

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11079

研究課題名(和文)術後せん妄発生機序の解明 - 脳脊髄液中トリプトファン代謝物質からの検討

研究課題名(英文)The assessment on the mechanism of occurrence of postoperative delirium mechanism

研究代表者

岡田 雅子 (Okada, Masako)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00622549

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)：Pilot研究として、トリプトファン、セロトニンの周術期推移を検討した。術直後の血清セロトニン・トリプトファン濃度は術前と比較して大きな変化が生じないことが明らかとなった。胸腹部大動脈置換術患者において、神経障害性バイオマーカー神経障害性バイオマーカーである血清S100、血清NSE、髄液中総タウ蛋白は術後に上昇を示した。COVID-19流行により、トリプトファン/セロトニン/メラトニンの測定が遅延している。測定装置が通常通りに使用できるようになった後に、トリプトファン/セロトニン/メラトニンの測定を行い、最終解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後のせん妄は心臓大血管手術において約30%に発生し、死亡率の上昇や入院期間の延長と関係する。せん妄発生の予防が重要であるが、発生機序が不明なため確立された予防法は存在しない。今回の対象患者でも40%の患者において術後せん妄が認められた。周術期せん妄発生機序として手術・麻酔によって生じるトリプトファンの代謝異常が関与している可能性があれば、術後せん妄予防としての周術期アミノ酸投与など、新しい術後せん妄予防法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：As a Pilot study, we examined the perioperative changes of serum tryptophan and serotonin level. It was clarified that the serum serotonin/tryptophan concentration immediately after the operation did not significantly change compared with that before the operation. We investigated the mechanism of delirium development within 96 hours after thoracoabdominal aortic replacement surgery from the viewpoint of tryptophan metabolites. In patients with thoracoabdominal aortic replacement, the levels of serum S100, serum NSE, and total tau protein in cerebrospinal fluid, which were biomarkers of neuropathies, increased after surgery. The COVID-19 epidemic has delayed the measurement of tryptophan/serotonin/melatonin. After the measuring device can be used normally, tryptophan/serotonin/melatonin will be measured and final analysis will be performed.

研究分野：麻酔科学

キーワード：せん妄 トリプトファン代謝物質 心臓血管外科手術

## 1. 研究開始当初の背景

= 術後患者におけるせん妄 =

せん妄とは、「症状が短期間に変動することを特徴とした注意力の低下を伴う意識障害、または認知の変化を伴う知覚障害」と定義される。心臓大血管術後患者において、せん妄は約 30% の患者に発生し、死亡率上昇や入院期間の延長と有意に関係する。これらの患者予後を改善させるためには、術後せん妄発生の予防が重要となる。しかし、術後せん妄の発生機序が不明であるため、確立された予防法はいまだに存在しない。

= 術後せん妄発生機序の仮説 =

周術期せん妄発生の機序の一つとして、手術・麻酔の影響によって生じる神経伝達物質の変化の関与が提唱されている。セロトニンおよびメラトニンは、脳内においてトリプトファンが代謝されることで産生される。このトリプトファン代謝に異常が生じることで、脳内セロトニン・メラトニンなどのトリプトファン代謝物質の濃度が変化し、せん妄惹起に関与するとされている。

= トリプトファン代謝物質と術後せん妄に関する研究 =

周術期トリプトファン代謝異常と術後せん妄発生に関しては、せん妄発生患者で術後血中トリプトファン濃度が低下していることが多いこと、および術後患者では血中メラトニンの日内変動が消失することが報告されている。

セロトニンに代表されるトリプトファン代謝物質は血液脳関門を通過しないため、髄液中濃度と血中濃度は解離していることが知られている。したがって、トリプトファン代謝系物質の髄液中濃度の情報がせん妄発生の機序を解明するために重要であると考えられてきた。しかし、研究目的の髄液検査は侵襲的なくも膜下穿刺を必要とするため、倫理的配慮を考慮すると実現不可能であり、いままで行われていない。

= 神経障害性マーカーと術後せん妄に関する研究 =

血中 S100 濃度および serum neuron-specific enolase 濃度は神経障害性バイオマーカーとして臨床的に有用である。また、髄液中の総タウ蛋白濃度は神経障害性のバイオマーカーとして、アルツハイマー型認知症やクロイツフェルト・ヤコブ病の診断に有用であることが知られている。術前の髄液中総タウ蛋白濃度と術後認知機能障害の発生との関連性を示唆する報告もみられる 4)。しかし、周術期におけるこれら神経障害性バイオマーカーの経時的変化と術後せん妄発生との関連性を検討した研究はこれまで行われていない。

## 2. 研究の目的

主要目的

心臓大血管手術患者において、周術期のトリプトファン代謝系物質の血中濃度を測定し、せん妄発症患者と非発症患者で差があるか否かを検討する。

副次目的

胸腹部大動脈置換術患者において、周術期のトリプトファン代謝系物質の血中濃度に加えて、脊髄くも膜下腔カテーテル留置患者では髄液中濃度を測定し、血中濃度との関連を明らかにする。胸腹部大動脈置換術患者において、血中 S100 $\beta$  濃度および serum neuron-specific enolase 濃度、ならびに髄液中総タウ蛋白濃度を神経障害の指標として測定し、トリプトファン代謝系物質の血中濃度および髄液中濃度との関係を検討する。

## 3. 研究の方法

Pilot study

研究デザイン；前向き観察研究

本試験を施行するにあたり、トリプトファン、セロトニンの周術期推移を確認する目的に、脊髄くも膜下腔カテーテル留置をされていない周術期患者を対象とした Pilot study を施行した。

研究対象者

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者を、本研究の対象者とする。

< 選択基準 >

20 歳以上の全身麻酔下手術を予定された患者

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
- (2) 対象者本人から本研究に対して文書による同意が得られている。

設定根拠：

- (1) 法律上個人の同意が成立する年齢を考慮して設定した。
- (2) 倫理的な配慮のため設定した。

観察・検査項目

全身麻酔下手術が予定された患者に対し、対象患者の抽出および同意取得を行う。術前（術当日朝 8-10 時）・術直後（ICU 入室 1 時間以内）・術翌日（朝 8-10 時）・術翌々日（朝 8-10 時）のトリプトファン/セロトニンの血中濃度を測定する。本研究において、血液は 1 回あたり 5ml を用いる。

## 本試験

研究デザイン；前向き観察研究

## 研究対象者

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者を、本研究の対象者とする。

### < 選択基準 >

20 歳以上の心臓大血管手術を予定された患者

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
- (2) 対象者本人から本研究に対して文書による同意が得られている。

設定根拠：

- (1) 法律上個人の同意が成立する年齢を考慮して設定した。
- (2) 倫理的な配慮のため設定した。

### < 除外基準 >

- (1) 20 歳未満の患者。
- (2) 研究期間中に中枢神経系の基質的合併症（脳血管障害、脊髄梗塞）を来した患者。
- (3) 研究責任者が本研究の対象として不適当と判断する。

設定根拠：

- (1) 法律上個人の同意が成立する年齢を考慮して設定した。
- (2) せん妄の評価および神経伝達物質の変化や神経障害マーカーへの影響を考慮し設定した。
- (3) 計画段階では想定できない理由により、本研究の対象として不適当な患者を除くために設定した。

除外基準（2）に関して、研究期間中に臨床所見あるいは画像検査で中枢神経系の基質的合併症が強く疑われる患者はその時点で研究を中止し、対象から除外した。

## 観察・検査項目

心臓大血管手術を予定された患者に対し、対象患者の抽出および同意取得を行う。胸腹部大動脈置換術患者では麻酔科医師によって同意取得の上、脊髄保護目的に手術前日に脳脊髄液ドレナージが行われる。術後 96 時間以内に発生する術後せん妄の有無を観察する。術前（術当日朝 8-10 時）・術直後（ICU 入室 1 時間以内）・術翌日（朝 8-10 時）・術翌々日（朝 8-10 時）のトリプトファン/セロトニン/メラトニンの血中濃度を測定する。

また、神経障害の指標として血中 S100 および serum neuron-specific enolase 濃度を測定する。脊髄ドレナージ留置患者においては、同時にトリプトファン/セロトニン/メラトニンおよび総タウ蛋白の髄液中濃度を測定する。

本研究において、血液は 1 回あたり 5ml を採取し、髄液は脳脊髄液ドレナージにより自然排出された検体を 1 回あたり 5-10ml 用いる。

## せん妄の評価

術後 96 時間は、ICDSC（Intensive Care Delirium Screening Checklist）を用いてせん妄の有無を評価する。本研究では当 ICU のルーチン評価を用いるため、ICU 入室後から 8 時間ごとに評価を行うものとする。

### 術前患者情報

年齢、性別、現病歴、既往歴、内服薬、術後せん妄の既往歴

### 手術情報

手術時間、麻酔時間、人工心肺時間、輸血量、出血量、尿量

### 身体所見

血圧、脈拍、SpO<sub>2</sub>、身長、体重、体温、APACHE II score、SOFA score、Euroscore II

### 血液検査

血液学的検査：白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数

生化学検査：総ビリルビン値、Crea、Na、K、Cl

血液ガス分析：pH、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、Hb、Hct、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Glu、Lac、BE、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

術前・術直後・術翌日・術翌々日の血中トリプトファン/セロトニン/メラトニン濃度、血中 S100 および serum neuron-specific enolase 濃度

### 髄液検査（脊髄ドレナージ留置患者）

術前・術直後・術翌日・術翌々日の髄液中トリプトファン/セロトニン/メラトニンおよび総タウ

蛋白濃度

□ 治療および予後情報

術後96時間以内に投与された、せん妄予防薬および治療薬（プロポフォール、デクスメトミジン、ミダゾラム、フェンタニル、ハロペリドール、非定型抗精神病薬）の投与情報

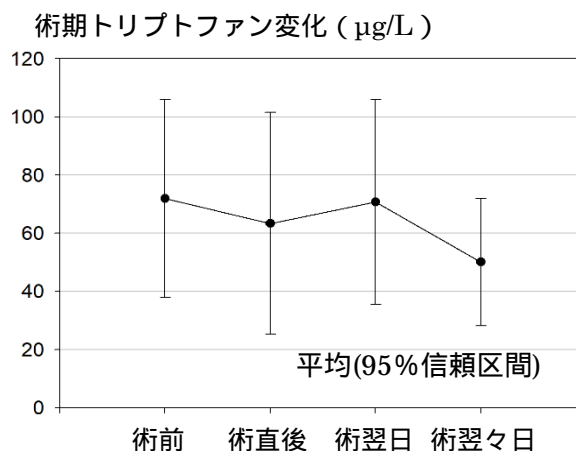
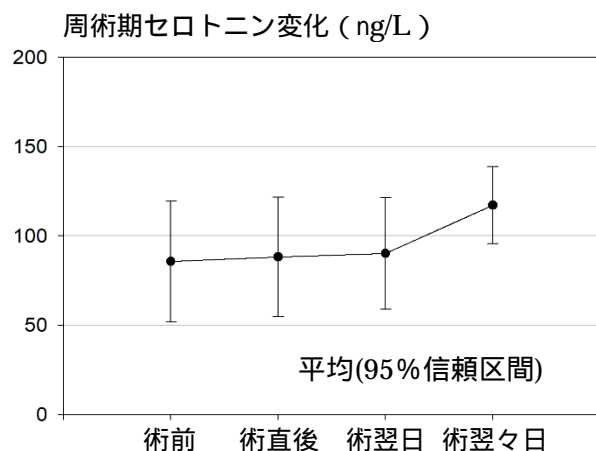
術後28日目における患者状態、人工呼吸期間、人工透析期間、ICU滞在日数、在院日数

日程		術前	Day0 (術直後)	Day 1	Day2	Day3-4	Day28
検査項目	血液検査 髄液検査(脊髄ドレナージ留置患者)						
観察項目	APACHE スコア SOFA スコア 手術情報 患者状態 せん妄の評価		○	○	○	○	○
データ収集時期		Day28 ~ 60					

4. 研究成果

Pilot study

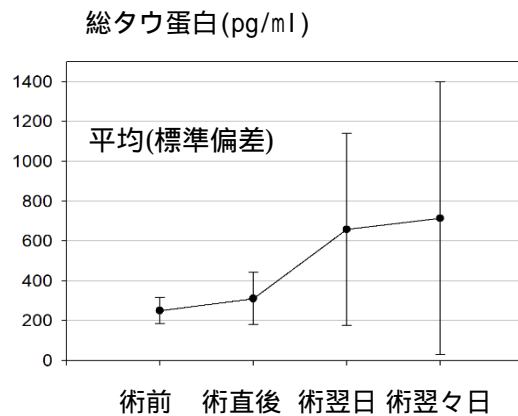
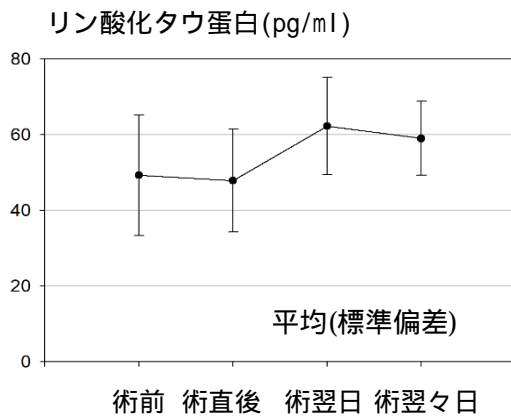
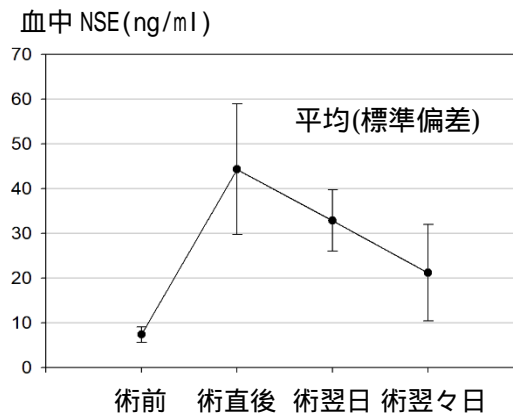
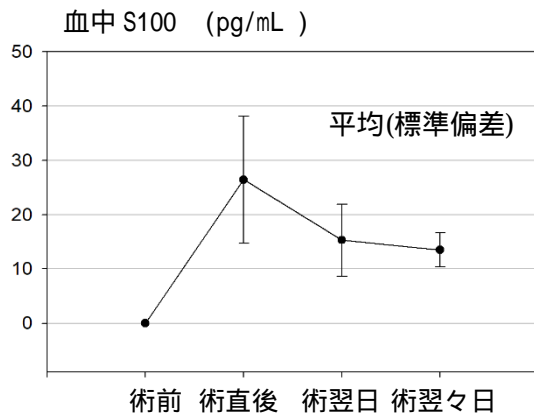
本試験を施行するにあたり、トリプトファン、セロトニンの周術期推移を確認する目的に、全身麻酔下手術患者を対象としたPilot studyを行った。



本試験

対象患者の平均年齢は67歳。平均身長168cm、平均体重64kgであった。平均手術時間は、643分、平均麻酔時間は801分、平均人工心肺時間は299分であった。術後APACHE IIの平均値は17.6、術後SOFAスコアの平均値は6.2であり、せん妄の発生率は40%であった。

以下に、血中S100、血中NSE、リン酸化タウ蛋白、および総タウ蛋白の周術期変化に関する結果を示す。



COVID-19 流行により、血清および髄液中のトリプトファン/セロトニン/メラトニン濃度測定が遅延している。測定装置が通常通りに使用できるようになった後に、トリプトファン/セロトニン/メラトニンの測定を行い、最終解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	江木 盛時  (Egi Moritoki)  (20423296)	神戸大学・医学研究科・准教授    (14501)	