

令和 4 年 10 月 21 日現在

機関番号：82606

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18468

研究課題名（和文）外科的がん切除後のせん妄発症を予測するバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Exploration of biomarkers predicting onset of postoperative delirium following surgical cancer resection

研究代表者

貞廣 良一（Sadahiro, Ryoichi）

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：70571644

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：手術の後は、一時的に体が弱った状態となり、時に「術後せん妄」と呼ばれる精神症状が出現することがあります。本研究では、免疫に着目して血液検査でせん妄を予測する指標を開発致しました（特許出願中）。また今後の研究基盤として、高侵襲の外科的がん切除を受けた患者様の術後せん妄に関する情報と血液検体を保存致しました。本研究成果は、せん妄の発症機序解明・予測バイオマーカー開発を通じて、新しいせん妄の予防法確立に貢献致します。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「術後せん妄」は、無意識のうちに点滴や生命維持に必要な管を抜いてしまったり、転んでしまうといった事故が起こりやすくなり、合併症が増加し、術後の回復が遅れる原因となります。また、せん妄は、認知症の原因となる可能性が示されています。

どなたにせん妄が起こるか予測する指標は、1人1人に最適な予防法を開発する手段となり、せん妄予防法の確立を通じて、手術の成績を向上させ、安全安心な医療を提供するほかに、入院期間の短縮や、認知症予防、健全な高齢社会の維持に貢献することが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Postoperative delirium occurs following surgery due to surgical insults. In the present study, we developed a biomarker based on immunity which predicts postoperative delirium (patent applications pending). We have also constructed a prospective cohort of patients undergoing invasive cancer resection with information and blood samples regarding delirium for further studies. These results will contribute to establish a novel prevention of delirium via elucidation of mechanisms and development of a biomarker.

研究分野：せん妄

キーワード：術後せん妄 発症機序 バイオマーカー 前向きコホート がん

1. 研究開始当初の背景

「せん妄」は入院中の高齢者の半数が陥る普遍的かつ重篤な疾患であり、消失しても死亡率上昇、自立性低下、及び認知機能低下を続発的に生じることが明らかとなった。手術や感染症など侵襲に起因する急性の意識障害であるせん妄は、注意力障害を中心に、幻覚や妄想などの思考障害を伴う認知機能障害を起こし、コミュニケーション障害等により患者・家族・医療者に苦痛を招き、更には社会全体の医療費や介護負担を増大させている¹。またせん妄はがん医療及び緩和ケアにおける克服すべき重要課題の一つであり、超高齢社会に呼応し適応が拡大する健常高齢者の手術成績や Quality of Life の維持に深刻な影響を及ぼしている。しかしその生物学的機序は未解明のままであり、未だ確立された予防及び治療方法がない。

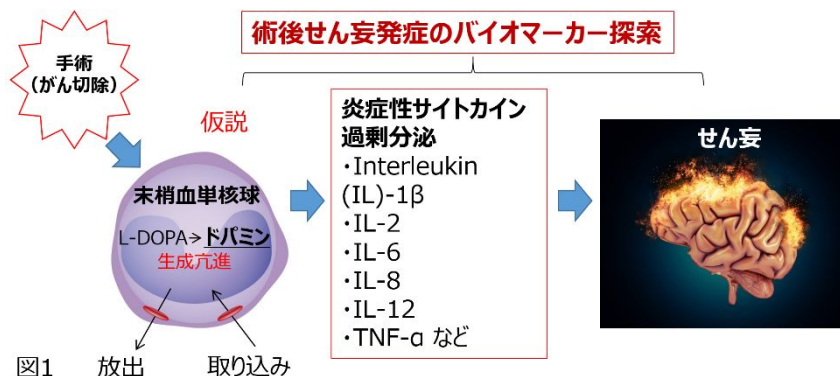


図1 放出 取り込み

術後せん妄発症の最も有望な仮説として、白血球から過剰放出された炎症性サイトカインが Blood Brain Barrier を超えて中枢神経へ移行し、マクログリアを介した神経炎症がせん妄を起こす病理が報告されている。しかし、白血球から炎症性サイトカインを過剰放出させる前段階の機序や、どのサイトカインが神経炎症の主な原因となるか明らかになっていない。応募者は末梢血単核球で過剰生成されたドパミンを介して、炎症性サイトカイン過剰分泌が中枢神経で炎症を惹起し、術後せん妄に至るとの仮説下に、本研究を提案する。

術後せん妄発症の最も有望な仮説として、白血球から過剰放出された炎症性サイトカインが Blood Brain Barrier を超えて中枢神経へ移行し、マクログリアを介した神経炎症がせん妄を起こす病理が報告されている。しかし、白血球から炎症性サイトカインを過剰放出させる前段階の機序や、どのサイトカインが神経炎症の主な原因となるか明らかになっていない。応募者は末梢血単核球で過剰生成されたドパミンを介して、炎症性サイトカイン過剰分泌が中枢神経で炎症を惹起し、術後せん妄に至るとの仮説下に、本研究を提案する。

2. 研究の目的

本研究の目的として、1) せん妄発症を術後早期(潜伏期)に予測するバイオマーカーを探索するために、術後せん妄の発症に先行して上昇する炎症性サイトカインを網羅的に解析し、さらに末梢血ドパミンとの関連の有無を明らかにする。またせん妄は多要因疾患であり、メカニズムを解明するためには質の高い臨床研究が求められる。その為、2) 術後せん妄のデータベースを作成し、継続的なせん妄予防研究の基盤を作る。せん妄の重大なリスクである高齢化が進む社会で、せん妄による死亡率・認知機能低下・自立性低下を減らし、社会全構成員の well-being の維持に貢献することで、充実したサバイバーシップを目指す(がん研究 10 年戦略)。

3. 研究の方法

(1) 術後せん妄コホートの構築

国立がん研究センター中央病院にて外科的がん切除後のせん妄発症メカニズムを探索し、予測バイオマーカーを開発するための研究基盤となるコホートを構築した。具体的には、頭頸部外科、食道外科、肝胆膵外科で高侵襲手術(6時間以上かつ術後 ICU での身体管理)を予定された同意能力を有する 20 歳以上の患者を対象として登録した。除外基準として説明同意時もしくは、術前日の the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)に基づくせん妄陽性を除外した。プライマリーアウトカムのせん妄診断と、各せん妄症状の評価は、訓練を受けた精神科医もしくは臨床心理士が DSM-5 と Delirium Rating Scale-R-98(DRS-R-98)を用いてそれぞれ術後 5 日間毎日評価した。尚、DSM-5 を用い

たせん妄診断の評価者間信頼性を 20 回連続の同時かつ独立した評価により、内的妥当性を担保した。最終的なせん妄診断は研究者間の合意に基づき決定した。せん妄のリスクに関連する認知機能は同意取得時に Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて評価し、術前不安は the Hospital Anxiety and Depression Scale 日本語版を用いて評価した。他のせん妄と関わる可能性がある以下の情報を本人・家族より確認、もしくは電子カルテから記録した。(年齢、性別、Body mass Index、学歴、終了状況、活動量、アルコール依存症傾向、ECOG Performance Status, 術前化学療法・放射線療法の有無、術式、American Society of Anesthesiologists class、Charlson Comorbidity Index、せん妄既往、精神疾患既往、喫煙歴、嗅覚障害、手掌オトガイ反射の有無、採血時の針入痕の発赤の広がり、術前のベンゾジアゼピン系抗不安薬・ステロイド・オピオイドの定期服用の有無、ガス麻酔の有無、出血量・輸液量・プロポフォールの使用量・術後のデクスメトミジンや抗精神病薬使用の有無、使用した麻酔薬、手術時間、麻酔時間、術後合併症、早期死亡の有無、術後の C-reactive protein、術後血糖値、覚醒時せん妄の有無、ICU 入室時の Richmond Agitation-Sedation Scale(RASS)) また一部の症例においては、客観的な脳活動の評価として、簡易脳波計を用いた脳波測定を実施した。血漿を 手術直前(10 時)、手術直後、手術翌朝(午前 6 時-7 時)、術後 4-7 日目朝(午前 6 時-7 時)の 4 点で集積し、速やかに末梢血単核球と血漿に分離した後、-80 で凍結保存した。

(2)術後せん妄バイオマーカーの探索

術後せん妄コホートに蓄積した検体を用いて、代表的な炎症性サイトカインである Interleukin-6 (IL-6) と抗炎症性サイトカインであるトランスフォーミング増殖因子-1(TGF- β 1)の血漿中濃度を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay により測定し、ドパミンを含むカテコールアミンの血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、術後せん妄との関連を検討した。

4 . 研究成果

(1)術後せん妄コホートの構築

適格基準を満たした 384 名の内、同意が得られた 327 名を登録し、286 名の術後 5 日間のせん妄評価と周術期の血液検体採取を完遂した。286 名の内、91 名に術後せん妄の発症を認めた。

(2)術後せん妄バイオマーカーの探索

手術直後・手術翌朝・術後 4-7 日目の 3 ポイントでせん妄群の方が非せん妄群よりも高い IL-6 の濃度を示したが、TGF- β 1 とせん妄の関連は明らかでなかった。せん妄との関連性が認められた IL-6 によるせん妄予測の正確性を評価するために ROC 解析を実施したところ、AUC 62.7%(術直後)・62.0%(手術翌朝)と IL-6 単独によるせん妄発症予測の正確性は低かった。術後 5 日以内に精神運動抑制を示したせん妄陽性群を低活動型と混合型に分類すると、その両方が非せん妄群に比べ IL-6 高値だった。一方で、精神運動抑制を伴わずに焦燥(精神運動興奮)を示した過活動型や精神運動症状を伴わないせん妄(注意障害と他の認知機能障害のみの症状)は非せん妄群と IL-6 の濃度に差が無かった。ROC 解析を用いると、手術直後の IL-6 は単独で低活動型せん妄を非せん妄群と区別するものの(図 2.A, AUC: 72.9%)、過

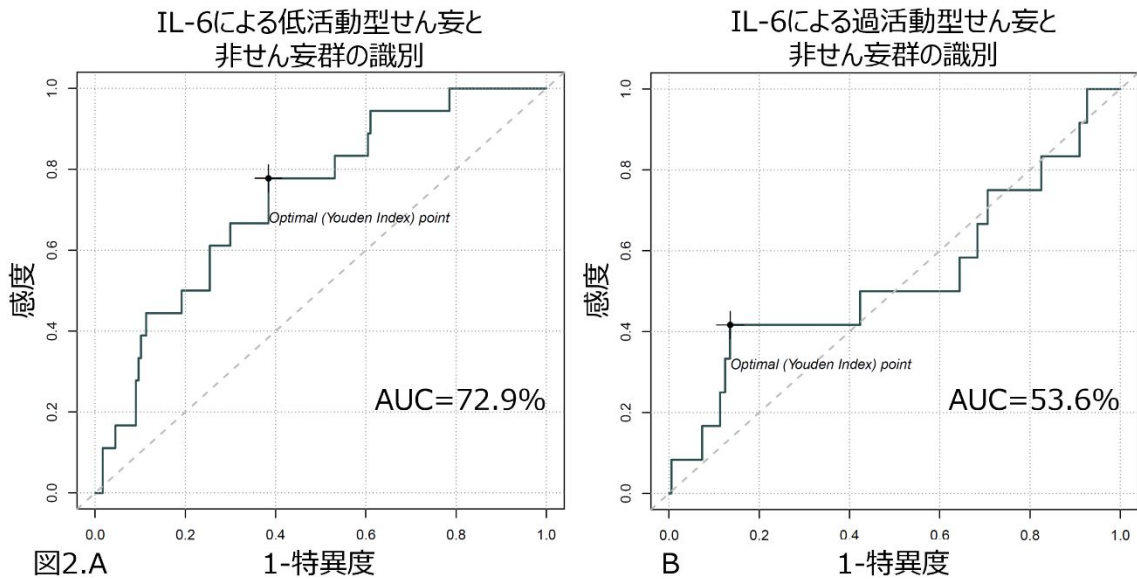


図2.A

B

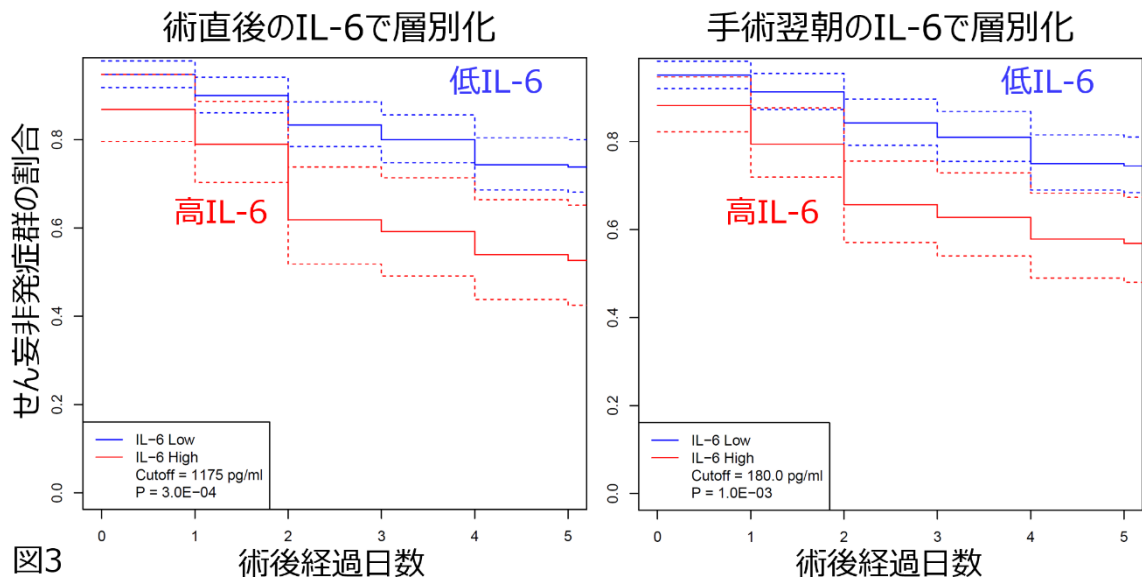


図3

活動型せん妄と非せん妄の区別はできなかった (図 2.B, AUC: 53.6%)。

術後急性期の IL-6 が高い集団と低い集団がそれぞれどのようにせん妄を発症するのかについて、せん妄発症までの期間について生存曲線分析を行った。手術直後及び手術翌朝の IL-6 が高い集団は、低い集団よりも手術当日 (ICU 入室時) 時点よりせん妄陽性の割合が多かった。両群の生存曲線は異なり、IL-6 が高い集団は、低い集団よりも早期に術後せん妄を発症していた (図 3)。

術後 IL-6 によって予測される各症状のリスク比を検討したところ、手術直後に IL-6 が高かったものは、低いものに比べ術後の精神運動抑制 (オッズ比: 2.92 (1.43-5.97)) や短期記憶障害 (オッズ比: 2.42 (1.27-4.63))・視空間認知障害 (オッズ比: 3.08 (1.15-8.28)) のリスクが高く、手術翌朝の IL-6 が高いものは低いものに比べ、言語障害のリスクが高かった (オッズ比: 3.57 (1.71-7.43))。尚、手術部位および麻酔方法に手術時間および出血量を調整因子に加えても、IL-6 とせん妄の関連性における有意性は変化しないことから、IL-6 濃度は手術侵襲に独立してせん妄症状に影響した可能性が示唆された。

本研究成果は、IL-6 が術後の精神運動抑制等の特定のせん妄症状や低活動型せん妄を予測できることを初めて明らかとした。低活動型せん妄を特徴づける精神運動抑制は、リハビリテーションの遅れや、肺炎などの術後合併症のリスクを伴い、死亡率の増加や医療経済の負担につながる²。また、低活動型せん妄は見逃しが多く介入が遅れ、予後が悪化する可能性が指摘されている³。更に近年の無作為ランダム化比較試験により、低活動型せん妄には抗精神

病薬が有効性を示さないことが報告されており、有効な治療法や予防法がないことが大きな課題となっている⁴⁵。IL-6を治療標的としてモニタリングすることにより、低活動型せん妄の見逃しを減らすだけでなく、手術直後に高値を示す群への早期介入を可能にし、低活動型せん妄を中心とするせん妄症状の予防法を発症メカニズムに基づいて開発できる可能性を示す。

また術後せん妄の発症と、血漿中カテコールアミン（ドパミン・ノルアドレナリン・アドレナリン）濃度が関連することを見出している。更に、本研究で構築した研究基盤を元に、日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業より支援を受け、マルチオミックス解析によるせん妄予測バイオマーカーの網羅的探索を実施しており、これらの新たに見出したバイオマーカーについて、特許を出願（特願 2021-008936，身体に対する侵襲に伴うせん妄の発症リスクの予測用バイオマーカー）した。尚、2021年12月に国際出願を行い、2022年7月に特許情報は国際公開された。

<引用文献>

- 1 Inouye, S. K., Westendorp, R. G., Saczynski, J. S., Kimchi, E. Y. & Cleinman, A. A. Delirium in elderly people--authors'reply. *Lancet* **383**, 2045, doi:10.1016/s0140-6736(14)60994-6 (2014).
- 2 Gual, N. *et al.* Delirium Subtypes and Associated Characteristics in Older Patients With Exacerbation of Chronic Conditions. *Am J Geriatr Psychiatry* **26**, 1204-1212, doi:10.1016/j.jagp.2018.07.003 (2018).
- 3 Heymann, A. *et al.* Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* **38**, 1584-1595, doi:10.1177/147323001003800503 (2010).
- 4 Girard, T. D. *et al.* Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med* **379**, 2506-2516, doi:10.1056/NEJMoa1808217 (2018).
- 5 Ishiki, H., Satomi, E. & Shimizu, K. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med* **380**, 1779, doi:10.1056/NEJMc1901272 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ryoichi Sadahiro, Ffion James, Ken Shimizu, Teruhiko Yoshida, Yasuhito Uezono, Sei Manabe, Kazunori Aoki
2. 発表標題 Imbalance of Interleukin-6 and Transforming growth factor beta1 underlying the onset of postoperative delirium.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貞廣良一, Marcelo AR Kornexl, Ffion James, 清水研, 和田 佐保, 吉田輝彦, 上園保仁, 真鍋星, 青木一教
2. 発表標題 がん手術後のせん妄及び炎症関連せん妄症状を予測するインターロイキン6のパターン 前向き観察研究
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryoichi Sadahiro, Ken Shimizu, Teruhiko Yoshida, Yasuhito Uezono, Sei Manabe, Shigehisa Kitano, Kazunori Aoki
2. 発表標題 Immune cell profile in peripheral blood is associated with the onset of postoperative delirium.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山莉里亜, 貞廣良一, 口羽文, 清水研, 青木一教, 松岡弘道, 齋藤英子
2. 発表標題 日本人がん患者における術後せん妄に伴う術後入院費用と術後入院日数の検討
3. 学会等名 第34回日本サイコオンコロジー学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貞廣良一, 清水研, 吉田輝彦, 上園保仁, 真鍋星, 北野滋久, 青木一教
2. 発表標題 外科的がん切除後のせん妄発症に関連した末梢血中の免疫プロファイル
3. 学会等名 第34回日本サイコオンコロジー学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貞廣 良一
2. 発表標題 免疫応答に着目した新しいせん妄医療の開発
3. 学会等名 第15回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 身体に対する侵襲に伴うせん妄の発症リスクの予測用バイオマーカー	発明者 貞廣良一・上園保仁・青木一教・清水研・杉本昌弘	権利者 国立研究開発法人国立がん研究センター、学校
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-008936	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 身体に対する侵襲に伴うせん妄の発症リスクの予測用バイオマーカー	発明者 貞廣良一・上園保仁・青木一教・清水研・杉本昌弘	権利者 国立研究開発法人国立がん研究センター、学校
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/045367	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	青木 一教 (Aoki Kazunori) (60270675)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・副所長、 分野長 (82606)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	清水 研 (Shimizu Ken)		
研究協力者	吉田 輝彦 (Yoshida Teruhiko)		
研究協力者	上園 保仁 (Uezono Yasuhito)		
研究協力者	真鍋 星 (Manabe Sei)		
研究協力者	杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro)		
研究協力者	ジョナサン ミル (Jonathan Mill)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

英国	University of Exeter Medical School			
----	-------------------------------------	--	--	--