

高齢者術後せん妄に対する予防法・治療法の標準化に関する研究 (23-28)

主任研究者 深田 伸二 国立長寿医療研究センター 周術期診療部長

研究要旨

3年間全体について

術後せん妄は高齢者においては最も頻度の高い術後合併症であり、高齢者外科手術の増加にともない大きな問題となってきた。術後せん妄はいったん発症すると時として大量の薬物を使用しなければならず、患者への身体的影響が大きくなることが多い。しかも、夜間など看護の手薄な時間帯に不穏状態となることが多いため、病棟管理上の大きな問題となり、転倒・転落といった危険も増大する。せん妄患者の看護やケアのためには看護師や家族などにも多大な労力や負担を要する。さらに術後せん妄による術後管理計画の遅れや入院期間の延長などからより多くの費用を必要とする。したがって、術後せん妄の発生リスクを予測しその発生を未然に予防する方法、及びせん妄徴候をいち早く察知・評価し、治療を開始するための方法の確立が望まれている。われわれの今までの研究により、NEECHAM 混乱・錯乱状態スケール（以下 NEECHAM）が術後せん妄評価に有用であり客観的であること、75歳以上高齢者手術例の55%に術後せん妄が発症していること、年齢、術前の認知機能障害（MMSE 低値）、術前の行動障害・精神症状（NEECHAM 低値）が術後せん妄発生と有意に関連していることが判明した。この結果をもとにして、75歳以上の高齢者手術患者を術直後からのハロペリドール少量連日投与を行う介入群と予防的投薬を行わない非介入群とに分けて、術後せん妄予防効果を検証するランダム化比較試験が開始された（21指-13「高齢者に対するパーキンソン病、うつ病、せん妄、統合失調症等に対する予防・治療法」（主任：丸山和佳子）の分担研究「高齢者術後せん妄の予防に関する研究」）。本研究ではこれを引き継ぎ、症例の集積を継続し、平成23年度中に予定集積症例数の120例に達したため、その解析を行い、その有効性と安全性を検証した。期待された術後せん妄予防に対する有意な効果は認められなかったが、ハロペリドール予防投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は認められず、その安全性は確認され、NEECHAM のせん妄評価スコアとしての有効性も再確認された。ハロペリドール投与開始のタイミングや投与量、投与期間などが問題であったと考えられた。これらの検討結果をふまえ、平成24年度からは術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始（薬物介入）による術後せん妄重症化予防に対する有効性に関する研究を行うこととした。すなわち、75歳以上の高齢者手術患者に対して、術前から術後に継続して NEECHAM を測定し、その NEECHAM の値に従って術後せん妄発症早期からのハロペリドール薬物投与を行うことによるせん妄重症化予防の有効

性と安全性を検証する介入研究を行うものである。この新研究は倫理・利益相反委員会の審査・承認後、予定症例 120 例を目標に集積を開始した。現在、112 例が集積されたが、予定症例数の 120 例には達しておらず、平成 26 年度からの新研究班にてこの研究を継続して、予定症例到達後に解析を行い、その有効性と安全性を検証する予定である。

さらに、より年齢層を拡げた（50 歳以上）術後せん妄の危険因子に関する研究も平成 25 年 1 月より症例登録を開始しており、50 例が集積された。術後せん妄発症率は 20% であり、その全例が術後 2 病日以内に発症していた。危険因子としては虚血性心疾患、長期間の術前入院、集中治療室入室期間や術後離床までの期間などであった。

また、術後せん妄と血中メラトニン濃度の関連性に関する研究も行ったが、血中メラトニン濃度測定が非常に不安定であり、評価が困難であることが判明したため中止となった。ただ、その研究の中で、術後の血中 Na 値低下が有意に術後せん妄発症と関連するという結果が得られたため、ICU 入室患者 167 例に関してさらにその関連性を調査したところ、術後 1 日目の血清 Na 値が 6 mEq/L 以上低下している患者では NEECHAM が 26 点以下になる頻度が有意に高いことが判明した。術後低 Na 血症にならないように電解質管理を行うことがせん妄予防に重要であることが示唆された。

今後これらの研究結果を平成 26 年度からの新研究班に引き継ぎ、一般病院でも利用可能な高齢者術後せん妄予防及び治療のための薬剤介入標準化プログラムを作成していく予定である。

平成 25 年度について

術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始（薬物介入）による術後せん妄重症化予防に対する有効性に関する研究を行ってきた。すなわち、75 歳以上の高齢者手術患者に対して、術前から術後に継続して NEECHAM を測定し、その NEECHAM の値に従って術後せん妄発症早期からのハロペリドール薬物投与を行うことによるせん妄重症化予防の有効性と安全性を検証する介入研究である。現在、112 例が集積されたが、予定症例数の 120 例には達しておらず、平成 26 年度からの新研究班にてこの研究を継続して、予定症例到達後、解析する予定である。

杉山のより年齢層を拡げた（50 歳以上）術後せん妄の危険因子に関する研究に関しては、50 例が集積された。術後せん妄発症率は 20% であり、その全例では術後 2 病日以内に発症していた。危険因子として有意差のあったものは虚血性心疾患、長期間の術前入院、集中治療室入室期間や術後離床までの期間などであった。

横山の術後せん妄発症と術後血中 Na 値低下との関連調査では、ICU 入室を必要とした患者 167 例に関して前向き調査を行ったところ、術後 1 日目で血清 Na 値が 6 mEq/L 以上低下している患者では NEECHAM が 26 点以下になる頻度が有意に高かった。よって術後低 Na 血症にならないように電解質管理を行うことがせん妄予防に重要であることが示唆された。

主任研究者

深田 伸二 国立長寿医療研究センター 周術期診療部長

分担研究者

服部 英幸 国立長寿医療研究センター 行動・心理療法部長

竹村真理枝 国立長寿医療研究センター 関節科医師

安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 准教授

黒岩厚二郎 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 外科部長

秋山 浩利 横浜市立大学 医学部 消化器・腫瘍外科学 准教授

横山 幸浩 名古屋大学医学部 腫瘍外科 講師

杉山 政則 杏林大学医学部 外科 教授

研究期間 平成 23 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

A. 研究目的

日本においては人口の高齢化にともない大腸癌などの高齢者外科疾患の頻度が高くなっている。しかし高齢者術後管理にはリスクが多いことも事実で、中でも術後せん妄は高齢者においては最も多い術後合併症であり、高齢者外科治療後の大きな問題となっている。術後せん妄はいったん発症すれば、薬物（ハロペリドール）による対症療法しか現在のところ方策はないが、せん妄状態になってからでは効果が不十分なことも多く、時として大量の薬物を使用しなければならない。したがって、術後せん妄の発生を未然に防ぐ方法や、せん妄兆候をいち早く察知しその重症化・長期化を防ぐ方法の確立が望まれる。本研究では今までの研究成果をもとにして、まず、75 歳以上高齢者に対する術後ハロペリドール少量連日投与による術後せん妄予防効果の有効性と安全性を検証する **prospective** ランダム化比較試験を継続する。さらにその結果をふまえ、NEECHAM を利用した術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始（薬物介入）による重症化予防に対する有効性と安全性を検証する **prospective** ランダム化比較試験を行う。また、術後せん妄と血中メラトニン濃度および術後電解質（Na⁺）異常との関連性の研究、および術後せん妄の発生率と危険因子に関してのより年齢層を上げた研究も平行して行うことにより、一般病院でも利用可能な高齢者術後せん妄予防及び治療のための薬剤介入標準化プログラムを作成することを目的とする。以前の術後せん妄研究に関しては、**retrospective** 研究が多いこともあり、せん妄発症に関する定義が曖昧で、術後せん妄発生率でさえ数%から 50%以上と報告によりバラバラの状態である。本研究では一般医師や看護師でも簡単かつ客観的に測定でき、一般病院でも使用可能な NEECHAM を使用して **prospective** に術後せん妄を継続的に評価し、その評価をもとに介入の有効性を判定するため、その信頼性は高い。

B. 研究方法

3年間全体について

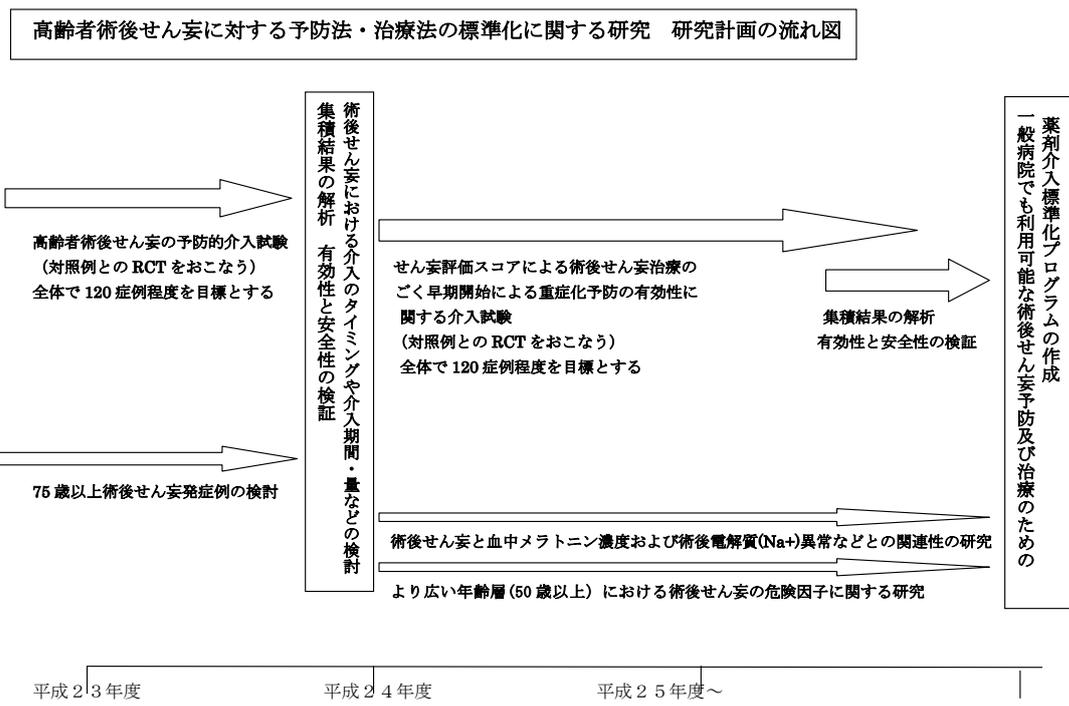
介入研究グループでは、主任研究者深田と分担研究者服部が中心になり作成したプロトコルに従い、主任研究者と分担研究者の所属組織にて症例を集積する。集積症例の統計解析は安藤が担当する。75歳以上の高齢者手術患者に対して、術直後からのハロペリドール少量連日投与を行うランダム化比較試験が目標症例数120例として、国立長寿医療センター倫理・利益相反委員会の承認を得て開始された（21-指-13「高齢者に対するパーキンソン病、うつ病、せん妄、統合失調症等に対する予防・治療法」（主任：丸山和佳子）の分担研究「高齢者術後せん妄の予防に関する研究」）。本研究では、これを引き継ぎ、平成23年度中に目的症例数の集積と解析を行い、術後せん妄に対する少量薬剤予防的介入の有効性と安全性を検証した（詳細は下記）。この術後せん妄の予防的介入研究の検討結果をふまえ、介入のタイミングや介入期間・量などの検討結果も参考にして、平成24年度からは、今までの研究でその有効性が示されたNEECHAMを使用して、術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始（薬物介入）による重症化予防の有効性に関するランダム化比較試験を行っていくこととした（詳細は下記）。目標症例数120例の集積が完了した時点で解析を行う。

横山の、術後せん妄と血中メラトニン濃度との関連性の研究では、ICUに入室した腹部手術後患者のせん妄発生について、血中メラトニン濃度などとの関連を解析する予定であった。しかし、血中メラトニン濃度測定が非常に不安定であり、評価が困難であることが判明したため、この研究自体は中止となった。ただその研究の中で、術後の血中Na値低下が有意に術後せん妄発症と関連するという結果が得られたため、その関連性を引き続き前向き調査で行うこととした。術後1、3、5日に19:00の時点でNEECHAMスコアを評価し、年齢、性別、body mass index、診断名、術式、既往歴（虚血性心疾患、糖尿病など）、術前向精神薬の使用、手術時間、出血量、輸血の有無、術後合併症をモニタリングした。血液検査所見として、術前後の血中Na、K、Ca、CRP、WBC、Hb、Alb値を術前および術後1、3、5日目に測定し、これらの測定値は、各測定ポイントでの値だけでなく、術前値と術後1、3、5日目との変化量も解析に用いることとした。なお、術前より認知症、難聴、およびNEECHAM 26点以下である患者は対象から除外した。

杉山の、より年齢層を拡げた術後せん妄研究では、50歳以上の消化管予定手術患者を対象とし、術後せん妄の発症率と発生時期を調査した。また対象患者を術後せん妄発症群と非発症群とに分類し、患者因子：年齢、性別、家族構成、脳神経疾患の有無、虚血性心疾患の有無、糖尿病の有無、精神疾患の有無、PS、ASA分類、アルコール歴、喫煙の有無、ニーチャムスケール、および、治療因子：術前入院期間、術前禁食期間、術式、手術時間、麻酔時間、術中術後の輸血の有無、手術後のドレーン数、点滴ルート数、術後から離床までの期間、集中治療室入室期間、手術前後の血液所見（ヘモグロビン値、白血球数、総蛋白、アルブミン値、Na、K、TP、Alb、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、

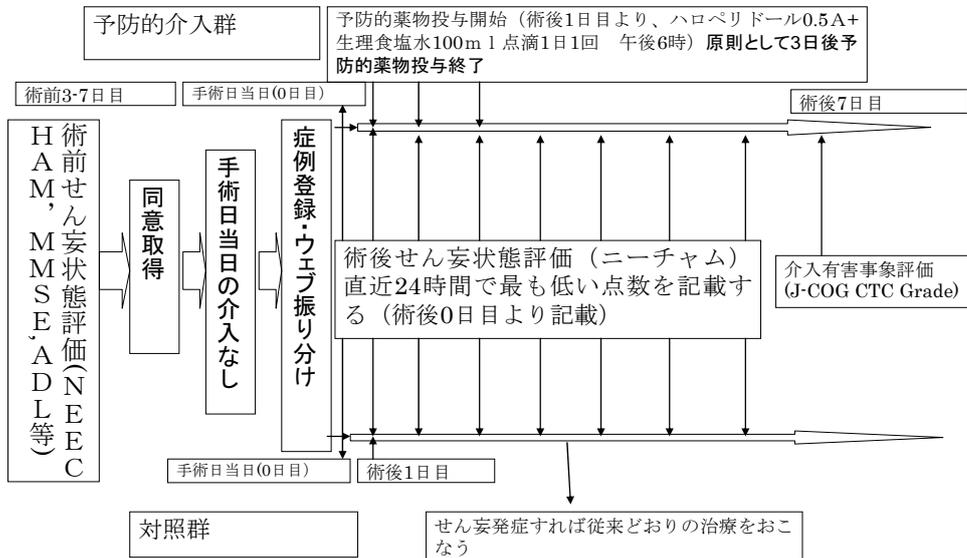
Glu、CRP)、術後合併症の有無、術後食事開始時期、につき比較検討した。術後せん妄の診断は、①多弁 ②独語 ③奇声を発する ④多動 ⑤ライン、ドレーンの自己抜去 ⑥徘徊 ⑦言葉に対する反応が遅い ⑧失見当識 ⑨幻覚、幻聴 ⑩夜間不眠の 10 項目のうち 2 項目以上症状が認められるものとし、担当医が判断した。

これらの解析結果から、一般病院でも利用可能な高齢者術後せん妄予防及び治療のための薬剤介入標準化プログラムを作成することとした。



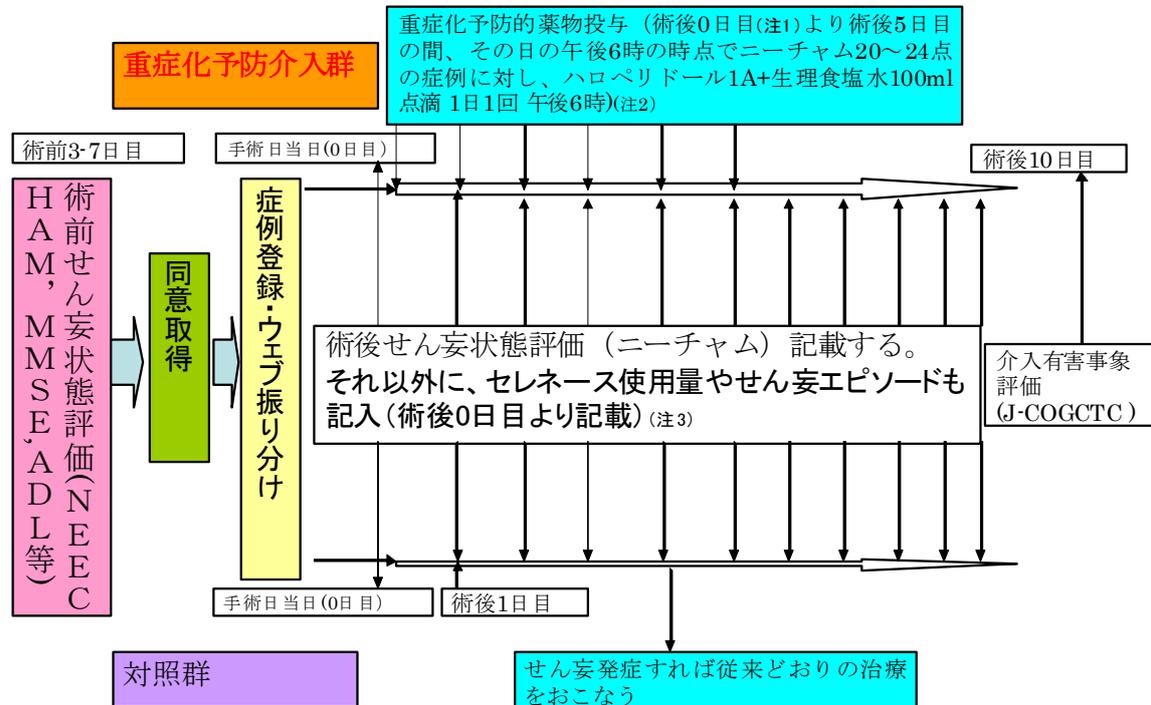
術後せん妄予防研究の詳細： 75歳以上高齢者手術症例を術前評価後、年齢・性別・診療科別を割り付け調整因子とし、動的割り付けにて介入群と非介入群の2群に分け、介入群では、せん妄が発生しやすいとされる術後24時間を経た時点で、ハロペリドール 0.5A (2.5mg) を1日1回午後6時に、原則として術後3日間点滴静注とした。術後せん妄はNEECHAMを用いて評価した。非介入群は予防投与を行わないが、介入群と同様にせん妄評価を行った。両群ともにせん妄発症 (NEECHAM20点未満) をもってしてエンドポイントとし、介入群では関連が推定される有害事象が生じた時点もエンドポイントとした。目標症例数は120例とした。

術後せん妄の予防的介入研究



術後せん妄重症化予防研究の詳細： NEECHAMを利用してせん妄兆候をいち早く察知し、せん妄発症ごく早期の時点で、症状悪化を起こす前に薬剤の投与を開始し、その重症化、長期化を防ぐ方法の有効性に関する研究である。試験デザインは無作為化単盲検比較試験であり、75歳以上高齢者外科・整形外科手術症例を術前評価し、手術終了後、年齢・性別・診療科別を割り付け調整因子とし、動的割り付けにて介入群と非介入群の2群に分け、介入群では、術後0-5日目において、その日の18時にNEECHAM20～24点を示した場合、ハロペリドール1A（5mg）1日1回(18時)点滴静注する。非介入群は重症化予防投与を行わないが、介入群と同様にせん妄評価を行い、介入やイベントの有無にかかわらず術後0～10日目まではNEECHAM評価を行う(下図参照)。手術当日から術後10日目までの期間における重症術後せん妄の発生頻度を主要評価項目とし、① 観察期間中のNEECHAMスコア推移、ならびにNEECHAMスコア改善速度。② 有害事象の有無とその割合。③ 術前の背景因子（NEECHAMスコア、MMSE点数など）と、せん妄重症化の関連。④ 重症術後せん妄発症例における、せん妄からの回復に寄与する要因も副次的評価項目とする。目的症例数は120例である。

高齢者術後せん妄の重症化予防に関する研究



平成25年度について

介入研究グループは、今までの研究でその有効性が示された NEECHAM を使用してせん妄兆候をいち早く察知し、せん妄発症ごく早期の時点で、症状悪化を起こす前に薬剤の投与を開始し、その重症化、長期化を防ぐ方法の有効性に関する研究を行う。すなわち、75歳以上高齢者外科手術症例を術前評価し、手術終了後、年齢・性別・診療科別を割り付け調整因子とし、動的割り付けにて介入群と非介入群の2群に分け、介入群では、術後0-5日目において、その日の18時に NEECHAM20～24点を示した場合、ハロペリドール1A (5mg) 1日1回 (18時) 点滴静注する。非介入群は重症化予防投与を行わないが、介入群と同様にせん妄評価を行い、介入やイベントの有無にかかわらず術後0～10日目までは NEECHAM 評価を行うこととする。目的症例数の120例集積が完了した時点で解析を行う。詳細は上記 (研究方法：3年間全体について) に記載した通りである。

横山は、高度侵襲外科手術後せん妄発生に影響を与える因子について、NEECHAM せん妄スケール評価を用いて検討を行う。長時間手術や侵襲の大きい手術のために ICU 入室を必要とした患者に対しての前向き調査である。詳細は上記 (研究方法：3年間全体について) に記載した通りである。

杉山は、50歳以上の消化管予定手術患者を対象とし、術後せん妄の発症率と発生時期を調査し、さらに対象患者を術後せん妄発症群と非発症群とに分類し、患者因子と治療因子につき比較検討する。詳細は上記(研究方法:3年間全体について)に記載した通りである。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示)」に従って実施する。

- 1) インフォームドコンセントに基づき、同意が得られた場合にのみ研究を行う。
- 2) 患者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。症例評価表作成に当たっては、患者のプライバシー保護に十分配慮し、患者の特定は識別コードで行う。
- 3) 研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その場合も患者様のプライバシーは守秘する。

高齢者術後せん妄の予防的介入研究に関しては、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会において承認を得ている。高齢者術後せん妄の重症化予防研究に関しても、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会において承認を得てから研究を開始しており、他の研究協力施設においても倫理委員会の承認後に症例集積を開始している。せん妄予防介入以外の研究でも、必要に応じて倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を得てから実施している。さらに今後、倫理審査が必要な研究を行う場合にも、必要な場合は倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を得てから実施することとしている。

C. 研究結果

3年間全体について

平成23年度には、75歳以上の高齢者手術患者を術直後からのハロペリドール少量連日投与を行う介入群と予防的投薬を行わない非介入群とに分けて、術後せん妄発症予防効果を検証するランダム化比較試験を行った。平成24年1月に予定症例集積数の120例に達したため、その解析を行い、その有効性と安全性を検証した。ハロペリドール予防投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は認められず、その安全性は確認され、NEECHAMのせん妄評価スコアとしての有効性も再確認されたが、期待された術後せん妄予防に対する有意な効果は認められなかった。ハロペリドール投与開始のタイミングや投与量、投与期間などが問題であったと考えられた。平成24年度には、これらの検討結果をふまえ、術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始(薬物介入)による重症化予防の有効性と安全性に関する研究のプロトコールを作成した。倫理・利益相反委員会での承認後、症例集積を開始した。現在、112例が集積されたが、予定症例数の120例には達しておらず、平成26年度からの新研究班にてこの研究を継続して、予定症例到達後、解析を行いその有効性と安全性を検証する予定である。なお、安藤は多施設共同比較試験における介入方法への割付け

を最適に行うための、性別、年齢（75-79歳、80歳）、術前MMSE点数（<17点、18-24点、25点）、施設、を用いた動的割付ソフトウェアを開発した。本研究はこのソフトを用いて症例集積中である。さらに、服部は長寿医療センターにおいて、上記術後せん妄重症化予防研究プロトコールとは別に、精神科医、神経内科医、認定看護師よりなる認知症・せん妄サポートチーム（DST）を立ち上げ、高齢者外科病棟を回診し、せん妄患者ケアのアドバイスをおこなっている。こういった非薬物的介入によっても術後せん妄発症予防にたいしての成果があり、DSTによる判断が行われることで患者にとって最適な治療環境を提供できるとした。

横山の血中メラトニン研究に関してはパイロットスタディにおいて、採取時間により非常に大きな変動があるなど、その測定値が非常に不安定であることから、せん妄との関連性を求めることは困難と判断され、メラトニン研究自体は中断とした。ただし、術後電解質異常について、ICUに入室した腹部過大侵襲手術後の患者59名につき検討したところ、ロジスティック回帰分析にて術後3日目のNa低値が補正オッズ比11.9（ $p=0.045$ {95%CI 1.01-140.3}）で有意に術後せん妄発生と関連するという結果が得られた。そこで、長時間手術や侵襲の大きい手術のためにICU入室を必要とした患者167例に関して、Na検査値の変化などを含む前向き調査を行った。術後にNEECHAMスコアが26点以下となったものは60例（36%）で、このうち22例（37%）は実際にせん妄の治療を要した。一方、術後NEECHAMスコアが27点以上の107例中せん妄治療を要した患者はわずかに4例（4%）であった。血中Na値に関しては、術後1日目で血清Na値が術前より6 mEq/L以上低下している患者ではNEECHAMが26点以下になることが有意に多かった（ $P<0.013$ ）。

杉山のより年齢層を拡げた（50歳以上）術後せん妄の危険因子に関する研究に関しては、病棟スタッフへのNEECHAM Scaleの指導終了後、平成25年1月より症例登録を開始した。50例が集積され、術後せん妄発症率は10例（20%）であり、その全例が術後2病日以内にせん妄を発症していた。危険因子としては単変量解析で、虚血性心疾患、長期間の術前入院、集中治療室入室期間や術後離床までの期間などに有意差が認められた。

平成25年度について

国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会での承認後、症例集積が開始され、平成26年3月現在、112例が集積された。ただ、予定症例数の120例には達しておらず、平成26年度からの新研究班にてこの研究を継続して、予定症例到達後、解析する予定である。Grade 3以上のハロペリドール投与に関連した重篤有害事象はなかった。また、竹村のNEECHAMスケールに対する看護師へのアンケートでは、NEECHAMスケールの有用性は認識されてはいるものの、「NEECHAMスケールでの評価を術後ケアに入れて行うことは手間がかかる」と多くが回答しており、看護スタッフの効率性・利便性も考慮したハード面の見直しの必要性が示唆された。安藤は最終解析前の事前検討として、全集団において術後重症せん妄発生と関連する要因を探索的に検討したところ、施設を除く割付調整因

子のうち性別、MMSE が有意な関連を示し、年齢は関連を認めなかった。本試験の割付調整因子は年齢、性別、MMSE、施設であり、最終解析において施設を除く 3 因子で調整することは妥当と考えられた。服部は術後せん妄重症化予防研究プロトコールと同時に、認知症・せん妄サポートチーム (DST) を立ち上げ、こういった非薬物的介入による術後せん妄発症予防の成果について 24 症例の解析を行い、どのように処遇すべきかについて DST による判断が行われることで、患者にとって最適な治療環境を提供できているとした。

横山は、名古屋大学医学部附属病院にて長時間手術や侵襲の大きい手術のために ICU 入室を必要とした患者 167 例に関して前向き調査を行った。術後に NEECHAM スコアが 26 点以下となったものは 60 例 (36%) で、このうち 22 例 (37%) は実際にせん妄の治療を要した。一方、術後 NEECHAM スコアが 27 点以上の 107 例中せん妄治療を要した患者はわずかに 4 例 (4%) であった。術後 NEECHAM スコアが 26 点以下となった患者ではそれ以外の患者に比べ、年齢が有意に高く、身長は有意に低かった。血液検査所見では、術後 3 日目の血中 Na 値、術後 5 日目の血中 Alb 値、Ca 値が有意に低かった。血中 Na 値に関しては、術後 1 日目で血清 Na 値が 6 mEq/L 以上低下している患者では NEECHAM が 26 点以下になることが有意に多かった ($P<0.013$)。

杉山の 50 歳以上消化管予定手術後の術後せん妄の危険因子に関する研究に関しては、50 例が集積され、術後せん妄発症率は 10 例 (20%) であり、その全例が術後 2 病日以内に発症していた。危険因子としては単変量解析では、虚血性心疾患、長期間の術前入院、集中治療室入室期間や術後離床までの期間などに有意差が認められた。

D. 考察と結論

術後せん妄の発症は、点滴・ルート類の抜去や電極・モニター類の除去といった医療行為の妨害、頻回のナースコールや暴力行為といった医療従事者への過剰な負担、転倒・転落による外傷や骨折など数々の危険性をはらんでいる。しかも夜間など看護の手薄な時間帯に不穏状態となることが多いため、その看護やケアのためには看護師や家族などにも多大な労力や負担を要する。さらに術後せん妄による術後管理計画の遅れや入院期間の延長などからより多くの費用を必要とする。したがって本研究を遂行することにより、医療安全の向上をはかり、看護師負担を軽減することにより病棟管理上の問題を改善し、入院期間短縮などから医療費用の軽減にも役立つと考えられる。さらにこの研究は、国立長寿医療研究センターの中期計画本文：第 1 の 2. 医療の提供に関する事項の(1)-②“医療の標準化を推進するための、最新の科学的根拠に基づいた医療の提供”の項目での“長寿医療の標準化を推進するため、・・・高齢者に最適な薬物療法等、高齢者に対する有効性及安全性の向上を目指した長寿医療の標準化を目指す”に合致し、また中期計画別紙：2.-③“高度先駆的及び標準的予防、診断、治療法の開発の推進”での、“加齢に伴う疾患の予防法の開発を行うとともに、・・・既知の予防手法について、適切な評価指標を用い、有効性及安全性を検証するための研究を行う”に合致すると考えられる。また、中期計画本文：第 1 の 2. 医療の提

供に関する事項の(1)-②”医療の標準化を推進するための、最新の科学的根拠に基づいた医療の提供”の項目での”長寿医療の標準化を推進するため、・・・高齢者に最適な薬物療法等、高齢者に対する有効性や安全性の向上を目指した長寿医療の標準化を目指す”に合致する。さらに、中期計画別紙：2.-③”高度先駆的及び標準的予防、診断、治療法の開発の推進”での、”加齢に伴う疾患の予防法の開発を行うとともに、・・・既知の予防手法について、適切な評価指標を用い、有効性と安全性を検証するための研究を行う”に合致する。

われわれの今までの研究により、NEECHAM が術後せん妄評価に有用かつ客観的であること、NEECHAM で評価すると 75 歳以上高齢者手術例の 55%に術後せん妄が発症していること、年齢、術前の認知機能障害 (MMSE 低値)、術前の NEECHAM 低値が術後せん妄発生と有意に関連し、術前の MMSE が 25 点未満または NEECHAM が 27 点未満の集団では術後のせん妄発症割合が 80%以上あり高リスク群と判断されることが判明した (Hattori et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 24:1304-1310, 2009)。術前の MMSE、NEECHAM、及び術後経過中の NEECHAM を評価することで、高齢者術後せん妄の予防・早期治療が可能となると考えられた。また、平成 23 年度のハロペリドール少量連日投与の術後せん妄発症予防効果を検証するランダム化比較試験に関しては、ハロペリドール予防投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は認められず、その安全性は確認された。術後せん妄が発症した場合にはさらに多量のハロペリドールが使用されていたが、その場合もハロペリドール投与によると考えられる有害事象は認められておらず、術後の不安定な時期においてもハロペリドール投与は比較的安全に投与できることが示唆された。さらに、一般病院の看護師でも測定できる NEECHAM のせん妄評価スコアとしての有効性も再確認され、この NEECHAM を使用すれば一般医師や看護師でもせん妄の程度や状態を判断できると考えられた。しかし、期待された術後せん妄の予防に対する有意な効果は認められず、術前の MMSE が 25 点未満または NEECHAM が 27 点未満の高リスク群に限っての解析でも有意な効果は認められなかった。NEECHAM の術後推移を見てみると、介入群も非介入群も術当日から翌日にかけての NEECHAM がもっとも低くなり、その後徐々に改善していく経過をたどっていた。予防的介入 (ハロペリドール少量投与) は施行上の安全を考え、麻酔薬などの影響が残っているかもしれない手術当日手術終了直後からの投与はせず、術翌日の午後 6 時に行うこととしたため、もっとも NEECHAM が下がっていくタイミングで介入できていないために、2 群間で差がでなかったのかもしれないと考えられた。ハロペリドールに関連した重篤な有害事象がなかったことを考えると、術後せん妄状態に陥る前の手術当日の手術終了後に介入を開始する必要があるのではないだろうかと考えられた。また、投与量についてだが、ハロペリドールの投与方法および量に関しては、日本総合病院精神医学会から出されたせん妄の治療指針において、内服不可能なせん妄患者の治療の第 1 選択薬として 5-10mg のハロペリドール静注が推奨されていることにより、本研究では高齢者の身体特性、予防的介入という点を考慮して少量投与としたが、ハロペリドール 0.5A (2.5mg) と少量であったことも差が出なかった理由としては挙げられる。また、予防投与 3 日間後

になってから術後せん妄が発症した症例も少数ながら認められ、予防投与期間にも問題があった可能性がある。ハロペリドール投与開始のタイミングや投与量、投与期間などを再考する必要があると考えられた (Fukata et al. *Surgery Today*, 2014 Feb 16, ISSN:0941-1291, DOI10.1007/s00595-014-0859-7)。これらの検討結果をふまえ、平成 24 年度からは術後せん妄の発症ごく早期よりの治療開始 (薬物介入) による術後せん妄重症化予防に対する有効性に関する研究を、投与開始のタイミングや投与量、投与期間などを今までのせん妄発症予防研究とは変更して行っている。現在のところ研究班全体で 112 例が集積されたが、予定集積症例数の 120 例には達しておらず、平成 26 年度からの新研究班にてこの研究を継続して行い、予定症例到達後に解析を行う予定である。なお、現在まで Grade 3 以上のハロペリドール投与に関連した重篤有害事象はないことから、今回のハロペリドール投与方法・投与量でも比較的安全であるということが示唆された。また、安藤は最終解析前の事前検討として、全集団において術後重症せん妄発生と関連する要因を探索的に検討し、本試験の割付調整因子は年齢、性別、MMSE、施設であり、最終解析において施設を除く 3 因子で調整することは妥当と考えられるとしている。

横山は、高齢者術後せん妄とメラトニンとの関連性が示唆されていることより、高齢者術後せん妄の新しい介入薬としてのメラトニン受容体アゴニストの可能性を考え、術後せん妄と血中メラトニン濃度の関連性に関する研究を開始した。しかし、メラトニンの測定値の不安定さからこの研究は中断となった。ただ、同時期に行った術後電解質異常との関連については、Na 低値が有意に術後せん妄発生と関連するという結果が得られたため、ICU 入室患者 167 例に関して前向き調査を行った。術後に NEECHAM スコアが 26 点以下となった患者は、術後 NEECHAM スコアが 27 点以上の患者に比べ、実際にせん妄の治療を要した割合が有意に高く、さらに術後 1 日目で血清 Na 値が 6 mEq/L 以上低下している患者では NEECHAM が 26 点以下になる頻度が有意に高かった。NEECHAM スコアはせん妄を予測する指標としてきわめて有効であり、術後低 Na 血症にならないように電解質管理を行うことがせん妄予防に重要であることが示唆され、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

これらの研究を平成 26 年度からの新研究班にても継続して行い、その解析結果を杉山らの年齢層を拡げた術後せん妄の危険因子に関する研究とも比較をすることにより、一般病院でもより利用可能な高齢者術後せん妄予防及び治療のための薬剤介入標準化プログラムが今後作成できると考えられた。さらに標準化プログラム作成に当たっては、竹村の NEECHAM スケールに対する看護師へのアンケートでの回答などからもわかるように、看護スタッフの効率性・利便性も考慮していかなければならないと考えられた。また、服部は本研究によるせん妄に対する薬物療法の確立とともに DST 回診チームによるケアアドバイスといった、非薬物的アプローチも同時に行うことが、高齢者医療にとりきわめて意義があると考えられるとしており、標準化プログラム作成に当たっては、こういった非薬物的療法をも考慮していく必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成25年度

- 1) Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Terabe Y, Ando M, Kawamura T, Hattori H.: Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today*. 2014 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 2) 深田伸二：認知症の治療と管理 6.高齢者における合併症の予防と対応 J.周術期への対応 認知症ハンドブック：353-360 医学書院 東京 2013
- 3) 深田伸二：特集/超高齢者に対する外科治療の問題点：3.認知症患者に対する手術適応と術後せん妄への対処法 外科 76(5) 掲載予定
- 4) 服部英幸：高齢者の災害医療-精神面への中長期対応 日本老年医学会雑誌 50: 79-81, 2013
- 5) 服部英幸：高齢者の術後せん妄 臨床精神医学、42: 327-334, 2013
- 6) 服部英幸：BPSD-介護者を悩ませる症状を理解するために 治療：非薬物療法の立場から。重要性・有効性を再考する 認知症の最新医療 3: 74-78, 2013
- 7) 服部英幸：認知症にともなう精神症状・行動異常（BPSD） 高齢者の救急医療-その病態特徴と基本管理 日本臨床、71: 981-987, 2013
- 8) 服部英幸：高齢者における意識障害の原因と対応 精神疾患による意識障害 *Geriatric Medicine* 51: 769-773, 2013
- 9) 服部英幸：虚弱高齢者の精神症状 日老医誌、50: 759-761, 2013
- 10) 服部英幸：認知症にともなう精神症状・行動異常（BPSD）とその対応 明日の臨床 25: 1-9, 2014
- 11) 服部英幸：アルツハイマー型認知症と「うつ」 高齢者の神経疾患とうつ 老年精神医学雑誌、25: 34-41, 2014
- 12) 服部英幸、鷺見幸彦、櫻井孝、遠藤英俊、鳥羽研二：一般病院での認知症身体合併症治療はどこまで可能なのか-国立長寿医療研究センター認知症病棟での経験- 老年精神医学雑誌、25: 185-192, 2014

平成24年度

- 1) Shinji Fukata, Masahiko Ando, Takeshi Amemiya, Kojiro Kuroiwa, Koji Oda, Postoperative Function Following Radical Surgery in Gastric and Colorectal Cancer Patients over 80 Years of Age -An Objection to "Ageism"-Nagoya Journal of

Medical Science 74: 241-251, 2012

- 2) 深田伸二：周術期合併症発症のリスク評価と適切な対策：無症候高齢者の周術期 ICU と CCU 36: 515-519, 2012
- 3) 服部英幸：被災地における高齢者医療 3. 高齢者災害時医療－精神面への対応 日本老年医学会雑誌 49:159-163, 2012
- 4) 服部英幸：認知症の人に突然、BPSD が出現した時の評価・対応 認知症介護 13(2): 60-66, 2012
- 5) Hattori H.: Role of geriatric hospitals for dementia care in the community. PSYCHOGERIATRICS. 12:124-126, 2012
- 6) 服部英幸：認知症の治療・ケアガイド－周辺症状(BPSD) 月刊薬事臨時増刊号 54(16): 68-71, 2012
- 7) 服部英幸：認知症の治療・ケアガイド－BPSD の薬物療法 月刊薬事臨時増刊号 54(16): 82-86, 2012
- 8) 福田耕嗣、服部英幸：「BPSD 初期対応ガイドライン」と期待される効果 Geriatric Medicine 51: 27-30, 2013
- 9) 服部英幸：新規抗認知症薬の効果と限界 精神神経誌 115: 22-31, 2013
- 10) 服部英幸編：BPSD 初期対応ガイドライン ライフサイエンス 東京、2012

平成 23 年度

- 1) 服部英幸：地域ケアで患者を支える Aging and Health, 20(2):24-27, 2011
- 2) Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Morimoto S: Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees. Geriatr Gerontol Int. 11(4):383-394, 2011.
- 3) Hattori H, Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T.: Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. Geriatr Gerontol Int. 11(4):431-7, 2011.
- 4) 服部英幸：認知症医療に必要な知識・介護保険のシステム 精神科、19: 267-273, 2011.
- 5) 服部英幸：災害時高齢者医療対策（4）精神面への対応 日本老年医学会雑誌 48, 505-508, 2011

2. 学会発表

平成 25 年度

- 1) 深田伸二：第 23 回がん臨床研究フォーラム シンポジウム：高齢者のがん医療 高齢者に対する外科治療 2013.6.14、東京
- 2) 深田伸二、川端康次、藤城健、北川雄一、服部英幸、寺部靖人、安藤昌彦、黒岩厚二郎、秋山浩利：第 113 回日本外科学会定期学術集会 80 歳以上の超高齢者における術

後合併症、特に術後せん妄についての検討 2013.4.11-13、福岡

- 3) 藤崎あかり、服部英幸他：病院内 DST (Dementia Support Team) ラウンドの活動報告と課題 第 14 回日本認知症ケア学会大会、福岡、2013.6
- 4) 服部英幸、福田耕嗣、吉田裕子：介護施設における認知症 BPSD に対する精神科療養指導の実践 第 28 回老年精神医学会、大阪、2013.6.5
- 5) 服部英幸：認知症とうつ。虚弱高齢者の精神症状 第 28 回日本老年精神医学会、第 50 回日本老年医学会合同パネルディスカッション 大阪、2013.6.6
- 6) 服部英幸：高齢者うつ病への対応—認知症、身体合併症との関連から 第 10 回日本うつ病学会 シンポジウム 小倉 2013.7
- 7) 服部英幸：教育講演：認知症に伴なう精神症状・行動異常 (BPSD) 初期対応および災害時の対応について 日本老年医学会東海地方会、名古屋、2013.10.26

平成 24 年度

- 1) 深田伸二：高齢者手術における術後せん妄 シンポジウム 2 高齢者における頭頸部癌手術の適応と留意点 第 23 回日本頭頸部外科学会総会 2013.1.24-25 鹿児島
- 2) 服部英幸：新規抗認知症薬の効果と限界 シンポジウム「認知症医療・ケアの諸課題、分子病態からケアまで」 第 108 回日本精神神経学会 2012.5 札幌
- 3) 福田耕嗣、服部英幸、榊原全雄：介護施設へのアウトリーチについての一考察—介護施設での向精神薬使用状況調査を通じて 第 27 回日本老年精神医学会 2012.6 大宮
- 4) 清水敦哉、服部英幸他：慢性的な心機能低下により全脳血流は低下する：心—脳関連に関する検討 第 54 回日本老年医学会 2012.6 東京
- 5) 服部英幸：認知症にともなううつ状態に対する薬物療法—デュロキセチンの効果についての検討 第 9 回日本うつ病学会 2012.7 東京
- 6) 服部英幸：認知症 BPSD の治療 シンポジウム：認知症患者の薬物療法における薬剤師業務の実際 第 55 回日本病院・地域精神医学会総会 2012.10.13 名古屋
- 7) 服部英幸、遠藤英俊：総合病院における認知症身体合併症入院治療 - 当院での経験 第 31 回日本認知症学会 2012.10.26 つくば

平成 23 年度

- 1) 深田伸二、藤城健、川端康次、北川雄一、安井章裕、安藤昌彦、黒岩厚二郎、服部英幸：第 66 回日本消化器外科学会総会 パネルディスカッション 6：高齢者消化器外科手術の諸問題 高齢者術後せん妄の発症頻度とリスクファクター 2011.7.13-15、名古屋
- 2) 深田伸二、小田高司、黒岩厚二郎：第 53 回日本消化器病学会大会 (JDDW2011) 80 歳以上高齢患者における胃癌・大腸癌待機根治手術後の生活機能 (ADL) 変化 2011.10.20-23、福岡

- 3) 服部英幸：地域の認知症医療と高齢者専門病院の役割。シンポジウムⅣ 認知症医療における精神科医の役割。第 26 回日本老年精神医学会、東京、2011.6
- 4) 服部英幸：精神症状への対応。パネルディスカッションⅣ 災害時における高齢者医療対策—避難所生活から高齢者をどう守るか— 第 53 回日本老年医学会、東京、2011.6
- 5) 櫻井 孝、服部英幸、鷺見幸彦、遠藤英俊、伊藤健吾、武田章敬、文堂昌彦、加知輝彦、鳥羽研二：認知症の予防から終末期までをケアする「物忘れセンター」の設立 第 53 回日本老年医学会、東京、2011.6
- 6) 服部英幸、高橋慶子：高齢者うつ病の心理特性—POMS 短縮版を用いた対照との比較研究— 第 8 回日本うつ病学会、大阪、2011.7
- 7) 服部英幸：災害時における高齢者の精神的問題への対応 シンポジウム「高齢者医療における危機管理」。第 22 回日本老年医学会近畿地方会、西宮、2011.11
- 8) 加藤隆司、伊藤健吾、篠野健太郎、藤原謙、中村昭範、三浦久幸、服部英幸、新畑豊、鷺見幸彦、岡村信行、谷内一彦、物忘れ外来ぐるーぷ：[C-11]BF-227 集積と脳糖代謝変動の関係：認知機能正常から健忘型 MCI 段階まで 第 30 回日本認知症学会、東京、2011.11
- 9) 中村昭範、吉山顕次、Diers Kersten、加藤隆司、服部英幸、文堂昌彦、伊藤健吾：自発脳磁図を用いた脳内ネットワーク機能評価によるアルツハイマー病補助診断の可能性。第 30 回日本認知症学会、東京、2011.11

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし