

氏 名	増山智之
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 641 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	重症患者における睡眠とせん妄に関する研究
論文審査委員	(委員長) 布 宮 伸 教 授 (委 員) 竹 内 護 教 授 岡 島 美 朗 教 授

論文内容の要旨

1 研究目的

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、せん妄発症が予防できる可能性を仮説としてあげた。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明らかにすることを目的とした。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た。

2 研究方法

研究 1. 2015 年 1 月から 6 月まで、当院 ICU に 72 時間以上入室し、Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) を用いてせん妄評価がされた患者を後向きに観察した。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投与群に割り当てた。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。スボレキサント群と非スボレキサント群のせん妄発症割合を比較した。また交絡因子を用いて多変量解析を行った。研究 2. 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 (Sleep Profiler 2; Advanced Brain Monitoring, INC.) 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。睡眠深度、非典型的睡眠脳波の検出を行い、非典型的睡眠脳波とせん妄または昏睡との関連を調べた。睡眠深度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 CAM-ICU と Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) を用いた。結果については記述的研究としてまとめた。

3 研究成果

研究 1. 118 名が研究対象となり、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。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。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; $P = 0.012$)。本研究では、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た。

研究 2. 4 例の症例データを得た。Sleep Profiler 2 は、ICU 患者の睡眠段階を識別した。4 例のうち 2 例 (Case 1: HHS, shock, NOMI, Case 4: UTI, septic shock) で観察期間中に非典型的睡眠脳波を検出した。この 2 例では観察期間中および終了後 24 時間後に渡り、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: 急性胆管炎, septic shock) 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: 肺炎) は観察期間中は深鎮静管理で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。

4 考察

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。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。また、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、ICU において質が高く簡便な睡眠評価の方法を探索した。Sleep Profiler 2 は、ICU 患者の睡眠段階を自動判定でき、さらに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。今後の ICU における睡眠モニタリングとして有用な可能性が示された。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。

5 結論

ICU 入室中の重症患者において、スボレキサントの使用はせん妄の予防的効果をもつ可能性が示された。

ICU 患者における質が高く簡便な睡眠評価の選択肢として Sleep Profiler 2 は有用である可能性が示された。

ともにさらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

集中治療を要する重症患者に発生する、いわゆる「ICU せん妄」は、多臓器障害の一分症としての中枢神経系臓器障害の表現形であり、その発症が患者予後を悪化させる独立した危険因子であることが指摘されて久しい。しかし、現時点で ICU せん妄に対する有効性・有益性が証明された薬物的対応法はなく、様々な非薬物的介入が単独もしくは複数の組み合わせで試みられているのが実情である。

重症患者の睡眠環境の調整による自然睡眠の促進は、せん妄対策としても有益性が期待されているが、睡眠促進薬の多くを占めるベンゾジアゼピン系薬は、それ自体が ICU せん妄の危険因子とみなされている。一方、非ベンゾジアゼピン系薬で GABA 受容体を介さない不眠症治療薬であるメラトニン受容体刺激薬（ラメルテオン）やオレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）は、非重症高齢患者などでの有益性が確認されているが、ICU せん妄に関するデータは未だに限られており、明確な結論は得られていない。

本研究は、スボレキサントによる睡眠導入が、ICU せん妄発症に及ぼす影響を検証することを目的としたものであり、研究 1 においては ICU 入室中の重症患者に対するスボレキサント投与がせん妄発症リスクの低減と関連することが示され、その臨床的意義も高いと考えられる。

しかし、第 1 次審査では研究 1 に対する研究方法上の様々なバイアスが指摘された。すなわち、この種の臨床研究には研究方法の高い妥当性が必要であるが、研究 1 では、例えばせん妄評価の妥当性をとってみても、CAM-ICU 評価の精確性に関与する因子（研究目的の評価なのか、日常臨床上での評価なのか；評価者の習熟度はどう担保するか；評価頻度はどの程度なのか、など）が明らかではない点や、患者背景が心臓外科術後患者が大半を占める母集団である以上、得られた結果を「重症患者一般」を対象とするには若干の無理がある点などが指摘された。また、少なくとも「スボレキサント→睡眠の質改善→せん妄減少」という cause-effect relationship を明らかにするためには後ろ向き研究では限界があるため、睡眠脳波の観察が可能であるならば、小規模でも前向き研究を急ぎ、cause-effect relationship の傍証を得るような助言が行われた。

その結果、申請者が追加検討を行った研究 2 は、第 1 次審査で指摘された研究計画の欠点を補完できるものと期待されたが、短期間での検討であったため十分な結論を得るには至らなかった。しかし、Sleep Profiler という簡便な機器による睡眠時脳波記録が一定の有用性を示すなど、少数例でも今後の重症患者に対する睡眠研究を進めるための基盤となる方向性は認められるものであり、学位論文としては評価に値する内容になったと判断した。

学位論文全体の記載様式については若干の修正を求めたところではあるが、その修正も適切に行われたことが確認されたため、審査員全員一致で、博士論文に相応しいと評価した。

最終試験の結果の要旨

申請者の研究内容の発表は、具体的かつ論理的であり、審査員からの質問に対しても真摯に対応し、可能な限りの回答が行われたと評価できる。また、COVID-19 pandemic 下で極めて多忙な集中治療業務の中で、地道な努力を継続した点も評価すべきであり、さらに、論文の修正に対しても迅速に対応した能力も評価したい。

今後は、今回の研究を端緒としてさらに臨床に根付いた研究を継続し、発展させていくことを期待したい。

申請者の研究姿勢、関連領域に対する知識等も総合的に勘案し、審査員一同、申請者は医学博士としての資格に達していると判定した。