

集中治療室で人工呼吸管理中の患者における
せん妄の発症と全身性炎症の関連についての
前向き観察研究

氏名 荻野 泰明
所属 山口大学大学院医学系研究科
システム統御医学系専攻
救急・生体侵襲制御医学分野

平成 26 年 12 月

目次

1. 要旨	1 頁
2. 研究の背景	2 頁
3. 目的	3 頁
4. 方法	3 頁
(1) 概要と対象	3 頁
(2) デザインおよびデータ収集	3 頁
(3) 患者群の定義	5 頁
(4) バイオマーカーの測定	5 頁
(5) 統計解析	5 頁
5. 結果	5 頁
6. 考察	9 頁
7. 結語	1 1 頁
8. 謝辞	1 1 頁
9. 参考文献	1 2 頁

1. 要旨

背景： せん妄は多くの集中治療室 (intensive care unit ; ICU) における共通の問題として認識されており、重大な合併症や不良な予後との関連が指摘されている。人工呼吸管理を受けている患者における炎症とせん妄の関連についてはこれまで十分に検討されていない。

方法： ICU で 48 時間以上の人工呼吸管理を受けた成人患者を対象として前向き観察研究を実施した。抜管時 (0 h) およびその 24 時間後 (24 h) に、Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) によりせん妄の有無の評価と、炎症性バイオマーカーである、C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) 、プロカルシトニン、インターロイキン-6 (interleukin-6; IL-6) 、インターロイキン-8 (IL-8) の血清中濃度および末梢血白血球数の測定を行った。0 h、24 h のうち、いずれか 1 回でも CAM-ICU が陽性であった患者をせん妄群、いずれも CAM-ICU が陰性であった患者を非せん妄群とした。

結果： 28 名の患者が対象となり、12 名がせん妄群、16 名が非せん妄群であった。両群間で、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアと、0 h における Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアを除く背景因子に有意差を認めなかった。せん妄群では、24 h におけるプロカルシトニン、IL-6 の血清濃度が非せん妄群と比較して有意に高値であった。また 0 h から 24 h までの 24 時間に、非せん妄群では CRP、IL-6 および IL-8 が有意に減少し、せん妄群では末梢血白血球数のみが有意に増加した。

結語： 抜管前後の時期におけるせん妄の発症には、遷延する炎症が関連している可能性が示された。

2. 研究の背景

せん妄は、「急性発症の様式を取る脳の機能障害であり、精神状態や意識の覚醒状態、認知機能の変動性を伴う症候群」と、定義される [1]。せん妄は集中治療室 (intensive care unit; ICU) で治療を受ける重症患者において共通の、かつ臨床的に重要な問題として広く認識されるようになった。2000 年代に入って Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) [2]、および Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [3] という、信頼性の高い 2 つのせん妄評価ツールが提唱された。ICU 入室患者では人工呼吸管理や鎮静管理のために言語的コミュニケーションが困難であることが多いが、これらのツールはそのような特性を十分考慮して作成されたものである。これらのツールを使用した数々の研究から、重症患者においてせん妄の発症率が高いことが広く知られるようになった。せん妄は数多くの合併症、不良な予後との関連が指摘されており、死亡率の増加 [4-6]、ICU 在室日数の延長 [4,7,8]、入院日数の延長 [7-9]、長期にわたる遷延性の認知機能障害の発症 [9,10] などと関連することが報告されている。

せん妄発症のリスク因子および予測因子を探索した研究は多く存在するが、研究を行った施設、研究デザイン、対象患者の特徴、予後評価の方法などの違いによって結果は一貫していない [11]。ICU 内および ICU 外のいずれにおいても、複数の研究によって全身性の炎症の存在がせん妄発症の潜在的な危険因子であることが示されてきた。これらの研究では C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) [12,13]、インターロイキン-6 (interleukin-6; IL-6) [14-18]、インターロイキン-8 (IL-8) [15-19]、およびプロカルシトニン [20] などの炎症性バイオマーカーの血清濃度の上昇がせん妄の発症と関連していることが示されてきた。

対象を人工呼吸管理下にある患者に絞った場合、せん妄が 60-80% という非常に高い割合で発症することも示されている [8,21,22]。我々も過去に、ICU 入室患者全体ではせん妄の発症率は 20% であるが、人工呼吸管理下にある患者ではせん妄の発症率が 80% に達することを報告した [12]。この観察研究の解析では、人工呼吸管理、ICU 入室中の CRP の最高値、ICU 在室日数の 3 つの因子が、ICU におけるせん妄発症と関連した独立因子であった。しかしながら、人工呼吸管理中の患者におけるせん妄の発症と、炎症との関連を検討した研究はほとんど存在せず、これまでわずか 2 つの報告があるのみである [20,23]。せん妄のない患者群では、せん妄群におけるせん妄発症に相当する時間を定義することが不可能であるが、これらの研究では、バイオマーカーを比較するための血液検体を採取する時期を患者の病状とは関係なく定義しており、研究結果の妥当性については議論の余地があると考えられる。

3. 目的

本研究の目的は、ICU で人工呼吸管理下にある患者の抜管前後の時期におけるせん妄の発症と炎症との関連について検証することである。

4. 方法

(1) 概要と対象

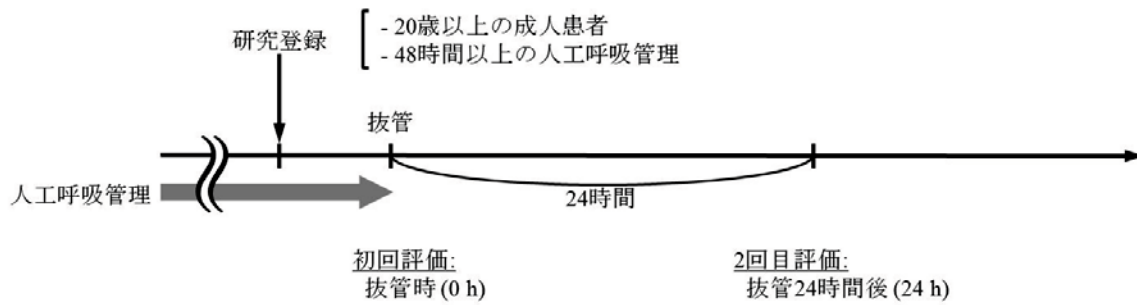
本研究は前向き観察研究である。研究計画は、研究の実施前に山口大学医学部附属病院、治験・臨床研究審査委員会の審査・承認を受けた（承認番号 H16-137）。

本研究は、山口大学医学部附属病院、先進救急医療センターに 2010 年 7 月から 2011 年 12 月までの期間に入室し、人工呼吸管理を 48 時間以上必要とした 20 歳以上の患者を対象とした。下記 (a)～(g) の項目に該当する患者は対象から除外した； (a) 意識障害の遷延が予想される（例；低酸素性脳症、脳幹出血、頭部外傷など）、(b) 神経疾患または脳神経外科疾患、(c) 28 日を超える人工呼吸管理を要する、(d) 本人または家族の意思により積極的治療を差し控えている、(e) 既知の認知症、精神疾患、精神発達遅滞、神経筋疾患がある、(f) 視覚障害または聴覚障害がある、(g) 日本語を理解できない。抜管の実施前に、本人、あるいは意思表示が困難な患者はその近親者より、文面で研究参加の同意を得た。

(2) デザインおよびデータ収集

図 1 に研究デザインを示した。せん妄評価および血液検体の採取は、抜管時 (0 h) および抜管の 24 時間後 (24 h) の 2 回施行した。日常の診療では重症患者の血液検査は 24 時間ごとに行うことが一般的であるため、本研究ではこれに準じて 2 回目の評価を抜管の 24 時間後とした。

研究への登録時に、全患者の背景因子、入院の理由となった診断名、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアを記録した。APACHE II スコアは、疾患重症度の指標として用いられるスコアリングシステムであり、ICU 入室から 24 時間後までの 12 項目の生理学的指標スコア、年齢スコアおよび既存慢性疾患スコアを合計して算出される [24]。全患者の ICU 退室までの経過を追跡し、生理学的指標、すべての投与薬物、診療中に必要に応じて実施された血液検査の結果、人工呼吸管理日数、および ICU 在室日数を記



評価項目：
 - CAM-ICU
 - SOFAスコア
 - 炎症性バイオマーカーの測定：
 末梢血白血球数、CRP：評価と同日朝に採血して実施した中央検査部の結果を採用
 プロカルシトニン、IL-6、IL-8：評価時に採血・保存し、後日測定

図1 研究プロトコルの概要

CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin.

録した。

患者のせん妄の有無の評価は、CAM-ICUによるせん妄評価に熟練した同一の集中治療医が、CAM-ICU 日本語版 [25]を用いて行った。0 h および 24 h における CAM-ICU、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア [26]、バイタルサインを評価・記録した。CAM-ICU は有用性と信頼性が確立された、せん妄のモニタリングツールであり [1]、非言語的で客観的な評価項目を用いることで、人工呼吸管理中の言語的コミュニケーションが困難な患者に対してもせん妄の臨床的特徴を検出できるようにデザインされている [2]。SOFA スコアは有用性と信頼性が確立された、臓器障害の重症度を評価するスコアリングシステムである。6つの臓器系統ごとに生理学的指標や血液検査結果、昇圧薬の使用量などからスコアが定められ、これらを合計して算出される [26]。

人工呼吸管理中の鎮静深度の目標設定、鎮静薬・鎮痛薬の投与量の調節は同施設に勤務する集中治療医が行った。目標とする鎮静深度は、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [27]によって鎮静の開始時に明示した。使用する鎮静薬の種類は、生理学的なストレス反応や過鎮静を回避できるよう、各薬物の薬理学的特徴を考慮して選択した。集中治療医によって必要と判断された鎮静薬の屯用単回投与は許容した。

(3) 患者群の定義

対象患者をせん妄評価の結果によって2群に分けた。2回のうち少なくとも1回でCAM-ICUが陽性であった患者を「せん妄群」とし、2回とも陰性であった患者を「非せん妄群」とした。

(4) バイオマーカーの測定

0 h および 24 h で患者の血清を採取し、直ちに -80°C で冷凍保存し、後日バイオマーカーの測定を行った。IL-6、IL-8、プロカルシトニンの測定にはそれぞれ、化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay; CLEIA 法、Human IL-6 CLEIA Fujirebio; Fujirebio Inc., Tokyo, Japan) 、酵素増幅感度免疫測定法 (enzyme-amplified sensitivity immunoassay; EASIA 法、IL-8 EASIA; Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) 、電気化学発光免疫測定法 (electrochemiluminescence immunoassay; ECLIA 法、ECLusys BRAHMS PCT; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) を用いた。末梢血白血球数、CRP の測定は、せん妄評価と同日の朝に採取した血液を用いて、日常診療の一部として実施された同院中央検査部での測定結果を用いた。

(5) 統計解析

データの解析は SPSS19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) で行った。解析の結果は、変数が連続変数の場合は「中央値 (四分範囲)」、名義変数の場合は「症例数 (百分率)」の形式で示した。2群間の比較には、Mann-Whitney's *U* test、Fisher's exact test、Pearson's chi-square test の中から比較対象の変数の分布に合わせて適切な解析方法を選択した。0 h から 24 h までの経時変化は、Wilcoxon's signed-rank test で解析した。*P* 値は <0.05 を統計学的に有意とした。

5. 結果

(1) せん妄の発症と患者背景・使用薬物

表 1 に患者の背景、使用された鎮静・鎮痛薬を示す。28名の患者が対象となった。せん妄群と非せん妄群はそれぞれ12名(42.9%)と16名であった。せん妄群の患者のうち11名は0 hでCAM-ICUが陽性であり、6名は24 hでCAM-ICUが陽性であった。2回ともCAM-ICU陽性であった患者は5名であった。年齢、

表 1 各患者群の背景と使用された鎮静薬・鎮痛薬

変数	非せん妄群 (<i>n</i> = 16)	せん妄群 (<i>n</i> = 12)	<i>P</i> 値
年齢 (歳)	63 (45–73)	69 (60–75)	0.22
男性, <i>n</i> (%)	9 (56)	7 (58)	0.91
体重 (kg)	60 (53–68)	59 (51–69)	0.98
入院時の診断名, <i>n</i> (%)			1.00
上気道感染症	10 (63)	3 (25)	
心血管疾患	3 (19)	3 (25)	
熱傷	2 (13)	2 (17)	
敗血症	0 (0)	2 (17)	
その他	1 (6)	2 (17)	
APACHE II スコア	10 (7–15)	19 (12–24)	0.02
抜管時の SOFA スコア	2 (0–3)	5 (2–8)	0.02
人工呼吸管理日数 (日)	7 (5–9)	9 (6–12)	0.14
ICU 在室日数 (日)	9 (7–26)	20 (9–30)	0.20
入院日数 (日)	22 (11–56)	43 (15–94)	0.25
入院中死亡率, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (8)	1.00
使用薬物			
鎮静薬, <i>n</i> (%)			
ミダゾラム	6 (38)	10 (83)	0.02
プロポフォール	14 (88)	9 (75)	0.62
デクスメデトミジン	1 (6)	7 (58)	0.04
フェンタニル, <i>n</i> (%)	6 (38)	10 (83)	0.02

各数値は、特に示していない場合は「中央値 (四分位範囲)」で示した。

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; ICU, intensive care unit.

表2 各患者群における炎症性バイオマーカー測定値

		非せん妄群 (n = 16)	せん妄群 (n = 12)	P 値
CRP (mg/dl)	0 h	2.0 (0.9–10.3)	3.6 (2.0–8.6)	0.38
	24 h	1.4 (0.4–10.1)	4.0 (1.8–8.0)	0.15
プロカルシトニン (ng/ml)	0 h	0.04 (0.02–0.38)	0.16 (0.06–1.42)	0.06
	24 h	0.04 (0.02–0.27)	0.19 (0.07–0.88)	0.04
末梢血白血球数 (/μl)	0 h	9,350 (7,095–10,453)	8,020 (7,208–10,995)	0.38
	24 h	8,880 (7,250–11,680)	10,915 (8,190–14,580)	0.31
IL-6 (pg/ml)	0 h	8 (5–69)	17 (9–68)	0.50
	24 h	6 (3–25)	31 (8–69)	0.03
IL-8 (pg/ml)	0 h	5 (2–42)	4 (2–43)	0.88
	24 h	2 (2–18)	12 (2–44)	0.06

各数値は、「中央値（四分位範囲）」で示した。

CRP, C-reactive protein; IL, interleukin.

性別、体重など、各患者群の背景に有意な群間差を認めなかった。入院の理由となった診断名にも有意な群間差を認めなかった。せん妄群の APACHE II スコア、および 0 h の SOFA スコアは、非せん妄群より有意に高値であった。人工呼吸管理日数に有意な群間差を認めなかった。ICU 在室日数、入院日数および入院中死亡率も有意な群間差を認めなかった。せん妄群においてミダゾラム、デクスメデトミジン、フェンタニルを使用された患者の割合は、非せん妄群よりも有意に多かった。プロポフォールを投与された患者の割合は両群で同等だった。

(2) せん妄の発症と炎症性バイオマーカー

表2、図2に、バイオマーカーの測定結果と、バイオマーカーの0 h から24 h までの経時変化を示す。

24 hにおけるプロカルシトニンおよびIL-6の血清中濃度は、せん妄群で非せん妄群よりも有意に高値であったが、0 hにおいては有意差を認めなかった(順に0 h(せん妄群 vs 非せん妄群)、24 h(同))。プロカルシトニン:0.04 (0.02-0.38) vs 0.16 (0.06-1.42)、 $P=0.06$ 、0.04 (0.02-0.27) vs 0.19 (0.07-0.88)、 $P=0.04$ 。IL-6:

8 (5–69) vs 17 (9–68) 、 $P = 0.50$ 、 6 (3–25) vs 31 (8–69) 、 $P = 0.03$) 。 CRP、白血球数、IL-8 は、いずれの評価時においても有意な群間差を認めなかった。

0 h から 24 h までの 24 時間における炎症性バイオマーカーの経時変化では、非せん妄群で CRP、IL-6、IL-8 の血清中濃度の有意な低下を認めた (CRP、 $P = 0.03$; IL-6、 $P < 0.01$; IL-8、 $P < 0.01$) 。また、せん妄群では白血球数のみに有意な上昇を認めた ($P = 0.03$) 。その他のバイオマーカーについては、いずれの群においても有意な変化を認めなかった。

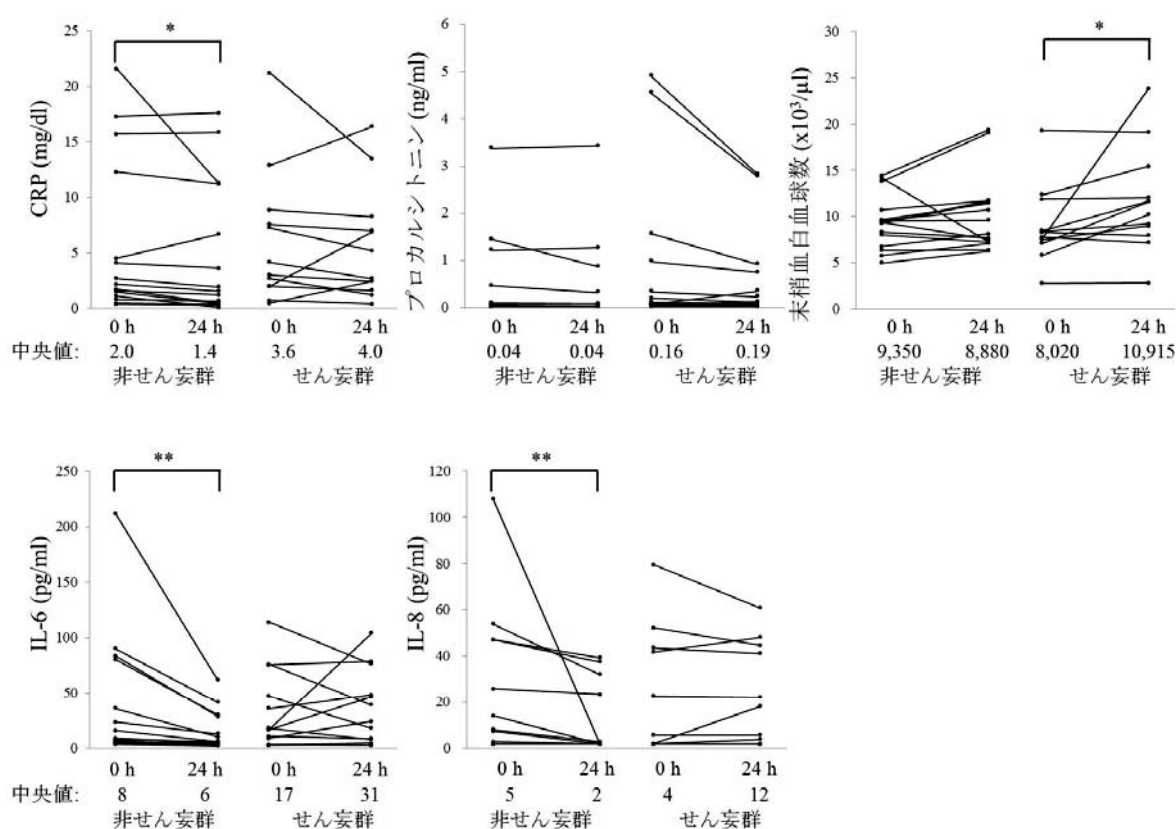


図2 各患者群における炎症性バイオマーカーの24時間の経時変化

抜管後の24時間に非せん妄群でCRP、IL-6、IL-8の血清中濃度の有意な低下を認め、またせん妄群では白血球数のみに有意な上昇を認めた。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

CRP, C-reactive protein; IL, interleukin.

6. 考察

本観察研究では、ICUで人工呼吸管理下にある患者の抜管前後の24時間における、炎症性バイオマーカーとせん妄の発症との関連を探索した。2回のせん妄評価、バイオマーカー測定を行うことによって、炎症性バイオマーカーの経時変化の評価と、せん妄の検出率の向上を図った。本研究では、抜管前後の24時間に42.9%の患者でせん妄の発症を認めた。APACHE IIスコアや0hのSOFAスコアは、せん妄群で非せん妄群より有意に高値であったが、人工呼吸管理日数、ICU在室日数、入院日数、院内死亡率は両群で同等であった。抜管の24時間後では、せん妄群でプロカルシトニンとIL-6の血清濃度が非せん妄群よりも有意に高値であった。また、非せん妄群では、抜管後の24時間にCRP、IL-6、IL-8の有意な低下を認めたが、せん妄群ではこれら3つのいずれのバイオマーカーにも有意な変化を認めなかった。さらに、せん妄群の白血球数に有意な上昇を認めた。以上の観察結果から、ICUで人工呼吸管理下にある患者において、全身性炎症反応とせん妄の発症が関連していることが示唆された。

全身性の炎症反応とせん妄の発症との関連はこれまでも指摘されてきた [28]。IL-6とIL-8は炎症性サイトカインの中でも主要なものであり、これらの血中濃度は全身性炎症反応の早期に上昇し、炎症反応の原因となる最初の侵襲発生から4~6時間後にピークに達する [29]。CRP、プロカルシトニンも炎症や感染症のバイオマーカーである。プロカルシトニンは最初の侵襲から4~6時間以内に血中に検出可能となり、8~24時間で濃度がピークとなる [30]。CRPも侵襲から4~6時間以内に血中への分泌が始まり、36~50時間で血中濃度がピークとなる [31]。プロカルシトニンは、主に細菌感染のバイオマーカーとして知られているが [32]、感染の関与しない炎症性病態においても血中濃度が上昇することが報告されている [33-36]。これらの知見を踏まえると、本研究の結果は非せん妄群の患者では炎症が改善の途上であり、せん妄群の患者では炎症が遷延している状態であったことを示唆している。またAPACHE IIスコアや0hのSOFAスコアに観察された群間差は、せん妄群において入院時の疾患の重症度、抜管時の臓器障害の重症度が非せん妄群に比べて高かったことを示しており、これがせん妄群における炎症の遷延に寄与した可能性も考えられる。しかしながら疾患重症度、臓器障害の重症度および炎症と、せん妄の発症との因果関係については本研究の結果からは明らかではない。炎症や臓器障害が改善した後に抜管を行うことでせん妄の発生率が減少するかどうか、今後の研究において検証されることが望まれる。

本研究では、抜管前後の時期を両群の観察・比較の時点として選択し、この期間中にせん妄の有無の評価とバイオマーカーの測定をそれぞれ2回行った。

このようなデザインを採用した理由は以下の四点である。第一の理由は、抜管を控えるすべての患者は、抜管を安全に成功させるために呼吸や循環が安定し、鎮静深度も最小限の状態であることが必須であるからである。これにより、せん妄の発症への関連が指摘されている因子のうち、鎮静薬や入院時の疾患重症度など、炎症以外の因子が研究の結果に影響する可能性を少なくすることができると期待された。第二の理由は、非せん妄患者のバイオマーカーをいつ測定するか、という過去の研究で残されてきた問題を解決するためである。ICU入室中の患者でせん妄と炎症性バイオマーカーの関連を調べた先行研究では、せん妄のない患者から血液採取を行った時期が一致していない [14,19,20]。せん妄のない患者では、せん妄群のせん妄発症時に相当する時間を定義することができないためと考えられる。従って、これらの研究ではせん妄のある患者とせん妄のない患者とでバイオマーカーを比較しているものの、血清を採取した時点の病態がこれらの群間で同等であったといえるかどうか疑問である。一方、本研究での血清検体の採取時期は、患者の病態や臨床的な状態を踏まえ、せん妄群と非せん妄群とで同様に定義している。従って、本研究デザインが、これらの先行研究よりもより適切であると考えられる。第三の理由は、抜管時とその24時間後の2回のバイオマーカー測定を行うことにより、炎症が増悪しているのか、改善しているのかという経時変化を観察するためである。先述の先行研究ではバイオマーカーの測定は1回のみであり、炎症反応の経時変化についてのデータは示されておらず、これら研究の著者らも研究上の限界として言及している [14,19,20]。第四の理由は、繰り返しCAM-ICUで評価を行うことで、せん妄診断の感度を改善するためである。短時間の間に症状に変動が見られるのはせん妄の特徴の一つであるため、一回だけの評価ではせん妄を見落とす可能性があるが、評価を二回にすることにより見落としは少なくなると考えられる。以上より、本研究のデザインを採用した結果、比較的状态の安定した2つの患者群を対象とした群間比較が可能になり、同時に炎症の経時変化とせん妄発症との関連を検証することが可能となった。

本研究の限界について述べる。第一に、本研究は単施設における少数症例を対象にした観察研究である。第二に、本研究の対象患者の背景疾患が多様で均質性に欠ける点である。しかし、炎症とは非特異的な生体反応であり、炎症とせん妄発症との関連を探索するという本研究の本来の目的に照らし合わせると、本研究の長所ともいえる。多人数の集団を対象とした多施設研究を行えば、本研究よりもより一般化が可能な、信頼性の高いデータを得ることができると考えられる。第三に、本研究でのせん妄評価は観察期間を24時間に限定したため、ICU入室期間全体を通したせん妄発症率については不明な点である。すなわち、本研究で示したせん妄群の患者の割合は、過去の報告におけるせん妄発症率と

は定義が異なるため直接の比較は不可能である。最後に第四の限界は、本研究の結果に対して鎮静薬やオピオイドの使用が影響を与えている可能性を除外できない点である。過去の研究でこれらの薬物はせん妄のリスク因子である可能性が指摘されている [1]。結論は定まっていないが、せん妄の発症頻度を低減させる点において、プロポフォールとデクスメデトミジンはベンゾジアゼピン系鎮静薬よりも優れた鎮静薬であると考えられている [1]。本研究ではミダゾラム、デクスメデトミジン、フェンタニルの投与を受けた患者数に有意な群間差を認めた。しかしながら、本研究のデザインはこれらの薬物の影響について検証を行うことを目的としていないため、本研究の結果からこれらの薬物のせん妄発症への影響について述べることはできない。また、これらの薬物が炎症反応を修飾する可能性についても不明である。

7. 結語

本研究の結果から、ICU で人工呼吸管理下にある患者の抜管前後の時期におけるせん妄の発症に、遷延した全身性炎症が関連していることが示唆された。

8. 謝辞

本研究に関して終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・生体侵襲制御医学講座の鶴田良介教授に深甚なる謝辞を表します。また、本研究の遂行にあたりご親切なるご助言とご協力を賜りました、山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの金田浩太郎講師に厚く御礼申し上げます。本研究の遂行にあたり多くのご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・生体侵襲制御医学講座ならびに山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの皆様方に心より感謝いたします。最後に、大学院在学中に温かく見守り支えてくださった家族に心から感謝いたします。

9. 参考文献

- [1] Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., Ely, E.W., Gélinas, C., Dasta, J.F., Davidson, J.E., Devlin, J.W., Kress, J.P., Joffe, A.M., Coursin, D.B., Herr, D.L., Tung, A., Robinson, B.R.H., Fontaine, D.K., Ramsay, M.A., Riker, R.R., Sessler, C.N., Pun, B., Skrobik, Y., Jaeschke, R.: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, **41**: 263-306, 2013.
- [2] Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G.R.G.R., Inouye, S.K.: Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.*, **29**, 1370-1379, 2001.
- [3] Bergeron, N., Dubois, M.J., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y.: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.*, **27**: 859-864, 2001.
- [4] Shehabi, Y., Riker, R.R., Bokesch, P.M., Wisemandle, W., Shintani, A., Ely, E.W.: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit. Care Med.*, **38**: 2311-2308, 2010.
- [5] Pisani, M. A., Kong, S.Y.J., Kasl, S. V., Murphy, T.E., Araujo, K.L.B., Van Ness, P.H.: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **180**: 1092-1097, 2009.
- [6] Salluh, J.I., Soares, M., Teles, J.M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V.S., Blasquez, P., Ugarte, S., Ibanez-Guzman, C., Centeno, J. V, Laca, M., Grecco, G., Jimenez, E., Árias-Rivera, S., Duenas, C., Rocha, M.G.: Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit. Care*, **14**: R210, 2010.
- [7] Ouimet, S., Kavanagh, B.P., Gottfried, S.B., Skrobik, Y.: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.*, **33**: 66-73, 2007.
- [8] Lat, I., McMillian, W., Taylor, S., Janzen, J.M., Papadopoulos, S., Korth, L., Ehtisham, A., Nold, J., Agarwal, S., Azocar, R., Burke, P.: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit. Care Med.*, **37**: 1898-1905, 2009.
- [9] Ely, E.W., Shintani, A.K., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S.M., Harrell, F.E., Inouye, S.K., Bernard, G.R.G.G.R., Dittus, R.S., Page, P.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care

- unit. *JAMA*, **291**: 1753-1762, 2004.
- [10] Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Gordon, S.M., Canonico, A.E., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W.: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.*, **38**: 1513-1520, 2010.
- [11] Vasilevskis, E.E., Han, J.H., Hughes, C.G., Ely, E.W.: Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **26**: 277-287, 2012.
- [12] Tsuruta, R., Nakahara, T., Miyauchi, T., Kutsuna, S., Ogino, Y., Yamamoto, T., Kaneko, T., Kawamura, Y., Kasaoka, S., Maekawa, T.: Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen. Hosp. Psychiatry*, **32**: 607-611, 2010.
- [13] Tsuruta, R., Girard, T.: Associations between markers of inflammation and cholinergic blockade and delirium in intensive care unit patients: a pilot study. *Bull. Yamaguchi Med. Sch.*, **55**: 35-42, 2008.
- [14] Plaschke, K., Fichtenkamm, P., Schramm, C., Hauth, S., Martin, E., Verch, M., Karck, M., Kopitz, J.: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.*, **36**: 2081-2089, 2010.
- [15] de Rooij, S.E., van Munster, B.C., Korevaar, J.C., Levi, M.: Cytokines and acute phase response in delirium. *J. Psychosom. Res.*, **62**: 521-525, 2007.
- [16] Skrobik, Y., Leger, C., Cossette, M., Michaud, V., Turgeon, J.: Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit. Care Med.*, **41**: 999-1008, 2013.
- [17] Westhoff, D., Witlox, J., Koenderman, L., Kalisvaart, K.J., de Jonghe, J.F.M., van Stijn, M.F.M., Houdijk, A.P.J., Hoogland, I.C.M., Maclullich, A.M.J., van Westerloo, D.J., van de Beek, D., Eikelenboom, P., van Gool, W.A.: Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J. Neuroinflammation*, **10**: 122, 2013.
- [18] Liu, P., Li, Y., Wang, X., Zou, X., Zhang, D., Wang, D., Li, S.: High serum interleukin-6 level is associated with increased risk of delirium in elderly patients after noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Chin. Med. J. (Engl.)*, **126**: 3621-3627, 2013.
- [19] van den Boogaard, M., Kox, M., Quinn, K.L., van Achterberg, T., van der Hoeven, J.G., Schoonhoven, L., Pickkers, P.: Biomarkers associated with

- delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit. Care*, **15**: R297, 2011.
- [20] McGrane, S., Girard, T.D., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Woodworth, A., Ely, E.W., Pandharipande, P.P.: Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit. Care*, **15**: R78, 2011.
- [21] Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R.P., Dittus, R.: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, **286**: 2703-2710, 2001.
- [22] Pandharipande, P., Cotton, B.A., Shintani, A.K., Thompson, J.L., Pun, B.T., Morris, J.A., Dittus, R., Ely, E.W.: Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J. Trauma*, **65**: 34-41, 2008.
- [23] Girard, T.D., Ware, L.B., Bernard, G.R., Pandharipande, P.P., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Jackson, J.C., Dittus, R.S., Ely, E.W.: Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med.*, **38**: 1965-1973, 2012.
- [24] Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E.: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, **13**: 818-829, 1985.
- [25] Ely, E.W.: Confusion Assessment Method for the ICU Training Manual and FAQ (Japanese version) (Japanese only). Available online at http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_Japanese.pdf. [Accessed October 28, 2014]
- [26] Vincent, J.L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F., Blecher, S.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.*, **26**: 1793-1800, 1998.
- [27] Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., O’Neal, P.V., Keane, K.A., Tesoro, E.P., Elswick, R.K.: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **166**: 1338-1344, 2002.

- [28] Khan, B.A., Zawahiri, M., Campbell, N.L., Boustani, M.A.: Biomarkers for delirium--a review. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **59 Suppl 2**: S256-S261, 2011.
- [29] Kuhns, D.B., Alvord, W.G., Gallin, J.I.: Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *J. Infect. Dis.*, **171**: 145-152, 1995.
- [30] Dandona, P., Nix, D., Wilson, M.F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., Bohuon, C.: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **79**: 1605-1608, 1994.
- [31] Póvoa, P.: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.*, **28**: 235-243, 2002.
- [32] Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P., Lacroix, J.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, **39**: 206-217, 2004.
- [33] Meisner, M.: Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin. Chim. Acta*, **323**: 17-29, 2002.
- [34] Engel, H., Ben Hamouda, N., Portmann, K., Delodder, F., Suys, T., Feihl, F., Eggimann, P., Rossetti, A.O., Oddo, M.: Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, **84**: 776-781, 2013.
- [35] Annborn, M., Dankiewicz, J., Erlinge, D., Hertel, S., Rundgren, M., Smith, J.G., Struck, J., Friberg, H.: Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation*, **84**: 782-787, 2013.
- [36] Hausfater, P., Hurtado, M., Pease, S., Juillien, G., Lvovschi, V.-E., Salehabadi, S., Lidove, O., Wolff, M., Bernard, M., Chollet-Martin, S., Riou, B.: Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med.*, **34**: 1377-1383, 2008.