

論 文 概 要

○ 論 文 題 目 小児集中治療における疼痛・不穏・せん妄マネジメント

○ 指 導 教 員 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 井上 貴昭 教授

(所 属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏 名) 松石 雄二郎

目的：本邦において国際標準の痛み・不穏・せん妄の症状管理を小児集中治療の臨床で行えるためのアセスメントツールの翻訳及び日本語版の妥当性・信頼性を示す（研究1、研究2、研究3）と共に、鎮静剤の作用部位であるガンマアミノ酪酸（GABA）受容体がダウン症候群で変性しているという基礎研究における知見から、ダウン症候群患児は鎮静管理におけるハイリスク集団となっているのではないかと仮説を立て検証を行う（研究4）。そして、これらの研究によって本邦でも痛み・不穏・せん妄の症状管理ができる状態を作り上げた上で、成人領域で示唆されている小児せん妄と血中の脳神経逸脱物質濃度の上昇との関連を小児領域で明らかにすることを目的とする（研究5）。

対象と方法：研究1、研究2、研究3は小児集中治療室（PICU）に入室している全診療科の患児を対象とした。研究1、研究2、研究3においては、アセスメントスケールの妥当性と評価者間での信頼性の検討を行った。アセスメントツールの妥当性に関しては既存の指標でゴールドスタンダードとして使用されているアセスメントスケールまたは診断を基準とし、作成したスケールの妥当性を評価した。また信頼性に関しては、2人の評価者で同じアセスメントスケールを評価しその一致率から信頼性を評価した。

研究4においては、PICUに入室する心臓外科術後患者を対象とした。鎮静効果に関連すると思われる因子を共変量として投入した多変量モデルを構築し、ベイズ推定を用いて鎮静剤の鎮静効果がダウン症候群患児の有無で変化するかを評価した。研究5においては脳神経逸脱物質と小児せん妄の関係性に関連すると思われる因子を共変量として投入した多変量モデルを構築し、脳神経逸脱物質と小児せん妄の発症の関連性に関して多変量モデルを構築し評価を行った。

結果：研究1において小児疼痛を客観的に評価できる日本語版Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) スケールを作成し高い妥当性（相関係数： $r=0.96$ ）と信頼性（重み付け κ 係数 $\kappa=0.95$ ）を明らかにした。研究2においては小児せん妄アセスメントスケールPreschool Confusion Assessment Method for the ICU（psCAM-ICU）の高い妥当性（感度90%、特異度93%）と信頼性（ $\kappa=0.92$ ）を明らかにした。研究3においては小児せん妄アセスメントスケールSophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale（SOS-PD）の高い妥当性（感度92%、特異度97%）と信頼性（ $\kappa=0.95$ ）を明らかにしたと共に、患者家族も小児せん妄を高い妥当性を持って評価できることを明らかにした（感度91%、特異度91%）。研究4においては鎮静剤プレセデックスはダウン症候群の有無に対して鎮静効果に変化が無いのに対し、鎮静剤ミダゾラムはダウン症候群患児に作用減弱していることが明らかになった（事後オッズ比=1.32、95% 信用区間=1.01-1.75）。研究5においては正常な意識状態は血中の神経細胞特異的酵素（neuron

specific enolase :NSE) が低値の場合、せん妄はNSE 15ng/mL付近、昏睡はNSEが高値である場合に観察される可能性が高い結果となった(正常な意識状態からせん妄、昏睡と意識状態が悪化することに対するNSEの事後オッズ比1.09、95%信用区間= 1.02-1.18)。また、小児せん妄の重症度と血中NSEの濃度が関連している(事後OR=1.39、95%信用区間 = 1.18-1.64) ことから、小児せん妄は血中の脳神経逸脱物質濃度の上昇と関連していることを明らかにした。また、様々な小児せん妄アセスメントスケールで重要視されている“アイコンタクトの欠如”が最も血中NSEの濃度と相関し($r=0.55$)、脳神経逸脱物質濃度の上昇を示唆する症状であることが明らかになった。

考察：研究1において検証した小児疼痛アセスメントスケールFLACCスケールは客観的に疼痛をアセスメントすることができ汎用性の高い疼痛アセスメントスケールであると考えられる。また、研究2、3において検証した小児せん妄アセスメントスケールpsCAM-ICU及びSOS-PDは簡便に小児せん妄を評価することができ、本邦で妥当性と信頼性が検証されたことで本邦でも簡便に小児せん妄を評価できることとなった。そして研究3によって患者家族も小児せん妄を高い妥当性を持って評価できることが明らかになり、患者家族と協働して患児の状態を評価することで家族の治療参画の促進に繋がると考えられる。また、研究4ではダウン症候群患児ではミダゾラムの鎮静作用が減弱していることが明らかになり、このような疾患を持つ患児はミダゾラムの投与量と鎮静状態の関係性が他の患児と異なるため、鎮静スケールを用いてより注意深い観察が必要であることが示唆される。そして、研究5において小児せん妄は心臓外科術後において脳神経逸脱物質の増加と関連があることが明らかになった。これにより、小児せん妄をベッドサイドで観察する重要性が明らかになったため、患児の脳機能の状態をアセスメントする小児せん妄アセスメントが今後の脳保護戦略の重要な起点となることが示唆される。

結論；本研究によって本邦において小児疼痛および小児せん妄を簡便にアセスメントするアセスメントツールの高い妥当性・信頼性が検証されたとともに、ダウン症候群患児が鎮静剤ミダゾラムが作用減弱していることから、鎮静管理におけるハイリスク集団となっていることが明らかになった。さらに、心臓外科術後において小児せん妄と脳神経逸脱物質の増加が関連していることから、ベッドサイドでの小児の呈する症状の観察が重要であると考えられる。