

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2023

課題番号：19K24230

研究課題名（和文）全身麻酔後の睡眠障害に起因する術後せん妄の軽減に関する研究

研究課題名（英文）Research on prevention of sleep disturbance-induced postoperative delirium after general anesthesia

研究代表者

本田 由（尾崎由）（OZAKI-HONDA, Yu）

長崎大学・病院（歯学系）・助教

研究者番号：00850653

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：全身麻酔の術後合併症の一つである睡眠障害は、自閉症スペクトラム障害（以下、ASD）などの障害者において、術後せん妄の発症や概日リズム障害の増悪などを惹起する危険性が示唆されている。しかしながら、術後の異常興奮やせん妄の発症を予防する有効な方法は確立されておらず、術後のASD患者のQOL恒常のためにも早急に解決される必要があると考えられる。本研究は、睡眠周期調整物質であるラメルテオンを全身麻酔の前投薬としての予防投与することで、術前から睡眠周期を正常化することが全身麻酔後の睡眠障害に起因する異常興奮や術後せん妄の軽減に有効であるかを検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症スペクトラム障害（以下ASD）患者の全身麻酔の術前にラメルテオン製剤を予防投与して、術前から睡眠周期を正常化しておくことで、術後の睡眠障害に起因する異常な興奮やせん妄の発症を軽減することができるか検証を行った。症例が目標薬に達していないため、結果は解析途中である。術後の睡眠障害はASD患者本人のみならず家族などの養育者においてもQOLに關与する非常に重要な問題であるため、今後も研究を続け、ASD患者の術後の異常興奮やせん妄の発症を予防する有効な方法の確立を目指す。

研究成果の概要（英文）：Sleep disturbance, one of the postoperative complications of general anesthesia, has been suggested to be a risk factor for the development of postoperative delirium and exacerbation of circadian rhythm disorders in patients with autistic spectrum disorder (ASD) and other disorders. However, effective methods to prevent the onset of postoperative agitation and delirium have not been established, and it is considered necessary to resolve this issue as soon as possible in order to maintain the quality of life of ASD patients after surgery. This study examined whether preoperative normalization of the sleep cycle by prophylactic administration of ramelteon, a sleep cycle regulator, as a premedication for general anesthesia would be effective in reducing abnormal agitation and postoperative delirium caused by sleep disturbances after general anesthesia.

研究分野：術後睡眠障害

キーワード：術後睡眠障害 自閉症スペクトラム障害 ラメルテオン予防投与 全身麻酔 睡眠障害 睡眠周期

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔中の人工的な意識消失は90分周期のノンレム睡眠とレム睡眠の繰り返しによる生理学的に正常な眠りの周期を著しく障害・抑制する。その結果、周術期においてもレム睡眠の反跳性の増加など概日リズム障害を主体とする睡眠障害を起こす可能性が示唆されている。

60歳以上の高齢者や自閉症スペクトラム障害などの障害者が全身麻酔下で手術を受ける場合、周術期の睡眠障害が上気道閉塞などの呼吸障害を伴って交感神経の過剰な活性化を引き起こす。この自律神経系の変化が睡眠障害をさらに悪化させ、脳内に活性酸素、アミロイドベータの過剰な蓄積を起こして脳神経系への影響を与え認知障害のリスク因子となる。認知・行動に変調を来すと、さらに情緒障害やせん妄、異常興奮などの重篤で術後長期間に渡り持続する合併症状を惹起する危険性が示唆されている。全身麻酔後に起こる睡眠障害の発症リスクには、長時間麻酔や高齢などの因子が関係している事が報告されており、もともとある精神・認知行動機能の変調が、周術期の睡眠障害により急激に悪化する危険性も報告されているため、術後せん妄は認知症患者に限らず高齢者に多く、予防が重要であるが、有効な予防法は確立されていない。

睡眠周期調整物質であるラメルテオンは、不眠症の入眠困難の改善の効果を期待して睡眠障害を有する患者の治療薬として用いられているが、高齢者や障害者の全身麻酔後の睡眠障害の発症予防が二次的に術後せん妄を軽減するかどうかについて検討した研究報告はない。

2. 研究の目的

睡眠周期調整物質であるラメルテオンを全身麻酔の前投薬としての予防投与することで、術前から睡眠周期を正常化することが全身麻酔後の睡眠障害に起因する異常興奮や術後せん妄の軽減に有効であるかを検討することを目的とした。

高齢者および自閉性スペクトラム障害などの障害者では全身麻酔後に睡眠障害に起因する術後のせん妄などの合併症状が起こる危険性が報告されているが、本研究のように「術前から存在する睡眠障害を手術前までに、いかにして正常化しておくか」に焦点を当て、睡眠周期調整物質であるラメルテオンを全身麻酔の前投薬として予防投与することで全身麻酔の術後せん妄を軽減しようとする研究報告はない。

3. 研究の方法

長崎大学病院、諫早総合病院歯科、佐世保市総合医療センター歯科の3施設を受診し全身麻酔下で歯科治療、口腔外科処置を行う12歳以上60歳以下の自閉性スペクトラム障害患者で、不眠症の診断でロゼレム以外の薬剤で内服治療を行っている患者、および過去に睡眠障害と診断された既往は無いが、入院前にアテネ不眠尺度で4点~5点の「不眠症の疑いあり」あるいは6点以上の「不眠症の可能性が高い」患者を対象とすることとした。

研究同意を得た患者に対し、ラメルテオン(ロゼレム®)を持参薬に上乗せして追加投与する実験群に割り付けられた患者は、全身麻酔7日前から術後7日後までロゼレム1回8mgを14日間、就寝前(20:00時)に持参薬の不眠治療薬と一緒に経口投与した。ロゼレムを不眠症治療薬に追加投与しない対象群に割り付けられた患者は、持参薬の不眠症治療薬のみを全身麻酔7日前から術後7日後まで連続して14日間、処方どおり経口投与することとした。各群45例でサンプルサイズを設定し、全体で90例を設定した。

主評価項目は、全身麻酔後3~5日以内に起こるノンレム・レム睡眠障害の発生割合とした。腕時計型の睡眠周期評価計(Xiaomi Mi Smart Band4®活動量計)およびマット型の睡眠周期評価計(タニタ社製、スリープスキャン®)を用いて術前7日前から、術後の第7病日までの計14日間に自宅および病棟のベッドサイドで睡眠周期を連続的に評価した。機器により胎動と呼吸を総合的に判断して、周術期の睡眠の各相(睡眠周期、浅い睡眠、深い睡眠の出現率、および入眠時間、総睡眠時間)を測定した。

副次的評価項目は、概日リズム睡眠障害の発生割合(目向けや強い倦怠感を伴う睡眠相後退症候群などの発生割合)とした。

4. 研究成果

本研究課題は、特定臨床研究として長崎大学臨床研究審査委員会の承認および研究機関の長の許可を得た。特定臨床研究として申請するにあたり、交付申請書に記載した研究実施計画を以下のように改変する必要があった。具体的には、本研究課題における対象患者は、研究開始当初は全身麻酔下で手術を予定している60歳以上の高齢者および12歳以上の障害者の患者のうち、入院前に既に不眠の診断を受けて不眠症治療薬の内服を行っている患者を対象としており具体的に決定していなかった。そのため、長崎大学病院にてせん妄評価リエゾンチームを担当する精

神科医師と協議を行った結果、高齢者に関しては全身麻酔下で泌尿器科手術、産婦人科手術、消化器外科手術などの侵襲の大きな手術を行う 60 歳以上 85 歳以下の患者を対象とし、障害者に関しては全身麻酔下で歯科治療、口腔外科処置を行う 12 歳以上の自閉性スペクトラム障害患者を対象とすることとし、患者入院前にアテネ不眠尺度で 4 点の「不眠症の疑いあり」あるいは 6 点以上の「不眠症の可能性が高い」患者を対象とすることとした。さらに、研究対象施設を長崎大学病院に加えて諫早総合病院歯科と佐世保市総合医療センター歯科の 3 施設とした。

また、メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオン製剤(ロゼレム)の投与期間についても、研究開始当初は実験群では手術 3 日前からロゼレムに切り替えて内服する予定としていたが、薬剤部の薬剤師と協議を行い、全身麻酔 7 日前から手術 7 日後まで 14 日間、持参薬の不眠治療薬にロゼレムを追加投与することとなった。

新型コロナウイルス感染症拡大により各実施医療機関における診療制限が続いた影響もあり、各実施医療機関を受診した ASD 患者が当初予定したよりも激減したが、限られた症例の中でもできる限り研究対象患者の確保に務めた。しかしながら、統計処理を行うのに必要な症例数には達せず、ロゼレム®投与群と対照群の 2 群での睡眠障害の発生率の差については明確な知見を得るに至っていない。

睡眠周期の調節が既に変調をきたしている高齢者や障害者の全身麻酔下での手術症例は増加傾向にあるため、術後の睡眠障害を軽減することで 2 次的な精神・認知・行動障害の悪化を防止することが出来れば、高齢者や障害者の社会適応が進み、QOL を維持した、差別の無い平等な社会基盤が確立されと考えられる。

術後の睡眠障害は ASD 患者本人のみならず家族などの養育者においても QOL に関与する非常に重要な問題であるため、今後も研究を続け、ASD 患者の術後の異常興奮やせん妄の発症を予防する有効な方法の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ayuse Terumi, Ozaki-Honda Yu, Kurata Shinji, Mishima Gaku, Kiriishi Kensuke, Magata Nobuaki, Kawasaki Hanako, Yamaguchi-Komeyama Kaori, Tanoue Naomi, Ayuse Takao	4. 巻 99
2. 論文標題 Study on the preventive effect of ramelteon on the onset of sleep disorder after general anesthesia in patients with autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e22826 ~ e22826
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000022826	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 -

〔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
---------	---------