

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591731

研究課題名(和文) 睡眠覚醒リズムからみた集中治療環境でのせん妄病態とメラトニンアゴニスト治療の効果

研究課題名(英文) relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit

研究代表者

高江洲 義和 (Takaesu, Yoshikazu)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：90421015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：CCUに新規入院した心疾患患者23人を対象とし尿中6-SMT(6-sulphatoxymelatonin)を計測するとともに、アクチグラフ装着記録で睡眠・覚醒状態の確認を行った。対象症例に年齢、性別をマッチさせた健常対照高齢者19人を集中治療室と同様の環境で尿中6-SMTを計測し、アクチグラフによる睡眠・覚醒状態を調べ比較検討を行った。

夜間6-SMT値は患者群では対照群と比較して有意に低く、アクチグラフによる睡眠記録においては、患者群では夜間の6-SMT値に負の相関を認めた。CCUの心疾患患者では、入院直後からメラトニン分泌が低下しており、不眠の発現の要因になっているものと推察された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the significance of melatonin secretion under intensive care conditions, we investigated melatonin secretion profiles and sleep parameters of 23 patients just after admission to the coronary care unit (CCU) and 19 age-matched controls. Sleep parameters were evaluated by actigraphy, and melatonin secretion was assessed by measuring the urinary 6-sulphatoxy melatonin (6-SMT). 6-SMT secretion was lower and nocturnal sleep parameters were less satisfactory in the subjects than those in the controls, and there were positive correlations between these variables, particularly in the subject patients. The lowered melatonin secretion might be involved in the mechanism of insomnia in CCU patients.

研究分野：睡眠学

キーワード：メラトニン 不眠 睡眠障害 集中治療室 心疾患

1. 研究開始当初の背景

せん妄は意識、認知、知覚、睡眠-覚醒周期の障害によって特徴づけられ、多くは精神運動興奮と幻覚(幻視)を伴う。せん妄は入院患者、とりわけ集中治療環境に入室する高齢患者において極めて高率に発症し、それ自体の症状のみならず身体的な治療管理にも困難を生じるケースが少なくない。しかし、その病態が均一ではなく代謝障害、薬物などの多要因が関与するためか、せん妄の発症原因は現時点では特定されていない。メラトニンは松果体から分泌されるホルモンであり、夜間睡眠時間帯に先行してその分泌が上昇し、早朝に分泌が低下する概日リズムの重要な指標である。せん妄と生体リズム指標の関係については、術後のせん妄ハイリスク患者についてメラトニンの血中濃度測定を行った研究、入院中の患者でせん妄が生じた患者について、その発症前後でメラトニンの尿中代謝産物である 6-SMT の定量比較を行った研究があるが、これらの研究は測定条件が一定でなく、対照との比較も行われていなかったため、せん妄とメラトニン分泌リズム異常の間に何らかの関連性が疑われたものの、決定的なエビデンスとなるものではなかった。

2. 研究の目的

集中治療室入院中の高齢急性冠症候群患者の睡眠・覚醒状態ならびに概日リズム指標を入院初期より連日測定し、これらが後発するせん妄発現リスク予測に貢献しうるか否かを検討し、せん妄発現症例については、その重症度と発症前のこれらの指標との関係につき解析を加えた。本研究では、性、年齢のマッチした健常対照者にも集中治療室入院患者と同様の消灯 起床スケジュールで過ごさせて、同様の概日リズム計測を行い、両群の各種指標を比較する。これにより、せん妄患者のみならず集中治療環境に入院中の患者の睡眠・覚醒とこれに関連した概日リズム特性を知り、この指標を手掛かりとし、集中治療環境下でせん妄が高頻度に発現する原因について時間生物学的側面からの検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 集中治療室入院中の急性冠症候群患者 23 人を対象とし、入院より 24 時間以内に尿中メラトニン(6-SMT)を計測し、同時にアクティグラフ装着記録し睡眠覚醒リズムの定量評価を行った。また、せん妄の重症度評価尺度や、睡眠の自己評価尺度であるセントマリー病院睡眠調査票により自覚的な睡眠状態の行いこれらの指標について比較検討を行った。

(2) 次に(1)の研究対象に年齢、性別をマッチさせた健常対照高齢者を 19 人募集し、集中治療室と類似環境でアクチグラフによる睡眠覚醒リズムの測定記録とセントマリー病院睡眠調査票による評価を行った。同時に尿中 6-SMT の測定も行った。ここで得られた健常者のデータと(1)研究で得られた集中治療室に入院した急性冠症候群の患者のデータについて比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 夜間の尿中 6-SMT 値は集中治療室患者においては健常対照群と比較して有意に低かった。アクチグラフによる睡眠指標については、集中治療室患者は健常対照と比較して、有意に睡眠潜時が長く、総睡眠時間は短く、日中の睡眠時間は長く、睡眠効率は低かった。

表 1 集中治療室患者と健常対照群のメラトニン分泌、睡眠指標の比較

	集中治療室患者 (N=23)	健常対照 (N=19)	P 値
メラトニン分泌			
夜間 6-SMT (ng)	5.8 ± 5.2	15.8 ± 13.9	0.001
総 6-SMT (ng)	15.1 ± 10.4	33.1 ± 26.1	0.001
睡眠指標			
夜間総睡眠時間 (分)	335.5 ± 71.8	387.8 ± 48.0	0.014
日中総睡眠時間 (分)	329.4 ± 231.9	147.7 ± 60.6	0.024
睡眠効率 (分)	52.6 ± 69.5	10.7 ± 13.8	0.037
中途覚醒時間 (分)	62.0 ± 40.4	59.3 ± 33.9	0.96
睡眠効率 (%)	69.8 ± 14.2	80.6 ± 9.6	0.024

(2) セントマリー病院睡眠評価表において自覚的な睡眠の質の低下を認めた者の割合は集中治療室患者では 39.1%であり、健常対照群では 15.8%であった。不眠症状のある集中治療患者、不眠症状のない集中治療室患者、健常対照群の 3 群での 6-SMT 値の比較においては、3 群間で有意な差を認めた。不眠症状のある集中治療室患者においては、健常対照群と比較して尿中 6-SMT 値が有意に低かった。また、不眠症状のない集中治療室患者においても健常対照群と比較して尿中 6-SMT 値が低

い傾向がみられた。

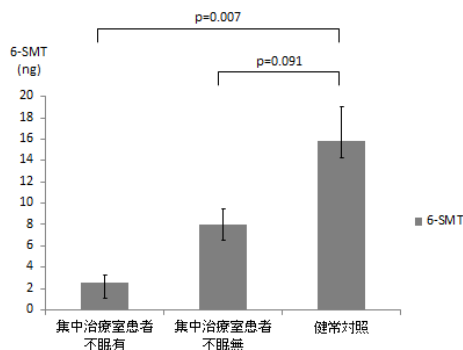


図1 3群間における尿中6-SMT値の比較

(3) 集中治療室入院患者においては夜間の6-SMT値と総睡眠時間に有意な正の相関を認められたが、健常対照群においては両者の有意な相関はみられなかった

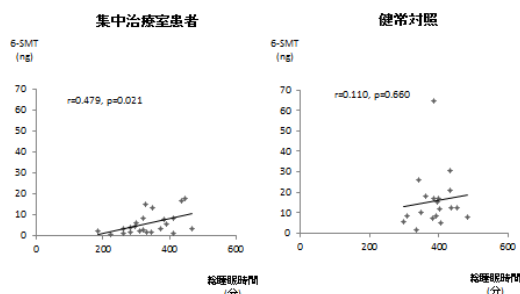


図2 集中治療室患者と健常対照における総睡眠時間と尿中6-SMT値の相関

(3) 同様に集中治療室入院患者においては夜間の6-SMT値と睡眠効率に有意な正の相関を認められたが、健常対照においては有意な相関はみられなかった

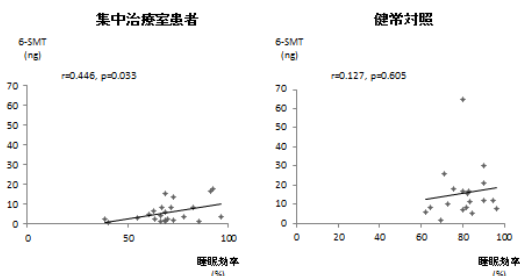


図3 集中治療室患者と健常対照における睡眠効率と尿中6-SMT値の相関

(4)以上の研究結果より、集中治療室入院中の急性冠症候群患者においては、入院直後よりメラトニンの分泌が低下しており、メラト

ニンの低下が不眠症状，ひいてはせん妄発現に寄与していることが示唆された。これを予防していくために、今後は集中治療室入院中の急性冠症候群患者を対象としてメラトニン投与による不眠，せん妄発現予防効果が検討されることが望まれる。

<引用文献>

- 1) Tamura Y, Chiba S, et al. Biperiden-induced delirium model in rats: a behavioral and electroencephalographic study. Brain Res 2006; 1115: 194-199.
- 2) 清水修、井上雄一、他. 術後せん妄ならびに ICU・HCU 症候をはじめとする各種せん妄に対するビタミン B12 ならびに光療法の効果. 精神科治療学 1994;9: 1379-1386.
- 3) Shigeta H, Yasui A, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. The American Journal of Surgery; 182: 449-454.
- 4) Balan S, Leibovitz A, et al. The Relation Between the Clinical Subtypes of Delirium and the Urinary Level of 6-SMT. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2003; 15: 363-366
- 5) Takaesu Y, Futenma K, et al. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit. Chronobiology International 2015 (in press)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Takaesu Y, Futenma K, Kobayashi M, Komada Y, Tanaka N, Yamashina A, Inoue Y et al. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in

patients emergently admitted to the coronary care unit. Chronobiology International 2015 (in press)

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 第 39 回日本睡眠学会定期学術集会
集中治療環境下におけるメラトニン分泌特性についての検討

2015 年 7 月 3 日、徳島郷土文化会館、徳島県、徳島市

高江洲義和 普天間国博 小林美奈 駒田陽子 山科章 井上雄一

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高江洲 義和 (TAKAESU, Yoshikazu)
東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：90421015

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

井上 雄一 (INOUE, Yuichi)
公益財団法人神経研究所・研究部・センター長

研究者番号：50213179

駒田 陽子 (KOMADA, Yoko)
東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40451380