

愛橋學術賞 受賞論文発表

愛知医科大学 脳神経外科
川口礼雄

Expressions of Eotaxin-3, Interleukin-5, and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Chronic Subdural Hematoma Fluids

慢性硬膜下血腫における
Eotaxin-3、Interleukin-5、Eosinophil-Derived Neurotoxin
の発現と血腫成熟との関連

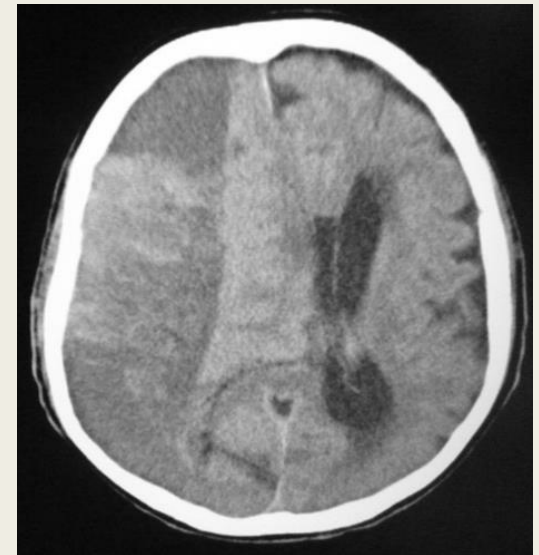
愛知医科大学 脳神経外科

川口礼雄、大須賀浩二、青山正寛、宮地茂、高安正和

Introduciton 1

慢性硬膜下血腫とは

- 中・軽症頭部打撲後、1-2ヶ月かけて硬膜下に血腫が貯留した状態
- 皮膜(内膜と外膜)を形成しており、内部には暗赤色の流動性血腫を含むことが多い
- 多くは高齢者に発症
- 症状は頭痛、片麻痺、尿失禁、認知症状など多彩



Introduciton 2-1 過去の報告

- 血管新生誘導の重要な因子であるVEGFが慢性硬膜下血腫内にて発現していることを報告している。

Hohenstein, A. et. al J Neurotrauma 2005 22, 518-528.

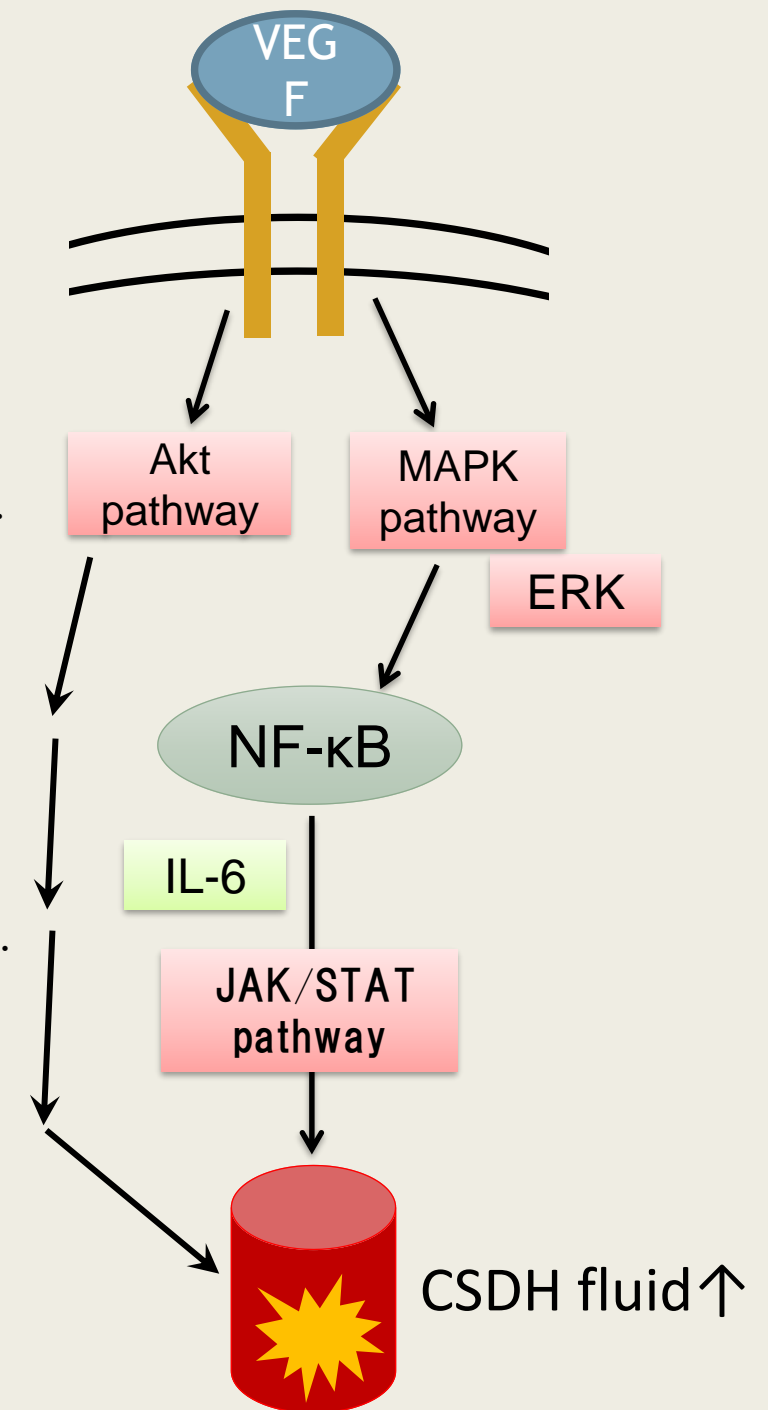
- VEGFが血腫被膜(外膜)の血管内皮細胞において、MAPK pathway、Akt pathwayを促進し、NF- κ Bを活性化していることを報告している。

Osuka, K. et. al. Neurosurgery 2017 80, 571-578.

Funai, M. et. al. J. Neurotrauma 2011 28, 1127-1131.

- IL-6が慢性硬膜下血腫内で高濃度に存在し、血腫被膜(外膜)の fibroblasts において JAK/STAT3 pathwayが活性化していることを報告している。

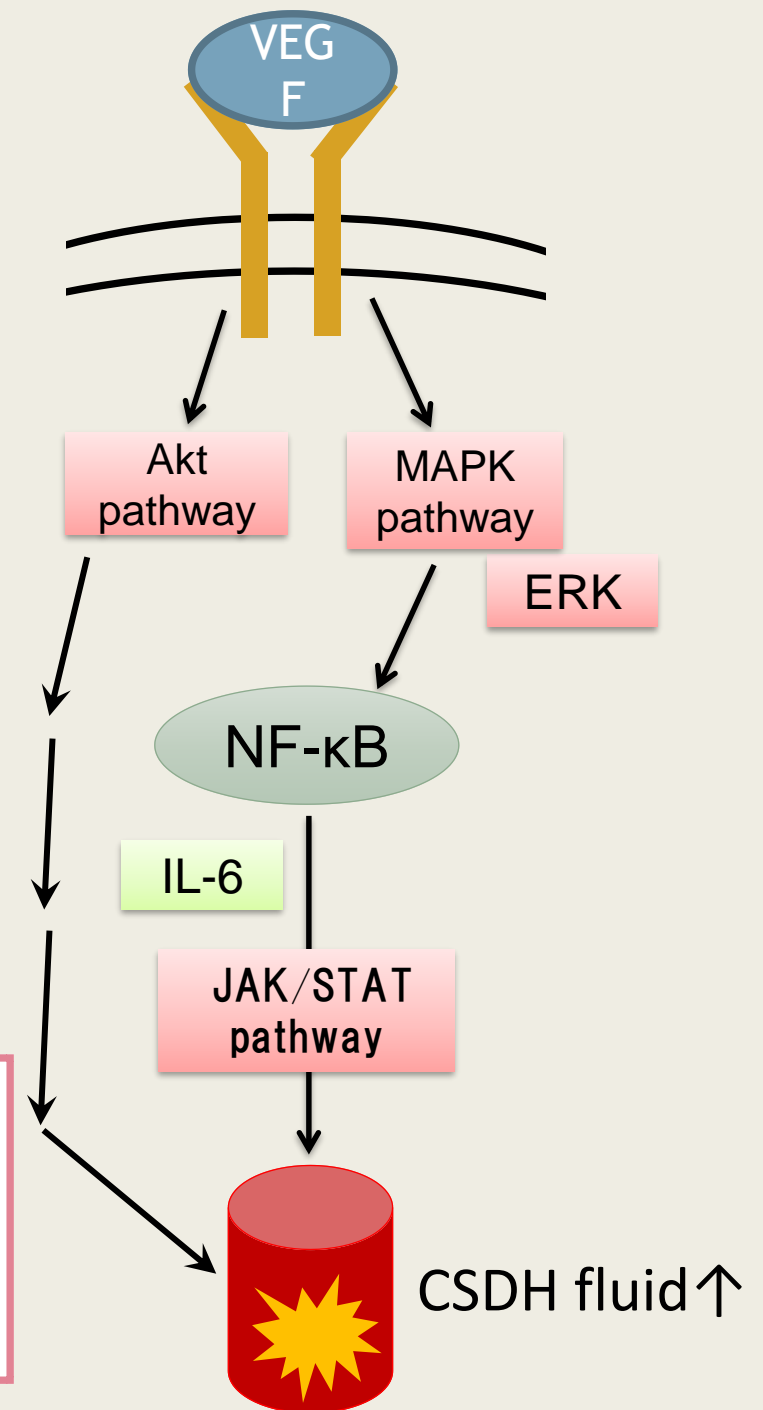
Osuka, K. et. al. Neurosci. Lett. 2013 534, 166-170.



Introduciton 2-2 過去の報告

- VEGFが慢性硬膜下血腫内にて発現
- VEGFによりMAPK pathway、Akt pathwayが促進
- NF- κ Bを活性化
- IL-6によりJAK/STAT3 pathwayが活性化
- 血腫被膜(外膜)の fibroblastsが促進

これらの炎症関連血管新生とアポトーシスを繰り返し起こす事が、慢性硬膜下血腫の成熟形成に関連していると考えられる



Introduciton 3

慢性硬膜下血腫被膜上で多数の好酸球が確認されている

好酸球が関連するものとして……

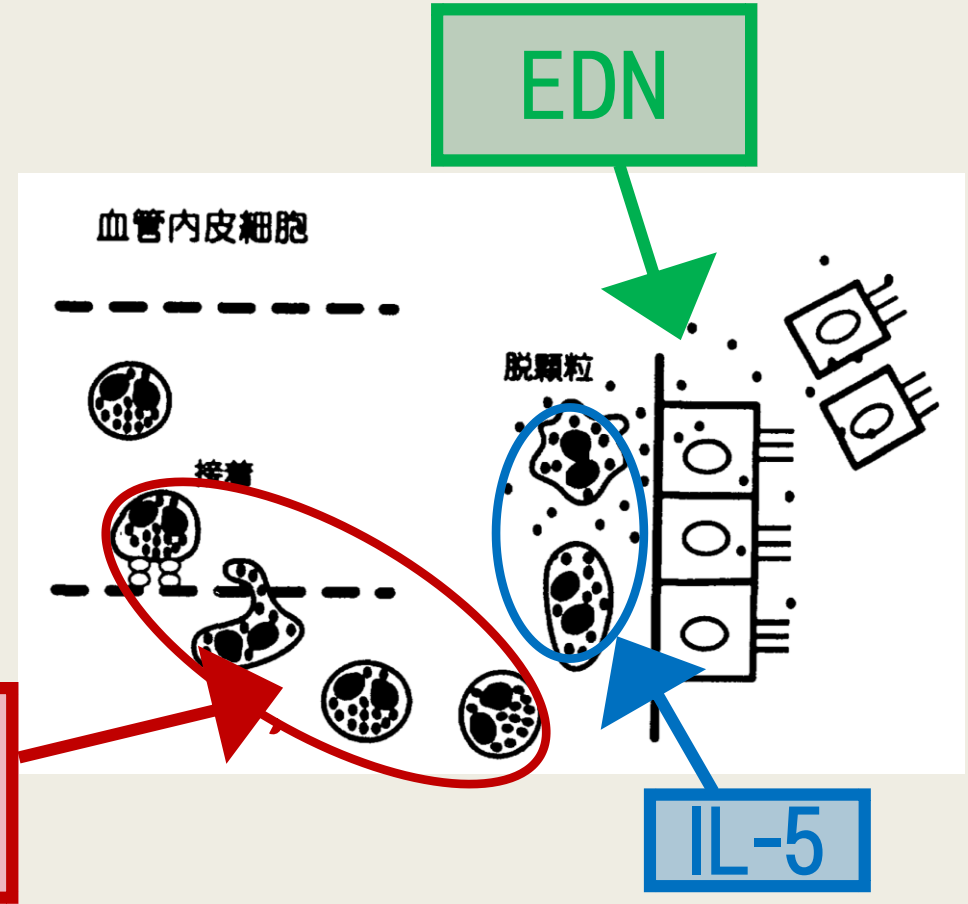
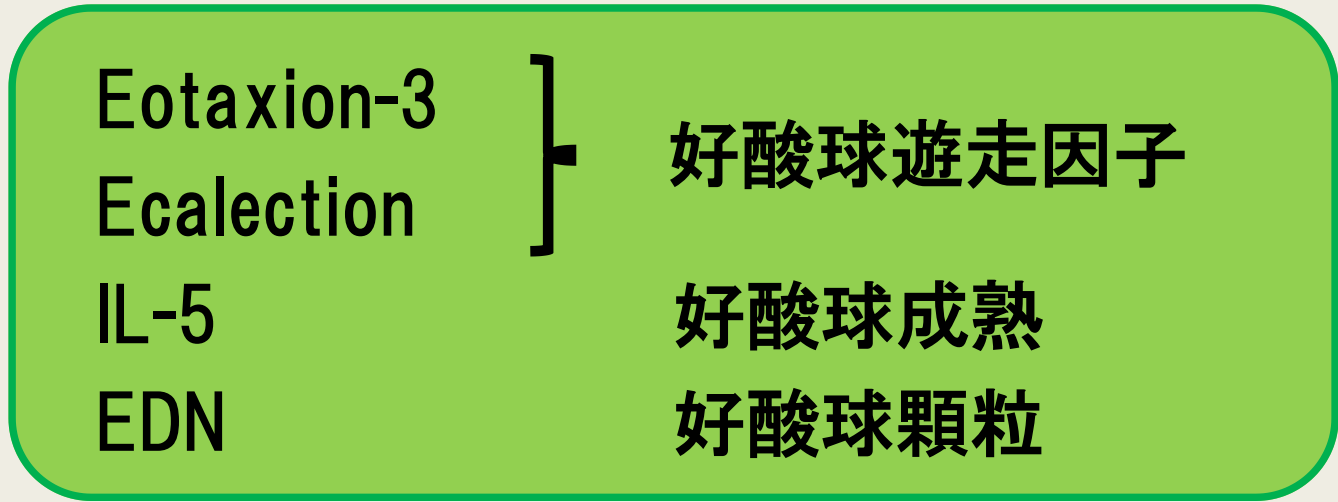


- アレルギー疾患、寄生虫感染、癌で好酸球 ↑
- サイトカイン、細胞障害性顆粒タンパクで炎症 ↑
- 喘息では気道のリモデリングで重要な役割をはたしている

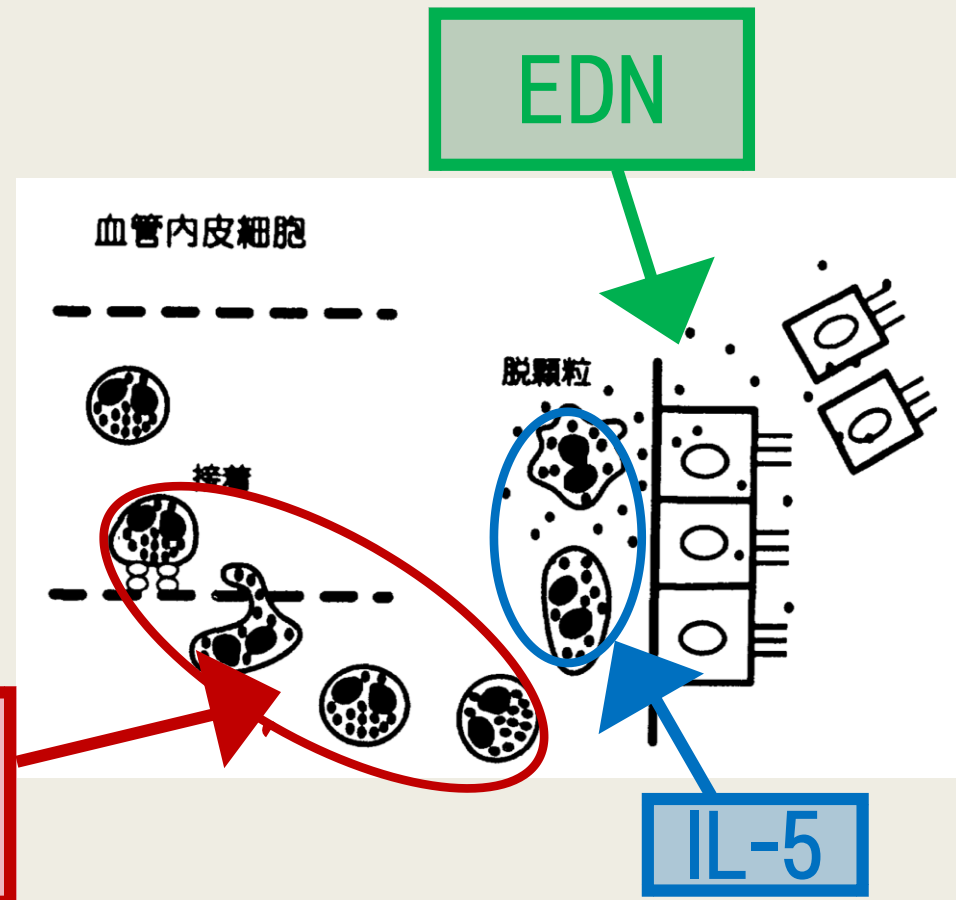
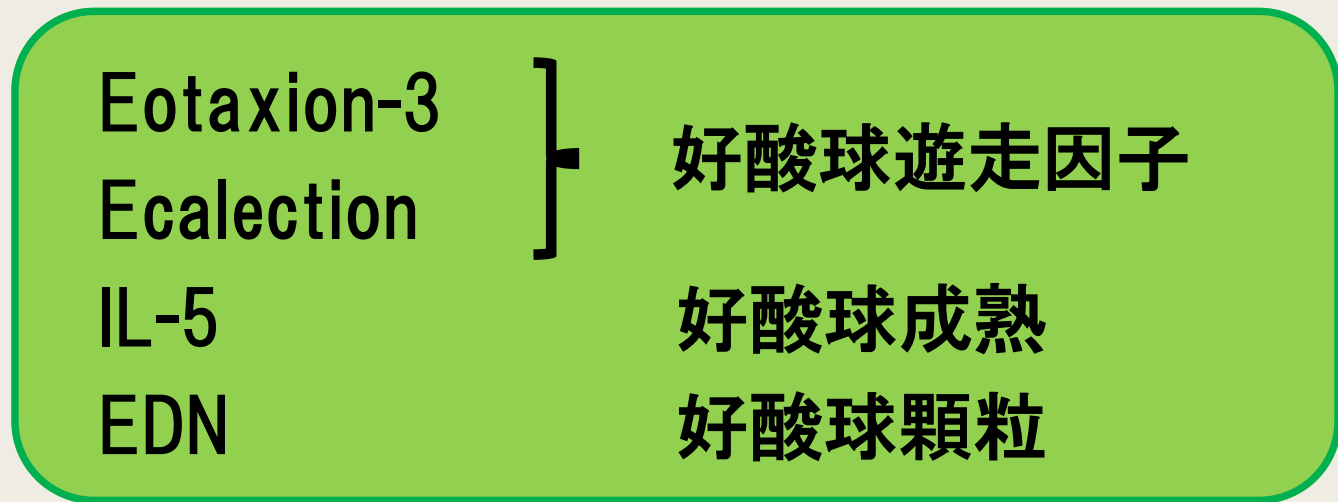
慢性硬膜下血腫の血腫形成・増大に関して
好酸球が関連している

慢性硬膜下血腫内の好酸球に注目し実験・検討を行なった

好酸球に関連する因子



- Eotaxin-3、Ecalectinは好酸球遊走因子であり、好酸球選択性が強い
- EDNは好酸球の顆粒であり、免疫反応を増強
- IL-5は好酸球の成熟に関連



これら因子の発現と時期について
比較検討

Methods

- 穿頭血腫除去術時に、検体採取できた38症例、40検体を対象

- 慢性硬膜下血腫中の

[eotaxin-3
eaelectin
interleukin-5(IL-5)
eosinophil-derived neurotoxin(EDN)

の発現についてELISAにて測定

- 平日日勤帯に手術を行った20症例に関して、

ギムザ染色による好酸球数計測

- コントロールとして

[健常人血清

5症例

[未破裂脳動脈瘤患者の髄液

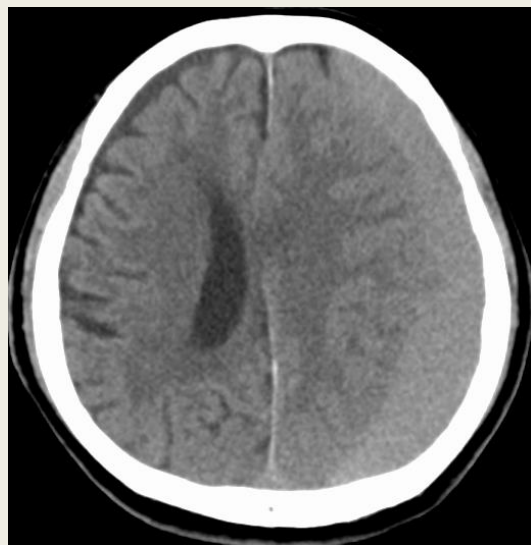
5症例

発生時期を推測するためのCT分類 (Fig. 1)

血腫のCT所見で発生から早期・晩期が判別でき4つに分類した。

均質型

Homogeneous



内膜肥厚型

laminar



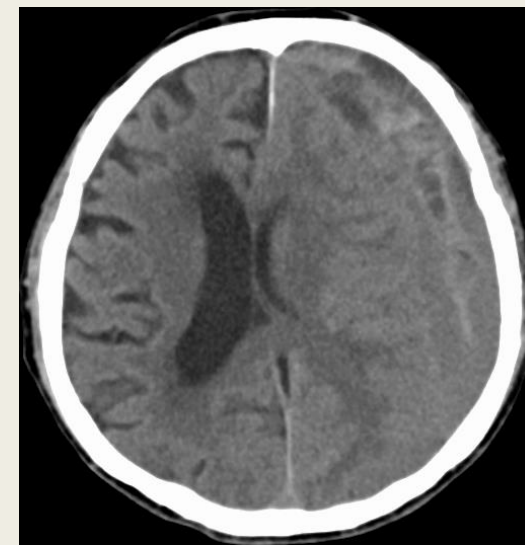
層形成型

separated



隔壁形成型

trabecular



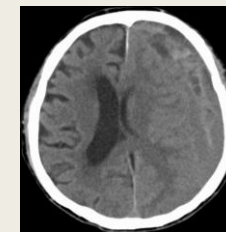
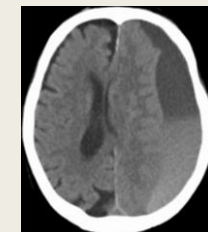
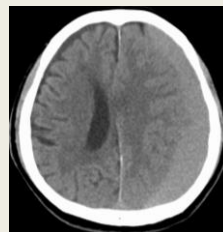
早期

晩期

Results 患者背景 (Table 1)

	Total	Homogenous (n = 17)	Laminar (n = 8)	Separated (n = 12)	Trabecular (n = 3)
Mean age (range)	74.2 (10-91)	67 (10-83)	75 (63-89)	78 (46-91)	75 (72-77)
Sex (male/female)	29/11	13/4	5/3	8/4	3/0
Mean GCS score (range)	13.9 (10-15)	14.3 (12-15)	13.3 (10-15)	13.6 (9-15)	14.0 (13-15)
Localization (right/left/ bilateral)	10/23/7	5/9/3	2/6/0	3/6/3	0/2/1

GCS: Glasgow Coma Scale.



Results 血清、髄液との比較 (Table 2)

	No. of cases	ecalectin (ng/ml)	eotaxin-3 (pg/ml)	IL-5 (pg/ml)	EDN (ng/ml)
CSDH	40	187 † (42-524)	13,995 (45-114,099)	235 (0-2,341)	2,490 † (156-6,110)
serum	5	4.9 (1.8-7.5)	16.8 (14-21)	3.5 (0.7-6.0)	94.0 (73-124)
CSF	5	1 (0.6-1.2)	11 (2-16)	5 (3.3-6.4)	2 (1.2-5)

Value are expressed as mean (range).

† : $p < 0.01$ compared with serum and CSF

Results 血清、髄液との比較 (Table 2)

	No. of cases	ecalectin (ng/ml)	eotaxin-3 (pg/ml)	IL-5 (pg/ml)	EDN (ng/ml)
CSDH	40	187 † (42-524)	13,995 (45-114,099)	235 (0-2,341)	2,490 † (156-6,110)
serum	5	4.9 (1.8-7.5)	16.8 (14-21)	3.5 (0.7-6.0)	94.0 (73-124)
CSF	5	1 (0.6-1.2)	11 (2-16)	5 (3.3-6.4)	2 (1.2-5)

Value are expressed as mean (range).

† : $p < 0.01$ compared with serum and CSF

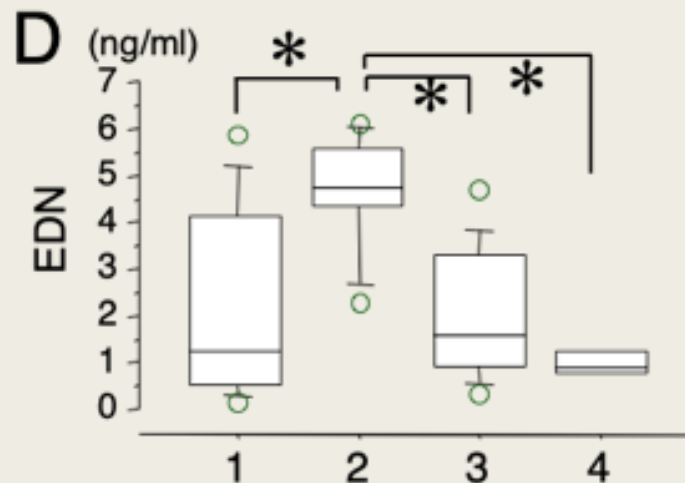
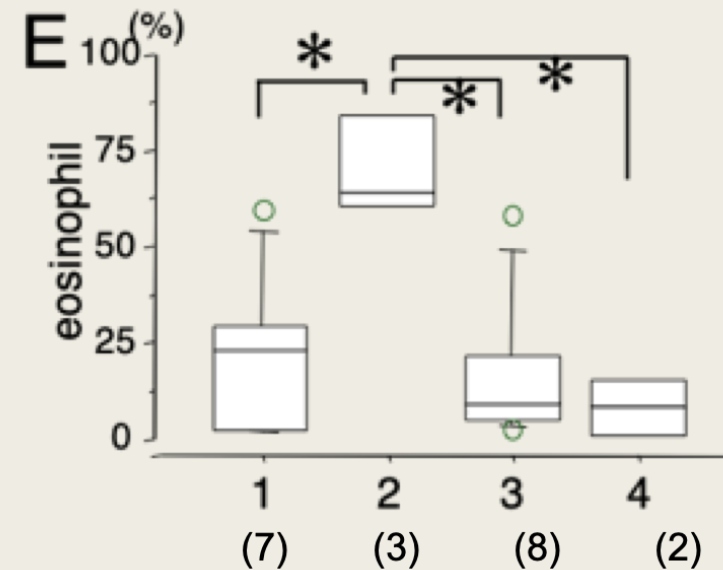
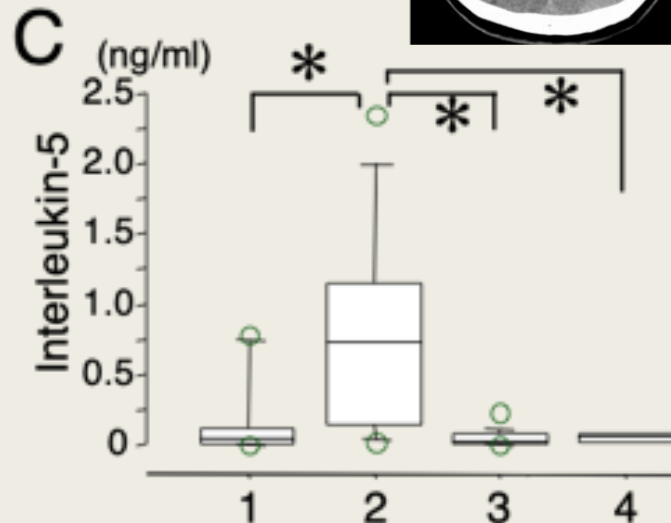
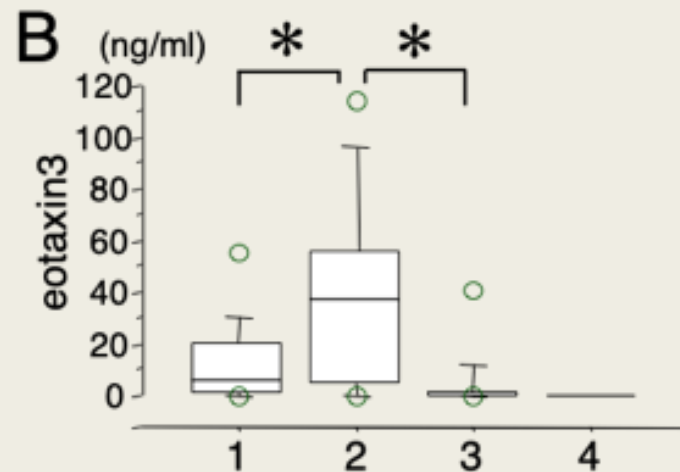
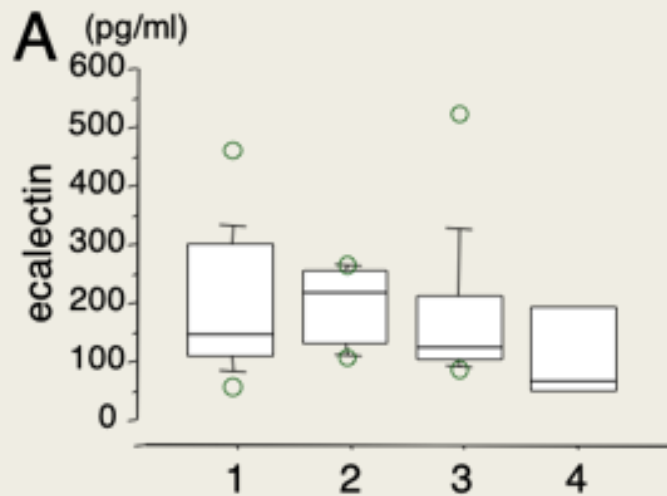
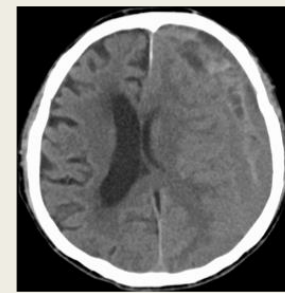
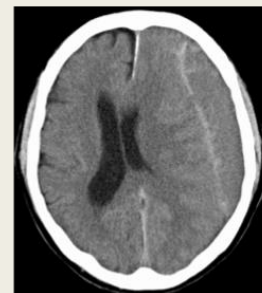
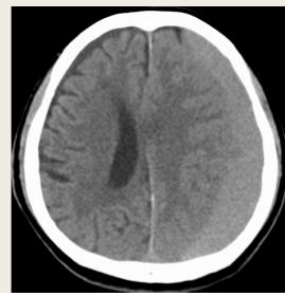
Results (Fig. 2)

1. 均質型

2. 内膜肥厚型

3. 層形成型

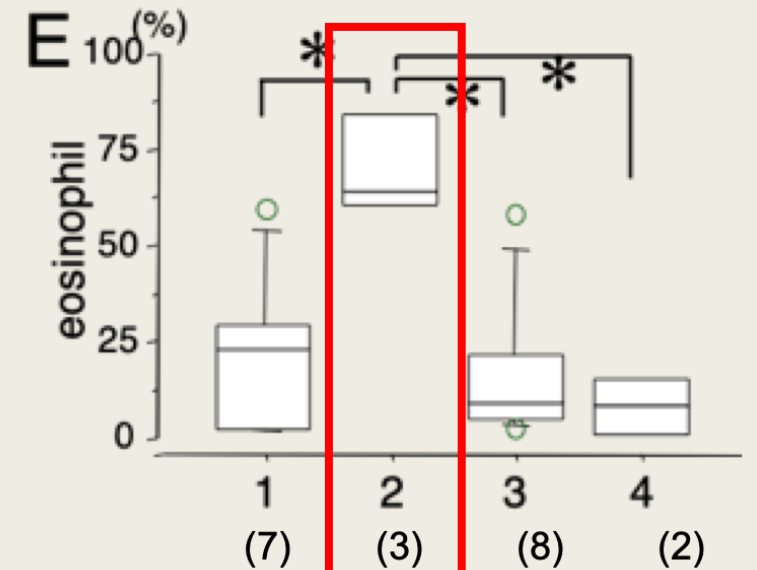
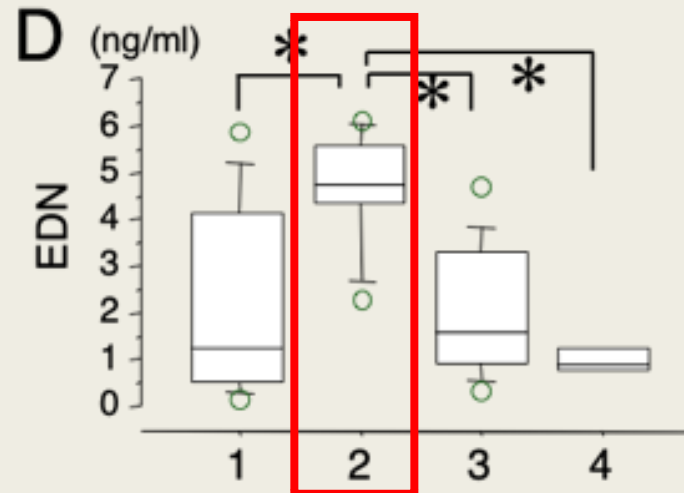
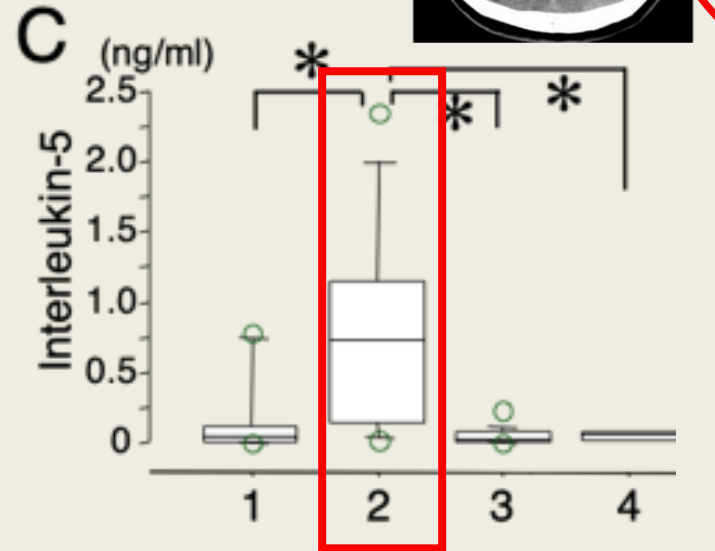
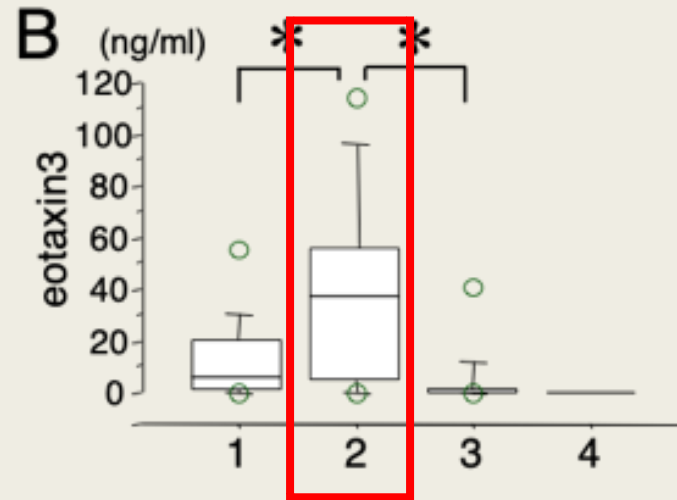
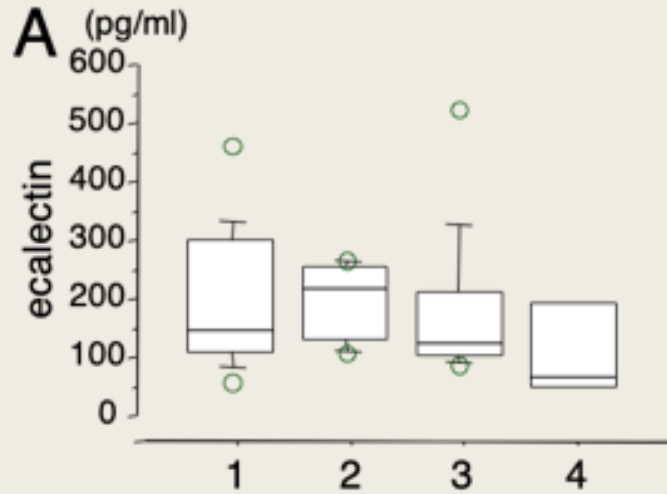
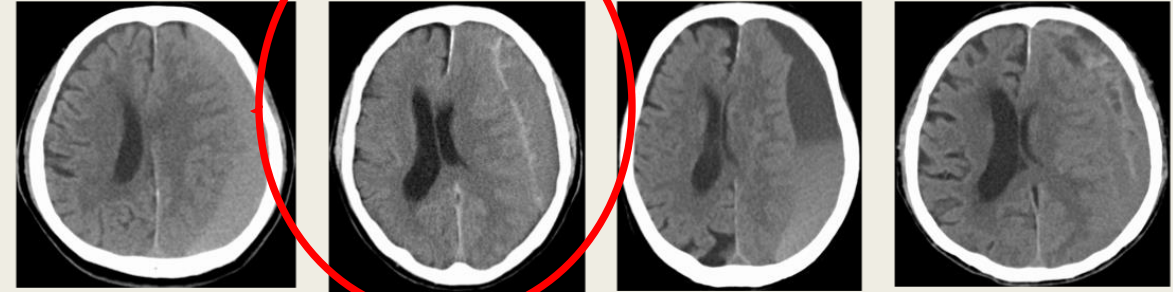
4. 隔壁形成型



* $p < 0.05$

Results (Fig. 2)

1. 均質型 2. 内膜肥厚型 3. 層形成型 4. 隔壁形成型



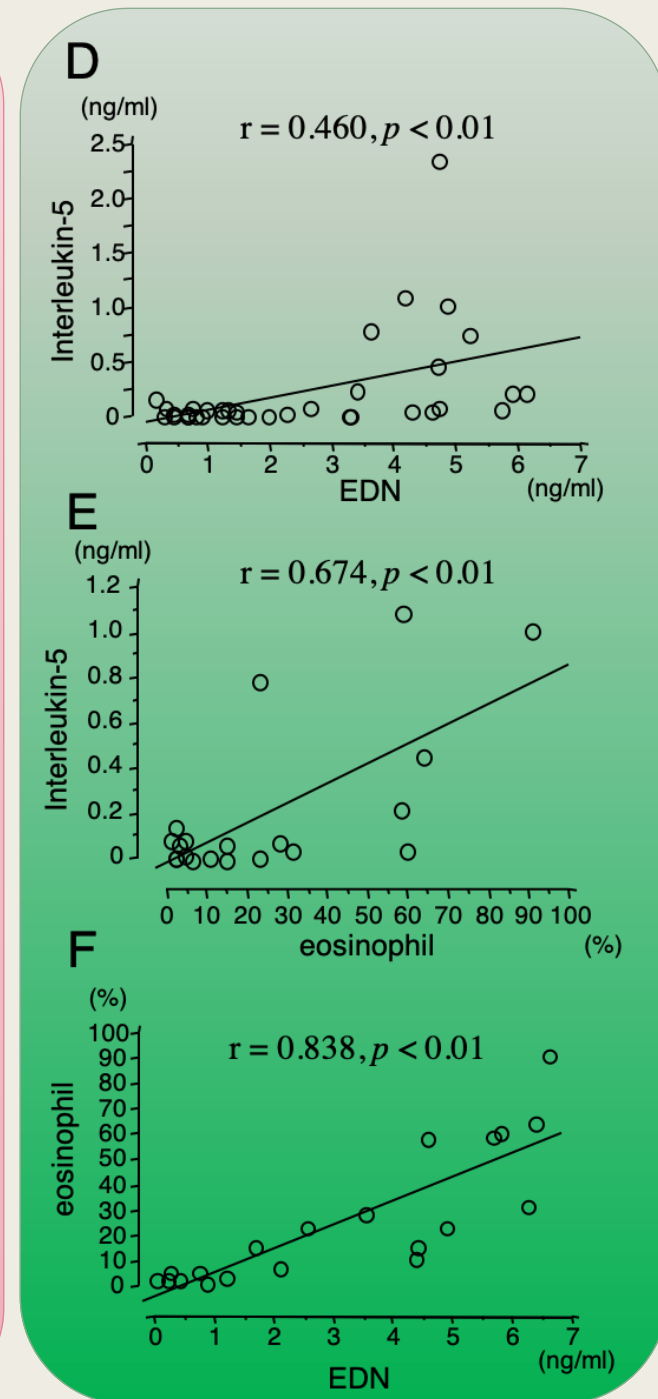
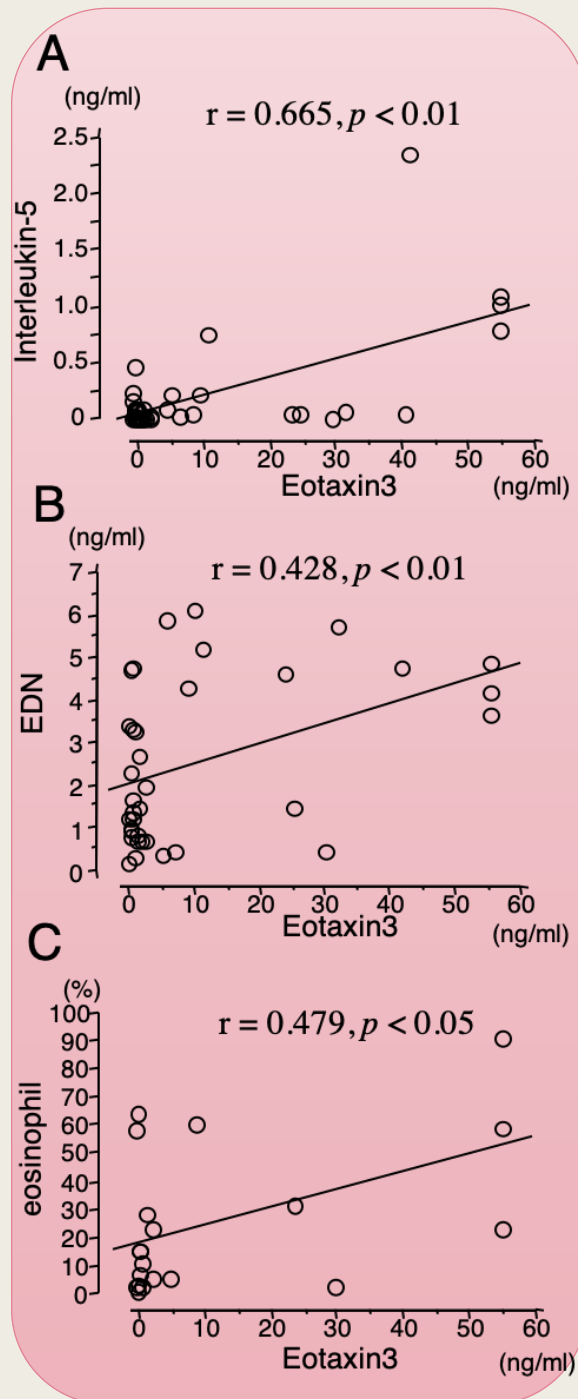
* $p < 0.05$

Eotaxin-3、EDN、IL-5が
内膜肥厚型で上昇

好酸球数も内膜肥厚型で
優位に上昇

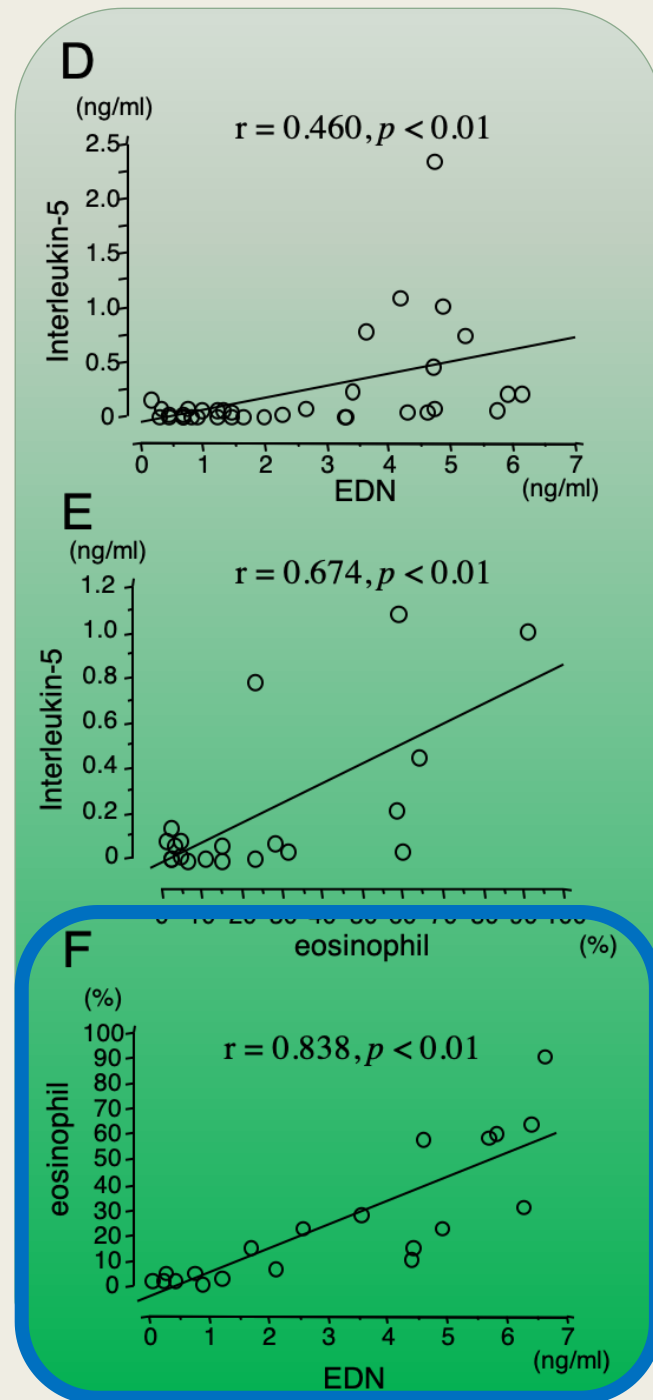
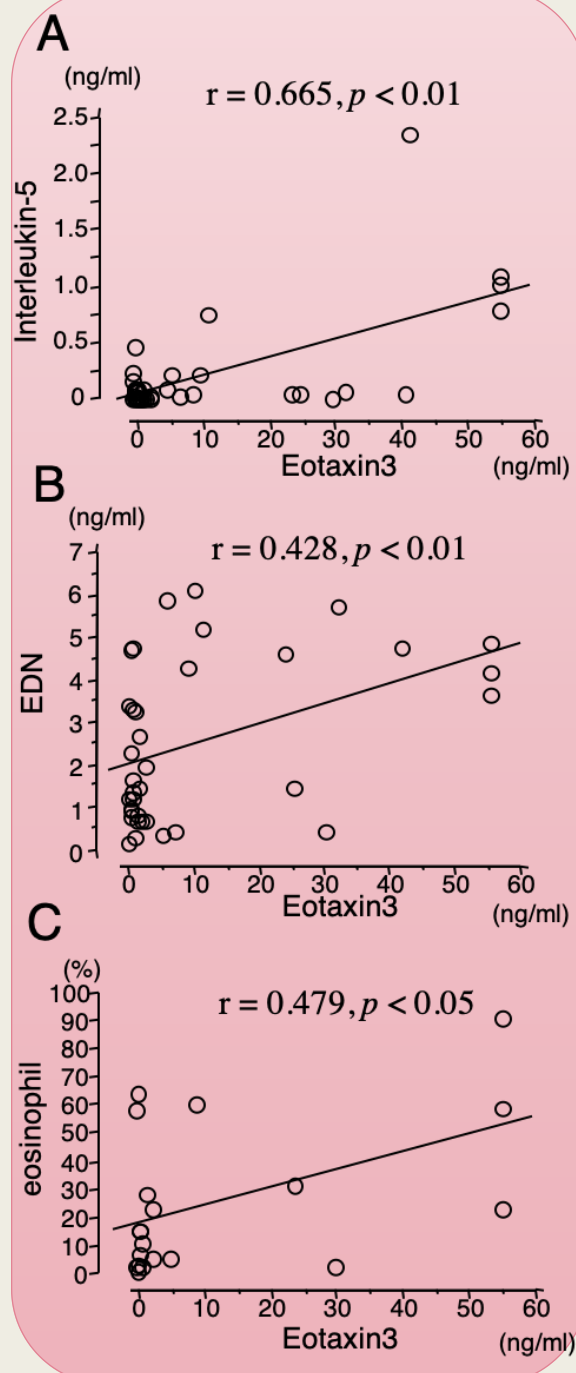
Results (Fig. 3)

- **Eotaxin-3はIL-5、EDN、好酸球と正の関係**
- **Ecalectin以外のIL-5、EDN、好酸球もそれぞれ正の相関関係**
- **最も関係が強かったものはEDNと好酸球であった。**



Results (Fig. 3)

- **Eotaxin-3はIL-5、EDN、好酸球と正の関係**
- **Ecalectin以外のIL-5、EDN、好酸球もそれぞれ正の相関関係**
- **最も関係が強かったものはEDNと好酸球であった。**



Results まとめ

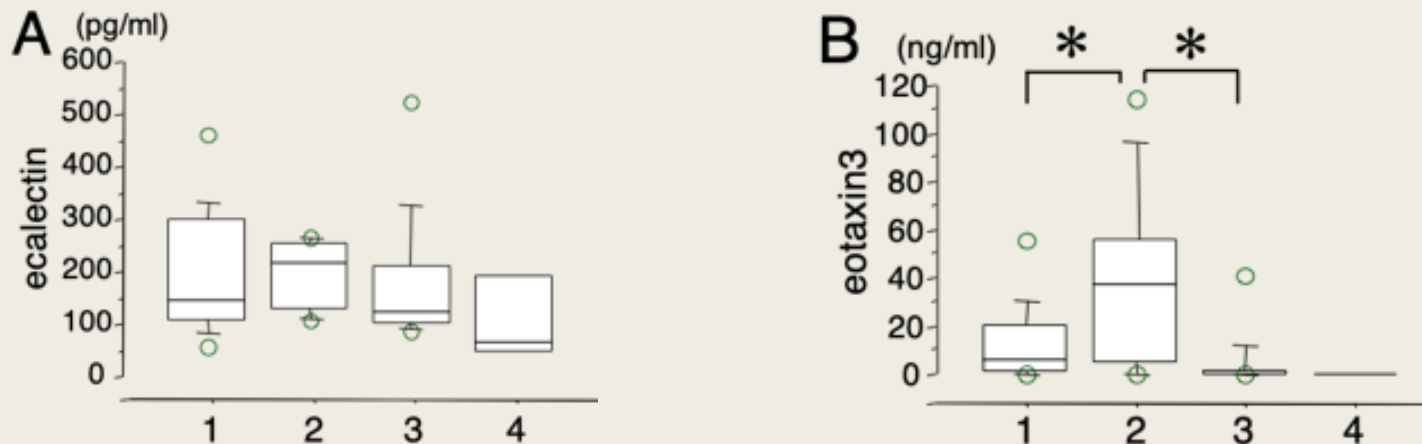
- 血清・髄液と比較して慢性硬膜下血腫内では
eotaxin-3、eaelectin、IL-5、EDNが有意に高値
- **内膜肥厚型**では好酸球数が優位に上昇
eotaxin-3、EDN、IL-5も優位に上昇
- サイトカイン濃度や好酸球数は、正の相関関係を示した。



- 慢性硬膜下血腫にアレルギー性炎症疾患の一面がある
- 内膜肥厚型においては、特に活動性がある

Discussion Eotaxin-3とEcalectin 発現の違い

- 我々は以前に慢性硬膜下血腫被膜内においてEotaxin-3が繊維化に関連するSMAD signaling pathwayを活性化することを報告している。
- 近年の研究ではEotaxin-3が早期の好酸球誘導に関連し、Ecalectinは遅発性の組織での好酸球誘導に関連する



- Ecalectinはどの時期でも血清や髄液より高値

Discussion 好酸球に関して

好酸球が誘引や増悪因子となる疾患の報告がある

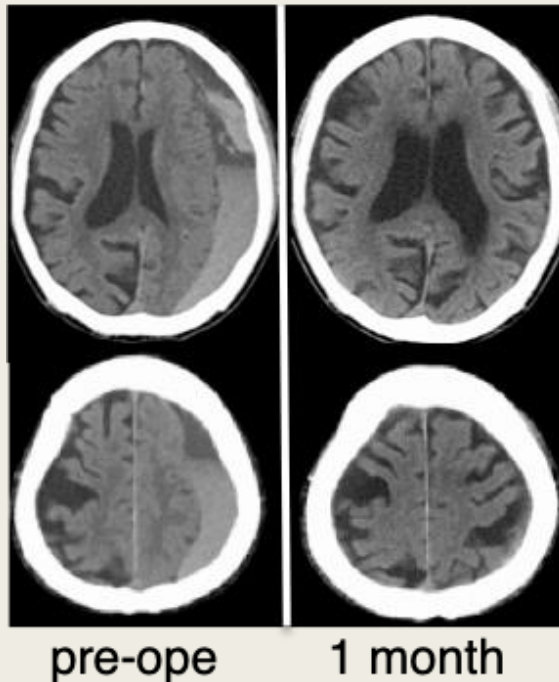
- 鼻ポリープではEotaxinとEcalectinにより誘発された好酸球が増加
- 喘息の重症度に好酸球の増加が関連
- 好酸球性食道炎においては食道粘膜での好酸球増加が特徴
- 小児喘息では血清ENDが重症度と関連

追加検討 Results (Fig. 4)

	cured	not cured
Grope A: %eosinophil >50%	2	3
Grope B: %eosinophil <50%	12	3

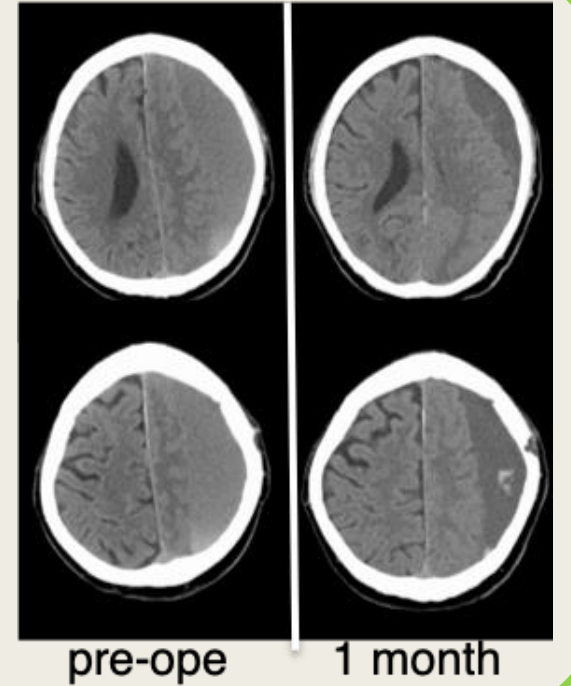
86歳 男性

%eosinophil 5%



71歳 男性

%eosinophil 60%

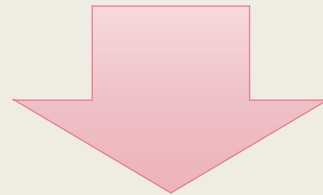


- %eosinophilが高いと
治療が遅延する傾向にあった。
- %eosinophilが低いと
治療が早期の傾向にあった。

Fisher's exact probability test (p = 0.13)

Discussion 今後の臨床における応用

- 好酸球中の細胞質はいくつかの顆粒タンパク質から構成
 - major protein (MBP)
 - eosinophil peroxidase (EPO)
 - eosinophil cationic protein (ECP)
 - eosinophil-derived neurotoxin (EDN)
- 血清EDNはアトピー性皮膚炎や、喘息患者の状態や予後を確認するのに重要なバイオマーカーである。
- 本研究も好酸球数とEDN濃度が時期により上昇することを示した



EDNが慢性硬膜下血腫の時期(内膜肥厚型)評価の指標となりうる

Discussion 今後の臨床における応用

- IL-5はB細胞成長因子(BCGF)として知られ、
好酸球の激増、分化、成熟と移動で重要
- IL-5は好酸球のアポトーシス抑制を行い、
成熟した好酸球数を維持

- アトピー喘息患者では重症度と相関
- IL-5を抑制することで喘息治療に効果があった



IL-5が治療の標的となりうる

Conclusion

- 好酸球、Ecalectin、Eotaxin-3、IL-5、EDNを慢性硬膜下血腫内にて増加を認めた。
- 特に、Eotaxin-3は IL-5やEDNとの関連が強く相乗作用しており、好酸球数とも相関関係を認めた。
- IL-5またはIL-5受容体が、外膜由来の慢性硬膜下血腫の成長を妨げる治療標的指標の1つとなる可能性が示唆された。

謝辞

- 最後に、このような名誉ある賞をいただき、大変嬉しく思っています。なかなか結果の出ない中、実験、論文作成まで多くの指導をいただいた、指導教官の大須賀浩二教授、高安正和教授に感謝、お礼申し上げます。また、検体採取など本研究にご協力いただきました局員の皆様にもこの場をかりてお礼申し上げます。引き続き臨床・研究に精進してまいります。今回はありがとうございました。