

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

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」)。本研究はこれを引き継ぎ、症例の集積を継続し、平成24年1月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、今後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っていくこととした。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こととした。この新研究は平成24年1月に倫理・利益相反委員会の審査・承認後、平成24年3月から症例集積を開始し、現在進行中である。また、術後せん妄と血中メラトニン濃度および血中電解質(Na+)との

関連に関する研究、および、より年齢層を拡げた待機外科手術における術後せん妄の発生率と危険因子に関する研究も行っている。これらの検討を加えることにより、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していく予定である。

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 名古屋大学医学部付属病院 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

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。われわれのこれまでの研究により、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る。本研究ではこの結果をもとにして、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行い、さらに、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拡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。

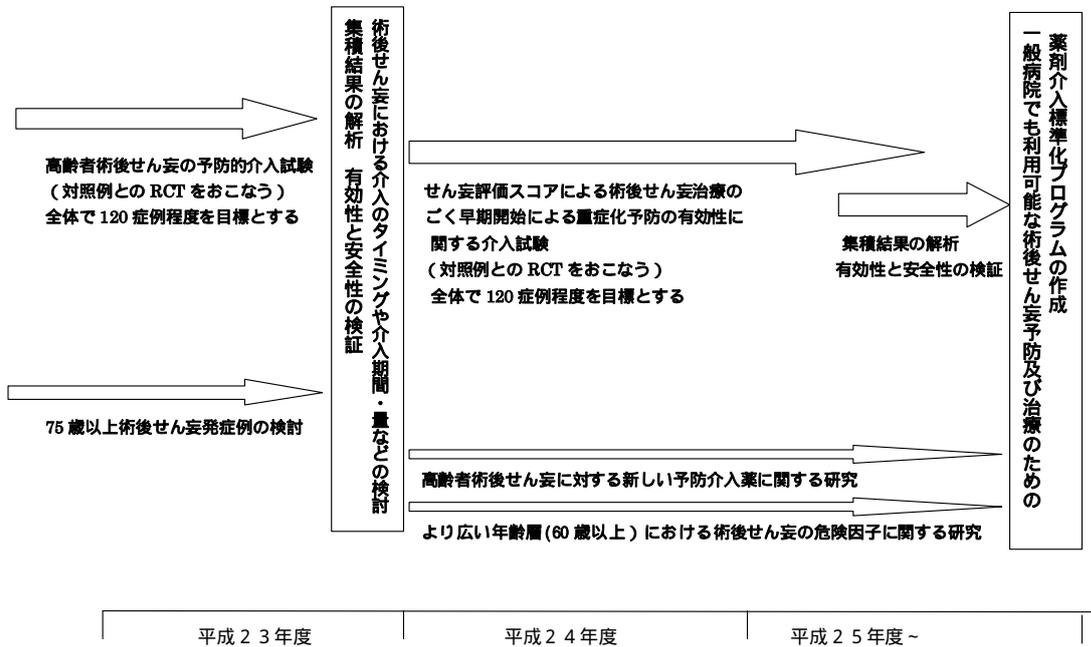
B．研究方法

われわれの今までの研究結果、および、75歳以上の高齢者手術患者に対してハロペリドールを少量連日投与する、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、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ールに従い、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。その解析結果をもとに主任・分担研究者間での検討を行い、標準化プログラムの作成を行う。今年度からは、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目標症例数120例として行っていく（詳細は下記）。平成25年度に予定症例集積が完了した時点で解析を行う。また新しい介入薬に関する検討やより年齢層を拡げた待機外科手術における術後せん妄の発生率と危険因子に関する検討も行う。そ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。

また新しい予防介入薬に関する研究では、ICU に入室した腹部手術の患者について、血中メラトニン濃度や血中電解質値（Na⁺など）との関連を解析する。

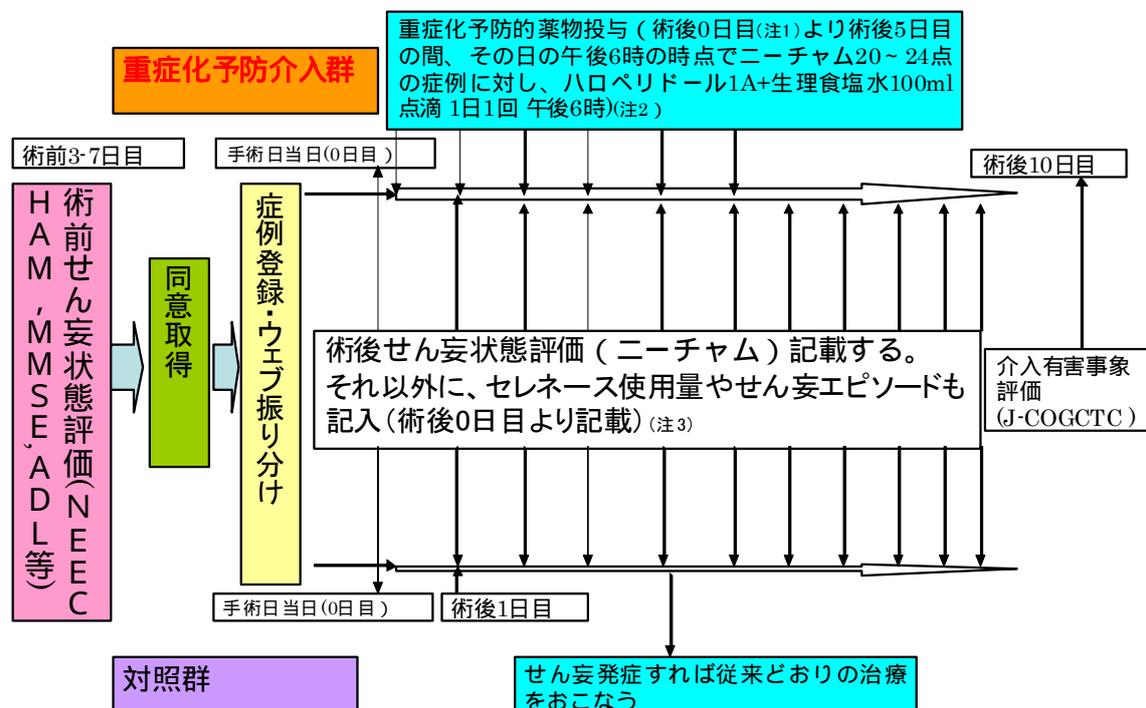
さらに、より年齢層を拡げた術後せん妄研究に関しては、せん妄の評価として夜間不眠、幻覚幻聴、多弁、多動、失見当識などの臨床症状10項目のチェックとともに、NEECHAM scoreも用いて行い、腹部手術患者を対象として、その発生率と危険因子に関する検討を行う。

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 研究計画の流れ図



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）。対照群である非介入群に対して、試験治療群である介入群において、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、観察期間中のNEECHAMスコア推移、ならびにNEECHAMスコア改善速度。有害事象の有無とその割合。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。重症術後せん妄発生例における、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



（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、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。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する。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する。

C．研究結果

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の結果、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、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。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。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。新研究は国立長寿医療研究センターにおいては、平成 24 年 1 月 30 日の倫理・利益相反委員会で審査され承認が得られたため、平成 24 年 3 月から症例集積を開始した。平成 25 年 4 月現在、58 症例に同意が得られたが、10 例は本研究において予め定めた麻酔覚醒の基準に合わず、48 例の登録となっている。ハロペリドールに伴う有害事象はない。

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現在症例集積中である。

さらに、服部は長寿医療研究センターにおいて、上記術後せん妄重症化予防研究プロトコールと同時に、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行っており、これによる術後せん妄発症予防の成果についても症例集積中である。

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こと、その測定値は非常に不安定であることにより、せん妄との関連性を求めることは困難と判断された。ただし、術後電解質異常については、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。

杉山のより年齢層を上げた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。

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、医療安全面の向上をはかり、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、中期計画本文：第1の2. 医療の提供に関する事項の(1)- “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”に合致し、また中期計画別紙：2.- “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)- “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.- “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。

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。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。今回の研究における NEECHAM の術後推移を見ても、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。しかしながら、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予防投与はせず、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。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くこととした。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、手術当日も含め術後第 5 病日まで、その NEECHAM の値によって診断された術後せん妄発症早期段階からハロペリドール治療量 (1A (0.5mg)) を投与していくことによって、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こととした。120 例の症例集積後、解析を行う予定である。

また、現在術後せん妄に対して唯一承認された注射治療薬であるハロペリドールがせん妄発症予防に関して有効であるかという問題も存在する。消化器外科手術後のせん妄発症がハロペリドール予防投与により有意に減少したという小規模臨床研究 (Kaneko et al, *Yonago Acta Med*: 179-184, 1999) の 1 報告がある一方で、整形外科手術後患者に対する経口ハロペリドール少量予防投与に関する RCT (Kalisvaart et al, *J Am Geriatr Soc* 53: 1658-1666, 2005) では、ハロペリドール予防投与はせん妄重症度と継続時間を減少させるが、術後せん妄発症率は減少させなかった。ハロペリドール以外の術後せん妄予防介入薬剤の検討も必要となるであろうと考えられる。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おり、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 A₂ の可能性が考えられた。そこで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、メラトニンの測定値が非常に不安定であったため、せん妄との関連性を求めることは困難と判断された。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、術後 3 日目の 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。まだ症例数が少ないので確かな事は言えないが、腹部過大侵襲術後に起こる低 Na 血症はせん妄発生を助長する可能性がある。これに関してさらなる症例の集積が必要であると考えられた。

さらに、われわれは今まで 75 歳以上を対象として研究を行ってきたが、杉山らの年齢層を拡大した術後せん妄の危険因子に関する研究との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作成できると考える。

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Shinji Fukata , Mssahiko 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

2 . 学会発表

- 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

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