

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461770

研究課題名(和文) Circadian rhythm安定化に基づく心血管バイパス術後せん妄予防の開発

研究課題名(英文) Development of the prevention of postoperative delirium based on the circadian rhythm stabilization in patients undergoing cardiovascular bypass surgery

研究代表者

古屋 智英 (Furuya, Motohide)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：40457172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：[目的]術後せん妄が最も多く出現する代表的な心血管バイパス術において、ラメルテオンのせん妄予防に関する有効性と安全性を検討した。[方法]ラメルテオンは手術当日を含めた術後3日間、21時に経口より連続投与した。主要評価項目はせん妄の発生頻度、副次的評価項目はICU滞在日数、総入院日数とした。[結果]せん妄の発生頻度とICU滞在日数は、ラメルテオン投与群が非投与群と比較し減少傾向にあったが、有意差は認めなかった。総入院日数はラメルテオン投与群で有意差をもって減少していた。ラメルテオンによる副作用は認めなかった。[結論]術後せん妄を予防する可能性があることが示唆されたが、症例数を増やす必要がある。

研究成果の概要(英文)：Objective: To evaluate if ramelteon prevents postoperative delirium in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. Design: A randomized, open-label study. Participants: A total of 21 patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. Intervention: Ramelteon was administered at 9:00 pm for 3 consecutive days included operation date. Measurements: The primary outcome was incidence of postoperative delirium. Secondary outcomes were length of stay in ICU and hospital. Results: The incidence of delirium in the ramelteon group differed significantly from the control group (0% [0/10] vs. 27.3% [3/11]; $p = 0.214$). Length of stay in ICU in the ramelteon group did not differ significantly from the control group ($p = 0.051$). Length of stay in hospital in the ramelteon group did not differ significantly from the control group ($p = 0.036$). Conclusion: Ramelteon might prevent postoperative delirium in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting.

研究分野：精神医学

キーワード：メラトニン ラメルテオン 術後せん妄予防 心血管バイパス術 サーカディアンリズム

1. 研究開始当初の背景

(1)高齢者は術後にせん妄を惹起しやすく、その結果として入院日数の長期化、医療費の増大、死亡率の増加などが指摘されている極めて重大な精神症状であり、今後の急激な高齢者人口の増加を考慮しても、できるだけ早期に対応策を検討しなければならない。(2)現在、せん妄の治療には、家族や医療従事者との接触を増やし、時計やカレンダーを配置するなどの非薬物的治療の他に、精神症状が強い場合には抗精神病薬を中心とした薬物を使用する。(3)しかし臨床現場では、期待される薬物の治療効果よりも、副作用の出現の為に治療に難渋する 경우가多く、また治療は、重度よりも軽度の方が治癒しやすいため、その「予防」は最も重要な戦略である。(4)せん妄は日内変動があり、夕方から夜にかけて症状が悪化しやすく、昼夜逆転などの睡眠・覚醒リズム障害が必発である。概日リズムは主に松果体で合成されるメラトニンが担っているが、加齢、心血管障害、手術によりその分泌量が低下することが報告されている。よって術後せん妄の発生頻度が高い高齢者における心血管手術は、その原因にメラトニン分泌の低下の関与が非常に高いと考えられる。(5)本邦で平成22年7月から投与可能になった ramelteon はメラトニン MT_1/MT_2 受容体アゴニストであり、メラトニンよりも力価が高く、作用時間が長い薬物である。 MT_1 受容体を介して視交叉上核の神経活動の発火を抑制して眠気を促進させ、 MT_2 受容体を介して概日リズム位相を変化させる作用を有する新規プロファイルの睡眠薬として、複数の大規模臨床試験においてその効果を実証されているが、特記すべきはその極めて高い安全性である。(6)申請者は日常診療において、術後せん妄の治療に ramelteon を使用して著効した症例を複数経験し報告している。(7)そこで術後せん妄の病態生理の中

で「概日リズム(Circadian rhythm)障害」に注目し、ramelteon が術後せん妄に予防がある可能性を見出した。(8)本研究では、より確実な効果を立証するために、研究対象は特に概日リズムと関係が深い心血管バイパス術のみとした。

2. 研究の目的

高齢者の術後せん妄は、発生頻度が高く予後や医療費の増大に影響する非常に重要な精神症状だが、その「予防」は最も重要な戦略にも関わらず、未だ十分に確立されていない。本研究は術後せん妄の病態生理の「概日リズム障害」に着目し、概日リズム障害と関係が深くかつ術後せん妄の発生頻度が高い心血管バイパス術後患者を対象に、選択的メラトニン MT_1/MT_2 受容体アゴニストである ramelteon の術後せん妄予防に関する有効性と安全性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)本研究は、術後せん妄予防における ramelteon を用いた最初の介入試験であるため、安全性を考慮し、ランダム化オープンラベル試験とした。せん妄の診断は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR) を使用した。(2)対象:心臓血管外科に入院した心血管バイパス手術予定患者。(3)除外基準:中等度以上の肝機能障害を有する患者、fluboxamine (ramelteon との併用が禁忌)を服薬している患者、精神疾患を有する患者、ベンゾジアゼピン系薬剤などせん妄を惹起する薬物を使用した患者。(4)試験のデザイン:術前に対象患者の認知機能を Mini-Mental State Examination (MMSE) にて評価した。(5)ramelteon 8 mg は手術当日を含めた 3

日間、PM 9 : 00 に投与した。術後せん妄発症の有無は術後 7 日間評価した。(6)薬物投与期間を術後 3 日間とした根拠として術中のメラトニン分泌はほぼ完全に抑制され、手術後 1~3 日目と段階的に上昇し、術後 4 日目ではほぼ術前の分泌量に到達するというデータとせん妄の発生頻度が術後 1,2 日目に最も多いという報告を参考にした。投与量は、通常保険診療で用いられている 8 mg とした。なお、経口不可の場合は粉末(要光遮断)にし、経鼻胃管より投与した。投与時刻は、非 24 時間睡眠覚醒症候群の患者にメラトニン(0.5mg)を PM9:00 に投与し、25.1 時間周期の睡眠覚醒リズムと内因性のメラトニンリズムを 24 時間周期に同調できた報告を根拠とした。

4 . 研究成果

(1)2011 年 11 月~2015 年 3 月までに心血管外科に入院した心血管バイパス術予定患者 37 名が入院した。(2)本試験に同意しなかった患者 2 名、外国人で MMSE 施行困難患者 1 名、精神疾患を有する患者 2 名を除外した。32 名を ramelteon 投与群 16 名と非投与群 16 名にランダム化した。(3)試験中、プロトコール以外での ramelteon 使用患者 3 名、ベンゾジアゼピン系薬剤使用患者 4 名、せん妄に関係しない術後合併症患者 4 名を除外した。(4)最終的に ramelteon 投与群 10 名と非投与群 11 名を解析した。(5)両群において、性別・年齢・MMSE などの臨床背景に有意差はなかった。(6)術後せん妄は、ramelteon 投与群で発生せず、非投与群で 3 件発生したが有意差はなかった ($p = 0.214$)。ICU 滞在日数は ramelteon 投与群で減少傾向がみられたが、有意差はなかった (3.5 ± 1.4 vs 5.3 ± 2.5 , $p = 0.051$)。総入院数は ramelteon 投与群で有意差をもって減少していた (15.9 ± 7.1 vs 23.3 ± 12.0 , $p = 0.036$)。ラメルテオン投与に関連した副作用は認めな

った。(7)以上より本研究の主目的であるせん妄の予防効果については、症例数が少なかったこともあり、その可能性を示唆するに留まった。一方、総入院数の減少と副作用が認められなかったことから、本プロトコールは医療コストの減少と共に高い安全性が期待できることが示唆された。(8)今後は症例数を増やすと同時に、多施設二重盲検試験など信頼性の高い研究をする必要があると思われた。

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 4 件)

Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Wake R, Hashioka S, Miura S, Nagahama M, Araki T, Horiguchi J.: Ramelteon as adjunctive therapy for delirium referred to a consultation-liaison psychiatry service: a retrospective analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 30:994-995, 2015 査読有
doi: 10.1002/gps.4280.

Miura S, Furuya M, Yasuda H, Miyaoka T, Horiguchi J.: Novel therapy with ramelteon for hypoactive delirium: A case report. *J Clin Psychopharmacol*. 35:616-618, 2015 査読有
doi: 10.1097/JCP.0000000000000370.

[学会発表](計 4 件)

古屋智英, 末廣章一, 南浩太郎, 織田禎二, 斎藤洋司, 大谷浩, 宮岡剛, 堀口淳: 心血管バイパス術におけるラメルテオン

の術後せん妄予防に関する予備的研究：無
作為ランダム化オープン試験．第 63 回山
陰精神神経学会．2015 年 7 月 4 日、鳥取大
学医学（米子市）

Furuya M, Miyaika T, Wake R, Hashioka S,
Miura S, Yasuda H, Nagahama M, Araki T,
Horiguchi J: Ramelteon as adjunctive
therapy for delirium referred to a
consultation-liason psychiatry
service: a retrospective analysis. 第
19 回日本神経精神医学会・第 14 回 ICGP 合
同会議、2014 年 10 月 1 日～4 日、つくば
国際会議場（つくば市）

Miura S, Furuya M, Wake R, Hashioka S,
Miyaoka T, Horiguchi J: Novel therapy
with ramelteon for hypoactive delirium:
A case report. 第 19 回日本神経精神医
学会・第 14 回 ICGP 合同会議、2014 年 10
月 1 日～4 日、つくば国際会議場（つくば
市）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

古屋 智英（FURUYA, Motohide）

島根大学・医学部・助教

研究者番号：40457172