

令和元年5月19日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21082

研究課題名(和文)せん妄の薬物療法を開拓する：髄液分析および介入研究

研究課題名(英文)Development of pharmacological treatment for delirium: analysis of cerebrospinal fluid and interventional study

研究代表者

中嶋 宏貴(Hirotaka, Nakashima)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：20759584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究計画を変更し『せん妄患者と非せん妄患者での血漿中オレキシン濃度の差に関する研究』とした。老年内科に入院した70名の高齢者についてせん妄の有無と血漿中オレキシン濃度を測定し関連を調べた。結果として、せん妄の有無、せん妄の重症度・病型・経過と血漿中オレキシン濃度に関連は認められなかった。

付加的な成果を2つ得た。1、血漿中オレキシン濃度は腎機能と負の相関を示す。2、普段のADL(日常生活動作)が悪いことと入院時の病状が重篤であることが入院後のせん妄発症の強力な予測因子である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血漿中オレキシン濃度とせん妄には関連がなかった。オレキシンは主に脳から分泌されるため、オレキシンと脳との関係をより正確に把握するには、血液ではなく脳脊髄液を用いた研究が必要である。腎機能の低下とともに体内のオレキシン濃度が高くなる可能性がある(血漿中オレキシンは腎臓を通して尿中へ排泄される可能性)。世界で血漿中オレキシン濃度を測定する研究が増えてきているが、今後は研究の計画や解釈に腎機能を考慮する必要がある。

入院時に簡便に入手できる情報からせん妄を予測することができるかもしれない。せん妄は予防が重要であるが、この結果をもとに、せん妄の起こる可能性の高い患者に集中的な予防策を講じることができる。

研究成果の概要(英文)：We had changed the research plan to "Evaluation of the association between plasma orexin-A levels in patients with delirium." We enrolled 70 patients who were admitted to the geriatric ward, and we evaluated delirium and plasma orexin-A levels. As the result, plasma orexin-A levels did not have any association with delirium.

We obtained two additional results from this study. First, plasma orexin-A levels were negatively correlated with renal function. Second, preexisting impaired ADL(activities of daily living) and the severity of diseases on admission could strongly predict the development of delirium.

研究分野：せん妄

キーワード：オレキシン 血漿 せん妄 腎機能 eGFR クレアチニンクリアランス 予測

## 1. 研究開始当初の背景

せん妄は軽度の意識混濁に種々の程度の意識変容を伴う意識障害の一型で、内科入院患者の10 - 40% に出現すると報告されており、世界的な高齢化に伴い発症率はさらに上昇することが予想される。せん妄は死亡リスク上昇や在院日数延長などと関連し、臨床的にも医療経済的にも重要である。しかし、せん妄の病態はあまり解明されておらず確立された予防・治療法もないため、研究が盛んに行われている。

オレキシンは視床下部のオレキシンニューロンに局在するホルモンの一種で、近年、睡眠覚醒制御における役割が注目されている。せん妄の特徴は意識や注意力の変動であり、オレキシンがせん妄の病態に関与している可能性が高い。せん妄発症の強力な因子であり一部類似の病態を有するアルツハイマー型認知症の患者においては、オレキシン過剰を背景とした睡眠・覚醒制御障害が指摘されている。しかしオレキシンとせん妄との関連を報告した研究はない。

これまでオレキシンの測定は主に髄液を用いて行われてきた。しかし腰椎穿刺を行い髄液を採取することは採血等と比較して侵襲が大きいこと、研究対象者はせん妄の状態にあり研究の内容を十分に理解できない可能性が高いことなどから、全てのせん妄患者にこの手技を行うことは技術的にも倫理的にも困難である。オレキシンは血液脳関門を通過し、血漿からも検出されることがわかっている。他の疾患については髄液中と血漿中のオレキシン濃度に相関があるとの報告があり、これを受けて血漿中オレキシン濃度のみで評価を行った研究も数件存在する。

本研究ではせん妄患者とせん妄ではない患者との間で血漿中オレキシン濃度に差があるかを検証した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の通りで、(1)が本研究の主たる目的である。

### (1)せん妄患者と非せん妄患者とでの血漿中オレキシン濃度の差を調べる

想定していたのは、せん妄患者では血漿中オレキシン濃度が高いことである。過去の研究では血漿中オレキシン濃度と髄液中オレキシン濃度に相関があると報告されており、本研究においてせん妄患者で血漿中オレキシン濃度が高いことが示されれば、せん妄患者では髄液中オレキシン濃度も高いことが予想される。これはスボレキサント(オレキシン受容体拮抗薬。既に市販されている睡眠薬)がせん妄の予防や治療に有用であることを示唆する。

### (2)せん妄の病型による血漿中オレキシン濃度の差を調べる

せん妄には病型があり、興奮が目立つ過活動型、覚醒度が低下する低活動型、および両者の混合型に分けられる。それぞれ病態も治療法も異なる可能性が指摘されているため、せん妄のタイプによる血漿中オレキシン濃度の違いも調べた。想定していたのは、過活動型せん妄では血漿中オレキシン濃度が高く、低活動型せん妄では血漿中オレキシン濃度が低いことである。

### (3)せん妄の重症度と血漿中オレキシン濃度の相関を調べる

想定していたのは、せん妄が重度であるほど血漿中オレキシン濃度が高いことである。

### (4)せん妄患者について、せん妄の最中とせん妄から脱した後での血漿中オレキシン濃度の差を調べる

想定していたのは、せん妄から脱すると血漿中オレキシン濃度が低下することである。

## 3. 研究の方法

### (1)研究の対象

選択基準：名古屋大学医学部附属病院老年内科に入院した65歳以上の全患者。入院理由は問わない。

除外基準：スボレキサント(オレキシン受容体拮抗薬)を服用している者、または入院時点で第10病日までで退院することが確定している者、またはせん妄の評価時点で強い意識障害がある者(Glasgow Coma Scale 8点以下)。

目標症例数：70名。うち2割程度がせん妄患者と想定した。

### (2)採血およびオレキシン濃度測定

入院第2-4病日と第10-12病日の朝食前(7時-8時)に1回ずつ採血を行った。採血量は各10mL。基本的には診療の目的で採血する際に追加で採取した。アプロチニン入りEDTA2ナトリウムの採血管を用いた。採血後すぐに冷蔵保存し(4℃)、2時間以内に遠心分離し(3000rpm、10分間)血漿を抽出した。血漿はオレキシン濃度測定まで-80℃で保管した。0.3mLの血漿を用い逆相固相抽出法で得た上清0.1mLをラジオイムノアッセイに使用し、血漿中オレキシン濃度を

測定した。ラジオイムノアッセイには市販されている RIA キットを使用した。

### (3)せん妄の評価

各採血後の1時間以内にせん妄の評価を行った。老年内科医が Confusion Assessment Method でスクリーニングし、せん妄が示唆された場合には老年内科医2名が独立して DSM-5 に従いせん妄を診断した。2名の診断が一致しない場合にはその2名での協議もしくは3人目の老年内科医への相談で診断を決定した。せん妄と診断した患者についてはせん妄の重症度を Memorial Delirium Assessment Scale で、せん妄の病型を Delirium Symptom Interview で評価した。

### (4)統計解析

1回目の検体について、せん妄患者とせん妄ではない患者との間で血漿中オレキシン濃度の差を検定した (t 検定)。せん妄患者について、せん妄の病型と血漿中オレキシン濃度の関連 (one-way ANOVA) およびせん妄の重症度と血漿中オレキシン濃度の相関を検定した (Pearson の相関係数)。さらにせん妄患者について、1回目の検体と2回目の検体でオレキシン濃度に差があるか検定した (2回目の採血時にはほとんどの患者でせん妄が治まっていると想定し、せん妄の最中と改善後とでの血漿中オレキシン濃度の差を調べた) (対応のある t 検定)。せん妄ではない患者についても1回目の検体と2回目の検体でオレキシン濃度に差があるか検定した。

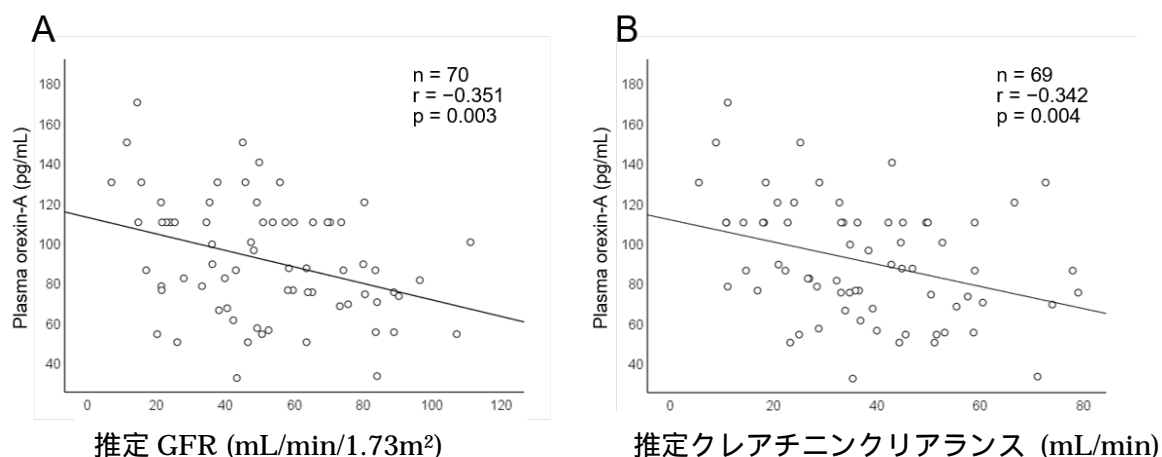
## 4. 研究成果

### (1)せん妄と血漿中オレキシン濃度の関係

対象者70名は平均84.8歳、男性が35名(50%)であった。70名のうち、1回目の評価で15名(21.4%)がせん妄と診断された。せん妄患者と非せん妄患者とで、血漿中オレキシン濃度に差はなかった(平均差14.0 pg/mL, 差の95%信頼区間 -2.8 to 30.8,  $p = 0.100$ )。また、血漿中オレキシン濃度はせん妄の重症度やせん妄の病型とも関連がなかった(それぞれ  $p = 0.631$ ,  $p = 0.434$ )。さらに、せん妄患者について、せん妄が改善する前後のオレキシン濃度にも差がなかった( $p = 0.313$ )。全体として、血漿中オレキシン濃度とせん妄には関連がないことが明らかになった。オレキシンは主に脳から分泌されるため、オレキシンとせん妄との関係をより正確に把握するには、やはり血液ではなく脳脊髄液を用いた研究が必要であると考えた。これらの結果は論文として投稿し掲載済み。

### (2)血漿中オレキシン濃度と腎機能の関連

副次的な解析で、下図の通り、血漿中オレキシン濃度は腎機能(推定 GFR、推定クレアチニンクリアランス)と負の相関を示すことが明らかになった。血漿中オレキシンは腎臓を通して尿中へ排泄されている可能性があり、腎機能の低下とともに体内のオレキシン濃度が高くなる可能性がある。世界で血漿中オレキシン濃度を測定する研究が増えてきているが、今後は研究の計画や解釈に腎機能を考慮する必要がある。この結果は論文として投稿し、査読者からの修正依頼に回答中。近日中に受理される見込み。



### (3)入院時に簡単に入手できる情報からせん妄の発症を予測する方法

追加の解析として、入院時に簡単に収集できる情報を元に入院後のせん妄の発症を予測する方法を検討し、結果として、従前の ADL (日常生活動作) が悪いことと、入院時の疾患が重篤であることの2項目が強い予測因子であることを見出した。せん妄は予防が重要であるが、この結果をもとに、せん妄の起こる可能性の高い患者に集中的な予防策を講じることができるともかもしれない。この結果は国内学会で発表済みで、現在論文投稿への準備中。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Hiroataka Nakashima, Hiroyuki Umigaki, Madoka Yanagawa, Hitoshi Komiya, Kazuhisa Watanabe, Masafumi Kuzuya. Plasma orexin-A levels in patients with delirium. Psychogeriatrics. 査読あり. 2019. [Epub ahead of print] doi:10.1111/psyg.12444

〔学会発表〕(計1件)

中嶋宏貴、梅垣宏行、柳川まどか、小宮仁、渡邊一久、葛谷雅文. 入院時に容易に入手できる情報からせん妄を予測する. 第37回日本認知症学会学術集会(2018年)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

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: 葛谷 雅文

ローマ字氏名: Kuzuya, masafumi

研究協力者氏名: 梅垣 宏行

ローマ字氏名: Umegaki, hiroyuki

研究協力者氏名: 柳川 まどか

ローマ字氏名: Yanagawa, madoka

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。