

表 題 重症患者における睡眠とせん妄に関する研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 増山 智之

担当指導教員氏名 讃井 将満 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 総合医学
専攻科 外科系総合医学

2021年1月8日申請の学位論文

目次

緒言.....	2
研究1：重症患者におけるスボレキサントとせん妄発症減少に関する後向き観察研究	
1-1. 目的.....	3
1-2. 方法.....	4
1-3. 結果.....	6
1-4. 考察.....	11
研究2：重症患者における簡易睡眠脳波計による睡眠評価	
2-1. 目的.....	14
2-2. 方法.....	14
2-3. 結果.....	17
2-4. 考察.....	22
まとめ.....	23
謝辞.....	24
引用文献.....	24

緒言

集中治療室（Intensive care unit; ICU）入室中の重症患者は、ICU の環境要因、ケア関連、心理的要因、病態要因といった多因子が原因となり睡眠障害を引き起こす[1, 2]。睡眠障害はせん妄発症との関連が指摘されており[3]、人工呼吸期間の延長[4]、免疫機能の失調[5]、認知機能障害[6]を起こすリスクがある。ICU 患者の睡眠促進のために多要素からなる睡眠プロトコルの使用がガイドラインでは提案されている[7]が、介入の要素として非薬物的介入が主であり、薬物的介入の効果はまだよくわかっていない。また睡眠を促進する薬剤の投与によりせん妄発症が抑制されるかについての研究は少ない。

ベンゾジアゼピン は ICU 入室中の患者を含む急性期患者において睡眠促進の目的に広く使用されているが、ICU 患者においてはせん妄発症の主要なリスク因子であることが近年報告されている[8-10]。ベンゾジアゼピンに変わる睡眠促進薬としてメラトニン作動薬であるラメルテオンは、一般病棟の急性期患者および ICU 患者においてせん妄の予防効果があることが報告されている[11-13]。

スボレキサントは覚醒を維持する神経伝達物質であるオレキシンの受容体拮抗薬で睡眠促進薬として用いられている[14-15]。スボレキサントのせん妄予防効果は急性期患者において限定的に示されている[16, 17]が、ICU 入室中の重症患者においてはわかっていない。

睡眠障害を呈するリスクにさらされている ICU 患者に対して、スボレキサントを

用いることで、睡眠が促進され、せん妄発症を予防できる可能性が仮説としてあげられる。

研究 1 では、まず重症患者におけるスボレキサントとせん妄発症との関連を調べる研究を行った。次に、スボレキサント投与により、ICU 患者の睡眠が改善するか、また睡眠の改善がせん妄発症を抑制するかといった因果関係を示すためには質の高い睡眠評価を行う必要がある。しかし、睡眠モニタリングのゴールドスタンダードであるポリソムノグラフィーを ICU 患者に長時間連続的に装着することは、忍容性の観点から現実的ではない。また、ポリソムノグラフィー自体が睡眠障害のリスク因子となりえる。研究 2 では、研究 1 の仮説の因果関係を検討するために必要な、ICU 環境で現実的に利用可能な簡易的で質の高い睡眠モニタリングを見出すことを目的とし、非 ICU 領域の睡眠モニタリングとして普及し、ポリソムノグラフィーを対照として良好な妥当性が示されている簡易睡眠脳波計 (Sleep Profiler 2; Advanced Brain Monitoring, INC.) [18-20] を用いた研究を行った。

研究 1：重症患者におけるスボレキサントとせん妄発症減少に関する後向き観察研究

(主要論文 1)

1-1. 目的

本研究 (研究 1) では、ICU 入室中の重症患者を対象としスボレキサント投与とせん妄発症との関連を明らかにすることを目的とした。

1-2. 方法

2015 年 1 月から 6 月まで、当院 ICU に 72 時間以上入室し、せん妄評価がされた患者を後向きに観察した。せん妄評価は Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) を用い[21, 22]、トレーニングを受けた看護師が行った。スボレキサント（眠前 15mg/日）またはその他の睡眠促進薬は不眠の訴えのある患者、ICU 入室前に睡眠促進薬を内服していた患者、他覚的に睡眠障害を認めていると医師が判断した患者に投与された。その他の睡眠促進薬としては、ラメルテオン、ゾルピデム、リルマザホン、エチゾラム、プロチゾラム、フルニトラゼパム、ジアゼパムが使用された。鎮静薬が必要な場合は、原則として Richmond Agitation-Sedation Scale の-2 から 0 の鎮静深度を目標に投与量が調整された。不穏または活動型せん妄を認める場合は、抗精神病薬（ハロペリドール、クエチアピン、リスペリドン）の使用または鎮静薬の増量が行われた。

データ収集方法

全てのデータは後向きに電子カルテ（COSMOS®; IBM, Tokyo, Japan）と重症患者情報システム（PIMS®; Philips, Tokyo, Japan）より収集された。ICU 入室中に一度でもスボレキサントが投与された患者はスボレキサント群に割り当てた。また ICU 入室中に一度でも CAM-ICU が陽性となった患者はせん妄ありと診断した。ICU 入室中の CAM-ICU 施行回数を収集した。その他の収集項目として、患者の背景情報、既往歴、ICU 入室理由、鎮痛薬、鎮静薬、睡眠促進薬、抗精神病薬の使用の有無、人工呼吸器時間、ICU 滞在日数、ICU 死亡、

入院死亡を収集した。疾病重症度は Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコア [23] を用いた。APACHE II 内の変数である Glasgow Coma Score (GCS) は、手術後などで麻酔薬や鎮静剤が投与されている場合、薬剤の影響がないとした際の値を推測してスコアリングした。

統計手法

連続変数は中央値と四分位範囲 (interquartile range; IQR) で表し、カテゴリー変数は百分率を用いて表した。スポレキサント群と非スポレキサント群間の比較において、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用い、カテゴリー変数は χ^2 検定を用いた。交絡の調整には、説明変数として、年齢、APACHE II スコア、高血圧症、アルコール依存、鎮静薬の使用、人工呼吸器時間を用い [7]、多変量解析を行った。認知症は睡眠障害とせん妄の危険因子である [7] が、本後向きデータでは認知症の評価は行っていなかったため、説明変数に加えることができなかった。P 値が 0.05 未満を統計的に有意とみなした。統計解析には EZR (R software ver. 3.2.1, Vienna, Austria) を使用した [24]。

1-3. 結果

観察期間中に 459 名の ICU 入室があり、118 名が研究対象となった (Fig. 1)。そのうち、33 名がスボレキサント投与群、85 名が非スボレキサント投与群となった。

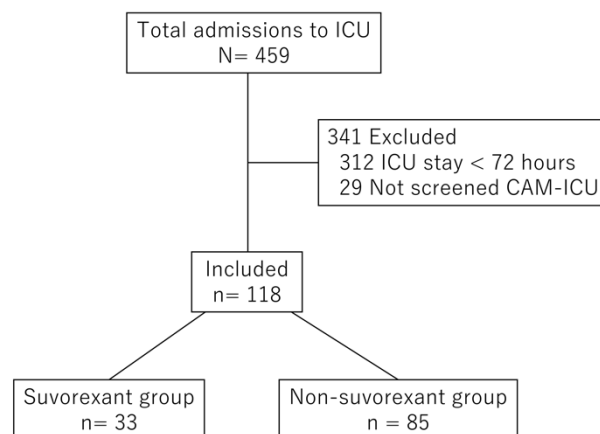


Figure 1. Study Flow

全対象患者の男女比は 86:32、年齢の中央値は 72 歳であった。スボレキサント群の方が心臓血管外科術後患者が少なく (54.5% vs 75.3%; $P = 0.044$)、内科疾患の患者割合が多かった (39.4% vs 16.5%; $P = 0.013$) (Table 1)。

Table 1. Baseline characteristics of all patients

Characteristics	All Patients (n=118)	Suvorexant Group (n=33)	Non-Suvorexant Group (n=85)	<i>P</i> -value
Age, median (IQR), year	72 (61, 77)	71 (61, 77)	72 (62, 78)	0.457
Male, n (%)	86 (72.9%)	27 (81.8%)	59 (69.4%)	0.246
ICU admission reason, n (%)				
Post cardiovascular surgery	82 (69.5%)	18 (54.5%)	64 (75.3%)	0.044
Post other surgery	9 (7.6%)	3 (9.1%)	6 (7.1%)	0.709
Medical	27 (22.9%)	13 (39.4%)	14 (16.5%)	0.013
Emergency operation	44 (37.3%)	11 (33.3%)	33 (38.8%)	0.674
Medical history, n (%)				
Hypertension	70 (59.3%)	21 (63.6%)	49 (57.6%)	0.677
Diabetes mellitus	22 (18.6%)	7 (21.9%)	15 (17.4%)	0.793
Chronic kidney disease [†]	46 (39.0%)	16 (48.5%)	30 (35.3%)	0.211
Hemodialysis	12 (10.2%)	3 (9.09%)	9 (10.6%)	1
Dementia	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.2%)	1
Stroke	6 (5.1%)	1 (3.0%)	5 (5.9%)	1
COPD	11 (9.3%)	3 (9.1%)	8 (9.4%)	1
Dyslipidemia	26 (22.0%)	4 (12.1%)	22 (25.9%)	0.139
Ischemic heart disease	20 (16.9%)	2 (6.1%)	18 (21.2%)	0.058
Alcoholism [‡]	16 (13.6%)	7 (21.2%)	9 (10.6%)	0.143
Liver cirrhosis [§]	2 (1.7%)	1 (3.0%)	1 (1.2%)	0.483

COPD Chronic obstructive pulmonary disease, IQR interquartile range

[†] eGFR < 60 mL/min/1.73m², [‡] three units or more daily, [§] Child-Pugh class B or C

全対象患者の APACHEII の中央値は 18 で両群で差は認めなかった。スボレキサント群において、ICU 入室中の人工呼吸日数は長く (5.8 vs 1.8 日; $P = 0.006$)、プロポフォール、デクスメトミジン、ミダゾラムの使用が多かった (それぞれ、66.7 vs 31.8%, $P < 0.001$; 63.6 vs 35.3%, $P = 0.007$; 15.2 vs 3.5%; $P = 0.038$)。スボレキサント以外の睡眠促進薬の使用はスボレキサント群の方が多かった (30.3 vs 8.2%; $P < 0.006$)。ICU 入室中の

Richmond Agitation-Sedation Scale の中央値は、スボレキサント群で-1 (IQR: -1-0)、非スボレキサント群で-1 (IQR: -2-0)であった。ICU 入室中の CAM-ICU 施行回数はスボレキサント群の方が多かった (:中央値 8 vs 5; $P = 0.002$) (Table 2)。ICU 入室からスボレキサント投与までの日数は 3.3 日 (IQR: 2.1-5.7) であった。スボレキサント群において、18 名 (54.5%) が人工呼吸中にスボレキサントが投与されていた。

Table 2. Characteristics of all patients after ICU admission

Characteristics	All patients (n = 118)	Suvorexant Group (n = 33)	Non-Suvorexant Group (n = 85)	<i>P</i> -value
APACHE II score, median (IQR)	18 (14, 22)	17 (14, 22)	18 (14, 22)	0.433
Endotracheal tube on ICU admission, n (%)	109 (92.4%)	31 (93.9%)	78 (91.8%)	1.000
Duration of MV [†] , median (IQR), day	2.8 (0.8, 6.3)	5.8 (0.9, 13.1)	1.8 (0.8, 4.7)	0.006
Analgesics / Sedatives in ICU, n (%)				
Opioids	109 (92.4%)	32 (97.0%)	77 (90.6%)	0.442
Propofol	49 (41.5%)	22 (66.7%)	27 (31.8%)	<0.001
Dexmedetomidine	51 (43.2%)	21 (63.6%)	30 (35.3%)	0.007
Midazolam	8 (6.8%)	5 (15.2%)	3 (3.5%)	0.038
Other sleep inducers in ICU, n (%)	17 (14.4%)	10 (30.3%)	7 (8.2%)	0.006
Antipsychotics in ICU, n (%)	51 (43.2%)	18 (54.5%)	33 (38.8%)	0.149
RASS in ICU, median (IQR)	-1 (-2, 0)	-1 (-1, 0)	-1 (-2, 0)	0.747
Times of CAM-ICU, median (IQR)	6 (3, 9)	8 (5, 13)	5 (3, 8)	0.002

ICU intensive care unit, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, IQR interquartile range, MV mechanical ventilation, RASS Richmond Agitation-Sedation Scale, CAM-ICU Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

[†] the period of ventilator support during ICU stay

ICU 入室中のせん妄発症割合は、スボレキサント群で 43.8%、非スボレキサント群で 58.8% (オッズ比 = 0.52, 95% confidence interval: 0.21-1.26; $P = 0.149$) であった。ICU 入室からせん妄発症までの中央値はスボレキサント群で 5.06 日、非スボレキサント群で 3.59 日 ($P < 0.001$) とスボレキサント群で有意に長かった。ICU 滞在日数はスボレキサント群で長かった (中央値, 8.48 vs 4.92 日; $P < 0.001$)。

Table 3. Clinical outcomes of all patients

Outcome	All patients (n = 118)	Suvorexant Group (n = 33)	Non-Suvorexant Group (n = 85)	<i>P</i> -value
Delirium, n (%)	64 (54.2%)	14 (43.8%)	50 (58.8%)	0.149
Median time to delirium onset, (IQR), day	3.81 (1.81, 5.79)	5.06 (3.08, 8.81)	3.59 (1.59, 4.90)	< 0.001
Length of stay in ICU, median (IQR), day	5.9 (4.7, 8.6)	8.5 (5.1, 14.1)	4.9 (4.4, 7.5)	< 0.001
ICU mortality, n (%)	4 (3.4%)	1 (3.0%)	3 (3.5%)	1.000
Hospital mortality, n (%)	9 (7.6%)	4 (12.1%)	5 (5.9%)	0.264

IQR interquartile range, *ICU* intensive care unit

スボレキサント投与前後のせん妄発症について Fig.2 にまとめた。スボレキサント群において、10 名がスボレキサント投与前にせん妄を発症していた。そのうち 6 名 (60%) はスボレキサント投与後にもせん妄発症エピソードがあり、4 名 (40%) はスボレキサント投与後はせん妄発症エピソードがなかった。スボレキサント投与前にせん妄発症エピソードがない患者のうち 4 名 (17.4%) のみがスボレキサント投与後にせん妄発症を認めたが、19 名 (82.6%) はスボレキサント投与後にはせん妄発症がなかった。

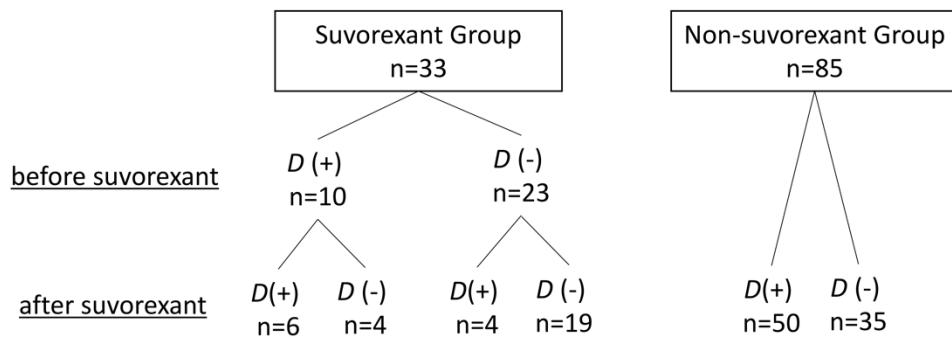


Figure 2. Patient flow diagram showing the transition to delirium before and after suvorexant administration. *D*: delirium

多変量解析の結果、スボレキサントは低いせん妄の発症と関連を認めた（オッズ比 = 0.23, 95% confidence interval: 0.07-0.73; $P = 0.012$) (Table 4)。

Table 4. Multivariable logistic regression analysis for variables associated with delirium

Variable	Odd ratio (95% CI)	<i>P</i> -value
Suvorexant	0.23 (0.07- 0.73)	0.012
APACHE II score	1.11 (1.03 - 1.20)	0.006
Propofol [†]	0.87 (0.31 - 2.42)	0.790
Dexmedetomidine [†]	3.58 (1.32 - 9.69)	0.012
Midazolam [†]	3.93 (0.35 - 44.20)	0.267
Hypertension	0.73 (0.29 - 1.80)	0.487
Alcoholism	1.41 (0.36 - 5.51)	0.619
Age	1.02 (0.99- 1.06)	0.238
Duration of mechanical ventilation [‡]	1.06 (0.98 - 1.14)	0.155

CI confidence interval, *APACHE II* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, *ICU* intensive care unit

[†] the use of sedatives during ICU stay

[‡] the period of ventilator support during ICU stay

1-4. 考察

本後向き観察研究では、ICU 入室中の重症患者において、スボレキサント投与がせん妄発症リスクの減少と関連あることが示された。

スボレキサントがせん妄発症を抑制することを示唆する理論的背景はいくつかある。第一に、夜間の睡眠障害は ICU においてせん妄発症のリスク因子であることが報告されている[25, 26]。集中治療領域におけるガイドラインでも、せん妄発症予防のために睡眠の改善または促進をすることを推奨している[7]。大多数の睡眠薬はベンゾジアゼピンであるが、ベンゾジアゼピンはせん妄のリスク因子である[8-10]。したがって、 γ -アミノ酪酸 (GABA) を介さない夜間の睡眠促進薬はせん妄予防に効果的かもしれない。スボレキサントはオレキシン受容体 1 と 2 に対する選択的デュアルオレキシン受容体拮抗薬である。覚醒維持に関与する神経伝達物質であるオレキシン A と B の受容体への結合を阻害することで、睡眠の促進と維持を行う作用がある。この作用機序によって、睡眠促進とせん妄予防効果があるかもしれない。第二に、睡眠障害の程度は脳脊髄液中のオレキシン濃度と相関があり、認知症の重症度とも相関があることが認知症患者を対象とした研究で示されている[27]。睡眠障害も認知症もせん妄のリスク因子であり[28-30]、脳脊髄液中のオレキシン濃度はせん妄発症と関連があるかもしれない。これらのことから、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントの投与はせん妄発症を抑制する効果があるかもしれない。

GABA を介さない睡眠促進薬であるメラトニンとメラトニン作動薬の投与はせん妄

予防効果があることが報告されている。メラトニン作動薬であるラメルテオンは、一般病棟の急性期患者および ICU 患者においてせん妄予防効果があることがランダム化比較試験で報告されている[11, 13]。また、メラトニンとラメルテオンは、術後せん妄に予防効果があることがシステマティックレビューとメタアナリシスで報告されている[31]。スボレキサントは挿管患者を除外した急性期病棟または ICU に入室した患者を対象としてせん妄予防効果を認めたことがランダム化比較試験で示された[17]。今回我々の研究は、対象を ICU に限定し、ほとんどの患者（92.4%）が入室時挿管患者である。重症度の高い ICU 患者やせん妄発症リスクがより高い挿管患者においても、スボレキサントのせん妄予防効果がある可能性が示された。

本研究の限界としては、第一にスボレキサント投与のタイミングがコントロールされていないので、スボレキサント投与とせん妄発症の関連が明らかでない。したがって、スボレキサントのせん妄への効果が予防的なのか治療的なのか同定できない。しかし、スボレキサントが予防的に投与された患者においては大多数（19/23, 82.6%）でその後にせん妄は発症しなかった（Fig. 2）。鎮静薬とせん妄発症との因果関係もはっきりしない。実際に、多変量解析においてデクスメデトミジンの使用は高いせん妄の発症と関連があった（Table 4）。デクスメデトミジンがせん妄発症の高リスク患者において予防的に使用されたのか、すでにせん妄を発症していた患者に対して治療的に使用されたのかはわからない。第二に、人工呼吸患者において、スボレキサントのせん妄抑制効果は、単に鎮静薬による鎮静効果の結

果かもしれない。スボレキサント群において、人工呼吸時間が長く、鎮静薬とその他の睡眠促進薬の使用が多かった (Table 2)。しかし、2群間で RASS のスコアに違いはなかったの
で深い鎮静のためせん妄を認識できなかったわけではない (Table 2)。第三に、看護師による CAM-ICU の実施回数がコントロールされていない。研究期間において、大多数の患者は
CAM-ICU が施行された (118/147, 80.3%) (Fig. 1) が、CAM-ICU 施行の適応を明確には定めて
おらず、看護師の臨床判断により評価は行われた。CAM-ICU の施行回数は、全患者では中
央値 5.9 日の ICU 滞在中に中央値で 6 回、スボレキサント群では 8.5 日に 8 回、非スボレ
キサント群では 4.9 日に 5 回であった (Table 2, 3)。よって、両群で 1 日 1 回は施行され、
看護師の施行動機がスボレキサントが投与されているか否かといった情報バイアスによる
ものではないことを示唆している。また、当院 ICU において、2013 年から CAM-ICU の評価
は開始されているので、評価の質は一定で満足いくものであると考えられた。したがって、
潜在的なバイアスを除外することはできないが、両群間のせん妄検出に有意な差はないと
考えた。第四に、ICU 入室前の患者の認知機能、精神状態、せん妄の既往は調べられていな
い。第五に、睡眠の質的、量的評価は行われていない。したがって、スボレキサントの睡眠
促進効果については評価できておらず、さらなる研究が必要と考えられた。

ICU 入室中の重症患者において、スボレキサントの投与は低いせん妄の発症と関連
があることが示された。スボレキサントの使用は重症患者のせん妄に予防的効果をもつ可
能性がある。

研究 2：重症患者における簡易睡眠脳波計による睡眠評価

2-1. 目的

研究 2 では、ICU 環境で現実的に利用可能な、より簡易的で質の高い睡眠モニタリングを見出すための探索的研究を行う。ICU 患者の睡眠では睡眠構築が変化し、日内変動リズムが失われ、分断化され、深睡眠 (N3 や REM) が抑制される[4]。さらに約 80%の患者に、通常の睡眠ステージに分類されない非典型的な脳波所見が出現する[32]。非典型的睡眠は ICU 死亡などの悪い予後との関連が示唆されている[33]。本研究では簡易睡眠脳波計を用いて、ICU 患者の睡眠段階の検出および非典型的睡眠脳波の検出を行い、非典型的睡眠脳波の出現とせん妄または昏睡との関連を調べた。

2-2. 方法

2018 年 11 月から 2019 年 4 月まで、当院 ICU に入室し、簡易睡眠脳波計を用いて夜間に睡眠脳波測定をされた患者を後向きに観察した。本研究では Sleep Profiler 2 (Advanced Brain Monitoring, INC.) を使用した。Sleep Profiler 2 は、前頭部 3 チャンネルから脳波 (AF7-AF8, AF7-Fpz, and AF8-Fpz) を測定できるバッテリー駆動の機器である (Fig. 3)。睡眠段階と非典型的睡眠脳波の解析は Sleep Profiler 2 に内蔵されている自動解析ソフト判定と主研究者の脳波データの目視により行った。せん妄と昏睡の評価は Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) および Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) を用い、トレーニングを受けた看護師が 1 日 3 回 (概ね 6

時、14 時、22 時) 行った[21, 22]。脳波以外の全てのデータは後向きに電子カルテ (COSMOS®; IBM, Tokyo, Japan) と重症患者情報システム (ACSYS-Ki®; Philips, Tokyo, Japan) より収集した。RASS と CAM-ICU は脳波測定前、測定中および測定 24 時間後まで収集し、CAM-ICU 陽性をせん妄ありと評価した。その他の収集項目として、患者の背景情報、既往歴、ICU 入室理由、鎮痛薬、鎮静薬、睡眠促進薬、抗精神病薬の使用の有無、人工呼吸器時間、ICU 滞在日数、ICU 死亡、入院死亡を収集した。疾病重症度は Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコア[23]を用いた。APACHE II 内の変数である Glasgow Coma Score (GCS) は、手術後などで麻酔薬や鎮静剤が投与されている場合、薬剤の影響がないとした際の値を推測してスコアリングした。



Fig. 3 本研究で用いた簡易睡眠脳波計 : Sleep Profiler 2

2-3. 結果

観察期間中に4例の症例データを得た (Table 5)。患者背景は、高浸透圧高血糖症候群 (HHS) に非閉塞性腸管虚血 (NOMI) を合併した70歳女性 (Case 1)、肺炎による急性呼吸不全の73歳男性 (Case 2)、急性胆管炎による敗血症性ショックの70歳男性 (Case 3)、尿路感染症による敗血症性ショックの86歳男性 (Case 4) であった。

Table 5. Baseline characteristics of 4 patients

Characteristics	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age, year	70	73	70	86
Sex	Woman	Man	Man	Man
APACHE II	29	22	18	29
ICU admission reason	HHS, shock, NOMI	Pneumonia, ARF	AOSC, septic shock	UTI, septic shock
Mechanical Ventilation	+	+	—	+
Medical history				
Hypertension	+	—	+	+
Diabetes mellitus	+	—	—	—
CKD [†]	—	—	—	+
Hemodialysis	—	—	—	—
Dementia	—	—	—	—
Stroke	—	—	—	+
COPD	—	+	—	—
Interstitial pneumonia	—	+	—	—
Dyslipidemia	+	—	—	+
Ischemic heart disease	+	—	—	+
Alcoholism [‡]	—	—	—	—
Liver cirrhosis [§]	—	—	—	—

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, *CKD* chronic kidney disease, *COPD* Chronic obstructive pulmonary disease, *HHS* hyperosmolar hyperglycemic syndrome, *AOSC* acute obstructive suppurative cholangitis, *UTI* urinary tract infection

NOMI Non-occlusive mesenteric ischemia, *ARF* Acute respiratory failure, *IQR* interquartile range

[†] eGFR < 60 mL/min/1.73m², [‡] three units or more daily, [§] Child-Pugh class B or C

Case 1 では、睡眠脳波の測定時間は 10 時間 57 分であった。全測定期間のうち睡眠段階 N1, N2, N3, REM の割合はそれぞれ、6.3%, 37.1%, 5.5%, 14.2%で、通常の N3 とは異なる非典型的睡眠脳波である間欠的多形性デルタ波活動を 9.1%で認めた (Table 6, Fig. 4, Fig. 5)。測定期間中はフェンタニル 30 μ g/h で鎮痛が行われ、鎮静薬の使用はなし。脳波施行前、施行中、施行後 24 時間にわたって CAM-ICU 陽性が継続した。脳波前と脳波中の RASS は-2 で、脳波後 24 時間は RASS -1~-2 で経過した (Table 7)。

Case 2 では、睡眠脳波の測定時間は 11 時間 59 分であった。重症呼吸不全のためフェンタニル 10 μ g/h の鎮痛とプロポフォール 40mg/h を用いて RASS -4 の深い鎮静管理が行われた。全測定時間のうち睡眠段階 N1, N2, N3, REM の割合はそれぞれ、2.7%, 73.6%, 7.8%, 5.8%で、観察期間中の非典型的睡眠脳波は認めなかった (Table 6, Fig. 4)。脳波施行前と施行中の RASS が-4 なため CAM-ICU の実施は除外であった。鎮静終了後に RASS -2 となった時点での CAM-ICU は陽性であった (Table 7)。

Case 3 では、睡眠脳波の測定時間は 4 時間 9 分であった。全測定期間のうち睡眠段階 N1, N2, N3, REM の割合はそれぞれ、45.4%, 10%, 17.5%, 0%で、観察期間中の非典型的睡眠脳波は認めなかった (Table 6, Fig. 4)。脳波施行前、施行中、施行後 24 時間にわたっての CAM-ICU は陰性のまま経過した。

Case 4 では、睡眠脳波の測定時間は 1 時間 26 分であった。測定中に装置の頭部からの脱落があり、測定途中から睡眠脳波解析が不能となった。全測定期間のうち睡眠段階

N1, N2, N3, REM の割合はそれぞれ、0.6%, 9.3%, 0%, 0%で、非典型的睡眠脳波である持続的な多形性デルタ波活動は81.4%で認めた (Table 6, Fig.4, Fig.6)。観察期間中の鎮痛薬、鎮静薬の使用はなく、RASS は-4 で昏睡状態であった。観察終了後 24 時間も昏睡は継続し、CAM-ICU の実施は除外であった (Table 7)。

Table 6. Sleep stages of 4 patients

Characteristics	Case 1: 70W HHS, shock, NOMI	Case 2: 73M Pneumonia, ARF	Case 3: 70M AOSC, septic shock	Case 4: 86M UTI, septic shock
Examination time	10 h 57m	11h 59m	4h 9m	1h 26m
Sleep stage				
Wake, %	27.8	10.1	27.1	8.7
N1 sleep, %	6.3	2.7	45.4	0.6
N2 sleep, %	37.1	73.6	10.0	9.3
N3 sleep, %	5.5	7.8	17.5	0
REM sleep, %	14.2	5.8	0	0
Atypical sleep, %	9.1	0	0	81.4

REM rapid eye movement

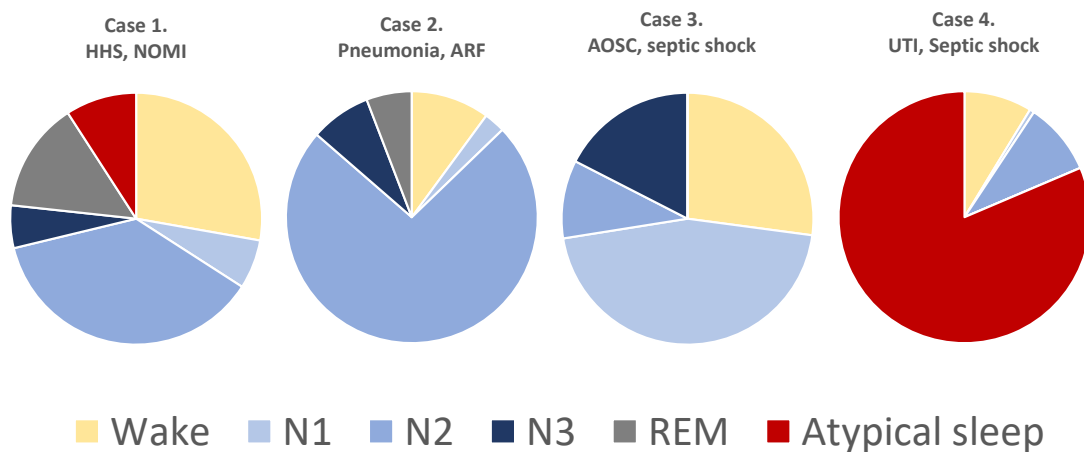


Fig.4 Sleep stage of 4 patient data. This pie chart demonstrates the percentage of time that the patient spent in each sleep stage. REM rapid eye movement

Table 7. Patients clinical characteristics

Characteristics	Case 1: 70W HHS, shock, NOMI	Case 2: 73M Pneumonia, ARF	Case 3: 70M AOSC, septic shock	Case 4: 86M UTI, septic shock
ICU day at EEG test	Day 4	Day 2	Day 7	Day 2
CAM-ICU before EEG	Positive	Exclusion [†]	Negative	Exclusion [†]
RASS before EEG	-2	-4	-1	-4
CAM-ICU during EEG	Positive	Exclusion [†]	Negative	Exclusion [†]
RASS during EEG	-2	-4	-1	-4
CAM-ICU up to 24 h after EEG	Positive	Positive	Negative	Exclusion [†]
RASS up to 24 h after EEG	-1~-2	-2	0	-4
Fentanyl during EEG, μ g/h	30	10	0	0
Propofol during EEG, mg/h	0	40	0	0
Other analgesics or sedatives	0	0	0	0
Sleep inducers before EEG	0	0	0	0
Duration of MV, days	5.9	28.9	0	8.1
ICU mortality	Alive	Alive	Alive	Alive
Hospital mortality	Alive	Alive	Alive	Alive

ICU intensive care unit, *EEG* Electroencephalogram, *CAM-ICU* Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, *RASS* Richmond Agitation-Sedation Scale, *MV* mechanical ventilation, *HHS* hyperosmolar hyperglycemic syndrome, *NOMI* Non-occlusive mesenteric ischemia, *ARF* Acute respiratory failure, *AOSC* acute obstructive suppurative cholangitis, *UTI* urinary tract infection

[†] The CAM-ICU was not performed because of a RASS of -4.

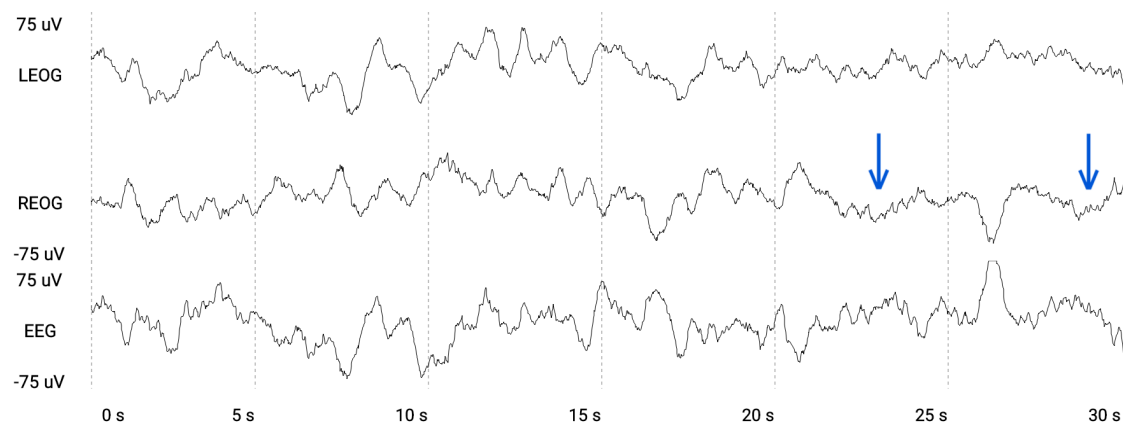


Fig. 5

Atypical sleep of *Case 1*, characterized by the presence of polymorphic delta but with the presence of background beta, alpha, or theta activity (indicated by *arrow*).

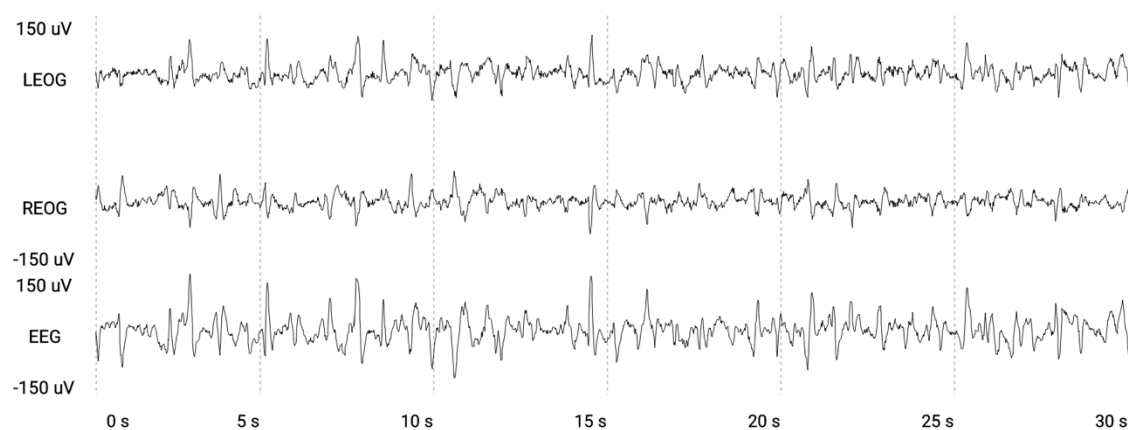


Fig. 6

Atypical sleep of *Case 3*, characterized by a polymorphic delta activity without the presence of background beta, alpha, or theta activity.

結果のまとめ

ICU 患者を対象に簡易睡眠脳波計 (Sleep Profiler 2) を用いた結果、睡眠段階の識別と非典型的睡眠脳波の検出が行われた。非典型的睡眠脳波は、4 例のうち 2 例 (Case 1, Case 4) で観察期間中に検出し、この 2 例では観察期間中および終了後 24 時間に渡り、せん妄または昏睡の状態であった。観察期間中に非典型的睡眠脳波を検出しなかった 2 例の

うち1例（Case 3）は、観察期間中および終了後24時間に渡り、せん妄も昏睡も認めなかった。残りの1例（Case 2）は観察期間中は深鎮静管理のためせん妄評価はできなかったが、鎮静終了し覚めた後にせん妄を認めた。

2-4. 考察

本研究はICU患者における簡易睡眠脳波計の可能性を探る探索的な研究である。Sleep Profiler 2は、ICU患者の睡眠段階を識別し、せん妄や昏睡といった急性脳障害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。

ICU患者を対象とした長時間の睡眠評価を行うためには、装置に関しては本体が小さく、電極の数が少なく、着脱しやすく、外れにくいことが患者、医療者双方に便益性が高い。睡眠段階や異常脳波の判別の自動化も望まれる。その際に、重症患者の睡眠脳波は、American Association of Sleep Medicine (AASM) scoring criteria [34]を用いた通常の睡眠評価では分類されない非典型的な脳波パターンの出現頻度が多い[32]ので、重症患者に最適化されたプログラムを使う必要がある。Sleep Profiler 2は装置としての簡易さ（Fig. 3）のみならず、睡眠段階の自動判別、非典型的睡眠脳波を判別するソフトも内蔵されており、今後のICUでの睡眠モニタリングとして有用な可能性がある。一方で、その妥当性の評価はゴールドスタンダードであるポリソムノグラフィーを用いて行う必要がある。

まとめ

研究 1 では、ICU 入室中の重症患者において、スボレキサントの投与は低いせん妄の発症と関連があることが示され、スボレキサントの使用は重症患者のせん妄に予防的効果をもつ可能性が示された。しかし、スボレキサントの重症患者における睡眠促進の効果は調べられておらず今後の課題である。ICU におけるせん妄発症要因は多因子からなるので [1]、その予防には多要素からなる睡眠プロトコールの使用が必要である [7]。本研究からスボレキサントの予防的投与は睡眠プロトコールの一つの要素になる可能性があると考えられた。しかし、その有効性について、質の高い評価のために ICU 入室中の重症患者を対象とした大規模なランダム化比較試験の実施が必要である。

研究 2 では、研究 1 で示された結果の因果関係を検証する際に必要な ICU 患者で有用かつ利用可能な睡眠モニタリングの探索を行った。これまで我々のチームでは ICU における睡眠評価の方法を研究してきた。マットレスの下に設置したセンサーにより、体動（寝返り、呼吸、心拍など）を測定し、睡眠状態を把握する眠り SCAN (Paramount Bed Co., Ltd., Tokyo, Japan) は限定的ではあるが ICU 患者でも有用な可能性を示した [35]。簡易脳波計である Root® with SedLine® (Masimo, Irvine, CA) は ICU 患者の睡眠評価に限定的ではあるが有用性を示した。研究 2 で用いた Sleep Profiler 2 は、近年のテクノロジーの進化により、睡眠段階の自動判定が内蔵され、さらに ICU 患者の睡眠により最適化され非典型的睡眠の検知もできる可能性が高いことがわかった。また、情報の蓄積により自動判定の

精度はあがっていくことが予測される。今後の本研究テーマの課題としては、Sleep Profiler 2 の妥当性の評価を行うとともに、ICU 入室中の重症患者を対象とし、Sleep Profiler 2 を用いて、睡眠構造の測定および非典型的睡眠とせん妄発症との関連を、スポレキサント投与群と非投与群で比較する研究を行うことである。本領域においては我々のチームで引き続き研究を進めていく必要があると考える。

謝辞

本研究を遂行する機会を賜り、全般にわたりご指導をいただいた指導教員の讃井将満先生に心から感謝申し上げます。また、自治医科大学附属さいたま医療センター集中治療部に勤める全てのスタッフに感謝致します。

引用文献

1. Simini B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571-572
2. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL. The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464-468
3. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, *et al.* Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:604-612
4. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, *et al.* Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984-986
5. Benca RM, Quintas J. Sleep and host defenses: A review. *Sleep* 1997; 20:1027-1037

6. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013; 369(14):1306-16.
7. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C *et al.* 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;46(9):e825-e873.
8. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J *et al.* Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-26.
9. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL *et al.* Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37: 177-183.
10. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M *et al.* Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2130-2137.
11. Hatta K, Kishi Y, Wada K *et al.* Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(4): 397-403.
12. Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H *et al.* Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics* 2012;12:259-262.
13. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, *et al.* Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018;46(7):1099-1105.
14. Bennett T, Bray D, Neville MW *et al.* Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. *Pharmacy and Therapeutics* 2014; 39(4): 264–266.
15. Tsujino N, Sakurai T *et al.* Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev* 2009; 61(2): 162-176.
16. Booka E, Tsubosa Y, Matsumoto T *et al.* Postoperative delirium after pharyngolaryngectomy with esophagectomy: a role for ramelteon and suvorexant. *Esophagus* 2017;14(3):229-234.

17. Hatta K, Kishi Y, Wada K *et al.* Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* doi: 10.4088/JCP.16m11194.
18. Finan PH, Richards JM, Gamaldo CE *et al.* Validation of a Wireless, Self-Application, Ambulatory Electroencephalographic Sleep Monitoring Device in Healthy Volunteers. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1443-1451.
19. Levendowski DJ, Ferini-Strambi L, Gamaldo C *et al.* The Accuracy, Night-to-Night Variability, and Stability of Frontopolar Sleep Electroencephalography Biomarkers. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(6):791-803.
20. Lucey BP, Mcleland JS, Toedebusch CD *et al.* Comparison of a single-channel EEG sleep study to polysomnography. *J Sleep Res.* 2016;25(6):625-635.
21. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR *et al.* Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703-2710.
22. Guenther U, Popp J, Koecher L *et al.* Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010; 25: 144–151.
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829.
24. Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZ’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 452–458.
25. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD *et al.* Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:604-612.
26. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA *et al.* Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med* 2009; 35: 781–795.
27. Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M *et al.* Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2014; 71(12): 1498-1505.

28. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH *et al.* Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1629–1634.
29. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ *et al.* Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
30. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y *et al.* A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today* 2002; 32: 310–314.
31. Han Y, Wu J, Qin Z *et al.* Melatonin and its analogues for the prevention of postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res.* 2020; 68(4): e12644.
32. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK *et al.* Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1958-67.
33. Boyko Y, Toft P, Ørding H *et al.* Atypical sleep in critically ill patients on mechanical ventilation is associated with increased mortality. *Sleep Breath.* 2019;23(1):379-388.
34. Iber, C, Ancoli-Israel, S, Chesson, A *et al.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. First Edition. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
35. Nagatomo K, Masuyama T, Iizuka Y *et al.* Validity of an under-mattress sensor for objective sleep measurement in critically ill patients: a prospective observational study. *J Intensive Care.* 2020;8:16.