0)	< 0.001	162.1 (135.0-1443.1)	0.003

FS, febrile seizure; AESD, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; NSE, neuron-specific enolase; CSF, cerebro-spinal fluid.

Results are expressed as median (inter quartile range).

\*P-values are for comparison between FS(N=43) and AESD (all patients)(N=18)

P-values are for comparison between FS(N=43) and AESD (patients day 0-2 samples available)(N=8)

## 方法

小児神経症例検討会・蔵王セミナーメーリングリストと日本小児科医電子メールカンファレンス(JPMLC)を中心に症例を募集。今回は2010年10月迄の期間で、主治医がAESDあるいはFSと診断した症例を抽出。

血清・髄液検体は測定迄 -80°C で保存、測定は市販のELISAキットを使用 (S100B: BioVendor 測定域 50-2,000 pg/m、NSE: Alpha Diagnostic Intl., Inc. 測定域 5-200 ng/ml、Tau: Invitrogen Corporation 測定域 31.2-2,000 pg/ml)。

FSとAESD(全症例もしくは0-2病日)を比較。統計解析は、R (version 2.12.1)使用、弁別能はreceiver operating characteristic (ROC) 曲線で評価。

※本研究は群馬県立小児医療センター治験審査委員会承認済み。

## 考察

FSとAESD全例比較で全てのマーカーがAESDで高値であり、星細胞(S100B)、神経細胞(NSE)、神経細胞軸索(Tau)の障害を反映しているのだろう。

FSとAESD0-2病日の比較でも血清NSE以外のマーカーはAESDで高値であり、発症早期からの星細胞(S100B)、神経細胞(NSE)、神経細胞軸索(Tau)の障害をある程度反映していそう。

また、発症早期にAESDとFSを鑑別するマーカーとして、髄液S100B・Tauは有用である可能性あり。急性期の検体が解析できた症例はまだ少ないため、今後さらなる検討を行う予定。

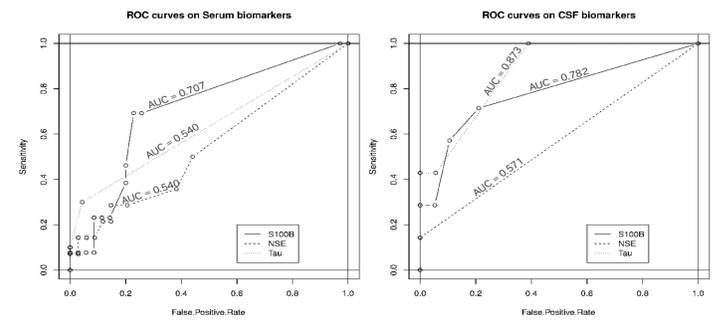


Fig. 4

Table 1

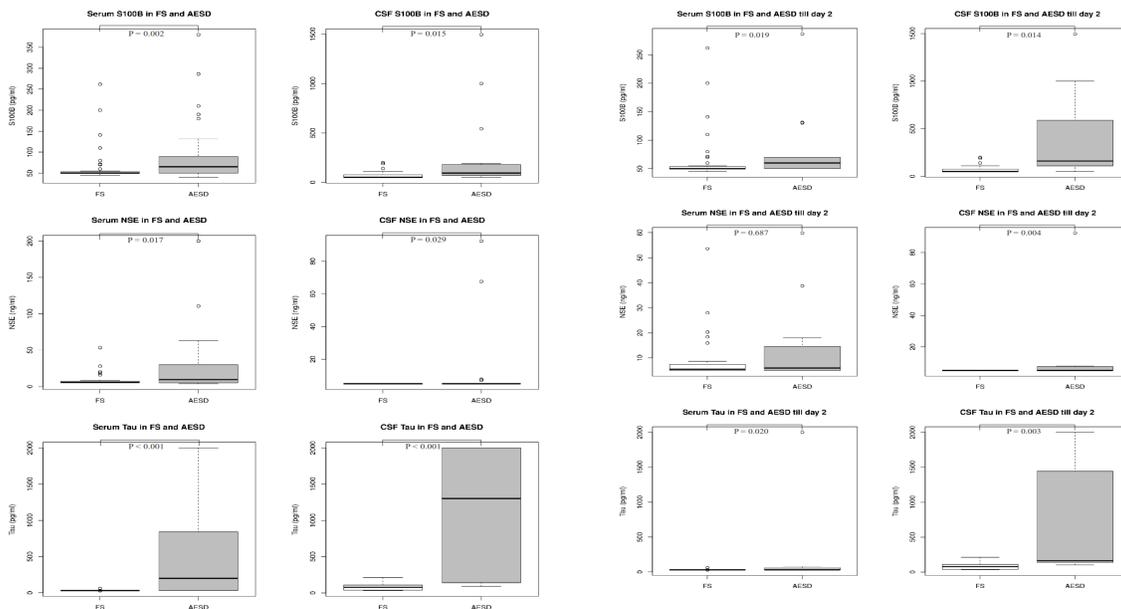


Fig. 1

Fig. 3

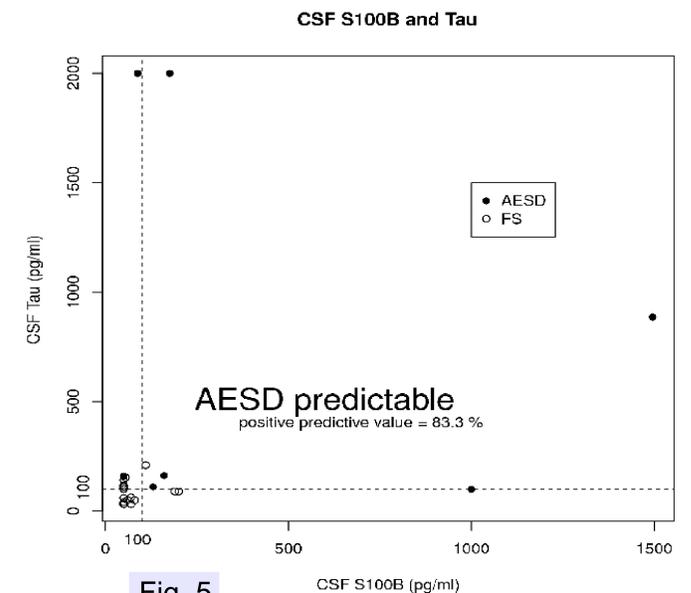


Fig. 5

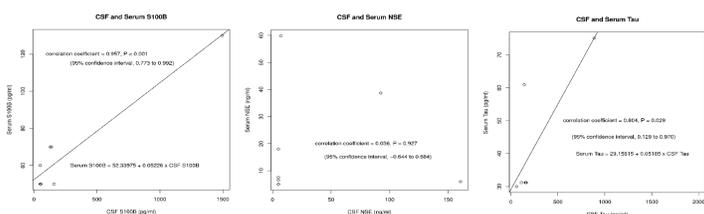


Fig. 2