

# 老年者の手術療法における術後精神障害に関する研究

(研究課題番号 H10-長寿-066)

成10年度厚生省科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業研究報告書

平成11年 3月

主任研究者 安井章裕  
(国立療養所中部病院 外科医長)

老年者の手術療法における術後精神障害に関する研究

主任研究報告 安井章裕 国立療養所中部病院 外科医長

**研究要旨** 老年外科患者の術後せん妄の病態解明の一助として、日内リズムホルモンであるメラトニンの血中濃度の測定、術前術後の脳 SPECT による脳局所血流の変化と術後精神症状発生との関係、また、臨床心理士による術前の性格判定と術後精神障害発生との関連の観察などを行い、本症の病態を集学的に研究した。また、本症発生予防を目的として患者の術前 ICU 訪問を試行し、術後 ICU 在室中の精神状態を検討した。血中メラトニン濃度は非せん妄例では再現性をもつものの、80歳以上の老年者で、分泌量は有意に低下していた。一方、術後せん妄では、非せん妄群と同様の再現性がありその分泌が低下する群と術前に比べ極めて高値を示す群の2通りが存在した。前者は、術後せん妄が従来の報告のごとく睡眠障害に起因することとの関連を示す可能性がある。後者については、全例重篤な合併症が発生しており、これらのストレスによるノルアドレナリン分泌が、松果体における N アセチル転換酵素活性を増加することにより、セロトニンからのメラトニン転換を増加させた可能性を示唆するものであり、前者におけるようなメラトニン低下をストレスによる増加でマスクした可能性があるとと思われる。一方、脳血流 SPECT 検査と心理性格テストでは、術後せん妄発症例と非発症例とでは有意な差はみられなかった。脳血流 SPECT 検査は比較的長時間にわたりやや侵襲的であり、術後せん妄発生中は検査施行が困難であったことも原因とおもわれ、今後の検査法などの改善工夫が必要と思われる。心理性格テストも同様に、術後せん妄発生中は検査施行が困難であり、正常化した後の心理テストでは、やや正確性を欠いたことも否定できない。このように本研究中の脳血流 SPECT 検査と心理性格テストでは、術後せん妄発生についての有意な所見は得られず、今後の症例の積み重ねが必要と思われる。一方、術前 ICU 訪問を試行した例では重度の精神障害の発生はみられず、術前 ICU 訪問は術後せん妄発生において何らかの効果があるものと思われる。

**A. 研究目的**

老年者の手術療法における術後合併症としては、呼吸器系および循環器系合併症のほか老年者に特有な術後精神障害があげられる。特に”術後せん妄”は、いったん発生すれば錯乱そして生命ラインの自己抜去と、患者の生命は危機にさらされる。術後せん妄は、1634年フランスの高名な外科医パレによって初めて記載されて以来、多くの外科医の注目を集めてきた。その原因としては拘禁ストレス、術後代謝障害、術後鎮痛剤、麻酔薬などが論じられ、最近ではコルチゾール、エンドルフィンなどの研究がなされている。しかしながら、現在までのところ本症の真の原因、病態は明かになっていない。私どもはその前駆症状として睡眠障害が発生することに注目して、睡眠コントロールとの関連が報告されている脳松果体からの日内リズムホルモンであるメラトニンの血中濃度の測定、術前術後の脳 SPECT による脳局所血流の変化と術後精神症状発生との関係、また、臨床心理士による術前の性格判定と術後精神障害発生との関連の観察などを行い、本症の病態を集学的に研究した。また、本症発生の予防を期待して術前 ICU 訪問を試行し、術後の精神状態を対照群と比較検討した。

**B. 研究方法**

メラトニンの血中濃度の測定、術前術後の脳 SPECT による脳局所血流の変化と術後精神症状発生との関係、また、臨床心理士による術前の性格判定の対象は、国立療養所中部病院外科、愛知以下大学第2外科および名古屋大学第一外科において待機的に全身麻酔下の開腹手術を施行された25名であり、全員に術前にインフォームドコンセントに基づき同意書を文書で得たうえで研究を遂行した。年齢は、33歳から90歳にわたり男性17名、女性8名である。うち7例に術後せん妄が発生した。症例の原疾患〔表1〕、手術時間、麻酔時間、出血量、合併症〔表2〕などは以下のごとくである。

表 1

	Delirium (n=7)	Non-delirium (n=18)
Esophageal cancer	1	
Gastric cancer	2	5
Colorectal cancer		7
Pancreatic cancer		2
Gallbladder cancer	1	
Hilar cholangiocellularcarcinoma	2	
Hepatocellular carcinoma		2
Common bile duct and gall bladder Stones		2
Femoral hernia	1	

表 2

	delirium	Non-delirium	p
No of patients	7	18	
Age	80.4 ± 2.4 (71 - 88)	74.4 ± 3.0 (33 - 90)	P=0.243
Gender (male / female)	6/1	11/7	P=0.236
Time of operation (min)	477.6 ± 130.7	254.1 ± 21.4	P=0.016
Time of anesthesia (min)	606.6 ± 173.2	310.3 ± 22.8	P=0.013
Blood loss (ml)	2047.1 ± 943.4	520.9 ± 96.4	P=0.016
No of complication	4	3	P=0.043
No of death	3	1	P=0.022

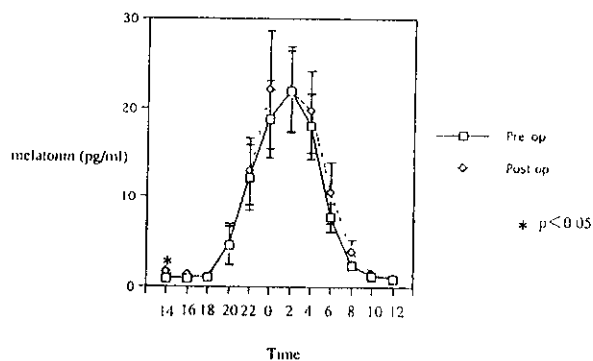
血中メラトニン濃度測定は、術前および術後第2病日に2時間おきに24時間採血した後、血清を分離保存し、セパック抽出した後に三菱化成提供のラジオイムノアッセイ法により測定した。25例中10例(73-90歳)において術前術後に、123 I-IMPを用いたARG法による安静時の脳血流と Diamox (750mg) 負荷時の循環予備能を評価した脳血流 SPECT 検査を施行し、脳 MRI 所見や術後精神症状との関連を検討した。またこれらの患者の性格および精神状態を客観的に評価するため、同時に術前または術後に臨床心理士による心理面接(インタビュー)と心理性格テストを術後せん妄5例、非せん妄7例に施行した。心理検査は MMPI (Minnesota Multibasic Personality Inventory) と STAI (State-Trait Anxiety Inventory) により、検討にあたっては特に K (妥当性尺度)、Hy (ヒステリー)、Pt (精神衰弱)、Pa (パルノイア) の4尺度を抽出し、検討を加えた。上記のデータと術後せん妄などの精神症状について、統計学的処理を加えて評価した。

一方、食道癌に対して食道切除を施行され術後に ICU入室をした27例施行中9例について術前ICU訪問を行い、訪問をしなかった18例と術後の精神状態について精神スコアを用いて比較検討した。

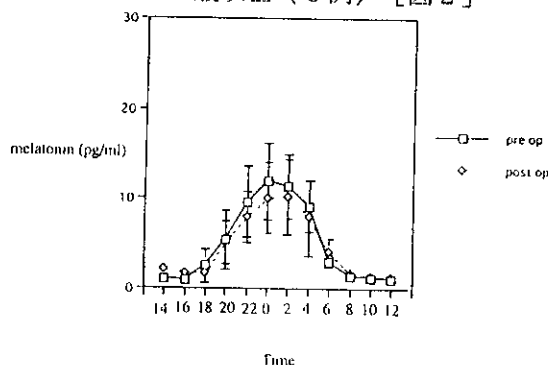
C. 研究結果

原疾患、手術時間、麻酔時間、出血量、合併症については、術後せん妄7例、非せん妄18例において差はみられなかった。血中メラトニン濃度は非せん妄18例を80歳以上(8例)と未満(10例)の分けて検討した結果、両群とも、術前および術後のメラトニン分泌は午前2時をピークとしほぼ再現性をもった。しかし、80歳以上(8例) [図2] では、80歳未満(10例) [図1] に比べその分泌量は有意に低下していた。

80歳未満(10例) [図1]

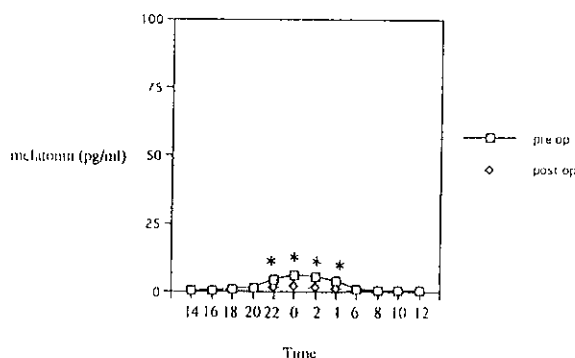


80歳以上(8例) [図2]

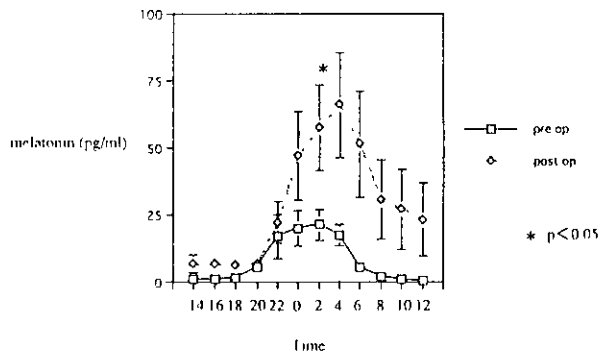


一方術後せん妄7例では、分泌パターンは、術前より低値を示す3例と高値を示す4例に大きく2通りに分類された。このうち低値を示す3例 [図3] は、すべて80歳以上で非せん妄群のうちの80歳以上(8例) [図2] とほぼ同様の分泌パターンを呈したが、術後でのメラトニン分泌は有意に低かった。また、術前より高値を示す4例 [図4] では全例に合併症が発生し、うち3例は在院死亡した。

後せん妄低値を示す3例 [図3]



後せん妄高値を示す4例 [図4]



脳血流 SPECT 検査を施行し、脳 MRI 所見や術後精神症状との 関連を検討した 10 例は、全例で術後せん妄の発症はみられなかった。しかしながら脳循環動態は多彩で、術前の MMSE ( Mini Mental State Examination ) は 6 例で低下を認めたが、術後の MMSE に変化は見られなかった (表 3)。

表 3

Case	年齢	性	SPECT所見	MRI所見
H H	83	F	左側 TO 領域での低下、左 MCA 領域での循環系機能の低下	左基底核に多発性ラクーナ
A N	75	M	右側 TO 領域での血流低下	-
Y G	88	M	右 MCA 領域での血流低下、同部位での循環系機能の低下	右内側頭中回に多発性脳梗塞
K T	87	M	全般的な血流低下、とくに左側 TO 領域での低下	脳萎縮、多発性ラクーナ
K K	82	F	異常なし	異常なし
T K	85	M	左 MCA 領域での血流低下、同部位での循環系機能の低下	-
S H	82	M	右 MCA 領域での血流低下、月経にも循環系機能の低下	右内側後脚～後膝蓋の梗塞 左前頭部に脳梗塞の疑い
M M	73	F	異常なし	-
H T	90	M	異常なし	異常なし
T S	81	F	右 IC 領域での血流低下、同部位での循環系機能の低下	多発性ラクーナ

IC: temporo-occipital; MCA: middle cerebral artery; TO: temporo-occipital; IC: internal carotid

心理性格テスト MMPI ( Minnesota Multiphasic Personality Inventory ) を施行した術後せん妄 5 例、非せん妄 7 例に妥当性尺度、ヒステリー、精神衰弱、パラノイアの 4 尺度を抽出し比較検討した結果、両群間では、妥当性尺度では  $p=0.251$ 、ヒステリーでは  $p=0.806$ 、精神衰弱では  $p=0.651$ 、パラノイアでは  $p=0.465$  をもって有意差はみられなかった。

また、術前 ICU 訪問を行った 9 例と、訪問をしなかった 18 例とを術後の精神状態について精神スコアを用いて比較検討した結果、術前 ICU 訪問群では重度の精神障害の発症が予防できた。(分担研究報告参照)

#### D. 考察

老年外科患者の術後せん妄の病態解明の一助としてメラトニン濃度の測定、脳 SPECT による脳局所血流の変化、臨床心理士による性格判定を行

った。その結果、非せん妄例では血中メラトニン濃度は再現性をもち、80 歳以上の老年者で分泌は有意に低下していた。一方、術後せん妄例では、非せん妄群と同様に再現性はあるが分泌の低下する例と術前に比べ極めて高値を示す例の 2 通りが存在した。前者は、術後せん妄が従来までの報告と同様に睡眠障害に起因することとの関連を示した。後者については、全例重篤な合併症が発生しており、これらのストレスによるノルアドレナリン分泌が、松果体における N アセチル転換酵素活性を増加することにより、セロトニンからのメラトニン転換を増加させた可能性を示唆した。前者におけるようなメラトニン分泌の低下をストレスによる増加でマスクした可能性もあり得ると思われた。他の検査、脳血流 SPECT 検査と心理性格テストでは、両群間で有意な差はみられなかった。脳血流 SPECT 検査では、たまたま期間中に術後せん妄例がなかったこともあるが、本検査は比較的長時間にわたりやや侵襲的であり、術後せん妄発生中は検査施行が困難であったことも原因ともわれ、今後の検査法などの改善工夫が必要と思われた。心理性格テストも同様に術後せん妄発生中は検査施行が困難であり、正常化した後の心理テストでは、やや正確性を欠いたことも否定できなかった。このように本研究中の脳血流 SPECT 検査と心理性格テストでは、術後せん妄発生についての有意な所見は得られず、今後の症例の積み重ねが必要と思われた。一方、術前 ICU 訪問を行った例と、訪問をしなかった例とを術後の精神スコアを用いて比較検討した結果では術前 ICU 訪問群では重度の精神障害の発症が予防でき、本法は術後精神障害の発症予防に有用であると思われた。

#### E. 結論

老年外科患者の術後せん妄の病態解明の一助として、メラトニンの血中濃度の測定、術前術後の脳 SPECT 検査、臨床心理士による術前の性格判定を行い、本症の病態を集学的に研究するとともに、患者の術前 ICU 訪問を試行し、術後 ICU 在室中の精神状態を検討した。その結果、血中メラトニン濃度は術後せん妄では、非せん妄群と同様の再現性がありその分泌が低下する群と術前に比べ極めて高値を示す群の 2 通りが存在し、前者は術後せん妄が従来の報告のごとく睡眠障害に起因することとの関連を示した。後者については、全例重篤な合併症が発生しており、これらのストレスによりセロトニンからのメラトニン転換が増加し、前者におけるようなメラトニン低下をストレ

スによる増加でマスクした可能性があると思われた。脳血流 SPECT 検査と心理性格テストでは、術後せん妄発症例と非発症例とでは有意な差はみられず、今後の症例の積み重ねが必要と思われた。一方、術前 ICU 訪問を試行した例では重度の精神障害の発生はみられず、術前 ICU 訪問は術後せん妄発生において何らかの効果があるものと思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sumida, K., Nimura, Y., Yasui, A., Miyachi, M., Shibata, Y., Kobayashi, I. Influence of vagal pyloric branches on gastric acid secretion and gastrointestinal motility in patients following a pyloric preserving pancreatoduodenectomy. **Hepato-Gastroenterol** 1999. in press

2) 安井章裕 教育講演「食道狭窄に対するステント療法」 日本気管食道科学会会報 第9回認定医大会テキスト 平成10年12月号, p106-112, 1999

### 2. 学会発表

1) 安井章裕・矢田啓二・村松達夫 第20回東海遺伝子医療研究会 平成10年1月17日 於 岡崎 「生体エレクトロポレーションによるガストリン遺伝子導入の試み」

2) 重田秀隆・二村雄次・安井章裕・鈴木秀昭・毛受雅文・池田恭治 第51回日本消化器外科学会総会 平成10年2月19-20日 於 東京 「高齢者術後睡眠障害におけるメラトニンの役割」

3) 安井章裕・丹羽真樹・長澤圭一・東島由一郎 第6回 術後管理セミナー 平成10年5月16日 於 名古屋 「生体エレクトロポレーションを用いた消化管ホルモン遺伝子導入による術後管理の向上」

4) 中原 睦・安井章裕・丹羽真樹・長澤圭一・東島由一郎 第6回 術後管理セミナー 平成10年5月16日 「外科領域における臨床心理士参加の有用性」

5) 安井章裕 平成10年度 大府市消防署講演会 平成10年6月19日 於 大府 「腹部救急の実際」

6) 安井章裕 第10回トヨタ消化器症例検討会 平成10年8月28日 於 豊田 講演「胃食道逆流症の基礎と臨床」

7) 安井章裕 第3回 国立病院療養所内視鏡外科懇話会 平成10年11月22日 於 金沢 「胃後壁早期癌に対する腹腔鏡非補助下胃瘻下胃内手術」(ビデオ)

8) 安井章裕 平成10年度 高齢者医療に関する講習会 平成10年12月2-4日 於 大府 「高齢者手術の術前評価と術後ケア」

9) 村松達夫, 安井章裕 第21回 日本分子生物学会 平成10年12月16-15日 於 横浜 「生体エレクトロポレーション法による動物のホルモン分子制御の試み」

10) 安井章裕 愛知内視鏡外科懇話会 平成11年1月27日 於 名古屋 「胃後壁早期癌に対する腹腔鏡非補助下胃瘻下胃内手術」(ビデオ)

11) 長澤圭一, 安井章裕 第53回日本消化器外科学会総会 平成11年2月18-19日 於 京都 「細胞周期チェックポイントに関与するBRCT motif 関連Pol  $\beta$  like 遺伝子の解析と消化器がんにおける発現」

12) 東島由一郎・安井章裕 第99回日本外科学会総会 平成11年3月24-26日 於 福岡 「侵襲により誘導される新しいIKK類似遺伝子の同定とその機能解析」

13) 安井章裕

第9回日本気管食道科学会認定医大会 平成11年2

月7日 於 津

教育講演「食道狭窄に対するステント療法」

**研究要旨** 手術後にせん妄を伴う精神障害を認める症例があり、高齢者においてはその頻度が高率であると言われている。本研究では術前に患者の不安感を減ずるために、術後の管理法を複数回説明し、さらに術前にICUを訪問させることにより、ICUでの術後精神障害を予防できるかどうかについて食道癌切除症例において検討した。食道癌に対し食道切除術を施行され、術後ICUに4日以上在室した27例を対象とし、後期の9例には手術法、術後管理を詳細に術前に2回以上説明し、患者及び家族をICUに案内し、実際の管理法を説明した。前期の18例と後期の9例について、1) 睡眠覚醒リズムの障害 (S)、2) 見当識障害 (O)、3) 体動、言動の異常 (A)、4) 要求、訴えの過多 (D) についてスコア化し、ICU在室中の術後精神障害の程度について検討した。総スコアでは前期群が $46.4 \pm 12.4$ であったが、後期群では $21.0 \pm 7.1$ と有意に低値であった。SOAD各スコアとも後期群では有意に低下した。以上の結果から、術前に術後の管理法を複数回説明し、さらに術前にICUを訪問させ、患者の精神的不安、孤立感を軽減させるように精神的リハビリテーションを行うことにより、ICUでの重度の精神障害の発生を予防できた。

#### A. 目的

手術後にせん妄を伴う精神障害を認める症例があり、高齢者においてはその頻度が高率であると言われている。手術侵襲の大きな食道切除術後の患者はICU入室期間が長くなることもあり、ICU症候群、つまり術後の精神障害を併発することが多い。また気管内挿管中は自分の意志が伝えられないことから、患者により多くの精神的負担が加わる。今回は術前に患者の不安感を減ずるために、術後の管理法を複数回説明し、さらに術前にICUを訪問させることにより、ICUでの術後の精神障害の発生を予防できるかどうかについて、精神障害を客観的に評価するためにスコア化し、食道癌切除症例において検討した。

#### B. 対象・方法

食道癌に対して開腹及び開胸または胸骨縦切開を伴う食道切除術を施行され、術後ICUに入室し、3日以上在室した27例を対象とした。後期の9例に対しては家族と共に従来の手術説明に加え、以下の項目について時期を異にして詳細に2回以上説明した。①ICU在室の必要性とその期間、②気管内挿管の必要性とその期間、③呼吸管理の必要性とその期間、④各種ドレーン・チューブの必要性とその期間、⑤気道内吸引の必要性とその期間、⑥睡眠障害の機序と催眠導入剤の投与方法とその副作用、⑦ICU在室期間の精神障害。さらに患者、及びその家族をICUに案内し、実際の管理法を説明した。前期の18例と後期の9例について、1) 睡眠覚醒リズムの障害 (S)、2) 見当識障害 (O)、3) 体動、言動の異常 (A)、4) 要求、訴えの過多 (D) について

0 (異常なし) から3 (重度の障害) までに術後精神障害をスコア化 (表1) し、そのスコアに持続日数をかけた累積スコアを用い、ICU在室中の術後精神障害の出現率、程度について検討した。

#### C. 結果

前期群と後期群との間に性、年齢、喫煙歴、飲酒歴、術前合併疾患、術式、手術時間、術中出血量に差はなかった。両群間でICU在室期間、人工呼吸期間、気管内チューブ留置期間、気管支鏡での気道内吸引回数、術後合併症発生率にも差はなかった。Oスコアは前期群が $8.8 \pm 3.6$ であったが、後期群では $2.2 \pm 1.8$ と有意に低値となった。Aスコアも前期群 $10.0 \pm 3.2$ から後期群では $2.9 \pm 1.5$ と有意に低下した。Dスコアも前期群 $7.3 \pm 3.3$ から後期群では $1.9 \pm 1.1$ と有意に低下した。夜間のSスコアは前期群、後期群それぞれ $12.0 \pm 2.1$ 、 $7.9 \pm 2.0$ と後期群では低かったが、昼間では $9.2 \pm 1.5$ 、 $7.8 \pm 2.1$ と差がなく、睡眠障害は他の障害程は後期群でも軽減できなかった (図1)。総スコアでは前期群が $46.4 \pm 12.4$ であったが、後期群では $21.0 \pm 7.1$ と有意に低値であった。また前期群では重度の精神障害のためICUからの退出を余儀なくされた症例が5例あったが、後期群ではそのような症例はなかった。

#### D. 考察

術後精神障害が軽減した理由について、患者が術後さまざまなチューブを挿入され、苦痛を伴う手術、処置を施行されても、説明を聞き、その必要性を理解でき、また術後自分の置かれた状態が術前に説明

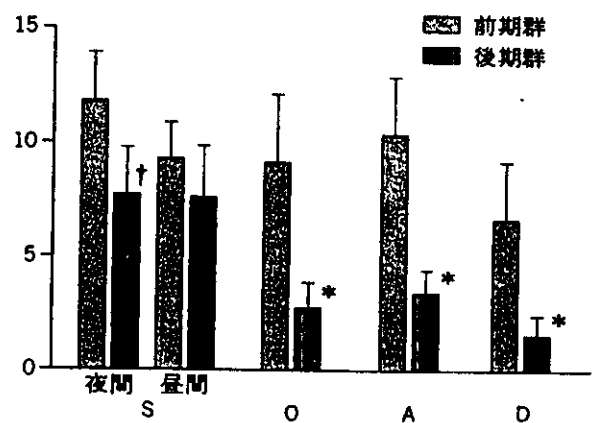
表1 SOAD score を基にした術後精神障害スコア

S: 睡眠覚醒リズムの障害 (sleep)	
1) 夜間覚醒	0—よく眠っている
	1—訪床などの刺激でたやすく覚醒する
	2—催眠導入剤などの薬剤を用いてもたやすく覚醒する
	3—催眠導入剤などの薬剤を用いても不眠である
2) 昼間傾眠	0—覚醒している
	1—ぼんやりしている
	2—呼びかけ刺激に反応するが、すぐに眠り込んでしまう
	3—呼びかけ刺激に反応なく、寝ている
O: 見当識障害 (orientation)	
	0—見当識障害がない
	1—見当識障害があり、説明すると間違いに気付くことができる
	2—見当識障害があり、説明すると理解できるが間違いを繰り返す
	3—見当識障害があり、説明しても理解できない
A: 体動, 言動の異常 (activity)	
	0—異常性を認めない
	1—体動が多いが、管理上問題はない。多弁である
	2—目が離せない体動, 不随意運動。呼びかけると受け答えができるが、内容につじつまがあわない
	3—薬剤, 抑制帯などを必要とする体動。状況と無関係でわけのわからない言葉, 奇声を発する
D: 要求, 訴えの過多 (demand)	
	0—異常性を認めない
	1—要求が多い。わがままである
	2—要求が多く, それについて説明すると納得する
	3—要求が多く, それについて説明しても納得しない

された通常の術後経過であると理解でき、不安感を軽減できたこと、患者が術前から医師と時間の長さだけでなく、内容の深さにおいても十分なコミュニケーションを得ることができ、術後も安心して医師の指示に従うことができたこと、家族も患者の術後の様子を通常の術後経過と理解でき、落ち着いた状態で患者に話しかけることができ孤立感を軽減できたこと、さらに鎮痛を十分にされ、痛みに対する恐怖感を軽減できたことがあげられる。しかし睡眠障害は今回の検討では十分には軽減できず、手術侵襲によるものと考えられる。

**E. 結論**

SOADスコアを用いることにより、術後の精神障害を客観的に評価できた。食道切除術前に、患者及び家族に術後の管理法を複数回説明し、さらに術前にICUを訪問させることにより、ICUにおける術後



+ :  $p < 0.05$  vs 前期群, \* :  $p < 0.01$  vs 前期群  
S: sleep, O: orientation, A: activity, D: demand

図1 術後精神障害累積スコア



の重度の精神障害の発生を予防でき、SOADスコアではすべての項目において障害の程度が軽減でき、また重度の精神障害の発生を予防できた。

## F. 研究発表

### 1. 紙上発表

- 1) Kobayashi I, Miyachi M, Kanai M, Nagino M, Kondo S, Kamiya J, Nakao M, Hayakawa N, Nimura Y: Different gastric emptying of solid and liquid meals after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 85:927-930, 1998
- 2) Hiramatsu K, Nagino M, Kamiya J, Kondo S, Kanai M, Miyachi M, Uesaka K, Mizuno S, Nimura Y: A new method to prevent wound infection: a controlled clinical trial in patients with combined liver and bile duct resection. Langenbeck's Arch Surg 383:473-441, 1998
- 3) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Uesaka K: The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma—a histologic analysis of 62 resected cases. Ann Surg 227:405-411, 1998

### 2. 口頭発表

- 1) 宮地正彦、二村雄次、神谷順一、榑野正人、金井道夫、丹羽真樹、森岡淳、太田俊介、近藤真二、山口俊介 「胸部食道癌に対する食道切除術中の小腸血流に関する検討—心臓圧迫操作の影響について」第98回日本外科学会総会 1998年4月8-10日 東京
- 2) 宮地正彦、永田昌久、二村雄次 「術前リハビリテーションとしての術前ICU訪問の術後精神障害発生予防効果について」第60回日本臨床外科学会総会 1998年11月10-12日 広島
- 3) 宮地正彦、長谷川恒雄、三浦 敦、永田昌久 「食道切除術後の肝、呼吸器障害に及ぼす術中小腸血流変化とアロプリノール前投与の効果」第99回日本外科学会総会 1999年3月24-26日 福岡