

審査の結果の要旨

氏名 水枝谷 一仁

本研究は死亡率上昇や遷延性高次機能障害など術後の予後や回復に悪影響を与える術後せん妄において、現在はその発症機序が不明で診断と重症度評価が確立していない問題点を解決するために、末梢血液で測定可能な軸索損傷のバイオマーカーであるリン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) と血液脳関門 (BBB) 傷害マーカーである細胞接着因子 (ICAM-1、PECAM-1、VCAM-1、E-selectin、P-selectin) に注目し、術後せん妄による中枢神経 (CNS) 障害が BBB の機能不全と関連するか検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 全身麻酔下に手術を受けた 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。血清 pNF-H は感度が低くせん妄の診断マーカーとしては課題を残したが、高い特異度を示しており、末梢血で採取可能で計測が簡便であること、CAM-ICU などの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、我々の先行研究で血清 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 が機能する可能性が示された。
2. 術後せん妄陽性患者 41 名は、術後せん妄陰性患者 76 名と比較して血清 pNF-H 値が有意に上昇していた。この結果より術後せん妄と血清 pNF-H の関連が示唆され、さらに血清 pNF-H は軸索損傷のバイオマーカーであることから、術後せん妄を発症した患者で直接的な CNS の解剖学的損傷を伴っていることが示された。
3. 本研究では、測定した全ての炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ) で血清 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 が患者全体における血清 pNF-H の陽性化と関連していた。P-selectin は免疫担当細胞が BBB を通過し CNS 内に侵入するプロセスのうち、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 の解剖学的損傷の発症における重要なマーカーとなり得ることが示された。
4. 測定した BBB 機能不全のバイオマーカーの細胞接着因子のうち、PECAM-1 が血清

pNF-H 陽性患者間における血清 pNF-H 値の上昇と関連していた。PECAM-1 は免疫担当細胞が BBB を通過し CNS 内に侵入する最終的な 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 傷害の重症化に重要な役割を果たしていることが示唆され、重症度のマーカーになり得ることが示された。

以上、本論文は軸索損傷バイオマーカーである血清 pNF-H が術後せん妄の重症度のマーカーとなり得ることを示唆し、さらに、pNF-H と相関する 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明らかにし、術後せん妄による CNS 障害と BBB の機能不全との関係性を示した。これらの知見は術後せん妄の発症機序の解明や客観的な診断・重症度評価方法の確立に重要な貢献をすると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。