

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11088

研究課題名(和文)術後認知機能障害および術後せん妄に対する周術期酸化戦略の確立

研究課題名(英文)Antioxidative therapy for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction

研究代表者

松本 重清 (Matsumoto, Shigekiyo)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：90274761

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)：心臓・大血管手術後に高頻度に発症する術後せん妄と酸化ストレスの関連が明らかとなった。さらに、75歳以上の高齢者では、手術終了直後に抗酸化物質のビタミンCの減少の程度がより大きかったり、炎症反応がより高度であったりすると、せん妄がより発症しやすくなった。よって、75歳以上で心臓・大血管手術を受ける場合、手術終了時にビタミンCが著減して入れば、積極的に、ビタミンCやステロイドを静脈内投与することによって術後せん妄を抑制できるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後せん妄(POD)は生命予後に大きく影響するだけでなく、患者家族の精神にも影響を及ぼす。PODが生じると医療ニーズが著増し、医療設備やスタッフ不足が生じ、医療費増大に拍車がかかり、財政圧迫の大きな要因となる。しかし、現時点では決定的な治療法はなく、POD誘発因子の除去が中心である。本研究により、75歳以上の高齢者では手術終了時のビタミンCが減少している場合、酸化ストレスや炎症反応が高度となることにより、PODが発症する可能性が示唆された。よって、急性期に施行でき即効性のある薬理的介入として、ビタミンCやステロイドを投与すればPODが抑制され、医療費増大を抑えることにつながるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stress was found to be associated with postoperative delirium, which occurs more frequently after cardiovascular surgery. Furthermore, delirium was more likely to develop in elderly patients over 75 years of age if they had a greater degree of reduction in serum antioxidant vitamin C or a more severe inflammatory response immediately after the completion of surgery. Thus, for patients over 75 years of age undergoing cardiovascular surgery, aggressive intravenous administration of vitamin C or steroids may help control postoperative delirium if vitamin C is significantly depleted at the end of surgery.

研究分野：周術期管理学

キーワード：酸化ストレス 電子スピン共鳴 ビタミンC 術後せん妄 全身性炎症反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術後認知機能障害(POCD)や術後せん妄(POD)は、過大侵襲手術で高頻度に発症し、予後の悪化と関連するため、その予防に関する研究がさかんに行われている。発症機序として、以前より神経炎症が知られているが、最近、過剰な活性酸素種(ROS)の産生、すなわち酸化ストレスも注目されている。近年の急速な高齢化により、手術患者は酸化ストレス関連疾患(動脈硬化、腎疾患、糖尿病など)を有していることが多く、術前からすでに過剰な ROS が産生されている。術後は虚血再灌流や全身性炎症も加わり、さらに ROS が過剰となり、酸化ストレスは助長される。

臨床研究では、高齢者の股関節骨折術後 5 日間でせん妄を発症した群では、酸化ストレスマーカー-neopterin の髄液及び血清濃度が非発症群より有意に上昇した(J Neuroinflammation, 2016)。同様の手術において、術後 1 日目に酸化ストレスマーカー-8-iso-Prostaglandin F₂ (PGF₂) を測定し多変量解析すると 8-iso-PGF₂ 高値は POCD/POD の独立予測因子であった(Clin Chim Acta, 2016)。基礎研究では、LPS 脳室内注入により神経炎症を生じさせた認知機能障害マウスにおいて、LPS 投与前に鉄キレート剤で抗酸化作用を有する Deferoxamine を投与すれば、認知機能障害は改善し海馬の酸化ストレスも抑制された(J Neuroinflammation, 2015)。片側腎切除と LPS を全身投与された POCD ラットでは、抗酸化剤エダラボンが炎症性サイトカインと酸化ストレスを抑制して POCD を予防した(PLoS One, 2016)。よって、POCD/POD に対する抗酸化療法は有益となる可能性が示唆されるが、日本では抗酸化的介入研究は皆無である。

過剰な ROS は短命であり、ベッドサイドでは測定できない。よって、我々は比較的安定な抗酸化物質のビタミン C(VC)に注目した。VC は過剰な ROS に対して最も素早く反応(Proc Natl Acad Sci USA, 1988)するため酸化ストレスマーカーとして知られているが、HPLC による測定は時間を要する。我々は、血漿に dimethyl sulfoxide(DMSO)を添加すると、電子スピン共鳴(ESR)装置にて、わずか 2 分でビタミン C ラジカル(VCR)を検出できた(図 1、2)が、この VCR 信号強度(VCR/DMSO)は、HPLC で測定した VC 濃度と正の相関を認めたため、VCR/DMSO 測定により、リアルタイムで VC 濃度をモニタリングできるようになった(J Trauma, 2010)。



図1. 両端はESR装置の内部標準マーカーであるマンガンのシグナル。
上図は健康人の血漿のみで測定、ESRシグナルは検出されない。
下図は同一血漿にDMSOを添加、典型的なVCRのシグナルが検出(中央の2本線)。

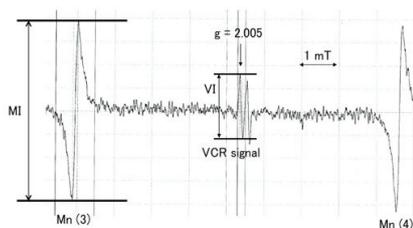


図2. DMSOを添加した血漿VCRの典型的なESRシグナル。ESR装置の内部標準マーカーであるマンガンのシグナル高(MI)に対するVCRのシグナル高(VI)の比を血漿VCR/DMSOとした。

POCD/POD の神経炎症に対する治療の有効性は動物では確認されたが、安全性の問題から臨床では検討されていない。我々は POCD/POD の酸化ストレスに注目し、まず、血中 VC 濃度と POCD/POD の関係を調べ、最終的には、すでに安全性の確立している抗酸化物質の VC をリアルタイム測定下に補充して、POCD/POD の酸化ストレスを制御する治療法の有効性を証明し、速やかに臨床応用するために本研究を計画した。

2. 研究の目的

POCD や **POD** は、特に心臓・大血管手術後に発症すると生命予後に大きく影響するため、その予防法の確立は喫緊の課題である。本研究では、コロナ禍の影響もあり、**POCD** の長期間フォローは困難と思われたため、心臓・大血管手術後にせん妄を発症した群と発症しなかった

群において、**VC** をリアルタイムで経時的に測定し、同時に、サイトカイン、ケモカイン及び新規せん妄マーカーも測定して、**POD** と酸化ストレスや炎症の関連を調べ、さらに様々な背景因子を多変量解析して **POD** 発症に関連する因子を同定し、最終的には **POD** を抑制するために効果的な薬理学的新規治療法を提案することを目的とした。

3 . 研究の方法

大分大学医学部附属病院で待機的に心臓・大血管手術を受けた患者 151 名を対象とした。POD は術後 1 週間以内のせん妄発症と定義し、Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit(CAM-ICU)陽性または Intensive Care Delirium Screening Checklist(ICDSC)4 点以上でせん妄ありとすると、42 名が POD 発症群(D 群)、109 名が POD 非発症群(ND 群)であった。

術前、術中、術後の患者背景に関して、D 群と ND 群の比較を行った。測定値は中央値(四分位範囲)で示し、²検定、Fisher 正確検定、Mann-Whitney U 検定にて統計解析し、 $p<0.05$ を有意差ありとし、有意差を認めた項目について、さらにロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、POD 発症のリスク因子を同定した。

血漿 VCR/DMSO は 150 名で測定され、測定値は平均値 ± 標準偏差で示し、測定点は術前(pre)、ICU 入室時(icu)、術後 1 日目(1pod)とした。各々の測定値に関して、Sidak 多重比較検定 ($p<0.05$ を有意差あり)を行い、血漿 VCR/DMSO の経時的变化と POD 発症との関連を検討した。

さらに、75 歳以上(後期高齢者)と 74 歳以下(非後期高齢者)で分類したところ、非後期高齢者が 83 名、後期高齢者が 67 名であった。また、非後期高齢者の 18 名が D 群、65 名が ND 群、後期高齢者の 24 名が D 群、43 名が ND 群であった。続いて、後期高齢者と非後期高齢者に分けて血漿 VCR/DMSO 値の多重比較を行い、年齢が酸化ストレスや POD に影響するかを検討した。

炎症に関しては、VCR/DMSO 測定後に残った血漿サンプルを用いて、Bio-Plex により 17 種類のサイトカインやケモカインを測定した。残余サンプルが得られた 78 名を対象とし、36 名が D 群、42 名が ND 群であった。各種マーカーの測定値は平均値 ± 標準偏差で示し、Bonferroni 多重比較検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

最近、せん妄マーカーとして注目されている UCH-L1 に関しても、ヒト UCH-L1 測定 ELISA キットにて測定したが、いずれのサンプルからも UCH-L1 は全く検出されなかったため、高感度のキットに変更して再度測定したが、同様に、全く検出することができなかった。

4 . 研究成果

(1) 周術期の POD リスク因子の同定

ND 群と D 群において、術前の各種項目を単変量解析すると、年齢のみ、D 群で有意に高値となった(表 1)。術中の解析では、各種術式には有意差はなく、米国麻酔科学会(ASA)による術前身体状態の分類では、D 群で有意にリスクが高く、手術時間、体外循環時間、水分バランス、フェンタニル使用量も D 群で有意に高値となった(表 2)。術後の解析では、D 群でプロポフォールやミダゾラムの使用頻度が有意に多く、ICU 入室後の CRP や乳酸のピーク値、出血量、ICU 入室時の APACHE スコアや SOFA スコアは D 群で有意に高値となった(表 3)。有意差ありの項目について、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、POD 発症のリスク因子として、年齢と手術時間と ICU 入室時の APACHE スコアが同定された(表 4)。

表1. 患者背景(術前因子): 単変量解析				表2. 患者背景(手術因子): 単変量解析				
		非せん妄群 n=105	せん妄群 n=46	p value		非せん妄群 n=105	せん妄群 n=46	p value
年齢 (歳)		70 (61.8-79.3)	75.0(69.0-81.0)	0.05	手術法	CASG 17 (16.2%)	4 (8.7%)	n.s.
性別	M	69 (65.7%)	31 (67.4%)	n.s.		井原換 17 (16.2%)	13 (28.3%)	
	F	36 (34.3%)	15 (32.6%)			大菅置換 20 (19.2%)	9 (19.6%)	
BMI (kg/m ²)		23.5(20.4-26.2)	23.9(21.8-26.0)	n.s.		TAVI 17 (16.2%)	3 (6.5%)	
認知機能障害	あり	5 (4.8%)	2 (4.3%)	n.s.		Y-graft置換 24 (22.9%)	7 (15.2%)	
	なし	100 (95.2%)	44 (95.7%)			術前準備 その中	8 (7.6%)	1 (2.2%)
脳梗塞	あり	16 (15.2%)	9 (19.6%)	n.s.	ASA	2	39 (37.1%)	9 (19.6%)
	なし	89 (84.8%)	37 (80.4%)			3	66 (62.9%)	37 (80.4%)
高血圧	あり	90 (85.7%)	36 (78.3%)	n.s.	手術時間 (分)	300 (232.0-368.5)	395.5 (294.0-472.0)	<0.01
	なし	15 (14.3%)	10 (21.7%)		体外循環時間 (分)	0 (0.0-14.6)	151.5 (50.0-258.0)	<0.01
術前ベンゾジアゼピン 系使用	あり	21 (20.0%)	5 (10.9%)	n.s.	In/out/ランス	1630(1230.0-2512.5)	2326(1200.0-5512.5)	0.001
	なし	84 (80.0%)	41 (89.1%)		Ramifenil (mg)	3.500 (10.85-4.925)	3.305 (2.000-5.600)	n.s.
術前ステロイド使用	あり	7 (6.7%)	0 (0.0%)	n.s.	Fentanyl (µg)	800.0 (221.8-4000.0)	800.0 (600.0-9000.0)	0.04
	なし	98 (93.3%)	46(100.0%)		あり	47 (64.4%)	21 (52.9%)	n.s.
					なし	26 (35.6%)	19 (47.5%)	n.s.
					rSO2 : >40%低下	12 (16.4%)	7 (17.5%)	n.s.
					なし	61 (83.6%)	33 (82.5%)	n.s.
					rSO2 : >10%の存在	30 (42.9%)	14 (35.9%)	n.s.
					なし	40 (57.1%)	25 (64.1%)	n.s.

表3. 患者背景(術後因子): 単変量解析				表4. POD発症リスク因子の多変量解析				
		非せん妄群 n=105	せん妄群 n=46	p value				p value
ICU入室時体重 (kg)		60.50(51.9-74.0)	58.95(52.7-66.3)	n.s.	オッズ比	95%信頼区間		
使用鎮痛薬					年齢	1.065	1.018-1.114	<0.01
Propofol	あり	51 (54.3%)	33 (73.3%)	0.03	手術時間(分)	1.004	1.001-1.008	0.01
	なし	43 (45.7%)	21 (26.7%)		In/out/ランス	1.000	1.000-1.000	0.40
Milazolem	あり	4 (4.3%)	17 (37.8%)	<0.01	Fentanyl(µg)	1.000	0.999-1.001	0.39
	なし	90 (95.7%)	29 (62.2%)		APACHE II	1.145	10.36-1.265	<0.01
Dexametomidine	あり	26 (27.7%)	14 (31.1%)	n.s.				
	なし	68 (72.3%)	31 (88.9%)					
CRPピーク値(mg/dl)		0.96(0.31-19.19)	16.99(12.60-21.78)	0.03				
乳酸ピーク値(mmol/l)		2.10(1.60-3.10)	3.20(1.90-4.40)	<0.01				
尿量 (ml/kg/h)		0.95(0.56-1.57)	0.75(0.45-1.22)	n.s.				
出血量 (ml/h)		2.53(0.00-5.39)	6.65(2.69-15.97)	<0.01				
入室時P/FiO ₂ 比		373(265-436.5)	344(261.8-401)	n.s.				
APACHE II score		12.0 (9.0-15.3)	16.0(14.0-19.3)	<0.01				
SOFA score		5 (3-8)	9 (6-11)	<0.01				

(2) 心臓・大血管手術後の血漿 VCR/DMSO と POD の関連

術前では、血漿 VCR/DMSO 値は、D 群m と ND 群で有意差はなかったが、両群ともに正常値より有意に低下した。ICU 入室時では、D 群は ND 群より有意に低下した。術後 1 日目では、両群間に有意差はなかった。両群ともに術前に比し、ICU 入室時と術後 1 日目で有意に低下した(図 3)。

(3) 後期/非後期高齢者における心臓・大血管手術後の血漿 VCR/DMSO の経時的変化

後期及び非後期高齢者ともに、術前において、血漿 VCR/DMSO は正常値より有意に低下したが、全ての測定点において、両者の間に有意差は認めなかった(図 4)。

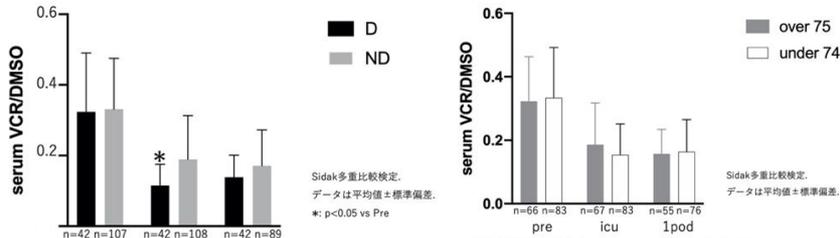


図3. 心臓・大血管手術後の血漿VCR/DMSOとPODの関係

図4. 後期/非後期高齢者における心臓大血管手術後の血漿VCR/DMSOの経時的変化

(4) 非後期高齢者における心臓・大血管手術後の血漿 VCR/DMSO と POD の関連

非後期高齢者ではD 群、ND 群ともに、いずれの測定点においても、血漿 VCR/DMSO に有意差は認めなかったが、両群ともに、術前に比し、ICU入室時や術後1日目で有意に低下した(図5)。

(5) 後期高齢者における心臓・大血管手術後の血漿 VCR/DMSO と POD の関連

後期高齢者では、ICU 入室時において、D 群が ND 群より有意に低値となった。術前および術後 1 日目において、D 群と ND 群に有意差はなかった(図 6)。

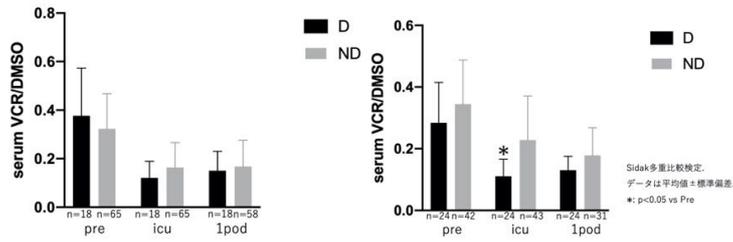


図5. 非後期高齢者における心臓大血管手術後の血漿VCR/DMSOとPODの関係

図6. 後期高齢者における心臓大血管手術後の血漿VCR/DMSOとPODの関係

(6) 心臓・大血管手術後のサイトカイン/ケモカインと POD の関係

術前では、全ての測定値で有意差を認めなかった。ICU 入室時では、D 群において炎症性サイトカインの IL-6 と IL-8 が有意に増加し、抗炎症性サイトカインの IL-4 も有意に増加した。術後 1 日目では、全ての測定値で有意差を認めなかった。

(7) 研究の考察

本研究にてリアルタイムで測定した血漿 VCR/DMSO は血漿 VC 濃度を示す。すなわち、血漿

VCR/DMSO がより低いほど、より過剰な酸化ストレスが生じている。心臓・大血管手術を受ける患者では術前から血漿 VCR/DMSO が正常人よりも有意に低値であり、すでに過剰な酸化ストレス状態にあるということが判明した(図 3)。

ICU 入室時、術後 1 日目の血漿 VCR/DMSO は術前よりも有意に低下したが、これは、心臓・大血管手術により全身性炎症や酸化ストレスを誘導され、それを制御するために VC が大量に消費されたことを示唆する。興味深いことに、ICU 入室時に、D 群では ND 群よりも有意に血漿 VCR/DMSO が低下したが、術後 1 日目では両群間に有意差は認めなかった(図 3)。すなわち、ICU 入室時に VC が著減している場合、VC を静注すれば、POD の発症を抑制できる可能性が示唆された。しかし、術後 1 日目では両群間に有意差がなくなるため、ICU 入室時の VC 濃度が重要であり、そのためには血漿 VCR/DMSO 測定は大変有用であると思われた。

POD 発症のリスク因子として、年齢、手術時間、ICU 入室時の APACHE スコアが同定されたが、特に重要なのは術前因子の年齢である。一般的に高齢であるほど、より過剰な酸化ストレスが生じているため、75 歳以上(後期高齢者)と 74 歳以下(非後期高齢者)に分けて比較した。

後期及び非後期高齢者ともに、術前の血漿 VCR/DMSO は正常値より有意に低下したが、全ての測定点において、両者の間に有意差を認めなかった(図 4)。続いて、後期高齢者と非後期高齢者に分けて POD との関係を検討した。まず、非後期高齢者では N 群、ND 群ともに、いずれの測定点でも、血漿 VCR/DMSO に有意差はなかったが、両群ともに、術前に比し、ICU 入室時や術後 1 日目に有意に低下した(図 5)。次に、後期高齢者では、ICU 入室時において、D 群が ND 群よりも有意に低値となった(図 6)。すなわち、74 歳以下では、酸化ストレスに伴う VC の減少は POD 発症に関与しないが、75 歳以上では、VC の著減により POD を発症する可能性が示唆された。

我々は、当初、いずれの年齢においても ICU 入室時あるいは術後 1 日目には D 群でより VCR/DMSO が低下すると推測した。しかし、本研究では、後期高齢者において、ICU 入室時のみ、D 群で有意に VCR/DMSO が低下した。この理由のひとつとして、後期高齢者と非後期高齢者では、脳の萎縮の程度が異なることが考えられる。今回、後期高齢者の平均年齢は約 81 歳、非後期高齢者は約 61 歳であった。一般的に、加齢に伴い、脳の動脈硬化が進行し脳血流が低下することにより脳が萎縮する。よって、後期高齢者の脳は、非後期高齢者よりも萎縮していた可能性がある。より萎縮した脳は、VC の低下、すなわち、酸化ストレスにより傷害を受けやすいということなのかもしれない。

炎症反応に関しては、術前と術後 1 日目では、全ての測定値で有意差はなかった。ICU 入室時では、D 群において炎症性サイトカインの IL-6 と IL-8 が有意に増加し、また抗炎症性サイトカインの IL-4 も有意に増加した。よって、心臓・大血管手術後の酸化ストレスや炎症反応の変動は一致していることが明らかとなり、いずれも ICU 入室時にピークとなった。

以上より、ICU 入室時に VC が低下している場合、特に、75 歳以上の後期高齢者においては、酸化ストレスだけでなく炎症反応もピークとなっている可能性が高く、VC の補充による酸化ストレスの抑制だけでなく、ステロイドなどを投与して炎症反応も抑制することで、POD の発症を予防することができるかもしれない。本研究の結果に基づいて、現在、ICU 入室時に VC を投与して POD が抑制できるかどうかを検討中である。最終的には、VC のリアルタイム測定を行わなくても、VC やステロイドをどのタイミングで、どれくらい投与すればよいかを明らかとして、急性期から施行でき即効性のある薬理的な新規治療戦略を提案する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗林由英、松本重清、新宮千尋、北野敬明
2. 発表標題 心臓血管外科手術における術後せん妄と酸化ストレスの関連
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗林由英、松本重清、小山淑正、北野敬明
2. 発表標題 待機的な心臓・大血管手術における高齢者術後譫妄には酸化ストレスが関与する -電子スピン共鳴(ESR)装置を用いた検討-
3. 学会等名 第33回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗林由英、松本重清、小山 淑正、新宮千尋、尾方和枝、北野敬明
2. 発表標題 心臓・大血管疾患に対する待機的手術における術後譫妄とビタミンCの関連 -電子スピン共鳴装置を用いた検討-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗林由英、松本重清、小山淑正、日高正剛、新宮千尋、北野 敬明
2. 発表標題 待機的な心臓・大血管手術における術後譫妄と炎症および酸化ストレスの関連 -新規予防戦略の提案-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------