

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861391

研究課題名(和文)メラトニン受容体アゴニストによる周術期せん妄予防に関する研究

研究課題名(英文)Melatonin receptor agonist for the prevention of postoperative delirium

研究代表者

山口 嘉一 (YAMAGUCHI, Yoshikazu)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：50571212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：メラトニンは松果体から分泌される概日リズムを司るホルモンである。ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬であり睡眠の導入に使われる。本研究では高齢者を対象に、ラメルテオンを周術期に投与することで、周術期せん妄が予防されるか、および周術期のQOLが向上するかを検討した。研究の結果は、統計学的に有意な差ではないもののラメルテオン投与群では周術期に軽度のせん妄を生じるリスクが低くなる結果であった。メラトニンの投与により周術期のQOLの明らかな改善は認められなかった。今後より多い症例数での研究が期待される結果となった。

研究成果の概要(英文)：Melatonin is a hormone secreted by pineal gland. Melatonin regulates sleep-wake cycle and resets circadian rhythms. Ramelteon is the melatonin receptor 1 (MT1) agonist and used to sleep induction. The aim of our study was to evaluate whether the ramelteon could reduce the incidence of postoperative delirium and improve postoperative quality of recovery. Perioperative ramelteon showed the tendency to reduce the incidence of postoperative delirium, but not statistically significant. Further large randomized controlled trials are needed to assess ramelteon for the prevention of postoperative delirium in elderly patients during perioperative period.

研究分野：集中治療医学

キーワード：せん妄 メラトニン 高齢者

1. 研究開始当初の背景

(1) 周術期せん妄は予後を悪化させる

周術期せん妄は、生存率をはじめとした予後を悪化させる独立危険因子であることが知られていた。また、せん妄の危険因子として疼痛、高齢がある。

(2) 全身麻酔とせん妄

全身麻酔薬は揮発性麻酔薬、静脈麻酔薬ともに、GABA_A 受容体を介してその効果を示す。GABA は中枢神経の抑制性の神経伝達物質であり、睡眠時に中枢の覚醒系である上行性覚醒系の神経各群やオレキシン作動性神経を抑制する。麻酔薬は手術中だけでなく、術後にも影響することが分かっている。すなわち、全身麻酔後にはメラトニンの分泌が低下しており概日リズムが乱されている。

この、周術期の概日リズムの乱れが、せん妄の発症と関連している可能性が指摘されていたが、明らかな因果関係は不明であった。

(3) メラトニンと概日リズム

メラトニンは松果体より分泌される概日リズムを整えるホルモンである。ラメルテオンは MT1 受容体に作用する薬剤で、日本で開発された薬剤である。メラトニンは日本では認可された薬剤ではないため、メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンを周術期に外的に投与することでせん妄の発症を予防できるのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、メラトニン受容体アゴニスト(ラメルテオン)を投与することで、周術期せん妄の予防が可能かを評価することであった。また、ラメルテオンを投与することで術後 QOL が改善するかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

横浜市立大学附属病院で 70 歳以上の待機的に人工膝関節置換術をうける症例を対象とした。

エントリーされた患者はラメルテオンの周術期投与群とプラセボ群に作為に割り付けられた。

術前からの認知機能障害のある患者を除外するため、MMSE を術前に評価し 23 点以下の患者を除外した。また、精神科疾患の既往のある患者も除外とした。

(2) 麻酔方法

麻酔方法は 2 群とも標準化し、全身麻酔と神経ブロックで術中管理を行い、術後の疼痛管理を持続的神経ブロックで行った。

(3) せん妄と QOL の評価

せん妄についてはトレーニングを受けた看

護師が、術当日から 3 POD まで ICDSC を用いて 8 時間ごとに評価を行った。

術後の QOL については、手術翌日に QoR-40 を用いて評価した。

(4) 統計解析

統計解析については、せん妄については一人の患者に対して複数回の評価を行っているため、一般化線形方程式による解析を行った。術後の QOL は t 検定で行った。

4. 研究成果

(1) 研究の結果

54 例が組み込まれ、ラメルテオン群とプラセボ群に各 27 例づつが割り当てられた。研究におけるコンソートダイアグラムを(図 1)次ページに示す。患者背景には有意な差がなかった(表 1)。

図 1 コンソートダイアグラム

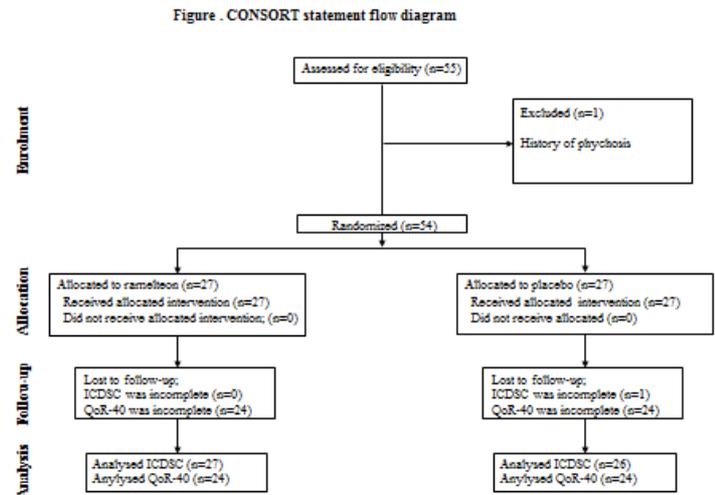


表 1 . 患者背景
両群で患者背景に差を認めなかった

	Ramelteon n=27	Placebo n=26	P value
Body height (cm)	149.3±6.89	150.8±7.03	0.7696
Body weight (kg)	56.0±8.19	61.1±9.00	0.0370
BMI	25.2±3.87	26.9±3.87	0.1115
gender female	22/27 81.5%	21/26 80.8%	1.00
Age	77.2±5.35	76.4±3.91	0.5577
Lateral or bilateral	19/27 70.4%	17/26 65.4%	0.7734
MMSE	27.8±2.04	28.2±2.10	0.5057
ASA risk	1:0 2:27(100%)	1:1(3.9%) 2:25(96.2%)	0.4906
Duration of surgery(min)	191.3±54.8	191.5±50.4	0.9869
Duration of anesthesia(min)	263.6±60.2	261.4±50.6	0.8898

せん妄の発生について

せん妄の発生は、ラメルテオン群で3.7%、プラセボ群で7.69%であった (p=0.61)。Subsyndromal delirium の発生は、ラメルテオン群で29.6%、プラセボ群で38.5% (p=0.5694)であった。

一般化線形方程式で Subsyndromal delirium について解析を行うと、ラメルテオン群で Odds 比 0.554 p=0.313 という結果であった。

QOL の改善について

QoR-40 の比較では両群に有意な差は認められなかった。QoR-40 の各群における平均値と標準偏差、p 値を(表 2)に示す。

表 2 QoR-40

術後の QOL でラメルテオン群とプラセボ群に有意差は認められなかった

	Placebo	Ramelteon	P value
Global score	155.0 (26.7)	159.1 (22.4)	0.565
Comfort	46.7 (9.8)	47.0 (9.3)	0.927
Emotions	36.0 (6.9)	36.3 (6.0)	0.912
Physical independence	15.7 (5.4)	16.7 (5.6)	0.533
Patient support	30.2 (6.8)	31.9 (4.0)	0.305
Pain	26.3 (4.8)	27.4 (4.5)	0.406

せん妄の発症と術後 QOL の関係

術後に ICDS1 で 1 点以上を示した症例では、術後の QOL が著しく低いことが明らかになった。特に、快適さ、患者支持、痛みといった項目はせん妄を発症した群で有意に低い傾向となった(表 3)。

表 3 ICDS1 点以上の群と 0 点の群の QoR-40 の比較

Subsyndromal delirium を認める群では明らかに QOL が低い

	ICDS1なし n=48	ICDS1あり n=17	P value
Global score	163.5 (17.9)	145.1 (7.38)	0.0110
Comfort	48.8 (7.70)	43.3 (11.0)	0.0487
Emotions	37.3 (5.9)	33.5 (6.9)	0.061
Physical independence	16.4 (5.3)	15.8 (6.1)	0.757
Patient support	32.5 (3.0)	27.9 (7.6)	0.007
Pain	28.2 (3.8)	24.5 (5.2)	0.010

(2)本研究から得られた結果と今後の展望

本研究の海外での位置づけ

ラメルテオンに関する研究の多くは日本で行われている。そのため、欧州集中治療医学会で本研究の結果は口演として発表された。その際には、よいせん妄のリスクが高い患者群である心臓、食道手術などでの検討が期待された。

日本での位置づけ

本研究は周術期のメラトニン投与が術後のせん妄を予防できるか、QOL を改善できるかを検証した。研究前に予測されたよりも、せん妄の発生率が低いために統計学的には十分な検出力でない結果となった。これに対して、Hattaらの報告 (Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. JAMA psychiatry 2014;71:397-403.) では、ラメルテオンにせん妄の予防効果があると報告している。周術期の投与であることと、急性期病棟の違いなどはあるが、今後ラメルテオンがどのような患者群でよりせん妄予防の効果があるのか検討する必要があると考えられる。

今後の展望

本研究でもラメルテオンはプラセボ群と比較して、統計学的に有意ではないものの、せん妄を減少させる傾向が認められた。研究の統計学的な検出力を上げるため、多施設共同研究としてより大規模に症例数を増やして研究を行う必要がある。

患者群をかえて、心臓血管外科手術、食道手術などの重症患者群で研究を行い、せん妄予防効果を確認する必要がある。

さらに低用量ハロペリドールでは効果を出すことができなかった、ICDS1 点から 3 点の Subsyndromal delirium の患者がせん妄に移行するのを防ぐ効果の検討などが期待される。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

山口嘉一, 宮下 徹也, 田栗 正隆, 伊奈川 岳, 山口 修, 後藤 隆久
メラトニン受容体アゴニストによる高齢者の術後せん妄予防に関する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
日本麻酔科学会: 第 61 回学術集会
2014 年 5 月 6 日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Y o s h i k a z u Y a m a g u c h i , Takahiro Mihara, Masataka Taguri, Osamu Yamaguchi
Melatonin receptor agonist for the prevention of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
ESICM LIVES 2014, 27th Annual Congress
2014 年 10 月 1 日 パルセロナ

〔図書〕(計 0 件)
〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)
〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口嘉一 (YAMAGUCHI, Yoshikazu)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号：50571212