

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08888

研究課題名(和文)敗血症性脳症の発症メカニズム解明および新たな治療法確立

研究課題名(英文)New approach for treatment of septic encephalopathy

研究代表者

細川 康二 (HOSOKAWA, KOJI)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：70568188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：全身性の感染による敗血症時に高次脳機能障害が生じる。この敗血症性脳症の発生機序の解明と治療法の開発を目指している。小動物を使った脳組織学的な研究と脳機能の評価から、敗血症性脳症には、脳内のミクログリアの活性化が関わっており、うつ状態で増加する神経炎症のマーカーであるTSPOというミトコンドリア膜タンパクの系が関連することが示された。データベースを用いた臨床研究では、感染などによる小児急性心筋炎の治療状況を整理した。同程度に重症な患者群をとってみると、比較的症例が多い施設での生存率が高く、スケールメリットが認められた。脳波とSAEとの関連を調べる研究は少なく今後のさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症に関連する脳障害は、敗血症からの回復後の高次機能低下につながりADL低下をもたらす。そのためこの脳障害の発生を減らし、その程度を軽減する方法を開発することは意義がある。全身性の炎症に伴う神経炎症マーカーが増加することが発生に関連することを示したことで、治療介入の糸口になる可能性に期待が持てる。本研究の強みは臨床研究と基礎研究を合わせて行うことであるが、小児の重症心筋炎については、データベースを用いた研究からは比較的症例の多い施設での生存率が高いことが示された。

研究成果の概要(英文)：Systemic infections and inflammation often cause brain dysfunction. Our research seeks mechanism and therapeutic intervention of sepsis associated encephalopathy, SAE. From histologically studies and evaluation of brain function using small animals, SAE proved to be involved in the activation of microglia in the brain. TSPO, that is accumulated when depression model of animals and human, increased in SAE model animal. We also conducted a clinical study, in which the treatment status of fulminant acute myocarditis in pediatric patients were summarized. Higher volume of treatment number in a single institute was statistically associated with better survival. The scale merit of survival was observed. We revealed that research evaluated on the treatment of EEG and SAE was scare. Next studies are needed.

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症性脳症

## 1. 研究開始当初の背景

全身性の感染による敗血症時に高次機能障害が生じる。この脳障害は敗血症性脳症 (sepsis associated encephalopathy, SAE) と呼ばれるが、発生機序は複数考えられるもののはっきりしていない。全身性の炎症により脳内ではミクログリアの活性化が生じることは知られているが、どのような介入が効果的か不明であった。薬物的な介入以外にも、良好な環境 (enrich environment) の効果もあるかもしれない。臨床においても、今まで関連が明らかではなかった薬剤や早期のリハビリテーションに効果があるかもしれないがはっきりしない。脳波と SAE の関連についてはほとんど研究が進んでいない。

## 2. 研究の目的

SAE の機序を基礎医学および臨床研究から明らかにすることを目的とする (図 1)。まず、基礎研究として、敗血症モデルマウスを用い、SAE を脳波所見、行動様式から捉え、SAE モデルを確立する。その上で、SAE と関連する脳内ミクログリアの組織学的変化を証明する。マウスのうつモデルに神経炎症が関与していると考えられ、この時ミクログリア内で増加する translocator protein 18 kD (TSPO) に着目し、敗血症モデルにおいても、TSPO が増加することを示す。TSPO の阻害薬、TSPO KO マウスにより、敗血症後の回復期の行動異常が低減することを示す。これらから、TSPO に関わる系が SAE のミクログリアの活性化と SAE の症状に関連することを示すことが目的である。

また、臨床研究として、DPC データベースを用いて、敗血症患者でせん妄が抑制される薬剤を探索する。さらに、SAE の発症を予測する脳波所見がないか、あらかじめ記録しておいた脳波を解析することで明らかにする。

## 3. 研究の方法

SAE の機序と臨床的な治療法の開発を目指し、3 つの手法を用いる。まず、基礎的研究として、マウス敗血症モデルを LPS 腹腔内投与で確立する。他に、虫垂結紮穿孔 (CLP) 敗血症モデルも用いることとする。SAE の機序解明のため、神経炎症のマーカーとしての TSPO と SAE との関わりを調べることにした。モデルマウスは、sham 群、敗血症群、敗血症かつ TSPO 阻害薬投与群に分ける。行動実験、海馬の組織切片を用いた免疫組織学的検討、敗血症急性期の脳波を記録し、各群での違いを比較する。

また、臨床研究として、DPC データベースを用いた研究は、データベースの利用できる産業医大の公衆衛生学教室との共同した研究体制を構築する。その上で、敗血症患者を絞り込み、治療法や治療薬の違いにより転帰に差があるか、統計学的に検討することとした。研究の過程で、敗血症患者を絞り込む方法が困難である場合は、より患者選別の簡単な感染症を対象とすることに変更する。

さらに、脳波研究については、日本光電社製の脳波およびヘッドセットを購入し、デジタル脳波記録を確立する。取得した脳波は、MatLab などを用いた解析に利用することとする。

## 4. 研究成果

マウス LPS モデルを用いた研究では、組織学的に LPS 投与群で IBA-1 ラベルしたミクログリアの免疫性が上昇し、活性化をとらえた (図 2)。TSPO の免疫性も上昇していた。TSPO 阻害薬投与により、ミクログリアの活性化も低下しており、行動にも改善がみられた。TSPO の系が関与していることが示唆された (Giga 2020 Shock, in press)。研究の過程で、ストレスとミクログリアの活性化についての総説が作成され

図1. 研究当初の構想

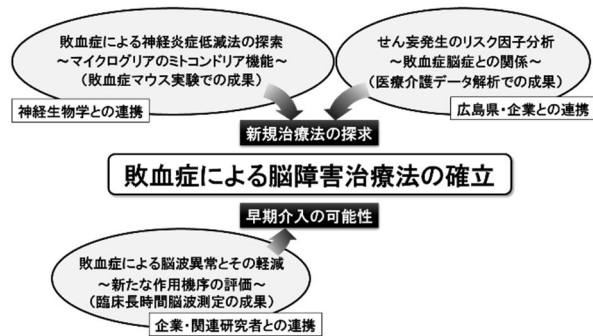
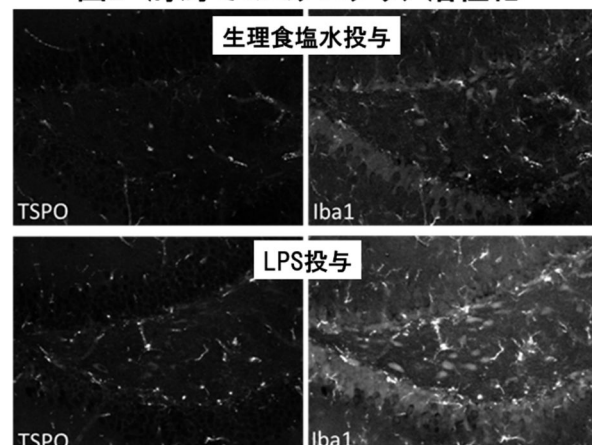


図2 海馬でのミクログリア活性化



た (Kikutani 2020 Neurochem Int.)

また、臨床研究として、DPC データベースを用いた敗血症患者でせん妄が抑制される薬剤の探索については、小児心筋炎に疾患を限って研究した。敗血症の病名コードが定まっておらず、患者を絞り込むことが困難と考えたためである。小児心筋炎の治療と転帰について調べた (図 3)、同じ程度に重症な患者に絞った場合、症例数の多い施設ほど転帰がよいことを統計学的に示した (Ohki 2020 Ped Crit Care Med)。小児の比較的症例数のすくない疾患について、スケールメリットが示された。

最後に、SAE と脳波の関係については、過去に敗血症時の脳波異常は十分に調べられていないことを、システムティックレビューにて明らかにした (Hosokawa 2016 Crit Care)。救命センターおよび ICU にて脳波記録し、脳機能予後との関連を調べることにしている。脳波研究についてはデジタル脳波記録の手法は確立したが (図 4)、その後の解析成果の発表までには至らなかった。

図3 治療経過での侵襲治療実態

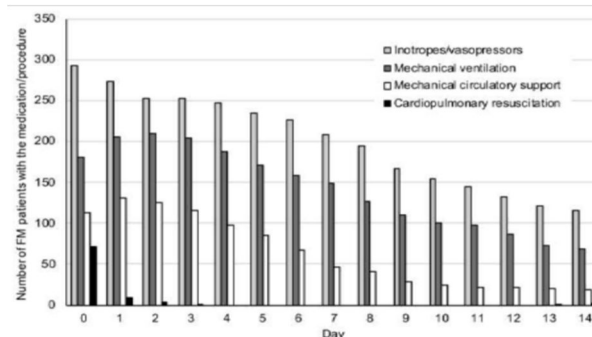
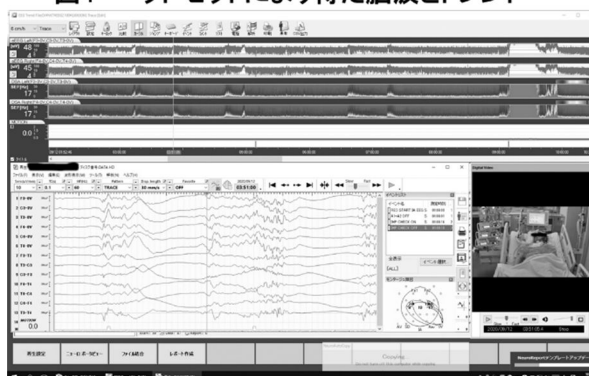


図4 ヘッドセットにより得た脳波とトレンド



関連文献：

# Giga H, Ji B, Kikutani K, Fukuda S, Kitajima T, Katsumata S, Matsumata M, Suhara T, Yamawaki S, Shime N, Hosokawa K, Aizawa H. Pharmacological and Genetic Inhibition of Translocator Protein 18 kDa Ameliorated Neuroinflammation in Murine Endotoxemia Model. Shock. 2020 Dec 4. doi: 10.1097/SHK.0000000000001703. Epub ahead of print. PMID: 33351449.

# Kikutani K, Giga H, Hosokawa K, Shime N, Aizawa H. Microglial translocator protein and stressor-related disorder. Neurochem Int. 2020 Nov;140:104855. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104855. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32980493.

# Ohki S, Hosokawa K, Tomioka S, Matsuoka M, Fushimi K, Matsuda S, Shime N. Pediatric Fulminant Myocarditis in Japan: A Retrospective Nationwide Database Study of Hospital Volume, Management Practices, and Mortality. Pediatr Crit Care Med. 2021 Mar 1. doi: 10.1097/PCC.0000000000002692. Epub ahead of print. PMID: 33729728.

# Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. Crit Care. 2014 Dec 8;18(6):674. doi: 10.1186/s13054-014-0674-y. PMID: 25482125; PMCID: PMC4277650.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Giga Hiroshi, Ji Bin, Kikutani Kazuya, Fukuda Shuji, Kitajima Takashi, Katsumata Seishi, Matsumata Miho, Suhara Tetsuya, Yamawaki Shigeto, Shime Nobuaki, Hosokawa Koji, Aizawa Hidenori	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Pharmacological and Genetic Inhibition of Translocator Protein 18 kDa Ameliorated Neuroinflammation in Murine Endotoxemia Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001703	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 Kikutani Kazuya, Giga Hiroshi, Hosokawa Koji, Shime Nobuaki, Aizawa Hidenori	4. 巻 140
2. 論文標題 Microglial translocator protein and stressor-related disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104855 ~ 104855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104855	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 Ohki Shingo, Hosokawa Koji, Tomioka Shinichi, Matsuoka Masumi, Fushimi Kiyohide, Matsuda Shinya, Shime Nobuaki	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Pediatric Fulminant Myocarditis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PCC.0000000000002692	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 Yamaga Satoshi, Kawabata Ayaka, Hosokawa Koji, Shime Nobuaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Hypothermia, Poorly Recognized by clinicians, is associated with Higher Mortality Among Critically Ill Patients with infections: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 540 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.12.016	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 Noguchi Ayako, Hosokawa Koji, Amaya Fumimasa, Yokota Isao	4. 巻 59
2. 論文標題 Factors related to memory absence and delusional memories in patients in intensive care units managed with light sedation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intensive and Critical Care Nursing	6. 最初と最後の頁 102830 ~ 102830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.iccn.2020.102830	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 Fujino Mitsuhiro, Hosokawa Koji, Ote Hiroyuki, Shime Nobuaki, Nishiyama Kei, Kooguchi Kunihiko, Fukui Michihiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and sepsis: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 483 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3918/jsicm.27_483	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 Hosokawa Koji, Ishii Junki, Ota Kohei, Shime Nobuaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Early Tracheostomy in Brain Injury: More Details Are Needed for Seeking Best Practice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e984 ~ e985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004424	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 細川康二, 志馬伸朗.	4. 巻 26
2. 論文標題 医学生の "集中治療医" 認知度	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本集中治療医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 43 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3918/jsicm.26_43	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 Hosokawa Koji, Su Fuhong, Taccone Fabio Silvio, Post Emiel Hendrik, Creteur Jacques, Vincent Jean-Louis	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of acute ethanol intoxication in an ovine peritonitis model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-018-0537-1	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hosokawa K, Yamaga S, Shime N.
2. 発表標題 Emergency calls of cardiac arrest patients with 'do-not-attempt-resuscitation' orders in Hiroshima, Japan.
3. 学会等名 European Society for Emergency Medicine Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川康二
2. 発表標題 厚生労働省人事交流経験者が語る！救急・集中治療をとりまく医療行政入門.
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohki S, Hosokawa K, Matsuoka M, Tomioka S, Matsuda S, Shime N.
2. 発表標題 Clinical features, management, and factors associated with mortality in pediatric patients with acute myocarditis: an analysis of a Japanese administrative database.
3. 学会等名 European Society for Emergency Medicine Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hosokawa K, Shime N, Kyo M, Iwasaki Y, Kida Y.
2. 発表標題 Real-time guidance or prelocation using ultrasound for pediatric central venous catheterization; a systematic review and network meta-analysis.
3. 学会等名 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細川康二
2. 発表標題 せん妄の謎と不思議－敗血症に伴う時－. 夢中で日を過ごしておれば、いつかはわかる時が来る－せん妄アセスメント－.
3. 学会等名 小児集中治療ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細川康二
2. 発表標題 厚生労働省人事交流経験者が語る！救急・集中治療をとりまく医療行政入門
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019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
---------	---------