

## ICU に入室した敗血症患者におけるせん妄に関する調査

五味志津子<sup>1)</sup>, 柳 久子<sup>2)</sup>

【目的】2016年2月に敗血症の定義が改訂され、感染症と臓器障害を有するより重症な患者を敗血症と診断するようになった。そこでICUに入室となった新基準による敗血症患者のせん妄状況と、早期離床とICU滞在中のせん妄との関連を検討することを目的とした。

【方法】2013年1月～2016年3月までに大学附属病院ICUに入室した、敗血症の新基準を満たした18歳以上の患者を対象とした。せん妄評価は、Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit（以下CAM-ICU）およびGCSをICU入室直後からICU退室まで連日収集した。

【結果】新基準により敗血症と診断された患者は96名、ICU入室後24時間以内にせん妄の患者は58名、ICU滞在中にせん妄となった患者は31名であった。ICU入室後24時間以内のせん妄群では鎮静（RASS）が深く（ $p < 0.01$ ）、ICU退室までの期間（ $p < 0.05$ ）とせん妄期間が長く（ $p < 0.01$ ）、ICU退室時までにはせん妄であった患者が多くみられた（ $p < 0.01$ ）。離床開始時期別では、3日以内の離床群で4日以降に離床を開始した群より、重症度が高く、挿管期間（ $p < 0.01$ ）、ICU滞在中（ $p < 0.01$ ）が長かった。しかし、入室24時間以内のせん妄群で離床を3日以内に開始した群では、ICU滞在中の死亡者はおらず（ $p < 0.05$ ）、ICU退室時せん妄（ $p < 0.01$ ）が減少していた。

【結論】新基準による敗血症患者の90%以上にせん妄がみられ、高い確率でせん妄を合併する可能性があった。入室後24時間以内のせん妄では、早期離床（3日以内）を実施した患者のICU退室時せん妄が有意に減少しており、早期離床が退室時のせん妄状況に影響していた可能性がある。

キーワード：せん妄，ICU，敗血症，離床，鎮静

<sup>1)</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻

<sup>2)</sup> 筑波大学医学医療系福祉医療学分野

## I. 緒言

せん妄とは、Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5, 2013)<sup>1)</sup>において、注意の障害、すなわち注意の方向付け、集中、維持、転換する能力の低下および意識障害、さらに認知の障害が短期間のうちに出現し日内変動するといわれ、「過活動型」「低活動型」「活動水準混合型」に分類される。せん妄の評価は、Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (以下 CAM-ICU) が最も妥当な評価ツールとして使用できることが示されており、鎮静スケール (Richmond Agitation – Sedation Scale, 以下 RASS) と連動して用いられる<sup>2)</sup>。集中治療室 (Intensive Care Unit, 以下 ICU) 滞在中のせん妄は、複数の要因から生じる急性脳機能障害<sup>3,4)</sup>と考えられ、せん妄の発症により Post-Intensive Care Syndrome (以下 PICS) を合併することが示された<sup>5)</sup>。PICS は、運動機能障害、認知機能障害、精神障害により長期予後に影響を与える病態と定義され、基礎疾患、医療行為、環境、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) が作用していると考えられている。ICU 入室患者 (敗血症患者約 10 ~ 30 % 含む) におけるせん妄の全体発症率は 70 % 以上にみられ<sup>6,8)</sup>、人工呼吸器装着患者では 80%<sup>7,8)</sup>との報告がある。また ICU 入室患者のせん妄期間は 3 日 (中央値) であり、せん妄期間と 12 ヶ月後の死亡率に有意な相関が報告されている<sup>5,9)</sup>。ICU 滞在中に発症するせん妄は、早期離床と 1 日 1 回の鎮静剤中断または鎮静剤の減量により短縮することが示され<sup>10,12)</sup>、これらのケア介入が推奨されている。日本における早期離床は、疾患の発症から 48 時間以内に各種機能の維持・改善・再獲得を支援する手段と定義されており<sup>13)</sup>、欧米では、ベッド上の運動、ヘッドアップ、端座位、立位、歩行で入室後 2 日から 5 日以内のプログラムを早期としている<sup>14,15)</sup>。

これまで全身性炎症反応を伴う感染症またはその疑いを敗血症と診断し、臓器障害をきたしたものを重症敗血症としていた。2016 年 2 月にこれらの定義が改訂され、感染症が疑われシーケンシャル臓器不全スコア

(Sequential organ failure assessment, 以下 SOFA score) が 2 点以上増加したものを敗血症<sup>16)</sup>とすることにより、これまでの重症敗血症が敗血症と診断されるようになった。旧基準による敗血症のせん妄発症率は 9 ~ 71%<sup>17)</sup>にみられ、搬送時の早期からせん妄を発症しやすいといわれる。また敗血症によるせん妄は敗血症関連せん妄と呼ばれ、認知能力や運動機能の予後が悪く、退院後も歩行障害を生じやすく、6 ヶ月後死亡率は 30% 以上であることが報告されている<sup>18)</sup>。しかし敗血症の定義が改定され、新基準を満たす敗血症患者を対象としたせん妄状況とその関連要因を調査した文献はない。

そこで ICU に入室した敗血症患者を対象として、せん妄と離床時期および臨床経過との関連を検討した。

## II. 方法

### 1. 研究デザイン

Historical data study の観察研究。2013 年 1 月 ~ 2016 年 3 月までに単一施設 ICU に入室し、敗血症と診断された患者を診療録より収集した。収集した患者のうち 2016 年 2 月に改訂された敗血症の新基準を満たした患者を抽出した。

### 2. 対象

2013 年 1 月 ~ 2016 年 3 月までに A 大学附属病院 ICU に入室した、新基準「感染症によりシーケンシャル臓器不全スコア (Sequential organ failure assessment, SOFA score) 2 以上の増加をきたした臓器障害を有する」を満たした、18 歳以上の敗血症と診断された患者を対象とした。今回調査した ICU は、術後患者および呼吸循環不全となった内科系疾患患者、外傷、熱傷など超急性期の患者を収容し、集中治療医、各診療科医で治療をおこなう地方の大学附属病院 ICU を対象とした。

### 3. 用語の定義

#### (1) せん妄の定義

敗血症のせん妄は、他臓器障害より早期に起こりやすく<sup>17)</sup>、感染の結果生じたびまん

性脳障害と考えられ敗血症性せん妄と呼ばれる。現在、敗血症性せん妄の診断および検査は確立されておらず<sup>19)</sup>、臨床での診断はCAM-ICUに加え Glasgow Coma Scale（以下GCS）8以下をせん妄としていることから、ICU入室24時間以内のCAM-ICU評価によるせん妄陽性およびGCS 8以下をせん妄ありと定義した。

(2) 早期離床

搬送またはICU入室日を治療日とし、翌日より48時間以内のICU入室後3日以内を早期と定義した。身体活動は、端座位から立位、歩行までの動作を離床とした。

4. データ収集

各因子項目を診療録および看護記録より収集した。対象者の基本属性を診療録および看護記録より収集。敗血症の診断のため、SOFA scoreをICU入室24時間以内と、ICU入室24時間以降の48時間毎に算出した。せ

ん妄評価は、4時間ごとのCAM-ICU陽性・陰性記録およびGCS得点記録をICU入室直後からICU退室まで連日収集した。

5. 収集項目

基本属性として、年齢、性別、原因疾患、併存疾患指数、ICU滞在期間、挿管期間、ICU mortalityを診療録および看護記録より収集。ICU入室後の重症度とせん妄との関連を検討するため、入室後24時間以内のAcute Physiology and Chronic Health Evaluation II score（以下APACHE II）を算出した。せん妄状況を離床開始時期別で検討するため、ICU入室後から離床開始までの期間を看護記録より収集した。せん妄と鎮静の深さとの関連を検討するため、RASSを看護記録より収集し、鎮静剤による鎮静度を見るため薬剤の種類を診療録より収集した。

各項目の詳細な解説についてはTable 1-1～6に示す。

Table 1-1 CAM-ICU

CAM-ICU <sup>20)</sup>	所見1～4の順で評価し、所見1と2が該当する場合、せん妄は陽性
所見1	急性発症または変動性の経過
所見2	注意力欠如
所見3	意識レベルの変化（鎮静スケールにより判定可能）
所見4	無秩序な思考

Table 1-2 RASS

RASS <sup>21)</sup>	スコア0を意識清明、プラスに傾くと興奮状態、マイナスに傾くと鎮静されていることを示す
+4	「好戦的」明らかに好戦的、暴力的、スタッフに差し迫った危険
+3	「非常に興奮」チューブ類、カテーテル類を自己抜去、攻撃的
+2	「興奮」頻繁に非意図的運動、人工呼吸器ファイティング
+1	「落ち着きの無い」不安で絶えずそわそわしている、攻撃的、活発でない
0	「意識清明」落ち着いている
-1	「傾眠状態」完全に清明ではない、呼びかけに10秒以上開眼、アイコンタクト可能
-2	「軽い鎮静」呼びかけに10秒未満の開眼、アイコンタクト可能
-3	「中等度鎮静」呼びかけに体動または開眼、アイコンタクト不可
-4	「深い鎮静」呼びかけに無反応、身体刺激で体動または開眼
-5	「昏睡」呼びかけや身体刺激に無反応

Table 1-3 GCS

GCS	最良応答で評価し最高値は 15 点、合計点 8 点以下または短時間で 2 点以上の低下がみられた場合、意識の急速な悪化と判断	
E : eye opening	V : best verbal response	M : best motor response
4 点 : 自発的に開眼	5 点 : 見当識あり	6 点 : 従命あり
3 点 : 呼びかけにより開眼	4 点 : 混乱した会話	5 点 : 疼痛部位認識
2 点 : 痛み刺激により開眼	3 点 : 不適當な発語	4 点 : 痛み刺激から逃避
1 点 : 刺激でも開眼しない	2 点 : 理解不明な音声	3 点 : 刺激に屈曲運動
	1 点 : 発話なし	2 点 : 刺激に伸展運動
		1 点 : 反応なし

Table 1-4 SOFA score

SOFA score <sup>22)</sup>	0 ~ 4 点の 5 段階評価し、高値になるほど臓器障害は重度となる				
	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点
呼吸器 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 +呼吸補助	< 100 +呼吸補助
凝固能 血小板数 (× 10 <sup>3</sup> /μL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝臓 ビリルビン (mg/dl)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12
循環器	MAP ≥ 70mmHg	MAP < 70mmHg	DOA < 5 or DOB	DOA 5.1 - 15 or Ad ≤ 0.1 or NOA ≤ 0.1	DOA > 15 or Ad > 0.1 or NOA > 0.1
中枢神経 GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
腎 クレアチニン (mg/dl)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5.0

Table 1-5 APACHE II

APACHE II <sup>23)</sup>	ICU 入室後 24 時間以内に得られた最も異常な測定値を点数化し、高値になるほど重症で死亡率は上昇する
生理学的パラメータ	体温、平均血圧、心拍数、呼吸数、動脈血酸素化、pH、血清 Na、血清 K、血清 Cre、Ht 値、白血球数、意識レベル (GCS)
年齢修正	44 歳以上の患者は年齢に合わせて加算
慢性疾患評価	心臓、肺、腎臓、肝臓、免疫系に重篤な慢性疾患を併発で加算

Table 1-6 併存疾患指数

併存疾患指数	併存する疾患を指数化し、該当する点数を加算する
1	心筋梗塞、うっ血性心不全、末梢動脈疾患、脳血管疾患、認知症、慢性肺疾患、膠原病、潰瘍性疾患、軽度の肝疾患、糖尿病
2	片麻痺、中等度～重度の腎疾患、末期臓器障害のある糖尿病、がん、白血病、リンパ腫
3	中等度～重度の肝疾患
4	転移性固形がん、AIDS

### 6. 統計解析

2群の比較には Mann – Whitney U test および chi – square test を用いた。ICU 入室 24 時間以内のせん妄群とせん妄なし群とでせん妄の発症時期と予後について相互の関連を検討するため、重症度、鎮静度、早期離床の実施率、予後を比較した。さらに ICU 入室 24 時間以内のせん妄とせん妄なし群の各群を、早期離床とした 3 日以内と 4 日以降の離床開始時期別の 2 群に分け、せん妄と離床との関連を検討するため、挿管期間、ICU 滞在期間、予後およびせん妄期間を比較検討した。有意水準は 5%未満とした。

### 7. 倫理的配慮

本研究は A 大学附属病院倫理委員会の承認を得て実施した。

## III. 結果

### 1. 対象者の概要

新基準により敗血症と診断された患者は 96 名、対象者は全て人工呼吸器装着患者で

あった (Figure 1)。ICU 入室後 24 時間以内にせん妄の患者は 58 名、58 名のうち ICU 退室時までせん妄であった患者は 45 名、せん妄ではない患者は 4 名だった。また、ICU 入室後 24 時間以内にせん妄ではない患者は 38 名、ICU 滞在中にせん妄となった患者は 31 名、ICU 退室時にせん妄だった患者は 16 名、せん妄ではない患者は 7 名となっていた。ICU 滞在中の死亡数は、ICU 入室後 24 時間以内にせん妄の患者で 9 名、せん妄ではない患者は 15 名であった。ICU 入室後 24 時間以内のせん妄および入室後せん妄ではない群で滞在中にせん妄となった患者は、新基準による敗血症の 92.7%にせん妄がみられた。

### 2. ICU 入室後 24 時間以内のせん妄と関連要因

ICU 入室後 24 時間以内のせん妄群 ( $n = 58$ ) とせん妄ではない群 ( $n = 38$ ) の比較を Table 2 に示した。せん妄群で鎮静 (RASS) が深く ( $p < 0.01$ )、ICU 滞在期間が長かった ( $p < 0.05$ )。ICU 滞在中の鎮静剤は、フ

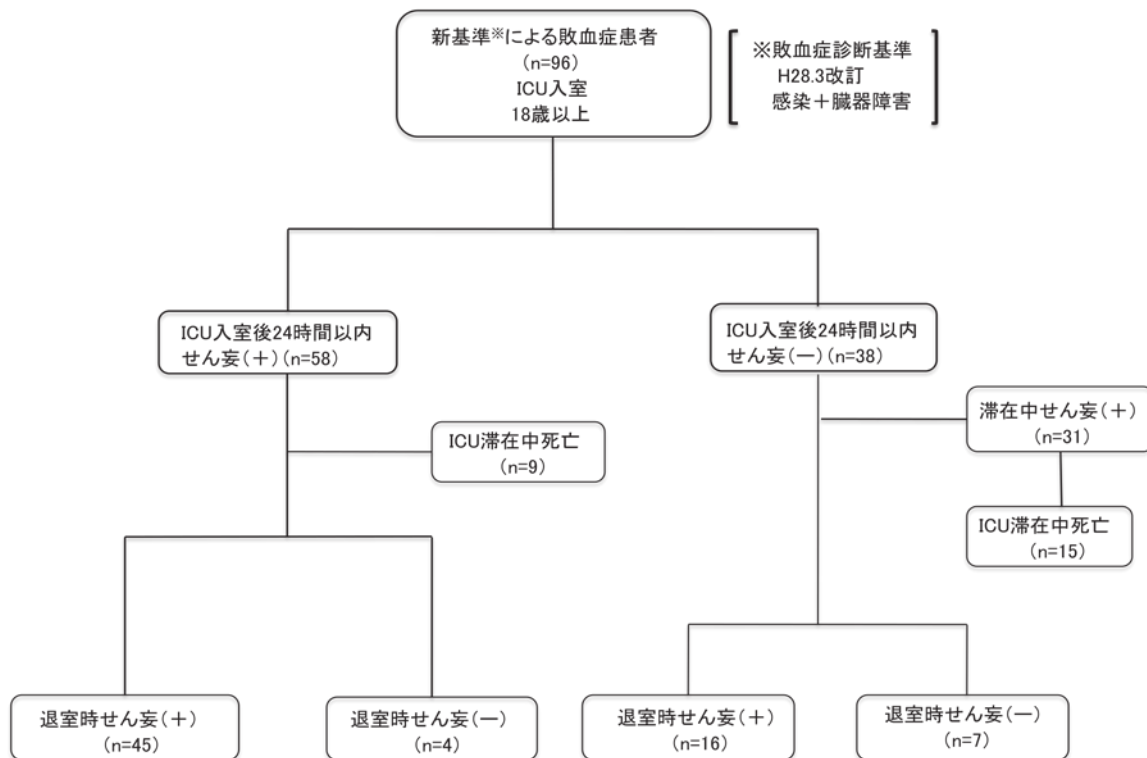


Figure 1 患者の選定

Table 2 ICU 入室後 24 時間以内のせん妄状況

	入室 24 時間以内	入室 24 時間以内	<i>p</i> 値
	せん妄 (+) ( <i>n</i> = 58)	せん妄 (-) ( <i>n</i> = 38)	
age[ years (IQR) ]	68 (27)	62 (21)	0.11
sex, female (%) <sup>*</sup>	29 (50)	21 (55)	0.35
Charlson Risk Index (IQR)	1 (2)	1 (2)	0.38
APACHE II (IQR)	30 (8)	24 (12)	0.53
SOFA (IQR)	9 (2)	10 (7)	0.45
RASS (IQR)	-3.2 (4)	-0.3 (0)	< 0.01 <sup>††</sup>
使用薬物 フェンタニール [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	48 (83)	36 (95)	0.16
デクスメデトミジン [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	55 (95)	38 (100)	0.41
プロポフォール [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	44 (76)	37 (97)	< 0.05 <sup>†</sup>
原因疾患 心血管系 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	2 (6)	6 (10)	0.46
呼吸器系 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	18 (51)	39 (64)	0.36
消化器系 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	9 (26)	8 (13)	0.21
筋神経系 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	1 (3)	3 (5)	0.61
尿路感染 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	4 (11)	3 (5)	0.26
その他 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	1 (3)	2 (3)	0.72
早期離床 [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	16 (28)	12 (32)	0.82
挿管期間 [ days (IQR) ]	11 (5)	13 (13)	0.72
ICU 滞在期間 [ days (IQR) ]	19 (10)	13 (7)	< 0.05 <sup>†</sup>
ICU mortality [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	9 (16)	15 (40)	0.06
ICU 退室時せん妄 (+) [ <i>n</i> (%) ] <sup>*</sup>	45 (78)	16 (42)	< 0.01 <sup>††</sup>
せん妄 (+) 期間 [ days (IQR) ]	14 (9)	4 (4)	< 0.01 <sup>††</sup>

median (IQR; interquartile range). *n* (%). *p* value, Mann-Whitney U test.

<sup>\*</sup>chi-square test. <sup>†</sup>*p* < 0.05 <sup>††</sup>*p* < 0.01 Charlson Risk Index チャールソン併存疾患指数, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ICU 入室患者の重症度評価指標, SOFA Sequential Organ Failure Assessment 臓器不全評価, RASS Richmond Agitation-Sedation Scale 鎮静スケール; -5 ~ +4

エンタニール、デクスメデトミジン、プロポフォールが使用されており、プロポフォールはせん妄でない群に比べせん妄群で少ない傾向にあった (*p* < 0.05)。また、せん妄群はせん妄ではない群に比べ、せん妄期間が長く (*p* < 0.01)、ICU 退室時せん妄であった患者が多くみられた (*p* < 0.01)。

### 3. ICU 入室後 24 時間以内のせん妄と離床

現在推奨されている早期離床とせん妄との関連を検討するため、入室後 24 時間以内のせん妄群とせん妄でない群を離床 3 日以内と 4 日以降に分けそれぞれ比較した。ICU 入室後 24 時間以内のせん妄群で、離床を 3 日以内に開始した患者は 16 名、4 日以降に開始した患者は 42 名であった (Table 3)。離床

Table 3 ICU 入室後 24 時間以内せん妄の離床別比較

	入室 24 時間以内せん妄 (+)			入室 24 時間以内せん妄 (-)		
	離床開始 3 日以内 (n = 16)	離床開始 4 日以降 (n = 42)	p 値	離床開始 3 日以内 (n = 12)	離床開始 4 日以降 (n = 26)	p 値
age [ years (IQR) ]	72 (32)	67 (24)	0.97	62 (20)	62 (23)	0.73
sex, female (%) *	11 (69)	18 (43)	0.97	7 (58)	15 (60)	0.95
APACHE II ( IQR )	35 (9)	27 (8)	< 0.05 †	27 (8)	22 (13)	0.14
SOFA ( IQR )	11 (3)	9 (3)	< 0.01 ††	9 (5)	7 (4)	0.12
RASS ( IQR )	-0.7 (2)	-1.7 (3)	< 0.05 †	-0.8 (2)	-0.1 (0)	< 0.01 ††
挿管期間 [ days ( IQR ) ]	23 (2)	10 (8)	< 0.01 ††	14 (19)	12 (8)	0.11
ICU 滞在期間 [ days ( IQR ) ]	28 (17)	14 (18)	< 0.01 ††	14 (19)	12 (9)	0.06
ICU mortality [ n (%) ] *	0 (0)	9 (21)	< 0.05 †	4 (33)	11 (42)	0.60
ICU 退室時せん妄 (+) [ n (%) ] *	9 (56)	36 (86)	< 0.05 †	5 (42)	11 (42)	0.97
せん妄 (+) 期間 [ days ( IQR ) ]	13 (18)	14 (9)	0.49	3 (2)	5 (5)	0.21

median (IQR; interquartile range). n (%) . p value , Mann-Whitney U test. \* chi-square test. †  $p < 0.05$  ††  $p < 0.01$

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ICU 入室患者の重症度評価指標, SOFA Sequential Organ Failure Assessment 臓器不全評価, RASS Richmond agitation-sedation scale 鎮静スケール; -5 ~ +4.

開始 3 日以内の群で 4 日以降に離床を開始した群より、重症度 [APACHE II ( $p < 0.01$ )、SOFA score ( $p < 0.01$ )] が高く、挿管期間 ( $p < 0.01$ )、ICU 滞在期間 ( $p < 0.01$ ) が長かった。せん妄期間に差はみられなかったが、離床開始 3 日以内の群で、ICU 滞在中の死亡者はおらず ( $p < 0.05$ )、ICU 退室時のせん妄で有意な差がみられた ( $p < 0.05$ )。また、ICU 入室後 24 時間以内のせん妄でない群では、離床を 3 日以内に開始した患者は 12 名、4 日以降に開始した患者は 26 名であった。RASS ( $p < 0.01$ ) で有意差はみられたが、他の項目で有意差はみられなかった。次に離床開始期間ごとに比較した結果、3 日以内に離床を開始した ICU 入室後 24 時間以内のせん妄ではない患者で、せん妄群より鎮静 (RASS) ( $p < 0.01$ ) は深く、死亡者 ( $p < 0.05$ ) はみられたが、せん妄期間 ( $p < 0.01$ )

は短かった (Table 3)。4 日以降の離床開始では、ICU 入室後 24 時間以内のせん妄群で鎮静 (RASS) ( $p < 0.05$ ) は深く、ICU 退室時せん妄 ( $p < 0.01$ ) が多く見られたが、死亡率は低かった ( $p < 0.05$ )。

#### IV. 考 察

敗血症の診断基準が改定され、新基準による敗血症のせん妄状況を調査した結果、せん妄の発症率は 92.7% であり、旧基準による敗血症のせん妄発症率 9 ~ 71%<sup>17)</sup> より高い確率で発症する可能性があった (Figure 1)。Ely ら<sup>7,8)</sup> の調査では、ICU に入室した人工呼吸器装着患者全体の 80% 以上がせん妄を発症しており、新基準による敗血症患者も同様の条件であったことから高い発症率となった可能性が考えられる。また、ICU 滞在中に死亡した 24 名 (25%) と退室時せん妄では

なかった患者 11 名 (11%) を除く、61 名 (63.5%) が退室時せん妄であった。ICU に入室した 60 歳以上を対象に、せん妄期間と予後を調査した研究<sup>8,9)</sup>では、せん妄期間が 1～46 日の範囲でみられ 16%が ICU 滞在中に死亡しており、60%以上がせん妄のまま ICU を退室していた。また同文献では ICU 退室後もせん妄が遷延した患者は 10%にみられ、せん妄のまま退院しており、年齢や認知機能障害の既往、重症度に有意差は認めなかった。敗血症性せん妄においては、敗血症の改善後も脳障害が遷延する<sup>17)</sup>と報告されており、今回の調査においても年齢や重症度に有意差は認められなかったことから、脳障害がせん妄期間遷延の要因の 1 つであったことが考えられた。

## 1. ICU 入室後 24 時間以内のせん妄と関連要因

ICU 入室後 24 時間以内のせん妄群で、鎮静度 (RASS) が深く、ICU 滞在期間が長く、せん妄期間が長期となっており退室時せん妄が多かった (Table 2)。せん妄ではない群においては、滞在中にせん妄となった患者も含まれていたが、せん妄期間が短く、退室時せん妄に有意差がみられた。今回使用された鎮静剤の種類は、主にフェンタニール、デクスメドミジン、プロポフォールを 2～3 剤併用していた。フェンタニールは、主に挿管による疼痛などに用いられ、疼痛の軽減により鎮静を得ることを目的としている<sup>11)</sup>。デクスメドミジン、プロポフォールは、これまで多くの研究報告がなされ、両薬剤ともせん妄の予防効果は同等であると考えられているが、エビデンスは確立していない。デクスメドミジン使用による鎮静の深さとせん妄発症との関連では、RASS を -2～+1 でコントロールした場合にせん妄の発症率は低いことが報告されている<sup>24,25)</sup>。今回対象となったせん妄群の RASS は -3 となっていたことから、薬剤の種類ではなく、鎮静の深さがせん妄の発症と関連していた可能性があった。さらにせん妄は、身体と認知機能が低下するため、ICU 滞在期間は延長<sup>6,7,9)</sup>することが報告されており、せん妄の発症と鎮静の深さ

が滞在期間の長期化に影響した可能性が考えられた。ICU 入室後のせん妄期間は、平均 3.4 日 (± 1.9)<sup>6)</sup>であり、数時間から数日で発症する。敗血症は搬送時の早期からせん妄を発症 (敗血症関連せん妄) する<sup>17)</sup>ことが報告されており、敗血症が改善した後も脳障害としてせん妄が続くといわれる<sup>26)</sup>。敗血症の脳障害は、炎症性メディエーターによる血管内皮機能障害<sup>27)</sup>をきたし、凝固異常から脳の微小循環障害<sup>28-31)</sup>、およびサイトカインによるミトコンドリア機能障害が起こる<sup>28)</sup>ことが示された。蛋白異化作用では、神経伝達物質の代謝に影響<sup>32)</sup>することも報告されており、新基準を満たした患者のせん妄期間と退室時せん妄は、鎮静の深さに加え、脳障害が遷延することでせん妄期間が長期となった可能性があり、ICU 退室時までせん妄が持続していた可能性が考えられた。

## 2. ICU 入室後 24 時間以内のせん妄と離床

ICU 入室後 24 時間以内のせん妄で、入室後 3 日以内に早期離床した群の重症度 (APACHE II、SOFA score) が高く、挿管期間および ICU 滞在期間が長かった (Table 3)。しかし早期離床した群は、ICU 滞在中の死亡者がおらず、退室時せん妄は減少した (離床 3 日以内 vs 4 日以降 : 56.3% vs 85.7%)。せん妄予防とせん妄期間に関する先行研究では<sup>10-12)</sup>、ICU に入室した人工呼吸器を装着した患者で、鎮静剤の減量または 1 日 1 回の中断、早期離床の実施により、挿管期間と ICU 滞在期間、せん妄期間が短縮した。新基準で敗血症と診断された患者では、3 日以内の早期離床群と 4 日以降の離床群でせん妄期間の短縮は認めなかったが、退室時のせん妄は減少していることから、早期離床が退室までのせん妄状況に関連している可能性があった。また ICU の環境がせん妄に影響していることが報告されており<sup>33,34)</sup>、日中の起床、夜間の音や光のコントロールで、質の良い睡眠を促すことが推奨されている。これは circadian rhythm を調整し、24 時間のサイクルを戻すことで、せん妄の予防と治療に効果を得ることを目的としている。しかし、人工呼吸器を



装着している患者では、連続的な睡眠がほとんどとれないことも報告されている<sup>35)</sup>。敗血症患者の挿管期間およびICU滞在期間は長期であったが、早期離床が circadian rhythm を整える1つの要因となった可能性があり、退室時せん妄状況に影響したと考えられた。

ICU入室後24時間以内にせん妄ではない38名のうち、滞在中にせん妄となった患者が31名であった (Figure 1)。入室後3日以内に早期離床した群と4日以降の離床群の挿管期間と、ICU滞在期間は12～14日となっており、退室時せん妄とせん妄期間に差はみられなかった (Table 3)。せん妄は、ICU入室後平均2.6日で70%以上が発症し、せん妄期間は平均3日間持続するといわれる<sup>6)</sup>。入室24時間以内のせん妄ではない敗血症患者も同様の結果となっており、70%以上が滞在中に発症し、せん妄期間は3～5日であった。離床は、せん妄発症の予防と期間短縮のため、可能な限り早期に促すことが推奨される<sup>13)</sup>。内科疾患患者で人工呼吸器を装着した患者の離床とせん妄に関する先行研究<sup>36・37)</sup>では、早期離床群と早期離床未実施群で早期離床群のせん妄発症抑制とせん妄期間が有意に短縮した。しかし新基準を満たした敗血症患者では、離床3日以内の群において挿管期間、ICU滞在期間、せん妄期間に4日以降の離床群との間で有意な短縮はみられなかった。これは3日以内に離床を開始した群で4日以降の離床群より鎮静が深いことが影響していた可能性がある。

### 本研究の限界

せん妄は、敗血症などの全身性疾患、薬剤による要因の他に、疼痛や身体拘束などの身体的要因および環境も誘発要因とされる。今回、疼痛の程度、音や光などの環境要因を含めておらず、せん妄の発症およびせん妄期間が、離床以外の要因も関連していたかは不明である。また敗血症患者のICU退室時せん妄状況が、環境要因も含めたどの要因と関連しているのかは、本研究から検討するには限界があった。単一施設の調査であり、評価には限界がある。

### V. 結論

ICUに入室し新基準を満たした敗血症患者を対象にせん妄状況と関連要因を調査し、敗血症患者の90%以上が経過中にせん妄を呈し高い確率でせん妄を合併することが示された。また、ICU入室後24時間以内のせん妄は60% ( $n=58$ ) にみられ、そのうち早期離床 (3日以内) を実施した患者では、ICU死亡率と退室時せん妄が有意に低く、早期離床が予後に影響したことが示された。

### 謝辞

本研究を実施するにあたり、福祉医療学教室の皆様、救急・集中治療部の皆様に深く感謝申し上げます。

### VI. 参考文献

- 1) American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5), American psychiatric publishing, p592-643, 2013
- 2) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely W, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41, 263-306, 2013
- 3) Smith HA, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: an emerging frontier in the management of critically ill children. *Anesthesiol Clin*, 29(4), 729-50, 2011
- 4) Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10(5), 393-400, 1999
- 5) Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*, 40(2), 502-9, 2012
- 6) Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital

- length of stay. *Intensive Care Med*, 27, 1892-900, 2001
- 7) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286, 2703-2710, 2001
  - 8) Micek Scott T, Anand Nitin J, Laible Brad R, Shannon William D, Kollef, Marin H. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med*, 33(6), 1260-65, 2005
  - 9) Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(11), 1092-7, 2009
  - 10) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, 373, 1874-82, 2009
  - 11) Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 307, 1151-60, 2012
  - 12) Hughes CG, Girard TD, Pandharipande PP. Daily sedation interruption versus targeted light sedation strategies in ICU patients. *Crit Care Med*, 41(9 Suppl 1), S39-45, 2013
  - 13) 日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会：集中治療における早期リハビリテーション ～根拠に基づくエクスパートコンセンサス～, *日集中医誌*, 24, 255-303, 2017
  - 14) Hodgson CL, Berney S, Harrold M, Saxena M, Bellomo R. Clinical review: early patient mobilization in the ICU. *Crit Care*, 17, 207, 2013
  - 15) Cameron S, Ball I, Cepinskas G, Choong K, Doherty TJ, Ellis CG, et al. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *J Crit Care*, 30, 664-72, 2015
  - 16) Mervyn S, Clifford S. Deutschman, Christopher WS, Manu Shankar-Hari, Djillali A, Michael B, et al : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-810, 2016
  - 17) Muller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, Heinroth MK, Herklotz A, Loppnow H, et al. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol*, 11, 226-36, 2006
  - 18) Yende S, Austin A, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med*, 44(8), 1461-7, 2016
  - 19) Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*, 275, 470-3, 1996
  - 20) Banh HL. Management of delirium in adult critically ill patients: an overview. *J Pharm Sci*, 15, 499-509, 2012
  - 21) Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 1338-44, 2002
  - 22) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707-10, 1996
  - 23) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP,

- Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-29, 1985
- 24) Pandharipande P, Girard TD, Sanders RD, Thompson JL, Maze M, Ely EW. Comparison of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam in septic ICU patients. *Crit Care*, 12, 275, 2008
- 25) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 301, 489-99, 2009
- 26) Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sorung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*, 275, 470-3, 1996
- 27) Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*, 33, 798-806, 2007
- 28) Azevedo LC. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 10:214-23, 2010
- 29) Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*, 37(10), S331-6, 2009
- 30) Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med*, 38(12), 1965-73, 2012
- 31) Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care*, 12, R63, 2008
- 32) Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care*, 16, R181, 2012
- 33) Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med*, 28, 293-8, 2002
- 34) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Celinas G, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit.:American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 41(1), 263-306, 2013
- 35) Tamburri LM, DiBrienza R, Zozula R, Redeker NS. Nocturnal care interactions with patients in critical care units. *Am J Crit Care*, 13, 102-12, 2004
- 36) Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Paimer JB, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*, 91, 536-42, 2010
- 37) Engel HJ, Needham DM, Morris PE, Gropper MA. ICU early mobilization: from recommendation to implementation at three medical centers. *Crit Care Med*, 41(9), S69-80, 2013

---

連絡先：五味志津子  
〒 305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1  
筑波大学総合研究棟 D741 号室 福祉医療学研究室  
Tel : 029-853-3496  
Email : s1730369@s.tsukuba.ac.jp

# The delirium and early mobilization for septic patients in the Intensive Care Unit.

Shizuko Gomi<sup>1)</sup>, Hisako Yanagi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Graduate School of Comprehensive Human Science Doctoral Program in Human Care Science, University of Tsukuba.

<sup>2)</sup> Faculty of Medicine, University of Tsukuba.

**Purpose:** The purpose is examining the delirium status of the septic patients who met the new criteria in the Intensive Care Unit (ICU) and the relationship between early mobilization and the delirium in the ICU.

**Method:** We examined some patients who were in the ICU of T university hospital from January 2013 to March 2016 and met the new criteria; patients have organ disorders increased Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score)  $\geq 2$  due to infection. Then, with the patient who was over 18 years as a target. The delirium assessment is Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU), and GCS observed every 4 hours. We collected them from the time when the patients entered ICU to the time when the patients left ICU.

**Results:** There were 96 patients diagnosed with sepsis and 58 patients diagnosed with delirium within 24 hours in the ICU, 31 patients diagnosed with delirium during staying in the ICU. Thus, patients diagnosed with delirium as the new criteria was seen 92.7%. In the delirium within 24 hours after the admission to the ICU, some patients showed that RASS was deep ( $p < 0.01$ ), the period staying at ICU and the period of the delirium were long. Furthermore, they were diagnosed with the delirium until leaving the ICU. As starting getting out of bed, the severity of the groups getting out of bed within 3 days was higher, the period intubated ( $p < 0.01$ ) and staying at ICU ( $p < 0.01$ ) in the groups getting out of bed was longer than them in the groups starting getting out of bed after 4 days. However, in the groups getting out of bed within 3 days, the dead weren't during staying at ICU ( $p < 0.04$ ) and the delirium decreased when leaving the ICU ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** More than 90% of the patients with sepsis were diagnosed with the delirium according to the new criteria, and there was the high possibility combined the delirium. In the delirium within 24 hours after the admission to the ICU, the delirium of the patient who got out of bed early (within 3 days) decreased significantly and getting out of bed early might have influenced the state of the delirium when leaving the ICU.

**Key words:** delirium, ICU, sepsis, mobilization, sedation