

令和元年6月19日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11406

研究課題名(和文)重症患者における血中オレキシン活性がICU譫妄発症の病態機序に与える影響

研究課題名(英文) Effects of serum orexin-A concentration on acute brain dysfunction in critically ill patients.

研究代表者

大藤 純 (OTO, Jun)

徳島大学・病院・特任教授

研究者番号：40346606

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、血漿中オレキシンA濃度と急性脳機能障害発症との関連を調査した。患者数90症例で254検体を解析した。血漿中オレキシンA濃度は、せん妄または昏睡など急性脳機能障害を発症した場合、発症していない場合と比較して低値であった。ただし、過活動型せん妄と低活動型せん妄では有意差はなかった。

オレキシンAは、睡眠と覚醒のリズムを調節し、認知力を維持させる働きが推測されているが、ICU患者のせん妄や昏睡などの急性脳機能障害の発症にも関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、血漿中オレキシンA濃度の低下が重症患者における急性脳機能障害の発症と関連する可能性を示した。せん妄や昏睡など急性脳機能障害は、患者の生命予後の悪化や集中治療後の長期にわたる認知機能障害の発症とも深く関わっている。今後、オレキシン活性を維持する治療法が開発されれば、重症患者の急性脳機能障害の新たな治療戦略となり、患者の生命予後や精神神経機能の改善にも役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Acute brain dysfunction is common in critically ill patients. Orexin is one of the neuronal bioactive substances and may play an important role in maintaining cognitive function. Several experimental studies suggest that degeneration of orexinergic (Oxergic) neurons occurs during acute critical illness and the decline of Oxergic activity may partly characterize the symptoms of acute brain dysfunction such as delirium or coma in critical illness. This study showed that serum orexin-A levels were significantly higher in patients who did not develop delirium/coma than in patients with delirium or coma. This is the first study to investigate the serum orexin-A levels and acute brain dysfunction in critically ill patients. Low serum orexin-A levels are associated with the occurrence of delirium and coma.

研究分野：救急医学

キーワード：オレキシンA せん妄 昏睡 急性脳機能障害

### 1. 研究開始当初の背景

近年、集中治療分野の発展に伴い、敗血症や急性呼吸促拍症候群などの重症患者の生命予後は改善傾向にある。ただし、重症患者の生命予後の改善にも拘らず、集中治療後の ADL の低下や長期認知機能障害患者は増加している。特に、集中治療室での譫妄 (ICU 譫妄) や昏睡などの急性脳機能障害は、患者の生命予後や長期認知機能障害と関連しており、その病態解明と新たな治療戦略の開発は喫緊の課題である。

オレキシンは、視床下部から分泌される生理活性物質であり、内因性の強力な覚醒物質として機能する他、睡眠と覚醒のリズムを円滑に制御する重要な役割を担う。オレキシン活性の不足は、ナルコレプシーに代表される日中の過眠、認知力障害、入眠時幻覚、夜間の睡眠分断や睡眠段階の失調など、ICU 譫妄と共通した症状を呈する。近年の動物モデルによる研究では、敗血症やウイルス脳炎などの中枢神経系炎症性疾患において、オレキシン活性が低下することが示されている。ただし、重症患者におけるオレキシン活性と急性脳機能障害との関連を調べた研究報告はない。

### 2. 研究の目的

重症患者の予後を悪化させる ICU 患者の急性脳機能障害 (ICU 譫妄と昏睡) の病態発現と血中オレキシン濃度との関連を調査する

### 3. 研究の方法

集中治療室 (ICU) に 72 時間以上の入室が見込まれる成人患者 (20 歳以上) を対象とした。ICU 入室 24 時間以内に同意取得後、昼時間 (6:00 から 21:00) と夜時間 (21:00 から 6:00) に 1 回ずつオレキシン測定用の血液サンプルを採取した。血液サンプルは、遠心分離の後に血漿成分を冷凍保管した。オレキシン A 濃度の測定は、ELISA 法 (Orexin A EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc.) で行った。

急性脳機能障害は、Richmond agitation-sedation scale (RASS) を用いて昼の時間 (6:00 から 21:00) は 2 時間毎に評価した。RASS-4 および -5 を昏睡と定義した。同時に Confusion assessment methods for the ICU (CAM-ICU) を用いて譫妄の有無を評価した。夜の時間帯 (21:00 から 6:00) では、看護観察時間に合わせて評価した。

オレキシン濃度測定時の急性脳機能障害の発現 (譫妄および昏睡) と血漿中オレキシン A 濃度との関連について、譫妄発症の有無および昏睡発症の有無でグループに分けて比較した。

患者背景 (基礎疾患、年齢、性別、APACHE II スコア)、人工呼吸管理の有無についても記録した。主要評価項目は、譫妄または昏睡の有無による血漿中オレキシン濃度の比較、副次評価項目では、浅い鎮静状態 (RASS: -2) と深い鎮静状態 (RASS: -3 ~ -5) でのオレキシン A 濃度の比較、過活動型譫妄と低活動型譫妄での比較、昼の時間と夜の時間での比較も行った。

### 4. 研究成果

主要評価項目:

○急性脳機能障害の発現 (譫妄および昏睡) と血漿中オレキシン A 濃度との関連

患者数 96 症例より 254 検体を解析した。解析対象は、昼時間に測定したものとした。譫妄および昏睡を発現していない患者では、譫妄発症および昏睡発症した患者よりも血漿中オレキシン A 濃度は有意に高値であった (譫妄・昏睡なし vs. 譫妄あり vs. 昏睡あり: 27.8 vs. 22.8 vs. 23.5 pg/mL,  $P=0.03$ )。

副次評価項目

○浅い鎮静 (RASS: -2) と深い鎮静 (RASS: -3 ~ -5) でのオレキシン A 濃度の比較

同様に患者数 96 症例より 254 検体を解析した。解析対象は、昼時間に測定したものとした。浅い鎮静状態では、深い鎮静状態と比較して血漿中オレキシン A 濃度は高値であった (RASS: -2 vs. RASS: -3 ~ -5: 27.8 vs. 19.7 pg/mL,  $P=0.001$ )

○過活動型譫妄と低活動型譫妄での血漿中オレキシン A 濃度の比較

譫妄発症時の 67 検体を解析した。解析対象は、昼時間に測定したものとした。

過活動型譫妄および低活動型譫妄において、血漿中オレキシン濃度に有意差はなかった (過活動型譫妄 vs. 低活動型譫妄: 27.0 vs. 22.4 pg/mL,  $P=0.67$ )

○昼時間と夜時間での血漿中オレキシン A 濃度の比較

33 症例より 204 検体を解析した。昼時間と夜時間における血漿中オレキシン A 濃度に有意差はなかった (昼時間 vs. 夜時間: 23.2 vs. 20.5 pg/mL,  $P=0.26$ )

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1. Onodera M, Nakataki E, Nakanishi N, Itagaki T, Sato M, Oto J, et al. (7名 6番目). Bacterial Contamination of Circuit Inner Surfaces After High-Flow Oxygen Therapy. *Respir Care*. 2019;64:545-549. doi: 10.4187/respcare.06299. (査読あり)
2. Nakanishi N, Oto J, Itagaki T, et al (6名 2番目). Humidification Performance of Passive and Active Humidification Devices Within a Spontaneously Breathing Tracheostomized Cohort. *Respir Care* 2019; 64: 130-135. doi: 10.4187/respcare.06294. (査読あり)
3. Itagaki T, Nakanishi N, Okuda N, Nakataki E, Onodera M, Oto J, et al (7名 6番目). Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in pediatric subjects after cardiac surgery. *Respir Care*. 2019; 64:10-19. doi: 10.4187/respcare.06193. (査読あり)
4. Wang J, Su Z, Oto J, Kacmarek RM, et al (6名 3番目). Endotracheal catheter equipped with functional cuff produces clinically relevant positive end expiratory pressure: a bench study. *J Clin Monit Comput*. 2019; 33: 419-429. doi: 10.1007/s10877-018-0189-1. (査読あり)
5. 西川真理恵, 中瀧恵実子, 杉本真弓, 綱野祐美子, 板垣大雅, 小野寺睦雄, 大藤 純, 西村匡司. 慢性肺疾患に細気管支炎, 重症 air leak syndrome を併発し膜型人工肺により救命した一例. *日集中医誌* 2019;26(3):195-196.  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsicm/list/-char/ja> (査読あり)
6. 中西信人, 高島拓也, 西川真理恵, 岡久哲也, 土肥智史, 野村慶子, 福岡千佳, 河原良美, 吉田奈緒美, 中山志津, 中瀧恵実子, 板垣大雅, 大藤 純. 長期間の多職種連携による離床により人工呼吸器からの離脱に成功した ARDS の 1 症例. *四国医学雑誌* 2019 (in press) [https://www.tokushima-u.ac.jp/med/research/shikoku\\_acta\\_medica.html](https://www.tokushima-u.ac.jp/med/research/shikoku_acta_medica.html) (査読あり)
7. Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, et al (6名 2番目). Upper and lower limb muscle atrophy in critically ill patients: an observational ultrasonography study. *Intensive Care Med* 2018, 44: 263-264. doi: 10.1007/s00134-017-4975-x. (査読あり)
8. Itagaki T, Ueno Y, Nakanishi N, Oto J. Reverse triggering induced by endotracheal tube leak in lightly sedated ARDS patient. *J Intensive Care*. 2018 Jul 28;6:41. doi: 10.1186/s40560-018-0314-8. (査読あり)
9. Su Z, Liu S, Oto J, et al (7名 3番目). Effects of positive end-expiratory pressure on the risk of postoperative pulmonary complications in patients undergoing elective craniotomy. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112: e39-e49. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.014. (査読あり)
10. 大藤 純. 術後呼吸器合併症を予防する周術期呼吸管理. *日集中医誌* 2018;25(1):3-11.  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsicm/list/-char/ja> (査読あり)
11. 大藤 純. 酸素療法 : 高流量酸素療法 high flow nasal cannula (HFNC): 生理的効果、適応と臨床的有用性 *INTENSIVIST* 2018; 10(2):p433-446.  
<http://www.medsj.co.jp/intensivist/> (査読あり)

12. 大藤 純. Post-Intensive Care Syndrome ( PICS ) の概念と対策 : 睡眠障害と譫妄を中心に。 四国医誌 2018、第 74 巻 第 3、4 号、p89-100.  
https://www.tokushima-u.ac.jp/med/research/shikoku\_acta\_medica.html ( 査読あり )
13. Liu S, Kacmarek RM, Oto J. Are we fully utilizing the functionalities of modern operating room ventilators? Curr Opin Anesthesiol 2017; 30: 698-704. doi: 10.1097/ACO.0000000000000527. ( 査読あり )
14. Itagaki T, Oto J, Burns SM, Jiang Y, Kacmarek RM, Mountjoy JR. The effect of head rotation on efficiency of face mask ventilation in anaesthetised apnoeic adults: A randomised, crossover study. Eur J Anaesthesiol. 2017 Jul;34:432-440. doi: 10.1097/EJA.0000000000000582. ( 査読あり )
15. Chikata Y, Onodera M, Oto J, et al ( 4 名 3 番目 ) . FIO2 in an adult model simulating high-flow nasal cannula therapy. Respir Care. 2017;62:193-198. doi: 10.4187/respcare.04963. ( 査読あり )
16. 大藤 純. 体外式膜型人工肺 ( ECMO ) の最近の進歩。四国医誌 2017、第 73 巻 第 5、6 号、p207-220. https://www.tokushima-u.ac.jp/med/research/shikoku\_acta\_medica.html ( 査読あり )
17. Chikata Y, Unai K, Izawa M, Okuda N, Oto J, et al ( 6 名 5 番目 ). Inspiratory tube condensation during high-flow nasal cannula therapy: A bench study. Respir Care. 2016 Mar;61:300-305. doi: 10.4187/respcare.04331. ( 査読あり )
18. Oto J, Su Z, Duggan M, Wang J, King DR, Kacmarek RM, Jiang Y. Efficacy of coaxial ventilation with a novel endotracheal catheter equipped with a functional cuff: A swin model study. Eur J Anaesthesiology. 61:300-305, 2016. doi: 10.1097/EJA.0000000000000359. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 18 件 )

1. Nobuto Nakanishi, Jun Oto, Taiga Itagaki, et al. Diaphragm and intercostal muscle atrophy in mechanically ventilated patients. 48th Critical Care Congress, Society of Critical Care Medicine, San Diego, California (2019)
2. Nakanishi N, Oto J, Itagaki T, Nakataki E, Onodera M, Nishimura M. Heated and humidified high-flow system for tracheostomised patients with spontaneous breathing. 47th Critical Care Congress, San Antonio, Texas (2019)
3. Itagaki T, Nakanishi N, Ueno Y, Oto J. Effect of controlled ventilation on diaphragm atrophy during assist-control ventilation: a post hoc analysis. 6th SG-ANZICS Intensive Care Forum, Singapore ( 2019 )
4. Ueno Y, Takashima T, Nakanishi N, Tane N, Tsunano Y, Itagaki T, Oto J. Timing of tracheostomy in acute stroke patients. 6th SG-ANZICS Intensive Care Forum, Singapore ( 2019 )
5. 大藤 純、上野義豊、中西信人、高島拓也、板垣大雅。重症患者における血漿中オレキシン濃度と急性脳機能障害との関連。第 46 回日本集中治療医学会学術集会 ( 京都, 2019 ) ( 口演 )
6. 中西信人, 大藤 純, 川下陽一郎, 板垣大雅, 中瀧恵実子, 西村匡司 . シンポジウム : ICU におけるサルコペニア対策 私たちの取り組み 「 ICU 入室患者の上下肢電気刺激療法 」 第

- 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都, 2019）
7. 板垣大雅, 上野義豊, 中西信人, 奥田菜緒, 中瀧恵実子, 大藤 純. チューブリークに起因したリバーストリガを認めた ARDS 症例. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都, 2019）
  8. 田根なつ紀, 高島拓也, 鈴木康大, 上野義豊, 中西信人, 西川真理恵, 奥田菜緒, 中瀧恵実子, 板垣大雅, 大藤 純. 小児人工呼吸患者の鎮痛・鎮静レベルの評価：COMFORT-B スカールの使用経験. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都, 2019）
  9. 西川真理恵, 高島拓也, 鈴木康大, 上野義豊, 中西信人, 田根なつ紀, 奥田菜緒, 中瀧恵実子, 板垣大雅, 大藤 純. ウイルス性気管支肺炎により air leak syndrome を呈し 2 度の Venovenous ECMO を要した小児の一例. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  10. 上野義豊, 大藤 純. High Flow Nasal Cannula 装着中の患者におけるデクスメトミジンの効果. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  11. 高島拓也, 板垣大雅, 鈴木康大, 上野義豊, 中西信人, 西川真理恵, 田根なつ紀, 奥田菜緒, 中瀧恵実子, 大藤 純. 免疫不全患者の急性呼吸不全における呼吸療法-HFNC と NPPV の比較-. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  12. 高島拓也, 中西信人, 鈴木康大, 上野義豊, 西川真理恵, 田根なつ紀, 奥田菜緒, 中瀧恵実子, 板垣大雅, 大藤 純. High Flow Nasal Cannula の横隔膜機能に対する効果. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  13. 大井貴裕, 板垣大雅, 中西信人, 大藤 純. 補助 - 調節換気における調節呼吸が横隔膜厚の変化に与える影響. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  14. 白神壮洋, 中西信人, 野寺裕之, 上野義豊, 西川真理恵, 板垣大雅, 中瀧恵実子, 大藤 純. ICU 患者における上下肢筋萎縮の定性的評価. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会（京都 2019）
  15. 中西信人, 大藤 純, 岡久哲也, 土肥智史, 野村慶子, 福岡千佳, 河原良美, 中山志津, 板垣大雅, 中瀧恵実子, 西村匡司. ICU での多職種連携による長期間の離床により人工呼吸器からの離脱に成功した acute respiratory distress syndrome (ARDS) の 1 症例. 日本集中治療医学会第 3 回中国四国支部学術集会（出雲市 2019）
  16. Jun Oto, Nobuto Nakanishi, Yoshitoyo Ueno, Taiga Itagaki. Serum orexin-A concentration and acute brain dysfunction in critically ill patients. European Society of Intensive Care Medicine, 31th annual congress in Paris. Oral presentation. (2018)
  17. Oto J. Nebulised antibiotics. European Society of Intensive Care Medicine, 2nd Euro Asia, Hong Kong, (2108)
  18. Ueno Y, Oto J. Effects of nocturnal dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients equipped with high flow nasal cannula. European Society of Intensive Care Medicine, 31th annual congress in Paris. (2018)

〔図書〕(計 5 件)

1. 大藤 純. 症状・疾患における病態と治療：ショック：アナフィラキシーショック 救急・集中治療アドバンス 急性循環不全 2019 p138-147 中山書店
2. 大藤 純. 重症感染症の集中治療 成功に導く管理ポイント：人工呼吸管理のポイント. 日本医事新報 2017;No4866;p42-47

3. 大藤 純。Recommended Article:”低用量デクスメトミジンは、高齢者の非心臓手術後の睡眠の質を改善する：パイロット無作為化比較試験による検討” A-net, Anesthesia Network, 21 (3), 2017, p39-44
4. 大藤 純。ER・ICUにおける手技の基本と実際 ベテランに学ぶトラブル回避法 : 末梢静脈。救急・集中治療 2017;29 臨時増刊号:pe110-e117. 総合医学社
5. 大藤 純。人工呼吸器の使い方：急性期から慢性期まで 人工臓器 2016 第 32 回 日本人工臓器学会教育セミナー p85-96, 2016

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：網野 祐美子

ローマ字氏名：TSUNANO, Yumiko

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部（医学域）

職名：助教

研究者番号（8桁）：30598040

研究分担者氏名：中瀧 恵実子

ローマ字氏名：NAKATAKI, Emiko

所属研究機関名：徳島大学病院

部局名：病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：60467818

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：堤 理恵

ローマ字氏名：TSUTSUMI, Rie

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。