

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学 麻酔・疼痛制御医学分野 麻酔科学 赤石 真啓
<p>(論文題目)</p> <p>Plasma orexin A does not reflect severity of illness in the intensive care units patients with systemic inflammation</p> <p>(血漿中オレキシン A は全身性炎症を呈する ICU 入室患者の疾患重症度を反映しない)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>敗血症や高侵襲手術により全身性炎症が惹起され、C 反応性蛋白(CRP)のほかプロカルシトニンやプレセプシン、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカイン (NGAL) は炎症の重症度を反映することが最近の研究で明らかになっている。オレキシンは睡眠覚醒に関係する神経ペプチドとして知られているが、動物実験では炎症がオレキシン神経系変性させ、オレキシン活動性を減弱することが報告されている。また、リポ多糖 (LPS) は橋におけるオレキシン A を有意に低下させることも明らかとなっている。更に、我々のグループは全身麻酔からの覚醒時に血漿オレキシン A が増加することを示し、オレキシン神経系の活性を血漿オレキシンが反映することを示唆した。そこで、今回我々は、血漿中オレキシン A が全身性炎症を有する患者の重症度を予測する良好なバイオマーカーとなりうると仮説たてた。</p> <p>【方法】敗血症患者における血漿オレキシン A の変化を検討した研究データ (UMIN000018427) を 2 次解析し、全身性炎症患者の疾患重症度を予測するバイオマーカーを検討した。対象は全身性炎症を呈する ICU 入室患者とした。ピアソンの相関係数を算出し、患者重症度を示す APACHE II スコアと、ICU 入室時に測定した血漿バイオマーカー (オレキシン A、CRP、プロカルシトニン、プレセプシン、NGAL) との関連を調べた。</p> <p>【結果】敗血症患者 26 例 (男性 12 例、平均 76.1 ± 10.1 歳)、非敗血症患者 31 例 (男性 20 例、平均 67.7 ± 10.6 歳) を解析した。</p> <p>患者背景に群間差はなかった。APACHE II スコアは、敗血症群で非敗血症群より有意に高かった (20.9 ± 6.6 対 15.8 ± 3.2, $p < 0.01$)。APACHE II スコアと血漿 CRP ($r = 0.532$, $p < 0.01$)、プロカルシトニン ($r = 0.551$, $p < 0.01$)、プレセプシン ($r = 0.510$, $p < 0.01$)、NGAL ($r = 0.466$, $p < 0.01$) の間に有意な相関が認められた。しかし、APACHE II スコアとオレキシン A の間には相関は認められなかった ($r = 0.229$, $p = 0.0864$)。</p> <p>【考察】これまでの研究でも APACHE II スコア、SOFA スコア、SAPS II スコアなど患者重症度を示す指数と CRP、プロカルシトニン、プレセプシン、NGAL、ペントラキシン-3、乳酸、シスタチン C などとの関連が示されている。</p> <p>冒頭にも述べたが、動物実験的に LPS は青斑核を含む橋のオレキシン A を著しく減少させ、敗血症による中枢神経への炎症の波及は、オレキシン神経活動性の低下を伴いオレキシン神経系を変性させる可能性が示唆されている。</p> <p>また血漿オレキシン A と脳脊髄液中オレキシン A の関係については、重症睡眠時無呼吸症候群の患者の血漿オレキシン A と覚醒反応指数 (Arousal index) と強い関連が報</p>	

告されていたり、健常人の血漿中オレキシニン A と脳脊髄液中オレキシニン A が相関することも報告されている。更に、我々は全身麻酔からの覚醒時に血漿オレキシニン A が上昇することも報告した。このように敗血症とオレキシニン神経系活動性の低下、血漿オレキシニン A とオレキシニン神経活動との関連が示唆されている。しかし、本研究からは CRP やプレセプシン、プロカルシトニン、NGAL と APACHE II との相関を認めているにもかかわらず、オレキシニン A と APACHE II との関連は認められなかった。相関関係の事後のパワー分析の結果はオレキシニンを除き 96% 以上であり、オレキシニン A の事後のパワー分析では 80% 以下であったが、相関係数はかなり低かった。この結果は患者数が増えたとしても、疾患や炎症の重症度を鋭敏に反映しない可能性を示唆している。また我々の敗血症患者における血漿オレキシニン A の変化を検討した研究では、敗血症患者において血漿中オレキシニン A が有意に減少しなかった。臨床の患者と動物実験で結果が乖離した原因は現段階では不明である。

また、別な実験では、脳脊髄液中のオレキシニン A と脳梗塞患者の梗塞巣の大きさには負の相関がみられたが、血漿オレキシニン A と梗塞巣の大きさには相関がみられていなかった。このことは、血漿オレキシニン A は必ずしも中枢のオレキシニン神経系の活動性を反映しないことを示唆している。本研究の limitation として脳脊髄液中のオレキシニン A もしくは中枢のオレキシニン神経系の活動性は計測しておらず、ICU における疾患重症度を評価するバイオマーカーとして血漿中オレキシニン A が不適な可能性も否定できない。

【結語】血漿 CRP、プロカルシトニン、プレセプシン、および NGAL は全身性炎症を呈する ICU 入室患者の疾患重症度の評価に有用なバイオマーカーとなることが示唆された。しかしながら血漿オレキシニン A は疾患重症度を反映しない可能性が示された。