

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：12602
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2016～2019
 課題番号：16K10245
 研究課題名(和文) 磁気共鳴画像検査を用いたせん妄発症の予測とその薬理的な予防法に関する臨床研究

 研究課題名(英文) A clinical study for the prediction using MRI images and pharmacological prevention

 研究代表者
 車地 暁生 (Kurumaji, Akeo)

 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

 研究者番号：00251504

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者では術後せん妄(神経行動の障害)をよく発症する。論文では、先行研究(2005.8-2006.8)と本研究(2016.6-2018.12)を合わせて、計画的な心臓手術を行った総数175名(58-87歳)の患者のデータを解析した。術前に得たMRI画像からSPM-8によって各部位の体積(絶対量)を計算し、せん妄はDSM-IVに拠って診断した。

175名中32名の患者がせん妄を発症し、年齢を考慮した統計学的解析では、広範な大脳皮質と小脳の灰白質の体積が、健常群に比べてせん妄群で有意に減少していた。従って、これら灰白質の萎縮が、心臓手術後のせん妄発症の脆弱性に関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、術後せん妄の発症に、脳の形態学的な変化がどのように関与しているかは、あまり詳細には研究されていなかった。我々は、この疑問に関して、先行研究において、84名の患者に関する研究を行ない、学術雑誌に報告しているが、本研究では、新たに91名の患者に関する研究を行い、このふたつの研究を合わせることで、175名というより多数の症例を検討することができた。

本研究は、大脳皮質、特に側頭葉の灰白質の体積の減少は、心臓血管手術後のせん妄の予測因子として重要なものであると同時に、せん妄発症への脆弱性およびその病態生理に関与していることを示唆する重要なものである。

研究成果の概要(英文)：Delirium is a common neurobehavioral disturbance in older patients after surgery. In the present study, the patients with the age range from 58 to 87 underwent an elective cardiac operation during 2 periods, i.e., August 2005～August 2006 and July 2016～December 2018. The total subjects included in the two studies were 175. Before the surgery, an MRI study was conducted. The MRI data were processed to calculate the absolute volumes of the pre-defined region of interest using SPM-8. The delirium was diagnosed according to the DSM-IV criteria.

The present study revealed that thirty-two of the 175 patients (18.3%) developed delirium. Based on a comparison to the age-controlled non-delirium patients, a statistically significant reduction in the GM volume of the delirium patients was observed in the widespread cerebral cortices as well as in the cerebellum. Hence, the atrophic change in the GM can be associated with the vulnerability to delirium after cardiac surgery.

研究分野：精神医学

キーワード：せん妄 MRI 検査 予測因子 術後せん妄

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

せん妄の発症に関しては、その発症に関与する準備因子と誘発因子に関する疫学的な臨床研究の情報から、多因子が関与するモデルが提唱されている。準備因子としては、加齢が重要な因子であり、この加齢に伴う脳の機能解剖学的な変化が関与していることが推定されてきたが、例えば、灰白質の変化であるか白質の変化であるか、また、この変化はどのような脳部位の変化であるかについては、十分に研究されていなかった。

この点において、我々は、計画的に心臓外科手術を受ける患者の術前に、脳 MRI 検査を施行し、拡散テンソール画像と T1 画像情報について、術後せん妄を発症した患者群と発症しなかった非せん妄群に分けて、比較検討した。拡散テンソール画像においては、その FA 値が、広汎な深部白質において、せん妄群において低下していることを報告した (Shioiri et al. 2010)。また、T1 情報を用いた研究では、脳部位の体積 (絶対量) を個々の患者ごとの測定する方法を用いて行い、特に側頭葉の 2 部位 (middle temporal gyrus と fusiform gyrus) における体積減少 (萎縮) が、重要な準備因子であり、かつ予測因子としても、その感受性と特異性においても、比較的高い値 (73.8~84.2%) を示すものであることも報告した (Shioiri et al. 2016)。

前述したように、せん妄の準備因子や予測因子の同定を目的とした脳 MRI 研究は、極めて少なかった。

2. 研究の目的

本研究では、既に報告した研究結果を、追加および発展させる研究を行い、MRI 検査画像情報を解析することによって、術後せん妄発症の予測性の精度が確実なものであるかどうかをさらに詳細に検討する目的で研究を行った。発展的な目的として、せん妄ハイリスク群を対象とした術後せん妄の予防効果に対する薬物投与の臨床試験への足がかりを与えるものであった。

3. 研究の方法

本研究は、本院心臓血管外科において計画的な手術を行う患者を対象とし、術前に頭部 MRI 検査を行うが、患者の術前、術中および術後の医学的情報も詳細に得る。術後せん妄は、丹念な医療的な診察によって評価し、せん妄を発症した患者群と非せん妄患者群に分けて、MRI の解析結果およびその他の医学的情報を、統計学的に比較検討する。

対象：東京医科歯科大学医学部附属病院の心臓血管外科において、計画的 (緊急でない) な手術を行う患者 (男女) を対象として、本研究についての研究参加の同意を文書で得る。この際、患者の年齢は 55 歳以上とする。これは、そもそも、術後せん妄は加齢と関連が深く、我々の先行研究では、術後せん妄を発症した最も若い年齢が 58 歳であったことを考慮に入れている。

術前の医学的情報：年齢、性別、身体的な合併症 (高血圧、糖尿病と脂質異常症)、認知症や脳梗塞を含めた精神神経疾患、BMI や飲酒量や喫煙状況、身体的な障害 (視力や聴力) の有無などを評価する。心理検査としては、MMSE を施行。

術前の MRI 検査について：本院にて現在使用されている MRI (3 テスラー) 機器を使用して、T1-weighted 3-dimension fast spoiled-gradient recalled (3D-FSPGR) sequence 情報 T1 および拡散強調画像 (DTI) 情報を得る。この DTI は、single-shot echo planar imaging (EPI) を用いて、31 方向から磁場をかけて撮影する。

術中の医学的情報：手術時間、麻酔時間、人工心肺の使用の有無、出血量と輸血量の情報を得る。術後の医学的情報：気管支挿管の日数、ICU 滞在日数、心臓および肺の合併症の

有無などの情報を得る。

術後せん妄の評価：せん妄は、DSM-5の診断基準に準拠して、心臓血管外科の医療スタッフと精神科医（竹内：連携研究者）が協力して、頻回の診察により、その有無を評価する。この術後の縦断的な診察によって、せん妄発症の有無を鑑別し、せん妄群と非せん妄群の2群に分ける。また、せん妄の重症度は、Delirium Rating Scale-Revised-98 (Trzepacz et al. 2001)。

MRI 検査データの解析（その1）：T1 画像情報は、先行研究(Shioiri et al. in press)と同様にSPM8 およびWFU Pick-Atlas を用いて、各脳部位の体積（絶対量）を症例ごとに算出し、全頭蓋内体積によって標準化する。その測定の手順は、まず、全脳において、頭蓋内の3種類の構成要素である灰白質、白質と脳脊髄液腔に大きく分けて、その体積を測定する。次に、全脳を大きく8部位に分けて計測し、さらに詳細な脳部位に分けて、計測する。せん妄群と非せん妄群の2群の統計学的解析には、年齢と性を共変量とした共分散分析を用いる。ある脳部位において、統計学的に有意な差が認められた場合が、Receiver operating characteristic (ROC) 解析を、SPSS を用いて行い、その変化の特異性や感受性を算出して、せん妄発症の予測性に関する評価を行う。

4 . 研究成果

最終的な論文発表では、先行研究（2005.8-2006.8）と本研究(2016.6-2018.12)を合わせて、計画的な心臓手術を行った総数 175 名（58-87 歳）の患者のデータを解析した。

175 名中 32 名の患者がせん妄を発症し、年齢を考慮した統計学的解析では、広範な大脳皮質と小脳の灰白質の体積が、健常群に比べてせん妄群で有意に減少していた。なかでも、側頭葉と小脳は、せん妄発症の予測に関して、その感受性と特異性において、それぞれ、70%以上の数値を示した（表）。

表 各脳部位のROC curve analysis の結果—心臓手術後のせん妄発症の予測

Brain area	AUC (95% CI)	Optimal cut-off value of brain volume (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Frontal lobe	0.674 * (0.599 - 0.742)	8.409	43.8	93	58.3	88.1
Temporal lobe	0.810 ** (0.744 - 0.865)	5.778	78.1	71.3	37.9	93.6
Parietal lobe	0.741 ** (0.670 - 0.805)	4.301	62.5	79	40.0	90.4
Limbic lobe	0.729 ** (0.657 - 0.794)	3.885	90.6	45.5	27.1	95.6
Cerebellum	0.743 ** (0.671 - 0.806)	4.206	71.9	75.5	39.7	92.3

ROC; receiver operating characterisitc; AUC; area under the curve; CI; confidence interval.
* p < 0.01, ** P < 0.0001.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Momoko Kobayashi, Daisuke Jitoku, Yoshimi Iwayama, Naoki Yamamoto, Tomoko Toyota, Katsuaki Suzuki, Mitsuru Kikuchi, Tasuku Hashimoto, Nobuhisa Kanahara, Akeo Kurumaji, Takeo Yoshikawa, Toru Nishikawa	4. 巻 13
2. 論文標題 Association studies of WD repeat domain 3 and chitobiosyldiphosphodolichol beta-mannosyltransferase genes with schizophrenia in a Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0190991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190991	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 -
1. 著者名 Akeo Kurumaji, Michio Itasaka, Akihito Uezato, Kazuo Takiguchi, Daisuke Jitoku, Mizue Hobo, Toru Nishikawa.	4. 巻 266
2. 論文標題 A distinctive abnormality of diffusion tensor imaging parameters in the fornix of patients with bipolar II disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging,	6. 最初と最後の頁 66-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2017.06.005	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 -
1. 著者名 Kazuo Takiguchi, Akihito Uezato, Michio Itasaka, Hidenori Atsuta, Kenji Narushima, Naoki Yamamoto, Akeo Kurumaji, Makoto Tomita, Kazunari Oshima, Kosaku Shoda, Mai Tamaru, Masahito Nakataki, Mitsutoshi Okazaki, Sayuri Ishiwata, Yasuyoshi Ishiwata, Masato Yasuhara, Kunimasa Arima, Tetsuro Ohmori, Toru Nishikawa	4. 巻 17
2. 論文標題 Association of schizophrenia onset age and white matter integrity with treatment effect of D-cycloserine: a randomized placebo- controlled double-blind crossover study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry,	6. 最初と最後の頁 249-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12888-017-1410-3	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 -
1. 著者名 Akihito Uezato, Naoki Yamamoto, Daisuke Jitoku, Emiko Haramo, Eri Hiraaki, Yoshimi Iwayama, Tomoko Toyota, Masakazu Umino, Asami Umino, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Mitsuru Kikuchi, Tasuku Hashimoto, Nobuhisa Kanahara, Akeo Kurumaji, Takeo Yoshikawa, Toru Nishikawa.	4. 巻 174
2. 論文標題 Genetic and molecular risk factors within the newly identified primate-specific exon of the SAP97/DLG1 gene in the 3q29 schizophrenia-associated locus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics(Part B): Neuropsychiatric Genetics,	6. 最初と最後の頁 798-804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.b.32595	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 -

1. 著者名 車地暁生	4. 巻 32
2. 論文標題 生物学や治療反応性から見た双極Ⅰ型障害と双極Ⅱ型障害の相違点	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 1347-1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Akeo Kurumaji, Mochio Itasaka, Akihito Uezato, Kazuo Takiguchi, Daisuke Jitoku, Mizue Hobo, Kiyotake Nemoto	4. 巻 2
2. 論文標題 A reduced gray matter volume in patients with bipolar I disorder in a Japanese Ie: a comparaisn with schizophrenia	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bipolar Disorder: Open Access	6. 最初と最後の頁 110, 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.4172/2472-1077.1000110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 田村昶紘、樺沢 理、光定博生、車地暁生、西川 徹	4. 巻 31
2. 論文標題 臨床用量の三環系こうつ薬を含む多剤併用療法中に薬剤性非心原性肺水腫をきたした治療抵抗性うつ病の1例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 1633-1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 小林七彩、高木俊輔、甫母瑞枝、光定博生、車地暁生、西川 徹	4. 巻 32
2. 論文標題 潰瘍性大腸炎治療中にステロイド精神病を発症した思春期の1例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 259-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 車地暁生	4. 巻 1
2. 論文標題 双極II型障害	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床：精神医学症候群（第2版）	6. 最初と最後の頁 463-467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 A. Shioiri, A. Kurumaji, T. Takeuchi, K. Nemoto, H. Arai, T. Nishikawa	4. 巻 24
2. 論文標題 A decrease in the volume of gray matter as a risk factor for postoperative delirium revealed by an Atlas-based method.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Geriatr Psychiatry	6. 最初と最後の頁 528-536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jagp.2015.09.002	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12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 車地暁生
2. 発表標題 双極II型障害の診断・治療および臨床研究のoverview
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤貴弘、田村起紘、若山由賀里、野口澄子、塩飽裕紀、中野谷貴子、塩江遼太、治徳大介、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 tardive dyskinesia 治療薬としてのaripiprazole 投与の可能性～異なる転帰を示した3症例の検討から～
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田畑光一、瀧口一夫、野口澄子、川俣光太郎、塩江遼太、武藤仁志、治徳大介、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 バルプロ酸単剤治療で完全寛解に至った反復性うつ病性障害の一症例
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田早織、高橋 教、田村起紘、上里彰仁、治徳大介、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 難治性の睡眠障害が主症状であった進行性核上性麻痺の一症例
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野口詩織、田村起紘、若山由賀里、野口澄子、治徳大介、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 特徴的な語義失語から意味性原発性進行性失語症（意味性PPA）と診断した一例
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 教、田村起紘、治徳大介、塩飽裕紀、阿部又一郎、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 関節リウマチに対するステロイド投与中に双極性障害の臨床経過を示した精神科既往歴のない高齢男性の一例
3. 学会等名 第109回東京精神医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本 彩、塩飽裕紀、武藤仁志、治徳大介、竹内 崇、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 左後頭葉脳動静脈瘤摘出後に精神病症状が出現し、20年来統合失調症様の幻覚妄想を呈した1例
3. 学会等名 第109回東京精神医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋 教、田村起紘、治徳大介、塩飽裕紀、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 ステロイド誘発性双極性障害の一例～病相とステロイド投与後の時間的関連に着目した検討～
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋 教、田村起紘、治徳大介、塩飽裕紀、阿部又一郎、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 関節リウマチに対するステロイド投与中に双極性障害の臨床経過を示した精神科既往歴のない高齢男性の一例
3. 学会等名 第109回東京精神医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本 彩、塩飽裕紀、武藤仁志、治徳大介、竹内 崇、車地暁生、西川 徹
2. 発表標題 左後頭葉脳動静脈瘤摘出後に精神病症状が出現し、20年来統合失調症様の幻覚妄想を呈した1例
3. 学会等名 第109回東京精神医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 涌井隆行、武藤仁志、光定博生、車地暁生、西川徹
2. 発表標題 右後大脳動脈領域の脳梗塞後にうつ病エピソードを反復した高齢者の一例
3. 学会等名 第112回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 車地暁生、根本清貴、西川 徹
2. 発表標題 双極II型障害患者の灰白質体積の変化に関する研究
3. 学会等名 第37回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----