

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09372

研究課題名（和文）術後せん妄と周術期二酸化炭素管理の関連について

研究課題名（英文）The association between perioperative carbon dioxide management and postoperative delirium

研究代表者

鈴木 聡（Suzuki, Satoshi）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50444675

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、全身麻酔中の人工呼吸による二酸化炭素（CO₂）の管理と術後せん妄の発生の関連を明らかにすることである。当院で全身麻酔下に手術を受け、術後ICUに入室した成人患者さん2,695名のデータを解析したところ、術後せん妄は9.6%で発生し、術中の呼気中CO₂分圧（ETCO₂）が35mmHgを下回る低CO₂血症の発生と術後せん妄の発生に関連があることが分かった。この結果を受けて、術中の低CO₂血症発生予防のためにETCO₂の目標値を高め設定するプロトコールを導入することで、術後せん妄の発生を予防することが出来るかを検証する研究に着手している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後せん妄の発生は、患者さんの長期的な経過に悪影響を及ぼす可能性が報告されており、その予防・治療に関する研究が世界中で活発に行われている。本研究では、術中の低CO₂血症の発生と術後せん妄の発生に関連があることが明らかとなり、次のステップとして術中の低CO₂血症を予防するプロトコールの導入の効果を検討する介入研究を行うことの妥当性を示すことができた。次に計画している研究で、術中CO₂管理によって術後せん妄の発生を予防することができれば、患者さんの長期的な経過の改善や医療費の削減につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We conducted a single-center retrospective observational study to investigate the association between intraoperative respiratory management and postoperative delirium in 2,695 adult surgical ICU patients. We found intraoperative hypocapnia was independently associated with postoperative delirium. Our findings support the need for future clinical trial to investigate whether intraoperative targeted mild hypercapnia would reduce the incidence of postoperative delirium in patients undergoing general anesthesia.

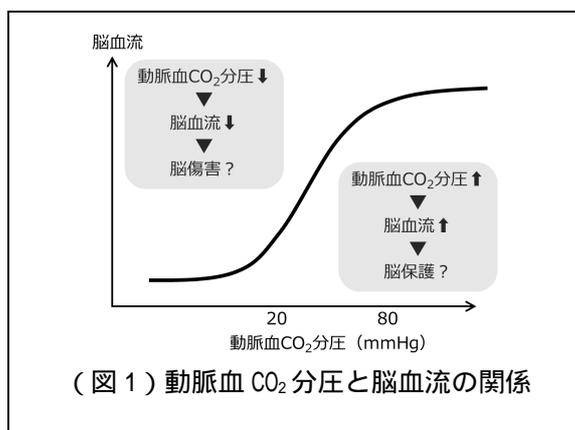
研究分野：麻酔・集中治療

キーワード：二酸化炭素 人工呼吸 せん妄 全身麻酔 周術期

1. 研究開始当初の背景

せん妄とは、急性に発症する脳傷害の臨床症状の一つであり、身体疾患や中毒によって引き起こされる急性かつ変動する意識障害や認知機能低下と定義される。その発症は、死亡率、入院期間延長、医療費増加、長期的な認知機能障害といった多くの問題に関連することが報告されており、予防・治療に関する研究が世界中で活発に行われている。

せん妄のリスク因子の一つとして、脳血流の低下が報告されている。動脈血二酸化炭素(CO₂)分圧は、脳血流の調節に重要な役割を担っており、20-80mmHgの間では脳血流と比例直線的に関連することが知られている(図1)。



実際に、心肺蘇生後患者における後ろ向き観察研究では、低 CO₂血症の発生が死亡率の増加や生存退院率の低下と関連がある一方で、軽度の高 CO₂血症は、神経学的な予後の改善と関連がある事が報告された[1]。この結果を受けて行われたランダム化比較試験において、軽度の高 CO₂値を目指す呼吸管理を行う群では、正常 CO₂値を目指す群と比較して、神経細胞の傷害を表すバイオマーカーである神経特異性エノラーゼ(Neuron-specific enolase : NSE)の低下がみられた[2]。

我々は、全身麻酔中の人工呼吸管理における酸素療法が、患者予後に及ぼす影響について注目し研究を行ってきた[3]。一方で、全身麻酔中は人工呼吸によって CO₂の管理も行われているが、術中 CO₂管理の実態や、術中 CO₂の異常が患者予後に及ぼす影響などは、いまだ解明されていないのが現状である。

そこで本研究では、研究課題の核心をなす学術的「問い」として、「手術中の軽度の高 CO₂値を目標とする呼吸管理が脳傷害を予防・軽減できるのか」を設定し、脳傷害の臨床症状の一つであるせん妄を題材として研究を行った。

2. 研究の目的

本研究はこうした学術的「問い」に答えるため、全身麻酔で人工呼吸管理が行われている患者を対象として、以下の2点の解明を目的とした。

- (1) 術中の低 CO₂血症、高 CO₂血症の発生状況を調査し、術後せん妄発生との関連を調査する。
- (2) 軽度の高 CO₂血症を目標とする術中呼吸管理が、バイオマーカー、せん妄の発生などに及ぼす影響を調査する。

3. 研究の方法

(1) 当院で2018年6月から2021年12月31日の間に全身麻酔下で手術を受け、術後ICUに入室した成人患者2,695名を対象とした後ろ向き観察研究を遂行した。主要評価項目は術後せん妄の発生とした。集中治療室情報システムの記録を使用し、術後5日以内にCAM-ICU陽性となった患者を術後せん妄ありとした。全身麻酔中の CO₂管理のデータとしては、自動麻酔記録装置に1分毎に記録された呼気中 CO₂(ETCO₂)のデータを使用し、術中 ETCO₂ < 35mmHg を低 CO₂血症、ETCO₂ > 45mmHg を高 CO₂血症と定義した。

(2)(1)の結果で術中低 CO₂血症と術後せん妄発生の関連が明らかになれば、全身麻酔患者に従来よりも CO₂の目標値を高く設定し軽度の高 CO₂血症を容認するプロトコルを導入し、従来の呼吸管理と比較して、神経傷害を表すバイオマーカーや術後せん妄発生に及ぼす影響を調査する介入研究を行う。

4. 研究成果

(1) 術後せん妄は258名(9.6%)で発生していた。低 CO₂血症は中央値67.5分[IQR, 20.5-157.5]、高 CO₂血症は0分[0-10.9]発生しており、低 CO₂血症は比較的長時間発生していることが分かった。術後せん妄あり群では無し群と比較して、術中の ETCO₂が35mmHgを下回る時間曲線上面積(AAC-ETCO₂ < 35)が有意に高値であった(中央値189 mmHg・分 [45-527] vs. 119 mmHg・分 [33-335], P < 0.01)。背景因子で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果、AAC-ETCO₂ < 35の50(mmHg・分)毎の調整オッズ比は1.02(95%CI 1.00-1.03, P=0.02)であった(表1)。

これは例えば、ETCO₂ 30mmHg が 10 分間発生すると、術後せん妄発生のオッズ比が 2%増加すること表している。

| | 調整オッズ比 (95%信頼区間) | P 値 |
|--|------------------|--------|
| 年齢 (歳) | 1.05 (1.04-1.06) | < 0.01 |
| 男性 | 0.98 (0.72-1.33) | 0.89 |
| ASA-PS 3 | 2.37 (1.77-3.17) | < 0.01 |
| 吸入麻酔 | 1.35 (0.89-2.05) | 0.16 |
| 緊急手術 | 3.38 (1.82-6.29) | < 0.01 |
| 手術部位 | | |
| 腹部内臓 | 0.67 (0.40-1.11) | 0.12 |
| 心臓・血管 | 0.24 (0.09-0.61) | < 0.01 |
| 頭頸部・咽喉部 | 1.36 (0.76-2.45) | 0.30 |
| 胸腔・縦隔 | 0.40 (0.23-0.72) | < 0.01 |
| 胸腔+腹部 | 1.08 (0.58-2.00) | 0.80 |
| 手術時間 (時間) | 1.15 (1.08-1.22) | < 0.01 |
| AAC-ETCO ₂ < 35 (50mmHg・分毎) | 1.02 (1.00-1.03) | 0.02 |

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status

(表 1) 術後せん妄発生に関する多変量ロジスティック回帰分析

以上より、術後せん妄や術中低 CO₂ 血症は比較的高率で発生しており、術中低 CO₂ 血症の時間や低下度の増加が術後せん妄発生の独立した関連因子であることが明らかになった。本研究の結果から、術中の低 CO₂ 血症予防のため、ETCO₂ の目標値を従来よりも少し高めに設定し、軽度の高 CO₂ 血症を容認するプロトコールを導入して、せん妄発生予防の効果を検討することの妥当性を示すことができた。

(2) 新型コロナウイルス感染症拡大に伴う研究活動の制限や手術制限によって、介入研究に大幅な遅れが生じていたが、最終年度には脳血流、神経炎症、せん妄発生に関連する 3 種類のバイオマーカーを選定し、ELISA による測定が可能な環境を整えた。現在、倫理委員会への申請の準備を進めている。

<引用文献>

1. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, et al.: Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. Resuscitation 2013;84:927-34.
2. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, et al.: Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). Resuscitation 2016;104:83-90.
3. Suzuki S, Mihara Y, Hikasa Y, et al.: Current Ventilator and Oxygen Management during General Anesthesia: A Multicenter, Cross-sectional Observational Study. Anesthesiology 2018;129:67-76.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 成谷俊輝、鈴木聡、森松博史 |
| 2. 発表標題 全身麻酔中の呼気終末二酸化炭素分圧と術後せん妄発生率の関係：単施設後ろ向き観察研究 |
| 3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|