

## 特集 2 せん妄を科学する

1. 新規 bispectral EEG (BSEEG) デバイス開発による  
せん妄の検出と予後予測西澤 由貴<sup>1)</sup>, 篠崎 元<sup>2)</sup>

**抄録:** せん妄は精神科臨床でよく出会うことの多い疾患であり、入院中の高齢者に頻発する予後不良の病気である。このため、早期発見と介入が重要だが、見落とされることが多く、適切な治療が提供されていない。現在一般的に使用されている Confusion Assessment Method (CAM) などのせん妄スクリーニングツールは感度と特異度に優れているとされるが、多忙な臨床環境では感度が大幅に低下することが報告されている。一方、せん妄は EEG で検出できることが古くから知られており、すべての電極からの diffuse slowing とよばれる低周波数の波が特徴的な所見と考えられている。しかし、電極の配置や解釈には専門的な知識が必要であり、装置自体も大型であるため、スクリーニングツールとして使用するのは困難である。そこで筆者らは、せん妄の特徴的な所見に着目し、限られた数の電極から得られる脳波を用いてせん妄の検出とその結果を予測する独自のアルゴリズム「bispectral EEG (BSEEG)」を開発した。本稿では、これまでの研究の概要とその展開、最近の報告を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 20-28, 2024

**Key words :** bispectral electroencephalogram, BSEEG, delirium, motor subtype, mortality

高齢化が進む現在の社会において、年齢が最大のリスクファクターであるせん妄はますます重要な医療課題となっている。せん妄は高齢入院患者が直面する予後不良の疾患であるが、現在のところ客観的で有効な診断手法は確立しておらず、適切な介入が遅れることがしばしばである<sup>4-6)</sup>。そのため、これまでじつに 30 年以上に渡り早期検出のための努力がされてきたが、多忙な臨床現場では広く使用されていないのが現実である。米国の例をみると、およそ 1,200 万人の高齢者 (65 歳以上) が毎年入院するが、一般の内科病床や手術後では最大 5 割ほど、集中治療室にいたってはおよそ 9 割の患者がせん妄を発症していると報告されている<sup>5, 12)</sup>。つまり、毎年おそらく 200 ~ 300 万件のせん妄が発生するという概算になる。せん妄の患者は、注意力の低下や混乱により合併症のリスクが高く、せん妄のない患者よりも長期入院となりやすい<sup>1, 9)</sup>。また、せん妄患者の約 40% が 1 年以内に死亡し、合併症によ

る施設への退院を含めると 1 件当たり約 6 万ドルの費用がかかるとも報告されている<sup>6, 8)</sup>。

現在使用されているスクリーニングツールには、Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)<sup>2)</sup>、Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)<sup>16)</sup>、および The Delirium Observation Screening Scale (DOSS)<sup>13)</sup> など、多くのものが開発されているが、問題は、いずれもすべて病棟に勤務するスタッフにより施行される点である。そのため、これらのツールは研究スタッフがプロトコルを遵守して使用した場合には優れた感度と特異度を示すが、多忙な臨床現場で医療従事者が使用した場合には、感度が大幅に低下することが知られている<sup>10, 17)</sup>。

そのような中で、現在利用可能でもっとも有効な検出方法として、脳波検査が挙げられる<sup>3)</sup>、しかし、通常の脳波計は装置が大きすぎ、電極の設置には経験豊富な臨床検査技師が必要であるため、多くの患者に対してベットサイドでルーチンのスクリーニン

Development of a novel bispectral EEG (BSEEG) device for detection and prognosis of delirium

1) 大阪医科薬科大学 神経精神医学講座 (〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号) Yoshitaka Nishizawa : Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University, 2-7 Daigakucho, Takatsuki-shi, Osaka 569-8686, Japan

2) スタンフォード大学 医学部精神科 (〒94304 アメリカ合衆国カリフォルニア州 パロアルト ポータードライブ 3165) Gen Shinozaki : Stanford University School of Medicine Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, 3165 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304

【西澤 由貴 E-mail : yoshitaka.nishizawa@ompu.ac.jp】



図1 研究に用いられた EEG デバイス

右：手のひらサイズの EEG デバイス，

左：親指サイズの EEG デバイス

このデバイスを用いて患者の前頭部から EEG シグナルを獲得した。(Nishizawa Y, et al : Am J Geriatr Psychiatry. 2023<sup>11)</sup> より引用)

グ検査として行うのは不可能である。一方で、脳波計で測定されるせん妄の典型的な所見は diffuse slowing とよばれ、すべての電極で一様に徐波が観測される。であるならば、この全般的徐波の検出には限られた数の電極で十分である可能性がある。そこで当研究室では、2015 年ごろより、単チャンネルの小型の electroencephalogram (EEG) を用いた新規アルゴリズムを開発し、高齢患者におけるせん妄の検出が可能であるか検証することとした。さらに、せん妄検出が可能であるとして、その転帰予測の実証をめざすこととした。(実を言えば、この研究アイデアは、筆者(篠崎)がレジデント時代のリエゾン担当時に、せん妄のコンサルトを多数受けて忙殺される中で着想を得たのであるが、実際の研究につながるまで 10 年ほど待たされたことになる。)

まず、市販のウェアラブル脳波計をいくつか検討し、よく売られているものでは Neurosky 社、Muse 社のものなどを試したものの、研究基準に満足いく脳波データを得ることに難渋した。主に瞑想トレーニングを補助する目的で開発された商品であることを考えれば仕方ないが、結果、最初は手持ちサイズの中国製のデバイスを採用、後には大阪のプロアシスト社が睡眠測定用に開発した親指サイズのデバイスを使用することとした(図1)。このデバイスを用い、アルゴリズム開発に取り組むため、当初は前頭部の左右から、2チャンネルの安静時閉眼脳波を 10 分程度測定した。まず、得られる脳波が実用に耐えうるかどうかを、電気生理、特に脳波を専門とする神経内科医に確認していただき、データの質の担保とした。そのうえで、スペクトラム分析により徐波成分を鋭敏に検出し、せん妄群と非せん妄

群を判別するアルゴリズムの構築をめざした(図2)。さまざまなアルゴリズムをテストした後、bispectral EEG (BSEEG) スコアと名付けるスコア化方法を開発、せん妄検出の曲線下面積 (Area Under Curve : AUC) が最大となるようにカットオフ値を設定した。

研究参加者は、当てはまる入院患者に参加をよびかけることで募集された。せん妄患者は認知機能の低下により同意が得られない場合があるため、面接により同意に対する精神状態を評価した。本人が同意できない場合には、本人に代わって家族から同意を得た。登録された患者に CAM-ICU, DRS, DOSS による臨床検査を施行し、また、診療担当チームの電子カルテ上の記載でせん妄を疑わせる所見がある場合(意識障害、混乱、不穏)など、どれか一つでもせん妄の基準を満たす場合をせん妄群とした。そうすることで、極力、偽陰性を排除するように努めた。

本研究は 2016 年 1 月から 2020 年の 2 月まで、COVID-19 のパンデミックにより病棟での臨床研究が完全に停止するまでのほぼ 4 年間強に渡り行われた。研究参加者はアイオワ大学病院の高齢一般内科および整形外科の高齢患者を含む 1,307 名〔平均年齢 68.4 歳(標準偏差± 13.8)、性別：男性 652 名(49.9%)、女性 655 名(50.1%)〕であった。診療科別では高齢者一般内科(67.8%)、整形外科(19.0%)、救急科(16.3%)、集中治療室(4.3%)からなった。介入なしの前向き観察研究として行い、合計 1,307 名の患者のうち、29.9% がせん妄群で、非せん妄群が 70.1% であった。

この「BSEEG スコア」は高いほど、徐波化の度

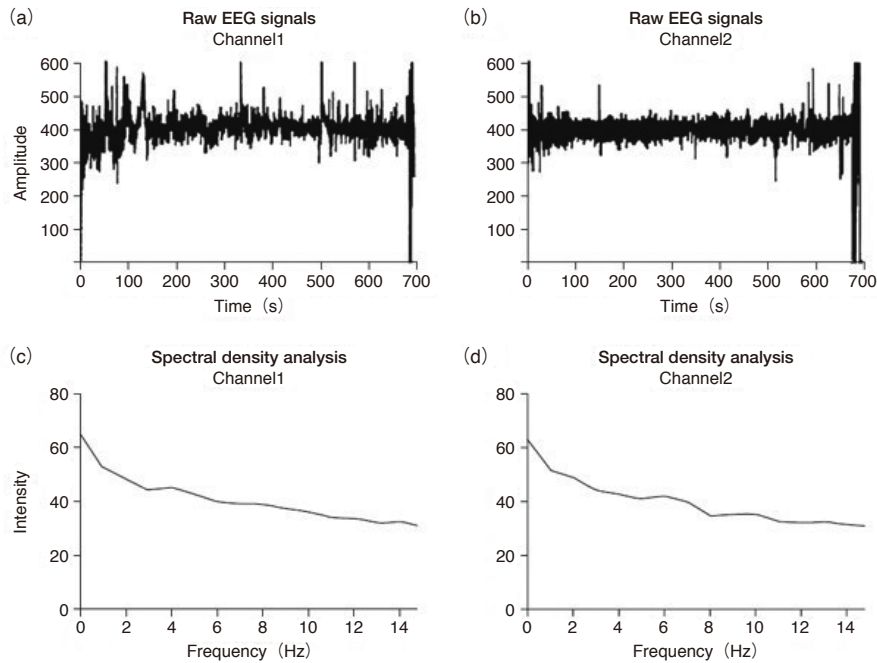


Figure 2. (a,b) Raw electroencephalography (EEG) signals over 10 min of recording. (c,d) Power spectral density analysis from the corresponding signal.

#### 図2 得られた EEG データとスペクトラム密度解析

a, b: 左右の2チャンネルを用いて脳波計から得られた10分間測定した生 EEG データ, c, d: 各チャンネルから得られたスペクトラム密度解析 (Shinozaki G: Psychiatry Clin Neurosci, 72: 856-863. 2018<sup>15)</sup> より引用)

合いが高いことを示す。最初のトレーニングデータセット（一般内科病棟患者45名）の分析により、BSEEG スコアの感度は80%、特異度は88%、AUCは0.70であった<sup>15)</sup>。次に、検証のために24名の入院患者を追加して同様の検討をしたところ、感度は83%で特異度は83%、AUCは0.81であった<sup>15)</sup>。さらに、救急外来の患者や電気けいれん療法を受けている患者でも検証した<sup>7, 19)</sup>。これらの結果によって、BSEEGによってせん妄を検出できることが実証できた。

ここで、そもそも何故せん妄を検出することが重要であるかという疑問に立ち返ると、前述したように、せん妄が生存率を含め、患者予後に大きな影響を与えるからである。だとすると、BSEEGによりせん妄を検出できるのであれば、BSEEGにより予後を予測できる可能性があると考えた。この仮説を検証するため、274名の入院患者を対象にBSEEGスコアと予後との関連を調べることにした<sup>16)</sup>。入院直後の研究登録時に測定された高BSEEGスコア群(BSEEG+)、すなわち徐波の多い群と低BSEEGスコア群(BSEEG-)、すなわち徐波が少ない群を比較したところ、BSEEG+群の1年生存率が有意に低いことが示された<sup>16)</sup> (図3)。臨床指標に基づいてせん妄と診断された患者群の生存率が低いことは何

度も再現報告されている事実であるが、本研究コホートでも同様であり、さらにはBSEEG+群は対照群よりも生存率が低いという点で同様の特徴を示したことになる。BSEEGスコアのさらに優れた点は、臨床診断ではせん妄かどうかの2群にしか分別できないが、BSEEGスコアは連続変数であるため、低、中、高の3つの群に分けると、BSEEGスコアが高いほど生存率が低くなるという段階的な差を見出すこともできたのである<sup>14)</sup>。

また、臨床所見に基づいたせん妄の有無とBSEEGスコアの高低とを組み合わせた群間の生存率を検討したところ、非常に興味深い結果が得られた。まず、予想通り、臨床所見に基づいてせん妄と診断された患者では、BSEEG+群の生存率ももっとも低かったのであるが、臨床所見からせん妄と診断されたもののBSEEG-、つまり徐波成分が少なかった群は、臨床所見からせん妄とは診断されなかったBSEEG-群とほぼ同等に生存率が高かった。さらに、臨床指標に基づいてせん妄と診断されなかったが、BSEEG+、つまりより多くの徐波が存在した群の生存率は、せん妄と考えられ、かつBSEEG+群の生存率の次に低かった<sup>14)</sup> (図4)。この群は精神科面接において注意力や見当識を評価する質問に正確に答えることができた人たちということであり、臨床的

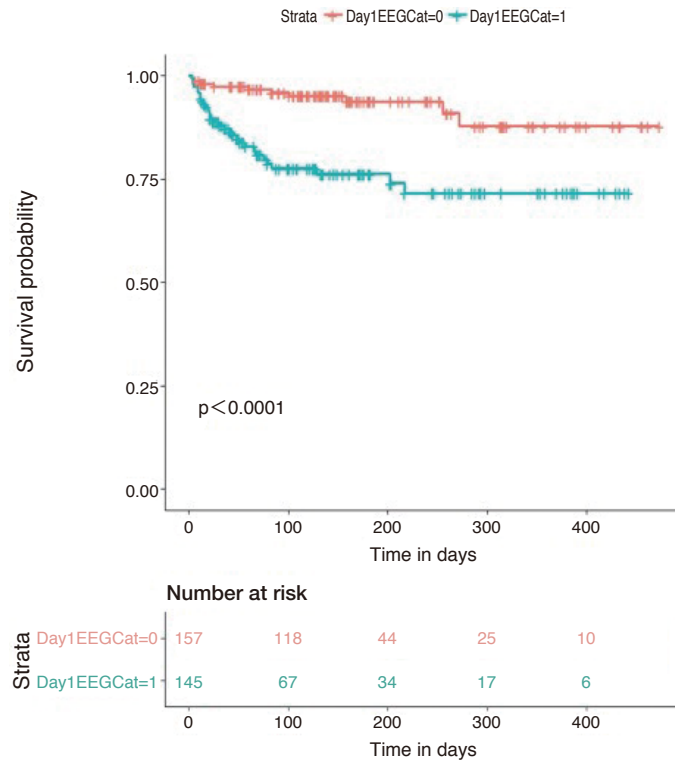


図3 入院時に測定したBSEEGスコアを用いた長期転帰予測  
BSEEGスコア high 群の生存曲線がBSEEGスコア low 群の生存  
曲線よりも期間中、常に死亡率が高いことを示している。(Shinozaki  
G : J Clin Psychiatry, 80 : 19m12749. 2019<sup>14)</sup> より引用)

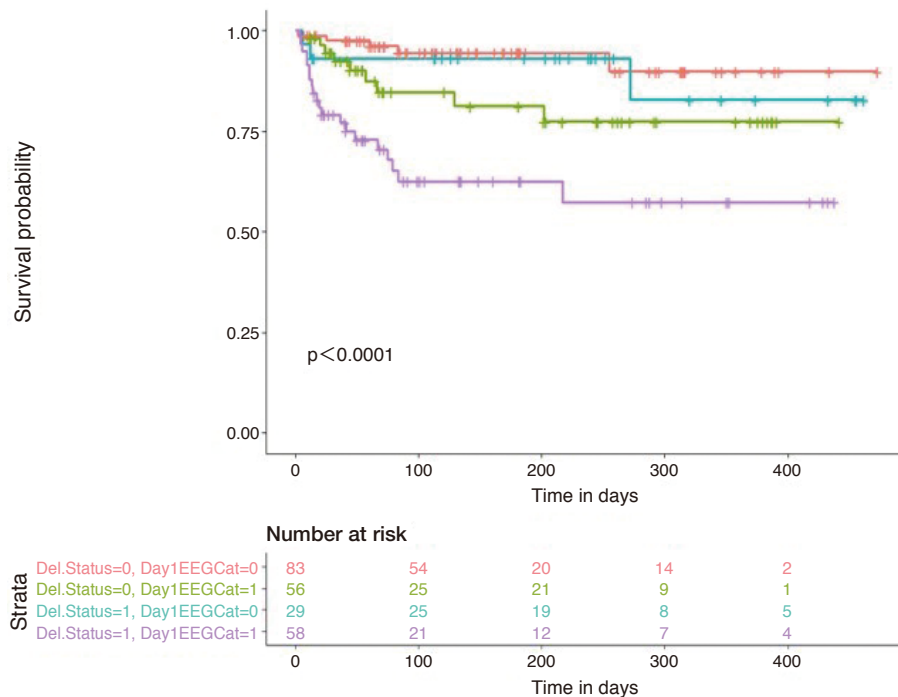


図4 day1 BSEEG で4群に分けた Kaplan-Meier 曲線による長期転帰予測  
患者を非せん妄かつ BSEEGスコア low, 非せん妄かつ BSEEGスコア high, せん妄か  
つ BSEEGスコア low, せん妄かつ BSEEGスコア high の4群に分けた生存曲線。せん妄  
かつ BSEEGスコア high における死亡率がもっとも高いが、非せん妄かつ BSEEGスコア  
high が2番目に死亡率が高かった。(Shinozaki G : J Clin Psychiatry, 80 : 19m12749. 2019<sup>14)</sup>  
より引用)

にはせん妄と診断されなかったが BSEEG スコアが高い群のほうが早く死亡したということである。この患者群は現在の臨床診断では検出できない高リスク群と考えられ、BSEEG を使用すれば、早期発見と介入が可能となり、結果として予後を改善できる可能性があると考えている。

この BSEEG 技術を実用化に近づけるためには、

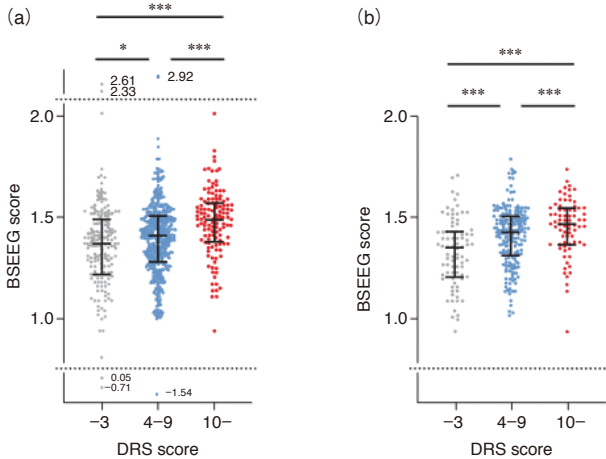


図5 DRS スコアと BSEEG スコアの相関

a: DRS によって 3 群に分けられたすべての BSEEG スコア, b: DRS によって 3 群に分けられ標準偏差で補正された BSEEG スコア

どちらも、2 群の比較においてすべて有意な差があることを示している。(Yamanashi T: Br J Psychiatry, 1-8. 2021<sup>18)</sup> より引用)

何よりも臨床現場で働く医療スタッフが使いやすい、実用的な機器である必要がある。そのため、より小型で簡易な脳波計を求め、上記のプロアシスト社により開発された脳波計を用いて BSEEG アルゴリズムの再検討を行った (図 1)。このデバイスにおいても BSEEG アルゴリズムがせん妄を検出し、同様に予後も予測できるかどうかを検証するために、新たに研究に参加した患者 279 名に対し BSEEG スコアを合計 612 回測定し解析した。せん妄の重症度を示す DRS スコアを低スコア群, 中スコア群, 高スコア群に分けて BSEEG スコアとの相関を調べたところ、せん妄の重症度が高くなるほど BSEEG スコアが高くなることが示された (図 5)<sup>18)</sup>。また、BSEEG スコアに基づく転帰予測では、2 つの群 (negative, positive) に分けても 3 つの群 (low, medium, high) に分けても、以前のデバイスと同様に BSEEG スコアが高い群は転帰が悪いことが確認できた (図 6)。これらの結果は、筆者らが開発した BSEEG スコア計算アルゴリズムが、デバイスの種類に依存なく、せん妄の検出と予後予測に役立つことを示したといえる。

筆者らの最新の報告では、これまでの BSEEG 研究に参加した 18 歳から 106 歳の合計 1,077 名から収集した異なるデバイスからのデータを統合することを試みた。統合にあたっての問題点としてはデバイスにより BSEEG スコアのカットオフ値が異なる

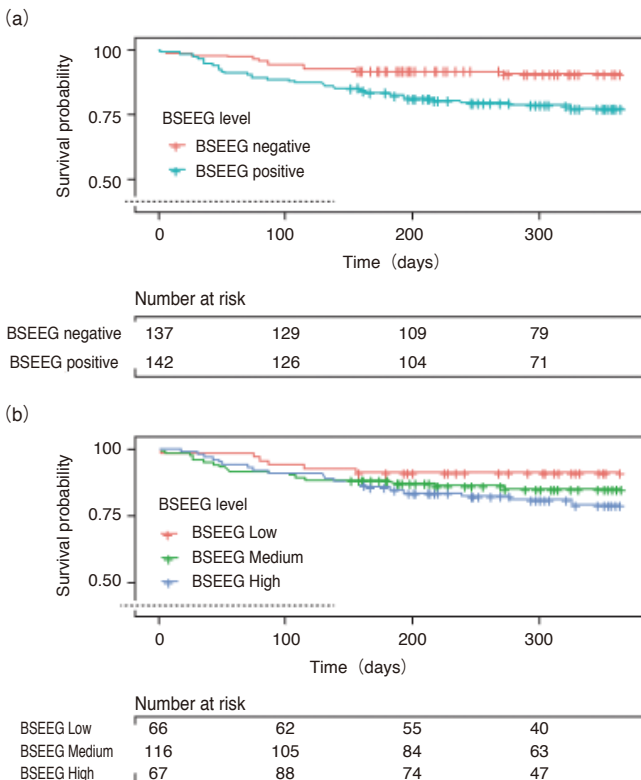


図6 BSEEG スコアで 2 群と 3 群に分けて比較した

365 日間の Kaplan-Meier 曲線による転帰予測

a: すべての BSEEG スコアを 2 群に分けて比較した  
b: すべての BSEEG スコアを 3 群に分けて比較した  
新しい親指サイズの BSEEG デバイスにおいても BSEEG スコアが高い群ほど転帰が悪いことを示した。(Yamanashi T: Br J Psychiatry, 1-8. 2021<sup>18)</sup> より引用)

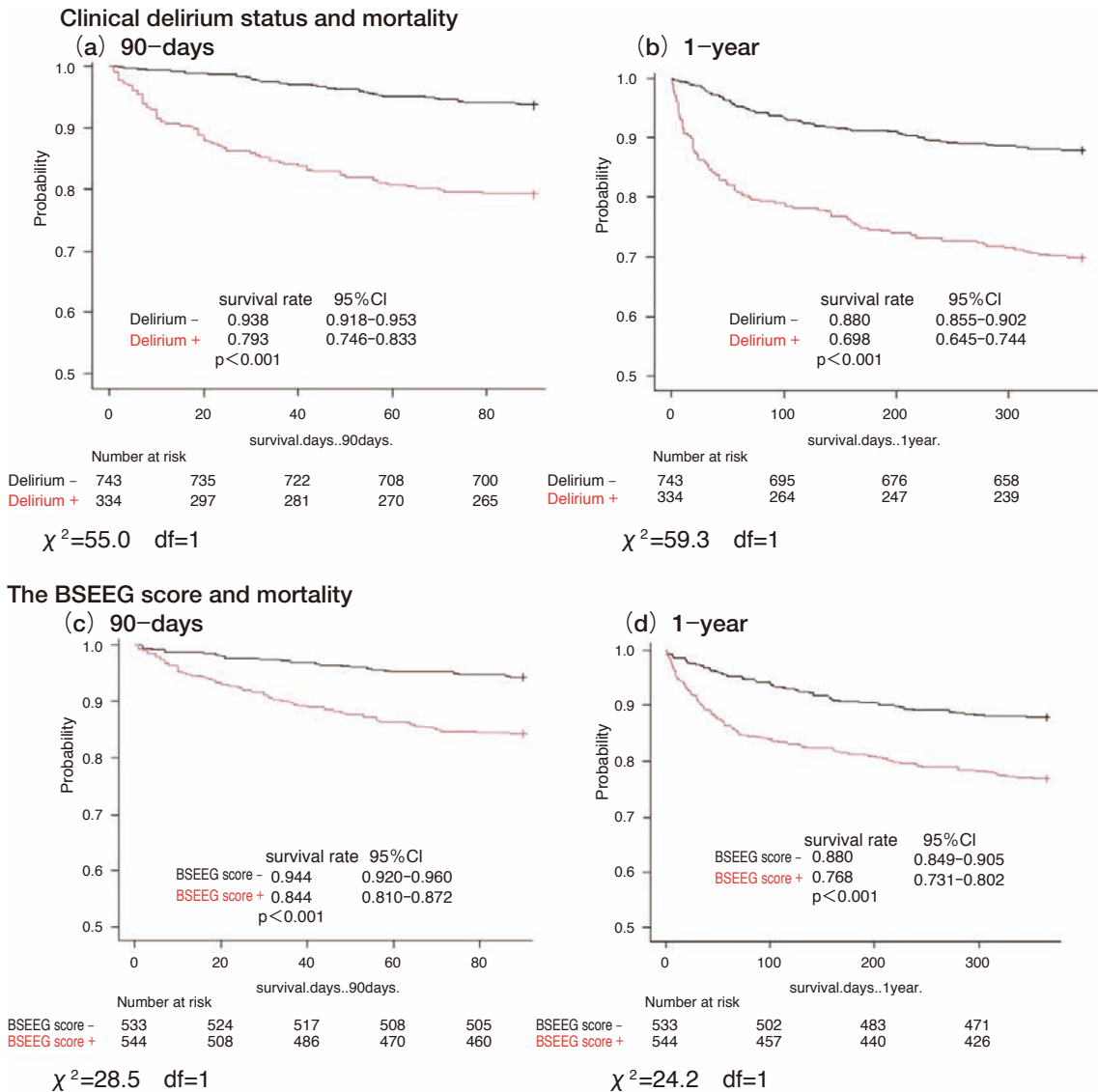


図7 年齢制限なく1,077人のせん妄と非せん妄，標準化したBSEEGスコアを用いて positive と negative に分けて各々比較した Kaplan-Meier 曲線 (90日，365日)

- a: 90日間のせん妄群と非せん妄群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測
- b: 365日間のせん妄群と非せん妄群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測
- c: 90日間の標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測
- d: 365日間の標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測

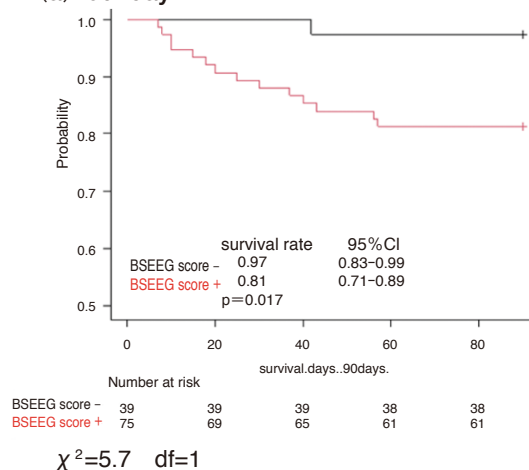
標準化された BSEEG スコアを用いた 90日，365日間の BSEEG スコアの比較でも BSEEG スコア (+) で転帰が悪いことを示した。(Nishizawa Y, et al : Am J Geriatr Psychiatry. 2023<sup>11)</sup> より引用)

ことが問題であった。具体的には同じ BSEEG スコアでも，用いたデバイスにより BSEEG スコアの判定が異なる可能性があった。そのため，各コホートの平均値を 0 とし，平均値との差を各コホートの標準偏差で割って正規化された BSEEG スコアを作成した。この統合したデータにより，高齢者だけに限定するなどの年齢制限なく，また前処置などのノイズを取り除く作業をせずに以前と同様の結果が再

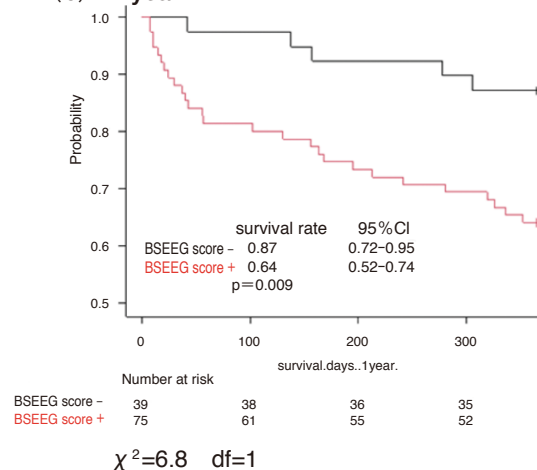
現されることが証明された<sup>11)</sup> (図7)。さらに，せん妄のサブタイプ分類 (過活動せん妄，低活動性せん妄) に注目し，せん妄をサブタイプごとに分けても長期転帰が予測できるのかを検証した。低活動性せん妄においては正規化された BSEEG スコアで長期予後を有意に予測できることが示された。過活動性せん妄に関しても正規化された BSEEG スコアで同様の生存率の差を見出したものの，サンプルサイ

## The hypoactive group and mortality

(a) 90-day

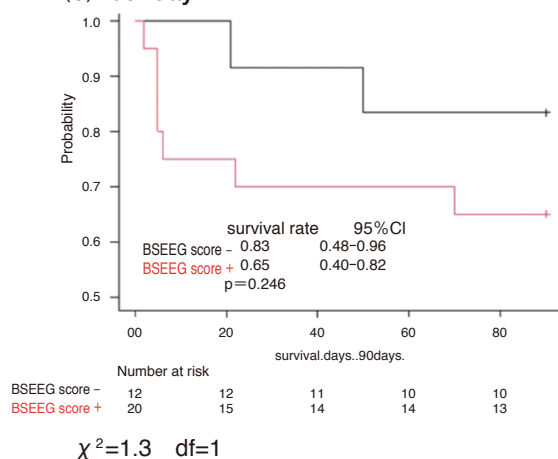


(b) 1-year

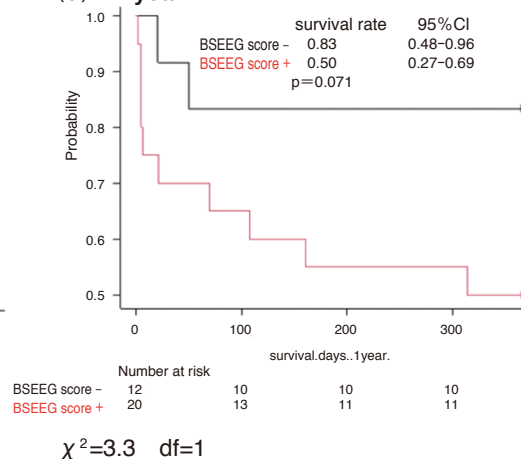


## The hyperactive group and mortality

(c) 90-day



(d) 1-year



$\chi^2$  : chi-squared test statistics, 95%CI : 95% confidence interval, df : degrees of freedom

図8 BSEEG スコアに基づく生存曲線とせん妄のサブタイプ

a : 90 日の低活動性せん妄において標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測と死亡率

b : 365 日間の低活動性せん妄において標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測

c : 90 日の過活動性せん妄において標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測

d : 365 日間の過活動性せん妄において標準化された BSEEG スコア (+) 群と BSEEG スコア (-) 群における Kaplan-Meier 曲線を用いた転帰予測

標準化された BSEEG スコアを用いた 90 日, 365 日間におけるサブタイプ別の BSEEG スコアの比較においては低活動性せん妄で有意に転帰が悪いことを示した。(Nishizawa Y, et al : Am J Geriatr Psychiatry. 2023<sup>11)</sup>より引用)

ズがきわめて小さいこともあり, 統計的に有意な差は認められなかった (図 8), 今後もサンプル収集を進めたいうえで, さらなる検証が待たれる。

せん妄は危険な病気であり, 何よりも早期発見と早期介入がより良い予後をもたらすと考えられている。しかし, 残念ながら現在使用されている検出方法は実用的ではなく, せん妄の臨床における大きな

問題となっている。しかし本研究で開発された BSEEG スコアを用いた検査法は, 簡易な脳波計を用いることで, 多忙な臨床現場でもせん妄の早期発見と予後予測に有用であることが示された。筆者らは, このアプローチが患者だけでなく医療提供者, 病院, 医療業界にも利益をもたらすと確信している。次の課題として, 実際にベッドサイドで BSEEG ス

コアをリアルタイムに表示できるシステムの開発が進んでおり、病院のみならず救急現場や介護施設、遠隔医療など、この新規技術が活用される範囲は非常に広いと考えている。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Boustani M, Baker MS, Campbell N, et al (2010) Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *J Hosp Med*, 5 : 69-75.
- 2) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al (2001) Delirium in mechanically ventilated patients : validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) . *JAMA*, 286 : 2703-2710.
- 3) Engel GL and Romano J (1959) Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis*, 9 : 260-277.
- 4) Fong TG, Tulebaev SR and Inouye SK (2009) Delirium in elderly adults : diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*, 5 : 210-220.
- 5) Inouye SK (2006) Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354 : 1157-1165.
- 6) Inouye SK, Westendorp RG and Saczynski JS (2014) Delirium in elderly people. *Lancet*, 383 : 911-922.
- 7) Lee S, Yuki K, Chan A, et al (2018) The point-of-care EEG for delirium detection in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 37 : 995-996.
- 8) McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al (2002) Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*, 162 : 457-463.
- 9) McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, et al (2003) Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc*, 51 : 1539-1546.
- 10) Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al (2016) Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium : a single-center study in Japan. *Heart Lung*, 45 : 15-20.
- 11) Nishizawa Y, Yamanashi T, Saito T, et al (2023) Bispectral EEG (BSEEG) Algorithm Captures High Mortality Risk Among 1,077 Patients : Its Relationship to Delirium Motor Subtype. *Am J Geriatr Psychiatry*, 31 : 704-715.
- 12) Pisani MA, McNicoll L and Inouye SK (2003) Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin Chest Med*, 24 : 727-737.
- 13) Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM and Duursma SA (2003) The Delirium Observation Screening Scale : a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract*, 17 : 31-50.
- 14) Shinozaki G, Bormann NL, Chan AC, et al (2019) Identification of patients with high mortality risk and prediction of outcomes in delirium by bispectral EEG. *J Clin Psychiatry*, 80 : 19m12749.
- 15) Shinozaki G, Chan AC, Sparr NA, et al (2018) Delirium detection by a novel bispectral electroencephalography device in general hospital. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 : 856-863.
- 16) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al (2001) Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98 : comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13 : 229-242.
- 17) van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ, et al (2011) Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit : a multi-center study. *Am J Respir Crit Care Med*, 184 : 340-344.
- 18) Yamanashi T, Crutchley KJ, Wahba NE, et al (2021) Evaluation of point-of-care thumb-size bispectral electroencephalography device to quantify delirium severity and predict mortality. *Br J Psychiatry*, 1-8.
- 19) Zarei K, Sparr NA, Trapp NT, et al (2020) Bispectral EEG (BSEEG) to assess arousal after electroconvulsive therapy (ECT) . *Psychiatry Res*, 285 : 112811.



---

**■ ABSTRACT**

---

**Development of a novel bispectral EEG (BSEEG) device for detection and prognosis of delirium**Yoshitaka Nishizawa<sup>1)</sup>, Gen Shinozaki<sup>2)</sup>1) *Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University*2) *Stanford University School of Medicine Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*

Delirium is a common disorder encountered in psychiatric clinical practice, particularly prevalent among elderly patients in hospitals, associated with poor outcome. Early detection and intervention are crucial, yet often overlooked, leading to inadequate treatment. While delirium screening tools like the Confusion Assessment Method (CAM) are generally considered to have high sensitivity and specificity, their sensitivity significantly decreases in busy clinical settings. On the other hand, delirium has long been known to be detectable by EEG, with characteristic findings of low-frequency waves known as diffuse slowing seen from all electrodes. However, specialized knowledge is required for electrode placement and interpretation, and the equipment itself is large, making it difficult to use as a screening tool. The authors developed their own algorithm, "bispectral EEG (BSEEG)," focusing on distinctive features of delirium and using brain waves obtained from a limited number of electrodes to detect delirium and predict its outcomes. This paper introduces an overview of previous research, its development, and recent findings.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 20-28, 2024)

---