

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 井上 玲央

【背景】

現在、術後中枢神経系合併症の検出は、発症後に画像診断を施行するため治療開始が遅れることがある。また、画像診断はせん妄や昏睡などの機能的な中枢神経障害の評価に対して感度が低く、一方で中枢神経系の機能異常を検出する脳波検査は大脳皮質の問題を検出できるが、解析に専門的なスキルが必要なため、看護師も行うような臨床現場での標準的な評価法としての使用が難しい。中枢神経系機能異常の重症度測定は、現時点では臨床的に未解決な問題が多い。術後中枢神経系合併症のうち、せん妄は最も頻度が高い疾患であり、術後長期間の認知機能低下や術後死亡率とも関連するが、臨床現場において偽陰性となっていることが多い。せん妄は過活動型、低活動型、混合型に分類され、過活動型せん妄は症状発現時で医療提供を困難にするため医療者が認識しやすいが、大部分を占める低活動型は症状が目立たず医療提供の支障にはならないため、医療者によって認識されない場合があり、ICUにおいて低活動型せん妄の75%が見逃されていると指摘する研究もある。せん妄は実際の臨床では質問紙を基盤とした診断に頼らざるを得ないため、評価者によるばらつきが存在してしまう。そのため評価者によるばらつきがなく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。定量的バイオマーカーは、術後せん妄患者では神経細胞死が示唆されており、神経損傷の重症度の定量的指標として脳脊髄液や血液中で数種類の神経タンパク質の使用が検討されてきた。S-100βタンパク質やNSEなど多くの生化学的バイオマーカーが調査されたが、現時点では臨床応用できるレベルの研究成果は報告されていない。これらに比べ、リン酸化ニューロフィラメント(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。我々は術後せん妄の客観的重症度マーカーとしてのpNF-Hの潜在的役割を評価するために本研究を行った。

【対象と方法】

2013年7月～2015年2月にかけて東京大学附属病院とさいたま赤十字病院の二施設で行われた。両院の倫理審査委員会において研究開始前に審査・承認され、大学医療情報ネットワークに登録(ID:UMIN000010329)した。全ての患者は術前にインフォームドコンセントを受け、同意書に署名した。全身麻酔下でがん手術を予定の65歳以上高齢者がこの研究に含まれ、患者ASA分類は1もしくは2、3であった。抗精神病薬を術前に服用している患者、術前に明らかな認知機能異常がある症例や、脳脊髄に器質的な病変が存在する症例、がん手術において直接的な脳および脊髄への侵襲が加わるような手技がある場合、急激な血

行動態変化がある人工心肺症例は除外した。血清 pNF-H の血行動態や術後せん妄との関連性を補助するための参考として、研究協力者が実施した脊椎手術症例 26 名(うち術前後に pNF-H 測定されている 18 名)について後ろ向きに評価した。がん手術後 1 週間の間に主治医や看護師がせん妄関連症状の存在を評価した。活動型術後せん妄が疑われた症例で、調査者が診断ツール CAM-ICU 質問紙を用いて診断し、血液サンプルを発症時と発症後 48 時間で採取し、同時に重症度評価ツール MDAS 質問紙を用いて重症度評価を行った。診療録から周術期のパラメータを抽出した。がん手術患者は、pNF-H 計測 2 時点のいずれかの時点での血清 pNF-H 陽性群と陰性群の 2 群に分けられた。各群で人口統計学的特性や周術期パラメータ、入院期間など二時点で得られた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 陽性群での MDAS 値や pNF-H 値も同様に、マンホイットニーU 検定を用いて比較し、最大 MDAS 値と最大 pNF-H 値はピアソン線形相関検定を用いて分析した。非がん手術を受けた患者(脊椎手術患者)は、後ろ向きにチャート分析を行い、術後せん妄の有無で患者を分け、pNF-H 陽性と術後せん妄の関連についてカイ二乗検定を使用し評価した。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。

【結果】

計 518 名のがんを有する手術予定患者にインフォームドコンセントを提供し同意を得た。臨床的に活動型せん妄と診断された 23 名の患者で pNF-H が測定された。活動型術後せん妄患者において 65.2%(23 名中 15 名)で pNF-H 値が増加した。pNF-H 陽性群と陰性群において、人口統計学的特性や周術期パラメータ、および入院期間に有意差はなかった。せん妄発症例の 15 名のうち、11 名が発症時と 48 時間後で pNF-H 陽性を示し、1 名が発症時に陽性だが 48 時間後に陰性化した。3 名が発症時陰性を示し、48 時間後に陽性であった。せん妄発症時の MDAS 値は 2 群間で有意差があった。48 時間後では MDAS 値に pNF-H 陽性群で高い傾向は見られたが 2 群間で有意差はなかった。pNF-H 陰性群の MDAS 値は発症から 48 時間後にかけて減少した。pNF-H 陽性群においても 48 時間後の MDAS 値は有意に減少した。pNF-H 陽性群での 2 時点の pNF-H 値は、2 名で変化せず、11 名で増加し、2 名で減少した。pNF-H 最大値と MDAS 最大値の間には線形相関が観察された($r = 0.71, p = 0.002$)。術後せん妄症状への抗精神病薬使用は pNF-H 陽性群では 8 名存在しており、陰性群では 5 名が使用していた。脊椎手術患者の人口統計学的特性は本研究のがん患者と同等であった。脊椎手術患者で、術前に血清 pNF-H 陽性であったのは重度頸髄障害による重篤な神経学的症状を有する 4 名で、これらの患者は術後も pNF-H 陽性が持続した。脊椎手術前に pNF-H 陰性であった 14 名のうち 2 名が、術後に陽性を示した。これら 2 名は術中所見において重度頸髄圧迫が明らかになり、術後に外科手術手技に関連した神経機能低下を示した。重度脊髄圧迫所見がない残りの 12 名を最終的に解析し、全ての症例で術前から手術後 7 日目まで pNF-H 陰性は持続した。これらの脊椎手術患者はいずれもせん妄を疑う症状や抗精神病薬使用はなく、pNF-H 陰性と術後せん妄の不在には有意な関連性が

あった。

我々の活動型せん妄患者 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)で副次解析を行うと、A 群では pNF-H の増加例が少ない傾向にあった(p=0.053)。

【考察】

本研究では血清における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。これはせん妄が直接的に神経系の解剖学的損傷を伴う可能性があることを示している。また神経損傷の程度はせん妄の臨床症状の程度と明確な相関があり、せん妄重症度の客観的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。

かつて行われた S-100 β タンパクや NSE などの神経損傷を示す生化学的バイオマーカーの調査では、これらのマーカーは脳細胞損傷によって増加が確認できるが、同時に血液脳関門の透過性の亢進を示す状態でも増加してしまい、必ずしも解剖学的神経ダメージや神経機能異常を示すものではなかった。いずれも感度や特異度における制限があり、さらに血中での不安定さから標準化に限界があり、臨床的に有用なバイオマーカーとして位置付けられていない。本研究で用いた pNF-H はせん妄の重症度と明らかな関連を示していたが、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定量下限(70.5 pg/ml)であるため測定できなかったか、もしくは血清中に存在しないのかは現時点では明らかにできていない。脊椎手術患者における解析では、術後せん妄を認めなかったすべての患者で pNF-H 陰性を示した。我々のがん術後患者のうち pNF-H 陰性患者は、pNF-H 陽性患者に比べせん妄症状が軽度であった。せん妄に対する血清 pNF-H 値測定は感度が十分に高くない可能性があるが、重症度マーカーとしては臨床的に有用である可能性を示唆している。

臨床において日常的にせん妄を発見し、重症度評価することは困難である。精度の高い重症度診断のためには、せん妄を感度の高い評価法でスクリーニング後に重症度を評価する 2 段階のアプローチが必要となる。加えて前述のように診断の難しい低活動型は見逃されたり、うつ病や認知症と誤診されてしまう可能性もある。しかし、活動型せん妄よりも頻度が高く、より高い死亡率を示していることから、せん妄の診断と重症度評価ツールは臨床症状とは無関係であることが望ましく、血清で測定可能な pNF-H は、せん妄を評価するための良好な候補であると考えられる。今回の予備的研究を通じて、少なくとも臨床症状の重症度と血清 pNF-H 値が正の相関しており、さらに約 2/3 の活動型術後せん妄患者では pNF-H が陽性となることを明らかにできた。加えて、副次的に以下の情報が得られた。せん妄の発生要因に炎症性サイトカインの関与を示唆されているが、今回我々の調査では白血球増加や CRP 高値などの炎症所見と血清 pNF-H 値に有意な関連性は示されなかった。また、定型抗精神病薬のハロペリドールは経験的にせん妄の予防や治療薬に使用されているが、その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、我々のせん妄患者 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 群と、その後に投与され

た D 群で副次解析を行うと、A 群では pNF-H の増加例が少ない傾向があり、限定的な症例数の予備調査であるが、抗精神病薬の早期投与により pNF-H の増加が抑制できる傾向が示され、せん妄の早期診断による早期治療の必要性が示唆された。

【結論】

活動型せん妄患者では約 2/3 で脳神経解剖学的ダメージが起こっていることを神経軸索損傷バイオマーカーである血清 pNF-H を計測して明らかにした。血清 pNF-H 測定により、せん妄における解剖学的な脳損傷のメカニズムを解明する一助となる可能性が考えられる。さらに、術後せん妄のない症例では患者は pNF-H の上昇を示さず、重度術後せん妄症状はより高い血清 pNF-H レベルに直接的に関連している。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 の潜在的な臨床的有用性の可能性を示唆している。