

博士論文

中枢神経軸索損傷バイオマーカーpNF-Hの血清濃度による
過活動型術後せん妄の評価

井 上 玲 央

中枢神経軸索損傷バイオマーカーpNF-H の血清濃度による
過活動型術後せん妄の評価

所属：東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学

指導教員：山田 芳嗣 教授

申請者： 井上 玲央

共同研究者： 住谷 昌彦、 緒方 徹、 筑田 博隆、 松原 全宏、

加藤 壮、 下條 信威、 内田 寛治

目次

- I. 要旨
- II. 略語一覧
- III. 序論
- IV. 対象と方法
- V. 結果
- VI. 考察
- VII. 結語
- VIII. 追記
- IX. 謝辞
- X. 参考文献

I. 要旨

術後せん妄は死亡率上昇や遷延性高次機能障害など予後や回復に大きく影響する。しかし、その診断と重症度評価は問題が多い。血液検査で神経軸索損傷の重症度を定量化できるリン酸化ニューロフィラメント（the phosphorylated neurofilament heavy subunit : pNF-H）を用いた、術後せん妄評価の有用性を検討した。全身麻酔下でのがん開腹手術患者のうちせん妄発症患者 23 名中 15 名（65.2%）が pNF-H 陽性を示し、pNF-H 陰性患者よりも発症時の重症度が高値であった。各患者の最大 pNF-H 値と重症度を示す最大 MDAS 値は正の相関があった（ $r = 0.71$ 、 $p = 0.002$ ）。せん妄の重症度は血清 pNF-H 値の上昇と正の線形相関を示し、pNF-H によるせん妄における神経傷害の定量的バイオマーカーの可能性を示唆する。

II. 略語一覽

ADL : Activities of daily living

ApoE : Apolipoprotein E

CAM-ICU : Confusion assessment method for the intensive care unit

CPB : Cardio-pulmonary bypass

CT : Computed tomography

CNS : Central nervous system

EEG : Electroencephalography

GABA : Gamma-amino-butyric acid

MDAS : Memorial delirium assessment scale

MRI : Magnetic resonance imaging

NSCE : Nonconvulsive status epilepticus

NSE : Neuron-specific enolase

ICU : Intensive care unit

IL : Interleukin

ISDSC : Intensive care delirium screening checklist

pNF-H : Phosphorylated neurofilament heavy subunit

RASS : Richmond agitation- sedation scale

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha

Ⅲ. 序論

Ⅲ-1. 周術期における神経系合併症

周術期合併症の発生は手術を受けた患者の回復と予後に大きく影響を与える。周術期合併症は、様々な臓器（おもに心臓や肺、腎臓、中枢神経系）に発生し、可能な限り早期に診断し治療すべきであることは言うまでもない。早期発見と早期治療の開始のために、術後の患者においてバイタルサインは継続的に監視され、血液検査や尿検査などの様々な臨床検査は定期的に行われる。臨床現場では、いくつかの疾患では診断・重症度に関する直接的な関係性を示すバイオマーカーが既に存在する。例えば、異常なクレアチニンおよび血中尿素窒素レベルは腎不全を示し、クレアチンキナーゼおよびトロポニン T の複合的な増加は、急性冠症候群の存在を示す。しかしながら中枢神経系（CNS : central nervous system）合併症の検出や測定のためには、症状が発生してから脳の CT (Computed Tomography) や MRI (magnetic resonance imaging) などの画像診断に頼ることが多い。中枢神経系の画像診断では、脳出血や脳梗塞(梗塞部の浮腫性変化)のように判別しやすい場合もあるが、発症 1 時間以内のような早期脳梗塞では全ての画像検査で判別不能であることが知られており、さらに画像所見が顕著でないような脳卒中時には読影に放射線科医や脳外科やのような専門技能が必要な場合があり、結果的に臨床において治療開始が後手に回ってしまう場面が少なく

ない。さらにそのような画像診断は、せん妄や昏睡などの中枢神経系の機能的な異常の評価に対しては感度が低い。中枢神経系の障害に対して行われる検査としては、画像診断以外に脳波（EEG: electroencephalography）が実臨床で使用されている。特に脳波検査は中枢神経系の機能的異常を検出するために行われる検査であり、せん妄のひとつの病態として注目されている非痙攣性てんかん（NSCE : nonconvulsive status epilepticus）[1]では EEG 測定が診断に有用であり多くの施設で行われている。しかし、EEG は解析に非常に高度な専門的技能を必要とするため、看護師も関わる術後モニタリングにおける標準的な評価法として使用することが難しい。そのため、術後中枢神経系合併症の診断において、その早期診断とともに機能異常の重症度の測定については、現時点では臨床的に客観化することが困難である。

Ⅲ-2. せん妄の診断

術後中枢神経系の合併症のうち、最も頻度が高いのがせん妄である。せん妄は急激に生じる意識障害を中心とした精神神経症状をきたす病態であり、精神医学領域の定義では急性病態に伴う脳の機能不全とされている（表 1）。

【表 1】せん妄の定義

せん妄	急激に生じる意識障害を中心とした精神神経症状をきたす病態であり、精神医学領域の定義では急性病態に伴う脳の機能不全のこと
-----	---

米国精神医学会治療ガイドライン 2000 年（日本精神神経学会訳）

報告によって異なるが術後 50%以上の患者でせん妄が発生しており、集中治療（ICU：intensive care unit）領域に限るとさらに術後せん妄の発生率は高いとする報告もある [2,3]。しかし、せん妄に実際に直面する場面の多いはずの術後重症患者を診断する機会が多い ICU 専門医師でもせん妄の検出率は低いことが報告されており（感度：29%）、一般臨床において見逃される場面が多いことが問題となっている[4]。このような術後せん妄の検出感度が低い原因として、せん妄の種類によって症状が異なることが挙げられる（表 2）。術後せん妄患者は通常、無気力や不注意、低活動、過覚醒、興奮や暴力行為に至るまで様々な臨床症状を示すが、特に興奮等の過活動症状の発現時には点滴抜去やベッドからの転倒など医療介入を困難にするため、医療者が積極的に過活動型せん妄を認識する傾向にある。しかし、せん妄にはこのような過活動型の他に、低活動型と混合型が存在する。前述の通り臨床現場において過活動型では診療行為の提供、継続が困難となるため容易に検出されるが、せん妄のうち大部分をしめる

低活動型の症状は日中の低活動と傾眠傾向、注意障害などで、過活動型せん妄とは異なり医療者の立場から患者管理の上で問題となるような目立った行動はないため、せん妄状態であることが認識されていない場合がある。その結果、呼吸・循環などの生命危機に直結する身体的要因の管理に医療資源が集中的に投入されている ICU においては 75%が見逃されている可能性がある」と指摘する研究もある[5]。

【表 2】せん妄の分類

分類	症状	ICU における発生率
過活動型	運動活動性の量的増加。活動性の制御喪失。 不穏や徘徊などの問題行動として発見される。	1.4%
低活動型	混乱と鎮静が中核症状となる。活動量・行動速度・活動認識の低下。 無気力や覚醒低下など症状に乏しいため見逃されやすい。	67.6%
混合型	上記症状が混在する。 日毎に症状が変化する場合もあれば、日内変動する場合もある。	31.1%

Arch Surg 2011; 146: 295-300 参照

III-3. せん妄発症によるリスク

術後せん妄発生の有無は、挿管期間や ICU 滞在期間延長などの臨床リスク上昇と共に、有意に術後死亡率を上げると報告されている[6,7]。死亡率上昇の原因

としては、せん妄を発症するほどの原病自体の重症度が高いことやせん妄により日常生活動作（ADL：activities of daily living）が下がることが影響していると考えられている。また、せん妄は臨床リスクに加え医療経済面でも影響が大きく、せん妄発症の有無で様々な医療コストが増大する。さらに、せん妄の重症度が増すほどかかる総医療コストが増えていくことが報告された[3]。せん妄の重症度に関する研究では、臨床リスクについて、せん妄発症の有無だけでなくせん妄持続期間が長くなれば長くなるほど、すなわちせん妄の重症度が上がるほど死亡率が上がることも報告されている[8]。したがってせん妄発症の診断と重症度の評価は重要であり、せん妄を早期発見・早期治療し、早い段階で症状を抑えることで重症化させないようにすることが必要である。しかし、せん妄は精神症状とされていたため客観的かつ定量的な診断法がなく、現状では質問紙（CUM-ICU：the Confusion Assessment Method for the ICU や ISDSC：Intensive Care Delirium Screening Checklist など）を用いた診断に頼らざるを得ない。そのため、評価者による診断のばらつきが必ず存在してしまう。したがって、せん妄の治療方法や予防薬を研究する手段としても、診断および重症度に応じたバイオマーカーが求められる。

これまでせん妄は全身性の急性病態に併発する一時的な脳の機能障害とされており、ごく短期間に生じるものと考えられていた。しかし、2013年に発表さ

れた論文[9]では、せん妄を経験した患者ではせん妄や急性病態が治癒した後も術後長期にわたり認知機能が低下していることが報告された。さらに必ずしもせん妄発症と関連づけられてはいないが、術後長期にわたり認知機能障害を起こした患者において脳の解剖学的変化（皮質灰白質および海馬の萎縮および側脳室拡大）が認められる[10,11]。

Ⅲ-4. せん妄の治療

せん妄は急性病態（疾患）誘発性の症候群であるため、せん妄の発症と重症化を抑制しせん妄期間を短縮するためには原因となる急性病態に対する迅速な治療が極めて重要である。ただし、急性病態の治療のために使用される医原性因子（鎮静薬およびオピオイドへの曝露など）や環境的因子（集中治療室の使用や長時間の身体拘束または不動化など）もせん妄の悪化に寄与する可能性があるため、急性病態に対する治療法のうち回避可能な危険因子について評価を行い可能な限り排除することが必要である。その上で、せん妄を発症した患者に対しては、現在は外科医や集中治療医のほとんどがハロペリドールをはじめとする抗精神病薬を使用している。しかし、せん妄の管理における抗精神病薬については、十分な統計学的検出力を備えた二重盲検ランダム化プラセボ対照試験による有効性および安全性の証明がなされていない。現在、最も新しいガ

イドライン[12]ではむしろ抗精神病薬の使用は推奨されておらず、さらには、心電図でQT間隔延長が認められている患者やQT間隔の延長を誘導しうる可能性がある薬剤を投与中の患者、QT間隔延長の既往歴のある患者等では抗精神病薬による心不整脈（Torsades de pointes）のリスクを考慮し、せん妄発症時においても抗精神病薬の使用を控えるように推奨されている。つまり、せん妄治療は原疾患治療に加え、適切な早期の診断と早期の不動化の解除 [13,14]のみしかエビデンスのある治療介入はなく、せん妄に対する薬物療法に関しては有用性を示す薬剤の報告はいくつかあるもののデータが十分に集められておらず明確な結論が導き出せないのが現状である。

III-5. せん妄に対するバイオマーカーの検討

ここまでせん妄の実臨床における臨床リスクについて述べてきたが、その診断と重症度評価において有用なバイオマーカーがない。このため、せん妄の的確な評価が依然としてなされておらず、結果的にせん妄の病態生理が明らかにされていない。これまでせん妄の病態生理として提案されている有力な仮説には神経伝達物質[アセチルコリンやセロトニン、ドーパミン、γアミノ酪酸（GABA : gamma-amino-butyric acid）]の過剰産生や欠乏が引き起こされて起きるとするもの [15]と全身性および中枢神経系内の炎症反応による炎症性サイト

カイン[インターロイキン (IL : interleukin) -1, IL-6, インターフェロン, 腫瘍壊死因子 (TNF- α : tumor necrosis factor-alpha)]が間接的もしくは直接的に精神神経機能に作用するもの [16,17]が知られている。これらの2つの仮説のいずれもせん妄の病態生理として提案されているが、2者のうちいずれが有力であるとした決着は付いておらず、動物実験ではそれぞれ単独ではなく相互に作用しているという報告もなされている [18]。ただし、術後せん妄に関して国際標準となる動物モデル自体が確定しておらず、このこともせん妄の病態解明が遅れている原因となっている。

臨床的には、せん妄患者を対象とした機序解明と客観的評価の試みが行われている。具体的には、せん妄に対しいくつかの神経系に関するバイオマーカーが既に調査されている (表 3)。せん妄は、敗血症やがん、手術後のような全身性の炎症負荷が高い状態で発症リスクが高いことに基づき、炎症性サイトカインをマーカーとして調査した研究では、IL-6 と IL-8 について、血清中の検出カットオフ値未満かそれ以上かで 2 群に分類した場合にせん妄の発症との関連が示されている[19]。しかしながら、これらの炎症性サイトカインについてはせん妄の発症とは関連がないとする否定的な報告もあり、せん妄の重症度との関連性も明確ではない[20]。つまり、炎症反応に関しては、炎症が強い急性病態であればせん妄が起きやすい可能性は高いと臨床的に考えられているものの、せん

妄の原因として炎症反応だけで一元的に説明することができないと言える。精神神経機能に着目したせん妄のバイオマーカー評価では、例えば、せん妄がコリン作動性欠乏状態を表すという仮説に基づき、血清中の抗コリン活性を測定するために開発された血清抗コリン活動性（SAA：serum anticholinergic activity）を計測した報告では、せん妄の発症だけでなく脳波パラメーターとも関連が示されなかった[21, 22]。

この他、神経損傷の重症度の客観的なバイオマーカーとしての脳脊髄液もしくは血液中でのいくつかの神経タンパク質での報告がある。リポ蛋白のうち中枢神経系での脂質の運搬や組織の修復・再生に関与する Apo-E (Apolipoprotein E) では、遺伝子マーカーとして Apo-E4 allele を持つ患者がせん妄発症との関連が高いことが明らかにされているが、これはせん妄発症時の診断ではなく発症リスク（推定値）が示されるに過ぎず、せん妄を実際に発症した際の早期診断や重症度評価に対する有用性は示されていない[23]。神経損傷の重症度を評価できせん妄発症を診断する可能性が期待される代表的なものとして、S100 β タンパクと神経特異エノラーゼ（NSE：neuron-specific enolase）が注目された（図3参照）。アストロサイト活性化の指標である S100 β は髄液中に比べると血清中での安定性が低く、正確な判断には髄液値の測定も必要なるため簡便ではなく[24]、また解剖学的損傷を伴わない血液脳関門の機能異常でも血清中に検出されてし

まい、そのため髄液中にくらべ血清 S100 β のせん妄バイオマーカーとしての有用性は否定的な論文が多い[25]。NSE は神経細胞のみに存在する解糖酵素で、神経細胞障害のマーカーである。血清中の安定性は S100 β より高いが、せん妄に関する研究では NSE とせん妄には関連がなかったとの結果が複数報告されており[26,27,28]、頭部外傷や脳卒中における NSE の臨床的有用性を示す研究に比べるとせん妄診断に対する臨床現場での期待は非常に低いとされている。

このように、いずれの神経タンパク質マーカーは術後せん妄の評価として用いられているものの、一貫した結果が得られておらず臨床使用に対する妥当性には疑問の余地があると言える。したがって、術後せん妄患者の急性期臨床評価、さらには長期的な経過での脳萎縮やそれに関連した認知機能障害を定量的に評価するためには、これら以外のバイオマーカーが求められる。

【表 3】 以前に検討されたバイオマーカー

マーカー	特徴	せん妄評価の臨床的有用性	問題点
SAA	血清中の抗コリン活性を測定するために開発された	×	せん妄の有無と相関なし
CRP	炎症や組織細胞の破壊が起こると血清中に増加するタンパク質	△～×	論文により意見が分かれる。IL-6, 8よりエビデンス低い。
IL-6 IL-8	いずれも炎症性サイトカインであり、全身炎症の重症度を示す。IL-6：マクロファージを刺激。IL-8：好中球の走化性を誘導。	○～△	論文により意見が分かれる。診断以外に、重症度に関する研究がない。
IGF-1	神経細胞の成長・発達やDNA合成を調節。	○	栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病で偽陰性
S100β	カルシウム結合能を有する神経系特異発現因子、アストロサイト活性化の指標	△	髄液に比べ血清中は安定性が低い
NSE	神経細胞内のみ存在する酵素で、神経細胞傷害のマーカー	×	せん妄の有無と相関なし

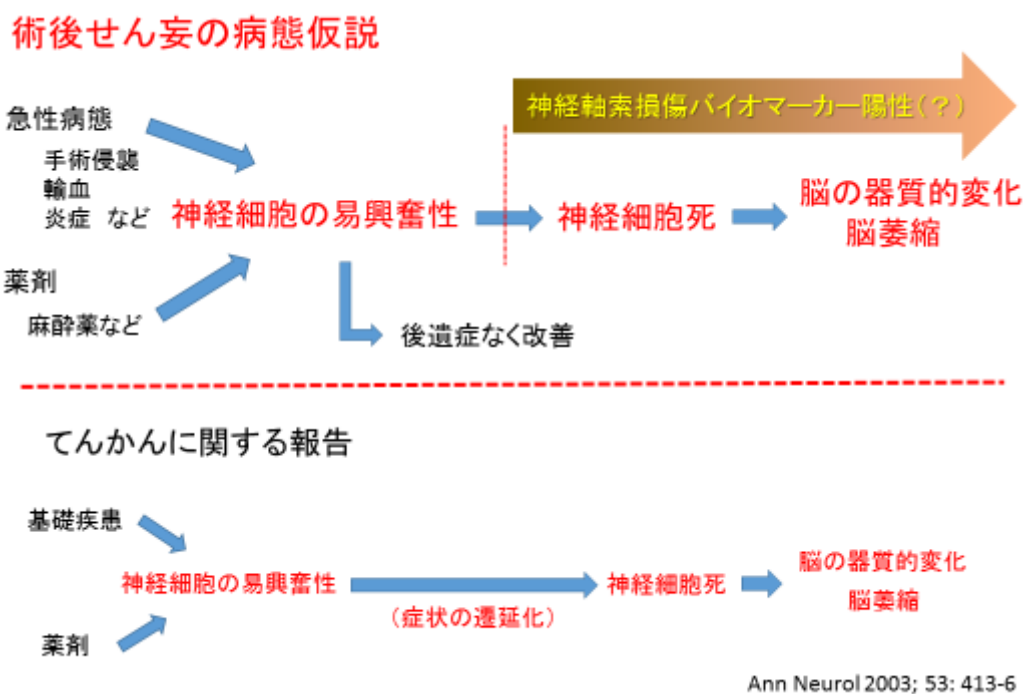
Ⅲ-6. せん妄の病態と進展に関する我々の仮説

これまでせん妄は全身性の急性病態に併発する一時的な脳の機能障害とされており、ごく短期間に生じるものと考えられていた。しかし前述したように、せん妄の有無はせん妄や急性病態が治癒した後も術後長期にわたって認知機能の低下と関連するとともに、必ずしもせん妄との関連が示されていないが術後認知機能を呈した患者は術後長期間経過した後に脳の解剖学的萎縮性変化が認められている。このような臨床経過はてんかんの重責発作の遷延化による神経解剖学的ダメージの顕在化の経過と類似していると考えられる。てんかんは神経機能的疾患であるが、基礎疾患としてのてんかん（痙攣）や痙攣誘発性の薬剤により神経の易興奮性が引き起こされ、神経細胞の過剰興奮が遷延し、痙攣が臨床経過の上で繰り返し起こると、やがて神経細胞死が生じ脳萎縮のような器質的变化が現れる。このようなてんかんに対して考えられている病態と進展の機序を参照し、我々は術後せん妄の病態と進展に対しても、全身性の急性病態や麻酔薬などにより神経細胞の易興奮性が惹起され、神経細胞の過剰興奮の遷延化により神経細胞死に至り脳の器質的变化・脳萎縮が起こるといった仮説を考えた。一般的には、せん妄患者の多くは急性病態の改善とともに精神神経機能の異常も後遺症なく改善するが、神経細胞の過剰興奮が遷延化した一部の患者でこのような不可逆的な進行に至ると考えた(図1参照)。この仮説に基づき、

我々が研究している神経軸索損傷バイオマーカーがせん妄に対して有用であるかを検証することとした。

【図 1】

我々の想定した術後せん妄の病態仮説



Ⅲ-7. リン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) の中枢神経系障害の評価について

リン酸化ニューロフィラメントは有髄軸索神経線維の主要な細胞骨格成分であり、成熟したフィラメントを形成するために構造化されていない短い N 末端

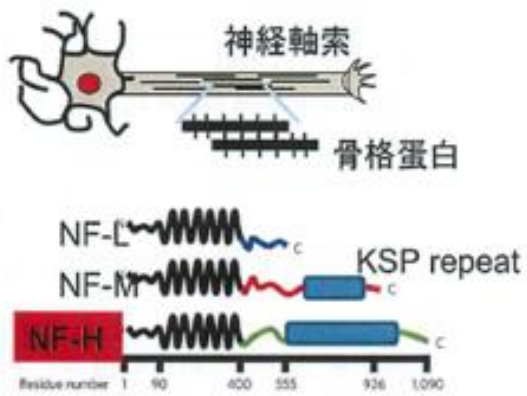
と構造化されていない長い C 末端を持っている。この C 末端までの長さにより NF-L (low), NF-M (medium), NF-H (heavy/high) の 3 種類のサブユニットが存在し、これらのリン酸化ニューロフィラメントは神経線維内の分子が長軸方向には揃っているが近接分子同士は三次元的に不均一な配列となった液晶状のネットワークを形成することで神経細胞間の構造的安定性に重要な役割を示している[29]。pNF-H の分子量は 117kDa で比較的小さいため血液-脳関門を通過する性質を有しているが、神経軸索の主要な構造タンパク質であり、通常は神経組織内にのみ含まれているため血液中には存在しない。ただし、脊髄損傷で検討された研究では、神経損傷に伴って pNF-H が脳脊髄液中に放出され、それが血液-脳 (脊髄) 関門を通過して血液中で検出されるようになる。さらに、pNF-H は lysine-serine-proline (KSP) の繰り返し配列を有しているため抗原性が高い上に、軸索特異的にセリン残基がリン酸化されており、他のサブタイプに比べたんぱく質分解酵素 (protease) の影響を受けにくいという特徴を有しており、血液中でも神経損傷後 6~96 時間以上、安定的に計測できる。これは、前述の S-100 β と NSE はいずれも神経損傷後 6 時間でピークレベルに達し、24 時間後にはベースラインに戻るとされているのに対して、pNF-H は血清中での安定性が極めて高いと言える。さらに、画像診断による脊髄損傷の程度と pNF-H の血中濃度は相関しており、中枢神経系の器質的ダメージを定量的に血液検査によって評

価することができる [30,31,32]。脊髄損傷以外に、CNS 損傷と関連のある様々な病態の患者において血清中 pNF-H の増加が確認されている。発症時点から解剖学的中枢神経系のダメージを伴っているような脊髄損傷や頭部（脳）外傷以外に、多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患に加えて[33,34]、遷延性の熱性痙攣や Alzheimer 病においても血清 pNF-H が陽性となることが示されている[35,36]。また、近年、がん化学療法後に認知機能低下が生じる chemobrain と呼ばれる化学療法誘発性認知機能障害の存在が注目されるようになってきているが、化学療法施行終了後 6 ヶ月時点で脳萎縮が起きていることが示されており、我々の研究グループは pNF-H が化学療法施行中から陽性となることを明らかにし、脳解剖学的ダメージの完成（萎縮）前からその異常を検出できる可能性を示した[37]。pNF-H は末梢神経の障害ではほとんど上昇せず、前述の化学療法後患者における末梢神経障害では上昇を認めていない。また、NSE の様に癌で pNF-H が上昇するという報告もない。

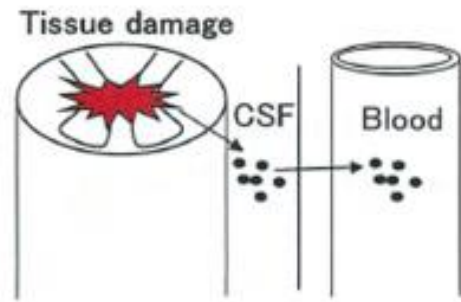
我々は pNF-H は術後せん妄においても脳器質的ダメージの診断と定量的評価のマーカーとして臨床的に有効である可能性を考え、pNF-H の潜在的役割を評価するために本研究を行った。

【図 2】リン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H: phosphorylated neurofilament

heavy subunit) の構造



脊髓損傷: 臨床患者、動物モデル

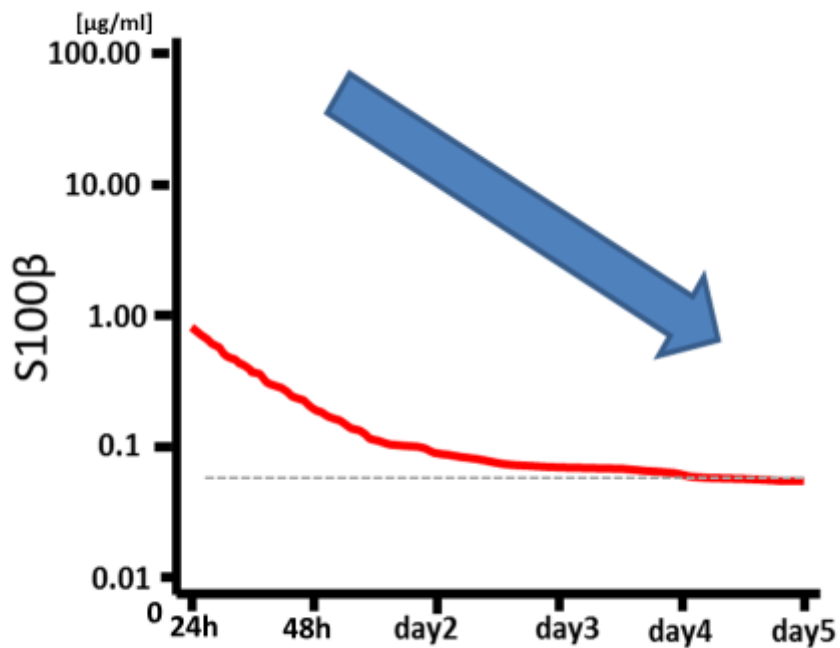


Nature Materials 2010; 9; 40-46

【図 3】 各バイオマーカーの血液中血行動態：頭部外傷患者

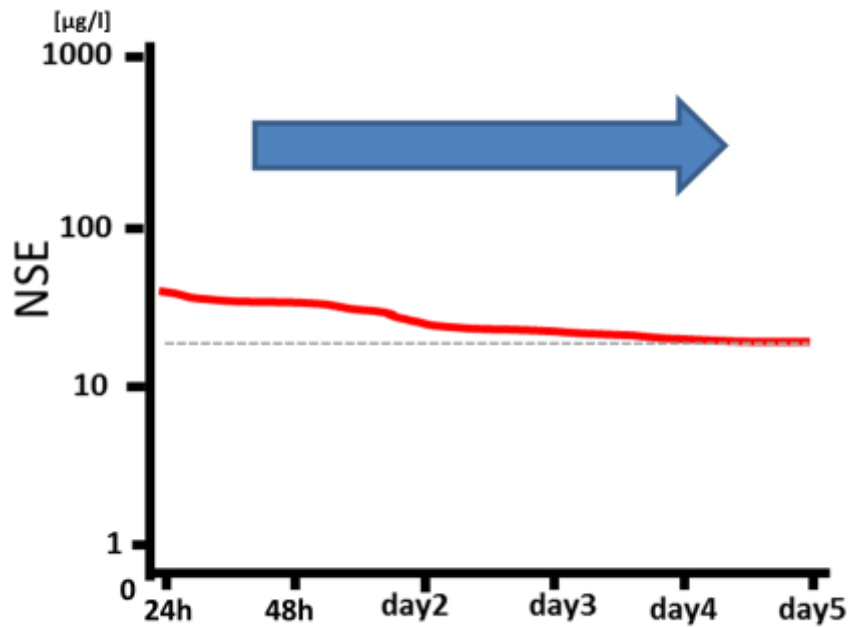
(Acta Neurochir 2012 154: 93-103 を参照してモデル化)

A. S-100 β タンパク



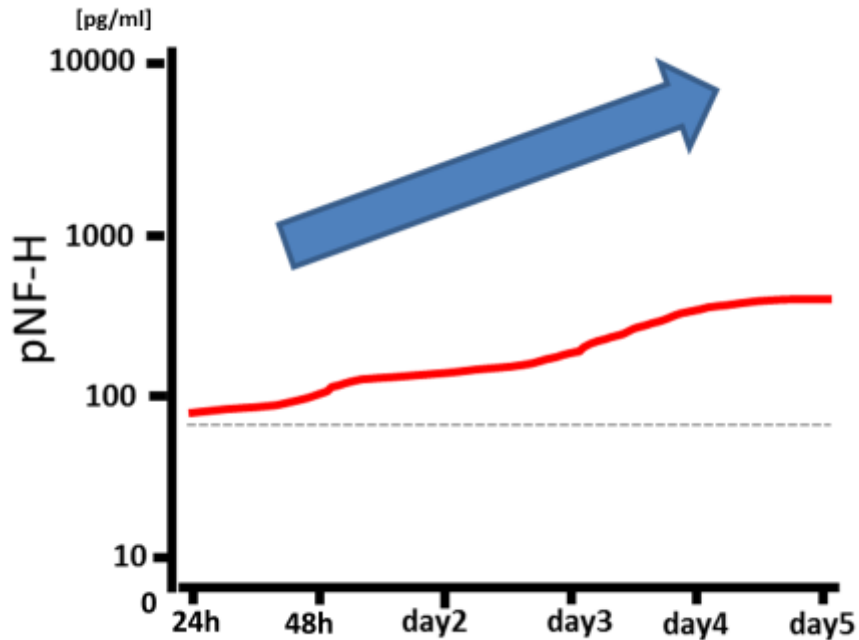
S-100 β はカルシウム結合能を有する神経系特異発現因子であり、アストロサイト活性化を示すため、二次性神経細胞障害と関連した神経炎症反応の程度を反映する。生物学的半減期は 2 時間とされている。脊髄損傷における報告では 6 時間後にピークレベルに達し、24 時間後にベースラインに戻るとされている。

B. NSE : Neuron-specific enolase



神経細胞内のみ存在する 78kDa の分子量を持つ解糖酵素で、神経細胞傷害のマーカーとされる。頭部外傷患者における報告では S-100 β より長期に計測されたが、脊髄損傷症例での報告では S-100 β と同様に 6 時間後にピークレベルに達し、24 時間後にベースラインに戻るとされている。

C. pNF-H : Phosphorylated neurofilament heavy subunit



脊髄損傷後例では6時間から検出され、12時間後から96時間後まで上昇し、数日かけてプラトーになる。現状の計測系では検出できるようになるまでの時間経過は S-100 β や NSE に比べ遅いが、臨床的には発症から数日間の経時的な変化を測定できることが望ましく、また S-100 β や NSE は重症度との相関が不明瞭で多発外傷などでは偽陽性となることが知られておいため、pNF-H は S-100 β や NSE に比較して脳損傷時のバイオマーカーとして有用性が期待されている。

Ⅲ-8 背景のまとめ

我々が考えるせん妄研究の問題点をまとめると、せん妄は臨床予後や医療経済の面で大きな課題があるものの現在の診断・評価法ではせん妄を早期診断し継続的に重症度をモニタリングすることは困難であると言える。そのため我々はせん妄を定量的に評価する検査法を開発することは臨床的意義が高いと考えた。我々が仮説として提案したせん妄の臨床病態モデルでも述べたように、術後せん妄患者では脳の解剖学的変化である脳萎縮との関連性が推測でき、せん妄における神経軸索損傷の可能性が示唆された。そこで神経軸索損傷のバイオマーカーとして知られるリン酸化ニューロフィラメント(pNF-H)のせん妄診断と重症度評価における臨床的意義をパイロット研究として検討した。

IV. 対象と方法

IV-1. 研究計画

この臨床研究は、2013年7月23日から2015年2月31日にかけて東京大学医学部附属病院とさいたま赤十字病院の二施設で行った。両院の倫理審査委員会において、研究開始前に臨床研究プロトコールに関して倫理的配慮とその妥当性が審査され承認されている。また、全ての患者に対して、手術前に試験参加とプロトコールについてインフォームドコンセントを受け、文書での同意を得た。この研究は、大学医療情報ネットワークに登録されている（UMIN トライアル ID : UMIN000010329）。

IV-2. 研究対象

全身麻酔下でがんの手術を予定されている65歳以上の高齢者を研究対象とした。術後せん妄の発症リスク因子として高齢が既に知られている[38]ため、今回は65歳以上の患者を研究対象とした。患者の全身状態はアメリカ麻酔科学会（ASA）分類で1もしくは2、3であった。

【表 4】全身麻酔を受ける患者の術前全身状態に関するアメリカ麻酔科学会 (ASA) 分類

ASA I度	手術対象となる疾患以外に、全身的に疾患がない。
II度	軽度ないし中等度の全身疾患を有する。
III度	重篤の全身疾患を有する。
IV度	重篤な全身疾患を有して、生命の危険な状態。
V度	死に至る状態で、24時間以内の生存の可能性はほとんどない。

せん妄に対して予防・治療効果が報告されている抗精神病薬[39]を術前に服用している患者はいなかった。また、術前に明らかな認知機能障害がある症例や、脳脊髄に器質的な病変が存在する症例は対象から除外した。また、がん手術において直接的な神経破壊を引き起こすような脳および脊髄への侵襲が加わる術式が予定されている場合や、急激な血行動態の変化により脳や脊髄の虚血を起こす可能性が高いと考えられる体外循環や人工心肺を用いた術式が予定されている症例は除外した。

全身麻酔下でのがん手術患者以外に、血清 pNF-H の血行動態や術後せん妄と関連を補助するため、我々の研究グループが既に行った脊椎手術症例[40]を比

較対象として加えた。これらの患者は頚椎症性脊髄症およびその頚椎手術による pNF-H の血行動態を評価していたが、我々は診療録を後ろ向きに調査することによって術後せん妄の発症を評価した。

また、せん妄発症患者のうちハロペリドールが使用されたかどうか、また使用された時機と 2 回の pNF-H 測定と関係性についても確認し解析に加えた。

IV-3. 患者評価

がん手術後 1 週間の期間について、主治医や看護師が通常の病棟ラウンド中に、以下に記したせん妄関連症状の存在を一日に三回評価し、また、せん妄の可能性のある患者については適宜、臨床的観察を追加した。

- (i) 時間や場所や人物を正確に認識できていないような言動や行動。
- (ii) 不眠、昼間の眠気、および昼夜逆転。
- (iii) 落ち着きのなさや興奮、神経過敏、易刺激性、混乱。
- (iv) 不適切な行動（術後にベッドから出る、チューブ等を引き抜くなど）。
- (v) 不適切な意思疎通（支離滅裂、無意味や理解不能な内容）。
- (vi) 幻覚、幻聴。

さらに、これらの症状から術後せん妄が疑われた症例では、調査者がせん妄評価ツール（CAM-ICU : the Confusion Assessment Method for the ICU : 図 4）を用

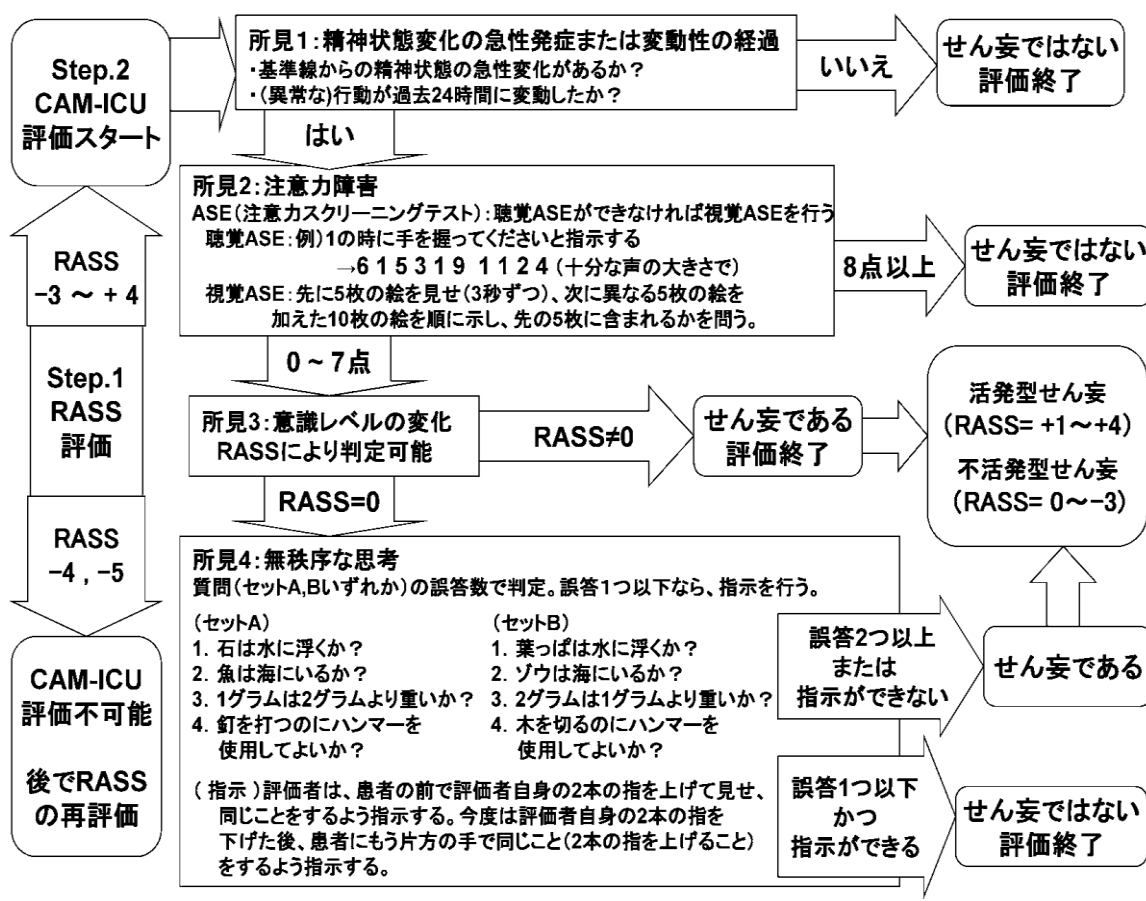
いて診断した。CAM-ICU[41]は、術後や集中治療におけるせん妄を診断するために多くの研究で最も頻用されている評価ツールの一つである。CAM-ICUによるせん妄の診断直後(診断後の日勤帯で採血を行った)と初回の採血から48時間後の2時点で血液サンプルを採取し、同時にせん妄重症度評価尺度(MDAS: the Memorial Delirium Assessment Scale: 図5)を用いて評価を行った[42]。CAM-ICUは評価者を特定の評価者のみに限定していないが、MDASでの評価は評価者によるばらつきをなくす目的で同一評価者が評価した。また、背景でも示した通りに脊髄損傷症例においてpNF-Hは主に12時間後から出現し96時間まで上昇したことから、pNF-Hの測定許容幅をその間に設定し、pNF-Hの測定をせん妄発症直後と発症48時間後の2時点で行なった。pNF-Hの計測は、採取した血液サンプルから遠心分離により血清を分離し、分析前に3倍に希釈した後にHuman Phosphorylated Neurofilament H ELISA (BioVendor 社, Modrice, Czech Republic)を用いたELISA法で行った。このプロトコールではpNF-H値は70.5 pg/mlが測定最小感度であり、70.5 pg/mlを超えた場合に陽性と定義した。

せん妄以外には、診療録から以下の周術期のパラメータを抽出した。せん妄の発症には手術侵襲が関連すると考えられていることからその指標として(I)手術時間と(II)血液喪失量と輸血量を調査した。また、せん妄は感染など全身炎症と関連することから(III)最大白血球数と反応性タンパク質(CRP:

C-reactive protein) レベルを調査した。さらに、(IV) 入院期間を臨床転帰の尺度として記録した。ハロペリドールの投与方法に関しては基準を設けず主治医の臨床判断に一任し、その投与タイミングや量、回数について臨床パラメーターとして記録した。

【図4】せん妄スクリーニングツール（本研究では日本語版を使用）

CAM-ICU : Confusion Assessment Method for the intensive care unit



CAM-ICUはRichmond Agitation- Sedation Scale (RASS)を用いた意識(鎮静)評価とせん妄評価の2段階での評価を行う。RASS-4より高い意識状態で評価対象となり、精神状態変化の急性発症または変動性(所見1)、注意力欠如(所見2)、無秩序な思考(所見3)、意識レベルの変化(所見4)のうち所見1+2+3(または+所見4)でせん妄と診断される。感度0.80 特異度0.96とISDSCより感度特異度ともに高く、1回の評価のみで適時的にせん妄評価が可能。

【図 5】せん妄重症度評価ツール（本研究では日本語版を使用）

MDAS : Memorial delirium assessment scale 日本語版

Gen Hosp Psychiatry 2001; 23: 36-40

臨床的せん妄重症度を評価するツール。30 点満点中 10 点以上でせん妄と診断。

診断の特異度は低い、重症度と臨床予後には相関がある。

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

Breitbart W et al. J Pain Symptom Manage 13:128-37, 1997

Matsuoka Y et al. Gen Hosp Psychiatry 23:36-40, 2001

検査日： 年 月 日 時 分

検査者： _____

氏名： _____ 歳 男・女

合計点： _____

◆ 検者は患者の現時点での周囲とのやりとり、あるいは過去数時間にわたる患者の行動や体験に基づいて、以下にあげるせん妄の重症度を評価する。

①意識障害 現時点の周囲（検者、室内にいる他の人やもの）に対する覚醒度および周囲とのやりとりを評価する（例えば患者に周囲の状況を説明するように求めてみる）。

□ 0 : なし 患者は言われなくても周囲の状況を十分に把握しており、適切なやりとりができる。

□ 1 : 軽度 患者は周囲の状況の内いくつか把握していない点がある。もしくは自然に検者と適切なやりとりができない。強い刺激を与えると完全に覚醒し、適切なやりとりができる。面接は長引くが、ひどく中断することはない。

□ 2 : 中等度 患者は周囲の状況の内いくつかのことについてあるいは全く把握していない。もしくは自発的には検者と適切なやりとりができない。強い刺激を与えても完全には覚醒せず、適切なやりとりができない。面接は長引くが、ひどく中断することはない。

□ 3 : 重度 患者は周囲の状況について全く把握しておらず、検者との自発的なやりとりもないし、検者に気づくこともなく、最大の刺激を与えても面接は困難ないし不可能である。

②見当識障害 見当識に関する以下の 10 項目について質問する

(年・月・日・曜日・季節・何階・病院の名称・区市町村・都道府県・地方)

- 0：なし 正答9～10項目
- 1：軽度 正答7～8項目
- 2：中等度 正答5～6項目
- 3：重度 正答4項目以下

③短期記憶障害 検者は3つの単語（例えば「りんご・テーブル・明日」「空・タバコ・正義」）を一個ずつ言う。その後、患者に繰り返させ、別の課題を経て約5分後に再度復唱させる。

- 0：なし 3単語の即時再生と遅延再生が可能
- 1：軽度 3単語の即時再生は可能だが、1単語だけ遅延再生が不可能
- 2：中等度 3単語の即時再生は可能だが、2～3単語の遅延再生が不可能
- 3：重度 1単語以上の即時再生が不可能

④順唱、逆唱の障害 まず3数字の順唱、次に4数字、5数字の順唱、続いて3数字、4数字の逆唱を行う。ただし、正答できた場合のみ次の段階に進むこと（例えば「6-8-2」「3-5-2-9」「1-7-4-6-3」など）。

- 0：なし 少なくとも5数字の順唱と4数字の逆唱が可能
- 1：軽度 少なくとも5数字の順唱と3数字の逆唱が可能
- 2：中等度 4～5数字の順唱は可能だが、3数字の逆唱は不可能
- 3：重度 3数字の順唱のみ可能

⑤注意の集中と注意の転換の障害 患者の注意力が変動する・話の筋道がそれる・外部からの刺激により注意が散漫になる・課題に夢中になりすぎる、などのために検者が質問を言い換えたり、何度も繰り返す必要があるかどうかによって面接中に評価する。

- 0：なし 上記のいずれも認められない。患者の注意の集中とその転換は正常である。
- 1：軽度 注意力の問題が1～2度生じるが面接が長引くことはない。
- 2：中等度 注意力の問題がしばしば生じ面接は長引くが、ひどく中断することはない。
- 3：重度 注意力の問題が常にあり面接は中断し、困難ないし不可能である。

⑥思考障害まとまりのない、的外れな、支離滅裂な話、あるいは脱線した、迂遠な、誤った論法などによって面接中に評価する。患者に多少複雑な質問をしてみる（例えば「あなたの体は今どういう状態なのか教えてください」）。

- 0：なし 患者の話は理路整然としておりまとまりがある。
- 1：軽度 患者の話についていくのがやや困難である。質問に対する答えはやや的外れであるが、面接が長引くほどではない。
- 2：中等度 解体した思考や話が明らかに存在し、面接は長引くが中断することはない。

□3：重度 解体した思考や話のために、検査が非常に困難ないし不可能である。

⑦知覚障害 面接中、場にそぐわない行動から推測される誤解、錯覚、幻覚。患者自らが認める場合もある。過去数時間ないし前回評価以後の期間において、看護師や家族の話、診療録よりうかがえるそれらの症状も同様に評価する。

□0：なし 誤解、錯覚、幻覚は認めない。

□1：軽度 睡眠に関連した誤認、錯覚、あるいは一過性の幻覚が時折出現するが、場にそぐわない行動は認めない。

□2：中等度 幻覚、頻繁な錯覚が数回出現するが、場にそぐわない行動はわずかで、面接は中断されない。

□3：重度 頻繁で激しい錯覚ないし幻覚があり、場にそぐわない行動が持続するため、面接は中断され、身体的ケアもひどく妨げられる。

⑧妄想

面接中、場にそぐわない行動から推測される妄想を評価する。患者自らが訴える場合もある。過去数時間ないし前回評価以後の期間において、看護師や家族の話、診療録からうかがえるそれらの症状も同様に評価する。

□0：なし 誤った解釈や妄想は認めない。

□1：軽度 誤った解釈や疑念が認められるが、明らかな妄想観念や場にそぐわない行動は認めない。

□2：中等度 患者自らが妄想を認める。場にそぐわない行動が妄想の証拠になることもある。ただし、妄想は面接の中断や身体的ケアの妨げになるほどではなく、その寸前にとどまる。

□3：重度 持続的な激しい妄想を認め、その結果ばにそぐわない行動につながったり、面接が中断されるか、身体的ケアが著しく妨げられる。

⑨精神運動抑制もしくは精神運動興奮 過去数時間にわたる活動性ならびに面接中の活動性について評価し、以下のいずれかに○印をつけること。

a：低活動型 b：過活動型 c：混合型

□0：なし 正常な精神活動

□1：軽度 抑制は動作がやや遅いことからかろうじて気づく程度。興奮はかろうじて気づく程度か、単にじっとしてられないように見えるのみ。

□2：中等度 抑制が明らかに存在し、動作回数の著しい減少や動作の著しい遅延を認める（患者が自発的に動いたり話したりすることはほとんどない）。興奮が明らかに存在し、患者は絶えず動いている。抑制・興奮いずれにおいても結果的には検査に要する時間が長くなる。

□3：重度 抑制は重度。患者は刺激なしには動くことも話すこともしない。緊張病像の場合もある。興奮は重度。患者は絶えず動き、刺激に対して過度に反応し、監視や抑制を必要

とする。検査を完遂することは困難ないし不可能である。

⑩睡眠覚醒リズムの障害適切な時間帯に入眠し、かつ覚醒していただけるかどうかを、面接中の直接観察、ならびに過去数時間ないし前回評価以後の期間における睡眠覚醒リズム障害についての看護者、家族、患者の話、診療録記載によって評価する。ただし朝方に評価する時だけは前夜の観察を参考にする。

- 0：なし 夜間よく眠り、日中も覚醒を維持できる。
- 1：軽度 適切な睡眠・覚醒状態からの軽度の逸脱。夜間の入眠困難と一時的な中途覚醒があり、薬物を内服すれば睡眠は良好となる。日中には時々眠気がある程度、もしくは面接中傾眠ではあるが容易に完全覚醒できる。
- 2：中等度 適切な睡眠・覚醒状態からの中等度の逸脱。夜間、中途覚醒を繰り返し、再入眠しにくい。日中に長い居眠り状態が多い、もしくは面接中傾眠状態で強い刺激を与えないと完全覚醒しない。
- 3：重度 適切な睡眠・覚醒状態からの重度の逸脱。夜間は眠らず、日中はほとんど眠って過ごす。もしくは面接中いかなる刺激を与えても完全覚醒しない。

IV-4 統計解析

がん手術患者は、pNF-H を計測した 2 時点のうちいずれかの一時点でも pNF-H が陽性になった患者を血清 pNF-H 陽性群とし、2 時点のいずれでも pNF-H が陰性であった患者を陰性群として 2 群に分類した。各群の人口統計学的特性や術期パラメーター、入院期間などの測定値はマンホイットニーU 検定を用いて比較した。また、pNF-H 陽性群について、せん妄診断時と診断後の 48 時間時点での MDAS スコアと pNF-H レベルを、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて比較した。さらに、pNF-H 陽性群における最大 MDAS スコアと最大血清 pNF-H レベルを、ピアソン線形相関検定を用いて分析した。がん術後患者のハロペリドール使用については、ハロペリドールを投与した時機が初回 pNF-H 計測よりも早いか遅いかで 2 群に分類し、各測定値をマンホイットニーU 検定を用いて比較し、pNF-H の増加の有無に関してはカイ二乗検定を用いて比較した。

補助的な検討を加えるための脊椎手術患者は診療録に記載されている臨床症状とハロペリドールの使用により後ろ向きに判断した術後せん妄の発症有無により 2 群に分類し、各群における血清 pNF-H 陽性および陰性患者数を、カイ二乗検定を用いて統計解析した。これらの患者の人口統計学的特性は、マンホイットニーU 検定を用いて術後せん妄を有するがん手術患者と比較した。

全ての統計分析は、JMP Pro ver. 10 (SAS Institute Inc. Cary NC) を用いて行った。

V. 結果

合計 518 名のがん手術予定患者に我々の臨床研究へのインフォームドコンセントを提供し同意を得た。これらのうち、がん開腹手術を受けた 23 名の患者（消化器癌 8 名；肝臓および膵臓癌 8 名；腎および尿管癌 6 名；卵巣癌 1 名）を術後せん妄と診断（表）血清 pNF-H を測定した。65.2%（23 名中 15 名）の患者で血清 pNF-H の増加が観察された。pNF-H 陽性群（n=15）と陰性群（n=8）において、人口統計学的特性や周術期パラメーター、および入院期間に有意差はなかった（図 6A）。せん妄を発症した pNF-H 陽性群 15 名のうち、11 名が発症時と 48 時間後の 2 時点で pNF-H 陽性を示し、3 名は発症時には陰性だが 48 時間後に pNF-H が陽性化した。残りの 1 名では発症時に pNF-H が陽性で、48 時間後に陰性であった。

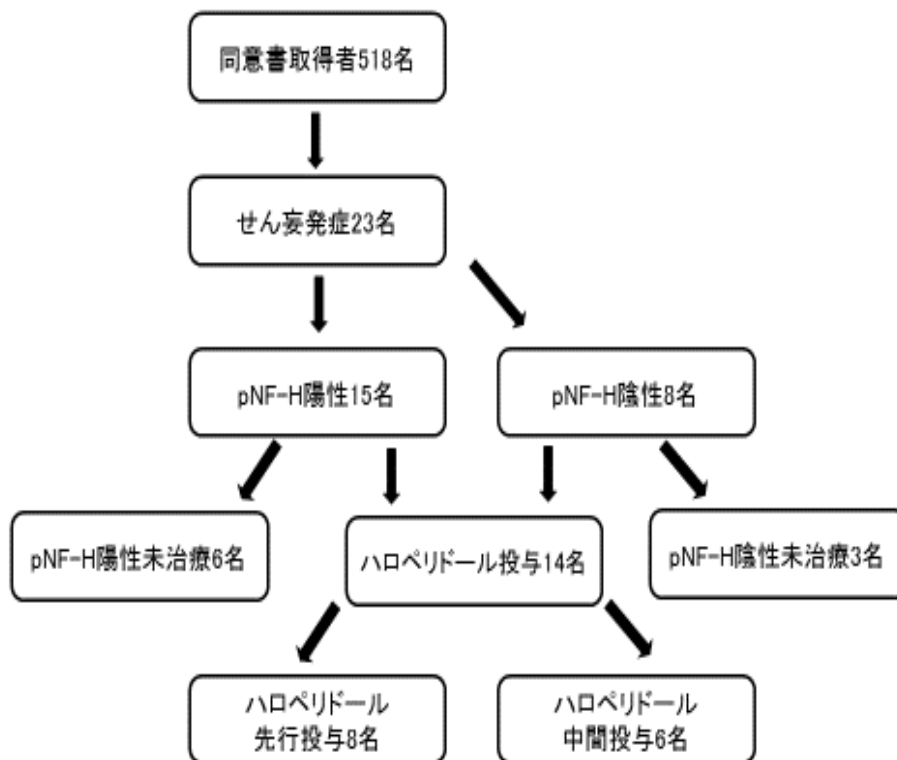
【図 6】

A : 患者背景

	pNF-H Positive (n = 15)	pNF-H Negative (n = 8)	<i>p-value</i>
Sex, male, n (%)	9 (60%)	4 (50%)	0.65
Age, years	78.1 (76.2, 80.1)	74.5 (70.1, 80.0)	0.67
Body mass index, kg.m ⁻²	25.6 (22.9, 28.3)	21.6 (20.2, 22.9)	0.10
Time of surgery, min	456 (391, 521)	360 (299, 420)	0.38
Blood loss, mL	1600 (1009, 2196)	890 (270, 1500)	0.12
Blood transfusion, unit	4.9 (1.8, 8.0)	4.1 (1.0, 7.3)	0.81
White blood cell, μL^{-1}	13000 (11600, 14300)	15200 (12800, 17700)	0.37
C-reactive protein, mg.dL ⁻¹	12.6 (10.8, 14.4)	13.3 (10.4, 16.3)	0.80
Length of stay, days	34.1 (27.6, 40.5)	24.6 (20.4, 28.8)	0.44

主な患者背景に有意差なし。

B：患者フローチャート



【表 5】せん妄患者 23 名内訳

症例	最大 MDAS	最大 pNF-H	疾患	術式	麻酔方法	手術時間[m]	出血量 / 輸血量	ハロペリドール使用	せん妄発症
1	22	113	前立腺癌	ロボット	AOS+IV-PCA	295	900/なし	なし	70h 後
2	24	1440	腓頭部癌	開腹	AOS+epi	513	400/なし	○	51h 後
3	20	124	肝細胞癌	開腹	AOD+epi	817	4720/RCC8FFP8	○	40h 後
4	27	700	肝細胞癌	開腹	AOD+epi	669	1460/なし	○	64h 後
5	20	89.6	上行結腸癌	腹腔鏡	AOD+epi	395	440/なし	○	40h 後
6	23	571	腎腫瘍	開腹	AOD+IV-PCA	188	120/なし	なし	117h 後
7	23	597	肝細胞癌	開腹	AOD+epi	396	1240/なし	○	65h 後
8	28	301	左腎腫瘍	腹腔鏡	AOD+epi	211	220/なし	なし	73h 後
9	24	268	膀胱・尿管癌	開腹	AOD+epi	746	6400/RCC18FFP14	なし	83h 後
10	25	257	S 上結腸癌	腹腔鏡	AOD+epi	250	50/なし	なし	40h 後
11	24	417	肝細胞癌	開腹	AOD+epi	400	1375/なし	なし	41h 後
12	24	289	腓癌	開腹	AOD+epi	710	4030/RCC12FFP10	○	17h 後
13	26	400	下行結腸癌	腹腔鏡	AOD+IV-PCA	232	200/なし	なし	68h 後
14	28	2440	肝細胞癌	開腹	AOD+IV-PCA	408	1750/ FFP4	○	38h 後
15	22	245	転移性肝癌	開腹	AOS+epi	612	730/なし	○	21h 後
16	23	<70.5	前立腺癌	ロボット	AOS+IV-PCA	226	-/なし	○	47h 後
17	21	<70.5	胃癌	開腹	AOS+epi	310	330/RCC2	○	71h 後
18	20	<70.5	直腸癌	ロボット	AOS+epi	533	170/なし	○	114h 後
19	25	<70.5	卵巣腫瘍	開腹	AOD	230	160/なし	○	45h 後
20	18	<70.5	直腸癌	腹腔鏡	AOD+IV-PCA	250	250/なし	なし	96h 後
21	18	<70.5	尿管癌	開腹	AOD+epi	574	3640/RCC8FFP8	なし	18h 後
22	14	<70.5	S 上結腸癌	開腹	AOD+epi	425	2500/RCC9FFP6	なし	137h 後
23	23	<70.5	直腸癌	腹腔鏡	AOD	331	35/なし	○	42h 後

AOS＝吸入麻酔薬であるセボフルレン使用による全身麻酔、AOD＝吸入麻酔薬

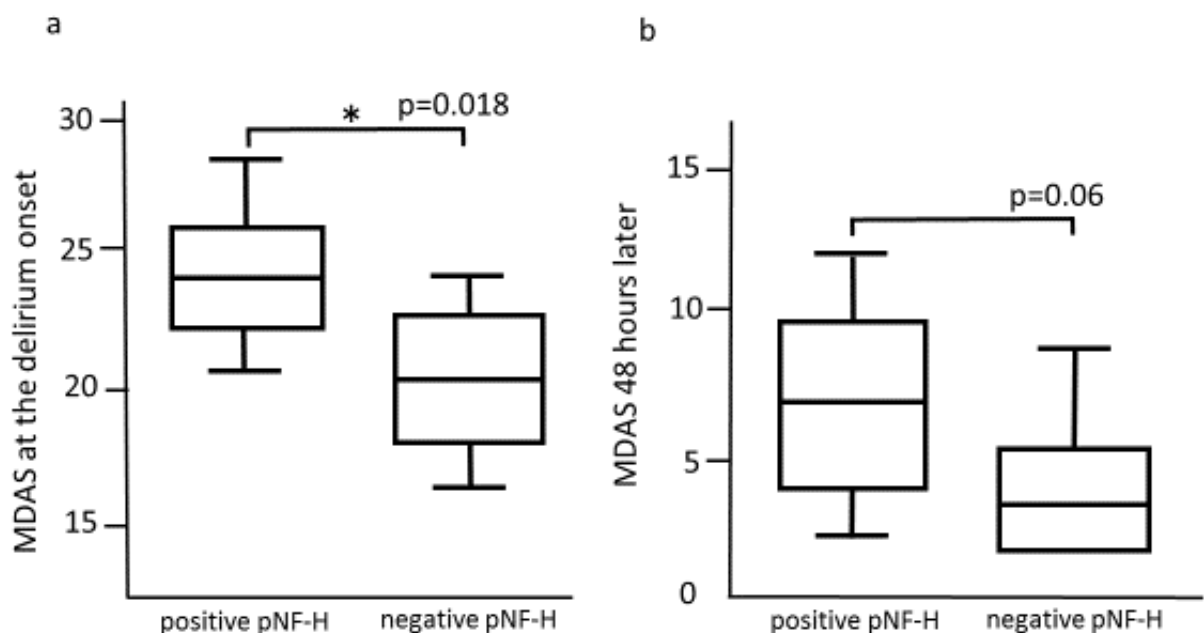
であるデスフルランを使用した全身麻酔、IV-PCA：intravenous patient-controlled

analgesia＝経静脈的に医療用麻薬（主にフェンタニルを使用）を投与する、epi＝

硬膜外麻酔併用。せん妄発症は術後何時間でせん妄発症となったかを記載。

せん妄発症時の MDAS スコアは、pNF-H 陽性群と陰性群の 2 群間で有意差があった [中央値 (25th and 75th percentiles) ; 陽性群 24.0 (23.2, 24.8) , 陰性群 20.3 (18.7, 21.8) ; $p = 0.018$; 図 7a]。せん妄発症 48 時間後の MDAS スコアについて、pNF-H 陽性群で高い傾向があったが 2 群間に有意差はなかった [陽性群 7.3 (6.1, 8.5) , 陰性群 4.5 (3.0, 5.7) ; $p = 0.06$; 図 7b]。pNF-H 陰性群の MDAS スコアを、せん妄発症時と発症から 48 時間で比較すると 48 時間後に減少した [発症時 20.3 (18.7, 21.8) , 48 時間後 4.5 (3.0, 5.7) ; $p < 0.001$]。

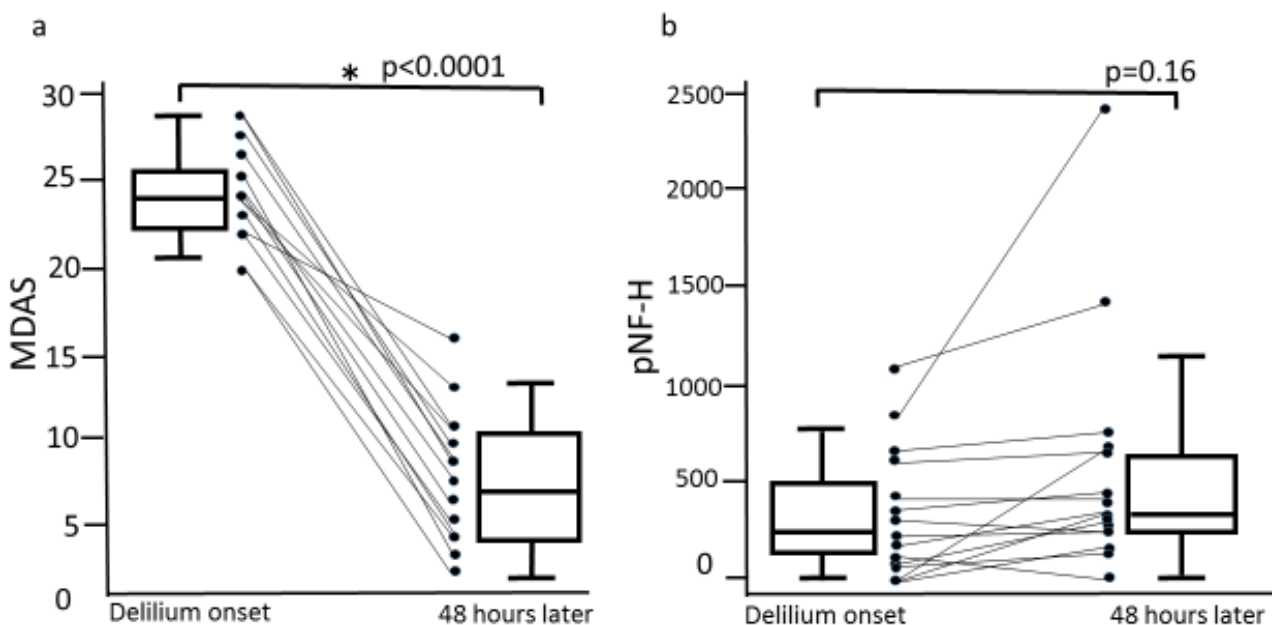
【図 7】せん妄発症時と 48 時間後の pNF-H 値の分布 (Figure 7a,b)



同様に、pNF-H 陽性群においても 48 時間後の MDAS スコアが有意に減少した ($p < 0.0001$; 図 8a)。pNF-H 陽性群での pNF-H 値は 2 時点を比較すると、11 名が増加し、2 名が変化せず、2 名が減少した (図 8b)。

【図 8】pNF-H 陽性群でのせん妄発症時と 48 時間後のせん妄重症度 (MDAS 値)

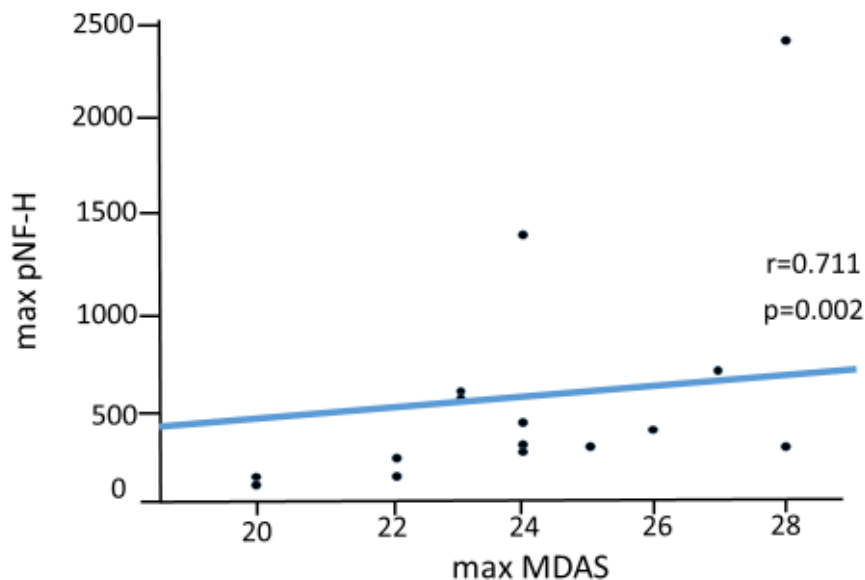
と pNF-H 値の変化 (Figure 8a,b)



pNF-H 最大値と MDAS 最大値の間に線形相関が観察できた ($r = 0.71$, $p = 0.002$; ; 図 9)。

【図 9】

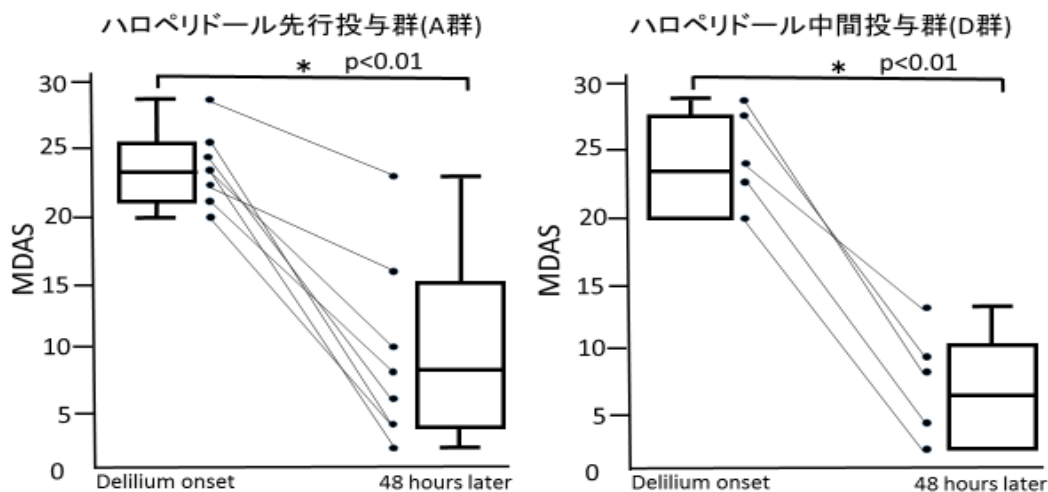
MDAS 最高値と pNF-H 値の相関関係



我々の研究におけるがん手術後せん妄患者研究 23 例のうち、初回 pNF-H 計測よりハロペリドール投与が先行した A 群 (n=8) と、その後の D 群 (n=6) について pNF-H 値の推移と最大値を比較した (マンホイットニー U 検定、カイ二乗検定)。この副次解析によると、A 群では pNF-H の増加例が少ない傾向にあった ($p=0.053$)。

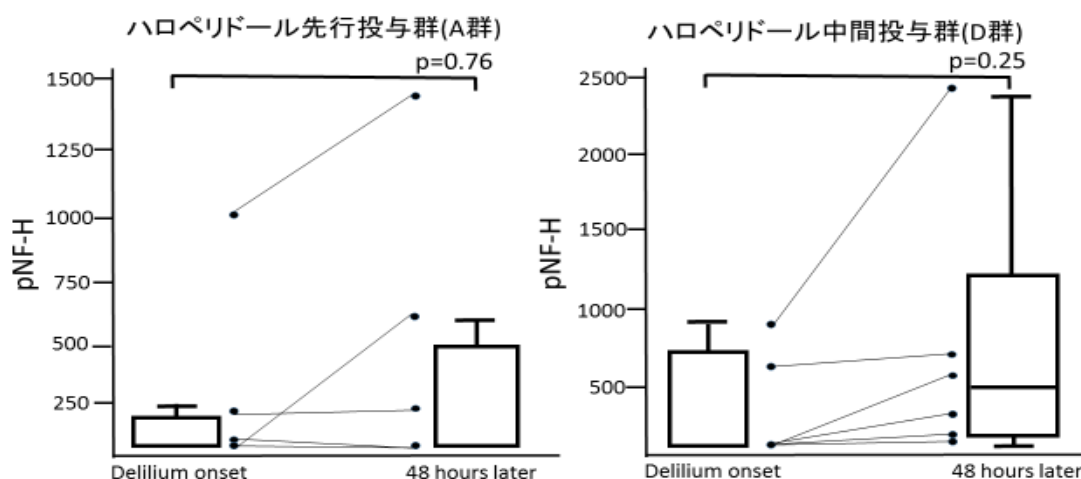
【図 10】 ハロペリドール予備調査結果

1. ハロペリドール投与タイミング各群での MDAS 値の変化



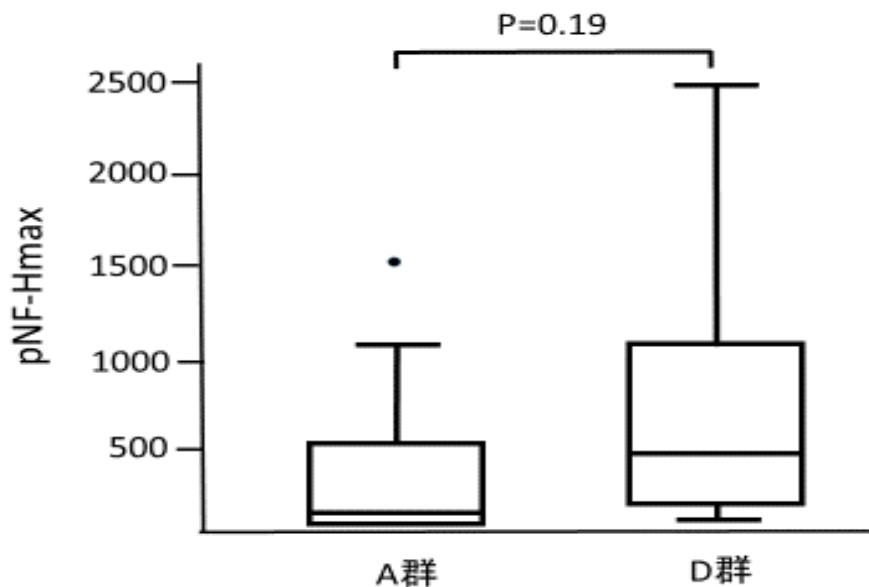
A 群、D 群ともに、2 回目の p NF-H 測定時に全例で臨床的せん妄重症度 (MDAS) は改善した。

2. ハロペリドール投与タイミング各群での pNF-H 値の変化



A 群と D 群のそれぞれで、2 回の p NF-H 測定値に有意差はなかった。

3. ハロペリドール投与タイミングでの最大 pNF-H の比較



患者毎の pNF-H 最大値について、2 群に差はなかった。

4. 2 群間の pNF-H の増加数の比較

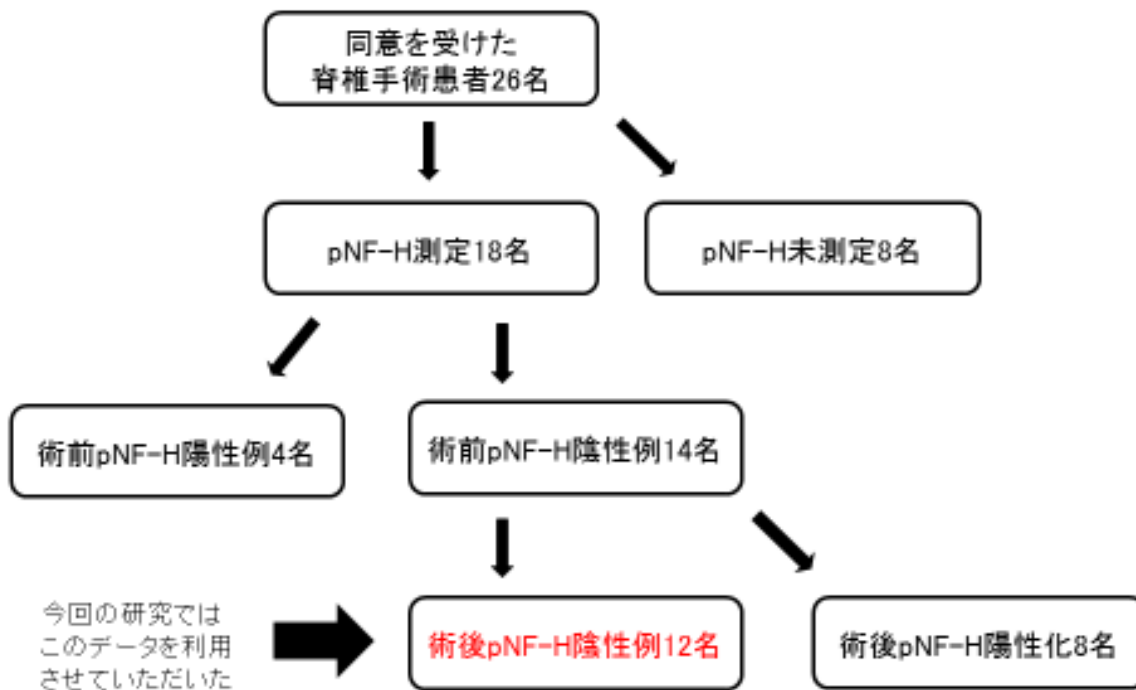
		A 群	D 群
pNF-H 増加	あり	2	5
	なし	6	1

(p=0.053)

A 群では pNF-H の増加例が少ない傾向にあった。

我々の共同研究者が既に実施した脊椎手術患者 26 名のうち術前後に pNF-H が測定されている 18 名の患者の臨床的背景は、がん術後せん妄患者と有意差は無かった [男性 72%, $p = 0.30$; 年齢 66.3 (62.0, 70.6) , $p = 0.06$]。脊椎手術前の血清 pNF-H 陽性は、重度の頸髄障害による歩行障害などの重篤な神経学的症状を有する 4 名にのみ観察され、これらの患者は手術後も pNF-H の陽性が持続した。この 4 名を除く、術前に pNF-H が陰性であった 14 名のうち 2 名は、脊椎術後に陽性となった。この 2 名は術中所見において重度の頸髄圧迫が明らかになり、術後に外科手術に関連した脊髄神経機能低下を示した。重度の脊髄圧迫所見がなく術後に脊髄症を発症していない残りの 12 名が最終的にがん手術患者の比較のために解析され、全ての症例が術前 pNF-H は陰性であった。さらに、脊椎術後 7 日目に血清 pNF-H が計測され、pNF-H は陰性であった。診療録の後ろ向き調査では、これらの 12 名の患者はいずれも臨床上せん妄を疑う症状がなく、尚且つ、手術後 1 週間以内にせん妄治療薬である抗精神病薬の使用はなかった。カイ二乗検定を用いて、脊椎手術患者における pNF-H 陰性と術後せん妄発症がないことには有意な関連性があった ($p < 0.001$)。

【図 11】 整形外科患者フローチャート



VI. 考察

VI-1. 本研究の意義

本研究では血清における神経軸索損傷バイオマーカーpNF-H が臨床的術後せん妄患者の約 2/3 で陽性を示した。この結果は、せん妄が直接的に神経系の解剖学的損傷を伴っていることを示している。また、この神経損傷の程度はせん妄の臨床症状の重症度と有意な相関があり、せん妄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。

VI-2. これまでのせん妄研究と pNF-H の有効性

これまでの研究報告の多くがせん妄はコリン作動系の異常によって引き起こされる神経機能障害による精神神経症状と考えられている[43]。せん妄の患者で EEG による神経細胞の発火パターンで機能的変化を明らかにした報告[44]があるが、EEG は計測と診断に専門的技術の習熟が必要なため、NSCE の鑑別など機能的異常を早期に発見する上で非常に有用ではあるがコメディカルを含めた臨床現場では一般使用できずにいる。

そこで血液学的診断マーカーについての研究がこれまでも行われてきているが、前述した生化学的バイオマーカーはいずれも、せん妄診断に対する感度や特異度における制限があり、また血清中での不安定さから標準化の限界がある

ため多くの臨床現場で広く使用されるような診断および予後予測のための臨床ツールとしては受け入れられていない。我々の本研究では、血清 pNF-H レベルはせん妄の重症度と明らかな相関関係を示していたが、臨床的にせん妄と診断された患者の 65%のみが pNF-H 陽性反応であった。pNF-H 陰性例においてその原因が血清中に pNF-H が漏出しているが定量下限 (70.5 pg / ml) であるため測定できなかったのか、もしくは全く血清中に存在していなかったのかは現時点ではわかっていない。今回のがん患者を対象とした血清学的検査は、術後せん妄を診断した患者のみで実施したため、せん妄未発症例の考察のために脊椎手術患者を設定した。本研究と異なり MDAS を用いて評価を行っていないが臨床所見とせん妄治療薬の使用などからせん妄を判断したうえで、脊椎手術患者の解析からは、術後せん妄を認めなかった全ての患者で血清 pNF-H が陰性であったことを確認した。

我々の共同研究者の急性脊髄損傷患者の研究[31]では、脊髄損傷後から 12 時間で pNF-H を血清中に検出可能であったことを実証している。これらの患者では pNF-H は脊髄損傷後 96 時間は急激な増加を示し、約 10 日をかけてプラトーに達した。さらに、脊髄損傷後 21 日目でも pNF-H は陽性状態を維持しており、血清 pNF-H レベルは脊髄損傷の臨床的重症度 (下肢運動障害) に応じて上昇していた。我々の今回の研究においても、血清 pNF-H 陰性患者は血清 pNF-H が上

昇した患者に比べせん妄症状が軽症であった。したがって、せん妄を診断するための血清 pNF-H 値の測定は感度が十分ではないかもしれないが、少なくとも我々の結果からは血清 pNF-H 値がせん妄の重症度マーカーとして有用である可能性を示唆している。

背景や考察でも pNF-H は安定性が高いことを述べてきたが、にもかかわらず測定結果に減少例が 2 例含まれていた。この原因は、減少した 2 例は症例中でも診断時の pNF-H 値が最も低い 2 例 (89.6pg/ml よ 105pg/ml) であり、神経軸索障害の程度が低いため測定限界値 70.5 pg/ml に近く、測定感度の影響 (値の変動の範囲で) で減少例になってしまった可能性を考えている。また極端に高い pNF-H 値をとった症例に関して内訳 (表参照) を確認すると、開腹手術症例ではあるが手術時間や輸血量のような手術に関する背景は異ならなかったが、チャールソン併存疾患指数 : Charlson Comorbidity Index (複数の併存疾患がある場合の総合した予後予測式) はいずれも最も高値を示していた。このような特徴はあるものの、脊髄損傷では pNF-H 値 5000~8000 ほどの値が出るため、せん妄に関する本研究では極端な値に見えるが実際は pNF-H 値としては極端に高い値でもないのかもしれない。

他のグループの研究で股関節術後に重症せん妄を起こした患者は、軽度せん妄患者に比較して、術前の認知機能や ADL 障害への関連が高く、重症せん妄は

術後 6 ヶ月後の死亡や老人ホーム入所に関連したことが報告されている[45]。また、せん妄の重症度は医療費の視点でも重大な課題である[3]。したがって、せん妄の重症度の評価は臨床的に非常に重要であり、我々が今回明らかにした血清 pNF-H 値でのせん妄重症度評価は簡便であるため将来的な臨床普及を期待される。

IV-3. 現在の質問紙によるせん妄評価ツールの問題点

CAM-ICU は術後せん妄のためのスクリーニングツールとして研究や臨床において広く推奨されている。また、MDAS は臨床におけるせん妄重症度を評価するために使用する。これらを含めて現行のせん妄評価ツールは、単独で診断と重症度の両方を十分に評価することは困難であるため、医師がせん妄を診断し重症度を評価するためには 2 つの質問紙を用いた 2 段階のアプローチが必要である[46,47]。また、CAM-ICU では感度に比して特異度がやや高い特徴をもちておりせん妄のスクリーニングとしては不十分であるが[48]、信頼性の検証された日本語版せん妄診断ツールの代替手段が極めて限定的であるため、せん妄のスクリーニングと診断について必ずしも臨床的に優れた質問紙ではないが本邦の一般診療で使用されている。CAM-ICU 等の質問紙によるせん妄診断ツールの臨床的有用性が必ずしも高くない原因の一つに、せん妄が臨床的に発見しやす

い症状を呈し医療者による介入を困難にするような過活動型せん妄だけでなく、臨床的所見に乏しく医療介入を阻害しない低活動型せん妄とその両者が混在した混合型せん妄の存在が考えられる。低活動型せん妄では無気力や過鎮静、刺激に対する反応の低下などを示すが、これらの症状によって医療介入が阻害されることが少ないため積極的にせん妄と診断されず見逃されていることが多い。さらに、低活動型せん妄では意欲の低下や見当識障害、注意障害を呈するためうつ病や認知症と誤診されてしまうこともある。したがって、これらのせん妄の分類が、せん妄の診断とそれに応じた治療提供に関連するため、特に臨床現場で認識され難い低活動型せん妄患者は治療提供が不十分であると考えられ、実際に高い死亡率を示すことが報告されている[49]。さらに悪いことに、低活動型せん妄は過活動型せん妄よりも頻度が高いとされる[50]。したがって、臨床診療におけるせん妄の診断と重症度ツールは、患者が呈するこれらの症状とは無関係であることが望ましく、このような観点から血清で測定可能である pNF-H はせん妄を評価するための良好な候補とすることができる。今回の我々の予備的研究を通じて、約 2/3 の術後せん妄患者で血清 pNF-H が陽性となることを明らかにし、さらに、血清 pNF-H がせん妄の重症度と相関していることを明らかにした。加えて、脊椎患者を対象とした補助的な分析では、せん妄症状のない術後患者において血清 pNF-H は上昇していなかった。今回は、せん妄患者のう

ち過活動型せん妄をスクリーニングし診断しやすいCAM-ICUを用いたが、今後のさらなる研究では、過活動型だけでなく低活動型も含んだより多くの患者でのpNF-Hの臨床的有用性を確認する必要がある。さらに、同じ術式を受けた患者において術後せん妄発症の有無による血清pNF-H値の陽性率の比較とともに術後経過における縦断的な血清pNF-Hの動態比較も必要である。

IV-4. 炎症性サイトカインとせん妄

せん妄の発生要因には前述のコリン作動性神経回路の活性低下の他に、ドパミン作動性神経回路の亢進、セロトニン作動性神経回路の異常、炎症性サイトカインの影響などが指摘されているが確定的な機序は不明な点が多い。多くの調査では、せん妄における炎症性サイトカインの関与を示唆されている[51,52]。今回の我々の調査では、炎症に関して白血球数およびC反応性タンパク質(CRP)によって評価を行ったが、患者の全身性炎症状態と血清pNF-Hレベルについては有意な関連性を明らかにできなかった。全身炎症ならびに炎症性サイトカインと術後せん妄の関連性については、術後に腹腔内感染を生じたような症例でせん妄を起こしやすいことなどの臨床的観察によって提案されたメカニズムであるが、今回の我々の症例では腹腔内感染のような重篤な合併症を呈した患者が居なかったため白血球数およびCRPと血清pNF-Hレベルの関連性が示されな

かった可能性が考えられる。炎症とせん妄の関係をより詳細に検討するために、本研究対象例において追加で炎症性サイトカインの計測を行っている。

IV-5. 抗精神病薬とせん妄

ハロペリドールは定型抗精神病薬として経験的にせん妄の予防や治療薬に使用されてきたが、実際に効果や投与方法に関するエビデンスレベルの高い報告はない。しかしながら、実際の診療現場では、ハロペリドールが治療だけでなくせん妄予防のために使用されており、経験的にはその有用性を実感することがある。今回の我々のがん手術後患者 23 例のうち、ハロペリドールの投与が初回 pNF-H 計測よりも先行した A 群と、2 回の pNF-H 計測の間に抗精神病薬が投与された D 群について、pNF-H 値の推移と最大値を比較し、pNF-H 最大値は 2 群に差はなかったが、A 群では pNF-H の増加例が少ない傾向にあったことから、限定的な症例数の予備調査であるものの、抗精神病薬の早期投与により pNF-H の増加が抑制できる可能性が示唆された。術後せん妄を早期診断すれば早期治療に繋がり、それにより中枢神経系の解剖学的ダメージが軽減、防止できる可能性があることが考えられる。また、ハロペリドール以外の治療による効果を pNF-H の変化によって判断・比較することも可能かもしれない。

IV-6. 本研究の限界と今後の展望

本研究はせん妄を病棟で抽出する段階で看護師による臨床評価に依存してスクリーニングしたため、過活動型せん妄を中心に検出した。主に過活動型しか抽出できなかったため、結果的に症例数が少なくなってしまった。低活動型せん妄を診断するためには臨床的にある程度トレーニングを積んだ評価者が24時間確認できる体制が必要である。本研究結果における低活動型・混合型をMDASで評価することを検討したが、評価項目が1項目で判断するのみであり、MDAS自体がせん妄の型を判別するのを目的にしていなかったため、今回の結果から過活動と混合型の判別は難しく、MDASによる過活動と混合型を分類したpNF-H陽性率の検討は困難であった。低活動型や混合型を含め今後調査する。

また、過去の我々と共同研究グループである整形外科症例のサブ解析では、術後せん妄を起こしていない症例ではpNF-Hが測定感度以下であったことから、今回の術後せん妄を起こしていない患者からはpNF-H測定を行わなかった。しかし、pNF-Hのマーカーとしての特異性を証明するには、対象として術後せん妄を起こしていない患者、低活動型せん妄で臨床的にスクリーニングから漏れている患者でも測定を行う必要がある。pNF-Hの脊髄損傷症例で最も測定に適した時間が18～96時間後であったため、測定を直後と48時間後に設定した。しかし術後患者ではpNF-Hを検出するために有効な時間帯は異なる可能性が

あるため、より細かい時間間隔で術後患者における経時的推移を測定する必要がある。今回ハロペリドール投与に関する追加調査も行っているが、結果からもハロペリドール投与が pNF-H 値の上昇に影響した可能性も否定できないため、今後の研究に関して治療薬の投与タイミングも考慮して計画する必要がある。

本研究は、せん妄重症度バイオマーカーとして血清 pNF-H が臨床的に有用である可能性を示すパイロット研究である。この研究結果に基づき今後はせん妄の診断についてトレーニングを積んだ評価者が過活動型だけでなく低活動型と混合型を含むせん妄のスクリーニングを行い、対象症例数を増やし、経時的な pNF-H 値の動態を縦断的に追跡する研究を開始している。術後患者におけるせん妄の臨床症状と pNF-H 値を比較検討する。また脳委縮との関連が報告されている術後認知機能障害と pNF-H 値との関係性を、今回対象となった症例において経過を追い、臨床データを取ることで調査していく予定である。

さらに、血清 pNF-H 値と術後予後等の臨床データとの関連を観察する。また、術後せん妄について CAM-ICU 以外の臨床評価を加え、過活動型せん妄だけでなく低活動型せん妄における血清 pNF-H の陽性率も評価し、他の臨床所見と併せることにより、診断バイオマーカーとしての感度を改善する試みも調査する。

将来的には、せん妄に対する治療反応性を血清 pNF-H 値の増減を観察するこ

とによって、客観的な治療の効果判定が行えるようになることも検証していく
予定である。

VII. 結語

術後せん妄患者の約 2/3 が血清 pNF-H 陽性を示し、重度の術後せん妄はより高い血清 pNF-H レベルと関連していた。この結果は、重度の術後せん妄患者では解剖学的神経損傷を伴っていることを示す。術後せん妄の客観的かつ定量的なバイオマーカーとして血清 pNF-H 測定を使用することにより、術後せん妄における解剖学的な脳損傷のメカニズムの解明の一助となる可能性がある。さらに、術後せん妄のない症例では患者は pNF-H の上昇を示さなかった。これらの知見は、術後せん妄による神経損傷の定量的バイオマーカーとしての pNF-H の潜在的な適応を示唆している。

VIII. 追記

なお本論文の主な内容は、投稿予定は未定である。

IX. 謝辞

本研究において終始一貫してご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学 山田 芳嗣 教授に深く御礼を申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり直接のご指導いただき、その上で論文作成においても終始ご指導下さいました東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 住谷 昌彦 准教授に深く感謝申し上げます。

そして、本研究を進めるにあたり、有益なご指導、貴重なご助言をいただきました東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学 内田 寛治 准教授、国立障害者リハビリテーションセンター研究所 緒方 徹 先生、筑波大学病院救急・集中治療科 下條 信威 先生、東京大学医学部附属病院救急部 松原 全宏 先生に深く感謝申し上げます。

本研究におけるご指導・ご助言に加え、貴重なデータのご提供をいただきました東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科筑田 博隆 准教授、加藤 壮 先生に深く御礼を申し上げます。

データ収集、同意書の取得等多くの面でご協力いただきましたさいたま赤十字病院 富岡 俊哉 先生、東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 古田 愛 先生、さいたま赤十字病院 と 東京大学附属病院 の各外科病棟

で対応していただいた看護師の方々にも深く感謝申し上げます。

X. 参考文献

1. Kaplan PW. Delirium and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5(2): 187-200.
2. Hattori H, Kamiya J, Shimada H, et al. Assessment of the risk of postoperative delirium in elderly patients using E-PASS and the NEECHAM Confusion Scale. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 1304-10
3. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 955-62
4. van EijK MM, van Marum RJ, Klinjn IA, et al. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1881-5.
5. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009 35: 1276-80.
6. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
7. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2012 ; 49: 775-83.
8. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit*

Care Med 2010; 38: 2311-8

9. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306-1316

10. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment.

Anesthesiology 2012; 116: 603-12

11. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae: The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med*. 2012; 40:2022-32

12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306

13. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882

14. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and

rehabilitation for patients with acute respiratory failure: A quality improvement project.

Arch Phys Med Rehabil 2010; 91: 53

15. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 132–148

16. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, et al. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62: 521–525

17. Adamis D, Lunn M, Martin FC, et al. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age Ageing* 2009; 38: 326–332.

18. Eikelenboom P, Hoogendijk WJ, Jonker C, et al. Immunological mechanisms and the spectrum of psychiatric syndromes in Alzheimers disease. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 269–280.

19. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, et al. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62: 521–525

20. Adamis D, Treloar A, Martin FC, et al. ApoE and cytokines as biological markers for recovery of prevalent delirium in elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 688–694

21. Tune L, Coyle JT. Serum levels of Anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 293–297

22. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: An EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci* 2008; 9: 86
23. Van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon 4 allele: New study results and a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 856–862
24. Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2012; 154: 93-103
25. Grandi C, Tomasi CD, Fernandes K, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100 β , levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2011; 26: 133-7
26. Van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol* 2009; 27; 9-21.
27. Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Boustani MA. Biomarkers for delirium--a review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 : 256-61.
28. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006; 244: 593-601

29. Beck R, Deek J, Jones J.B, Safinya C.R. Gel-expanded to gel-condensed transition in neurofilament networks revealed by direct force measurements. *Nature Materials* 2010; 9, 40-46
30. Shaw G, Yang C, Ellis R, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1268-77
31. Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, et al. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord* 2012; 50: 493-6
32. Ueno T, Ohori Y, Ito J, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. *Spinal Cord* 201; 49: 333-6
33. Gresle MM, Liu Y, Dagley LF, et al. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1209-13
34. Ganesalingam J, An J, Bowser R, Andersen PM, Shaw CE. pNF-H is a promising biomarker for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 146-9
35. Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, et al. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2012; 321: 39-42

36. Hu YY, He SS, Wang XC et al. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002; 320: 156-60
37. Natori A, Ogata T, Sumitani M, et al. Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. *Clin Cancer Res.* 2015; 21:1348-5
38. van den Boogaard M, Pickkers P et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344: 420.
39. Schrijver EJ, de Vries OJ, Verburg A, et al. Efficacy and safety of haloperidol prophylaxis for delirium prevention in older medical and surgical at-risk patients acutely admitted to hospital through the emergency department: study protocol of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr* 2014; 14: 96
40. Kato S, Chikuda H, Ohya J, et al. Phosphorylated neurofilament subunit levels in the serum of cervical compressive myelopathy patients. *J Clin Neurosci*: 2015; 22:1638-42.
41. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients:

validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001; 29:1370-9

42. Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry.* 2001; 23:36-40.

43. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63:764-72.

44. Naeije G, Depondt C, Meeus C, et al. EEG patterns compatible with nonconvulsive status epilepticus are common in elderly patients with delirium: a prospective study with continuous EEG monitoring. *Epilepsy Behav.* 2014; 36:18-21

45. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, et al. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:850-7

46. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer.* 2015; 23:2427-33

47. Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, et al. Delirium scales: A review of current evidence. *Aging Ment Health.* 2010; 14:543-55

48. Shi Q, Warren L, Saposnik G, et al. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:1359-70
49. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg*. 2011; 146:295-300.
50. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:479-84
51. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:1704-9
52. Skrobik Y, Leger C, Cossette M, et al. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med*. 2013; 41:999-1008