

長寿医療研究開発費 平成 28 年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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 川端 康次 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。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、および、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。本研究班では、平成 23 年度まで行ったハロペリドール少量連日投与による術後せん妄予防のランダム化比較試験の検討結果を参考にし、平成 24 年度より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。本研究ではこれらの研究を継続し、症例集積終了後にその安全性と有効性を解析し、高齢者術後せん妄予防・治療のための薬剤介入標準プロトコールの作成を試みた。術後 NEECHAM 測定が完遂できた症例 199 例中、重症術後せん妄を発症（NEECHAM \leq 19）した症例は全体で 82 例（25.1%）であり、介入群およびコントロール群において、重症術後せん妄の頻度はそれぞれ、18.2%と 32.0%であり、介入により術後せん妄重症化頻度は有意に低下した（ $P=0.03$ ）。また、 $N\leq 24$ となった症例は 1 例を除いて、すべて術後 DAY3 までに NEECHAM 低下（ $N\leq 24$ ）を来していた。多変量解析でもオッズ比で 0.31（介入なしに対して $P=0.002$ ）と、介入により術後重症せん妄の発症オッズは 3 分の 1 に減少し、予防投与は有効であったと考えられた。さらに詳細な検討の結果、術後せん妄重症化予防においては、術前リスク評価を行い、リスクのある症例に対して、非薬物的介入を行うとともに、術直後から術後 3 日目まで NEECHAM によるモニターを行い、NEECHAM が 24 点以下の症例にはハロペリドールの予防投与を行うというプロトコールが妥当ではないかと考えられた。

また、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。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し、腹部外科手術後に Surgical Intensive Care Unit（SICU）への入室が必要であった患者を対象に術後せん妄に関連する因子を prospective にモニタリングし、術後せん妄発生を予測する scoring system を開発した。

さらに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 に関する研究も行った。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った。

集積症例 146 名について、KCL スコア、KCL フレイル、CHS スコア、CHS フレイルと術後合併症との関連を解析した。KCL スコアおよび KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかった。CHS スコアでは術後合併症との有意な関連は認められたが、CHS フレイルでは術後合併症との有意な関連は認められなかった。術後 6 ヶ月目の評価では、KCL、CHS 基準での術前の評価は、各評価項目の悪化の予測には有用ではなかった。

平成 28 年度について

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し、高齢者術後せん妄予防・治療のための薬剤介入標準プロトコールを作成した (上述)。以上の結果については *Surgery Today* に掲載予定である (電子版 : DOI: 10.1007/s00595-016-1441-2)。

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研究に関しては、集積症例 146 名について、KCL スコア、KCL フレイル、CHS スコア、CHS フレイルと術後合併症との関連を解析した (上述)。KCL による術前評価では、術後合併症の発症予測には有用でないと考えられた。CHS による術前評価では、術後合併症の発症予測に CHS スコアは有用であるが、CHS フレイルは有用でないと考えられた。腹腔鏡手術患者 71 名の解析では、KCL フレイル、CHS フレイルと術後合併症との間に有意な関連性は認められなかった。開 (胸) 腹手術患者 53 名の解析では、KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかったが、CHS フレイルと術後合併症との有意な関連性が認められた。このことから、侵襲の大きいと推測される開 (胸) 腹手術患者では、手術前のフレイル評価が、術後合併症の発症予測に有用であると考えられた。術後 6 ヶ月目の評価では、KCL、CHS 基準での術前の評価は、各評価項目の悪化の予測には有用ではなかった。

主任研究者 : 川端 康次 国立長寿医療研究センター 周術期診療部 (H28/10/1~)
深田 伸二 常滑市民病院 院長 (H28/10/1~分担)
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
佐竹 昭介 国立長寿医療研究センター 高齢者総合診療科

竹村真里枝 国立長寿医療研究センター 先端診療部
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院
黒岩厚二郎 東京都健康長寿医療センター
秋山 浩利 横浜市立大学
杉山 政則 杏林大学
横山 幸治 名古屋大学医学部附属病院 (H28/6/14 まで)

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 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/**subsyndromal** 状態からの治療開始(薬物介入)による重症化/**full delirium** 状態の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。より広い年齢層における術後せん妄発症に関する研究も行う。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トコールの作成を試みる。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** に術後せん妄を継時的に評価し、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

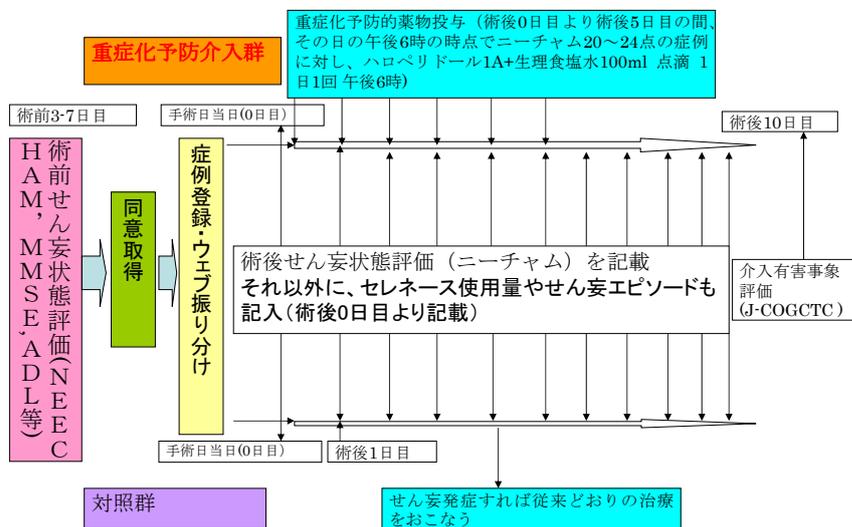
ことで、認知症合併／虚弱高齢患者の手術適応に関する基準を作成するための基礎データとしたい。

B. 研究方法

3 年間全体について

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 200 例に変更してさらに症例を集積することとした。200 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トコルの作成を試みる。さらにこの標準プロトコル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トコルの作成

を試みる。

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。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。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。

平成 28 年度について

術後せん妄重症化予防研究では、平成 27 年 11 月に 201 例が集積され、症例登録を終了した。平成 28 年度はその詳細な解析を行い、高齢者術後せん妄予防・治療のための薬剤介入標準プロトコールを作成する。

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、予定症例集積後、解析を行う。

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** に探索する研究では、症例集積完了後、術直後と 6 ヶ月後のチェック結果も解析する。さらに、対象患者の中で、腹腔鏡手術を行った群と開腹手術を行った群に対して、退院までの術後合併症の発症について解析も行う。

（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

3年間全体について

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））に関しては、平成 26 年 6 月 31 日までに当初目的症例集積 120 例を終了した。しかし、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。すなわち、実際の症例集積において、術後 0-5 日において NEECHAM 20-24 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 NEECHAM 20-24 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 200 例とし、研究期間を平成 29 年 3 月 31 日まで延長することとした。この変更に関しては、平成 26 年 8 月 19 日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、症例集積を継続した。平成 27 年 11 月に 201 例が集積され、症例登録を終了した。その解析では、介入群は対照群に比べ有意に術後せん妄の発症率が少なく（介入群 18.2%：対照群：32.0% P=0.03）、多変量解析でもオッズ比で 0.31（介入なしに対して P=0.002）と、介入により術後重症せん妄の発症オッズは 3 分の 1 に減少し、予防投与は有効であったと考えられた。また、ハロペリドール予防投与に関係すると考えられる重篤な有害事象は認められなかった。また、N<=24 となった症例は 1 例を除いてすべて、術後 DAY3 までに NEECHAM 低下（N<=24）を来していた。これらの詳細な検討結果と今までの研究結果をふまえ、術後せん妄重症化予防においては、術前リスク評価を行い、リスクのある症例に対しては、非薬物的介入を行うとともに、術直後から術後 3 日目まで NEECHAM によるモニターを行い、NEECHAM が 24 点以下の症例にはハロペリドールの予防投与を行うというプロトコールが妥当ではないかと考えられた。

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に対しては、平成 26 年度にそれ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研究で集積された 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 NEECHAM 26 点以下のせん妄発生（あるいはせん妄準備状態）との間に有意な関連が認められた。NEECHAM gap に関しては関連が認められなかった。平成 27 年度には、腹部外科手術後に Surgical Intensive Care Unit (SICU) に入室した 214 症例の患者を対象に prospective な研究を続行し、NEECHAM score 26 点以下となるものをせん妄の high risk group、それ以外の患者を low risk group とし、両 group 間で周術期因子の違いを検討した。さらに、NEECHAM score 26 点以下になる risk factor を抽出し、術後せん妄発生を予測する scoring system を開発した。全 214 例中 74 例 (35%) が NEECHAM 26 点以下となり、多変量解析の結果、「術前に比べ術後の血清 Na 値が 6 mEq/l 以上低下(Na gap)」、「年齢 70 歳以上」、「術後血清アルブミン値 2.5g/dl 未満」、「肝胆膵手術および上部消化管手術」の 4 項目がせん妄発生 (NEECHAM 26 点以下) の独立した危険因子としてあげられた。これら 4 つの危険因子の有無を 0,1 点でスコアリングし、これを Postoperative Delirium Risk score in Abdominal Surgery (PoDRAS) と命名し、リスク評価を行った。PoDRAS 3 点以上では 60% 以上の患者が NEECHAM 26 点以下となり、PoDRAS はせん妄治療を要する high risk group をスクリーニングする方法として有用であると考えられた。

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、220 例が集積された。せん妄発生症例は 32 例 (16%) であり、発症時期はすべて 4 病日以内に発生していたがその 9 割以上が術後 2 病日以内に発症していた。単変量解析においてアルコール非飲酒者、PS2 以上の患者、虚血性心疾患の有罹患例、長期間の術前入院患者、術後離床や集中治療室の退室までに長期間を要した患者、また肺炎・SSI (手術部位感染症) 以外の合併症を発症した患者で有意にせん妄発症率が高かった。しかし多変量解析では有意差は得られなかった。

服部は外科病棟での認知症、せん妄に対して認知症・せん妄回診チーム (Dementia / Delirium Support Team, D2ST) の介入効果について検討し、認知症が術後せん妄のリスクになることから、入院治療を困難にする症状である「帰宅要求 (request to go home)」について検討した。症状の分析から、志向型、依存型、混乱型の 3 類型に分類できた。混乱型が最も多く、認知症の有無については混乱型において、入院前に「認知症なし」と認識されていた比率が最も高かった。さらに混乱型ではせん妄の症状が伴いやすく、介入はせん妄対応、薬物調整、認知症病棟への転棟などのアドバイスが多かった。混乱型は思考と行動の混乱があり、大声や興奮を伴うことが多い。身体疾患罹患、急激な環境変化によりせん妄が出現し、その症状として、帰宅要求が出ていたと考えられ、混乱型にはせん妄ケアのアプローチを主として試みるのが良いと考えられた。依存型と指向型はともにケア中心のアドバイスが多かった。

竹村は整形外科手術後のせん妄症例を集積するとともに、看護師へのアンケートを行った。62.5%が「術後ケアプランに NEECHAM スケールを実際に導入したい」としたものの、87.5%が「NEECHAM スケールでの評価を術後ケアに入れて行うことは可ではあるが手間

がかかる」と回答し、標準化プログラムには以下に看護師などの労力を少なくしていくかという観点も大切であると考えられた。

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。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、平成 26 年 9 月より症例集積を開始した。146 症例が集積された。術後合併症は、146 名中 40 名に発症した。術後合併症あり、なしの 2 群間の比較で、MMSE に有意な差を認めた。KCL スコアおよび KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかった。CHS スコアでは術後合併症との有意な関連は認められたが、CHS フレイルでは術後合併症との有意な関連は認められなかった。腹腔鏡手術患者 71 名の解析では、KCL フレイル、CHS フレイルと術後合併症との間に有意な関連性は認められなかった。開（胸）腹手術患者 53 名の解析では、KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかったが、CHS フレイルと術後合併症との有意な関連性が認められた。術後 6 ヶ月目の評価では、KCL、CHS 基準での術前の評価は、各評価項目の悪化の予測には有用ではなかった。

平成 28 年度について

せん妄重症化予防研究においては、平成 27 年 11 月に 201 例が集積され、症例登録を終了した。術後 NEECHAM 測定が完遂できた症例 199 例中、重症術後せん妄を発症（NEECHAM \leq 19）した症例は全体で 82 例（25.1%）であった。介入群およびコントロール群において、重症術後せん妄（N \leq 19）の頻度はそれぞれ、18.2%と 32.0%であり、介入により術後せん妄重症化頻度は有意に低下した（P=0.03）。重症せん妄（N \leq 19）発症数の日々の変化を見てみると、術後 DAY1 において、介入群（3 例/100 例：3%）が対照群（13 例/100 例：13%）に比べて有意に低下していた（P=0.017）。また、N \leq 24 となった症例は 1 例を除いてすべて、術後 DAY3 までに NEECHAM 低下（N \leq 24）を来していた。多変量解析でもオッズ比で 0.31（介入なしに対して P=0.002）と、介入により術後重症せん妄の発症オッズは 3 分の 1 に減少し、予防投与は有効であったと考えられた。また、ハロペリドール予防投与に関係すると考えられる重篤な有害事象は認められなかった。以上の結果と今までの研究結果を検討すると、一般病棟での術後せん妄重症化予防プログラムを考えるとき、術前にリスク評価を行い、高齢などのリスクのある症例に対して、術前に非薬物的介入を行うとともに、術直後から術後 3 日目まで NEECHAM によるモニターを行い、NEECHAM が 24 点以下の症例にはハロペリドールの予防投与とその後の NEECHAM のモニターを行うといったプロトコールが妥当ではないかと考えられた。以上の結果については Surgery Today に掲載された（電子版：DOI: 10.1007/s00595-016-1441-2）。

また、肝切や膵切などの高度侵襲外科手術後の Na gap が有意に術後せん妄発症と関連するという研究結果は *Digestive Surgery* に掲載された (*Digestive Surgery* 2017; 34: 95-102 (DOI:10.1159/00449044))。

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は 220 例が集積され、解析された。解析結果については上述のごとくである。

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* に探索する研究では、146 症例が集積され、解析された。解析結果については上述のごとくである。

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 safely 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*, 44(12):2305-2313, 2014)。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た。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 に増量しても、比較的 safely 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さらに低く、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 200 例に変更し、症例集積を継続した。201 例集積後の解析では、介入群は対照群に比べ有意に術後せん妄の発症率が少なく、ハロペリドール予防投与に関係すると考えられる重篤な有害事象は認められなかったため、ハロペリドールの重症化予防投与は安全で有効と考えられた。術後せん妄を減少させるためには、看護師などによる非薬物的介入も大切で、積極的に行えば術後せん妄の発症はある程度は低下させられると考えられる。それでも発症してくるようなせん妄（今回の研究においては対照群の 32% がそれに当たると考えられる）に関しては、すべてに予防的介入を行うのではなく、術直後から NEECHAM でせん妄評価を行い、その発生初期の subsyndromal な状態となった症例を早期に発見し、その症例にのみ重症化予防のための薬物投与を行った方が効果的ではないかと考えられた。術後 NEECHAM 測定はどれほどの期間必要かと言うことに関しては、 $N \leq 24$ となった症例は 1 例を除いてすべて、術後 DAY3 までに NEECHAM 低下 ($N \leq 24$) を来していたことから、術直後から術後 3 日目までが妥当と考えた。

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。

これらの研究結果、および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結果は、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トコール作成のための土台になると考えられる。さらに標準化プロトコール作成に当たっては、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、術後せん妄重症化予防プロトコール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があると考えられた。さらに、本研究によるせん妄に対する薬物療法の確立とともに服部らの認知症・せん妄回診チーム (Dementia and Delirium Support Team, D2ST) のような、せん妄に対する専門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積極的に行うことが、術後せん妄発症の抑制に意義があると考えられ、標準化プロトコール作成に当たっては、こういった非薬物的療法との併用も十分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 に関する研究も行った。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った。集積症例 146 名について、KCL スコア、KCL フレイル、CHS スコア、CHS フレイルと術後合併症との関連を解析した。KCL スコアおよび KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかった。KCL による術前評価では、術後合併症の発症予測には有用でないと考えられた。CHS スコアでは術後合併症との有意な関連は認められたが、CHS フレイルでは術後合併症との有意な関連は認められなかった。CHS による術前評価では、術後合併症の発症予測に CHS スコアは有用であるが、CHS フレイルは有用でないと考えられた。腹腔鏡手術患者 71 名の解析では、KCL フレイル、CHS フレイルと術後合併症との間に有意な関連性は認められなかった。開（胸）腹手術患者 53 名の解析では、KCL フレイルと術後合併症との有意な関連性は認められなかったが、CHS フレイルと術後合併症との有意な関連性が認められた。このことから、侵襲の大きいと推測される開（胸）腹手術患者では、手術前のフレイル評価が、術後合併症の発症予測に有用であると考えられた。術後 6 ヶ月目の評価では、KCL、CHS 基準での術前の評価は、各評価項目の悪化の予測には有用ではなかった。症例を蓄積すること、または、単一アウトカムではなく複合アウトカムでの解析が必要であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 26 年度

- 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) Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa 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*. 44(12):2305-13, 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

平成 27 年度

- 1) Hiroto Ito, Hideyuki Hattori, Hiromitsu Kazui, Masamoto Taguchi, Manabu Ikeda: Integrating Psychiatric Services into Comprehensive Dementia Care in the Community. *Open Journal of Psychiatry*, 2015
- 2) 服部英幸：一般内科診療で役立つうつ病の知識・老年内科領域 内科 115:235-239, 2015
- 3) Zhao W, Ukawa S, Tsushita K, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Tamakoshi A. Association of gait speed with mortality among the Japanese elderly in the New Integrated Suburban Seniority Investigation Project: a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2015 Jan; 44(1):153-7.
- 4) Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, Onishi E, Ishigure K, Morioka Y, Takase T, Watanabe T, Yamamura Y, Morita S, Kodera Y. Long-term quality of life after laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective multi-institutional comparative trial. *Gastric Cancer*. 18(2):417-25, 2015.

平成 28 年度

- 5) Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Takemura M, Ando M, Kawamura T, Hattori H. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: A randomized, open-label prospective trial *Surgery Today* に掲載予定(DOI: 10.1007/s00595-016-1441-2)
- 6) 服部英幸：在宅支援のための認知症 BPSD 対応ハンドブック ライフ・サイエンス・東京、2016
- 7) 鳥羽研二、服部英幸、他：認知症の行動・心理症状（BPSD）等に対し、認知症の人の意思決定能力や責任能力を踏まえた対応のあり方に関する調査研究事業報告書 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・愛知、2016
- 8) Yasuhiro Miyagawa, Yukihiro Yokoyama, Shota Fukuzawa, Shinji Fukata,

Masahiko Ando, Takashi Kawamura, and Masato Nagino Risk factors for postoperative delirium in abdominal surgery: A proposal of a postoperative delirium risk score in abdominal surgery. Digestive Surgery 34: 95-102, 2017..

- 9) Toshio Kato, Masahiro Morise, **Masahiko Ando**, Eiji Kojima, Tomohiko Ogasawara, Ryujiro Suzuki, Joe Shindoh, Masami Matsumoto, Yasuteru Sugino, Masahiro Ogawa, Yasuhiro Nozaki, Tetsunari Hase, Masashi Kondo, Hiroshi Saito, and Yoshinori Hasegawa. Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy? J Cancer Res Clin Oncol 142:1629-1640, 2016 (PMID: 27166967)
- 10) Reiji Kojima, **Masahiko Ando**, Takashi Kawamura, Kenji Wakai, Kazuyo Tsushita, and Akiko Tamakoshi. Association between falls and depressive symptoms or visual impairment among Japanese young-old adults. Geriatr Gerontol Int 16:384-391, 2016 (PMID: 25907646)

2. 学会発表

平成 26 年度

- 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

平成27年度

- 1) 深田伸二、藤城健、川端康次、北川雄一 第77回日本臨床外科学会 パネルディスカッション02 高齢化時代の手術と周術期管理：高齢者における周術期管理 特に術後せん妄について 2015/11/26 福岡
*上記内容につき、Medical Tribune 2015年12月24,31日 vol.48,No52,53：「第77回日本臨床外科学会総会」記事にて掲載
- 2) 西原恵司、佐竹昭介、平野 優、山田洋介、川嶋修司、遠藤英俊、荒井秀典、藤城 健、北川雄一、川端康次、深田伸二：手術治療を受ける高齢者に対する、基本チェックリスト（KCL）の有用性：術後経過・予後の予測可能性の検証. 第2回日本サルコペニア・フレイル研究会研究発表会 2015年10月4日 東京
- 3) 樫山将士、石部敦士、秋山浩利他 第28回日本内視鏡外科学会 「高齢者大腸癌に対する開腹と腹腔鏡手術における術後QOLの検討」 2015.12 大阪
- 4) 秋山浩利、小坂隆司、遠藤 格他 第88回日本胃癌学会総会 「80歳以上の高齢者胃癌に対する外科治療の功罪」 2016.3 別府
- 5) 佐藤 圭、山口直孝、秋山浩利他 第77回日本臨床外科学会 「当院における高齢者食道癌患者に対する治療成績 超高齢者胃癌症例に対する外科治療の問題点と対策」 2015.11 福岡

平成28年度

- 1) 服部英幸、藤崎あかり、高道香織、水野伸枝、佐々木千佳子、大西瑞穂、高見雅代、植田郁恵、鷺見幸彦：高齢入院患者にみられる帰宅要求の類型化と対応 - 認知症サポートチームの経験から。第35回日本認知症学会、東京、2016/12/1
- 2) 西原恵司 佐竹昭介 平野優 山田洋介 川嶋修司 遠藤英俊 荒井秀典、藤城 健 北川雄一 川端康次 深田伸二 「手術治療を受ける高齢者に対する、基本チェックリスト（KCL）の有用性：術後経過・予後の予測可能性の検証」第58回日本老年医学会総会、2016年6月8日 金沢市
- 3) 秋山浩利 高齢者胃癌術後の合併症対策 第89回日本胃癌学会総会 2017.3. 広島
- 4) 南 裕太、秋山 浩利、遠藤 格ほか 「80歳以上の高齢者に対する高難度肝胆膵手術の検討」 第116回日本外科学会定期学術集会（平成28年4月 大阪市）
- 5) 宮本 洋、秋山 浩利、遠藤 格ほか 「超高齢者胃癌症例に対する腹腔鏡手術の有用性」 第78回日本臨床外科学会総会（平成28年11月 東京）

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