

高齢者術後せん妄予防・治療のための標準化プログラム作成および術前 CGA/虚弱評価による高齢者手術の安全性評価に関する研究 (26-10)

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

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。それは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る。転倒・転落といった危険も増大し、高齢者術後の看護ケアにも悪影響を与える。したがって術後せん妄の予防およびその重症化予防のための方法の確立および標準化が望まれている。我々は今まで高齢者術後せん妄予防・早期治療のための研究を継続してきており、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、NEECHAM 混乱・錯乱状態スケール (以下 NEECHAM) が有用であること、年齢、術前の MMSE (認知機能検査で CGA 検査の1つ) 低値、術前の NEECHAM 低値が術後せん妄発生と有意に関連していることを明らかにした。さらに術後ハロペリドール少量連日投与による高齢者患者術後せん妄予防効果を検証するランダム化比較試験では有意な予防効果は認められなかったため、術後連続した NEECHAM 測定により術後せん妄を早期発見し、早期薬物介入を行うという術後せん妄重症化予防前向き研究を開始している。また最近、術後血中 Na 値低下 (Na gap) などが有意に術後せん妄発症と関連するという結果も得られた。本研究ではこれらの研究を継続し、術後せん妄重症化予防研究の症例集積終了後にその安全性と有効性を解析するとともに、術後の Na gap などとせん妄発症との関連性をさらに探索してせん妄予防への応用の可能性を検討することにより、高齢者術後せん妄予防・治療のための薬剤介入標準プログラムを作成する予定である。

またこの研究と平行して、術後せん妄を起しやすくとされる認知症合併高齢者や虚弱高齢者に対して、術前に CGA 評価や虚弱に対する評価を行うことにより、その手術安全性評価と術後 ADL に関する研究も行っていく。我が国で開発された基本チェックリスト

(KCL) は、要介護の原因となりやすい運動機能低下・口腔機能低下・栄養状態の悪化・もの忘れ・うつ症状・閉じこもりなど、さまざまな生活機能に問題がないかを評価する自記式質問票である。KCL を用いた虚弱の評価は、世界的に広く知られている CHS 基準と統計的に相関することが報告されており、その有用性は検証されている。そこで、高齢者全身麻酔手術の KCL による術前評価を中心とした術前 CGA/虚弱評価が術後の術後合併症、術後 ADL 低下などの短期および中長期予後を予測できるかの検証を行う研究を行い、認知症合併高齢者や虚弱高齢者に対する外科手術の適応に関する検討も行っていく。

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

佐竹 昭介 (国立長寿医療研究センター 高齢者総合診療科医長

竹村真里枝 国立長寿医療研究センター 先端診療部関節科医師

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

横山 幸治 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科一講師

黒岩厚二郎 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・腫瘍外科学講師

杉山 政則 杏林大学医学部 外科学教授

A. 研究目的

日本においては人口の高齢化にともない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も多く、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ず、患者への身体的影響が大きくなることが多い。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・長期化を防ぐ方法を確立することが望まれている。我々は今までの研究成果 (Hattori et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 24:1304-1310, 2009) をふまえ、術後ハロペリドール少量連日投与による高齢者患者術後せん妄予防効果を検証する **prospective** 比較試験を行ったが、有意な予防効果が認められなかった。そこで、**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開始した。本研究はこれを継承し、術後せん妄重症化予防研究の症例集積終了後にその安全性と有効性を解析する。さらに、術後血中 Na 値低下 (Na gap) などが有意に術後せん妄発症と関連するという研究結果も得られたため、その関連性をさらに探索してせん妄予防への応用を検討する。最終的にはこれらの検討結果をふまえ、一般病院でも利用可能な高齢者術後せん妄予防・治療のための標準化プログラムを作成することを目的とする。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る **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。

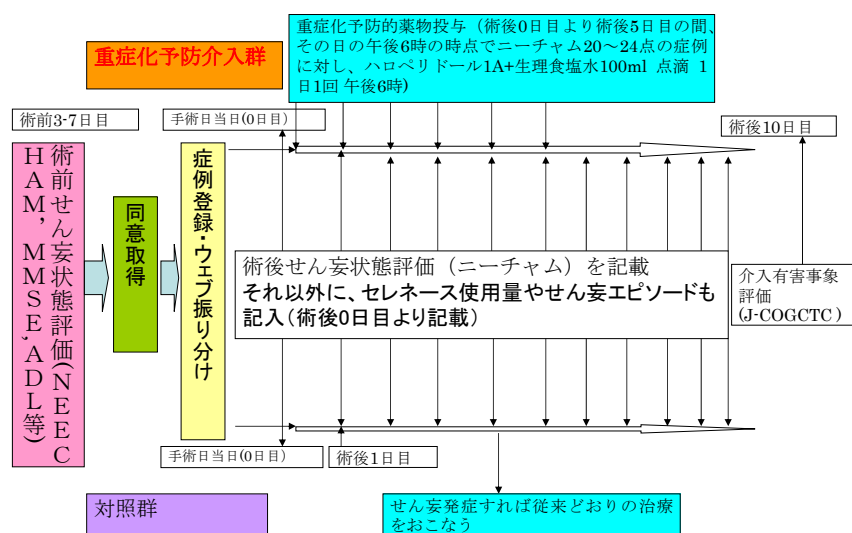
また、本研究では術後せん妄研究とともに、認知症合併／虚弱高齢患者の手術安全性を評価するため、術前 **CGA** や虚弱評価と術後合併症や術後 **ADL** 低下などとの関係を

prospective に探索する研究も行っていく。認知症合併高齢患者や虚弱高齢患者に対する手術適応は施設によりまちまちであり、標準化された基準はない。この研究結果を検証することで、認知症合併／虚弱高齢患者の手術適応に関する基準を作成するための基礎データとしたい。

B. 研究方法

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（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））を本研究では継承した。

術後せん妄の予防的介入研究(RCT)



平成 26 年度中に当初予定症例 120 例の集積は完了したが、術後せん妄発生頻度が、前回の研究から予想された割合より低く、その結果、十分な解析が行い得ないとの解析結果であったため、目標症例数を 120 例から 180 例に変更してさらに症例を集積することとした。180 例の集積終了後に統計解析を行い、その安全性と有効性の検証結果から、介入期間や量などの検討、重症せん妄発症症例の検討も行っていく（深田、服部、竹村、黒岩、秋山、安藤）。これと平行して、術後血中 Na 値低下 (Na gap) などが有意に術後せん妄発症と関連するという研究結果が得られたため、その関連性をさらに探索する（横山）。より広い年齢層における術後せん妄発症に関する研究（杉山）も継続する。これらの研究結果から、高齢者術後せん妄予防・治療の介入タイミングや介入期間などに関する検討を行う。その検討結果をふまえ、高齢者術後せん妄予防・早期治療のための標準プログラムを作成する。さらにこの標準プログラムの一般臨床における有効性や安全性を検証し、最終的には一般病院でも利用可能な術後せん妄予防・治療のための標準化プログラムの作成を行っていく。

また術後せん妄研究と平行して、術前 CGA/虚弱評価と術後合併症、術後 ADL 低下などとの関係を **prospective** に探索する研究（佐竹、深田）、すなわち、高齢者の全身麻酔による手術時に、介護保険で使用される基本チェックリスト（KCL）による術前評価が、手術後の好ましくない予後（合併症の発症・身体機能の低下・介護度の悪化・在宅復帰不可能など）を予測できるかどうかを検証し、臨床における有用性を検討するための研究も行っていく。目標症例数は 170 名と設定し、その集積結果の解析から、術前 CGA および虚弱評価による高齢者手術の安全性評価の検討を行う。その中で特に認知症合併高齢患者や虚弱高齢患者に対する手術安全性評価も行うことで、認知症合併/虚弱高齢患者に対する手術適応に関する検討も行っていく。

（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。また今後は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示）に従って実施する。高齢者術後せん妄の重症化予防研究に関しては、すでに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。術前 CGA/虚弱評価と術後合併症、術後 ADL 低下などとの関係を **prospective** に探索する研究に関しても、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いる。さらに今後、倫理審査が必要な研究を行う場合には、「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」に従い、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することとする。

C. 研究結果

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は 75 歳以上高齢者待機手術患者に対して行われた。当初目的 120 症例の集積を終了したが、その解析において、術後せん妄発生頻度が、前回の研究から予想された割合より低く、その結果、十分な解析が行い得ないとの解析結果であった。すなわち、実際の症例集積において、術後 0-5 日において NEECHAM20-24 点が 1 回以上観察される症例の割合は、全登録例の 3 割であったため、術後 0-5 日において NEECHAM20-24 点が 1 回以上観察される症例における重症術後せん妄の発生割合が非介入群：50%、介入群：20%で変わらないと仮定すると、この集団における重症術後せん妄発生割合の差が有意となるための検出力は、両群合わせて 180 例の集積で 65%、200 例の集積で 70%と算出された。そこで、これまでの症例集積の実績を踏まえ、目標症例数を 120 例から 180 例に変更した。この変更に関しては、H26/8/19 に国立長寿医療研究センター倫理利益相反委員会にて変更申請が承認され、研究を継続中である。H27 年 3 月時点において全体で本登録症例数 165 例の集積がなされている。

また、肝切や膵切などの高度侵襲外科手術後の Na gap や術後 1 日目の一定値以上の NEECAM 低下 (NEECHAM gap) が有意に術後せん妄発症と関連するという研究結果が中程度侵襲一般外科手術後においても成り立つかどうかの検討を上記で集積された 120 症例を用いて行った。中程度侵襲一般外科手術 120 症例においても、Na gap に関しては NEECHAM26 点以下の軽度せん妄発生との間に有意な関連が認められたが、NEECHAM gap に関しては関連は認められなかった。さらに、腹部外科手術後に Surgical Intensive Care Unit (SICU) への入室が必要な 214 症例の患者を対象とした研究では、術後に NEECHAM score 26 点以下になる high risk group となる因子として、年齢、手術術式、術後血清アルブミン値、術前術後の血中 Na 値変化(Na gap)が重要であると判断された。さらにこれらの項目から算出された独自のスコアシステムである Postoperative Delirium Risk score in Abdominal Surgery (PoDRAS) は腹部外科手術後のせん妄発生を予測する上で有用なツールとなり得る可能性が示唆された。

より広い年齢層 (50 歳以上) における待機消化管外科手術における術後せん妄の発症率と危険因子に関する研究も継続しており、50 例の解析では、術後せん妄発生率は 20% であり、その前例が術後 2 病日以内に発症していた。さらに症例を集積して危険因子に関する検討を行う。

術前 CGA/虚弱評価と術後合併症、術後 ADL 低下などとの関係を prospective に探索する研究、すなわち、高齢者の全身麻酔による手術時、KCL による術前評価が、手術後の好ましくない予後 (合併症の発症・身体機能の低下・介護度の悪化・在宅復帰不可能など) を予測できるかどうかを検証し、臨床における有用性を検討するための研究に関しては、そのためのプロトコール作成を完了した。具体的には、全身麻酔による待機手術を行うために、国立長寿医療研究センター病院外科または泌尿器科に入院した、介護認定なし・要支援・要介護 1 までの歩行可能な 65 歳以上の高齢者を対象とし、手術前 (術前検査時または入院時) に KCL、Fried らのフレイル評価 (CHS 基準)、CGA 評価 (身体機能、認知機能、栄養評価、併存症、服用薬剤) を、術後に合併症の有無、入院期間、術後 6 か月の CGA 評価を行い、術前の KCL 評価と術後の健康障害発生との関連性を解析することとした。KCL 評価による虚弱高齢者 (KCL \geq 8) の割合を 15% と仮定し、統計学的分析に有効と考えられる虚弱高齢者群 25 名を解析するため、目標症例数は 170 名と設定した。このプロトコールは平成 26 年 6 月 12 日に当センター倫理・利益相反委員会で承認され、本年度 9 月より症例集積を開始したところである。平成 27 年 3 月時点で 29 例の集積がなされた。29 例の中間解析では KCL 総合点が CHA 基準に比べて、術後合併症を予測するのにより有効である可能性が示唆された。

D. 考察と結論

平成 23 年度まで行った、75 歳以上の高齢者手術患者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では、ハロペリドール予防投与に関

連すると考えられる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確認された。また、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。期待された術後せん妄の予防に対する有意な効果が認められなかったことに関しては、NEECHAM の術後推移から、介入（ハロペリドール少量投与）を手術当日の手術終了後に開始するなど、介入開始時期の問題があったのではないだろうかと考えられた。また、高齢者の身体特性、予防的介入という点を考慮して、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挙げられた。さらに、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本研究では、術前および術直後からの NEECHAM を毎日評価することで、術後せん妄の発症ごく早期より治療を開始（薬物介入：ハロペリドール 5mg を点滴静注）して、術後せん妄重症化を予防することの有効性に関する研究を施行している。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く、介入時期を手術日術後からと早め、ハロペリドール介入投与量を 5mg と増量しても、比較的安全に施行できると考えられた。当初目的症例 120 例を集積できたが、その解析において、術後せん妄発生頻度が、前回の研究から予想された割合より低く、その結果、120 例においては十分な解析が行い得ないとの解析結果であった。本研究に参加している施設は、これまでせん妄研究を継続してきた施設であり、その過程で非薬物的なせん妄予防に対するアプローチが進歩してきたこと、全身麻酔時における使用薬剤の違いなどによる影響があったと考えられた。そこでこれまでの症例集積の実績を踏まえ、目標症例数を 120 例から 180 例に変更し、症例集積を継続中である。予定症例集積後に解析を行い、高齢者術後せん妄予防及び治療のための薬剤介入プログラムを作成していきたい。また、横山の高度侵襲外科手術後患者 214 症例を対象とした研究では、術後に NEECHAM score 26 点以下になる high risk group として、年齢、手術術式、術後血清アルブミン値、術前術後の血中 Na 値変化(Na gap)が重要であると判断され、これらの項目から算出された独自のスコアシステムである Postoperative Delirium Risk score in Abdominal Surgery (PoDRAS) が腹部外科手術後のせん妄発生を予測する上で有用なツールとなり得る可能性が示唆されたので、これらのスコアシステムも考慮しつつ、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る。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、本研究で確立した術後せん妄重症化予防プログラムを今後実際の現場に応用していくにあたっては、現場のコメディカルとも情報の共有をはかり、積極的ディスカッションを行っていく必要性があると考えられた。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認知症・せん妄回診チーム (Dementia and Delirium Support Team, D2ST) 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。

またこの研究と平行して、術後せん妄を起こしやすいとされる認知症合併高齢者や虚弱高齢者に対して術前に CGA 評価や虚弱に対する評価を行うことにより、その手術安全性評価と術後 ADL に関する研究も開始した。我が国では、2006 年の介護保険改正の際、介護予防対象者の選定を行うために、基本チェックリスト (KCL) が開発された。それは要介護の原因となりやすい、運動機能低下・口腔機能低下・栄養状態の悪化・もの忘れ・うつ症状・閉じこもりなど、さまざまな生活機能に問題がないかを評価する自記式質問票である。KCL を用いた虚弱の評価は、総合点に基づく分類を行った場合、世界的に広く知られている CHS 基準と統計的に相関することが報告されている (Satake S et al. ICFR 2011, Taipei)。また、地域在住高齢者において、KCL の総合点による予後予測の妥当性があることも確認されており (Satake S et al. IAGG World Congress 2013, Seoul)、KCL の有用性は検証されている。しかし、KCL は介護保険制度内での利用に留まっており、臨床現場での有用性については報告がされていない。そこで高齢者全身麻酔手術の KCL による術前評価を中心とした術前 CGA/虚弱評価が術後の術後合併症、術後 ADL 低下などの短期および中長期予後を予測できるかの検証を行う研究を行い、認知症合併高齢者や虚弱高齢者に対する外科手術の適応に関する検討も行っていきたい。症例集積は本年度 9 月より開始され、平成 27 年 3 月時点で 29 例の集積がなされた。29 例の中間解析では KCL 総合点が CHA 基準に比べて、術後合併症を予測するのにより有効である可能性が示唆された。今後さらに集積を続け、KCL、フレイルと術後短期予後、退院後の ADL を中心とした長期予後等との関係を検索していく。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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):469-473, 2014

- 2) Shinji Fukata, Yasuji Kawabata, Ken Fujisiro, Yuichi Katagawa, Kojiro Kuroiwa, Hirotohi Akiyama, Yasuhito Terabe, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, Hideyuki Hattori Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial *Surgery Today* 44(12):2305-2313, 2014
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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ー国立長寿医療研究センター認知症病棟での経験ー．老年精神医学雑誌． 25: 185-192, 2014

2. 学会発表

- 1) Yuichi Kitagawa, Yasuji Kawabata, Ken Fujishiro, Shinji Fukata *Pancreas Club Meeting 2014* Postoperative nutritional evaluation using geriatric nutritional risk index (GNRI) for mature patients with pancreatoduodenectomy. 2014/5/2-5/3 Lombard, USA
- 2) Yuichi Kitagawa, Yasuji Kawabata, Ken Fujishiro, Shinji Fukata *Société Internationale d' Oncologie Gériatrique (SIOG) Asia Pacific Conference* Postoperative nutritional evaluation using geriatric nutritional risk index (GNRI) for aged patients with pancreatoduodenectomy. 2014/6/12-6/13 Singapore, Singapore
- 3) 堀博和、藤城健、北川雄一、深田伸二 第76回日本臨床外科学会総会 CV ポート造設症例の検討 2014/11/20-11/22 郡山
- 4) 福田耕嗣、服部英幸：DSM-5における行動優位型前頭側頭型認知症の亜型分類についての考察 第29回日本老年精神医学会、東京、2014/6/12
- 5) 服部英幸、鳥羽研二ほか：急性期病院内の認知症治療病棟での実践 第56回日本老年医学会、福岡、2014/6/13
- 6) 服部英幸：教育講演：高齢者うつ病、診断と治療 日本老年医学会、福岡、2014/6/14
- 7) 服部英幸：シンポジウム 身体疾患とうつ「認知症とうつ」 フレイルの精神症状 日本老年看護学会、名古屋、2014/6/28
- 8) 服部英幸：虚弱高齢者（frail elderly、フレイル）の心理特性の検討 第11回日本うつ病学会、広島、2014/7/18
- 9) 服部英幸：フレイルの心理特性の検討 第1回日本サルコペニア・フレイル研究会、東京、2014/10/19

10) 第 69 回日本消化器外科学会総会 企画関連口演 「高齢者の手術適応」 2014. 7. 16-18
郡山市

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