

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10782

研究課題名（和文）唾液バイオマーカーは術後せん妄の新たな予測因子となりうるか

研究課題名（英文）Can salivary biomarkers be a new predictor of postoperative delirium?

研究代表者

福家 愛（志村愛）（FUKE, Megumi）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・助教

研究者番号：10447740

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）：心臓血管外科手術では術後せん妄が多い。また心臓血管疾患では抑うつや不安症状の合併が多く、不安やストレスを抱えやすいことが推測される。術後せん妄と術前ストレスの関連を調べるため、術前に唾液アミラーゼの測定とGAD7を用いた不安評価を行った。研究に同意を得られた患者43人のうち、術後せん妄は17人に認められた。GAD7からは19人に術前に不安を認めた。術前唾液アミラーゼからストレスありと判定されたのは、アミラーゼ測定ができた40人のうち、20人であった。これらの因子や、その他の因子に関して、統計学的解析を行ったが、有意な関連を見出すことはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後せん妄は患者の生命予後を悪化する。心臓血管手術では術後せん妄の頻度が高く、高齢社会で患者が増え、医療費増大という社会問題にも影響する術後せん妄は予防、対策が急務である。本研究では心臓血管疾患とストレスの関係という精神的要因に着目し、唾液バイオマーカーで術前のストレス評価を行い、術後せん妄との関連を解明できれば、これまでの身体的要因を中心とした研究と異なり、新たな発見が得られるはずだった。今回調べた因子で新たな発見はなかったが、術前患者の多くが抱える不安やストレスを数値化できた。患者がストレス・不安を表出するとも限らず、可視化することで様々な対応がとれる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Postoperative delirium is common in cardiovascular surgery. In addition, cardiovascular disease is often complicated by depression and anxiety symptoms, and it is presumed that anxiety and stress are more likely to occur. In order to investigate the relationship between postoperative delirium and preoperative stress, salivary amylase was measured preoperatively and anxiety was assessed using GAD7. 17 of the 43 patients who consented to the study had postoperative delirium. 19 of the 43 patients who tested with GAD7 had preoperative anxiety. 20 of the 40 patients whom amylase measurement was available were judged to be stressed by preoperative salivary amylase. Statistical analyses were performed on these and other factors, but no significant association was found.

研究分野：心臓血管外科分野

キーワード：術後せん妄 唾液アミラーゼ 心臓血管手術

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術後せん妄は、集中治療室の長期滞在や人工呼吸器時間の延長などをきたし、術後回復に時間を要するため、患者の QOL や生命予後悪化をもたらす。昨今高齢社会で高齢の患者が増え、術後せん妄は増加傾向である。入院期間が延長すれば医療費の増大をきたし、社会問題ともなる。術後せん妄の発症機序の解明や効果的な予防、治療法の開発は急務である。

心臓血管手術では、術後せん妄の頻度は 3~57%と、他手術の 5~28%に比べ圧倒的に多いことが知られている。これまでも高齢者が多いという疾患の特性、また心臓血管外科特有の手術手技、術後の状態、術後管理などの身体的要因については、術後せん妄の危険因子として研究されてきた。

一方で、心臓血管疾患において抑うつ症状や不安症状の合併率が高いことは指摘されており、また心臓血管疾患にかかりやすい性格として、タイプ A やタイプ D が知られている。心臓血管手術はリスクの高い手術であり、これらの患者の性格的な背景を考慮すると、心臓血管手術前の患者には精神的負担 = ストレスがかかっている可能性がある。これまで精神的要因については、術前の抑うつと術後せん妄が関連しているという報告や、タイプ D の性格が術後せん妄を延長させるとの報告はあるが、ストレスを評価し、術後せん妄との関連を調べた研究はない。心臓血管疾患とストレスが関連するうつ病やタイプ A やタイプ D といった性格は切り離せない。また心臓血管手術のリスクの高さから、術前には少なからず精神的ストレスがあり、これらが術後せん妄と関連している可能性がある。ストレスを可視化し、術後せん妄との関連が判明すれば、ストレスに対して介入でき、術後せん妄の予防、予後改善につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では心臓血管疾患とストレスの関係という精神的要因に着目し、簡便に測定できる唾液中バイオマーカーで心臓血管手術術前のストレスの評価を行い、術後せん妄との関連を解明する。これまでの研究や報告は、身体的要因に関連するものが多く、評価が難しいとも考えられるストレスを唾液中バイオマーカーで測定し、可視化することで、心臓血管手術前におけるストレスを評価し、関連を調べる。

3. 研究の方法

対象：当科で手術を予定され、研究参加に同意を得られた 60 歳以上の患者

方法：

術前外来、手術前日に、唾液バイオマーカー分析装置 (SOMA CUBE Reader®)、ニプロ唾液アミラーゼモニターによる唾液測定と、Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) による不安評価を行う。なお唾液バイオマーカーの日内変動を考慮し、唾液採取は午前中に行う。

術後に Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) で術後せん妄の有無について評価する。

術後せん妄の有無と、唾液アミラーゼ・コルチゾール、術前の不安の関連を解析する。

現在術後せん妄リスクとされる年齢、既往歴、術後 ICU (HCU、EICU 含む) 入室の期間、輸血使用の有無、アルブミン値についても調べ、術後せん妄との関連を解析する。

4. 研究成果

本研究の参加に同意を得ることができたのは 57 名であった。

治療方針の変更や、期間内に手術が行われなかった症例などがあり、最終的に手術前日の唾液採取可能であったのは 43 名であった。

しかし唾液採取に関しては機器のエラー、唾液不足などから、Cube Reader とニプロの 2 機種両方で測定可能であったのは 34 名であった。

(1) せん妄の有無と各因子それぞれとの関連について

せん妄の有無と各因子の関連について解析を行った。せん妄については ICDSC で評価し、抜管後に 4 点以上を 1 回でも認めたと患者をせん妄ありとした。術前日の GAD7 評価にて、5 点以上を不安ありとした。ニプロ唾液アミラーゼモニターで、31KU/L 以上をストレスありと判定した。

唾液採取できた 43 名のうち、術後せん妄を認めたとしたのは 17 名 (39%)、手術前日に不安ありと判断されたのは 19 名 (44%) であった。またニプロアミラーゼモニターで測定できた 40 名のうち、手術前日にストレスありと判断されたのは 20 名 (50%) であった。実際に術後多くの患者が術後せん妄を認め、また術前患者の多くに不安、ストレスが認められることが判明した。

各因子それぞれについて²検定や、t 検定を用いて解析を行った。結果は以下のようになり、せん妄の有無に関して、各因子それぞれでは有意差をもって関連があるとしたのは年齢のみであった。

	せん妄あり群	せん妄なし群	P 値
n=43	n=17	n=26	
年齢(歳)	78.2 ± 6.1	72.4 ± 6.8	0.008
性別, 男性(名)	11	18	0.757
喫煙あり(名)	9	17	0.415
不安あり(名)	8	11	0.759
ICU/HCU 滞在期間(日)	5.1 ± 3.3	3.6 ± 1.6	0.105
出血量(ml)	1941.5 ± 1876.7	1248.2 ± 1105.1	0.194
輸血量(ml)	2232.9 ± 2193.0	1498.4 ± 1516.8	0.212
術後アルブミン値(g/dl)	2.95 ± 0.42	2.91 ± 0.36	0.749
n=40	n=15	n=25	
ストレスあり(名)	9	11	0.327

(2) 外来と手術前日での唾液中バイオマーカー、および不安の変化について
 外来は基本的に日常生活の中での行動であり、外来で測定した唾液バイオマーカーはコントロールになると考えた。手術が近くになるにつれ、不安・緊張が高まり、ストレスが増えていくことを予想した。ニプロアミラーゼモニターで唾液測定できた 40 例、GAD7 で不安評価をした 43 例の全体について、外来と手術前日の変化に関して、対応のある t 検定で評価を行ったところ、以下のようなになった(ニプロアミラーゼモニターで測定したアミラーゼを nAMY とした)。いずれも外来と手術前日で各数値に関しては有意な変化を認めなかったが、nAMY は 31KU/L 以上でストレスあり、GAD7 は 5 点以上で不安ありと判定することを考慮すると、手術前日の平均値は nAMY で 38.7KU/L、GAD7 で 5.02 点と、手術前日ではストレスや不安が高まっている傾向があると考えられた。

	外来 (平均値 ± 標準偏差)	手術前日 (平均値 ± 標準偏差)	P 値
nAMY (KU/L) (n=40)	30.9 ± 40.4	38.7 ± 38.2	0.33931
GAD7 (点) (n=43)	3.98 ± 4.50	5.02 ± 5.12	0.13104

せん妄あり群、せん妄なし群でそれぞれ唾液バイオマーカー、不安について、外来と手術前日で比較を行い、対応のある t 検定で解析を行った。
 結果は以下の表のようになり(Cube Reader で測定したアミラーゼを cAMY、コルチゾールを cCO とした)せん妄なし群の cAMY のみ、外来と手術前日で比較すると、有意差をもって減少が認められた。それ以外では有意な変化を認めなかった。

せん妄あり群

	外来 (平均値 ± 標準偏差)	手術前日 (平均値 ± 標準偏差)	P 値
cAMY (µg/ml) (n=14)	420.5 ± 293.4	378.5 ± 266.6	0.70649
cCo(nM) (n=15)	4.4 ± 2.3	5.04 ± 2.7	0.57247
nAMY(KU/L) (n=15)	35.5 ± 39.8	42.8 ± 28.1	0.61700
GAD7(点) (n=17)	4.4 ± 5.2	5.8 ± 5.1	0.20747

せん妄なし群

	外来 (平均値 ± 標準偏差)	手術前日 (平均値 ± 標準偏差)	P 値
cAMY (µg/ml) (n=24)	415.8 ± 283.0	258.9 ± 215.6	0.03585
cCo(nM) (n=25)	4.1 ± 2.3	5.5 ± 7.2	0.28486
nAMY(KU/L) (n=25)	30.8 ± 40.6	37.2 ± 42.4	0.42647
GAD7(点) (n=26)	3.7 ± 4.0	4.5 ± 5.1	0.37333

唾液採取に関して、外来では、2例で Cube Reader での唾液バイオマーカーの測定ができなかったのみであったが、手術前日では、唾液採取に時間を要する患者や、Cube Reader で5名、ニプロアミラーゼモニターで3名と測定できなかった患者が増加した。入院生活では、病院内の湿度、水分摂取量（制限はしていない）など、自宅の生活との変化もあり、唾液分泌自体に変化があった可能性がある。また、外来をコントロールとしたが、大学病院という大病院に初めて来院する患者、遠方から来る患者もおり、本当の意味でストレスのない日常（＝コントロール）にはなり得なかった可能性もある。

（3）各因子の多変量解析

Cube Reader、ニプロアミラーゼモニターの両者で唾液測定できた患者34名について、ロジスティック回帰分析を用いて各因子の多変量解析を行った。

結果は以下の通りで、いずれも術後せん妄の発症に関連は認められなかった。

	P 値	95%信頼区間	オッズ比
年齢（歳）	0.081571	-0.55 - 0.03	0.77062711
性別（女）	0.959582	-4.79 - 5.04	1.13561861
術前 cAMY（ $\mu\text{g/ml}$ ）	0.242746	-0.02 - 0.004	0.99391129
術前 nAMY（KU/L）	0.997177	-0.03 - 0.03	1.00005492
術前 GAD7(点)	0.954852	-0.36 - 0.38	1.01067998
喫煙歴	0.995011	-5.23 - 5.27	1.01688749
脳疾患の既往歴	0.264868	-1.32 - 4.80	5.70969759
ICU+HCU 滞在日数（日）	0.081141	-1.82 - 0.11	0.42523656
術中出血量（ml）	0.514533	-0.003 - 0.001	0.99918887
輸血量（ml）	0.459871	-0.001 - 0.002	1.00081877
術後アルブミン（g/dl）	0.64633	-4.68 - 7.54	4.17894873

（4）そもそもストレスとは

本研究では、術前のストレス＝手術に対する不安として考え、ストレス判定、および GAD7 による不安の評価を行った。

GAD7 結果より、術前日には 44% に不安を認めたと、ニプロアミラーゼモニター判定された術前日のストレスの有無と不安の有無の関連について² 検定を用いて解析したが、以下のように、両者に関連は認められなかった。

	ストレスあり（n=20）	ストレスなし（n=20）	P 値
不安あり	8	9	0.75

（5）考察

本研究では、精神的要因と術後せん妄の関連を調べるため、心臓血管疾患になりやすいという特性や、術前患者の心情を考慮し、不安という因子を上げ評価を行ったが、実際には不安以外にも入院生活での不快など、さまざまな心情があり、ストレスとなっていた可能性はある。当然ストレスも、精神的なものだけではなく、入院後の検査や入院生活での不具合などで、身体に対する負担もあったと考えられ、一概に評価するのは困難であった。

今回の研究については、研究に参加すること自体がストレスの要因にならないよう、検査を簡素化し、極力日常診療内で行えることを中心として、患者への負担を極力軽減したつもりであるが、結果への影響に関しては不明である。また病前性格については評価を行っていないため、今回研究対象になった患者に、タイプ A やタイプ D といったストレスを感じやすいと考えられる性格がどの程度含まれていたか不明であり、結果に影響した可能性はある。

また本研究は、緊急手術での評価は行っていない。緊急手術では一刻を争う場合が多く、術前の評価が十分に行えないため、対象には加えなかった。しかし、緊急手術の方が術後せん妄が多い印象もあり、手術侵襲度の違いもあるかもしれないが、動脈瘤破裂など、突然発症し、救命のために緊急手術が必要になるという状態では、精神的負担は相当大きくなると考えられ、予定手術だけではせん妄の要因が解明されない可能性もある。

結果的に、本研究からは、唾液バイオマーカーから推測される術前ストレスと術後せん妄の発症に関連は認められなかったが、簡単に測定できる唾液バイオマーカーは、ストレスの可視化には有用であると考えられた。またせん妄あるなしにかかわらず、術前にストレス、不安を抱えている患者は多く、術前患者への対応には配慮が必要であることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	和田 有子 (Wada Yuko) (30419410)	信州大学・学術研究院医学系・講師 (13601)	
研究分担者	瀬戸 達一郎 (Seto Tatsuichiro) (70362118)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	中村 敏範 (Nakamura Toshinori) (80755091)	信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教 (13601)	
研究分担者	篠山 大明 (Sasayama Daimei) (90447764)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	

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