

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17860

研究課題名（和文）急性呼吸不全患者における睡眠呼吸障害を含めた客観的かつ縦断的睡眠評価手法の確立

研究課題名（英文）Establishment of objective and longitudinal sleep evaluation methods, including sleep-disordered breathing, in patients with acute respiratory failure.

研究代表者

南 卓馬（Minami, Takuma）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70866491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：急性呼吸不全で緊急入院となった患者でせん妄を有する患者において、携帯型加速度計を用いて評価した睡眠効率はせん妄を有しない患者よりも増加していたが、これはせん妄に対して投与された睡眠導入剤や鎮静薬の影響と考えられた。緊急入院となった非挿管患者の夜間の過活動型せん妄に対する鎮静において、デクスメトミジンとハロペリドールの無作為比較試験を行っている。持続性心房細動に対して高周波カテーテルアブレーション治療を行った患者において、睡眠時無呼吸と長時間睡眠が心房細動の再発の予測因子であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

携帯型加速度計を用いて評価した急性呼吸不全患者の睡眠指標はせん妄との直接との関連ではなく、せん妄に対する投薬の影響を受ける可能性がある。これは、せん妄に対する薬剤による鎮静が重要な課題であることを示唆すると同時に、携帯型加速度計を用いて評価した睡眠指標は鎮静の程度を評価する指標となり得ることを示した。また、睡眠時無呼吸に加えて、携帯型加速度計による長時間睡眠は心房細動患者において、今後の研究課題となり得る重要な予測因子であることを示した。

研究成果の概要（英文）：In patients who were urgently hospitalized for acute respiratory failure and had delirium, sleep efficiency evaluated by a portable accelerometer was higher than in patients without delirium. This was thought to be due to the effects of sleeping pills or sedatives administered for delirium. A randomized controlled trial comparing dexmedetomidine and haloperidol for sedation in patients with hyperactive delirium at night who were urgently hospitalized is being conducted. It was revealed that sleep apnea and long sleep duration are predictors of atrial fibrillation recurrence in patients who underwent radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation.

研究分野：呼吸器内科、救急医学

キーワード：睡眠指標 睡眠時間 睡眠呼吸障害 せん妄 呼吸不全

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 重症患者における睡眠障害

救急・集中治療領域における重症患者において、睡眠時間の減少、睡眠分断、概日リズム障害、睡眠構築の変化といった睡眠障害が頻繁に認められるが、これらの睡眠指標とせん妄を始めとした合併症との関連が注目されている。睡眠指標の評価のゴールドスタンダードは polysomnography (PSG) であるが、実際にせん妄を呈した重症患者には PSG 上の脳波で測定した睡眠指標の変化が認められる。しかし、PSG は多数の電極の装着を要することや解析の手間や費用から、長時間・複数日に渡る測定は困難なため、経時的な睡眠の変化を捉えることができない。その為、急性期の重症患者において PSG も含めた脳波を測定した睡眠指標を日常診療に取り入れることは難しく、予後や合併症の発症を予測する簡易な睡眠指標の測定方法の開発が求められている。本研究では急性呼吸不全患者における睡眠時間を始めとした睡眠指標の客観的評価を縦断的に行い、それらの程度を調査し、それらがせん妄を始めとする合併症や予後と関連していると仮説を立て、検証を行う。

### 2. 研究の目的

(1) 酸素療法下の急性呼吸不全患者において携帯型加速度計で睡眠時間を始めとした睡眠指標を客観的かつ縦断的に測定する。

(2) (1)で測定した睡眠指標とせん妄などの合併症との関連を検討する。

### 3. 研究の方法

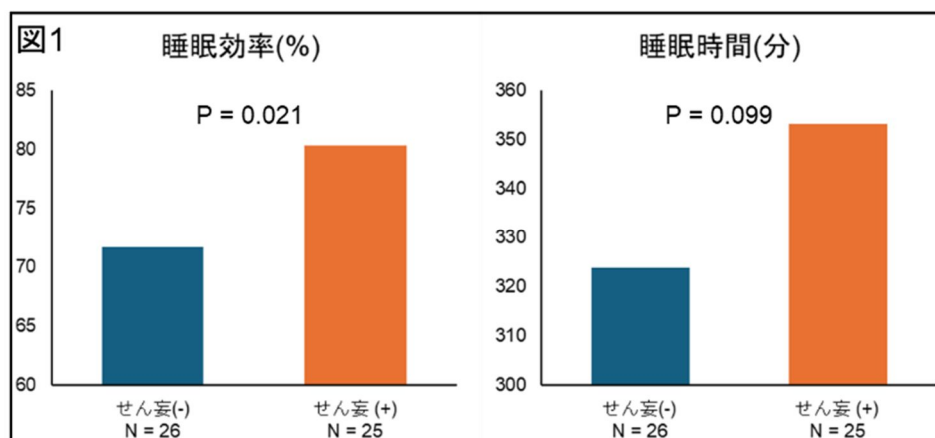
(1) 京都大学医学部附属病院救急外来を受診し、急性呼吸不全と診断され初期診療・救急科の救急集中治療室に緊急入院となった患者に対して、腕時計型の加速度計を装着して入院中に連続して測定を行い、夜間の睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間などの睡眠指標を算出する。

(2) (1)で算出した睡眠指標とせん妄などの合併症との関連を検討する。入院中のせん妄の有無の評価は救急集中治療室滞在中に confusion assessment method for the ICU (CAM-ICU) で行った。

### 4. 研究成果

#### 【結果 1】

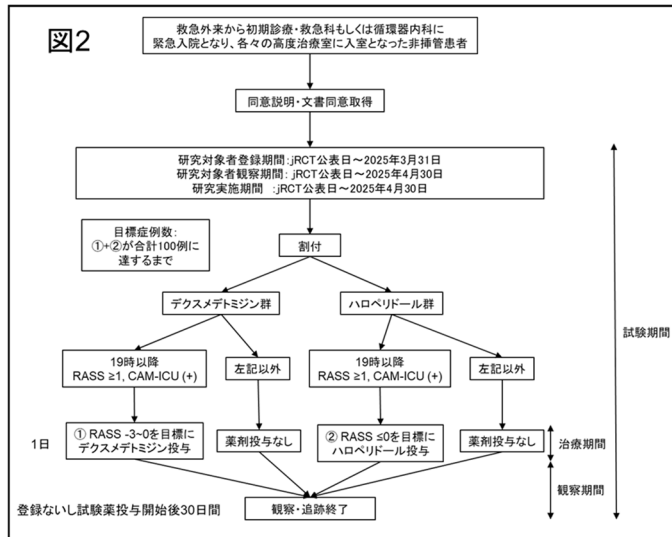
入院中のせん妄の有無が解析可能な合計 51 名の参加者で携帯型加速度計を用いた夜間の睡眠効率と睡眠時間の平均値を比較した。せん妄(-)群と比してせん妄(+)群は有意に睡眠効率が高値で、睡眠時間は長い傾向であった(図 1)。これは当初、せん妄患者で夜間の睡眠効率や睡眠時間が低下しているという予測とは逆説的な結果であったが、せん妄(+)群では睡眠導入剤や持続的な鎮静薬の使用頻度が高かったことが本結果に影響していると考えられた。また、これらの睡眠指標は鎮静の指標となり得ると考えられた。これらの知見より、せん妄を発症した患者の鎮静の重要性に着目し、結果 2 に通ずる前向きは無作為化比較試験を行った。なお、当初の研究計画では携帯型加速度計を用いた睡眠指標だけでなく、睡眠呼吸障害も評価する予定であったが、2020 年度以降は新型コロナウイルス感染症のパンデミックが続いたため、呼吸不全患者へ大掛かりなデバイスの装着が困難となり、睡眠呼吸障害の評価は見送らざるを得なかった。



#### 【結果 2】

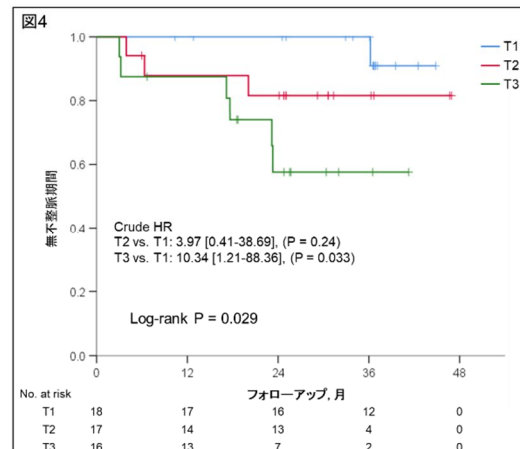
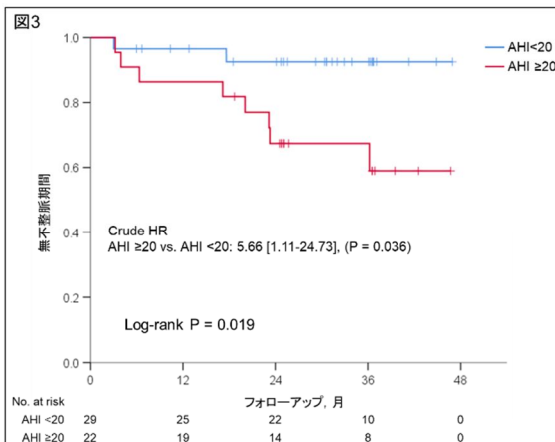
本研究を通して、非挿管重症患者に夜間に発生した過活動型せん妄に対する鎮静が実臨床で重要な課題であることを認識し、2022 年度 5 月より「高度治療室における非挿管患者の夜間の過

活動型せん妄の鎮静におけるハロペリドールとデクスメトミジンの有効性に関する無作為化比較試験(jRCT1051220015)」を開始した。本研究では京都大学医学部附属病院救急外来より緊急で高度治療室に入室する非挿管重症患者を、比較的新しい鎮静薬であるデクスメトミジン群とせん妄の古典的な治療薬であるハロペリドール群に予め同意取得時点で割り付け、夜間に過活動型せん妄を発症した際に割り付けられた薬剤を投与し、鎮静レベル、翌日以降のせん妄の有病、看護師の業務に与える影響を比較している(図2, *BMC anesthesiol* 2023)。本無作為化比較試験は合計100例の試験薬投与を目指しており、2024年3月時点で8割程度の症例集積が終了しており、2024年度中に症例集積を見越している。



### 【結果3】

1ch 脳波付き PSG を用いて評価した睡眠時無呼吸及び携帯型加速度計を用いて評価した自宅における睡眠時間と、持続型心房細動に対して高周波カテーテルアブレーション治療後の心房細動の再発との関連を調査した。本調査では睡眠時無呼吸の重症度である無呼吸低呼吸指数(AHI)が20以上であることが心房細動の再発の予測因子であることを示した(図3)。また、携帯型加速度計による平均の睡眠時間を3分位として(平均睡眠時間が低い方からT1, T2, T3)、長時間睡眠(T3)も、心房細動の再発の予測因子であることを示した(図4)。本結果は英文誌に投稿中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Minami Takuma, Kai Shinichi, Tanaka Tomoharu, Ito Isao, Kato Genta, Nagao Miki, Date Hiroshi, Hirai Toyohiro, Ohtsuru Shigeru, Chin Kazuo	4. 巻 60
2. 論文標題 Non-invasive ventilation using a novel ventilator and non-vented full-face mask for patients with respiratory failure during the COVID-19 pandemic: Report of three cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 607 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2022.03.005	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 Kitajima Naoki, Yamada Hiroyuki, Minami Takuma, Ohtsuru Shigeru	4. 巻 50
2. 論文標題 Optimal Evidence Grading of Simultaneous Use of Hypertonic Saline and Furosemide for Fluid Overload	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e405 ~ e406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000005419	査読の有無 無
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 Minami T, Matsumoto T, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Murase K, Tanizawa K, Takahashi N, Nakatsuka Y, Hamada S, Handa T, Takeyama H, Oga T, Nakamoto I, Wakamura T, Komenami N, Setoh K, Tsutsumi T, Kawaguchi T, Kamatani Y, Takahashi Y, Morita S, Nakayama T, Hirai T, Matsuda F, Chin K, on behalf of the Nagahama Study Group	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of sleep-disordered breathing on glucose metabolism among individuals with a family history of diabetes: the Nagahama study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 129 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5664/jcsm.8796	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 Minami Takuma, Watanabe Hirotoishi, Kato Takao, Ikeda Kaori, Ueno Kentaro, Matsuyama Ai, Maeda Junya, Sakai Yoji, Harada Hisako, Kuriyama Akira, Yamaji Kyohei, Kitajima Naoki, Kamei Jun, Takatani Yudai, Sato Yuki, Yamashita Yugo, Mizota Toshiyuki, Ohtsuru Shigeru	4. 巻 23
2. 論文標題 Dexmedetomidine versus haloperidol for sedation of non-intubated patients with hyperactive delirium during the night in a high dependency unit: study protocol for an open-label, parallel-group, randomized controlled trial (DEX-HD trial)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-023-02158-1	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 南 卓馬、吉澤 尚志、村瀬 公彦、田中 宗和、相澤 卓範、山上 新太郎、小正 晃裕、静田 聡、佐藤 晋、平井 豊博、木村 剛、陳 和夫
2. 発表標題 持続性心房細動に対して高周波カテーテルアブレーションが 施行された患者群における睡眠時無呼吸、術後の心房細動の 再発および客観的睡眠時間の関連
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Minami, T. Yoshizawa, K. Murase, M. Tanaka, T. Aizawa, S. Yamagami, A. Komasa, S. Shizuta, S. Sato, T. Hirai, T. Kimura, K. Chin
2. 発表標題 Associations among sleep apnea, recurrence of atrial fibrillation, and objective sleep duration in patients who underwent radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation
3. 学会等名 ATS 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------