

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16752

研究課題名(和文)青色光対光反射による術後せん妄の予測と評価

研究課題名(英文) Prediction of postoperative delirium by pupillary light reflex to blue light

研究代表者

樋口 美沙子 (Higuchio, Misako)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20795471

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)：急速に進む高齢化と手術適応の拡大に伴い、高齢者の手術件数は増加の一途をたどっている。高齢者では若年者に比べ術後合併症の頻度が高く、中でも頻度が高い術後合併症の1つがせん妄である。しかしながら、現状では、術後せん妄発生の予測および予防法は十分とは言えない。本研究では、“術後せん妄患者では概日リズムが変調をきたしている”と仮説を立て、青色光に対する対光反射によりせん妄の評価と予測ができるかについて検討した。予想に反してせん妄出現症例が少なく、現在も研究は進行中である。現在のところ、せん妄患者に明らかな青色光に対する対光反射異常は観察されていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究は現在も進行中であるが、仮説が支持されると術後せん妄が青色光に対する対光反射で生理的な定量評価できるようになり、さらに簡便にせん妄発生が予測できるようになる。加えて、麻酔薬や鎮静薬の青色光対光反射機能に与える影響が明らかになることで、術中・術後鎮静でせん妄を起こしづらい薬物の選択が可能になる。その結果、高齢者の安全な周術期管理が可能となり、医療経済的にも医療安全的にも意義は大きい。また、概日リズム改善という点からせん妄の新たな治療法開発につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：As rapidly advanced aging society and expanded indication for surgery, the number of surgery for elderly patients has been increasing. The elderly patients tend to have more postoperative adverse events compared to younger patients. Among them, postoperative delirium is serious problem since it affects their prognosis. However, we don't have effective measure for preventing or predicting postoperative delirium. This study hypothesized that circadian rhythm would be impaired in patients with postoperative delirium. Recently, it has been reported that intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC) play an important role in circadian rhythm. IpRGCs senses blue light (470 nm), inducing intense miosis. Therefore, we have examined the relation of pupillary light reflex to blue light and postoperative delirium. This study is in progress. Up to now, we can't observed impairment of pupillary light reflex to blue light in patients with postoperative delirium.

研究分野：麻酔科学

キーワード：せん妄 麻酔

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急速に進む高齢化と外科学や麻酔科学の進歩による手術適応の拡大に伴い、高齢者の手術件数は増加の一途をたどっている。高齢者では若年者に比べ術後合併症の頻度が高く、中でも頻度が高い術後合併症の1つがせん妄である。術後せん妄の発生頻度は調査に異なるが、最近の系統的レビューではその発生頻度は11-51%であり年齢とともに頻度は増加することが報告されている⁽¹⁾。特に、一旦、せん妄を発症すると術後急性管理が困難となり、また、転落・転倒のリスクも増加する。その結果、回復遅延や認知機能低下による在院日数の延長のみならず、生命予後や機能的予後にも大きな影響を与える。しかしながら、現状では、術後せん妄発生の予測および予防法は十分とは言えない。したがって、手術患者の高齢化を迎え、術後せん妄への予測法および予防法の確立は医療経済的にも患者の予後的にも喫緊の課題である。

術後せん妄の原因は単純ではなく、年齢(>65才)、術前合併症、貧血、使用薬物、麻酔時間、手術時間、術後痛など多要因である。最近、興味深いことにせん妄と概日リズムの変化の関連が示されている。せん妄患者では概日リズムのバイオマーカーであるメラトニン濃度周期が障害されていること⁽²⁾、せん妄治療にメラトニンが有効であること⁽³⁾、多くのせん妄症状が概日リズム障害によって惹起される症状と同じである⁽⁴⁾ことから、概日リズムの変調がせん妄の神経基盤となっている可能性がある。したがって、概日リズムをモニターすることにより術後せん妄を予測できる可能性がある。現在のところ概日リズムはメラトニン濃度測定で評価することが一般的であり、簡便にリアルタイムに評価することは難しい。

概日リズム中枢は視交叉上核にあり、網膜で受容された光の情報が視交叉上核に伝達され、概日リズムが制御される。この概日リズムに必要な光受容は、錐体・桿体ではなく、メラノプシンを含む内因性光感受性網膜神経節細胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cell: ipRGC)で行われる。ipRGCは視交叉上核に投射し概日リズムを制御するとともに、中脳視蓋前域オリーブ核からEdinger-Westphal核に投射し対光反射を制御する(図1)。ipRGCによる対光反射は、錐体・桿体による反射と異なる。錐体・桿体が赤色光刺激(635nm)で対光反射を惹起するのに対して、ipRGCは青色光刺激(470nm)を感知し持続的に強い縮瞳を引き起こす。そして、最近の研究で、青色光刺激による対光反射

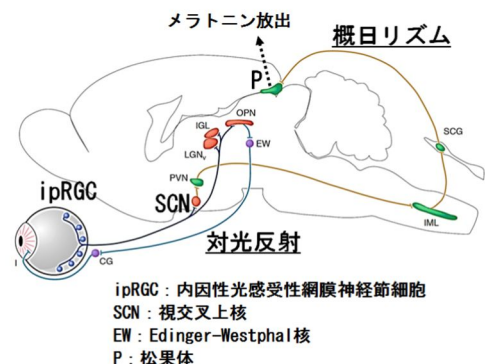


図1. ipRGCによる概日リズム形成と対光反射

機能が概日リズム機能を反映することが明らかになっている⁽⁵⁾。

したがって、青色光刺激で惹起される対光反射によって概日リズムを評価することにより術後せん妄を予測・評価できる可能性がある。

2．研究の目的

本研究では、“術後せん妄患者では概日リズムが変調をきたしている”と仮説を立て、青色光に対する対光反射によりせん妄の評価と予測ができるかについて検討する。具体的には、以下について検証を行う。

- (1) 術後せん妄と青色光に対する対光反射の相関：術後せん妄状態の患者と術後意識清明患者で青色光に対する対光反射を測定・評価し、術後せん妄状態で青色光に対する対光反射が障害されているかを明らかにする。
- (2) 青色光に対する対光反射による術後せん妄の予測：手術前・終了時に青色光に対する対光反射を測定・評価し、術後せん妄予測できるかを明らかにする

3．研究の方法

(対象) ASA または で、待機整形外科手術を受ける65歳以上の患者200名を対象とする。

術前に青色刺激光に対する対光反射検査を行い両眼ともに対光反射が認められなかった患者、術中に人工心肺を装着する患者、精神疾患合併患者、脳機能障害患者は除外する。

(方法) 手術室入室後、標準的モニター装着し、静脈路確保する。麻酔法は担当麻酔科医に一任する。対光反射測定は、麻酔導入前、手術終了麻酔覚醒前、麻酔覚醒後手術室退室直前、手術退室2時間後(術後0日目)、および術後第1日目から5日目まで毎朝夕に行う。せん妄評価は手術室入室前、手術退室2時間後(術後0日目)、および術後第1日目から5日目まで毎朝夕に行う。術後せん妄のほとんどが術後5日目までに発生するため、観察期間は術後5日目までとする。血液検査(血算・生化学)は手術室入室前、手術終了後、および術後第1日目に行う。その後、せん妄が発生した時に原因検索として血液検査を行う。術前・術中・術後の使用薬剤については特に制限しない。せん妄が発生した時には治療も制限しない。

・せん妄評価

日本語版 the Neelon and Champagne Confusion Scale (NEECHAM) を用いる(深田伸二・ICU

と CCU, 2012)。24 点未満をせん妄と診断する。

・対光反射測定

瞳孔径測定装置（イリスコーダデュアル™、浜松ホトニクス社）を用いる。イリスコーダデュアル™では、赤色光と青色光での対光反射が両眼で測定可能である。光反射測定では、赤色光と青色光に対する両眼の対光反射を測定する。瞳孔直径変化および加速度変化を測定記録する

4．研究成果

現在、研究進行中であるため現在までの結果を示す。

患者 25 名中、臨床的に術後せん妄と診断された患者は 2 名のみであった。しかしながら、術後の経時的な対光反射測定について 21 名の患者がいずれかの時点で拒否したため、経時的な対光反射測定を行えたのは 4 名のみであった。そのうちせん妄と診断されたのは 1 名のみであったが、青色光に対する対光反射に異常はなかった。

【引用文献】

- (1) Inouye SK, et al. Lancet 2014,
- (2) Dessap AM, et al. Chest 2015
- (3) De Jonghe A, et al. Int Geriatr Psychiatry 2010
- (4) Fitzgerald JM, et al. Medical Hypotheses 2013
- (5) Bonmati-Carrion MA, et al. PLOS One 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kurosaki H, Higuchi M, Nogawa R, Kawamata T	4. 巻 6
2. 論文標題 Detection of Acute Arterial Occlusion During Artery Bypass Surgery for a Lower Extremity by Monitoring Regional Saturation of Oxygen of the Sole of the Foot	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cardiothorac Vasc Anesth	6. 最初と最後の頁 2167-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.jvca.2017.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----