

201418013A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

麻酔方法が術後認知機能に与える影響についての研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 安村里絵

平成 27 (2015) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

麻酔方法が術後認知機能に与える影響についての研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 安村里絵

平成 27 (2015) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告 麻酔方法が術後認知機能に与える影響についての研究	-----	3
研究代表者 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 麻酔科 安村里絵		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
III. 資料	-----	13

I. 総括研究報告書

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)
総括研究報告書

麻酔方法が術後認知機能に与える影響についての研究

研究代表者 安村里絵

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 麻酔科 医師

研究要旨

高齢者では、術後認知機能の回復が大きな問題となるが、麻酔法や麻酔薬の選択と術後認知機能障害の関係については明らかではないことも多い。本研究では、鎮静や全身麻酔および脊髄くも膜下麻酔が術後認知機能障害に及ぼす影響について検討する。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属研究機関における職名

研究分担者 吉岡宏恵

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 麻酔科 医師

研究分担者 山崎治幸

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 麻酔科 医師

研究分担者 小林佳郎

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 麻酔科 医長

研究分担者 落合亮一

東邦大学医学部 麻酔科学講座 教授

A. 研究目的

1. 研究目的

近年手術適応が拡大されている高齢者では術後認知機能の回復が大きな問題となる。また近年、術後3日における認知機能の回復は33.5%の患者でしか認められないと報告され、術後回復について認識を改める必要がある。しかし麻酔法や麻酔薬の選択と術後認知機能障害(Postoperative Cognitive Dysfunction: POCD)の関係については明らかではないことも多い。全身麻酔と局所麻酔においてPOCDの発生率に有意差はないという報告が多いが、高齢者の麻酔法として選択されることの多い脊髄くも膜下麻酔単独でのPOCDについては研究が少ない。また認知症患者では、術中の安静のために脊髄くも膜下麻酔後に鎮静を行うケースも多いが、脊髄くも膜下麻酔単独で管理した場合と脊髄くも膜下麻酔後に鎮静を行い管理した場合、全身麻酔のみで管理した場合で、POCDの発生率に差があるかについて本邦での大規模研究は未だ行われていない。そこで脊髄くも膜下麻酔がPOCDに与える影響に加え、鎮静や全身麻酔がPOCDに与える影響についても検討する。

POCDの診断には統一された評価法が存在しないのが現状であるが、術後回復の質を評価するスケール(postoperative quality of recovery scale: PQRS)が発表された(文献1)。PQRSには認知についての評価も含まれており、本研究ではPQRSを用いてPOCDを評価する。PQRSの評価項目には様々な項目が含まれており、POCDに関連するリスク因子についても解析する。

加えて近年HMGB1とPOCDの関連性が示唆された(文献2)ため、ヒトにおけるHMGB1とPOCD発生の関連性についても検討する。

2. 期待される成果

POCDを認めた患者では入院期間の延長を認め、退院後の社会復帰が困難になると報告されている。さらに退院時にPOCDと判定された患者では3ヶ月後の死亡率が高く、術後3ヶ月でPOCDと判定された患者は術後1年以内の死亡率が高いと報告されている。

本研究を行うことでPOCD発生率の低い麻酔方法が明らかになった場合は、認知症高齢者に対して推奨される麻酔方法を決定することが可能となる。

さらに本研究でPOCDに関わるリスク因子が判明した場合は、周術期に関わるリスク因子を減らすことでPOCDの予防につながる可能性がある。POCDの予防が可能となれば、高齢手術患者の在院日数の減少や死亡率の低下、ひいては医療費削減にも貢献することが期待される。さらには高齢者の社会復帰を促進することが可能となり、介護費用や社会福祉費用の軽減にも貢献する事が期待される。

またPQRSが術後認知機能評価に有用であることが判明した場合は、POCDだけでなく、

術後の回復の質を評価する統一したスケールとして使用する事が可能となり、術後回復力強化プログラムと組み合わせることで、周術期医療の質を高める事が期待される。

参考文献

- ① Royse CF, et al. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology*. 7: 892-905, 2010
- ② He HJ, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats. *CNS Neurosci Ther*. 18: 994-1002, 2012

B. 研究方法

1. 研究方法

平成 26 年度は脊髄くも膜下麻酔が POCD にどのような影響を与えるかについて検討する。対象は米国麻酔学会術前状態分類 1, 2 および 3 に該当する 65 歳以上の患者で、脊髄くも膜下麻酔を行う IC が得られている患者とする。ただし、局所麻酔薬アレルギーの既往がある患者は除外する。

麻酔施行前の基準として、麻酔前患者質問表に則り PQRS の評価を行う。麻酔前評価の施行時期は手術前 14 日から手術前までとし、身体的要因については手術前日もしくは手術当日に評価を行う。手術当日の内服薬については制限を設けず、麻酔担当医の判断に一任する。麻酔は等比重もしくは高比重のブピバカインを用いて脊髄くも膜下麻酔を施行する。手術麻酔中は経皮的動脈血酸素飽和度が 95% 以上になるように酸素投与を行い、血圧変動は麻酔導入前の 15% 以内となるよう昇圧薬を適宜調節する。術中鎮痛不十分と判定された場合は非オピオイド鎮痛薬を使用し、オピオイド鎮痛薬の使用や全身麻酔に移行した症例は除外症例とする。

術後の評価として術後 1 日目および術後 3 日目に PQRS の評価を行う。ただし、術後 1 日目の評価は術後 15 時間～26 時間の間でなるべく 24 時間に近い時刻に、術後 3 日目の評価は術後 63 時間～72 時間の間でなるべく 72 時間に近い時刻に行う。

術後の PQRS が基準の PQRS に比して C1 項目: 0 以上, C2 項目: -2 以上, C3 項目: -1 以上, C4 項目: -3 以上, C5 項目: -3 以上であった場合に認知機能は回復していると定義する(文献 1)。しかし今後新たな POCD の定義が発表されることも予想され、その場合は研究解析の際に POCD の定義を改める可能性がある。

加えて平成 27 年度以降は、対象を全身麻酔および脊髄くも膜下麻酔後の鎮静を行う IC が得られている患者にも拡大する。術前後の PQRS 評価は上記と同様に施行する。

全身麻酔はプロポフォールおよびフェンタニルで導入し、維持はデスフルランとフェンタニルもしくはレミフェンタニルで行う。気管挿管が必要な場合は、ロクロニウムを使用する。手術中は Bispectral index が 40～60 になるように麻酔深度を調節し、経皮的動脈血酸素飽和度が 95%以上なるように酸素投与を行い、血圧変動は麻酔導入前の 15%以内となるよう昇圧薬を適宜調節する。

また脊髄くも膜下麻酔後に鎮静を行う場合は、デクスメトミジンをを用い Ramsey Score が 3 となるように投与量を調整する。

また 27 年度以降には PQRS 評価日に血中 HMGB1 の測定を行い、HMGB1 値と POCD 発生の関連を調べる。HMGB1 の測定はシノテストに委託する。

統計学的検定は PQRS の各項目について平均値と標準偏差を求め、単変量解析には Fisher 正確確率検定を用い、麻酔方法別の POCD 発生率の検定には one way ANOVA を用いる。先行研究がないため効果量 0.25、検定力 0.8 でサンプルサイズを計算し、必要サンプル数は各麻酔方法群 53 例となる。

2. 倫理面への配慮

本研究は基本的には観察研究であるため本研究に参加することで生じる不利益やリスクは少ない。ただし、血中 HMGB1 測定の研究対象者となった場合は血液検体が必要となるため、静脈血液採血に伴う不利益が生じる可能性がある。

研究参加については被験者各人に書面で説明し、各人の署名入りの同意書を保管する。代諾者が必要と判断された場合には、代諾者にも書面で説明し同意を得る。

得られたデータは連結可能匿名化し、必要により個人の特定に結びつかない身体情報および検査結果についてデータを得る。データとしてコンピュータに入力する際はインターネット接続されていない単一のコンピュータを用い、個人名や ID は入力しない。資料や連結表はすべて鍵のかかる机の中で厳重に保管する。

研究期間終了時に紙面で保管してある資料はすべてシュレッダーにかけ、複数に分けて破棄し、コンピュータ内の情報はすべて削除する。また全ての資料は研究機関終了時に破棄する。

参考文献

- ① Royse CF, et al. A Human Volunteer Study to Identify Variability in Performance in the Cognitive Domain of the Postoperative Quality of Recovery Scale. *Anesthesiology*. 3: 576-581, 2013

C. 研究結果

国立病院機構東京医療センター倫理委員会にて審査終了後、研究を開始した。

平成 26 年度は 65 歳以上を対象として、脊髄くも膜下麻酔が POCD に与える影響について、術後回復の質を評価するスケールである PQRS を用いて検討を行った。

平成 27 年 2 月末日までに 26 名が研究に参加したが、うち 1 名が全身麻酔を用いた手術となり評価から除外された。対象患者の年齢は 75.6 ± 6.75 歳で男性 22 人女性 3 人であった。麻酔前の基準となる PQRS の各項目の結果(平均±標準偏差)は C1 項目(見当識): 3 ± 0 , C2 項目(数字順唱): 4.32 ± 0.84 , C3 項目(数字逆唱): 2.48 ± 0.85 , C4 項目(単語記銘): 3.80 ± 1.74 , C5 項目(語想起): 6.28 ± 2.25 であった。術後 1 日目の PQRS 各項目は基準と比較して、C1 項目: 0 ± 0 , C2 項目: 0.17 ± 0.69 , C3 項目: 0.0 ± 0.75 , C4 項目: 0.78 ± 1.93 , C5 項目: -1.22 ± 1.93 であった。また術後 3 日目の PQRS の各項目は基準と比較して、C1 項目: 0 ± 0 , C2 項目: 0.43 ± 1.10 , C3 項目: 0.31 ± 0.85 , C4 項目: 0.50 ± 1.46 , C5 項目: -0.94 ± 2.05 であった(表 1)。

術後の PQRS が基準の PQRS に比して C1 項目: 0 以上, C2 項目: -2 以上, C3 項目: -1 以上, C4 項目: -3 以上, C5 項目: -3 以上であった場合に認知機能は回復していると定義すると、術後 1 日目は 11.1%, 術後 3 日目は 18.8% の患者が POCD と診断された。術後認知機能障害とされた診断理由は、すべての患者において C5 項目(語想起)であった。

POCD に関わる患者背景やリスクとなり得る因子についての解析は、対象が 50 名を超えた時点で検討予定である。

表 1. PQRS 結果

	基準スコア	術後 1 日目 (術後 1 日目のスコア-基準スコア)	術後 3 日目 (術後 3 日目のスコア-基準スコア)
見当識	3 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
数字順唱	4.32 ± 0.84	0.17 ± 0.69	0.43 ± 1.10
数字逆唱	2.48 ± 0.85	0.0 ± 0.75	0.31 ± 0.85
単語記銘	3.80 ± 1.74	0.78 ± 1.93	0.50 ± 1.46
語想起	6.28 ± 2.25	-1.22 ± 1.93	-0.94 ± 2.05

D. 考察

今年度の研究結果における POCD の発生率は、術後 1 日目 11.1%、術後 3 日目 18.8% であった。脊髄くも膜下麻酔単独で高齢者の麻酔管理を行った後の POCD 発生率について、PQRS を用いて検討した研究は未だ報告されていない。

65 歳以上を対象とし、神経心理学的検査として Mini-mental State Examination (MMSE) を用いた過去の研究では、脊髄くも膜下麻酔単独で管理をした症例において、術後 1 日目 53%、術後 7 日目 6% で POCD を認めた報告されている(文献 1)。本研究の結果に比べると術後 1 日目の POCD 発生率が高いが、対象患者を大腿骨骨折患者としており、患者背景としてなんらかの基礎疾患を認めている可能性がある。

PQRS を用いた研究では、全身麻酔で管理をした症例において術後 1 日目で 16.5%、術後 3 日目で 13.6% の患者で POCD を認めたと報告されている(文献 2)。対象年齢は 6 歳~95 歳と若年者も含まれているため、本研究に比し術後 3 日目の POCD 発生率が低いと考えられる。

本研究の対象患者はまだ必要症例数に到達していないため、来年度も引き続き脊髄くも膜下麻酔が POCD に与える影響について継続して検討を行う予定である。

本研究では術後 1 日目の POCD 発生率が術後 3 日目よりも高くなっているが、過去の研究では手術後日数が経過するにつれて POCD 発生率は減少していくことが多い。また過去の PQRS を用いた研究では、学習効果を反映して術後 1 日目および術後 3 日目のスコアが徐々に増加することが報告されている。本研究では、C5 項目(語想起)において学習効果は認められなかった。さらに POCD 群の C5 項目(語想起)の基準スコアは、非 POCD 群の基準スコアよりも高かった。これらの事象は、PQRS の日本語訳に原因がある可能性がある。日本語版 PQRS と MMSE を比較した研究では、日本において PQRS 日本語版の使用が可能であると報告している(文献 3)が、PQRS 日本語版についてもさらなる検討が必要と考える。

参考文献

- ① Casati A, et al. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 20(8): 640-646, 2003
- ② Royse CF, et al. A Human Volunteer Study to Identify Variability in Performance in the Cognitive Domain of the Postoperative Quality of Recovery Scale. *Anesthesiology.* 3: 576-581, 2013
- ③ Naito Y, et al. Feasibility, reliability, and validity of the Japanese version of the Postoperative Quality of Recovery Scale: a first pilot study. *J Anesth.* 11, 2014

E. 結論

平成 26 年度は 65 歳以上を対象とし、脊髄くも膜下麻酔が POCD に与える影響について検討した。手術前および術後 1 日目、3 日目に PQRS の評価を行い、術後の認知機能回復を評価した。平成 27 年 2 月末日までに 25 名の患者が解析対象となり、脊髄くも膜下麻酔単独で麻酔管理を行った手術において、手術後 3 日目では 18.8% の患者で術後認知機能障害を認めた。POCD に関わる因子については対象が 50 名を超えた時点で検討予定である。

平成 27 年度以降は、対象を 65 歳以上で全身麻酔や鎮静を行う IC が得られている患者にも拡大する予定である。加えて HMGB1 と POCD の関連についても検討を行う予定である。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

IARS (International Anesthesia Research Society) 2015 Annual Meeting 2015. 3. 20-24
ハワイ

Impact of spinal anesthesia on postoperative cognitive dysfunction.

Rie Yasumura, H. Yoshioka, T. Sugiura, H. Yamazaki, K. Wada, Y. Kobayashi

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・雑誌

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
なし					

平成 26 年度の刊行はなし.

III. 資料

学会発表ポスター

IMPACT OF SPINAL ANESTHESIA ON POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Rie Yasumura, H. Yoshioka, T. Sugiura, H. Yamazaki, K. Wada, Y. Kobayashi
National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

Abstract

Introduction:

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common and well-known complication among elderly surgical patients. While several reports have stated that there is no significant difference in POCD incidence after anesthesia, either general or regional, little is known about the incidence of POCD after spinal anesthesia without sedation. We aimed to evaluate the impact of spinal anesthesia on POCD.

Methods:

After the approval of the IRB, we enrolled patients over 65 years of age whose ASA Physical Status was 1-3 and had planned to undergo elective surgery under spinal anesthesia. Patients with a known history of allergy to local anesthetics were excluded. The patients' preoperative and postoperative cognitive functions were compared using the postoperative quality of recovery scale (PQRS). The PQRS cognition testing performed preoperatively as the baseline. The test was repeated on postoperative days 1 and 3. We assessed the cognitive function on the basis of the following 5 parameters: orientation to name, place, and date of birth; digits forward; digits backward; word recall; and word generation. The change scores to determine recovery were ≥ 0 for orientation, ≥ 2 for digits forward, ≥ -1 for digits backward, ≥ -3 for word recall, and ≥ -3 for word generation. The mean and standard deviation values of each item of the PQRS were used for statistical examination.

Results:

Seventeen patients (14 men and 3 women; age, 77.5 ± 6.81 years) participated in this study. Baseline values for the PQRS testing were as follows: orientation, 3 ± 0 ; digits forward, 4.25 ± 0.93 ; digits backward, 2.44 ± 0.96 ; word recall, 3.69 ± 1.92 ; and word generation, 6.69 ± 2.39 . The respective change scores at day 1 were 0 ± 0 , 0.15 ± 0.69 , 0.08 ± 0.86 , 0.85 ± 2.08 , and -1.46 ± 2.26 . The respective change scores at day 3 were 0 ± 0 , 0.5 ± 1.17 , 0.33 ± 0.89 , 0.58 ± 1.56 , and -1.33 ± 2.06 . The postoperative cognitive recovery rates at day 1 and day 3 were 88.2% and 82.3%, respectively. The diagnostic factor for POCD was the change score for word generation.

Discussion:

After surgery with spinal anesthesia (no sedation), the cognitive recovery rates at day 1 and day 3 were 88.2% and 82.3%, respectively, using PQRS. These results were compatible with those of previous reports of surgical patients after general anesthesia. With respect to PQRS, a small positive value in the mean change scores of word generation was reported to indicate a learning effect. Contrary to these previous reports, almost POCD patients in this study showed a negative change score of word generation. These results may possibly be caused by specific problems attributed to the Japanese translation of PQRS, although this negative change can be partially explained that the baseline word generation value of the patients with POCD was higher than the baseline value of the patients without POCD. Further clinical studies are required to evaluate the Japanese version of the PQRS.

Conclusions:

We presented POCD incidence after the spinal anesthesia using PQRS. Further clinical studies are required.

Postoperative cognitive dysfunction (POCD)

- Decrease in cognition measured by neuropsychological tests after anesthesia and surgery
- Increasing age is a risk factor
- Early POCD has major negative impact on patients
 - ⇒ Delay discharge from hospital
 - ⇒ Increased mortality

Purpose

Little is known about the incidence of POCD after spinal anesthesia without sedation

➔ To evaluate the impact of spinal anesthesia on POCD

Methods

- After the approval of the IRB
- Patients:
 - Age: >65 years
 - ASA Physical Status: 1-3
 - Planned to undergo elective surgery under spinal anesthesia
- Exclusion criteria:
 - History of allergy to local anesthetics
- Neuropsychological tests:
 - The Japanese version of Postoperative quality of recovery scale (PQRS)
 - Via face-to-face interview

Timing of the PQRS



Definition of recovery in cognitive domain

- Orientation: The change scores ≥ 0
- Digits forward: The change scores ≥ -2
- Digits backward: The change scores ≥ -1
- Word recall: The change scores ≥ -3
- Word generation: The change scores ≥ -3

PQRS

- Published in *Anesthesiology* in 2010
- A tool to measure quality of recovery after surgery and anesthesia using the scoring sheet
- The cognitive domains are based on conventional neuropsychological tests such as the MMSE
- The Japanese version of PQRS was established in 2012

Results

Patients:

17 patients (14 men and 3 women; Age, 77.5 ± 6.81 year)

Baseline Scores and Change Scores

	Baseline	Day 1 change	Day 3 change
Orientation	3.00 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Digits forward	4.25 ± 0.93	0.15 ± 0.69	0.50 ± 1.17
Digits backward	2.44 ± 0.96	0.08 ± 0.86	0.33 ± 0.89
Word recall	3.69 ± 1.92	0.85 ± 2.08	0.58 ± 1.56
Word generation	6.69 ± 2.39	-1.46 ± 2.26	-1.33 ± 2.06

The scores of word generation showed negative changes

Values are mean \pm SD. Baseline values are the raw score. All other time points are the change scores (e.g., Day 1 - baseline).

Proportion of patients (%) scored as recovered

	Day 1	Day 3
Orientation	100 %	100 %
Digits forward	100 %	100 %
Digits backward	100 %	100 %
Word recall	100 %	100 %
Word generation	88.2 %	82.3 %

The diagnostic factor for 'Non-recovered' was the change score for word generation

The baseline demographic

	Recovered n = 13	Non-recovered n = 4	P value
Age, year	77.5 ± 6.55	77.5 ± 6.80	0.622
Education, year	14.9 ± 2.21	14.0 ± 1.41	0.498
Weight, kg	59.1 ± 5.02	63.8 ± 8.62	0.234
Height, cm	160.7 ± 8.93	161.5 ± 5.37	0.874
Body mass index, kg/m ²	23.0 ± 3.08	24.3 ± 1.79	0.494
Alcohol, standard units	1.8 ± 2.62	5.0 ± 2.0	0.060
Male gender	84.6	75.0	1.00
Non-smoker	30.7	0	
Current-smoker or Ex-smoker	53.8	100	0.298
Ex-smoker	15.4	0	
Not employed	92.3	75	
Employed - to return	7.69	25	0.427
ASA 1	30.8	25	
ASA 2	69.2	50	0.177
ASA 3	0	25	
Diabetes	15.4	50	0.219
Hypertension	53.8	25	0.577
Hypercholesterolemia	7.69	0	1.00
Type of surgery	TUR-BT 61.5, TUR-P 38.5	TUR-BT 100	0.260
Duration of anesthetic, min	92.3 ± 50.6	57.8 ± 12.3	0.187

Values are Mean \pm SD, or % Student t-test for parametric data, and chi-square and Fisher exact test analysis for non-parametric data.

Discussion

Incidence of POCD

In this study

- Day 1 was 11.8%, day 3 was 17.7%

➔ Previous study - in the spinal anesthesia without sedation

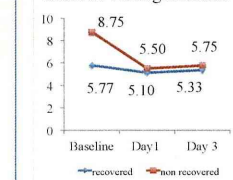
- Day 7 was 11.9% (age 56-81 year)
Br J Anaesth 2014; 113 (5): 784-91.
- Day 1 was 53%, day 7 was 6% (age > 65 year)
Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 640-6.

➔ Previous study - in the general anesthesia

- Day 1 was 16.5%, day 3 was 13.6% (age 6-95 year)
Anesthesiology 2013; 119: 576-81.
- Day 1 was 60%, day 7 was 20% (age > 65 year)
Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 640-6.

Japanese version of PQRS

Score of Word generation



Almost patients showed a negative change score of word generation

➔ Previous study

A small positive value in the mean change scores, to indicate a learning effect
Anesthesiology 2013; 119: 576-81.

These results may possibly be caused by specific problems attributed to the Japanese translation of PQRS

limitation

- Small sample size
- There are no comparison to other neuropsychological examination

Conclusion

- We presented POCD incidence in elderly patients after the spinal anesthesia using PQRS
- Further clinical studies are required

