

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 井上 玲央

本研究は術後中枢神経系合併症の中で最も頻度が高く、死亡率との相関がある術後せん妄に対して現在は確立されていない有効な臨床および重症度マーカーを調査する目的で、中枢神経損傷のマーカーであるリン酸化ニューロフィラメント (the phosphorylated neurofilament heavy subunit : pNF-H) に注目し、診断・重症度評価への使用の有用性を検討し、下記の結果を得ている。

1. 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て、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）が過活動型せん妄を発症した。これらのうち、65.2%（23 名中 15 名）の患者で血清 pNF-H の増加が観察された。せん妄発症の病態生理は不明な点が多いが、この結果は臨床的にせん妄において直接的な中枢神経系の解剖学的損傷を伴っていることを示している。
2. 血清 pNF-H 最大値とせん妄重症度の指標である MDAS 最大値の間に線形相関が観察できた ($r=0.71$, $p=0.002$)。これまでに過去に発表されている論文で検討されてきたせん妄の血清マーカーらに比べ、重症度評価が可能であることは pNF-H の特徴である。
3. 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（23 名中 15 名）で陽性を示した。現時点でのせん妄診断における有用性は高くはないといえる。一方で、せん妄の広い概念の中で、神経障害を伴うより重症のものを拾い上げることができる可能性も示唆される。
4. 副次的に解析し、せん妄治療薬ハロペリドールの投与時期による調査を行なった。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（8 例）と、2 回の pNF-H 計測の間に抗精神病薬が投与された D 群（6 例）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 ($p=0.053$)。このことは早期治療によるせん妄の重症化の予防の可能性とせん妄治療を pNF-H 値で評価できる可能性を示唆している。
5. 今回の我々の調査では、せん妄発生における炎症性サイトカインの関連を調査する目的で、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。

以上、本論文は活動型術後せん妄において、重度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し、活動型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た。これらの知見は術後せん妄の病態生理の解明や早期診断・早期治療に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。