

令和元年8月29日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11415

研究課題名(和文) ICUせん妄予防に向けた基盤研究 新規抗不眠症薬スボレキサントの有効性の検討

研究課題名(英文) Basic research to prevent delirium in ICU: examination on effects of a newly-developed anti-insomnia drug, Suvorexant.

研究代表者

刈谷 隆之 (KARIYA, Takayuki)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：90614404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：集中治療室(ICU)におけるせん妄が、死亡率、ICU入室期間等多数の問題に関連することが知られる。新規不眠症治療薬スボレキサントのせん妄予防効果を、ICUにおけるせん妄発症の高リスク群である心臓手術症例を対象に二重盲検無作為化比較試験を行った。せん妄は、スボレキサント投与群、プラセボ群で、5例中4例(80%)、5例中3例(60%)に観察された。本研究は集積症例数が少なく検出力不足ではあるが、スボレキサントのせん妄予防効果は示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集中治療室患者のせん妄は患者本人の短期的・長期的予後悪化のみならず医療経済的にも問題であるため、その予防および治療は重要なテーマである。本研究の対象であったスボレキサント以外にも複数の薬物の効果が研究されている状況である。スボレキサントにはせん妄予防に有用であるとする報告もあるが、その評価は確定していない。研究データの蓄積が必要であり、本研究はそれに資するものである。

研究成果の概要(英文)：It has been well documented that the occurrence of delirium during intensive care unit (ICU) stay correlate with mortality, duration in the ICU, and other morbidities. We tested a preventive effect of a newly developed anti-insomnia drug, suvorexant, against delirium on patients who undergo cardiac surgery. We conducted a double-blinded controlled trial and randomly assigned patients to either suvorexant or placebo group. Delirium was observed 4 out of 5 patients and 3 out of 5 patients in suvorexant and placebo groups, respectively. Lack of power is the limitation; however, we didn't see any preventive effect of suvorexant on delirium in the setting tested.

研究分野：集中治療

キーワード：せん妄 スボレキサント 予防 CAM-ICU

1. 研究開始当初の背景

(1) 重症患者にしばしば見られる異常な興奮状態が精神医学的にはせん妄であることが明らかにされた。評価法の確立により、せん妄は、最大で重症患者の80%に発症し、死亡率、集中治療室(ICU)入室期間、入院期間延長、医療費増加、さらに長期精神的予後といった多くの問題に関連していることが判明し、その対処に関心が向けられるようになった。

(2) 睡眠の障害を改善することがせん妄発症を抑制すると推測されていたが、従来の不眠症治療薬であるベンゾジアゼピン類は、睡眠の質を低下(徐波睡眠、REM睡眠時間を短縮)させ、むしろせん妄発症リスクの増悪因子であることが知られていた。2014年に我が国の研究グループから、不眠症治療薬であるラメルテオン(商品名ロゼレム)の投与が重症患者のせん妄発症予防に有効であるという報告が出された。ラメルテオンの、従来の不眠症治療薬と異なる機序による睡眠の改善が、せん妄発症の予防に関与している可能性があった。

2. 研究の目的

2014年に本邦で発売されたオレキシン受容体拮抗薬スボレキサント(商品名ベルソムラ)は、徐波睡眠やREM睡眠の減少を伴わない不眠症治療薬である。従来の知見から発想を得て、スボレキサントの投与がせん妄に対して予防効果を発揮すると予測した。そこで、

(1) せん妄発症の高リスク群に属する心臓大血管手術後の患者を対象とし、スボレキサントの投与がICU滞在中のせん妄の発生率を低下させることを、無作為化対照試験により確認する。

(2) 次にせん妄による二次的影響として、人工呼吸期間、ICU滞在期間、入院期間、ICU死亡、在院死亡などの短期予後が、スボレキサント投与により改善する事を確認する。

3. 研究の方法

研究対象は、当院心臓外科で予定手術を施行され、集中治療室(ICU)で術後管理を行う80歳未満の患者で、重篤な代謝疾患、精神科疾患、認知機能の障害を持たないものとする。術前に研究の説明を行い、書面による同意を得たのちに、スボレキサント投与群、偽薬投与群の割付を行う。

ICU入室後は、毎日所定の時間に割付にしたがった薬剤を経管もしくは経口的に投与し、看護師がCAM-ICUというせん妄評価ツールを用いてせん妄発症の有無を評価する(一次評価項目)。せん妄発症以外に、短期予後(人工呼吸期間、ICU滞在日数、入院日数、ICU死亡率、在院死亡率)も評価項目とする。原疾患に対しては、研究対象以外の患者と同様、症例カンファレンスによる決定に基づいた治療をおこなう。

患者本人、ICUでの患者管理にあたる主治医および集中治療部医師、コメディカルスタッフは、患者割付から盲目化される(二重盲検化)。この体制により研究結果にバイアスのかからない治療および患者ケアを行う。

4. 研究成果

(1) 症例数の決定

自施設ICUにおいて、CAM-ICUによる評価で心臓手術後のせん妄発症率を前向き観察研究で評価し、61.3%の結果を得た。この結果から算出した無作為化対照試験に必要なとされる症例数はスボレキサント投与群、対照群各24例の48例であった。また、近隣施設における心臓外科手術後のせん妄発症率の調査を行った。せん妄発症率は施設による違いのほか、同じ施設においても種々の日薬理学的予防策の導入などによる変化があることが判明した。よって、より一般化されたスボレキサントのせん妄予防効果を検証するため、多施設共同研究とすることが望ましいと判断した。

共同研究施設を得るため、日本集中治療教育研究会臨床研究委員会(JSEPTIC-CTG)等でプレゼンテーションを行い、参加希望施設を得ることができた。多施設共同研究を前向き観察研究/無作為化試験、どちらで行うか、研究の症例数をどの程度とするかについて議論した。研究の意義、参加希望施設の得やすさ等から、無作為化試験とし、参加施設の平均的なせん妄発生率および予想されるスボレキサントのせん妄予防効果から、スボレキサント投与群、対照群各88例の176例と算出した。

(2) 研究プロトコル作成

研究プロトコルを適切なものとするため、JSEPTIC-CTG、横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センター(Y-NEXT)から助言を得た。

データ管理

研究の多施設化に伴い、参加施設からのデータを管理する体制の構築が必要となった。そこで、参加施設からのデータ管理をY-NEXT臨床試験データ管理室で一括管理する契約を行った。これにより各参加施設からの症例登録、スボレキサント群/対照群への割付け、各施設からの症例報告の管理、データ解析を専門家に委託し、その品質を保てる体制が得られた。

患者割付けと層別ブロックランダム化

施設によりせん妄発生率が異なることが判明しており、スボレキサント群・対照群に含まれる施設の偏りはバイアスとなるため、施設による層別ランダム化を選択した。症例集積の進行が施設により異なることが予想され、登録の少ない施設では割付けに偏りが生じる懸念があった。このため、データ管理室で層別ブロックランダム化を行うこととした。そしてデータ管理センターでの中央割付けを行うことで、各施設の症例勧誘者がそれまでの割付けおよび1ブロック

の症例数を知らないことになり、隠蔽化 concealment が得られた。

二重盲検化

本研究のアウトカムであるせん妄は精神的なものであり、被験者の盲検化（被験者がどちらの群に割り付けられたか分からなくすること）が必要であった。さらに、試験薬投与者、せん妄評価者、さらに担当する医師、看護師など患者に接する医療者盲検化される、二重盲検化が研究の質の向上に重要であった。これらのためには、試験薬の外観で実薬（スボレキサント）と偽薬（バレイショデンブンまたは乳糖）を判別できなくする必要があった。このため、データ管理室で決定された被験者の割り付けを、施設の薬剤部のみに関連することとし、薬剤部は割り付けに従って実薬もしくは偽薬を個包装することで外観上の差をなくした上で、試験薬を ICU へ送付することとした。これにより、二重盲検化することができた。

術前認知機能評価

術前の認知機能は術後せん妄の評価に大きく影響することが予測されるため、被験者として症例登録する前に、認知機能評価を行う必要があった。しかし、すべての被験者候補と精神科医が面談することは現実的ではなかった。認知機能評価は、認知症のスクリーニングに用いられる Mini-Mental State Examination (MMSE) という質問用紙を用いた検査で行うこととした。質問用紙の作成および問診の仕方について、研究グループ内の精神科専門医が監修した。

CAM-ICU 評価

CAM-ICU 評価は、患者に指示や質問をして患者の応答を観察することでせん妄のスクリーニングを行う。適切で一貫性のある評価を行うには、質問の仕方や評価方法のトレーニングが必要である。当施設の指導的立場の集中治療部看護師はせん妄評価で先進的な施設と意見交換を行い、自施設の看護師のトレーニングを行った。

臨床研究賠償責任保険

本研究は侵襲を伴うため、臨床研究賠償責任保険を契約した。

(3) 法律改正等への対応と症例集積

研究期間中、プロトコル作成後に臨床研究法施行など研究環境に大きな変化あり、この対応を行った。

倫理審査

上記の研究プロトコルを作成し、自施設の倫理委員会に申請した。研究対象を不眠症状のある症例に限定することを条件として承認された。この条件は症例集積をかなり困難にするものであることが予測されるものであった。

倫理指針改定

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が一部改正され、平成 29 年 5 月 30 日に施行された。この改正は平成 27 年の個人情報保護法改正を受けたもので、本研究では患者説明同意文書を修正し、倫理審査で再審査の手続きが必要となった。症例集積開始を遅らせる必要が生じた。

臨床研究法

平成 30 年 4 月 1 日に施行された臨床研究法で本研究は特定臨床研究に該当した。本研究の症例集積は平成 29 年度から開始されていたため、平成 30 年度は移行期間中として施行前の体制での研究を継続した。

症例集積

上記のような種々の対応が必要であり、当初計画とおりの症例集積は得られなかった。このため次年度以降の研究継続を模索し、共同研究者および本学次世代臨床研究センターと協議した。本研究は臨床研究法における特定臨床研究に該当し、現在の研究体制で 2019 年度以降同法に対応して研究を継続することは、マンパワーから困難と判断した。

(4) 研究結果

研究期間中に 12 例の患者から研究同意を取得した。1 例は集中治療室入室時に除外基準に該当したため試験薬の投与を行わなかった。別の 1 例は研究施行中に脳梗塞の発症が疑われたため研究を中止した（その後完全に回復され、一過性脳虚血発作であったことが判明した）。このため、研究を完遂したものは 10 例となった。症例集積終了後のデータ解析で、無作為化割り付けの結果は、スボレキサント群 5 例、プラセボ群 5 例であった。

集中治療室滞在中のせん妄発症率

本研究の主要評価項目は、せん妄発生の有無であり、ICU 滞在中に CAM-ICU によるせん妄評価が一度でも陽性となった場合をせん妄ありとしている。結果を表 1 に示した。CAM-ICU 評価

せん妄/有無	あり	なし	発生率
プラセボ群（対照群）	3	2	60.0%
スボレキサント群	4	1	80.0%

表 1 ICU 滞在中に CAM-ICU 評価でせん妄ありとなった症例の割合

は、ICU 滞在中に 1 日 3 回指定した時間帯に行っており、CAM-ICU で「せん妄あり」の回数 / CAM-ICU 評価回数を数副次評価項目の一つとしている。その結果を表 2 に示した。どちらの評価方法においても、

本研究ではスボレキサントのせん妄予防効果が認められていない。この結果は、スボレキサントにせん妄予防効果があると本研究遂行中に発表された Hatta らの報告¹と異なる。この原因としては、本研究の対象が人工心肺を用いる心臓手術という高侵襲な患者を対象として

	プラセボ群 (対照群)		スボレキサント群	
	回数	割合	回数	割合
評価回数	30	100.0%	45	100.0%
せん妄なし	22	73.3%	25	55.6%
せん妄あり	7	23.3%	19	42.2%
評価不能	1	3.3%	1	2.2%

表2 CAM-ICU 評価でせん妄ありとなった回数

いることが Hatta らの研究と異なることや症例数が少ないことが原因として考えられる。

研究期間中に当初計画とおりの症例集積は得られなかったため、本研究はパイロット研究となった。現在、ICU 患者のせん妄予防としてデクスメドミジンが注目されているが、確立された薬理的せん妄予防は依然存在しない。臨床研究法に対応した体制を再度検討し、研究を継続する。

副次評価項目

せん妄の発症は、人工呼吸期間、ICU 滞在期間、入院期間に影響することが知られている。表3~5に結果を示す。

	最短	最長	中央値
プラセボ群 (対照群)	13:00	24:43	20:00
スボレキサント群	16:20	70:20	46:10

表3 人工呼吸期間(時間:分)

	最短	最長	中央値
プラセボ群 (対照群)	42:10	68:15	48:00
スボレキサント群	28:05	116:10	46:30

表4 ICU 滞在期間(時間:分)

	最短	最長	中央値
プラセボ群 (対照群)	18	75	20
スボレキサント群	21	64	31

表5 入院期間(日)

引用文献

- Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. August 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：倉橋 清泰

ローマ字氏名：(KURAHASHI, Kiyoyasu)

所属研究機関名：国際医療福祉大学

部局名：医学部

職名：主任教授

研究者番号(8桁)：50234539

研究分担者氏名：日野 耕介

ローマ字氏名：(HINO, Kousuke)

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：附属市民総合医療センター

職名：助教

研究者番号(8桁)：40644638

研究分担者氏名：高橋 雄一

ローマ字氏名：(TAKAHASHI, Yuichi)

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：附属市民総合医療センター

職名：准教授

研究者番号(8桁)：20336556

研究分担者氏名：大塚 将秀

ローマ字氏名：(OHTSUKA, Masahide)

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：附属市民総合医療センター

職名：准教授

研究者番号(8桁)：40223870

研究分担者氏名：山中 竹春

ローマ字氏名：(YAMANAKA, Takeharu)

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00325466

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。