

術後せん妄発症において免疫寛容が果たす役割の解明と、新規予防標的の探索

貞廣良一¹⁾, 清水 研²⁾, 吉田輝彦¹⁾, 上園保仁³⁾, 真鍋 星⁴⁾, 北野滋久²⁾, 松岡弘道¹⁾, 青木一教⁵⁾

- 1) 国立がん研究センター中央病院
- 2) がん研究会有明病院
- 3) 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座
- 4) 岡山大学医学部 麻酔蘇生学教室
- 5) 国立がん研究センター研究所

【研究の背景】

せん妄の発症機序は未解明であり、抗精神病薬による対症療法の外に標準的な治療法や予防法が存在しない。一方で健康寿命の延伸に伴い、高齢者手術の需要が高まっているが、高齢者は術後せん妄のリスクが高いことから、発症機序に基づく効果的な術後せん妄予防法の開発が医療における重要課題となっている。

【目 的】

本研究は、術後せん妄発症における免疫応答を解明することを目的として、naïve T 細胞の分化(Th17 細胞(Th17)と naïve 制御性 T 細胞(naïve Treg))とドパミンによる免疫制御に着目して末梢血免疫プロファイル解析を行った。

【方 法】

6時間以上の高侵襲外科的がん切除とICUでの術後回復を予定する患者327名を対象として、①術前、②術直後、③術後1日目、④術後4-7日目に採血を行い、術後5日間のせん妄発現の有無を精神科医がDSM-5にて毎日評価し、前向きコホートを構築した。60歳以上で術前Mini-Mental State Examination(MMSE)27点以上の患者192名のうち、術後せん妄を発症した44名と、がん種ごとに傾向スコアで背景(年齢・性別・麻酔方法・手術時間・術前のベンゾジアゼピン系抗不安薬の定期使用・術前MMSE)を調整した非せん妄44名の末梢血単核細胞を、Flow Cytometryで解析し比較した。また血漿のドパミン濃度をHPLCにより解析し比較した。

【結 果】

せん妄群では、①術前と②術直後のTh17割合が高く、②術直後・③術後1日目のTh17とnaïve Tregのバランスが、Th17に偏っていた。またせん妄群は、③手術翌朝のnaïve Tregの活性化受容体(ICOS)陽性細胞率が低かった。また、Th17/naïve Treg比の術後せん妄予測精度は高く、精神運動焦燥を伴う過活動型せん妄の発症を正確に予測していた(AUC=0.87)。更にせん妄群は、②術直後の血漿ドパミン濃度が高く、血漿ドパミン濃度はTh17のドパミン受容体D1(DRD1)陽性細胞率増加(①術前から③術後翌朝にかけて)と、正の相関を示した。

【考 察】

本研究は免疫を活性化し炎症を起こすTh17と炎症反応を抑制するnaïve TregのバランスがTh17に偏ることや、naïve

Treg の活性低値が、術後せん妄発症に関与することを示した。さらに Th17 の炎症反応に関与することが報告されている末梢血中のドーパミンや DRD1 が術後せん妄発症に関与する可能性を示した。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で見出した免疫プロファイルは、術後せん妄の予測バイオマーカーおよび、予防標的として活用できる可能性があり、せん妄の予防・軽減を介して周術期支持療法の最適化に貢献する。