

13. 術後せん妄を理解し、検出し、予防する

鳥取大学医学部附属病院精神科 講師 山梨 豪彦

概要

本研究は、術後せん妄の病態理解、検出法の開発、予防法の探索を目的として、ヒトを対象とした臨床研究、マウスを用いた基礎研究、診療情報を用いた観察研究を一体的に実施した。臨床研究では、高齢手術患者を対象に、せん妄評価、BSEEG 測定、血液バイオマーカー解析、夜間体動記録を行い、術前コルチゾール値が術後 BSEEG 変化量と相関することを見出した。基礎研究では、LPS 投与や術後状態により BSEEG が上昇し、高齢マウスで変化や回復遅延が大きいこと、さらに BSEEG が注意障害やミクログリア活性化と関連することを示した。また、ミノサイクリンや中鎖脂肪酸油が BSEEG 上昇を抑制し、前臨床評価法としての有用性が示唆された。一方、観察研究では、日本人の 2 型糖尿病患者 1,159 例を対象に検討し、メトホルミン使用と術後せん妄リスク低下との有意な関連は見いだせなかった。今後は、本研究で得られた知見を臨床現場に届けるための実装化を目標とする。財団助成金は、脳波測定、バイオマーカー解析、動物実験を進めるうえで不可欠であり、基礎から臨床までをつなぐ研究基盤の構築に寄与した。

背景および目的

術後せん妄とは手術侵襲により手術後に発症するせん妄であり、特に高齢者や認知症患者において発生リスクが高い。せん妄は短期予後、長期予後のどちらにも悪影響を与えるため、術後せん妄の早期発見および予防は重要な課題である。臨床現場に応用できる研究を行うためには、研究段階においても基礎研究から臨床研究まで広い視点で見据えることが必要である。本創発的研究においては、術後せん妄の病態理解、検出法の発見、および予防法の開発を目標に、動物モデルの確立を目指した基礎研究から、ヒトを対象とした臨床研究、観察研究と幅広い観点で研究を行った。

方法

ヒトを対象とした臨床研究、マウスを用いた基礎研究、診療情報を用いた観察研究を行ったので、それぞれ分けて記載する。

<ヒトを対象とした臨床研究>

鳥取大学医学部附属病院で消化器癌切除の予定手術を受ける 75 歳以上の男女を対象とした。手術の前後で DRS-R-98 を用いたせん妄症状のスコアリングをし、加えて小型脳波デバイスを用いての脳波データの取得および血液サンプルの収集、Depth センサを用いた夜間体動の記録、を行った。得られた脳波データは Shinozaki らが開発したアルゴリズムにより BSEEG 値に変換された。血液は血漿と血球に分離し、血漿中のコルチゾール、ケトン体、サイトカイン、その他各種タンパク質を測定した。

<マウスを用いた基礎研究>

マウスに EEG 測定用のヘッドマウントを装着する手術を行い、1-2 週間の休息期間を経て脳波測定を行った。脳波測定と同時に LPS の投与や抗コリン薬の投与を行い、BSEEG の変化を記録した。Y-maze test 等の行動実験を行い、BSEEG との関連を確認し脳内の炎症性サイトカインとの関連を検証した。

<観察研究>

これまでの研究でメトホルミン使用がせん妄リスクの低下と関連する可能性が示唆されていたが、それを日本の患者集団で検証した。鳥取大学医学部附属病院で消化器外科および呼吸器外科において悪性腫瘍に対する手術を受けた 2 型糖尿病患者を対象に、後ろ向きコホート研究を実施した。合計 1,159 例を解析し、メトホルミン使用とせん妄発症率との関連を検証した。

結果および考察

<ヒトを対象とした臨床研究>

研究期間中に 97 名の患者より同意を得てせん妄の評価尺度、小型脳波デバイスを用いた BSEEG データ、血液検体を取得した。そのうち、22 名の患者からは Depth センサによる夜間体動記録のデータを取得した。65 名のデータを用いて中間解析を行ったところ、DRS-R-98 の値は 35 名の参加者では術前から 0~1 点の上昇（せん妄症状なし）にとどまり、16 名の参加者では術前から 2~5 点の上昇（軽微なせん妄症状）があり、14 名は術前から 6 点以上の上昇（明らかなせん妄症状）が見られた。DRS-R-98 で評価されるせん妄の臨床症状と BSEEG スコア、BSEEG スコアの変化量、血中 NfL 濃度、血中 S100 β 濃度、血中コルチゾール濃度、血中ケトン体濃度、血中 TREM-2 濃度を比較した。術前のコルチゾール値は、術前から術後の BSEEG 値の最大変化量と正の相関がみられた（Spearman の順位相関係数=0.39, $p=0.002$ ）。血液の DNA メチル化データについては現在解析を進めているところである。Depth センサを用いた体動記録データは、画面中の動きを定量化することに成功したが、医療スタッフの画面内の侵入や物品の移動を体動と同じく数値化してしまっており、アーチファクトの処理の方法を検討中である。

<マウスを用いた基礎研究>

マウスに対する Ultrapure-LPS の投与により用量依存性に、かつ高齢マウスでより大きく BSEEG 値が上昇することを確認した。さらに、予備的検討において抗コリン薬であるアトロピンの投与により、BSEEG 値が短時間上昇することを確認した（論文投稿準備中）。次に脳波ヘッドマウント設置手術後および回復期間中の BSEEG 値をモニタリングすることで、BSEEG 法によるマウスの術後せん妄（POD）モデルを作成した。若齢マウス（2~3 ヶ月齢）と老齢マウス（18~19 ヶ月齢）における BSEEG 値を比較したところ、術後に両群において BSEEG 値の増加と規則的な日内変動の消失が認められた。BSEEG 値の日内変動の回復および定常状態までの回復は老齢マウスで遅かった（論文 1）。この研究は、BSEEG 法が脳波ヘッドマウント設置手術後のせん妄状態の定量的評価法として利用できることを示唆している。さらに LPS 投与後の BSEEG 値、せん妄様行動、およびミクログリア活性化の関係を調べた。その結果、若齢マウスでは、BSEEG 値と注意障害との間に有意な相関関係があり、若齢および老齢マウスの BSEEG 値と海馬歯状回および皮質領域におけるミクログリア活性化との間にも有意な相関関係が認められた（論文 2）。さらに、BSEEG 法は、低活動状態のため行動テストでは捉えることができなかった LPS によるせん妄状態も検出することができた（論文 2）。これらを総合し、動物モデルにおいても BSEEG スコアがせん妄状態のより生物学的な指標を反映した評価系として利用できることと結論付けた。さらにここから BSEEG 法を用いてせん妄予防効果を検証する前臨床実験を進めた。LPS 投与によるせん妄モデル動物に、ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリン、神経保護化合物 P7C3-A20 を投与したところ、いずれも LPS 投与による BSEEG スコアの上昇を抑制したが、臨床現場でせん妄に使用されるハロペリドールの投与は BSEEG スコアの上昇を抑制しなかった（論文 3）。さらに LPS 投与と同時に中鎖脂肪酸油を投与することで、LPS 投与後の BSEEG スコアの上昇および Y-maze で評価される認知機能障害を抑制する傾向を見出した（論文投稿準備中）。客観的な脳波指標を用いたせん妄モデル動物の確立に寄与し、新たなせん妄予防の選択肢の可能性を見出した。

<観察研究>

1,159 例のデータを抽出し、そのうち 1,026 例が非メトホルミン治療糖尿病群、133 例がメトホルミン治療糖尿病群に分類された。せん妄発症率は、非メトホルミン治療群で 17.0%、メトホルミン治療群で 15.0%であった。交絡因子を調整後、メトホルミン使用はせん妄リスク低下と関連していなかった（相対リスク 0.94、95%信頼区間 [CI] 0.60～1.45、 $p = 0.766$ ）。傾向スコア重み付け解析でも、メトホルミン使用と術後せん妄発症率との有意な関連は認められなかった（相対リスク 1.51、95%CI 0.62～3.69、 $p = 0.370$ ）（論文 3）。

<その他>

当初行う予定であった加重ブランケットを用いた術後せん妄予防の RCT は、倫理委員会と検討を重ねる中で当初の予定と異なり特定臨床研究で実施する必要が生じたため、研究計画書の修正等を要し、現在リクルート開始に向けて準備中である。

(完)

発表論文

- 1) Nishiguchi T, Shibata K, Yamanishi K, et al. The Bispectral Electroencephalography Method Quantifies Postoperative Delirium-Like States in Young and Aged Male Mice After Head-Mount Implantation Surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 Aug 1;79(8):glae158.
- 2) Nishiguchi T, Yamanishi K, Gorantla N, et al. Lipopolysaccharide-Induced Delirium-Like Behavior and Microglial Activation in Mice Correlate With Bispectral Electroencephalography. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 Dec 1;79(12):glae261
- 3) Nishiguchi T, Yamanishi K, Patel S, et al. Discovery of novel protective agents for infection-related delirium through bispectral electroencephalography. *Transl Psychiatry*. 2024 Oct 3;14(1):413.
- 4) Kajitani N, Yamanashi T, Yoshioka D, et al. Association of Metformin Use on Postoperative Delirium Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Delirium*. 2026 Jan 2: doi:10.56392/001c.151691