

論文の内容の要旨

論文題目 術後せん妄患者における中枢神経障害と血液脳関門の機能不全に対する軸索損傷バイオマーカーpNF-H 測定の意義

氏名 水枝谷 一仁

【背景】

術後せん妄は、周術期に発生する中枢神経系（CNS）の合併症で最も一般的だが、客観的診断方法も確立しておらず、その発症機序も不明である。術後せん妄は死亡率の上昇などの臨床リスクに加え、ICU 滞在期間の延長や入院期間の延長など医療経済の視点からも重要な課題である。現在せん妄の診断には CAM-ICU 等の評価ツールを用いるが、その診断には経験や知識が必要であり、患者の臨床症状や測定者の主観に影響を受けるため、ICU でもせん妄の検出率は低いことが報告されている。そこで近年、客観的で簡単に測定できる定量的バイオマーカーの重要性が認識されてきた。リン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) は血清中の安定性が高く、脳や脊髄の器質的傷害の程度を計測することができる。我々は以前に、術後せん妄患者において神経軸索損傷バイオマーカー pNF-H の血清値が、中等度以上のせん妄で陽性となることからせん妄による神経傷害を明らかにし、血清 pNF-H 値はせん妄の臨床的重症度と相関していることを明らかにした。炎症反応による BBB の機能不全がせん妄の 1 つのメカニズムであるといった報告もあることなどから、今回我々はせん妄による CNS 細胞組織の傷害にも BBB の機能不全が関与しているのではないかと考え、術後せん妄と CNS 障害、BBB の機能不全との関係について調査を行った。

【対象と方法】

本研究は、倫理委員会で承認後に我々の研究施設で全身麻酔下に手術を受ける患者 117 名を対象とし、文書で同意を取得した。術後病棟回診時に主治医や看護師がせん妄関連症状の存在を評価し、術後せん妄が疑われた症例は調査者がせん妄評価ツール CAM-ICU 質問紙を用いて診断を行った。血液サンプルは術後 3 日目に採取した。pNF-H に加え、BBB 機能不全のバイオマーカーである細胞接着因子 (ICAM-1、PECAM-1、VCAM-1、E-selectin、P-selectin) と、炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 β 、TNF- α) を測定した。本研究ではせん妄の診断のために血清 pNF-H 検出の感度と特異度を求めた。次に、血清 pNF-H 陽性を従属変数、細胞接着因子および炎症性サイトカインを独立変数として患者全体でロジスティック回帰分析を行った。続いて pNF-H が検出された患者群において、血清 pNF-H レベルを従属変数、独立変数は前実験と同様にしてステップワイズ法による重回帰分析を行った。pNF-H 陽性群と陰性群の患者背景についてはカイ二乗検定を用いて比較した。

【結果】

対象患者 117 名を血清 pNF-H 陽性群 (n=30) と陰性群 (n=87) に分けた。血清 pNF-H 陽性群でせん妄の発症率が有意に高かった ($P<0.0001$)。また、年齢が血清 pNF-H 陽性群で有意に高かった ($P<0.0001$)。その他、患者の臨床的背景に有意差はなかった。117 名の患者のうち、41 名が術後せん妄と臨床的に判断され、これらの患者のうち 23 名で血清 pNF-H が陽性を示した。術後せん妄患者の血清 pNF-H 陽性の感度と特異度は、それぞれ 56.1%と 90.8%であった。次に 117 名の患者全員を含むロジスティック回帰分析を行ったところ、P-selectin が血清 pNF-H 陽性に関連する唯一の独立変数であった ($P<0.0001$)。さらに、血清 pNF-H 陽性群の 30 名に対し、ステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、PECAM-1 が血清 pNF-H 値の上昇と関連する唯一の独立変数であった ($P=0.02$)。

【考察】

本研究では、血清 pNF-H が、術後せん妄患者の診断マーカーとして感度 (56.1%) は低かったものの、高い特異度 (90.8%) を示した。血清 pNF-H は末梢血で採取可能で計測が簡便であること、質問紙による評価ツール等と比べると臨床症状に左右されず客観的な評価方法であること、我々の研究グループの既報で血清 pNF-H 値がせん妄の臨床的重症度と相関していたことを併せて考慮すると、せん妄の重症度の客観的なバイオマーカーとして血清 pNF-H が機能する可能性を示唆している。また、測定した全ての炎症性サイトカインは血清 pNF-H と関連が認められなかったが、BBB 機能不全のバイオマーカーである細胞接着因子の P-selectin と PECAM-1 は、それぞれ全患者における pNF-H 陽性と、pNF-H 陽性患者における pNF-H 値に対して関連が認められた。CNS の解剖学的損傷に重要な役割を果たすと考えられている免疫担当細胞は、通常その分子量と BBB の機能のために CNS 内に移動することはできないが、手術侵襲などにより炎症反応が亢進すると、BBB の血管内皮細胞同士のタイトジャンクションが破綻し、BBB を通過できるようになる。免疫担当細胞が BBB を通過して血管外へと遊出する段階には、①血管内皮細胞によって捕捉(capture)され、②減速しながら血管内皮に沿って転がり(rolling)、③固定化(firm adhesion)され、④血管内皮細胞間を通過(transmigration)し血管外へと遊出するといったプロセスがある。これら①~④のステップの進行にはそれぞれ異なる細胞接着因子が関連し、重要な役割を果たしている。P-selectin は最初期の capture step に関与する細胞接着因子であることから、P-selectin がせん妄による CNS 神経細胞の損傷の発症における重要なマーカーとなり得ることを示唆している。一方、PECAM-1 は最終的な transmigration step に関与する細胞接着因子であることから、PECAM-1 が術後せん妄による CNS 傷害の進展と重症化に重要な役割を果たしていることを示唆している。今回測定したバイオマーカーは採血で簡便に測定可能なため、せん妄の診断と重症度評価において非常に有意義で、せん妄評価の客観的なバイオマーカーとして機能する可能性を示唆している。さらにせん妄による CNS 障害と BBB の障害に関連が示せたことから、せん妄の

発生機序の解明にもつながることが期待される。

【結語】

全身麻酔下で手術を受けた患者 117 名の血清 pNF-H と BBB 機能不全のバイオマーカーの各種細胞接着因子、炎症性サイトカインを調査した。P-selectin は全患者間において血清 pNF-H の陽性化と関連しており、PECAM-1 は血清 pNF-H 陽性患者において pNF-H 値の増加と関連していた。この結果は、軸索損傷バイオマーカーである pNF-H と関連する 2 つの細胞接着因子である P-selectin と PECAM-1 が、術後せん妄による CNS 傷害の発症及び重症化に関与することを示唆している。これにより、術後せん妄による CNS 障害と BBB の機能不全との関係性が示唆された。