

脳血管自動調節能から算出する脳循環維持のための 適正血圧と認知機能障害発症の関連

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター
特任助教 舘野 丈太郎

(共同研究者)

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター
大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター

助教 塩崎 忠彦
特任助教 中尾 俊一郎

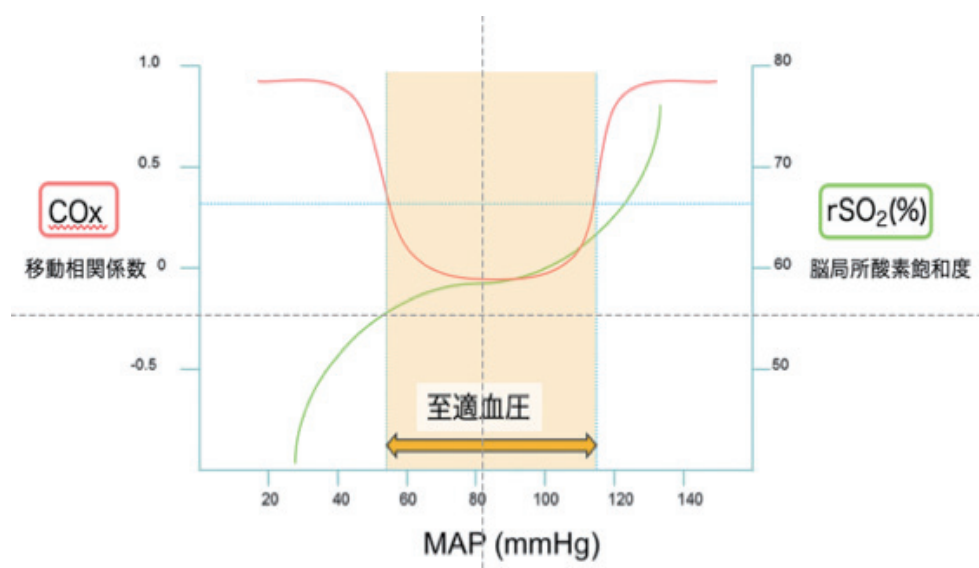
はじめに

集中治療室（ICU）における譫妄や認知機能障害は、特殊環境により生じる可逆的な良性の合併症と従来考えられていた。しかしながら、今日では人工呼吸器装着期間や入院期間を延長し、ICU退室後の認知機能障害や死亡率上昇に関与する不可逆的病態であり、重要な治療ターゲットと捉えられこれらの病態はPost Intensive Care Syndrome: PICSと呼ばれる。

譫妄や認知機能障害の発症に脳血流量の変化が大きく関わるのが、これまでの研究で判明しているが、集中治療やその後の診療において直接的に脳血流量をモニタリングし続けることは侵襲が大きく、現実的な手法とは言えない。

脳循環を非侵襲的に評価する方法として、近赤外光に由来する crSO_2 と平均動脈圧間の相関性から脳血管自己調節能(Cerebral Autoregulation: CA)の有無を解析する方法がある。本手法はリアルタイムに測定が可能であり、脳循環領域において次世代の手法として注目さ

図1 CO_x の概念と至適血圧の決定



れている（図1）。同手法を利用した近年の主な研究として、術中の脳血流の低下が術後譫妄の発症リスクであるとするランダム化試験⁽¹⁾があるが、集中治療領域においては未だ小規模⁽²⁾にとどまる。

種々の基礎疾患を持つ高齢者において脳循環にとっての適正血圧は病態やその時期によって異なり、その適正範囲は常に変化し続ける。不適切な脳循環管理は譫妄をはじめとする認知機能障害の発生リスクを増加させる可能性があり、これを検証すべく本研究を実施した。

高齢化の一途をたどる本邦において集中治療を受ける高齢者は増え続けている。高齢者は個々人の生理学的特性が様々であるため、急性期病態における集中治療は患者個人に最適化されたオーダーメイド治療であることが望ましい。長期予後や生活の質の改善に繋がる本研究が果たす社会的意義は大きい。

方 法

研究デザインは前向きコホート研究。当院へ救急搬送され、人工呼吸器管理を要した入院患者を対象とした。人工呼吸器管理を開始した直後から患者前額部に脳局所酸素飽和度（crSO₂; cerebral regional oxygen saturation）測定用センサーを貼付しcrSO₂モニタリングを開始すると同時に、平均動脈血圧（MAP; mean arterial pressure）を測定した。単位時間（10秒間×30ポイント＝300秒間）あたりのcrSO₂値とMAP値から相関係数を1つ決定し、単位時間毎に以後同様の計算を繰り返すことで、相関係数（Cerebral Oxymetry index; COx）の経時的変化（移動相関係数）を出力した。主要評価項目として、譫妄評価スケール（CAM-ICU：Confusion Assessment Method for the ICUを用いて譫妄発症の有無を評価した。

結 果

2020年10月1日～2021年12月31日に45人が解析対象となり、年齢の中央値は72歳〔四分位範囲：68-81〕、男性が71.1％であった。35症例（75％）において人工呼吸器離脱後の譫妄の発症を認めた。各症例における脳循環観察時間の中央値は90時間〔四分位範囲：74-93〕であった。

本研究ではCOx=0.3を脳循環自己調整能の判定における閾値とした⁽³⁾。全観察時間においてCAが検出されない時間が図2の赤い領域（上段下のbarは時間帯、下段は観察時間に対する割合）で示されている。COx > 0.3となる時間割合（TICR, %）を独立変数、従属変数を譫妄の発症有無、年齢および性別を調整因子（共変量）とし、非線形回帰分析（restricted cubic spline, knot=3）を行ったところ、COx > 0.3 TICR（%）は譫妄発症と有意に関連していた（p=0.0484, p for nonlinearity=0.0323）。

図2 COxの計算 (ICM+ softwareを用いて測定)

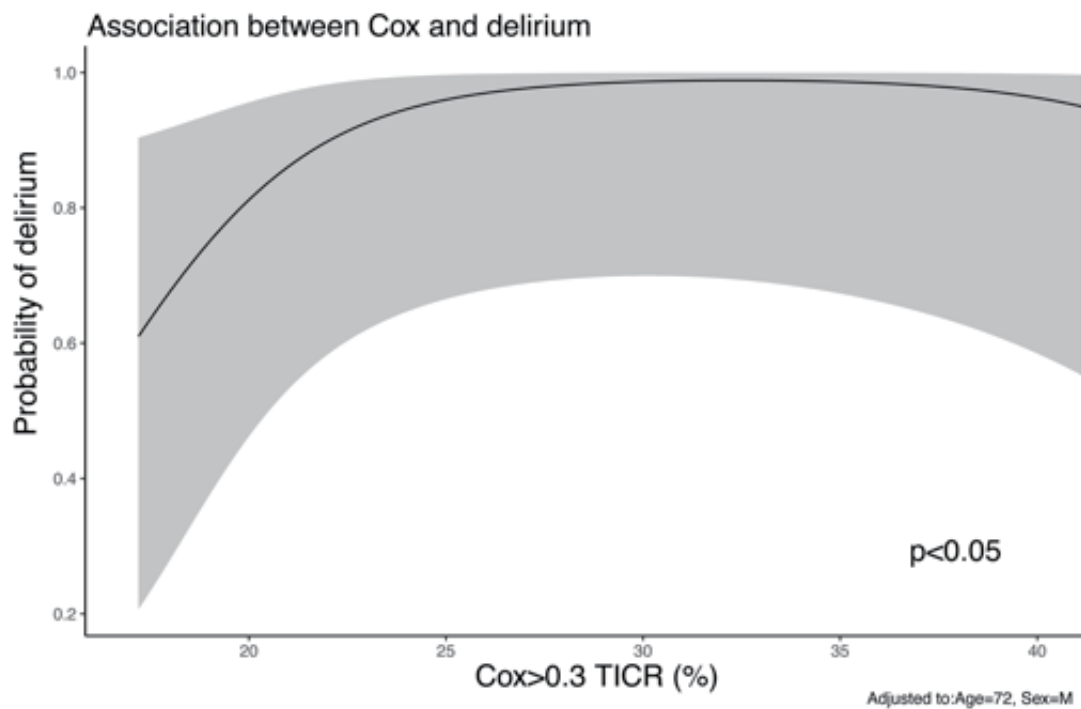


(上段) 平均動脈圧の経時的変化 (縦軸：平均動脈圧、横軸：時間)

(中段) 縦軸：移動相関係数、横軸：平均動脈圧

(下段) 縦軸：全観察時間における割合、横軸：移動相関係数 (COx > 0.3が赤い領域)

図3 脳血管自己調整の未検出時間割合と譫妄発症の関連



考 察

本研究では、COxによる人工呼吸器管理中のCVARを評価し、人工呼吸器離脱後の譫妄発症への影響を検討した。解析の結果、CAが検出されない時間が長くなるにつれて譫妄の発症率が上昇することが判明した。今後の研究において脳循環にとっての適切な血圧管理が譫妄の発症予防に繋がるか検討の余地がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は観察研究であり、バイアスや交絡因子を発生させる方法論的限界があるため、因果関係の推論は行うことができない。第二に、サンプルサイズが小さく、潜在的な交絡因子を調整するのに十分な大きさではない。最後に、COxは300秒間隔で計算され、CAの存在は12時間間隔で評価された。COxまたはCA評価のための時間窓が変更または再定義された場合、結果は異なるものとなり得る。

要 約

本研究により脳血管自己調整能が作用しない血圧管理(≡不適切な脳灌流圧)は譫妄の発症リスクを増加させる可能性があることが示唆された。今後の研究において脳循環の観点から血圧管理を行うことにより、譫妄の発症を防ぐことができれば、健康寿命の延伸や医療費の抑制に繋がる可能性は高く、その社会的意義や医療経済的效果は大きい。

文 献

1. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2019;154 (9) :819-26.
2. Lee KF, Wood MD, Maslove DM, Muscedere JG, Boyd JG. Dysfunctional cerebral autoregulation is associated with delirium in critically ill adults. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39 (12) :2512-20.
3. Sekhon MS, Smielewski P, Bhate TD, Brasher PM, Foster D, Menon DK, et al. Using the relationship between brain tissue regional saturation of oxygen and mean arterial pressure to determine the optimal mean arterial pressure in patients following cardiac arrest: A pilot proof-of-concept study. *Resuscitation.* 2016; 106:120-5.