

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19046

研究課題名（和文）バイオマーカーを活用した新規せん妄予測スコアの開発

研究課題名（英文）Development of a new delirium prediction score using biomarkers

研究代表者

佐久間 篤（SAKUMA, Atsushi）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90733759

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：せん妄の発症には、高齢、認知機能低下、飲酒歴、睡眠薬の使用といった患者背景に加え、抑うつや不眠などの精神症状、そして炎症反応、電解質異常といったバイオマーカーが複合的に影響する可能性が指摘されてきました。しかし、高齢化する日本社会において、臨床現場で活用しやすい複合的な指標は不足していました。本研究では、がんを持つ患者さんにご協力をお願いし、入院中に活動量計であるアクチグラフを装着してもらい、精神症状の評価を行い、せん妄を始めとした精神症状と関連する指標を探索的に検討しました。その結果、アクチグラフにより計測可能な活動量の減少が精神症状の発症と関連する可能性が明らかになりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体疾患の治療中にせん妄や精神症状（抑うつや不眠）を発症すると、予後が悪化したり、認知症を発症する危険性が高まることが指摘されてきました。リスクが高い方に重点的な支援を提供し予防することが理想ですが、高齢化が著しい本邦では大半の入院症例がハイリスクに該当してしまうため、真にケアを要する患者が識別可能な客観的指標が求められてきました。本研究により、活動量計であるアクチグラフで計測可能な日中の活動量の低下が、せん妄リスクを高める抑うつ発症と関連する可能性が示唆されました。入院後に低下しやすい活動量の低下を予防することが精神症状を改善し、せん妄や身体疾患の予後改善に関連する可能性が示されました。

研究成果の概要（英文）：It has been pointed out that the development of delirium may be influenced by a combination of patient background factors such as advanced age, cognitive decline, history of alcohol consumption, and use of sleeping pills, as well as psychiatric symptoms such as depression and insomnia, and biomarkers such as inflammatory response and electrolyte abnormalities. However, in the aging Japanese society, there is a lack of composite indicators that can be easily utilized in clinical practice. In this study, we asked patients with cancer to wear an activity meter, the ACTIGRAPH, during hospitalization to assess their psychiatric symptoms and to explore indicators associated with psychiatric symptoms, including delirium. The results revealed that a decrease in the amount of activity that can be measured by the actigraph may be associated with the onset of psychiatric symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：せん妄 バイオマーカー 抑うつ 不眠

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

せん妄は身体疾患の増悪により生じる急性の意識障害であり、転倒転落やドレーン抜去、徘徊といったインシデントを引き起こし、死亡率の上昇、予後の悪化、医療事故の増加、医療者の疲弊につながる重大な病態である (Inouye et al., 2006)。米国における経済的損失は年間 \$ 150 billion (15 兆円) と巨額であり (Leslie et al., 2011)、本邦でも莫大と推定される。

せん妄はコモンディージーズであり一般病棟で 10-50%、ICU や救命センターではさらに高率に認められるが、診断も治療もされない場合が多い (Rice et al., 2011)。本邦でも高齢化でせん妄が増加し対策が求められているが、対策が十分に普及していない現状がある。

せん妄対策ではハイリスク者を同定し、入院を通じて包括的ケアを継続することが重要である (Hayhurst et al., 2016)。本邦でも包括的なせん妄対策プログラムが開発され、有効性が示唆されている (Ogawa et al., 2018)。しかし、現状のせん妄対策は、例えば高齢 (65 か 70 歳以上) という患者背景だけでもハイリスクに該当する。また、対策が総花的であり、せん妄対策には多大なマンパワーを要する。既に多忙な本邦の臨床現場で実践し継続するには難しい面が大きかった。

せん妄の発症には、高齢、認知機能低下、飲酒歴、睡眠薬の使用といった患者背景に加え、炎症反応、電解質異常、心肺/脳機能低下、活動量や睡眠時間などバイオマーカーや客観的指標で示される多様な状況が複合的に影響するが (Inouye et al., 2014) その発症機序はいまだ解明されていない。高感度なハイリスク評価には、患者背景と多様な客観的指標を組み合わせる必要があるが、現状は入院時の患者背景のみから対象者を抽出し、その他のバイオマーカーや客観的指標を活用できていない。

### 2. 研究の目的

従来 of 患者背景を中心としたせん妄ハイリスク評価では、慢性的な人手不足が続く臨床現場で効率的にせん妄ハイリスク患者へ予防的ケアを実施することが容易ではなかった。この課題を解決するため、日常臨床の範囲内で取得することが可能な客観的指標を活用し、せん妄のハイリスク評価の精度を高めることが本研究の目的である。また、せん妄のリスクとなる抑うつや不眠などの精神症状の発症と客観的指標の関連を探索することにより、より高感度にせん妄をはじめとした精神症状の発症を予測できる指標の開発に貢献する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 文献的レビュー

目的達成の前段階として、入院中のがん患者の活動量とせん妄の関連に着目した。入院中のがん患者はせん妄を呈しやすく、非薬物的介入として The Hospital Elder Life Program (HELP) に代表される多因子介入プログラムが重要とされる。プログラムの構成要素の 1 つに早期からの離床およびリハビリテーションが含まれるが、具体的な介入内容は歩行訓練あるいは可動域訓練に留まる。リハビリテーションを実施する際にどの程度の身体活動量がせん妄予防に必要なか判然としない。このため、入院中のがん患者におけるせん妄と身体活動量について現在までに明らかになっている概要を把握するため文献的レビューを実施した。

論文検索には PubMed、SCOPUS、医中誌、JDreamIII を用いた。選択基準は入院中の成人がん患者を対象としており、せん妄と身体活動量の強度に関し調査・介入した原著論文とした。検索語：“cancer” AND “delirium” AND “physical activity” / 「がん」AND「せん妄」AND「身体活動量」とした。

#### (2) 症例研究

当院腫瘍内科で入院加療を実施するがん患者を対象に、基本属性 (年齢・性別・居住状況・婚姻状況・就労状況・経済的不安・教育歴) と精神症状 (抑うつ: Patient Health Questionnaire-9 (以下 PHQ-9)・不安: Hospital Anxiety and Depression Scale (以下 HADS)・不眠: the Pittsburgh Sleep Quality Index (以下 PSQI) および Insomnia Severity Index (以下 ISI-J))、QOL 尺度 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (以下 EORTC QLQ))、基本的 ADL 尺度 (Barthel Index)、身体活動量 (International Physical Activity Questionnaire (以下 IPAQ) short version) 等を調査した。さらに、入院治療中にアクチグラフを装着し、その間の活動量および睡眠時間を測定し、さらに、精神科医によるせん妄評価を行った。これらをもとに、せん妄や精神症状の発症に関わる指標を機械学習を用いて探索した。

## 4. 研究成果

### (1) 文献的レビュー

【結果】重複を除き 83 件の論文がスクリーニングの対象となった。抽出の結果、5 件の論文が抽出された。

著者	国	対象者数	疾患	セッティング	研究デザイン	せん妄評価	活動量評価	結果
Ramírez-Martín et al. (2022)	スペイン	74	大腸がん	周術期	介入	DSM5	他者評価 (CGA)	GCA2-のフレイル患者は入院中のせん妄発症率高
Yanagisawa (2022)	日本	178	消化器がん	周術期	観察	Short CAM	質問紙 (IPAQ)	術前の低 PA は POD の独立した予測因子であった
Kim et al. (2022)	韓国	196	大腸がん	周術期	観察	CAM-ICU	他者評価 (ECOG)	POD のリスク要因は低 PA 感染、低栄養であった
Tang et al. (2021)	米国	77	食道がん	周術期	観察	-	質問紙	握力 40kg 以上の患者はせん妄発症率低
Hsu et al. (2020)	米国	54	全がん	ICU	観察	CAM-ICU	他者評価	CAM 陽性患者は PT/OT 活動の頻度低

【考察】文献的レビューの結果、入院中のがん患者において、身体活動量低下はせん妄と関連する可能性が示唆された。近年高齢者で術前の認知機能リハビリテーションが術後せん妄の発症を抑制したという RCT も報告されており、今後、せん妄予防に必要なリハビリテーションの内容や身体活動量に関する更なる調査・研究を実施することが重要と考えられた。

### (2) 症例研究

#### 活動量を用いた抑うつリスクの評価とリスク因子の検討

【解析対象】2021 年 10 月から 2022 年 9 月の間、当院腫瘍内科を初診後 1 ヶ月以内に入院し、研究参加の同意を得られ、データに欠損のない 28 名のがん患者を対象とした。入院から退院まで活動量計 (Actigraph wGT3X-BT) を連続して装着し活動量を測定した。抑うつ評価尺度である Patient Health Questionnaire の 10 点をカットオフ値としたうつ症状の有無を正解ラベルとした。活動量計より得られた 27 個の評価項目に、既知の抑うつリスク因子である年齢を加えた 28 個の特徴量に対して、複数のアルゴリズムを用いて予測性能の評価を行った。

【結果】特徴量選択としてランダムフォレストを用い説明変数の重要度を評価した。閾値 0.05 以上の重要な特徴量は、1) Average kcals per hour、2) Light、3) Steps Max Counts、4) METs、5) Vector Magnitude Average Counts の 5 つであった。ランダムフォレストによる正解率は 42.9%、F 値 0 と予測性能は不良であった。このため、より適切な説明変数を探索するため、線形判別分析を用いデータ圧縮を行った。結果、変換された 1 次元のデータセットを用いたロジスティック回帰の分類器の正解率は 57.1%、F 値 40.0 と予測精度が向上した。

#### 化学療法中の身体活動量の維持と QOL の経時的変化の関係について

【解析対象】東北大学病院腫瘍内科の化学療法実施患者に QOL { EORTC QLQ-C30 ( the European Organization for Research and Treatment of Cancer core questionnaire QLQ-C30 ) } や PA { IPAQ ( International Physical Activity Questionnaire short version ) } を評価。初診時をベースラインとし、4、8 週後のいずれかまたは両方に回答した 30 名を解析対象とした。QOL の各項目、PA ( METs-minutes/week ) の 4、8 週後のスコアは平均値を算出し、PA は 600METs/週以上を維持しているか否かを群分けした。反復測定分散分析を用いて、QOL の各ドメインスコアの経時的変化量を PA の 2 群間で比較した。

#### 【結果】

PA 維持群は 12 名 ( 男性 10 名、年齢 68.50 ± 9.04 )、非維持群は 18 名 ( 男性 14 名、年齢 59.83

±12.19)であった。EORTC QLQ-C30 の身体機能 {F(1,28)=14.7, p<0.001}、倦怠感 {F(1,28)=7.95, p=0.009}、疼痛 {F(1,28)=8.09, p=0.008}、食欲不振 {F(1,28)=11.78, p=0.002}はPA維持の主効果が認められ、悪心・嘔吐 {F(1,28)=4.71, p=0.04}はPA維持と経時的変化の交互作用が認められた。

【考察】本研究の開始予定時期から新型コロナウイルスの世界的流行がはじまり、病院環境では必要最低限の診療以外の行為が著しく困難となり、症例研究には大幅な遅延が生じた。このためせん妄の予測精度を向上させるために必要な症例数を十分に集積することが困難だった。しかしながら、集積可能だった範囲の症例を整理し、せん妄に関連する抑うつや活動量、QOLに関する解析を実施できたことは、今後研究を継続し発展させる上で重要な意義があったと考えられる。感染症流行下でも臨床研究を実施するための方策を研究者間で共有し、タブレット等を駆使して効率的にデータを収集することなども、間接的ではあるが、今後につながる成果と考えられた。

活動量を用いた抑うつリスクの評価とリスク因子の検討では、解析に機械学習を使用した。データ量が膨大な客観的指標を有効活用することができ、今後の研究に資する重要な成果であると考えられた。

化学療法中の身体活動量の維持とQOLの経時的変化の関係については、PAを維持することは身体機能、倦怠感、疼痛、食欲不振、悪心・嘔吐に効果があり、患者の将来的なQOL向上に有益であるという示唆が得られた。せん妄や精神症状の発症は入院期間中のみならず、その後のQOL低下にもつながるため、患者の包括的利益を見据え、せん妄対策を検討する必要性が考えられ、同じく今後の研究に向けた重要な示唆が得られた。

今後は今回集積した症例をもとに、さらに大規模な症例集積を実施することにより、臨床現場で実用可能な高精度なせん妄予測スコアの開発を継続する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐久間篤	4. 巻 103
2. 論文標題 がん患者の精神的な苦痛の緩和 せん妄の治療 せん妄を生じにくい薬剤調整と抗精神病薬の使用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 治療	6. 最初と最後の頁 1294-1298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐久間篤	4. 巻 33
2. 論文標題 被災地の総合病院で精神科リエゾンが災害直後・急性期に担う役割 東日本大震災における宮城県の災害拠点病院の経験	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 総合病院精神医学	6. 最初と最後の頁 136-141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐久間篤、鴫田百合子、内海裕介、八木橋真央、宮川乃理子、工藤大介、中川敦寛、富田博秋	4. 巻 23
2. 論文標題 救急医療と精神科との連携 東北大学病院精神科リエゾンチームの活動	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科救急	6. 最初と最後の頁 39～42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内海裕介、五十嵐江美、佐久間 篤、富田 博秋
2. 発表標題 化学療法中のがん患者へのウェアラブルデバイス活用の試み
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内海裕介、五十嵐江美、佐久間 篤、鴫田百合子、富田 博秋
2. 発表標題 入院化学療法中のがん患者の抑うつ、不安、せん妄症状とウェアラブルデバイスによる身体活動量との関連
3. 学会等名 第35回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐久間篤、内海裕介、鴫田百合子、五十嵐 江美、鈴木美野里、浅黄優、辻本悠郁子、落合康、三木俊、中川敦寛、中里信和、富田博秋
2. 発表標題 精神科リエゾンでの簡易脳波計 東北大学病院オープンベッドラボ(OBL)での試用
3. 学会等名 第35回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐江美、内海裕介、鴫田 百合子、佐久間 篤、富田 博秋
2. 発表標題 入院中のがん患者における身体活動量とせん妄：文献的レビューに基づく考察
3. 学会等名 第35回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内海裕介、白倉瞳、瀬戸萌、佐久間篤、國井泰人、富田博秋
2. 発表標題 運動処方(FITT)の観点からみる健康意識を伴った歩行のあり方と精神的健康の関連
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐江美, 佐久間篤, 和田努, 佐藤博俊, 富田博秋
2. 発表標題 がん終末期において薬物動態に配慮を要した統合失調症の2例
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐久間篤
2. 発表標題 新型コロナウイルスが社会と 医療者のメンタルヘルスに及ぼす影響
3. 学会等名 第33回総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐久間篤, 内海裕介, 白倉瞳, 五十嵐江美, 田坂有香, 高橋雄太, 菊地紗耶, 本多奈美, 國井泰人, 富田博秋
2. 発表標題 災害医療に従事した病院職員に対するメンタルヘルス支援 - 縦断調査からみえてきた課題 -
3. 学会等名 第33回総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------