

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09425

研究課題名(和文) 集中治療後症候群における脳機能障害発生機序の解明 - 脳萎縮と神経学的転帰との相関 -

研究課題名(英文) Study for the mechanism of brain dysfunction in patient with post intensive care syndrome after sepsis

研究代表者

木下 浩作 (KINOSHITA, Kosaku)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：90260968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症患者では、急性期に脳容積減少や脳室拡大が発生し、脳容積減少率と神経学的転帰を示すGOS-EやmRSと相関を示した。本研究から、敗血症患者で集中治療室入室早期から脳容積減少/脳室拡大を示した患者は、日常生活動作能力が低下している。APACHE スコアや、SOFAスコアが関係し、ICU管理中の酸素化障害や低血圧が影響している可能性がある。敗血症における脳容積減少/脳室拡大の機序を明らかにすることで、今後の社会復帰率向上のための新たな治療戦略となり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症患者において、約55-79%に急性期脳容積減少/脳室拡大をきたしている。敗血症急性期に認める脳容積減少/脳室拡大は、その後の退院時もしくは転院時の神経学的転帰不良と関係し、低血圧の日数や酸素化障害の日数が影響している可能性がある。今後の研究により、その原因と対策を明らかにすることで、生存率だけでなく敗血症患者の長期的転帰を改善する一助になると示唆された。

研究成果の概要(英文)：In sepsis patients, brain volume reduction/ventricular enlargement occur in the acute phase. The rate of brain volume reduction correlated with GOS-E and mRS, which indicate neurological outcome and those patients had lower activities of daily living, which may be related to APACHE II score, SOFA score. The impaired oxygenation during ICU management, or hypotension could be a risk factors. Clarification of the mechanism of brain volume reduction/ventricular enlargement in sepsis could be a new treatment strategy to improve the rate of return to society in the future.

研究分野：神経集中治療

キーワード：脳萎縮 敗血症 バイオマーカー 転帰

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は、集中治療の進歩とともに集中治療室 (intensive care unit; ICU) を生存退室数も増加したが、その後の quality of life は同世代の健常人と比べて低いことがわかってきた。特に重症例での長期的な転帰は不良であり、敗血症性ショックと診断された症例の生存率は 40%程度と報告されている。敗血症後の転帰に関する研究としては、生命転帰に関しての検討や、身体機能障害や認知機能障害などに関する研究はあるが、どの程度の症例が退院時に日常生活へ復帰できるかについての調査や、日常生活への復帰を妨げる要因についての検討はない。日常生活への復帰を目指した急性期管理目標について議論が行われなければ、最終的な長期転帰の改善には繋がらない。このような背景の中で、敗血症関連脳症患者の頭部 CT や MRI について後方視的検討を行ったところ、ICU 入室中に脳容積減少が起きている可能性をみだした。そこで「敗血症では急性期に脳容積減少などの脳器質的異常が生じており、長期的な転帰不良と関係する可能性がある」との作業仮説を立てた。一方、脳室拡大の評価も脳容積減少と同様に記憶力障害の評価として重要であるが、これまで敗血症後の脳器質的障害と脳容積減少や脳室拡大(脳容積減少/脳室拡大)について検討した報告では、入院治療中に施行されたある時点でのみの CT や MRI での評価にとどまり、経時的な変化で脳容積減少や脳室拡大の程度を捉え評価した報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、敗血症患者に発生する急性期脳障害に着目し、ICU 入室後に経時的に脳容積減少や脳室拡大が発生していることを明らかにし、どの程度の症例が退院時に日常生活へ復帰できるかを調査することである。急性期集中治療中の各種管理指標とバイオマーカーのうち、退院時の日常生活への復帰を妨げる急性期臨床的因子についても検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

本研究は単施設前向き観察研究で行った。観察期間は 2018 年 3 月から 2020 年 3 月である。本研究対象は、当院救命救急センターへ搬送され ICU に入院した連続症例のうち敗血症診療国際ガイドライン 2016 (Sepsis-3) における敗血症診断基準を満たした症例である。除外基準は以下の 3 項目、20 歳未満、院内発症、他院から転院搬送され当院入院前に治療介入がなされている症例とした。本研究では、入院時の頭部 CT を基準として敗血症治療経過中の CT と比較している。

(2) 敗血症の診断および細菌学的検索

細菌学的検索については、全例入院時に血液培養を行い、臨床所見と画像診断や検査データから、感染巣と考えられる部位の検体を採取し、細菌培養を行った。感染症の原因の判定は、臨床所見と画像診断や検査データおよび細菌培養結果を総合して行った。

(3) 方法

対象症例は、入院時 (day 0)、入院 7 日目 (day 7)、14 日目 (day 14)、21 日目 (day 21)、28 日目 (day 28) に採血を行った。頭部 CT は、入院時と 2 回目以降は症状変化時、もしくは適宜経過観察の目的で退院するまでの間で施行した。経時的なバイタルサイン、頭部 CT 画像、血液生化学データの結果は診療録に記録された。

(4) バイオマーカーの測定

血清バイオマーカーの測定は、day 0、day 1、day 3、day 7 の一般採血時に血液サンプルを別に 5 mL 採取し、炎症性・抗炎症性サイトカイン (tumor necrotic factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10) と神経傷害に関するバイオマーカー (high mobility group box-1 (HMGB-1), neuron specific enolase (NSE), S-100 beta) を網羅的に検討した。

(5) 脳容積減少/脳室拡大の評価方法

敗血症の診断で入院した初日頭部 CT 画像と最後に施行した頭部 CT 画像を用いて、2 つの時点での脳容積減少と脳室拡大の有無について比較検討した。脳容積減少や脳室拡大の評価は、頭部 CT 画像での Bicaudate ratio (BCR)、Evans index (EI)、Volumetry (Vo) Ziosation (Ziosoft, Inc., Tokyo, Japan) を用いて評価した。脳容積減少/脳室拡大の程度と年齢、acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) スコア、sequential organ failure assessment (SOFA) スコア、ICU 滞在日数、GOS-E、mRS との関連性を調べた。脳容積減少/脳室拡大の程度は BCR、EI、Vo の変化率で計算した。APACHE スコアおよび SOFA スコアについては初診時のデータで評価した。

(6) 転帰の評価方法

本研究での転帰は、敗血症患者の退院時もしくは転院時に評価した。転帰は神経学的転帰として、Glasgow outcome scale - extended score (GOS-E)、modified Rankin Scale (mRS) で評価した。

4. 研究成果

(1) 患者背景

本研究にエントリーした症例は 112 例であった。112 症例のうち 2 点で頭部 CT を施行した症例は 85 例であった。年齢は平均値 79 ± 11.9 歳、女性 36 例 (42.4%) で、入院時の APACHE スコアは 24 (20-29)、SOFA スコアは 7 (6-10)、敗血症性ショックは 26 例 (31%) であった。ICU 滞在期間は 9 (6-14) 日、入院期間は 19 (12-32.5) 日であった。死亡率は 8.2% であった。退院時もしくは転院時の神経学的転帰として、GOS-E は 3 (3-4)、mRS は 5 (4-5) であった。神経学的転帰評価時期は 21 (13-29) 日であった。血清白血球数は $10.9 (7.15-15.75) (\times 10^3/\mu\text{l})$ 、血清 Hemoglobin 値は $12.7 (11.3-14.45) (\text{g/dl})$ 、血清 Hematocrit 値は $39 (33.2-43.3) (\%)$ 、血清血小板数は $18.4 (12.5-27.55) (\times 10^4/\mu\text{l})$ 、血清 Albumin 値は $3.2 (2.65-3.65) (\text{g/dl})$ 、血清 Total Bilirubin 値は $0.73 (0.47-1.08) (\text{mg/dl})$ 、血清 AST は $44 (23.5-76.5) (\text{U/l})$ 、血清 ALT 値は $27 (14.5-67) (\text{U/l})$ 、血清ナトリウム値は $138 (135-144) (\text{mEq/l})$ 、血清カリウム値は $4.2 (3.8-4.8) (\text{mEq/l})$ 、血清尿素窒素値は $3.54 (19.95-52.3) (\text{mg/dl})$ 、血清 Creatinine 値は $1.37 (0.905-2.17) (\text{mg/dl})$ 、血清 Lactate 値は $2.8 (2-4.95) (\text{mmol/l})$ 、結成 HCO_3^- 値は $20.5 (17.3-24.45) (\text{mmol/l})$ 、血清 CRP 値は $9.73 (1.835-24.97) (\text{mg/dl})$ 、血糖値は $143 (108.5-212.5) (\text{mg/dl})$ 、血清 AT3 値は $74 (63-87.5) (\%)$ 、血清尿酸値は $6.7 (5.125-9.475) (\text{mg/dl})$ であった。

感染症の原因は、肺炎 50 例 (58.8%)、尿路感染症 19 例 (22.4%)、腹腔内感染症 8 例 (9.4%)、軟部組織感染症 6 例 (7.1%)、その他 2 例 (2.3%) であった。菌血症は 25 例 (29.4%) であった。感染症の起炎菌 (Table 5C) は、グラム陰性菌 27 例 (31.8%)、グラム陽性菌 25 例 (29.4%)、混合感染 23 例 (27.1%)、インフルエンザウイルス感染症 2 例 (2.3%)、カンジダ感染症 1 例 (1.2%)、起炎菌不明 7 例 (8.2%) であった。

(2) 脳容積減少 / 脳室拡大の有無

経過中の脳容積減少 / 脳室拡大の評価は、入院時と敗血症治療中に施行した頭部 CT で比較した。比較時の頭部 CT の施行時期は、入院第 14 (7-16) 病日であった。

頭部 CT での 2 点間の比較では BCR が 57/85 例 (67.1%)、EI が 47/85 例 (55.3%) で増加を示し、Vo が 67/85 例 (78.8%) で減少を示した。頭部 CT の 2 点間における比較では BCR ($p < 0.0001$)、EI ($p = 0.0011$) が有意に増加を示し、Vo ($p < 0.0001$) は有意に減少を示した。入院 14 日後の CT では入院時と比べると BCR では 5.6 (0-13.3)% の増加、EI では 0.7 (-0.5-3.5)% の増加、Vo では 2.0 (0.4-4.3)% の減少を認めた。これらの脳容積減少 / 脳室拡大を認めた症例において BCR 変化率、EI 変化率、Vo 変化率と GOS-E、mRS のそれぞれの相関関係を検討した結果、Vo 変化率と GOS-E ($r = -0.2756, P = 0.0240$)、Vo 変化率と mRS ($r = 0.3137, P = 0.0097$) に有意な相関関係を認めた。

(3) 脳容積減少 / 脳室拡大の有無による検討

脳容積減少 / 脳室拡大を認めた症例と認めなかった症例の 2 群において、年齢、APACHE スコア、SOFA スコア、敗血症性ショックの有無、ICU 滞在日数、気管挿管日数、DIC の有無、一般採血データで比較検討を行った結果、BCR で APACHE スコア ($P = 0.0497$)、SOFA スコア ($P = 0.0425$)、血清 BUN 値 ($P = 0.0103$)、血清 Creatinine 値 ($P = 0.0277$) について、EI で血清ナトリウム値 ($P = 0.0251$)、Vo で血清 Total Bilirubin 値 ($P = 0.0239$)、血清 ALT 値 ($P = 0.0172$) について 2 群間で有意に差を認めた。

(4) バイオマーカー値の変化

Day 0, day 1, day 3 および day 7 における転帰別の血中サイトカイン値は、転帰不良群 (死亡群) で HMGB-1, NSE, IL-1, IL-6, IL-8) の有意高値を認めたが、S-100 beta, TNF-alpha と IL-10 値は統計的有意差を認めなかった。その他の転帰評価での比較では、転帰良好群・不良群間に有意な差を認めなかった。

(5) まとめ

本研究では、敗血症患者での入院時の頭部 CT 所見を基準として、その後の経過で脳容積減少や脳室拡大が発生していることを捉えることができた。脳容積減少 / 脳室拡大の進行が認められた症例では、脳容積減少率と神経学的転帰を示す GOS-E や mRS と相関を示した。本研究から、敗血症患者で集中治療室入室早期から脳容積減少 / 脳室拡大を示した患者は、神経学的転帰からみた日常生活動作能力が低下していることが明らかになったことは大変意義深い。APACHE スコアや、SOFA スコアが関係する可能性があり、ICU 管理中の酸素化障害や低血圧が関係している可能性がある。敗血症における脳容積減少 / 脳室拡大の機序を明らかにすることで、今後の社会復帰率向上のための新たな治療戦略となり得ると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 細川透, 松岡俊, 井口梅文, 伊原慎吾, 桑名司, 山口順子, 木下浩作
2. 発表標題 敗血症患者に発生する急性期脳萎縮/脳室拡大と臨床的意義
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細川透, 中川勝寛, 井口梅文, 山口順子, 木下浩作
2. 発表標題 敗血症患者に認めた急性期頭部MRI異常の検討
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井口梅文, 中川勝寛, 細川透, 伊原慎吾, 木下浩作
2. 発表標題 敗血症患者の神経学的転帰悪化は低血圧の持続と相関する
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
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
研究分担者	堀 智志 (HORI Satoshi) (10811581)	日本大学・医学部・助手 (32665)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山口 順子 (YAMAGUCHI Junko) (50570511)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究分担者	千葉 宣孝 (CHIBA Nobutaka) (30535175)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究分担者	杉田 篤紀 (SUGITA Atsunori) (70599745)	日本大学・医学部・助教 (32665)	

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