

平成26年度 博士論文

心臓血管手術患者の周手術期における  
ストレスバイオマーカーと主観的反応および認知機能の関係

高知県立大学大学院  
看護学研究科  
学籍番号 12G001

井上 正隆

# 心臓血管手術患者の周手術期における ストレスバイオマーカーと主観的反応および認知機能の関係

井上 正隆

## 論文要旨

心臓血管手術患者の周手術期における

ストレスバイオマーカーと主観的反応および認知機能の関係

井上 正隆

本研究では、心臓血管手術を受ける患者を対象とし、ストレスによる身体反応の指標として周手術期におけるバイオマーカー群の測定を行い、その変動を明らかにし、ストレスによる主観的反応の指標として患者の疼痛および倦怠感を VAS 法を用いた質問紙にて測定し、さらにせん妄尺度によるせん妄および認知力の評価を行うことで、周術期にある患者の看護における身体的かつ心理的側面からの看護ケアの示唆を得ることを目的に研究を行った。

35 名から研究協力を得、術前日、術前、術直後、術後 2~3 時間後、術後 1 日目から 5 日目の各測定ポイントで唾液を採取し、唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度を測定した。また、術後 2~3 時間後から術後 5 日目の各測定ポイントで VAS を用いて疼痛と倦怠感の主観的評価データを収集し、ICDSC を用いてせん妄と認知力の低下の有無を測定した。

結果、唾液中 CgA 濃度およびコルチゾールは、術後に急激に上昇し、術後 2 日目に術前日値まで低下した。VAS スコアを用いた主観的反応については、術後 1 日目の疼痛と術後 2 日目の倦怠感、術後 4 日目の疼痛と術後 5 日目の倦怠感に有意な相関を認め、先行した疼痛が後発する倦怠感の原因になることが示唆された。

唾液中ストレスバイオマーカーと主観的反応の関係性は、唾液中 CgA 濃度と疼痛および倦怠感 VAS スコアでは、CgA が先行して上昇し、後発して患者が知覚する疼痛や倦怠感が出現する現象を認めた。一方、唾液中コルチゾール濃度は、疼痛、倦怠感ともに VAS スコアとの有意な相関を認めなかった。

認知機能については、ICDSC を用いてせん妄の発症を判別し、発生率は 11.4%であった。また術後 5 日目までの期間中にサブスケール陽性を示した症例数は、51.4%であり、認知機能の低下を認めた。認知機能低下と CgA 濃度の平均値の差を比較したところ、術前日、術後 2 日目、3 日目、4 日目に有意な差を認めた。対して、コルチゾールでは有意な差を認めなかった。術前日の唾液中 CgA 濃度が術後認知機能低下の予測に使用できるかを検証すると、ROC 曲線面積 0.76 ( $p=0.03$ 、95%CI : 0.55-0.99) で、感度は 0.857、特異性は 0.750 の有意な曲線が得られ、カットオフ値の CgA 濃度は、7.89pmol/ml であった。本研究結果を基に術後認知機能低下を予測するためのアセスメント指標に活用できると考える。

## Abstract

Relationship among stress biomarkers, subjective patient responses and cognitive functions in the perioperative patients undergoing cardiovascular surgery.

Masataka F. Inoue

**Objective:** In order to provide the best possible critical care nursing, it is important to clarify and assess the stress conditions in the perioperative patients. We studied the stress conditions of the perioperative patients undergoing cardiovascular surgery by measuring stress biomarkers in saliva, subjective patient responses and cognitive functions.

**Materials and Methods:** We collected the data from 35 patients who underwent the cardiovascular surgery including coronary artery bypass graft, cardiac valve replacement and blood vessel prosthesis implantation in Chikamori Hospital from November, 2013 to June, 2014. All patients were 60 years of age or older and the surgery was performed under general anesthesia. The patients for emergency surgery were excluded. Saliva samples for the measurement of stress biomarkers were collected using Salivette, a swab made of cotton wool, at the timing of one day before operation, just before operation, immediately after operation, at postoperative days 1, 2, 3, 4, and 5. Except for operation day, saliva samples were collected at 5 p.m. The concentrations of chromogranin A (CgA) and cortisol in saliva were determined by enzyme immune assay. At the same timing of saliva collection, the data for subjective patient responses and cognitive functions were collected. Subjective patient responses, including sense of pain and sense of malaise, were determined by using visual analog scale (VAS). Cognitive functions were measured by using Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).

**Results:** Both CgA and cortisol increased dramatically after the operation. The increment returned to the basal levels on postoperative day 2. Preceding increment level of CgA but not cortisol correlated with following high VAS score of pain sensation. Incidences of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction determined by ICDSC were 11.4% and 51.4%, respectively. High CgA but not cortisol level on the day before operation correlated with postoperative delirium or postoperative cognitive dysfunction. Salivary level of CgA on the day before operation could predict the incidence of postoperative cognitive dysfunction. The area under

receiver operating characteristic curve for CgA in predicting postoperative cognitive dysfunction was 0.76 ( $p=0.03$ , 95% CI: 0.55-0.99). The sensitivity and the specificity of CgA in predicting postoperative cognitive dysfunction were 0.857 and 0.750, respectively. The cutoff value of basal salivary CgA level was 7.89pmol/ml.

Discussion: Salivary CgA and cortisol displayed different kinetics. Recent evidences suggest that salivary CgA reflects mental stress rather than physical one. Our observations provide the evidence that patients undergoing cardiovascular surgery are exposed to mental stress. It is noteworthy that high level of salivary CgA on the day before operation correlated with the incidence of delirium or postoperative cognitive dysfunction.

Conclusion: Thus we found that high salivary CgA level could predict postoperative delirium or postoperative cognitive dysfunction, indicating the possible application of CgA in critical care nursing.

## 目次

I. 研究の背景 .....	1
II. 研究の目的 .....	3
III. 研究の意義 .....	3
IV. 文献検討 .....	4
1. 文献検討の進め方 .....	4
2. 文献検討における用語の使用と前提 .....	4
3. 看護学及び医学におけるストレスという概念の検討 .....	4
1) 分析の目的 .....	4
2) ストレスに関するさまざまな用法 .....	4
3) Selyeの学説 .....	5
4) 侵襲の定義 .....	5
5) ストレスと侵襲の関係 .....	6
6) 先行要件と結果 .....	7
7) まとめ .....	7
4. ストレスが関連するとされるせん妄、及びせん妄のアセスメント .....	7
1) せん妄の定義 .....	7
2) せん妄の3タイプ .....	8
3) せん妄の要因 .....	8
4) せん妄と他のoutcome指標の関係 .....	8
5) せん妄スケールの種類 .....	8
6) NEECHAM .....	9
7) ICDSC .....	9
8) CAM-ICU .....	10
9) せん妄尺度の有用性の検討 .....	10
5. ストレスに対する生理学的反応 .....	10
1) ストレスによる防衛反応と行動抑制反応 .....	10
2) ストレスによる内分泌反応 .....	11
6. 唾液および唾液中ストレスマーカーとストレスに対する反応 .....	12
1) 唾液腺とその導管の解剖学的部位 .....	12
2) 唾液の生産 .....	12
3) リンパ腺の唾液の特質 .....	12
4) HPA axisとSAM axisの反応による唾液中ストレスマーカーの変化 .....	13
7. 周手術期の唾液中ストレスバイオマーカーに関する先行研究 .....	14

V. 用語の定義 .....	16
1. 手術関連ストレス .....	16
2. 生理的反応 .....	16
3. 心理的反応 .....	16
4. せん妄 .....	16
VI. 研究の枠組み .....	17
VII. リサーチクエスチョン .....	17
VIII. 研究方法 .....	18
1. 研究デザイン .....	18
2. 研究協力施設基準およびデータ収集場所 .....	18
3. 研究対象 .....	18
1) 包含基準 .....	18
2) 除外基準 .....	18
3) 必要研究対象者数の算定基準 .....	18
4. データ収集期間 .....	19
5. データ収集方法 .....	19
1) 収集データ .....	19
6. データ分析方法 .....	20
1) 唾液中ストレスバイオマーカー .....	20
2) 統計法 .....	20
IX. 倫理的配慮 .....	22
1. 自由意志の尊重 .....	22
2. 本人の意志表示ができない状況での権利擁護 .....	22
3. 個人情報保護 .....	22
4. 倫理審査委員会の受審 .....	23
X. 結果 .....	24
1. 研究協力者の概要 .....	24
2. 唾液中バイオマーカーのデータクレンジング .....	25
3. 唾液中バイオマーカーの周術期変動 .....	26
1) CgA .....	26
2) コルチゾール .....	30
4. VASスコア .....	34
1) 疼痛VASスコア .....	34
2) 倦怠感VASスコア .....	37
3) 疼痛VASスコアと倦怠感VASスコアの関係 .....	39
5. 認知機能の基礎統計 .....	40

6. 唾液中CgA濃度とコルチゾール濃度の相関 .....	40
7. 唾液中ストレスバイオマーカーと患者背景情報および手術情報との関係 .....	41
1) 唾液中CgA濃度と患者背景情報および手術情報の関係 .....	41
2) 唾液中コルチゾール濃度と患者背景情報および手術情報の関係 .....	42
8. ストレスバイオマーカーとVASスコアの関係 .....	43
1) CgAと疼痛VASスコアの関係 .....	43
2) CgAと倦怠感VASスコアの関係 .....	44
3) コルチゾールと疼痛VASスコアの関係 .....	44
4) コルチゾールと倦怠感VASスコアの関係 .....	45
9. 唾液中ストレスバイオマーカーと認知機能の関連 .....	45
1) CgAと認知機能の関係 .....	45
2) コルチゾールと認知機能の関係 .....	46
10. 患者背景情報および手術情報と認知機能の関係 .....	47
11. 術前CgA濃度による術後の認知障害の予測 .....	49
XI. 考察 .....	52
1. 心臓血管手術患者の周手術期におけるストレスバイオマーカー群の変動の考察 ...	52
1) ストレスバイオマーカー群の変動 .....	52
2. ストレスバイオマーカー群の変動と主観的反応および認知機能の関係性の考察 ...	55
1) 主観的反応の周術期変動 .....	55
2) ストレスバイオマーカー群の変動と主観的反応の関係性 .....	57
3) 唾液中ストレスバイオマーカーの変動と認知機能の関係 .....	59
3. ストレスバイオマーカー群の変動を用いた看護アセスメント指標への示唆 .....	64
XII 研究の限界 .....	66
XIII 結論 .....	67



## 図表目次

表

Table1.	各測定ポイントの検体数	24
Table2.	研究協力者の概要	25
Table3.	唾液中 CgA 濃度の術前値とその後の値の相関分析	29
Table4.	唾液中コルチゾール濃度の術前値とその後の値の相関分析	33
Table5.	疼痛 VAS スコアの測定ポイント間の関係性	36
Table6.	倦怠感 VAS スコアの測定ポイント間の関係性	39
Table7.	疼痛 VAS スコアと倦怠感 VAS スコアの相関分析	40
Table8.	ICDSC 下位スコア該当人数とせん妄発症人数	41
Table9.	唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度の相関	41
Table10.	唾液中 CgA 濃度と患者背景情報および手術情報の関係	41
Table11.	唾液中 CgA 濃度の男女差	42
Table12.	唾液中コルチゾール濃度と患者背景情報および手術情報の関係	42
Table13.	唾液中コルチゾール濃度の男女差	43
Table14.	唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの相関関係	43
Table15.	唾液中 CgA 濃度と倦怠感 VAS スコアの相関関係	44
Table16.	唾液中コルチゾール濃度と疼痛 VAS スコアの相関関係	44
Table17.	唾液中コルチゾール濃度と倦怠感 VAS スコアの相関関係	45
Table18.	ICDSC 下位項目の判定による CgA 平均値の差	46
Table19.	ICDSC によるせん妄判定による CgA 平均値の差	46
Table20.	ICDSC 下位項目の判定によるコルチゾール平均値の差	47
Table21.	ICDSC によるせん妄判定によるコルチゾール平均値の差	47
Table22.	ICDSC 下位項目の判定による患者背景および手術内容の差	48
Table23.	ICDSC によるせん妄判定による患者背景および手術内容の差	48
Table24.	術前 CgA 濃度を用いた術後 5 日までの ICDSC の下位スコア判定の予測の ROC 曲線下面積	49
Table25.	Youden Index によるカットオフ値の算出	50
Table26.	手術時間と麻酔時間の相関関係	51
Table27.	カットオフ値を用いた ICDSC 下位スコア該当予測の検証	51

図

Figure1.	研究の枠組み	17
Figure2.	ICU 退室に必要な日数	25
Figure3.	唾液中 CgA 濃度の周術期変動	27
Figure4.	唾液中 CgA 濃度平均の周術期変動	27
Figure5.	唾液中 CgA 濃度の各測定ポイントと術前日の比較	28
Figure6.	唾液中 CgA 濃度分布の周術期変動(標準偏差)	29
Figure7.	唾液中コルチゾール濃度の周術期変動	30
Figure8.	唾液中コルチゾール濃度平均の周術期変動	31
Figure9.	唾液中コルチゾール濃度の各測定ポイントと術前日の比較	32
Figure10.	唾液中コルチゾール濃度分布の周術期変動(標準偏差)	33
Figure11.	疼痛 VAS スコア平均値の周術期変動	34
Figure12.	疼痛 VAS スコア標準偏差の周術期変動	35
Figure13.	疼痛 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較	36
Figure14.	倦怠感 VAS スコア平均値の周術期変動	37
Figure15.	倦怠感 VAS スコア標準偏差の周術期変動	38
Figure16.	倦怠感 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較	38
Figure17.	術前 CgA 濃度を用いた術後 5 日までの ICDSC の下位スコア判定の予測 ROC 曲線	49
Figure18.	VAS スコアの各測定ポイントによる相関係数の最大値比較	56

## I. 研究の背景

手術を受ける患者は、心理的および身体的ストレスに直面しているため、看護師は心理的および身体的両面から患者を看護することが求められている。

心理的ストレスについては、不安、危機などの概念とともに看護学分野における研究が多数なされてきた。岡本（岡本，2010）は、1983年から2009年に行われた手術患者の心理に関する国内の看護研究の動向をまとめ、「患者の心理に配慮した看護援助に視点をあてた研究が多かった」としており、研究者らが手術を体験する患者の心理の解明のみならず、実際の援助に結び付けようとする意識が伺える。

また、実際の臨床看護現場でも、周術期患者の不安を軽減する目的で手術室看護師の術前訪問や患者とのコミュニケーションの工夫など、日常的に多数の取り組みがなされている。術前訪問を例にとると、研究分野でも国内で160件弱の研究論文が既に発表されている。一方、ランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）等を用いて客観的に効果の検証を行っている研究としては、世界的にみてもRosenら（Rosen, 2013）が行ったがん患者に対する血管ポート留置術に関する研究があるのみである。倫理的な課題を克服した上での研究デザインが必要であるため、臨床研究を実施するのが難しい分野ではあるが、全身麻酔下の手術における患者の心理に配慮した看護援助の効果について十分な検証がなされていないのが現状である。

この研究分野の一般化が進まない理由として、既述のような倫理的な課題に加え、研究デザイン上の課題があると考えられる。効果検証を目的とした研究では、何らかの方法で効果を測定する必要がある、介入の前後や介入の有無で測定値（もしくは検出可能な現象）が変化することを示すことが望ましい。先に挙げた手術室看護師が術前訪問を行った例では、看護師の訪問により術直前の不安が低下することや術後の不安、術前不安が起因するであろうせん妄やその後の心的外傷後ストレス障害（PTSD）発症の有無などを客観的な方法で測定することが必須となる。

客観的な測定法の課題に対して、信頼性と妥当性が検証された顕在性不安尺度（MAS）や状態特性不安尺度（STAI）を用いた術前の患者の不安を評価する研究（松下，2005）（山田，2001）（有馬，2006）や術前患者の不安の程度と情報要求の程度を評価するためのスケールとしてアムステルダム術前不安と情報基準（APAIS）（Moerman, 1998）が作成され、これらの尺度を用いた術前訪問の効果検証がなされている（斎藤，2005）（神野，2008）。さらに手術前の不安に特化したスケール開発の試み（竹下，2010）もなされている。しかしながら、これらの研究はいずれも質問紙法を用いた研究であるため、研究協力者の社会的望ましさに誘導される研究結果のゆがみが避けられず、質問紙法とは別の客観的指標の使用が望ましい。また、ストレスを個人が認知しているかどうかによって質問紙への解答に差異が生じることも考えられ、不安などのストレスにより引き起こされる身体的変化に注目した研究が必要である。

さらに、質問紙への回答は、研究者が研究協力者と十分にコミュニケーションが図れる

状況でなければ得られない。周手術期では、治療による鎮静や疾患による昏睡など研究協力者の意識低下があるため、コミュニケーションを図れない状況がしばしばみられる。そのため、研究協力者の意識に依存しない方法が必要である。

一方、術前不安とその後に発症するせん妄や PTSD 発症などとの因果関係に視点を移すと、せん妄は複数の要因が複合的に関係して起こるとされ、その誘発要因として不安などの心理的ストレスが挙げられている (Lipowski, 1984)。付加的な要因としては、疾患そのもの、使用薬物、全身状態、物理的環境などがあるとされ (Lipowski, 1984)、複数の要因が関連することにより、術前不安と術後せん妄との因果関係を認めにくい状況もある。また、うつ病および PTSD とカテコラミンをはじめとしたホルモンの関係は、既に報告されている (Bremner, 1999) (秋山, 2006)。術前訪問による不安の軽減と術後せん妄の因果関係を解明するためには、疾患や物理的要因を考慮するとともに、内分泌系物質にも注意を払うべきである。

心理面に関する当該分野の研究は既述のようになされてきたが、心理的变化と身体的変化を関連付けた研究は、十分に発展しているとは言い難い。日本学術会議における「高度実践看護師制度の確立に向けて」(南ら, 2011) では、複雑高度化する医療現場の課題に対する諸外国の動向として「看護師がキュアに、より踏み込んだ役割を果たすことによって患者の健康回復に貢献しており、キュアとケアの融合を高度な知識と技術を持って具現化する Advanced Practice Nurse が医療チームの一員として複雑化する医療ニーズに対応している」とされ、日本の看護師も現状よりも疾患や治療分野の知識と技術を習得し、治療とケアの融合を図る必要性があると述べられている。本提言の実現には、看護師教育課程の充実および法整備とともに、看護学においても治療、疾患および身体的分野に関する学問的基盤の拡充が必要である。さらに、治療、疾患および身体に関する知識の拡充に加えて、患者の心理的側面と身体的変化とを融合することに主眼をおいた研究が必要である。

そこでこれらの課題を達成するために我々が注目したのが、心理的影響により変化する身体変化を示すバイオマーカー群の測定である。バイオマーカー群の詳細については、後述するが、代表的なコルチゾールを用いた研究に関して、「コルチゾール」と「ストレス」をキーワードにして医中誌で検索すると 1,051 件の研究がなされている。最も古い原著論文は 1983 年に分娩様式別の分娩時母体血、臍帯動脈血および臍帯静脈血中のコルチゾール値の比較を行い、母体に加わるストレスとコルチゾール値の動態を明らかにしている (河野, 1983)。現在の研究の動向としては、健康時のバイオマーカーの測定から徐々に病態での測定に移りつつある現状にあるが、周手術期における研究は極めて少ない。本研究では、ストレスに関連したバイオマーカーを唾液中から測定することを計画している。唾液を用いた測定は非侵襲的な方法であるため、検体採取に伴う苦痛により生じるストレスを考慮する必要がない。ストレス反応をバイオマーカー群を測定することによって評価しようとする本研究では有用な手段と考えられる。

今回の研究では、心臓血管手術を受ける患者を対象として、周手術期におけるバイオマ

一カ一群の測定を行い、その変動を明らかにするとともに、VAS 法を用いた質問紙による患者の疼痛および倦怠感の測定、せん妄尺度によるせん妄の評価を行い、ストレスに関連したバイオマーカーとせん妄状態との関係性を明らかにする。

## Ⅱ．研究の目的

本研究では、心臓血管手術を受ける患者を対象とし、ストレスによる身体反応の指標として周手術期におけるバイオマーカー群の測定を行い、その変動を明らかにする。また、ストレスによる主観的反応の指標として患者の疼痛および倦怠感を VAS 法を用いた質問紙にて測定し、さらにせん妄尺度によるせん妄および認知力の評価を行う。この結果を基に、周術期にある患者の看護における身体的かつ主観的側面からの看護ケアの示唆を得る。

## Ⅲ．研究の意義

本研究は、クリティカルケア看護学分野とくに周術期看護の研究分野および臨床分野において、以下のような意義が挙げられる。

- ・ 質問紙法が持つ研究協力者の社会的望ましさに誘導される研究結果のゆがみを避けて、周手術期におけるストレス反応の経時的变化を明らかにすることができる。
- ・ 治療による鎮静や疾患による昏睡など意識が無く、コミュニケーションを図れない状況下でのストレス反応を明らかにすることができる。
- ・ うつ病や PTSD 関連があるとされている内分泌系の周手術期における変化を直接的に解明することができる。

また、看護学の発展に関しては、以下のような意義が挙げられる。

- ・ 心理的知見と身体的知見を融合することを目標に心理的な変化を身体的指標で説明することへの一助となる。
- ・ ストレスや不安などに対する看護ケアの効果測定研究に応用可能な基礎的研究となる。

また本研究の目的である、心臓血管外科分野でのストレスに関連した唾液中のバイオマーカー群の周手術期における動態を明らかにすること、周手術期におけるストレスによる認知変化と生理的反応の関係性を明らかにすることは、世界的にも例が無く、研究上の独創性を有している。

## IV. 文献検討

### 1. 文献検討の進め方

ここでは、①看護学及び医学におけるストレスという概念の検討、②ストレスが関連するとされるせん妄、及びせん妄のアセスメントに関する知識の整理、および③ストレスに対する生理学的な反応とストレスに関連するバイオマーカーに関する先行研究の整理について順に述べる。

### 2. 文献検討における用語の使用と前提

ストレスは後述のように抽象的な概念であり、また研究分野以外の日常生活の中でも広く使用されている用語である。正確にはストレッサーと表現すべき場合が散見されるが、特に生体内でのストレスの原因となるものとそれに対する生体反応ではストレッサーという用語が使用されていない現状を考慮し、ストレッサーの説明以外ではストレッサーという用語は用いない。

### 3. 看護学及び医学におけるストレスという概念の検討

#### 1) 分析の目的

ストレスは、さまざまな場面で使用され、医療、教育、心理、工学などの各学問領域以外でも一般社会で広く用いられている。しかしながら、その使用法はさまざまで、同一の定義を用いるのは、混乱をまねく。特にクリティカルケア医学、看護分野では、各職種が注目する分野によりストレスの定義が異なり、またストレスと生体侵襲が持つ概念定義があいまいな状況にある。ここでは、クリティカルケア分野で用いられる「ストレス」の概念分析を行い、特に生体侵襲との差異を明らかにする。

#### 2) ストレスに関するさまざまな用法

辞書的なストレスの一般的な定義では、広辞苑から引用すると、医学用語としての使用では、「種々の外部刺激が負担として働くとき、心身に生ずる機能変化。ストレスの原因となる要素（ストレッサー）は寒暑・騒音・化学物質など物理化学的なもの、飢餓・感染・過労・睡眠不足など生物学的なもの、精神緊張・不安・恐怖・興奮など社会的なものなど多様である。」と説明されている。さらに、「俗に、精神的緊張をいう。ストレスがたまる。」という例が紹介されている。

また、生物学辞典でのストレスの定義は、以下の2つの定義がなされている。

- ①広く生物の個体あるいは群れにおいて、多少とも圧迫・傷害的な外力によっておこされる歪的状态。植物では乾燥ストレスなど、動物では捕食などによるストレス。
- ②動物体に有害な作用因によりひき起される非特異的・生物学的緊張、すなわちひずみ

(stress)のかかった状態。

### 3) Selye の学説

次に、ストレスを最初に定義した Selye の学説を整理する (Selye, 1946)。Selye によるストレス反応の定義は、「環境から刺激負荷 (要求) によって引き起こされる下垂体-副腎皮質ホルモン系を中心とした非特異的な生物学的反応」である。またこの一連の反応は、生体が新しい条件に適応させるための反応であり、以下の 3 つの段階に分けられる。

①警戒反応期：ストレッサーに対する身体の防衛機能が作動し、刺激がどのようなものであっても、生体防衛のために画一的に一連の反応を起こす。この警戒応答期は、さらにストレッサーに対する適応機能が発現する以前の段階で、体温下降、低血圧、低血糖などのショック症状が出現し、数分から 1 日程度持続した後に反ショック相に移行するショック相と、体温上昇、血圧、血糖の上昇、副腎皮質の肥大や胸腺、リンパ組織の萎縮が起こるとされる反ショック相に分けられる。

②抵抗期：ストレッサーに対し、生体の適応ができている状態を指す。持続するストレスに対しては抵抗力が形成されているが、それ以外のストレッサーに対しては抵抗力が顕著に低下する時期でもある。一次的なストレッサーに対して適応エネルギーを動員した結果、他のストレッサーに対してはエネルギーを動員できず、抵抗力が低下していく時期である。

③疲弊期：ストレッサーが長期間生体に働いた結果、生体の適応エネルギーが限界に達し、体重減少、副腎の萎縮、胃潰瘍などを併発し、死に至る。

他方 Selye によるとストレスは、我々の身体にとって害になることも多いが、逆に環境への抵抗力や身体の適応能力を高めることも多いとしている。Selye は「ストレスには量的に過剰なストレス【over-stress, hyperstress】と過少なストレス【understress, hypostress】があり、質的にも有益なストレス【good stress, eustress】と有害なストレス【bad stress, distress】がある」としている。Selye は、その後の研究実験結果を基に生体が非特異的な刺激に直面すると、その刺激の種類に無関係な一連の個体防衛反応が現れること、これには下垂体前葉-副腎皮質系が主な役割を演ずるとしている。局所的な場合は、局所適応症候群 (local adaptation syndrome, LAS) と言い、全身的な場合は、全身適応症候群 (general adaptation syndrome, GAS) と区別している。

Selye 以降の研究の動向としては、Lazarus はストレスを個人の資源を超え、心身の健康を脅かすものとして評価された人間と環境とのある特定な関係と定義し (Lazarus, 1966)、Holmes と Rahe は、日常生活上の様々な変化【Life events】に再適応するために必要な努力と定義し、生理学的反応ではなく、心理社会的側面から論じている (Holmes, 1967)。

### 4) 侵襲の定義

生理学的な側面では、ストレスを侵襲という用語で表現していることが多い。小川によると、純粋な侵襲の定義は、「生体の内部環境を乱す可能性のある外部からの刺激」であり、

外部からの刺激として手術、けが、病気、検査などに伴う痛み、発熱、出血、中毒などであるとしている（小川，1998）。

侵襲とは生体内の恒常性を乱す事象全般を指す医学用語であり、「病気」「怪我」だけでなく「手術」「医療処置」のような、「生体を傷つけること」すべてを網羅する用語である。

Selye の内分泌系の生体反応と侵襲による生体反応は、免疫学的にはサイトカインに対する反応である。サイトカインは Selye の時代よりもあとに発見されたものであるが、侵襲により壊死に陥った細胞が免疫、炎症反応によって警告物質を出し、これによって白血球が誘引される。白血球は強力な警告物質であるサイトカインを放出する。サイトカインは、さらに免疫反応を誘発し、組織を破壊する。現在サイトカインに関する研究は活発に行われ、多臓器不全や急性呼吸器頻拍症などとの関連が指摘され、抗サイトカイン抗体を用いた治療法が検討されている。

## 5) ストレスと侵襲の関係

Selye の定義を中心に考えると、侵襲はストレスの中に包含されると考えられる。Selye の述べるストレッサーは、「ストレッサーに対する身体の防衛機能が作動し」のような文脈で使用されているので、ストレッサーが侵襲に対応すると考えられる。

Selye は「ストレスが無い場合でも生体の恒常性に歪みを生じさせる」という文脈でストレスという用語を用いているが、このような文脈では侵襲という用語は使用されない。侵襲はあくまでも生体に害をもたらすものであり、侵襲がない場合では生体は反応しないものであり、差異がある。この場合、侵襲は Seley による distress に近いものと捉えることができる。

しかしながらクリティカルケア分野では、ストレスが無い状況が生体の恒常性に歪みを生じさせる文脈で使用されることは少ない。この意味合いでは、侵襲とストレッサーは、同じ意味合いで使用されているとも言える。

心理社会的な側面で考察すると、Selye に始まり、Lazarus、Holmes と Rahe の定義では、ストレッサーは心理社会的要素を含んでいるが、侵襲は疾患や人為的な手術操作などの医療処置を指し、身体的要素に限局したものであり、心理社会的要素は含んでいない。既に述べた distress は、苦悩として捉えられることが多く、心理的側面を含まない侵襲との差異がある。また、これと付随して侵襲にはコーピングに関する意味合いは持たない。

さらに、ストレスと認知について考えてみると、Lazarus と Folkman は、ストレスに対する人の認知について述べているが、侵襲による生体の反応には個人差がある。ストレスは本人の意識に関係なく必ず生じるものであり、本人の認知と関係が無いとも言える。クリティカルケア分野でもこの違いは、同じ文脈で使用され、特に心理的なストレッサーや疼痛に関しては、個人の認知が大きく関与する。



## 6) 先行要件と結果

既述の内容を基にストレスの先行要件と結果を以下のようにまとめる。

### 先行要件

- ・恐怖などの心理的ストレスを認知していること。
- ・身体に手術操作をはじめとした侵襲が加わること。
- ・疼痛や倦怠感を感じる。
- ・安静臥床を強いられることや慣れない非日常的な環境に苦痛を感じる。

### 結果

- ・脳下垂体、副腎皮質・髄質ホルモンが多量に分泌される。
- ・疲労感を感じる。認知機能の低下を示す。

## 7) まとめ

上記のようにストレスと生体侵襲は、類似する概念であり、クリティカルケア分野では同義語のように使用される感があるが、本研究では手術に関連した心理的、身体的影響を取り扱うので、侵襲に心理的側面が含まれていないことに注目し、ストレスという用語を使用する。また、既述のようにストレスは、個人の成長を促す側面も持つとされ、生体に害となるストレスのみの場合は、ディストレスや生体ストレスと表現すべきであるが、現在、生理学分野ではストレスとして表現されている現状を考慮し、ストレスに統一して説明を行う。

さらに本研究の目的と社会的意義は、ストレスに対する身体的な反応を観察することに重点が置かれるので、個人が暴露されるストレスの強度とストレス認知に関する議論は行わない。また本研究で取り扱うのは、個人が認知したストレスに対する心理的变化と身体的反応であり、認知の有無に関わりなく身体的反応がある場合は、身体的なストレス反応として議論を進める。

## 4. ストレスが関連するとされるせん妄、及びせん妄のアセスメント

### 1) せん妄の定義

せん妄は、複数の症状を伴う症候群である。DSM-IV-TR では、以下のように定義されている。

#### DSM-IV-TR によるせん妄の定義

- (1)注意を集中し、維持し、転導する能力の低下を伴う意識の障害がある。
- (2)認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに進行し、確定され、または進行中の痴呆ではうまく説明されない知覚障害の出現。
- (3)短期間（通常、数時間から数日）のうちに出現し、1 日のうちで変動する傾向がある。
- (4)病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果

により引き起こされている。

## 2) せん妄の3タイプ

- (1)低活動型 (hypoactive delirium)：うつ状態、無関心、傾眠傾向を示す。
- (2)過活動型 (hyperactive delirium)：過活動、不眠を示す。
- (3)混合型 (mixed)：上記の両者が混在する。

## 3) せん妄の要因

せん妄は、以下のような複数の因子が複雑に関連して発症する。

- (1)準備因子（素因子）：高齢、既往歴など。
- (2)直接因子（気質因子）：手術や薬物の治療、低酸素、感染など
- (3)誘発因子（促進因子）：不慣れな環境、疼痛、睡眠不良など

(2)には、鎮痛剤、抗炎症剤、神経系に作用する薬剤、循環器系に作用する薬剤などの薬剤の影響を示す研究が多数ある。(2)には、電解質異常、外傷などの影響も示唆されている。クリティカルケア分野（医学モデル）の研究では、上記(1)、(2)に関する研究が主流になっている。

## 4) せん妄と他の outcome 指標の関係

在院日数や死亡率、退院後の QOL を含む患者の予後と関連している。

人工呼吸管理中の患者を対象にした検討では、せん妄を起こした患者は生存患者で 14.5 % に対し、死亡患者では 35 % と高値を示す。

せん妄の罹患は、死亡の独立因子であることが示されている。

人工呼吸を非実施の患者においても、ICU でのせん妄発症は在院日数増加の独立因子であるとされている。

## 5) せん妄スケールの種類

せん妄症状のスケールは、認知機能を面接や質問で直接測定する質問形式と、主に行動観察を通して認知機能を間接的に測定する観察形式とに分類できる。

### (1) 質問形式

- ①改訂長谷川式簡易知的機能簡易スケール(ⅢDS-R)
- ②Mini-Mental Status Exam (MMSE)
- ③Modified MMSE (3MS)の日本語版

上記の方法に含まれる計算や記憶を確かめるような質問の繰り返しは術後患者への負担は大きく、また自尊心を傷つける可能性を考慮する必要がある。

### (2) 観察形式

①SOAD スコア

②Delirium Rating Scale (DRS)の日本語版 日本語版せん妄評価尺度

③The NEECHAM Confusion Scale (NCS) 日本語版 NEECHAM 混乱/錯乱状態スケール J-NCS

④CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)

⑤ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

これらは、研究者の主観的判断がある程度必要となる。観察形式の測定尺度は看護者向けに開発されたものが多く、日常の看護を通して患者の微細な変化を把握できるようになっている特徴を有する。

## 6) NEECHAM

### (1) 概要

日本語版 NEECHAM は、患者-看護師間の通常のケア中で行われる言語的・非言語的コミュニケーションと酸素飽和度を含むバイタルサインによってせん妄の重症度を測定する。

これらは術後や ICU などの急性期の場面では、せん妄のアセスメントにかかわりなく看護師が行っている行為であり、測定時における患者への負担は殆ど無い。せん妄の重症度だけでなく、予測や早期発見にも優れていると評価されている（松田，2008）。

### (2) 特徴

NEECHAM は、今までのアセスメントスケールには無い生理学的指標(バイタルサイン、酸素飽和度、排尿状態)が入っていることが画期的であるとされている。

### (3) スケールの構成

スケールは、認知・情報処理、行動、生理学的コントロールから構成されている。中・軽度のせん妄を捉えることができるとされている。

### (4) 欠点

NEECHAM は、行動観察を主体とするため、対象者の認知機能を間接的に測定するという限界がある。使用に関しては評価者の事前の訓練を必要とし、観察者による評価得点の違いや解釈の違いを生じる可能性を持っている。

信頼性・妥当性は非常に高いことが示されている（松田，2008）。

## 7) ICDSC

### (1) 概要

ICDSC はアメリカ精神医学会が作成した標準的な診断基準である DSM-IV を参考に作成され、8 項目からなるチェックリストになっている。これらは患者の協力を必要とせず、客観的な患者の状態や行動から評価が可能であり、信頼性と妥当性が検証されている（Bremner，2001）。

### (2) 特徴

ICDSC は、現在発症しているせん妄を判定するのではなく、8 時間あるいは 24 時間の状況に基づいてせん妄を判定する。また、項目が少なく、利便性が高いと言える。

さらに、実際の患者からの直接的な評価以外に記録を基にした評価が行える特徴がある。

ICDSC は、下記の 8 項目によって評価される。

1. 意識レベルの変化、2. 注意力欠如、3. 失見当識、4. 幻覚、妄想、精神障害、5. 精神運動的な興奮あるいは遅滞、6. 不適切な会話あるいは情緒、7. 睡眠／覚醒サイクルの障害、8. 症状の変動

## 8) CAM-ICU

### (1) 概要

CAM-ICU は、クリティカルケア領域で最もせん妄を正確に評価できるスケールとされる (Ely, 2001a) (Ely, 2001b)。評価項目に患者に協力してもらう必要がある項目を含んでいる。臨床では、1～2 分程度で評価が可能であるとされている (西村, 2011) (古賀, 2011)。

CAM-ICU は、以下の質問項目から構成されている。

1. 急性発症または変動性の経過
  - A. 基準線からの精神状態の急性変化の根拠があるか？
  - B. (異常な) 行動が過去 24 時間の間に変動したか？
2. 注意力欠如
3. 無秩序な思考
4. 意識レベルの変化

## 9) せん妄尺度の有用性の検討

NEECHAM は、一般病棟での使用を想定されたスケールであるので、ここでは、ICDSC と CAM-ICU の比較を行う。両スケールの有用性を検討した研究は、2 件報告されており、ともに ICU での研究である。Van らは、126 人の患者を対象にし、ICDSC と CAM-ICU の両方を用いてせん妄の予測アセスメントを行う研究を行い、両スケールともに感度が高いとしているが、CAM-ICU の方が特異性に優れているとしている (Van , 2009)。Tomasi らも同様に 162 人の患者に調査を実施し、同様の結果を得ている (Tomasi, 2012)。

このため、CAM-ICU が現時点では、クリティカルケアでのせん妄スケールとして有用であると言えるが、ICDSC も同等の感度を有し手軽であるため、臨床では両スケールが混在して使用されている。

## 5. ストレスに対する生理学的反応

### 1) ストレスによる防衛反応と行動抑制反応

Canon は、人を含み動物が、ストレッサーに暴露されると、防御反応と受動的ストレス

反応を示すことを示し、防御反応と行動抑制反応は、それぞれ以下のような生体の反応を辿ると説明している。

#### (1) 防御反応

この反応では、ストレッサーとの格闘に備える生体反応である。神経系の状態は、交感神経優位となる。生体の各臓器の反応としては、心拍増加、血圧上昇、骨格筋血流の増大、消化器運動及び血流の減少、瞳孔散大、呼吸促進、血糖上昇などが出現する。また、視床下部、脳下垂体、青斑核が亢進を示す。

#### (2) 行動抑制反応

この反応は、捕食者に発見されないように動かず、危険が回避されるのを待つ行動である。これは、すくみ行動やフリーズングとも表現される。神経系の状態は、副交感神経優位となる。生体内の反応としては、ACTH(脳下垂体)-副腎皮質系の亢進などが起きる。

### 2) ストレスによる内分泌反応

ストレスによる内分泌反応は、視床下部-脳下垂体-副腎 (HPA axis) と青斑核-交感神経 (SAM axis) の2つの反応に分けられる (Selye, 1946)。また、それぞれのホルモンは、外科的侵襲の程度により変化する (Chernow, 1987)。

#### (1) HPA axis

HPA とは、視床下部 (hypothalamus) -脳下垂体 (pituitary gland) -副腎 (adrenal gland) の各臓器の頭文字を取った略称である。

この反応系は、まず大脳辺縁系から刺激が視床下部に伝達され、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone, CRH) が分泌される。CRH を受けた脳下垂体では、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) が放出される。ACTH の刺激を受けて、副腎は、副腎皮質ホルモンであるコルチゾール (corticosteroid) を分泌する。なお、コルチゾールは副腎皮質で生成分泌されるホルモンの総称であり、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンに大きく分類されている。

糖質コルチコイドは、血圧上昇、糖新生の増加による血糖上昇、心収縮力の上昇、心拍出量の上昇、さらにはカテコールアミンの作用に対しては補助作用を示すなどの作用があり、ストレスに対する HPA axis の反応に関しては、糖質コルチゾールとそれに関連した物質の測定が有効である。

#### (2) SAM axis

SAM とは、Sympathetic-Adrenal-Medullary の頭文字を取った略称である。

青斑核 (Locus ceruleus) は、橋上部背側、第4脳室底の外側に位置しており、青斑核は、ストレスにより活性され、ノルエピネフリンを分泌する。ノルエピネフリンの分泌により、HPA が活性されるとともに、脳幹を経由して交感神経の活性を上げる。さらに副腎髄質を支配する交感神経が刺激されると、アドレナリンが血中に放出される。

アドレナリンは、ストレス反応の中核的役割を果たすホルモンであり、心拍数の増加、

血圧の上昇、血糖値の増加に作用する。このため、SAM axis の反応に関しては、アドレナリンとそれに関連した物質の測定が有効である。

また、ノルエピネフリンと PTSD の関係については、慢性的なストレス下にあった者は、その後のストレス暴露によってノルアドレナリンの分泌量が増加することから、ノルエピネフリンと PTSD のストレス反応との関連性が指摘されている（田中，2003）。

## 6. 唾液および唾液中ストレスマーカーとストレスに対する反応

### 1) 唾液腺とその導管の解剖学的部位

口腔内には、唾液の分泌を行う主な腺が3対存在し、大唾液腺と言われている。大唾液腺は、それぞれ耳下腺、顎下腺、舌下腺と呼ばれ、左右対称に口腔に位置している。

耳下腺は、上記の3つの唾液腺の中で最大のものであり、舌咽神経により分泌の支配を受ける。耳下腺本体は、外耳道の前下方に位置し、耳下腺管を経て上顎第二大臼歯に隣接する頬部付近で開口している。

顎下腺は、下顎骨と顎二腹筋前腹、後腹を頂点とする顎下三角に存在し、舌神経の支配を受ける漿液性優位の混合腺である。下顎腺の開口部は、舌下小丘に位置し、舌の付け根付近に存在する。

舌下腺は、口腔底の粘膜下で顎舌骨筋の上方、顎骨体の内面に接した位置に存在し、舌神経の支配を受ける、粘液性優位の混合腺である。開口部である舌下ヒダは、舌の付け根付近に存在している。

また、これら的大唾液腺とは別に数百の小唾液腺が唇縁、舌、口蓋、頬部に存在している。これらの小唾液腺は、大唾液腺と異なり、分枝管で大きい構造を形成していない特徴を持っている。

### 2) 唾液の生産

唾液は、血清由来と粘液由来のものがああり、2種類の分泌細胞で生産される。

腺房細胞は血漿から水、塩と種々の構成成分を輸入し、唾液の生成を行う。また、腺房細胞は唾液の生成に必要な巨大タンパクの合成のために血漿由来の物質を使用している。唾液腺は、腺房細胞以外に管状細胞があり、口腔に唾液を運ぶ役割とともにイオンの置換を行い、唾液成分の生成の役割を担っている。また、特定の管状細胞では、タンパク合成を担っているものがある。

### 3) リンパ腺の唾液の特質

個々の唾液腺は、血清由来物質と粘液細胞由来物質が異なった比率で構成した唾液を生産し、細胞が有する唾液腺管にもそれぞれ差異が存在する。

耳下腺は、主に漿液腺房で構成され、水分の多い性質を持つ。また、 $\alpha$ アミラーゼ、プ

ロリン、シスタチンを含む唾液を生成する特性を持つ。舌下腺は、主として粘液細胞で構成され、漿液細胞は少数である。生産される唾液は粘調度の高い糖タンパクであるムチンを多く含み、粘着性が強い。また、リゾチームを多く含む特性を持っている。顎下腺は、腺房細胞と管状細胞を持つ腺であり、漿液が多い特性を持つ。組成は、耳下腺よりも薄い濃度であるが、 $\alpha$ アミラーゼを含んでおり、一方シスタチンCを最も高濃度で有している。小唾液腺の大部分は粘液であり、舌下腺のそれに類似している唾液を作り出す特性を持つ。一方で、舌の後ろに位置するフォン・エブナー腺は消化酵素脂肪分解酵素に富んでいる血清生成物を分泌するなどの特徴を持つ。

#### 4) HPA axis と SAM axis の反応による唾液中ストレスマーカーの変化

これらの HPA axis と SAM axis の影響を受け、唾液中バイオマーカー量が変化する。HPA 系の変化に対応する唾液中のバイオマーカーは、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン、テストステロンなどがある。また、SAM axis の変化に対応する唾液中のバイオマーカーは、クロモグラニン A (CgA)、3-メトキシ-4-ハイドロキシフェニルグリコール、 $\alpha$ アミラーゼなどがあり、免疫系物質として分泌型免疫グロブリン A などがある。

##### (1)コルチゾール

コルチゾールは、副腎皮質から分泌される副腎皮質ホルモンの中で、糖質コルチコイドの一種である。化学式は、 $C_{21}H_{30}O_5$ であり、CAS (Chemical Abstracts Service) 登録番号は、50-23-7である。コルチゾール、コルチコステロン、コルチゾンの3種類ある糖質コルチコイドの中で、最も生体内量が多く、糖質コルチコイド活性の約95%を占める。

コルチゾールの作用は、炭水化物、脂肪およびタンパク代謝の制御、免疫抑制などがある。コルチゾールは日内変動を示し、一般的に朝は高く、午後になると低い値を示す (Schulz, 1998) (Lundberg, 2002)。近年の研究では朝起きてから1時間の間にコルチゾールが50~160パーセントの範囲で急激に上昇することが報告されている (Pruessner, 1997) (Clow, 2004)。コルチゾールおよびその誘導体はショックや炎症に対する治療薬として使用されている。

精神的ストレスに対しては、仕事に関するストレスに対して反応がある (Steptoe, 2000) とするものや性差があったともされている (Kunz-Ebrecht, 1998)。一方、Friesらは、心的外傷後ストレス障害患者では、コルチゾールが低くなるとも報告しており (Fries, 2005) (Rohleder, 2004)、ストレスの強度や暴露時期により分泌量が変化することも示唆される。

##### (2)クロモグラニン A(CgA)

CgA は、もともと副腎髄質のクロマフィン顆粒内から分離された酸性の糖タンパク質であり、ヒト CgA は439アミノ酸残基から構成されている。CgA は、内分泌・神経系に広く分布し、特に副腎髄質と下垂体において高濃度で検出される。

また、ストレスに関係するバイオマーカーとして注目すべきことは、CgA がカテコラミン類と共存し、共放出されることである。これにより、血中のカテコラミン類の分泌を反

映することから、交感神経-副腎系の活動を示す指標とすることができ、血中 CgA 免疫活性の測定が極めて重要になっている。

しかし、O'Connon は、交感神経末端と副腎髄質クロマフィン細胞の小胞内総タンパクに占める CgA の割合について、交感神経終末で  $0.16\% \pm 0.015\%$ 、副腎髄質クロマトグラフィン細胞で  $35.2\% \pm 1.4\%$  と交感神経終末の小胞内では CgA 量が総体的に少ないことを報告している (O'Connon, 1991)。これは唾液中 CgA 濃度が運動負荷に対し他の交感神経系指標とは異なる挙動を示すとしており、中根 (中根, 1999) も同様の報告をしている。このため、唾液中の CgA を用いて血中のカテコラミン濃度を推測することには疑問がある。

一方、CgA は顎下腺導管部に存在し、自律神経刺激により唾液中に放出されることが明らかになり、唾液 CgA は精神的ストレスの新しい指標として注目されている。また、CgA は、精神的ストレス負荷時には、コルチゾールよりも先行して上昇し、ストレス解除後には早期に減少する (中根, 1999) とも報告されている。

また、日内リズムによるクロモグラニン A 濃度の変化は、標準的な健康な被検者では、午後 11 時頃に最高値となり、午前 8 時頃に最低値を示すと報告されている。

## 7. 周手術期の唾液中ストレスバイオマーカーに関する先行研究

周手術期の唾液中ストレスバイオマーカー測定に関する重要と考えた 2 件の先行研究をレビューし、本研究での研究方法に活用した。研究の選定に際しては、PubMed で Stress、Biomarker、operative、cortisol、Chromogranin A を複数の組み合わせで検索を行った。適合した研究を読み、対照群を設定していた以下の 2 件の研究を抽出した。以下の 2 件は、cortisol をストレスバイオマーカーとして使用しているが、ChromograninA stress operative では該当する研究は無かった。

まず、Mello らが行った周手術期のストレスバイオマーカーに関する研究 (Mello, 2011) では、敗血症患者 27 人と 20 人の血行動態が安定した術後患者、コントロール群として 19 人の健康人の唾液中及び血清中のコルチゾールを比較した研究を行っている。採取のタイミングは敗血症患者では敗血症と診断された時、安定した術後患者は術後 1 日目の朝、コントロール群は午前 8 時に行っている。採取に際しては、クエン酸を含んだ綿棒を口腔内に留置し、唾液で飽和するか 20 分後に回収を行っている。唾液の採取量の平均は、 $400 \mu\text{l}$  で、分析に用いた市販の (EIA : enzyme immunometric assay) キットでの必要検体量は、 $25 \mu\text{l}$  であるので十分な量であると言える。結果、唾液中のコルチゾール濃度は、敗血症患者が  $7.0 \mu\text{g/dl}$ 、安定した術後患者が  $2.7 \mu\text{g/dl}$ 、コントロール群が  $0.5 \mu\text{g/dl}$  であり、統計的に有意な差を認めている。また、敗血症患者で  $7.2 \mu\text{g/dl}$  以上の患者の死亡率は、80% であったとしている。

次に Rasmussen らは、周手術期におけるコルチゾール濃度の変化と認知機能に関する研究を行っている (Rasmussen, 2005)。当研究は、ストレスバイオマーカーと認知機能の



関係をリサーチクエスションにする研究であり、本研究にとって重要な指標となる。

研究協力施設は、7カ国の10施設である。研究対象者は、60歳以上の男女で、全身麻酔もしくは局所麻酔で予定手術を受けた129人である。研究協力者の選定は、除外基準を中枢神経疾患の既往とし、血中のCO<sub>2</sub>濃度が正常な者の中から協力施設の麻酔科医によって選定された。コルチゾールの採取はサリベットを用いて行われ、研究協力者は2から5分間サリベットの綿棒を口腔内に留置し十分に綿棒に唾液を含ませるようにしている。採取のタイミングは、手術前日、術後1日目、術後1週間目、術後3カ月目の4点のそれぞれ午前7時と午後4時に採取された。検体の保管については、採取後4℃以下の状態で取りまとめ先に送られ、遠心分離機で唾液成分を抽出後、-20℃で分析まで凍結保管されている。コルチゾール量の分析は、市販のEIAキットを使用している。また、午前と午後の比率を算出し、am/pm比としている。

Newcomer らは、糖質コルチコイドと記憶力に関係があるとし (Newcomer, 1994)、McEwen らもストレスと認知障害に関係があると既にしており (McEwen, 1995) その後研究がなされている。この研究では、認知機能の測定については、術後認知機能障害 (Postoperative cognitive dysfunction POCD) の評価として記憶力と反応性のテストを行っている。POCD の評価に関しては、術前からの個人差を考慮し (Rasmussen, 2001) 術前得点を基準とし、術後1週間、術後3か月の値と比較している。

はじめに唾液採取のタイミングであるが、両研究ともコルチゾールの日内変動を考慮し、決められた時間に測定しており、日内変動によるデータのゆがみを考慮している。また、両研究とも術前との比較を行っている。これは、Michaud らがコルチゾールとストレスに関するメタ分析の結果として、コルチゾールの変化量によって慢性ストレスを予測することが可能であるが、変化量は研究協力者の個体差に依存している (Michaud, 2008) としていることから必要な方法であると言える。一方 Rasmussen らの研究では、コルチゾール分泌の日内変動の乱れに注目し、朝夕で測定を行っており、既述のように昼夜逆転が POCD を誘発していることを考慮すると注目すべき方法である。

次に、唾液採取方法については、両研究ともサリベット社製のスワブを用いている (サリベット法)。唾液の採取法は、サリベット法と口腔内の唾液をストローで容器に採取する Passive Drool 法 (以下 PD 法) がある (井澤, 2007)。サリベット法は口腔内の任意の位置に固定して行うので、特定部位の唾液腺に特化した採取が可能であるとされている。しかしながら、体位によっては、重力により他の唾液腺から分泌された唾液が混入することも容易に考えられる。CgA については、顎下腺から分泌されているという報告がある (Kanno, 1998) が、コルチゾールについては明らかではない。このため、PD 法を用い多くの唾液を採取することが得策であると考ええる。

両研究では、コルチゾールの測定を行っているが、本研究では、精神的ストレスへの反応が高いとされている CgA の測定を併せて予定している。両研究では、手術部位を限定しなかったが、本研究ではストレスへの心理的反応がより明確になるように手術部位を特定

する。

ストレスの心理的反応を唾液中ストレスバイオマーカーで測定したその他の研究では、Arai (Arai, 2008) が、手術を受ける子どもの母親を対象にし、子どもの動揺と母親の唾液中アミラーゼ濃度に関する研究を行っている。調査の結果、子どもの不安が強いと母親の唾液中アミラーゼ濃度が高いと結論付けている。一方、Gauter-Fleckenstein は、全身麻酔下で婦人科手術を受ける 52 人の患者を対象として主観的ストレスと客観的ストレス指標との関係を調査している (Gauter-Fleckenstein, 2007)。研究は、本人のストレス認知を STAI-X1 を用いて術前と術後で測定し、血行動態とコルチゾール濃度の比較を行っている。調査の結果、STAI-X1 とコルチゾールの変動には関連が無かったとしており、コルチゾールの測定のみでは、ストレスの心理的反応が十分に測定できないと考える。

## V. 用語の定義

### 1. 手術関連ストレス

手術を受けることなどへの不安などの心理的要素と手術による手術侵襲、治療及び治療環境などの身体的、物理的要素がストレッサーとなる心理的、身体的ストレス

### 2. 生理的反応

手術関連ストレスによって引き起こされる生体の生理的な反応。本研究では、唾液中のであるクロモグラニン A、コルチゾール、アミラーゼによって測定できるものとする。

### 3. 心理的反応

手術関連ストレスによって引き起こされる患者の心理的な反応。本研究では、主観的反応として疼痛、倦怠感を客観的反応としてせん妄の発症、睡眠状況によって測定できるものとする。

### 4. せん妄

DSM-IV-TR の定義を踏襲し、以下の特徴を有する症状とする。

- (1)注意を集中し、維持し、転導する能力の低下を伴う意識の障害がある。
- (2)認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに進行し、確定され、または進行中の痴呆ではうまく説明されない知覚障害の出現。
- (3)短期間（通常、数時間から数日）のうちに出現し、1 日のうちで変動する傾向がある。
- (4)病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果により引き起こされている。

せん妄は、ICDSC によって弁別する。また、ICDSC のサブスケールが陽性となることを認知力の低下として測定する。

## VI. 研究の枠組み

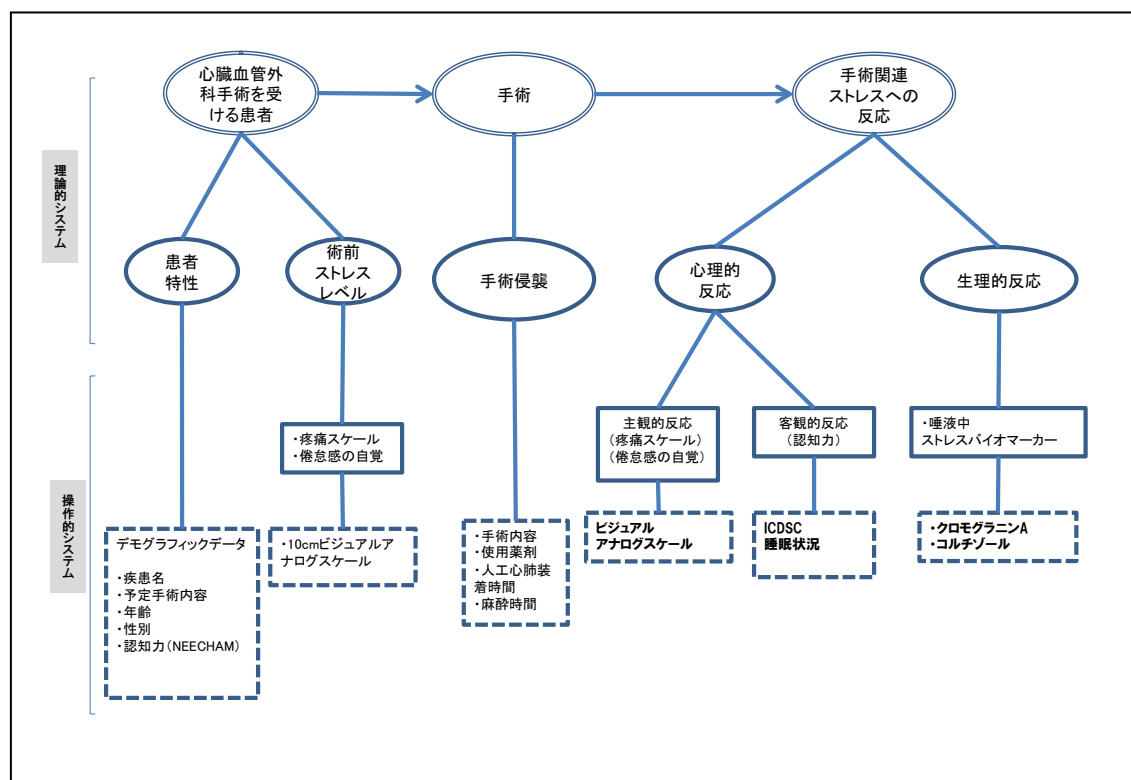


Figure1. 研究の枠組み

サブストラクションモデル (William L, 2000a) (William L, 2000b) を参考に研究の枠組みを作成した。心臓血管外科手術を受ける患者は、手術を受け、アウトカムとして手術関連ストレスへの反応に至る。それぞれの段階は、実線の円で表した抽象概念に分解される。各抽象概念を具体化したものを実線の四角、さらにそれぞれに対応した測定変数を破線四角で表現した。

## VII. リサーチクエスション

1. 心臓血管手術の周手術期におけるストレスバイオマーカー群の変動を明らかにする。
2. ストレスバイオマーカー群の変動と主観的反応、および認知機能の変化の関係性を明らかにする。
3. 特にストレスバイオマーカー群の変動とせん妄発症、認知力の変化の関係を明らかにする。

## VIII. 研究方法

### 1. 研究デザイン

前向きコホート研究

### 2. 研究協力施設基準およびデータ収集場所

研究協力施設は、執刀医による手術操作、治療内容、療養環境によるバイアスを避けるために単一施設で行った。施設は、以下の候補基準から選定した。

- ・年間 300 件程度の心臓血管外科手術を行っていること。
- ・年間 120 件程度の心臓手術を行っていること。
- ・高知市内近隣にあり、研究者がデータ収集に頻繁に通うことが可能であること。

データ収集は、上記に該当する病院の入院病棟（ICU、一般病棟）、手術室で行った。

### 3. 研究対象

#### 1) 包含基準

期間内に当該施設で CABG（coronary artery bypass graft）、弁置換術、大動脈人工血管置換術の予定手術を行う患者

#### 2) 除外基準

- ①60 歳未満の者。
- ②認知症の内服治療を受けている者。
- ③日常的なコミュニケーションが、言語で行えない者。
- ④緊急手術の者。
- ⑤手術前から人工透析による治療を定期的に行っている者。
- ⑥日常的に鎮痛目的で鎮痛剤を服用している者。
- ⑦日常的に向精神薬を服用している者（睡眠薬は含まない）。

#### 3) 必要研究対象者数の算定基準

ハインリッヒ・ハイネ大学デュッセルドルフ校の実験心理学研究所が開発した G\*power3 を使用し、以下の検定条件で必要対象者数を算出した。

Wilcoxon signed-rank test

effect size=0.5  $\alpha$  err prob=0.05 Power=0.95 N=47

相関

effect size=0.5  $\alpha$  err prob=0.05 Power=0.95 N=34

この結果統計学的には、少なくとも 30 件以上、データの安定化には 50 件程度必要である。

#### 4. データ収集期間

2013 年 11 月から 2014 年 6 月

#### 5. データ収集方法

##### 1) 収集データ

###### (1) 基礎情報

疾患名、手術内容、年齢、性別、術前血液ガスデータ (pH、 $\text{HCO}_3^-$ 、BE)、BUN、Cr  
呼吸器疾患の有無、 $\text{VO}_2\text{Max}$ 、%VC、 $\text{SPO}_2$

###### (2) 手術情報

手術内容、麻酔時間、麻酔薬の種類及び量、人工心肺使用時間、水分出納、術中血液ガスデータ (pH、 $\text{HCO}_3^-$ 、BE)、電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ )、輸血量

上記データは、手術後にカルテ上からデータ収集を行った。カルテからのデータ収集は、倫理的問題、情報漏えい防止の観点から協力施設職員に依頼して行った。

###### (3) 観察情報

認知反応 (、ICDSC、VAS疼痛スケール、VAS倦怠感スケール、睡眠状況) 生理的反応 (唾液中ストレスバイオマーカー群)、治療身体状況 (水分出納、血液ガスデータ (pH、 $\text{HCO}_3^-$ 、BE)、電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ )、麻酔薬使用量、カテコラミン薬使用量、血圧、 $\text{SPO}_2$  治療環境 (一般病棟もしくはICU)、活動制限 (リハビリ内容) を以下観察情報と称し、以下のタイミングでデータ収集を行った。

①手術前日 (主に同意の説明直後)

②手術当日の朝

③手術直後 (2~3 時間後)

④手術後 1 日目~5 日目

なお、カルテからデータ収集が必要な項目に関しては、既述と同じ手続きに基づき行った。また、唾液、ICDSC、VAS 疼痛スケール、VAS 倦怠感スケールに関しては、下記の手順を順守してデータ収集を行った。

###### (4) 唾液

###### ①事前準備

i) 唾液の採取は、毎日の決まった時間 (16-18 時頃) に行った。

ii) 飲食による唾液成分の変化を避けるため、飲食後 1 時間以上経過してから採取を行い、採取前に確認した。

iii) 可能であれば、30 分以内に穿刺を伴う採血、痰等の吸引など侵襲的治療や看護ケアが行われていない時に行った。

## ②採取方法

- (i) スワブ (Salimetrics 社製 Oral Swab) を舌下に挿入した。
- (ii) 2 分程度留置した。
- (iii) スワブを取り出し、容器 (Salimetrics 社製 Cryovial ポリプロピレン製チューブ) に格納した。

誤嚥の危険性のある場合などは、協力施設職員の判断によって採取を中断した。

挿管中の患者については、スワブ法により唾液の収集を行った。

## (5) ICDSC

協力施設職員に依頼して行った。

## (6) VAS 疼痛スケール、VAS 倦怠感スケール

スケールは、0 から 10 のリッカートスケールとした。疼痛と倦怠感に関する 2 項目のスケールが書かれた用紙を研究協力者に渡し、協力施設職員が「今の痛みは、0 から 10 のどの程度ですか」と聞き回答内容を用紙に記入した。なお、上記の質問が難しい場合もあるので、研究のオリエンテーション時に説明した。

## 6. データ分析方法

### 1) 唾液中ストレスバイオマーカー

収集した唾液検体は、採取後直ちに協力施設内の冷蔵庫で保管し、2 時間以内に大学に持ち帰り、-20℃以下で凍結保存した。

分析時は、冷凍保管していた採取スピッツを室温で 2 時間解凍し、3,000rpm で遠心分離を行い、上清をピペットで回収した。分離した検体を酵素免疫測定法 (EIA : enzyme immunometric assay) を用いた市販のキットを使用し、添付文書の手順に基づき分析した。CgA は、YK070 Human Chromogranin A EIA Kit (Yamaihara Institute Inc.)、コルチゾールは、Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit(Salimetrics)をそれぞれ使用した。両バイオマーカーともに Thermo Scientific 社製 Multiskan FC にて 490nm の吸光度を測定した。測定は、2 ウェルを用いて行い、その平均値を分析データとして用いた。研究協力者 10 人分の分析が終了した時点で平均値と標準偏差を算出し、測定された値が 3 標準偏差以上外れている場合は、再度分析を行い、測定に誤りが無いか確認した。

### 2) 統計法

記述統計を算出し、データ収集状況、基礎情報と併せてデータのクレンジングを行った。

次に、リサーチクエスチョンを基に、平均の差の検定、相関分析、ROC 曲線の分析を行った。統計分析には、IBM SPSS Statistics Version 19 を用いた。

## IX. 倫理的配慮

本研究は、生体物質である唾液を本来の治療行為に関係無く研究協力者より採取するので、介入研究にあたる。このため、本研究はヘルシンキ宣言とそれに基づく厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、下記のように研究計画を策定するとともに実施した。研究実施に際しては、高知県立大学看護研究倫理審査委員会、研究協力施設の倫理委員会を受審し、研究実施の許可を得た。

本研究が持つ研究実施上の大きな倫理的課題として、自由意志の尊重、本人の意志表示ができない状況での権利擁護と個人情報保護があり、以下のような措置を講じた。説明時には、別資料「お願いしたい内容と研究者からのお約束」を使用し、太文字の箇所を中心に説明を行った。

### 1. 自由意志の尊重

研究協力に関する同意確認のタイミングは、主治医等からの手術に関するインフォームド・コンセントが行われた後に、研究に関する説明を聴くかどうかの意向確認を主治医等により行い、意向がある患者に対して主治医等が退席した後に研究者から研究の目的及び内容に関しての説明を行い、研究参加の意志を確認した。

なお、協力施設から回収した検体は、連結不可能匿名化されているので、研究協力中止の申し出時期は、最終データ収集後1週間程度とした。

### 2. 本人の意志表示ができない状況での権利擁護

本研究では、術直後等に自己で意志表示ができない状況での検体採取が想定された。このため、この時期の研究協力者の意志を代理するものとして、家族等の手術のインフォームド・コンセント時に説明を受けた者を研究協力者代理人とした。また、研究協力者代理人による意志確認を行ってよいかを研究協力者本人に了解を得た。

研究参加後の途中中断は、研究協力者及び研究協力者代理人のどちらかの意志表示によって行うこととした。

### 3. 個人情報保護

本研究で使用するデータは、すべて匿名化した条件で収集した。研究協力者の取り違いを防止するために研究協力施設内で個人の特定が可能な照合票を作成した。本研究で使用するデータを研究協力施設外に持ち出す場合は、連結不可能匿名化した状態で持ち出す。また、各研究協力者に対するデータ収集が終了した時点で、研究協力施設内にある照合表を破棄した。



カルテのデータ活用に関しては、研究協力者と協力施設長にカルテ閲覧の許可を得、閲覧方法に関しては、協力施設長の意向を下に、協力施設職員立ち合い方式か、協力施設職員依頼方式かを決定し、協力施設職員依頼方式を採用した。

唾液サンプルは、院外に持ち出す前に連結不可能匿名化を行った。唾液サンプルは、サンプル採取時のスピッツから無記名の容器に移し、医療廃棄物として破棄した。

#### **4. 倫理審査委員会の受審**

本研究は、研究実施前に研究者が所属する研究機関および研究協力施設の研究倫理審査委員会の審査を受け、研究実施の承認を得た。

## X. 結果

### 1. 研究協力者の概要

研究対象候補者に研究の目的等を倫理的配慮に従い説明し、43 名から同意を得た。研究期間中に 8 名の研究協力者から途中中断の申し入れがありデータを破棄した。最終的に 35 名からデータ提供を得、すべてのデータを研究に使用した。

唾液検体は、合計 274 検体を採取した。CgA は 129 件、コルチゾールは 140 件の EIA 分析によるデータ化に成功した。各測定ポイントの検体数を Table1 に示した。

Table1. 各測定ポイントの検体数

	分析検体数									
	前日	術前	術後	術後 2 h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5	合計
CgA	29	4	7	6	13	14	18	21	17	129
コルチゾール	28	5	3	4	11	19	22	26	23	140

数字は検体数を示す

POD: Post operative day

Table2 に示すごとく患者の平均年齢は、 $74.54 \pm 8.83$  歳であった。性別は、男性 23 名、女性 12 名であった。手術対象となった疾患の内容は、弁置換術もしくは弁形成術 14 件、大動脈置換術 2 件、冠動脈バイパス移植術 (coronary artery bypass grafting、CABG) 13 件であった。複合手術は 5 件で、弁形成術と CABG が 4 件、大動脈置換術と CABG が 1 件であった。

心臓血管外科手術に関するリスクスコアである、Japan SCORE の平均は  $7.76 \pm 25.05$  であった。このスコアは、30 日手術死亡率を算出するものであり、研究協力者の 30 日手術死亡率の平均は、7.8%と解釈できる。また、同じく国際的に使用されている Euro SCORE は、 $4.82 \pm 12.09$  であった。

手術に関する必要時間は、平均麻酔時間が  $336.82 \pm 91.31$  分、平均手術時間が  $264.75 \pm 85.70$  分であった。また、心臓血管外科手術に特有な手術操作として人工心肺の使用は、31 件の手術であった。平均人工心肺装着時間は、 $122.99 \pm 41.82$  分であった。術中の水分出納は  $430.58 \pm 985.02$  ml であった。

一方、ICU 入室日数は、 $2.94 \pm 1.82$  日であり、ICU 退出に必要な生命表を Figure2 に示した。

Table2. 研究協力者の概要

	平均値	中央値	標準偏差	度数
年齢(歳)	74.54	77.00	8.84	35
NYHA	2.30	2.00	0.56	23
EF(%)	60.63	65.50	11.89	32
Japan Score	7.77	1.90	25.06	26
Euro Score	4.82	1.86	12.09	33
麻酔時間(分)	336.82	316.50	91.32	34
手術時間(分)	264.75	243.50	85.70	34
人工心肺装着時間(分)	122.99	116.00	41.82	31
心停止時間(分)	89.19	84.00	32.79	31
術中水分出納(ml)	430.58	245.00	985.03	32

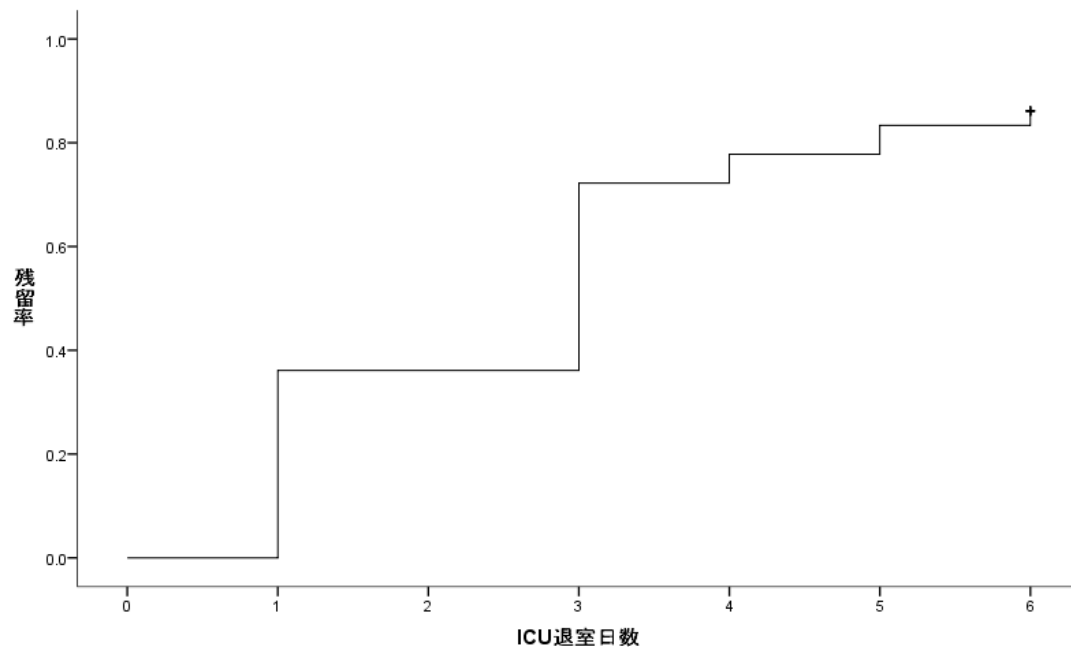


Figure2. ICU退室に必要な日数

## 2. 唾液中バイオマーカーのデータクレンジング

EIA キットを用い分析し、数値データ化した CgA 濃度とコルチゾール濃度の平均と標準

偏差を算出した。データクレンジングの基準を $\pm 3$ 標準偏差に設定し統計学的外れ値を算出した。各データと照合し、該当するデータを抽出した。その結果、CgAでは術直後に1件、術後3日目に1件、術後4日目に1件、コルチゾールでは、術前に1件、術後2日目に1件、術後2日目に1件をそれぞれ認めた。

しかし、両バイオマーカーの基準値および周手術期変動が明らかになっていないので、研究目的を鑑み、真の外れ値とはせず、すべてのデータを分析に用いた。

### 3. 唾液中バイオマーカーの周術期変動

#### 1) CgA

##### (1)唾液中 CgA 濃度の周術期変動

手術前日、術前（手術室で挿管直後）、術直後（手術室で抜管直後）、手術後2～3時間後、術後1日目～5日目に午後17時 $\pm$ 1時間の9ポイントで研究協力者から唾液をスワブ法により採取し、ESAキットでCgA濃度を測定したものをFigure3に表した。図は、x軸に各採取ポイントを示し、y軸にCgA濃度を示した。また、各測定ポイントの唾液中CgA濃度の平均値変動をFigure4に示した。

両図を読解すると、CgAの唾液中濃度は術後急激に上昇し、術後1日目から下降し、術後3日に術前と同程度の水準に戻る変化を示した。しかし、ケースによっては術後に再上昇を示すものもあった。

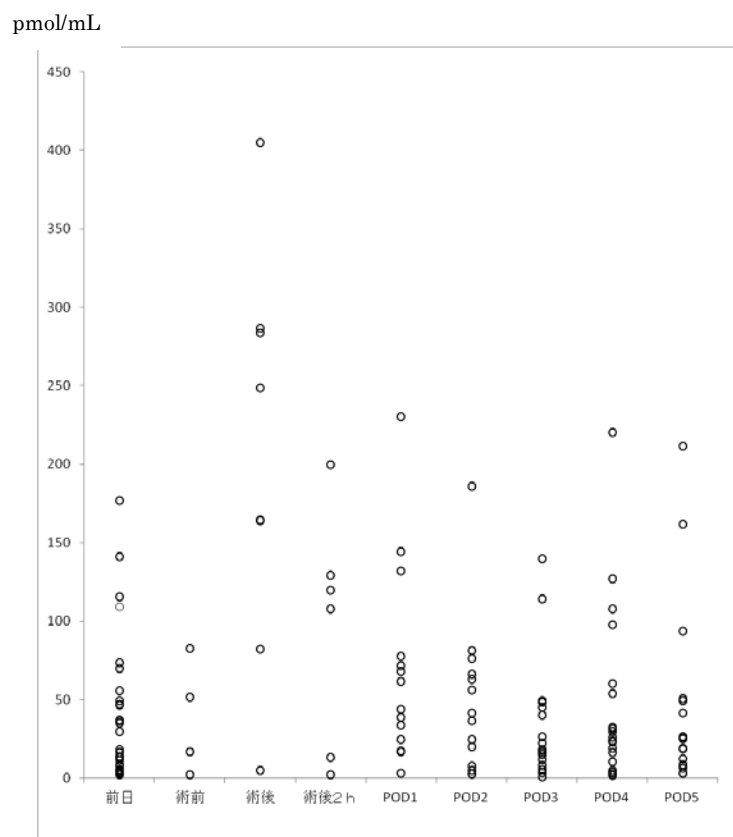


Figure3. 唾液中 CgA 濃度の周術期変動

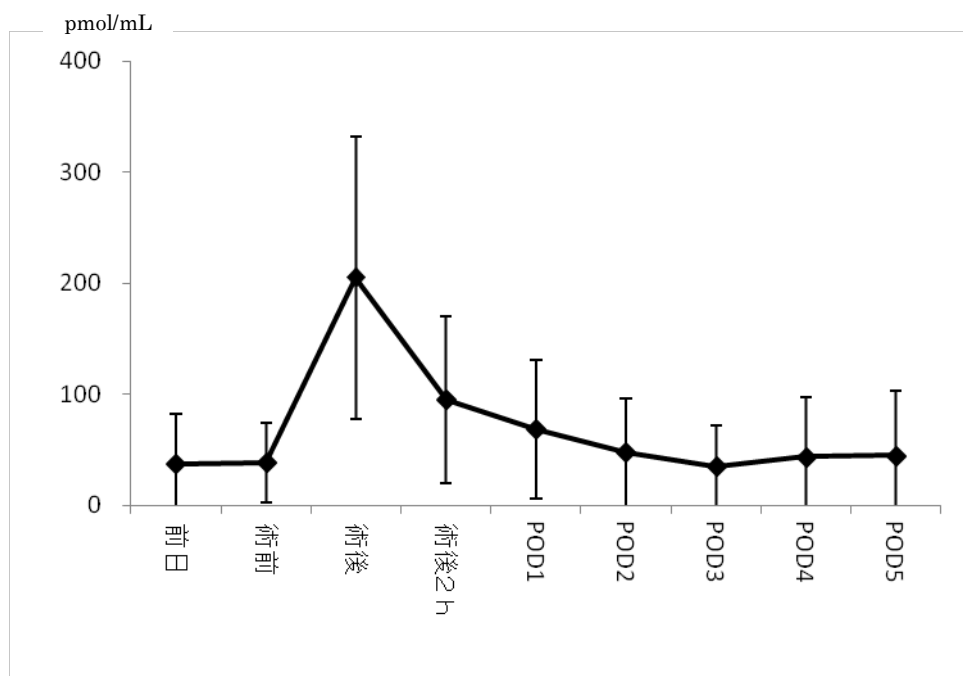
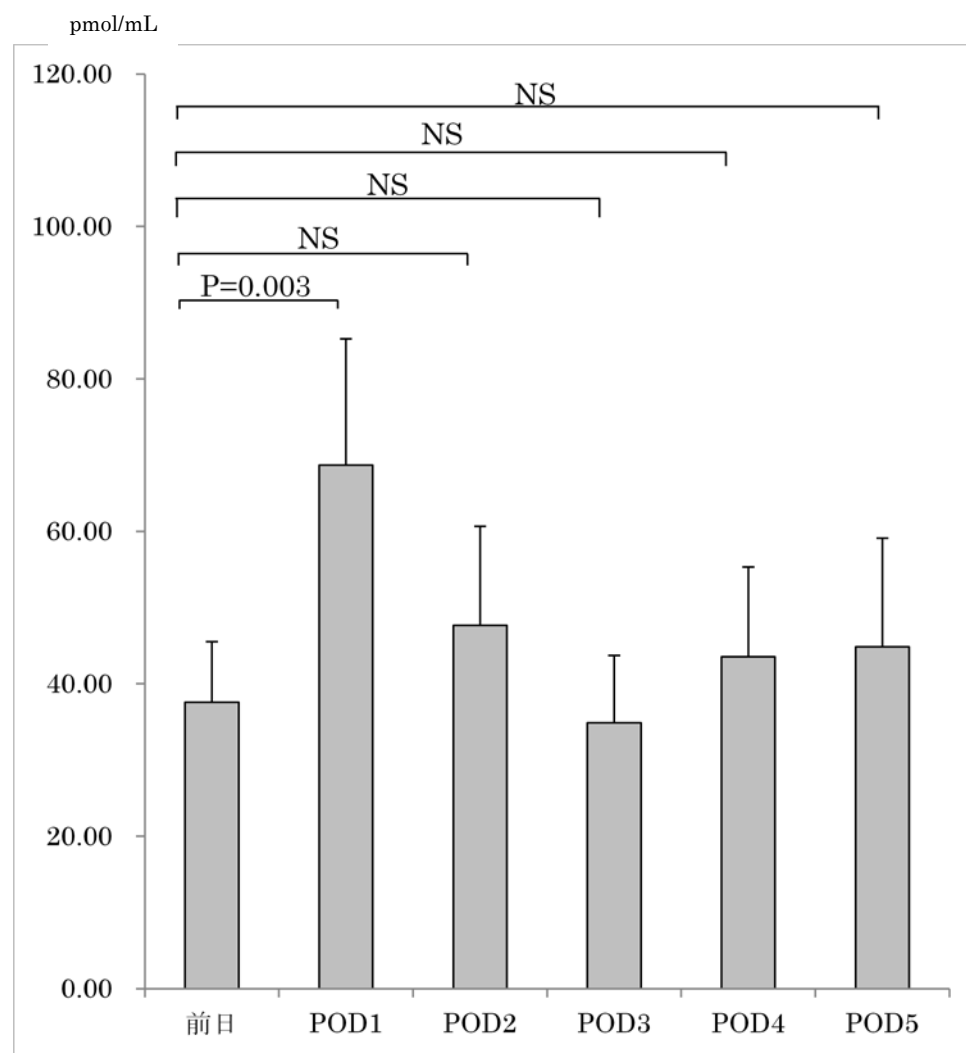


Figure4. 唾液中 CgA 濃度平均の周術期変動

次に、術後経過日数による CgA 濃度の変化を調べるために、術後 1 日目、術後 2 日目、術後 3 日目、術後 4 日目、術後 5 日目と術前日の間で Wilcoxon の符号付順位検定を行い比較した。対馬（対馬，2007）が説明する Bonferroni の不等式に基づく多重比較法に従い、この分析のみ検定を 5 回繰り返すので、有意水準を  $P < 0.01$  ( $0.05 \div 5$ ) とした。

術前日と術後 1 日目には、統計的に有意な差を認めた。一方、術後 2 日目以降には有意な差は無かった。この結果を Figure5 に示した。



Wilcoxon の符号付順位検定

NS: not significant

$P < 0.01$

Figure5. 唾液中 CgA 濃度の各測定ポイントと術前日の比較

## (2)唾液中 CgA 濃度分布の周術期変動

各測定ポイントで標準偏差を測定し、標準偏差の変動を Figure6 に示した。

唾液中 CgA 濃度の標準偏差は、術後急激に上昇し、術直後が最も標準偏差が大きかった。術後 1 日目から減少し、術後 3 日目にかけて緩やかに減少を続ける。その後術後 4 日目でさらに上昇し、術後 5 日目も 4 日目と同程度の値を示した。

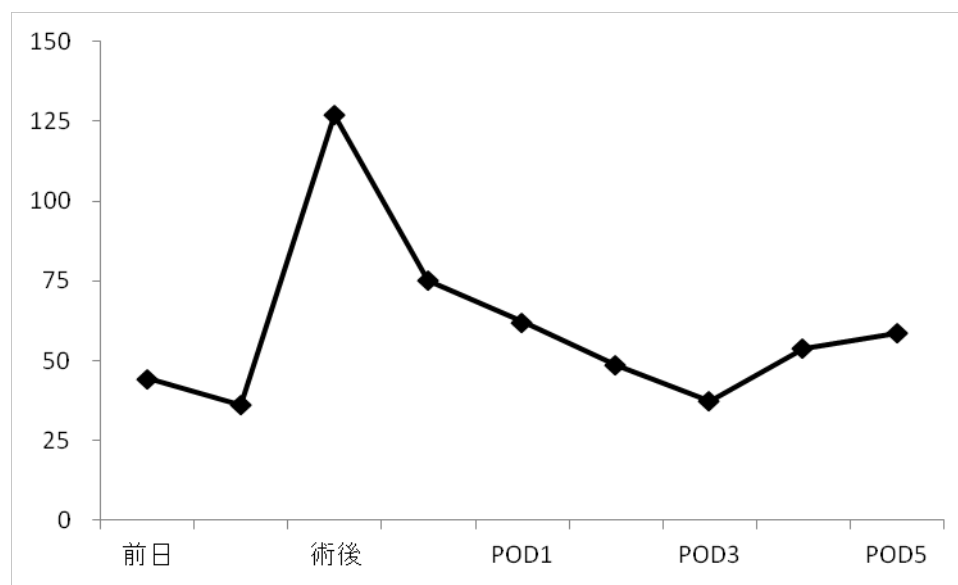


Figure6. 唾液中 CgA 濃度分布の周術期変動(標準偏差)

## (3)唾液中 CgA 濃度の術前値とその後の値の関係

唾液中 CgA 濃度の術前日値とその後測定ポイント値の関係を調べるために Spearman の相関分析を行い、Table3 に結果をまとめた。

Table3. 唾液中 CgA 濃度の術前値とその後の値の相関分析

CgA	術前	術後	術後 2 h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
前日	0.40	0.71 *	0.80	0.76 *	0.60 *	0.59 *	0.50 *	0.44

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

この結果、術前の CgA は、術直後、術後 1 日目、術後 2 日目、術後 3 日目、術後 5 日目に有意な相関を認めた。特に術直後値、術後 1 日目値と相関係数  $\rho$  が 0.70 以上の非常に高い相関を示した。相関係数の最高値は、術後 1 日目値の  $\rho=0.755$  であった。

## 2) コルチゾール

### (1) 唾液中コルチゾール濃度の周術期変動

CgA と同様に手術前日、術前（手術室で挿管直後）、術直後（手術室で抜管直後）、手術後 2～3 時間後、術後 1 日目～5 日目に午後 17 時±1 時間の 9 ポイントで研究協力者から唾液をスワブ法により採取し、ESA キットでコルチゾール濃度を測定したものを Figure7 に表した。図は、x 軸に各採取ポイントを示し、y 軸にコルチゾール濃度を示した。

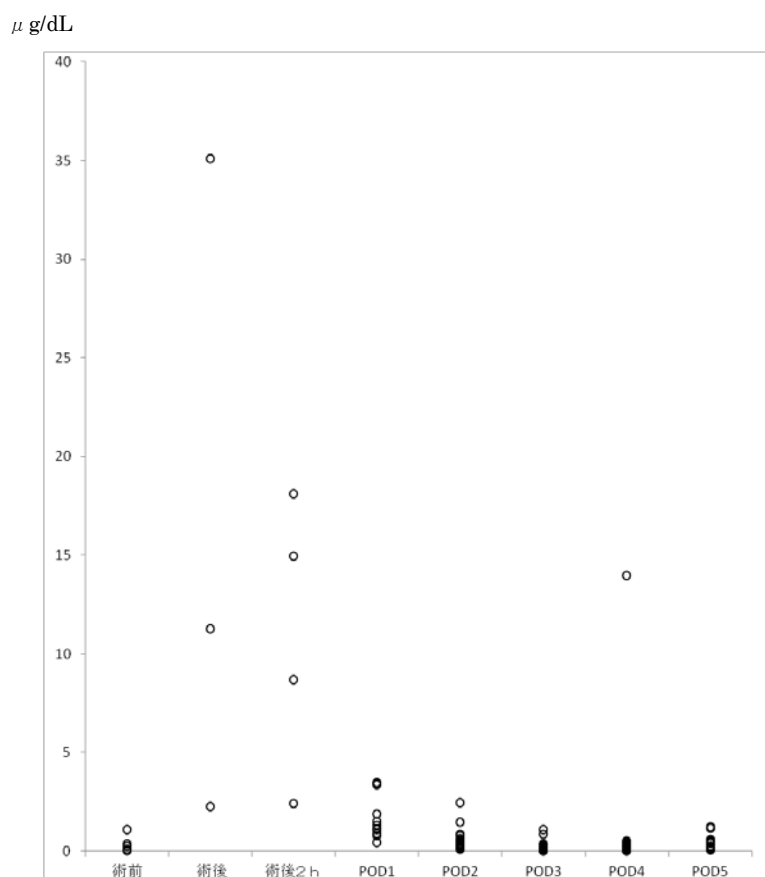


Figure. 7 唾液中コルチゾール濃度の周術期変動

また、各測定ポイントの唾液中コルチゾール濃度の平均値変動を Figure8 に示した。



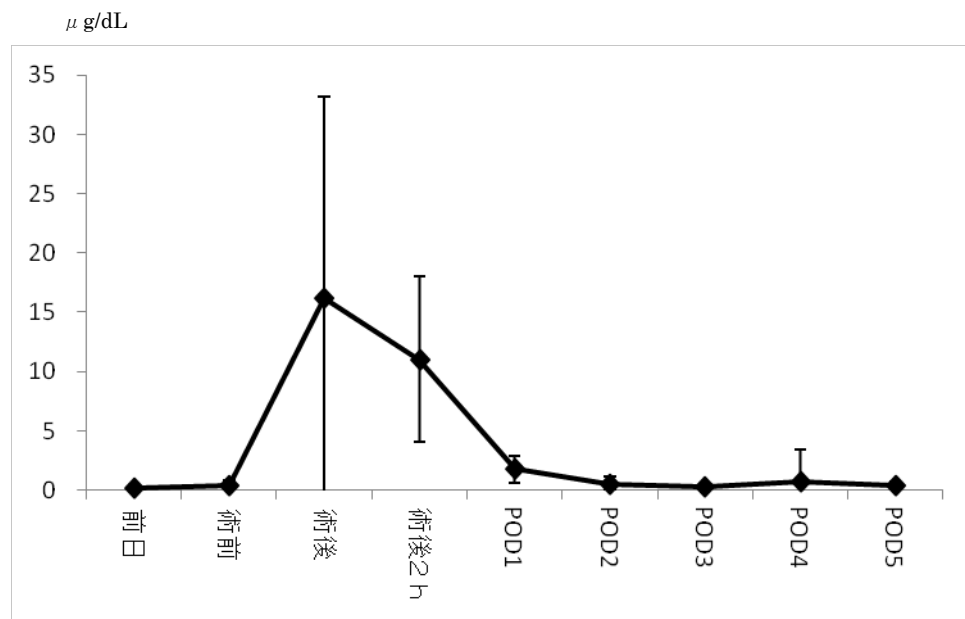
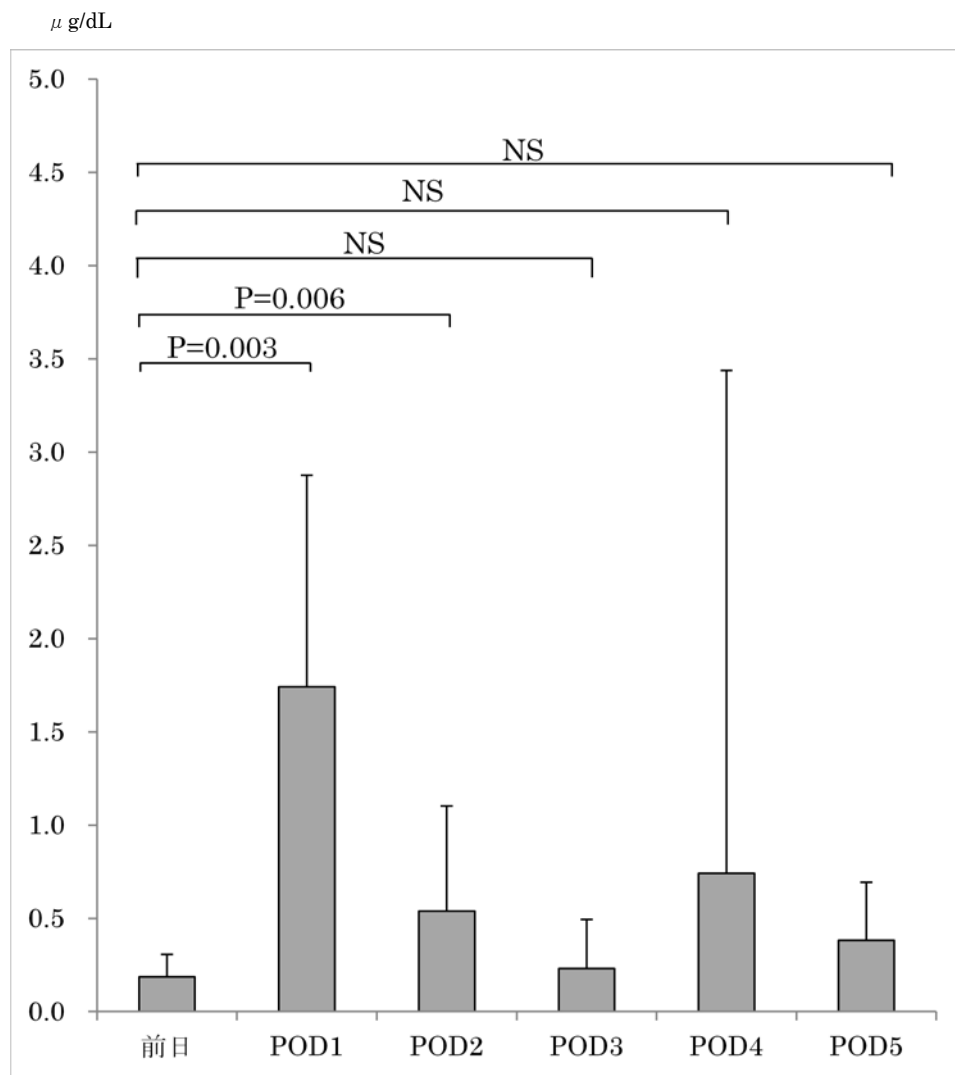


Figure8. 唾液中コルチゾール濃度平均の周術期変動

Figure7 および Figure8 より、コルチゾールの唾液中濃度も術後急激に上昇し、術後 1 日目から下降し、術後 3 日に術前と同水準に戻る変化を示した。この変化は、CgA と類似したものであった。また同様にケースによっては術後に再上昇を示すものもあった。

同様に術後経過日数によるコルチゾール濃度の変化を調べるために、術前日と術後 1 日目、術後 2 日目、術後 3 日目、術後 4 日目、術後 5 日目を Wilcoxon の符号付順位検定で比較した (Figure9)。既述のように検定を 6 回繰り返すので、有意水準を 0.01 ( $0.05 \div 5$ ) とした。



Wilcoxon の符号付順位検定

NS: not significant

P<0.01

Figure9. 唾液中コルチゾール濃度の各測定ポイントと術前日の比較

この結果、術前日と術後 1 日目、術後 2 日目には、統計的に有意な差を認めた。一方、術後 3 日目以降には有意な差は無かった

## (2)唾液中コルチゾール濃度分布の周術期変動

各測定ポイントで標準偏差を測定し、標準偏差の変動を Figure10 に示した。

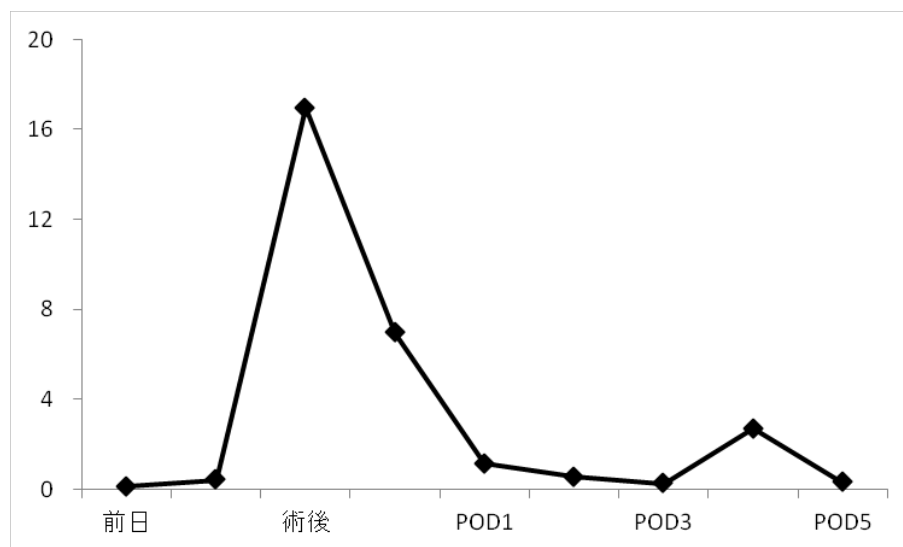


Figure10. 唾液中コルチゾール濃度分布の周術期変動(標準偏差)

コルチゾールの唾液中濃度の標準偏差は、術後急激に上昇し CgA の標準偏差変動と同様であるが、標準偏差の最高値は、術後 2～3 時間にピークを認めた。術直後が最も標準偏差が大きかった。術後 1 日目から減少し、術後 3 日目にかけて緩やかに減少を続ける。その後術後 4 日目でさらに上昇し、術後 5 日目は、4 日目よりも高値を示した。

### (3)唾液中コルチゾール濃度の術前値とその後の値の関係

唾液中コルチゾール濃度の術前値とその後の値の関係を調べるために Spearman の相関分析を行い、Table4 に結果をまとめた。

Table4. 唾液中コルチゾール濃度の術前値とその後の値の相関分析

コルチゾール	術前	術後	術後 2 h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
前日	0.60	0.50	-0.50	0.39	0.16	0.14	-0.12	0.30

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

この結果、術前のコルチゾール濃度は、術後の各測定ポイントとの間に有意な相関関係を認めなかった。この結果は、術前日と術後の複数の測定ポイントで有意な相関を認めた CgA とは、対照的であった。

#### 4. VAS スコア

##### 1) 疼痛 VAS スコア

###### (1)疼痛 VAS スコアの周術期変動

疼痛の主観的評価を 0 点から 10 点までの VAS で唾液採取と同じタイミングで測定した（術前、術直後は除く）。0 を【全く痛みが無い】、10 を【想像できる最高の痛み】に設定し、中央の 5 を【動かなければ痛くない】に設定した。質問紙は、看護師から研究協力者に提示し、研究協力者に該当箇所を指示してもらい、看護師が記入した。また、研究期間をとおして 1 つの VAS を使用し、該当箇所にチェックとともに測定タイミング（術後 1 日目など）を記入してもらった。スコアは、2.7 等の小数値を考慮して 21 件法（最低値 0、最高値 10）でスコア化した。

これらの測定方法は、研究者ら（井上 2013）が行った先行研究を基に、意識が不鮮明な状況も予測され、また分析データ数が数十件程度であることが多いクリティカルケア看護学分野の研究で統計的に有利である側面と研究協力者の負担を考慮して設定した。

疼痛 VAS スコアの各測定ポイントの得点平均を Figure11 に示した。x 軸に測定ポイントを経時的に配置し、Y 軸にスコアを示した。また、疼痛 VAS スコアの各測定ポイントの標準偏差を Figure12 に示した。

結果疼痛 VAS は、術後 2～3 時間に平均値の最高値を示した。既述のようにこの VAS では、5 点を【動かなければ痛くない】としたので、すべての測定時点で、平均値は、自発痛が無い程度を示したことになる。

平均点の傾向は、術後 2～3 時間から術後 5 日目にかけて緩やかに低下を示し、術後 5 日目では、術後 2～3 時間に比べ 2 ポイント低下する傾向にあった。その中で、術後 3 日目にわずかな上昇を認め、この時点が最も標準偏差が高い測定ポイントであった（Figure12）。

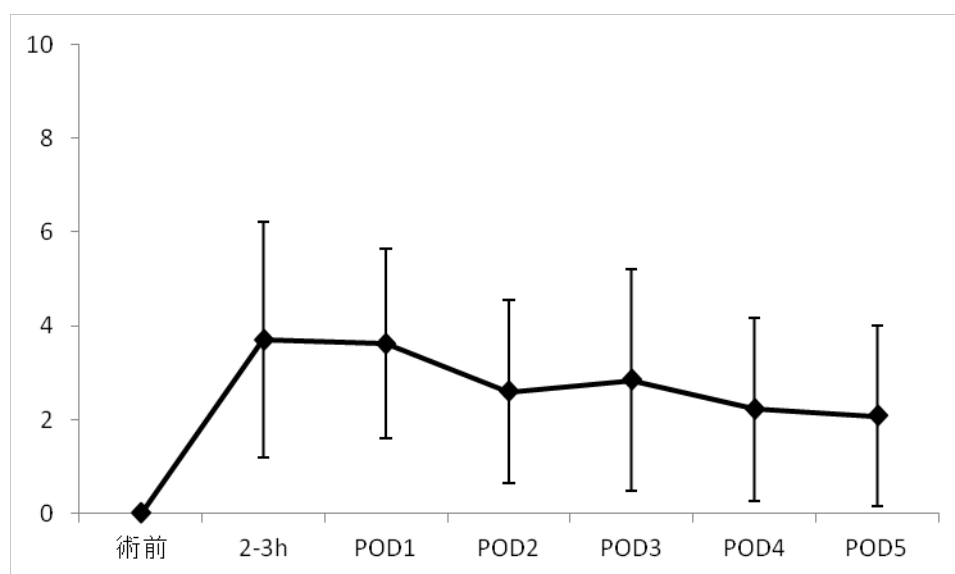


Figure11. 疼痛 VAS スコア平均値の周術期変動

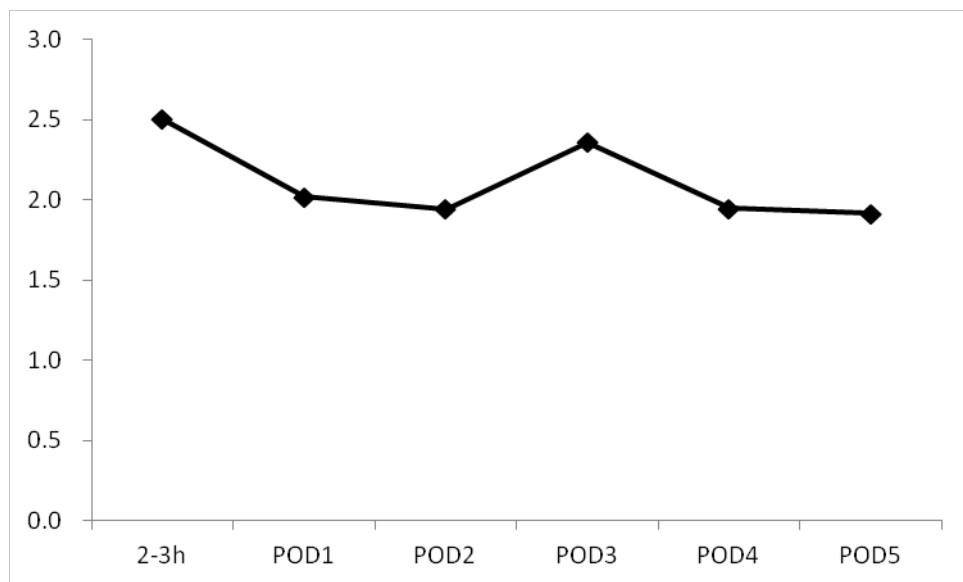
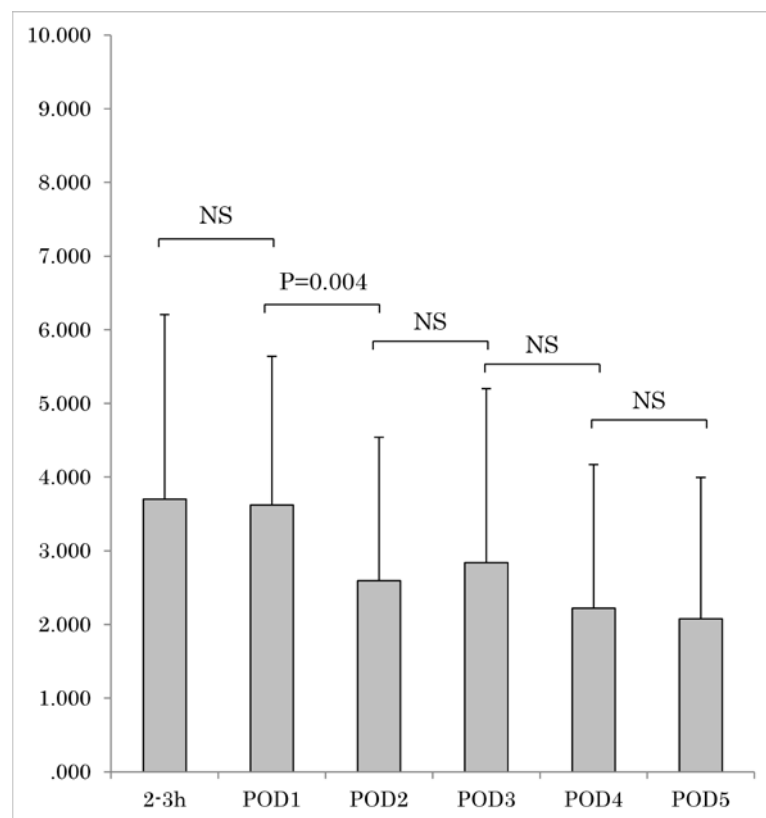


Figure12. 疼痛 VAS スコア標準偏差の周術期変動

## (2)疼痛 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較

唾液中バイオマーカーと同様に術後経過日数による疼痛 VAS スコアの変化を調べるために、術後 2～3 時間と術後 1 日目、術後 1 日目と術後 2 日目のように隣接する測定ポイント間の差の検定を Wilcoxon の符号付順位検定で比較した (Figure13)。既述のように検定を 5 回繰り返すので、有意水準を 0.01 ( $0.05 \div 5$ ) とした。

この結果時系列に解釈すると、術後 2～3 時間目と術後 1 日目には、有意な差を認めなかった。術後 1 日目と 2 日目には有意な差があり、その後 2 日目以降は有意な差を認めなかった。



Wilcoxon の符号付順位検定

NS: not significant

$P < 0.01$

Figure13. 疼痛 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較

### (3)疼痛 VAS スコアの測定ポイント間の関係性

疼痛 VAS スコアの術後経過に伴う測定ポイント間の関係性を明らかにするためにそれぞれの測定ポイントの関係性を Spearman の順位相関分析を行い、Table5 にまとめた。

Table5. 疼痛 VAS スコアの測定ポイント間の関係性

疼痛		2-3h	POD1	POD2	POD3	POD4
疼痛	POD2	.141	.613 *			
	POD3	.206	.408 *	.821 *		
	POD4	.157	.387	.782 *	.687 *	
	POD5	-.236	.460 *	.690 *	.647 *	.677 *

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

術後 1 日目の疼痛スコアは、術後 2 日目、3 日目、5 日目の疼痛スコアと有意な相関を認めた。また、術後 2 日目の疼痛スコアは、術後 3 日目、4 日目、5 日目と強い相関を認めた。さらに、術後 3 日目と 4 日目、5 日目にも相関を認めた。同様に術後 4 日目と 5 日目にも相関を認めた。特に術後 2 日目の疼痛スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示しているのが特徴である。

## 2) 倦怠感 VAS スコア

### (1)疼痛 VAS スコアの周術期変動

疼痛 VAS スコアと同様の方法で、倦怠感の主観的評価を測定した。0 を【全くだるくない】、10 を【想像できる最高のだるさ】に設定した。疼痛で設定した中央の 5 を【動かなければ痛くない】に設定したものに对应するものは、設定していない。スコア化は、疼痛 VAS スコアと同様に行った（最低値 0、最高値 10）。倦怠感 VAS スコアの各測定ポイントの得点平均を Figure14 に示した。x 軸の測定ポイントを経時的に配置し、Y 軸にスコアを示した。また、倦怠感 VAS スコアの各測定ポイントの標準偏差を Figure15 に示した。

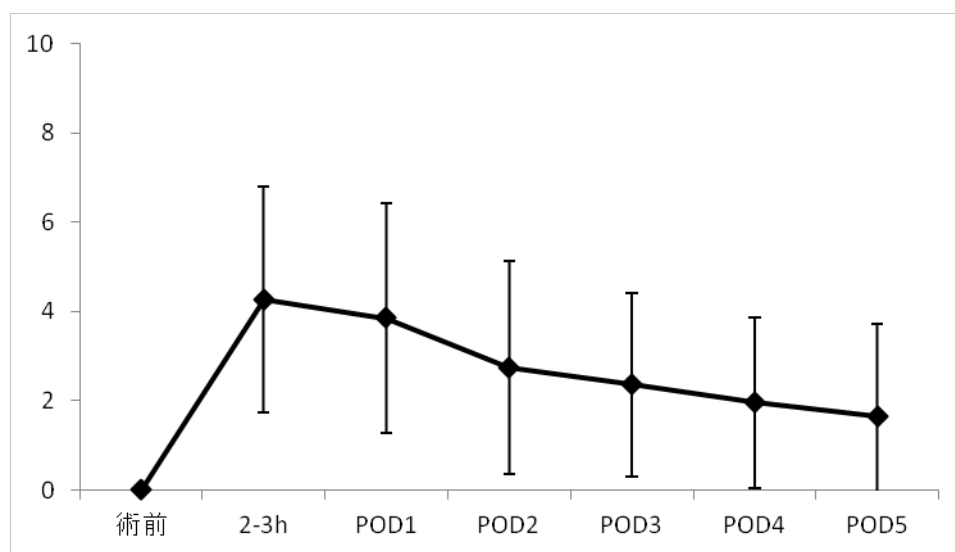


Figure14. 倦怠感 VAS スコア平均値の周術期変動

倦怠感の平均値は、術後 2～3 時間に平均値の最高値を示し、術後 5 日目にかけて緩やかに低下していくが、倦怠感よりもポイントの低下が大きかった。また、疼痛に認めた術後 3 日目の上昇は、認めなかった。また、標準偏差の変動に関しては、術後 1 日目で最高値を示し、4 日目にかけて低下するが、5 日目は、上昇傾向にあった (Figure15)。

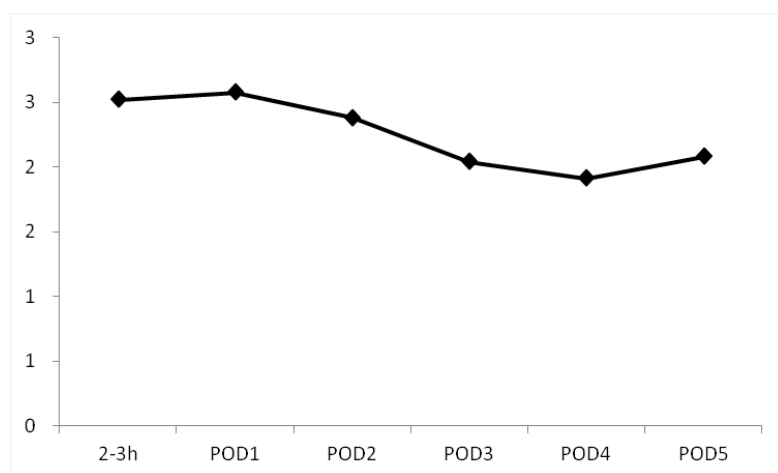
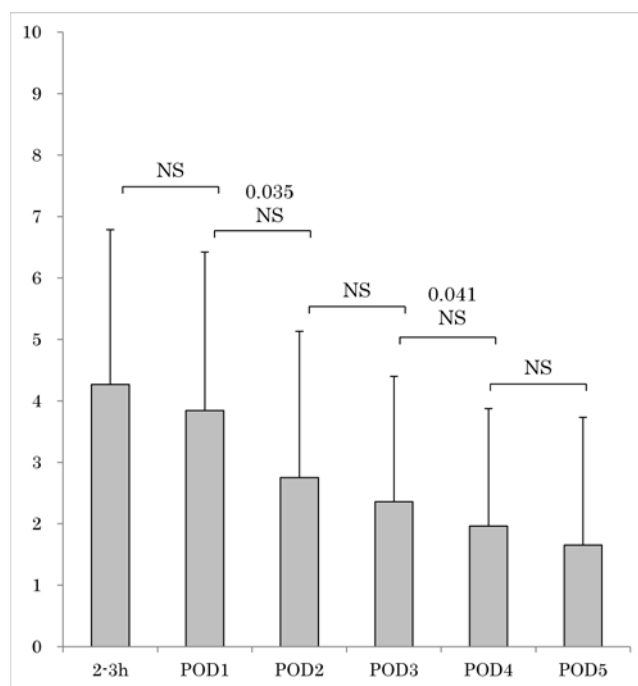


Figure15. 倦怠感 VAS スコア標準偏差の周術期変動

## (2)倦怠感 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較

唾液中バイオマーカーと同様に術後経過日数による疼痛 VAS スコアの変化を調べるために、術後 2～3 時間と術後 1 日目、術後 1 日目と術後 2 日目のように隣接する測定ポイント間の差の検定を Wilcoxon の符号付順位検定で比較した。既述のように検定を 5 回繰り返すので、有意水準を 0.01 ( $0.05 \div 5$ ) とした。



Wilcoxon の符号付順位検定

NS: not significant

$P < 0.01$

Figure16. 倦怠感 VAS スケールの測定ポイント間での得点比較



この結果、時系列に解釈すると、隣接する測定ポイント間では統計的に有意な差を認めなかった。繰り返しの検定の条件を外すと、術後 1 日目と 2 日目の間、3 日目と 4 日目の間に有意な差を認めた (Figure16)。

### (3) 倦怠感 VAS スコアの周術期変動

倦怠感 VAS スコアの術後経過に伴う変動を明らかにするためにそれぞれの測定ポイント間の関係性を Spearman の順位相関分析を行い、Table6 にまとめた。

Table6. 倦怠感 VAS スコアの測定ポイント間の関係性

		倦怠感				
		2-3h	POD1	POD2	POD3	POD4
倦怠感	POD2	-.024	.498 *			
	POD3	.043	.566 *	.487 *		
	POD4	.187	.399	.372	.877 *	
	POD5	.429	.350	.337	.650 *	.869 *

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

術後 1 日目の倦怠感スコアは、術後 2 日目、3 日目、5 日目の倦怠感スコアと有意な相関を認めた。また、術後 2 日目の倦怠感スコアは、術後 3 日目、4 日目、5 日目と強い相関を認めた。さらに、術後 3 日目と 4 日目、5 日目にも相関を認めた。同様に術後 4 日目と 5 日目にも相関を認めた。

特に術後 2 日目の倦怠感スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示しているのが特徴である。

### 3) 疼痛 VAS スコアと倦怠感 VAS スコアの関係

疼痛 VAS スコアと倦怠感 VAS スコアの関係性を調べるために Spearman の順位相関分析を行い、Table7 に示した。分析は、対応する測定ポイントとその前後する測定ポイントの間の相関分析を行った (例えば、術後 2 日目の疼痛 VAS スコアは、術後 1 日目、2 日目、3 日目の倦怠感 VAS スコアとの比較を行った)。

Table7. 疼痛 VAS スコアと倦怠感 VAS スコアの相関分析

		疼痛					
		2-3h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
倦怠感	2-3h	0.10	0.11				
	POD1	0.10	0.30	-0.05			
	POD2		0.42 *	0.26	0.18		
	POD3			0.11	0.07	0.34	
	POD4				0.11	0.46 *	0.06
	POD5					0.53 *	0.09

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$  $P \leq 0.05$  : \*

分析の対応する測定ポイントでは、術後 4 日目に疼痛と倦怠感に有意な相関を認めた ( $\rho = 0.461$ ,  $P = 0.016$ ) また、前日の倦怠感とその翌日の疼痛に関しては、有意な相関を認めなかった。一方、前日の疼痛とその翌日の倦怠感に関しては、術後 1 日目の疼痛と術後 2 日目の倦怠感、術後 4 日目の疼痛と術後 5 日目の倦怠感に有意な相関を認めた。

## 5. 認知機能の基礎統計

ICDSC の下位スコアに該当があったケース ( $ICDSC \leq 1$ ) と ICDSC によってせん妄と判断されたケース ( $ICDSC \leq 4$ ) の人数の推移を Table8 に表した。なお、ICDSC の下位スコアに該当があったケースには、せん妄と判定されたケースも含まれている。この結果、下位スコア該当ありが最も多かったのは、術当日と術後 1 日目の観測ポイントであった。一方、せん妄判断者数が最も多かったのは、術後 1 日目から 3 日目であった。

Table8. ICDSC 下位スコア該当人数とせん妄発症人数

		術後日数					
		2-3h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
下位スコア該当あり	人数	18	18	15	11	6	6
	%	51.4%	51.4%	42.9%	31.4%	17.1%	17.1%
せん妄	人数	3	4	4	4	2	1
	%	8.6%	11.4%	11.4%	11.4%	5.7%	2.9%

## 6. 唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度の相関

唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度の関係性を調べるために、Spearman の順位相関分

析を行い、Table9 に示した。この結果、統計的に有意な相関は認めなかった。

Table9. 唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度の相関

		CgA								
		前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
コルチゾール	前日	0.08	0.50	0.31	−0.40	0.16	0.10	−0.05	−0.30	−0.32
	POD1	0.02		0.30	−0.50	0.25	−0.32	0.00	0.02	0.43
	POD2	−0.10		0.20	−0.20	−0.04	0.52	0.28	0.40	0.39
	POD3	−0.07		−0.49	−0.20	−0.44	0.32	−0.20	−0.18	0.04
	POD4	−0.02	−0.50	−0.20	0.10	0.18	−0.27	−0.40	−0.41	−0.11
	POD5	0.16		0.40	0.50	0.43	0.42	−0.24	−0.26	0.06

Spearman の順位相関分析、数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

## 7. 唾液中ストレスバイオマーカーと患者背景情報および手術情報との関係

### 1) 唾液中 CgA 濃度と患者背景情報および手術情報の関係

唾液中 CgA 濃度と患者背景情報および手術情報の関係性を調べるために、Spearman の順位相関分析を行い、Table10 に示した。この結果、術直後と術後 1 日目の唾液中 CgA 濃度と左室駆出率（Ejection Fraction、EF）に有意な相関を認めた。EF の正常値は、55～80%であり、EF 値が低いものは、唾液中 CgA 濃度が高いことを示す結果となった。

また、各測定ポイントの唾液中 CgA 濃度を性別で 2 群に分け、その平均値に違いがあるかを Mann-Whitney の U 検定で調べ、その結果を Table11 に示した。この結果、各測定ポイントの唾液中 CgA 濃度に性別による有意な差は、求めなかった。

Table10. 唾液中 CgA 濃度と患者背景情報および手術情報の関係

	CgA								
	前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
年齢	0.26	0.95	0.15	0.29	0.10	0.17	-0.12	0.08	-0.13
NYHA	-0.39	-1.00	-0.71	0.00	-0.61	-0.10	-0.42	-0.65	-0.60
EF	0.09	-0.40	-0.83 *	-0.71	-0.74 *	-0.11	-0.16	0.15	0.15
Japan Score	0.14	-0.20	0.03	-0.80	-0.26	-0.37	-0.22	-0.07	-0.35
Euro Score	-0.01	-0.40	-0.49	-0.26	-0.28	0.01	-0.19	-0.08	-0.22
麻酔時間	0.05	-0.40	-0.14	-0.09	0.32	0.04	0.06	0.06	-0.05
手術時間	0.00	-0.40	-0.37	-0.09	0.40	0.05	0.04	-0.01	-0.06
人工心肺装着時間	-0.03	-0.50	-0.50	0.20	0.04	0.17	-0.06	-0.17	-0.18
心停止時間	-0.18	-0.50	-0.10	0.50	0.23	0.14	-0.03	-0.17	-0.12
ノルアドレナリン	-0.48	0.50	0.50	0.50	0.43	0.00	-0.27	-0.18	-0.18
術中水分出納	-0.08	-0.40	-0.43	-0.43	-0.10	0.11	0.14	0.00	-0.30
ICU脱出	0.05	-0.26	0.38	0.83	0.13	0.42	-0.13	0.11	0.23

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$

$P \leq 0.05$  : \*

Table11. 唾液中 CgA 濃度の男女差

	男			女			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
前日	17	36.62	47.94	9	38.42	44.34	0.98
術前	4	38.12	36.06	0	.	.	
術後	6	198.51	144.96	0	.	.	
術後 2 h	3	71.46	110.90	3	118.93	10.77	0.51
POD1	10	77.23	71.00	3	37.21	22.61	0.31
POD2	9	49.11	56.15	4	37.32	37.52	1.00
POD3	12	39.59	44.17	5	26.18	19.30	0.83
POD4	12	22.84	18.57	7	55.65	53.13	0.31
POD5	9	40.68	65.50	6	54.88	62.52	0.64

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

## 2) 唾液中コルチゾール濃度と患者背景情報および手術情報の関係

唾液中コルチゾール濃度と患者背景情報および手術情報の関係性を調べるために、Spearman の順位相関分析を行い、Table12 に示した。この結果、年齢と術後 2、3 日目と 5 日目のコルチゾール濃度に有意な相関を認めた。また、Japan Score と術後 5 日目のコルチゾール濃度、手術時間と術後 4 日目の濃度、人工心肺装着時間と術後 3 日目の濃度に有意な相関を認めた。

また、各測定ポイントの唾液中コルチゾール濃度を性別で 2 群に分け、その平均値に違いがあるかを Mann-Whitney の U 検定で調べ、その結果を Table13 に示した。この結果、各測定ポイントの唾液中コルチゾール濃度に性別による有意な差は、求めなかった。

Table12. 唾液中コルチゾール濃度と患者背景情報および手術情報の関係

	コルチゾール								
	前日	術前	術後	術後 2 h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
年齢	0.28	0.60			0.35	0.47 *	0.48 *	-0.08	0.61 *
NYHA	0.33					0.48	0.47	0.00	0.41
EF	0.02	0.70		0.00	0.32	-0.08	0.19	-0.23	-0.13
Japan Score	0.10	0.10		0.50	0.55	0.44	-0.07	-0.09	0.50 *
Euro Score	0.09	0.05		0.50	0.05	0.38	0.46	0.07	0.44
麻酔時間	-0.12	0.05		0.50	-0.17	0.05	0.34	0.37	0.18
手術時間	-0.10	0.00		0.00	-0.17	0.02	0.31	0.42 *	0.13
人工心肺装着時間 合計	-0.10	0.00			0.07	0.24	0.61 *	0.42	0.14
心停止時間	-0.07	0.40			0.05	0.17	0.47	0.33	0.21
ノルアドレナリン使用量	-0.04	-0.50			-0.70	-0.38	-0.07	0.13	0.23
術中水分出納	-0.11	-1.00			-0.35	0.32	0.08	-0.09	0.10
ICU脱出	-0.02	0.45	0.00	0.00	-0.15	0.33	0.25	-0.18	0.36

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 

P ≤ 0.05 : \*

Table13. 唾液中コルチゾール濃度の男女差

コルチゾール	男			女			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
前日	18	0.21	0.13	7	0.17	0.08	0.43
術前	4	0.18	0.16	1	1.07	.	0.16
術後	2	23.18	16.84	0	.	.	.
術後2h	2	8.67	8.87	1	18.12	.	0.22
POD1	9	1.63	1.11	2	2.23	1.57	0.64
POD2	12	0.61	0.69	5	0.34	0.18	0.75
POD3	13	0.22	0.29	7	0.27	0.27	0.41
POD4	15	0.26	0.13	9	1.68	4.60	0.25
POD5	14	0.38	0.30	7	0.47	0.35	0.71

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

## 8. ストレスバイオマーカーと VAS スコアの関係

## 1) CgA と疼痛 VAS スコアの関係

唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間で Spearman の順位相関分析を行い、Table14 に示した。

この結果、術後 1 日目の CgA 濃度と術後 1 日目の疼痛 VAS スコアなど同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は、認めなかった。術後 1 日目の CgA と術後 2 日目の疼痛スケール、術後 2 日目の CgA と術後 3 日目の疼痛スケールにそれぞれ相関を認め、CgA 濃度が翌日の疼痛 VAS スケールに相関を示す現象を認めた。また、術直後の CgA 濃度が術後 2 日目の疼痛 VAS スケールと相関を示し、本分析で最も高い相関係数である  $\rho=0.89$  を認めた。一方、疼痛 VAS スコアが未来の CgA 濃度に相関を認める組み合わせはなかった。

Table14. 唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの相関関係

		CgA								
		前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
疼痛	術後2h	-0.05	1.00	0.80	-0.58	0.30	0.17	-0.24	-0.62	-0.32
	POD1	-0.03	0.64	-0.34	0.22	0.04	0.38	-0.29	0.07	-0.11
	POD2	-0.19	0.97	0.89	* 0.48	0.70	* 0.10	0.24	0.28	-0.17
	POD3	-0.09	0.70	0.61	0.50	0.32	0.64	* 0.49	0.30	0.27
	POD4	-0.30	1.00	0.41	0.25	0.27	0.15	0.33	0.21	0.23
	POD5	-0.29	1.00	0.85	0.57	0.06	-0.05	-0.40	0.10	0.19

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 、P ≤ 0.05 : \*

グレーは、同一の測定ポイントを示す

## 2) CgA と倦怠感 VAS スコアの関係

唾液中 CgA 濃度と倦怠感 VAS スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間で Spearman の順位相関分析を行い、Table15 に示した。

この結果、CgA と倦怠感スコア間で同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は、認めなかった。一方、術直後の CgA と術後 2～3 時間目の倦怠感 VAS スコア、術後 2～3 時間目の CgA と術後 1 日目の倦怠感 VAS スコア、術後 3 日目の CgA と術後 5 日目の倦怠感 VAS スコアに有意な相関を認め、CgA と疼痛 VAS の関係と同じく、CgA が未来の倦怠感と相関する現象を認めた。また、術後 2～3 時間目の倦怠感 VAS スコアと術後 3 日目の CgA と有意な相関を認めた。

Table15. 唾液中 CgA 濃度と倦怠感 VAS スコアの相関関係

		CgA								
		前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
倦怠感	術後2h	0.65	1.00	1.00 *	0.58	0.59	0.62	0.90 *	-0.07	-0.17
	POD1	0.41	-0.44	-0.13	0.82 *	0.16	0.45	-0.03	-0.28	0.24
	POD2	-0.05	-0.34	-0.23	0.69	-0.18	-0.10	-0.32	0.26	-0.09
	POD3	0.19	0.93	0.16	0.02	0.26	0.46	0.04	-0.14	0.17
	POD4	-0.07	0.79	0.57	-0.24	0.28	0.14	0.41	-0.24	0.20
	POD5	-0.27	1.00	0.55	-0.03	-0.14	-0.04	0.53 *	-0.23	0.42

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 、 $P \leq 0.05$  : \*

グレーは、同一の測定ポイントを示す

## 3) コルチゾールと疼痛 VAS スコアの関係

コルチゾール濃度と疼痛 VAS スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間で Spearman の順位相関分析を行い、Table16 に示した。この結果、どの組み合わせも有意な相関を認めなかった。

Table16. 唾液中コルチゾール濃度と疼痛 VAS スコアの相関関係

		コルチゾール								
		前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
疼痛	術後2h	-0.05	-0.77			-0.24	0.21	0.23	0.09	0.11
	POD1	-0.27				0.17	0.02	0.20	0.09	-0.08
	POD2	-0.13	0.34	-0.50		0.56	0.18	0.04	-0.14	-0.05
	POD3	-0.43	0.22			0.80	0.24	0.36	0.24	-0.16
	POD4	-0.19	1.00			0.28	-0.11	0.25	0.21	-0.10
	POD5									

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 、 $P \leq 0.05$  : \* グレーは、同一の測定ポイントを示す

#### 4) コルチゾールと倦怠感 VAS スコアの関係

コルチゾール濃度と倦怠感 VAS スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間で Spearman の順位相関分析を行い、Table17 に示した。この結果、どの組み合わせも有意な相関を認めなかった。

Table17. 唾液中コルチゾール濃度と倦怠感 VAS スコアの相関関係

	コルチゾール								
	前日	術前	術後	術後2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
倦怠感	術後2h	0.59			-0.21	0.38	0.46	-0.33	0.30
	POD1	0.10	-0.32		-0.61	-0.05	-0.09	0.08	-0.13
	POD2	-0.47			-0.59	-0.09	0.13	0.14	-0.39
	POD3	-0.13			0.09	0.05	0.32	0.09	0.08
	POD4	-0.06	-0.30		0.15	0.05	0.56	0.31	-0.06
	POD5	0.07			0.45	-0.02	0.59	0.28	0.00

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 、 $P \leq 0.05$  : \*

グレーは、同一の測定ポイントを示す

## 9. 唾液中ストレスバイオマーカーと認知機能の関連

### 1) CgA と認知機能の関係

各測定ポイントにおいて、術当日から術後 5 日目までの間で、ICDSC 下位スコアが陽性となるか、および ICDSC によるせん妄判定の有無により分けた 2 群間で、唾液中 CgA 濃度平均に差があるのかを明らかにするために、Mann-Whitney の U 検定で調べ、その結果を Table18 に示した。この結果、ICDSC 下位項目の判定では術前日、術後 2 日目、3 日目、4 日目に有意な差を認めた。一方、せん妄判定を Table19 に示した。この結果、どの組み合わせにも有意な差を認めなかった。

Table18. ICDSC 下位項目の判定による CgA 平均値の差

CgA	positive			negative			P Value	effect size r	P Value 95%CI
	n	M	SD	n	M	SD			
前日	21	40.45	45.27	8	22.08	39.43	0.03 *	-0.47	0.027-0.034
術前	3	50.17	32.85	1	1.97	.	0.18		
術後	5	277.57	86.67	2	43.49	54.59	0.06		
術後2h	2	159.50	56.35	4	63.04	64.88	0.17		
POD1	7	79.82	41.63	6	54.21	86.69	0.05		
POD2	8	68.65	50.36	6	19.70	30.77	0.03 *	-0.59	0.025-0.031
POD3	12	46.77	40.69	6	11.14	9.67	0.01 *	-0.60	0.008-0.012
POD4	14	57.31	60.44	7	16.06	21.28	0.02 *	-0.52	0.013-0.018
POD5	10	45.61	47.79	7	43.80	75.75	0.21		

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

Table19. ICDSC によるせん妄判定による CgA 平均値の差

CgA	positive			negative			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
前日	4	25.50	29.92	22	36.12	49.03	0.89
術前	0	.	.	4	38.12	36.06	
術後	1	286.53	.	5	156.66	115.33	0.14
術後2h	0	.	.	6	95.19	75.11	
POD1	0	.	.	11	64.23	65.54	
POD2	0	.	.	12	49.77	51.16	
POD3	1	113.84	.	16	23.42	17.24	0.10
POD4	1	53.78	.	18	41.14	56.68	0.36
POD5	1	161.65	.	16	37.57	51.96	0.15

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

## 2) コルチゾールと認知機能の関係

各測定ポイントにおいて、術当日から術後 5 日目までの間で、ICDSC 下位スコアが陽性となるか、および ICDSC によるせん妄判定の有無により分けた 2 群間で、唾液中コルチゾール濃度平均に差があるのかを明らかにするために、Mann-Whitney の U 検定で調べ、その結果を Table20 および Table21 に示した。この結果、どの組み合わせでも有意な差を認めなかった。



Table20. ICDSC 下位項目の判定によるコルチゾール平均値の差

コルチゾール	positive			negative			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
前日	20	0.18	0.13	8	0.20	0.08	0.29
術前	5	0.36	0.42	0	.	.	
術後	3	16.21	16.96	0	.	.	
術後2h	2	16.53	2.25	1	2.40	.	0.22
POD1	6	1.41	1.11	5	2.14	1.15	0.20
POD2	14	0.63	0.64	5	0.29	0.12	0.27
POD3	15	0.27	0.31	7	0.15	0.11	0.50
POD4	19	0.95	3.15	7	0.16	0.07	0.17
POD5	17	0.42	0.34	6	0.28	0.18	0.48

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

Table21. ICDSC によるせん妄判定によるコルチゾール平均値の差

コルチゾール	positive			negative			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
前日	5	0.21	0.12	20	0.18	0.12	0.50
術前	1	0.02	.	4	0.45	0.43	0.16
術後	1	35.09	.	1	2.26	.	0.32
術後2h	0	.	.	2	8.67	8.87	
POD1	1	1.07	.	8	1.89	1.30	0.70
POD2	2	1.51	1.33	15	0.45	0.35	0.10
POD3	2	0.67	0.61	18	0.20	0.19	0.13
POD4	4	0.25	0.08	20	0.21	0.13	0.49
POD5	3	0.70	0.49	20	0.34	0.26	0.07

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

## 10. 患者背景情報および手術情報と認知機能の関係

術当日から術後 5 日目までの間で、ICDSC 下位スコアが陽性となるか、および ICDSC によるせん妄判定の有無により分けた 2 群間で、患者背景および、手術内容に差があるのかを明らかにするために、Mann-Whitney の U 検定で調べ、その結果を Table22 および Table23 に示した。この結果、ICDSC 下位項目の判定による患者背景および手術内容の差は、どの組み合わせでも有意な差を認めなかった。一方、ICDSC によるせん妄判定に関しては、麻酔時間 (P=0.001) と手術時間 (P=0.002) に有意な差を認めた。

Table22. ICDSC 下位項目の判定による患者背景および手術内容の差

	positive			negative			P Value
	n	M	SD	n	M	SD	
NYHA	16	2.31	0.60	7	2.29	0.49	0.47
EF	24	58.96	12.91	7	67.71	2.69	0.93
Japan Score	19	2.60	2.42	5	2.86	2.26	0.16
Euro Score	23	2.82	2.45	7	2.53	2.01	0.70
麻酔時間	24	358.08	78.24	8	320.75	81.06	0.92
手術時間	24	278.13	75.52	8	251.13	72.88	0.54
人工心肺装着時間 合計	22	128.36	40.48	7	114.71	33.21	0.44
心停止時間	22	93.09	31.17	7	86.00	24.83	0.58
ノルアドレナリン使用量	12	0.16	0.17	5	0.15	0.16	0.99
術中水分出納	24	463.82	1113.07	7	400.41	448.37	0.71

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

Table23. ICDSC によるせん妄判定による患者背景および手術内容の差

	positive			negative			P Value	effect size r	P Value 95%CI
	n	M	SD	n	M	SD			
年齢	7	79.00	6.48	23	74.52	8.56	0.25		
NYHA	7	2.43	0.53	13	2.31	0.63	0.46		
EF	7	51.86	15.32	21	63.71	9.36	0.08		
Japan Score	4	2.20	1.30	18	2.36	1.70	1.00		
Euro Score	6	3.85	2.90	21	2.46	2.21	0.26		
麻酔時間	7	428.29	78.70	22	327.36	69.20	0.01 *	-0.47	0.005-0.009
手術時間	7	344.43	80.35	22	252.41	63.64	0.02 *	-0.44	0.013-0.002
人工心肺装着時間 合計	7	152.14	53.23	19	117.26	31.71	0.11		
心停止時間	7	113.71	41.17	19	85.00	22.92	0.13		
ノルアドレナリン使用量	4	0.29	0.19	12	0.11	0.13	0.07		
術中水分出納	7	586.91	1694.38	21	512.10	709.44	0.41		

Mann-Whitney の U 検定

P ≤ 0.05 : \*

### 1 1. 術前 CgA 濃度による術後の認知障害の予測

術前 CgA 濃度を用いて、術後 5 日目までに ICDSC が 4 点以上となるせん妄状態も含め ICDSC の下位スコア判定が 1 点以上になることを予測することが可能かどうか ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用いて分析を行った。カットオフ値は、Youden Index を用いて算出した。結果を Figure17、Tabl24 および Table25 に示した。

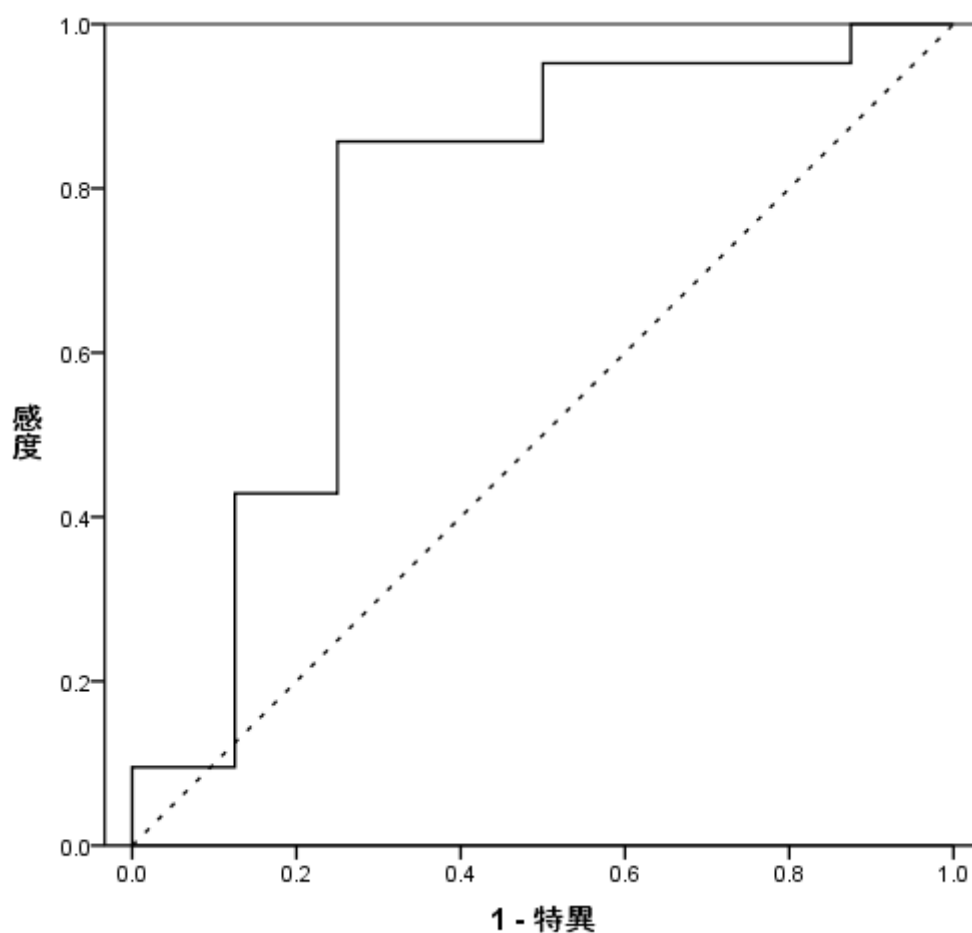


Figure17. 術前 CgA 濃度を用いた術後 5 日までの ICDSC の下位スコア判定の予測 ROC 曲線

Table24. 術前 CgA 濃度を用いた術後 5 日までの ICDSC の下位スコア判定の予測の ROC 曲線下面積

面積	標準誤差	漸近有意確率 <sup>b</sup>	95% 信頼区間	
			下限	上限
0.76	0.12	0.03	0.53	0.99

Table25. Youden Index によるカットオフ値の算出

CgA	感度	特異性	Youden index
1.206	1.000	0.000	0.000
2.405	1.000	0.125	0.125
2.724	0.952	0.125	0.077
3.036	0.952	0.250	0.202
3.620	0.952	0.375	0.327
4.347	0.952	0.500	0.452
4.702	0.905	0.500	0.405
4.946	0.857	0.500	0.357
6.322	0.857	0.625	0.482
7.887	0.857	0.750	0.607
9.744	0.810	0.750	0.560
12.006	0.762	0.750	0.512
12.998	0.714	0.750	0.464
13.293	0.667	0.750	0.417
13.429	0.619	0.750	0.369
14.856	0.571	0.750	0.321
17.200	0.524	0.750	0.274
26.485	0.476	0.750	0.226
35.470	0.429	0.750	0.179
36.480	0.429	0.875	0.304
41.708	0.381	0.875	0.256
46.710	0.333	0.875	0.208
48.070	0.286	0.875	0.161
52.395	0.238	0.875	0.113
62.664	0.190	0.875	0.065
71.523	0.143	0.875	0.018
94.407	0.095	0.875	-0.030
128.334	0.095	1.000	0.095
158.907	0.048	1.000	0.048
177.728	0.000	1.000	0.000

Youden Index が最も高い点をグレーで示した

この結果、ROC 曲線は、面積 0.76 (P=0.03、95%CI : 0.55-0.99) で、有意な Moderate accuracy の曲線が得られた。感度は 0.857、特異性は 0.750 であった。また、Youden Index で算出された術前 CgA 濃度は、7.89pmol/ml であった。

次に、術前 CgA 濃度が算出されたカットオフ値を上回るかによって、術後 5 日目までに ICDSC の下位スコア判定が 1 点以上になるかの因果関係を明確にすることを目的に分析を行った。術後 5 日目までに ICDSC の下位スコアが 1 以上になったケースは、せん妄と判別されたケースも含めるので、せん妄発症の交絡因子を考慮し、P.48 に示した Table23.[ICDSC によるせん妄判定による患者背景および手術内容の差]において統計的に

有意な差があった手術時間と麻酔時間を交絡因子の候補とした。手術時間と麻酔時間は、臨床的に意味が近く、回帰式での共線性を考慮するために手術時間と麻酔時間の相関分析を行い、Table26 に示した。手術時間と麻酔時間の相関は  $\rho=0.966$  ( $P<0.001$ ) であり強い

Table26. 手術時間と麻酔時間の相関関係

手術時間	
麻酔時間	0.966 *

Spearman の順位相関分析

数値は、相関係数  $\rho$ 、 $P \leq 0.05$  : \*

相関関係を認めた。このため、回帰式での共線性を考慮し、本分析では手術時間のみを独立変数の候補に採用した。

上記の手続きを経て、従属変数を ICDSC の下位スコアが 1 以上になるかとし、独立変数をカットオフ値を上回るかどうかと手術時間にし、変数増加法によるロジスティック回帰分析を行い、Table27 に示した。分析の結果、カットオフ値を上回るかどうかのみが独立変数として採択されたモデルが成立した。

Table27. カットオフ値を用いた ICDSC 下位スコア該当予測の検証

	偏回帰係数	標準誤差	Wald	有意確率	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
						下限	上限
術前日CgAの カットオフ値による判別 定数	3.871 -1.099	1.315 .816	8.667 1.810	0.003 0.178	48.000 .333	3.647	631.760

n=25 分析データ中に平均 $\pm 3\sigma$ を超える外れ値は無い

モデルカイ 2 乗検定  $P<0.001$

Cox-Snell  $R^2$  乗=0.407 Nagelkerke  $R^2$  乗=0.585

判別的中率 88.0%

## XI. 考察

### 1. 心臓血管手術患者の周手術期におけるストレスバイオマーカー群の変動の考察

#### 1) ストレスバイオマーカー群の変動

##### (1)患者背景とストレスバイオマーカーの関係

唾液中 CgA 濃度と患者背景情報の比較では、術直後と術後 1 日目の唾液中 CgA 濃度と左室駆出率【Ejection Fraction、EF】に有意な正の相関を認めた。EF は、心臓機能を示す重要な指標の一つであるが、EF 値が低いものは、唾液中 CgA 濃度が高いことを示す結果となった。心不全によって血中 CgA 濃度が、上昇する (Corti ら, 2000) (Corti ら, 2007) 報告があり、これらと本結果は類似するものである。

しかし一方で、心不全状態を示す NYHA と唾液中 CgA 濃度は有意な相関を認めなかった。これは、EF の評価が必ずしも NYHA の重症度分類に直接対応するものではないことに起因するものと推測される。

一方、身体的ストレスを反映する唾液中コルチゾール濃度 (中根, 1999) と患者背景情報の関係は、年齢と術後 2、3 日目と 5 日目のコルチゾール濃度に有意な相関を認めた。また、Japan Score と術後 5 日目のコルチゾール濃度、手術時間と術後 4 日目の濃度、人工心肺装着時間と術後 3 日目の濃度に有意な相関があった。

加齢に伴い、手術侵襲による身体的負担が増すが (吉川ら, 2011)、年齢と術後 2、3 日目と 5 日目のコルチゾール濃度に有意な相関を認めたことは、これに関連したものと考えられる。また、手術リスクを示す Japan Score と手術侵襲の大きさを示す手術時間、人工心肺装着時間との有意な正の相関を認め、敗血症患者を対象とした Mello ら (Mello ら, 2011) の重症度および転帰と唾液中コルチゾール濃度が関連する研究に類似する結果であった。

このように、患者の背景情報や手術侵襲に関する情報に関しては、2 つの唾液中バイオマーカーは、異なる傾向を示し、CgA よりもコルチゾールの方がこれらの身体的ストレスに関する生体情報と相関が強かった。この結果は、中根 (中根, 1999) の研究結果を裏付けるものと言える。

ところで、本研究の研究協力者の条件は 60 歳以上であり、性別による除外基準は設けていない。CgA 濃度とコルチゾール濃度は年齢、性別ともに有意な差は無く、唾液中 CgA 濃度およびコルチゾール濃度の測定評価は、年齢や性別に影響されことなく周手術期の患者アセスメントに使用できる。

##### (2)周手術期における CgA の変動

唾液中 CgA 濃度の周術期における変動は、手術によって急激に上昇し、術直後から下降し、術後 3 日に術前と同程度の水準に戻る経過を示した。ケース個別の変動に注目すると、術後 2 日目以降に再上昇するものがあり、CgA 平均の標準偏差が術後 4 日目および 3 日目

よりも高値をとり、この現象を裏付けるものであった。このため、術後 2 日目以降に患者の個別性がより顕著に出てくることが考えられる。

また、術前の CgA は、手術を経て術直後から術後 4 日目に有意な正の相関を認めた。このことは、術前に CgA が高い患者は、術後においてもしばらく高い傾向にあることを示す。唾液中の CgA は、心理的ストレスに特異的に反応する（中根，1999）ので、術前の心理的ストレスが、術後のストレス状態に影響を与えていると言える。また、唾液中 CgA 濃度と質問紙を用いた心理的ストレス測定との関連に関し、小木ら（小木，2012）が恐怖感情に対する反応を研究し、恐怖感情を与える介入によって、唾液中 CgA 濃度と状態—特性不安尺度（STAI）、気分プロフィール検査（POMS）がそれぞれ上昇したとしていることから、術前の手術などに対する恐怖や不安感情が、術後のストレス状態に影響を与えていることが示唆される。

周手術期の不安に関しては、術前が手術後よりも高い（長澤ら，2002）（篠原ら，2006）（斎藤ら，2007）とされており、岡本（岡本，2010）は、手術に臨む患者の心理を「手術に直面する患者は、死に対する恐怖や、身体が傷つけられることによって生じる痛みへの不安など、さまざまな心理的ストレスを感じている」とし、術前の不安が術後にも影響を与えることが、本研究結果によって生理学的に裏付けが与えられると考える。

一方、本研究では術中に使用したアドレナリンと唾液中 CgA 濃度には、有意な相関は無く、O'Connor（O'Connor，1991）や中根（中根，1999）が述べるように血液中のカテコラミン濃度と唾液中 CgA 濃度とは連動しないことが示唆された。また、本研究での唾液中 CgA 濃度の変動は、治療上使用されるカテコラミン系薬剤の影響を受けてはいないと考えた。

### (3) 周手術期におけるコルチゾールの変動

コルチゾールの周手術期変動は、CgA と同様に術後急激に上昇し、術後 1 日目から下降し、術後 3 日に術前と同水準に戻る経過を示した。この変化は、CgA と類似したものであった。また同様に症例によっては術後に再上昇を示すものもあった。さらに、術前日と術後の測定ポイント間の比較では、術後 3 日目に術前のコルチゾールレベルに回復しており、この変動は、唾液中 CgA と同様であった。一方、術前のコルチゾール濃度は、術後の各測定ポイントとの間に有意な相関関係を認めず、CgA とは対照的であった。

### (4) CgA とコルチゾールの関係

CgA とコルチゾールの周手術期における関係は、どの測定ポイント間でも統計的に有意な差は認めず、それぞれの唾液中濃度は、独立して変動していると言える。

侵襲を伴う状況下で唾液中の CgA とコルチゾール濃度の両方を測定している研究は、Lee ら（Lee ら 2006）が、入院中の小児患者を対象に静脈穿刺の前後と 60 分後に唾液中の CgA とコルチゾールの測定を行う研究を行っている。研究の結果、唾液中の CgA は穿刺直後に

上昇し、60 分後に低下したのに対し、コルチゾールは 3 つの測定ポイント間に有意な差が無く、本研究と同様に唾液中 CgA とコルチゾールは、別々の変動を示していた。



## 2. ストレスバイオマーカー群の変動と主観的反応および認知機能の関係性の考察

### 1) 主観的反応の周術期変動

#### (1) 疼痛 VAS スコアの術後日数による変動

本研究では、結果で述べたように疼痛の主観的評価を 0 点から 10 点までの VAS で唾液採取と同じタイミングで測定した。スケールは、0 を【全く痛みが無い】、10 を【想像できる最高の痛み】に設定し、中央の 5 を【動かなければ痛くない】に設定した。

結果、術後 2～3 時間に平均値の最高値を示したが、平均点はすべての測定ポイントで、5 点以下であり、5 点を【動かなければ痛くない】としたので、自発痛が無い程度と解釈できる。平均点の変動は、術後 2～3 時間から術後 5 日目にかけて緩やかに低下を示し、術後 5 日目では、術後 2～3 時間に比べ 2 ポイント低下する傾向にあったが、術後 3 日目にわずかな上昇を認めた。標準偏差は、この時点が最も高い測定ポイントであり、唾液中 CgA と同様に患者の個別性が出る時期と考えられる。

一方、疼痛 VAS スコアが、他の測定ポイントのスコアに影響を与えるかについては、術後 1 日目の疼痛スコアが、術後 2 日目、3 日目、5 日目の疼痛スコアと有意な相関を認めた。また、術後 2 日目の疼痛スコアは、術後 3 日目、4 日目、5 日目と強い相関を認めた。さらに、術後 3 日目と 4 日目、5 日目にも相関を認めた。同様に術後 4 日目と 5 日目にも相関を認め、特に術後 2 日目の疼痛スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示しているのが特徴であった。これらのことから、術後早期に強い疼痛を感じる患者は、その後も疼痛を訴え続ける傾向にあることがわかる。本研究実施施設では、状態が良ければ手術当日から立位と歩行のリハビリテーションプログラムを行い、術後 1 日目からは身体的な問題が無ければ、全例で歩行を行っていた。また、術後 1 日目から 2 日目で持続鎮痛剤が除去される場合が多かったが、持続鎮痛剤が無くなりリハビリテーションが本格化する中で、疼痛を感じると、その後も持続して疼痛を感じる事が窺えた。石田（石田，1983）が指摘するように、疼痛はリハビリテーションの大きな阻害因子であるが、日本心臓リハビリテーション協会が示すように術直後からのリハビリテーションは、運動耐性容能、心機能、QOL の改善に必須なものであり（心臓リハビリテーション協会，2011）、理学療法士が術後リハビリテーションを主導する場合でも看護師による疼痛コントロールのアセスメントが重要であることが、本結果からも言える。特にリハビリテーション開始直後に十分に鎮痛し、動くことへの恐怖感を患者に持たせないことが有効であると言える。

#### (2) 倦怠感 VAS スコアの術後日数による変動

倦怠感は、「身体的・精神的消耗を含む衰弱として特徴づけられる主観的症状」（Bruera，1988）と定義され、Okuyama ら（Okuyama ら，2003）によってがん患者を対象とした質問紙が作成されるなど、がん看護学や精神看護学分野で活発に研究されている概念であるが、術後疼痛に比べクリティカルケア看護学領域では、研究が発展途上の概念である。

本研究では、結果で既述したように、研究協力者にとっての簡便性から疼痛と同様に VAS 法を用いた測定を行った。倦怠感スコアの変動は、疼痛スコアとの共通点として、術後 2 ～3 時間に平均値の最高値を示し、術後 5 日目にかけて緩やかに低下していくことがあった。異なる点としては、術後 5 日目にかけての疼痛スコアの低下が大きく、また、疼痛に認めた術後 3 日目の上昇は認めなかった。また、標準偏差の変動に関しては、術後 1 日目で最高値を示し、4 日目にかけて低下するが、5 日目は、上昇傾向にあった。

一方、倦怠感 VAS スコアが、他の測定ポイントのスコアに影響を与えるかについては、術後 1 日目の倦怠感スコアは、術後 2 日目、3 日目、5 日目の倦怠感スコアと有意な相関を認めた。また、術後 2 日目の倦怠感スコアは、術後 3 日目、4 日目、5 日目と強い相関を認めた。さらに、術後 3 日目と 4 日目、5 日目にも相関を認めた。同様に術後 4 日目と 5 日目にも相関を認めた。

### (3) 疼痛 VAS スコアと倦怠感 VAS スコアの特徴比較

両スコアともに術当日のデータには他の測定ポイントとの相関は無く、術後 1 日目からのデータではどこかの測定ポイントと相関していることがあった。一方差異は、疼痛スコアでは術後 1 日目の疼痛スコアが術後 5 日目の疼痛スコアと正の相関を示すなど翌日以降のスコアに影響を与えることがあったが、倦怠感スコアでは、そのような現象は認めなかった。また相関係数に注目し、各測定ポイントでの最も高い相関係数を抽出し、Figure18 にまとめた。これをみると、疼痛スコアでは相関係数が最も強かったのは、術後 2 日目の  $\rho=0.821$  であった。倦怠感スコアでは、3 日目であり 4 日目も  $\rho=0.869$  と高い状態にあった。

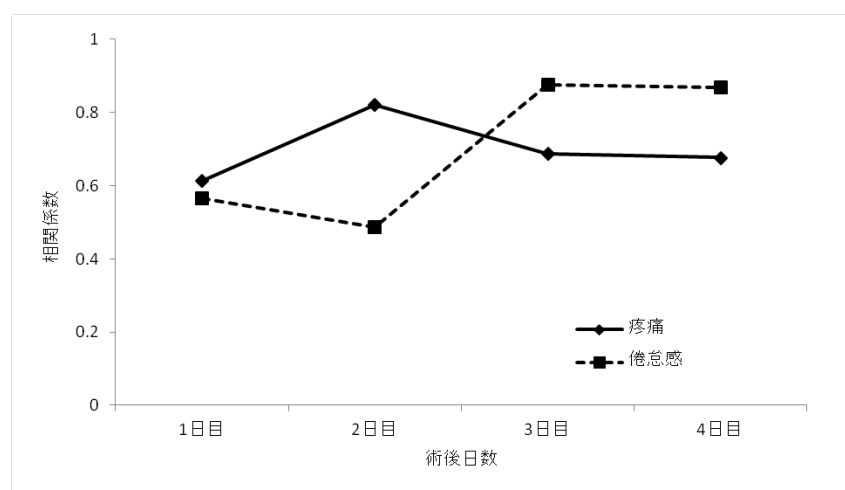


Figure18. VAS スコアの各測定ポイントによる相関係数の最大値比較

また、疼痛スコアと倦怠感スコアの関係性についてみると、対応する測定ポイント

では、術後 4 日目に疼痛と倦怠感に有意な相関を認めた ( $\rho=0.461$ ,  $P=0.016$ ) また、前日の倦怠感とその翌日の疼痛に関しては、有意な相関を認めなかった。一方、前日の疼痛とその翌日の倦怠感に関しては、術後 1 日目の疼痛と術後 2 日目の倦怠感、術後 4 日目の疼痛と術後 5 日目の倦怠感に有意な相関を認め、先行した疼痛が後発する倦怠感の原因になることが示唆された。

このことより、倦怠感は疼痛に比べ翌日以降への影響が少ないと言える。しかし、疼痛に比べると倦怠感スコアの相関係数が最も強かったのは、測定日後半にあたる術後 3 日目から 5 日目にかけてであり、疼痛とは違う関連性を持っている。術後 4 日目は、ICU から一般病棟に移動ししばらく経った時期であり、看護師の注意も ICU や移動直後よりは、低くなっていく時期とも考えられ、今後術後 4、5 日目の倦怠感に注目した看護実践が必要であると示唆される。

がん性疼痛では、身体的苦痛に加え、精神、社会、霊的苦痛があるとされており（柏木ら, 2007）、生理学的な視点からも疼痛を「痛みは、侵害刺激が加わった場所とその強さの認知にかかわる感覚的成分と侵害刺激受容に伴う不安、嫌悪、恐怖などの負の情動（不快情動）の生起にかかわる情動的成分からなる」としており、痛みに伴う心理的な苦痛に留意する必要がある。また、Mendell らが、疼痛刺激の反復により痛覚受容ニューロン興奮の増大と延長が起こる Wind-up 現象（Mendell ら, 1965）を報告し、臨床的にも先行して鎮痛を行う必要（反場, 1999）があるとされているが、本研究結果から、疼痛は後発する倦怠感の誘因となっていることが示唆され、疼痛が緩和された場合でも翌日以降に倦怠感として出現する可能性があるため、疼痛が出る時点で鎮痛することが重要であると言える。

## 2) ストレスバイオマーカー群の変動と主観的反応の関係性

### (1) 唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの関係

唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの関連性について考察すると、研究結果では、同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は認めなかった。一方時間軸を変え、先行する CgA と後発する疼痛に関連性があるかをみると、術後 1 日目の CgA と術後 2 日目の疼痛スケール、術後 2 日目の CgA と術後 3 日目の疼痛スケールにそれぞれ相関を認め、CgA 濃度が翌日の疼痛 VAS スケールに正の相関を認めた。また、手術直後の CgA 濃度が術後 2 日目の疼痛 VAS スケールと相関を示し、本分析で最も高い相関係数である  $\rho=0.89$  を認めた。一方、先行する疼痛と後続する CgA の関連性については、疼痛 VAS スコアが後続する CgA 濃度と相関する組み合わせは無かった。

疼痛によるストレスと唾液 CgA 濃度に関する研究では、米山ら（米山ら, 2013）は、慢性疼痛と急性疼痛という身体的ストレスを加えたラットの唾液中 CgA 濃度の変化を測定している。この結果、慢性疼痛は CgA が有意に上昇したのに対して、急性疼痛では上昇しなかった。この違いに対して米山は、慢性痛と急性痛の違いに着目し、急性痛は精神的スト

レスよりも身体的ストレスの要素が大きいため、急性痛では唾液 CgA は増加しなかったと考察している。本研究では、「慢性疼痛があること」を研究協力者の除外基準としているので、研究協力者らが訴えた疼痛は、手術操作による疼痛と断定できる。米山らの研究は、ラットを対象とし、本研究の人間を対象とした結果に直接的に連結することはできないが、ある時点で加わった疼痛ストレスが、すぐに唾液中 CgA 濃度に反映するわけではないことは共通する結果であった。

これらのことから、疼痛ストレスによる唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアの関係は、CgA が先行して上昇し、後発して患者が知覚する疼痛が出現すると考えられる。疼痛 VAS スコア平均値の最高点は、術直後の測定ポイントであったが、翌日以降に患者が知覚する疼痛は、遡った時点の唾液中 CgA 濃度が関係していると言える。

既述のように疼痛による不安や生命の危機的状況にあるという不安など心臓血管手術後の患者は様々な精神的ストレスにさらされているが、このような精神的ストレスの強さが CgA の上昇として現れ、精神的ストレスによって知覚される疼痛が増強したと考えられる。

精神的ストレスと CgA に関する研究では、消化器疾患に関する研究を齋藤らと Hamaguchi らが行っている。齋藤ら（齋藤ら，2011）の研究では、不安障害を併発した難治性潰瘍性大腸炎患者に対して、心療内科受診時に唾液中 CgA 濃度が最も高く、不安の軽減と潰瘍性大腸炎の治癒に伴い、CgA 濃度が低下したとしている。この研究では、唾液中 CgA 濃度の測定に併せて質問紙法による不安の測定も行っているが、質問紙には有意な変化を認めなかった。これに関して齋藤らは主観的な方法で適切に評価されない場合でも、唾液中 CgA を用いることで、客観的に不安などの心理因子を評価できるとしている。この研究は、症例数に起因する研究の限界があるが、Hamaguchi ら（Hamaguchi, 2008）らの研究でも齋藤らと同様の結果を得ている。Hamaguchi らの研究では、過敏性腸管症候群患者に対し筋肉のストレッチ運動の介入を行い、唾液中 CgA 濃度を測定指標として、介入前後での比較と健常人を対照群とした比較を行っている。研究結果は、介入後に唾液中 CgA 濃度が有意に低下し、対照群と同程度になったとしている。

また、遠藤ら（遠藤ら，2005）の研究では、術前に前投薬としてミタゾラムとアトロピンの投与群と対照群とを比較し、前投薬により主観的には不安が軽減されたが、CgA 濃度の測定により客観的には精神的ストレスが軽減されていないことがわかったとしており、唾液中の CgA を測定することで研究協力者が認識しないようなストレス反応を測定できると期待できる。

上記の先行研究を踏まえ、本研究で得られた術後 2～3 時間で測定した唾液中 CgA 濃度と術後 2 日目の疼痛スコアの相関が  $\rho=0.89$  と極めて高く、3 日目の疼痛スコアとそれ以降の疼痛スコアが  $\rho=0.7$  程度で高いことを考えると、今後術後の疼痛を予測する目的で、手術直後の CgA 濃度を測定することは、意義が大きいと言える。

一方、唾液中 CgA 濃度と倦怠感 VAS スコアの関連性については、疼痛スコアとの関連性と同じく、同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は認めなかった。一方、手術直後

の CgA と術後 2～3 時間目の倦怠感 VAS スコア、術後 2～3 時間目の CgA と術後 1 日目の倦怠感 VAS スコア、術後 3 日目の CgA と術後 5 日目の倦怠感 VAS スコアに有意な相関を認め、CgA と疼痛 VAS の関係と同じく、CgA が後続する倦怠感と相関する現象を認めた。

## (2) 唾液中コルチゾール濃度と疼痛 VAS スコアの関係

コルチゾール濃度と疼痛 VAS スコアの関係性は、各測定ポイント間のどの組み合わせも有意な相関を認めなかった。また同様にコルチゾール濃度と倦怠感 VAS スコアの関係性でもどの組み合わせも有意な相関を認めなかった。

本研究と研究協力者が受ける臓器と疾患が異なるが、全身麻酔下で婦人科手術を受ける患者を対象に Gauter-Fleckenstein ら (Gauter-Fleckenstein ら, 2007) は、状態不安尺度 (STAI-X1) とコルチゾール濃度を用いて主観的ストレスと客観的ストレス指標との関係を調査している。結果、STAI-X1 とコルチゾールの変動には関連が無かったとしており、主観的ストレスを測定するスケールに違いがあるが、本研究と Gauter-Fleckenstein らの研究は、同様の結果が得られたと言える。また、既述した Lee ら (Lee ら, 2006) の研究でも侵襲をとまなう治療ストレスによって唾液中 CgA 濃度は上昇したが、コルチゾール濃度は上昇しなかったという結果が得られた。Lee らの結果と本研究結果も同じ結果であり、中根 (中根, 1999) が身体ストレスにコルチゾール濃度は反応し、精神的ストレスに CgA 濃度が反応するという主張を裏付けるものとなった。

## 3) 唾液中ストレスバイオマーカーの変動と認知機能の関係

### (1) せん妄と認知機能低下の発生頻度

本研究結果では、ICDSC (Bergeron, 2001) を用いてせん妄の発症を判別し、発生率は 11.4% であった。

先行研究によるせん妄の発生率をみると、65 歳以上の高齢者の術後せん妄の発生率に関しては、15～53% (Inouye, 1998)、16～62% (Bitsch ら, 2004)、27.7% (Lee ら, 2011) とさまざまな報告がある。せん妄スケールの NEECHAM による測定では、75 歳以上の患者では 54.7%の発生率 (Hattori ら, 2009) との報告もある。Inouye ら (Inouye ら, 1996) のまとめでは、70 歳以上の平均 37%がせん妄を発症したとしている。心臓血管外科手術に特化したせん妄発生率では、Eizadi-Mood ら (Eizadi-Mood ら, 2014) は、術後 72 時間以内のせん妄発生率は 44.31%であったとしている。本研究での発症率は、上記の研究よりも低い結果であった。この理由として、本研究の研究協力者に継続的に人工透析を行っている患者、緊急手術を除外したことが影響しているのではないかと考えられる。

一方、患者の背景要因と手術情報がせん妄判定に影響を及ぼすかに関しては、麻酔時間 ( $P=0.001$ ) と手術時間 ( $P=0.002$ ) に有意な差を認めた。せん妄の発生要因としては、高齢、腎機能低下、低栄養など (Devlin ら, 2007) やオピオイドの使用 (Eizadi-Mood ら, 2014) が報告されている。

既述したように本研究で使用した ICDSC は、測定時点のせん妄を判定するのではなく、8 時間あるいは 24 時間の状況に基づいてせん妄を判定するスケールである。ICDSC は、せん妄診断基準の 1 つである DSM-IV に基づいたものであり、CAM-ICU やその他のせん妄スケールに比べ、項目が少なく、利便性が高い特徴を持っている。ICDSC のサブスケールは 8 項目あり、①意識レベルの変化、②注意力欠如、③失見当識、④幻覚、妄想、精神障害、⑤精神運動的な興奮あるいは遅滞、⑥不適切な会話あるいは情緒、⑦睡眠／覚醒サイクルの障害、⑧症状の変動で構成される。ICDSC では 4 項目以上のサブスケールが陽性であった場合にせん妄と判別する。感度は 99 %、特異度は 64%と信頼性のあるスケールである (Bergeron ら, 2001)。本研究でも 4 点以上をせん妄と判別し、併せてサブスケールの判定を測定した。

本研究で行った術後 5 日目までの期間中にサブスケール陽性を示した症例数は、51.4%であり、測定ポイント別で最も低い術後 5 日目でも 17.1%であった。本研究の研究協力者は、認知症の既往が無く、認知力が正常なものであるもので、入院手術により何らかの認知力低下を認めたとと言える。術後の認知力低下に関する病態には、せん妄以外に術後認知機能症がある。

術後認知機能症 (postoperative cognitive dysfunction、POCD) は、1995 年に Bedford (Bedford, 1955) により提唱された。この研究で POCD は、「高齢者が発症する大脳に悪影響を与える麻酔の影響」と定義されている (Bedford, 1995)。その後研究が進み、手術後の認知力低下は、せん妄、高次機能障害、POCD などに分けて考えられるようになった (Chung ら, 2008)。Chow ら (Chow ら, 2012) は、POCD の診断法の 1 つとして、Mini-Cog 試験を推奨している。これは、3 つの単語の記憶と指定した時刻を時計の針で記述させるものである。しかしながら河野 (河野, 2014) が指摘するように、POCD は国際的に統一された診断基準が定まっていない現状であり、Fong ら (Fong ら, 2006) は、診断の統一基準が無いことで、複数の研究を比較することが難しいとしている。

POCD の発生率については、近年複数の調査があり、入院中に手術を受けた 60 歳以上の患者のうち退院時に 40%が POCD の症状があり、退院後 3 カ月の時点でも 10%に症状が継続しているとされている (Rundshagen, 2014)。Crosby ら (Crosby ら, 2011) は、POCD が 30~50%の頻度で発生し、退院 3 カ月後でも高齢者では 10~15%で継続するとしている。

既述のように診断の統一基準が無く、先行研究と本研究の基準も異なるため、一概に発生率を比べることはできないが、ICDSC サブスケール陽性を示したケース数は、51.4%、測定ポイント別で最も低い術後 5 日目でも 17.1%であり、先行研究と類似した発生率であったと言える。

POCD とせん妄との違いについて考えてみると、Fong ら (Fong, 2007) が 1966 年から 2005 年までの論文をレビューした結果では、せん妄も POCD も明確な定義がなされていないとしているように、その境界はあいまいである。また祖父江は、せん妄を「認知機能障害をとまなう急性で可逆的な意識水準が変化した状態」と、POCD を「術後に発症す

る記憶障害、注意障害、遂行機能障害などの高次脳機能障害」と定義している。せん妄の診断基準には、アメリカ精神医学の診断基準である DSM-IV-TR が用いられる（高橋ら，2002）。これによると、せん妄は以下の項目を挙げている。

- ①注意を集中、維持する能力の低下を伴う意識の障害
- ②認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）と知覚障害
- ③上記障害が短時間のうちに出現し、1日のうちで変動する傾向があるか
- ④複数の病因によるせん妄の場合は、2つ以上のせん妄に関連する病因の存在

また、同じく国際疾患分類による ICD-10（高橋ら，2002）では以下の項目である。

- ①意識混濁と注意の障害
- ②認知機能障害：即時想起および近時記憶の障害と時間、場所または人物に関する見当識の障害
- ③精神運動性障害：寡動から多動への予測しがたい急激な変化・反応時間の延長・会話の増加あるいは減少のいずれか一つ
- ④睡眠リズムの変調：不眠、昼夜逆転・症状の夜間増悪・混乱した夢
- ⑤急激な発症と症状経過の日内変動

以前は、興奮や妄想を含む活動性せん妄のみをせん妄として扱っていたために、POCDとの違いが興奮や妄想の有無と考えることができた。現在は傾眠傾向が強い非活動性せん妄もせん妄として定義されるようになり、基準があいまいになった。また、研究で使用される POCD の定義の中にもせん妄の定義で使用される条件が含まれ、症状によって明確な区別が難しいのが現状であると考ええる。しかし傾向として、せん妄に比べ POCD は判断基準が緩やかである傾向があり、重症な認知症をせん妄とし、軽症な認知障害を POCD とする傾向があるようである。

一方、発症時期に着眼した分類では、河野（河野，2014）は、発症様式が術後せん妄は急であるのに対し POCD は緩慢であり、持続時間がせん妄が数時間から数日であるのに対し POCD は数週間から数年としている。このことから、せん妄が退院時には消失していることが多いのに対して、POCD は継続している場合があり、入院期間内で終息するせん妄と退院時に継続する POCD という違いがありそうである。

また、せん妄が POCD に移行することに関する研究は複数行われており、せん妄の発症がその後の POCD の発症に関係し（Saczynski ら，2012）、せん妄持続期間とその後の脳萎縮が関連している（Gunther，2012）と報告されており、せん妄と POCD の関係性が示唆される。

POCD の要因としては、麻酔薬使用量（Chan，2013）が報告されているが、一方で、麻酔薬の種類により発症に違いはないとされている（Hocker ら，2009）（Rortgen ら 2010）。本研究では、せん妄に関しては、手術時間および麻酔時間に関連があったが、術後認知機能の低下については、患者背景および手術内容が術後認知機能の低下へ関与することは無かった。既述したように POCD の診断基準が未確定であり、一概に比較できないが、今後

統一された診断基準が確立され、POCD の要因が解明されることが望まれる。

## (2) CgA およびコルチゾールと認知機能の関係

術後 5 日目までに認知機能低下の有無を ICDSC 下位スコアが陽性となるか否かを判別し、各測定ポイントの唾液中 CgA 濃度の平均値の差を比較したところ、術前日、術後 2 日目、3 日目、4 日目に有意な差を認めた。また、ICDSC が 4 点以上をせん妄とし、4 点以上の発症群と 4 点未満の非発症群を同様に分析したところ、有意な差を認めなかった。特に術前日の唾液中 CgA 濃度に注目しこの結果を考察すると、術後せん妄と術後認知機能低下を発症する患者では、CgA 濃度の上昇を認めていることから、CgA を用いたこれらの発症予測が可能であると考えられる。

一方、唾液中コルチゾール濃度に関しても上記と同じ分析を行ったが、認知力低下とせん妄ともに有意な差は認めなかった。このため、周術期患者を対象とした唾液中コルチゾールに関する先行研究が多数なされているが、今後 CgA を用いた研究の有用性が示唆された。

周手術期における唾液中バイオマーカーと認知機能に関する研究では、CgA を用いた研究は無いが、Rasmussen ら (Rasmussen ら, 2005) がコルチゾール濃度の変化と認知機能に関する研究を行っている。研究対象者は、60 歳以上の男女であり、本研究とほぼ同じである。研究協力者は、診療科を特定せず、全身麻酔もしくは局所麻酔で予定手術を受けた 129 人の患者である。採取のタイミングは、手術前日、術後 1 日目、術後 1 週間目、術後 3 カ月目の 4 点のそれぞれ午前 7 時と午後 4 時に採取しているので、本研究よりも長い。また Rasmussen らは、午前の値と午後の値の比率を算出し、am/pm 比としている。この研究では、認知機能の測定については、POCD の評価として記憶力と反応性のテストを行っているので、本研究との測定方法の相違がある。POCD の評価に関しては、術前からの個人差を考慮し、術前得点を基準に術後 1 週間、術後 3 か月の値と比較している。

研究の結果、コルチゾール濃度は手術後に著明な上昇が認められ、本研究結果と同じであった。また POCD は、術後 1 週間目で 18.8%、術後 3 か月目で 15.2%の患者に症状を認めたので、本研究期間が術後 5 日目までと期間の違いがあるが、本研究でも 5 日目で 17.1%に認知機能の低下を認めたことから、ほぼ同様の結果であると言える。コルチゾールの am/pm 比と POCD との間に有意な関係があった。一方、単独のコルチゾール値と POCD に有意な関係は無く、本研究結果と同じであった。

Rasmussen らのこの結果に関しては、糖質コルチコイドと記憶力に関係があり (Newcomer ら, 1994)、ストレスと認知障害に関係がある (McEwen ら, 1995) とする先行研究を裏付けるものである。また、唾液中コルチゾールが、日内変動をしめす (Schulz ら, 1998) (Lundberg ら, 2002) (Pruessner ら, 1997) ことを考慮すると、Rasmussen らの研究でコルチゾールの am/pm 比の変動と POCD 発症に関係があったことは、患者が



昼夜逆転であったことが推測される。稲本ら（稲本ら，2001）は、せん妄を発症した患者の94%で夜間不眠を認め、綿貫ら（綿貫ら，2002）もせん妄発症に対する不眠、昼夜逆転のオッズ比が23.9としていることからコルチゾールの am/pm 比の変動に注目する有用性が示唆される。

今回の研究で、術後認知機能低下と唾液中 CgA 濃度の関係が明らかになった。POCD の要因に関しては、麻酔使用量（Chan, 2013）および疼痛（Duggleby, 1994）に関係があるという報告があるが、手術侵襲や麻酔薬の種類には無関係であるとされている（河野, 2012）。本研究では、術後認知機能との患者基礎情報や手術情報は、認知力の低下と有意な関係はなく、唾液中 CgA 濃度のみが有意な関連を示した。唾液中 CgA 濃度の上昇と術後認知機能低下の細胞生理学的な関連は不明であるが、認知機能の低下と関連がある炎症サイトカインの IL-18（河野, 2012）の産生が、CgA によって誘導される（Wu ら, 2013）とされ、細胞生理学分野の研究が待たれる。

### 3. ストレスバイオマーカー群の変動を用いた看護アセスメント指標への示唆

鎌倉らは、クリティカルケア看護に必要な要件として、アセスメント力について「術後患者の身体の変化を予測するためには、まず基本的な生体反応について理解していることが重要」とし、小澤(小澤, 2012)は早期離床に向けた看護援助に関して、術後離床に関する看護師の判断能力はより高度なものが求められて来ているとしている。このように、クリティカルケア看護において、アセスメントは非常に重要であり、看護師のアセスメント能力の研究による構造化やそれを基にした教育法の開発などが必要である。また一方で、看護師が新たなアセスメント指標を獲得することも併せて必要である。

本研究で得られた知見を基に、術後認知機能低下の発症を術前の唾液中 CgA 濃度によって予測する試みを行った。具体的には、術前日に採取した唾液中 CgA 濃度を用い、術後 5 日目までに ICDSC の下位スコア判定を予測することが可能かどうか ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用いて分析を行った。

その結果、ROC 曲線は、面積 0.76 ( $P=0.03$ , 95%CI : 0.55-0.99) で、moderate accuracy の分析結果が得られた。本研究では、使用データ数が 35 件と少数であり、データ数に依存した結果の不安定さがあることは否めないが、P 値と併せて、ROC 曲線面積の 95%信頼区間が、0.55 から 0.99 であり、ROC 曲線が不適当とされる 0.5 をその範囲に含めていないことから十分に注目すべき結果であり、本研究の中における大きな成果の一つである。この結果によるとせん妄および術後認知機能低下を発症する術前日の CgA 濃度は、7.89pmol/ml であった。

また、このカットオフ値を基に術前日のCgA濃度の高低を判別した結果と実際にせん妄および術後認知機能低下を発症するかどうかの因果関係をみた回帰分析では、交絡因子として予想された手術時間は、モデルには組み込まれず、カットオフ値を基準とした高低の判別のみを独立変数としたモデルが成立した。このモデルは、カイ 2 乗検定の結果が、 $p<0.001$ 、採択された独立変数も $p=0.003$ と有意であり、成立に必要な統計的要件を満たしている。また判別の中率は 88.0%であり、非常に高いものであった。本分析は、25 件のデータを用いて行っており、データ数に依存する結果の不安定さの可能性はあることは否定できないが、本検定結果を既述の必要サンプルサイズ算出ソフトであるGPowerによって必要サンプル数を計算すると必要サンプル数は $n=18$  ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.20$ ,  $F^2=0.521$ ) であり、本分析に用いたデータ数は算出基準値を超えており、信頼できる分析結果と言える。

この結果、カットオフ値を超えると ICDSC の下位スコアが 1 以上になるオッズ比は、48.0 であり、術前に唾液中の CgA 濃度を測定し、術後せん妄および認知機能低下を予測することは極めて有用であると言える。

現在、唾液中 CgA 濃度を測定するには、全体で 40 時間程度の分析時間が必要であり、加えて分析コストも安価ではないので、本研究結果を臨床応用するためには、技術革新が待たれる。また本研究では、術前日に唾液を一律に採取しているので、術前の CgA の変動

は不明であるが、今後術前の CgA の変動を明らかにすることで、術前の外来時に唾液を採取することが有用なのかなどが明らかになり、本法を臨床応用することが可能になると考える。

長谷川らは、せん妄発生予測に関する看護師のアセスメント構造を明らかにし、患者の反応を基にしたアセスメントを構造化している（長谷川ら，2006）が、今後これらに加え、生化学的視点からストレスバイオマーカーに着目したアセスメント指標を看護師が獲得することで、手術を受ける患者やその家族に貢献できると考える。また、術前の看護ケアとして術前オリエンテーションがあり、現時点では術前オリエンテーションの術後せん妄および認知機能低下に関する明確な根拠を示した研究は無いが、今後唾液中 CgA を研究アウトカムに用いることで、術前オリエンテーションの有効性や効果的な方法に関する示唆が得られると考えられる。

さらに、周手術期のみならず、発災時の被災者や救援者のストレス測定に応用することで、ストレスの軽減や後遺症の軽減に活用することが期待できる。

## XII 研究の限界

本研究には、いくつかの研究の限界が存在するが、最も大きい要因は、分析データサイズに依存する結果の不安定さである。この問題に対して、検体の際に通常は P 値のみで判断するところを 95%信頼区間および効果量を算出し判別を行った。また分析結果を基に必要サンプル数の確認を行ったため、本研究で用いたサンプルサイズでも研究で導いた結論への妥当性は、十分にあると考える。

また、POCD の定義が世界的に無い状況であるが、ICDSC の下位スコアが陽性であったことで POCD と判別できるかは、今後精査が必要である。このため、本研究では ICDSC の下位スコアが陽性であることを POCD と表現しないこととした。

さらに、本研究は心臓血管外科手術患者を対象としているので、当然ながら他臓器への手術に直ぐに応用できるわけではない。特に心臓血管外科手術特有のものとして、人工心肺の使用があり、この機器の使用中的の脳血流量の減少程度を今後考慮した研究が必要である。一方で、人工心肺装着時間と認知力低下の関係が有意でない結果を本研究で得ており、一定の方向性は示せていると考える。

### XIII 結論

本研究では、心臓血管手術を受ける患者を対象とし、ストレスによる身体反応の指標として周手術期におけるバイオマーカー群の測定を行い、その変動を明らかにし、ストレスによる主観的反応の指標として患者の疼痛および倦怠感を VAS 法を用いた質問紙にて測定し、さらにせん妄尺度によるせん妄および認知力の評価を行うことで、周術期にある患者の看護における身体的かつ心理的側面からの看護ケアの示唆を得ることを目的に研究を行った。

35 名から研究協力を得、術前日、術前、術直後、術後 2~3 時間後、術後 1 日目から 5 日目の各測定ポイントで唾液を採取し、唾液中 CgA 濃度とコルチゾール濃度を測定した。また、術後 2~3 時間後から術後 5 日目の各測定ポイントで VAS を用いて疼痛と倦怠感の主観的評価データを収集し、あわせて ICDSC を用いてせん妄と認知力の低下の有無を測定した。

結果、唾液中 CgA 濃度およびコルチゾールは、術後に急激に上昇し、術後 2 日目に術前日値まで低下した。VAS スコアを用いた主観的反応の変化は、疼痛スコアでは術後 1 日目の疼痛スコアが術後 5 日目の疼痛スコアと正の相関を示す ( $P<0.05$ ) など翌日以降のスコアに影響を与えることがあったが、倦怠感スコアでは、そのような現象は認めなかった。また、疼痛スコアと倦怠感スコアの関係性は、対応する測定ポイントでは、術後 4 日目に疼痛と倦怠感に有意な相関を認めた ( $\rho=0.461$ ,  $P=0.016$ )。また、前日の倦怠感とその翌日の疼痛に関しては、有意な相関を認めなかったが、前日の疼痛とその翌日の倦怠感に関しては、術後 1 日目の疼痛と術後 2 日目の倦怠感、術後 4 日目の疼痛と術後 5 日目の倦怠感に有意な相関を認め、先行した疼痛が後発する倦怠感の原因になることが示唆された。

唾液中ストレスバイオマーカーと VAS スコアの関係性については、唾液中 CgA 濃度と疼痛 VAS スコアでは、術後 1 日目の CgA と術後 2 日目の疼痛スケール、術後 2 日目の CgA と術後 3 日目の疼痛スケールにそれぞれ相関を認め、CgA が先行して上昇し、後発して患者が知覚する疼痛が出現する現象を認めた。また、倦怠感に関しては、同様に CgA が後続する倦怠感と相関する現象を認めた。一方、唾液中コルチゾール濃度は、疼痛、倦怠感ともに VAS スコアとの有意な相関を認めなかった。

本研究結果では、ICDSC を用いてせん妄の発症を判別し、発生率は 11.4%であった。また術後 5 日目までの期間中にサブスケール陽性を示した症例数は、51.4%であり、認知機能の低下を認めた。認知機能低下と CgA 濃度の平均値の差を比較したところ、術前日、術後 2 日目、3 日目、4 日目に有意な差を認めた。対して、コルチゾールでは有意な差を認めなかった。

これらの結果を基に、術後認知機能低下の発症を術前の唾液中 CgA 濃度によって予測することができるかを ROC 曲線を用いて分析した。結果、ROC 曲線は、面積 0.76 ( $P=0.03$ 、95%CI : 0.55-0.99) で、感度は 0.857、特異性は 0.750 の moderate accuracy の曲線が得られた。術後認知機能低下を発症する術前日の CgA 濃度のカットオフ値は、7.89pmol/ml であった。

本研究結果を基に唾液中 CgA 濃度の測定が、術後認知機能低下を予測するためのアセスメント指標に活用できると考える。

## 謝辞

本研究を実施するにあたり、心臓血管手術という大きな手術での入院中にも関わらず、本研究にご協力頂いた患者さまとそのご家族様に深く感謝申し上げます。

また研究実施に際し、多大なご協力を賜った、近森会近森病院ハートセンター長の入江博之先生、心臓血管外科の池淵正彦先生、手嶋英樹先生、麻酔科部長の楠目祥雄先生と麻酔科医師の皆様、研究コーディネートを頂いた田中眞貴子様、ICU、ハートセンターおよび手術室の看護師の皆様、前統括看護部長の梶原和歌様をはじめとする看護部の皆様、近森病院院長の近森正幸先生に深くお礼申し上げます。

本研究を倫理的な視点からご指導頂いた高知県立大学看護研究倫理審査委員長の森下利子先生をはじめ同委員会の先生方、近森会倫理審査委員会の近森正幸理事長と同委員会の先生方に厚くお礼申し上げます。

本研究の遂行に当たり、災害看護グローバルリーダー養成プログラム（DNGL）学際プロジェクトからの助成を一部受けたことに対して深謝いたします。

また大学院在学中は、高知県立大学に教員として在籍しながらの研究活動でした。大学院での研究活動にご配慮頂き、またご支援頂いた高知県立大学看護学部学部長の中野綾美先生をはじめとする先生方に厚くお礼申し上げます。

研究の着想から実施、分析、考察に至るまで丁寧なご指導を賜った池田光徳先生、野嶋佐由美先生、川村美笑子先生、瓜生浩子先生、内田雅子先生をはじめ高知県立大学大学院看護学研究の先生方に厚くお礼申し上げます。

最後に妻である友美に深く感謝いたします。