

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461773

研究課題名(和文) 神経炎症を視点にしたせん妄の予測, 予防, 治療に関する総合研究

研究課題名(英文) Prediction, prevention, and treatment of delirium from the perspective of neuroinflammation

研究代表者

八田 耕太郎 (Hatta, Kotaro)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：90337915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：覚醒維持物質オレキシンの拮抗薬スボレキサントがせん妄予防効果をもつか、多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験で検証した。65-89歳のIUCあるいは急性病棟に2015年4月から2016年3月に新規入院する救急患者72名がスボレキサントあるいはプラセボにランダム割付けされて3日間就寝時に服用した。主要観察項目はDSM-5で定義されたせん妄の出現率である。スボレキサント群はプラセボ群と比較して有意にせん妄出現率が低かった(0% vs. 17%, $P=.025$)。急性疾患で入院する高齢患者において、スボレキサントの就寝時投与にはせん妄予防効果が認められる。

研究成果の概要(英文)：We examined whether suvorexant, a potent and selective orexin receptor antagonist, is effective for the prevention of delirium. Method: We conducted a multi-center, rater-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial in intensive care units and regular acute wards between April 2015 and March 2016. Eligible patients were 65-89 years old and newly admitted due to emergency. Seventy-two patients were randomly assigned to receive suvorexant (15 mg/day; 36 patients) and placebo (36 patients) every night for three days. The primary outcome measure was incidence of delirium as determined by the DSM-5. Trained psychiatrists assessed for delirium. We found that development of delirium occurred significantly less often among patients taking suvorexant than those taking placebo (0% [n/N=0/36] vs. 17% [6/36], $P=.025$). Suvorexant administered nightly to elderly patients admitted for acute care may provide protection against delirium.

研究分野：精神医学

キーワード：スボレキサント せん妄 予防 臨床試験 オレキシソ

1. 研究開始当初の背景

せん妄は、一般病院入院患者の横断的調査で 11-33%の有病率が示されている通り、頻発する精神症状・病態である (Michaud et al. J Psychosom Res 2007; 62: 371)。身体疾患の疾病状況を増悪させるため、死亡率は 22-76%と急性心筋梗塞や敗血症に匹敵する。さらに、医療費を上昇させ、社会資源への負担を増大させる。それにもかかわらず適応薬剤がないという、精神医学のみならず医学全般の立ち遅れた課題である。また、連続 500 例の術後せん妄の解析から、せん妄の既往 (オッズ比 4.1)、70 歳以上 (オッズ比 3.2)、術前に存在した認知機能障害 (オッズ比 2.2) といった危険因子が明らかにされており (Litaker D et al. Gen Hosp Psychiatry 2001; 23: 842)、高齢化が著しい現況において、せん妄はさらに増加することが自明な緊急性のある課題である。

ところがその予測、予防、治療ともに質の高いエビデンスはようやく始めたばかりという状況である。予防に関しては、応募者らによるメラトニンアゴニストであるラメルテオンの効果が示されて以来 (Hatta K et al. JAMA Psychiatry 2014;71:397; Hatta K et al. JAMA 2015;314:1071)、その大規模な検証と、2014 年に上市見込みであるオレキシン受容体拮抗薬によるせん妄予防効果の有無が大きな関心事であった。

予測に関しては、せん妄の発症機序には神経炎症の関与が推定されており、われわれはその亢進が発症と密接に関わるという仮説の下、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性の推移とせん妄発症との関連性を実証した。そこで、さらに神経炎症の亢進とせん妄発症との関連性を多角的に検討するために、本研究では C 反応蛋白 (CRP)、インスリン様成長因子 1 (IGF-1)、および S100 の推移を検証する。予測精度が上げれば、実効性ある予防方略を展開できる。

2. 研究の目的

- (1) オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントのせん妄予防効果
- (2) せん妄発生の予測指標としての CRP、IGF-1、および S100 の有用性の検証を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 試験デザイン
評価者盲検、ランダム化、2 群比較試験

(2) 対象

以下に示す選択基準を満たし、文書にて本研究参加に同意を得た患者とする。ただし、認知症の患者は代諾者の同意を必須とする。

選択基準:

- a) 65 歳以上 90 歳未満で救急部等に入院する患者
- b) 内服可能
- c) 48 時間以上の入院見込み

除外基準:

- a) CYP3A を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ポリコナゾール) を投与中の患者
- b) 重篤な肝機能障害を有する患者
- c) 重度の呼吸機能障害を有する患者
- d) アルコール依存症、覚醒剤など乱用歴のある患者
- e) 統合失調症などの精神病性障害の患者
- f) 気分障害 (うつ病、躁うつ病) で服用中の患者
- g) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者
- h) 抗精神病薬服用中の患者

(3) 目標症例数および投与薬・投与期間

スボレキサント (ベルソムラ) 投与群 39 例: 15mg 1 回/日 就寝前 x 3 日 (観察は 4 日間)

プラセボ (乳糖) 投与群 39 例: 330mg 1 回/日 就寝前 x 3 日 (観察は 4 日間)

*ただし、せん妄が出現した場合、副作用のため継続不能の場合、あるいは本人から中止の申し出があった場合、その時点で試験は終了とする。

*割付け方法は封筒法を用いる。

(4) 試験期間

2015 年 4 月 1 日 ~ 2016 年 3 月 3 日

*ただし、登録期間は 2015 年 4 月 1 日 ~ 2016 年 2 月 29 日

薬剤投与開始より 4 日間フォローする。

(5) スケジュール

	投 与 前	第 2 病 日	第 3 病 日	第 4 病 日	せ ん 妄 発 生 時
同意・選択 基準の確認					
被験者背景					
APACHE					

Charlson index						
CDR						
DRS-R-98						
Performance Status						
Delirium Etiology Rating Checklist						
睡眠指標						
CRP , IGF-1 ,S100						

なお、観察期間中の不眠時指示はヒドロキシジン(アタラックス)25mg とする。

(6) 主要評価項目

せん妄出現率の比較

(7) 副次評価項目

忍容性の比較(副作用による脱落率)

CRP, IGF-1, S100 の推移とせん妄出現との関連性

(8) 観察項目

患者背景

年齢, 性別, 身長, 体重, 主病名・併存病名, アルコール・薬物歴, 服薬内容

せん妄出現の有無の観察

DRS-98 を用いて毎日、4 日間にわたり評価する。

Performance Status の評価

ECOG の Performance Status を用いて毎日、4 日間にわたり評価する。

せん妄出現時

Delirium Etiology Rating Checklist に機序を推定して記録する。

副作用

臨床的観察により、主な副作用である傾眠、頭痛、倦怠感、浮動性めまいを中心に毎日評価する。

睡眠指標

入眠困難(観察), 入眠潜時(自覚), 中途覚醒(観察), 中途覚醒回数(自覚), 早朝覚醒(自覚・観察), 自覚的睡眠の質(4段階), 総睡眠時間(自覚・観察), 睡眠覚醒リズム障害(観察)

臨床検査

通常臨床項目を確認する。

CRP, IGF-1, S100

第2病日および第3病日早朝に測定する。

(9) 中止基準

せん妄が出現した場合、その時点で試験は終了し、せん妄の治療を開始する。

有害事象の発現により、試験の継続が困難となった場合

試験開始後、被験者が対象症例でないことが判明した場合

患者またはその家族から試験参加の同意の撤回があった場合

重大なプロトコール違反があった場合

その他、研究責任医師または研究分担医師が中止を必要と判断した場合

(重篤な副作用を呈した場合には、適切な治療処置を取る。)

(10) プライバシー

被験者に関する全ての個人的データは分担研究者所属施設内で匿名化した上で、順天堂大学医学部附属練馬病院にて一括管理し、個人情報保護法のもと厳密に保護する。

4. 研究成果

試験期間中、1419名の患者が救急患者として集中治療室あるいは急性病棟に入院した。そのうち574名は気管挿管されているか生命予後が48時間以内であることが見込まれ、615名は48時間以内の退院が見込まれた。残りの230名について試験組み入れの選択基準に該当するか検討した。スポレキサントとの併用禁忌薬剤使用中の3名を除外した。重度の肝障害および呼吸機能不全はスポレキサントの慎重投与事項に該当するため62名を除外した。せん妄を予防しうる抗精神病薬服用中の54名も除外した。選択基準を満たし除外基準に該当しなかった95名のうち、23名は試験参加を拒否した(参加率76%)。このようにして72名(順天堂大学練馬病院18名、日本医大武蔵小杉病院20名、東京医科歯科大学病院14名、広島市民病院20名)がスポレキサントあるいはプラセボにランダム割付けされた。すべて開始時にはDSM-5の診断基準によるせん妄に該当しなかった。

スポレキサント群およびプラセボ群の間に、ベースライン(入院時)のデモグラフィおよび臨床的特徴における差は認められなかった。認知症あるいは軽度認知機能障害を示唆するClinical Dementia Rating(CDR)0.5点以上の割合も両群間に有意差は認められなかった。他のせん妄リスク因子である高齢、せん妄既往についても有意差は認められなかった。ベースラインのCRP、高感度CRP(hs-CRP)、IGF-1も両群間に有意差は認められなかった。

プラセボ群の1名が初日の服薬前に、もう1名が第4病日に試験参加中止を申し出たため脱落した。プラセボ群の1名は脳梗塞の病状悪化のため第4病日の評価を行えなかった。48時間以内の退院はなかったが、スポレキサ

ン群の2名が、病状改善に伴い第3病日に他院に転院となった。試験期間中の死亡例は発生しなかった。

プラセボ群では6名がせん妄を発症したが、スポレキサント群では1名も発症せず、有意に発症率が低かった(17%対0%、 $p=0.025$)。スポレキサント群の発症が0であったため、リスク比は計算不能である。発症したせん妄の推定された機序は、呼吸器感染症、脳卒中、呼吸器感染症および骨折、心不全および腎不全、心不全、頭部外傷であった。6名ともせん妄の既往はなかった。性別、ベースラインのDRS-R98-J 評点およびCRPを補正したMantel-Haenszel 試験では、スポレキサント投与とせん妄発症との間に有意な負の相関が認められた(相関係数 -0.317 , $p=0.009$)。CDR 0.5以上の患者におけるせん妄発症の有意差は認められなかった(プラセボ群 33% (3/9) 対 スポレキサント群 0% (0/9), $p=0.21$)。log-rank 試験による比較では、スポレキサント群が有意にせん妄発症が少なかった($\chi^2=6.46$, $p=0.011$)。

ベースラインの閾値下せん妄を除外するためにDRS-R98-Jのカットオフ値を11にしても、同様の結果であった(スポレキサント群0% [n/N=0/34] 対 プラセボ群 13% [4/31], $p=0.047$)。ベースラインのカットオフ値を7まで下げると、有意差は認められなくなった(スポレキサント群0% [n/N=0/28] 対 プラセボ群 12% [3/26], $p=0.10$)。これは、ベースラインでせん妄的ではなかったが認知症を有する2名がせん妄発症したのに、ベースラインで除外されてしまうからである。本研究では熟練の精神科医が試験組み入れの判断をDSM-5 およびDRS-R98-Jで行っているため、ベースラインで閾値下せん妄の患者が組み入れられた可能性は考えにくい。よって、DRS-R98-Jの本来のカットオフ値を用いた本研究の手順が最善である。

繰り返しのある二元配置分散分析では、DRS-R98-J 総点において有意な治療の主効果($F=4.59$, $p=0.036$)および交互作用($F=2.94$, $p=0.045$)が観察されたが時間の主効果は有意差に至らなかった($F=1.21$, $p=0.30$)。同様に、DRS-R98-J 重症度評点では有意な治療の主効果($F=5.03$, $P=.028$) および交互作用($F=3.53$, $p=0.026$) が観察されたが時間の主効果は有意差に至らなかった($F=1.17$, $p=0.32$)。睡眠覚醒サイクル障害の評点(DRS-R98-Jの項目#1)では、時間の主効果($F=0.08$, $p=0.97$) および交互作用($F=0.19$, $P=.90$)に有意差は認められなかったが、治療の主効果には傾向がみいだされた($F=3.79$, $p=0.053$)。

睡眠指標では、スポレキサント群がプラセボ群よりわずかに良かったが、どの項目も有意な差には至らなかった。有害事象の発生にも有意差は認められず、重篤な有害事象は発生しなかった。

入院翌朝と比較した翌々朝のCRP, hs-CRP,

IGF-1、血清S100の変化の有意差は認められなかった。

試験薬は第4病日以降の夜は投与されなかったが7日間観察した結果、プラセボ群で2名、スポレキサント群で1名の新たなせん妄発症が認められた。7日間の観察でもスポレキサント群はせん妄発症が有意に低かった(3% [n/N=1/36] 対 22% [8/36], $p=0.028$)。この期間にも重篤な有害事象は発生しなかった。

プラセボ群では、せん妄発症した患者は発症しなかった患者よりベースラインのCRP およびhs-CRPの平均値が低かったが(CRP, 2.79 [SD 2.84] vs. 6.41 [6.51] mg/dL, $t=2.16$, $P=.045$; hs-CRP, 25237 [24744] vs. 59370 [61603] ng/mL, $t=2.24$, $P=.037$)、IGF-1には差は認められなかった(55.5 [26.3] vs. 83.0 [37.5] ng/mL, $t=1.70$, $P=.10$)。CRP, hs-CRP およびIGF-1の平均変化はせん妄発症した患者と発症しなかった患者との間に有意差は認められなかった(CRP, 2.02 [5.67] vs. -0.11 [3.41] mg/dL, $t=0.89$, $P=.41$; hs-CRP, 16707 [49286] vs. -1174 [32040] ng/mL, $t=1.13$, $P=.27$; IGF-1, 0.83 [10.42] vs. -0.79 [14.98] ng/mL, $t=0.25$, $P=.80$)。

スポレキサント服用群はプラセボ群よりせん妄発症率が有意に低かったという本研究結果は、スポレキサントのせん妄予防効果を示唆している。高齢、認知症、せん妄既往といったせん妄リスクは両群でバランスが取れており、本所見の臨床的妥当性が窺われる。薬剤惹起の有害事象が認められなかった点からは、スポレキサントのせん妄予防のための使用の安全性が示唆される。

睡眠指標はどの項目も有意差が認められなかったが、DRS-R98-Jの睡眠覚醒サイクル障害の治療の主効果に傾向が観察された。DRS-R98-Jの睡眠覚醒サイクル障害は24時間単位で評価されるため、睡眠指標の主観的評価よりせん妄の際の睡眠覚醒サイクル障害の評価に適している。

中等度から重度のアルツハイマー病の患者は健常コントロール群や軽度アルツハイマー病患者に比べて、オレキシン濃度が高く夜間の睡眠が障害されていることが報告されている。本研究の対象のうちCDR評点0.5以上の患者では、スポレキサントが夜間のオレキシン作用に拮抗して睡眠の質を良くしたと解釈しうる。また、急性肺炎を惹起させたラットの脳ではコントロール群に比べてオレキシン濃度が高いことが報告されている。これは全身炎症で増加したオレキシンにスポレキサントが拮抗する可能性を示唆する。本研究の対象ではベースラインのCRP およびhs-CRPが上昇していたことから全身炎症の存在が示されており、それによって増加したオレキシンにスポレキサントが拮抗することによってせん妄予防効果が発揮されたと推察することも可能である。

本研究の限界として、比較的サンプルサイズが小さいことが挙げられる。特に、睡眠指標や炎症マーカーに関する検討には小さ過ぎたと思われる。2点目は、単盲検デザインが挙げられる。しかし、主治医は追加の向精神薬を投与できないデザインのため、介入には関与していない。したがって、主治医は主観察項目であるせん妄出現に影響していない。観察期間が短かったことは潜在的な限界である。しかしわれわれのラメルテオンによるせん妄予防のRCTで有意差が見出された最短期間を本研究に適用したという根拠はある。アクチグラムやポリソムノグラフィを使用していないため睡眠の客観指標に乏しいことも欠点であるが、救急入院した患者にそれらを研究目的で装着することは困難である。本研究の対象はベースラインのCRP値が示す通り軽症ではないがAPACHE II生理学的評点が示す通り重篤な水準ではない。したがって、スポレキサントのせん妄予防効果がさらに重篤な救急患者にも期待できるかは不明である。

本研究の長所は、救急状況でのRCTであるため実地臨床を反映している点、製薬会社の支援を受けていない点である。本研究はスポレキサントのせん妄予防効果を実証した初めてのものであるが、さらに大規模、長期間観察、客観的睡眠指標併用、CDRO.5以上などの高リスク対象といった研究が望まれる。

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 11 件)

1. Hatta K, Kishi Y, Wada K: Ramelteon for delirium in hospitalized patients. JAMA 314(10):1071-1072, 2015. 査読有
DOI: 10.1001/jama.2015.8522

2. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, Murakami K, Sugita M, Usui C, Nakamura H, for the DELIRIA-J Group: Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry (in press) 査読有

3. 八田耕太郎: 薬物療法によるせん妄予防. Progress in Medicine 36(12): 1669-1673, 2016 査読無

4. 八田耕太郎: エビデンスに基づくせん妄の診療. 臨床精神医学 46(1):13-18, 2017 査読無

5. 八田耕太郎: せん妄リスクとオレキシン受容体拮抗薬. 睡眠医療 11(1): 67-71, 2017 査読無

[学会発表](計 7 件)

1. Hatta K: "Preventive effects of ramelteon on delirium". 3rd Annual Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine, July 1-4, 2015, Nuremberg (Germany)

2. Hatta K: SYMPOSIUM 2- DELIRIUM: Preventive effects of ramelteon on delirium in patients with mild cognitive impairment or dementia. International Psychogeriatric Association 2015 International Congress, October 13-16, 2015, Berlin (Germany)

3. Hatta K: Symposium - Sleep function and dysfunction: Melatonin: Panacea or futile hope? Leopoldina-Symposium, Langenbeck-Virchow-Haus, February 24-25, 2017, Berlin (Germany)

4. 八田耕太郎: 教育講演 2 ラメルテオンとせん妄 - 生理学的知見と臨床展望 -. 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, ホテルハマツ (福島県郡山市), 10/27, 2016

5. 八田耕太郎: 第 16 回臨床精神神経薬理学セミナー, せん妄に対する薬物療法. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会, ホルトホール大分 (大分県大分市), 11/16, 2016

[図書](計 7 件)

1. 八田耕太郎: 意識障害・せん妄, 精神科臨床エキスパート 他科からの依頼患者の診方と対応, 医学書院, 243 頁 (6-23), 2015

2. 日本総合病院精神医学会 せん妄指針改訂班: せん妄の臨床指針 せん妄の治療指針第 2 版増補改訂版 - 日本総合病院精神医学会治療指針 1. 星和書店, 148 頁, 2015

3. 八田耕太郎, 中村満, 須藤康彦, 三澤史斉: 第 4 章 薬物療法. 精神科救急ガイドライン 2015 年版, 日本精神科救急学会編, へるす出版, 190 頁 (89-134), 2015

4. 八田耕太郎: せん妄, 手術後精神障害 (ICU 症候群). 今日の治療指針 2016 年版, 医学書院, 2096 頁 (1024-1025), 2016

5. 八田耕太郎: 抗不安薬・睡眠薬依存. 今日の精神疾患治療指針 第 2 版, 医学書院, 1092 (643-645), 2016

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

1. 日経メディカル 2015(6)22-23:入院中のせん妄を防ぐラメルテオン.

2. 日経メディカル 2016/2/1 オンライン:
内服可能な過活動型せん妄にはリスペリドンかクエチアピンを推奨 せん妄への第一選択薬、専門医たちの見解は?

6. 研究組織

(1)研究代表者

八田 耕太郎 (HATTA, Kotaro)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 90337915

(2)研究分担者

岸 泰宏 (KISHI, Yasuhiro)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60256930

竹内 崇 (TAKEUCHI, Takashi)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 70345289

小田原 俊成 (ODAWARA, Toshinari)

横浜市立大学・保健管理センター・教授

研究者番号: 02444426

杉田 学 (SUGITA, Manabu)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 20322414

町田 裕 (MACHIDA, Yutaka)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 90317470

野田 隆政 (NODA, Takamasa)

国立研究開発法人国立精神・神経研究センター・病院・医長

研究者番号: 50446572

臼井 千恵 (USUI, Chie)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 70453587