

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2022

課題番号：16K11418

研究課題名（和文）ICU患者の睡眠障害、せん妄に対するオレキシン拮抗薬の有用性

研究課題名（英文）The potential usefulness of orexin antagonists for sleep disorders and delirium in patients in the intensive care unit.

研究代表者

讃井 将満（Sanui, Masamitsu）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：30424039

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）：重症患者におけるオレキシン拮抗薬のせん妄予防効果を検証するための第一段階として、脳脊髄液中のオレキシンレベルを測定し、せん妄患者ではオレキシン分泌の日内変動が消失している可能性を示唆する結果を得た。既存の簡便な睡眠モニターを利用し、重症患者における簡便な睡眠モニタリングが可能か検討し、その特性・限界を明らかにした。既存のオレキシン拮抗薬のせん妄予防可能性を示した観察研究に方法論的な問題点を指摘し、その予防効果がない可能性を示した。オレキシン拮抗薬を含めたICUにおける睡眠促進・せん妄予防プロトコルの有用性を検証する多施設前向き介入前後比較研究を行なったが、有意な結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症患者におけるオレキシン拮抗薬のせん妄予防効果が、観察研究や一部のランダム化比較試験で示されているが、その生理学的論拠や研究方法論には検討の余地が大きい。本研究は、生理学的に拮抗薬使用の論拠となる、“重症患者におけるオレキシンの動態”に迫る初の研究であり、今後も研究を継続する意義が大きい。また研究方法論として、重症患者の睡眠に対する有用・簡便なモニタリング法が確立されていない現状から、各種のモニタリングを検討し、その限界を示した。また、既存の観察研究の重大な問題点を指摘した。総じて、重症患者におけるせん妄の減少という重大な課題を解決する道程の中で、一定の足跡を残したと考える。

研究成果の概要（英文）：As a first step to investigate preventive effects of orexin antagonists for delirium in critically ill patients, we measured the orexin levels in the cerebrospinal fluid and obtained results suggesting the possibility of a disappearance of diurnal variation in orexin secretion in delirious patients. We utilized existing simple sleep monitors to investigate the feasibility of simple sleep monitoring in critically ill patients and showed its characteristics and limitations. We found methodological problems in observational studies regarding potential preventive effects on delirium with orexin antagonists, and suggested the possibility of no preventive effect. We conducted a multicenter prospective pre-post intervention study to verify the usefulness of a sleep promotion and delirium prevention protocol in the ICU including orexin antagonists, but no significant results were obtained.

研究分野：集中治療

キーワード：せん妄 睡眠 重症患者 集中治療 オレキシン スボレキサント

1. 研究開始当初の背景

(1) 集中治療室 (ICU) に入室が必要になる重症患者では、正常な睡眠構築が障害され、睡眠時間の分断化、日内変動リズムの喪失、深睡眠の抑制などが起こる [1]。このような睡眠障害は ICU におけるせん妄の発症と関連し、せん妄発症患者の長期予後は悪い [2]。しかし、重症患者における睡眠障害やせん妄に対する効果的な薬物治療は確立されていない [2]。

(2) オレキシンは、覚醒の維持に欠かすことのできない神経伝達物質である。2014 年に、その拮抗薬であるスボレキサントが睡眠導入薬として臨床導入され、せん妄増悪効果を持つベンゾジアゼピンの代用薬として脚光を浴び、重症患者を対象に臨床研究が行われるようになった [3]。いくつかの研究では、睡眠促進、せん妄予防効果を示唆する結果が得られたが、それらは観察研究や小規模比較対照介入研究であり、方法論的に問題点が指摘された [4]。また、重症患者におけるオレキシン動態が不明であり、重症患者にスボレキサントを使用する理論的な背景も脆弱であった。

2. 研究の目的

(1) 重症患者においてスボレキサントを使用する妥当性があるのか、その理論的な背景を探るために、本研究で、オレキシンの産生動態を検討する。なお、オレキシンは、血液では微量しか検出されないため、脳脊髄液 (CSF) 中のオレキシン濃度を測定する必要がある。

(2) 重症患者における正確、かつ簡便な睡眠評価法が確立されておらず、既存の研究では妥当性、正確性に劣る質問紙法や観察法が使われていた。本研究で、ICU における正確、かつ簡便な睡眠モニタリング法を探索する。

(3) スボレキサントのせん妄予防効果を示した既存の臨床研究の方法論的な瑕疵を明らかにし、より質の高い方法で再検証を行う。

(4) せん妄に対する薬物治療が確立されていない現状を克服する一つ的手段として、薬物治療に、各種の非薬物学的せん妄予防法を組み合わせることでプロトコルを作成し、その有用性を検証する介入試験を行う。

3. 研究の方法

(1) 下行大動脈・胸腹部大動脈手術における脊髄虚血性合併症である両下肢麻痺予防を目的として、術後 ICU で数日間、持続 CSF ドレナージが行われる。この患者を対象として、CSF におけるオレキシンレベルを経時的に測定し、その日内変動を調査した。合わせて、オレキシン動態とせん妄との関連を探索した。

(2) ICU における正確かつ簡便な睡眠モニタリング法を開発するため、定型的質問紙法および標準的睡眠評価法であるポリソムノグラフィー (Polysomnography : PSG) を対照として、i) 非侵襲的な睡眠モニタリング機能付きマット (眠り SCANTM; パラマウントベッド社)、ii) 簡易脳波モニター (SedLineTM; マシモジャパン社)、iii) 簡易脳波モニター (Sleep Profiler 2TM; Advanced Brain Monitoring) の信頼度と正確度を評価した。

(3) スボレキサントが ICU 患者のせん妄予防と関連があるとする既存の後ろ向き観察研究には、観察開始タイミングが介入曝露の割り当て開始タイミングに先行するバイアス (= immortal time bias) が考慮されていない可能性が指摘された。すなわち、ICU 入室早期にせん妄を発症した患者はスボレキサントが投与されずにせん妄発症した群に割り当てられ、非予防群のせん妄発症率が過大評価されている可能性があった (せん妄を発症した患者では予防は行われない)。そこで、自施設 ICU の患者を対象として、改めて immortal time bias を考慮に入れた後ろ向き観察研究を行った。

(4) 心臓血管外科術後患者を対象に、スボレキサントによる薬物学的介入に加え、非薬物学的な睡眠促進・せん妄予防介入を加えたプロトコルの有用性を検証する多施設前向き介入前後比較研究を行った。プロトコル介入前群は通常診療、プロトコル介入後群は、夜間睡眠を促進するためのスボレキサント投与に加え、非薬物学的に光・音の制御、看護ケアの集約化、日中の見当識・認知機能の維持するための環境の調整、鎮静の調整、人工呼吸器早期離脱、早期離床をプロトコル化した。主要評価項目としてせん妄発症率、副次評価項目として睡眠質問紙法や PSG による睡眠評価や、人工呼吸期間、ICU 滞在日数、28 日死亡率などを設定した。

4. 研究成果

(1) 研究期間中に組入れ基準を満たしたのは 3 人で、3 人とも CSF オレキシンレベルは変動を示したが、正常人に認められる日中に緩徐に上昇し、夜間に低下する明確なパターンを示したのは、患者 B の ICU 入室 3 日目以降のみであった (図 1)。術後から回復し、覚醒・睡眠サイクルが正常に戻りつつあることを反映している可能性がある。一方、患者 B では、ICU における標準的せん妄診断法である CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) で診断したせん妄陽性のタイミングで、オレキシンレベルの概日リズムが消失し、比較的 low 値を示した (図 2)。今後、組入れ患者を増やして検討する必要がある。

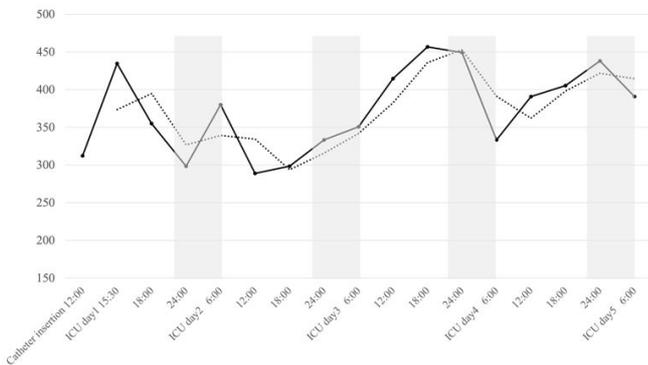


図 1 ICU 入室後の脳脊髄液オレキシン濃度の変化（患者 B）。実線はオレキシン濃度の推移、点線は 2 点間の移動平均、グレイゾーンは夜間を表す。

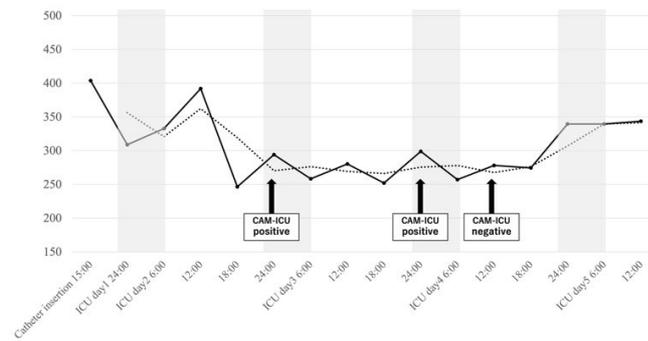


図 2 ICU 入室後の脳脊髄液オレキシン濃度の変化（患者 C）。CAM-ICU positive：せん妄あり、CAM-ICU negative：せん妄なし。CAM-ICU：Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit。

(2) PSG を対象として、眠り SCAN™、SedLine™それぞれ 11 名、10 名の測定を行った。PSG は、既存の報告の通り、浅い睡眠の増大と回復睡眠の抑制、日中の傾眠傾向を示した。眠り SCAN™は睡眠深度によらず、健康人同様の高い感度と低い特異度で睡眠を検出したが、自覚的睡眠評価を反映しなかった [5]。一方 SedLine™が示す Patient State Index (PSI：鎮静深度スケール)は睡眠深度に従って分布しており (図 3)、PSG とともに自覚的睡眠評価と相関を認めた。主観的に満足感の得られる睡眠には、N2 (中等度) 以上の深い睡眠が一定時間必要であることが示唆され、PSI を用いてその指標となる睡眠深度を推測できる可能性が示された (図 4) [6]。

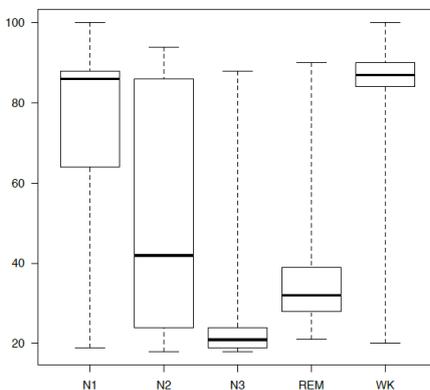


図 3 PSG で評価した各睡眠ステージと PSI の分布。N1：睡眠段階 N1、N2：睡眠段階 N2、N3：睡眠段階 N3、REM=急速眼球運動、WK：覚醒、横軸：PSG の睡眠段階、縦軸=PSI (100 は完全覚醒、0 は平坦脳波を表す)。箱は中央値 (内側の太線) を含む 25%~75% の四分位範囲、ひげは最大値と最小値を表す。

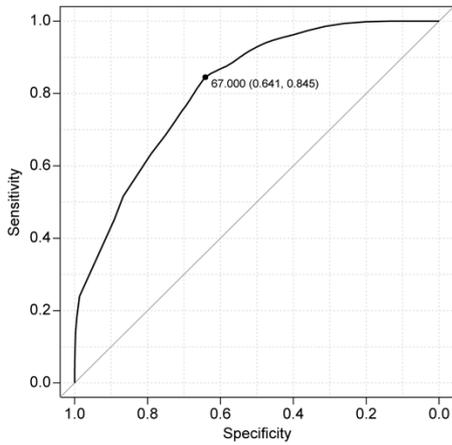


図4 PSGで検出したN2(中等度)以上の深い睡眠に対するPSIのROC。ROC: Receiver Operating Characteristic、PSI: Patient state index、Specificity: 特異度、Sensitivity: 感度。N1とN2を区別するPSIのカットオフ値は67.0(特異度0.641、感度0.845)、曲線下面積は0.818。

Sleep Profiler 2 Advanced Brain Monitoring, ™に関して、4名のICU患者に使用し、簡便にモニタリングできることを確認した。せん妄や昏睡と関連がある重症患者特有の脳波異常の一つである非典型的睡眠脳波を検出できる可能性が示された。

総じて、3つのモダリティーとも重症患者に簡便に使用できることが確認された。前二者は、感度は比較的良好だが特異度は低く、ICUにおける精度の高い睡眠モニタリング法としての限界が示された。

(3) 2017年から2021年に自施設ICUに72時間以上滞在した患者2,054名を対象として解析した。immortal time biasを考慮に入れずに解析を行うと、スボレキサント投与はせん妄発症低下と関連していた(ハザード比0.23, 95%信頼区間0.18 - 0.30; $p < 0.01$) (図5)。

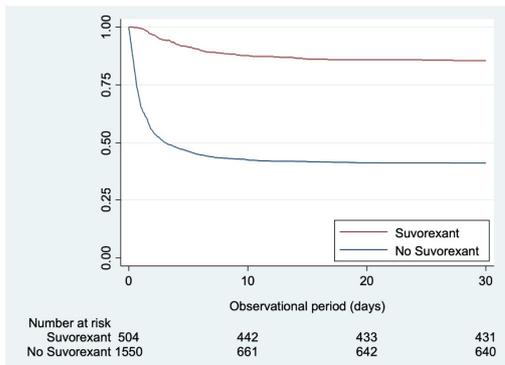


図5 immortal time biasを考慮に入れない解析による Kaplan-Meier 曲線。横軸: 観察期間、縦軸: せん妄非発症確率。

しかし、観察開始からスボレキサント投与までの immortal time にせん妄を発症した患者799人の患者を除外して解析すると、スボレキサント投与とせん妄発症低下との関連は消失した(ハザード比1.31, 95%信頼区間0.79 - 2.19; $p = 0.30$) (図6)。

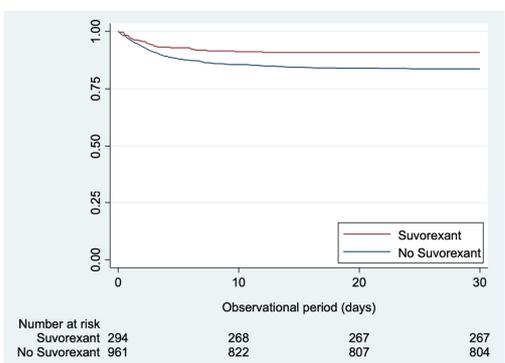


図6 immortal time biasを考慮に入れた解析による Kaplan-Meier 曲線。横軸: 観察期間、縦軸: せん妄非発症確率。

過去の研究で示されたスボレキサント投与とせん妄発症低下の関連性は、過大評価である可能性が明らかになった [7]。

(4) 2017年からの5施設において、介入前、介入後それぞれ計60名を対象に、スボレキサントを含むせん妄予防プロトコルの効果を比較したが、せん妄発症率、せん妄持続日数、睡眠パラメーターに差はなかった。施設によって、介入前の通常診療で、すでにプロトコルに近い非薬物学的介入が行われていたり、介入後のプロトコル遵守のばらつきなどの影響があると考えられた。

<引用文献>

1. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013;17:R46.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873.
3. Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, Uchida K, Ohta S, Mishima S, Inoue T, Inoue Y, Oda J. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute Med Surg*. 2018 Aug 19;5(4):362-368.
4. Masuyama T, Sanui M, Yoshida N, Iizuka Y, Ogi K, Yagihashi S, Nagatomo K, Sasabuchi Y, Lefor AK. Suvorexant is associated with a low incidence of delirium in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Psychogeriatrics*. 2018 May;18(3):209-215.
5. Nagatomo K, Masuyama T, Iizuka Y, Makino J, Shiotsuka J, Sanui M. Validity of an under-mattress sensor for objective sleep measurement in critically ill patients: a prospective observational study. *J Intensive Care*. 2020 Feb 11;8:16.
6. Nagatomo K, Sanui M, Masuyama T, Iizuka Y, Shiotsuka J. A preliminary study on the utility of Root TM; with SedLine TM; for sleep evaluation in critically ill patients: Comparison with polysomnography and the Richards-Campbell Sleep Questionnaire. *J Intensive Crit Care*. 2023;9:129
7. Shiotsuka J, Uchino S, Sasabuchi Y, Masuyama T, Lefor AK, Sanui M. Reducing the effect of immortal time bias affects the analysis of prevention of delirium by suvorexant in critically ill patients: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12):e0277916.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nagatomo K, Sanui M, Masuyama T, Iizuka Y, Shiotsuka J.	4. 巻 9
2. 論文標題 A preliminary study on the utility of Root TM; with SedLine TM; for sleep evaluation in critically ill patients: Comparison with polysomnography and the Richards-Campbell Sleep Questionnaire.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Intensive Crit Care	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35248/2471-8505.23.9.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiotsuka J, Uchino S, Sasabuchi Y, Masuyama T, Lefor AK, Sanui M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Reducing the effect of immortal time bias affects the analysis of prevention of delirium by suvorexant in critically ill patients: A retrospective cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0277916
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0277916	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nagatomo K, Masuyama T, Iizuka Y, Makino J, Shiotsuka J, Sanui M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Validity of an under-mattress sensor for objective sleep measurement in critically ill patients: a prospective observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Intensive Care	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40560-020-0433-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masuyama T, Sanui M, Yoshida N, Iizuka Y, Ogi K, Yagihashi S, Nagatomo K, Sasabuchi Y, Lefor AK.	4. 巻 18
2. 論文標題 Suvorexant is associated with a low incidence of delirium in critically ill patients: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 209-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.12314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 長友 香苗、讃井 将満	4. 巻 41
2. 論文標題 重症患者の不眠とせん妄治療戦略の現況	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 309-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 塩塚潤二、讃井将満	4. 巻 14
2. 論文標題 術後せん妄の評価と対応	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 呼吸器ケア	6. 最初と最後の頁 542-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 増山智之、西山聖也、讃井将満
2. 発表標題 ICU入室中の重症患者における簡易睡眠脳波計による睡眠評価
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sanui M
2. 発表標題 The patient with delirium at the ER: Do's and don'ts
3. 学会等名 EuroAsia (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sanui M
2. 発表標題 Sleep deprivation, social media, burn out
3. 学会等名 EuroAsia (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 讃井 將満
2. 発表標題 適切な鎮痛・鎮静
3. 学会等名 日本急性血液浄化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 讃井將満
2. 発表標題 重症患者の睡眠：良い介入のための基礎知識
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 讃井將満
2. 発表標題 なぜICUにおける睡眠の改善は難しいのか
3. 学会等名 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増山 智之、長友 香苗、吉田 直人、加藤 剛、岩崎 夢大、関根 彰子、築瀬 史貴、川岸 利臣、八木橋 智子、讃井 将満
2. 発表標題 重症患者におけるポータブル脳波計SedLineを用いた睡眠モニタリングの有用性
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 直人、長友 香苗、増山 智之、牧野 淳、八木橋 智子、讃井 将満
2. 発表標題 ICU患者に対する看護師による睡眠評価の妥当性の検討
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------