

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18591983

研究課題名 (和文) ICU 入室患者に対するせん妄の新しい診断法の有用性と危険因子

研究課題名 (英文) Efficacy of the new diagnostic method for delirium in the ICU patients and risk factors for delirium.

研究代表者

鶴田 良介 (TSURUTA RYOSUKE)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30263768

研究成果の概要：

ICU でのせん妄評価を the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) 日本語版を用いて行った。ICU でのせん妄発症頻度とそのせん妄発症に人工呼吸器と鎮静薬の使用が深く関与していることを明らかにした。また炎症のマーカーである血清 C-反応性蛋白 (CRP)、血漿抗コリン活性 (PAA) がせん妄発症のメカニズムに関与していることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,000,000	0	2,000,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	450,000	3,950,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), 血清 C-反応性蛋白, 血漿抗コリン活性, 人工呼吸, 鎮静薬

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では、ICU におけるせん妄を適切なツールを用いて評価するシステムがなかった。すなわち、せん妄を主観的に判断してきたため、「不穏」をせん妄ととらえることが多かった。また、これにより 2 種類のせん妄、活発型と不活発型のせん妄を論じることも少なく、主観的評価では不活発型せん妄をとらえることはできなかった。このように ICU でのせん妄は過小評価されてきた。

一方で、せん妄のメカニズムについての研究が進んできている。神経伝達物質のうち、

ドパミンとアセチルコリンの 2 つが有力で、ドパミンの過剰とアセチルコリンの抑制がいわれている。また、サイトカインの関与もいわれてきている。

せん妄の診断を見直す必要性とせん妄を全身性炎症反応症候群の中樞神経系への一部分症ととらえる傾向が試されている。

## 2. 研究の目的

CAM-ICU 日本語版を用いて ICU でのせん妄発症状況を調査する。また、せん妄発症に影響している因子、関連している血液マーカーを追跡する。

### 3. 研究の方法

山口大学医学部臨床試験支援センターの承認を得た後に行い、(1)に関しては患者ないし患者の家族から書面で同意書を取得した。

#### (1) せん妄発症に関連する血液マーカーの研究

2005年4月1日～2007年7月31日に山口大学医学部附属病院先進救急医療センターに3日以上入室が予想された患者のうち、18歳以下、遷延性意識障害、認知症、精神疾患、精神発達障害、神経筋疾患、抗精神薬またはモルヒネを投与中の患者を除外した。

人工呼吸患者に対して抜管24～2時間前(Day 0)、抜管後24時間以内(Day 1)～Day 5、非人工呼吸患者に対して入室日(Day 1)～Day 5までCAM-ICU日本語版を用いてせん妄評価を1日1回行った。採血はDay 0とDay 1に行った。観察期間中にせん妄を発症した群をせん妄群、そうでない群を非せん妄群とした。2群間で血清C-反応性蛋白(CRP)、血漿抗コリン活性(PAA)を比較した。

#### (2) ICUでのせん妄発症頻度とそれに関わる因子

2008年4月1日～6月30日に山口大学医学部附属病院先進救急医療センターに入室した患者のうち、18歳以下、遷延性意識障害、脳神経外科、認知症、精神疾患、精神発達障害、神経筋疾患の患者を除外した。ICUの全入室期間中1日1回CAM-ICU日本語版を用いてせん妄評価を行った。1回でもせん妄を発症した群をせん妄群、発症しなかった群を非せん妄群とした。

### 4. 研究成果

#### (1) せん妄発症に関連する血液マーカーの研究

せん妄群13例、非せん妄群19例であった。血清CRP値は $11.6 \pm 6.2$ ,  $6.7 \pm 7.8$  mg/dlと有意にせん妄群が高かった( $p=0.02$ )。また、PAAは $5.8 \pm 3.5$ ,  $2.9 \pm 2.4$  pmol/mlと有意にせん妄群が高かった( $p=0.005$ )。

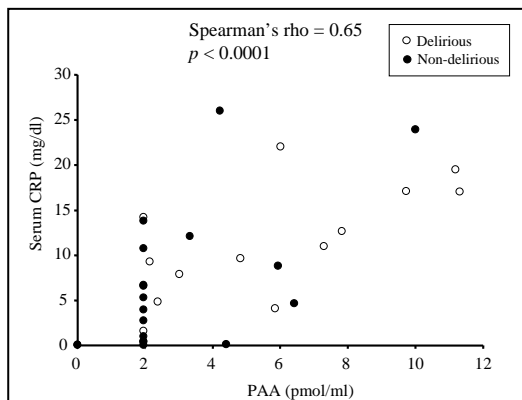


図1 血清CRPとPAAの相関関係

図1に示すように、血清CRPとPAAは良好な相関関係を認めた。

#### (2) ICUでのせん妄発症頻度とそれに関わる因子

エントリー期間中172人がICUに入室したが、106例がエントリーした。しかし、1例に入室全からの認知症、2例に昏睡を認め103例が解析対象となった(図2)。

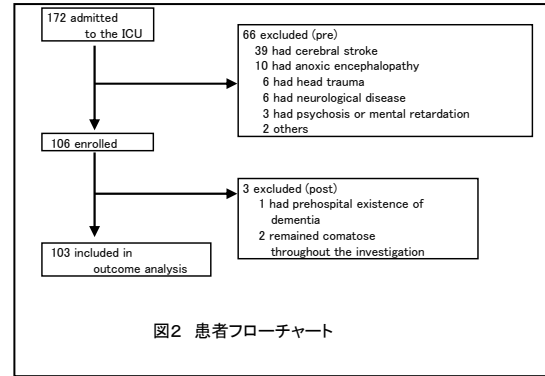


図2 患者フローチャート

そのうちせん妄群21例、非せん妄群82例で2群間の比較を表1に示す。

表1: せん妄の有無と患者背景

	Never delirium (82)	Ever delirium (21)
Age (yrs)	64 ± 19	70 ± 17
Gender (M:F)	51:31	13:8
LOIS (days)	6 ± 4	17 ± 11*
APACHEII	11 ± 6	17 ± 7*
Use of MV, n	4	13*
Length of MV (days)	0 (0-0)	4 (0-12)
maxCRP (mg/dl)	2.4 (0.7-9.4)	14.6 (10.1-23.2)*

LOIS, length of ICU stay; MV, mechanical ventilation; maxCRP, maximum serum C-reactive protein during ICU stay. \* $p<0.001$

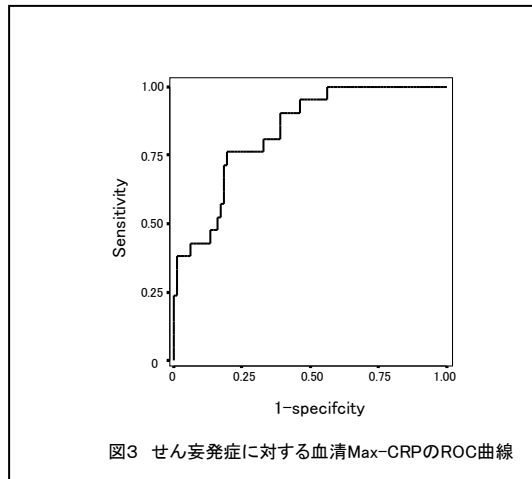
多変量解析の結果、人工呼吸器の使用が危険率(OR)26.79で、入室期間中の最高CRP値が1 mg/dl上昇するごとに1.1倍のORで、独立したせん妄危険因子であった(表2)。

表2 せん妄発症の独立危険因子

Variables	OR (95%CI)	p Value
Use of MV	26.79 (4.85-147.94)	<0.002
Serum max-CRP (mg/dl)	1.10 (1.01-1.19)	0.034
Age	1.03 (0.99-1.08)	0.156
APACHE II score	1.08 (0.96-1.22)	0.214
Coexistence of infection	1.35 (0.28-6.42)	0.711

MV, mechanical ventilator; CRP, C-reactive protein. (n = 103)

ICU入室中の血清CRPの最高値(Max-CRP)のReceiving operating characteristics(ROC)曲線をせん妄発症に対して作成した(図3)。曲線下面積は0.836で、Max-CRPのカットオフ値(mg/dl)10.0, 11.0, 12.0の時の感度と特異度はそれぞれ0.762と0.768, 0.762と0.805, 0.714と0.805であった。



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① 鶴田良介. 同じ土俵の上で: 「deliriumとせん妄は同じとは限らない」. 日集中医誌 16: 103-104, 2009 (査読あり).
- ② 鶴田良介. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛とせん妄評価の今日的考え方. 看護技術 55: 10-15, 2009 (査読なし).
- ③ Tsuruta R, Girard TD, Ely EW, Fujimoto K, Ono T, Tanaka R, Oda Y, Kasaoka S, Maekawa T. Associations between markers of inflammation and cholinergic blockade and delirium in Intensive Care Unit patients: a pilot study. Bull Yamaguchi Med School 55: 35-42, 2008 (査読あり).
- ④ 鶴田良介. せん妄(精神興奮状態を含む). 救急・集中治療 20: 493-500, 2008 (査読なし).
- ⑤ 鶴田良介. ICUにおけるせん妄評価法(CAM-ICU). 日集中医誌 14: 229-230, 2007 (査読あり).
- ⑥ 忽那賢志, 鶴田良介, 前川剛志. 敗血症性脳症. 救急医学 31: 1314-1320, 2007 (査読なし).
- ⑦ 妙中信之, 行岡秀和, 足羽孝子, 鶴田良介, 磨田裕, 長谷川隆一, 氏家良人. 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. 人工呼吸 24: 146-167, 2007 (査読なし).

[学会発表] (計11件)

- ① Nakahara T, Tsuruta R, Miyauchi T, Kutsuna K, Ogino Y, Yamamoto T, Kawamura Y, Kasaoka S, Maekawa T. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients in Japan. Society of Critical Care Medicine's 38<sup>th</sup> Critical Care Congress (Nashville, TN, U.S.A.) 2009, Feb 4
- ② 鶴田良介, 新谷歩, 金田浩太郎, 笠岡俊志, 前川剛志. 米国せん妄評価の現場から. 第36回日本集中治療医学会学術集会(大阪)2009年2月28日
- ③ 鶴田良介. ICUにおける鎮静法の今日的考え方 - 「人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン」を踏まえて -. 第27回日本蘇生学会(長崎)2008年10月11日
- ④ 鶴田良介, 宮内崇, 前川剛志. 海外でのせん妄スタディの成果と日本の今後. 第30回日本呼吸療法医学会(松本)2008年7月5日
- ⑤ 鶴田良介. 人工呼吸中の鎮静はどうする? 第30回日本呼吸療法医学会(松本)2008年7月4日
- ⑥ Tsuruta R, Miyauchi T, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Inoue T, Kasaoka S, Maekawa T. Plasma biomarkers for delirium in mechanically ventilated patients. The 8<sup>th</sup> Joint Scientific Congress of the KSCCM and JSICM symposium (Tokyo) 2008 Feb 15
- ⑦ 鶴田良介. より良い鎮静と鎮痛を目指して - 最近の海外の傾向から見えてくるもの -. 第35回日本集中治療医学会学術集会(東京)2008年2月15日
- ⑧ 鶴田良介, 藤本憲史, 金子唯, 金田浩太郎, 小田泰崇, 井上健, 笠岡俊志, 前川剛志. 高度救命救急センターにおけるせん妄発症の病態解明への取り組み. 第35回日本救急医学会総会(大阪)2007年10月16日
- ⑨ 鶴田良介. 人工呼吸中の鎮静ガイドラインの作成 - 鎮静評価 -. 第29回日本呼吸療法医学会(岡山)2007年7月7日
- ⑩ 鶴田良介. 人工呼吸中の鎮静. 第29回日本呼吸療法医学会(岡山)2007年7月6日
- ⑪ 鶴田良介, 藤本憲史, 金田浩太郎, 小田泰崇, 井上健, 笠岡俊志, 前川剛志. 日本版CAM-ICUを用いたICUでのせん妄評価の取り組みと将来への可能性. 第34回日本集中治療医学会学術集会(神戸)2007年3月3日

〔図書〕(計2件)

- ① 鎮静・鎮痛管理 Q&A - 日本呼吸療法学会のガイドラインを踏まえて -, 布宮伸, 鶴田良介編集, 総合医学社, 東京, 2009.
- ② 鶴田良介. 人工呼吸中の鎮静・鎮痛法とせん妄評価. エキスパートの呼吸管理, pp201-210, 中外医学社, 東京, 2008.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.icudelirium.org/delirium/training-pages/Japanese.pdf>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鶴田 良介 ( TSURUTA RYOSUKE )  
山口大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：30263768

### (2) 研究分担者

前川 剛志 ( MAEKAWA TSUYOSHI )  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：60034972

### (3) 連携研究者 なし