

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591714

研究課題名(和文) 口腔癌患者の術後せん妄の発症予測に関する生物学的指標の探索

研究課題名(英文) Risk factors for postoperative delirium in patients with oral carcinoma

研究代表者

光安 博志 (Hiroshi, Mitsuyasu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00533176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌で手術を受ける患者46名を対象に、術後せん妄の発症および発症危険因子を調査した。その結果、せん妄発症は5名(せん妄群)、せん妄発症なし(なし群)は41名であり、発症率は11%であった。2群間で有意差を認めたものは、術前オピオイド使用(オッズ比19)、年齢(単位オッズ比(以下同)1.1)であった。術前の検査値で有意差を認めたものは、アルブミン(0.02)、BUN(1.36)、ヘモグロビン(0.44)、IL-6(1.30)であった。多変量解析の結果、術前のオピオイド使用の有無、IL-6、および術前アルブミンが有意な要因であり、せん妄発症の予測に有用な可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was carried out to determine risk factors for postoperative delirium in patients with oral carcinoma. We conducted a prospective cohort analysis of 46 patients who had undergone a head and neck surgery. Postoperative delirium occurred in 5 patients (11%). Logistic regression (LR) analysis using forward selection showed that preoperative opioid use (Odds Ratio (OR) 27.32, 95% Confidential Interval (CI) 1.97-1010.12) and IL-6 (OR 1.32, 95% CI 1.01-1.93) were significant risk factors. LR regression analysis using backward elimination showed that preoperative opioid use (OR 123.10, 95% CI 3.50-104512.78) and albumin (OR 0.001, 95% CI 0.000-0.350) were significant risk factors. These results suggest that preoperative opioid analgesic use, lower albumin and higher IL-6 before surgery are risk factors for postoperative delirium.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：リエゾン精神医学 口腔外科学 口腔癌 せん妄 手術 炎症性サイトカイン

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 临床上の問題：

せん妄は、急性一過性に発症する軽度の意識障害（注意機能の低下、集中力低下）および認知機能の障害（見当識障害、記憶低下、理解力低下、幻覚、妄想、興奮、錯乱、意欲低下、活動性亢進または低下、睡眠覚醒周期の障害、抑うつ、不安、感情不安定など種々の精神症状）を浮動性に表出する脳機能不全の症候群である。临床上、一般入院患者の10%から15%に発症するとされ、高齢者、集中治療室入室患者（40%）、緊急手術患者（35%～65%）などにおいては、さらにその発生頻度は高くなるといわれている。口腔癌は全がんの約2%を占め、多いものではないが、生命に関わる疾患であり、発生部位が口腔であることから、患者の呼吸、発語、摂食、嚥下の機能が大きく障害されて、場合によっては顔貌の変形を伴うなど患者の受ける心理的ストレスも大きく、生活の質を著しく低下させることも問題となる疾患である。口腔癌における手術は、再建術を伴うことが多く、手術時間が長時間（10時間以上）に及ぶこともあり、せん妄の発症の危険を高めるとも言われている。せん妄の及ぼす影響は、患者・家族の身体的・精神的負担のみでなく、入院期間の長期化、入所施設への退院率の増加、転倒・転落の危険の増大、身体検査や治療遂行の支障、死亡率の増加、医療経済上の損失増加などがあげられる。さらに最近ではせん妄が回復した場合でも長期経過では認知機能の低下が有意に出現するとの報告があり、認知症の発症危険性との関連性も示唆されており、入院中の短期間の一時的な症状と軽視できない。以上の観点から、せん妄の予防は医療的、社会的には有益であると期待される。

### (2) 診断の問題：

せん妄は、何らかの身体疾患、身体状態不良、手術処置などが基盤となることが多いこともあり、精神科病棟よりも一般身体科病棟での出現が圧倒的に多いのだが、その診断や対応が時間的に遅れたり、認知症、うつ病、不眠症などと誤診されたりして、せん妄の患者の一部は適切な医学管理を受けていない可能性がある。この原因としては、入院診療上、患者の精神状態を把握する看護師において症状が発見されることが多いが、看護師のせん妄の診断用のツールは研究レベルで実行されているものはあるが、いまだ、日常的なレベルとしては確立されていない。また、一般身体科の臨床現場では、精神科医が勤務する一般病院は少なく、せん妄という精神症状を適切に診断して医学的管理を指示する精神科医の関与の機会が十分に得られない。口腔癌を診療する顎口腔外科においても同様であり、歯科医師のみでは専門領域外である精神症状の評価体制が不十分であり、せん妄の評価、診断が十分に機能できていない場

合も考えられる。

(3) 病態生理の解明がいまだ不十分である～生体の炎症への反応が関与する可能性：

せん妄の発症には多因子（直接因子、誘発因子、準備因子）が関与すると考えられている。直接因子とは、中枢神経系疾患、内分泌疾患、代謝性疾患、中枢神経系へ作用する薬剤などであり、準備因子は、高齢、脳血管障害の既往、認知症罹患などであり、誘発因子は、過剰な環境刺激、感覚遮断などである。病態生理に関しては、明確には解明されていないが、中枢神経系での神経伝達機能の不平衡および神経免疫系の関与が提唱されている。神経伝達系では、主に覚醒、注意、認知機能と関連するアセチルコリン系の低下、および、幻覚、妄想症状などと関連するドーパミン系の亢進が示唆されている。このような神経伝達機能の不平衡をきたすメカニズムとして、全身性の炎症に伴うサイトカインが、中枢神経系へ作用してミクログリアを介して神経伝達機能を変化させる機構が提唱されている（van Gool, et al., 2010）。サイトカインの中でも、炎症誘発性サイトカインといわれる、腫瘍壊死性因子アルファ（tumor necrosis factor - alpha: TNF- $\alpha$ ）、インターロイキン1ベータ（interleukin-1 beta: IL-1 $\beta$ ）、インターロイキン-6（interleukin-6: IL-6）の中枢神経系への関与が注目されている。TNF- $\alpha$  はマクロファージ、および IL-1 $\beta$  はマクロファージ、単球から産生される。IL-6 は、T細胞、B細胞、単球、線維芽細胞、内皮細胞から産生される。また、脳の傷害のマーカーとして有力な分子として、S100B 蛋白が提唱されている。S100B 蛋白はカルシウム結合蛋白の一種であり、中枢神経系のアストロサイトにおいて主に発現されているが、脳組織の内外で検出される。神経系のダメージにより、脳脊髄液、および、脳血液関門の浸透性の亢進および膜統合性の機能的障害により、血液中でも上昇する。大腿骨骨折、心臓手術、腹部手術、および敗血症に関連したせん妄の患者において相関が検出された（van Munster et al., 2010）。以上のように、口腔癌では手術治療が施行されることが多いものの、手術後に生じるせん妄への臨床的な診断、対応、管理がうまくいかないことが問題であり、せん妄の診断あるいは発症予測に関して信頼性の高い生物学的指標が同定できれば、それを臨床検査に応用することで、治療、患者への不利益を減らし、利益を増やすことが期待できると考えられたため、本研究の実施を計画した。

## 2. 研究の目的

本研究は、口腔癌（悪性腫瘍）の手術後に発症するせん妄の発生頻度、診断精度の調査とともに、発症予測に有効な生物学的指標（バイオマーカー）を探索することを目的とする前向き観察研究である。

臨床情報（性別、年齢、生活歴、既往歴、手術時間、認知機能、精神症状、その他）、手術前と手術後の血液生化学検査、および候補の生物学的指標(TNF-、IL-1、IL-6、S100B 蛋白)の測定値などのデータをもとに、せん妄に発症と関連する危険因子を統計学的に探索、調査する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

基準：九州大学病院顎口腔外科の入院患者のうち、口腔癌と診断され手術治療を受ける患者で、研究に理解して同意を得られた患者を対象とする。年齢は20歳以上であること。性別は問わない。主治医が不適切と判断する患者は除外する。

同意：患者への説明と同意取得は、研究代表者である光安博志が実施した。

この臨床研究計画は九州大学内の臨床倫理委員会において承認が得られた後に実施した。

#### (2) 方法 (図1参照)

##### 臨床情報：

以下の情報について収集した。性別、年齢、病名、併存疾患、既往歴、学歴、飲酒歴、喫煙歴、精神疾患の有無、手術術式、手術時間、ICU入室有無、処方薬(術前・術後)。

##### 血液生化学検査：

肝機能(AIb, GOT, GPT)、腎機能(Cr, BUN)、炎症反応(CRP)、貧血(Hb)、電解質・脱水状態(Na, K, Cl)について、術前および3日目に採血、検査した。

##### 認知機能評価：

改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を手術前に実施した。

##### せん妄の評価・診断：

口腔外科病棟の看護師が日本語版ニーチャム混乱・錯乱状態スケール(Japanese version of the NEECHAM Confusion Scale: J-NCS (1998))を手術前日、手術後1日目から7日目まで毎日記録した。ただし集中治療室に入室期間は除いた。J-NCSは看護師がせん妄、混乱・錯乱を発見しやすくするために開発された評価尺度(Neelon, Champagne, et al., 1996)の日本語版である。認知情報処理(注意力・指示反応性・見当識)、行動(身なり・動作・話し方)、生理学的コントロール(バイタルサインの安定性・酸素飽和度の安定性・排尿コントロール)、以上9項目の合計得点(30点満点)を評価点とする。0~19点は中程度から重度の混乱・錯乱状態、20~24点は軽度または発生初期の混乱・錯乱状態、25~26点は混乱・錯乱していないがその危険性が高い、27~30点は正常な機能の状態とされる。

せん妄の診断は米国精神医学会のDSM-IVの診断基準に基づき、精神科医(光安博志)が診断した。

##### 生物学的指標の候補の検査：

採血を対象者一人につき、手術前日および手術後3日目の計2回施行して、末梢血液中のTNF-、IL-1、IL-6、およびS100B蛋白の量を酵素免疫測定法(Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay: ELISA)を用いて測定した。

##### 統計解析

収集されたデータについて単変量解析を実施した。各データを説明変数、せん妄発症の有無を目的変数とした。名義変数はフィッシャー正確検定を用い、連続変数はロジスティック解析を実施した。年齢の比較はt検定を実施した。有意水準を0.05とした。統計学的に有意差を示したデータについて、二項ロジスティック回帰分析を実施した。変数の選択は、変数増加法と変数減少法を用いた。統計ソフトウェアはJMP Pro 9.0.2を使用した。

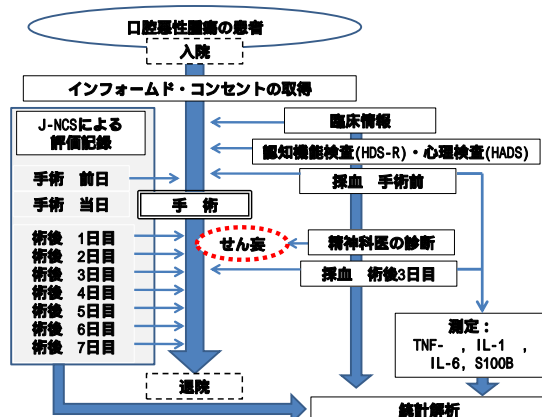


図1 研究方法

### 4. 研究成果

#### (1) せん妄の発症頻度：

対象者は計46名(男性26名、女性20名)、平均年齢は、63.1歳(男性60.3歳、女性66.7歳)(35歳~88歳)であった。術後せん妄が発症した対象者は5名(以下、せん妄群)(男性2名、女性3名)、せん妄発症なし(以下、なし群)は41名(なし8名(男性4名、女性4名)、不眠のみ23名(男性14名、女性9名))であり、せん妄の発症率は、10.9%であった。診断別では、性別の分布に有意差はなかった。平均年齢は、せん妄群(74.4歳)がなし群(61.7歳)よりも高齢であった( $p=0.0204$ )(表1参照)。

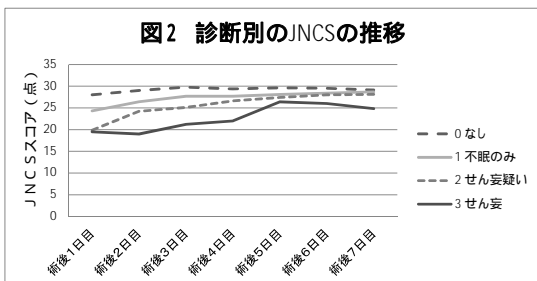
せん妄発症日は、術後1日目が4名、術後2日目が1名、せん妄持続期間は2日が1名、4日が2名、6日が1名、7日が1名であった。

表1 せん妄の診断と年齢

	せん妄 あり	せん妄 なし	p値
人数(名) (男/女)	5 ( 2/3 )	41 ( 24/17 )	0.6396
平均年齢(標準偏差)	74.4 ( 11.7 )	61.7 ( 11.1 )	0.0204

#### (2) J-NCSとせん妄の診断：

術後 7 日間での J-NCS 最低点は、なし群 24.1 点(9~27)、せん妄群 15.8 点(15~30)であった。なし群を「なし」、「不眠のみ」、「せん妄疑い」の 3 群に分けて、術後 7 日間の J-NCS の点数の平均点の経過では、「不眠」群、「せん妄疑い」群、せん妄群の順で平均点数が高かった(図 2 参照)。せん妄群の最高点 27 点の患者は臨床診断と解離がみられたが、その 1 名以外においては 18 点以下であり、



J-NCS 最低点と臨床診断は一致していた。臨床診断と J-NCS 最低点のロジスティック解析では、単位オッズ比 0.71 (95%信頼区間 0.52~0.87)であった。受診者動作特性の結果では、カットオフポイントは 18 の場合に、感度 - (1 - 特異度)の最大値は 0.7024 であり、その時に感度は 0.800、特異度は 0.902 であった。

せん妄の臨床診断と N-JCS 最低点数による分類の比較をしたところ、前記の 1 名 (J-NCS27 点で、診断はせん妄)を除くと、臨床診断と J-NCS 最低点数による 4 群分類は相関していた(表 2 参照)(スピアマンの順位相関係数 0.6084、 $p < 0.0001$ )。

表2 せん妄の臨床診断とJ-NCS点数

J-NCS点数による分類	せん妄の臨床診断			
	せん妄	せん妄疑い	不眠のみ	なし
重度・中等度せん妄 (0 - 19点)	4	3	3	0
軽度せん妄 (20 - 24点)	0	5	9	0
危険性 (25 - 26点)	0	2	6	1
正常 (27-30点)	1	0	5	7

(3) 臨床情報とせん妄発症リスクの解析(単変量解析)(表 3 参照):

せん妄発症有無の 2 群比較で統計学的有意差を認めなかった変数としては、性別、HDS-R、術前放射線療法、術前化学療法、飲酒歴、難聴、視力低下、ベンゾジアゼピン系使用歴、H2 遮断薬使用歴、手術時間であった。

年齢は高齢の方がせん妄の危険性が高かった(オッズ比 1.12、95%信頼区間 1.02~1.26、 $p=0.0325$ 、カットオフ値 61)。

表3 術前の臨床情報、血液検査、サイトカインの単変量解析結果

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢	1.12	1.02 ~ 1.26	0.0325
オピオイド系鎮痛薬	19.00	2.23 ~ 161.61	0.0118
アルブミン_術前	0.02	0.00 ~ 0.43	0.0283
BUN_術前	1.36	1.07 ~ 1.87	0.0245
Hb_術前	0.44	0.18 ~ 0.85	0.0279
IL_6_術前	1.30	1.04 ~ 1.74	0.0324

(4) 血液検査・生物学的指標候補とせん妄発症リスクの解析(単変量解析)(表 3 参照):

せん妄発症有無の 2 群比較で術前の検査値で有意差を認めた変数としては、術前のオピオイド鎮痛薬使用歴(オッズ比 19.0、95%信頼区間 2.2~161.6、 $p=0.0118$ )、術前アルブミン(オッズ比 0.02、95%信頼区間 0.00~0.43、 $p=0.0283$ 、カットオフ値 3.5)、術前 BUN(オッズ比 1.36、95%信頼区間 1.07~1.87、 $p=0.0245$ 、カットオフ値 20)、術前 Hb(オッズ比 0.44、95%信頼区間 0.18~0.85、 $p=0.0279$ 、カットオフ値 12.7)、術前 IL-6(オッズ比 1.30、95%信頼区間 1.04~1.74、 $p=0.0324$ 、カットオフ値 5.4)であった。

総蛋白、クレアチニン、Ca、AST、ALT、Na、K、Cl、CRP、IL-1、TNF- $\alpha$ 、S100B 蛋白は、せん妄群となし群のあいだで統計学的有意差は認められなかった。

(5) 多変量解析(表 4 参照):

多重ロジスティック回帰分析においては、せん妄発症あり・なしを従属変数とし、単変量解析で統計学的有意差を示した変数を独立変数とした。独立変数の候補としては、年齢、オピオイド鎮痛薬使用の有無、術前アルブミン、術前 BUN、術前 Hb、術前 IL-6 とした。独立変数の選択に関しては、ステップワイズ法を用いた。その結果、変数増加法ではオピオイド鎮痛薬使用の有無(オッズ比 27.3、95%信頼区間 1.97~1010.12、 $p=0.0129$ )、および術前 IL-6(オッズ比 1.32、95%信頼区間 1.01~1.93、 $p=0.0440$ )、また、変数減少法ではオピオイド鎮痛薬使用の有無(オッズ比 123.1、95%信頼区間 3.50~104513、 $p=0.0047$ )および術前アルブミン(オッズ比 0.001、95%信頼区間 0.00~0.29、 $p=0.0161$ )がそれぞれ有意な要因であり、せん妄発症の予測に有用な可能性が示唆された。

表4 多変量ロジスティック解析結果

変数	オッズ比	95%信頼区間	p値
変数増加法			
オピオイド使用有	27.323	1.970 ~ 1010.123	0.0129
BUN_術前	1.346	0.977 ~ 2.113	0.0705
IL_6_術前	1.316	1.008 ~ 1.932	0.0440
変数減少法			
オピオイド使用有	123.104	3.500 ~ 104512.780	0.0047
アルブミン_術前	0.001	0.000 ~ 0.350	0.0161
BUN_術前	1.409	0.988 ~ 2.419	0.0593

(6) 結果のまとめ

せん妄の発症率:

口腔癌の術後のせん妄の発症率(10.9%)は過去の報告(18~26.3%)に比べると低い数値であった。

せん妄の臨床診断と J-NCS 点数記録:

せん妄発症の精神科医による臨床診断と J-NCS の点数を比較では、やや強い相関がみられており、カットオフポイントを 18 点とした場合の感度は 0.800、特異度は 0.902 であり、臨床ベッドサイドにおいて看護師の観

察によりせん妄を発見するために、J-NCS は有用であることが示唆された。

せん妄発症の予測可能性：

単変量解析からは、患者の年齢(61歳以上)、手術前にオピオイド使用歴(あり)、術前のアルブミン値(3.5以下)、術前BUN値(20以上)、術前Hb値(12.7以下)、術前IL-6(5.4以上)が、口腔癌の手術後のせん妄の発症のリスク因子であることが示唆された。さらに多変量ロジスティック解析では、術前の情報として、オピオイド使用歴あり、アルブミン低値、IL-6高値が術後のせん妄のリスクと考えられた。

臨床では上記項目についての情報を把握することが、術後のせん妄の発症の予測につながり、せん妄への対応に役立つと考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Mitate E, Sasaguri M, Oobu K, Mitsuyasu T, et al.: postoperative changes of blood flow in free microvascular flaps transferred for reconstruction of oral cavity: Effects of intravenous infusion of prostaglandin E1. Asian J Oral and Maxillofac Surg, 2011, 23: 113-116. 査読有  
doi:10.1016/j.ajoms.2011.03.001

川寄弘詔, 光安博志: 脳血管障害とせん妄. 臨床精神医学 42(3): 313-326, 2013 査読なし  
<http://arcmidum.co.jp/publication01.php?a=201303>

〔学会発表〕(計 5 件)

川寄弘詔: 緩和医療におけるうつ病のマネジメント - 予防、診断、治療の標準化に向けて. 第 24 回日本サイコオンコロジー学会総会(招待講演)、平成 23 年 9 月 30 日、大宮市

佐藤仁哉、中西翔一郎、光安博志、川寄弘詔、神庭重信: 九州大学病院リエゾン・コンサルテーションにおける副腎皮質ステロイド薬に関連した精神障害の現状. 第 65 回九州精神神経学会総会、2012 年 10 月 25 日、別府市

中西翔一郎、佐藤仁哉、光安博志、川寄弘詔、神庭重信: リエゾン・コンサルテーションでの副腎皮質ステロイド薬関連の精神障害. 第 25 回日本総合病院精神医学会総会、2012 年 11 月 30 日、東京都

光安岳志、光安博志、川寄弘詔、松尾裕美、中村誠司: 口腔癌患者の術後せん妄に関するリスクファクターの検討. 第 58 回日本口腔外科学会総会、2013 年 10 月 12

日、福岡市

光安博志、光安岳志、川寄弘詔、松尾裕美、中村誠司、神庭重信: 口腔癌患者の術後せん妄の危険因子の検討. 第 26 回日本総合病院精神医学会総会、2013 年 11 月 30 日、京都市

〔図書〕(計 2 件)

川寄弘詔、光安博志: 頭蓋内疾患によるせん妄. 病棟・ICUで出会うせん妄の診かた. 2012 年、中外医学社、pp33 ~ 49

川寄弘詔、光安博志: コンサルテーション・リエゾン. 今日の精神疾患治療指針. 2012 年、医学書院、pp 912 ~ 917

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

光安博志 (MITSUYASU, Hiroshi)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 00533176

(2) 研究分担者

川寄弘詔 (KAWASAKI, Hiroaki)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号: 50224762

光安岳志 (MITSUYASU, Takeshi)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 00380519

(3) 連携研究者

神庭重信 (KANBA, Shigenobu)  
九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号： 50195187