

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 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た。また、新しい介入薬 (メラトニン受容体アゴ

ニスト)を考慮するための、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、および、より年齢層を上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い、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

寺部 靖人 国立長寿医療研究センター 先端診療部医師

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

#### 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。さらに、新しい術後せん妄に対する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確認するための、術後せん妄と血中メラトニン濃度の関連性の研究、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。

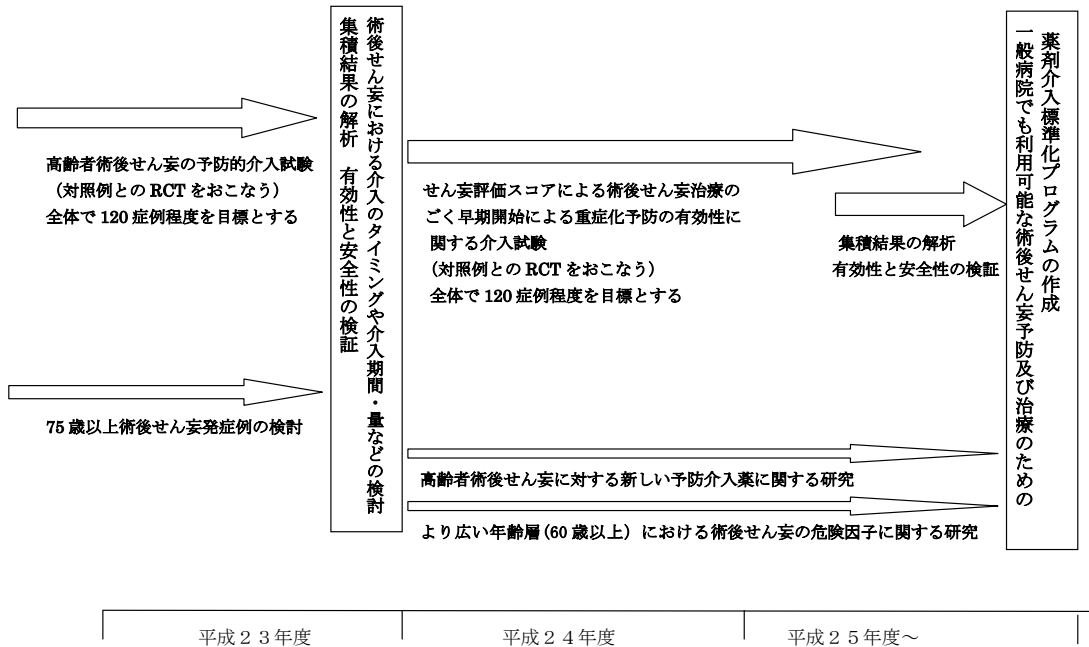
## B. 研究方法

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。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、まずこれを引き継ぎ、平成23年度中に目的症例数まで集積し、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する(詳細は下記)。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。

またメラトニン研究に関しては、65歳以上で食道亜全摘術、骨盤内臓全摘術などの腹腔内過大侵襲後に **Surgical ICU** へ入室予定を対象に計 60 名のメラトニン血中濃度測定を行い、せん妄発生との関係を見る。

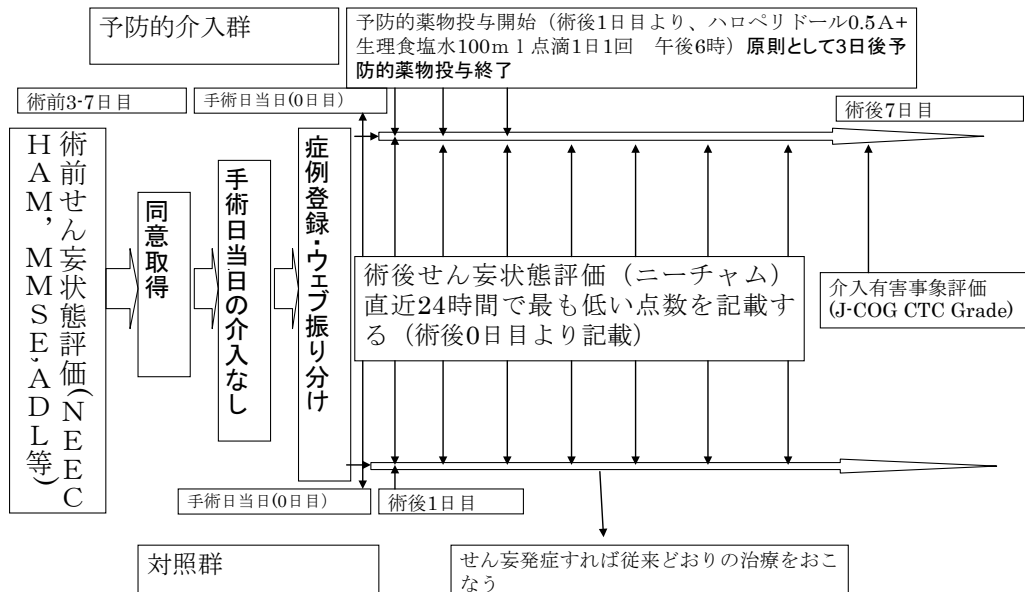
さらに、より年齢層を拡げた術後せん妄研究に関しては、70歳以上の腹部手術患者を対象として、その発生率と危険因子に関する検討を行う。

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



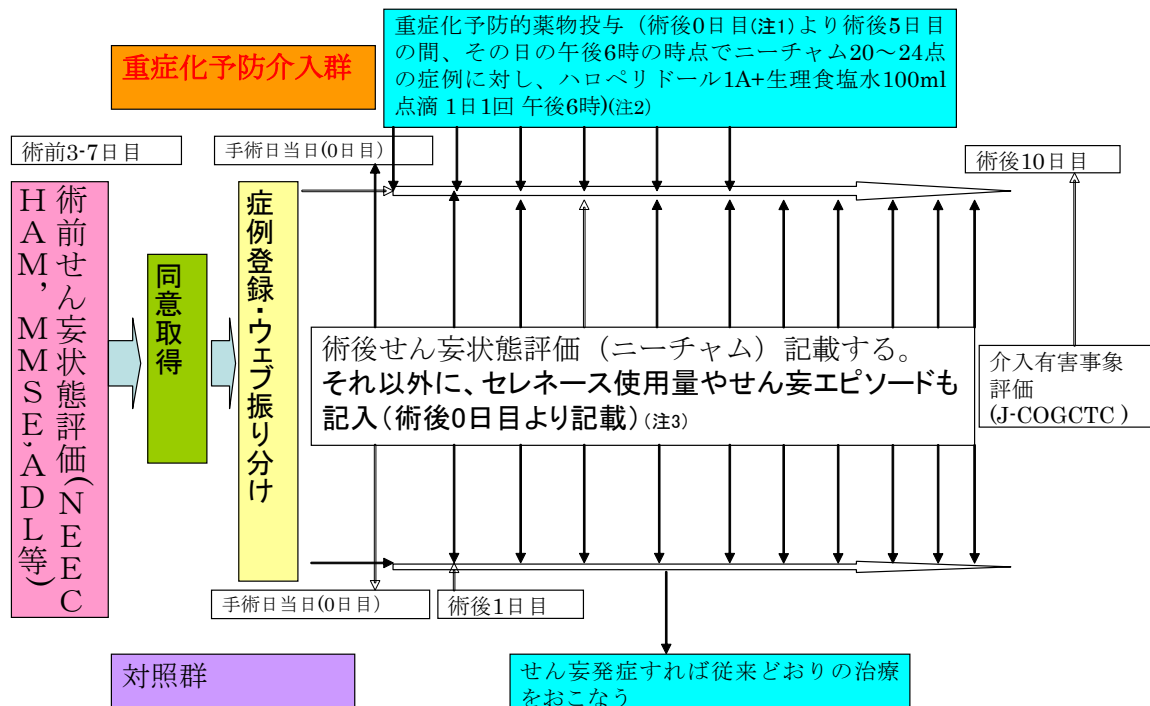
術後せん妄予防研究の詳細：平成23年度は、進行中の75歳以上高齢者手術患者に対するハロペリドール少量連日投与ランダム化比較試験を継承した。すなわち、75歳以上高齢者手術症例を術前評価後、年齢・性別・診療科別を割り付け調整因子とし、動的割り付けにて介入群と非介入群の2群に分け、介入群では、せん妄が発生しやすいとされる術後24時間を経た時点で、ハロペリドール0.5A (2.5mg) を1日1回午後6時に、原則として術後3日間点滴静注とした。術後せん妄はNEECHAMを用いて評価した。非介入群は予防投与を行わないが、介入群と同様にせん妄評価を行った。両群ともにせん妄発症 (NEECHAM20点未満) 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120例の集積後、その解析により、術後せん妄に対する薬剤予防的介入の有効性と安全性を検証する。

## 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：上記検討結果をふまえ、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に関する研究のプロトコールを作成する。国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認後、作成プロトコールに従い、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を開始する。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、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開始予定である。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

今年度は、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に関する研究を中心に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っていくこととした。現在、新プロトコルの作成は完了し、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ている。

また、新しい介入薬に関する血中メラトニンの研究は本研究に関するプロトコルを名古屋大学医学部生命倫理委員会に申請中である。また本研究開始前のパイロットスタディとして、既存の保存血（大量肝切除術および膵頭十二指腸切除術の周術期に採取した血液）を用いて血中メラトニン濃度を測定中である。

さらに、より年齢層を拡げた術後せん妄の危険因子に関する研究に関しても、上記集積解析結果をふまえ、研究計画を作成し、5月より症例登録を開始予定である。

### 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)-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)-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。

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。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。

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。安井らの過去の研究(Shigeta, Yasui et al, *Am J Surg* 182: 449-454, 2001)から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アゴニストの可能性を確認するために、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ているところである。

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、70歳まで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) 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

- 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、籾野健太郎、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