[PRESS　RELEASE]

2021 年 1 月 13 日

京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

ベンゾジアゼピン系受容体作動薬の急な中止は術後せん妄を増加させる

～ベンゾジアゼピン受容体作動薬の内服と術後せん妄の関連に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 京都府立医科大学附属病院精神科リエゾンチーム（用語１）に紹介され、附属病院で手術を受けた患者の周術期におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZDRA）の使用および中断による術後せん妄への影響を後方視的に調査
- 周術期の BZDRA 使用状況により「継続投与群」「中止群」「新規投与群」「無投与群」に分類すると、「中止群」で有意にせん妄発症率が高かった
- 周術期の BZDRA 使用は避けることが推奨されているが、急な中止は術後せん妄のリスクファクターとなることを示した

京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学　大道智恵大学院生、成本迅教授、同附属病院医療安全管理部　田中真紀看護師、独立行政法人国立病院機構　舞鶴医療センター　精神科　綾仁信貴らの研究グループは、兵庫医科大学臨床疫学　森本剛教授、滋賀医科大学睡眠行動医学講座　角谷寛特任教授の協力のもと、睡眠薬として広く使用されているベンゾジアゼピン受容体作動薬(BZDRA)を手術の際に急に中止すると高頻度で術後せん妄を発症することを報告し、本件に関する論文が、科学雑誌『Comprehensive Psychiatry』（2021 年 1 月）に掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、京都府立医科大学附属病院精神科リエゾンチーム(用語 1)に紹介された周術期の症例を対象に行われた後方視的コホート研究（用語 2）であり、解析の結果、BZDRA が術後中止された症例では術後せん妄の発症率が高いことが示されました。本研究成果は、臨床現場において、BZDRA の周術期の急な中止に対して注意喚起をするとともに、日常臨床における BZDRA の漫然とした使用を避けるように促すエビデンスとなることが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名　Comprehensive Psychiatry 発表媒体　■ オンライン速報版　□ ペーパー発行　□ その他 雑誌の発行元国　オランダ（エルザビア社） オンライン閲覧　可（URL） https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2020.152216 論文掲載日　2021 年 1 月

～京都府立医科大学は 2022 年、創立 150 周年を迎えます～

論文情報	論文タイトル　Association between discontinuation of benzodiazepine receptor agonists and post-operative delirium among inpatients with liaison intervention: A retrospective cohort study (リエゾン介入におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の内服中止と術後せん妄の関連) 代表著者　京都府立医科大学大学院精神機能病態学　大道智恵 独立行政法人国立病院機構　舞鶴医療センター　精神科　綾仁信貴 共同著者　京都府立医科大学大学院精神機能病態学　大矢希 京都府立医科大学大学院精神機能病態学　松本佳大 京都府立医科大学附属病院医療安全管理部　田中真紀 兵庫医科大学臨床疫学　森本剛 滋賀医科大学睡眠行動医学講座　角谷寛 京都府立医科大学大学院精神機能病態学　成本迅

【論文概要】

１　研究分野の背景や問題点

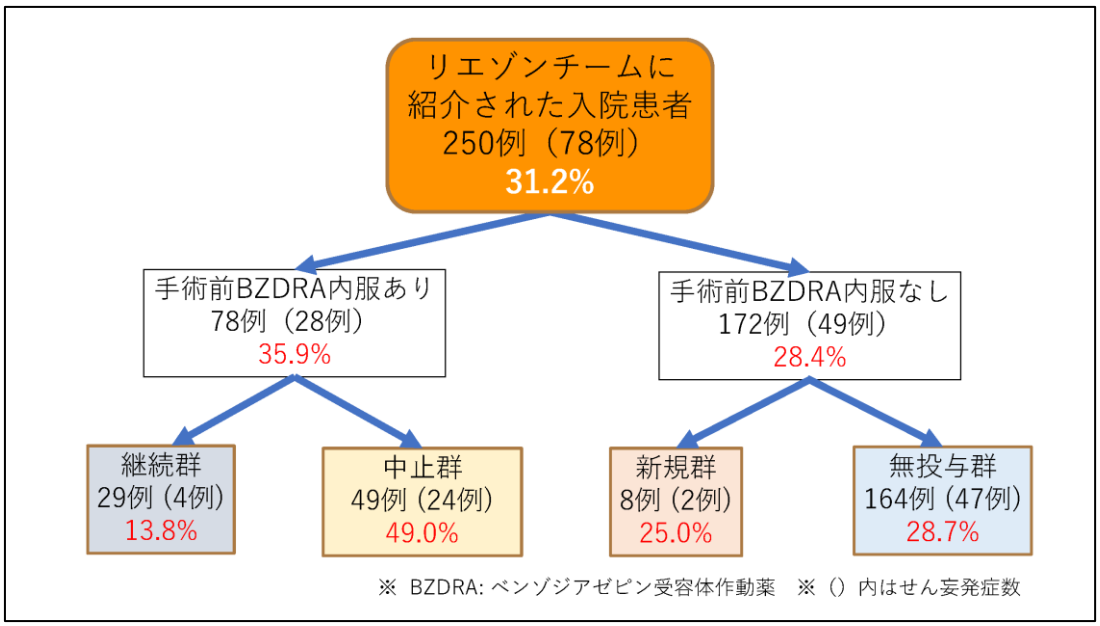
せん妄とは、一時的に意識障害や注意障害、幻覚などの精神症状を呈する入院患者において最も頻度が高い精神疾患であり、特に、手術によって術後に生じるせん妄（術後せん妄）は、手術を受けた患者の約 50%に発症すると報告されています。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZDRA）は、睡眠薬、抗不安薬として様々な診療科の医師により処方されていますが、短期間の使用が推奨され、長期間の使用は様々な有害事象の原因となることが報告されています。また BZDRA の使用は術後せん妄の発症リスクであることから、周術期において BZDRA の使用は控えるよう推奨されることが一般的ですが、中止によるベンゾジアゼピン離脱症候群（用語 3）が入院患者のせん妄に関与しているという報告もある中で、周術期における BZDRA の中止が、継続投与や新規投与と比較してどの程度せん妄発症にどのように影響するかを調査した報告は今までありませんでした。

２　研究内容・成果の要点

京都府立医科大学附属病院に全身麻酔下の手術予定で入院し、術後の精神状態の管理を目的に精神科リエゾンチームに紹介された入院患者を対象に、後方視的なカルテ調査によるコホート研究を実施しました。

手術前後の BZDRA 内服の有無により、対象者を「継続群」（術前後で継続して BZDRA が投与された群）、「中止群」（術前に BZDRA が投与されたが、術後に中止された群）、「新規群」（術前は BZDRA の使用はなかったが、術後に投与された群）、「無投与群」（BZDRA の投与が術前後とも無かった群）の 4 群に分け、各群の患者背景（年齢、性別、在院日数、手術時間、併存疾患等）を調査するとともに、せん妄の発症率を算出しました。全対象者におけるせん妄発症率は 31.2% で、継続群、中止群、新規群、無投与群におけるせん妄発症率は順に、13.8%、49.0%、25.0%、28.7%であり、中止群で他の群より高いせん妄発症率が認められました（図）。またせん妄発症のリスク因子である認知症とせん妄の既往の有無、およびせん妄に対して治療効果を有する抗精神病薬使用の有無で層別化解析を行った結果、認知症なし、せん妄既往なし、抗精神病薬使用なしの群でも、同様の結果が得られました。



ベンゾジアゼピン受容体作動薬とせん妄発症率

３　今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究の結果から、術後の精神状態管理目的にリエゾンチームに紹介された患者、つまり主治医が術後せん妄の発症の可能性が高いと考えた患者において、術後に BZDRA を急に中止することは、ベンゾジアゼピン離脱症候群や不眠を誘発し、せん妄の発症率を上げることが推測されます。本邦において BZDRA は睡眠薬等で日常的に広く使用されている薬剤であり、患者が手術を受ける際には予め外来にて徐々に減らした上で手術前に中止をしておくことが望ましいですが、術前の漸減中止が困難な場合には、術後せん妄の発症の観点からは、急な中止は行わないことが望ましいと思われます。本研究では症例数や研究デザインによる限界のため、せん妄発症に関係する他の因子の影響の調整や、入院前の BZDRA の使用期間の評価、BZDRA の種類別（非ベンゾジアゼピン系、超短時間型、短時間型、中長時間型）および投与量による結果の違いについて評価を行うことができていないことから、BZDRA の服用や中止の術後せん妄への影響をより正確に評価するため、今後当領域におけるさらなる調査が行われることが必要であると考えます。

４　用語の説明

・用語 1：精神科リエゾンチーム：

リエゾンとはフランス語で「連携」「連絡係」を意味し、本学附属病院精神科リエゾンチームは精神科医師、専門看護師、臨床心理士、医療ソーシャルワーカーなど多職種が連携して、身体疾患に伴う心理的問題への介入を行うために、形成されたチームです。当チームでは年間約 600 件の新規依頼を受け、2018 年の依頼内訳は、せん妄対応が 39%、術後の精神状態管理目的の予防的介入が 16%、うつ状態の対応が 13%、不眠症対応が 11%となっています。

・用語 2：後方視的コホート研究

コホート研究とは､研究対象者が特定の因子(本研究では術前後の BZDRA の投与有無)への曝露が、一定期間でどのようなアウトカム（本研究ではせん妄発症）を生じるか観察

する研究のこと。後方視的コホート研究とは、本研究のように曝露情報が過去に明らかになっており、現在から遡って曝露の違いによるアウトカムを調査するものを言います。
・用語３：ベンゾジアゼピン離脱症候群
　BZDRA を長期間使用したことで身体依存が形成された後、BZDRA を減量あるいは中止することによって生じる、睡眠障害や易刺激性、不安と緊張の増加や、手の震え、集中力低下、けいれん、幻覚などの様々な薬物離脱症状。症状の程度は、BZDRA の使用量や使用期間、薬剤の種類によって様々で、個人差も大きい。

＜研究に関すること＞	＜広報に関すること＞
京都府立医科大学大学院医学研究科 精神機能病態学　教授　成本迅 電　話：075-251-5612 E-mail：jnaru@koto.kpu-m.ac.jp	広報センター［事務局：研究支援課］土屋 電　話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp