

令和元年6月10日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20331

研究課題名(和文)重症敗血症の長期転帰(生命、身体機能、認知機能、QOL)とその規定要因の解明

研究課題名(英文) Long-term physical, cognitive and Quality-of-Life outcome and their risk factors in severe sepsis

研究代表者

工藤 大介(KUDO, DAISUKE)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30455844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：重症敗血症患者の長期的身体機能、認知機能およびQuality of Life (QOL)と、それと関係する因子を明らかにすることを目的に研究を行った。

1年後に外来診察を行うことができた33名の解析を行った。QOL(SF-36)のうち特に身体機能が国民標準値に比べて大きく低下しており、QOL調査のEuro-QOLにおいても「歩き回るのに問題がある」患者が16名(48%)であった。MMSE検査で認知症疑いとされるのは4/31名(12.9%)であった。これにより入院1年後には身体機能に問題を有する患者が多かった。これらと関係があるのは、入院時の併存症があることである可能性があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで欧米からは、重症敗血症患者は、退院後年々死亡率が上がることで、退院した患者で10.6%に認知機能障害を伴うこと、退院後も身体機能が低下し、その障害は長期に及ぶことが報告されていた。しかし、日本での調査や報告はなかった。本研究の結果は、人種や医療保険制度が欧米とは異なる日本での現状を把握するために重要なものである。

また、退院後の患者と家族の身体面および精神面に対して、必要となる医療的介入や社会的資源を提唱することができ、退院後の患者と家族の生活を支えることができる。長期転帰に関連する急性期から慢性期までの因子を明らかにすることで、その因子に対する治療方法の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：This study aims to elucidate the long-term outcome of physical, cognitive, and quality of life (QOL) in patients with severe sepsis.

Thirty-three patients visited the outpatient and had several tests a year after admission. The score of their physical function tested by SF-36 was much lower than the standard value in Japanese people. Sixteen (48%) patients had the problem in walking around. Four of thirty-one (12.9%) patients were suspected of having cognitive dysfunction by the mini-mental state examination. It is found that many patients had physical dysfunction a year after admission, and physical dysfunction is associated with pre-existing diseases before having sepsis.

研究分野：救急医学

キーワード：重症敗血症 長期転帰 認知機能 Quality of life バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染症に基づく全身性炎症反応症候群であり、集中治療室の主たる死因である¹⁾。このうち、組織低灌流あるいは臓器不全を伴う重症敗血症の死亡率は 30%を超える。重症敗血症の治療成績向上は、世界的な課題である。近年、重症敗血症の急性期の治療や転帰だけでなく、ICU 退室後や退院後の長期的な転帰（生命のみならず身体および認知機能や QOL などの機能的転帰も含む）についても問題提起され始めた。重症敗血症患者は、退院後年々死亡率が上がることで、退院した患者で 10.6%に認知機能障害を伴うこと、退院後も身体機能が低下し、その障害は長期に及ぶことなどが主に米国から報告された^{2,3)}。米国集中治療医学会は、敗血症に限らず ICU に入室するすべての重症病態に関して、ICU 退室後症候群(Post Intensive Care Syndrome; PICS)という概念を提唱した⁴⁾。ICU 生存退室患者では、精神障害（外傷後ストレス症候群、うつなど）、認知機能障害、身体機能障害（肺機能や神経筋機能など）に注意を要すると警鐘を促している。

米国では上記のような現状であるが、本邦からの重症敗血症の長期転帰に関する報告はいまのところない。医療保険制度を始め、医療や福祉に関する制度や環境が異なる本邦において、米国とは異なる課題と要因が存在することが考えられ、我が国独自の調査が必要である。

2. 研究の目的

(1) 重症敗血症患者の長期的な問題点を抽出

重症敗血症患者の生存率、身体機能（日常生活動作や歩行、運動など）・臓器機能（肺、心臓、肝臓、腎臓などの主要臓器機能）および認知機能、QOL などの、発症後 2 年にわたる長期的な経時変化を明らかにする。

患者や家族の社会的な生活の変化を調査し、患者自身のみならず家族がどの程度の社会復帰を果たされているかを明らかにする。

(2) 問題解決の方法を探る

上記 に影響を及ぼす急性期から亜急性期、慢性期におよぶ患者背景因子、治療的介入因子、サイトカイン、免疫細胞、Alarmins を含むバイオマーカーを明らかにする。

3. 研究の方法

4 年間の単施設前向き観察研究を行う。対象は当施設に入院し、重症敗血症と診断された患者とする。来院時、来院 4 日目、7 日目に血液を採取して血算、生化学、凝固のグローバルマーカーを測定した。対象患者を外来で 2 年間フォローアップして、来院から 1、3、6、12、18、24 ヶ月後に生存の有無、身体機能に加えて、認知機能、QOL、社会生活状況を検査/調査した。退院後のこれらの経時的変化を解析した。急性期と同様の各マーカーに加えて、サイトカイン、免疫細胞のマーカーも測定した。加えて、長期生存、身体機能、認知機能、QOL に影響を及ぼす急性期から亜急性期、慢性期の臨床因子およびバイオマーカーを統計解析により同定した。

4. 研究成果

重症敗血症の診断で入院した患者 101 例を退院後に追跡した。3 年 8 ヶ月間に敗血症治療後の生存退院は 84 名であり、うち 62 名が追跡可能だった。7 名が退院後 1 年以内に死亡し、1 年後生存 55 名中 33 名が外来を受診し検査を行うことができた。男性 23 名（70%）、年齢 68 歳（中央値）。

健康関連 QOL を示す SF-36 下位 8 尺度では、特に身体機能の低下が著明であり[中央値 25.4（国民標準値 50）]だった。QOL 調査の Euro-QOL においても「歩き回るのに問題がある」患者

が 16 名(48%)であった。認知症疑いとされる Mini-mental state examination 23 点以下は 4/31 名(12.9%)であった。身体機能低下に関係する因子を解析したところ、入院時の併存疾患が

これらの結果から、生存退院した敗血症患者では、退院 1 年後においては、認知機能低下よりもむしろ身体機能の低下が問題となる患者が多いことがわかった。2 年後にまだ至っていない患者が数名いるため、2 年後の解析はこれからである。2 年後の解析より、上記結果が経時的にどのように変化するかを把握することができる。

さらなる症例集積と長期継続調査に基づき、敗血症退院後患者と家族の長期的な課題を明確にすることが必要である。加えて、その課題に関わる因子を明らかにして、治療方法、介入方法を検討する。日本は世界に先行する超高齢化社会であり、高齢者が多い敗血症の退院後の転帰改善は日本社会だけではなくて、世界的にも重要である。

引用文献

- 1). Vincent JL, et al. Epidemiology of severe sepsis in the intensive care unit. Br J Hosp Med 2008;69:442-3
- 2). Oeyen SG et al. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. Crit Care Med 2010;38:2386-400
- 3). Iwashyna TJ et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA 2010;304:1787-94
- 4). Needham DM et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med 2012;40:502-509

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

宮川乃理子、工藤 大介、松井憲子、久志本成樹. 敗血症による集中治療室入院患者の 1 年後における QOL 評価. 第 46 回日本集中治療医学会. 2019 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：なし

6．研究組織

(1)研究分担者：なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：宮川 乃理子

ローマ字氏名：MIYAGAWA Noriko

研究協力者氏名：松井 憲子

ローマ字氏名：MATSUI Noriko

研究協力者氏名：八木橋 真央

ローマ字氏名：YAGIHASHI Mao

研究協力者氏名：久志本 成樹

ローマ字氏名：KUSHIMOTO Shigeki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。