

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17099

研究課題名（和文）せん妄に対する薬物・非薬物療法の有用性および発症予防の検討：ネットワークメタ解析

研究課題名（英文）Efficacy, safety, and preventive effects of pharmacotherapy and non-pharmacotherapy on delirium: A systematic review and network meta-analysis

研究代表者

佐久間 健二（Sakuma, Kenji）

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：70838317

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：せん妄に対する薬物療法の有用性を検討したネットワークメタ解析（NMA）が科研費の取得直後に発表されたため（Wu 2019）、研究計画を「不眠を伴う大腿骨近位部骨折手術患者に対するレンボレキサント（LEM）の術後せん妄発症予防：ラメルテオン（RAM）を比較薬とした二重盲検無作為化比較試験（非劣性試験）」に変更した。LEMの国内発売直後（令和2年度）に本研究のリクルートを開始し、研究期間内に61例の患者をエントリーすることができた。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の蔓延により一時研究が中断したため、本研究の目標症例数に達していない。引き続き、目標達成に向けて本研究を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後せん妄は11%と高い発症率を有し（Inouye 2014）、術後回復の遅れを来すため、その発症予防は重要である。近年、不眠症はせん妄発症のリスク因子であるため（Kandrar 2013）、術後せん妄の発症予防薬として不眠症治療薬が注目されている。実際に、最新のNMA（Wu 2019）では、不眠症治療薬であるRAMのせん妄発症予防効果が報告されている。令和2年、新しい不眠症治療薬であるLEMの使用が承認された。しかしながら、LEMの術後せん妄の発症予防効果を検討した研究はない。そこで、本研究は世界で初めて、LEMをRAMと対照比較することにより、LEMの術後せん妄発症予防効果を検証する。

研究成果の概要（英文）：A network meta-analysis (NMA) that examine the efficacy and safety of pharmacotherapy for delirium was published (Wu 2019) just before we had started our study. Therefore, we changed the study protocol from NMA to "Preventive effects of lemborexant on postoperative delirium in patients with proximal femur fracture surgery and insomnia in the perioperative period: a double-blind, randomized, non-inferiority trial of lemborexant versus ramelteon". We included 61 individuals in our study. Because the COVID-19 pandemic delayed our study, our study is still ongoing.

研究分野：精神科

キーワード：術後せん妄 ラメルテオン レンボレキサント 発症予防 非劣性試験 無作為化割付試験

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

せん妄は、急性一過性に経過し、軽度から中等度の意識レベルの低下を背景にして、様々な認知機能障害や精神症状を伴う症候群である。特に術後せん妄が発症すると、安全な医療が困難となり、その結果、術後回復の遅れを来す。せん妄は術後において、少なくとも11%と高い発症率を有し (Inouye 2014)、せん妄を発症すると死亡率が上昇するとの報告もあり (Avelino-Silva 2017)、術後せん妄の発症予防の重要性が注目されている。本邦では、術後せん妄の発症予防に対して保険適応の治療薬はない。せん妄発症後の治療としては、抗精神病薬であるチアプリドが脳梗塞後遺症に伴うせん妄に保険適応があるが、他の薬剤は保険適応外である。2011年9月に厚生労働省からクエチアピン・ハロペリドール・ペロスピロン・リスペリドンが、「器質性疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対し適応外使用を認めるという通知が出されている。一方で、術後せん妄の発症予防に関する言及はなく、未だに術後せん妄の発症予防に関する明確な指針は無いため、臨床医は手探りで診療を行っているのが実情である。実際、Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) A 受容体作動薬などの、意識障害を来しうる薬剤が、術後患者に多数使用されており、医源性せん妄が多いことが問題となっている。このような状況は患者と家族を苦しめるだけでなく、医療経済を大きく圧迫するため、術後せん妄に対する発症予防方法の開発は、世界中どの地域においても精神科領域における喫緊の課題である。不眠症はせん妄発症のリスク因子であるため (Kamdar 2013)、不眠症を改善することにより術後せん妄の発症を予防できることが、近年注目されている。実際に、せん妄の発症予防に関する最新のネットワークメタ解析 (Wu 2019) では、不眠症の治療薬であるラメルテオンとスボレキサントがリスク・ベネフィットバランスに優れていると報告されている。その中でもラメルテオンは試験数が多いこともあり、特に評価されている。令和2年1月、スボレキサントに次いで、本邦で2番目となる、新しいオレキシン受容体拮抗薬であるレンボレキサントの使用が承認された。レンボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシン A 及び B のオレキシン受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発する。プラセボ比較の第三相企業治験では、主観的に評価した睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間に関して、プラセボと比較して、統計学的な有意差を持って勝っており、重篤な副作用の報告もなく、その不眠症への有効性が報告されている。

2. 研究の目的

上記のように、レンボレキサントは術後せん妄の発症予防に有用である可能性が高い。しかしながら、レンボレキサントのせん妄発症予防に関する研究は未だ世界中で一つもない。また、ラメルテオンとスボレキサントに関する先行研究 (Hatta 2014, Hatta 2017) は不眠を有する患者を対象としていないので、それらの患者に対するこれらの睡眠薬の使用は保険適応外使用となる。そこで、本研究では、不眠を訴え、かつ、せん妄の発症リスクを有する患者を対象として、レンボレキサント (介入群) とラメルテオン (対照群) の術後せん妄に対する発症予防効果を比較することにより、実臨床におけるレンボレキサントの術後せん妄発症予防効果を検証する。

3. 研究の方法

大腿骨近位部骨折にて藤田医科大学病院救急科に入院した患者の中で、同意取得時に不眠症を伴う患者が対象。研究開始前に該当患者に本研究の同意取得を行う。無作為割り付けは REDCap を用いた中央登録方式を採用し、本研究の関係者には割付表を隠す。該当患者に対して、レンボレキサント 5mg もしくはラメルテオン 8mg を 1日1回、眠前に経口投与する。入院前に GABAA 受容体作動薬やスボレキサントを服用していた患者は、これらを全て中止する。なお、せん妄を発症した時点で、介入薬の投与を中止する。不眠の症状 (入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒など) と日中の症状 (疲労または倦怠感、日中の眠気、注意力・集中力・記憶力の低下など) が少なくとも週に3日以上認められた場合に不眠症と診断する (ICD11/DSM-5/ICSD-3)。主要評価項目は術後せん妄の発生率 (研究開始時点から最終観察時点までの術後せん妄の発生率) であり、副次評価項目はせん妄の重症度 (研究開始時点から最終観察時点までの Delirium Rating Scale-Revised-98 の変化量の平均値)、入院日数、睡眠の評価 (研究開始時点から最終観察時点までの、入眠までの時間および睡眠開始時間、中途覚醒の回数、早朝覚醒の有無、総睡眠時間の変化量の平均値を、看護記録を基に測定)、全ての有害事象の発生率、個々の有害事象の発生率、重篤な有害事象の発生率、死亡率、GABAA 受容体作動薬の中止による離脱症状の有無、全ての理由による治療中断率、全ての有害事象による治療中断率である。

4. 研究成果

私たちはレンボレキサントの国内発売直後 (令和2年度) に本研究のリクルートを開始し、研究期間内に61例の患者をエントリーすることができた。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、本研究の対象患者が入院する予定であった病棟が新型コロナウイルス感染症患者専用の病棟になり対象患者数が減少した。さらに、同感染症の蔓延により、通常業務の工

オートが増え、本研究へ費やせる時間が減少した。したがって、本研究は研究期間内に目標症例数に達していない。引き続き、目標達成に向けて本研究を継続する。

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〕

〔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
---------	---------