

高齢者における 術後せん妄の予防と治療の プラクティカルガイド



[作成]

公益社団法人 日本麻酔科学会 安全委員会
高齢者麻酔のガイドライン作成ワーキンググループ

WG 長 : 川股 知之

WG 委員 : 恵川 淳二, 河野 崇, 黒崎 弘倫
立花 俊祐, 新山 幸俊

オブザーバー : 川口 昌彦

日本老年麻酔学会

外部評価委員 : 坂口 嘉郎, 田中 聡, 中澤 春政

初版 2024年 12月 20日

目次

1. 基本理念と概要

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1.1 目的 | 4 |
| 1.2 対象 | 4 |
| 1.3 利用にあたっての注意点 | 4 |
| 1.4 作成ワーキンググループ | 4 |
| 1.5 資金および協力組織 | 5 |
| 1.6 利益相反 | 5 |
| 1.7 推奨度とエビデンスレベル | 5 |
| 1.7.1 Summary Statement の推奨度とエビデンスの強さ | 5 |
| 1.7.2 推奨度決定基準と合意形成 | 6 |
| 1.7.3 パブリックコメント | 6 |

2. 疫学

| | |
|-----------------------------|---|
| 2.1 高齢者の定義 | 7 |
| 2.2 わが国における年齢別の人口変化 | 8 |
| 2.3 わが国における65歳以上の全身麻酔症例数の推移 | 9 |

3. 加齢に伴う生体機能の変化

| | |
|---------------------|----|
| 3.1 加齢が臓器・組織に及ぼす影響 | 11 |
| 3.2 加齢が認知機能に及ぼす影響 | 11 |
| 3.3 フレイル | 13 |
| 3.3.1 フレイルの定義・診断・疫学 | 13 |
| 3.3.2 フレイルが術後に及ぼす影響 | 13 |

4. POD の定義・診断・発症率・予後

| | |
|-----------------|----|
| 4.1 POD の定義 | 15 |
| 4.2 せん妄の診断基準と分類 | 15 |

| | | |
|-----------------------|----------------------|----|
| 4.3 | せん妄の検出評価ツール | 16 |
| 4.4 | PODの発症率と予後に及ぼす影響 | 19 |
| 5. POD発症のリスク因子 | | |
| 5.1 | 術前のリスク因子 | 20 |
| 5.2 | 術中のリスク因子 | 24 |
| 5.3 | 術後のリスク因子 | 25 |
| 6. 予防のための術前管理 | | |
| 6.1 | リスク因子を有する患者および家族への対応 | 27 |
| 6.2 | 包括的予防介入 | 28 |
| 7. 予防のための術中管理 | | |
| 7.1 | 麻酔法と麻酔薬・麻酔関連薬 | 30 |
| 7.2 | モニタリング | 31 |
| 8. 予防のための術後管理 | | |
| 8.1 | PODの評価 | 33 |
| 8.2 | 術後鎮痛 | 34 |
| 8.3 | 予防法 | 35 |
| 8.3.1 | 非薬物療法 | 35 |
| 8.3.2 | 薬物療法 | 35 |
| 9. 治療法 | | |
| 9.1 | 非薬物療法 | 37 |
| 9.2 | 薬物療法 | 37 |
| 略語 | | 39 |
| 参考文献 | | 40 |

1

基本理念と概要

1.1 目的

わが国は世界に類を見ない超高齢社会を迎え、高齢者が手術を受ける機会が増加している。高齢者の周術期において、術後せん妄（postoperative delirium：POD）は患者の安全、生活の質（quality of life：QOL）、さらには医療経済にも影響する大きな問題である。本プラクティカルガイド（以下、ガイドライン）は、PODの予防と治療についてのエビデンスを収集・解釈し、安全で質の高い高齢者の周術期管理を行うための情報提供を目的とする。

1.2 対象

主たる対象は麻酔科医であるが、高齢者の周術期管理に関わるすべての職種の医療従事者が利用できる。

1.3 利用にあたっての注意点

本ガイドラインは、高齢者におけるPODの予防と治療を実施するための情報を提供するものである。しかし、現時点ではエビデンスが不十分で、専門家の意見として述べられている内容も多い。本ガイドラインで提示した「推奨」は、臨床現場における医療従事者の意思決定を支援するためのものであり、必ず従うよう強要するものではない。実際には本ガイドラインだけでなく、患者の状態、臨床現場の状況などを考慮して方針を決定すべきである。本ガイドラインを参考にして実施された医療行為によって生じた結果に対して、本ガイドライン作成ワーキンググループは一切の責任を負わない。また、本ガイドラインは、医療裁判の証拠として利用されることを想定していない。あくまでも臨床現場での一般的な診療について推奨できることを提示するものである。したがって、医療事故が発生した際に、本ガイドラインに準拠した診療が行われなかったという理由で「過失があった」と判断するのは不適切である。

1.4 作成ワーキンググループ

本ガイドラインは公益社団法人 日本麻酔科学会 高齢者麻酔のガイドライン作成ワーキンググループ（WG）と日本老年麻酔学会からの外部評価委員とで作成した。

公益社団法人 日本麻酔科学会 高齢者麻酔のガイドライン作成ワーキンググループ (WG)

WG 長：川股 知之 (和歌山県立医科大学医学部 麻酔科学教室／教授)

WG 委員：恵川 淳二 (奈良県立医科大学 麻酔科学教室／准教授)

WG 委員：河野 崇 (高知大学医学部 麻酔科学・集中治療医学講座／教授)

WG 委員：黒崎 弘倫 (和歌山県立医科大学医学部 麻酔科学教室／助教)

WG 委員：立花 俊祐 (札幌医科大学 麻酔科学講座／助教)

WG 委員：新山 幸俊 (秋田大学医学部 麻酔・蘇生・疼痛管理学講座／教授)

オブザーバー：川口 昌彦 (奈良県立医科大学 麻酔科学教室／教授)

日本老年麻酔学会

外部評価委員：坂口 嘉郎 (佐賀大学医学部 麻酔蘇生学教室／教授)

外部評価委員：田中 聡 (信州大学医学部 麻酔蘇生学講座／准教授)

外部評価委員：中澤 春政 (杏林大学医学部 麻酔科学教室／准教授)

1.5 資金および協力組織

本ガイドラインは公益社団法人 日本麻酔科学会の資金を得て、高齢者麻酔のガイドライン作成ワーキングを開催し作成した。完成したガイドラインは PDF 版を日本麻酔科学会ホームページ上に無料公開する。

1.6 利益相反

高齢者麻酔のガイドライン作成 WG の WG 長、WG 委員、およびオブザーバー、ならびに外部評価委員に申告すべき利益相反はなかった。

1.7 推奨度とエビデンスレベル

1.7.1 Summary Statement の推奨度とエビデンスの強さ

推奨度およびエビデンスの強さは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2020 年」¹⁾、「GRADE ハンドブック」²⁾を参照し、決定は WG メンバーの全員一致とした。推奨度およびエビデンスの強さが示されていない多くの記述についてはエビデンスがないか、あるいはあっても不十分なものであり、その記述は専門家としての意見にとどまるものとした。

① 推奨度

4つの要因 (全体的なエビデンスの質、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、価値観や嗜好、コストや資源の使用) を考慮し、以下のように記載した。

1: する (しない) ことを強く推奨する。

2: する (しない) ことを弱く推奨する。

② エビデンスの強さ

参考にした論文の研究デザインや結果などを考慮し、以下のように記載した。

- A (強)：効果の推定値に強く確信がある。
- B (中)：効果の推定値に中程度の確信がある。
- C (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D (とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

③ 参考文献の研究デザイン

エビデンスの強さを決定するうえで参考にした文献の研究デザインについては以下のように定義し、項目ごとに列挙した参考文献の末尾に補助情報として記載した。

- I：ガイドライン
- II：システマティックレビュー／メタ分析
- III：ランダム化比較試験
- IV：非ランダム化比較試験あるいは大規模コホート研究（n=1,000 以上）
- V：分析疫学的研究（小規模コホート研究，症例対照研究，横断研究）
- VI：記述研究（症例報告やケースシリーズ）
- VII：基礎研究・その他

1.7.2 推奨度決定基準と合意形成

ガイドラインの草案は、コメント再評価のために WG メンバーに回覧された。WG メンバーは、各項目の Summary Statement を確認することを求められ、全員参加の合意形成会議を行った。

1.7.3 パブリックコメント

日本麻酔科学会と日本老年麻酔学会からパブリックコメントを募集した。寄せられたコメントに対して、WG 会議で賛否を判断し、修正を加えた。

2

疫学

2.1 高齢者の定義

Summary Statement

- ⇨ WHO は暦年齢 65 歳以上を高齢者と定義している。
- ⇨ わが国でも厚生労働省は暦年齢 65 歳以上を高齢者と定義している。
- ⇨ 暦年齢と実際の老化との乖離が大きくなり、高齢者の定義の変更が提案されている。

解説

世界保健機関（World Health Organization : WHO）が暦年齢 65 歳以上を高齢者と定義している³⁾ことから、わが国を含む多くの国でも暦年齢 65 歳以上を高齢者と定義している。さらにわが国では、65-74 歳を前期高齢者、75 歳以上を後期高齢者と規定している。しかし、これらの定義や規定に生物学的・医学的な根拠はない。暦年齢は、生後からの時間経過とともに個体に起こるすべての過程を示す“加齢”の指標であり、“老化”（加齢に伴う種々の臓器機能の低下過程）の指標ではない。老化の指標となるのは老化を反映した身体機能から推定される生物学的年齢である。生物学的年齢の決定因子については多方面から研究が進められている。

暦年齢は老化もある程度反映しているため、わが国では暦年齢を用いて社会制度が設計されてきた。しかし、近年の高齢者の心身の健康に関する種々のデータを検討すると、10-20 年前と比較して加齢に伴う身体機能変化の出現が 5-10 年遅延しており、「若返り」現象が見られている。つまり、以前と比べて暦年齢と老化の乖離が大きくなっている⁴⁾。従来、高齢者とされてきた 65 歳以上の人でも、特に 65-74 歳の前期高齢者においては、心身の健康が保たれていて、活発な社会活動が可能な人が大多数を占めており、内閣府の調査でも、70 歳あるいは 75 歳以上を高齢者と見なすという意見が多い⁴⁾。日本老年学会、日本老年医学会が作成した「高齢者に関する定義検討ワーキンググループ報告書」（平成 29 年 3 月）では、75 歳以上を高齢者の新たな定義とすることが提案されている⁵⁾。周術期医療においても、高齢者の身体能力の向上により術後経過が変化する可能性があり、暦年齢と周術期医療について注視していく必要がある。

2.2 わが国における年齢別の人口変化

Summary Statement

- ⇨ 65歳以上人口は増え続けるが、将来的に減少に転ずると推計される。
- ⇨ 総人口が減少するため、65歳以上人口の割合は上昇すると推計される。

解説

内閣府による「令和4年版 高齢社会白書」⁶⁾によると、わが国の総人口は減少過程に入っている。2008年に総人口は1億2,808万人でピークを迎え、その後は減少に転じ、2029年には1億2,000万人を下回り、2053年には1億人を割り込むと推計されている。一方で、65歳以上人口は増え続けて2042年に3,935万人でピークを迎え、その後は減少に転じると推計されている。65歳以上人口の減少よりも総人口の減少が大きいため、結果として、総人口に対する65歳以上人口の割合（高齢化率）は上昇し続け、2065年には38.4%を占め、国民の2.6人に1人が65歳以上になると推計されている（図1）。また、総人口に対する75歳以上の割合も25.5%で、約3.9人に1人が75歳以上となる。高齢化は日本だけではなく世界的に生じているが、2020年時点で日本の高齢化率は世界でもっとも高い。高齢化の速度についても、欧米と比較して日本は圧倒的に速い（図2）。高齢化率が7%を超えてから倍の14%に達するまでの所要年数（倍加年数）で比較すると、フランスが126年、スウェーデンが85年、米国が72年、英国が46年、およびドイツが40年であるのに対して、日本は1970年に7%を超えると24年で14%に達した。一方、アジアでは、韓国、シンガポールが日本を上回る倍加年数を示しており（図3）、今後、日本を上回る速度で高齢化が進むと推測されている。また、先進国だけでなく開発途上国においても高齢化が急速に進むと推測されており、諸外国から日本の超高齢社会に対する対応が注視されている。

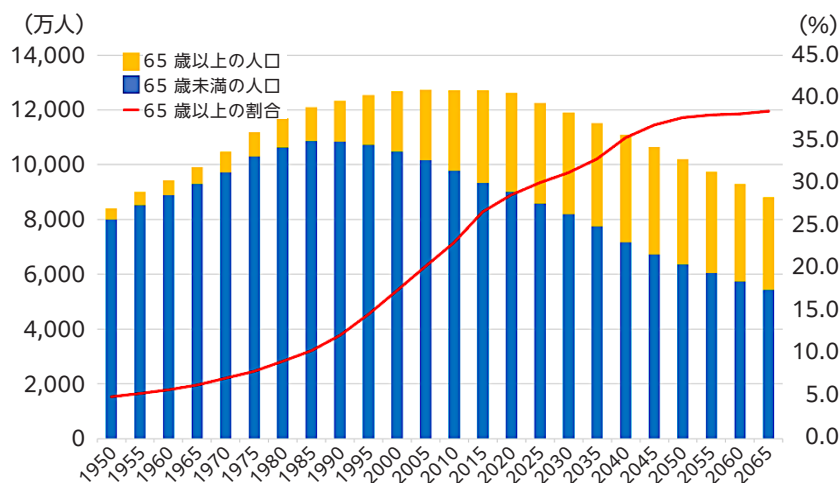


図1 わが国における人口構成の年次推移と今後の推計

[内閣府：平成26年度 高齢者の日常生活に関する意識調査。 <http://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h26/sougou/zentai/index.html> より改変転載]

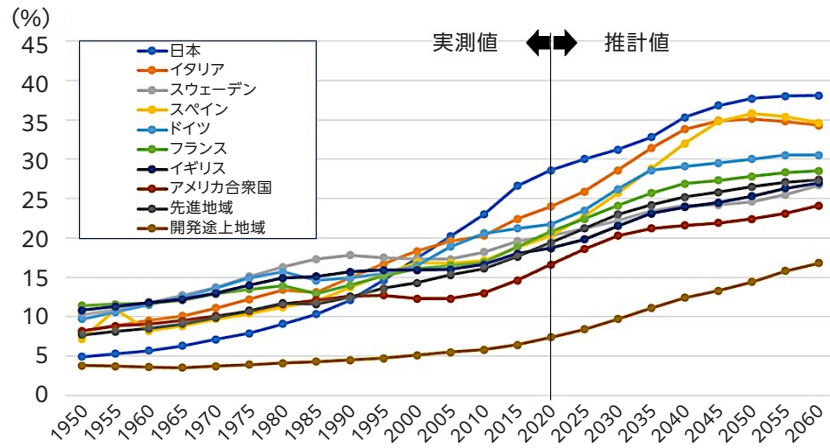


図2 欧米における65歳以上人口割合の年次推移と今後の推計
 [内閣府：平成26年度高齢者の日常生活に関する意識調査。http://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h26/sougou/zentai/index.html より改変転載]

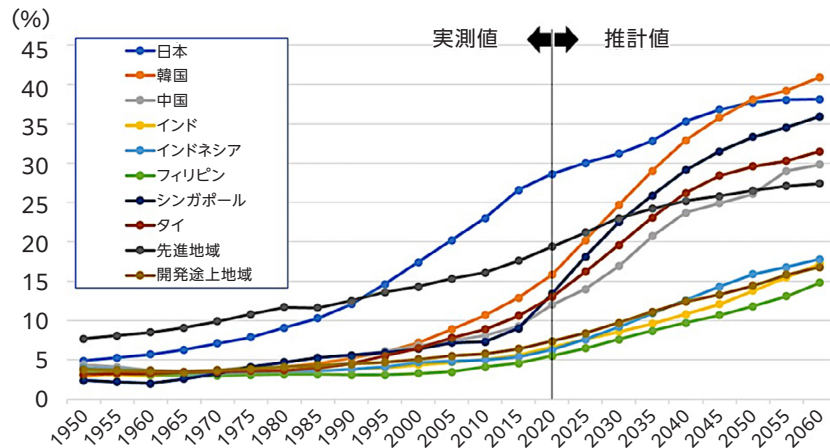


図3 アジアにおける65歳以上人口割合の年次推移と今後の推計
 [内閣府：平成26年度高齢者の日常生活に関する意識調査。http://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h26/sougou/zentai/index.html より改変転載]

2.3 わが国における65歳以上の全身麻酔症例数の推移

Summary Statement

⇨ 65歳以上の全身麻酔症例数は増加し、全症例に対する割合も上昇している。

解説

レセプト情報・特定健診等情報データベース⁷⁾の分類コードL008（マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔）によると、全身麻酔症例数は、2014年度が3,263,337例、2022年度が3,998,681例と増加している。65歳以上の全身麻酔症例数は、2014年度が1,643,527例（全症例数の50.4%）、2022年度が2,265,329例（全症例数の56.7%）と増加している（図4）。85歳以上についても、2014年度が193,468例（全症例数の5.9%）、2020年度が365,085例（全症例数の9.1%）と増加している。今後も全身麻酔下に手術を受ける患者の高齢化がますます進行すると推測される。

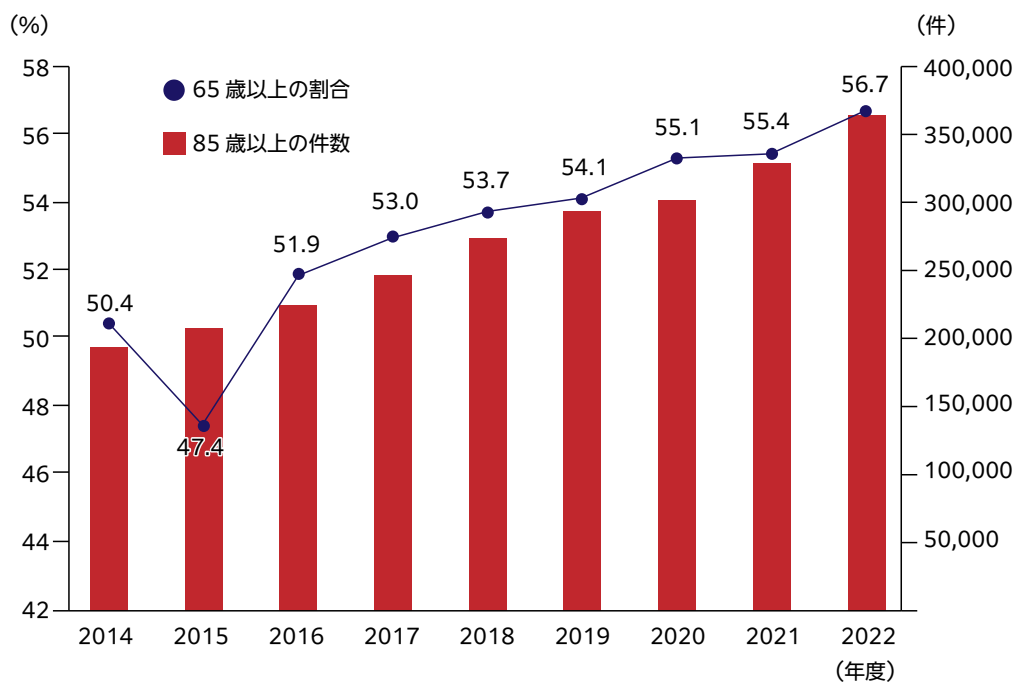


図4 高齢者の全身麻酔症例数

[NDB オープンデータ. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html> より改変転載]

3

加齢に伴う生体機能の変化

3.1 加齢が臓器・組織に及ぼす影響

Summary Statement

⇨ 加齢に伴い、臓器・組織機能は低下する。

解説

加齢は、臓器・組織機能の低下、およびストレス下での生理的予備力の低下をもたらす⁸⁾。これらの変化は術前には気づかれないことも多く、注意が必要である。また、疾患がもたらす種々の症状の発症率も加齢に伴い増加する。

加齢に伴う各臓器・組織の解剖学的・形態的变化、およびその結果として生じる機能的変化を表1に示す^{9,10)}。臓器・組織の変化は、術後合併症の発症率を増加させる原因と考えられている⁸⁾。特に85歳以上においては、これらの変化が現れやすく、生理的予備力の低下も顕著である⁹⁾。また、高齢者では術後合併症から回復できずに、不幸な転帰を迎える症例が増えることも報告されている¹¹⁾。高齢者の麻酔管理を実施する際には、加齢に伴う臓器・組織の変化を念頭に置くことが重要である。

3.2 加齢が認知機能に及ぼす影響

Summary Statement

⇨ 加齢に伴い、認知機能は低下する。

⇨ 軽度認知障害は、認知症へ移行する危険性が高い。

解説

加齢に伴い認知機能は低下し、高齢者では、①記憶力の低下、②失語、③失行、④失認、⑤遂行機能の低下、などの症状が認められる。これらの症状が出現する機序として、脳血流量の減少、神経細胞・線維数の減少、神経伝達物質の減少やそれらの生理活性の低下、受容体数の減少などが挙げられる。

表1 加齢に伴う各臓器・組織の主な変化

| 臓器・組織 | 解剖学的・形態的变化 | 機能的変化 |
|--------|--|---|
| 神経 | <ul style="list-style-type: none"> ・脳容積の減少 ・神経細胞数, 神経伝達物質, 受容体数の減少 ・痛覚伝達系における末梢神経線維数の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・認知機能の低下 ・自律神経の反応性の低下 ・痛覚の鈍化 ・麻酔薬に対する感受性の亢進 |
| 心・大血管 | <ul style="list-style-type: none"> ・血管の弾性の低下 ・心筋間質の線維化 ・心筋細胞数の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・収縮期血圧の上昇 ・血圧変動の増加 ・重篤な低血圧, 不整脈 |
| 咽喉頭・肺 | <ul style="list-style-type: none"> ・咽喉頭筋の脆弱化と減少 ・呼吸筋の脆弱化と減少 ・肺実質と胸壁における弾性の低下 ・肺胞数の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・咳嗽反射の低下と誤嚥 ・換気血流比不均等の増大 |
| 肝臓 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝容積の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・代謝, 合成能, 排泄能の低下 ・肝組織修復能の低下 |
| 腎臓 | <ul style="list-style-type: none"> ・腎容積の減少と実質の菲薄化 ・糸球体数, ネフロン数の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・GFR, CCr, 管状分泌機能の低下 ・体内水分量の減少 ・酸排泄の低下 ・塩分と水分負荷に対する脆弱化 |
| 皮膚・筋肉 | <ul style="list-style-type: none"> ・皮下脂肪, 筋肉量, 結合組織量の減少 ・中枢性体脂肪の相対的増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・脂溶性薬物の分布容積と半減期の増大 ・水溶性薬物の分布容積と半減期の減少 ・低体温 ・筋力低下, サルコペニア |
| 免疫関連組織 | <ul style="list-style-type: none"> ・造血組織の減少 ・T/B細胞の質的・量的変化 | <ul style="list-style-type: none"> ・感染抵抗力の低下 ・炎症性サイトカイン産生の変化 ・自然免疫能の低下 |
| 腸内細菌叢 | <ul style="list-style-type: none"> ・構成菌種の変化 ・菌種の構成比率の変化 | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫能の低下 |

GFR: 糸球体濾過量, CCr: クレアチニンクリアランス
 [Strøm C, Rasmussen LS, Steinmetz J. Practical management of anaesthesia in the elderly. *Drugs Aging* 2016; 33: 765-77
 および Khan SS, Singler BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell* 2017; 16: 624-33 をもとに作成]

軽度認知障害とは、同年齢の健常者と比較して認知機能低下が進行している状態である。Petersen の診断基準では、①主観的な認知機能低下の訴えがある、②客観的認知機能の低下、③認知症と診断されない、④基本的な日常生活が自立している、という4つの項目を満たした状態とされている¹²⁾。高齢者の軽度認知障害の有病率は報告によって3.0-42%と幅広いが、2012年に行われた調査によると、わが国での有病率は18.8%であった¹³⁾。軽度認知障害は高齢者で特に多く見られることから、今後しばらくは高齢化の進行とともに、わが国における有病率はさらに増加するものと予測される^{14,15)}。

認知症は「発達した知能がさまざまな原因で持続的に低下した状態で、記憶、思考、見当識、概念、計算、学習、言語、判断など多数の高次脳機能障害からなる症候群」と定義されており、軽度認知障害とは異なる病態である。軽度認知障害は、認知症へ移行する危険性が報告されているため注意が必要である^{15,16)}。しかし、その一方で、正常の認知機能に回復する可能性があることも報告されている¹⁶⁾。

3.3 フレイル

3.3.1 フレイルの定義・診断・疫学

Summary Statement

- ⇨ フレイルの評価基準として J-CHS 基準と frailty index がある。
- ⇨ 加齢に伴い、フレイルの有病率は増加する。

解説

欧米では加齢に伴う脆弱性を「frailty」と表現している。わが国では「frailty」を「虚弱」または「老衰」と訳していたが、2014年、日本老年医学会は「フレイル」と表現することを提唱した¹⁷⁾。フレイルとは「加齢に伴う臓器機能の変化や予備力の低下によって、外的ストレスに対する回復力が低下した状態」である^{18,19)}。近年、フレイルは身体的脆弱性（身体的フレイル）を主軸として、精神・心理的脆弱性（精神・心理的フレイル）や社会的脆弱性（社会的フレイル）など複数の問題が相互に影響する状態と考えられている¹⁹⁾。

フレイルの代表的な評価基準として、J-Cardiovascular Health Study (CHS) 基準と frailty index がある²⁰⁻²²⁾。J-CHS 基準は、①体重減少、②筋力低下、③疲労感、④歩行速度、⑤身体活動の5項目から診断する〔3項目以上の該当：フレイル、1-2項目の該当：プレフレイル（フレイルの前段階状態）〕²²⁾。frailty index は、健康維持増進を障害する種々の因子の加算から診断するが、日本語版の信頼性は検証されていない。

メタ分析において、わが国の高齢者(65歳以上)におけるフレイルの有病率は7.4%(95%信頼区間；6.1-9.0%)、プレフレイルの有病率は48.1%(95%信頼区間；41.6-54.8%)と報告された。年齢層別では65-69歳で1.9%、70-74歳で3.8%、75-79歳で10.0%、80-84歳で20.4%、85歳以上で35.1%がフレイルと診断され、その割合は加齢に伴い増加した²³⁾。

3.3.2 フレイルが術後に及ぼす影響

Summary Statement

- ⇨ フレイルは手術患者の予後を悪化させる。
- ⇨ フレイルは POD 発症のリスクを増加させる。

解説

Evans ら²⁴⁾の急性期病院における前向きコホート研究によると、フレイルを有する75歳以上の高齢者の入院後30日死亡率は12.4%で、同年齢の非フレイル患者と比較して高い。フレイルの重症度が進むに従って死亡率は上昇し、フレイルの合併は在院日数を増加させるだけでなく、退院後、介護施設への入所を予測する因子であることも示されている。

手術患者ではフレイルの有病率が高いとされる。手術患者におけるフレイルの有病率を検証した研究では、予

定手術を受ける整形外科患者の 23%，がん患者の 25%，大動脈瘤や末梢動脈疾患を有する患者の 52%，および股関節骨折の緊急手術を受ける患者の 53% がフレイルと診断された²⁵⁾。

Lin ら²⁶⁾ は心大血管手術，悪性腫瘍手術，一般外科手術，大腿骨骨折手術を受けた患者の予後とフレイルとの関連を検証した 23 編の論文によるシステマティックレビューを行い，フレイル患者は非フレイル患者と比較して，術後 30 日，90 日，1 年の死亡率が有意に高く，術後合併症が増加し，入院期間が延長することを示した。

最近の研究では，フレイル患者は POD を発症しやすいことが明らかにされている。Fu ら²⁷⁾ は 15 編の論文 (n=3,250) をメタ分析し，全患者の 15.8% が POD を発症し，その発症がフレイルの有無と強く関連することを明らかにした (調整オッズ比；3.23, 95% 信頼区間；2.56-4.07)。さらにサブグループ解析でフレイルの有無と POD の関連性は，調査国，患者の年齢層，手術の緊急性，術式，フレイルおよび POD の診断法などの因子に影響を受けない。Lui ら²⁸⁾ の 20 編の論文 (n=4,568) をメタ分析した報告でも，フレイルが POD 発症の独立したリスク因子であることが示されている。

4

POD の定義・診断・ 発症率・予後

4.1 POD の定義

Summary Statement

⇨ POD は、入院中で術後 1 週間以内に発症し、DSM-5 のせん妄診断基準を満たす認知機能障害である。

解説

Nomenclature Consensus Working Group は、DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) に従って周術期における認知機能障害を定義し、2018 年に Anesthesiology 誌²⁹⁾を含む 5 つの学術雑誌に同時期に発表した。周術期における認知機能障害を「周術期神経認知機能障害 (Perioperative Neurocognitive Disorder)」と定義し、さらに、入院中で手術後 1 週間以内に新たに発症し、DSM-5 のせん妄診断基準を満たす認知機能障害を POD と定義した。

4.2 せん妄の診断基準と分類

Summary Statement

⇨ せん妄は DSM-5 に従って診断される。

⇨ せん妄は「過活動型」「低活動型」および「混合型」に分類される。

解説

せん妄は、疾患や中毒によって引き起こされ、短期間で変動する注意障害、意識障害、および認知障害である。せん妄の診断は DSM-5 (表 2)³⁰⁾ に従って、「過活動型」「低活動型」および「混合型」の 3 つのサブタイプに分類される (表 3)³⁰⁾。低活動型は症状が目立たないため見逃されやすい。

表2 DSM-5 によるせん妄の診断基準

| 以下の A～E をすべて満たす。 | |
|------------------|---|
| A | 注意の障害（すなわち、注意の方向付け、集中、維持、転換する能力の低下）および意識の障害（環境に対する見当識の低下）がある。 |
| B | 障害は短期間のうちに出現し（通常数時間～数日）、もとなる注意および意識水準から変化し、さらに 1 日の中で重症度が変動する傾向がある。 |
| C | 認知障害を伴う（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、あるいは進行中の神経認知障害ではうまく説明されず、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、中毒または離脱（乱用薬物や医療品によるもの）、毒物への暴露、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。 |

[日本精神神経学会 日本語版用語 監修. 高橋三郎, 大野 裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014. p.588-9 より転載]

表3 せん妄の分類

| | |
|------|--|
| 過活動型 | その人の精神運動活動の水準は過活動であり、気分の不安定性、焦燥、および／または医療に対する協力の拒否を伴うかもしれない。 |
| 低活動型 | その人の精神運動活動の水準は低活動であり、混迷に近いような不活発や嗜眠を伴うかもしれない。 |
| 混合型 | その人の注意および意識は障害されているが、精神運動活動の水準は正常である。また、活動水準が急速に変動する例も含む。 |

[日本精神神経学会 日本語版用語 監修. 高橋三郎, 大野 裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014. p.588-9 より転載]

4.3 せん妄の検出評価ツール

Summary Statement

- ⇨ スクリーニングツールを用いてせん妄を検出する。[1A]
- ⇨ 海外ではスクリーニングツールとして CAM と Nu-DESC が推奨されている。
- ⇨ わが国では CAM 日本語版が広く用いられている。

解説

せん妄は DSM-5 に従って診断する。しかし、診断が煩雑で時間を要するなどから、実施できないことがある。現在、せん妄に対して簡便に試行できるスクリーニングおよび重症度評価のツールが開発されている。

① スクリーニング

(1) 海外

POD に関する海外のガイドラインや総説では、Nursing Delirium Screening Checklist (Nu-DESC) と Con-

①急性発症と変動性の経過 (Acute onset and fluctuating course)
 ・患者さんの精神状態は、ベースライン時と比べて急激な変化が見られましたか？
 ・異常な行動が日内で変動しますか？
 (たとえば ・異常な行動が現れたり消える) 左記内容が当てはまる
 ・あるいは程度が増減しがちである) (YES, NO)

(ご家族や看護師さんから情報を得てください)

②注意散漫 (Inattention)
 ・患者さんは集中することが困難ですか？
 (たとえば ・他の事に気を取られやすい) 左記内容が当てはまる
 ・人の話を理解することが難しい) (YES, NO)

③支離滅裂な思考 (Disorganized thinking)
 ・患者さんの思考はまとまりのない、あるいは支離滅裂でしたか？
 (たとえば ・とりとめのない話や無関係な話をする) 左記内容が当てはまる
 ・不明瞭, または筋の通らない考え方をする) (YES, NO)
 ・意図が予測できず, 変化についていけない)

④意識レベルの変化 (Altered level of consciousness)
 ・全体的に見て、この患者さんの意識レベルをどう評価しますか？
 意識清明 (正常)
 過覚醒(過度に敏感) } (異常)
 傾眠(すぐに覚醒する)
 昏迷(覚醒困難)
 昏睡(覚醒不能) } 意識状態は(異常)である
 (YES, NO)

①②両方とも YES ⇨ ③④どちらか YES ⇨ せん妄と判断

図5 CAM 日本語版

[Watanabe A. The confusion assessment method: validation of Japanese-language version. Jpn J Gen Hosp Psychiatry 2013; 25: 165-70(in Japanese)より改変転載]

fusion Assessment Method (CAM) が推奨されている³¹⁻³⁴)。Nu-DESC は、5つの項目 (失見当識, 不適切な行動, 不適切なコミュニケーション, 幻覚・幻聴, 精神運動遅滞) でせん妄を診断するツールである。CAM は9つの項目 (急性発症, 注意力の欠如, 思考の混乱, 意識レベルの変化, 失見当識, 記憶障害, 認知障害, 精神運動障害, 睡眠障害) で評価する³⁵)。POD に対する Nu-DESC と CAM の精度に関するメタ分析では、せん妄診断の感度/特異度は Nu-DESC 63-69%/93-94%, CAM 47%/99% であった³⁶)。しかし、CAM は評価者に特別なトレーニングが必要であり、トレーニングを受けていない評価者が実施すると感度が低下すること³⁷)、また項目数が多いことから煩雑でスクリーニングツールとしては適当でなかった。そこで、4つの項目 (急性発症と変動性の経過, 注意散漫, 支離滅裂な思考, 意識レベルの変化) で評価し、せん妄を検出する 3-minute diagnostic assessment for CAM (3D-CAM) が広く使用され、高い信頼性が示されている^{38,39})。

(2) 日本

3D-CAM を翻訳した CAM 日本語版 (図5) が広く用いられている。その信頼性は大腿骨頸部骨折術後の患

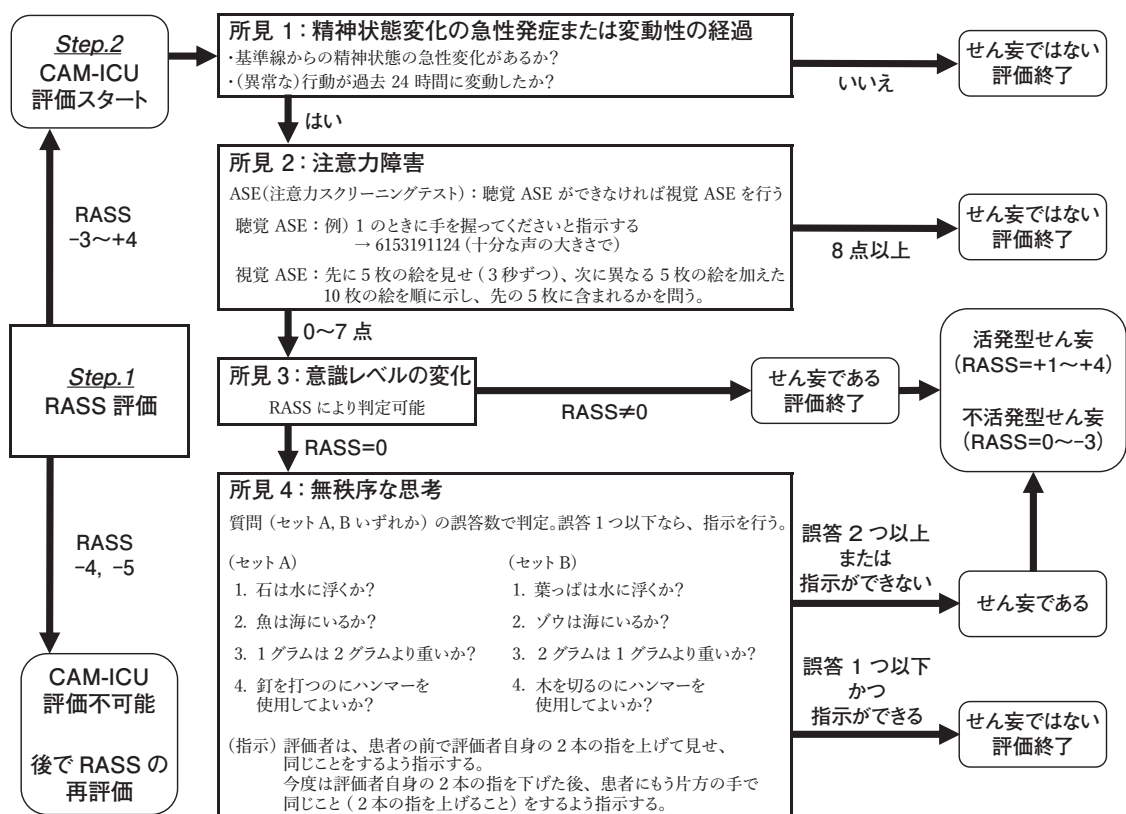


図6 CAM-ICU 日本語版

[古賀雄二, 村田洋章, 山勢博彰. 日本語版 CAM-ICU フローシートの妥当性と信頼性の検証. 山口医学 2014; 63: 93-101 より改変転載]

者で検討され、せん妄診断の感度 83.3%、特異度 97.6% と高く (κ 値 = 0.83)、評価者による差も少ないと報告されている⁴⁰⁾。Nu-DESC の日本語版は開発されていない。そのほかに、4A's Test (4AT) -J は、感度 86.7%、特異度 85.7% と高い信頼性が示されている⁴¹⁾。Delirium Screening Tool (DST) はわが国で開発された評価法であるが、その信頼性は十分に検討されていない。

ICU におけるせん妄の評価においては日本語版 CAM-ICU (図 6) や Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) の日本語版が開発され、CAM-ICU の感度/特異度は 78%/97%、ICDSC の感度/特異度は 72.2%/71.9% と評価されている^{42,43)}。

② 重症度評価

海外では CAM-S (CAM severity score)⁴⁴⁾ と Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)⁴⁵⁾ が用いられている。日本では MDAS 日本語版⁴⁶⁾ とわが国で開発された Communication Capacity Scale/Agitation Distress Scale (CCS/ADS)⁴⁷⁾ が使用できる。しかし、POD の重症度評価に対する信頼性は検討されていない。

Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) は、診断に関する 3 項目と重症度に関する 13 項目からなり、診断と重症度の両方を評価できる⁴⁸⁾。日本語版も作成され、信頼性も検討されている⁴⁹⁾。日常臨床で使用する評価ツールとしては煩雑で時間がかかるが、精度は高い。

4.4 POD の発症率と予後に及ぼす影響

Summary Statement

- ⇨ 加齢に伴い、POD の発症率は上昇する。
- ⇨ POD は、非心臓・非脳神経外科手術では術後の死亡率を上昇させる。
- ⇨ POD は術後の認知機能を低下させ、認知症発症に関連する。

解説

高齢者の非心臓手術後の POD について検証したシステマティックレビューでは、その発症率は 5.1-52.2% で、特に大腿骨骨折手術や血管手術後に多いと報告されている⁵⁰⁾。また、60 歳以上の患者を対象とした予定手術後の POD 発症率は 19% で、緊急手術後では 32% であることが報告されている⁵¹⁾。年齢は POD 発症のリスク因子であり、高齢者では発症リスクが増加する^{50,52)}。最近の調査では、高齢者における POD の発症率は、65 歳以上で 18-26%、80 歳以上で 33.5% と報告されている⁵³⁻⁵⁷⁾。

非心臓・非脳神経外科手術後の POD が予後に与える影響について 54 編の論文でシステマティックレビュー／メタ分析が行われている⁵¹⁾。対象患者は 60 歳以上であった。予定手術後 POD について 31 編、また、緊急手術後 POD については 23 編で、合計 20,988 症例について解析している。その結果、POD は予定手術と緊急手術の双方において、1 カ月、6 カ月、および 1 年後の患者死亡のリスク因子であることが示された。加えて、POD は術後合併症、予定外の ICU 入室、在院日数延長、自宅外退院のリスク因子であることが示された。心臓手術においては、対象者を高齢者に限定していないが、POD が術後死亡率を上昇させることがシステマティックレビューで示されている⁵⁸⁾。

高齢者において POD が認知機能に与える影響、および認知症への移行に与える影響については複数の観察研究が行われている。60 歳以上の心臓手術では、POD を発症した患者では発症しなかった患者に比べ、術後 1 カ月では認知機能が低下するものの 1 年後にはその差はなくなる⁵⁹⁾、もしくは回復すること⁶⁰⁾が報告されている。また、非心臓手術⁶¹⁻⁶⁵⁾では、POD が長期的に認知機能を低下させ、認知症に移行することが示されている。

5

POD 発症のリスク因子

5.1 術前のリスク因子 (表4)

Summary Statement

⇒ 高齢，アルコールの乱用は POD 発症の重要なリスク因子である。

解説

本項では 2015–2022 年に発表された POD に関する重要な 5 編の論文（ガイドライン，コンセンサス・ステートメントなど）^{31–34,66}，さらにシステマティックレビューやメタ分析^{67–73} から周術期における POD 発症のリスク因子を抽出した。病態だけでなく，その病態を改善するための投薬や処置も POD 発症のリスク因子となる場合がある。

前述の重要な 5 編の論文で挙げられているリスク因子を表4から表6に示す。2つ以上の因子が該当する患者は，リスク因子なし，または1つの因子が該当する患者よりも POD 発症のリスクが高い³⁴。POD の予防と対策のためには，術後悪心・嘔吐における Apfel スコア⁷⁴ のように，該当するリスク因子の数から POD 発症を事前に予測できるスコアが有用である。4–7 つのリスク因子を組み合わせるとスコア化し，POD を予測できたという報告^{75,76}もあるが，対象数や追試研究が不足しているために十分なエビデンスとはいえず，現時点で精度の高いリスクスコアは存在しない。

① 高齢^{31–34,50,66–68,70,71,77}

前述した 5 編の重要な論文を含む多くの報告で，POD 発症の重要なリスク因子とされている。年齢のカットオフ値にはさまざまな記述があるが，WHO における「高齢者」の定義である「65 歳」としているものが多い。

② 術前認知機能障害^{32–34,66,67,70,73}

多くの報告で POD 発症の重要なリスク因子とされており，エビデンスとして確立している。具体的な病態としては，「認知症」^{33,34,67,68,70}，「抑うつ症」^{33,34,71,72}，および「せん妄」^{33,67} がリスク因子に挙げられている。非心臓手術を受けた 60 歳以上の成人を対象としたシステマティックレビュー⁷⁸ では，術前に認知機能障害が認められる患者は，認められない患者と比較して POD が生じやすい（オッズ比:3.84，95% 信頼区間:2.35–6.26）と報告されている。

③ 主疾患の重症度^{33,34)}

手術対象となる主疾患が重症な患者は、そうでない患者と比較して POD が生じやすい（オッズ比；3.49，95% 信頼区間；1.48–8.23）⁷⁹⁾。

④ 術前併存症

術前の併存症は患者のストレスに対処する能力を低下させ、全身を脆弱化させることで POD 発症のリスクを上昇させる。「高血圧」^{33,68)}、「虚血性心疾患」³³⁾、「末梢血管を含む心血管障害」^{31,33)}、「心不全」^{33,73)}、「閉塞性呼吸障害」³³⁾、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」^{33,70)}、「糖尿病」^{31,67,68,71,72)}、「慢性腎不全」^{34,66)}、「脳血管障害」^{31,33,68,70,72)}、「頸動脈疾患」^{68,72)}、「パーキンソン病」^{31,67)} は単独でも POD 発症のリスクを上昇させると報告されているが、それらよりも重要視されているのは「複数の術前併存症」である。術前に複数の併存症を有している患者は単独の併存症を有している患者よりも POD 発症のリスクが上昇する^{32–34,67,73)}。また、「米国麻酔科学会 術前全身状態分類 (ASA-PS) ≥ III」もリスク因子に挙げられている^{32,66,67)}。術前併存症が単独であってもコントロールが不良な場合には POD 発症のリスクが上昇する。

⑤ ポリファーマシー（多剤服用）^{32,34,66,72)}

術前併存症に対して投薬による介入が行われ、症状がコントロールされていても「ポリファーマシー」、特に「術前から3種類以上の内服薬を服用している患者」は POD を生じやすい。

⑥ ベンゾジアゼピン系薬物^{31,34,80,81)}

催眠鎮静薬の中でも「ベンゾジアゼピン系薬物」を長期間内服している患者は、通常でもせん妄を発症しやすいが、POD 発症のリスクも上昇させる。ただし、近年では術前のベンゾジアゼピン系薬物と POD の関連を否定するシステマティックレビュー／メタ分析も報告されている⁸²⁾。また、ベンゾジアゼピン系薬物は不眠などの睡眠障害を改善する目的で処方されることが多いが、睡眠障害自体もリスク因子に挙げられる³⁴⁾。

⑦ 低栄養状態、電解質異常

高齢者は食事の摂取量が減るため、潜在的に栄養状態が悪化していることがあるが、「低栄養状態」は POD 発症の重要なリスク因子である^{32,34,66)}。低栄養状態の指標の中でも「低アルブミン血症」を独立したリスク因子とする報告もある^{71,72)}。電解質異常においては「低ナトリウム血症」^{31,32,34,66,70,71)}と「低カリウム血症」^{32,71)}がリスク因子として挙げられている。「低ナトリウム血症」は術前だけでなく、術後のリスク因子にも挙げられている⁷²⁾。また、術前の「絶飲食」や「脱水」も POD 発症のリスク因子である^{31,34,66)}。

⑧ 貧血^{32–34,68,70–72)}

高齢者では造血機能の低下や栄養不足から貧血を来しやすい。「貧血」は術前だけでなく、周術期を通して POD 発症のリスク因子とされている。ただし、POD 発症のリスクとなる Hb 値のカットオフ値は示されていない。

9 視覚・聴覚障害^{32-34,66)}

術前から視覚／聴覚に障害を有する患者は、有していない患者と比較してそれぞれ POD が生じやすいと報告されている⁷⁸⁾ (オッズ比；1.70, 95% 信頼区間；1.01-2.85 / オッズ比；3.49, 95% 信頼区間；1.48-8.23)。

10 フレイル^{32-34,66,69,71,83)}

手術を受ける 65 歳以上の高齢者において、フレイル患者は非フレイル患者と比較して POD を生じやすい (オッズ比；2.14, 95% 信頼区間；1.43-3.19) と報告されている⁶⁹⁾。特に脊椎手術や心臓手術では関連が強い (「3.3 フレイル」参照)。

11 術前の痛み・不安

「術前の痛み」^{32,34,66,84)} や「術前の不安」^{31,85)} も POD 発症のリスク因子に挙げられているが、積極的な介入が POD の発症を予防することを検証した質の高いエビデンスはない。

12 アルコールの乱用^{31-34,66)}

「アルコールの乱用」は認知症を含む認知機能障害の原因となり⁸⁶⁾、POD 発症のリスクを上昇させる。「アルコールの乱用」は前述した重要な 5 編の論文のすべてで挙げられている POD 発症の重要なリスク因子である。

13 喫煙^{32,33)}

喫煙は脳や心臓をはじめとする重要臓器の血管にダメージを与えるだけでなく、炎症性サイトカインの活性化とタンパク質の酸化によって筋肉量の減少と除脂肪体重の減少を来し⁸⁷⁾、POD 発症のリスクを上昇させる。

14 その他

報告数としては少ないが、上記以外の因子として「APACHE IIスコア > 16」⁶⁶⁾、「術前からの感染」³⁴⁾、「生活場所 (施設や病院)」^{33,73)} などがある。

表4 術前のリスク因子

| 項目 | 文献 31 | 文献 32 | 文献 33 | 文献 34 | 文献 66 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 高齢 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 術前認知機能障害 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 術前認知症 | | | ○ | ○ | |
| 術前抑うつ症 | | | ○ | ○ | |
| 術前せん妄 | | | ○ | | |
| 主疾患の重症度 | | | ○ | ○ | |
| (複数の)術前併存症 | | ○ | ○ | ○ | |
| 高血圧症 | | | ○ | | |
| 虚血性心疾患 | | | ○ | | |
| 末梢血管を含む心血管障害 | ○ | | ○ | | |
| 心不全 | | | ○ | | |
| 閉塞性呼吸障害 | | | ○ | | |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 | | | ○ | | |
| 糖尿病 | ○ | | | | |
| 慢性腎不全 | | | | ○ | ○ |
| 脳血管障害 | ○ | | ○ | | |
| パーキンソン病 | ○ | | | | |
| ASA-PS ≥ III | | ○ | | | |
| (3種類以上の)ポリファーマシー | | ○ | | ○ | ○ |
| ベンゾジアゼピン系薬物 | ○ | | | ○ | |
| 睡眠障害 | | | | ○ | |
| 低栄養状態 | | ○ | | ○ | ○ |
| 電解質異常 | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| 絶飲食, 脱水 | ○ | | | ○ | ○ |
| 貧血 | | ○ | ○ | ○ | |
| 視覚・聴覚障害 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| フレイル | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 術前の痛み | | ○ | | ○ | ○ |
| 術前の不安 | ○ | | | | |
| アルコールの乱用 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 喫煙 | | ○ | ○ | | |
| 術前からの感染 | | | | ○ | |
| 生活場所 (施設や病院) | | | ○ | | |

5.2 術中のリスク因子 (表5)

Summary Statement

⇨ 術式は POD 発症に影響を与える。

解説

① 術式^{31-34,66)}

「術式 (難易度, アプローチを含む)」は前述した重要な 5 編の論文のすべてでリスク因子として挙げられており, POD 発症に強く関連する。POD を生じやすいとされる術式は, 「大腿骨骨折手術」³⁴⁾, 「人工膝または股関節置換術」^{70,72,73)}, 「脊椎手術」^{67,71)}, 「大動脈手術」^{34,66)}, 「冠動脈バイパス術」^{33,66)} である。大腿骨骨折手術については疾患そのものがリスク因子とされている^{34,70,72)}。また, 心臓血管外科手術における人工心肺も POD 発症のリスク因子に挙げられている³³⁾。予定手術よりも緊急手術で発症しやすいとする報告もある⁶⁶⁾が, 大腿骨骨折手術では受傷後 48 時間以上が経過すると POD の発症率が高くなると報告されている⁶⁷⁾。

② 長時間手術^{31-33,66,72)}

「長時間手術」と定義する時間のカットオフ値は明確には示されていないが, 大腿骨骨折手術を受けた 65 歳以上の高齢者では, 手術時間が 30 分間延長するごとに POD の発症率が約 6% 上昇すると報告されている⁸⁸⁾。

③ 出血, 術中低血圧

術中の「出血」^{31,32,70-72)} は複数のガイドラインでリスク因子とされている。また, 「術中低血圧」^{32,33)} も POD 発症のリスク因子とされるが, 関連を否定する報告もある⁸⁹⁾ (「7.2 モニタリング」参照)。

④ 深麻酔³³⁾

術中の脳波において burst suppression を呈した時間が POD の発症と関連するという研究がある⁹⁰⁾。特に低濃度の吸入麻酔薬で管理していて burst suppression が認められた患者では POD が生じやすいと報告されている⁹¹⁾ (「7.2 モニタリング」参照)。

⑤ 血糖^{33,72)}

「血糖」を POD 発症のリスク因子に挙げている報告もあるが, 血糖値を厳密にコントロールすることで POD 発症を予防できるというエビデンスは確立されていない (「7.2 モニタリング」参照)。

表5 術中のリスク因子

| 項目 | 文献 31 | 文献 32 | 文献 33 | 文献 34 | 文献 66 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 術式（難易度、アプローチを含む） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 人工心肺 | | | ○ | | |
| 緊急手術 | | | | | ○ |
| 長時間手術 | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 出血 | ○ | ○ | | | |
| 術中低血圧 | | ○ | ○ | | |
| 深麻酔 | | | ○ | | |
| 血糖 | | | ○ | | |

5.3 術後のリスク因子 (表6)

Summary Statement

⇨ 術後痛は POD 発症の重要なリスク因子である。

解説

① 術後痛^{31-34,70,71)}

多くの報告で POD 発症の重要なリスク因子に挙げられており、積極的に鎮痛を図る必要がある。

② オピオイド、ケタミン

術後痛に対するオピオイドやケタミンの使用は複数のシステマティックレビュー／メタ分析で POD 発症のリスク因子として挙げられている^{33,73)}。また、ケタミンを術後痛に対して使用することは、わが国では保険適用外である。

③ カテーテル留置

カテーテルの中でも特に尿道カテーテルは POD 発症との関連が示唆されている^{32,34)}。ただし、尿道カテーテル留置の対象となる「尿閉」も POD 発症のリスク因子とされている³⁴⁾。

④ その他

上記以外に「便秘」³⁴⁾、「術後創感染」^{33,34)}、「低酸素血症」^{33,34)}、「人工呼吸管理」^{33,34)}、「睡眠障害」³³⁾、および「ベンゾジアゼピン、ジフェンヒドラミン、メペリジン、スコポラミンなど」^{33,34)}の鎮静作用を有する薬物が POD 発症のリスク因子として挙げられている。「ICU での管理」をリスク因子とする報告⁹²⁾もあるが、エビデンスレベルは低い。

表6 術後のリスク因子

| 項目 | 文献 31 | 文献 32 | 文献 33 | 文献 34 | 文献 66 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 術後痛 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| オピオイド | | | ○ | | |
| ケタミン | | | ○ | | |
| カテーテル留置 | | ○ | | ○ | |
| 尿閉, 便秘 | | | | ○ | |
| 術後創感染 | | | ○ | ○ | |
| 低酸素血症 | | | ○ | ○ | |
| 人工呼吸管理 | | | ○ | ○ | |
| 睡眠障害 | | | ○ | ○ | |
| 催眠鎮静薬の使用 | | | ○ | ○ | |

6

予防のための術前管理

6.1 リスク因子を有する患者および家族への対応

Summary Statement

- ⇨ POD 発症のリスク因子を同定する。[1D]
- ⇨ 薬剤師を含む多職種で薬物管理を行う。[1D]
- ⇨ リスクを有する患者および家族に対して、POD に関する説明を行う。[2D]

解説

POD 発症のハイリスク患者を同定し、それらの患者に対して予防策を実施することが複数のガイドラインで推奨されている^{33,93)}。令和2年、わが国では入院後、せん妄を発症するリスクが高い患者に対して、有効な予防策を実施するために「せん妄ハイリスク患者ケア加算」が創設された⁹⁴⁾。せん妄発症のリスク因子を入院早期にスクリーニングし、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で、診療加算を算定できる。施設基準として、せん妄発症のリスク因子を確認するためのチェックリスト、およびハイリスク患者に対するせん妄対策のチェックリストが作成されている必要がある。具体的な予防策として、認知機能障害に対する介入、脱水の治療・予防、リスクとなる薬物の漸減・中止、早期離床の取り組み、疼痛管理の強化、適切な睡眠管理、および本人・家族への情報提供が挙げられている。

せん妄のリスクとなる薬物が、米国老年学会の Beers 基準⁹⁵⁾、欧州の STOPP・START 基準^{80,96)} に示されている。わが国でも、日本老年医学会が作成した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」⁹⁷⁾ に、ベンゾジアゼピン系薬物、抗不安薬、およびオキシブチニンが、せん妄を含む認知機能障害を来す薬物として注意喚起されている。それらの薬物を服用している場合には術前に見直しを行うべきである。ただし、ベンゾジアゼピン系薬物の急な中止は、離脱症状から逆にせん妄を発症させる危険性も報告されており⁹⁸⁾、注意が必要である。胃潰瘍治療薬として周術期に使用される H₂ 受容体拮抗薬は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」ではせん妄を来しうる薬物として記載されている。一方で、H₂ 受容体拮抗薬のせん妄発症に対するエビデンスが弱いことと、胃食道逆流症を持つ患者に対して使用する治療薬の選択肢が限られてしまうことから、2019年の Beers 基準では「避けるべき薬剤」のリストから除外されている。また、高齢者は慢性疾患を多く有するため、ポリファーマシーになり

やすい。本ガイドラインでは、ポリファーマシー対策を含む術前薬物管理について薬剤師を含めた多職種で実施することを強く推奨する。

術前に患者とその家族に POD に関する情報提供を行うことは、POD についての理解を深めるとともに POD の予防や治療への協力を得るためにも重要である。POD を発症した患者を目の当たりにすることは、家族にとって大きな苦痛を伴う⁹⁹⁾。POD 発症の可能性と具体的な症状（見当識障害、幻覚、易怒性、落ち着きのなさなど）を術前から十分に説明しておくことで、家族が POD を目撃した際に生じる苦痛を軽減できる可能性がある。

6.2 包括的予防介入

Summary Statement

⇨ 周術期の包括的予防介入は POD 発症のリスクを低下させる。[1C]

解説

近年、周術期の包括的予防介入によって POD の発症率を低下させられることが示されている。その代表例として Hospital Elder Life Program (HELP) がよく知られている。HELP は、高齢者におけるせん妄や身体・認知機能低下の予防を目的として、医師、看護師、理学療法士、および薬剤師などからなる多職種チームが、入院早期から運動、栄養、認知機能の維持、睡眠などを支援するプログラムである（表 7）¹⁰⁰⁾。HELP を導入した周術期管理は、従来の管理と比較して POD の発症を減少させることが複数の研究で示されている。Chen ら¹⁰¹⁾ は、消化器外科手術が行われた患者を対象とし、入院時から看護師による運動、栄養、および認知機能維持を支援した群は、従来どおり管理した群よりも退院時のせん妄発症率が低下することを示した（0% vs 16.7%, $P < 0.001$ ）。また、Wang ら¹⁰²⁾ は非心臓手術を受ける患者を対象として、医療者だけでなく、家族も参加した HELP による POD の予防効果を検証するランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）を行った。HELP は 3 つの共通プロトコールと個々の患者の POD 発症のリスク因子に応じた 8 つの個別化プロトコールから構成された。その結果、HELP を導入して管理した群は従来どおり管理した群と比較して POD の発症率が低下する（2.6% vs 19.4%, 相対リスク ; 0.14）ことが示された。さらに消化器外科手術を受ける患者を対象として、見当識維持、経口栄養摂取支援、および早期離床支援から構成される 3 つの看護プロトコールによる修正型 HELP と従来のケアを比較した RCT でも、修正型 HELP で管理した群は従来どおり管理した群と比較して POD の相対リスクを低下させた（6.6% vs 15.1%, 相対リスク ; 0.44）¹⁰³⁾。これらの結果を踏まえて本ガイドラインでは術前からの包括的予防介入を強く推奨する。介入方法については、それぞれの施設の状態に応じ、HELP を改変して運用することが推奨される。

術前の包括的予防介入の別の概念としてプレハビリテーションが注目されている。プレハビリテーションとは、手術による身体活動性と認知機能の低下を予防、または改善することを目的として、術前から運動、栄養、および不安軽減などを支援する包括的介入である。術前に患者の生理的予備能を高めることにより、術後合併症が減少した、身体機能が低下した患者が手術を受けられるようになった、などの効果が報告されている²⁶⁾。近年、プレハビリテーションの POD 抑制効果について検討されているが、研究によってプログラム内容が異なり、データの蓄積が不十

分である。Janssen ら¹⁰⁴⁾によるシステマティックレビューでは、高齢者へのさまざまな術前プログラムによる介入は、POD 発症のリスクを低下させる傾向を示すものの（相対リスク；0.57）、研究間の異質性が高く、さらなる検討が必要であると結論づけている。したがって、現状では POD 発症に対するプレハビリテーションの有効性は評価できない。

表7 Hospital Elder Life Program (HELP) の内容

| 介入 | 具体的な内容 |
|------------|---|
| 毎日の介入の確認 | その日の担当スタッフの名前と計画を掲示する。 |
| 認知機能低下の予防 | 最近の出来事について対話する。 体系的な過去の記憶の振り返りを行う。 言葉を用いたゲームをする。 |
| 早期離床の促進 | 歩行または可動域を拡大するための訓練を行う。 離床を妨げる処置（例：尿道カテーテルや身体拘束具）を減らす。 |
| 視覚の訓練 | 視覚支援（例：眼鏡、拡大鏡）と補助器具（例：大きな文字で書かれた本、蛍光テープを貼付したナースコール）を使用する。 |
| 聴覚の訓練 | 補聴器、特殊な意思疎通方法を使用する。 耳垢を除去する。 |
| 経口補水・摂食の促進 | 経口補水と摂食を補助する。 |
| 睡眠の促進 | 非薬物的睡眠補助（例：就眠の際の温かい飲み物、安楽な音楽、背中へのマッサージ）を実施する。 病棟単位で騒音を減らす努力をする（例：錠剤を粉砕化する音を減らす、医療用携帯電話を振動モードにする、スタッフは廊下を静かに歩く）。 睡眠するための計画（例：服薬、処置の時間）を調整する。 |

[Inouye SK, Bogardus ST Jr, Baker DI, et al. The hospital elder life program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital elder life program. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1697-706 をもとに作成]

7

予防のための術中管理

7.1 麻酔法と麻酔薬・麻酔関連薬

Summary Statement

- ⇨ 全身麻酔と区域麻酔で POD 発症率に差はなく、いずれも使用できる。[2B]
- ⇨ 全身麻酔の維持において吸入麻酔薬と静脈麻酔薬（プロポフォール）で POD 発症率に差はなく、いずれも使用できる。[2C]

解説

① 麻酔法

全身麻酔と区域麻酔のどちらが POD を発症しやすいかについては、区域麻酔が全身麻酔より POD の発症率が低かったという 1 編の大規模な後ろ向き研究がある¹⁰⁵⁾ 一方で、両者に差がないという観察研究もある^{106,107)}。また、Li ら¹⁰⁸⁾ は 9 施設 950 人を対象とした多施設 RCT を行い、全身麻酔と区域麻酔では POD の発症率に差がなかったことを報告している。全身麻酔と区域麻酔（局所麻酔）でそれぞれ管理した手術患者における POD の発症率を検討した 8 編のシステマティックレビューにおいても、そのすべてで両者に有意な差がないことが示されている¹⁰⁹⁻¹¹⁶⁾。ただし、これらのシステマティックレビューでは術式が限定されていたり（その多くが整形外科手術）、高齢者以外の研究が多く含まれていたりするため一般化することが難しい。

② 麻酔薬・麻酔関連薬

全身麻酔の維持において吸入麻酔薬と静脈麻酔薬（プロポフォール）のどちらが POD を発症しやすいかという問題を検証した研究は複数報告されているが、質の高い研究は少なく、研究間で結果が異なる¹¹⁷⁻¹²³⁾。Miller ら¹²⁴⁾ は、吸入麻酔薬もしくはプロポフォールで全身麻酔を維持した手術患者における POD の発症率を検討した 5 編の研究を組み込んだメタ分析を行った。その結果、どちらで維持しても POD の発症率に差はなかったが、不明確なランダム化の方法、減少バイアス、選択的アウトカム報告バイアス、研究間で異なった測定ポイントの使用などの問題があり、エビデンスレベルとしては非常に低いと結論づけている。また、POD 発症を予防するためにセボフルラン、イソフルラン、デスフルランの中で、どの吸入麻酔薬を用いるべきかについても十分なエビデンスはな

い^{125,126)}。

術前や術後のベンゾジアゼピン系薬物の使用は POD 発症のリスクになることが報告されている（「5. POD 発症のリスク因子／6. 予防のための術前管理」参照）が、術中のベンゾジアゼピン系薬物の使用と POD 発症に関する RCT は存在せず、大規模 RCT を行うためのパイロット研究が 1 編報告されているのみである¹²⁷⁾。2020 年に発売されたレミゾラムが POD 発症に与える影響については、現時点では観察研究が 2 編と RCT が 1 編報告されているのみである。観察研究については、1 編は心臓血管外科手術を対象とした前向き観察研究で、レミゾラムとそれ以外の全身麻酔薬における術後 5 日以内の POD の発症率について検討しており、両者においてその発症率に差がないという結果が示されている¹²⁸⁾。もう 1 編は経カテーテル的大動脈弁植え込み術（transcatheter aortic valve replacement : TAVI）を対象にした後ろ向き観察研究で、レミゾラムはプロポフォールと比較して有意に POD 発症率が低かったと報告している¹²⁹⁾。また、RCT ではレミゾラムとプロポフォール両者においてその発症率に差がないという結果が示されている¹³⁰⁾。レミゾラムについては、POD 発症に関するエビデンスが不足しているため、現時点では推奨度の評価には至らなかった。

術中のケタミンの使用が POD 発症に与える影響を検証した小規模な RCT¹³¹⁾ や後ろ向き観察研究^{105,132)} では研究間で結果が異なる。しかし、Avidan らによる多施設 RCT¹³³⁾ やシステマティックレビュー^{134,135)} では、術中のケタミンの使用は POD 発症率に関係しなかったと結論づけており、現状では、術中のケタミンの使用が POD 発症に影響するという十分なエビデンスはない。

7.2 モニタリング

Summary Statement

- ⇨ 脳波を解析した麻酔深度モニターを用い、過度の深麻酔を避けて管理する。[2C]
- ⇨ 過度の低血圧や高血圧および大きな血圧変動を避けて管理する。[2C]

解説

① 麻酔深度モニター

POD 発症を予防するために脳波を解析した麻酔深度モニターを使用することは、2015 年に米国老年学会³⁴⁾ と 2017 年に欧州麻酔科学会³¹⁾ で推奨されている。また、複数のシステマティックレビュー^{136,137)} や RCT¹³⁸⁾ においても、麻酔深度モニターを用いた麻酔管理は POD 発症率を低下させることが報告されている。しかし、2019 年に JAMA 誌に発表された大規模 RCT で麻酔深度モニターを用いた麻酔管理は POD 発症率を低下させないという結果が示された¹³⁹⁾。この RCT が発表されて以降のシステマティックレビューにおいては、麻酔深度モニターを用いた麻酔管理は術後の POD 発症率を低下させないという結果で一致している¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾。2020 年に発表された Perioperative Quality Initiative 共同コンセンサス・ステートメントにおいても全身麻酔を受ける高齢の POD 発症ハイリスク患者に対して、POD 発症を予防するために、麻酔深度モニターを使用することの推奨については十分なエビデンスがないと報告されている³³⁾。ただし、いくつかの観察研究において、burst suppression を呈するような深麻酔は、POD 発症の独立危険因子になること^{144,145)} や少量の吸入麻酔薬で burst suppression を呈する患

者群では POD の発症率が高くなる⁹¹⁾ことが示されており、過度な深麻酔は避けたほうがよいと考えられる。これらの結果を踏まえ、現状では麻酔深度モニターの使用自体で POD 発症の予防となるエビデンスは乏しいが、深麻酔は POD 発症のリスクになるため、本ガイドラインでは麻酔深度モニターの使用を弱く推奨する。

② 脳局所酸素飽和度モニタ

POD 発症を予防するために脳局所酸素飽和度モニタを使用すべきかについては、十分なエビデンスがない。いくつかのシステマティックレビューと RCT でもその効果は明らかになっていない¹⁴⁶⁻¹⁵⁰⁾。多くの研究は、開心術で行われているが、非心臓手術を含めたシステマティックレビューにおいても、脳局所酸素飽和度モニタの使用で POD 発症率を低下させることはなかったと報告している^{146,148)}。

③ 血圧

POD 発症を予防するための術中の適正な血圧についての研究は、量、質ともに不十分である。また、管理する際の高血圧と低血圧の定義についても、研究によって異なっており研究間の比較が難しい。術中の血圧を高め維持したり低血圧を避けたりするほうが POD の発症が少ないという RCT¹⁵¹⁻¹⁵³⁾ や観察研究^{154,155)} が見られる一方、相対的・絶対的な低血圧ではなく、血圧変動が POD の発症に関連していたという報告⁸⁹⁾ や低血圧と POD 発症に関連はなかったという報告¹⁵⁶⁾ も見られる。2 編の RCT が組み込まれた人工心肺中の血圧管理についてのシステマティックレビューでは、高血圧管理群と低血圧管理群の両群で POD の発症率には差がないという結果であった¹⁵⁷⁾ が、エビデンスレベルは低い。また、Feng ら¹⁵⁸⁾ が行ったシステマティックレビューでは、人工心肺中および非心臓手術における血圧管理と POD 発症の関連を検証した 2 編の RCT が組み込まれ、高血圧管理群と低血圧管理群で差がなかったと報告している。一方、Lizano-Díez ら¹⁵⁹⁾ によって行われたシステマティックレビューにおいては、POD 発症は血圧変動（オッズ比；1.018-1.038）、術中・術後の低血圧（オッズ比；1.05-1.22）、術中・術後の高血圧（オッズ比；1.44-2.34）と関係することが示されている。POD 発症を予防するための、血圧の目標値についてはエビデンスが不足しているが、一般的な管理としても過度の高血圧や低血圧、また術中の大きな血圧変動は避けるほうがよいと考えられる。

④ 血糖

術中の血糖値が POD の発症に影響するかを検証した研究はほとんどなく、POD を発症した患者では術中の血糖変動が大きかった¹⁶⁰⁾ ことや血糖値が高かった^{160,161)} という観察研究が報告されているのみでエビデンスは不十分である。Saager ら¹⁶²⁾ は、心臓外科手術を受ける患者を対象に血糖値を 80-110 mg/dL に厳密に管理する群と 150 mg/dL 以下にコントロールする従来群に分けて RCT を実施し、血糖値を厳密に管理するほうが POD 発症率が高かったと報告している。また、システマティックレビューにおいても血糖値を厳密にコントロールすることの有効性は示されていない¹⁶³⁾。

8

予防のための術後管理

8.1 POD の評価

Summary Statement

- ⇨ 術後早期から定期的にスクリーニングツールを用いて POD を評価する。[1C]
- ⇨ POD を正しく評価する能力を向上させるために医療従事者を教育する。[1C]

解説

術後、定期的にせん妄を評価することの有用性を検討した RCT は現時点では存在しない。しかし、入院、救急、および集中治療患者などを対象とした複数の観察研究において、せん妄の検出漏れ、発見および治療の遅れは患者の予後を悪化させることが報告されている¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾。POD についても多くのガイドラインで定期的に評価することが推奨されている^{31,93,167)}。

POD は手術直後から発症しうるため、評価も術後早期から開始することが望ましい。特に手術直後の患者を管理する麻酔後回復室 (postanesthetic care unit : PACU) における POD は、一般病棟に帰室した後の POD の発症、認知機能の低下、院内死亡率の上昇と関連することが観察研究で示されている^{168,169)}。欧州麻酔科学会のガイドラインでは PACU での POD 評価は必須とされている³¹⁾。しかし、PACU における POD 発症と長期的な認知・身体機能および生存率との間に関連性はなかったとする報告もある^{170,171)}。PACU 在室中は、全身麻酔からの回復過程で生じる中枢神経症状も含まれるため、PACU における POD は通常の POD とは病態が異なるのかもしれない。PACU では術中管理に関わった麻酔科医や手術室看護師が管理することが多いため、POD が生じた際の原因検索、早期介入には有利と考えられる。しかし、わが国では PACU を設置していない施設も多い。その場合、一般病棟の看護師が手術直後から定期的に POD を評価する。

定期的に POD を評価することの問題点として誤評価と医療従事者の時間的・労力的負担が挙げられる。信頼性が検証された POD に対するスクリーニングツールの使用は、これらを解決する方策となりうる。現時点においてスクリーニングツールを使用して POD を評価することの有用性を否定する報告はない。逆に、集中治療患者においてスクリーニングツールを使用しなければ、集中治療医および看護師ともにせん妄の半数以上を見逃すことが報告されている¹⁷²⁾。また、POD に関する多面的な教育プログラム (多職種連携講義、ベッドサイド教育など) の実

施は、POD を正しく評価する能力向上につながる事が報告されている¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾ ため、看護師をはじめ POD の評価に関わる医療従事者に適切な教育を行う必要がある。

以上より、本ガイドラインではスクリーニングツールを用いて術後早期から定期的に POD を評価することを強く推奨する。

8.2 術後鎮痛

Summary Statement

- ⇨ 適切な術後鎮痛は POD 発症のリスクを低下させる。[1C]
- ⇨ 痛みを主観的に評価することが困難な場合、行動観察の情報を用いて評価する。[2D]
- ⇨ 多角的鎮痛法を用い、可能なかぎりオピオイドの使用を節減する。[1C]

解説

術後痛が POD 発症のリスク因子であることは、多くのガイドラインで明記されている^{31,33,93)}。非心臓手術患者を対象とした複数の前向きコホート研究において、術後痛が強いほど POD 発症のリスクが増加することが示されている¹⁷⁶⁻¹⁷⁹⁾。また、大腿骨骨折患者を対象とした前向きコホート研究において、オピオイドを適切に使用して術後痛の強さを軽減することで POD の発症率を低下させられる可能性が示されている¹⁷⁸⁾。

せん妄の特徴である注意、認識、および認知障害は、痛みの評価を困難にする。2019 年に発表された、せん妄患者における最適な痛みの評価法を検証するためのスコopingレビューでは、エビデンスが不足していたため結論を導き出すことができなかった¹⁸⁰⁾。一方、認知症を合併した急性期入院患者を対象とした観察研究では、せん妄を発症した患者の 35% は、自己申告による主観的な痛みの評価ができなかったと報告している¹⁸¹⁾。また、痛みを表現できない認知症患者では、表情、言語・音声、体の動き、対人相互関係の変化、日課的行動の変化、精神状態の変化の観察による客観的な痛みの評価が有用であることも報告されている¹⁸²⁾。したがって、本ガイドラインでは、POD を発症した患者の術後痛評価には、自己申告による主観的な評価と観察による客観的な評価（参考資料）の両方を実施することを弱く推奨する。

オピオイドの使用は、その中枢神経系作用から POD を誘発する懸念がある¹⁸³⁾。非心臓手術患者を対象とした前向きコホート研究では、高用量のオピオイドを投与したにもかかわらず術後痛が強い患者は POD の発症率が上昇することが示されている^{179,184)}。また、術中の区域麻酔は POD の発症に影響しないが（「7.1 麻酔法と麻酔薬・麻酔関連薬」参照）、術後痛に区域麻酔を使用した場合、オピオイドの必要量が減り、POD の発症率が低下したことがシステマティックレビュー／メタ分析で示されている¹⁸⁵⁾。さらに、アセトアミノフェン¹⁸⁶⁾ あるいはパレコキシブ¹⁸⁷⁾ の使用は、オピオイドの必要量を減らし、POD の発症率を低下させることが、それぞれ心臓手術患者あるいは関節手術患者を対象とした RCT で示されている。これらの結果から、オピオイドの使用を節減する多角的鎮痛法は POD 発症のリスクを軽減するうえで有用と考えられるため、本ガイドラインでは強く推奨する。

<参考資料> 認知症患者における痛みの観察尺度

1. Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) : ①呼吸, ②否定的な発語, ③表情, ④ボディーランゲージ, ⑤慰めやすさ, の5項目を0, 1, 2の3段階で評価する。0-10点の合計得点で痛みの重症度を評価する。カットオフ値は示されておらず, 個々の症例での推移を評価する。

Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. J Am Med Dir Assoc 2003; 4: 9-15. [III]

2. Abbey Pain Scale : ①言語, ②表情, ③ボディーランゲージ変化, ④行動変化, ⑤生理変化, ⑥身体変化, の6項目を0, 1, 2, 3の4段階で評価する。合計得点を算出し, 0-2点を「痛みなし」, 3-7点を「軽度の痛み」, 8-13点を「中等度の痛み」, 14点以上を「重度の痛み」と評価する。

Abbey J, Piller N, De Bellis A, et al. The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. Int J Palliat Nurs 2004; 10: 6-13. [III]

8.3 予防法

8.3.1 非薬物療法

Summary Statement

⇨ 多職種による包括的な非薬物療法は POD の予防に有効である。[1C]

解説

術前の多職種による包括的な非薬物療法は POD の予防に有用であり(「6.2 包括的予防介入」参照), 術後も含め, 周術期を通して実施されるべきである。しかし, 個々のバンドル要素の重要度については現時点では特定されていない。

8.3.2 薬物療法

Summary Statement

⇨ 抗精神病薬またはコリンエステラーゼ阻害薬を POD の予防目的に使用しない。[1C]

⇨ 術後, 人工呼吸管理が必要な患者の鎮静には, POD 予防の観点からデクスメトミジンの使用を考慮する。[2B]

解説

低用量のハロペリドールによる POD の予防効果を検証した RCT は複数行われているが, POD の発症率を低下させたという結果^{188,189)} と低下させなかったとする結果^{190,191)} が混在しており, 一定の見解は得られていない。抗精神病薬によるせん妄(PODを含む)の予防効果を検証するためにプラセボまたは無治療と比較した7編の RCT からなるシステマティックレビュー/メタ分析では, 抗精神病薬には POD の予防効果はないと結論づけている¹⁹²⁾。

アルツハイマー型認知症の治療に用いられるコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジルまたはリバスチグミン）によるせん妄の予防効果を検証した7編（PODを対象としたものは5編）のRCTからなるシステマティックレビュー／メタ分析では、せん妄の予防または治療のいずれにおいても、コリンエステラーゼ阻害薬の有用性は示されなかった¹⁹³⁾。その中で術後を含む集中治療患者を対象とした1編のRCTでは、ハロペリドールとプラセボが投与された群と比較して、ハロペリドールとリバスチグミンが投与された群では死亡率が約3倍高かった¹⁹⁴⁾。

グルココルチコイドによるPODの予防効果を検討した4編のRCTからなるシステマティックレビュー／メタ分析では、グルココルチコイドの周術期投与は、心臓手術を受ける成人患者のPODの発症率を低下させなかった¹⁹⁵⁾。

心臓手術後の鎮静におけるデクスメトミジン（dexmedetomidine：DEX）のPODに対する影響を検証した8編のRCTからなるメタ分析では、DEXはプロポフォールと比較して、PODの発症率を低下させることが示された¹⁹⁶⁾。Wuら¹⁹⁷⁾が行った成人の心臓手術患者を対象としたDEXの周術期投与によるPODの予防効果を検証した10編のRCTからなるメタ分析では、PODの発症を有意に予防する結果が示された。一方、その後報告された成人の心臓手術患者を対象としたDEXによるPODの予防効果を検証した30編のRCTからなるシステマティックレビュー／メタ分析では、DEXの周術期投与群は対照群と比較してPODの発症率を低下させたが、バイアスのリスクが高い試験を除外すると、PODの発症率は両群間で有意差はなかったと結論づけている¹⁹⁸⁾。また、成人の非心臓手術患者を対象としたDEXによるPODの予防効果を検証した13編のRCTからなるシステマティックレビュー／メタ分析では、DEXの周術期投与により、65歳以上の高齢患者におけるPODの発症率が有意に低下することが示された¹⁹⁹⁾。しかし、65歳未満の患者では予防効果は認められず、さらにDEXの副作用（徐脈、低血圧）の発症件数が増加した。これらの報告により、対象となる術式、最適な投与量、投与タイミングなど、今後さらに詳細な検討が必要ではあるが、DEXの周術期投与には高齢者におけるPODの予防効果については中等度のエビデンスがある。わが国ではDEXのPOD予防投与に対する保険適用はないが、集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静には保険適用がある。以上より、本ガイドラインでは人工呼吸管理が必要な術後患者に対しては、PODを予防するためにDEXを含む鎮静を考慮することを弱く推奨する。

9

治療法

9.1 非薬物療法

Summary Statement

⇨ POD の原因および誘発因子を特定し，除去する。[1D]

解説

POD の直接的な原因は手術であり，それ自体は調整できない。しかし，出血，感染，縫合不全などの術後合併症や痛み，脱水，薬剤などの誘発因子が，単独あるいは複合的に POD を発症させる。POD が発症した場合，まずは原因の特定と，改善するための介入を可能なかぎり図る。また，POD が発症していなくても，これらの要因を適宜是正する必要がある。

一方，POD に対する非薬物療法的介入の治療効果は明らかではない。一般的なせん妄に対する治療としての包括的な非薬物療法の効果を検討した 24 編のシステマティックレビューを総括したシステマティックオーバービューでは，せん妄を発症した患者に対する治療として包括的な非薬物療法の有効性は認められなかった²⁰⁰⁾。また，せん妄を発症した集中治療患者に対する治療として非薬物療法と標準的ケアの効果を比較した 11 編のシステマティックレビュー／メタ分析でも，包括的な非薬物療法は標準ケアと比較してせん妄の持続時間を短縮させなかった²⁰¹⁾。

9.2 薬物療法

Summary Statement

⇨ 調整可能な原因および誘発因子を除去しても抑制できない POD の興奮症状に対しては，薬物による対症療法を検討する。[1C]

解説

POD の治療は，原因・病態に対する治療と症状に対する治療に分けられる。前者が優先されるが，現時点に

において POD に対する特異的治療薬は存在しない。しかし、原因および誘発因子を除去できない、あるいは除去しても抑制できない POD の症状（例：医療安全上のリスクが懸念される興奮症状など）に対しては薬物を用いた対症療法を検討せざるえない。米国集中治療医学会からのガイドラインでは、集中治療患者のせん妄症状の改善に低用量、および短期間のハロペリドールや非定型抗精神病薬の使用が推奨されている（日常的な使用に反対する条件付き推奨、低い質のエビデンス）¹⁶⁷⁾。一方、抗精神病薬投与による、せん妄の持続時間の短縮、予後改善などの効果は示されていない^{192,202-204)}。また、人工呼吸管理中の成人患者で不穏のために離脱／抜管ができない場合、せん妄に対して DEX を使用することも提案されている（成人重症患者の限られた集団での使用を支持する条件付き推奨、低い質のエビデンス）¹⁶⁷⁾。

心臓手術後、興奮症状により抜管困難な患者を対象とした臨床試験では、DEX はミダゾラム²⁰⁵⁾ およびハロペリドール²⁰⁶⁾ と比較して有意に挿管時間を短縮したことが示されている。集中治療室で人工呼吸を受けている興奮性せん妄患者では、DEX を標準的治療に追加すると、標準的治療のみと比較して人工呼吸器を使用する時間が短縮された²⁰⁷⁾。以上より、エビデンスは不足しているものの、DEX は POD の興奮状態に対する治療に有効である可能性がある。そのほかにも小規模な臨床研究によりさまざまな薬物が検討されているが、低用量の抗精神病薬や DEX を含めて POD の興奮症状に対して最適な薬物は確立していない。安易な薬物の使用は、POD の症状を覆い隠し、誘発因子の除去など、優先すべき介入を遅らせてしまう懸念がある。POD の興奮症状に対する薬物による対症療法は、あくまで緊急的な処置であり、個々の状況に応じて必要最小限にとどめ、漫然とした継続投与は避けるべきである。このような観点から、本ガイドラインでは、POD の興奮症状に対する個別の薬物リストおよびその推奨については記載しないこととした。

コリンエステラーゼ阻害薬はせん妄に対する治療効果がなく、むしろ有害とする報告があり¹⁹⁴⁾、現時点では使用しないことが望ましい。

略語

| | |
|---------|--|
| 3D-CAM | 3-minute Diagnostic Assessment for CAM |
| 4AT | 4A's Test |
| APACHE | Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation |
| ASA-PS | American Society of Anesthesiologists physical status |
| CAM | Confusion Assessment Method |
| CAM-S | CAM severity score |
| CCr | creatinine clearance |
| CCS/ADS | Communication Capacity Scale／Agitation Distress Scale |
| CHS | Cardiovascular Health Study |
| DEX | dexmedetomidine |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition |
| DST | Delirium Screening Tool |
| GFR | glomerular filtration rate |
| Hb | hemoglobin |
| HELP | Hospital Elder Life Program |
| ICU | intensive care unit |
| J-CHS | Japanese version of the Cardiovascular Health Study |
| MDAS | Memorial Delirium Assessment Scale |
| NDB | National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan |
| Nu-DESC | Nursing Delirium Screening Checklist |
| PACU | postanesthetic care unit |
| PAINAD | Pain Assessment in Advanced Dementia |
| POD | postoperative delirium |
| RCT | randomized controlled trial |
| START | Screening Tool to Alert to Right Treatment |
| STOPP | Screening Tool of Older Persons' Prescriptions |
| TAVI | transcatheter aortic valve implantation |
| WHO | World Health Organization |

参考文献

- 1) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 東京：公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 医療情報部；2021.
In: Minds Manual Developing Committee, editor. Minds Manual for Guideline Development 2020 ver. 3.0. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care; 2021.
- 2) The GRADE Working Group. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Accessed 18 July 2023.
- 3) e-ヘルスネット. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/alcohol/ya-032.html>. Accessed 16 Feb 2023.
- 4) 内閣府：平成26年度 高齢者の日常生活に関する意識調査. <http://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h26/sougou/zentai/index.html>. Accessed 16 Feb 2023.
- 5) 高齢者に関する定義検討ワーキンググループ 報告書. https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170410_01_01.pdf. Accessed 16 Feb 2023.
- 6) 令和4年版 高齢社会白書（全体版）. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/html/zenbun/s1_1_1.html. Accessed 16 Feb 2023.
- 7) NDB オープンデータ . <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>. Accessed 5 July 2024.
- 8) Anan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg* 2016; 103: e29–46. [VII]
- 9) Strøm C, Rasmussen LS, Steinmetz J. Practical management of anaesthesia in the elderly. *Drugs Aging* 2016; 33: 765–77. [VII]
- 10) Khan SS, Singler BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell* 2017; 16: 624–33. [VII]
- 11) Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, et al. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 865–77. [V]
- 12) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183–94. [VII]
- 13) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 518–24. [V]
- 14) Ninomiya T, Nakai S, Maeda T, et al. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med* 2020; 25: 64. [V]
- 15) Manly JJ, Jones RN, Langa KM, et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: the 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project. *JAMA Neurol* 2022; 79: 1242–9. [V]
- 16) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Conversion and reversion rates in Japanese older people with mild cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 808.e6. [V]
- 17) 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント（2014年5月）. https://jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf. [VII]
- 18) Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62. [VII]
- 19) 第1章 フレイルの定義・診断・疫学. 長寿医療研究開発費事業（27–23）：要介護高齢者、フレイル高齢者、認知症高齢者に対する栄養療法、運動療法、薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班編. フレイル診療ガイド 2018年版. 東京：日本老年医学会；2018. [I]
- 20) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146–56. [IV]
- 21) Mintnitski AB, Mogilner A, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World Journal* 2001; 1: 323–36. [V]
- 22) Sakata S, Arai H. The revised Japanese version of the cardiovascular health study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 992–3. [VII]
- 23) Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol*

- 2017; 27: 347–53. [III]
- 24) Evans SJ, Sayers M, Mitnitski A, et al. The risk of adverse outcomes in hospitalized older patients in relation to a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment. *Age Ageing* 2014; 43: 127–32. [V]
- 25) Dhesi JK, Lees NP, Partridge JS. Frailty in the perioperative setting. *Clin Med* 2019; 6: 485–9. [VII]
- 26) Lin HS, Watts JN, Peel NM, et al. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2016; 16: 157. [II]
- 27) Fu D, Tan X, Zhang M, et al. Association between frailty and postoperative delirium: a meta-analysis of cohort study. *Aging Clin Exp Res* 2022; 34: 25–37. [II]
- 28) Liu CY, Gong N, Liu W. The association between preoperative frailty and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Perianesth Nurs* 2022; 37: 53–62. [II]
- 29) Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery–2018. *Anesthesiology* 2018; 129: 872–9. [VII]
- 30) 日本精神神経学会 日本語版用語 監修. 高橋三郎, 大野裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014. p.588–9.
- 31) Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 192–214. [I]
- 32) Mossie A, Regasa T, Neme D, et al. Evidence-based guideline on management of postoperative delirium in older people for low resource setting: systematic review article. *Int J Gen Med* 2022; 15: 4053–65. [I]
- 33) Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg* 2020; 130: 1572–90. [I]
- 34) The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 136–48. [I]
- 35) Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–8. [V]
- 36) Kim S, Choi E, Jung Y, et al. Postoperative delirium screening tools for post-anesthetic adult patients in non-intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2023; 32: 1691–704. [II]
- 37) De J, Wand APF. Delirium screening: a systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist* 2015; 55: 1079–99. [III]
- 38) Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, et al. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 554–61. [V]
- 39) Aldwikat RK, Manias E, Tomlinson E, et al. Delirium screening tools in the post-anesthetic care unit: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2022; 34: 1225–35. [II]
- 40) Watanabe A. The confusion assessment method: validation of Japanese-language version. *Jpn J Gen Hosp Psychiatry* 2013; 25: 165–70. (in Japanese) [V]
- 41) Hasegawa T, Seo T, Kubota Y, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the 4A's Test for delirium screening in the elderly patient. *Asian J Psychiatr* 2022; 67: 102918. [V]
- 42) 古賀雄二, 村田洋章, 山勢博彰. 日本語版 CAM-ICU フローシートの妥当性と信頼性の検証. *山口医学* 2014; 63: 93–101. [V]
- 43) 古賀雄二, 村田洋章, 山勢博彰. 日本語版 ICDSC の妥当性と信頼性の検証. *山口医学* 2014; 63: 103–11. [V]
- 44) Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, et al. The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Ann Intern Med* 2014; 160: 526–33. [V]
- 45) Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128–137. [V]
- 46) Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 36–40. [V]
- 47) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients: a validation study. *Palliat Med* 2001; 15: 197–206. [V]
- 48) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 229–42. [V]
- 49) Kato M, Kishi Y, Okuyama T, et al. Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98 (DRS-R98-J): reliability and validity. *Psychosomatics* 2010; 51: 425–31. [V]
- 50) Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578–9. [III]
- 51) Yan E, Veitch M, Saripella A, et al. Association between postoperative delirium and adverse outcomes in older surgical

- patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2023; 90: 111221. [III]
- 52) Koster S, Hensens Ab G, Schuurmans MJ, et al. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10: 197–204. [III]
- 53) Kang SY, Seo SW, Kim JY. Comprehensive risk factor evaluation of postoperative delirium following major surgery: clinical data warehouse analysis. *Neurol Sci* 2019; 40: 793–800. [V]
- 54) Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, et al. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clin Interv Aging* 2018; 13:1061–70. [IV]
- 55) Park EA, Kim MY. Postoperative delirium is associated with negative outcomes and long-term mortality in elderly koreans: a retrospective observational study. *Medicina* 2019; 55:618. [V]
- 56) Saravana-Bawan B, Warkentin LM, Rucker D, et al. Incidence and predictors of postoperative delirium in the older acute care surgery population: a prospective study. *Can J Surg* 2019; 62: 33–8. [V]
- 57) Shi Z, Mei X, Li C, et al. Postoperative delirium is associated with long-term decline in activities of daily living. *Anesthesiology* 2019; 131: 492–500. [V]
- 58) Crocker E, Beggs T, Hassan A, et al. Long-term effects of postoperative delirium in patients undergoing cardiac operation: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1391–9. [III]
- 59) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30–9. [V]
- 60) Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, et al. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017; 119: 308–15. [V]
- 61) Lundstrom M, Edlund A, Bucht G, et al. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1002–6. [V]
- 62) Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, et al. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 221–7. [V]
- 63) Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 1–8. [V]
- 64) Bickel H, Gradinger R, Kochs E, et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 26–31. [V]
- 65) Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017; 119: 316–23. [V]
- 66) Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth* 2017; 119 (suppl 1): i115–25. [VII]
- 67) Qi YM, Li YJ, Zou JH, et al. Risk factors for postoperative delirium in geriatric patients with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 960364. [II]
- 68) Zhou Q, Zhou X, Zhang Y, et al. Predictors of postoperative delirium in elderly patients following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22: 945. [II]
- 69) Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang NY, et al. The association of preoperative frailty and postoperative delirium: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2021; 133: 314–23. [II]
- 70) Rong X, Ding ZC, Yu HD, et al. Risk factors of postoperative delirium in the knee and hip replacement patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021; 16: 76. [III]
- 71) Zhang HJ, Ma XH, Ye JB, et al. Systematic review and meta-analysis of risk factor for postoperative delirium following spinal surgery. *J Orthop Surg Res* 2020; 15: 509. [II]
- 72) Zhu C, Wang B, Yin J, et al. Risk factors for postoperative delirium after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 1417–34. [II]
- 73) Yang Y, Zhao X, Dong T, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 115–26. [II]
- 74) Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693–700. [IV]
- 75) Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134–9. [III]
- 76) Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 2009; 119: 229–36. [V]
- 77) Paredes S, Cortínez L, Contreras V, et al. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 1043–58. [II]

- 78) Chen L, Au E, Saripella A, et al. Postoperative outcomes in older surgical patients with preoperative cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2022; 80: 110883. [II]
- 79) Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their careers. NICE Guideline, No. 97. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. [I]
- 80) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213–8. [I]
- 81) Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, et al. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr* 2017; 17: 298. [II]
- 82) Wang E, Belley-Côté EP, Young J, et al. Effect of perioperative benzodiazepine use on intraoperative awareness and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Anaesth* 2023; 131:302–13. [III]
- 83) Persico I, Cesari M, Morandi A, et al. Frailty and delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2022–30. [II]
- 84) Ding X, Gao X, Chen Q, et al. Preoperative acute pain is associated with postoperative delirium. *Pain Med* 2021; 22: 15–21. [III]
- 85) Mou Q, Gao M, Liu X, et al. Preoperative anxiety as an independent predictor of postoperative delirium in older patients undergoing elective surgery for lumbar disc herniation. *Aging Clin Exp Res* 2023; 35:85–90. [IV]
- 86) Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405–13. [V]
- 87) Madani A, Alack K, Richter MJ, et al. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res* 2018; 11: 155–67. [VII]
- 88) Ravi B, Pincus D, Choi S, et al. Association of duration of surgery with postoperative delirium among patients receiving hip fracture repair. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e190111. [IV]
- 89) Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, et al. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 115: 418–26. [V]
- 90) Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg* 2016; 122: 234–42. [III]
- 91) Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2018; 121: 241–8. [V]
- 92) Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 628–36. [VII]
- 93) American Geriatrics Society expert panel on postoperative delirium in older adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 142–50. [I]
- 94) 令和 2 年度診療報酬改定の概要（入院医療）－厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000691039.pdf>. Accessed 15 Jun 2023.
- 95) American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–94. [I]
- 96) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72–83. [I]
- 97) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京: 日本老年医学会; 2015. <https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/drug-therapy-for-the-elderly/drug-therapy-for-the-elderly.pdf#view=FitV>. Accessed 15 Jun 2023.
- 98) Omichi C, Ayani N, Oya N, et al. Association between discontinuation of benzodiazepine receptor agonists and postoperative delirium among inpatients with liaison intervention: a retrospective cohort study. *Compr Psychiatry* 2021; 104: 152216. [V]
- 99) Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009; 115 :2004–12. [V]
- 100) Inouye SK, Bogardus ST Jr, Baker DI, et al. The hospital elder life program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital elder life program. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1697–706. [IV]
- 101) Chen CC, Lin MT, Tien YW, et al. Modified hospital elder life program: effects on abdominal surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 245–52. [V]
- 102) Wang YY, Yue JR, Xie DM, et al. Effect of the tailored, family-involved hospital elder life program on postoperative delirium and function in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 17–25. [III]
- 103) Chen CC, Li HC, Liang JT, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2017; 152: 827–34. [III]

- 104) Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 1095–117. [I]
- 105) Weinstein SM, Poultides L, Baaklini LR, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth* 2018; 120: 999–1008. [V]
- 106) Ellard L, Katznelson R, Wasowicz M, et al. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 458–61. [V]
- 107) Slor CJ, de Jonghe JF, Vreeswijk R, et al. Anesthesia and postoperative delirium in older adults undergoing hip surgery. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1313–9. [V]
- 108) Li T, Li J, Yuan L, et al. RAGA Study Investigators. Effect of regional vs general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA randomized trial. *JAMA* 2022; 327: 1–10. [III]
- 109) Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 67–79. [II]
- 110) Bhushan S, Huang X, Duan Y, et al. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2022; 105: 106854. [II]
- 111) Zhang H, Lu Y, Liu M, et al. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17: R47. [III]
- 112) Patel V, Champaneria R, Dretzke J, et al. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e020757. [II]
- 113) Zhou SL, Zhang SY, Si HB, et al. Regional versus general anesthesia in older patients for hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2023; 18: 428. [II]
- 114) Viderman D, Nabidollayeva F, Aubakirova M, et al. Postoperative delirium and cognitive dysfunction after general and regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023; 12: 3549. [II]
- 115) Cheung KY, Yang TX, Chong DY, et al. Neuraxial versus general anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery and the incidence of postoperative delirium: a systematic review and stratified meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2023; 23: 250. [II]
- 116) Cao MM, Zhang YW, Sheng RW, et al. Anesthesia versus regional anesthesia in the elderly patients undergoing hip fracture surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Surg* 2023; 47: 1444–56. [II]
- 117) Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 455–64. [III]
- 118) Tanaka P, Goodman S, Sommer BR, et al. The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth* 2017; 39: 17–22. [III]
- 119) Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, et al. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 162–8. [III]
- 120) Chang JE, Min SW, Kim H, et al. Association between anesthetics and postoperative delirium in elderly patients undergoing spine surgery: propofol versus sevoflurane. *Global Spine J* 2024; 14: 478–84. [V]
- 121) Mei X, Zheng HL, Li C, et al. The effects of propofol and sevoflurane on postoperative delirium in older patients: A randomized clinical trial study. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 1627–36. [III]
- 122) Ishii K, Makita T, Yamashita H, et al. Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients. *J Clin Anesth* 2016; 33: 428–31. [III]
- 123) Jiang JL, Zhang L, He LL, et al. Volatile versus total intravenous anesthesia on postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac valve surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2023; 136: 60–9. [III]
- 124) Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012317. [II]
- 125) 大井由美子, 尾本朋美, 廣加奈子ほか. 高齢者大腿骨頸部骨折手術のデスフルラン麻酔とセボフルラン麻酔の比較検討一周術期のせん妄を中心として. *麻酔* 2015; 64: 992–6. [V]

- 126) Kinjo S, Lim E, Magsaysay MV, et al. Perioperative Medicine Research Group. Volatile anaesthetics and postoperative delirium in older surgical patients—a secondary analysis of prospective cohort studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 18–26. [V]
- 127) Spence J, Belley-Côté E, Jacobsohn E, et al. Restricted versus liberal intraoperative benzodiazepine use in cardiac anaesthesia for reducing delirium (B-Free Pilot): a pilot, multicentre, randomised, cluster crossover trial. *Br J Anaesth* 2020; 125: 38–46. [V]
- 128) Aoki Y, Kurita T, Nakajima M, et al. Association between remimazolam and postoperative delirium in older adults undergoing elective cardiovascular surgery: a prospective cohort study. *J Anesth* 2023; 37: 13–22. [V]
- 129) Kaneko S, Morimoto T, Ichinomiya T, et al. Effect of remimazolam on the incidence of delirium after transcatheter aortic valve implantation under general anesthesia: a retrospective exploratory study. *J Anesth* 2022; 37: 210–8. [V]
- 130) Yang JJ, Lei L, Qiu D, et al. Effect of remimazolam on postoperative delirium in older adult patients undergoing orthopedic surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. *Drug Des Devel Ther* 2023; 17: 143–53. [III]
- 131) Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651–7. [III]
- 132) Elsamadicy AA, Charalambous LT, Sergesketter AR, et al. Intraoperative ketamine may increase risk of post-operative delirium after complex spinal fusion for adult deformity correction. *J Spine Surg* 2019; 5: 79–87. [V]
- 133) Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. PODCAST Research Group. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390: 267–75. [III]
- 134) Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, et al. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 1182–93. [II]
- 135) Viderman D, Aubakirova M, Nabidollayeva F, et al. Effect of ketamine on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023; 12: 4314. [II]
- 136) MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, et al. Processed electroencephalogram monitoring and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2018; 129: 417–27. [II]
- 137) Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, et al. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0229018. [II]
- 138) Evered LA, Chan MTV, Han R, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2021; 127: 704–12. [III]
- 139) Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, et al.; ENGAGES Research Group. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 473–83. [III]
- 140) Miao M, Xu Y, Sun M, et al. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 2449–58. [II]
- 141) Sumner M, Deng C, Evered L, et al. Processed electroencephalography-guided general anaesthesia to reduce postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2021; 127: 704–12. [II]
- 142) Sun Y, Ye F, Wang J, et al. Electroencephalography-guided anesthetic delivery for preventing postoperative delirium in adults: An updated meta-analysis. *Anesth Analg* 2020; 131: 712–9. [II]
- 143) Chew WZ, Teoh WY, Sivanesan N, et al. Bispectral Index (BIS) monitoring and postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 4449–59. [II]
- 144) Andresen JM, Girard TD, Pandharipande PP, et al. Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 2244–51. [V]
- 145) Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg* 2016; 122: 234–42. [V]
- 146) He KQ, Wang S, Zhang W, et al. What is the impact of perioperative cerebral oxygen desaturation on postoperative delirium in old population: a systemic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2022; 34: 1761–70. [II]
- 147) Chiong XH, Wong ZZ, Lim SM, et al. The use of cerebral oximetry in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Card Anaesth* 2022; 25: 384–98. [III]
- 148) Wong ZZ, Chiong XH, Chaw SH, et al. The use of cerebral oximetry in surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 2002–11. [III]
- 149) Yu Y, Zhang K, Zhang L, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain

- oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD010947. [II]
- 150) Lei L, Katznelson R, Fedorko L, et al. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia* 2017; 72: 1456–66. [III]
- 151) Hu AM, Qiu Y, Zhang P, et al. Higher versus lower mean arterial pressure target management in older patients having non-cardiothoracic surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2021; 69: 110150. [III]
- 152) Brown CH 4th, Neufeld KJ, Tian J, et al. Cerebral Autoregulation Study Group; Shah A, Zehr K, Cameron D, et al. Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients: a nested randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2019; 154: 819–26. [III]
- 153) Xu X, Hu X, Wu Y, et al. Effects of different BP management strategies on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip replacement: a single center randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2020; 62: 109730. [III]
- 154) Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, et al. Association between intraoperative arterial hypotension and postoperative delirium after noncardiac surgery: a retrospective multicenter cohort study. *Anesth Analg* 2022; 134: 822–33. [V]
- 155) Duan W, Zhou CM, Yang JJ, et al. A long duration of intraoperative hypotension is associated with postoperative delirium occurrence following thoracic and orthopedic surgery in elderly. *J Clin Anesth* 2023; 88: 111125. [V]
- 156) Wang J, Mao G, Malackany N, et al. Association between perioperative hypotension and postoperative delirium and atrial fibrillation after cardiac surgery: a post-hoc analysis of the DECADE trial. *J Clin Anesth* 2022; 76: 110584. [V]
- 157) McEwen CC, Amir T, Qiu Y, et al. Morbidity and mortality in patients managed with high compared with low blood pressure targets during on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2022; 69: 374–86. [II]
- 158) Feng X, Hu J, Hua F, et al. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2020; 20: 193. [II]
- 159) Lizano-Díez I, Poteet S, Burniol-García A, et al. The burden of perioperative hypertension/hypotension: a systematic review. *PLoS One* 2022; 17: e0263737. [II]
- 160) Choi H, Park CS, Huh J, et al. Intraoperative glycemic variability and mean glucose are predictors for postoperative delirium after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Clinical Interventions in Aging* 2022; 17: 79–95. [V]
- 161) Windmann V, Spies C, Knaak C, et al. BIOCOG Consortium. Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol* 2019; 85: 1201–10. [V]
- 162) Saager L, Duncan AE, Yared JP, et al. Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 122: 1214–23. [III]
- 163) Jiang J, Li S, Zhao Y, et al. Intensive glucose control during the perioperative period for diabetic patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021; 75: 110504. [II]
- 164) Kakuma R, du Fort GG, Arseneault L, et al. Delirium in older emergency department patients discharged home: effect on survival. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 443–50. [V]
- 165) González M, Martínez G, Calderón J, et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. *Psychosomatics* 2009; 50: 234–8. [V]
- 166) Heymann A, Radtke F, Schiemann A, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 1584–95. [V]
- 167) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. 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: e825–73. [I]
- 168) Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg* 2013; 117: 471–8. [V]
- 169) Veiga D, Luis C, Parente D, et al. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 469–83. [V]
- 170) Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Oh E, et al. Long-term outcomes of older adults with and without delirium immediately after recovery from general anesthesia for surgery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 1067–74. [V]
- 171) Kainz E, Stuff K, Kahl U, et al. Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and perceived health status: a prospective observational cohort study. *Qual Life Res* 2022; 31: 2397–410. [V]
- 172) Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1276–80. [V]
- 173) Yanamadala M, Wieland D, Heflin MT. Educational interventions to improve recognition of delirium: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1983–93. [II]
- 174) Gesin G, Russell BB, Lin AP, et al. Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses'

- knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *Am J Crit Care* 2012; 21: e1–11. [V]
- 175) van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Warnier RMJ, et al. Can education improve clinical practice concerning delirium in older hospitalised patients? Results of a pre-test post-test study on an educational intervention for nursing staff. *BMC Med Educ* 2018; 18: 59. [V]
- 176) Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998; 86: 781–5. [V]
- 177) Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, et al. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 1267–73. [V]
- 178) Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76–81. [V]
- 179) Leung JM, Sands LP, Lim E, et al. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 946–56. [V]
- 180) Fischer T, Hosie A, Luckett T, et al. Strategies for pain assessment in adult patients with delirium: a scoping review. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 487–502.e11. [II]
- 181) Feast AR, White N, Lord K, et al. Pain and delirium in people with dementia in the acute general hospital setting. *Age Ageing* 2018; 47: 841–6. [V]
- 182) Horgas AL, Elliott AF, Marsiske M, et al. Pain assessment in persons with dementia: relationship between self-report and behavioral observation. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 126–32. [V]
- 183) Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, et al. Opioid use increases the risk of delirium in critically ill adults independently of pain. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 566–72. [IV]
- 184) Leung JM, Sands LP, Paul S, et al. Does postoperative delirium limit the use of patient-controlled analgesia in older surgical patients? *Anesthesiology* 2009; 111: 625–31. [V]
- 185) Fanelli A, Balzani E, Memtsoudis S, et al. Regional anesthesia techniques and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2022; 88: 499–507. [II]
- 186) Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 686–96. [III]
- 187) Mu DL, Zhang DZ, Wang DX, et al. Parecoxib supplementation to morphine analgesia decreases incidence of delirium in elderly patients after hip or knee replacement surgery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2017; 124: 1992–2000. [III]
- 188) Wang W, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 731–9. [III]
- 189) Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today* 2017; 47: 815–26. [III]
- 190) Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, et al. Preventing postoperative delirium after major noncardiac thoracic surgery—a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2289–97. [III]
- 191) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1658–66. [III]
- 192) Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 705–14. [II]
- 193) Tampi RR, Tampi DJ, Ghori AK. Acetylcholinesterase inhibitors for delirium in older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2016; 31: 305–10. [II]
- 194) van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829–37. [III]
- 195) Liu W, Wang Y, Wang J, et al. Effects of glucocorticoids on postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2021; 43: 1608–21. [II]
- 196) Liu X, Xie G, Zhang K, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2017; 38: 190–6. [II]
- 197) Wu M, Liang Y, Dai Z, et al. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2018; 50: 33–42. [II]
- 198) Patel M, Onwochei DN, Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2022; 129: 67–83. [II]

- 199) Qin C, Jiang Y, Lin C, et al. Perioperative dexmedetomidine administration to prevent delirium in adults after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021; 73: 110308. [II]
 - 200) Abraha I, Trotta F, Rimland JM, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older patients: a systematic overview. The SENATOR project ONTOP series. *PLoS One* 2015; 10: e0123090. [III]
 - 201) Bannon L, McGaughey J, Verghis R, et al. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1–12. [II]
 - 202) Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 515–23. [III]
 - 203) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38: 419–27. [III]
 - 204) Devlin JW, Skrobik Y, Riker RR, et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care* 2011;15: R215. [V]
 - 205) Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, et al. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg Forum* 2011; 14: E93–8. [V]
 - 206) Reade MC, O’Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized pen-label trial. *Crit Care* 2009;13: R75. [III]
 - 207) DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1460–8. [III]
-