

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791353

研究課題名(和文)高齢者手術における術後せん妄発生と炎症の関連について

研究課題名(英文)The relationship between the perioperative transition of serum anticholinergic activity and postoperative delirium among patients undergoing esophagectomy and gastrectomy

研究代表者

原 厚子(Hara, Atsuko)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00330861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：術後せん妄は予後を左右する大きな因子の一つであるが、その発生機序は未だ不明である。本研究では食道癌手術および胃癌手術を受ける患者を対象に、周術期の血清抗コリン活性(Serum anticholinergic activity: SAA)と術後せん妄の発生について調べた。観察した34名のうち14名に術後せん妄を認めた。せん妄群と非せん妄群の間で、術前のSAAの値に有意差はなかったが、術前にSAA(+)で術後もSAA(+)またはSAA(±)であった数はせん妄群で有意に高かった。本研究から、周術期の抗コリン活性の推移と術後せん妄の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the changes in the levels of serum anticholinergic activity (SAA) during the pre- and postoperative periods, and investigated the relationship between the levels of SAA and the occurrence of postoperative delirium. Patients undergoing elective esophagectomy or gastrectomy under general anesthesia were prospectively studied. The levels of SAA were measured immediately before and after the surgery, then categorized into three groups, (+), (±) and (-) according to the results. Postoperative delirium was identified in 41.2% of the 34 patients enrolled in this study. The preoperatively SAA (+) patients who remained SAA (+) or SAA (±) after surgery were more likely to develop postoperative delirium. It was speculated that the cholinergic system failed to compensate for the elevation of the SAA level in patients who developed delirium. In conclusion, the perioperative transition of the SAA levels may be associated with the occurrence of postoperative delirium.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経学

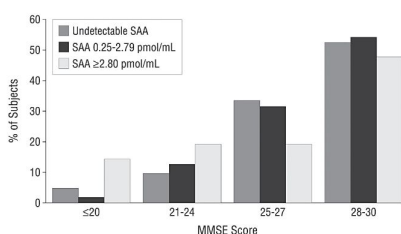
キーワード：術後せん妄 抗コリン活性 手術侵襲 炎症

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴う手術患者の高齢化は周術期管理の大きな問題である。さらに手術技術の進歩、器械の改良によって、以前では行われなかった術式も高齢者に適応される機会も増加している。術後合併症であるせん妄は予後を左右する大きな因子の一つであるが、その発生機序は未だ不明である。また、高齢者の術後合併症のうち最も多い症状と考えられており、その割合は術後患者の約半数以上ともいわれている。さらに、死亡率の増加、在院日数の延長などアウトカムの悪化をもたらす¹⁾、医療経済面でも大きな負担となるため、発生の予防・治療法の確立は、周術期管理においても重要事項と考えられる。過去においても発生因子について検討されてきたが、患者因子を生化学的に検討した報告は少ない。

一般的に、術後せん妄の原因は多様であり、患者因子として、年齢、性差、精神状態（進行癌など）また、促進因子として緊急手術、麻酔時間、手術時間、術式、薬物などがあげられ、特に高齢者では自律神経系の障害による低血圧とそれに伴う脳血流低下などが一因と考えられている。

一方、血中サイトカインレベルを含めた炎症とせん妄の関連が報告されている。Mulsant らは、高齢者の認知障害の程度（MMSE スコア）と血清抗コリン活性（SAA; serum anticholinergic activity）が関連することを報告しており、また Flacker らは SAA の低下とせん妄の発生の関連を報告し、コリン作動性神経伝達の障害とせん妄状態の発現が大きく関与していることが示唆されている（図）。



一方、Wilson らの報告によれば、高齢者の血漿 I 型インスリン様増殖因子（IGF-I; Insulin Growth Factor-I）と術後せん妄の発生には負の相関が見られることを報告した。

我々の研究グループは、65 歳以上の膝関節形成術患者を対象とした術後せん妄の発生と SAA 関連を調査した結果では、94 人中 24 人に術後せん妄が見られたが、SAA との相関は見られなかったものの、IGF-1 とせん妄の発生は負の相関を示し、特に術前 IGF-1 低値が術後せん妄スコアの高値と相関するという知見を得た (Kwatra SG et. al 2008 ASA annual meeting Orlando, FL, USA)。

2. 研究の目的

術後合併症であるせん妄は予後を左右する大きな因子の一つであり、神経伝達物質の活性変化や炎症機構との関連が注目されている。研究責任者である原は、食道癌根治術後において、血清 interleukin (IL)-6, 8 が高値で推移し、特に肺局所では、肺胞上皮被覆液 (ELF; epithelial lining fluid) 中 IL-6, 8 が血清の数十倍の濃度で検出され、また好中球エラスターゼ活性が術前値よりも有意に増加していること、それらは麻酔導入後からの好中球エラスターゼ阻害薬である塩酸シベスタット投与によって有意に抑制されることを発表した（第 55 回日本麻酔科学会年次総会 横浜）。文献的にも、動脈硬化に対する手術（CABG、動脈瘤の手術など）を受けた患者は、他の手術に比べせん妄を起こす確率が 2 倍近いことが報告されており、術後も炎症性サイトカインが高値で推移することが知られている。

以上のことから、本研究においては、高齢者における高侵襲手術を対象に、炎症機構や免疫学的修飾の観点から、麻酔方法、使用薬剤によって術後せん妄の発生軽減の可能性に焦点をしばり、術後せん妄の発生機序を分子生化学的に解明し、周術期におけるせん

妄発症の予測とその予防および治療法の開発を目的とした。

具体的には、高齢者における食道癌根治術、マイルス手術、肝切除術、膵頭十二指腸切除などの高侵襲手術を対象に、炎症機構や免疫学的修飾の観点から、麻酔方法、使用薬剤によって術後せん妄の発生軽減の可能性に焦点をしばり、術後せん妄の発生機序を分子生化学的に解明し、周術期におけるせん妄発症の予測とその予防および治療法の開発を目的とした。究極的には、術中からの積極的な麻酔科の治療戦略の指針となることを目的とし、究極的には、術中からの積極的な麻酔科の治療戦略の指針となることを目指した。

3. 研究の方法

食道癌手術および胃癌手術を受ける患者を対象とし、術前に意識障害、精神障害、失語症、運動麻痺、呼吸器疾患、認知機能低下を認める者は除外した。前投薬は行わず、麻酔方法は硬膜外併用全身麻酔を選択した。麻酔導入後の手術開始直前と手術終了直後に採血をし、遠心分離を行った後、-80 で保存した。その後レセプターバインディングアッセイ法を用いて SAA を測定し、その値に応じて 1.95 pmol/mL 以上を(+)、1.95 pmol/mL 未満を(±)、検出不能を(-)に分類した。また、Mini-Mental State Examination(MMSE)を用いて術前および術後の認知機能を評価した。術後せん妄の発生は Confusion Assessment Method (CAM)を用いた。

4. 研究成果

患者 34 人に対して、調査を行った。患者背景を以下に示す。

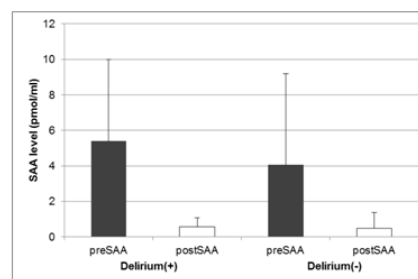
Table 1. Clinical characteristics

	Delirium (+)	Delirium (-)
Age (years)	73.0±4.0	73.0±3.3
Sex (M/F)	8/8	18/2
BMI (kg/m ²)	21.1±3.3	22.0±2.4
Preoperative MMSE score	23.1±3.8	28.4±2.2
Postoperative MMSE score	23.3±3.3	28.9±2.8
Operation(esophagectomy/gastroctomy)	9/3	8/12

Data are expressed as mean±SD
BMI/body mass index, MMSE/mini-mental status examination

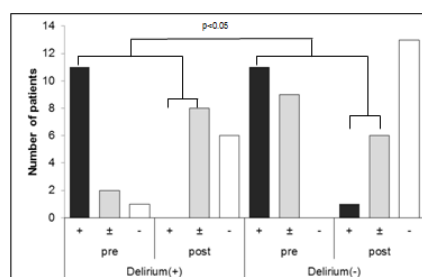
観察した 34 名のうち 14 名に術後せん妄を認めた。せん妄の発生は年齢、性別、体重、手術の種類や術前後の MMSE の点数による差がなかった。

Fig.1 SAA levels



また SAA は術前に上昇し、術後に低下する傾向にあったが、せん妄群と非せん妄群の間で有意差はなかった。ただし、SAA が術前(+)で術後 SAA(+)または SAA(±)と推移した数はせん妄群で有意に高かった。

Fig.2 Categorization of the SAA levels



これまで、SAA は抗コリン活性を持つ薬物の服用やその代謝物に起因すると考えられていたが、近年、発熱や感染、ストレスなどによる内因性の抗コリン活性の存在も指摘されている。今回は術前の血液検体においてせん妄群、非せん妄群ともに SAA が上昇しており、手術のストレスによる可能性が高いことが考えられる。術後に関しては、せん妄群では SAA が検出可能のままであり、非せん妄群では検出不能となっている傾向にあった。つまり、アセチルコリン系が正常に機能していれば、術前に上昇した抗コリン活性を代償することができ、術後 SAA(-)になると考えられるが、術後せん妄を起こした患者については術後 SAA(+)または(±)のままであり、抗コリン活性を完全に代償することができなかったと推察される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

超音波ガイド下頸動脈洞神経ブロックを用いて管理した二期的頸動脈ステント留置術の1症例：森田 善仁，原 厚子，山口 敬介，山本 宗孝，大石 英則，井関 雅子，稲田 英一：麻酔 62 ; 5, 613-618, 2013

6. 研究組織

(1)研究代表者

原 厚子 (HARA, Atsuko)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：00330861

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：