

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591736

研究課題名(和文)せん妄の病態と治療に関する前向き研究の試み

研究課題名(英文)A prospective study on the pathophysiology and therapy of delirium

研究代表者

中村 純 (NAKAMURA, Jun)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40148804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：せん妄(D)評価尺度(DRS-R-98)の妥当性、信頼性を検討した。D群のcut off値は重症度17点、総合21点であった。次に、肝胆膵手術予定患者を対象に不安の軽減を目的とした介入群と外科医による非介入群に分けて、前方視的に不安、認知機能、BDNF、MHPG、HVA、IL6、Dの発症率を比較した。介入群と非介入群の間でD発症率に有意差はなく、発症群と非発症群は、年齢、BMI、DRS-R-98の重症度、総合得点で有意差を認め、高齢、BMI低値の人はDが発症しやすく、D発症群で術前のBDNF値は低値傾向、血中MHPG値はやや高かった。D発症予防には、通常の治療だけでは不十分であった。

研究成果の概要(英文)：We performed the prospective randomized control study regarding the efficacy of psychological intervention for preventing post-operative delirium, and also investigated the reliability and validity of the delirium rating scale (DRS-R-98) in Japanese version. Patients who operated in liver, bile duct, and pancreas disease were enrolled the study. The patients were randomized in two groups (intervention and non-intervention). The scores of the DRS-R-98, BMI value, plasma levels of catecholamine metabolites, BDNF, and cytokines were compared between the two groups. Higher age, lower BMI, were definitely associated with the occurrence of delirium. There was a tendency lower BDNF and higher MHPG at baseline were related with delirium. Brief psychological intervention could not prevent emerging delirium. The validity and the reliability of the DRS-R-98 were robust. From these findings into account, more intensive psychological intervention is necessary to prevent post-operative delirium.

研究分野：精神医学

キーワード：術後せん妄 前向き研究 リエゾン精神医学 BDNF

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴って、認知症や高齢の身体疾患患者に手術を施行する機会が増加して、せん妄の発症が増加しており、身体科の医師だけで治療することができない症例もでてきている。そこで精神科医と他科の医師とが連携して関与する機会も増えている。せん妄の診断そのものはそれ程難しいことではないが、早期に精神症状を客観的に評価し、非薬物療法を含めた介入を行い、せん妄の発症予防することができれば、発症後に対応するよりも患者に負担を与えないことから重要なアプローチと考えている。また、せん妄発症の要因を明確化することは、精神疾患への理解を身体科の医師に深めるよい機会になると思われる。

## 2. 研究の目的

せん妄を評価する評価尺度は多数あるが、Trzepaczら(1988,2001)が作成した Delirium Rating Scale (DRS)がわが国では最もよく使用されている。その日本語版(DRS-98-R)の妥当性、信頼性は十分検証されていないので、せん妄と他の精神疾患とが明確に区別できるかを検証した。原本に対する妥当性、信頼性については Adamis ら(2013)が報告している。

また、これまでの研究で、同じ手術を施行してもせん妄は起こしやすい人とそうでない人がいることが明らかになっており、その一つの要因として、手術前のノルアドレナリンの代謝産物である血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(MHPG) が高く、Natural Killer cell activity (NK)ナチュラルキラー活性細胞値が低い人にせん妄が発症しやすいことが報告されている。不安を軽減する精神療法を手術前に行った手術予定者と介入しない群(通常の外科医によるIC)を無作為に割り付けて、せん妄発症が予防できるかを検討し、せん妄発症に心理的な要因が

関与していることを明らかにしたいと考えた。(Nakamura et al. 2001) ノルアドレナリンの代謝産物である血中 MHPG 値は、不安の程度と相関しており、手術に対する不安が軽減できれば、せん妄発症を抑制できるのではないかという仮説から本研究を立案した。

## 3. 研究の方法

### (1) DRS-98=R の信頼性・妥当性の検討

産業医科大学病院および精神科と認知症疾患病棟、老人保健施設を有する若戸病院入院中の精神疾患患者、および健常者を対象とした。精神疾患患者は、対象施設に入院する 20 歳以上の患者のうち、DSM-TR でせん妄(n=18、男性 10 名、女性 8 名、平均年齢(mean ± SD)60.3 ± 14.8 歳)であった。なお、この群にはアルコール離脱せん妄、術後せん妄患者も含まれている。認知症(n=24、男性 6 名、女性 18 名、平均年齢(mean ± SD)は 77.9 ± 8.5 歳)、統合失調症(n=26、男性 9 名、女性 17 名、平均年齢(mean ± SD)は 59.2 ± 10.6 歳)、大うつ病性障害(n=26、男性 11 名、女性 15 名、年齢(mean ± SD)は 61.5 ± 11.8 歳)と診断されている患者を対象とした。なお精神疾患患者に対しては、SCID-I/P を施行し、再度診断の確認を行った。せん妄群についてはその原因は考慮せず、全てを対象とした。また、他の精神疾患を合併しているものは除外した。また、健常者はこれまで精神疾患の既往のない健康な男女を対象とし、せん妄患者と年齢を一致させて、男性 8 名、女性 11 名、年齢(mean ± SD)62.8 ± 9.3 歳であった。さらに SCID-I/NP を用い、精神疾患がないことを確認した。各精神疾患群、健常者群で重症度得点、総得点を比較検討した。統計は一元配置分散分析を行い、post-hoc 解析には Bonferroni 法を用いた。また、せん妄群と認知症群間、せん妄群と健常者群間で ROC 曲線を描出し、感度と特異度が最も高いカットオ

フ値を求めた。

(2) 肝胆膵手術患者に対するせん妄発症予防のための前向き研究

妥当性・信頼性を確認したせん妄評価尺度である DRS-R-98 日本語版を用いて、肝胆膵の手術予定患者(18名)を対象に前方視的に無作為にせん妄発症の可能性や手術そのものに対する不安を目的とした精神的な介入群と通常の外科医によるインフォームドコンセントを行う非介入群 10名 に分けて、術前の不安の程度、認知機能、血中脳由来栄養因子(brain derived-neurtrofic factor : BDNF)、MHPG 値、ドーパミンの代謝産物である homovanillic acid (HVA)値、インターロイキン 6(IL6)などを比較した。介入群(8名)には、およそ 30 分間、手術への不安を傾聴し、せん妄が一過性のものであることなどを精神科医が説明した。

いずれの研究も産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、被験者には文書による同意を得た。

4. 研究成果

(1) DRS-98=R の信頼性・妥当性の検討

DRS-R-98 の重症度得点、総得点

表 1 にそれぞれの群での DRS-R-98 の重症度得点、総得点の平均と標準偏差を示した。

診断	対象者数	性別		年齢 平均±標準偏差	DRS-R-98重症度 DRS-R-98	
		男性	女性		平均±標準偏差	平均±標準偏差
せん妄	18	10	8	60.3±14.8	23.3±7.3	29.1±7.8
認知症	24	6	18	77.9±8.5	13.3±5.7	14.3±6.3
統合失調症	26	9	17	59.2±10.6	9.2±5.6	9.5±5.5
大うつ病性障害	26	11	15	61.5±11.8	4.8±4.8	5.2±5.2
健常者	19	8	11	62.8±9.3	1.3±1.0	1.4±1.0

せん妄患者の重症度得点は 23.3±7.3 点、総得点は 29.1±7.8 点であり、これは認知症群、統合失調症群、大うつ病性障害群、健常者群の DRS-R-98 の得点いずれと比較しても有意に高値であった (P<0.001)。認知症群の DRS-R-98 の重症度得点は大うつ病性障害群

と健常者群の DRS-R-98 の重症度得点と比較して有意に高値であったが、統合失調症群とは有意差を認めなかった。認知症群の DRS-R-98 の総得点は大うつ病性障害群と健常者群の総得点と比較して有意に高値であり (P<0.001) 認知症群 DRS-R-98 の総得点は統合失調症群の DRS-R-98 の総得点と比較して有意に高値であった (P<0.005)。統合失調症群の DRS-R-98 の重症度得点と総得点は健常者群と比較していずれも有意に高値であったが、大うつ病性障害群のそれと比較すると有意差を認めなかった。大うつ病性障害群と健常者群の DRS-R-98 の重症度得点、総得点はいずれも有意差を認めなかった。各疾患、および健常者群の重症度得点、総得点の箱ひげ図を図 1 に示す。

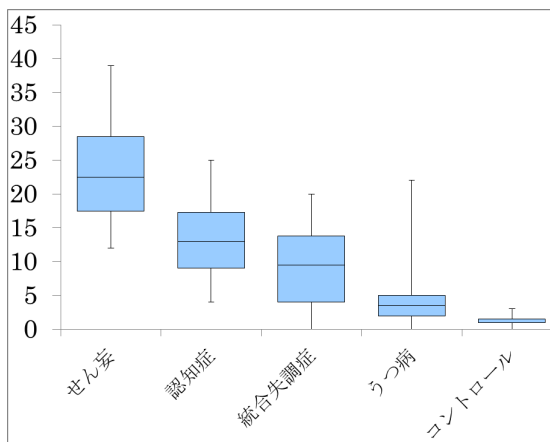


図 1

また、DRS-R-98 で評価したせん妄群と認知症群、およびせん妄群と健常者群の間で ROC 曲線を用いた解析を行った。重症度得点のカットオフ値はせん妄群と認知症群で 17 点(感度 83%、特異度 71%)、健常者群で 12 点(感度 100%、特異度 100%)であった。総得点のカットオフ値はせん妄群と認知症群で 21 点(感度 83%、特異度 79%)、せん妄群と健常者群で 16 点(感度 100%、特異度 100%)であった。せん妄群と認知症群の間での ROC 曲線を図 2 に示す。

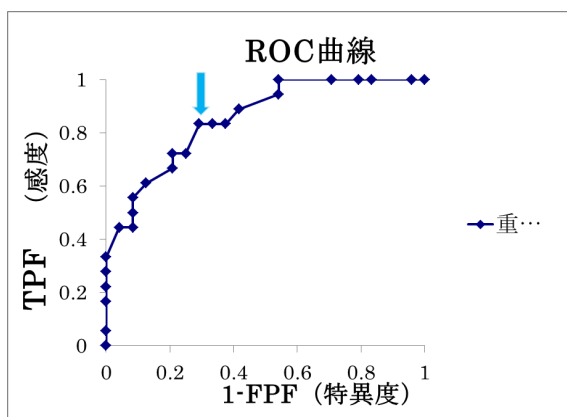
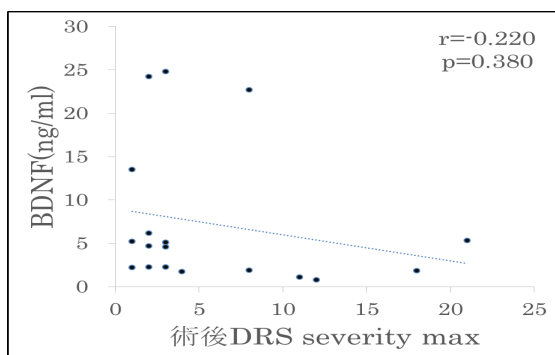


図 2

(2)術後せん妄発症予防のための前向き研究介入群と非介入群の比較では、術前のDRS-R-98 重症度得点、総合得点に有意差を認めしたが、その他の背景は均一であった。介入群と非介入群の間で術後せん妄の発症率は有意差を認めなかった。せん妄発症群と非発症群の比較では、年齢、BMI、DRS-R-98 の重症度、総合得点で有意差を認め、高年齢、BMI 低値の人はせん妄が発症しやすいことが示された。なお、血中 BDNF 値は、せん妄発症群で低値傾向を認めた ( $P=0.078$ )。DRS-R-98 重症度得点と血中 BDNF 値に弱い相関を認めた ( $r = -0.22$ )。今回の結果、せん妄発症の予防には、通常精神療法だけでは不十分であり、その方法も再考する必要がある。なお、BMI 値が低い人は、栄養状態が悪く、腓頭部がんなどの重症例では、せん妄が発症しやすい可能性がある。なお免疫関連物質 IL-6 についても検討したがせん妄発症群と非発症群との間には値の差を認めなかった。



術後せん妄の発症を予防するには、よりきめ細かな介入を考える必要がある。精神科医

が外科手術前に介入すること自体に抵抗を示す特に重症の患者もおり、介入方法を再検討する必要があると考えられた。年齢、重症で栄養状態が悪い患者、あるいは麻酔時間が長い患者、術式の問題などせん妄発症と関連する可能性がある要因は多く、単一疾患、同術式など対象患者の均霑化が必要と考えられるが、それ以上に症例数が少ないことが本研究の限界である。今後も症例数を増やして、より明確なせん妄発症を予防する生物学的マーカーを見出す必要があると考えている。

## 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2件)

1. 軽い意識障害とせん妄の診方 中村 純 井形亮平 総合病院精神医学雑誌 印刷中 2015

2. 井形亮平, 中村 純、阿竹聖和、堀 輝、香月あすか、吉村玲児 : 日本語版せん妄評価尺度(DRS-R-98)による各種精神疾患の検討. 臨床精神薬理, 18: 81-95, 2015

[学会発表](計1件)

1. 井形 亮平・中村 純・阿竹 聖和・香月 あすか・堀 輝・吉村 玲児 : The Delirium Rating Scale, Revised-98(DRS-R-98)日本語版はせん妄のスクリーニングツールとなりえるか? 第67回九州精神神経学会, 2014年12月4日福岡国際会議場(福岡県福岡市)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

中村 純 (NAKAMURA, Jun)  
産業医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 40148804

### (2)研究分担者

杉田 篤子 (SUGITA, Atsuko)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 40421333

堀 輝 (HORI, Hikaru)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 50421334

吉村 玲児 (YOSHIMURA, Reiji)  
産業医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90248568

### (3)連携研究者

井形 亮平 (IGATA, Ryouhei)  
産業医科大学・医学部・産業医学修練医  
研究者番号: 00739477