

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19680

研究課題名（和文）病態分子メカニズムに基づいた高齢者術後せん妄対処法の探索

研究課題名（英文）Development of treatment with postoperative delirium for elder based on pathophysiological mechanism.

研究代表者

大西 新 (Oh-Nishi, Arata)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・特任教授

研究者番号：00507014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者の手術の後におこるせん妄は発症メカニズムが明らかになっていないため対処方法が確立していない。今回、老化促進モデルであるSAMP1マウスと正常マウス（SAMR1）に対して疑似的手術を施した後認知機能テストを行った結果、SAMR1マウスと比較しSAMP1マウスの方が優位に低下を確認した。更にSAMR1マウスとSAMP1マウスの血液成分を比較した結果、総コレステロール、HDLコレステロール、総ビリルビンの有意な低下が明らかになった。抗酸化物質であるビリルビンが老化促進マウスにおいて低下していることから、酸化ストレスもまた高齢者に見られる術後せん妄のメカニズム解明に重要な因子であると予想される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者に頻発する術後せん妄の発症メカニズムは明らかになっていない。今回の研究によって高齢者の方が外科的手術によって認知機能低下が起こり易いことがモデル動物研究で明らかになった。更に血中ビリルビン濃度の低下などが老化促進マウス（SAMP1）に見られることから、今後、せん妄予見マーカー等への開発に繋がる重要な知見を得ることが出来た。

研究成果の概要（英文）：The mechanism of delirium that occurs after surgery in the elderly has not been clarified, so no coping method has been established. In this study, cognitive functional tests were performed on SAMP1 mice and normal mice (SAMR1), which are aging-accelerated models, after performing surgical surgery, and it was confirmed that SAMP1 mice significantly decreased compared to SAMR1 mice. Furthermore, as a result of comparing the blood components of SAMR1 and SAMP1 mice, a significant decrease in total cholesterol, HDL cholesterol, and total bilirubin was revealed. Bilirubin, an important antioxidant in the body, is reduced in aging-accelerated mice, suggesting that oxidative stress may also be an important factor in elucidating the mechanism of postoperative delirium seen in the elderly.

研究分野：神経科学

キーワード：高齢者術後せん妄 SAMマウス 認知機能 血液マーカー

1. 研究開始当初の背景

術後せん妄はいったん発症すると時として大量の薬物を使用しなければならず、患者への身体的影響が大きくなることが多い。更に、夜間など看護の手薄な時間帯に起こることが多いため、病棟管理上の大きな問題となり、転倒・転落といった危険も増大する。せん妄患者の看護やケアのためには看護師や家族などにも多大な労力や負担を要する。しかも、術後せん妄による術後管理計画の遅れや入院期間の延長などからより多くの費用を必要とする。このことから、術後せん妄の発症リスクを予測しその発生を未然に予防する方法、及びせん妄徴候をいち早く察知・評価し、治療を開始するための方法の確立が望まれている。

術後せん妄に対して薬物介入が一般的に行われているが、病態分子メカニズムが明らかになっていないため、脳内の伝達物質一時的な遮断(亢進)や神経活動を抑制する薬剤の投与による対症療法に留まっている。

2. 研究の目的

術後せん妄は、手術をきっかけにして起こる精神神経障害で、手術の後いったん平静になった患者が1~3日たってから、認知機能障害や幻覚、妄想状態をおこし、1週間前後続いて次第に落ち着いていくというという特異な経過をたどることが知られている。この術後せん妄は手術を受けた高齢者に夜間起こりやすく、術後の回復期に起こるため、術後の看護、ケアの大きな妨げになっている。しかしながら、病態分子メカニズムの詳細が明らかになっていないため、根本的な予防法や検査法、治療法が確立していない。本研究は術後せん妄の病態分子メカニズムを新たに開発するモデルマウスの解析から推定し、その知見を臨床へ橋渡しすることで新たな予防法、治療方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

高齢者術後せん妄モデルマウスの作成：

老化研究で主に用いられている老化促進モデルである SAMP1 マウス(12週齢)に麻酔後、肝臓の Left lateral lobe を結紮し電気メスで摘出。傷口をクリップで縫合した。対照群として SAMR1 マウス(12週齢)を同じ処置を行った。麻酔の影響について検討するため、麻酔のみを施した SAMP1 マウスと SAMR1 マウスを作成した。

行動学的解析：

認知機能障害を主症状とする統合失調症患者やそのモデルマウスの両方でプレパルスインヒビション(PPI)の低下が報告されていることから、PPI はモデルマウスの認知機能テストに用いられている。そこで、肝臓の一部を摘出(若しくは麻酔のみ)し、行動実験が出来る程度に回復した術後3日目に PPI を測定した。

バイオマーカー探索：

SAMP1 マウスと SAMR1 マウスの血清を採取し、血中に含まれる様々な成分を測定し比較検討した。

4. 研究成果

行動学的解析：

術後3日目に PPI を測定した結果、麻酔のみでは SAMP1 マウスと SAMR1 マウスで差は見られなかったが(Fig1b)、手術を行ったマウスでは SAMR1 マウスにくら

べSAMR1マウスにおいてPPIの低下がみられた(プレパルス78dB、 $P < 0.01$ student t-test Fig1a)。一方、プレパルス無しの驚愕反応には両者に差は見られなかった。

Fig1a

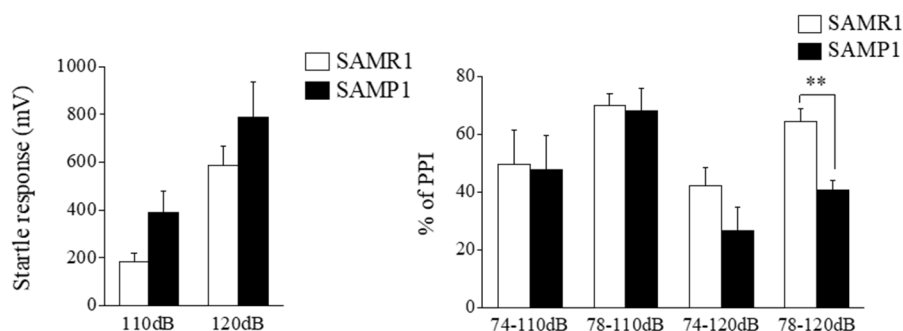
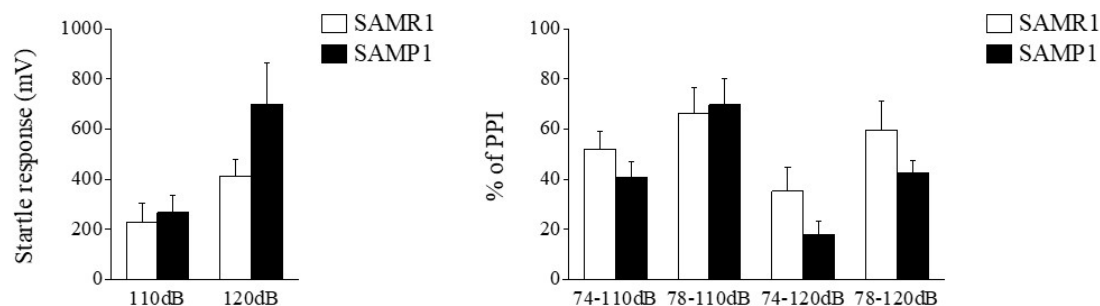


Fig1B



バイオマーカー探索：

老化促進マウスであるSAMR1マウスは手術によって正常マウスと比較し認知機能が低下し易いことが行動実験によって明らかになった。せん妄は起こしてしまうとその対応が難しい。そこで予見マーカーを探索するために、無処置のSAMR1マウスとSAMR1マウスの血漿成分を測定し比較した。その結果、SAMP1マウスの血漿においてアルブミン(ALB)、総コレステロール(T-CHO)、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、総ビリルビン(T-BIL)の低下がみられた(Table1)。血球成分や電解質には差がみられなかった。

Table 1

	SAMR1	SAMP1
ALB (g/dL)	3 ± 0.12	2.35 ± 0.09***
T-CHO (mg/dL)	121.83 ± 4.62	93.16 ± 5.74***
TG (mg/dL)	131.66 ± 11.85	92.83 ± 11.27*
HDL-C (mg/dL)	76.66 ± 3.15	56.83 ± 4.4***
T-BIL (mg/dL)	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.007*

(* $P < 0.05$, *** $P < 0.00$, Student t-test)

考察

今回の実験によって老化促進(SAMP1)マウスの方が手術によって認知機能が低下し易いことが明らかになった。近年、酸化ストレスと術後せん妄の関係が指摘されている。生体

において重要な抗酸化物質であるビリルビンが老化促進マウスにおいて低下していることから、今後、酸化ストレスもまた高齢者に見られる術後せん妄のメカニズム解明に重要であるのではないかと予想される。

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

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