

低活動型せん妄の予測因子探索のためのメタボローム解析・脳波解析

新井 脩泰¹⁾、菊池 雄大²⁾、和田 真孝¹⁾、
杉浦 悠毅³⁾、藤井 進也²⁾、中島 振一郎¹⁾、宮崎 貴浩¹⁾、三村 將¹⁾、野田 賀大¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室、
2) 慶應義塾大学環境情報学部、3) 慶應義塾大学医学部 医化学教室

<要旨>

【背景/目的】 せん妄は身体疾患に伴う急性発症の脳機能低下により引き起こされる病態である。低活動型せん妄は、医療者からせん妄として認識されないことがあり、うつとの鑑別がつきにくいこともある。メタボロミクス研究が1報 (Guo et al. 2017) あるが、せん妄のサブタイプを予測する因子の解析はまだ行われておらず、せん妄発症の因果関係を説明する生物指標は得られていない。せん妄に対する定量的脳波解析は、先行研究については、後方視的研究1報 (Fleischmann et al. 2018) のみであるが、サブタイプの予測解析は行われていない。本研究の目的は、せん妄のサブタイプの一つである低活動型せん妄発症の生物学的発症機序の解明、および生物学的な予測因子を同定することである。

【方法】 本研究は、慶應義塾大学病院での開腹・開胸手術を予定している患者を対象にする。術前・術後・せん妄終了後の3時点で、臨床評価・神経心理検査・脳波検査・末梢血メタボロミクスを行い、臨床・認知・生理・生化学からの包括的アプローチにより、本病態の神経科学的な解明を目指す。

【結果/進捗状況】 2019年6月末の時点で組み入れ基準を満たす10名から同意を得たが、術前検査と術後せん妄の評価まで完遂した数は7名となった。うち、1名はせん妄を発症したが、サブタイプは過活動型であった。

【今後の見通し】 今後も組み入れを継続していく

<キーワード> せん妄、低活動型せん妄、メタボロミクス、定量的脳波解析、聴性定常反応検査

【背景・目的】

せん妄は、身体疾患に伴う急性発症の一過性の脳機能低下であり、多くは意識障害、認知機能低下を伴う。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -5 (DSM-5)の診断基準¹⁾には、短期間で日内変動する注意力障害や見当識障害と、それに伴う認知障害が含まれている。睡眠障害や昼夜逆転、幻覚・妄想を伴うこともあり、身体的安全上の問題を生じる。特に、高齢者においては、せん妄による不穏、徘徊による転倒で受傷し、入院期間のさらなる延長を余儀なくされる可能性もある。近年では、せん妄は、退院後の長期的予後や転帰にも悪影響を及ぼすと報告されており²⁾、さらには、認知症のリスク因子にもなりうる⁴⁾とされている。

せん妄の分類として、過活動型・低活動型・混合型の3つのサブタイプが定義³⁾され、DSM-5でも同サブタイプの特定が含まれている。過活動型は、精神運動興奮状態で安静を保てない状況が多く、特に医療者から配慮・注意されていることが多いタイプである。その一方で、低活動型は、過活動型と比較し医療者から発見されないことが多く、精神・疾患としてはうつとの鑑別がつきにくいこともある。

しかし、せん妄のリスク因子としては直接因子・準備因子・誘発因子が定義され、多岐に渡りますが、決定的なリスク因子はない。また、今までに神経老化仮説、神経炎症仮説、酸化ストレス仮説、神経内分泌仮説、概日リズム・メラトニン抑制仮

説、神経伝達物質仮説、神経ネットワーク破綻仮説、システム統合不全仮説の8つの仮説が提唱されているが、せん妄の生物学的な発症機序は未だ不明確である⁷⁾。そのため、せん妄の予測因子の同定や病態の解明は喫緊の課題であり、新しいアプローチが必要である。

メタボロミクス解析は、質量分析(Mass Spectrometry: MS)の一つである。メタボロミクスは、分子量 1000 以下の代謝産物を対象に行うもので、生体内の様々な代謝物質を同定することができる。代謝物は最終の表現系であることから、病態と関連した化合物が見つけれられる可能性がある。MS を用いたせん妄の研究は、プロテオミクス研究が5報、メタボロミクス研究が1報あり、せん妄発症と関連があるタンパクや脂肪酸、代謝産物は報告されている。メタボロミクスは、麻酔科のグループが行っており、股関節骨折手術患者を対象として術前に採血し、せん妄発症群と非発症群で比較していた⁸⁾。しかし、いずれの研究もせん妄のサブタイプを予測する因子の解析はまだ行われておらず、せん妄発症の因果関係を説明する生物指標は得られていない。脳波解析は、定量的解析として、脳波の周波数を定量的に分析するパワースペクトラム解析や、特定の電極間における機能的結合性を分析するコヒーレンス解析、そして、脳波の位相成分と振幅成分の関係性を評価する非線形カップリング解析が挙げられる。また、安静時脳波測定だけでなく、聴性定常反応検査(Auditory steady state response: ASSR)も行い、音刺激によるガンマ帯域振動の誘発脳波の動態解析も行う。定量的解析の先行研究については、前向き研究はなく、後方視的なパワースペクトラム研究が1報⁹⁾のみ報告されているが、サブタイプに関する予測解析は行われていない。

本研究では、低活動型せん妄の病態生理に、神経炎症に関連するアミノ酸(チロシン、トリプトファン、キヌレニン)の上昇や脂肪酸($\omega 3 \cdot \omega 6$ 脂肪酸)の低下などの物質レベルの変化、および通常定性的な臨床脳波では捉えきれない神経生理学的なネットワークの機能的破綻が同時に起きているのではないかという仮説を考え、それぞれのアプローチとして、メタボロミクス解析と定量脳波解析を行うこととした。本研究の目的は、この仮説を検証するために、末梢血メタボロミクスと定量的脳波測定によって低活動型せん妄発症の生物学的な予測因子を探索・同定することである。

【方法】

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で2017年12月25日に承認を受けた(UMIN:000029814)。対象は、慶應義塾大学病院に入院・通院しており、一般・消化器外科、心臓血管外科、呼吸器外科で開腹・開胸手術を予定している患者を対象とした。それぞれの外科の医師に周知し、理解を得た。2018年1月から組み入れを開始しており、2023年3月に終了の予定である。各症例の研究期間は同意取得日から手術後の退院日までとしている。

本研究の組み入れ基準は、(1)同意取得時の年齢が20歳以上の者、(2)文書同意が取得可能と主治医が判断した者、あるいは、本人からの取得が困難と主治医が判断した場合は代諾者からの同意取得が可能なる者、(3)慶應義塾大学病院の病棟に入院予定あるいは入院中、(4)慶應義塾大学病院で開胸または開腹手術施行予定している者となっている(図1.)。

せん妄のリスクを麻酔や手術侵襲以外をできるだけ減らすため、そして、血液検査や脳波検査を正常に受けられない患者を除外するために、次

のように除外基準を設定した。(1)意識障害 (GCS \leq 12)、(2)頭蓋内疾患治療中または既往(頭部外傷、脳腫瘍、一過性脳虚血、脳梗塞(陳旧性除く)、脳出血、硬膜下出血、硬膜外出血、脳髄膜炎等)、(3)精神疾患治療中(精神病圏、気分障害圏、認知症、不安障害、物質依存、等)、(4)てんかん治療中または既往、(5)術前14日以内にせん妄リスクの高い薬剤投与(ベンゾジアゼピン系向精神薬、

ステロイド、オピオイド、H2 ブロッカー、他)、(6)Mini Mental State Examination(MMSE) \leq 23、または、研究の内容を理解できないと説明者が判断した者、(7)日本語を理解できない者、(8)採血で迷走神経反射の既往があるもの(9)脳波検査施行中安静にできないもの、(10)難聴、とした。

同意を得た、手術予定の患者に対して、術前と術後2日目(患者の病状等により検査日を1-3日

表 1. せん妄発症の場合の評価スケジュール

	同意取得時	術後2日目*	せん妄終了後**
病歴等の基礎情報	◎	-	-
適正基準	◎	-	-
説明と同意	◎	-	-
MMSE	◎	○	○
脳波検査	○	○	○
採血	◎	○	○
CAM-ICU	-	○	○
DRS-R-98	◎	◎	◎
MDAS	◎	○	○

表 2. せん妄非発症の場合の評価スケジュール

	同意取得時	術後2日目*
病歴等の基礎情報	◎	-
適正基準	◎	-
説明と同意	◎	-
MMSE	◎	○
脳波検査	○	○
採血	◎	○
CAM-ICU	-	○
DRS-R-98	◎	◎
MDAS	◎	○

◎ : 必須の項目

○ : 協力者の希望により未実施も可能

* : 患者の病状に応じて検査日を+1-3日の範囲で調整

** : DSM-V 診断基準で3日以上連続してせん妄消失

程度調整可とした)に臨床評価、血液検査(採血)、脳波検査を行う(表1.および2.)。臨床評価や採血は、慶應義塾大学病院の病棟の面接室あるいはベッドサイドで実施している。脳波検査もベッドサイド、あるいは、病棟の処置室で実施している。術後2日目にDSM-Vの診断基準¹⁾に基づき、せん妄の診断を行い、せん妄発症群とせん妄非発症群に分類する。サブタイプの診断もこの時に日本語版 Delirium Rating Scale-Revised 98(DRS-R 98 J)^{10),11)}の評価で行っている。せん妄発症群に関しては、せん妄終了後にも再評価を行う(表1.)。どちらの群についても、DRS-R 98 J以外の評価は患者の希望がなければ行っていない。

臨床評価については、術前には、面接や電子カルテから人口動態的情報(性別、年齢、体重、身長、生育生活歴、学歴、運動歴、既往歴、手術歴、入院歴、せん妄の既往、喫煙歴、飲酒歴、薬歴、Activities of Daily Living、慢性疼痛)の聴取や、検査データ(血液検査、頭部画像情報など)の取得を行っている。他、術前のスコアリングとして、Barthel Index、Charlson Comorbidity Index、DRS-R 98 J、Memorial Delirium Assessment Scale、Numerical Rating Scale(MDAS)、American Society of Anesthesiologists Physical Status classificationを取得している。術後には、面接や電子カルテ、医療者から術後の状態や検査データを取得し、診断のためのDSM-Vだけでなく、DRS-R 98 J、MDAS、Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU)、MMSE、Glasgow Coma Scale (GCS)などのスコアリングを行っている。

採血に関しては、血液中の代謝産物を測定するメタボローム解析を行うために15-20ml程度を朝食前に採取している。そのため、採血前日の21時から採血当日の朝食までは絶食とし飲水のみ可

とした。血液は静脈血のみを対象とし、穿刺は21ゲージあるいは22ゲージの針を用いる。手術侵襲直前であれば、麻酔直後に挿入した中心静脈カテーテルからの静脈血も採取可とした。採取時は、全血液と血漿採取用にEDTA-2K入りのスピッツを、血清採取用に凝固促進剤入りのスピッツを用いる。血液検体は採取から30分~60分の間に保存のための処理を行うこととした。血漿は40 \square 、1200Gで10分間遠心を行い、血清は常温下、1300Gで10分間遠心を行う。最終的に200 μ Lチューブにそれぞれ120 μ Lを分注する。分注後、液体窒素あるいはドライアイスで急速冷凍し、全血液5本、血漿15本、血清15本の計35本として、-80 \square の冷凍庫に保存する。

脳波検査は、メタボロミクスの結果と脳波の相関を検討するために、脳波検査を行っている。クロルヘキシジンで頭皮の角質をできる限り落とした上で、21個の測定電極を頭皮に貼り付ける。聴覚誘発賦活のために、イヤホンを外耳道に装着させる。イヤホンは、3M社のEAR Classicに2mmの穴を空け、中空1.5mmのビニルチューブを通したものをを用いる。基本的には座位で行うが、安静度がベッド上に制限されていた場合はギャッジアップで頭位をできる限り高くする。覚醒下で、無刺激の安静時脳波を5分間測定する。次に、イヤホンを通して、20~30Hzの音を聴かせて、聴覚誘発賦活の脳波を測定する。測定結果は定量的解析を行い、パワースペクトラム・コヒーレンス・カップリング解析を行う。

目標登録症例数は計120名(各群30名)とする。 ω 3や ω 6などの不飽和脂肪酸に関しては、出

図 1. 2019年6月末の組み入れ状況

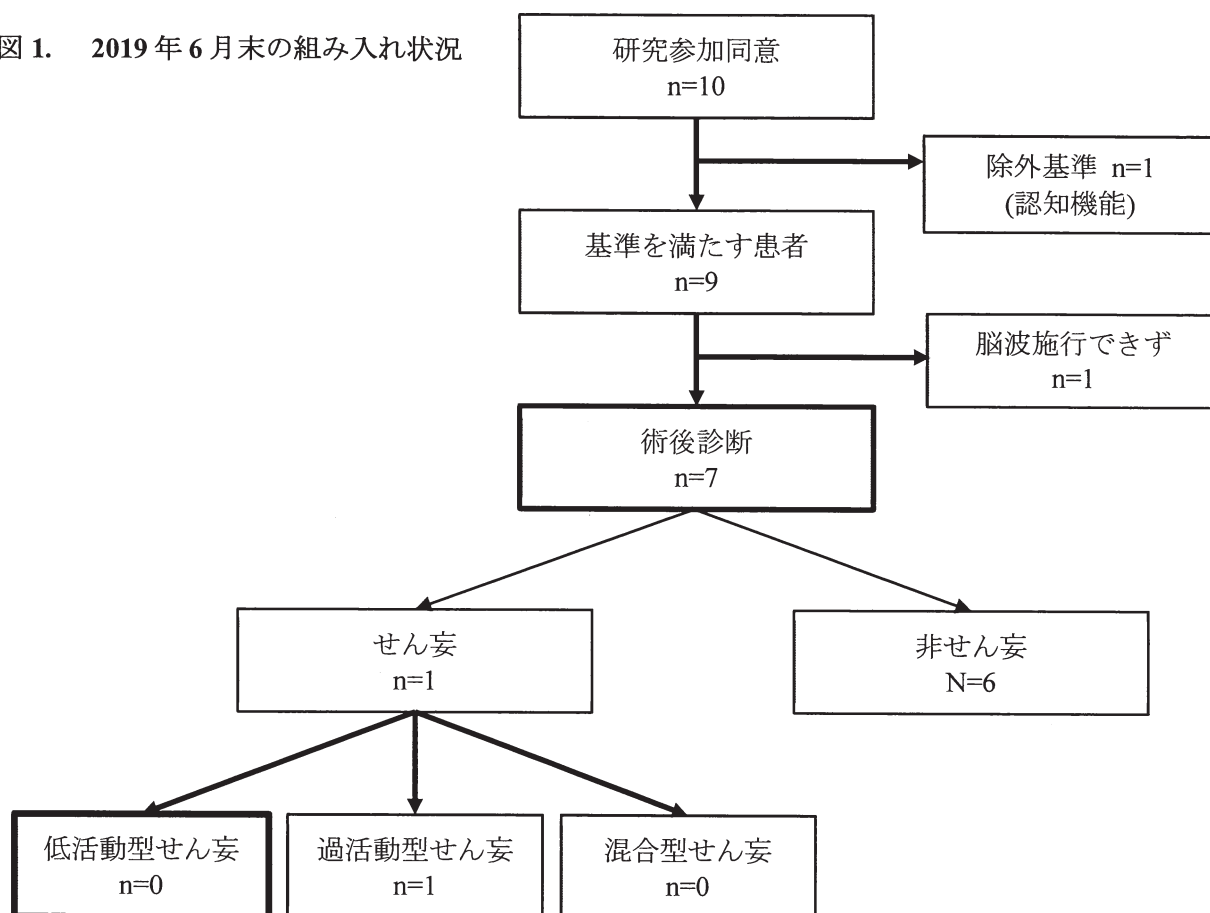


表 3. 術後評価を完遂した症例

番号	年齢	性別	主科	疾患名	手術様式	術式	せん妄診断	術前検査完遂
1	50	男性	心血管外科	僧帽弁逸脱症	開胸	小切開手術-僧帽弁形成術 (MICS-MVP)	非せん妄	○
2	71	男性	心血管外科	大動脈解離(TypeB)	開腹	腹部大動脈置換術	せん妄	○
3	78	女性	心血管外科	僧帽弁逸脱症	開胸	MICS-MVP	非せん妄	○
4	66	男性	心血管外科	大動脈弁狭窄症	開胸	大動脈弁置換術(AVR)+ 胸部大動脈置換術 (TAR)	非せん妄	○
5	72	男性	心血管外科	僧帽弁逸脱症	開胸	MICS-MVP	未	○
6	75	女性	心血管外科	胸部大動脈瘤	開胸	下行大動脈置換術	せん妄	×
7	68	男性	一般・消化器外科	膵管内乳頭粘液性腫瘍	開腹	亜全胃温存膵頭十二指腸切除術	非せん妄	○
8	71	男性	心血管外科	大動脈拡張症	開胸	Bentall手術 + TAR	非せん妄	○
9	73	男性	心血管外科	僧帽弁逸脱症	開胸	MICS-MVP	非せん妄	○

産後うつと健常人で比較したメタ解析¹²⁾に基づき、対応のない2群におけるt検定にて治療抵抗例群と寛解群に有意差がつく想定でサンプル数

の算定をおこなった。P値0.05を有意水準、効果量は0.5、検定力は0.8、脱落率は10%として、サンプルサイズの計算を行った。心血管外科領域の

術後せん妄の有病率が約 25%であるという報告¹³⁾を基に、せん妄群 30 名登録するまでに非せん妄群を 90 名登録することになると考えられる。ただし、年齢・性別をマッチさせた各群 30 名を登録し終えた時点で、登録は終了とする予定とした。

【結果】

2019 年 6 月末現在で、10 名から研究参加の同意を得た。うち 1 名は研究参加後に認知機能低下が判明し除外となった。さらに、1 名は主科の治療スケジュールの関係で脳波検査は術前には行えなかった。最終的には術前に臨床評価、採血、脳波測定を終えた患者は 8 症例となった。うち 1 名は手術を終えておらず、手術を終えた後にせん妄の診断を行う予定である。そのため、現時点で術前の臨床評価・採血・脳波測定から術後の評価までを終えた患者は 7 例であった。(図 1.)。

術後せん妄評価を終了した症例を表 3.で示す。術後せん妄評価を完遂した 9 例の年齢の平均(標準偏差)は 69.3(8.1)歳で、性別は男性が 7 名、女性が 2 名であった。また、手術を行う科も主に心血管外科で 8 例であり、その半数の 4 例が小切開手術による僧帽弁形成術(MICS-MVP)を施行していた。せん妄発症は 2 例で、これら 2 例ともにせん妄の既往があった。残念ながら、2 例のうち 1 例は術前に脳波測定ができていなかった。術前に全ての検査を終えた術後せん妄症例のサブタイプは、過活動型せん妄であった。そのため、興奮・焦燥症状があり、採血・脳波測定は施行できなかった。せん妄終了後には採血・脳波測定ができたため、安静時脳波と聴覚賦活刺激の定量的解析結果を図 2.および図 3 に示す。

血液によるメタボロミクスは全症例を組み入れ後に同時に解析する予定である。

【考察】

本研究は現在も症例のリクルートを継続しており、組み入れ数は 120 例を予定している中の 10 例程ではあるが、これまでを振り返る意味で考察したい。全 10 例の中で 1 例を除外した理由について検討する。この 1 例は除外基準の一つである認知機能低下(MMSE23 以下)を満たしたため除外となった。これは、臨床研究の正式な手順上、研究参加の同意を得た後に MMSE で認知機能を評価することから、回避できなかったと考えられる。同意を取得する際に認知機能低下を示唆する様子があったとしても、実際の MMSE の点数が分からない以上、手続きを進められないほどの認知機能低下が認められない限りは除外できないと考えられる。

次に、脳波検査を施行できなかった症例が 1 例あったが、これは入院の主目的の診療行為を優先させる以上やむを得なかったと考えられる。一方で、主科の外科医師や病棟スタッフと密に情報共有をしていくことも改善できる点であり、今後も連携を図っていく。

術後せん妄の発症数が 2 例であることは、想定していた心血管外科における術後せん妄の有病率¹³⁾とほぼ同じである。現時点では心血管外科の症例が多いためかもしれないが、今後は一般・消化器外科や呼吸器外科の症例も増えていくと予想され、想定数とは異なる可能性はある。

【今後の展望】

今後も、当院の心血管外科、一般・消化器外科、呼吸器外科の予定手術患者を対象に研究を行っていく。また、予備的なメタボローム解析も近々行う予定である。せん妄発症群 30 例、非発症群 30 例に到達した時点で脳波解析とメタボローム解析を行い、せん妄との関連性を分析する予定である。

図 2. 術後せん妄を発症した患者の安静時脳波 (番号 2 の患者)

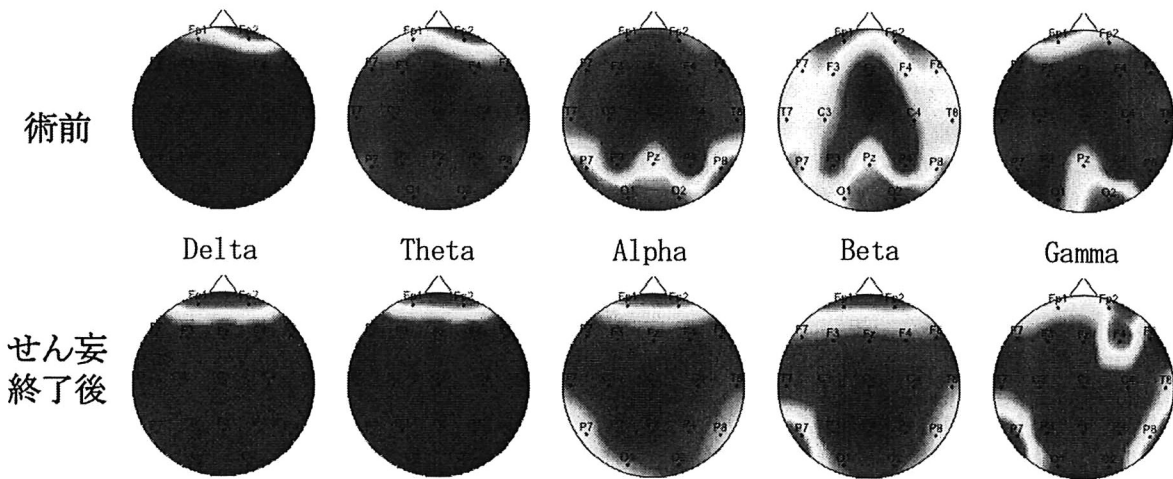
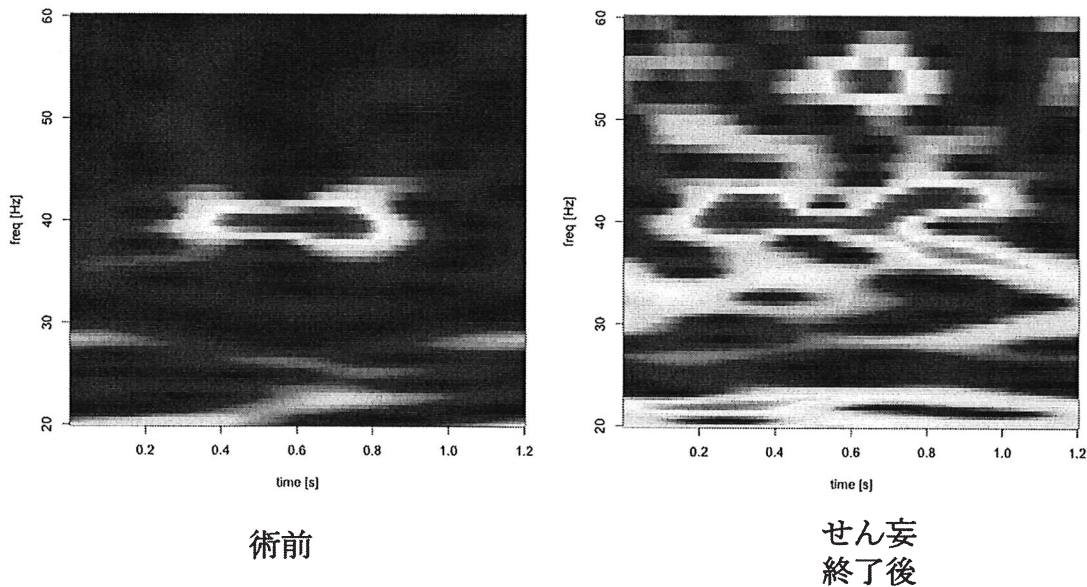


図 3. 術後せん妄を発症した患者の聴覚賦活刺激 (番号 2 の患者)



【参考文献】

- 1) 高橋二郎, 大野 裕監訳:DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル.医学書院, 東京, 2014.
- 2) Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, Jones EL, Arcomano TR et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg.* 2017;214(6):1036-1038.
- 3) Dani M, Owen LH, Jackson TA, Rockwood K, Sampson EL et al. Delirium, Frailty, and Mortality: Interactions in a Prospective Study of Hospitalized Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):415-418.
- 4) Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain.* 2012;135(Pt 9):2809-16.
- 5) Racine AM, Fong TG, Gou Y, Trivison TG, Tommet D et al. Clinical outcomes in older

- surgical patients with mild cognitive impairment.
Alzheimers Dement. 2018;14(5):590-600.
- 6) Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly.
Am J Psychiatry. 1983;140(11):1426-36.
 - 7) Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1428-1457.
 - 8) Guo Y, Zhang Y, Jia P, Wang W, Zhou Q et al. Preoperative Serum Metabolites Are Associated With Postoperative Delirium in Elderly Hip-Fracture Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(12):1689-1696.
 - 9) Fleischmann A, Pilge S, Kiel T, Kratzer S, Schneider G, Kreuzer M. Substance-Specific Differences in Human Electroencephalographic Burst Suppression Patterns. *Front Hum Neurosci.* 2018 Sep 21;12:368.
 - 10) Kato M, Kishi Y, Okuyama T, Trzepacz PT, Hosaka T. Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98 (DRS-R98-J): reliability and validity. *Psychosomatics.* 2010;51(5):425-431.
 - 11) Paula T. Trzepacz, 岸 泰宏, 保坂 隆, 吉川栄省ほか:日本語版せん妄評価尺度 98 年改訂版. *精神医学,* 43(12):1365-1371(2001).
 - 12) Lin PY, Chang CH, Chong MF, Chen H, Su KP. Polyunsaturated Fatty Acids in Perinatal Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2017;82(8):560-569.
 - 13) Shadvar K, Baastani F, Mahmoodpoor A, Bilehjani E. Evaluation of the Prevalence and Risk Factors of Delirium in Cardiac Surgery ICU. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013; 5(4):157-161.