

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：20105

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10929

研究課題名（和文）日本における集中治療後症候群の実態とリスク因子の解明

研究課題名（英文）Symptom and Quality of Life after Intensive Care in Japan

研究代表者

卯野木 健（Takeshi, Unoki）

札幌市立大学・看護学部・教授

研究者番号：40465232

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：日本国内の12のICUで双方向コホート研究を実施した。ICUに3泊以上滞在し、その後1年間自宅で生活していた患者を対象とした。ICU退院1年後に患者を後方視的にスクリーニングし、PTSD、不安、うつ、QOLに関する調査票を含む郵送調査を毎月実施した。854人に郵送によるアンケート調査を行った。このうち778名から回答があり、PTSDの疑いのある有病率は6.0%、不安は16.6%であった。また、うつ病の有病率は28.1%であった。EQ-5D-Lスコアは、性・年齢をマッチさせた日本人集団と比較して、低い値であった。ICU患者の約3分の1が、ICU退院後1年間にメンタルヘルスの問題を抱えていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、未だ国民に広く知られているとは言い難い、集中治療後症候群（Post-Intensive Care Syndrome）の実態を調査した、現在までの日本では最も大規模な研究である。重要な知見としては、身体機能の低下のみならず、1/3の患者様が、退室から1年後もうつや不安といったメンタルヘルスの問題を抱えているということである。実態が明確になりつつあるため、今後は、これらのメカニズムの解明、予測システムの構築、地域におけるケアのあり方等を検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：An ambidirectional cohort study was conducted at 12 ICUs in Japan. Patients who stayed in the ICU for > 3 nights and were living at home for 1 year afterward were included. One year after ICU discharge, we retrospectively screened patients and performed a mail survey on a monthly basis, including the Impact of IER-S, HADS, and EQ-5D-L questionnaires. 854 patients were surveyed by mail. Of these, 778 patients responded (response rate = 91.1%). The data from 754 patients were analyzed. The prevalence of suspected PTSD, anxiety, and depression were 6.0%, 16.6%, and 28.1%, respectively. EQ-5D-L scores were lower in our participants than in the sex- and age-matched Japanese population. Unplanned admission was an independent risk factor for more severe PTSD, anxiety, and depressive symptoms. Approximately one-third of patients in the ICU population experienced mental health issues one year after ICU discharge. Unplanned admission was an independent predictor for more severe PTSD symptoms.

研究分野：クリティカルケア看護学

キーワード：集中治療 集中治療室 集中治療後症候群 メンタルヘルス PICS

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

ICU 生存者が、退院後にメンタルヘルス関連障害、認知・身体機能の低下、生活の質（QOL）の低下などいくつかの症状を経験することは広く認識されている。集中治療中および集中治療後のこれらの新たな障害または悪化した障害は、集中治療後症候群（PICS）と呼ばれる。特に、ICU 退室後の、メンタルヘルス障害は、受け入れられない転帰の認識と QOL の低下と関連している[1]。

ICU 退院後の PTSD などのメンタルヘルス上の問題の有病率はすでに数多くの報告があるが、これらの殆どは、欧州と米国で実施されたものである。日本を含むアジアでの状況はほとんど知られていない。メンタルヘルスの問題の有病率は国によって異なるため、様々な国や地域での発生率を調査することは価値がある。日本では、近年の単施設コホート研究において、Shima ら[2]は、ICU 退院後 3 ヶ月と 12 ヶ月に、ICU 退院後 12 ヶ月の PTSD の有病率は 20%であったと報告した。Kawakami ら[1]は、日本の 16 の ICU で患者 96 人を対象に、身体的・精神的 QOL への影響と 6 か月後の認知機能障害を報告している。しかし、PTSD、不安、うつ病の有病率は明らかにされていない。

我々の知る限り、ICU 退室患者における PTSD のメカニズムは十分に解明されていない。患者の記憶は、PTSD の発生要因のひとつと考えられている。多くの ICU 患者が、夢、悪夢、妄想、幻覚などの妄想的な記憶を持っており[3]、感情的な記憶が PTSD 発症に重要な役割を果たす可能性が示唆されている。しかしながら、多くの研究で、ICU 滞在後の PTSD 発症の危険因子を明らかにすることを試みているものの、予定外の入院などの入院形態が ICU 滞在後の PTSD 発症に果たす役割は、依然として不明である。

本研究では、多施設共同研究において、退院後 1 年経過した在宅で生活する ICU 生存者の PTSD、不安、うつなどのメンタルヘルスに関する問題の有病率および QOL を明らかにすることを目的とした。第二の目的は、メンタルヘルスの問題に関連する危険因子を探索することである。あった。ICU への予定外の入室は、ICU の一般的な患者集団における PTSD の重症度と正の関連があると仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本研究では、多施設共同研究において、退院後 1 年経過した在宅で生活する日本人 ICU 生存者の PTSD、不安、うつの有病率および QOL を明らかにすることを目的とした。プライマリーアウトカムは PTSD とした。第二の目的は、メンタルヘルスに関連するリスク因子を探索することであった。ICU への予定外の入室は、一般的な ICU 患者における PTSD、不安、うつ症状の重症度と関連すると仮説を立てた。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究デザインおよび設定

日本各地の病院にある計 12 施設で多施設共同双方向コホート研究を実施した。本研究は、2019 年 10 月から 2020 年 7 月にかけて実施した。ICU は、各施設の倫理的承認を得た後、順次参加した。

### (2) 参加者と募集方法

入院時のカルテをもとに 12 ヶ月前に ICU を退院した、連続した参加者を後方視的に登録し、現在の健康状態を郵送調査により調査した。包含基準は、ICU に 3 泊以上滞在し、ICU 退院後 1 年間自宅で生活している患者である。脳卒中などの中枢神経系機能に異常がある患者（画像診断に基づいて判断）は除外した。さらに、重度の認知障害、12 ヶ月以内の ICU 再入院、ICU 滞在中の他院への直接転院を有する患者を除外した。さらに、自記式質問票を記入できない患者、電話連絡が取れない患者、調査への参加を拒否した患者も除外した。

調査セットには、基本的な生活情報の他に、Impact of Event Scale-Revised (IES-R)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、EuroQOL-5 Dimension (EQ-5D-L) の質問票が含まれた。

### (3) 統計

サンプルサイズの計算は、ICU 生存者における PTSD の有病率が 19.8%であったという過去のメタ分析に基づいて行われた。95%信頼区間 (CI) を ±3%未満とした場合、701 件の回答が必要であった。また、多変量線形回帰モデルでは、従属変数の数を 10、Cohen の  $f^2$  を 0.025、有意

性を 0.05 としたとき、検出力 80%に達するには 658 件の回答が必要だと算出された。そこで、サンプルサイズを 700 件とした。  
アウトカムとしては、PTSD の診断ではなく、PTSD、不安、うつに関連する症状のスペクトラムに焦点をあてた。統計解析としては、一般化線形混合効果モデル (GLMM) を用いた。PTSD 症状については、先行文献と臨床経験に基づく概念モデルに従って共変数を予め選択した。  
すべての分析に両側有意性検定を用い、有意性は  $p < 0.05$  とした。解析は Stata 16.1 (StataCorp, College Station, TX) で行った。

#### 4. 研究成果

登録患者 854 名に調査票を送付した。このうち 75 名が無回答で、778 名が調査票を返送した (回収率=91.1%)。778 名のうち、21 名が参加を拒否し、4 名は調査票に不備があったため除外した。この 4 名は無回答者として扱った。その結果、754 名 (88.2%) のデータを解析した。IES-R では、754 人中 61 人 (8.1%) に欠損があった。IES-R の欠損値は、「ハーフルール」[4] を用いて補完した後、36 (4.8%) の欠損が残った；これらの欠損スコアは、多変量解析のために連鎖方程式による多重代入法で補完された。同様に、HADS については、66 人 (8.8%) の患者にデータの欠損があった；しかし、すべての HADS スコアは「ハーフルール」によって補完された。

調査に回答した患者と回答しなかった患者の年齢の中央値は、それぞれ 70.0 歳 (IQR = 61.0-78.0) および 70.0 歳 (IQR = 49.5-79.0) であった。APACHE II スコアの中央値はそれぞれ 14.0 (IQR = 10.0-20.0) および 14.0 (IQR = 6.0-17.0) であった。せん妄 (日数)、MV 日数、ICU LOS の中央値は、回答者と非回答者で有意な差はなかった。回答者と非回答者の間には、入院形態の割合を除き、有意な差はなかった。回答者では予定外の手術ではなく、予定手術が入院の理由となることがより多かった。

##### (1) PTSD 症状

IES-R の合計得点の中央値は 3 点 (IQR = 1-9) であった。PTSD が疑われる有病率 (IES-R 合計 24 点以上) は 6.0% (95%CI : 4.5-8.0) であった。

##### (2) 不安と抑うつ症状

HADS の不安スコアの中央値は 4 (IQR = 1.17-6.00)、不安の有病率は 16.6% (95%CI: 14.1-19.4) であった。HADS のうつ病スコアは 5 (IQR = 2-8)、うつ病の有病率は 28.1% (95%CI: 25.1-31.4) であった。

##### (3) リスク因子

IES-R の中央値は、待機手術と比較して予定外入院の方が高かった (4 [1-9] vs. 3 [1-8],  $p = .005$ 、それぞれ)。PTSD 症状の重症度と変数の関連について、GLMM を用いた結果では、予定外の入院 ( $\beta = 0.174$ , 95% CI: 0.017-0.330,  $p = .029$ )、精神科の既往 ( $\beta = 0.741$ , 95% CI: 0.276-1.204,  $p = .002$ )、および ICU でのせん妄 (日数) ( $\beta = 0.021$ , 95% CI: 0.007-0.086,  $p = .021$ ) は PTSD の重症度と関連する独立因子であった。

##### (4) QOL

QOL スコアの平均値 (標準偏差) は 0.79 (0.17)、健康状態の VAS は 73.0 (16.7) であった。本患者の QOL スコアの平均値は、20-29 歳女性を除き、年齢でマッチングした健康な一般の母集団よりやや低い値であった。

#### 結論

この研究の結果、全患者の約 3 分の 1 が ICU 退院後に心理的問題を経験していることが明らかになった。入院中のスクリーニング手続きと適切なフォローアップのシステムを開発する必要がある。さらに、予定外の ICU への入室は、PTSD、不安、うつ病の症状がより重くなることを予測させた。したがって、この集団はより注意深く観察し、慎重にフォローアップする必要がある。さらに、本研究の二次分析では、ICU 入室前に有職であった患者の約 1/4 が、退室から 1 年後には無職となっているという結論が得られており、復職に関してもその要因を明らかにするとともに、サポート体制の構築を考慮すべきである。

- of post-intensive care syndrome among Japanese intensive care unit patients: a prospective, multicenter, observational J-PICS study. *Crit Care*. 2021;25: 69.
2. Shima N, Miyamoto K, Shibata M, Nakashima T, Kaneko M, Shibata N, et al. Activities of daily living status and psychiatric symptoms after discharge from an intensive care unit: a single-center 12-month longitudinal prospective study. *Acute Med Surg*. 2020;7: e557.
  3. Yoshino Y, Unoki T, Sakuramoto H, Ouchi A, Hoshino H, Matsuishi Y, et al. Association between intensive care unit delirium and delusional memory after critical care in mechanically ventilated patients. *Nurs Open*. 2021;8: 1436-1443.
  4. Bell ML, Fairclough DL, Fiero MH, Butow PN. Handling missing items in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): a simulation study. *BMC Res Notes*. 2016;9: 479.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Unoki Takeshi, Sakuramoto Hideaki, Uemura Sakura, Tsujimoto Takahiro, Yamaguchi Takako, Shiba Yuko, Hino Mayumi, Kuribara Tomoki, Fukuda Yuko, Nagao Takumi, Kitayama Mio, Shirasaka Masako, Haruna Junpei, Sato Yosuke, Masuda Yoshiaki, on behalf of the SMAP-HoPe Study Project | 4. 巻<br>16             |
| 2. 論文標題<br>Prevalence of and risk factors for post-intensive care syndrome: Multicenter study of patients living at home after treatment in 12 Japanese intensive care units, SMAP-HoPe study  | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>e0252167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0252167   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-              |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Unoki Takeshi, Kitayama Mio, Sakuramoto Hideaki, Ouchi Akira, Kuribara Tomoki, Yamaguchi Takako, Uemura Sakura, Fukuda Yuko, Haruna Junpei, Tsujimoto Takahiro, Hino Mayumi, Shiba Yuko, Nagao Takumi, Shirasaka Masako, Sato Yosuke, Toyoshima Miki, Masuda Yoshiaki, on behalf of the SMAP-HoPe Study Project | 4. 巻<br>17             |
| 2. 論文標題<br>Employment status and its associated factors for patients 12 months after intensive care: Secondary analysis of the SMAP-HoPe study  | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE  | 6. 最初と最後の頁<br>e0263441 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0263441  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-              |

〔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<br>卯野木 健   |
| 2. 発表標題<br>ICU退室から1年後におけるPICSの実態とリスク因子に関する多施設共同研究: SMAP-HoPe Study |
| 3. 学会等名<br>第48回日本集中治療医学会学術集会                                       |
| 4. 発表年<br>2021年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                     | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 升田 好樹<br><br>(Masuda Yoshiki)<br><br>(10244328)     | 札幌医科大学・医学部・教授<br><br><br><br>(20101)      |    |
| 研究分担者 | 櫻本 秀明<br><br>(Sakuramoto Hideaki)<br><br>(20755590) | 茨城キリスト教大学・看護学部・准教授<br><br><br><br>(32101) |    |
| 研究分担者 | 井上 貴昭<br><br>(Inoue Yoshiaki)<br><br>(60379196)     | 筑波大学・医学医療系・教授<br><br><br><br>(12102)      |    |
| 研究分担者 | 宇都宮 明美<br><br>(Utsunomiya Akemi)<br><br>(80611251)  | 京都大学・医学研究科・准教授<br><br><br><br>(14301)     |    |

## 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 |
|---------|---------|
|         |         |