

博士論文

高齢者における心疾患術後せん妄の新たな予測因子の解明
-SPECTによる脳血流評価-

東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻

内科病態学講座 循環器内科学分野

竹内 雅史

目次

目次	1-2
要約	3-4
略語リスト (abbreviations)	5-8
1. 研究背景 (background)	9-23
1.1 大動脈弁狭窄症(AS)	9-10
1.2 経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)	11-12
1.3 TAVI 後せん妄(せん妄に関する review を含めて)	13-20
1.4 TAVI 後せん妄に対する現在の解決策(フレイル評価の有用性と限界)	21-22
1.5 TAVI 後せん妄に対する新たな解決策(脳灌流 SPECT の可能性)	23
2. 研究目的 (purpose)	24
3. 研究方法 (methods)	25-32
3.1 対象患者	25
3.2 医学的管理方法	25-26
3.3 測定項目	26-27
3.4 脳血流量評価	27-30
3.5 せん妄評価	31
3.6 統計解析	32

4. 研究結果 (results)	33-36
4.1 本研究の流れ.....	33
4.2 患者背景の評価.....	33-34
4.3 TAVI における術中および術後転帰の評価.....	35
4.4 TAVI 術前脳血流量と術後せん妄の関係.....	35-36
4.5 TAVI 後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析.....	36
5. 考察(discussions)	37-47
5.1 本研究で得られた知見.....	37-38
5.2 TAVI 後せん妄の発症率.....	39-42
5.3 TAVI 術前脳血流量と術後せん妄の関係.....	43-44
5.4 TAVI 後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析.....	45
5.5 本研究の限界.....	46-47
6. 結論 (conclusions)	48
7. 謝辞 (acknowledgments)	49-52
8. 参考文献 (references)	53-68
9. 表 (tables)	69-74
10. 図 (figures)	75-148

要約

【背景】

せん妄は心血管疾患における重要な予後規定因子であるが、準備因子、直接因子および誘発因子が複雑に関与するため、その予測法は未だ確立されていない。経カテーテル大動脈弁留置術(transcatheter aortic valve implantation: TAVI)は大動脈弁狭窄症(aortic stenosis; AS)に対する確立された低侵襲治療であるが、その対象の多くは多数の併存症を有するフレイルな高齢患者であるため、せん妄を発症しやすいとされている。世界に先駆けて超高齢社会に突入した本邦において、手術対象の高齢化が加速しており、せん妄は医療現場全体における急務の課題となっている。

【目的】

本研究の目的は、高齢な重症 AS 患者を対象とし、せん妄発症の直接因子とされ、循環生理学に基づく評価法である SPECT (single photon emission computed tomography)による術前の脳血流量評価によって、術後せん妄を予測しうるか明らかにすることである。また、従来用いられてきた、せん妄の準備因子と、直接因子である脳血流量との比較を行い、より予測能が高い術前因子モデルを作成することである。

【方法】

対象は、2017年1月から2020年2月の間に、東北大学病院にてTAVI候補の重症AS患者連続97例とした。登録基準は、(1)重症AS患者(大動脈弁口面積 < 0.8 cm²、平均大動脈圧格差 ≥ 40 mmHg、最大大動脈弁流速 ≥ 4 m/s)、(2)NYHA functional class IIまたはIII度、(3)認知機能検査を受けることに同意した症例とした。除外基準は、(1)TAVIの適応と判断されなかった症例、(2)NYHA functional class IV度の症例および緊急症例、(3)脳・精神疾患既往のある症例、(4)術後合併症

例 (心不全、ペースメーカー留置、再挿管、術後出血)とした。そして、最終的に適格基準を満たした TAVI 患者連続 50 名 (平均 84.7 歳)を解析対象とした。術前に SPECT を用いて脳血流量を評価し、術後せん妄群ならびに非せん妄群における術前の脳血流パターンを比較した。脳血流解析には eZIS (easy Z-score Imaging System)および SPM (Statistical Parametric Mapping)を用いて、脳血流量が少ない部位を voxel 毎に比較し、数値化および図示化した。せん妄の評価には、CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the intensive care unit)を用いてスクリーニング後、DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition)による診断を行い、せん妄のサブタイプおよび発現期間を調査した。

【結果】

CAM-ICU および DSM-V を用いた TAVI 後せん妄の発症率は 24.0%(12 例)であり、せん妄群における在宅復帰率は 33%であった。eZIS および SPM の両解析において、せん妄群は注意、意識、情動および認知機能に關与するとされる島皮質 (Brodmann13 野を中心とする領域)における脳血流量が有意に少なかった。また、TAVI 後せん妄における術前の危険因子として、せん妄の準備因子であるフレイル、認知機能障害、低身体機能ならびにせん妄の直接因子である低脳血流量 (右島皮質)が抽出された。更に、TAVI 後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果、従来用いられてきた身体機能、認知機能およびフレイルの各指標に、脳血流量を加えた model において、TAVI 後せん妄の予測能が最も高かった (AUC0.921)。

【結論】

TAVI 後のせん妄患者では島皮質における術前の脳血流量が有意に少なかった。更に、TAVI 術前の脳灌流 SPECT による脳血流評価は、TAVI 後せん妄をより正確に予測する診断ツールとなる可能性が初めて示された。

略語リスト

<A~C>

ADL = activities of daily living、日常生活活動、日常生活行為

AHA = American heart association、米国心臓協会

AS = aortic stenosis、大動脈弁狭窄症

AUC = area under the curve、曲面下面積

AVA = aortic valve area、大動脈弁口面積

AVPG = aortic valve pressure gradient、大動脈弁圧格差

BA = Brodmann area、ブロードマン領野

BMI = body mass index、ボディマス指数

BNP = brain natriuretic peptide、脳性ナトリウム利尿ペプチド

BPSD = Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia、
認知症に関連した行動・心理症状

Bq = becquerel、ベクレル(放射能の強さを表す単位)

BSA = body surface area、体表面積

Bz = benzodiazepines、ベンゾジアゼピン

CAM-ICU = confusion assessment methods for the intensive care unit、

CCI = charlson comorbidity index、チャールソン併存疾患指数

CFS = clinical frailty scale、臨床フレイルスケール

CHS = Cardiovascular Health Study

CT = computed tomography、コンピューター断層撮影

Cr = creatinine、クレアチニン

<D~H>

DALY = disability-adjusted life year、障害調整生命年

DDT-Pro = delirium diagnostic tool-provisional

DE% = decrease extent ratio、

領域内で脳血流量低下を示す座標数/領域の全座標数

DELTA program = Delirium team Approach Program、

多職種によるせん妄への初期対応プログラム

DICOM = digital imaging and communications in medicine

DRS-R-98 = delirium rating scale-revised-98

DSM-V = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition、

精神障害の診断と統計マニュアル第5版

DST = delirium screening scale

ECD = ethyl-cysteinate dimer、エチルシステイン酸ダイマー

ESC = European society of cardiology、欧州心臓病学会

eZIS = easy Z-score Imaging System、汎用画像診断装置 work station program

FDA = Food and Drug Administration、アメリカ食品医薬品局

FEW = familywise error、ファミリーワイズエラー

GLM = general linear model、一般線形モデル

HAD = hospitalization associated disability、入院関連機能障害

Hb = hemoglobin、ヘモグロビン

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction、EFが保持された心不全

<I~P>

Ic = insular cortex、島皮質

ICDSC = intensive care delirium screening checklist

ICU = intensive care unit、集中治療室

IMP = iodoamphetamine、イオフェタミン

JCS = Japan circulation society、日本循環器学会

KCL = Kihon Check List、基本チェックリスト

LVEF = left ventricular ejection fraction、左室駆出分画

MDAS = memorial delirium assessment scale

MMSE = mini-mental state examination、ミニメンタルステート検査

MNA-SF = mini nutritional assessment-short form、簡易栄養状態評価表

MNI = Montreal Neurological Institute、モントリオール神経研究所

mPG = mean pressure gradient、大動脈弁平均圧格差

MRI = magnetic resonance imaging、核磁気共鳴画像法

NYHA = New York Heart Association、ニューヨーク心臓協会

OR = odds ratio、オッズ比

PADIS = Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption

PICS = post intensive care syndrome、集中治療後症候群

POD = postoperative delirium、術後せん妄

POCD = postoperative cognitive dysfunction、術後認知機能障害

<Q~Z>

QOL = quality of life、生活の質、人生の質

RASS = Richmond agitation-sedation scale、リッチモンド興奮-鎮静評価法

ROC curve = receiver operating characteristic curve、受動者動作特性曲線

ROI = region of interest、関心領域

RCT = randomized controlled trial、ランダム化比較試験、無作為割付臨床試験

SAVR = surgical aortic valve replacement、外科的大動脈弁置換術

SD = standard deviation、標準偏差

SPECT = single-photon emission computed tomography、
単一光子放射断層撮影

SPM = statistical parametric mapping

SPPB = short physical performance battery、統合的身体機能検査

SR = systematic review、系統的レビュー

SSD = subsyndromal delirium、閾値下せん妄、亜症候性せん妄

TA = trans-apical、経心尖

Tao/Dao = trans-aortic/direct aortic、経上行大動脈

TAVI = transcatheter aortic valve implantation、経カテーテル大動脈弁留置術

Tc = technetium、テクネチウム

TEE = Transesophageal Echocardiography、経食道心臓超音波検査

TF = trans-femoral、経大腿

TS = trans-subclavian、経鎖骨下動脈

VC = vital capacity、肺活量

Vmax = maximum aortic jet velocity、大動脈最高血流速度

VBM = voxel-based morphometry、ボクセルに基づく形態素解析

VbSEE = voxel based stereotactic extraction estimation

VIF = variance inflation factor、分散拡大係数

1. 研究背景

1.1 大動脈弁狭窄症 (AS)

大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)とは、大動脈弁が退行変性や先天性二尖弁、リウマチおよび炎症性変化などに起因し、大動脈弁に狭窄を生じる疾患である。その結果、左心室は慢性的に圧負荷を受け、求心性肥大(内向性肥厚)を呈する (図 1)。¹ 大動脈弁は解剖学的に、3つの半月弁で(3尖弁)で構成され、半月弁は、冠動脈に対応して、左冠尖、右冠尖、無冠尖と呼ばれ、収縮期に開口し、拡張期に閉鎖する。大動脈弁の開放は収縮期に左室圧が大動脈圧を上回ることによって生じている² (図 2)。

ASの年齢別の原因検索において、70歳未満では退行変性が18%、石灰化した先天性二尖弁が50%、リウマチによると炎症性変化が25%とされている。³ 一方で、70歳以上では退行変性48%、先天性二尖弁27%、炎症性変化23%と、高齢では退行変性の割合が増加することが知られている (図 3)。³ また、ASの罹患率は60~74歳で2.8%、75歳以上では13.1%に上昇する。⁴ 更に、本邦におけるASの患者数は、60歳以上で約284万人、その内、重症ASの患者数は約56万人と推計されており、³ 超高齢社会の先駆けである本邦において、重症なAS患者が急増し、高齢心不全の主要な基礎疾患となっている。一方で、本邦におけるASに対する手術件数は、年間20254件(2021年)に留まっており、大部分のAS患者が未治療のまま経過していることが指摘されている。⁵

次に、大動脈弁が狭窄を生じるメカニズムについて、以下に示す。^{6,7} (1)大動脈弁は心臓の拍動に伴い常に開閉を繰り返しているため、弁尖は機械的ストレスを受ける。(2)大動脈弁に存在する血管内皮細胞が、機械的ストレスにより損傷を受け炎症細胞

が弁尖へ浸潤し、サイトカインが放出される。(3)サイトカインにより間質細胞は筋線維芽細胞へと分化する。(4)筋線維芽細胞は細胞内シグナルの関与により、骨芽細胞様細胞へと分化することで、石灰化が細胞外マトリクスに形成され、弁硬化や狭窄へと進行する。(5)石灰化した弁がさらに機械的ストレスを増大させるため、更なる弁硬化や狭窄が進行する (図 4, 図 5)。

次に、AS の診断基準であるが、AS の重症度判定は、心臓超音波検査(瞬時圧格差測定)による大動脈弁最大血流速度(maximum aortic jet velocity: V_{max})、大動脈弁左心室間における収縮期平均圧格差(mean pressure gradient: mPG)、大動脈弁口面積(aortic valve area: AVA)、または AVA を体表面積で除した弁口面積係数(AVA index: AVAI)により診断される。成人における正常な AVA は約 3 cm^2 であるが、 $1.5\text{ cm}^2 \geq$ となると左室から大動脈への血液の駆出に抵抗を生じ始める。重症 AS の定義は、 $V_{max} \geq 4\text{ m/sec}$ 、 $\text{mPG} \geq 40\text{ mmHg}$ 、 $\text{AVA} < 1.0\text{ cm}^2$ 、 $\text{AVAI} < 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ とされている (図 6)。⁸⁻¹⁰ その心臓超音波検査所見の一例を図 7 に示す。¹¹

次に、AS の症状および予後は以下の通りである。

症状は主に、(1) 狭心症、(2) 失神、(3) 心不全の 3 徴候であるが、狭心症が出現しからの平均余命は 5 年、失神で 3 年、心不全で 2 年とされており、症状出現後の重症 AS 患者の予後は極めて不良である (図 8)。¹ 有症候性の重症 AS 患者の予後は手術を拒否した患者との比較となるため、データが限定されるが、平均余命は、狭心症出現後で 45 ヶ月、失神後で 27 ヶ月、心不全後で 11 ヶ月というデータも追加報告されており、¹² 有症候性重症 AS 患者の予後が不良であることは、変わりない事実と考えられている。一方で、半数を占めるとされる無症候性の重症 AS 患者についても予後不良であることが明らかとされており、¹³⁻¹⁸ 早期のインターベンションが必要とされる根拠となっている (図 9)。

1.2 経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI)

ASの標準的根治療法は、開胸による外科的大動脈弁置換術(surgical aortic valve replacement: SAVR)である。すなわち、ASは、狭心症、失神、あるいは心不全という重篤な臨床症状が出現した時点で、手術の絶対的適応とされているが、SAVRの適応は、患者の身体活動性、虚弱性、日常生活活動(activities of daily living: ADL)、精神状態及び生活の質(quality of life: QOL)を含め、手術リスクと術後の予後を考慮して決定される。世界的に高齢のAS患者の割合が増加しているが、腎障害、脳梗塞既往、心筋梗塞など多数の併存疾患を保有することにより、周術期リスクが増大する。そのため、治療を要する重症AS患者の内、約5割以上の患者において、SAVRが不可能とされ、多くの高齢者がやむを得ず対症療法(薬物療法)で経過するというAS治療の限界が、指摘されてきた(図10)。¹⁹⁻²³

このような背景の中、2002年にフランスにおいて、SAVR不適応の重症AS患者に対して、世界で初めて「経カテーテル大動脈弁留置術(Transcatheter aortic valve implantation: TAVI)」が施行された(図11)。²⁴ TAVIは、各アプローチラインから、カテーテルを通して、小さく縮めた生体弁を自己弁の内側から拡げて留置する低侵襲治療として、2007年に欧州でCEマークを取得し、2011年に米国食品医薬品局(food and drug administration: FDA)承認を受けた。本邦では、2013年に保険償還されて以降、2021年現在、年間10000件のTAVIが実施されている(図12)。²⁵ TAVIの急拡大にはランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)である、PARTNER trialによるところが大きい。PARTNER1ではコホートA²⁶でハイリスク群におけるSAVRとTAVIの治療成績を比較した。コホートB²⁷では、SAVR不能とされた患者群における内科的治療とTAVIの治療成績を比較した。コホートAでは、1年

後の全死亡率は TAVI 群 24.2% vs. SAVR 群 26.8% ($P = 0.620$) となり、TAVI の非劣勢が示された (図 13)。そして、その有効性は術後 5 年目においても同様であることが示された。更に、コホート B²⁷ では、1 年後の全死亡率が TAVI 群 30.7% vs. 内科的治療群 50.7% ($P < 0.001$) となり、TAVI が薬物療法より予後を改善することが示された。²⁸ 同時に、開胸不能群は内科的薬物療法で保存的に経過をみると、その半数は死亡することが改めて明らかとなった。その後、2016 年に、中等度リスクの重症 AS 患者を対象とした PARTNER2²⁹ において、治療 2 年後の全死亡または後遺症残存の脳卒中の累積頻度は TAVI 群 19.3% vs. SAVR 群 21.1% ($P = 0.250$) と同等であることが示された。更に、2019 年には SAVR 低リスク群を対象とした PARTNER3³⁰ において、TAVI と SAVR の予後比較の結果、治療後 1 年における全死亡、脳卒中、心血管イベントでの再入院の複合エンドポイントが TAVI 群 8.5% vs. SAVR 群 15.1% ($P = 0.001$) となり、TAVI 群における 46% の有意なリスク低下が示された。

TAVI の治療適応に関しては、STS score、Japan SCORE 等、SAVR のリスク分類を用いてきたが、「2020 年改訂版弁膜症治療のガイドライン」⁹ において、より具体的な適応基準が、以下のように設定された (図 14)。「SAVR か TAVI かの選択は、年齢、個々の外科弁・TAVI 弁の耐久性データ、SAVR 手技リスク、TAVI 手技リスク、解剖学的特徴、フレイル等を鑑み、全ての AS 患者に SAVR および TAVI 両方の治療について十分な最新データに基づく正しいインフォームドコンセントがなされた上で、個々の患者の価値観や希望も加味し、最終的には弁膜症チームの議論を経て決定されるべきである」と明記された。⁹ TAVI 弁のアクセスには、18Fr. 程度の大口徑シースを挿入するが、約 90% は、より低侵襲な経大腿アプローチ (trans-femoral: TF) が選択されている。³¹⁻³⁴ 解剖学的にアプローチ困難な場合には、経心尖 (trans-apical: TA)、経鎖骨下 (trans-subclavian: TS)、大動脈 (trans-aortic: Tao) が選択される³⁵ (図 15、図 16)。

1.3 TAVI 後せん妄 (せん妄に関する review を含めて)

TAVI は確立された低侵襲治療であるが故に、その対象は更に高齢化し、多疾患を重複したハイリスク患者となることが想定される。世界に先駆けて超高齢社会となった本邦において、平均寿命の延伸および周術期管理の進歩により、あらゆる領域において高齢者に対するインターベンションが急増しているが、その中でもとりわけ、治療対象の平均年齢が最も高い治療が TAVI であり、実に 84 歳にも上る (図 17)。したがって、TAVI 患者は、加齢性に発症率が上昇する周術期合併症の一つである「術後せん妄(postoperative delirium: POD)」に罹患しやすく、臨床現場における急務の課題となっている。ここからは、先ず、2022 年現在における、せん妄の review を示す。

せん妄の定義および確定診断には、精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition: DSM-V)³⁶ が用いられ、「せん妄とは、注意と意識の障害で、日差・日内変動と認知機能障害を伴い、既存の神経認知障害や覚醒低下では説明されない複数因子により引き起こされる病態」とされている (図 18)。DSM-V の前に用いられてきた DSM-IV-TR³⁷ による診断基準からの変更点は、以下、3 点である。①consciousness の障害から attention の障害に変更されたこと、②昏睡を鑑別を含めたこと、③認知機能障害に視空間認知の障害を例示したことである。すなわち、せん妄は、注意および意識の障害で、認知機能の障害が中核症状である一方で、覚醒レベルの変動や幻覚・妄想なども併発するなど、症状は多彩であり、せん妄との鑑別として、覚醒遅延、麻酔の遷延、鎮静薬の副作用、認知症の行動と心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)³⁸ (図 19)、うつ病の増悪、および制吐薬の副作用などを除外する必要がある、診断には注意を要する。^{39,40}

次に、せん妄に関する病態生理および病態仮説を示す。

せん妄は、先行研究において、神経炎症仮説を中心に報告されてきたが、一致した結論に至っておらず、単独の要因で全ての病態を説明することは不可能と考えられている。Maldonado は7つの病態仮説を提唱し、注意、意識、知覚、認知等に関与する神経ネットワークに機能不全を来すことで、せん妄を発症するとしている^{41,42} (図 20)。

しかし、せん妄の病因と病態メカニズムは極めて複雑であり、十分には理解されていない。すなわち、術前におけるせん妄の予測因子については報告があるものの、精度の高い特異的なバイオマーカーおよびせん妄の確立された予測方法はない。その根拠として、せん妄は、急性脳機能障害とされ、「素因(準備因子)」のある患者に引き金となる「手術(直接因子)」が加わることで発症し、「関連する刺激(促進因子)」により増悪、および遷延化するが⁴³ (図 21)、準備因子(背景因子)ならび直接因子が多岐に渡ること、また、生体内での反応および耐性には個体差があるためである。現在、コンセンサスが得られているものとして、低酸素血症、代謝異常、薬剤性、脳内炎症のカスケードにより、最終的には神経伝達物質の合成、機能および利用能等に変化が生じ、せん妄を発症するとされている。⁴⁴

次に、せん妄のスクリーニング方法およびサブタイプについて示す。

せん妄の早期発見には、積極的なスクリーニングが必須とされ、本邦においては日本語版が開発され、日本集中治療医学会において推奨されている CAM-ICU(confusion assessment method for the ICU)⁴⁵ (図 22) をはじめ、多くのスケールが報告されている (図 23)。また、近年は、麻酔科学領域を中心とし、周術期の認知機能変化を POD と術後認知機能障害(postoperative cognitive dysfunction: POCD)⁴⁶ という形で捉え直し、術後の予後改善に向けた動きが活発になってきている。POCD とは、術後数週間～数カ月には生じる軽度の認知機能障害である (図 24)。

POCD のリスク因子は POD の準備因子とほぼ同様と考えられており、POCD に対する予防戦略もまた、POD 対策とバンドルとして行われるべきものとされている。^{47,48}

そして、せん妄には、サブタイプが存在し、大きく分けて、過活動型、低活動型および混合型の 3 つに分類される⁴⁹ (図 25)。

過活動型せん妄は、24 時間以内かつ新規に、①運動活動性の量的増加、②活動性の制御喪失、③不穏、④徘徊の内、2 つ以上認められたものである。低活動型せん妄は、活動量の低下および行動速度の低下は必須とし、24 時間以内かつ新規に、①状況認識の低下、②会話量の低下、③会話速度の低下、④無気力、⑤覚醒の低下/引きこもりの内、2 つ以上認められたものである。そして、混合型せん妄は、24 時間以内に、過活動型ならびに低活動型せん妄の所見が共に認められるものである。

また、近年は、せん妄と非せん妄の中間に位置付けられ、せん妄への移行のリスクが高く、予後も同等に不良とされる「閾値下せん妄(subsyndromal delirium: SSD)」が注目を集めている。³⁶ すなわち、注意障害および見当識障害などのせん妄症状は認められているものの、せん妄の診断基準が揃わない状態の総称である。⁵⁰ SSD の臨床診断基準としては、①せん妄の症候は、完全には揃っていない、②急性または亜急性の発症、③注意障害があること、④他の認知機能障害および精神症状では説明ができない、以上、4 点が提唱されている。⁵¹

次に、POD の発症率および予測に関する、先行研究について取り上げる。

消化器癌に対する根治的手術を受けた 75 歳以上の患者 517 例(平均年齢 79.3 歳)を対象とした報告⁵²によると、24.0%において POD 発症を認めた。そして、術後合併症に関する従来リスク因子で調整後、POD の独立した予測因子として、ADL、認知機能が抽出された。⁵² また、POD が最も多い領域は、循環器領域、特に、心臓血管外科領域とされており、196 編の心臓血管外科手術に関する POD 研究の中から、

123 の関連因子について詳細な検討を行ったレビュー論文がある。⁵³ その中で、抽出された POD の予測因子は、脳血管および末梢血管病変の合併、低心機能、認知機能障害、メタボリックシンドローム、加齢(65 歳以上)、パーソナリティー、手術時間、重複手術であった。これらは、日常診療の中で、術後合併症および死亡率に関してハイリスクと判断されている要因が抽出されている。

また、臨床において、より実践的に対応するために、危険因子の修正の可否により予測因子を分類する方法もある⁵⁴ (図 26)。更に、入院前の段階で確認すべき、POD の危険因子と相対危険度を明らかにした報告があり、予防の重要性が強調されている⁵⁵。

そして、本研究のテーマである TAVI 後せん妄に関しては、大規模メタ解析において 44%に発症するされ、⁵⁶ 術前におけるせん妄の予測因子は、認知機能障害、基本的小および手段的 ADL 能力の低下、低栄養、貧血および運動器障害が報告されている (図 27)。更に、TAVI 後せん妄に関する他の報告において、認知機能、うつ、フレイルおよび加齢が、術前におけるせん妄の予測因子として抽出されている。⁵⁷ すなわち、これらの術前予測因子の多くは、老年症候群を形成する各因子そのものであり、TAVI 後せん妄は、高齢者に共通する重大な周術期合併症の一つと考えられる⁵⁸ (図 28)。

以上、せん妄の概要および TAVI との接点について示してきたが、せん妄が医療現場に与えるインパクトは、実に大きい。ここからは、せん妄に関する主要な問題点を、時期別に示すと共に、経済損失リスクについて指摘していく。

一つ目は、せん妄の時期別の問題点を示す。術前においては、発症機序が多因子に渡り複雑であること、⁵⁹ また、認知症を合併しやすく、判別が困難であること、⁶⁰ 更には、前述の通り、せん妄の確立されたバイオマーカーや予測法がないことである。⁵⁹ せん妄が独立した認知症のリスク因子であるのか、あるいは既に損なわれた脳機能に

おけるバイオマーカーの一形態であるのか、更なる検証が必要である。

周術期においては、スクリーニングおよび診断を適正に実施しないと、高頻度で見逃されること、⁶¹⁻⁶⁴ 医療者の負担が増加すること、⁶⁵ そして、急性期予後と関連することである。⁶⁶ 事実、せん妄患者の死亡のオッズ比(odds ratio: OR)は、この 30 年間で著変がなく、抗精神病薬などを含めた現在のせん妄への治療介入は、死亡リスクの低減効果に限界があることが示されている。⁶⁷

そして、最も深刻な問題は、遠隔期・在宅期において露呈している。すなわち、急性期のわずか数日間に限り発現していたせん妄であっても、遠隔期にフレイルの進行を惹起し、⁶⁸ うつおよび認知症を発症しやすい点である。⁶⁹ すなわち、せん妄と死亡の間に共通のリスク因子が存在することが想定される。以上のことから、せん妄は、遠隔期の独立予後規定因子とされ、⁷⁰ 地域および在宅医療を困難にしている可能性がある。以上のように、せん妄は、周術期において目に見える問題を惹起すると共に、遠隔期における死亡率および再入院率等の入院期には目に見えない hard endpoint につながる重要な問題である。

次に、せん妄における経済損失リスクを示す。

本邦においては、せん妄に関する医療経済的報告が存在しないため、欧米の報告を基に述べる。せん妄は長期的な臨床的アウトカムに影響を及ぼすことは前述の通りであり、⁶⁸⁻⁷⁰ イベントの発生は医療利用および医療費に重要な意味を持つと考えられる。せん妄は、患者一人当たりの看護提供時間の増加、一日当たりの病院コストの増加、入院期間の延長をもたらす。⁷¹ その結果、経済的負担は大きく、せん妄に起因するコスト増加は、1 回の入院につき患者 1 人当たり\$2,500、メディケア病院支出は合計約\$69 億と推定されている(2004 年)。^{72,73} 退院後は、長期介護、在宅医療、リハビリテーションおよび非定型的な介護の必要性が高まるため、更に費用が発生するこ

とになる。せん妄の発現後 1 年間のコストを調べた研究では、せん妄患者 1 人当たり年間\$60000~\$64000 の追加医療費が必要になることが報告されている。⁷⁴ したがって、せん妄による 1 年間の直接医療費は、全米で\$380 億~最大\$1520 億に及ぶと考えられている。⁷⁴

また、2022 年現在における最新の調査として、患者毎に医療費(実費)を算出した、bottom-up よる米国の報告がある。⁷⁵ せん妄群は、非せん妄群と比較し、医療費が有意に高かった(平均\$146 358 vs. \$94 609)。その内訳として、入院、再入院および回復期リハビリテーションに取り組むための費用が大部分を占めていた。更に、医療費はせん妄の重症度に応じて有意に増加し(軽症:\$83 534、中等症:\$99 756、重症:\$140 008)、重度のせん妄に起因する調整平均累積コストは、患者 1 人当たり年間 \$56 474 (95%CI, \$40927~\$77440)であった。そして、全米において、POD に起因する医療費は年間\$329 億(95%CI, \$257 億~\$422 億)と推定され、POD および重度のせん妄の経済的転帰は、心血管疾患および糖尿病に関連するコストと同等であり、公衆衛生学上の大きな問題と結論付けられている。

また、せん妄による認知機能低下などのデータを基に、増加するケアの必要性や喪失する QOL 等から、その影響を推計する top-down による豪州の報告がある。⁷⁶

せん妄により生じた経済損失は、せん妄で増加した死亡、医療費、在宅介護費用、また、患者がせん妄を生じたことによる欠勤、更に障害調整生命年(disability-adjusted life year: DALY)を基に計算した QOL の低下を加えて、1 年間で 26~59 億ポンド(\$53 億~121 億)の範囲と報告されている。⁷⁶

更に系統的レビュー (systematic review: SR) によると、入院患者がせん妄を生じた場合、増加する一人当たりの医療費は\$806~\$24509、集中治療室 (intensive care unit: ICU) では\$1529~\$14462、地域在住者では、\$1045~\$12452 と報告され

ている。⁷⁷

以上のような問題を解決するために、せん妄予防に関する報告が増加している。

米国における多職種によるせん妄予防の取り組みとして、Inouye SK らが提唱したせん妄対応のプログラムである Hospital Elder Life Program (HELP)⁷² が広く知られている。HELP は、総合病院に入院した高齢者を対象とし、看護師、理学療法士等から構成される多職種チームが、①見当識や認知機能への刺激、②早期からの運動療法、③視力補正、④聴力補正、⑤脱水補正、⑥睡眠補助を行うものである。HELP の費用対効果は、せん妄予防による入院期間短縮効果だけで、年間\$370 万と見積もられており、せん妄に対する多職種介入による非薬物療法の一つとして、有効性が示されている。⁷⁸

更に、本邦においては、DELirium Team Approach (DELTA) program ⁷⁹ (図 29) が多用されている。DELTA program は、国立がん研究センター東病院の小川ら考案した、せん妄の高リスク群のスクリーニングおよびその予防のためのシステムティック・マネジメント・プログラムである。本プログラムの導入の結果、退院時 ADL の改善および入院期間短縮、入院費削減に関する効果が示されており、東北大学病院においても導入されている。こうした背景から、2020 年度診療報酬改定において、⁸⁰ 急性期病院を対象とした「せん妄ハイリスク患者ケア加算(100 点)」が追加された。本加算の策定にあたっては、多職種せん妄対策・教育を目的とする DELTA program がベースとなっており、せん妄予防の取り組みは、入院医療における標準的治療の一つになりつつある (図 30、図 31)。

ここまで、せん妄の定義、予測因子、病態仮説、スクリーニングと診断、問題点および予防法について概説した。このように、せん妄そのものが重大な問題であると共に、将来の重大な問題につながる合併症になり得る側面を合わせ持っているが、せん妄

の発症機序は複雑であり、特異的なバイオマーカーがないことから、せん妄の確立された予測方法は未だ解明されていない。

ここで改めて、TAVI は、重症 AS 患者に対して、救命および予後改善をアウトカムとする低侵襲治療法として開発され、これまで発展してきた経緯がある。一方で、平均寿命の延伸と共に、健康寿命が延伸し、社会全体において、QOL の向上が、更に重要視されてきている。すなわち、「TAVI 治療の実施」が、患者のアウトカムではなく、『TAVIを実施することで、患者が ADL および QOL を改善し、望む生き方ができること』が、真のアウトカムであると考えている。実際に、臨床現場においては、高齢患者の Needs や hope は、救命以上に、『自立した生活の維持・改善』であることが多い。

その上で、TAVI 後せん妄を、術前の段階から予測可能となれば、患者と家族および医師が、TAVI を選択する際の、重要な一指標となり得ると考えられる。そして、TAVI の実施の有無を問わず、入院期におけるせん妄の予防対策を強化することが可能となると共に、せん妄発症後の重症化予防にもつながる可能性がある。

現状では、急性期に生じた TAVI 後せん妄が、在宅期における患者とその家族、ひいては対応にあたる地域医療スタッフに、多大な精神的、時間的および社会的負担を強いる厳しい現状がある。^{81,82}

以上のことから、改めて、「TAVI 術前における TAVI 後せん妄の予測法の解明」は、現場における、重大かつ急務の課題であると考えられる。

1.5 TAVI 後せん妄に対する現在の解決策 (フレイル評価の有用性と限界)

TAVI の対象の多くは、SAVR が困難と判断された、フレイルな高齢者であることは、前述の通りである。

ここで、フレイルとは、「高齢期に生理的予備能が低下することで、ストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態」とされる概念である。⁸³ 本邦においては、「虚弱」や「脆弱」などの用語で表現されてきたが、2014 年に日本老年医学会が、正式に「フレイル」と定義した経緯がある。そして、フレイルは、身体機能障害(要介護状態)および自立の中間地点に位置するとされ、可逆的であるところに特徴があり、心不全などの慢性疾患、ならびに、せん妄などの老年症候群がその進行に関与することが報告されている (図 32)。⁸⁴ また、フレイルは、身体的なフレイルに着目されがちであるが、その根底には、精神心理的フレイルおよび社会的フレイルがあり、相互に関連し合うことが知られている (図 33)。⁸⁵

フレイルを学術的側面から捉えると、1990 年代以降から現在に至る変遷の中で、大きく 2 つの概念に集約される。⁸⁶ 1 つは Frailty phenotype (phenotype model)、もう一方は、Frail index (cumulative deficit model) である (図 34)。2 つの概念の考え方には類似点がある一方で、特に大きい相違点として、Frailty phenotype がフレイルを ADL 障害の前段階として捉えているのに対して、Frail index は、ADL 障害の有無に関係なく障害蓄積の程度でフレイルの程度を表現している点である。そのため、両者の特性を踏まえた上で、目的に応じて使い分けることが重要であると考えられる。

次に、フレイルの診断に関して、世界で 100 種類を超える評価スケールが報告されており、統一された基準がないのが現状である。本邦においては、身体的フレイルの代表的な評価スケールである、CHS 基準の原法を修正した、日本版 Cardiovascular

Health Study 基準(J-CHS 基準)^{87,88} (図 35)、臨床フレイルスケール(Clinical Frailty Scale: CFS) (図 36)、⁸⁹⁻⁹¹ 厚生労働省から打ち出された基本チェックリスト(kihon check list: KCL) (図 37)⁹² を 2 度の改定を加えて完成させた、簡易フレイル・インデックス (図 38)⁹³ などが多用されている (図 39)。⁹⁴ 東北大学病院においては、2014 年 5 月の TAVI 開始当初から術前評価に、簡易フレイル・インデックス(体重減少、記憶低下、非運動習慣、疲労感、歩行速度低下の内、該当項目にチェックし、0 点: 健常、1~2 点: プレフレイル、3~5 点: フレイルと判定)を導入している。そして、当院における初期 70 例を対象とした調査において、筋力、歩行速度、ADL、認知機能を総合的に評価し、その精度を高めた結果、フレイル群はプレフレイル群より POD の発症率が高い(71% vs. 12%, $P < 0.01$)ことが明らかとなり、TAVI 術前フレイル評価は、当院において標準システムとなっている。また、先行研究においても、身体機能および精神・心理機能を含めたフレイル評価が、POD の検出に一定の成果を上げてきた。^{80,95}

しかし、TAVI 術前フレイル評価には精度の点から、5 つの限界があった (図 40)。一つ目は、フレイル評価は、原疾患およびそのコントロール状況の影響を受けることである。⁹⁶ 二つ目は、高齢者が対象となるため、身体状況の日差・日内変動があることで、結果の解釈に難渋することである。三つ目は、認知障害患者に対する机上検査上の限界点である。⁹⁷ 四つ目は、有痛性関節障害を併存する患者に対する身体機能評価の妥当性に問題がある点である。⁹⁶ 五つ目は、視覚および聴覚障害患者において、フレイル評価への反応性や耐久性が低いため、正確な評価が困難である点である。

また、TAVI 術前フレイル評価を、重症 AS 患者に適用する場合、心負荷が想定され、リスク管理上の問題も大きい。⁹⁸ 更には、POD は準備因子、直接因子および誘発因子が関連し合い発症するが、フレイル評価は準備因子のみに着眼しているため、POD 発症の正確な予測には、様々なバイアスが大きく、臨床現場で限界を感じてきた。

1.6 TAVI 後せん妄に対する新たな解決策 (脳灌流 SPECT の可能性)

ここで改めて、せん妄の発症機序に基づき、POD を予測する可能性について考えたい。前述の通り、せん妄の発症には、直接因子、準備因子および誘発因子の 3 因子が存在し、従来のせん妄予測には、準備因子に着目した報告が大多数であった。⁴³ そこで本研究では、3 因子の内、「直接因子」に着目した。すなわち、「直接因子」である「心不全および心拍出量低下」によって「脳血流量の低下」が想定され (図 41)、その評価モダリティである単一光子放射断層撮影 (single photon emission computed tomography: SPECT) による脳血流量評価は、最も鋭敏に脳機能を反映することが報告されている (図 42)。⁹⁹ しかし、全ての先行研究においては、SPECT 評価が「せん妄発症後」に実施されており、せん妄発症前の段階から SPECT 評価を実施した報告はない (図 43)。^{100,101}

そこで本研究では、バイアスが少なく、循環生理学に則って客観的評価が可能な、術前の SPECT による脳血流量評価によって、TAVI 後せん妄を予測しうるか明らかにすることを primary endpoint とした。また、従来用いてきたフレイル指標を含め、TAVI 後せん妄を予測する最良の model を作成することを secondary endpoint とした。

更に、TAVI は SAVR 等の従来の治療法(開胸)と比較し、低侵襲であるため、POD を検討する上で、術中および術後因子の影響を受けにくいと考えられる。すなわち、TAVI を対象とすることは、POD に関連する「術前因子」を精度高く解明するために、有用であると考えられる。本研究により、術前の段階で POD を安全かつ正確に予測可能となることで、患者、家族および医師が、救命に加えて、ADL および QOL を真のアウトカムとした治療選択時の判断材料になる可能性がある。更に、遠隔期には、家族および地域医療従事者の負担を軽減する可能性があると考え、本研究を計画した。

2. 研究目的

本研究の目的は、以下 2 点である。

1. TAVI 患者において「術前脳血流量」と「POD 発症」に関連性があるかを明らかにすること
(primary endpoint)。
2. 脳灌流 SPECT を用いた術前における脳血流量評価が POD の予測に有用であるか明らかにすること
(secondary endpoint)。

3. 研究方法

本研究の実施にあたり、国立大学法人東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認された (承認番号 2018-1-567)。

3.1 対象患者

対象は、2017年1月から2020年2月の間に、国立大学法人東北大学病院にてTAVI候補の重症AS患者とした。

登録基準は、(1) 重症AS患者 ($AVA < 0.8 \text{ cm}^2$ 、 $mPG \geq 40 \text{ mmHg}$ 、 $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$)、(2) NYHA functional class() IIまたはIII度、(3) 認知機能テスト(20~30分を要す)を受けることに同意した症例とした。

除外基準は、(1) TAVIの適応と判断されなかった症例、(2) NYHA functional class IV度の症例、(3) 脳・精神神経疾患既往のある症例とした。

3.2 医学的管理方法

(1)術中管理方法 (麻酔管理)

日本集中治療医学会認定の集中治療専門医によって、全患者に対して全身麻酔が施行され、麻酔薬はPropofolによる静脈麻酔を行った。鎮痛薬の選択は、術中使用のRemifentanylと少量のFentanylを主たる鎮痛薬とし、患者の疼痛レベルに合わせて別途神経ブロックによる鎮痛を併用して、RemifentanylおよびFentanylを減量した。モニタリングには、頭蓋内酸素飽和度モニター、脳波モニターで著しい脳循環障害になるような血圧低下や深麻酔にならないように管理を行った。

(2)術後管理方法

覚醒時の興奮が強い場合、第一選択は Dexmedetomidine とし、必要時 Haloperidol を用いた。

ICU では、PADIS (Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption)ガイドライン¹⁰² に則して、日本集中治療医学会認定の集中治療専門医が指示し、ICU 看護師によって通常ケアとして、非薬物的介入(認知機能回復につながるような声掛け、眼鏡・補聴器の着用、家族への説明と協力依頼)が実施された。術後のリハビリテーションは、日本心臓リハビリテーション学会認定の心臓リハビリテーション指導士が、日本循環器学会(Japan circulation society: JCS)ガイドライン「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン改定第2版」¹⁰³ に則して、TAVI 翌日から40分間/日、週5日間の頻度で実施した。

3.3 測定項目 (図 44)

TAVI 後せん妄群(delirium group; 以下、D 群)および非せん妄群(non-delirium group; 以下、N 群)において、術前 SPECT によって評価した、脳血流パターンを比較検討した。更に、この2群間における臨床的背景因子ならびに術後経過を比較した。

術前の臨床的背景因子として、年齢、性別、ボディマス指数(Body Mass Index: BMI)、ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association: NYHA)心機能分類 (図 45)、¹⁰⁴ STS Score (図 46)、^{105,106} 栄養指標である簡易栄養状態評価表(mini nutritional assessment -short form: MNA-SF)¹⁰⁷⁻¹¹⁰ (図 47)、チャールソン併存症指数(Charlson Comorbidity Index: CCI)¹¹¹ (図 48)、リスクファクターならびに併存

疾患の有無、血液生化学検査、心臓超音波検査、肺機能検査を調査した。

フレイル評価として、簡易フレイル・インデックス(①体重減少②記憶低下③非運動習慣④安静時からの疲労感⑤歩行速度低下の5項目を指標とし、各項目を1点として、0点:健常、1~2点:プレフレイル、3~5点:フレイルと判定)、認知機能(Minim mental state examination: MMSE)¹¹¹(図49)、身体機能(Short Physical Performance Battery: SPPB)¹¹²⁻¹¹⁴(図50)を併せて調査した。更に、せん妄との関連性が報告されている薬物¹¹⁵に関して、術前の内服状況を調査した。

術中因子は、手術時間、麻酔時間、鎮痛薬および鎮静薬の有無を調査した。

術後因子としては、鎮痛剤および眠剤の有無、離床状況を各々調査した(経口摂取開始日数、歩行開始日数、ICU在室日数)、退院時の身体機能(SPPB)および在宅復帰率について調査を行った。

3.4 脳血流量評価

SPECTに用いる放射性医薬品は、[N, N-エチレンジ-L-システイネート(3-)]{[N, N'-Etylenedi-L-Cysteinate(3-)] Oxotechnetium(^{99m}Tc)-Diethyl Ester Injection[オキソテクネチウム(^{99m}Tc-)], ジエチルエステル注射液]とした(ニューロライト注射液®富士フィルム富山化学株式会社)。^{99m}Tc-SPECT脳血流画像は、Dual headガンマカメラ(Symbia E、Siemens, Erlangen、ドイツ)で取得し、撮影条件は、脳血流定量解析であるPatlak Plot法を使用した(図51)。Dynamic撮像は、エチルシステイン酸ダイマー(ethyl-cysteinate dimer: ECD)を全量bolus投与するとdynamic収集時のカウントが飽和することで、定量性が低下するため、まずは、^{99m}Tc-ECD 370MBqを右肘静脈からbolus投与した。Matrix sizeは128×128、Zoom factor 1.00、1 s×120 frame収集とした。SPECT撮像は、^{99m}Tc-ECD 370MBqを追加投与し撮像した。Matrix

size 128×128、Zoom factor 1.45、2 検出器で 180 度毎の連続収集を 6cycles, 45view, 100s/cycles とした。脳血流の前処理と解析は、脳画像を集団間で比較するために、個人間の脳画像をモントリオール神経研究所(Montreal Neurological Institute: MNI)座標上に変形処理する手法である normalization (図 52)、および、各々の voxel 値を正規分布に近づけ、normalization で吸収しきれない個人差を調整する手技である smoothing (図 53)により行った。今回は、以下 2 つの解析ソフトウェアを用いて、脳血流量が少ない部位を同定した。

解析(1) eZIS¹¹⁶⁻¹¹⁹ (easy Z-score Imaging System)

eZIS ニューロは、松田および水村らが考案し、富士フィルム RI ファーマ株式会社が開発した画像間差補正法を用いて画像データベースを共有化し、3 次元的に画像統計解析結果を表示するソフトウェアである。¹¹⁶⁻¹¹⁹ その特質は以下、2 点である。

1 つは、年齢に対応した健常者画像データベース(normal data base: NDB)¹²⁰ を自動設定可能な点である。2 つ目は、全 voxel を対象とし、NDB に対する Z-score を求め、核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging、MRI)上に投影可能な点である。以下に、eZIS の解析アルゴリズムを示す(図 54)。脳血流 SPECT を対象とする eZIS では、Hoffman 3D 脳 phantom(脳形態の模型)を用いて、国立精神・神経医療研究センター病院および筑波大学附属病院による NDB と各施設の画像の違いを画素毎に計算した補正係数を作成する。これにより、ガンマカメラ、検査収集条件、画像再構成条件から生じる画像間差を吸収し、健常者画像データベースを各施設において共有化が可能となる。

本研究における解析では、まず、局所における脳血流量が少ない部位を示すために、D 群および N 群において、小葉レベルで脳血流量が少ない部位を (図 55 a-c)、Z-score(正常群平均 voxel 値-症例 voxel 値/正常群標準偏差)を用いて明らかにした。次いで、得られた画像の関心領域内で $Z\text{-score} \geq 2$ となる灰白質密度あるいは血流低下部位が認められる voxel 数と関心領域内の全 voxel 数の比である、decrease extent ratio(DE%)を求めた (図 56)。DE%の算出については、次に述べる SPM 解析の結果に基づき、eZIS システムに搭載されている脳血流量が有意に少ない部位における関心領域(region of interest; ROI)のみに絞って解析を行なった。

解析(2) SPM12 ^{121,122}

SPM とは、University College London Functional Imaging Laboratory のメンバーによって開発されている、統計画像解析パッケージである。PET および fMRI といった脳機能画像の解析や voxel に基づく形態素解析(voxel-based morphometry, VBM)のように脳形態画像の解析を行うことができる。VBM は特定の領域だけでなく、全脳を対象に灰白質・白質の密度や体積を voxel 毎に探索的に評価する手法であり、近年多用されている。VBM は大きく分けて、灰白質・白質を抽出する前処理(preprocessing)と統計的推測を行う部分に分類される。まず、digital imaging and communications in medicine(DICOM)形式で SPECT 画像を保存し、折り返しなどのアーチファクトが生じていないか確認した。次いで、3 次元 T1 強調画像を灰白質、白質、脳脊髄液に segmentation 後、統計処理のために、SPECT テンプレートを使用して、MNI 座標上で spatial normalization を実施した。Spatial normalization は線形変換(linear registration)と非線形変換(nonlinear registration)から構成される。最後に、smoothing により各々の voxel 値を正規分布に近づけ、normalization で吸収しきれない個人差を減じ、最終的に脳血流量が少ない部位を脳画像上に視覚化した(図 57)。また、General linear model には、年齢・性別を共変量に含めて検討した。

3.5 せん妄評価

せん妄のスクリーニング検査として、前述の CAM-ICU (図 22)を用いた。⁴⁵

CAM-ICU は ICU の入院患者に用いられる、せん妄の評価法である。CAM をベースとし、鎮静評価の Richmond agitation-sedation scale(RASS)と合わせて実施される。

CAM-ICU は米国集中治療医学会および日本集中治療医学会より推奨されているスクリーニング法であり、その妥当性が確立されている。¹²³ PADIS ガイドラインにおいては、Best practice statement 作成に必要な基準に合わせれば、CAM-ICU や ICDS-C によるせん妄評価の普及による有益性はどんな潜在的不利益をも大きく上回ると記述されている。また、CAM-ICU は特に特異度に優れ(95~98%)、感度も75~81%と報告されている。^{124,125}

具体的な評価項目は、①急性発症と症状の変動、②注意障害、③支離滅裂な思考、④意識レベルの変化の 4 項目から、①および②を満たすことを確認し、③もしくは④いずれかの項目を満たした場合に、せん妄と判定する。意識の障害ではなく、注意障害が必須である DSM-V の診断基準と合致している。

本研究においては、TAVI 後 1 時間後に最初の評価を行った。以降、せん妄が消失するまでの間、連日 11 時~15 時に、日本集中治療医学会認定の麻酔科専門医が評価を実施した。せん妄は 1 回以上陽性を確認した場合に、「せん妄陽性」と判定した。

また、せん妄患者は、全例について精神科専門医にコンサルテーションが行われ、DSM-5 による確定診断後、せん妄のサブタイプ (図 25)およびせん妄の発現期間について調査を行った。

3.6 統計解析

D 群および N 群の 2 群に分類し、Shapiro-Wilk 検定を使用して、分散正規性の評価を行った。群間比較には対応のない t 検定、Mann-whitney U 検定、 χ^2 検定を用いた。連続変数は平均 \pm 標準偏差、カテゴリ変数は%で表記し、有意水準を 5%とした。

TAVI 術前の脳血流量と TAVI 後せん妄発症の関係性を検討するために、全ての調査項目を説明変数とした、群間比較を行い、 $P < 0.05$ であった説明変数を抽出した。

その後、多重共線性の確認を行うために、分散拡大要因 (variance inflation factor: VIF) を求め、 $VIF < 3.0$ であった説明変数をステップワイズ法によって変数選択を行い、TAVI 後せん妄を目的変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。

算出された、オッズ比(odds ratio: OR)、95%信頼区間、有意確率、受動者動作特性曲線(Receiver operating characteristic curve: ROC curve)を用いて、各予測モデルにおける曲面下面積(area under the curve: AUC)を求め、TAVI 後せん妄の予測精度の検証によって、最良のモデルを決定した。

脳血流量の検討には、全て、DE%を解析に用い、OR は、統計解析ソフト JMP Pro15 (SAS Inc, Cary, NY, USA)にて、検定と信頼区間が尤度比に基づき計算され、全てを単位 OR とした表した。

4. 研究結果

4.1 本研究の流れ

本研究のフローチャートを図 58 に提示する。2017 年 1 月から 2020 年 2 月の間に、国立大学法人東北大学病院において、TAVI 候補の重症 AS 患者 97 名のうち、術前および術後の除外基準に該当する患者はそれぞれ 36 例、11 例であった。

術前の除外基準の内訳は、緊急および準緊急例 2 例、NYHA 心機能分類Ⅳ度 12 例、高度の頸動脈狭窄 2 例、脳動脈瘤 2 例、精神疾患 3 例、TAVI 術前からのせん妄状態、TAVI 直前の入院となり、評価が不可能であったデータ欠損の患者 17 例であった。

術後の除外基準の内訳は、心不全および感染症 4 例、体内式ペースメーカー留置 4 例、再挿管 1 例、術後出血 2 例であった。また、SAVR への移行、術中死および 30days mortality は 0 件(0%)であった。その他に、TAVI 特有の合併症として報告されている、術後脳血管障害(特に脳梗塞)についても、0 件(0%)であった。

最終的な解析対象は計 50 例となり、D 群 12 例(24.0%)、N 群 38 例(76.0%)となった。すなわち、本研究における TAVI 後せん妄の発症率は 24%であった。

4.2 患者背景の評価

術前の患者背景を、表 2 に提示する。対象の平均年齢は、D 群 85.1±3.6 歳、N 群 84.6±4.7 歳と、両群共に高齢であり、共に女性が多い傾向にあったが、年齢および男女比に関する有意差はなかった。また、NYHA Ⅳ度を、術前の除外基準としてお

り、解析対象のNYHA心機能分類は、両群共にⅡ度あるいはⅢ度に分類され、心不全の重症度に有意差はなかった。また、周術期リスクスコアであるCCIはD群 2.67 ± 1.30 点、N群 2.76 ± 1.48 点、そして、STS scoreは、両群共に $7.51 \sim 7.52\%$ となり、中等度リスクに該当したが、2群間で差を認めなかった。また、リスクファクターおよび、がんの有症率において、2群間で差を認めなかった。次に、表3 に各種検査所見を示す。

血液生化学検査において、ヘモグロビン(hemoglobin; Hb)は両群共に 11g/dL 台と軽度貧血に該当し、クレアチニン(creatinine, Cr)は両群共に $0.8 \sim 0.9\text{mg/dL}$ と正常上限値レベルであったが、有意差はなかった。BNPは両群共に $400 \sim 500$ 台と、左房負荷を認めたが、2群間で差を認めなかった。

AVA、VmaxおよびmPGは、重症ASの診断基準に該当したが、各指標において有意差を認めなかった。左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)は両群共に 60% 以上であり有意差はなく、左室収縮が保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)に分類された。

スパイロメトリーにおいては、両群共に閉塞性および拘束性換気障害分類には該当はなく、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%および%VCにおいて2群間で差はなかった。

また、循環作動薬およびせん妄と関連性が報告されている薬物における術前の使用状況は、抗うつ薬のみD群において多い傾向にあったが、2群間で有意差を認める薬剤はなかった (表4)。

一方で、以下のTAVI術前における背景因子に、2群間で有意差を認めた。

D群において、有意にfrailtyが高かった(簡易フレイル・インデックス 3.58 ± 1.38 vs. 2.45 ± 1.16 , $P=0.007$)。また、D群において、有意に認知機能が低く(MMSE 20.7 ± 4.6 vs. 25.2 ± 3.7 , $P=0.007$)、身体機能が低値(SPPB 6.58 ± 3.15 vs. 8.78 ± 3.24 , $P=0.025$)を示した。

4.3 TAVIにおける術中および術後転帰

術中および術後転帰について、表5 に提示する。

術中所見(麻酔時間、手術時間)および術後の鎮痛・鎮静薬の使用において、2群間で差を認めなかった。またD群において、せん妄のサブタイプの内訳は、低活動型8例、過活動型および混合型がそれぞれ2例であった。更に、せん妄の発現期間は、平均 2.67 ± 1.84 日であり、退院時には全例において、せん妄は消失していた。

術後転帰については、D群において、経口摂取(1.33 ± 0.65 vs. 1.00 , $P=0.002$)および歩行開始が有意に遅延した(3.67 ± 2.50 vs. 2.29 ± 1.81 , $P=0.042$)。また、D群において、ICU在室日数が有意に延長し(1.92 ± 1.38 vs. 1.18 ± 0.73 , $P=0.002$)、退院時の身体機能が有意に低値を示した(5.92 ± 3.26 vs. 8.74 ± 3.70 , $P=0.020$)。更に、D群における自宅復帰率が、実に33.3%であり、リハビリテーションを目的とする転院を余儀なくされた(33.3% vs. 84.0% , $P=0.002$)。

4.4 TAVI後せん妄と術前における局所脳血流パターンの関係

解析1 (eZISによる解析)において、Z-scoreを応用し、得られた画像のROI内でZ-score ≥ 2 となる灰白質密度あるいは血流低下部位が認められるvoxel数とROI内の全voxel数の比である、DE%の数値を算出した。そして、小葉レベルの各領域について、有意であった脳領域を同定し、各症例におけるDE%を示した (表6)。

以上、ROIベースの脳血流量解析の結果、D群において、右の島皮質(insular cortex)のDE%が、N群に比して有意に低かった ($16.0 \pm 13.3\%$ vs. $4.5 \pm 7.4\%$, $P<0.001$) (図59)。すなわち、D群では術前における右島皮質(注意、意識、認知および感情などの中枢)の脳血流量が有意に少なかった($P<0.001$)。

次に、解析2 (SPM12による解析)において、全脳voxel解析の結果、D群は、右島皮質における術前の脳血流量が有意に少なかった [P>0.05 ファミリーワイズエラー (family wise error: FEW)補正](図60)。また、SPMの設定感度を下げていくと、D群における左島皮質、前頭葉、側頭葉、頭頂葉における脳血流量が少なかったが、有意差は認められなかった(図61)。

4.5 TAVI後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析

表7 に、TAVI後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果を示した。フレイル、認知機能障害、低身体機能、低脳血流量(右島皮質)が有意な術前因子として抽出された。その中で最も高いAUCを示したのは低脳血流量(右島皮質: AUC 0.807)であった。次いで、認知機能(MMSE: AUC 0.787)、フレイル(簡易フレイル・インデックス: AUC 0.734)、統合的身体機能(SPPB: AUC 0.701)であった。

更に、従来用いられてきたTAVI後せん妄の術前因子(図62 左図)に、新たに脳血流量を加えることによる、AUCの上乗せ効果を検討した。その結果、それぞれのモデルにおいてAUCの上乗せ効果を認め (図62 右図)、それぞれのAUCは統合的身体機能(SPPB: AUC 0.701⇒0.780)、フレイル(簡易フレイル・インデックス: AUC 0.734⇒0.882)、認知機能障害(MMSE: AUC 0.787⇒0.898)であった。

そして、その中で、最も高いAUCを示したTAVI後せん妄の予測能が最も高いmodelは、従来の術前指標3因子(統合的身体機能+フレイル+認知機能: AUC 0.810)に低脳血流量(右島皮質: AUC0.807)を加えたモデル(MMSE+SPPB+簡易フレイル・インデックス+低脳血流量: AUC0.921)であった。

5. 考察

5.1 本研究で得られた知見

本研究は、高齢な重症AS患者を対象とし、TAVI後せん妄をきたす術前の特異的な脳血流パターンを明らかにするために、脳灌流SPECTを用いて評価を行った。

そして、以下、4点の重要な知見を得た。

(1) CAM-ICUおよびDSM-Vを用いて、複数名の専門医が診断した

TAVI後せん妄の発症率は24%であった。

また、せん妄群における自宅復帰率は33%であった (表1-表5)。

(2) 脳灌流SPECTを用いて、TAVI後せん妄群における術前の脳血流量

を解析した結果、「島皮質」における脳血流量が有意に少なかった

(図59-61)。左右差として、右島皮質において有意であったが、

左においては有意差を認めなかった。

(3) TAVI後せん妄群の術前における危険因子として抽出されたのは、せん妄の準備因子であるフレイル、認知機能障害、低身体機能、ならびに、直接因子である「低脳血流量(右島皮質)」であった(表6)。

(4) 従来用いられてきた、せん妄の術前因子である「準備因子」に、「直接因子」である低脳血流量(右島皮質)を追加することで、より鋭敏にTAVI後せん妄を予測することが可能であった (図62)。

5.2 TAVI後せん妄の発症率 (図63)

図63に、TAVI後せん妄に関する先行研究を示し、せん妄の発症率、対象年齢、せん妄の評価者および評価方法についてまとめた。^{95,96,126-131} 図63に基づき、本検討におけるTAVI後せん妄のインシデンスについて考察する。

本検討においては、欧米と比較して、対象年齢が最も高く84歳となり、せん妄の発症頻度は24%と、比較的高かった。また評価方法(評価者および評価スケール)はガイドラインに基づき、複数名の専門医により、適切に診断が行われた。

まず、年齢に関しては、ガイドライン上、TAVIを選択する年齢基準として、80歳以上を目安にすることが、初めて明記された。⁹ 本検討における対象の平均年齢は84歳となり、カンファレンスにて、適応の見極めが適正に行われた結果と考えられる。その根拠の一つとして、本研究の調査期間において、SAVRへの移行、術中死、およびTAVI特有の合併症である、脳血管障害は0件(0%)であった。そして、2014年のTAVIチーム始動以来、30days mortalityは0%と、良好な成績を収めている。加齢は、PODの重要なリスク因子とされ、65歳以上から急激にリスクが上昇し、1歳年齢を重ねる毎に2%の割合でPODの発症頻度が急増することが明らかとなっている。¹³² また、有意差を認めなかったが、女性に多い傾向があった。先行研究において、POD発症には性差はないとされており、¹³³ 本検討は、先行研究を支持する結果となった。一方で、女性は、TAVI後脳血管障害の発症リスクが高いことが示されており、¹³⁴ TAVI後脳血管障害は、VARC-2¹³⁵を用いて、①ischemia、②hemorrhage、③TIAに分類する。脳血管障害後のせん妄は22~66%に発症し、meta解析による発症頻度は26%とされており、¹³⁶ 手技および術後管理による予防が重要となる。このように、対象年齢から考察すると、当院におけるTAVI後せん妄の発症率は低いと考えられる。

次に、周術期リスク評価の観点から、せん妄の発症率について考察する。

本研究で使用したSTS score(図46)は、年齢、体型、人種、血液生化学検査、心臓超音波検査、冠危険因子、既往症、NYHA心機能分類、不整脈、補助循環の使用、薬物療法等の50に上る指標および各因子を入力することで、術後死亡率および合併症率を算出することが可能な周術期リスクスコアである。4%>: 低リスク、4~8%: 中リスク、>8%: 高リスクとされ、近年、TAVI周術期においても、多用されている。本検討では7.5%と、中等度リスクに分類されたが、欧米においては、平均8.7~9.2%とされ、^{127,137} ハイリスクに該当し、周術期リスクスコアの差が、TAVI後せん妄の発症率に影響を与えた可能性がある。よって、周術期リスク評価の観点からは、本検討におけるせん妄の発症率は、比較的高いと考えられる。その要因は、本検討におけるせん妄の診断精度の高さによるものと考えている。改めて、本検討におけるせん妄の診断は、ガイドラインに則して、複数名の専門医(麻酔科医および精神科医)により実施されている。一方で、欧米の先行研究においては、評価者が非専門医、看護師のみ、あるいは評価者が不明とされており、適切なせん妄の評価が行われていない可能性が高い。^{95,96,126-131} 更に、先行研究においては、非専門家による判定であるが故に、せん妄と類似した「不穏」や「錯乱」などの意識障害等を十分に鑑別することが困難であったことが想定されるが、その明記がない。更に、せん妄の評価法に関して、本検討ではCAM-ICUによるスクリーニング後、DSM-Vによる確定診断が確実に実施されている一方で、先行研究の多くは、適正な評価ツールを使用していないものや、単なるカルテレビューのみでせん妄の有無を診断しており、整合性および再現性が欠如した研究限界が大きいものであった。^{95,96,126-131}

以上のことより、本検討では、中等度リスク群を対象としていたが、せん妄の検出力が高いことで相殺され、むしろせん妄の発症率が比較的高くなった可能性がある。

また、せん妄群においては、サブタイプとして、低活動型が8例(61.6%)と最多であった。先行研究において、低活動型が最多の65%、次いで過活動型が25%、混合型が10%と報告されており、本検討は、同様の結果を得たと考えられる。¹³⁸ 低活動型せん妄は、「不穏」が目立たず、陰性症状が主体であるため、医療従事者にとって介入の手間が少なく、その結果、適切な評価が実施されず、頻繁に見逃されることは、多くの先行研究で指摘されてきた。⁶¹⁻⁶⁴ その要因として、1つは、現病そのものによる症状と誤認されること、2つ目は、TAVIの対象のような高齢者においては、加齢による心身の活動性低下と低活動型せん妄が混同されやすい点である。更に、うつとの鑑別にも難渋する場面が多いことは臨床上、頻繁に経験する (図64)。しかし、低活動型せん妄は、他のサブタイプと同様に、せん妄発現時において、激しい苦痛を自覚しており、後々その想起が可能であることが知られている。^{139,140} そして、重要なことは、低活動型せん妄は、見逃されやすいが、最も予後不良であることである。¹⁴¹

更に、TAVI後せん妄の検討にあたり、研究プロトコルの視点から、先行研究の重大な問題点を指摘すると、その大多数において、除外基準が適切に設定されていない。すなわち、先行研究では、TAVI術前において、脳血流量に影響を与えうる脳血管障害および精神疾患が、適切に除外されていない。更に術後合併症も適切に除外した上で検討を行っていないため、せん妄の発症率に影響を与えている可能性が高い。

以上のことより、本章のまとめとして、東北大学病院におけるTAVI後せん妄の発症率は、総じて低いものと考えられる。その一つの要因として、東北大学病院において、TAVI前に循環器内科、心臓血管外科、麻酔科、放射線科、その他関連部門から構成されるTAVIチームで合同カンファレンスを行い、対象患者の見極めを行うだけでなく、TAVI後せん妄を防止するためのチーム体制が確立していることである。そして、術前の段階からフレイル評価、身体・認知機能検査および栄養評価等を行い、必要

に応じて、患者の問題点に対して先制的介入を行い、せん妄の発症率を低減するよう努めている (図67)。更に、術中においては、ガイドラインに則して、鎮痛およびモニタリングの強化を行うと共に、術後は非薬物療法として、心臓リハビリテーション指導士が、早期離床を進めている点も、せん妄を回避する一要因となった可能性がある。

また、本検討において、せん妄群における在宅復帰率が、極めて低く、実に33%に留まった。残りの67%は、連携病院へ転院となった。先行研究において、TAVI後患者の61~80%がリハビリテーション施設へ転院となる実態について報告しており、^{137,142} 本結果を裏付けるものであると共に、せん妄のインパクトを示すものであった。

当院では、退院または転院の決定にあたり、全例において、TAVI前、TAVI1週後、退院時に、フレイル評価および身体・認知機能検査等を行い、TAVI後の機能回復レベルおよび患者と患者家族のNeedsに応じて、TAVIチームで協議の上、決定している。その根拠は、当院における初期71例のTAVI患者を対象とし、TAVI後せん妄の合併がTAVI後半年の身体機能に与える影響について検討した調査結果に基づいている。すなわち、術前フレイルと術後せん妄の合併は、TAVI後半年のSPPB10点未満(予後不良因子)と有意に関連した($P<0.02$, 図68)。フレイルの克服には、数カ月以上を要するため、現実的にはリハビリテーションのために転院し、その克服を図ることが、患者とその家族のQOLを高める可能性があり、この課題は、現在のTAVI診療の限界点でもある。一方で、退院の可否の判断には、機能回復の遅延を理由とするだけでなく、入院関連機能障害(hospital associated disability; HAD)^{143,144} (図69) のような入院による弊害についても十分に討議した上で、後方支援を行うことが重要であると考えられる。今後は、せん妄の予測に加えて、せん妄に対する有効な介入方法、および、せん妄患者の機能的予後を改善する介入方法に関する検証も必要であると考えられる。

5.3 TAVI後せん妄と島皮質における脳血流量の関係

脳血流量解析ソフトウェアであるeZISおよびSPM12による解析の結果、TAVI後せん妄患者において、右側の島皮質(Insular cortex: Ic)の脳血流量が有意に少ないことが明らかとなった (図59、図60)。

先ず、せん妄におけるImaging研究について概説する。X線CTおよびMRIが「形態画像」として、脳萎縮や血管障害の有無の検出に有用であるのに対して、SPECTは「機能画像」と呼ばれ、機能低下部位の解析、ならびに脳内の病理変化を予測することが可能とされている。¹⁴⁵ すなわち、背景で示した通り、せん妄の発症には必ず脳に影響を与える直接因子(器質)が存在し、患者が持つ背景因子(準備因子)ならびに誘発因子(促進因子)が関連し合い発症するとされている。⁴⁴ 本研究では、以上のような脳灌流SPECTの強みを生かし、ASをはじめとした心不全患者の循環生理学に基づいてせん妄の直接因子である「脳血流量」に着眼して研究を進めた。

次に、心不全患者における脳機能を介したせん妄発症のメカニズムについて概説する。心不全患者において、慢性的な脳低灌流および脳灌流圧のautoregulation障害を介したメカニズムが仮定されており、心不全重症度が高い程、その反応性が低下すること、¹⁴⁶ 更に、脳循環障害が、せん妄発症と関連することが示されている。^{147,148} そして、NYHA心機能分類Ⅲ度およびⅣ度の慢性心不全患者を対象としたSPECT評価によって、約30%の脳血流量低下が示されている。¹⁴⁹ また、せん妄における特異的な脳血流パターンに関しては、「せん妄発現後」のSPECT評価に関する報告に限られるが、せん妄群において、前頭葉ならびに側頭葉を中心とした大脳皮質の脳血流量低下が示されている。^{100,101} 当科の研究グループにおいても、慢性心不全患者を対象とし、認知機能低下と海馬の脳血流低下の関連性について報告している。^{150,151}

ここで、本研究において、脳血流量が少ない部位として同定された「島皮質」についてreviewする。島皮質は、大脳皮質の一部として、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、大脳辺縁系(海馬, 帯状回, 扁桃体)など多領域と神経連絡する重要な領域とされている。¹⁵² 近年、島皮質は3部位に分類され、それぞれの機能局在が明らかにされている。¹⁵³

ここで改めて、せん妄とは、DSM-5の診断基準が示す通り、中核症状は注意障害および意識(覚醒)障害である。そして、認知機能障害を伴い、いずれの症状も短期間の内に発現し、日差・日内変動を有する病態とされている。

一方で、島皮質前部では、注意、意識、感情、疼痛、ネガティブな感情、島皮質中部は、聴覚から発声への変換、島皮質後部は、言語の聴覚処理や体性感覚との関連性が示されている。¹⁵³⁻¹⁵⁶ これらの島皮質の機能は、CAM-ICUやDSM-5で評価している機能そのものである。すなわち、島皮質の機能と、せん妄の中核症状が一致しており、島皮質とせん妄の関連付ける結果であると考えられる (図70)。

また、本検討においては、右に優位となる結果となった。島皮質の機能における左右差に関して、いくつかの報告がある。¹¹⁵⁻¹¹⁹ 特に、右島皮質の機能として、時間感覚、疼痛に対する感情、視覚・聴覚・触覚刺激に対する無視傾向が強くなるなどの特徴があり、せん妄の諸症状や増悪因子との関連が示唆される。¹¹⁵⁻¹¹⁹

また、右島皮質は、交感神経系との関連性が示されており、心血管系の調節機構に関わる重要な領域とする報告がある。¹¹⁷ これは、せん妄の術前因子の中でも、特に、「直接因子(心不全、心拍出量低下など)」との関連性が示唆され、本検討で着眼した「脳血流量」との関連性も示唆される結果となった。更に、SPM解析において設定感度を下げると、有意差は認めなかったが、次に脳血流量が少ない部位として染まる部位が左の島皮質を中心とした領域であり、せん妄と島皮質の関連性について、今後更なる検証が必要である。

5.4 TAVI後せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析

本検討の結果、TAVI後せん妄と有意に関連する因子は、従来用いられてきた周術期リスクスコアや併存症ではなく、術前のフレイル、認知機能障害ならびに低身体機能であった (表6)。そして、更に、TAVI術前脳血流量(右島皮質)が、単独で最も高いAUC(0.810)を示した (図62)。更に、身体機能、フレイルおよび認知機能等の従来因子に、脳血流量を加えることにより、それぞれのモデルにおいてAUCが改善し、全ての従来因子に脳血流量を加えたmodelにおいて、最も高い予測能を示した(AUC:0.921)。

このように、従来指標に脳血流量評価を追加することで、せん妄の検出力が上がった根拠は、せん妄には3因子が複合的に影響し合い、複数の因子が重なることで発症するというLipowskiの概念に求めることができる。すなわち、準備因子(従来因子)の一因子だけではなく、ASの病態である直接因子(心拍出量および脳血流量)を加えることによって、より正確にTAVI後せん妄を検出した可能性がある (図71)。

これまで、TAVIをはじめとした術前評価において、身体機能、フレイルおよび認知機能の評価は、一定の役割を果たしてきたが、妥当性および安全性において大きな限界があった (図34)。 今後は、このような従来指標の限界により、評価が困難であった患者群において、脳灌流SPECTがTAVI後せん妄を補完的に予測し得る有益な評価法になりうると考えている (図72)。その結果、患者や家族が術前において、TAVI治療を選択する際に、重要な判断指標とすることができる可能性がある。すなわち、せん妄は、危険行動にフォーカスされて議論されることが多いが、TAVIを受ける患者の退院後の認知機能をはじめとしたADLおよびQOLへの影響を十分に配慮してTAVIが提供されるべきである。今後、他領域における周術期せん妄の予測因子とする可能性も含めて、更なる検証が必要であると考えられる。

5.5 本研究の限界と今後の展望

(1) 本研究の限界

以下に、本研究における Study limitations を列挙し、その対応策を立案した。

- ① 本研究は単施設研究であり、多変量解析を実行するには、更に対象者数が多い検討が必要である。
⇒更に対象者数を増やし、多変量解析を試行する。
- ② 本研究では、TAVI 非実施である、コントロールの重症 AS 患者がいない。
⇒コントロール群の設定は倫理的な問題から、実臨床では不可能である。
- ③ 本研究では、明らかな症候性脳血管障害患者および片麻痺を有する患者は認めなかったが、無症候性の脳血管疾患およびレビー小体型認知症等の有無については、評価ができていない。
⇒今後は、脳神経内科の協力を得ながら、術前における脳血管障害および変性疾患の精査を実施した上で、検討を行う。
- ④ 本研究では、MRI など他のモダリティを用いて、脳の構造的変化や脳血流量測定を行っていない。
⇒先行研究において、脳 SPECT 評価の妥当性が示されている。ただし、脳萎縮が存在する部位に関しての脳血流量評価には慎重な判断が必要であり、今後、他のモダリティでの評価も検討する。
- ⑤ 本研究に用いた ECD-SPECT は半定量評価法であり、IMP-SPECT 等の、他の評価法と比較すると、精度や信頼性がやや劣る。
⇒一方で、ECD-SPECT は測定が簡便であり、臨床現場において汎用しやすい。

⑥現在、TAVIは局所麻酔で行われることが増加しているが、本研究においては、全てが全身麻酔で行われた。

⇒今後は、局所麻酔下の TAVI における解析が必要である。一方で、術中における心機能評価を要する患者においては、全身麻酔下で経食道心臓超音波検査が必要となるため、他の周術期への応用を含めて、全身麻酔下のデータも有用であると考えられる。

⑦TAVI は低侵襲治療法の一つであり、侵襲度が高い手術への適応に関しては明らかとなっていない。

⇒POD の術中および術後因子の影響を低減し、術前因子の検討を行う上では、TAVI に対象群を限定するメリットがあったが、本研究を、侵襲度が高い手術における適応を検討するには、追加研究が必要であると考えられる。

(2)今後の展望

以上

6. 結論

TAVI後のせん妄患者では、島皮質における術前の脳血流量が少なかった。

そして、TAVI術前における脳灌流SPECTを用いた脳血流量評価は、

TAVI後せん妄の予測に有用である可能性が初めて示された。

7. 謝辞

本研究を纏めるにあたり、第一次審査および最終審査の過程で、複数回に渡り、多大なるご指導を賜りました循環器内科学分野の安田聡教授に厚く御礼を申し上げます。教授にご就任後、私の研究に関しては、最終段階からのご指導にも関わらず、改めて、一から本研究の臨床的意義について、丁寧に筋道を立てて考えることの重要性についてご指導をいただきました。また、現場の管理職であるが故に、4年間取り組ませていただいた研究を、最後までやり遂げることについて、親身に叱咤激励をいただきましたこと、重ねて御礼を申し上げます。

また、循環器内科学分野前教授である下川宏明先生には、広く門戸を開け、非医師として初めて入局を許可いただき、以降、最上級のご指導をいただいたことに深く感謝申し上げます。お陰様をもちまして、これから後輩の2人目、3人目の理学療法士が循環器内科学教室で学ぶ貴重な機会をいただくことができました。誠にありがとうございました。

そして、この度、第一次審査の副査第一としてご指導を賜りました機能薬理学分野の谷内一彦教授にはご退官直前の大変ご多用の中、大変お世話になり、誠にありがとうございました。ご高名な谷内先生からご指導をいただける最後の学生であったことは、大変貴重な機会でした。心温まるご指導に御礼を申し上げますと共に、ご退官後の谷内先生のご健康とご健勝を、心よりお祈り申し上げます。

また、副査第二としてご指導をいただきました、てんかん学分野の中里信和教授には、日頃より臨床および病院運營業務におきまして、お世話になっておりましたが、今回、脳科学の専門的立場から論文の構成および臨床適用に関して、親身にご指導を

いただきました。貴重なご指導を賜りまして、誠にありがとうございました。

審査委員として、高次機能障害学分野の菅野重範講師には、脳機能画像の専門家の立場から、方法論および結果の考察に至るまで親身に大変詳細なご指導をいただきました。菅野先生のご指導を基に、基礎論文の完成を急ぎたいと思います。貴重なご指導を賜りまして、誠にありがとうございました。

審査委員兼アドバイザー教員をお勤めいただいた、医学教育推進センターの石井誠一特任教授には、医学教育の立場から、大動脈弁狭窄症の病態生理および論文構成について丁寧なご指導をいただき、誠にありがとうございました。

本研究を開始するにあたり、循環器内科学病院講師であった松本泰治先生(現 国際医療福祉大学塩谷病院 副院長)には修士課程からの6年間、臨床研究の初歩から抄録・スライドの作成、学会活動、海外学会の発表、Awardを取りに行く心構えと練習の重要性に至るまで、あらゆる活動を支援いただきました。

また、松本グループの活動において、西宮健介助教、大山宗馬助教、天水宏和先生(現 秋田県立循環器・脳脊髄センター)、土屋聡先生(現 いわき市医療センター)、杉澤潤先生(現 防衛医科大学)、渡辺翼先生には、先生方の研究に取り組みられている姿勢から多くのことを学ばせていただき、私の研究に対して、多くのご指導を賜りました。臨床業務の合間に、夜遅くまでご指導をいただき、誠にありがとうございました。

松本先生がご退官後には、大変ご多用の中、循環器内科学の鈴木秀明助教に指導教官を引き継いでいただき、英国Imperial College Londonのご留学のご経験から、高度な解析が求められるSPM解析、初めて臨んだ海外雑誌への投稿作業をはじめ、博士論文の完成まで、一緒に歩んでくださいましたことに、心より御礼を申し上げます。

また、倫理委員会の責任者として、そして、臨床現場におけるTAVI患者様の退院支援および外来フォローアップにおいて、多大なるご指導を賜りました、菊地翼講師(現菊地内科クリニック理事長)に大変お世話になり、誠にありがとうございました。

臨床においては、特に、虚血グループの高橋潤准教授、白戸特任崇准教授、羽尾清貴助教、神戸茂雄助教、進藤智彦講師にはTAVI診療のみならず、循環器診療について日頃よりご指導を賜り、誠にありがとうございました。また、旧臨床1グループのミーティングにおいて、先生方のご研究を間近で拝見し、多くのことを学ばせていただいたことは大変貴重な経験でございました。

また、循環器内科学分野、循環グループの先生方、不整脈グループの先生方にはコメディカルの私にも丁寧に接していただき、日頃よりご指導をいただきましたことにより、御礼を申し上げます。

更に、私の研究活動をいつも支えて励ましてくださった、医療情報技師の加藤豪様、教授秘書の半澤文華様、庄司由美様、医局秘書の南條実季様、槻田久美子様に御礼を申し上げます。

また、TAVI診療にあたっては、心臓血管外科学の齋木佳克教授はじめ、熊谷紀一郎准教授、鈴木佑輔助教より、TAVIの適応決定および人工心肺を要する術後管理が大変な患者様に関しまして、ご指導をいただき、誠にありがとうございました。

更に、本研究にあたり重要な、脳灌流SPECTの解析にあたり、eZISについて親身にご指導をいただきました放射線診断科の高浪健太郎講師、高瀬圭教授、放射線部の白鳥和敏様に心より御礼を申し上げます。

また、富士フイルムRIファーマ(株)の小泉良仁様ならびに東日本第三支店東北ブロックチームリーダーの坂田泰邦様には、eZIS、vbSEEの解析手順およびDE%の概念について、複数回に渡り丁寧なご指導をいただき、誠にありがとうございました。

更には、周術期管理について、ご指導をいただきました、麻酔科学の吾妻俊弘先生(現 仙台医療センター麻酔科部長)、武井祐介助教、尾形優子先生、せん妄患者様の術後介入として精神科の先生方に大変お世話になりました。

また、TAVI患者様の治療にあたり、お世話になりました、東北大学病院循環器センターの皆様、集中治療部の皆様に御礼を申し上げます。

更に、リハビリテーションの処方についてご指導をいただきました、東北大学病院リハビリテーション部部長の上月正博教授、原田卓准教授はじめ、内部障害リハビリテーション科の先生方に御礼を申し上げます。

また、前リハビリテーション部技師長の佐藤房郎先生には、入職時より多大なご指導とご高配を賜り、私の研究活動を支えてくださいました。心より御礼を申し上げます。

また、所属する診療技術部リハビリテーション部の新國悦弘副主任、辻村淳主任、内部障害ユニットの皆様はじめ、全スタッフの皆様に心より御礼を申し上げます。

私の研究活動を支えてくださった全ての皆様のお陰様をもちまして、本研究において、令和元年度 東北大学大学院医学系研究科ブースター研究最優秀賞、および、第84回日本循環器学会学術集会(JCS2020) コメディカル最優秀賞をいただき、この場を借りて御礼を申し上げます。

最後に、私の研究活動を支え、どんな時も励ましてくれた妻の千晶、長男の友弥、新潟の両親と北上の義両親に、心からありがとうと伝えたいと思います。

本研究の成果が、臨床現場で直向きに治療やリハビリテーションにあたっておられる患者様およびスタッフのためになることを願っております。

8. 参考文献

1. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-67.
2. Dutta P, Janes JF, Kazik H, Lincoln J. Genetic and developmental contributors to aortic stenosis. **Circ Res**. 2021:1330–1343.
3. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. **Hum Pathol** 1993;24:1330-1338.
4. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J, Moggridge GD. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis. **Circulation Cardiovascular quality and outcomes** 2017;10(6).
5. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Toh Y, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, Miyata, H, Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tangoku A, Tatsuishi W, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Minatoya K, Yokoi K, Okita Y, Tsuchida M, Sawa Y. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2018 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. **Gen Thorac Cardiovasc Surg** 2021; 69: 179-212.
6. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: The skeleton key. **J Am Coll Cardiol** 2015;66:561-577.
7. M. Afshar, S. Yazdan-Ashoori, J.C. Engert, G. Thanassoulis
Drugs for Prevention and Treatment of Aortic Stenosis: How Close Are We?
Can J Cardiol. 2021,S0828-282X(21)00126-4
8. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines

for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.

9. JCS/JATS/JSVS/JSCS 2020 Guideline on the Management of Valvular Heart Disease. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf(2022年1月閲覧)
10. Edwards Lifesciences Corporation. 心臓弁膜症サイト <https://www.benmakusho.jp/> (2022年1月閲覧)
11. 椿淳裕 編集、竹内雅史 分担著: 弁疾患および大血管疾患. Crosslink 理学療法学テキスト 内部障害理学療法学. MEDICAL VIEW. 2019.
12. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl: 57-64.
13. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 21;111(24):3290-5.
14. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611- 617.
15. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151-156.
16. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P, Oury C.. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol* 2018;3:1060-1068.
17. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW, Park PW. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:1502-1509.

18. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Sakata R, Kimura T, CURRENT AS Registry Investigators. CURRENT AS Registry Investigators. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2827-2838.
19. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, Dekker E, Lie KI, Tijssen JG. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999;82:143-148.
20. Charlson E, Legedza ATR, Hamel MB. Decision-Making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:312-21.
21. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):2111-2115.
22. Jan F, Andreev M, Naoyo M, Janosik B, Sagar K. Unoperated Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* 2009;120:s753.
23. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, Lang RM. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol* 2010;105:1339-1342.
24. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-3008.
25. Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan. *Circ J* 2013; 77: 359-62.
26. 日本循環器学会、循環器疾患診療実態調査、https://j-circ.or.jp/jittai_chosa/ (2022年1月24日閲覧)
27. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ,

- Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
28. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
29. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 20;385(9986):2477-84.
30. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators (2016) Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016. 374(17):1609–1620.
31. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019. 380(18):1695–1705
32. Wendler, O. Schymik, H. Treede, H Baumgartner, N Dumonteil, L Ihlberg, FJ Neumann, G Tarantini, JL Zamarano, A Vahanian, SOURCE 3 Registry: Design and 30-day results of the European postapproval registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Circulation* 2017, 135, 1123-1132.
33. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE, STS-ACC TVT registry of transcatheter aortic valve replacement *J Am Coll Cardiol*, 76 (21) (2020), pp. 2492-2516.

34. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, Shahian D, Tuzcu EM, Peterson ED, Rumsfeld JS, Hewitt K, Shewan C, Michaels J, Christensen B, Christian A, O'Brien S, Holmes D, STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310(19):2069-77.
35. Beurtheret, S, Karam, N, Resseguier N; Houel R; Modine T, Folliguet T; Chamandi C; Com O; Gelisse R, Bille J, Joly P, Barra N, Tavildari A, Commeau P, Armero P, Pankert M, Pansieri M, Siame S, Koning R, Laskar M, Dolley YL, Maudiere A, Villette B, Khanoyan P, Seitz J, Blanchard D, Spaulding C, Lefevre T, Belle EV, Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Verhoye JP, Abi-Akar R, Achouh P, Cuisset T, Leprince P, Marijon P, Le Breton H, Lafont A. Femoral Versus Nonfemoral Peripheral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC* 2019, 74, 2728–2739.
36. JCS/JCC/JSCS/JSVS/JATS 2021 Guideline on Catheter Intervention for Congenital Heart Disease and Structural Heart Disease. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Sakamoto_Kawamura.pdf (2022 年 3 月閲覧)
37. American Psychiatric Association. DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM- V), American Psychiatric Publishing, Washington DC. American Psychiatric Association, 2013
38. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, text review. American Psychiatric Publishing, Washington DC. American Psychiatric Association, 2000.
39. Finkel SI, Burns A. 2000. Introduction. *Int Psychogeriatr*. 12: 9–12.
40. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol*. 2015 Aug;14(8):823-832.
41. O'Sullivan R, Inouye SK, Meagher D. Delirium and depression: inter-relationship and clinical overlap in elderly people. *Lancet Psychiatry*. 2014. 1(4):303-11.
42. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(12):1190–1222.
43. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428-1457.
44. Lipowski ZJ: Delirium: Acute Confusional States. 1990. Oxford University Press. New York.

45. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009 ;5(4):210-20.
45. Ely E, Inouye S, Bernard G, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703–2710.
46. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*.1955, 6;269(6884):259-63.
47. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Aug;17(4):376-81.
48. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*. 2017 1;119:i115-i125.
49. Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, Trzepacz P. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(2):185-93.
50. Lipowski ZJ. Delirium: Acute Brain Function Failure. Oxford University Press, London, 1980.
51. Meagher D, O'Regan N, Ryan D, Connolly W, Boland E, O'Caoimhe R, Clare J, Mcfarland J, Tighe S, Leonard M, Adamis D, Trzepacz PT, Timmons S. Frequency of delirium and subsyndromal delirium in an adult acute hospital population. *Br J Psychiatry*. 2014;205:478–85.
52. Maekawa Y, Sugimoto K, Yamasaki M. Comprehensive Geriatric Assessment is a useful predictive tool for postoperative delirium after gastrointestinal surgery in old-old adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:1036–1042.
53. A Hollinger, M Siegemund, N. Goettel, L.A. Steiner. Postoperative delirium in cardiac surgery: an unavoidable menace? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015,29(6).1677-1687.
54. 八田耕太郎, 日本総合病院精神医学会せん妄指針改定班. 診断. 増補改訂 せん妄の臨床指針(せん妄の治療指針第2版)東京, 星和書店. 2015. p1-32.
55. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014, 43(3):326-33.

56. Tilley E, Psaltis PJ, Loetscher T, Davis DH, Harrison SL, Kim S, Keage HAD. Meta-analysis of prevalence and risk factors for Delirium after Transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;122(11):1917–1923.
57. Khan MM, Lanctot KL, Fremes SE, Wijeyesundera HC, Radhakrishnan S, Gallagher D, D Gandell, MC Brenkel, EL Hazan, NG Docteur, N Herrmann. The value of screening for cognition, depression, and frailty in patients referred for TAVI. *Clin Interv Aging*. 2019;14:841–8
58. 鳥羽研二. 老年症候群と総合的機能評価.日本内科学会雑誌.2009.98 卷 3 号 p589-594.
59. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911–922.
60. Mathillas J, Olofsson B, Lövheim H, Gustafson Y. Thirty-day prevalence of delirium among very old people: a population-based study of very old people living at home and in institutions. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3):298–304.
61. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. *BMJ* 2017;357:j2047.
62. Palanca BJA, Wildes T.S, Ju Y.S, Ching S, Avidan MS. Electroencephalography and delirium in the postoperative period, *Br. J. Anaesth* 2017;119(2)294–307.
63. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Pun BT, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1726-31.
64. Marcantonio ER Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*. 2012 4;308(1):73-81.
65. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001;42(1):68-73.
66. Devlin JW, J.W. Devlin, Y. Skrobik, C. Gélinas, D.M. Needham, A.J.C. Slooter, P.P. Pandharipande, P.L. Watson, G.L. Weinhouse, M.E. Nunnally, B. Rochweg, M.C. Balas, M. van den Boogaard, K.J. Bosma, N.E. Brummel, G. Chanques, L. Denehy, X. Drouot, G.L. Fraser, J.E. Harris, A.M. Joffe, M.E. Kho, J.P. Kress, J.A. Lanphere, S. McKinley, K.J. Neufeld, M.A. Pisani, J.F. Payen, B.T. Pun, K.A. Puntillo, R.R. Riker, B.R.H. Robinson, Y. Shehabi, P.M. Szumita, C. Winkelman, J.E. Centofanti, C. Price, S. Nikayin, C.J. Misak, P.D. Flood, K. Kiedrowski, W. Alhazzani. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care*

Medicine 2018, 46 (9)e825-e873.

67. Thein MZA, Pereira JV, Nitchingham A, Caplan GA. A call to action for delirium research: Meta-analysis and regression of delirium associated mortality. **BMC Geriatr.** 2020 Sep 7;20(1):325.
68. Quinlan N, Marcantonio E.R, Inouye S.K, Gill T.M, Kamholz B, Rudolph J.L Vulnerability: the crossroads of frailty and delirium. **J Am Geriatr Soc** 2011, 59: S262-S268.
69. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. **N Engl J Med.** 2014 9;370(2):185-6.
70. Honda S, Nagai T, Sugano Y, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T. Prevalence, determinants, and prognostic significance of delirium in patients with acute heart failure. **Int J Cardiol** 2016; 222: 521-27.
71. Siddiqi N., House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. **Age Ageing** 2006;35, 350–364.
72. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. **N Engl J Med** 1999;340(9):669–676.
73. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. **Am J Med.** 1999;106(5):565-73.
74. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 2008 14;168(1):27-32.
75. Gou RY, Hshieh TT, Marcantonio ER, Cooper Z, Jones RN, Trivison TG, Fong TG, Abdeen A, Lange J, Earp B, Schmitt EM, Leslie DL, Inouye SK, SAGES Study Group. One-year medicare costs associated with delirium in older patients undergoing major elective surgery. **JAMA Surg.** 2021;156:430–42.
76. Pezzullo L, Streatfeild J, Hickson J, Teodorczuk A, Agar MR, Caplan GA. Economic impact of delirium in Australia: a cost of illness study. **BMJ Open.** 2019 17;9(9):e027514.
77. Kinchin I, Mitchell E, Agar M, Trépel D. The economic cost of delirium: A systematic review and quality assessment. **Alzheimers Dement.** 2021;17(6):1026-1041.

78. Rubin FH, Neal K, Fenlon K, Hassan S, Inouye SK. Sustainability and scalability of the hospital elder life program at a community hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2011 ;59(2):359-65.
79. Ogawa A, Okumura Y, Fujisawa D, Takei H, Sasaki C, Hirai K, Kanno Y, Higa K, Ichida Y, Sekimoto A, Asanuma C. Quality of care in hospitalized cancer patients before and after implementation of a systematic prevention program for delirium: the DELTA exploratory trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):557-565.
80. 厚生労働省保険局医療課: 令和2年度診療報酬改定の概要。令和 2 年度診療報酬改定説明会資料等について。(入院医療)Ⅲ－1 医療機能や患者の状態に応じた入院医療の評価－⑥ <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000691039.pdf>(2022年3月閲覧)
81. Fanning JP, Wesley AJ, Walters DL, Eeles EM, Barnett AG, Platts DG, Clarke AJ, Wong AA, Strugnell WE, O'Sullivan C, Tronstad O, Fraser JF. Neurological injury in intermediate-risk transcatheter aortic valve implantation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004203.
82. Beishuizen SJ, Festen S, Loonstra YE, van der Werf HW, de Rooij SE, van Munster BC. Delirium, functional decline and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: an explorative study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020; 20: 1202-1207
83. J.E. Morley, B. Vellas, G.A. van Kan, S.D. Anker, J.M. Bauer, R. Bernabei, M. Cesari, W.C. Chumlea, W. Doehner, J. Evans, L.P. Fried, J.M. Guralnik, P.R. Katz, T.K. Malmstrom, R.J. McCarter, L.M. Gutierrez Robledo, K. Rockwood, S. von Haehling, M.F. Vandewoude, J. Walston. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013,14,392-397.
84. Kuzuya M. Impact of sarcopenia and frailty on elderly health. *Jpn J Geriatr* 2009 46:279-285.
85. 日本サルコペニア・フレイル学会. サルコペニア・フレイル指導士研修会テキストブック ver.1.0. 2018.3.
86. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014;43(1):10-2.
87. Satake S, Shimada H, Yamada M, Yoshida H, Kim H, Gondo Y, Matsubayashi K, Matsushita E, Kuzuya M, Kozaki K, Sugimoto K, Senda K, Sakuma M, Endo N, Arai H. Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 2629-2634.

88. Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). **Geriatr Gerontol Int.**2020;20(10):992-993.
89. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. **CMAJ** 2005;173:489-495.
90. 日本老年医学会 : https://jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/tool_14.pdf (2022年3月閲覧)
91. Satake, S.; Senda, K.; Hong, Y.-J.; Miura, H.; Endo, H.; Sakurai, T.; Kondo, I.; Toba, K. Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. **Geriatr. Gerontol. Int.** 2015, 16, 709–715
92. Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K. Validity of Total Kihon Checklist Score for Predicting the Incidence of 3-Year Dependency and Mortality in a Community-Dwelling Older Population. **J Am Med Dir Assoc.** 2017;18(6):552 e551–552 e556.
93. Yamada M, Arai H. Predictive value of frailty scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. **J Am Med Dir Assoc** 2015; 1;16(11):1002.e7-11.
94. 野藤悠, 清野諭. フレイルとは 概念や評価法について. 地域医学.2018. 32 巻 4 号 p312-320.
95. Assmann P, Kievit P, van der Wulp K, Verkroost M, Noyez L, Bor H, Schoon Y. Frailty is associated with delirium and mortality after transcatheter aortic valve implantation. **Open Heart** 2016;3,e000478.
96. Eide LSP, Ranhoff AH, Fridlund B, Haaverstad R, Hufthammer KO, Kuiper KKJ, Nordrehaug JE, Norekval TM, CARDELIR Investigators. Comparison of frequency, risk factors, and time course of postoperative delirium in octogenarians after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. **Am J Cardiol** 2015;115:802–809.
97. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. **J Psychiatr Res** 2009;43(4):411-431.
98. JCS/JACR 2021 Guideline on Rehabilitation in Patients with Cardiovascular Disease. (2022年3月閲覧)
99. Lassen NA, Kanno I. The metabolic and hemodynamic events secondary to functional activation--notes from a workshop held in Akita, Japan. Magn Reson

Med 1997;38(4):521-523.

100. Alsop DC, Fearing MA, Johnson K. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. *J Gerontol Med Sci* 2006;61A(12):1287–1293.
101. Nitchingham, A. Kumar, S. Shenkin, K.J. Ferguson, G.A. Caplan. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. Int *J Geriatric Psychiatry* 2018;33 (11)1458-1478.
102. 63. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter A, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, Mckinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson B, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):e825-e873.
103. JCS Joint Working Group. Guidelines for rehabilitation in patients With cardiovascular disease (JCS 2012). *Circ J*. 2014;78:2022-2093.
104. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of the heart and great vessels, 9th ed, Little Brown, 1994.
105. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland Jr JC , Lobdell KW, Vassileva C, von Ballmoos MCW, Thourani VH, Rankin JS, Edgerton JR, D'Agostino RS, Desai ND, Feng L, He X, O'Brien SM. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(5):1411-1418.
106. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland Jr JC, Lobdell KW, Vassileva C, von Ballmoos MCW, Thourani VH, Rankin JS, Edgerton JR, D'Agostino RS, Desai ND, Edwards FH, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results Ann Thorac Surg. 2018; 105: 1419-1428.
107. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, Morley JE, Chumlea W, Salva A, Rubenstein LZ, Garry P. Overview of MNA -- Its History and Challenges. *J Nut Health Aging* 2006;10:456-465.
108. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for

- Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(6):M366-372.
109. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature – What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10:466-487.
110. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
111. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
112. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA and Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:85–94.
113. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995 Mar 2;332(9):556-61.
114. National Institute on Aging: Short Physical Performance Battery(SPPB). <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb> (2022年3月閲覧)
115. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(1):23-9.
116. Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, Iizuka T, Nemoto K, Takemura N, Arai H, Homma A. Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 2007;28:731–736.
117. Matsuda H., Mizumura S, Soma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. *Nuclear Medicine Communications* 2004; 25,67-74.
118. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S, Takasaki M. Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer’s dementia and controls using brain perfusion

- SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:975-980.
119. Mizumura S, Kumita S. Stereotactic statistical imaging analysis of the brain using the easy Z-score imaging system for sharing a normal database. *Radiat Med* 2006;24(7):545-552.
120. 根本 清貴, 田村 昌士, 新井 哲明, 朝田 隆. 健常後期高齢者の Tc-99m ECD 脳血流 SPECT データベースの開発 2014; Pharma Medica, 32 巻 11 号 62-63.
121. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210.
122. 青木茂樹, 笠井清登編:すぐできる VBM, 精神・神経疾患の脳画像解析 SPM12 対応. 学研メディカル秀潤社, 2017.
123. Shi, Q, Warren, L, Saposnik, G, Macdermid, J.C. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9,1359-1370.
124. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;3;16(4):R115.
125. Neto AS, Nassar AP Jr, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Damasceno MCT, Sooter AJ. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1946-51.
126. Tse L, Bowering JB, Schwarz SK, Moore RL, Burns KD, Barr AM. Postoperative delirium following transcatheter aortic valve implantation: a historical cohort study. *Can J Anesth* 2015;62:22-30.
127. Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, Avidan M, Novak E, Melby SJ, Damiano MS, Lasala J, Quader N, Rao RS, Lawton J, Moon MR, Helsten D, Pasque MK, Damiano RJ Jr, Zajarias A. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151,815-823.
128. Abawi M, Nijhoff F, Agostoni P, Emmelot-Vonk MH, de Vries R, Doevendans PA, Stella PR. Incidence, predictive factors, and effect of delirium after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:160-168.
129. Goudzwaard, J.A., de Ronde-Tillmans, M.J.A.G., El Faquir, N., Acar, F., Van

- Mieghem, N.M., Lenzen, M.J., de Jaegere, P.P.T., Mattace-Raso, F.U.S. The Erasmus Frailty Score is associated with delirium and 1-year mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients. The TAVI Care & Cure program. *Int J Cardiol* 2019;276,48-52.
130. Beishuizen S.J., Festen S., Loonstra Y.E., van der Werf H.W., De Rooij S.E., Van Munster B.C., Delirium, functional decline and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: an explorative study. *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:1202-1207.
131. Michels B, Holzamer A, Graf BM, Zausig YA, Bitzinger DI. Butyrylcholinesterase as a perioperative complication marker in patients after transcatheter aortic valve implantation: a prospective observational study. *BMJ Open* 2021;6;11(7).
132. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):84-9.
133. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M, Leon MB, Webb GB, Dvir D, Cabau JR, Tamburino C, Capodanno D, D'Ascenzo F, Garot P, Chevalier B, Mikhail GW, Ludman PF. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 21;66(3):221-228.
134. Auffret V, Regueiro A, Trigo MD, Altisent OAJ, Parada FC, Chiche O, Puri R, Cabau JR. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016. 16;68(7):673-84.
135. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention*. 2012; 8: 782-795
136. Carin-Levy G, Mead GE, Nicol K, Rush R, van Wijck F. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *J Neurol*. 2012;259(8):1590-9.
137. Huded CP, Huded JM, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. The impact of delirium on healthcare utilization and survival after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(7):1286-1291.

138. Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):467-73.
139. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*.2002;43(3):183-94.
140. Bruera E, Bush SH, Willey J, Paraskevopoulos T, Li Z, Palmer JL, Cohen MZ, Sivesind D, Elsayem A. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009 1;115(9):2004-12.
141. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. *BMJ* 2017 25;357:j2047.
142. Shi SM, Sung M, Afilalo J, Lipsitz LA, Kim CA, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, Guibone K, Lee J, Marcantonio ER, Kim DH. Delirium Incidence and Functional Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(7):1393-1401.
143. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: "She was probably able to ambulate, but I'm not sure".*JAMA*.2011 26;306(16):1782-93.
144. Saitoh M, Saji M, Kozono-Ikeya A, Arimitsu T, Sakuyama A, Ueki H, Nagayama M, Isobe M. Hospital-Acquired Functional Decline and Clinical Outcomes in Older Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ J*. 2020 25;84(7):1083-1089.
145. 西村恒彦編 畑澤順, 松田博史. 第 3 版最新脳 SPECT/PET の臨床. MEDICAL VIEW(東京), 2012.
146. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7(1):22.
147. Fong TG, Bogardus ST Jr, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H,Modur S, Leo-Summers L, Seibyl J, Inouye SK. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* :2006;61(12):1294–1299.
148. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003.57(3):337–339.
149. E. Dardiotis, G. Giamouzis, D. Mastrogiannis, C. Vogiatzi, J. Skoularigis, F.

Triposkiadis, G.M. Hadjigeorgiou, Cognitive impairment in heart failure, **Cardiol.**

Res. Pract; 2012:595821.

150. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. **Circ J** 2016; 80:1773-1780.
151. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Suzuki H, Takanami K, Kikuchi Y, Takahashi J, Miyata S, Tomita N, Kumagai K, Taki Y, Saiki Y, Arai H, Shimokawa H. Transcatheter aortic valve implantation and cognitive function in elderly patients with severe aortic stenosis. **EuroIntervention** 2020;15:e1580-1587.
152. Uddin LQ., Nomi JS., Hébert-Seropian B., Ghaziri J. & Boucher O. Structure and function of the human insula. **J Clin Neurophysiol** 2017;34,300–306.
153. Nagai, M., Kishi, K., Kato, S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: A review of recent literature. **European Psychiatry** 2007;22,387–394.
154. Yeung, A. W. The 100 most cited papers concerning the insular cortex of the brain: a bibliometric analysis. **Front. Hum. Neurosci** 2018;12,337.
155. Gasquoine PG. Contributions of the insula to cognition and emotion. **Neuropsychol Rev** 2014;24(2):77–87.
156. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. **Brain Struct Funct** 2010;214:519–534.
157. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. **J Am Soc Hypertens** 2010;4(4),174-182.
158. 永井道明, 加藤敏. 島皮質: 総論. **Clinical Neuroscience** 2010;28(4),372-379.
159. Kosillo P, Smith A.T., The role of the human anterior insular cortex in time processing. **Brain Struct Funct** 2010;214;623-628.

9. 表 (Tables)

表1. 患者背景 (D群およびN群における基本情報の比較)

	Delirium N=12 (24%)	Non-delirium N=38 (76%)	P-value
年齢, 歳	85.1±3.6	84.6±4.7	0.749
女性 人, (%)	11 (91.6)	25 (65.8)	0.140
Body Mass Index, kg/m ²	22.9±2.7	22.2±2.4	0.388
簡易フレイル・インデックス, 点	3.58±1.38	2.45±1.16	0.007
ミニメンタルステート エグザミネーション: MMSE, 点	20.7±4.6	25.2±3.7	0.007
ショートフィジカルパフォーマンス バッテリー: SPPB, 点	6.58±3.15	8.78±3.24	0.025
NYHA心機能分類 II度 人, (%)	2 (16.7)	14 (36.8)	0.292
III度 人, (%)	10 (83.3)	24 (63.2)	0.292
STS Score, %	7.52±3.44	7.51±4.54	0.992
チャールソン併存症指数 (CCI), 点	2.67±1.30	2.76±1.48	0.841
脳血管障害 (CVA) 人, (%)	2 (16.7)	6 (15.8)	1.000
冠動脈疾患 (CAD) 人, (%)	3 (25.0)	13 (34.2)	0.668
高血圧症 (HT) 人, (%)	8 (66.7)	25 (65.8)	1.000
糖尿病 (DM) 人, (%)	2 (16.7)	9 (23.7)	1.000
脂質異常症 (HL) 人, (%)	3 (25.0)	8 (21.1)	1.000
頸動脈狭窄症 (CAS) 人, (%)	0 (0.0)	1 (2.6)	1.000
心房細動 (AF) 人, (%)	9 (75.0)	3 (7.9)	0.068
慢性腎臓病 (CKD) 人, (%)	8 (66.7)	6 (15.8)	0.225
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 人, (%)	1 (8.3)	4 (10.5)	1.000
心不全入院の既往 人, (%)	7 (58.3)	14 (36.8)	0.315
開胸術の既往 人, (%)	0 (0.0)	3 (7.9)	1.000
がん 人, (%)	3 (25.0)	7 (18.4)	1.000

表2. 患者背景 (D群およびN群における各種検査所見の比較)

	Delirium N=12 (24%)	Non-delirium N=38 (76%)	P-value
血液生化学検査			
ヘモグロビン (Hb), g/dL	11.5±1.1	11.1±1.5	0.372
尿素窒素 (BUN), mg/dL	20.1±5.60	6.73±13.7	0.212
クレアチニン (Cr), mg/dL	0.80±0.30	0.90±1.48	0.327
糸球体濾過率 (eGFR), mL/min/1.73m ²	64.8±30.2	55.7±22.9	0.825
高感度C反応性プロテイン(hs-CRP), mg/dL	0.18±0.08	0.42±1.41	0.169
ヘモグロビン _{A1c} (Hb _{A1c}), %	5.80±0.72	2.45±1.16	0.305
脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP), pg/mL	506.1±441.2	456.7±701.6	0.774
LDLコレステロール(LDL-C), mg/dL	90.2±25.9	99.7±30.1	0.150
HDLコレステロール(HDL-C), mg/dL	57.0±11.2	51.0±14.1	0.921
総コレステロール(T-cho), mg/dL	175±31.8	178.1±36.1	0.386
心臓超音波検査			
左室駆出率 (LVEF), %	64.0±6.4	61.4±14.0	0.377
拡張能 (E/e')	22.5±11.4	19.7±9.34	0.770
大動脈弁口面積 (AVA), cm ²	0.61±0.12	0.69±0.26	0.180
大動脈弁最大血流速度 (Vmax), m/s	4.62±0.95	4.30±0.94	0.310
左室大動脈平均圧格差 (mPG), mmHg	51.8±21.2	45.5±21.1	0.379
スパイロメトリー			
肺活量 (VC), ml	1.93±0.53	2.25±0.60	0.098
%肺活量 (%VC), %	100.8±42.4	96.5±25.3	0.723
一秒率 (FEV1.0%), %	77.5±12.1	76.1±6.9	0.640

表3. 患者背景(D群およびN群における使用薬剤の比較)

		Delirium N=12 (24%)	Non-delirium N=38 (76%)	<i>P-value</i>
睡眠薬・抗不安薬	人, (%)	3 (25.0)	18 (47.4)	0.240
抗うつ薬	人, (%)	3 (25.0)	2 (5.3)	0.082
非定型抗精神薬	人, (%)	2 (16.7)	1 (2.6)	0.139
ステロイド	人, (%)	1 (8.3)	4 (10.5)	1.000
オピオイド	人, (%)	1 (8.3)	1 (2.6)	0.426
NSAIDs	人, (%)	5 (41.7)	11 (29.0)	0.186
ベンゾジアゼピン系薬	人, (%)	3 (25.0)	15 (39.5)	0.497
ジギタリス製剤	人, (%)	1 (8.3)	0 (0.0)	0.240
β遮断薬	人, (%)	6 (50.0)	15 (39.5)	0.738
抗不整脈薬	人, (%)	2 (16.7)	12 (31.6)	0.468
経口強心薬	人, (%)	0 (0.0)	2 (5.3)	1.000

表4. 患者背景(D群およびN群における術中および術後転帰の比較)

	Delirium N=12 (24%)	Non-delirium N=38 (76%)	P-value
術中所見			
手術時間 (分)	178.83±83.20	152.74±58.7	0.311
麻酔時間 (分)	304.83±22.29	282.11±12.53	0.412
使用薬剤 人, (%)			
鎮静薬 人, (%)	4 (33.3)	9 (23.7)	0.707
鎮痛薬 人, (%)	6 (50.0)	8 (21.1)	0.507
術後せん妄のサブタイプ			
低活動型 人, (%)	8 (66.7)	NA	—
過活動型 人, (%)	2 (16.7)	NA	—
混合型 人, (%)	2 (16.7)	NA	—
せん妄の発現期間 (日)	2.67±1.84	NA	—
離床状況			
初回経口摂取までの日数 (日)	1.33±0.65	1.0	0.002
初回歩行までの日数 (日)	3.67±2.50	2.29±1.81	0.042
ICU在室日数 (日)	1.92±1.38	1.18±0.73	0.020
退院時SPPB (点)	5.92±3.26	8.74±3.70	0.020
自宅復帰率 人, (%)	4 (33.3)	32 (84.0)	0.002

表5. 各患者におけるDE%データ

RN	Delirium (Yes:1,NO:0)	Z-score	Extent (positive/total)	Extent (%)
1	0	0	427	21.90
2	0	0	0	0.00
3	0	2.27	28	1.44
4	1	2.03	3	0.15
5	1	2.29	343	17.59
6	0	2.23	124	6.36
7	1	2.48	800	41.03
8	0	0	0	0.00
9	1	3.16	597	30.62
10	0	2.06	12	0.62
11	0	2.23	45	2.31
12	0	2.1	14	0.72
13	0	2.14	39	2.00
14	1	2.3	276	14.15
15	1	2.07	1	0.05
16	1	2.57	382	19.59
17	0	2.32	130	6.67
18	0	2.12	116	5.95
19	0	2.13	33	1.69
20	1	2.35	218	11.18
21	0	0	0	0.00
22	0	2.33	97	4.97
23	0	3.16	748	38.36
24	0	2.51	42	2.15
25	0	2.2	35	1.79
26	0	2.22	14	0.72
27	1	2.87	180	9.23
28	0	2.07	3	0.15
29	0	0	0	0.00
30	0	0	0	0.00
31	0	2.23	41	2.10
32	0	0	0	0.00
33	0	2.27	241	12.36
34	0	2.41	48	2.46
35	0	0	0	0.00
36	1	2.26	121	6.21
37	0	2.15	162	8.31
38	0	2.54	269	13.79
39	0	2.13	48	2.46
40	0	2.13	17	0.87
41	0	2.23	90	4.62
42	0	2.32	78	4.00
43	0	2.93	201	10.31
44	0	2.3	55	2.82
45	0	2.51	146	7.49
46	0	0	0	0.00
47	1	2.35	668	34.26
48	1	2.73	146	7.49
49	0	0	0	0.00
50	0	0	0	0.00

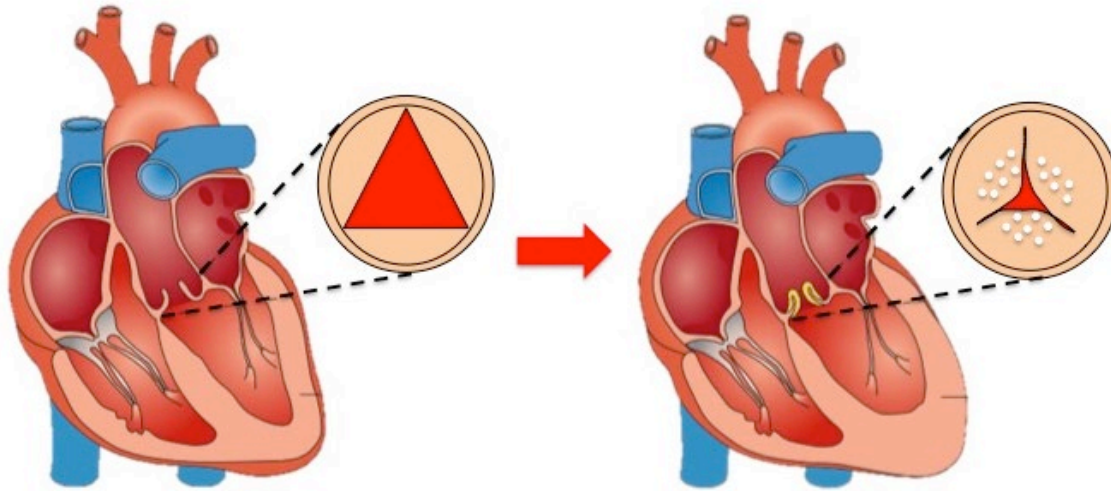
表6. せん妄をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果

	Delirium	Non-delirium	OR	95%CI	<i>P-value</i>	AUC
簡易フレイル・インデックス (FI), 点	3.58±1.38	2.45±1.16	2.007	1.202-3.728	0.012	0.734
ミニメンタルステート検査 (MMSE), 点	20.7±4.6	25.2±3.7	0.763	0.614-0.906	0.005	0.787
統合的身体機能検査 (SPPB), 点	6.58±3.15	8.78±3.24	0.855	0.704-1.026	0.096	0.701
脳血流量(右島皮質) (DE%)	15.96±13.26	4.46±7.35	1.006	1.002-1.010	0.004	0.807

図 (Figures)

図1

大動脈弁狭窄症(AS)



参考文献1から改変引用

図1. 大動脈弁狭窄症の病態

左図は、正常心であり、収縮期に大動脈弁が解放されている。一方で、右図のように大動脈弁狭窄症では、収縮期においても大動脈弁狭窄により、弁が開放しないため、左室から大動脈に血液を駆出できないことで、左室は慢性的に圧負荷を受け、左室肥大による求心性肥大を生じる。

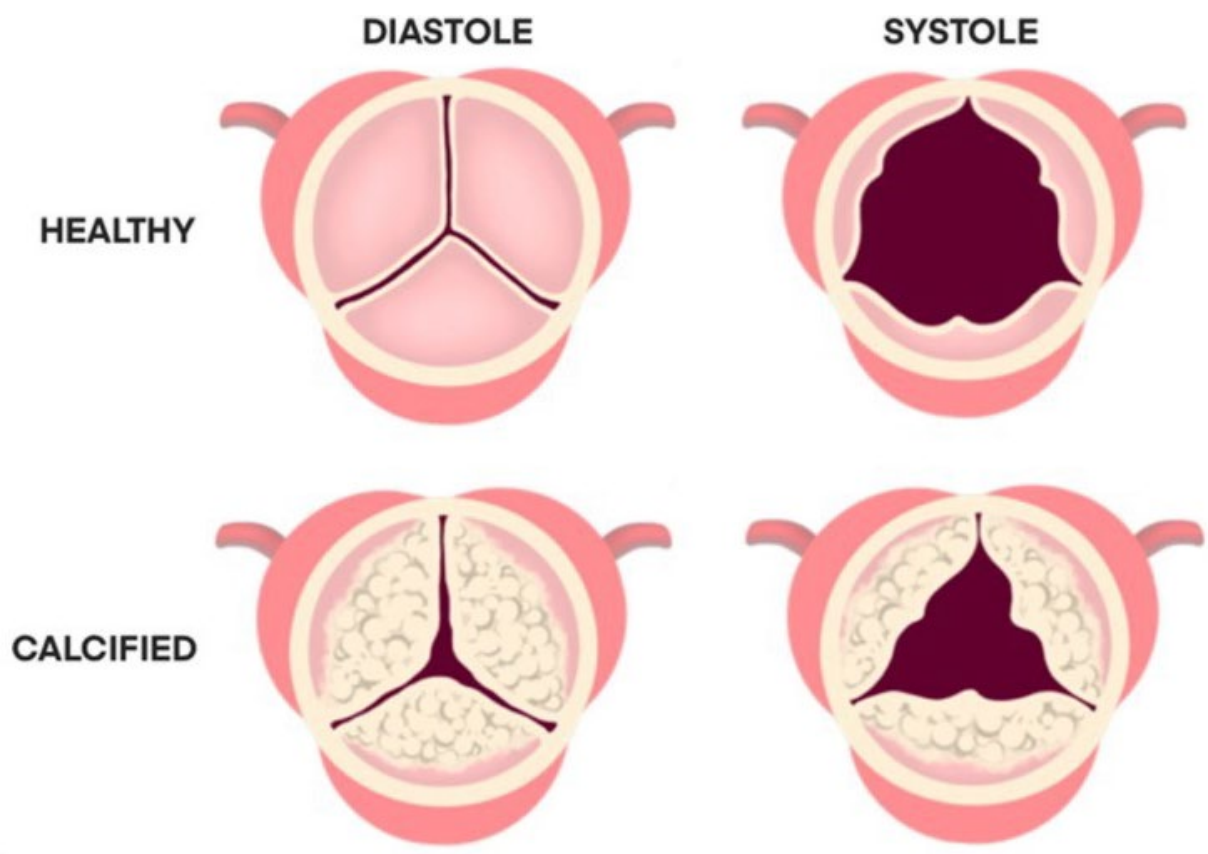


図2. 大動脈弁の石灰化

成人では、加齢とともに、解剖学的に正常な三尖大動脈弁の石灰化が進行し、生涯にわたって多因子危険因子にさらされ、大動脈弁の機能不全を生じる。

図3.

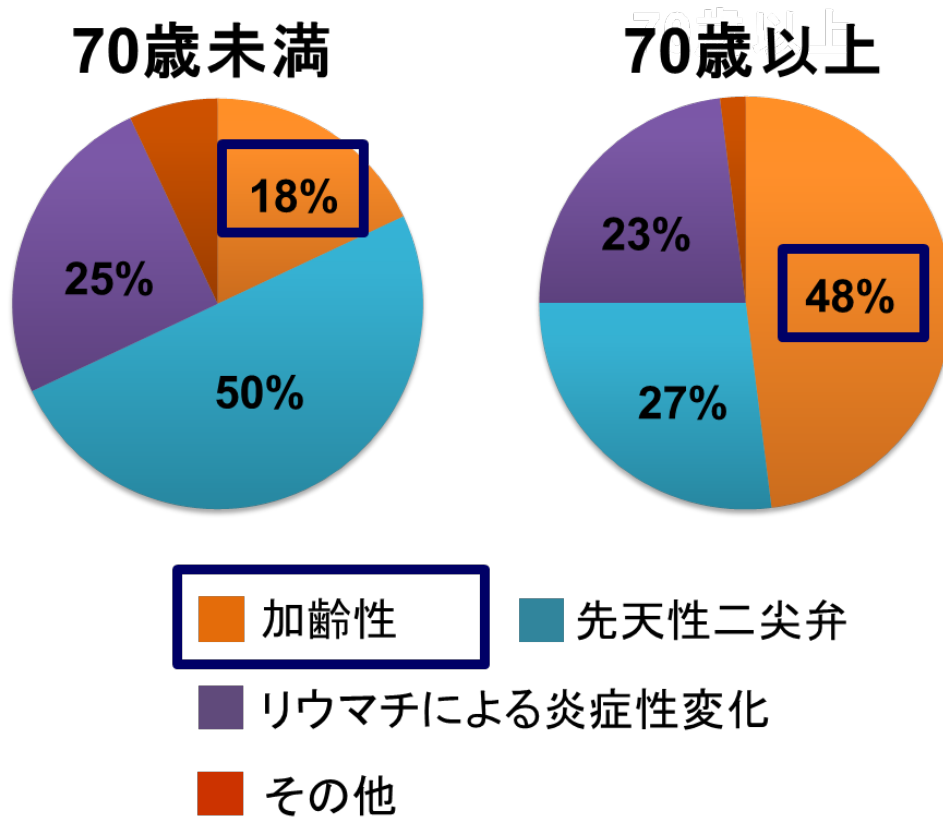
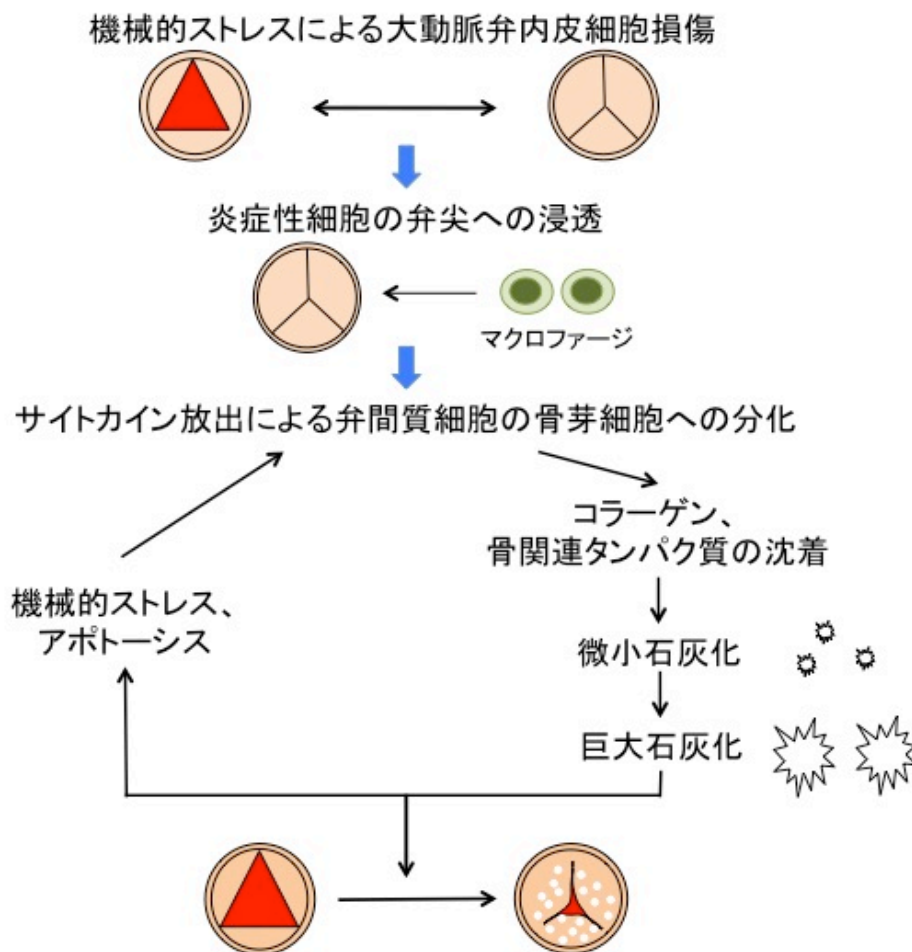


図3. 大動脈弁狭窄症の原因

ASの年齢別の原因を示している。70歳未満では、先天性二尖弁が半数、加齢性が18%であるのに対して、70歳以上においては、実に、約半数が加齢性の退行変性を原因としている。すなわち、大動脈弁狭窄症が加齢性の疾患であることを示している。



参考文献5から改変引用

図4. 大動脈弁狭窄のメカニズム

- (1) 大動脈弁は心臓の拍動に伴い常に開閉を繰り返しているため、弁尖は機械的ストレスを受ける。
- (2) 大動脈弁に存在する血管内皮細胞が、機械的ストレスにより損傷を受け炎症細胞が弁尖へ浸潤し、サイトカインが放出される。
- (3) サイトカインにより間質細胞は筋線維芽細胞へと分化する。
- (4) 筋線維芽細胞は細胞内シグナルの関与により、骨芽細胞様細胞へと分化することで、石灰化が細胞外マトリクスに形成され、弁硬化や狭窄へと進行する。
- (5) 石灰化した弁がさらに機械的ストレスを増大させるため、更なる弁硬化や狭窄が進行する。

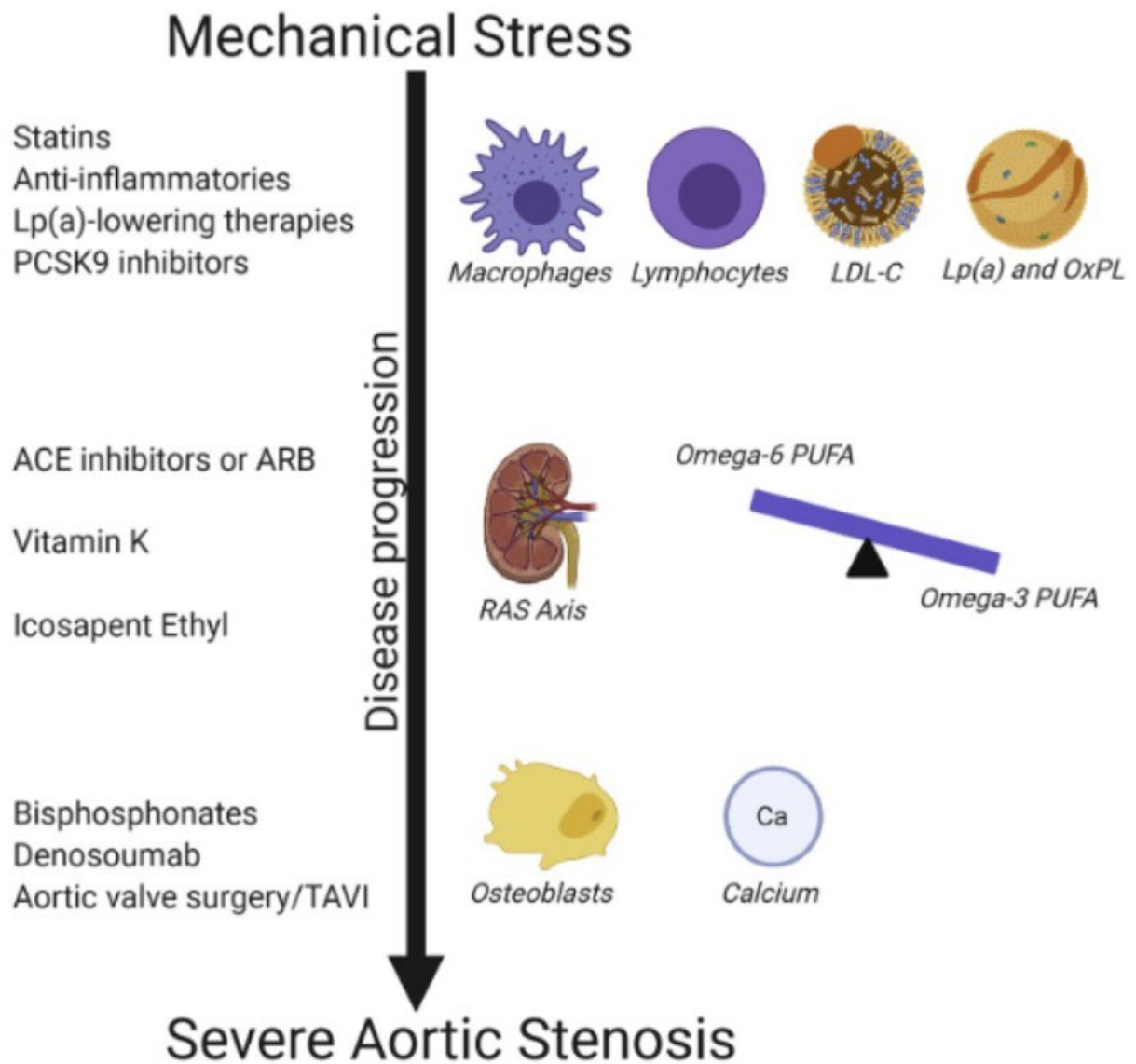


図5. 大動脈弁狭窄症に至る機序

大動脈弁狭窄症は、大動脈弁の石灰化と大動脈弁狭窄症への進展に関わる基礎的な病態生理は、炎症、脂質沈着およびリポ蛋白などの遺伝因子が関与する複雑なプロセスであることが、これまで広く研究されてきた。

図6.





項目	説明	重症度*					
		正常	大動脈弁硬化	軽症	中等症	重症	超重症
							
①大動脈弁口通過血流速度(m/秒)	大動脈弁が狭くなると、左心室と大動脈の間の圧力の差が大きくなり、血流速度が速くなる	-	≤ 2.5	2.6~2.9	3.0~3.9	≥ 4.0	≥ 5.0
②平均圧較差(mmHg)		-	-	< 20	20~39	≥ 40	≥ 60
③大動脈弁口面積(cm ²)	大動脈弁狭窄症が進むにつれ、面積が小さくなる	-	-	> 1.5	1.0~1.5	< 1.0	< 0.6
④左室駆出率(LVEF)(%)	左心室が血液を全身に送り出す際に、左心室に満たされた血液の何%が全身に送り出されるのか表し、数字が高いほど、ポンプ機能が良い(<50%:心機能の低下)						

図6. 心臓超音波検査によるASの重症度評価

大動脈弁に開放制限を認めるも、AVA $\geq 1.0 \text{ cm}^2$ であれば軽症ないし中等症ASに該当する。軽症と中等症は大動脈弁最大血流速度ないしmPGで定義する。AVAが $< 1.0 \text{ cm}^2$ ないしBSAでAVAを補正した値が $< 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2 \text{ BSA}$ であれば重症ASに該当する。AVA $< 1.0 \text{ cm}^2$ の重症ASは、大動脈弁最大血流速度 $\geq 4.0 \text{ m/秒}$ ないしmPG $\geq 40 \text{ mmHg}$ となる高圧較差と、大動脈弁最大血流速度 $< 4.0 \text{ m/秒}$ ないしmPG $< 40 \text{ mmHg}$ となる低圧較差に大きく分けられる。

図7.

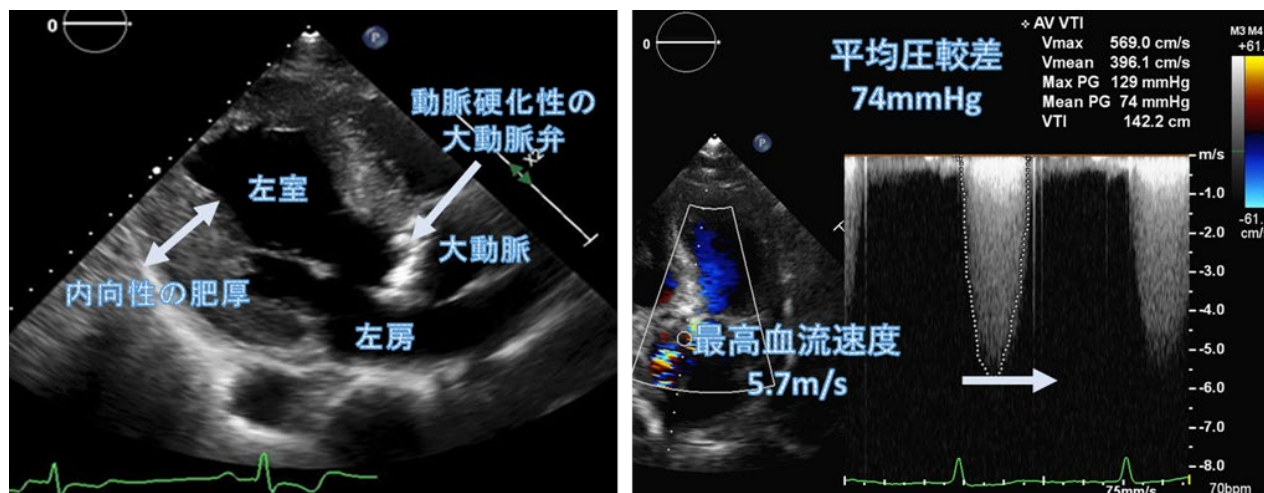
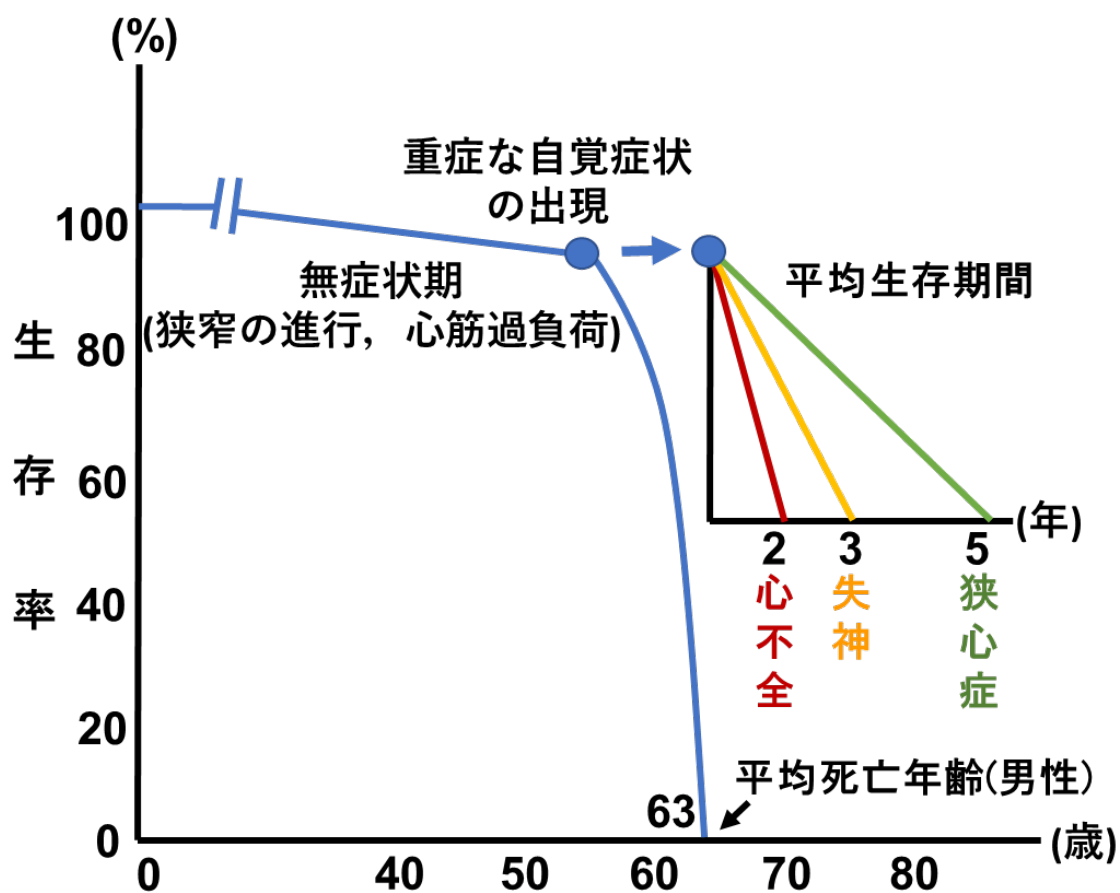


図7. 大動脈弁狭窄症における心臓超音波検査画像

(左図:左室長軸像Bモード 右図:連続波ドプラー法像)

大動脈弁の著明な石灰化ならびに左室壁の内向性肥厚を認める。更に、実際の動画所見では、大動脈弁の可動性低下を認める。連続波ドプラー法により、大動脈弁における血流速度を求めることができる。

図8.



参考文献1から改変引用

図8. 大動脈弁狭窄症の予後

大動脈弁は、(1) 慢性的な圧負荷による左室肥大により拡張障害、左室コンプライアンスが低下し、左室拡張末期圧が上昇し、左心不全を惹起する。(2) 大動脈弁狭窄により有効心拍出量が低下し、血圧や脈圧が低下し、脳及び末梢組織循環が低下し失神を認める。(3) 左室肥大により肥大した心筋の酸素需要は上昇し、血圧低下に伴う冠血流量は減少し相対的に酸素不足から狭心痛を認める。大動脈弁狭窄症により、心不全、失神、狭心痛などの症状を認めると、予後はそれぞれ2年、3年、5年と報告されており、突然死もありうる。そのため、大動脈弁狭窄症は予後不良な疾患である。

図9.

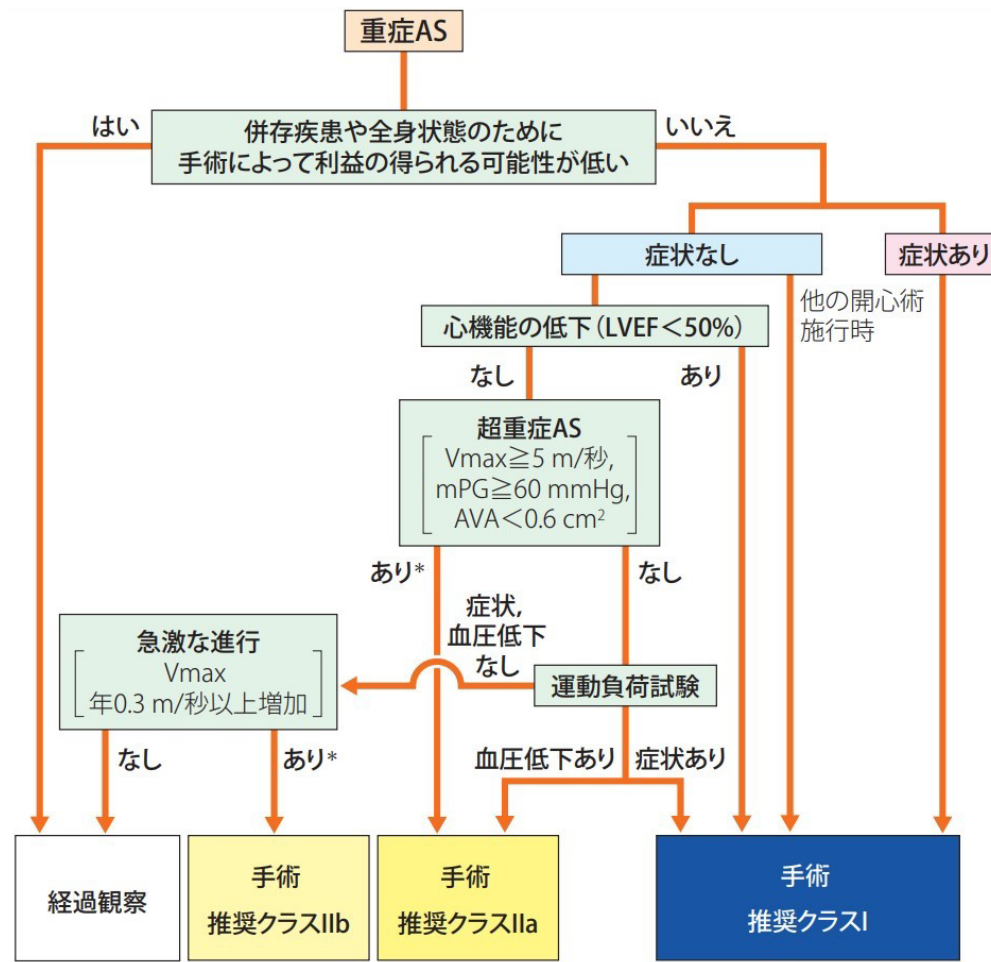


図9. 重症 AS の手術適応

各種検査所見およびフレイル等を考慮し、TAVIチームで治療方針を決定する。

図10.

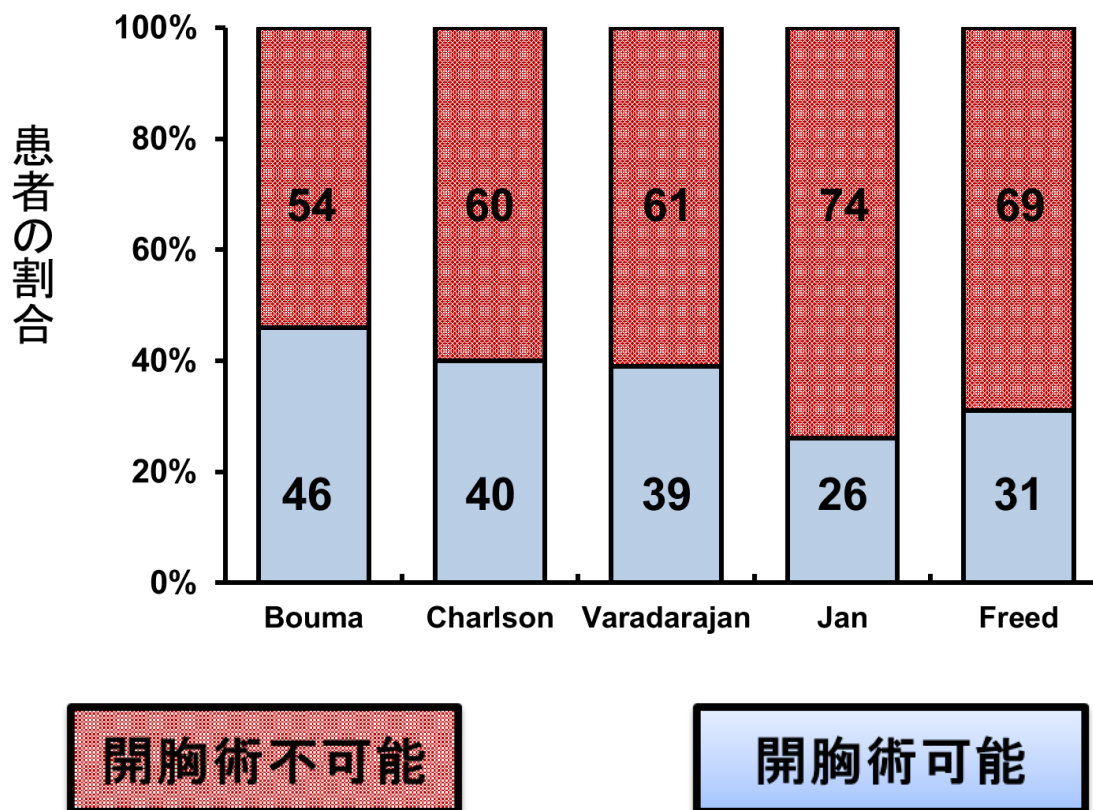


図10. AS患者における開胸不能例の割合

図は、AS患者における開胸術不能例の割合をスタディー別に示している。治療を要するAS患者において、外科的大動脈弁置換術を実施することが困難な患者が、半数以上に認められ、保存療法を選択せざるを得ない結果となっている。

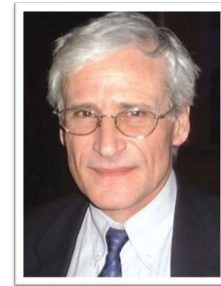
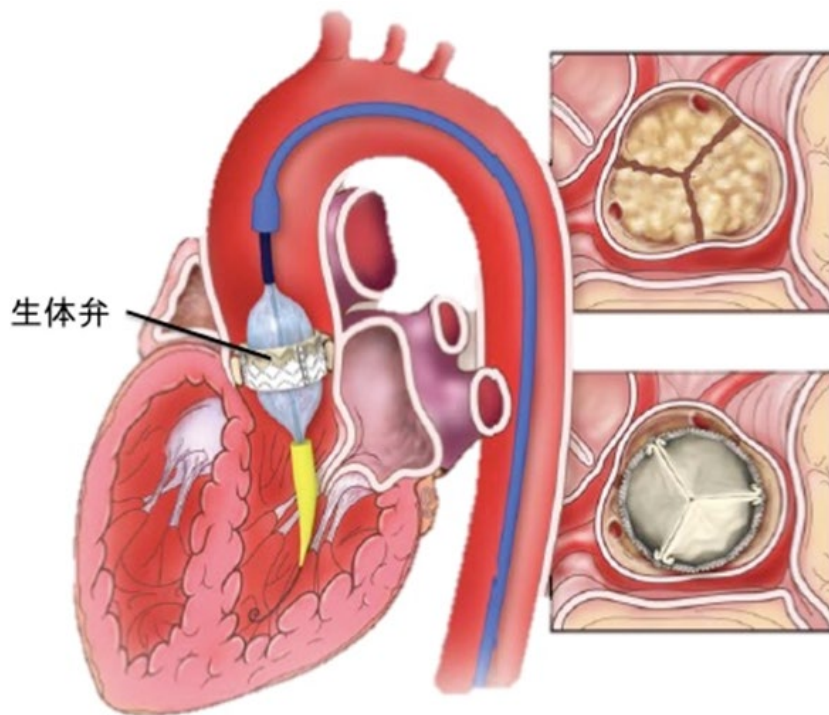


図11a. 経カテーテル的大動脈弁置換術

経大腿動脈アプローチにより経カテーテル的大動脈弁置換術の方法(図はバルーン拡張型バルブを使用)である。狭窄した大動脈弁に対して、開胸せず以下、2つのタイプの生体弁の留置が可能である。図4bにバルーン拡張型、図4cに自己拡張型の生体弁を示す。



図 11b バルーン拡張型
Sapien (Edwards Lifesciences)

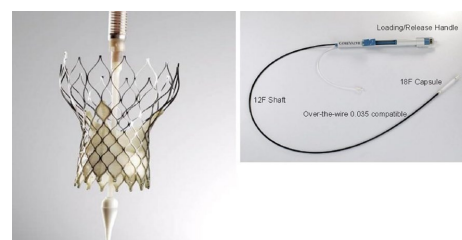


図11c 自己拡張型
CoreValve ReValving System
(Medtronic Inc)

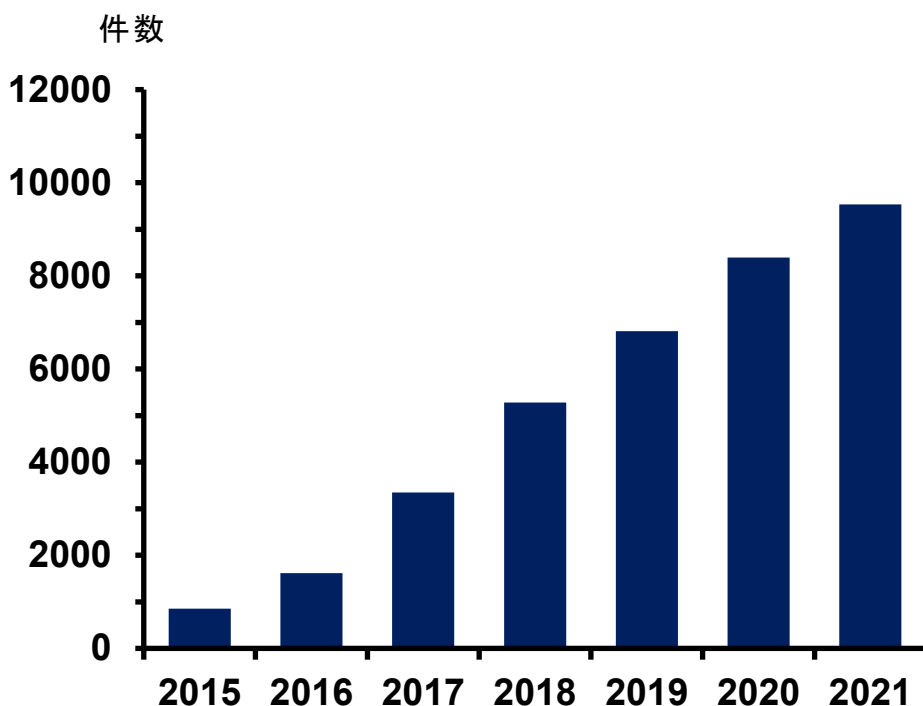


図12.

図12a. 本邦におけるTAVIの治療件数(年別)

2021年度 循環器疾患診療実態調査報告書(The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases、JROAD)の結果を示す。年々増加傾向にあり、年間10000件にのぼる。

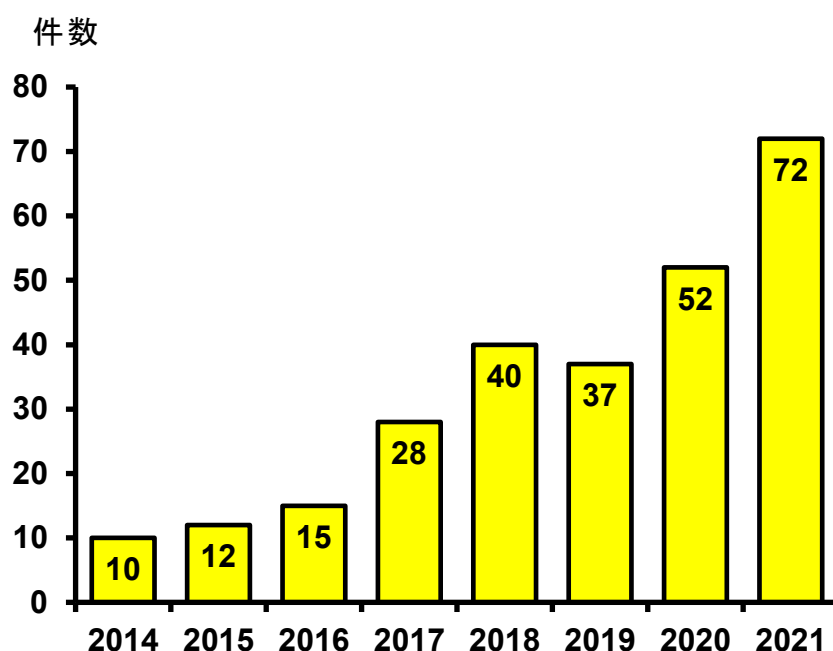
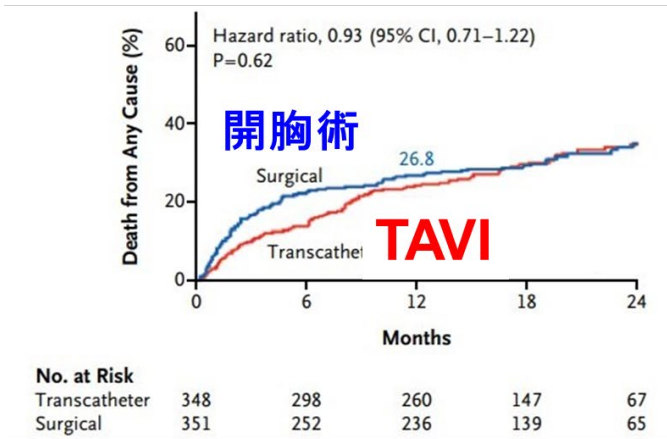


図12b. 東北大学病院におけるTAVIの治療件数(年別)

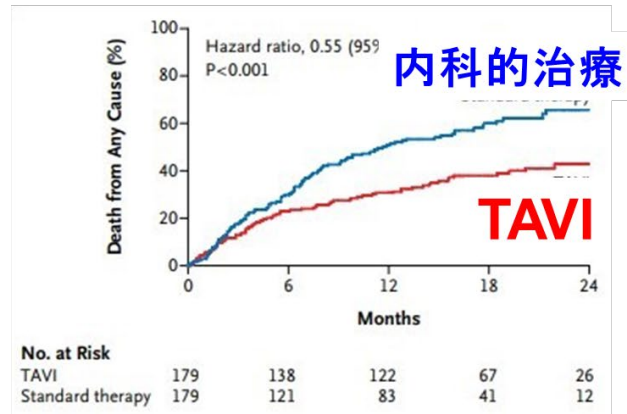
2014年5月のTAVI開始から2021年までの治療件数の推移を示す。2021年には72件と大幅な増加を認め、通算件数も2021年2月に200件を超え、今後も治療件数の増加が想定される。

ハイリスク群における全死亡



Smith CR, et al. *N Engl J Med.* 2011

開胸不能群における全死亡



Leon MB, et al. *N Engl J Med.* 2010

図13. TAVIハイリスク群および開胸不能群における全死亡

ハイリスク群において、従来AS治療のゴールドスタンダードであった開胸下外科的大動脈弁置換術とTAVIにおける治療成績(全死亡)を比較すると、TAVIの非劣勢が示された。すなわち、本知見によって、TAVIがASにおける確立された治療法として認められた。

更に、開胸不能群において、内科的治療(保存療法)およびTAVIの成績(全死亡)を比較した結果、TAVIは有意に予後を改善した。

図14.

	SAVR を考慮する因子	TAVI を考慮する因子
患者背景に関する因子	<ul style="list-style-type: none"> ・若年 ・IEの疑い ・開胸手術が必要な他の疾患が存在する CABGが必要な重症冠動脈疾患 外科的に治療可能な重症の器質的僧帽弁疾患 重症TR 手術が必要な上行大動脈瘤 心筋切除術が必要な中隔肥大 など 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢 ・フレイル ・全身状態不良 ・開胸手術が困難な心臓以外の疾患・病態が存在する 肝硬変 呼吸器疾患 閉塞性肺障害（おおむね1秒量<1L） 間質性肺炎（急性増悪の可能性） 出血傾向
SAVR, TAVIの手技に関する因子	<ul style="list-style-type: none"> ・TAVIのアクセスが不良 アクセス血管の高度石灰化, 蛇行, 狭窄, 閉塞 ・TAVI時の冠動脈閉塞リスクが高い 冠動脈起始部が低位・弁尖が長い・バルサルバ洞が小さいなど ・TAVI時の弁輪破裂リスクが高い 左室流出路の高度石灰化があるなど ・弁の形態, サイズがTAVIに適さない ・左室内に血栓がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・TF-TAVIに適した血管アクセス ・術野への外科的アプローチが困難 胸部への放射線治療の既往（縦隔内組織の癒着） 開心術の既往 胸骨下に開存するバイパスグラフトの存在 著しい胸郭変形や側弯 ・大動脈遮断が困難（石灰化上行大動脈） ・PPMが避けられないような狭小弁輪

SAVR/TAVIの治療の選択は患者の希望も十分に考慮して行う

図14. AS 患者の治療方針決定において弁膜症チームで協議すべき因子

SAVRか TAVIかの選択は、年齢、個々の外科弁・TAVI弁の耐久性データSAVR手技リスク(STS score, EuroSCORE, Japan SCOREなど)、TAVI手技リスク、解剖学的特徴、併存疾患、フレイル(408, 530, 518)、同時に必要な手技を鑑み(表33)、すべてのAS患者に対しSAVR, TAVI両方の治療について十分な最新の情報に基づく正しいインフォームドコンセントがなされた上で、個々の患者の価値観や希望も加味した上で3)、最終的には弁膜症チームでの議論を経て決定されるべきである。非常に多くの考慮すべき要素があり、かつ確固たるエビデンスが現時点ではないため、今回のガイドラインでは、TAVIかSAVRかの明確な年齢基準は決定しなかったが、優先的に考慮するおおまかな目安として、80歳以上はTAVI、75歳未満はSAVRとした。

図15.

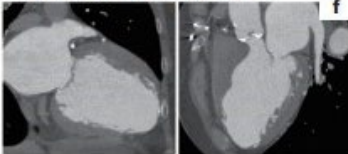
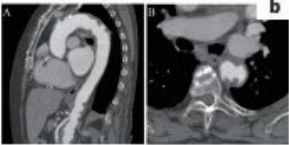

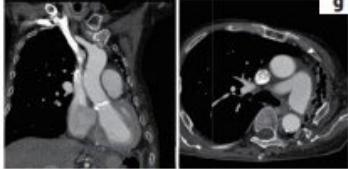

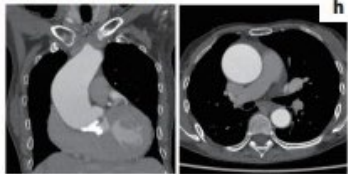
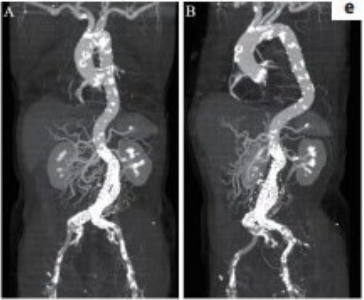


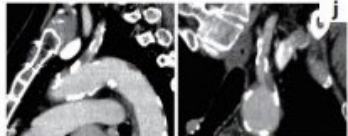

アプローチ	評価事項	アプローチ	評価事項
TFアプローチ	1. 腸骨大腿動脈 □血管径<各デバイス IFU に規定される最小血管径 □石灰化(>270°)	TAアプローチ	6. 心尖部の菲薄化, 瘤状変化  f
	2. 高度粥状変化  b		7. 心尖部の偏位, 胸腔の高度癒着
	3. 高度蛇行  c	TAo/DAo	8. 上行大動脈偏位  g
	4. 大動脈瘤  d		9. 上行大動脈拡大  h
	5. 人工物 (人工血管, ステントグラフトなど)  e		10. 上行大動脈石灰化  i
		11. 開存している右内胸動脈グラフト  i	
		TSアプローチ	12. 鎖骨下動脈, 大動脈弓部の性状, 走行, 血管径  j
			13. 椎骨脳底動脈系の分枝形態, 頭蓋内交通  k
			14. 開存している内胸動脈グラフトの存在 15. 閉塞リスクを伴う椎骨動脈が 分岐する鎖骨下動脈

図13 TAVIにおける解剖学的手技リスク評価

図15. TAVIにおける解剖学的手技リスク評価

TFアプローチが困難な場合に、解剖学的手技リスクを見極めて、経心尖(TA)、経上行大動脈(TAo/Dao)、経鎖骨下動脈(TS)が代替アプローチとして用いられており、本邦において4アクセスが薬事承認されている。

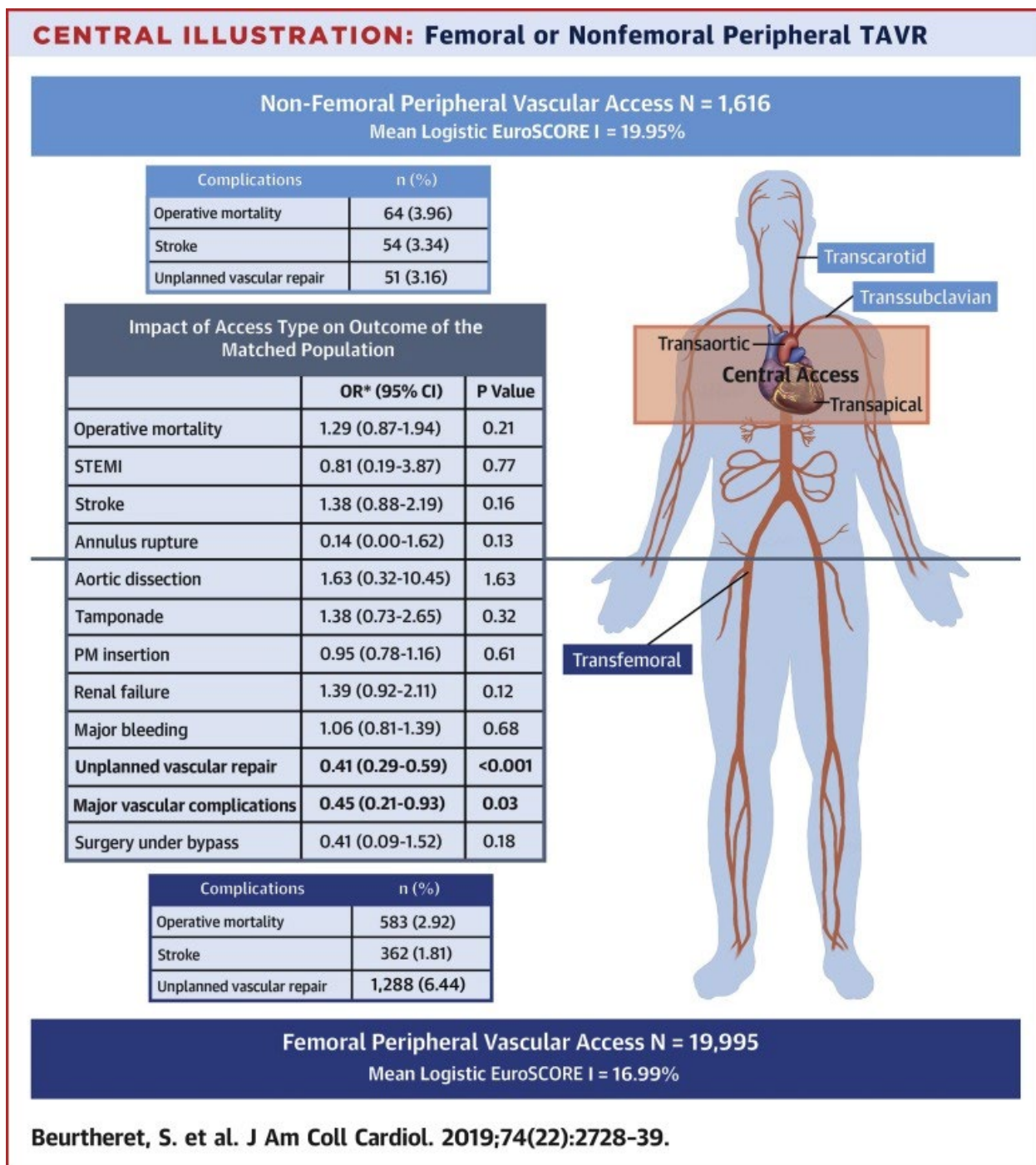


図16.

TF-TAVI以外のアプローチは、TF-TAVIと比較して、主要血管合併症と予定外の血管修復の発生率が2倍高い。しかし、術後転帰に差はないため、TF-TAVIが不能な場合には、他のアプローチ方法を検討する。

図17.

診療科	主要処置	平均在院日数(日)	平均年齢(歳)
循環器内科	経皮的冠動脈ステント留置術	7.2	68.0
	経カテーテル大動脈弁留置術	25.6	83.9
心臓血管外科	ステントグラフト内挿術	19.0	78.2
	弁置換術	32.1	63.0
整形外科	人工関節置換術(股関節)	29.1	68.1
	脊椎固定, 椎弓切除・形成術	46.5	55.7
呼吸器外科	肺悪性腫瘍手術(部分切除)	9.1	60.5
	胸腔鏡下肺切除術(部分切除)	14.2	66.1
消化器内科	内視鏡的胃、十二指腸ポリープ切除 早期悪性腫瘍粘膜下層剥離	9.9	72.2
	早期悪性腫瘍大腸粘膜下層剥離	7.6	72.6
脳神経内科	胃瘻造設術	28.3	67.8
眼科	緑内障手術 流出路再建術	5.9	65.7

図17. 東北大学病院 主要手術における在院日数と年齢(診療科別)

当院における主要手術における平均在院日数および平均年齢を示した。その中でも、とりわけTAVIの対象は高齢である。

図18.

基準	内容
A	注意の障害(すなわち、注意の方向づけ、集中、維持、転換する能力の低下)および意識の障害(環境に対する見当識の低下)。
B	その障害は短期間のうちに出現し(通常数時間から数日)、もととなる注意および意識水準からの変化を示し、さらに一日の経過中で重症度が変動する傾向がある。
C	更に認知の障害を伴う(例:記憶欠損、失見当識、言語、視空間認知、知覚)
D	基準 A および C に示す障害は、他の既存の、確定した、または進行中の神経認知障害ではうまく説明されないし、昏睡のような覚醒水準の著しい低下という状況下で起こるものではない。
E	病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が他の医学的疾患、物質中毒または離脱(すなわち乱用薬物や医薬品によるもの)、または毒物への暴露、または複数の病因による直接的な生理学的結果により引き起こされたという証拠がある。

図18. 米国精神医学会によるせん妄の診断基準(DSM-V)

世界的に用いられているせん妄の診断基準である。せん妄は、上記A~Eの各項目を全て満たすことで、せん妄と診断される。

図19.

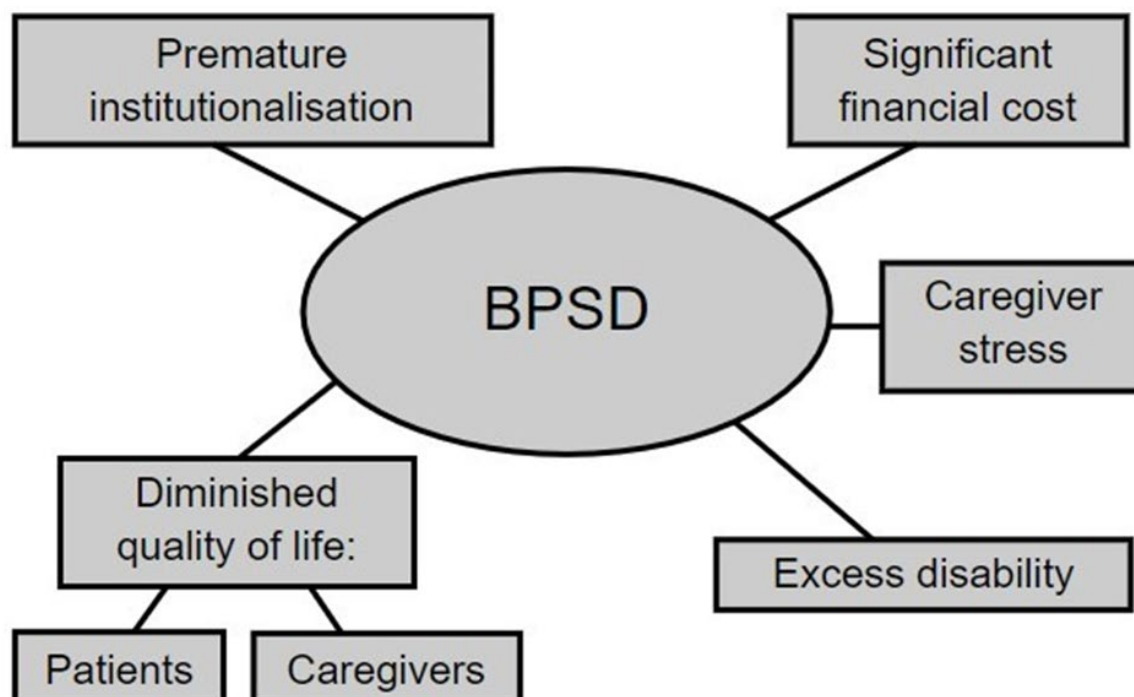


図19. BPSDの概念図

アルツハイマー病を中心とした認知症における精神症状は、近年BPSDとして取り扱われている。

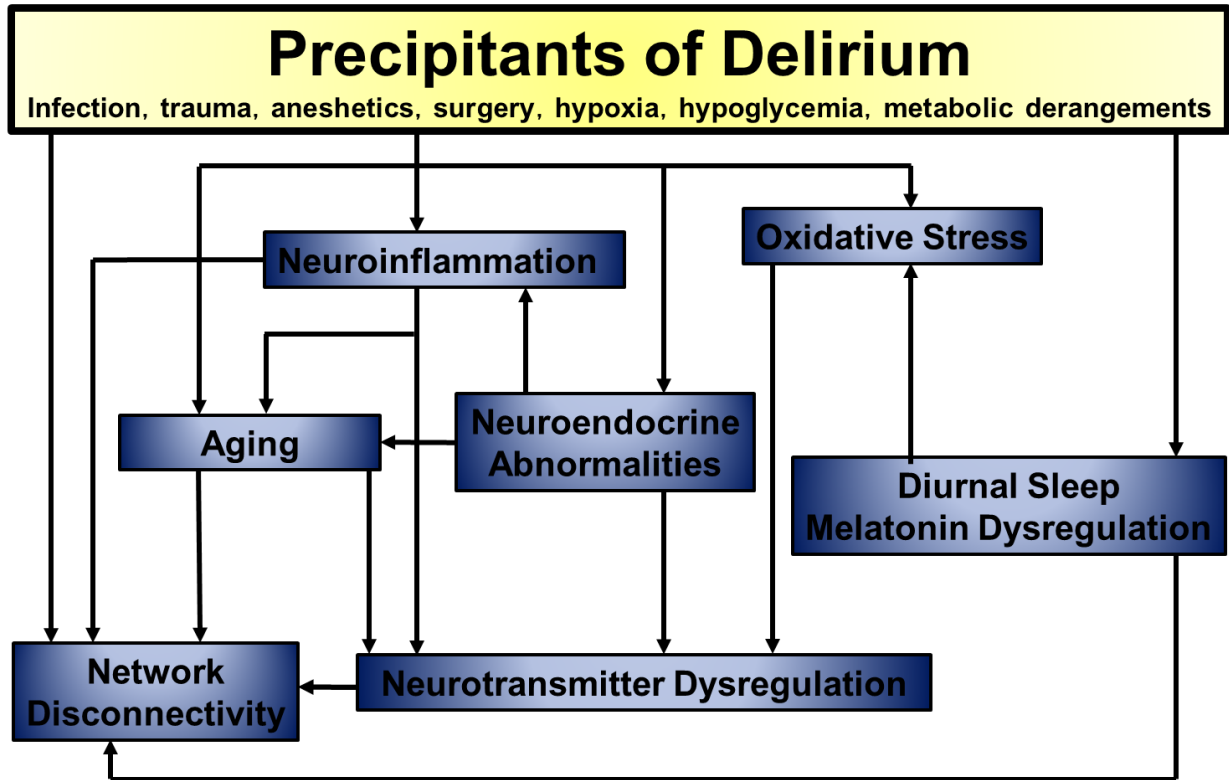


図20. せん妄の7つの病態仮説

以下の各要因が、互いに関連または促進し合う結果としてせん妄が発生するとする仮説.

①神経炎症、②加齢、③酸化ストレス、④神経伝達物質の異常、⑤神経内分泌の障害、

⑥概日リズム調節障害、⑦神経ネットワークの障害

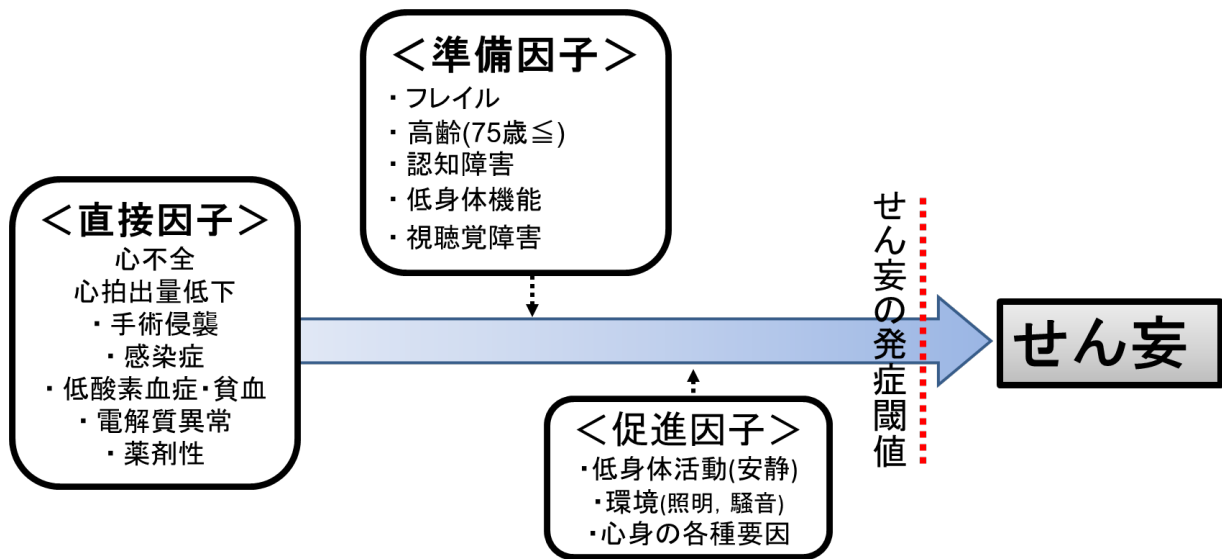


図21. せん妄の発症因子

せん妄発症には、準備因子、直接因子および促進因子が複合的に関与する。

図22.



図22. Confusion Assessment Methods for the intensive care unit (CAM-ICU)

図は、CAM-ICUの評価手順を示している。4段階の評価があり、精神状態変化の急性発症または変動性の経過(所見1)、注意力欠如(所見2)、意識レベルの変化(所見3)、無秩序な思考(所見4)の評価を順を追って実施し、4つの所見のうち3つ以上が揃う場合に、せん妄と診断する。

図23.

	form	Screenig	diagnosis	severity	Adaptation in ICU	Evaluation by nurses
Confusion Assessment Method (CAM)	観察	○	—	—	—	○
Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)	観察・質問	○	—	—	○	○
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)	観察・質問	—	—	○	—	—
NEECHAM Confusion Scale (NCS)	観察・質問	○	—	○	—	○
Delirium Screening Tool (DST)	観察	○	○	—	—	○
Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)	観察・質問	○	—	○	○	—
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	観察	○	—	—	○	○
Delirium Diagnostic Tool-Provisional (DDT-Pro)	観察	○	—	—	○	○
CAM-ICU-7	観察・質問	○	—	—	—	○

図23. せん妄評価の評価方法の比較

せん妄のスクリーニングおよび診断はそれぞれ、独立して行われる評価方法が多い。

図24.

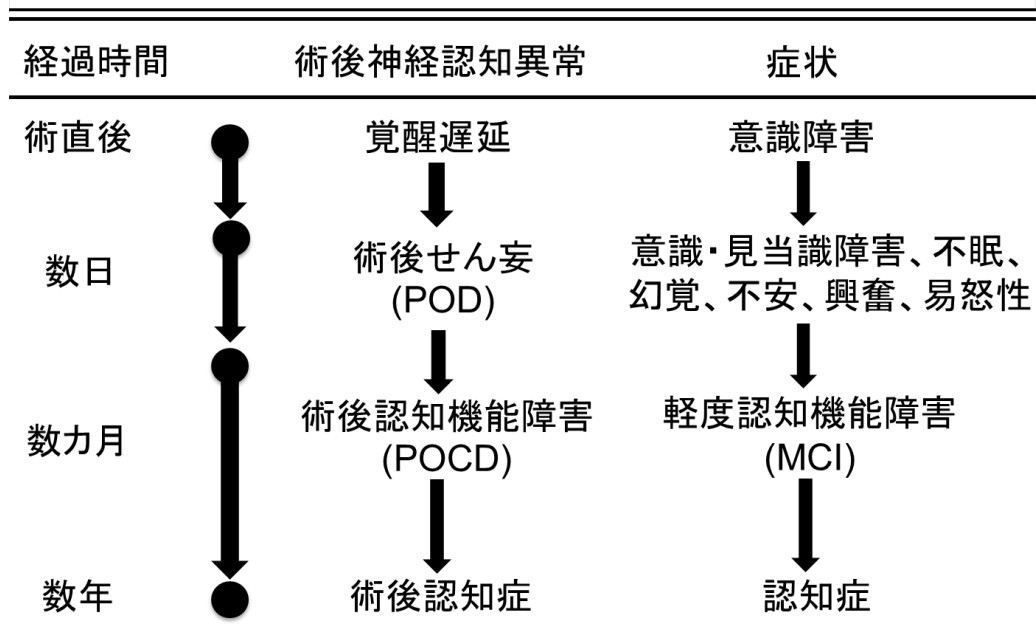


図24. 術後神経認知異常の分類およびその発症時期と症状

PODとPOCDは関連しており、双方を念頭に置いた術後管理が重要である。

図25.

1：過活動型 (hyperactive type)
直前の 24 時間に以下のうちの 2 項目以上のはっきりした証拠がある 1. 動作性の活動量の増加：過度な水準の活動の証拠があるか 2. 活動の制御喪失：患者は環境に相応しい活動水準を維持できているか 3. 落ち着かなさ：患者は精神的に落ち着かないと訴えたり、焦燥感があるようにみえるか 4. 徘徊：患者ははっきりとした行き先や目的なく動き回っているか
2：低活動型 (hypoactive type)
直前の 24 時間に以下のうちの 2 項目以上のはっきりした証拠がある。 1. 活動量の減少：患者は普段のあるいは周囲の環境に相応しい活動が低下しているか 2. 動作速度の低下：患者は動き始めや動作の遂行が遅くないか 3. 周囲の認識の低下：患者は周囲の環境に対する感情的な反応がいつもより乏しくみえないか 4. 発語量の減少：患者は周囲の環境に関する発語量が低下していないか 5. 発語速度の低下：患者は普段よりゆっくり話すか 6. 無関心：患者は周囲の環境への反応が少ないか 7. 覚醒水準の低下 / 引きこもり：患者は周囲の環境やその重要性に対する認識が欠けているようにみえるか、孤立しているようにみえるか
3：混合型 (mixed type)
直前の 24 時間以内に過活動型と低活動型の両方の証拠がある
4：運動性亜型はなし
直前の 24 時間以内に過活動型と低活動型の証拠がない

図25.せん妄のサブタイプ

せん妄は大きく分けて、過活動型、低活動型、混合型および閾値下せん妄に分類される。

因子	修正可能
Electrolyte imbalance and dehydration	○
Neurological disorder / injury	
Deficiencies (nutritional)	○
Age and Gender	
Cognition	
U-Tox (intoxication and withdrawal)	○
Trauma	
Endocrine disturbance	○
Behavioral –Psychiatric	○
Rx and other toxin	○
Anemia, anoxia, hypoxia	○
Infection	○
Noxious stimuli (pain)	○
Failure (organ)	○
APACHE score (severity of illness)	
Intracranial process	
Light sleep and circadian rhythm	○
Uremia and other metabolic disorder	○
Restraints	○
Emergence delirium	○

図26. PODの危険因子

PODの危険因子は修正の可否によって分けることで、患者管理につなげやすい。

TAVI後せん妄に関連する術前因子

	Postoperative delirium			
	Univariable		Multivariable	
	OR [95% CI]	<i>P</i> value	aOR [95% CI]	<i>P</i> value
MMSE <27 points	2.1 [1.2-3.6]	.008	1.2 [0.6-2.3]	.637
BADL (Barthel) ≤19 points	2.0 [1.1-3.3]	.014	1.8 [0.9-3.7]	.096
IADL (Lawton) ≤6 points	1.8 [1.1-3.1]	.028	1.9 [1.0-3.6]	.048
Malnutrition	1.8 [1.0-3.2]	.035	1.3 [0.6-2.7]	.461
Anemia	1.0 [0.6-1.6]	.899	–	
Impaired mobility	2.2 [1.2-3.9]	.008	2.1 [1.1-4.2]	.028

図27. TAVI後せん妄に関連する術前因子

TAVI後せん妄には老年症候群と共通する因子が多い。

図28.

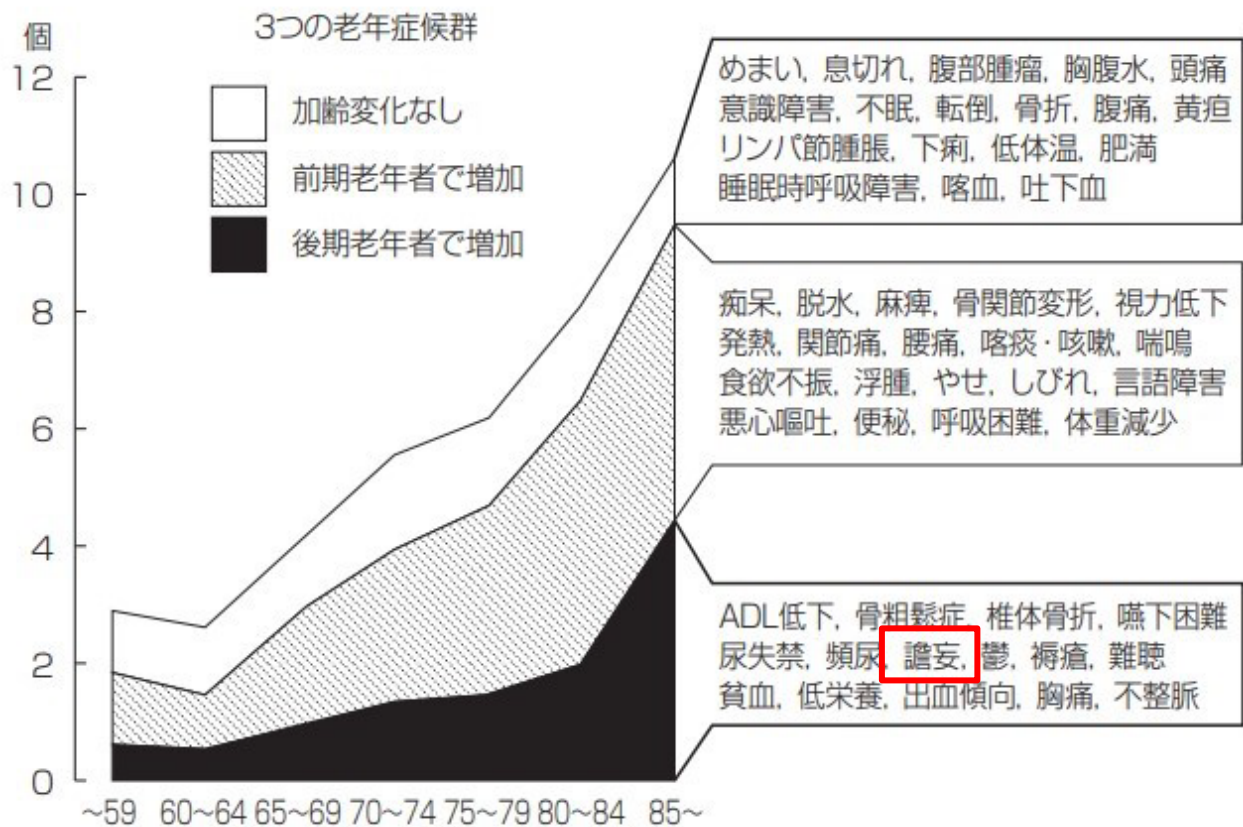


図28 老年症候群の3つの分類と対応する疾患および徴候

老年症候群の数は加齢によって、指数関数的に増加し、85歳では平均 8 個以上の老年症候群を有するとされている。老年症候群は大きく以下、3つに分類される。

- ①主に急性疾患に付随する症候で、若年者と同レベルの頻度に認める
- ②主に慢性疾患に付随する症候で、65 歳から増加する症候群。
- ③高齢者に急増する症候で、ADL低下と密接に関連し、介護を要す一連の症候群。

せん妄はこの中で、第3相に該当し、TAVI対象の平均年齢である84歳前後から急増することを示している。

Table 1 Components of the DELTA program

Components
1. Educational package for nurses, physicians, and pharmacists. 90-min training session for nurses on prevention, screening, and treatment of delirium 30-min lecture for physicians and pharmacists on prevention and treatment of delirium Monthly case conferences for nurses
2. Routine screening of patients at high risk for delirium Nurses assess all patients on admission Nurses share information with physicians
3. Planning of delirium prevention in patients at risk for delirium Avoid polypharmacy, especially benzodiazepines, for insomnia and delirium treatment. Prescribe atypical neuroleptics as first-line rescue medication in case of delirium.
4. Interdisciplinary approach Promote pain control Normalize nutrition, electrolytes, and fluid balance Avoid constipation Avoid infection Promote ambulation.
5. Scheduled assessment of delirium signs by ward nurses Use the Confusion Assessment Method every week and 1, 3, and 5 days after surgery
6. Delirium management and treatment Administer prescribed rescue medication upon observation of early delirium symptoms Discuss further treatment with physicians

图29. DELTA program

せん妄予防の取組の評価

せん妄ハイリスク患者ケア加算の創設

- 一般病棟入院基本料等を算定する病棟において、入院早期にせん妄のリスク因子をスクリーニングし、ハイリスク患者に対して非薬物療法を中心としたせん妄対策を行うことについて、新たな評価を行う。

(新) せん妄ハイリスク患者ケア加算 100点(入院中1回)

【算定要件】

施設基準に適合しているものとして届け出た保険医療機関に入院している患者について、せん妄のリスク因子の確認及びハイリスク患者に対するせん妄対策を行った場合に、入院中1回に限り、所定点数に加算する。

【対象となる入院料】

急性期一般入院基本料 特定機能病院入院基本料(一般病棟) 救命救急入院料	特定集中治療室管理料 ハイケアユニット入院医療管理料 脳卒中ケアユニット入院医療管理料
--	---

【施設基準】

- (2) せん妄の**リスク因子の確認のためのチェックリスト**及びハイリスク患者に対する**せん妄対策のためのチェックリスト**を作成していること。

【せん妄のリスク因子の確認】

- 70歳以上
- 脳器質的障害
- 認知症
- アルコール多飲
- せん妄の既往
- リスクとなる薬剤
- 全身麻酔の手術

【ハイリスク患者に対する対策】

- 認知機能低下に対する介入
- 脱水の治療・予防
- リスクとなる薬剤の漸減・中止
- 早期離床の取組
- 疼痛管理の強化
- 適切な睡眠管理
- 本人・家族への情報提供

せん妄対策のイメージ

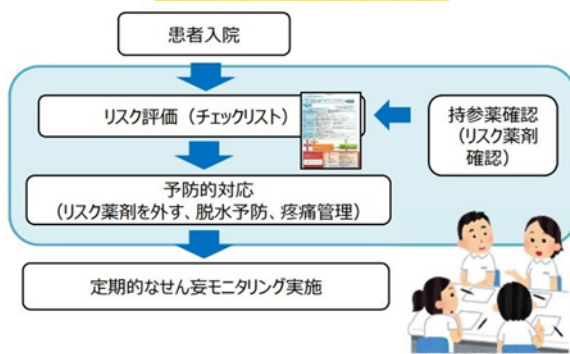


図30. せん妄に関する令和2年度診療報酬改定の概要

入院中1回に限り100点を算定可能となった。

せん妄ハイリスク患者ケア加算に係るチェックリスト

(患者氏名) _____ 殿

入院日 : 令和 年 月 日
 リスク因子確認日 : 令和 年 月 日
 せん妄対策実施日 : 令和 年 月 日

1. せん妄のリスク因子の確認

(該当するものにチェック)

70 歳以上

脳器質的障害

認知症

アルコール多飲

せん妄の既往

リスクとなる薬剤 (特にベンゾジアゼピン系薬剤) の使用

全身麻酔を要する手術後又はその予定があること

▼

2. ハイリスク患者に対するせん妄対策

(リスク因子に1項目以上該当する場合は、以下の対応を実施)

認知機能低下に対する介入 (見当識の維持等)

脱水の治療・予防 (適切な補液と水分摂取)

リスクとなる薬剤 (特にベンゾジアゼピン系薬剤) の漸減・中止

早期離床の取組

疼痛管理の強化 (痛みの客観的評価の併用等)

適切な睡眠管理 (非薬物的な入眠の促進等)

本人及び家族へのせん妄に関する情報提供

▼

3. 早期発見

せん妄のハイリスク患者については、せん妄対策を実施した上で、定期的にせん妄の有無を確認し、早期発見に努める。

※1 せん妄のリスク因子の確認は入院前又は入院後3日以内に行う。
 ※2 せん妄対策はリスク因子の確認後速やかに行う。

図31. せん妄ハイリスク患者ケア加算に用いるチェック表

DELTA programを基に策定されている。

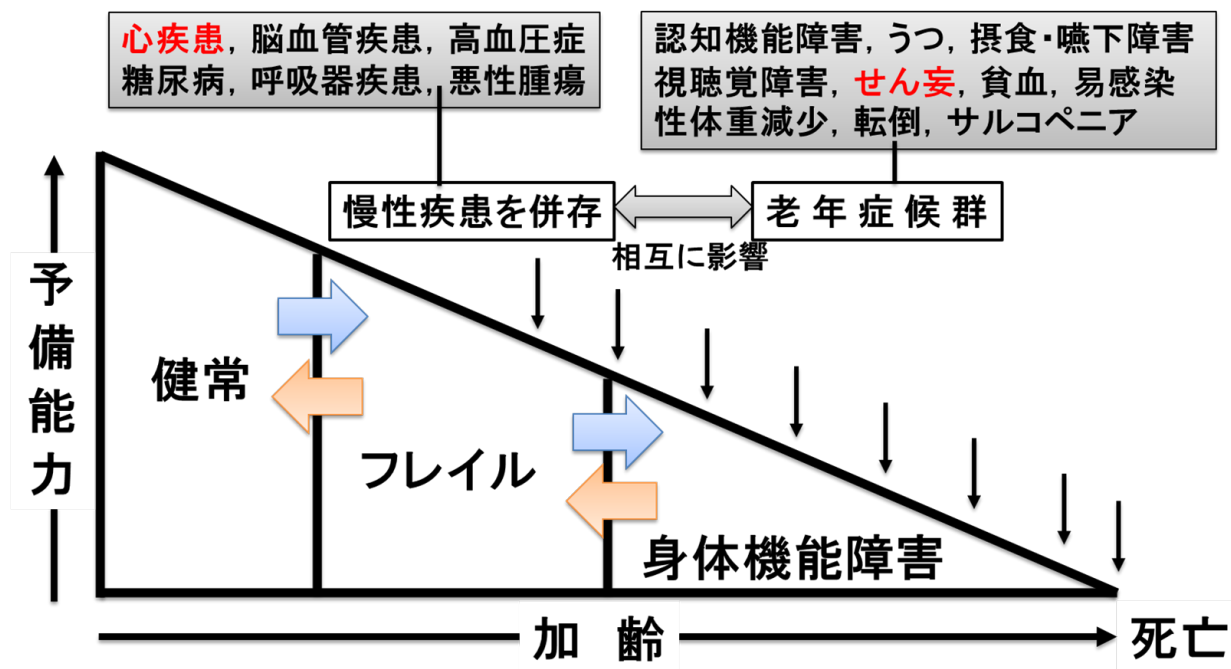


図32. フレイルの概念

図は、フレイルのと健常および身体機能障害との関係性を示している。フレイルは健常と身体機能障害の中間地帯に位置するとされており、介入の有無により可逆的な状態になりうる概念とされている。そして、心疾患をはじめとした慢性疾患ならびに、せん妄などの老年症候群がフレイルの進行に影響を与えることを示している。

図33.

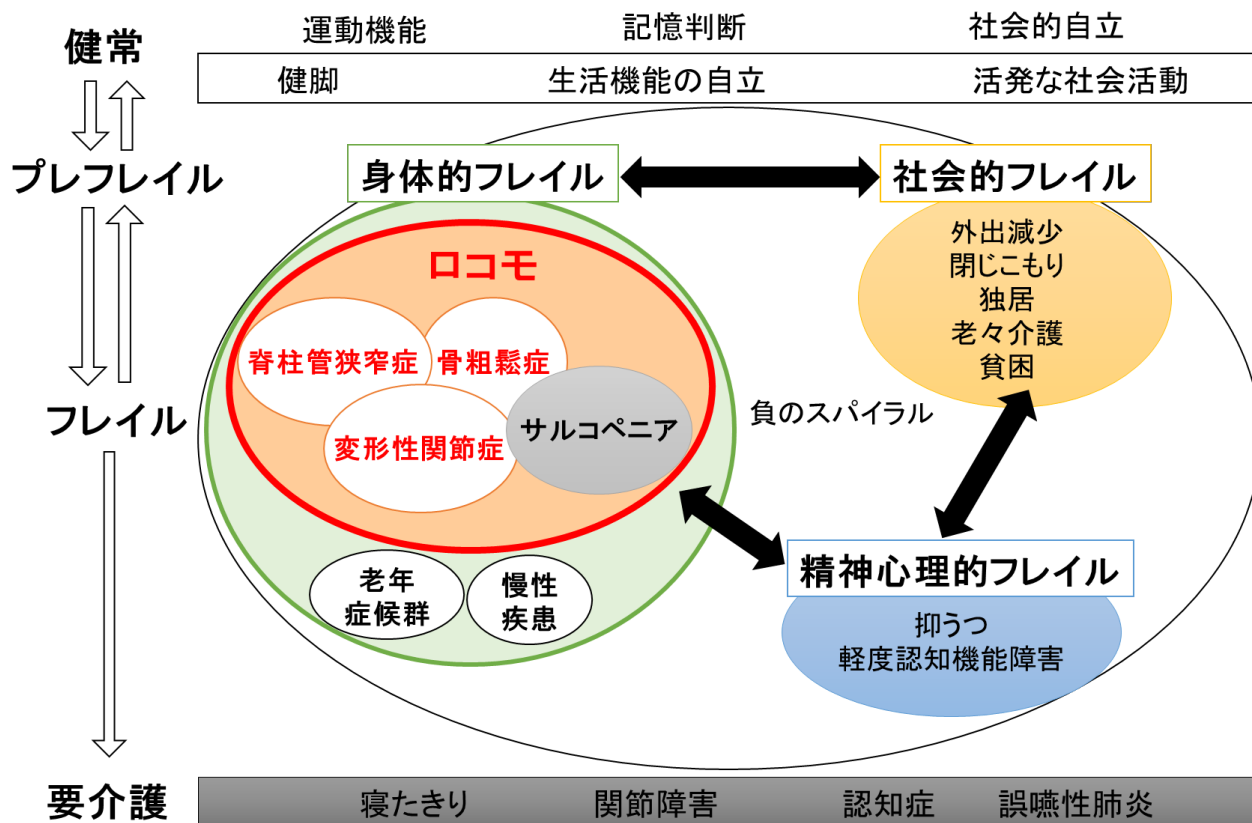


図33. フレイルの3つのドメインとロコモおよびサルコペニアとの関係

	Frailty phenotype (Fried et al.)	Frailty index (Rockwood et al.)
フレイルの捉え方	フレイルはストレスによって障害を受けやすい脆弱な状態である	フレイルは様々な疾患や生活動作障害の積み重ねにより生じる
操作的定義の特徴	フレイルの概念を 代替指標で表現 する	加齢に伴う様々な障害の有無を 同じ重みで単純合計 する
評価項目とその特徴	加齢に伴い顕在化してくる兆候 臨床診断が不要で、即座に評価可能	臨床的に評価される疾患や障害 総合的な臨床評価が必要
変数の扱い	カテゴリ変数	連続変数
フレイル基準	一連の判定基準 が定義されている	判定基準が示されていない

利点	臨床評価が不要で簡便	評価が多岐に渡り、介入や支援の際に有用な情報となりうる
欠点	代替指標とCut-off値が研究により多様 認知機能や心理的要素は含まれない	評価項目が多く臨床評価を要す フレイルの判定基準が不明瞭

Cesari M, et al. *Age Ageing* 2014 を一部改変

図34 フレイルにおける2つの概念

2つの概念の考え方には類似点があるとされているが、基本的には異なる部分が多い。

大きな相違点は、Frailty phenotypeがフレイルをADL障害の前段階として捉えているのに対して、Frail indexは、ADL障害の有無に関係なく障害蓄積の程度でフレイルの程度を表現している点である。

2020年改定 日本版CHS基準(J-CHS基準)

項目	評価基準
体重減少	6か月で、2kg以上の(意図しない)体重減少 (基本チェックリスト #11)
筋力低下	握力: 男性<28kg、女性<18kg
疲労感	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする (基本チェックリスト #25)
歩行速度	通常歩行速度<1.0m/秒
身体活動	① 軽い運動・体操をしていますか？ ② 定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の2つのいずれも「週に1回もしていない」と回答

[判定基準]

3項目以上に該当: フレイル、 1~2項目に該当: プレフレイル、 該当なし: ロバスト(健常)

図35. J-CHS基準

図36.

CLINICAL FRAILITY SCALE - JAPANESE

臨床虚弱尺度

1	2	3	4	5	6	7	8	9
非常に健常である	健常	健康管理されている	ごく軽度の虚弱	軽度の虚弱	中等度の虚弱	重度の虚弱	非常に重度の虚弱	人生の最終段階
頑健、活動的、精神的、意欲的な人々である。これらの人々は通常、定期的に運動を行っている。同年代の中では、最も健常である。	活動性の疾患の症状はないものの、カテゴリー1ほど健常ではない。季節等によっては運動をしたり非常に活発だったりする。	時に症状を訴えることがあっても、医学的な問題はよく管理されている。日常生活での歩行以上の運動を普段は行わない。	自立からの移行の初期段階である。日常生活で介護は必要ないが、症状により活動性が制限される。よく「動作が鈍くなった」とか、日中から疲れていると訴える。	これらの人々は、動作が明らかに鈍くなり、高度なIADL(手段的日常生活活動)(金銭管理、交通機関の利用、重い家事)では介助が必要となる。軽度の虚弱のために、買い物や1人で外出すること、食事の準備、服薬管理が徐々に障害され、軽い家事もできなくなり始めるのが特徴である。	屋外でのすべての活動や家事では介護が必要である。屋内でも階段で問題が生じ、入浴では介護が必要である。着替えにもわずかな介助(声掛け、見守り)が必要となることがある。	どのような原因であれ(身体的あるいは知的な)、身の回りのケアについて完全に要介護状態である。そのような状態であっても、状態は安定しており(6カ月以内で)死亡するリスクは高くない。	完全に要介護状態であり、人生の最終段階が近づいている。典型的には、軽度な疾患からでさえ回復できない可能性がある。	死期が近づいている。高度の虚弱に見えなくても、余命が6カ月未満であればこのカテゴリーに入る(人生の最終段階にあっても多くの人は死の間際まで運動ができる)。

認知症のある人々の虚弱のスコア化

虚弱の程度は、認知症の程度に対応する。

直近の出来事そのものは記憶しているが、出来事の詳細を忘れていたり、同じ質問、同じ話を繰り返すこと、社会から引きこもることが軽度の認知症の一般的な症状である。

中等度の認知症では、過去の生活上の出来事をよく記憶しているようにみえるにもかかわらず、短期記憶は非常に低下している。

促せば、自分のことはできる。

高度の認知症では、援助なしで自分のことができない。

非常に高度の認知症では、しばしば寝たきりとなる。多くがほとんど発語もなくなる。

Clinical Frailty Scale © 2005-2020 Rockwood, Version 2.0 (JA). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicine-research.ca

Translated with permission to Japanese by the Japan Geriatrics Society, Tokyo, 2021.

Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.



図36 Clinical Frailty Scale(CFS)

本評価法は、2003年にCanadian Study Of Health and Agingで発表されたフレイルスコアであり、入院患者において入院日数と入院死亡を予測することが示されている。

図37.

Questions	
1	一人でバスや電車で外出できますか？
2	一人で日用品を買いに買物にいきますか？
3	銀行で預貯金の管理ができますか？
4	時々、友人を訪ねますか？
5	アドバイスのために家族や友人に頼りますか？
6	いつも、支えるために手摺りを使ったり床を這って階段昇降しますか？
7	いつも、何かにつかまらないで椅子から立ちますか？
8	15分連続で歩きますか？
9	過去1年間に転倒歴はありますか？
10	歩いている時に、転倒する不安、心配がありますか？
11	過去6カ月間に体重が2kg以上落ちましたか？
12	身長: cm 体重: kg BMI: kg/m ² (18.5以下は■1. YES)
13	6か月前と比較して、固いものが食べにくいことはありませんか？
14	最近、お茶やスープでむせたことはありませんか？
15	度々、口の中の乾燥を感じたことはありませんか？
16	週に少なくとも1回以上外出しますか？
17	去年と比較して、外出頻度は減少していませんか？
18	家族や友人から記憶障害を指摘されませんか？(何度も同じことを質問しませんか？)
19	電話番号を調べるために、電話をかけられますか？
20	今日の日付が分かりますか？
21	最近2週間に、日常生活内で充実感がないと感じることがありましたか？
22	最近2週間に、これまでは楽しめたことをした時にも楽しくなかったことはありませんか？
23	最近2週間に、以前は簡単にできたことに難しさを感じることはありませんでしたか？
24	最近2週間に、体の自由がきかないと感じたことはありませんか？
25	最近2週間に、理由なしに疲労感を感じることはありませんでしたか？

図37. 基本チェックリスト

65歳以上の高齢者が自分の生活や健康状態を振り返り、心身の機能で衰えているところがないかどうかをチェックするために2006年に厚生労働省が打ち出したフレイルの評価方法。

生活機能の低下のおそれがある高齢者を早期に把握し、介護予防・日常生活支援総合事業へつなげることにより状態悪化を防ぐためのツールである。全25項目の質問で構成されている。

- ① ウォーキング等の**運動を週に1回以上**していますか
- ② 以前に比べて**歩く速度**が遅くなって来たと思いますか
- ③ 6ヶ月で2～3kgの**体重減少**がありましたか
- ④ 5分前のことが**思い出せますか**
- ⑤ (ここ2週間)わけもなく**疲れたような感じ**がしますか

各項目1点 (最高5点)

0点:robust 1～2点:Pre-Frail 3～5点:Frail

図38. 簡易フレイルインデックス

日本老年医学会が2回の改定を加えて、要介護状態の予測能が高い5項目を抽出し、完成させた指標であり、近年、医療福祉分野において多用されている。

図39.

		J-CHS基準	簡易FI	KCL	介護予防CL	
評 価 項 目	身体的 側面	栄養	○	○	○	
		筋力低下	○		○	
		疲労	○	○	○	
		歩行速度	○	○		
		身体活動	○	○		
		持久力			○	○
		IADL			○	
		併存症				
		視力				○
		入院				○
	転倒			○	○	
	精神心理的 側面	認知機能		○	○	
		抑うつ			○	
	社会的 側面	閉じこもり			○	○
社会サポート				○	○	
項目数 / 測定機器の使用		5 / あり	5 / なし	25 / なし	15 / なし	

図39. フレイル評価の比較

図40.

重症AS術前において
労作を伴う評価が困難

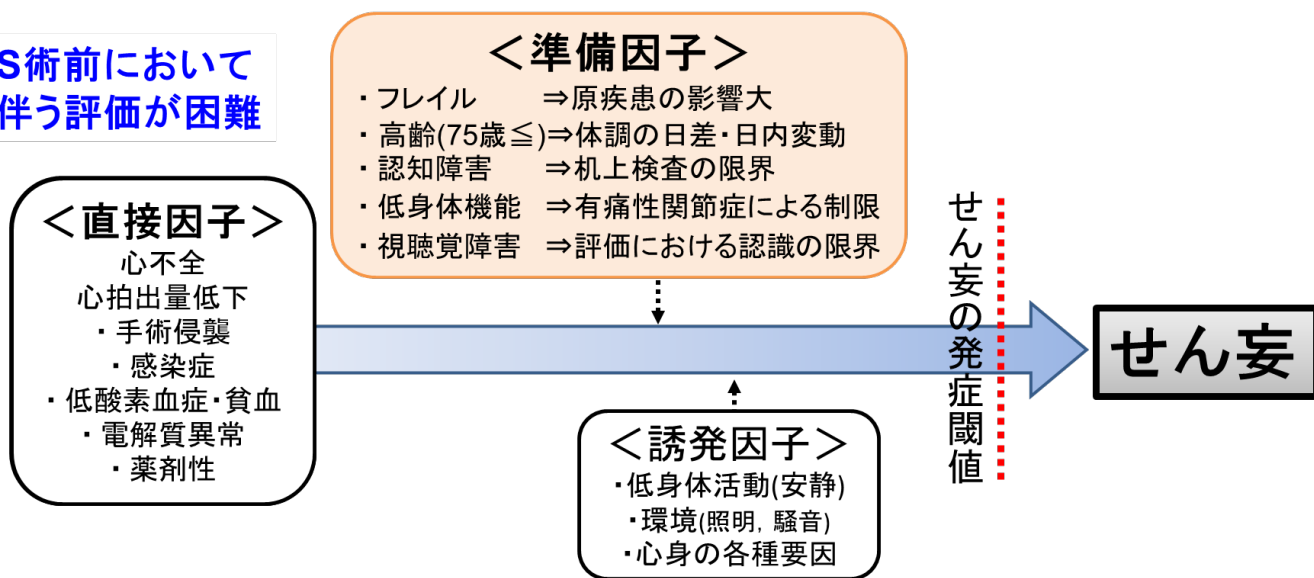


図40 術前におけるせん妄予測

従来から、準備因子に着眼してせん妄の予測が行われてきたが、多くの限界があった。

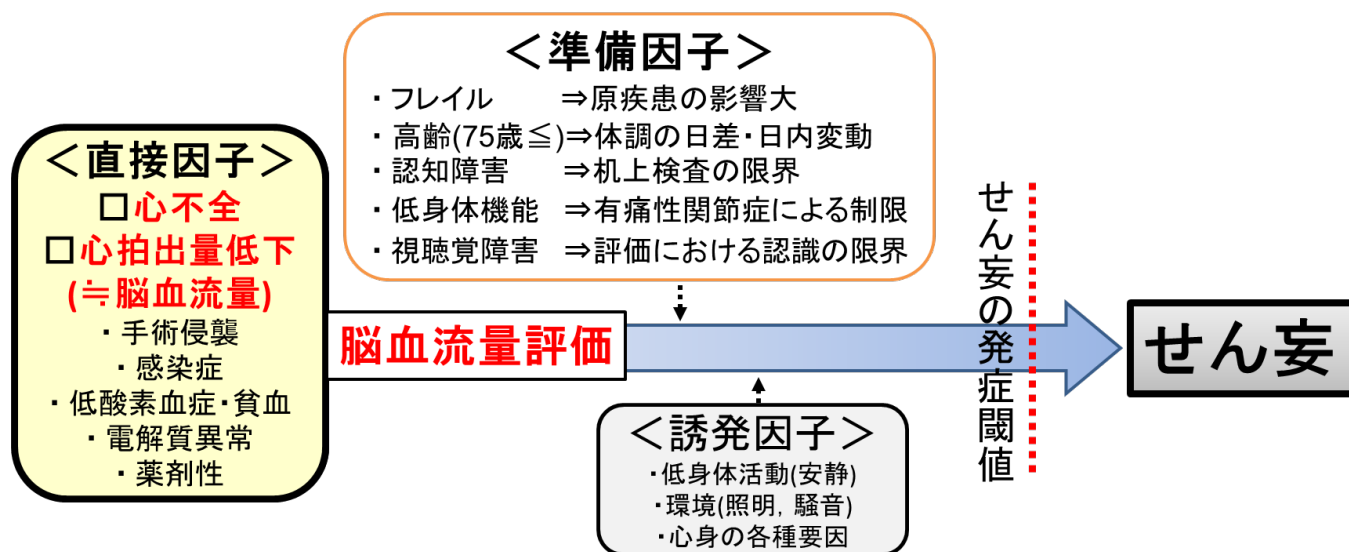



図41. せん妄発症における3大因子を用いた本研究の着眼点


せん妄は、術前因子として、老年症候群(フレイル、低ADL、認知機能障害、低身体機能など)に起因する術後合併症の一つと考えられている。そして、せん妄発症には、以前より、直接因子、準備因子および誘発因子の3因子が知られており、従来のせん妄予測には、準備因子に着目した報告が大多数を占めていた。すなわち、これまで、一定の評価が報告されてきたTAVI術前におけるフレイル評価は、準備因子に着眼した評価であったが、臨床現場において、大きな限界があり、本研究においては、直接因子である心不全、心拍出量低下から想定される脳血流量評価に着眼している。

図42.

画像	X線CT	MRI	SPECT
脳形態	○	○	×
脳血流	△	△	○
神経伝達機能	×	△	△



形態画像
脳萎縮や血管障害の有無



機能画像
機能変化の脳内局在
機能低下部位の解析

図42. 脳血流量評価法としてのSPECTの位置づけ

SPECTは、臨床症状が乏しい、形態画像で捕捉不能な段階で、脳血流低下部位を観察することで、脳内の病理変化を予測することが可能な有用な評価法である。

図43.

研究者(発表年)	評価時期	症例数	主な血流所見
Gokgoz (1997)	開心術後	44	両側側頭頭頂・両側前頭・右後頭皮質減少
Gunaydin (1998)	開心術後	43	両側側頭頭頂・両側前頭・両側後頭皮質減少
Ogasawara (2000)	SAH術後	36	手術部位で増加
Fong (2006)	薬物使用後	22	6例で頭頂皮質減少(3例は可逆的) 5例で前頭皮質減少

図43. SPECTを用いたせん妄の先行研究

先行研究において、術前の段階からSPECTを用いてせん妄を検出した検討はない。

また、せん妄発症後のSPECT評価の検討であるが、頭頂および前頭部の脳血流量低下が報告されている。

図44.

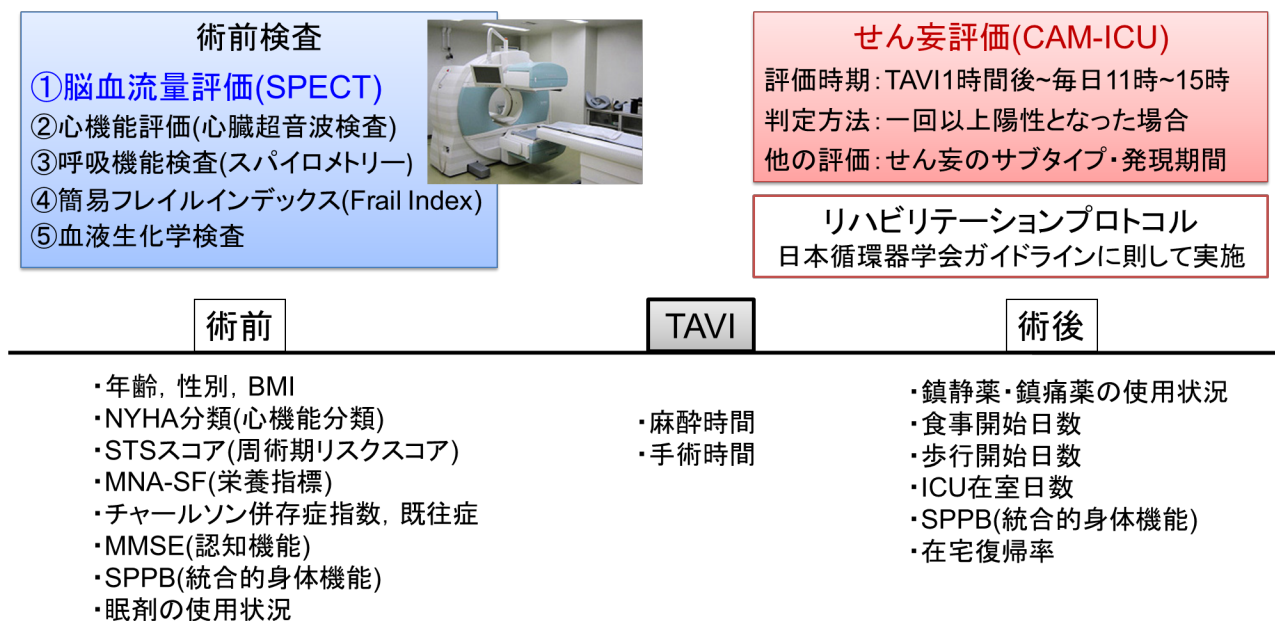


図44. 研究プロトコル

図に、本研究における評価項目とその評価時期を示した。概要として、術前の脳血流量測定および術後せん妄評価それぞれの結果の関係性を検討するところに、本研究の新規性がある。

I 度	心疾患を有するが、そのために身体活動が制限されることのない患者 通常の活動では疲労・動悸・呼吸困難・狭心痛は来さない。
II 度	心疾患を有し、そのために身体活動が軽度から中等度制限される患者 安静時無症状だが、通常の活動で疲労・動悸・呼吸困難・狭心痛を来す。
III 度	心疾患を有し、そのために身体活動が高度に制限される患者 安静時無症状であるが、通常以下の身体活動で疲労・動悸・呼吸困難・狭心痛を来す。
IV 度	心疾患を有し、そのために非常に軽度の身体活動でも愁訴を来す患者 安静時においても心不全あるいは狭心痛を示すことがあり、少しの心意活動でも愁訴が増加する。
(付) II s度 : 身体活動に軽度の制限がある患者 II m度 : 身体活動に中等度の制限がある患者	

図45. ニューヨーク心臓協会心機能分類(NYHA分類)

心不全の重症度判定にはNYHAによる心機能分類(表)が広く用いられている。これは、種々の身体労作により生じる自覚症状に基づいて判定される。II度の範囲が広すぎるとの指摘もあり、最近ではII S(slight limitation of physical activity)とII M(moderate limitation of physical activity)に細分化することが提案されている。

Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator: New Version (4.20)

Terms and Conditions

Please read these Terms and Conditions carefully before clicking on the button at the end of this page. These are the Terms and Conditions upon which you will be permitted to enter and use The Society of Thoracic Surgeons' Online Risk Calculator ("the Risk Calculator"). By clicking on the "Accept" button at the end of this page, you are agreeing to become bound by these Terms and Conditions. If you do not agree to these Terms and Conditions, click on the "Decline" button below.

- Ownership.**
The Risk Calculator is wholly owned by The Society of Thoracic Surgeons (STS).
- Copyright.**
All content and content posted on this site are subject to copyright owned by STS.

ACCEPT DECLINE

The screenshot displays the STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator interface. The form is organized into several columns and sections:

- Demographics:** Age (range 1-110), Date of Surgery, Gender (Male/Female), Weight Kg, Height Cm, Race (Asian, Black/African American, American Indian/Alaskan, Native Hawaiian/Pacific, Hispanic/Latino or Spanish Ethn), Primary Payor (None/self, Medicare/Medicaid).
- Medical History:** Immunocompromise Present, Diabetes, Peripheral Artery Disease, Endocarditis, Cerebrovascular Disease, Chronic Lung Disease, Mediastinal Radiation, Cancer Within 5 Years, Family History of Premature Coronary Artery Disease, Sleep Apnea, Illicit Drug Use, Liver Disease, Hypertension, Unresponsive State, Syncope, Pneumonia, Tobacco use.
- Cardiac/Surgical Details:** Mitral Insufficiency, Tricuspid Insufficiency, AV Disease Etiology, Severity of stenosis on the right and left coronary arteries, Incidence of re-operative surgery (First, Second, Third, Fourth), Status (Elective, Urgent, Emergent, Emergent Salvage), IABP Insertion, Catheter Based Assist Device Used, ECMO.
- Right Panel:** STS Adult Cardiac Surgery Disease Version 4.20, RISK SCORES, Procedure: Isolated AVR, CALCULATE button, Risk of Mortality: NA, Renal Failure: NA, Permanent Stroke: NA, Prolonged Ventilation: NA, DSW Infection: NA, Reoperation: NA, Morbidity or Mortality: NA, Short Length of Stay: NA, Long Length of Stay: NA, PRINT, CLEAR, Details of Selected Field: No field selected, No field details available.

46. STSスコア

簡易栄養状態評価表
Mini Nutritional Assessment-Short Form
MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

氏名:	
性別:	年齢: 体重: kg 身長: cm 調査日:

下の口欄に適切な数値を記入し、それらを加算してスクリーニング値を算出する。

スクリーニング	
A 過去3ヶ月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか？ 0 = 著しい食事量の減少 1 = 中等度の食事量の減少 2 = 食事量の減少なし	<input type="checkbox"/>
B 過去3ヶ月間で体重の減少がありましたか？ 0 = 3 kg 以上の減少 1 = わからない 2 = 1~3 kg の減少 3 = 体重減少なし	<input type="checkbox"/>
C 自力で歩けますか？ 0 = 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1 = ベッドや車椅子を離れられるが、歩いて外出はできない 2 = 自由に歩いて外出できる	<input type="checkbox"/>
D 過去3ヶ月間で精神的ストレスや急性疾患を経験しましたか？ 0 = はい 2 = いいえ	<input type="checkbox"/>
E 神経・精神的問題の有無 0 = 強度認知症またはうつ状態 1 = 中程度の認知症 2 = 精神的問題なし	<input type="checkbox"/>
F1 BMI (kg/m ²): 体重(kg)+[身長 (m)] ² 0 = BMI が19 未満 1 = BMI が19 以上、21 未満 2 = BMI が21 以上、23 未満 3 = BMI が23 以上	<input type="checkbox"/>
BMI が測定できない方は、F1の代わりにF2に回答してください。 BMI が測定できる方は、F1のみに回答し、F2には記入しないでください。	
F2 ふくらはぎの周囲長(cm) : CC 0 = 31cm未満 3 = 31cm以上	<input type="checkbox"/>
スクリーニング値 (最大: 14ポイント)	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12-14 ポイント: 栄養状態良好 8-11 ポイント: 低栄養のおそれあり (At risk) 0-7 ポイント: 低栄養	

図47. MNA-SF

欧州の専門家により開発された、高齢者に特化した栄養スクリーニングツールである。MNAの初期評価6項目を独立させたものとして開発された。食事摂取量の変化・体重変化・移動能力・ストレス・精神心理学的問題・BMIの6項目から構成され、各0~2点または3点の範囲で採点し、合計点数により低栄養・低栄養のおそれあり・栄養状態良好のいずれに該当するかを判定する。

医療者用

⑨ チャールソン併存疾患指数 (Charlson Risk Index)

併存疾患があれば、○をして下さい。リンパ腫に対しては○を付けています



1.心筋梗塞	0	1
2.うっ血性心不全 (労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)	0	1
3.末梢血管疾患 (間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤 (6cm 以上) を含む)	0	1
4.脳血管障害 (後遺症のほぼない脳血管障害既往、TIA)	0	1
5.認知症	0	1
6.慢性肺疾患 (軽労作で呼吸困難を生じるもの)	0	1
7.膠原病 (SLE、多発筋炎、MCTD、PMR、中等度以上の RA)	0	1
8.消化性潰瘍	0	1
9.軽度肝疾患 (門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)	0	1
10.糖尿病 (三大合併症なし、食事療法のみは除く)	0	1
計		

11.片麻痺 (対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)	0	2
12.中等度—高度腎機能障害 (Cre \geq 3mg/dl、透析中、腎移植後、尿毒症)	0	2
13.糖尿病 (3 大合併症のいずれかあり、DKA や糖尿病性昏睡での入院歴)	0	2
14.固形癌 (過去 5 年間に明らかに転移なし)	0	2
15.白血病 (急性、慢性、真性赤血球増加症)	0	2
16.リンパ腫 (リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)	0	②
計		

17.中等度—高度肝機能障害 (門脈圧亢進を伴う肝硬変)	0	3
計		

18.転移性固形癌	0	6
19.AIDS (Aquired immunodeficiency syndrome)	0	6
計		

図48. チャールソン併存症指数

入院時の併存疾患から予測死亡を算出するために 作成されたスコアであり、既往を表すのではなく、併存疾患であることに注意が必要な指標である。原文に従い、併存する疾患の有無をcheckする。

図49.

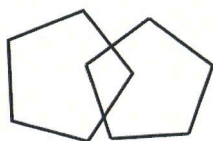
Mini - Mental State Examination (MMSE)

検査日 : 令和 年 月 日

患者氏名 : _____ 男・女

ID : _____ 生年月日 : M・T・S 年 月 日 歳

	質問内容	回答	得点	
1(5点)	今年は何年ですか	年		
	いまの季節は何ですか			
	今日は何曜日ですか	曜日		
	今日は何月何日ですか	月		
		日		
2(5点)	ここはなに県ですか	県		
	ここはなに市ですか	市		
	ここはなに病院ですか			
	ここは何階ですか	階		
	ここはなに地方ですか (例 : 関東地方)	地方		
3(3点)	物品名 3 個 (相互に無関係) 検査者は物の名前を 1 秒間に 1 個ずつ言う。その後、被験者に繰り返させる 正答 1 個につき 1 点を与える。3 個すべて言うまで繰り返す (6 回まで) 何回繰り返したかを記せ _____ 回			
4(5点)	100から順に7を引く (5回まで)			
	あるいは「フジノヤマ」を逆唱させる			
5(3点)	3で提示した物品名を再度復唱させる			
6(2点)	(時計を見せながら)これは何ですか			
	(鉛筆を見せながら)これは何ですか			
7(1点)	次の文章を繰り返す 「みんなで、力を合わせて綱を引きます」			
8(3点)	(3段階の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」			
	9(1点)	(次の文章を読んでその指示に従ってください) 「眼を閉じなさい」		
		10(1点)	なにか文章を書いてください	
		11(1点)	次の図形を書いてください	
		得点 (計算)		
		(逆唱)		



検査者 : _____

図49 MMSE(Mini mental state examination)

認知症の診断用に米国で1975年、フォルスタインらが開発した質問セットである。30点満点の11の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーする。24点以上で正常と判断、10点未満では高度な知能低下、20点未満では中等度の知能低下と診断する。

Short Physical Performance Battery

1. バランステスト

- 閉脚立位**
水平に足を揃えて10秒間立つ
<10秒(0点) 歩行速度のテストに進む
- セミタンDEM**
片足の踵を反対側の母趾に付けて10秒間立つ
<10秒(0点) 歩行速度のテストに進む
- タンDEM**
片足の踵を反対側のつま先につけ両足を一直線に並べて10秒間立つ
10秒(2点)
3~9.99秒(1点)
<3秒(0点)

2. 歩行速度テスト

快適速度にて4mの歩行に要する時間を測定する(2回測定し、速い方の結果を採用)

- <4.82秒(4点)
- 4.82~6.20秒(3点)
- 6.21~8.70秒(2点)
- >8.70秒(1点)
- 歩行不可(0点)

3. 椅子からの立ち上がりテスト

事前検査
被験者は胸の前で両手を組み1回椅子から立ち上がる
できない → 測定終了(0点)

5回反復
腕を使用せずにできるだけ速く5回椅子から立ち上がるのに要する時間を測定する

- ≤11.19秒(4点)
- 11.20~13.69秒(3点)
- 13.70~16.69秒(2点)
- >16.7秒(1点)
- >60秒、または5回完遂不可(0点)

図50. SPPB(Short Physical Performance Battery)

高齢者における統合的下肢機能の評価法である。評価項目は、歩行速度、バランステスト、5回立ち上がりテスト(40cmの椅子)の3つで構成され、各4点満点、総得点は、0-12点となる。

図51.

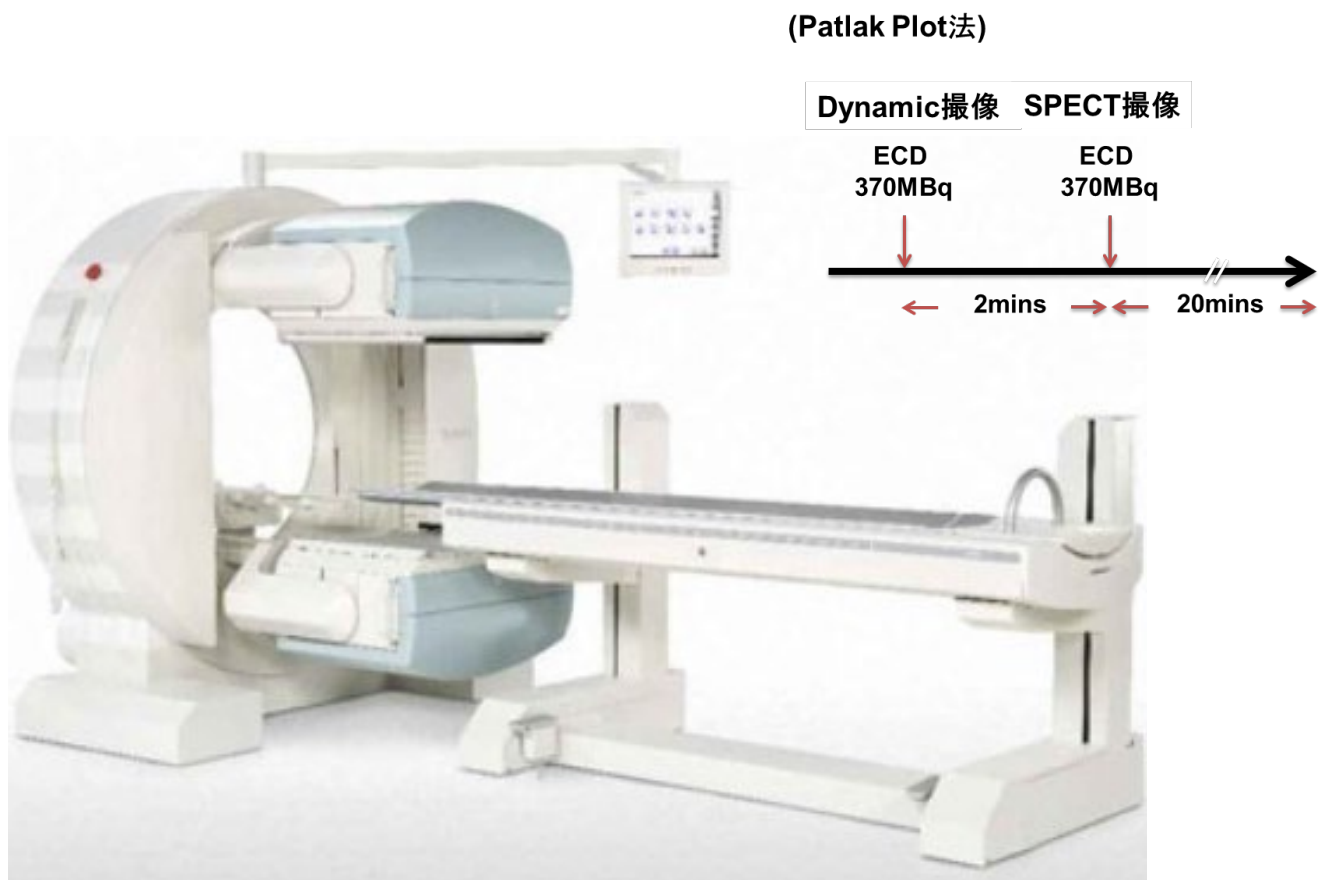


図51. 核医学診断用検出器回転型SPECT装置 (Symbia E、Simens、ドイツ)

体内における放射性同位元素の分布をガンマ線検出器を用いて体外から検出した画像情報を取得することができる。

図52.

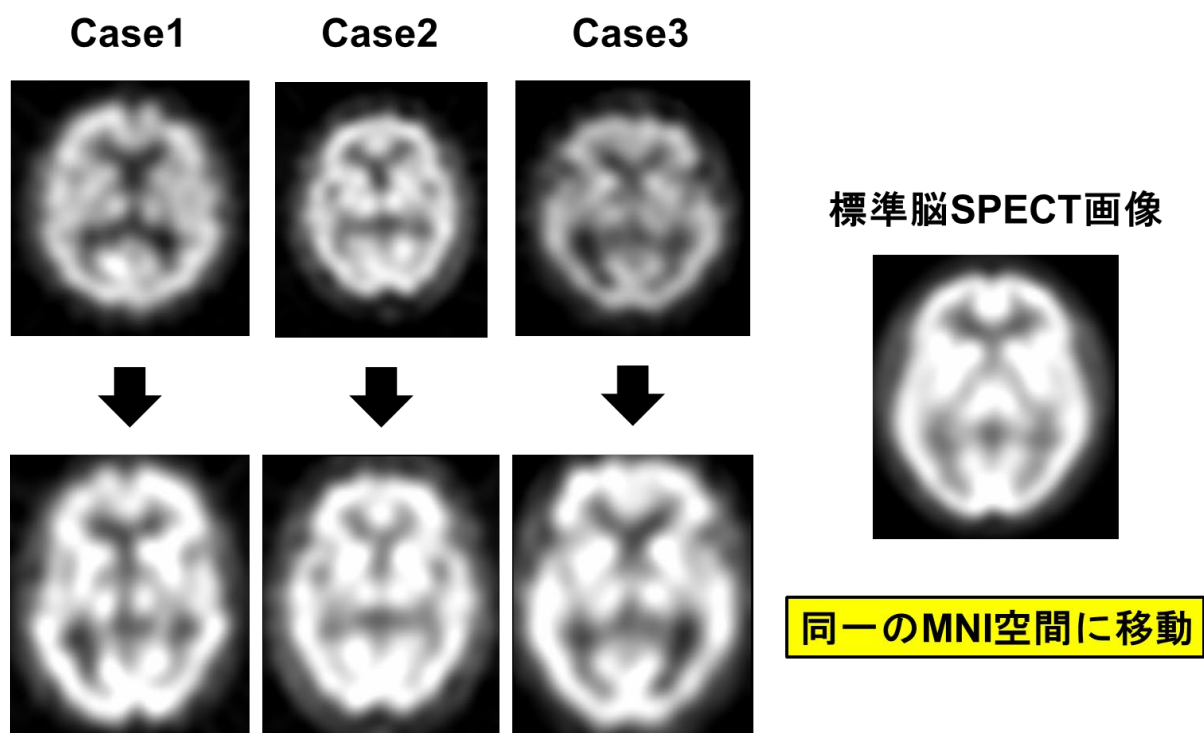


図52. Normalization(標準化)

脳の基本構造は個体によらず一定であるが、脳の容積は個人間で1100~1500cc程度の差異がある。そのため、個人や集団で脳活動を比較する場合には、個人間で違う脳の形状を同一空間へと変換する処理が必要となる。この空間はMontreal Neurological Instituteで開発されたMNI空間に移動させることで実施する。

図53.

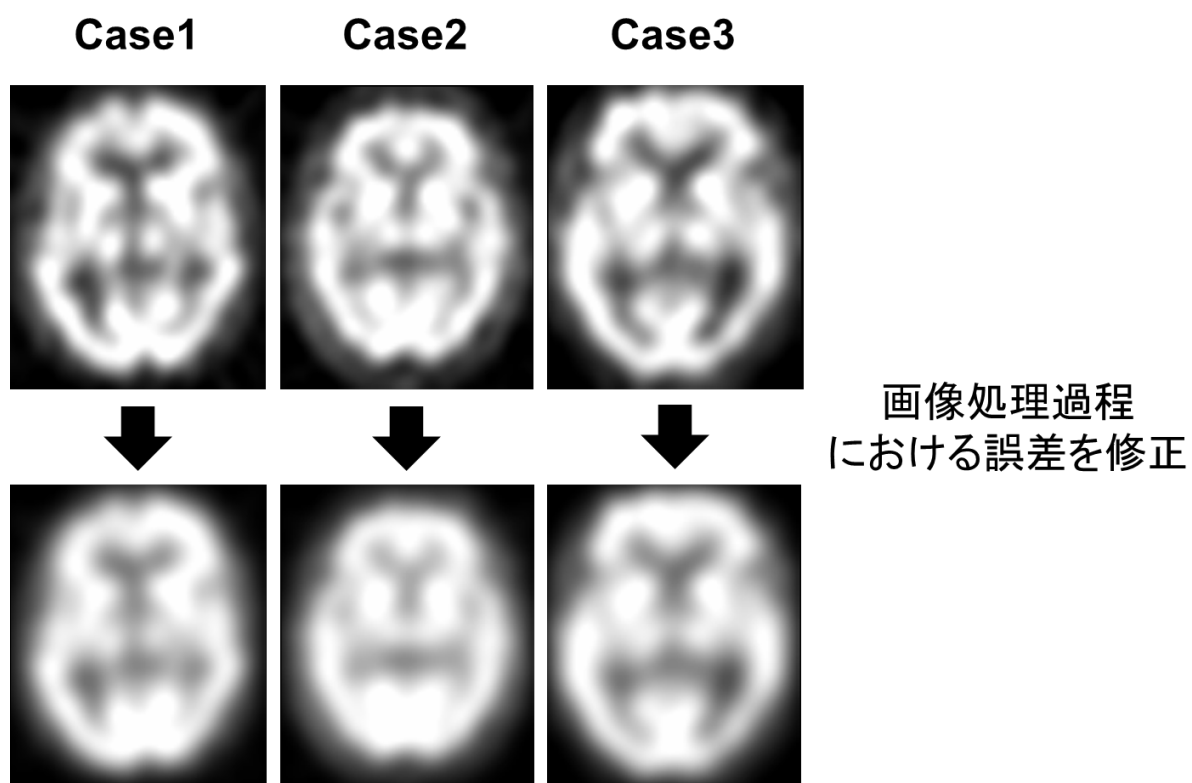
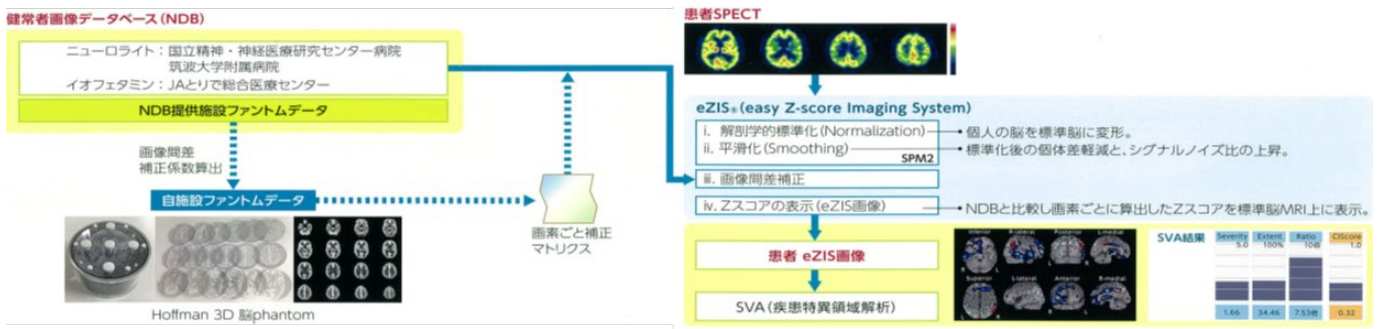


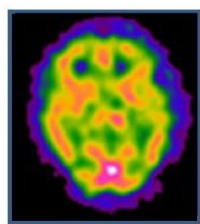
図53. Smoothing(平滑化)

脳画像の処理に伴う種々のエラーを抑えるために画像の空間的な平滑化を施す手技。

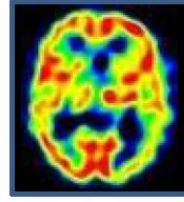
図 54.



脳血流SPECT画像



- ① SPM2でNormalization (解剖学的標準化)
- ② 全脳または小脳平均を「1」とした相対値に変換



データベースに比べ脳血流が低下或いは増加している領域をいずれか、または同時表示



施設間補正処理

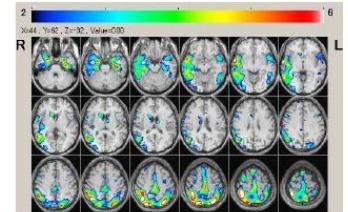


図 54 eZIS における解析アルゴリズム

図55.

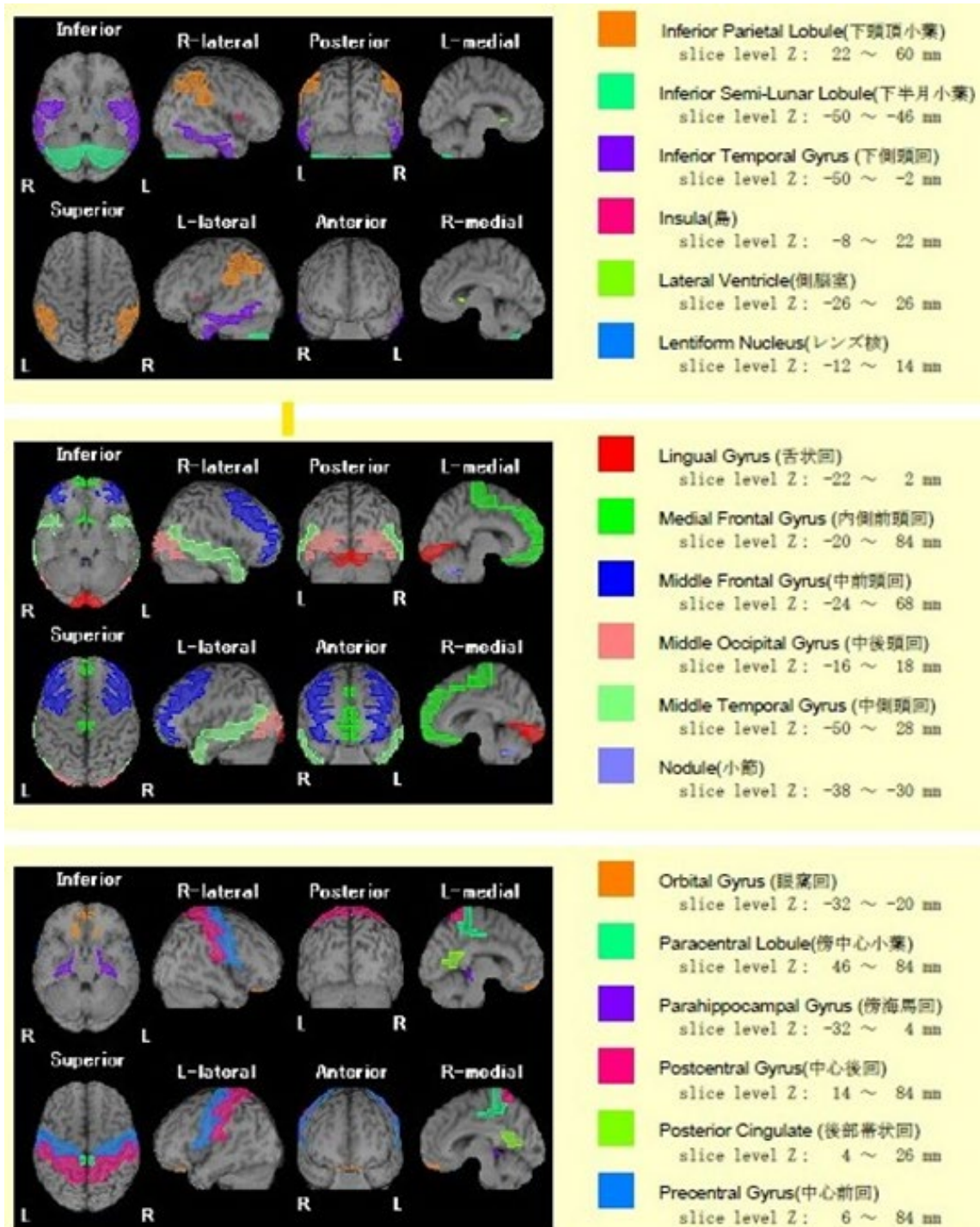


図55a. Segmentation in Talairach Level

各脳部位における領域について示している。

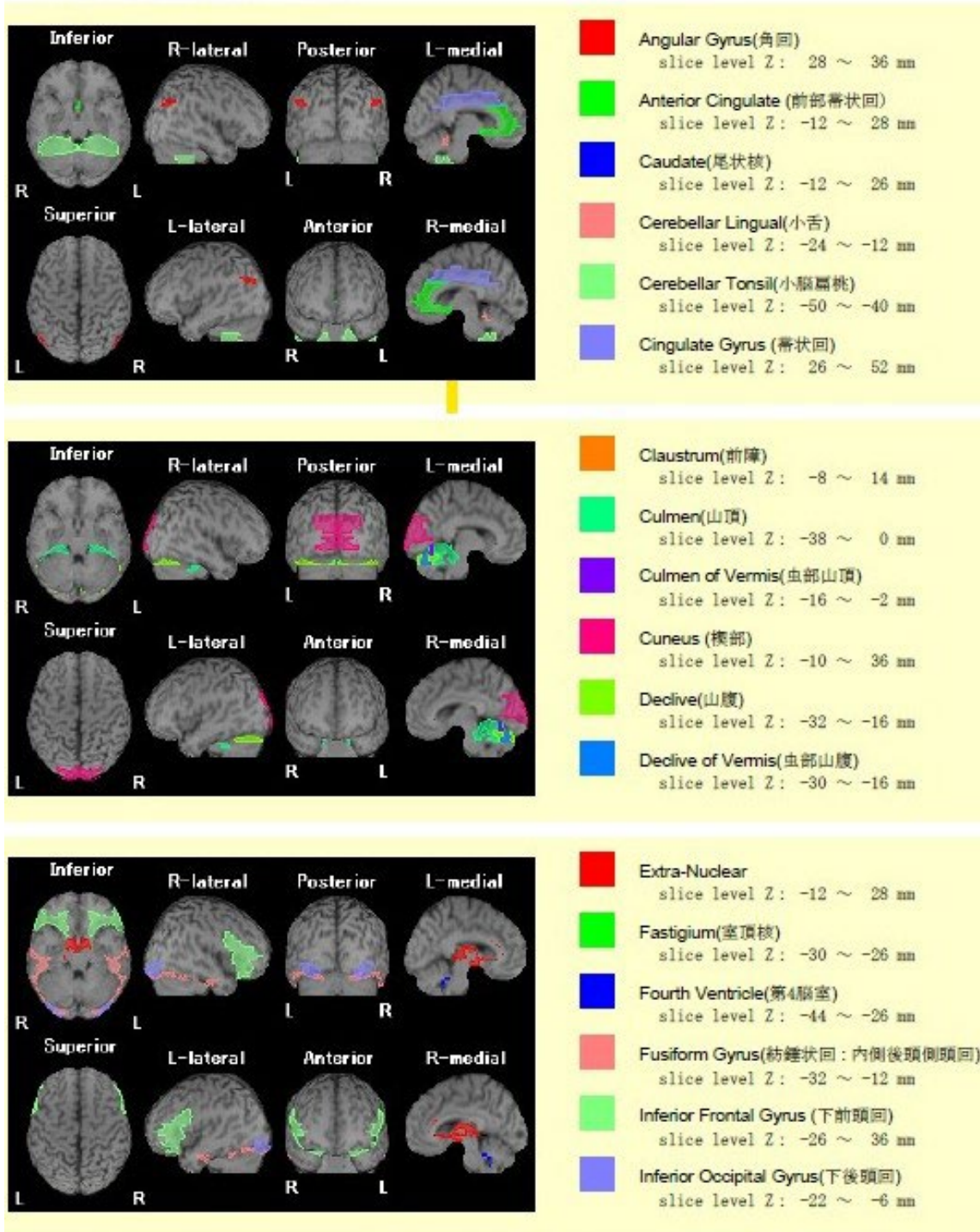


图55b. Segmentation in Talairach Level

图55.

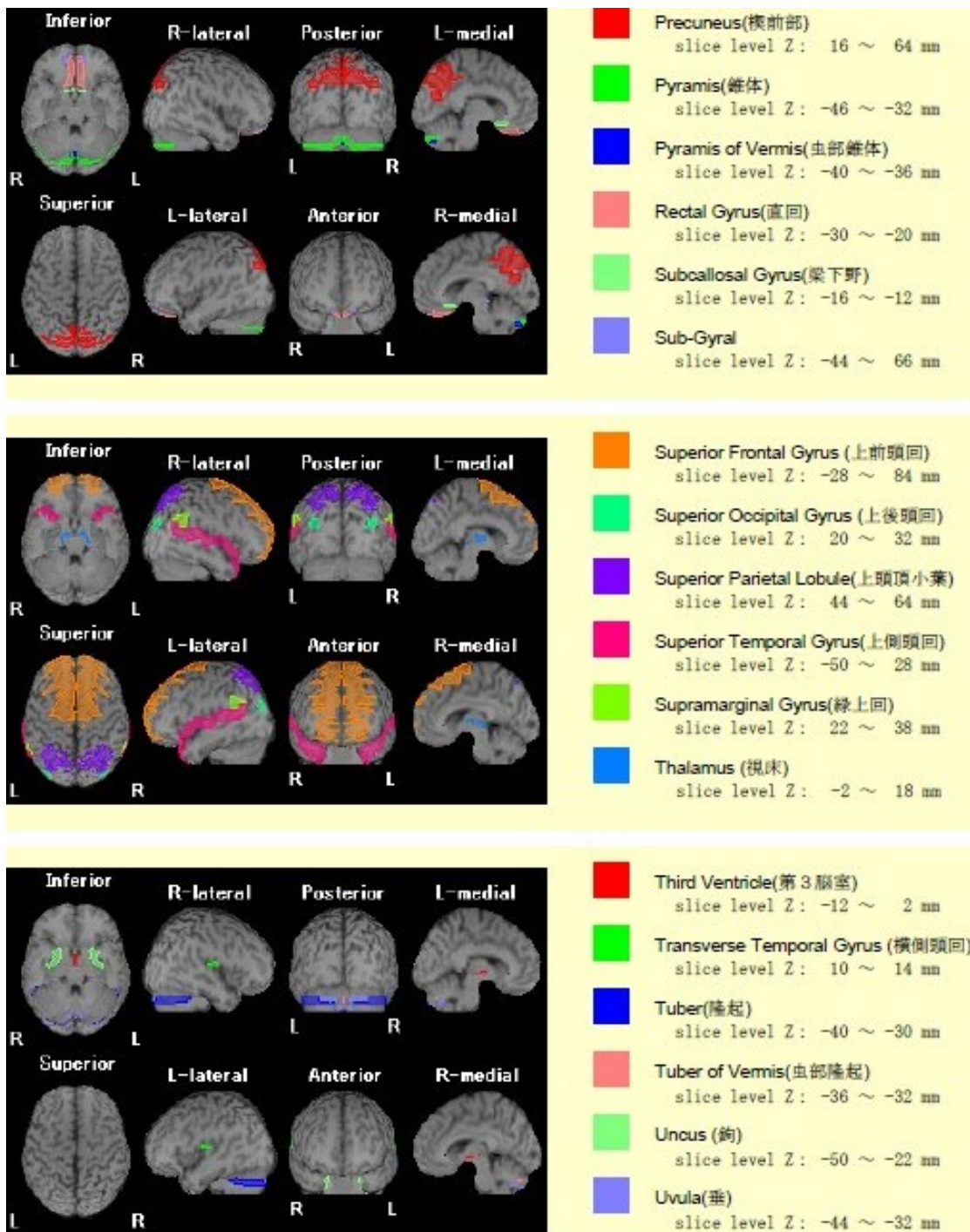


图55c Segmentation in Talairach Level

図56.

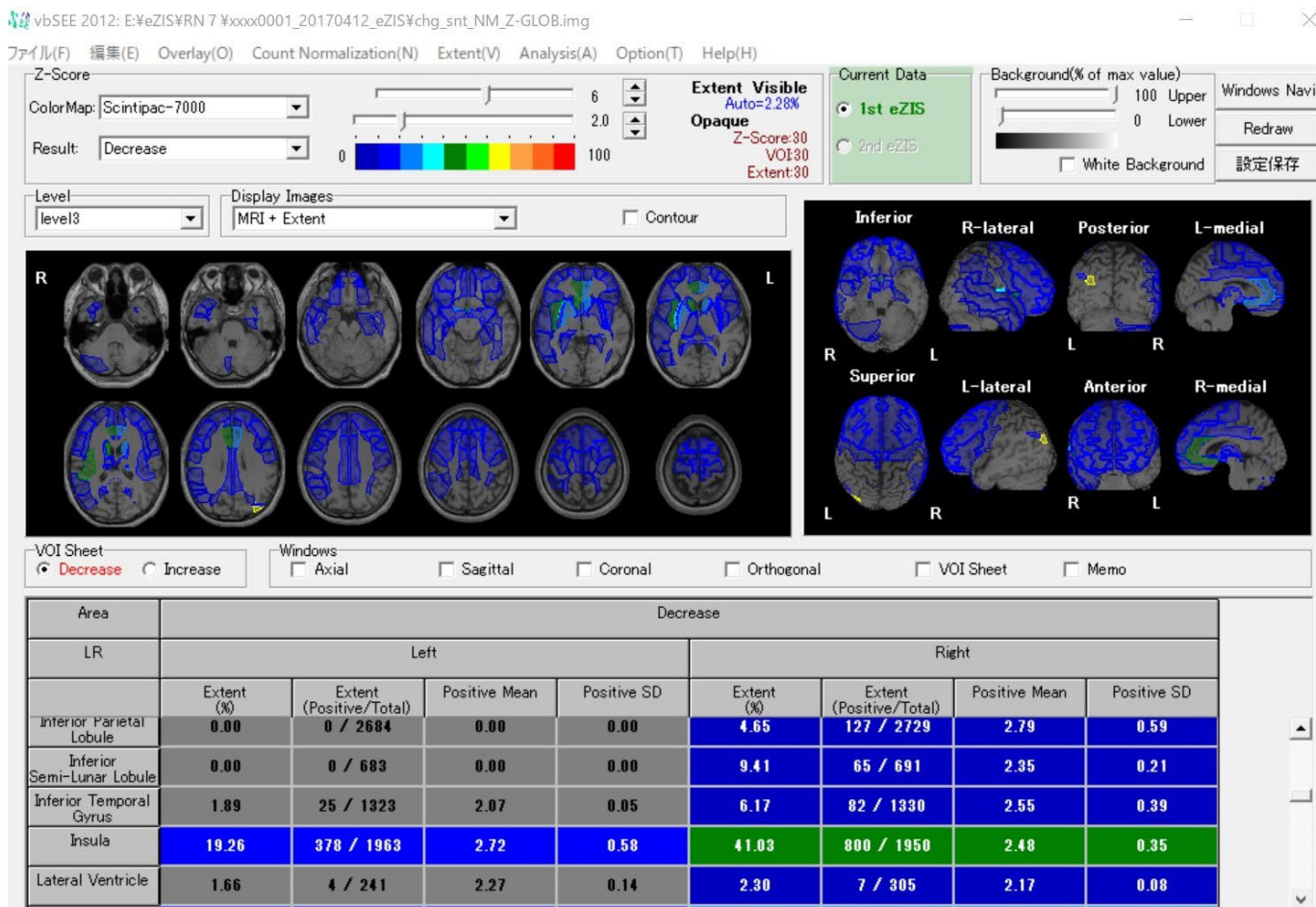


図56 eZIS解析におけるDE%

得られた画像の関心領域内でZ-score ≥ 2 となる灰白質密度あるいは血流低下部位が認められるボクセル数と関心領域内の全ボクセル数の比を求めたものが、decrease extent ratio; DE%である。

図57.

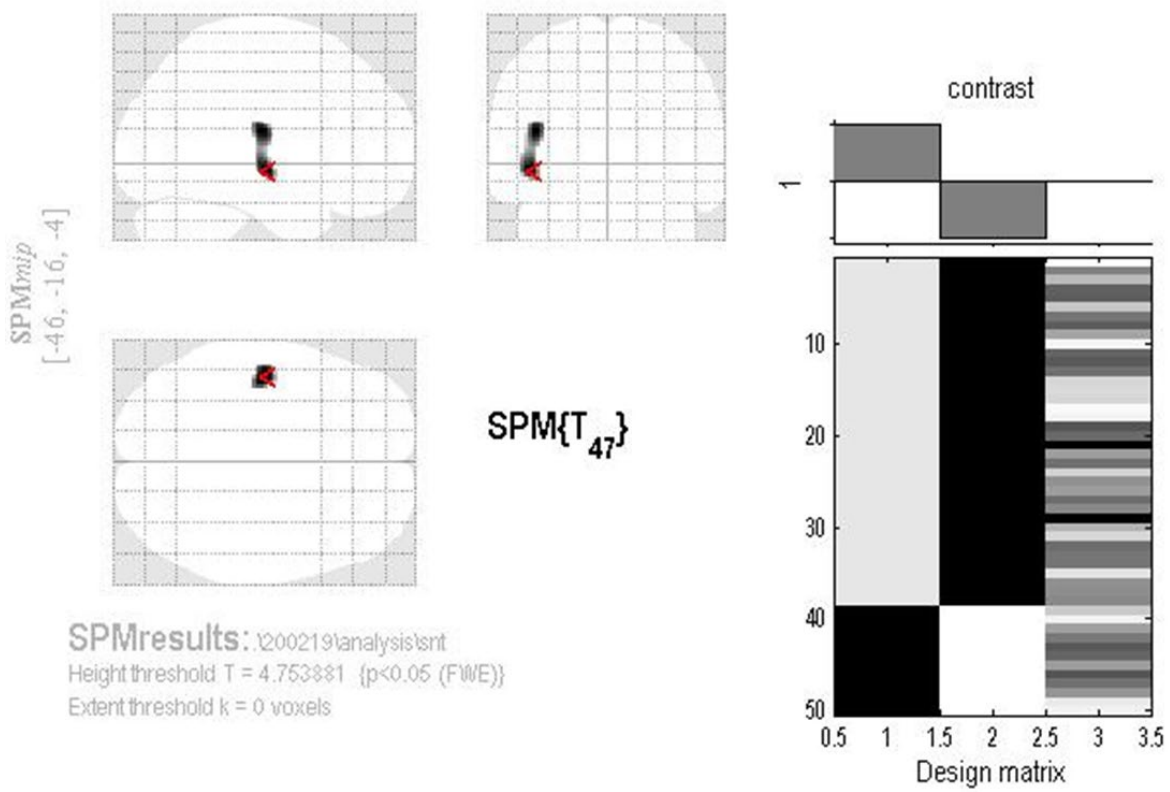


図57. SPM解析

SPECTテンプレートを使用して、ベースラインおよび登録された脳血流画像をMontreal神経研究所座標上に標準化し、最後に標準化処理した画像は、脳血流量マップを作成するために、ガウス関数を用いて、画像の空間的な平滑化処理を行い、最終的に脳血流量が少ない部位を脳画像上に視覚化する手法。

図58.

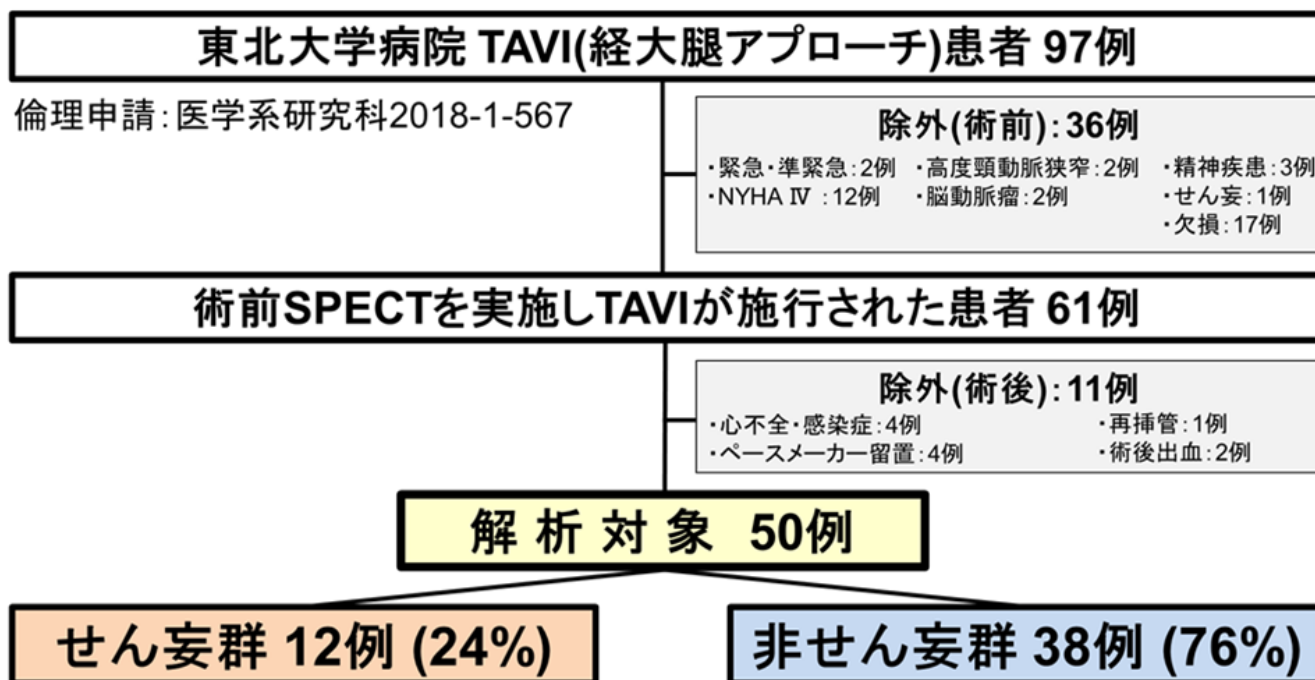


図58.本研究のフローチャート

2017年1月から2020年2月の間に、東北大学病院でTAVI候補の重症AS患者97名のうち、術前の除外基準および術後の除外基準に該当する患者はそれぞれ36例、11例であった。結果50例が最終解析対象となり、POD群12例(24.0%)、non-POD群38例(76.0%)となった。

図59.

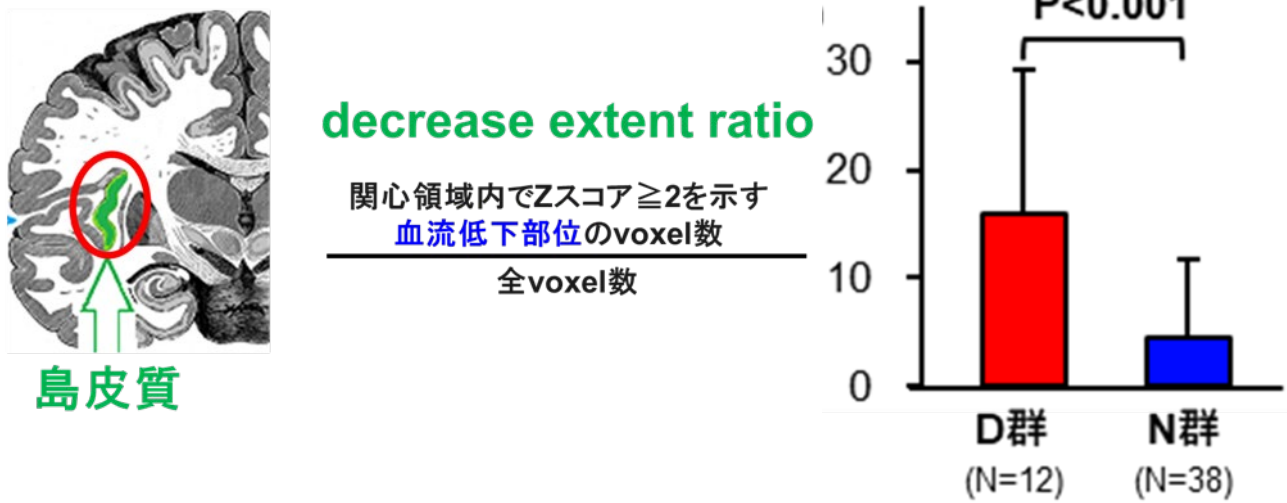


図59. (解析1) せん妄の有無によるeZISを用いたDE%の比較

図は、脳血流量が少ない部位として同定された島皮質に関して、eZISによる局所脳血流量解析を行った結果である。せん妄群では右島皮質(意識・情動・注意・感覚などの中枢)における術前の脳血流量が有意に少なかった

図60.

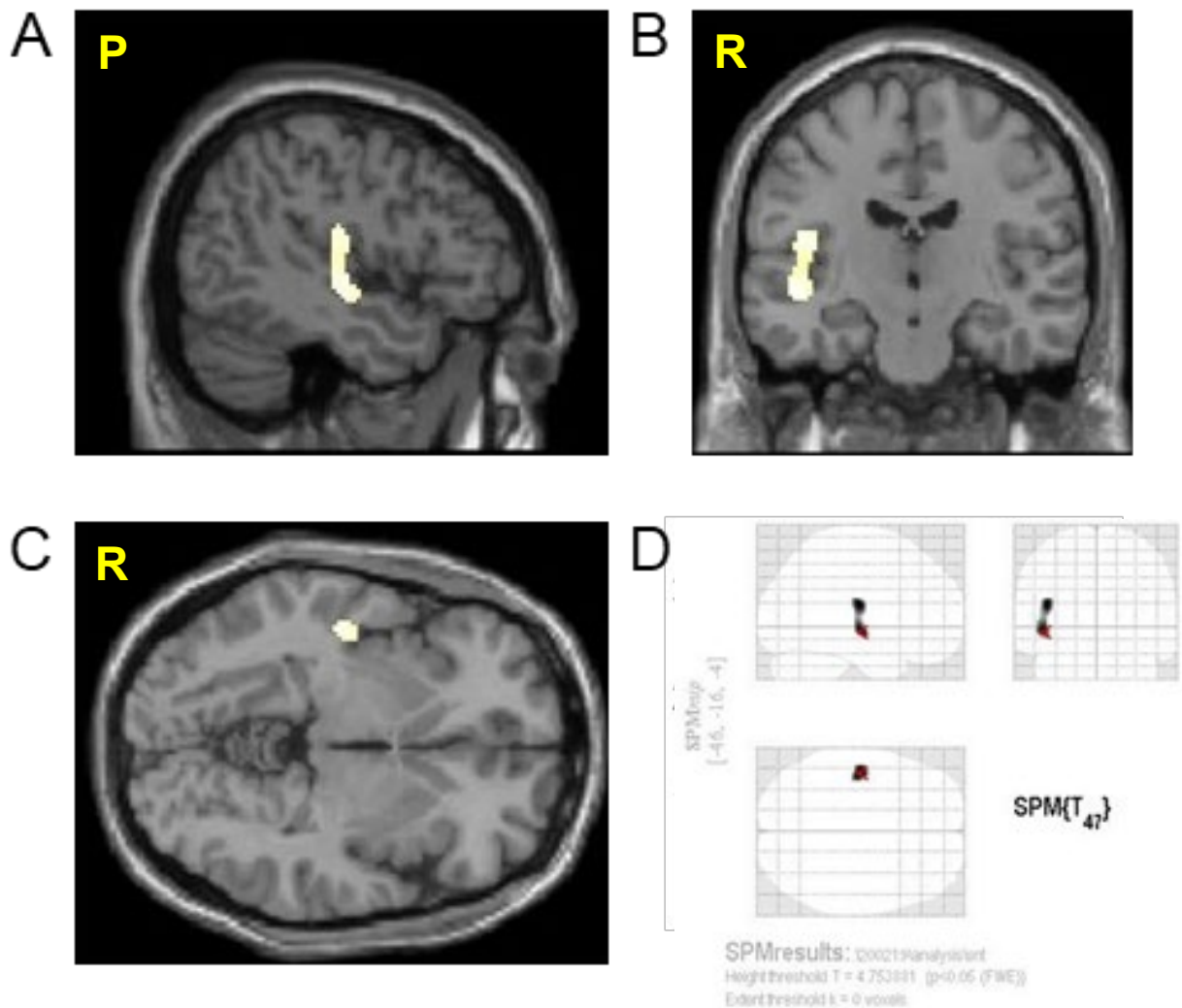


図60. SPM12による脳血流量低下部位同定(せん妄群12例の全体の結果)

99mTc-SPECT脳血流画像について、脳血流統計解析ソフト(SPM12)を用いて、脳血流量が少ない部位の同定を行った。その結果、外側溝の奥にあり、注意・意識・情動に関与するとされている島皮質(Broadmann13野が中心)における脳血流量が少なかった。

本検討では、左右差として、右島皮質において有意に脳血流量が少なかった。

図61.

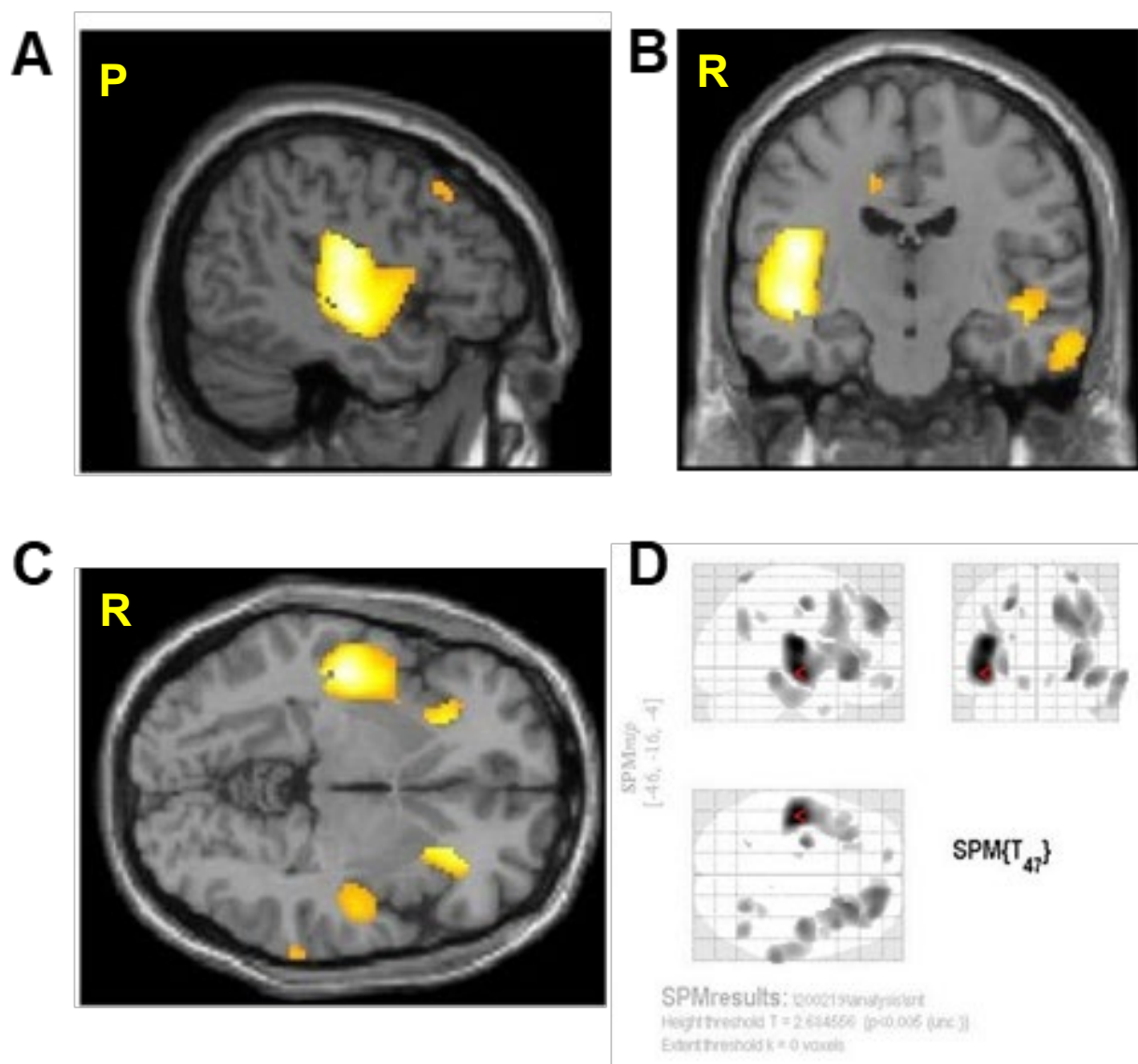
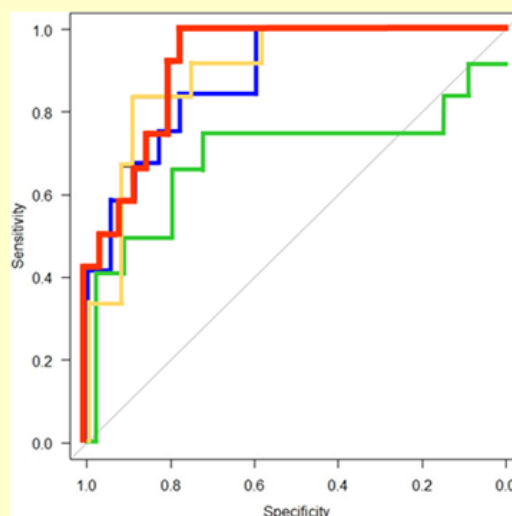
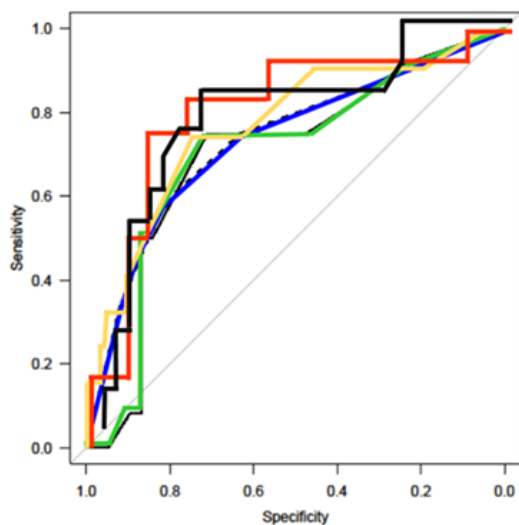


図61. SPM12解析において感度を下げた場合に、脳血流量が少ない部位

有意差は認めなかったが、左の島皮質も染まった。

図62.



— 脳血流量(右島皮質)

— 身体機能(SPPB)

— フレイル(FI)

— 認知機能(MMSE)

身体機能
+
フレイル
+
認知機能

従来の術前予測指標

脳血流量を追加後の
AUCの変化

— 身体機能(SPPB) + 脳血流量

0.701 → 0.780

— フレイル(FI) + 脳血流量

0.734 → 0.882

— 認知機能(MMSE) + 脳血流量

0.787 → 0.898

— 身体機能 + フレイル + 認知機能 + 脳血流量

0.810 → 0.921

図62. 従来の指標に脳血流量を追加したロジスティック回帰分析の結果

従来用いられてきたせん妄の術前指標(身体機能, フレイル, 認知機能)に、新たな指標である脳血流量(右島皮質)を加えることによって、それぞれのモデルにおけるAUCの上乗せ効果を示された。その中で、最も高いAUCを示したのは、右図の赤で示した通り、従来の3つの術前指標(身体機能、フレイル、認知機能)に脳血流量を加えたモデルであった(AUC0.921)。

図63.

報告者 (発表年)	発症率 (%)	対象 (歳)	評価者	評価方法
本検討 (2022)	24.0	84.5	麻酔科医と精神科医	CAM-ICUとDSM-V
Tse L (2015)	12.0	81.0	集中治療医	診療録閲覧のみ
Eide LS (2015)	44.0	83.5	看護師	CAMとDSM-IV
Assmann P (2016)	28.1	80.4	循環器医または看護師	DSM-IV
Maniar H (2016)	29.2	81.0	不明	CAM-ICU (診断なし)
Abawi M (2016)	13.4	80.0	循環器医または看護師	DSM-IV
Goudzwaard JA (2019)	20.0	82.0	看護師	DSM-IV
Beishuizen SJ (2020)	15.4	80.9	看護師	DSM-IV
Michels B (2021)	27.9	79.5	不明	NU-DESC (診断なし)

図63. TAVI後せん妄の発症率の比較

図の通り、本検討は、欧米と比較し、対象の平均年齢が最も高かった。また、本検討におけるせん妄の診断には、複数の専門医（麻酔科医および精神科医）が、適正な評価法を用いて実施していたが、欧米の他の報告においては評価者が非専門医あるいは看護師のみによる評価が行われ、更には、せん妄評価法に統一性や整合性が得られておらず、研究限界が大きいものであった。

Table 4 Stroke and TIA

<p>Diagnostic criteria</p> <p>Acute episode of a focal or global neurological deficit with at least one of the following: change in the level of consciousness, hemiplegia, hemiparesis, numbness, or sensory loss affecting one side of the body, dysphasia or aphasia, hemianopia, amaurosis fugax, or other neurological signs or symptoms consistent with stroke</p> <p>Stroke: duration of a focal or global neurological deficit ≥ 24 h; OR < 24 h if available neuroimaging documents a new haemorrhage or infarct; OR the neurological deficit results in death</p> <p>TIA: duration of a focal or global neurological deficit < 24 h, any variable neuroimaging does not demonstrate a new haemorrhage or infarct</p> <p>No other readily identifiable non-stroke cause for the clinical presentation (e.g. brain tumour, trauma, infection, hypoglycaemia, peripheral lesion, pharmacological influences), to be determined by or in conjunction with the designated neurologist^a</p> <p>Confirmation of the diagnosis by at least one of the following</p> <p>Neurologist or neurosurgical specialist</p> <p>Neuroimaging procedure (CT scan or brain MRI), but stroke may be diagnosed on clinical grounds alone</p> <hr/> <p>Stroke classification</p> <p>Ischaemic: an acute episode of focal cerebral, spinal, or retinal dysfunction caused by infarction of the central nervous system tissue</p> <p>Haemorrhagic: an acute episode of focal or global cerebral or spinal dysfunction caused by intraparenchymal, intraventricular, or subarachnoid haemorrhage</p> <p>A stroke may be classified as undetermined if there is insufficient information to allow categorization as ischaemic or haemorrhagic</p> <hr/> <p>Stroke definitions^b</p> <p>Disabling stroke: an mRS score of 2 or more at 90 days and an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline</p> <p>Non-disabling stroke: an mRS score of < 2 at 90 days or one that does not result in an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline</p>
--

mRS, modified Rankin Scale.

^aPatients with non-focal global encephalopathy will not be reported as a stroke without unequivocal evidence of cerebral infarction-based upon neuroimaging studies (CT scan or Brain MRI).

^bModified Rankin Scale assessments should be made by qualified individuals according to a certification process.²³⁻²⁵

图 64. VARC-2

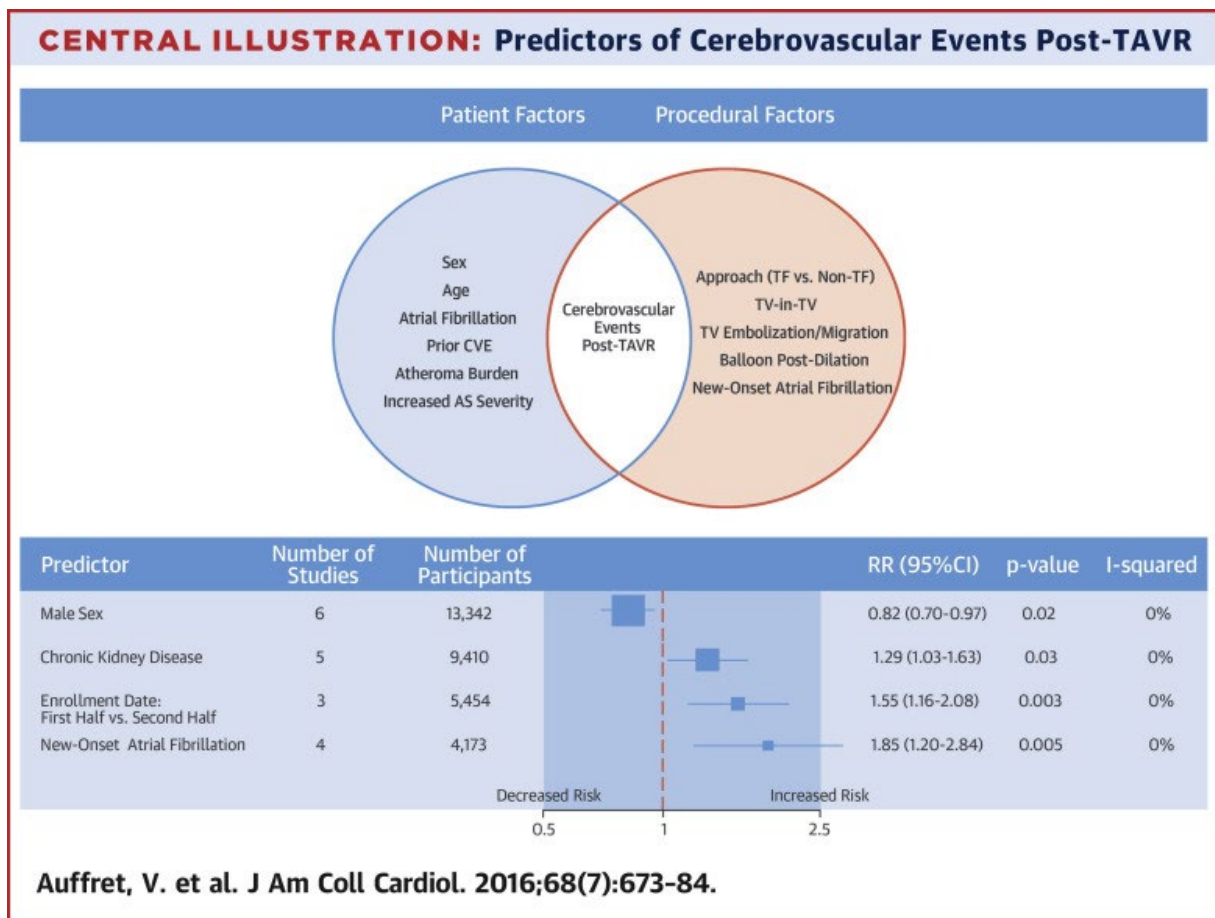


図65. TAVI後脳血管障害の危険因子

早期脳血管障害は1~11%(median 4%)で発症し、女性、慢性腎不全、新規発症のAF、learning curveが危険因子として抽出された。TAVI後の新規AF発症は10%前後とされている。

図66.

	せん妄	認知症	うつ病
発症様式	急激	潜在性	緩徐
経過	夜間に増悪傾向、変動性	慢性、進行性 (1日を通して安定)	単発あるいは再発性 慢性化し得る(日内変動あり)
症状持続時間	数時間～数週間、数カ月	月～年単位	数週～数カ月
意識	変動	正常	正常
注意	維持・転動性の障害	正常(末期は除く)	障害されうる(持続性困難)
記憶	即時～近時記憶の障害	近時～遠隔記憶の障害	記銘力低下(自覚症状として)
見当識	変動性	不良	正常
思考	無秩序	内容の貧困化	正常あるいは抑制
知覚	視覚性の障害が多い	異常なし(末期を除く)	多くは異常なし
脳波所見	中等度～高度の全般性徐波	正常または軽度の全般性徐波	正常

図66. せん妄、認知症およびうつ病における特徴の比較

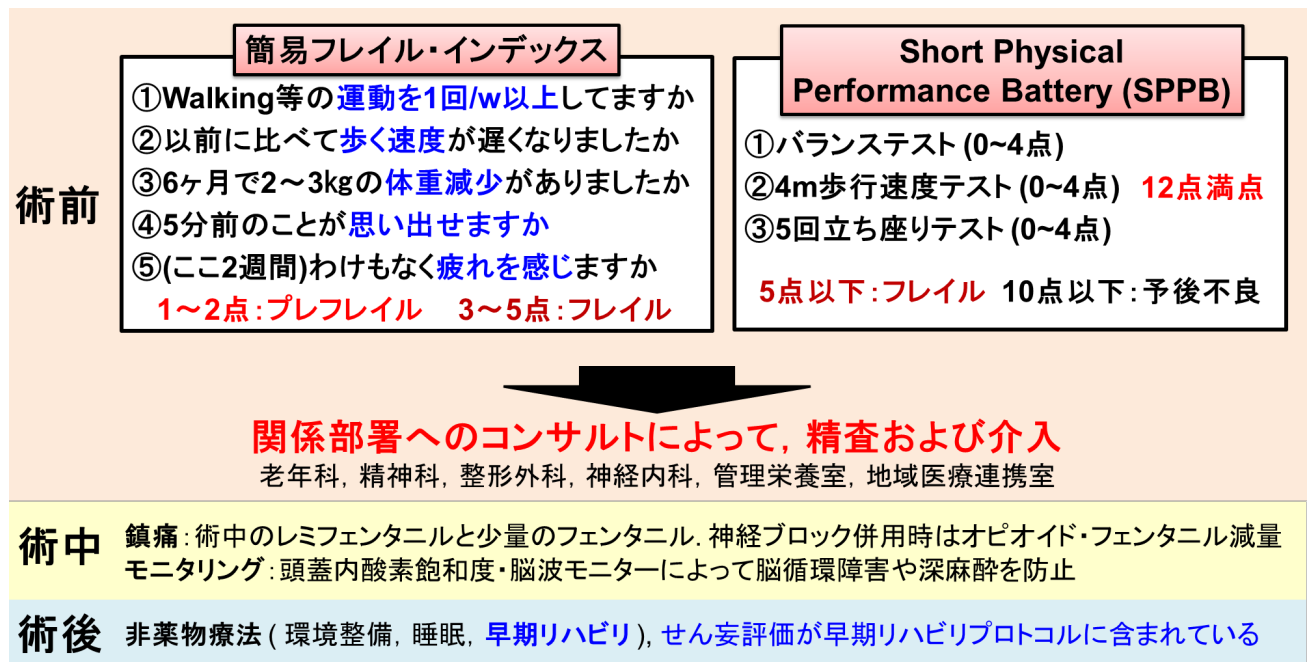


図67 東北大学病院におけるTAVI後せん妄予防の取り組み

東北大学病院においては、TAVI前に循環器内科、心臓血管外科、麻酔科、その他関連部門による合同カンファレンスを行い、対象患者の厳格な見極めを行うと共に、TAVI後せん妄を防止するためのチーム体制が確立している。術前の段階から、必要に応じて、患者の問題点に対して介入を行うことで、せん妄の発症率の低減を目指している。

図68.

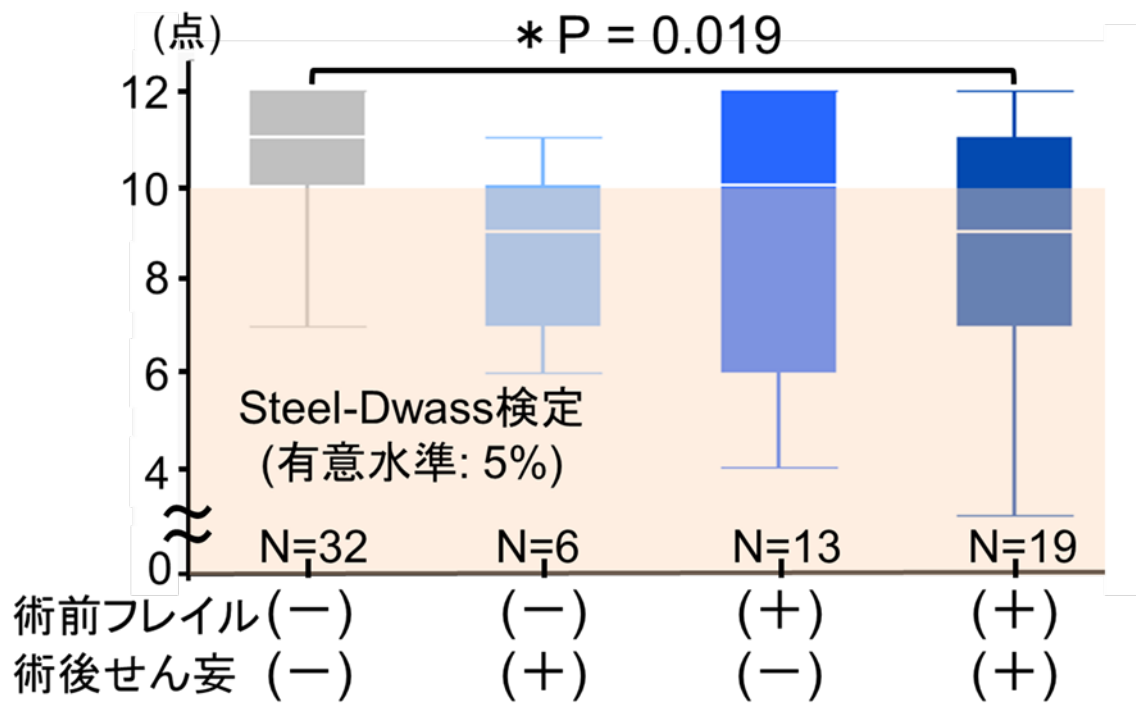


図68. TAVI術前フレイルと術後せん妄の合併による半年後SPPBへの影響

TAVI術前フレイルと術後せん妄の合併は6か月後の低身体機能と関連した。

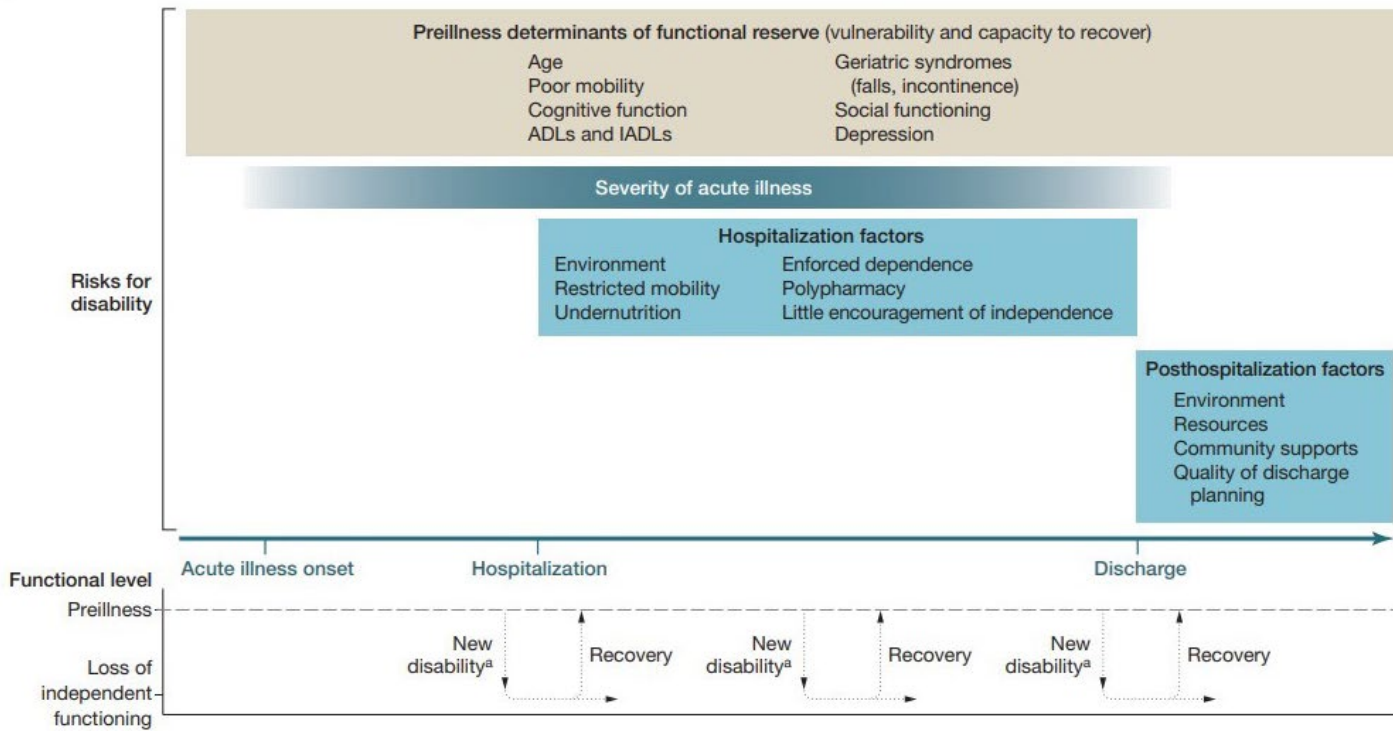


図69. 入院関連機能低下の概念図

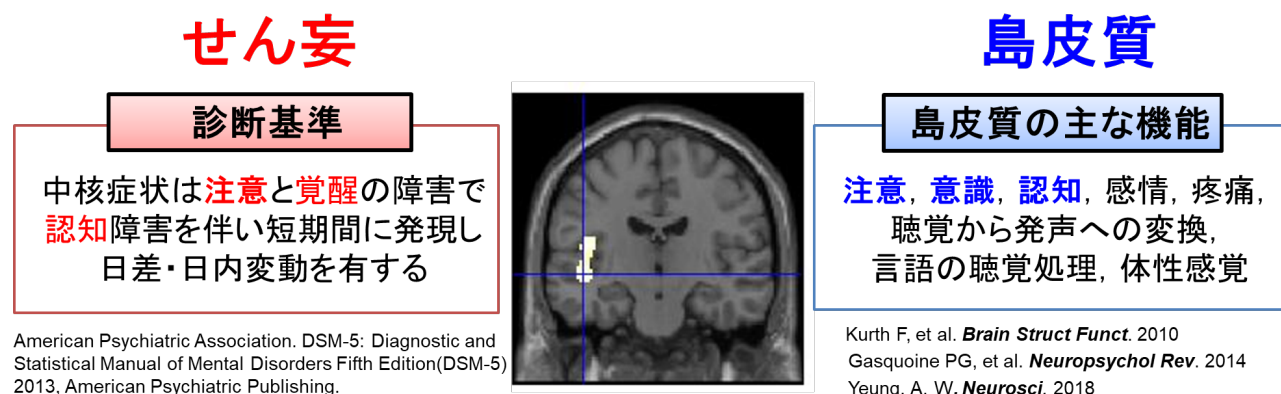


図70.せん妄の症状と島皮質の機能

図は、せん妄の診断基準ならびに島皮質の機能を対比したものである。

せん妄はDSM-5の診断基準³¹において、中核症状は注意障害および意識(覚醒)障害とされている。そして、認知機能障害を伴い、いずれの症状も短期間の内に発現し、日差・日内変動を有する病態とされている。一方で、島皮質前部では、注意、意識、感情、疼痛、ネガティブな感情、島皮質中部は、聴覚から発声への変換、島皮質後部は、言語の聴覚処理や体性感覚との関連性が示されている。⁷³⁻⁷⁶ これらは、CAM-ICU⁶¹⁻⁶²やDSM-5³¹で評価している機能であり、せん妄の中核症状と一致し、島皮質とせん妄の関連性を示唆するものと考えられる。

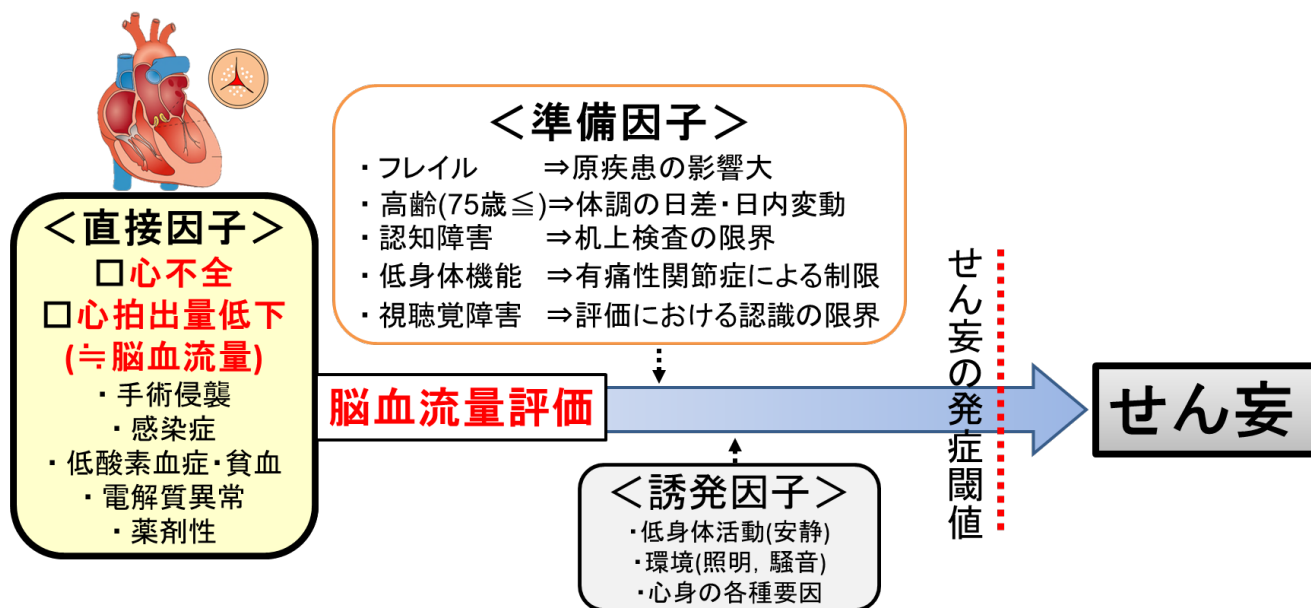


図71. フレイル指標に脳血流量を追加することでせん妄の検出力が向上した根拠

従来指標に脳血流量評価を追加することで、せん妄の検出力が上がった根拠として、せん妄発症における3大因子の内、準備因子(従来因子)に直接因子(ASの病態)を加えることによって、TAVI後せん妄をより鋭敏に検出する可能性について示している。

図72.

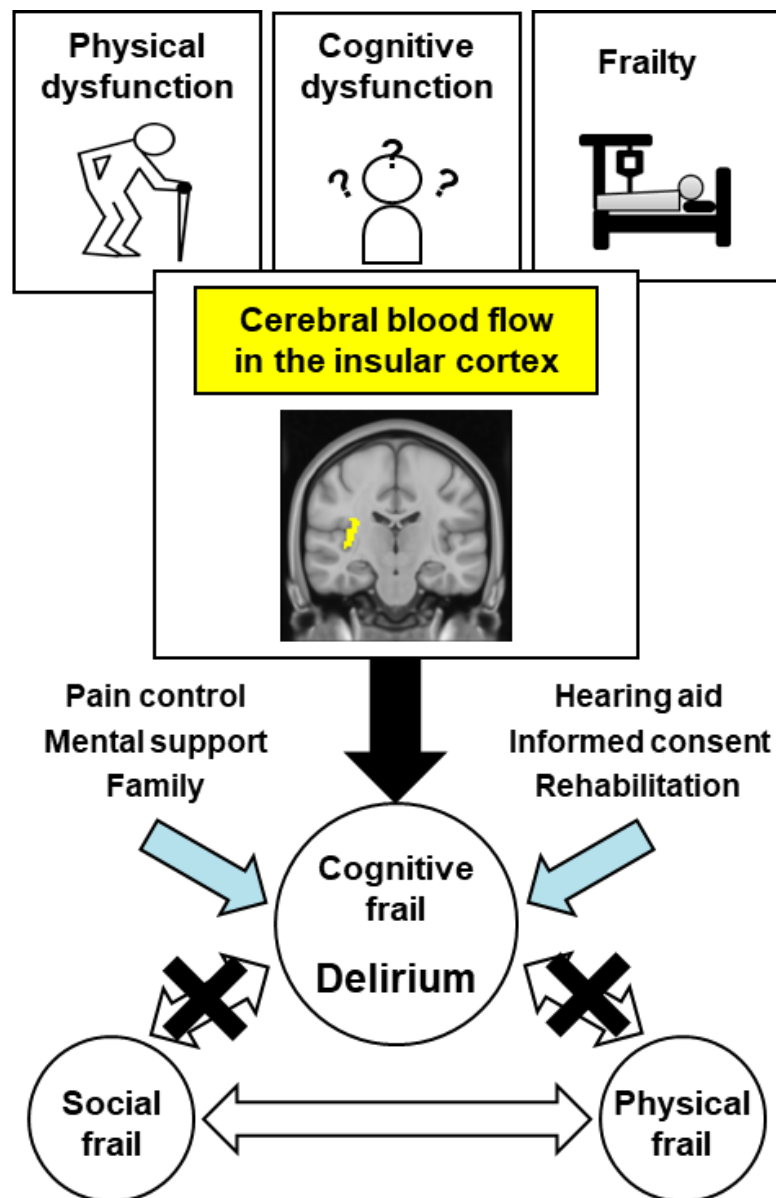


図72. 実臨床における新たな予測因子の位置づけ

従来指標の限界により、評価が困難であった患者群において、脳灌流SPECTが、TAVI後せん妄を補完的に評価し得る有益な方法になりうる本研究の可能性についてまとめた。