

表 題 重症患者におけるオレキシン受容体拮抗薬のせん妄抑制作
用の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 塩塚 潤二

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター
総合医学第2講座麻酔科・集中治療部

2023年7月25日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 集中治療医学 専攻科
職名・氏名 教授・讃井 将満

目次

【はじめに】	P3 ~ 9
【研究 1 : 方法】	P10 ~ 14
【研究 1 : 結果】	P15 ~ 33
【研究 2 : 方法】	P34 ~ 35
【研究 2 : 結果】	P36 ~ 41
【考察】	P42 ~ 50
【結論】	P50 ~ 51
【謝辞】	P51
【参考文献】	P52 ~ 60

はじめに

せん妄について

せん妄は注意力の障害、覚醒レベルの障害、認知機能の障害（記憶障害、見当識障害、言語・視空間能力、知覚障害）などを伴う急性の精神症状で、一日の中で変動を示す特徴がある。(1)ICU入室患者で頻繁に認める合併症の一つで、ICUでの診断方法が確立してからの疫学調査ではICU入室患者の25%で発症すると報告されている。(2)看護業務を煩雑にするだけでなく、転倒の危険性やICU滞在期間の延長や死亡率の増加との関連など多くの問題と関連する。(3-5)せん妄の発症に関連する要因は多岐にまたがる。発症の素因となる因子(predisposing factor)とせん妄発症を誘発する因子(precipitating factor)が絡み合って発症の可能性を高くすると考えられている。発症素因としては病前の認知症や認知障害の存在、過去のせん妄の既往、視力、聴力などの機能障害、併存疾患の重症度、うつ病・抑うつ状態の既往、脳血管疾患の既往、アルコール依存、高齢(≥75歳)などがこれに含まれる。誘発因子としては薬剤（ベンゾジアセピン系睡眠薬、抗コリン薬、オピオイド系鎮痛薬など）、身体抑制、尿道カテーテル、排便障害、睡眠障害、電解質異常、感染症、手術、外傷、緊急入室など多岐にわたる。(6,7)これら発症素因と誘因は最終的に中枢神経系のいくつかの経路を経てせん妄の発症につながると考えられている。中でも睡眠障害とせん妄との関連が近年注目を集め、睡眠障害とせん妄の関連を示す多数の報告がなされるようになり、せん妄の予防や治療を目的として睡眠を改善する薬物学的、非薬物学的な介入が検討されるようになった。(8)

重症患者と睡眠障害およびサーカディアンリズム障害

ICUにおける睡眠障害は様々な要因が指摘されている。なり続けるアラーム、人工呼吸器を始めとする様々な医療機器による雑音、新入院患者や急変など診療行為による騒音、入室中の様々なケア、環境光、人工呼吸器非同調、不十分な呼吸サポート、原疾患の重症度、痛み、不安、後述のように薬剤、など多様な要因により睡眠の構造変化、時間の短縮を始めとする睡眠障害を起こすとされる。

集中治療を必要とする患者では、総睡眠時間は健常人と変わらないとされているものの、睡眠の構造が変化することが報告されている。すなわち、断眠はICUで認める睡眠の質の変化としてよく知られているが、このほか、50%以上の睡眠が日中に発生するといわれているように睡眠が夜間に集中しないこと、睡眠潜時（入眠までの時間）の延長、non Remarkable Eye Movement (REM)睡眠のステージ1、2（浅い睡眠）が延長する代わりに、non REM睡眠のステージ3（深い睡眠）やREM睡眠が短縮もしくは消失する、すなわち全体に浅い睡眠が主体となることが知られている。これらの睡眠・覚醒の調整にはサーカディアンリズムが関与しており、ICU入室患者でしばしば認めるサーカディアンリズムの障害が睡眠障害にも関連があると考えられている。これらによるサーカディアンリズムの障害や睡眠の障害はおそらく双方向性にせん妄と関連しており、これらの障害はせん妄の原因になる可能性とせん妄の重要な症状の一つとなっている。(8-10)しかしながら、睡眠障害とせん妄の間に果たして因果関係があるのか、あるとすればそのメカニズムは依然として不明と言わざるを得ない。

せん妄に対する薬物学的な介入と睡眠障害について

せん妄の発症と睡眠障害に関連があることから、睡眠の調整を行うことによるせん妄予防は、せん妄予防の薬物学的介入として広く行われてきた。なかでも、1960年代に開発された Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)受容体作動薬であるベンゾジアセピン類は睡眠障害の調整に用いられてきており、その過程でせん妄に対する関わりも研究されてきた。GABA 受容体はその受容体に対する親和性、伝導性などで多数のサブユニットが発見されている。神経伝達物質は GABA_A 受容体に結合すると主に塩化物イオンの神経細胞内への流入が起こり神経細胞膜の過分極と神経伝達の抑制が引き起こされる。これらの作用により睡眠への移行を阻害するニューロンを不安定化することで入眠を促す。一方で、そのメカニズムは完全には分かっていないが、中枢神経系におけるニューロンの接続や認知機能の障害を起こすと考えられ、ベンゾジアセピン類はせん妄のリスク因子になる可能性が示されている。(10-13) デクスメトミジンのせん妄予防効果はせん妄との関連が示唆されているグルタミン酸の放出抑制や GABA 受容体作用の調整、コリン作動性受容体作用の調整が関与していると考えられている。そのせん妄予防に対するメタ解析の要約統計量は、プラセボに対しては要約リスク比 0.52 (0.39 – 0.70)、標準的に用いられる鎮静薬に対しては要約リスク比 0.63 (95%CI, 0.46–0.86)、オピオイドに対しては要約リスク比 0.61 (95%CI, 0.44 – 0.83)であった。ただし薬剤の性質上、その使用状況は限られたものとなっている(血行動態の持続的な管理が可能な病棟など)。(10,14)このため、一般病棟でも用いることができ、GABA 受容体に作用しない睡眠導入薬としてのオレキシン受容体拮抗薬のせん

妄予防作用が注目されてきた。

オレキシンとオレキシン受容体拮抗薬のせん妄抑制作用について

オレキシン（またはヒポクレチン）は外側視床下部から産生される 2 つの神経ペプチド（オレキシン A、オレキシン B）である。その受容体は脳内全域に分布している。多数の生理学的な作用を発現することが知られているが、主に覚醒の安定化、摂食行動、恐怖、不安、認知行動などに関与している。オレキシン産生細胞を失ったヒトではカタレプシーを伴うナルコレプシー（1 型ナルコレプシー）を起こすことが知られている。オレキシン作動性ニューロンの活動性に日内変動があることが指摘されており、この日内変動は抑うつ状態の患者では減弱することが髄液中のオレキシン濃度測定により確認されている。(15,16)このオレキシンによる覚醒状態の安定化作用を利用して、夜寝る前に内服することで本来夜間に減弱しているはずのオレキシンの作用を阻害し、主に REM 睡眠に作用し睡眠時間の延長に寄与する薬剤が Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs) である。2014 年アメリカと日本で上梓されたスボレキサントをはじめとしてレンボレキサント、ダリドレキサントの 3 種類が市場に出ており、さらにセルトレキサント、ボルノレキサントが開発過程にある。1960 年代のベンゾジアセピン系、1980 年代の z-drugs（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン）に続く新たな睡眠導入薬の潮流となりつつある。(17)

すでに 9 つの観察研究と 2 つのランダム化比較試験でスボレキサントのせん妄抑制効果が検討され、メタ解析においてもスボレキサントのせん妄予防効果が示されている。

Tian らのメタ解析では 9 つの観察研究の要約オッズ比が 0.36 (95%信頼区間(95%CI), 0.23

- 0.56)、また 2 つのランダム化比較試験の要約オッズ比が 0.25 (95%CI, 0.07 - 0.95)とせん妄のオッズの減少と関連があると結論づけている。(18-31)しかし、オレキシン受容体拮抗薬のせん妄抑制効果に関する疫学的研究は先行しているがオレキシン受容体作用あるいはオレキシン作動ニューロンとせん妄発症に関してメカニズムは明らかになっていない。

オレキシン受容体拮抗薬のせん妄予防研究の問題点とせん妄予防効果の可能性について

オレキシン受容体拮抗薬のせん妄予防研究には大きくわけて 2 つの問題点が存在すると考えられる。1 点目は、歴史的にデクスメトミジンを除く多くの薬剤でせん妄抑制作用が否定されている中で、Tian らが報告した上述のスボレキサントのせん妄抑制効果は過大評価されている可能性である。そこで、過去に報告されたスボレキサントのせん妄予防研究を詳細に検討したところ、ランダム化比較試験はメタ解析で有意差が出ているとはいえ規模が小さいため 95%CI の範囲が広く不安定な結果でありランダム化によるバイアスの排除が十分でない懸念が残ること、観察研究においては観察開始時間と曝露開始時間の関係が明らかにされている研究がなく immortal time bias の影響が懸念された。Immortal time bias は観察開始 (time zero: t0) が曝露の割り当てあるいは適格基準を満たすタイミングよりも先に起こる場合に問題となる。この適格基準を満たしたところから曝露の割り当てまでの時間はせん妄を起し得ないため immortal time となる (せん妄をおこしたら予防は行われなため)。(32)入室後早期にせん妄を発症した患者はスボレキサントが投与されずにせん妄発症した群に割り当てられるため、非予防群のせん妄発症率を不当に高くする原因となる。過去のせん妄予防研究ではこの点に関する記述がないため、オレキシン受容

体拮抗薬のせん妄予防効果を過大評価している可能性が疑われた。

2 点目の問題点は、オレキシン受容体拮抗薬にせん妄抑制作用を期待する生理学的な研究がなされていないことである。上述の通り健常者ではオレキシン分泌に日内変動があり、夜間にはその分泌が抑制されることでREM睡眠を促すことが報告されている。しかし、一部の疾患ではそれが失われていることが報告されているものの、せん妄患者におけるサーカディアンリズムの障害や睡眠障害とオレキシン分泌量の変動については分かっていない。夜間のオレキシン分泌が生理的に抑制されるべきものが、せん妄や背景の重症疾患によるサーカディアンリズムの障害で分泌抑制が起こらなくなっているところを、オレキシン受容体拮抗薬が受容体レベルでオレキシンの作用を妨げ、正常な睡眠リズムを回復させている可能性がある。これにより他の睡眠導入薬では見られないせん妄の抑制作用につながっている可能性がある。過去のオレキシン受容体拮抗薬のせん妄予防研究にはこの点に関する言及がなされていない。

本研究の目的

本研究では2つの研究を行いスボレキサントのせん妄抑制効果について考察することとした。＜研究1＞では先行研究におけるスボレキサントのせん妄抑制効果には immortal time bias による過大評価がされているという仮説のもと、immortal time bias を考慮して解析した場合のスボレキサントのせん妄予防効果の検討をする。＜研究2＞ではスボレキサントにせん妄抑制効果が存在する可能性として、オレキシンがもつサーカディアンリズムがせん妄患者では喪失しており、オレキシン受容体拮抗薬はこのせん妄患者における異常

に
関
与
し
て
い
る
と
い
う
仮
説
の
も
と
、
重
症
患
者
の
脳
脊
髄
液
中
の
オ
レ
キ
シ
ン
濃
度
を
測
定
す
る
パ
イ
ロ
ット
研
究
を
行
う
こ
と
と
し
た
。

<研究 1>

方法

データ

本研究の解析に用いたデータは自治医科大学附属さいたま医療センター集中治療室で用いられている部門システムの ACSYS (Philips Japan) から抽出した。抽出したデータは、年齢、性別、身長、体重、Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコア、投与薬剤及びその投与開始・終了時刻、人工呼吸開始・終了時刻、ICU 入退室時刻、病院入退院日、せん妄の有無と発症時刻、退室時及び退院時の状態（死亡、生存）などである。せん妄の診断はトレーニングを受けた看護師が 6-8 時間毎に CAM-ICU に基づいて行った。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究等倫理審査委員会の審査を受け承認されており（臨 S22-037）、研究に対するオプトアウト情報は自治医科大学附属さいたま医療センターのウェブサイト上に表示してある。

対象患者

研究対象となりうる患者は、2017 年 8 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までの間に自治医科大学附属さいたま医療センター集中治療室に入室した全患者である。ICU に 72 時間以上入室した患者を適格基準を満たしたものとした。除外基準は以下の通りである。(1)72 時間以内の ICU 退室 (n=3,866)、(2)入室時意識障害を伴う患者 (ICU 入室後 24 時間以内の Glasgow Coma Scale が 9 未満の患者) (n=433)、(3)脳神経外科手術後入室の患者 (n=69)、(4)何らかの脳神経障害を伴う患者 (脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、外傷性脳

障害、心肺停止蘇生後、痙攣重積状態、中枢神経感染) (n=132)、(5)ICU 入室時すでにせん妄の診断がついているもの (n=25)。

曝露、アウトカム

ICU 入室から 72 時間以内にスボレキサントを投与されたか、せん妄発症前にスボレキサントを投与された患者群を“スボレキサント群”と定義した。スボレキサントを投与されなかった患者群及びせん妄発症後にスボレキサントを投与された患者群を“コントロール群”と定義した。過去に報告された研究において ICU 入室からせん妄発症までの中央値は 72 時間以上であったため、入室から 72 時間をせん妄予防のためのスボレキサント投与期間として設定した。スボレキサントは不眠を訴えた患者に対して処方された。担当した集中治療医もしくは不眠に関して精神科医へのコンサルテーションが行われた場合には精神科医の提案により投与の決定はなされた。スボレキサントは 65 歳未満では 20mg 就寝前、65 歳以上では 15mg 就寝前に投与された。米国集中治療医学会のガイドライン(PADIS guideline)の勧告に従い、すべての患者で非薬物学的なせん妄予防は行われた。(33)主要評価項目はせん妄のタイプ(陰性せん妄・陽性せん妄・混合型せん妄)に関わらずせん妄の発症率とした。主要評価項目のせん妄発症率は発症あり・なしの二項変数とし、一部の患者には複数回の発症を認めた患者もいたが、せん妄発症期間やせん妄発症回数とはしなかった。二次評価項目としては、せん妄発症までの期間、ICU 滞在期間、病院滞在期間、ICU 死亡率、病院死亡率とした。

共変量

評価に用いた変数は、年齢、性別、ICU入室前の合併疾患（維持透析、心不全、呼吸不全）、ICU入室に際して緊急コールの有無、緊急入室の有無、ICU入室前の病棟（一般病棟、手術室、救急外来）、術後入室の有無、APACHE II スコア、入室後 24 時間以内急性腎傷害(AKI)の有無、ICU で受けた治療（高流量鼻カニューラ酸素療法(HFNC)、持続腎代替療法(CRRT)、人工呼吸器(MV))、ICU 入室中に投与を受けた薬剤（ラメルテオン、フェンタニル、アセトアミノフェン、デクスメデトミジン、ハロペリドール、ミダゾラム、プロポフォール、クエチアピン、ファモチジン、ステロイド）であった。ハリーコールの有無は、ハリーコールなし、Rapid Response System の発動、ハリーコールありで分類した。入院形態は、非術後入室、待機的手術後、緊急手術後で分類した。緊急入室は待機手術後の入室以外全てと定義した。

統計解析

連続変数は中央値及び四分位範囲でカテゴリー変数は人数及びパーセンテージで表した。中央値の差はウィルコクソン順位和検定で評価した。カテゴリー変数の差はカイニ乗検定もしくはフィッシャー正確性検定を各項目の人数分布によって使い分けた。コックス回帰モデルを用いてせん妄発症の生存解析を行った。共変量による調整は、年齢、APACHE II スコア、心臓血管外科術後の有無、緊急入室の有無、HFNC の有無、CRRT の有無、MV の有無、24 時間以内の急性腎傷害発症の有無、薬剤の投与の有無（ラメルテオン、ハロペリドール、ミダゾラム、プロポフォール、トラマドール、クエチアピン、ステロイド）で行った。これらの変量は臨床的な重要性や過去の研究を参考に選択した。比例

ハザード性の検定はシェーンフィールド残渣で評価した。統計解析は Stata version 16 (Stata Corp LLC, Texas, USA) を用いて行い、 p 値 <0.05 をもって統計学的に有意と判定した。

サンプル数計算

サンプル数は過去の研究を参考にスポレキサントのせん妄予防に対するハザード比を 0.47、打ち切り割合を 0.29 と仮定し、検出力 80%、有意水準を 5% に設定して、スポレキサント群 166 名、コントロール群 542 名必要と判定した。(26)

データ解析

Immortal time bias の影響を評価するためデータ解析は 2 種類の方法で行った。一方の解析方法を”せん妄発症前”解析と名付け、先行研究で行われていたのと同様の解析を行った。もう一方の解析方法には”入室後 72 時間以内”解析と名付け、immortal time bias を可能な限り排除したデザインで解析した。患者の組入基準は両解析方法で相同であるが、除外基準と患者の割当が異なるデザインとなっている。両解析方法ともスポレキサント群とコントロール群に分けている。

“せん妄発症前”解析ではせん妄の発症割合は ICU 滞在中の全期間でせん妄を発症する前にスポレキサントを投与されたスポレキサント群と、スポレキサントの投与を受けなかったもしくはせん妄発症後にスポレキサントの投与を受けたコントロール群との間で比較した。一方、“入室後 72 時間以内”解析ではせん妄の発症割合は入室から 72 時間以内にスポレキサントの投与を受けたスポレキサント群とスポレキサントの投与を受けなかった

か入室から 72 時間を過ぎてスボレキサントの投与を受けたコントロール群の間で比較した。

“入室後 72 時間以内”解析では、入室後 72 時間以内にせん妄を発症した患者は解析から除外された(n=799)。(図 1A, 1B)

図 1A：“せん妄発症前”解析のコホート

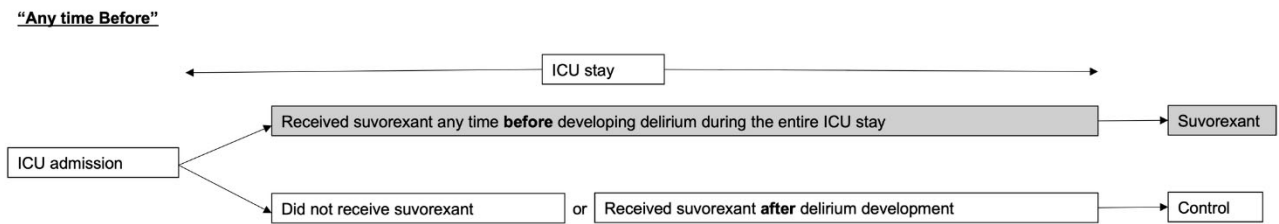
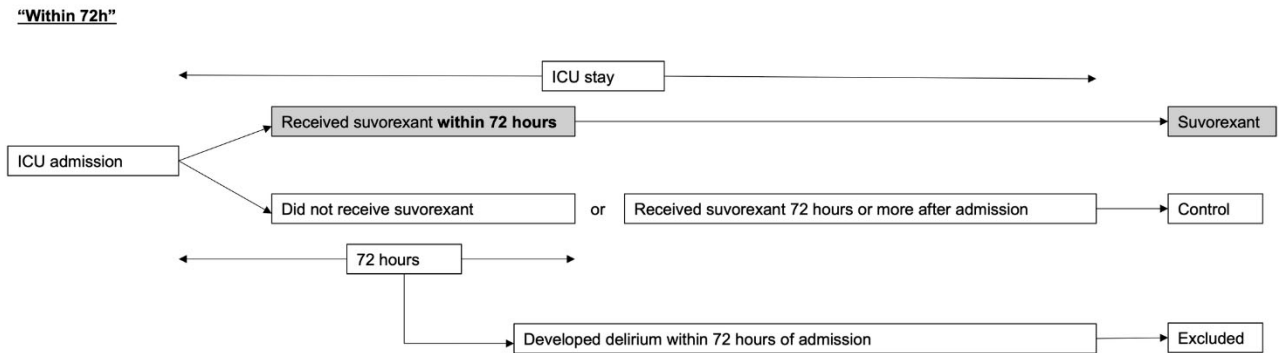


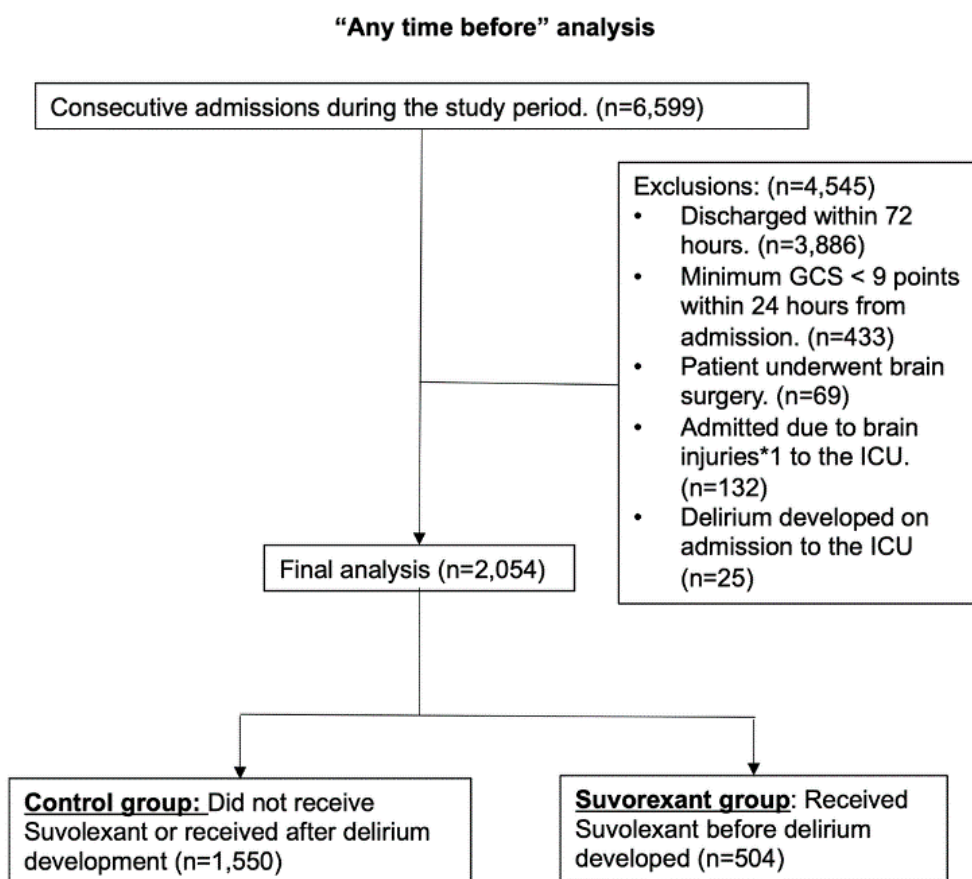
図 1B：“入室後 72 時間以内”解析のコホート



結果

研究期間中、6,599 人が ICU に入室した。この内、4,545 人が上記の 5 つの除外基準に適合し、残った 2,054 人が研究に組み込まれた。(図 2A) 研究に組み込まれた 2,054 人のうち、504 人はせん妄発症前にスボレキサントを投与され、残りの 1,550 人はスボレキサントを全く投与されなかったか、せん妄発症後に投与されていた。

図 2A：患者割り当てフロー（“せん妄発症前”解析）



“せん妄発症前”解析

本解析では ICU 滞在中の全期間においてせん妄発症前にスボレキサントの投与を受けていた患者をスボレキサント群に割り当てた。この解析方法は先行研究に従ったものである。上記の通り、せん妄発症前にスボレキサントの投与を受けた 504 人がスボレキサント群に割り当てられ、投与を受けなかったかせん妄発症後にスボレキサント投与を受けた 1,550 人がコントロール群に割り当てられた。患者背景は表 1 に示されている通り不均一な背景となっている。ICU 内で行なわれた介入に関しては表 2 にまとめた。HFNC はスボレキサント群が多かったが、CRRT、24 時間以内の AKI はコントロール群が多かった。

表 1：患者背景（“せん妄発症前”解析）

	コントロール群 (n=1,550)	スポレキサント群 (n=504)	p
性別（男性：％）	999 (64.5)	356 (70.6)	0.01
年齢	71 (62 – 78)	70 (61 – 77)	0.05
APACHE II スコア	18 (15 – 23)	16 (13 – 20)	<0.01
維持透析	115 (7.4)	55 (10.9)	0.01
心不全	15 (1.0)	4 (0.8)	1.00
呼吸不全	20 (1.3)	1 (0.2)	0.04
心臓血管外科手術後	704 (45.4)	291 (57.7)	<0.01
再入室症例	102 (6.6)	40 (7.9)	0.30
緊急コール： RRS ^a / コードブルー	168 (10.8) / 5 (0.3)	44 (8.7) / 0	0.22
入室カテゴリー：非手術/待機手術/緊急 手術	645 (41.6) / 523 (33.7) / 382 (24.7)	167 (33.1) / 263 (52.2) / 74 (14.7)	<0.01
緊急入室	1,025 (66.1)	243 (48.2)	<0.01
ICU 入室前の病棟：一般病棟/手術室/救 急外来/その他	278 (17.9) / 805 (51.9) / 354 (22.9) / 110 (7.1) / 3 (0.2)	68 (13.5) / 306 (60.7) / 93 (18.5) / 37 (7.3) / 0	<0.01
入室から最初のスポレキサント（日）	4.4 (2.7 – 7.3)	2.3 (1.3 – 3.3)	<0.01

	コントロール群 (n=1,550)	スボレキサント群 (n=504)	p
<u>非術後入室</u>			
循環器疾患	167 (10.8)	72 (14.3)	<0.01
呼吸器疾患	224 (14.4)	54 (10.7)	0.59
消化器疾患	86 (5.6)	11 (2.2)	0.02
敗血症	66 (4.3)	9 (1.8)	0.06
その他	101 (6.5)	20 (4.0)	0.24
小計	644	166	
<u>術後入室</u>			
心臓血管手術後	704 (45.4)	291 (57.7)	<0.01
呼吸器手術後	43 (2.8)	10 (2.0)	0.17
消化器手術後	103 (6.6)	17 (3.3)	<0.01
その他	56 (3.6)	20 (4.0)	0.86
小計	906	338	

表 2：その他の変数（“せん妄発症前”解析）

	コントロール群 (n=1,550)	スポレキサント群 (n=504)	p
高流量鼻酸素カニューラ療法	422 (27.2)	174 (34.6)	<0.01
非侵襲的陽圧換気	120 (7.7)	49 (9.7)	0.16
人工呼吸器	1,196 (77.2)	387 (76.8)	0.86
持続腎代替療法	333 (21.5)	74 (14.7)	<0.01
入室後 24 時間以内の急性腎傷害	141 (9.1)	21 (4.2)	<0.01
入室後 24 時間以内の尿量	1131.5 (630 – 1720)	1230 (735 – 1862.5)	0.04

スポレキサント群ではミダゾラム以外の交絡を起こしうる薬剤の投与を受けている割合が高かった。コントロール群では 911 人(58.8%)でせん妄を発症したのに対して、スポレキサント群では 73 人(14.5%)でせん妄を発症した。この差は統計学的に有意であった。(表 3)

表3：ICUで投与された薬剤、アウトカム（“せん妄発症前”解析）

<u>ICUで投与された薬剤</u>			
	コントロール群 (n=1,550)	スポレキサント 群 (n=504)	p
フェンタニル持続投与	1,012 (65.3)	346 (68.7)	0.17
トラマドール	163 (10.5)	128 (25.4)	<0.01
デクスメデトミジン	154 (9.9)	95 (18.9)	<0.01
ハロペリドール	50 (3.2)	56 (11.1)	<0.01
ミダゾラム	104 (6.7)	16 (3.2)	<0.01
プロポフォール	281 (18.1)	87 (17.3)	0.66
クエチアピン	10 (0.7)	22 (4.4)	<0.01
ラメルテオン	39 (2.5)	292 (57.9)	<0.01
ステロイド	153 (9.9)	43 (8.5)	0.37
ファモチジン	64 (4.1)	27 (5.4)	0.24
<u>アウトカム</u>			
	コントロール群 (n=1,550)	スポレキサント 群 (n=504)	p
せん妄	911 (58.8)	73 (14.5)	
	HR ^a , 0.16; 95%CI ^b , 0.13 – 0.21		<0.01
人工呼吸期間（時間）	63.8 (18.0 – 163.2)	22.2 (10.6 – 93.1)	<0.01

ICU 滞在期間 (日)	5.9 (4.1 – 10.7)	5.8 (4.2 – 7.9)	0.03
病院滞在期間 (日)	26 (18 – 48)	25 (19 – 38)	0.60
ICU 入室からせん妄発症までの期間 (日)	0.8 (0.4 – 1.9)	3.9 (2.2 – 6.7)	<0.01
ICU 退室時の死亡率	143 (9.2)	14 (2.8)	<0.01
	RR ^c , 0.30; 95%CI, 0.18 – 0.52		<0.01
退院時の死亡率	254 (16.5)	29 (5.8)	<0.01
	RR, 0.35; 95%CI, 0.24 – 0.51		<0.01

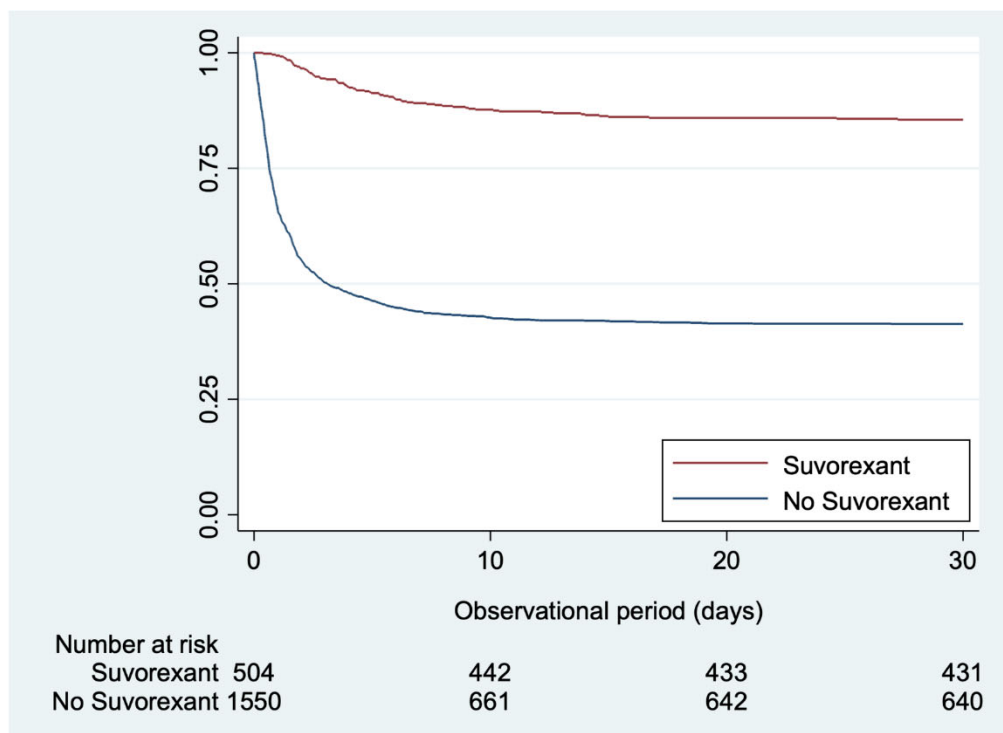
^aHR：ハザード比

^b95%CI：95%信頼区間

^cRR：リスク比

調整前のハザード比(HR)と 95%信頼区間(95%CI)は HR 0.16 (95%CI, 0.13 – 0.21, $p < 0.01$)と有意にせん妄の発症率低下と関連していた。(図 3A : Kaplan-Meier 生存曲線, Log-rank, $P < 0.01$) 人工呼吸期間もスボレキサント群で有意に短かった。なお、“せん妄発症前”解析におけるコントロール群の人工呼吸期間の中央値は“入室後 72 時間以内”解析におけるコントロール群の人工呼吸期間の中央値よりも約 2 倍長いという結果であった。ICU 入室からせん妄発症までの時間が“入室後 72 時間以内”解析においてはスボレキサント群とコントロール群で有意差を認めなかったが、“せん妄発症前”解析のコホートではコントロール群では 0.8 日に対してスボレキサント群 3.9 日と有意に差がついていた。ICU 死亡率、病院死亡率ともにスボレキサント群で低下を認めた(ICU 死亡率, リスク比(RR), 0.30; 95%CI, 0.18 - 0.52; 病院死亡率, RR, 0.35; 95%CI, 0.24 to 0.51)。(表 3)

図 3A : Kaplan-Meier 曲線 (“せん妄発症前”解析)



シェーンフィールド残渣により比例ハザード性が確認されたため(図 4A)、コックス回帰モデルを適用したところ、さらに、年齢、APACHE II スコア、心臓血管外科手術後、緊急入室の有無、ハリールコールの有無、入室形態、ICU 入室前の病棟、HFNC の有無、CRRT の有無、入室後 24 時間以内の AKI の有無、投与薬剤 (ラメルテオン、ハロペリドール、ミダゾラム、トラマドール、クエチアピン、デクスメデトミジン) で調整を行った。調整後のせん妄発症の HR と 95%CI は HR 0.23 (95%CI, 0.18 - 0.30, $p < 0.01$) とスポレキサントの使用はせん妄発症の HR の有意な低下と関連していた。(表 4)。

図 4A：シェーンフィールド残渣 (“せん妄発症前”解析)

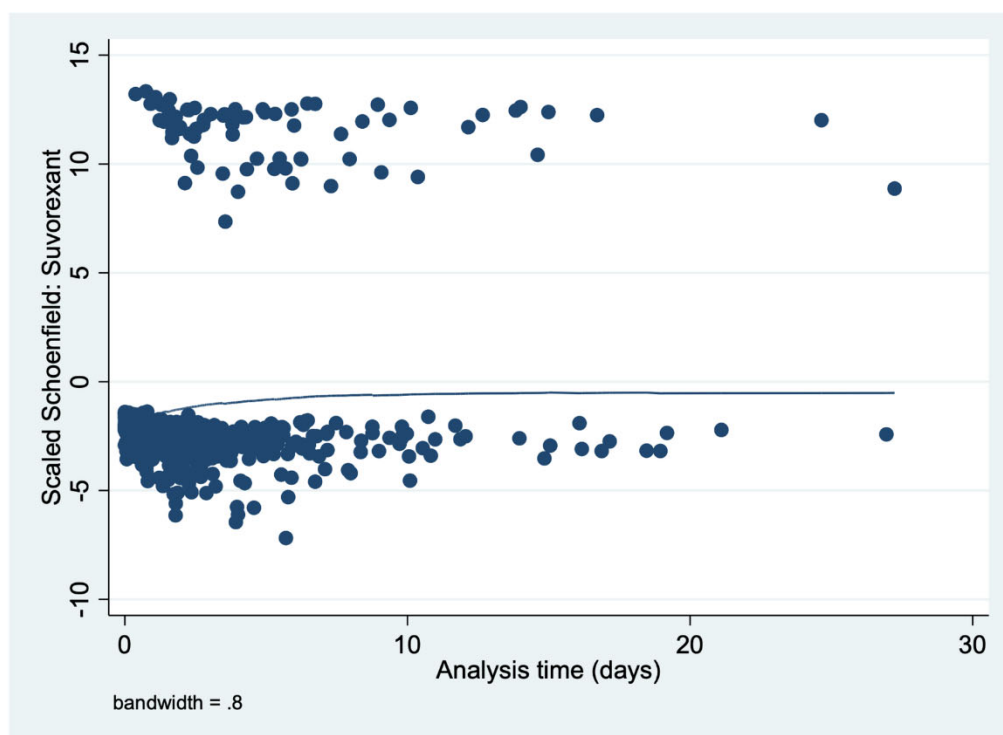


表4：“せん妄発症前”解析におけるスボレキサントのせん妄発症に対する効果

<u>せん妄</u>		p
スボレキサント	HR ^a , 0.23; 95%CI ^b , 0.18 – 0.30	<0.01
年齢	HR, 1.02; 95%CI, 1.01 – 1.02	<0.01
APACHE II スコア	HR, 1.05; 95%CI, 1.03 – 1.06	<0.01
心臓血管術後	HR, 1.21; 95%CI, 0.98 – 1.50	0.08
緊急入室	HR, 1.03; 95%CI, 0.53 – 1.99	0.94
高流量鼻酸素カニューラ療法	HR, 1.33; 95%CI, 1.16 – 1.53	<0.01
持続腎代替療法	HR, 1.17; 95%CI, 0.98 – 1.41	0.08
入室後 24 時間以内の急性腎傷害	HR, 0.82; 95%CI, 0.65 – 1.04	0.11
ラメルテオン	HR, 0.66; 95%CI, 0.45 – 0.97	0.04
ハロペリドール	HR, 0.92; 95%CI, 0.67 – 1.25	0.60
ミダゾラム	HR, 0.84; 95%CI, 0.67 – 1.07	0.16
トラマドール	HR, 0.08; 95%CI, 0.05 – 0.15	<0.01
クエチアピン	HR, 1.15; 95%CI, 0.62 – 2.12	0.65
デクスメデトミジン	HR, 0.81; 95%CI, 0.66 – 0.99	0.04

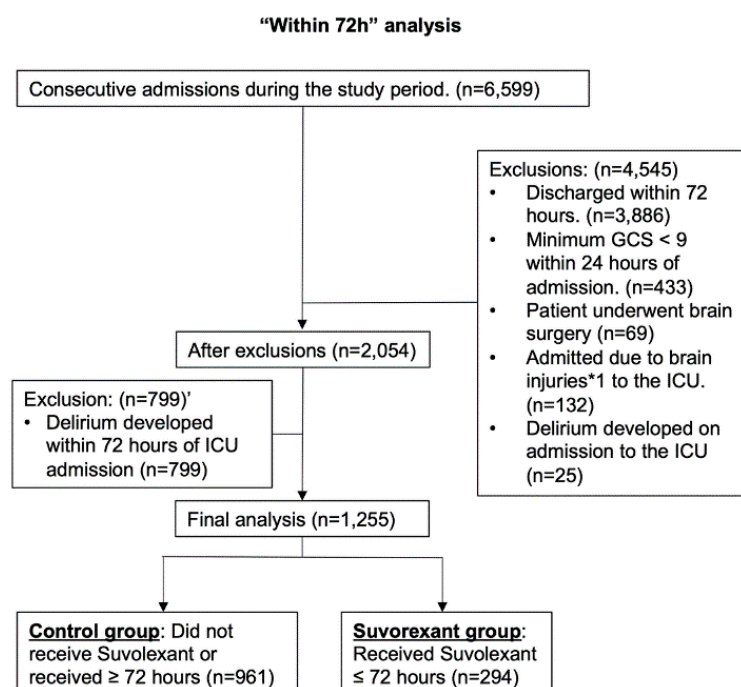
^aHR: ハザード比

^b95%CI: 95%信頼区間

“入室後 72 時間以内”解析

“せん妄発症前”解析のコホートの 2,054 人のうち、799 人が入室後 72 時間以内にせん妄を発症したため、“入室後 72 時間以内”解析のコホートから除外された。(図 2B) これにより、スボレキサントの曝露と観察開始時期との関連を明らかにし観察開始からスボレキサント投与までの間の immortal time にせん妄を発症した被検者を除外することで immortal time bias の影響を減弱させた。1,255 人を 294 人のスボレキサント群（入室後 72 時間以内にスボレキサント投与）と 961 人のコントロール群（スボレキサントの投与を受けなかったか入室後 72 時間以上経過してスボレキサントの投与）に分けた(図 2B).

図 2B：患者割り当てフロー（“入室後 72 時間以内”解析）



スボレキサント群の患者は APACHE II スコアで評価した場合、コントロール群と比較して重症度が低かった。スボレキサント群の患者はコントロール群よりも待機的手術後の患者が多かった。心臓血管外科手術後の患者は他の患者群よりもスボレキサントを投与される傾向があった。両群とも心臓血管外科手術後の入室が多かった。(表 5)

表 5：患者背景（“入室後 72 時間以内”解析）

	コントロール群 (n=961)	スボレキサント群 (n=294)	p
性別（男性、%）	645 (67.1)	210 (71.4)	0.17
年齢	69 (59 – 76)	71 (60 – 77)	0.05
APACHE II スコア	17 (13 – 21)	16 (13 – 20)	0.03
維持透析	76 (7.9)	31 (10.5)	0.16
心不全	10 (1.0)	2 (0.7)	0.74
呼吸不全	10 (1.0)	1 (0.3)	0.47
心臓血管手術後	443 (46.1)	193 (65.7)	<0.01
再入室	56 (5.8)	24 (8.2)	0.15
緊急コール; RRS ^a / コード・ブルー	91 (9.5) / 1 (0.1)	21 (7.1) / 0	0.42
入室カテゴリー：非手術/待機手術/緊急手術	403 (41.9) / 387 (40.3) / 171 (17.8)	84 (28.6) / 174 (59.2) / 36 (12.2)	<0.01

緊急入室	574 (59.7)	121 (41.2)	<0.01
ICU 入室前の病棟：一般病棟/手術室/ 救急外来/その他	149 (15.5)/ 498 (51.8) / 227 (23.6) / 85 (8.8)/ 2 (0.2)	33 (11.2)/ 196 (66.7) / 47 (16.0) / 18 (6.1)/ 0	<0.01
入室から最初のスポレキサント (日)	4.4 (3.4 – 7.2)	1.5 (1.2 – 2.5)	
	コントロール群 (n=961)	スポレキサント群 (n=294)	p
<u>非術後入室</u>			
循環器疾患	147 (36.6)	35 (42.2)	0.34
呼吸器疾患	127 (31.6)	25 (30.1)	0.79
消化器疾患	46 (11.4)	8 (9.7)	0.63
敗血症	22 (5.4)	6 (7.2)	0.53
その他	60 (15.0)	9 (10.8)	0.33
小計	402	83	
<u>術後入室</u>			
心臓血管手術後	443 (79.2)	193 (91.5)	<0.01
呼吸器手術後	28 (5.0)	5 (2.4)	0.11
消化器手術後	48 (8.6)	7 (3.3)	0.01

その他	40 (7.2)	6 (2.8)	0.02
小計	559	211	

^aRRS: Rapid Response System

ICU で行われた介入に関しては、スポレキサント群の患者のほうが HFNC の使用頻度が高く、コントロール群では CRRT の使用頻度が高く入室後 24 時間以内の AKI の発症頻度も高い傾向にあった。(表 6)

表 6 : その他の変数 (“入室後 72 時間以内”解析)

	コントロール群 (n=961)	スポレキサント群 (n=294)	p
高流量鼻酸素カニューラ療法	264 (27.5)	100 (34.1)	0.03
非侵襲的陽圧換気	72 (7.5)	29 (9.9)	0.19
人工呼吸器	682 (71.0)	223 (75.9)	0.10
持続腎代替療法	175 (18.2)	36 (12.2)	0.02
入室後 24 時間以内の急性腎傷害	60 (6.2)	10 (3.4)	0.06
入室後 24 時間以内の尿量	1,245 (740 – 1,859)	1,266 (800 – 1,940)	0.64

せん妄発症に影響を与えると考えられた薬剤は表7にまとめた。トラマドール（アセトアミノフェンとの合剤、トラマドール単剤の両方）、ハロペリドール、ラメルテオン、クエチアピンはスポレキサント群で投与された頻度が高く、ミダゾラムやステロイドはコントロール群で投与された頻度が高かった。ラメルテオンはスポレキサントを投与された患者の半分で投与されており、単独で投与された患者はほとんどいなかった。せん妄はコントロール群の158人(16.4%)で発症したのに対して、スポレキサント群では27人(9.2%)で発症した。Kaplan-Meier解析でも示されている通りスポレキサントの投与はせん妄の遅延と有意に関連していた（図3B; log-rank test, $p < 0.01$ ）。調整前のスポレキサント投与のせん妄発症に対するHRはHR, 0.54 (95%CI, 0.36 – 0.82, $p < 0.01$)と有意に発症率の低下と関連していた。人工呼吸期間は曝露群で短く、ICU死亡率、病院死亡率ともに曝露群で有意に低かった（表7）。

表7：ICUで投与された薬剤、アウトカム（“入室後72時間以内”解析）

<u>ICUで投与された薬剤</u>			
	コントロール群 (n=961)	スポレキサント群 (n=294)	
フェンタニル持続投与	633 (65.9)	188 (64.0)	0.54
トラマドール	198 (20.6)	85 (28.9)	<0.01
デクスメデトミジン	133 (13.8)	47 (16.0)	0.36
ハロペリドール	51 (5.3)	36 (12.2)	<0.01
ミダゾラム	89 (9.3)	4 (1.4)	<0.01
プロポフォール	178 (18.5)	41 (14.0)	0.07
クエチアピン	15 (1.6)	14 (4.8)	<0.01
ラメルテオン	152 (15.8)	162 (55.1)	<0.01
ステロイド	118 (12.3)	23 (7.8)	0.03
ファモチジン	62 (6.5)	17 (5.8)	0.68
<u>アウトカム</u>			
	コントロール群 (n=961)	スポレキサント群 (n=294)	p
せん妄	158 (16.4)	27 (9.2)	
	HR ^a , 0.54; 95%CI ^b , 0.36 – 0.82		<0.01
人工呼吸期間（時間）	30.3 (12.9 – 122.4)	17.4 (8.7 – 67.4)	<0.01

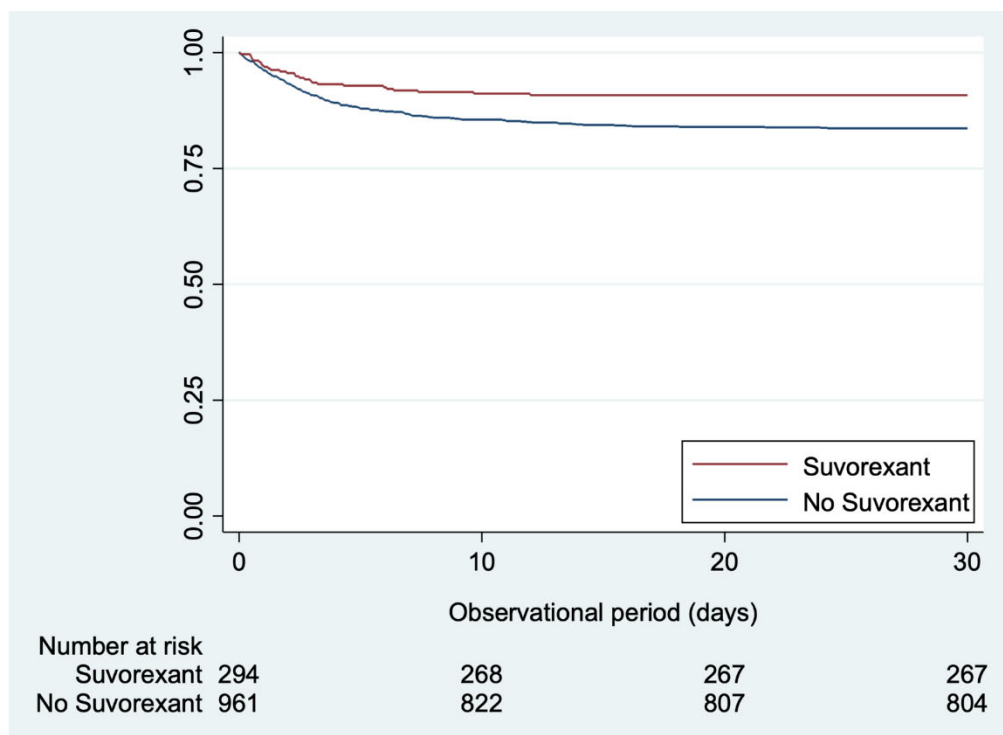
ICU 滞在期間 (日)	5.2 (3.9 – 8.3)	5.2 (4.0 – 6.9)	0.18
病院滞在期間 (日)	24 (17 – 40)	25 (18 – 38)	0.47
ICU 入室からせん妄発症までの期間 (日)	5.6 (4.2 – 8.4)	5.3 (3.9 – 7.3)	0.29
ICU 退室時の死亡率	64 (6.7)	4 (1.4)	<0.01
	RR ^c , 0.20; 95%CI, 0.08 – 0.57		<0.01
退院時の死亡率	106 (11.1)	12 (4.1)	<0.01
	RR, 0.37; 95%CI, 0.21 - 0.66		<0.01

^aHR: ハザード比

^b95%CI: 95%信頼区間

^cRR: リスク比

図 3B : Kaplan-Meier 曲線 (“入室後 72 時間以内”解析)



シェーンフィールド残渣により比例ハザード性が認められたため(図 4B)、コックス比例ハザードモデルにより年齢、APACHE II スコア、MV の使用、HNFC の使用、CRRT の使用、24 時間以内の AKI の発症の有無、心臓血管外科手術後入室の有無、緊急入室の有無、入室形態、ICU 入室前の病棟、投与薬剤（ラメルテオン、フェンタニル、トラマドール、ミダゾラム、プロポフォール、クエチアピン、ステロイド、ファモチジン）で調整した。調整前に認めたスボレキサント投与によるせん妄発症率の低下との関連は調整後は認められなくなった(HR, 1.31; 95%CI, 0.79 – 2.19; p=0.30)。(表 8)。

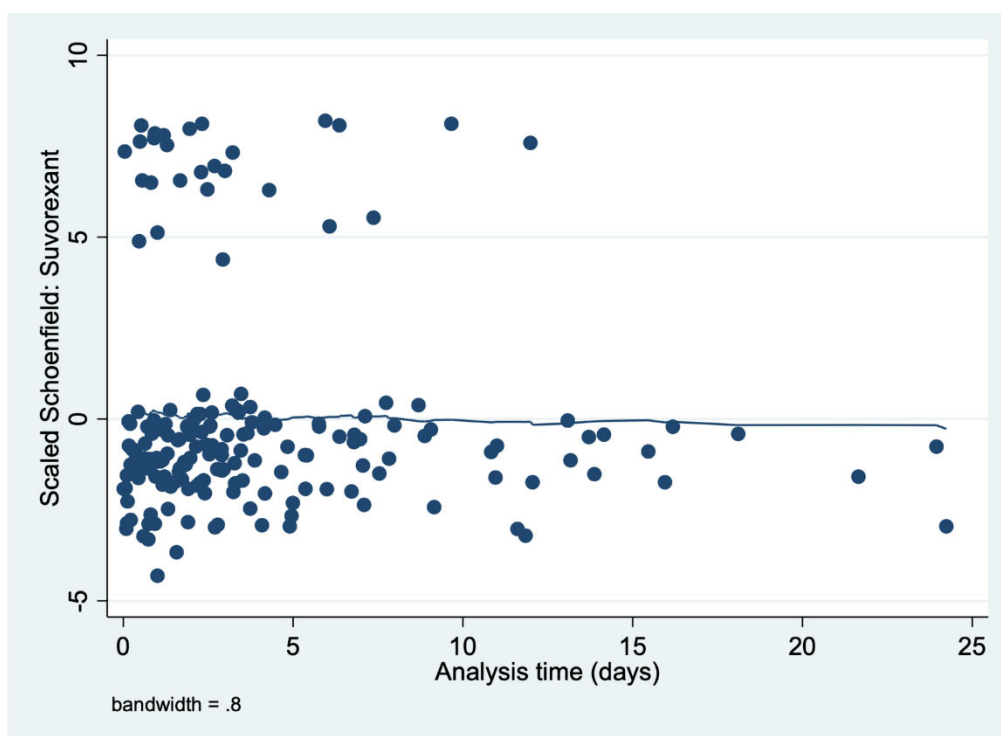
表 8：“入室後 72 時間以内”解析におけるスボレキサントのせん妄発症に対する効果

せん妄		p
スボレキサント	HR ^a , 1.31; 95%CI ^b , 0.79 – 2.19	0.30
年齢	HR, 1.02; 95%CI, 1.01 – 1.04	<0.01
APACHE II スコア	HR, 1.03; 95%CI, 1.00 – 1.06	0.03
心臓血管手術後	HR, 1.13; 95%CI, 0.75 – 1.70	0.56
緊急入室	HR, 4.69; 95%CI, 2.84 – 7.75	<0.01
高流量鼻酸素カニューラ療法	HR, 1.65; 95%CI, 1.20 – 2.27	<0.01
持続腎代替療法	HR, 1.76; 95%CI, 1.22 – 2.55	<0.03
人工呼吸器	HR, 2.58; 95%CI, 1.55 – 4.28	<0.01
入室後 24 時間以内の急性腎傷害	HR, 0.66; 95%CI, 0.37 – 1.18	0.16
ラメルテオン	HR, 0.58; 95%CI, 0.29 – 1.18	0.13

ハロペリドール	HR, 1.96; 95%CI, 1.24 – 3.10	<0.01
ミダゾラム	HR, 2.44; 95%CI, 1.65 – 3.63	<0.01
プロポフォール	HR, 2.10; 95%CI, 1.44 – 3.06	<0.01
トラマドール	HR, 0.14; 95%CI, 0.05 – 0.38	<0.01
クエチアピン	HR, 1.41; 95%CI, 0.64 – 3.09	0.39
ステロイド	HR, 0.66; 95%CI, 0.44 – 1.01	0.06

^aHR: ハザード比、^b95%CI: 95%信頼区間

図 4B: シェーンフィールド残渣 (“入室後 72 時間以内”解析)



<研究 2>

方法

2019年9月から2020年2月までに自治医科大学附属さいたま医療センターのICUに入室した患者のうち、大血管手術前に術後対麻痺のリスクを軽減する目的で髄腔内カテーテルを留置していた患者を対象とした。(34)神経疾患、精神疾患、食欲異常、睡眠障害(ナルコレプシー、レム睡眠障害など)、精神神経系に影響を与える薬剤(抗精神病薬、抗てんかん薬、睡眠導入薬)の使用、カテーテル挿入時の脳脊髄液の細胞数増加などがあった患者は除外した。髄腔内カテーテルは術前に留置され、脊髄虚血のリスクが低下するまでの間、通常は術後5日目まで持続的なドレナージに使用された。脳脊髄液はカテーテル挿入時と術後ICU入室時に採取され、髄腔内カテーテル留置中は6時、12時、18時、24時に繰り返し採取された。サンプル採取期間は脊髄虚血のリスクが低いと考えてカテーテルを抜去した時点、またはICU入室から5日後までのどちらか短い方とした。脳脊髄液サンプル中に少量の血液が混入することが認められたが、血清オレキシン濃度は脳脊髄液オレキシン濃度と比較すると極めて低値であるため結果には影響がないと考えた。

(35)髄腔内カテーテルの留置時に2mlの脳脊髄液を採取した。採取した脳脊髄液のうち1.5mlで一般検査(細胞数、糖、タンパク質など)を行い、残りの0.5mlは脳脊髄液オレキシン濃度測定用に-20℃で冷凍保存した。脳脊髄液の排液圧は10~18cmH₂O、排液速度は15ml/時間以下に維持し、過剰排液とそれにより引き起こされる頭蓋内出血を予防した。脳脊髄液中のオレキシン濃度の測定方法には、ラジオイムノアッセイ(RIA)法と酵

素結合免疫吸着法（ELISA）法があり、ELISA 法の測定結果は RIA 法の測定結果に比べて約 4 倍低く出ることが報告されている。(36)本研究では、先行研究との比較を可能にするために RIA 法を用いた。患者背景に関する情報は電子カルテから入手した。

(16,37,38)ICU 滞在中はトレーニングを受けた看護師により 4 時間毎に Richmond

Agitation Sedation Scale（RASS）および the Confusion Assessment Method for the ICU

（CAM-ICU）が評価された。患者の睡眠満足度と睡眠の質は、看護師の観察および患者への質問によって評価した。これらの評価に基づいて、催眠剤または鎮静剤が集中治療医の判断で処方された。

データは平均値（標準偏差）で表した。統計解析には Stata version 16（Stata Corp LLC, Texas, USA）を用いた。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理審査委員会の承認を得て（臨 S22-127）、ヘルシンキ宣言に示された倫理原則に基づき行われた。患者から術前に書面によるインフォームドコンセントを得た。

結果

研究期間中に組入れ基準を満たした症例は3症例であった。患者Aは胸部大動脈瘤の血管内治療、患者Bは胸部大動脈瘤の外科的治療、患者Cは胸腹部大動脈瘤の外科的治療を受けた。患者Cは、術後2日目と3日目にCAM-ICU陽性となった。すべての患者はICU滞在中に鎮静剤または睡眠導入剤を投与された。患者Cでは鎮痛剤としてオピオイドが使用された（表1）。

表1：患者背景

	患者A	患者B	患者C
年齢	69	66	64
性別	女性	男性	男性
疾患	胸部大動脈瘤	胸部大動脈瘤	胸腹大動脈瘤
手術	胸部大動脈瘤血管内治療術	下行大動脈人工血管置換術	胸腹大動脈人工血管置換術
併存疾患	高血圧症、高脂血症	高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎傷害	高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、慢性腎傷害
喫煙歴	元喫煙者	元喫煙者	元喫煙者
アルコール	常用なし	常用なし	常用なし

患者 C は無気肺による低酸素血症のため人工呼吸器管理が 7 日間と長期化した。いずれの患者も対麻痺を起こさなかった。髄腔内カテーテル挿入時の脳脊髄液中オレキシン濃度は、それぞれ 219.9 pg/mL (患者 A)、312.3 pg/mL (患者 B)、403.8 pg/mL (患者 C) であった。

脳脊髄液採取は、患者 A は 2 日目、患者 B は 5 日目、患者 C は 5 日目までそれぞれ継続された。各患者の脳脊髄液中オレキシン濃度の平均値 (±標準偏差) は、それぞれ患者 A で 319.4 ± 82.6 pg/mL、患者 B で 372.4 ± 56.0 pg/mL、患者 C で 306.3 ± 48.3 pg/mL だった。(表 2)

表 2：ICU での鎮痛・鎮静、CAM-ICU、脳脊髄液中オレキシン濃度

	患者 A	患者 B	患者 C
ICU で使用された鎮 静・睡眠薬	ヒドロキシジン	デクスメデトミジン ヒドロキシジン ハロペリドール スボレキサント	プロポフォール デクスメデトミジン
ICU で使用されたオ ピオイド	なし	なし	フェンタニル
CAM-ICU	陰性	陰性	陽性
RASS	-1 ~ 0	-3 ~ +1	-5 ~ +1
挿入時脳脊髄液中オ レキシン濃度	219.9 (pg/ml)	312.3 (pg/ml)	403.8 (pg/ml)
平均脳脊髄液中オレ キシン濃度(± 標準 偏差) (pg/mL)	319.4 (± 82.6)	372.4 (± 56.0)	306.3 (± 48.3)

図はそれぞれの患者における各 ICU 滞在日の 24 時間脳脊髄液中オレキシン濃度を示したものである。3 名とも脳脊髄液中オレキシン濃度は日内変動を示したが、周期的な変化はなかった。(患者 A, 図 A ; 患者 B, 図 B; 患者 C, 図 C)

図 A : 実線は脳脊髄液中オレキシン濃度の推移、点線は 2 点間の移動平均、グレイゾーンは夜間を表す。

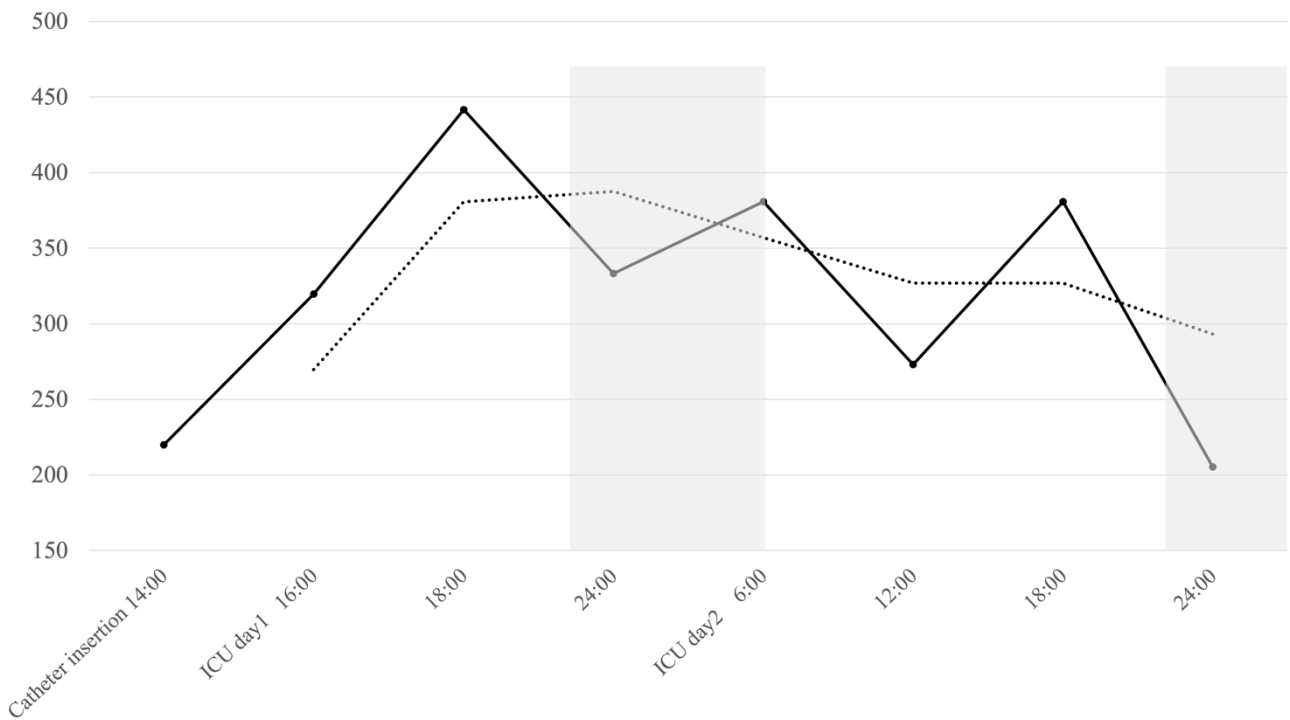


図 B：実線は脳脊髄液中オレキシン濃度の推移、点線は 2 点間の移動平均、グレイゾーンは夜間を表す。

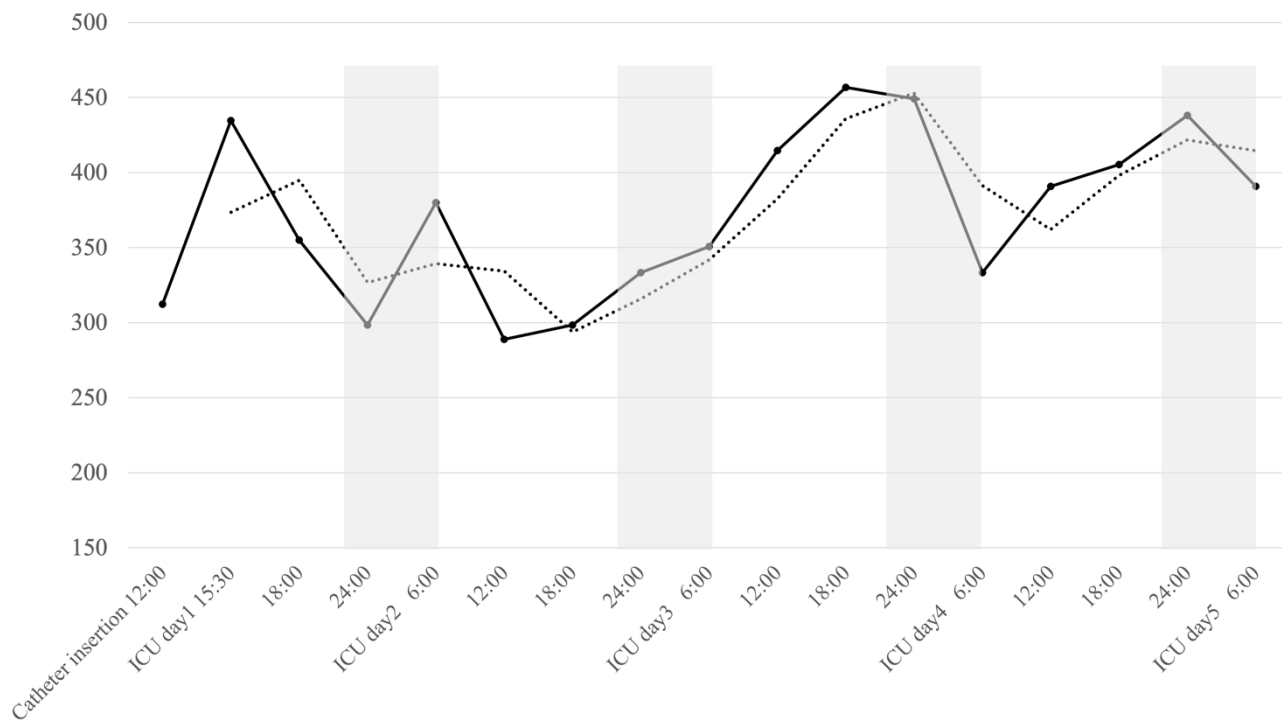
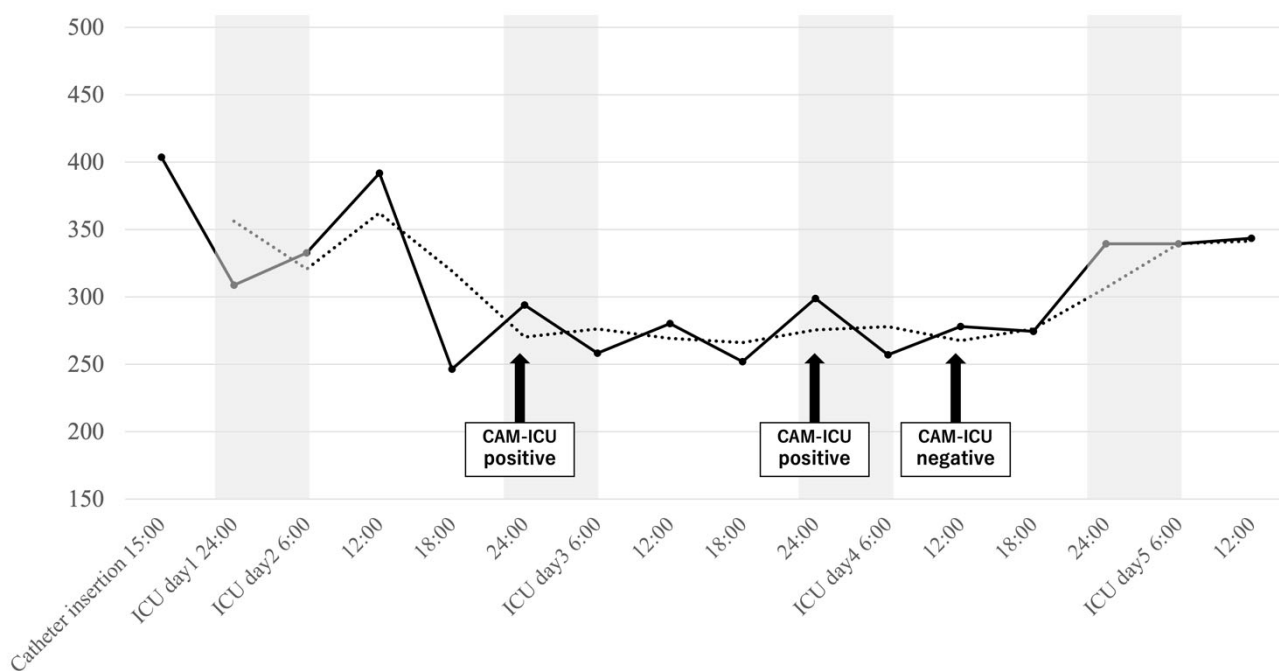


図 C : 実線は脳脊髄液中オレキシン濃度の推移、点線は 2 点間の移動平均、グレイゾーンは夜間を表す。



考察

本研究では2つの研究を行いスボレキサントのせん妄予防効果について検討した。過去に登場した睡眠導入剤であるベンゾジアセピンや z-drugs と呼ばれるゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンなどと異なり、スボレキサントは本研究以前に11の観察研究とランダム化比較試験が行われており、そのメタ解析では高いせん妄予防効果が認められていた。しかし、過去の観察研究では immortal time bias の影響を受けている可能性が否定できず、ランダム化比較試験も小規模であり、メタ解析を行うと有意差が出ているとはいえ結果は不安定であることが懸念された。そこで<研究1>では immortal time bias の影響をコントロールした場合のスボレキサントのせん妄抑制に対する効果を評価した。更に<研究2>ではスボレキサントにせん妄抑制作用があるとした場合、その作用はオレキシンの日内変動と関連すると仮定し、脳脊髄液中のオレキシン濃度を測る研究のパイロット研究を行った。

<研究1>において1つ目のデザイン（“せん妄発症前”解析）では先行研究同様にせん妄発症前にスボレキサントを投与されていればすべてスボレキサント群として、スボレキサント投与なしもしくはせん妄発症後の投与をコントロール群としてせん妄発症率を比較した。結果としては、先行研究同様にスボレキサント投与はせん妄抑制発症率の減少と高い相関を認めた。2つ目のデザイン（“入室後72時間以内”解析）では、スボレキサントの曝露期間を入室から72時間と設定しこの期間に投与された患者群をスボレキサント群として、スボレキサントの投与なしまたはこの期間を過ぎてからの投与はコントロール群

として比較した。なお、72 時間の曝露期間にせん妄を発症した患者は除外した。結果としては、調整前はスボレキサント投与とせん妄発症率の減少との間に相関を示したが相関は“せん妄発症前”解析のコホートほど強くなく、調整後はこの関係は消失した。＜研究 2＞では 3 例の ICU 入室患者においては健康成人で見られる周期的なオレキシン濃度変化を認めないという結果だった。しかし、研究対象者が少人数であったこともあり、過去の研究で認められたような脳脊髄液中のオレキシン濃度の周期的な変化や、抑うつ状態の患者で認められたようなその消失というような関連は不明であった。

***Immortal time bias* への対応と本研究のコホートにおける影響について**

2 種類のデザインにより、APACHE II スコアはどちらの解析でもスボレキサント群で有意に低かったがその差は“入室後 72 時間以内”解析のコホートでより小さく、緊急手術と本質的に重症化症例である非手術症例を合わせた割合が“せん妄発症前”解析でより多く組み込まれていた。特に著しい違いとして現れたのは入室からせん妄発症までの時間で、“入室後 72 時間以内”解析の除外基準と重なるため当然であるが、“せん妄発症前”解析のコントロール群ではその中央値はわずか 0.8 日であった。せん妄発症が入室後早期に起こった患者は、その後に予防を行われる可能性は極めて低く、そのままコントロール群に分類されるため、“せん妄発症前”解析ではコントロール群のせん妄発症率を著しく高くしてしまう結果となった。これこそが immortal time bias の本質である。Immortal time bias は序文にも述べたとおり観察開始 (time zero: t0) が曝露の割り当てあるいは適格基準を満たすタイミングよりも先に起こる場合に問題となる。適格基準を満たしたところから曝露の割

当までの時間はせん妄を起し得ない immortal time となるため、予防の研究ではこの時間への適切な対処が必要となる。(32)

研究デザインをもとにする immortal time bias の対処法には Mantel-Byar 法、Exclusion 法、Naïve 法、Landmark 法がある。Mantel-Byar 法は gold standard として紹介されることがあるが、生存曲線が描けなかったり正しく有意差の検定ができなかったりするなどの問題が指摘されている。Exclusion 法や Naïve 法はそれ自体が bias を新たに生むことになってしまう。(39)今回用いた Landmark 法はコホートへの組み込みから固定した一定期間を Landmark として設定し、Landmark の時点での曝露状況によって曝露群とコントロール群とに分類する。その後の曝露状況の変化はグループの割り当てには影響しない。本研究においては入室 72 時間後を Landmark 期間としてスポレキサント群とコントロール群に分類し、その後のスポレキサントへの曝露はコントロール群へと割り当てた。本方法では Landmark の時点（この場合 72 時間の時点）での曝露状況により統計学的検定が可能であり、Landmark 時点からあとの生存解析を行うこともできる。1980 年代に Anderson らによって報告された方法であるが、Gold standard とされてきた Mantel-Byar 法と比較して代替手段になりうるとする報告も出ている。(40,41)一方で、Landmark 法の短所としては、結果が研究者によって設定された Landmark 期間に依存すること、Landmark 期間より前にアウトカムを発症した場合は解析から除外される（本研究の場合は入室後 72 時間以内にせん妄を発症した患者）ため、十分な母集団が確保できない場合統計学的な検出力を失ってしまうことがありうる。(39)本研究では前述したように“せん妄発症前”解析のコホートで

は入室からせん妄発症までの中央値が 0.8 日と極めて短かった。ICU におけるせん妄は、原疾患に加え、ICU という環境因子が加わって発症するが、ICU 入室からせん妄発症まで一定期間を要すると考えられる。すなわち、多くの患者で、ICU 入室早期に呼吸・循環が不安定なために深い鎮静が必要になったり、敗血症などの原疾患によって昏睡状態にありたりするため、病態の改善に伴って鎮静の必要量が減り初めてせん妄の存在が明らかになるからである。本研究は、ICU におけるせん妄に対する予防介入の評価を意図しており、入室早期発症のせん妄を除外する必要があった。そこで、過去の研究を基準に 72 時間程度をせん妄予防期間として Landmark 期間を設定したが、多くのせん妄患者がこれによって解析から除外されることになった。この点に関しては、本研究の限界において後述する。

Immortal time bias は 1970 年代の初頭の心臓移植に関わる研究において最初に指摘された。(42-44)しかし、2004 年時点でも主要医学雑誌において時間依存変数を不適切に扱ったことによって結果が歪められた可能性のある観察研究が掲載されていることが報告されている。(45)2010 年代、2020 年代になっても immortal time bias に関する総説やエディトリアルは度々報告されている。扱う変数の性質をデザイン段階で見抜き適切な対処を行う必要がある bias のため、専属の統計家や疫学者が編集チームに存在しない医学雑誌では、研究グループが見逃した bias がそのまま査読を通過してしまう危険性が現在においても十分に有り得ると考えられた。システマティック・レビュー及びメタ解析の結果が最もエビデンスの質が高いとされる情報は一般向けの記事にすら登場されることがある。一方で、bias の排除できていない研究をもとにしたメタ解析はその結果も bias から逃れることが出来

ない。スポレキサントのせん妄予防効果に関するシステマティック・レビュー及びメタ解析は3本報告されている（2本のシステマティック・レビューと1本のメタ解析）が、risk of bias に関する評価は一切されておらずスポレキサントのせん妄予防に関するエビデンスと呼ぶには脆弱な作りになっている。(28,29,31)

せん妄の発症要因と予防について

せん妄の発症には多様な因子が関わっており、詳細に関しては解明されているとはいえない。痛み、睡眠障害、加齢、薬剤、既往歴、アルコール歴、背景疾患など実に多様な誘因がせん妄の発症に関連することがわかっており、予防もそれに応じて非薬物学的な予防がまず推奨される。(5,33)これらの誘因の先には、中枢神経系でいくつかの経路を経てせん妄を発症すると考えられている。現在提唱されている中枢神経系での経路としては、神経加齢仮説、神経炎症仮説、酸化ストレス仮説、神経伝達物質障害仮説、神経内分泌仮説、サーカディアンリズム調節障害あるいはメラトニン調節障害仮説がある。神経加齢仮説では加齢に伴うストレスを制御する神経伝達物質の調整障害、脳血流の低下、血管密度の低下、細胞内情報伝達系の障害などがせん妄の発症の原因の一つと唱えている。

神経炎症仮説では手術や感染などの脳実質の活性化を誘発し中枢神経系における炎症性サイトカインや他の炎症性メディエータを発現すると考えられている。この炎症性メディエータである C 反応性タンパク、インターロイキン(IL)-6、Tumor Necrosis Factor (TNF)- α 、IL-1RA、IL-8、IL-10 が神経細胞のシナプス障害、それに続くせん妄に特有の症状を起こすと考えられている。酸化ストレス仮説では活性酸素や活性窒素（一酸化窒素

など)による酸化ストレスや抗酸化物質の不足で脳組織の損傷を増大させ、様々な神経伝達システムの異常を引き起こし、脳機能障害とせん妄の行動症状を引き起こすとされている。この仮説は神経伝達物質障害仮説と一部重なる部分がある。神経伝達物質障害仮説では、脳内神経伝達物質であるアセチルコリン作動性システムの障害やアセチルコリン放出による TNF- α 、IL-6、IL-8 放出抑制の阻害が認知障害を引き起こすことされており、これに加えて同様に神経伝達物質であるドーパミン伝達の亢進もせん妄に寄与しているとする。神経内分泌仮説ではせん妄が急性・慢性のストレスに対する生理的反応として異常に高いグルココルチコイドレベルによって媒介されると提唱している。グルココルチコイドの中樞神経系で多彩な作用を呈すると考えられている。長期間にわたって中樞神経系のグルココルチコイドの濃度が上昇すると様々な代謝性障害からニューロンの種々の代謝性障害からニューロンが生き残る能力が低下し、脳神経の脆弱化につながるこの仮説では提唱されている。サーカディアンリズム調節障害あるいはメラトニン調節障害仮説ではサーカディアンリズムを形成することに重要な役割を果たしているメラトニンレベルとせん妄の関連を唱える仮説である。メラトニンは松果体から分泌され、多彩な生理作用を有しており、サーカディアンリズムの形成だけでなく抗酸化作用、抗炎症作用、グルココルチコイド受容体との親和性の抑制などこれまで上げてきた仮説と重なる作用も多い。(46,47)

現在ガイドラインで推奨されている予防法は非薬物学的な予防、すなわち積極的な除痛、睡眠のバランスを調整する、運動、聴力、視力などを適切にコントロールするなどが中心であり、少なくとも現時点のガイドラインでは薬物的予防法は推奨されていない。

ガイドラインで検討されている薬物学的予防法はデクスメトミジン、ハロペリドール、スタチンが検討されているが、予防効果があっても予後の改善を示さない（デクスメトミジン）か予防効果がない（ハロペリドール、スタチン）として、不要な薬物のへの曝露を増やすため、予防投与を行わないことを推奨している。(33)せん妄の誘発因子が何であれ、もし中枢神経系のせん妄発症メカニズムが解明されておりその部位に効果を発現する薬剤が存在するのであれば、その部位に対する予防あるいは治療を行うのが病態生理学的には正しいと思われる。しかし、複数の仮説が存在し、それぞれがどのように関わっているか詳細がわかっていない。このため、中枢神経系のせん妄発症メカニズムに対する予防投薬の研究としては中枢性アドレナリン受容体遮断作用のある薬剤、ステロイド、スタチン、メラトニンなど小規模の研究が多数出ているが予防として有力なものは現時点では乏しい。(48-51)序文でも述べた通りデクスメトミジンがグルタミン酸の放出抑制やGABA 受容体作用の調整、コリン作動性受容体作用の調整により単なる睡眠時間帯の調整にとどまらないせん妄抑制作用を認めた可能性があるように、オレキシン受容体拮抗薬はもまたサーカディアンリズム障害によるオレキシン分泌の日内変動を調整することでせん妄抑制作用を示しているのではないかと考えられる。＜研究1＞では調整後はスボレキサント投与とせん妄発症率の間に関連を認めることはできなかった。主要評価項目に設定していないため断定的なことは言えないが、今回の研究では少なくともベンゾジアセピン類などで見られたようなせん妄のリスクになることはなかった。＜研究2＞の結果を受けてサーカディアンリズム障害とオレキシン分泌動態変化に関する研究の継続が必要であると

考えている。

本研究の限界について

本研究の制限は以下の通りである。＜研究1＞について：①先行研究と比較して ICU 入室からせん妄発症までの期間が“せん妄発症前”解析のコホートではコントロール群 0.8日、スポレキサント群 3.9日と短いため、landmark 期間の設定による影響が先行研究よりも強く出た可能性がある。Masuyama らの研究ではコントロール群で 3.59日、スポレキサント群で 5.06日と報告しており、Rahimibashar らの研究ではコホート全体で 7.55日と報告している。(21,52)このため、先行研究をもとに landmark 期間を設けたことで landmark 期間中(入室後 72 時間)にせん妄を発症した 799 人の患者は除外されることとなった。その結果、“せん妄発症前”解析において 984 人で発症したせん妄は“入室後 72 時間以内”解析では 185 人まで減少した。このような二つの解析間の差は逆方向のバイアス（スポレキサントの効果を過度に弱める）を生じさせてしまった可能性がある。②スポレキサントの投与量、投与開始とせん妄発症のタイミングにばらつきがあり、スポレキサントのせん妄抑制作用との関連を検討する上で限界となっている。すなわち、長期間の入室に至った患者において入室後期に発症したせん妄と入室 72 時間以内に投与したスポレキサントの間に関連がある可能性は低く、本研究の解釈を困難にしている可能性がある。③我々の施設の特徴として入室患者における心臓血管外科術後患者の割合が多かった。どちらの解析のコホートでも心臓血管外科術後患者の割合が多かったが、これが“入室後 72 時間以内”解析のコホートでは心臓血管外科術後患者の割合がさらに多くなっていた（“せん妄発症前”

解析のコホートでは、コントロール群 45.4%、スボレキサント群 57.7%に対して、“入室後 72 時間以内”解析のコホートではコントロール群 79.2%、スボレキサント群 91.5%)。一般的に ICU の非手術入室の患者は病棟での急変か救急外来からの重症患者となるので、非手術入室の方が重症度が高い傾向があり、早期にせん妄を発症した可能性がある。また、そのような患者は入室当初は人工呼吸器管理となっている場合が多く、スボレキサントの投与がされずにコントロール群に割り当てられていた可能性がある。このため、Landmark 期間にこれらの患者は解析から除外され、2 つの解析群で差が出た可能性がある。このような当院の患者群の偏りが結果に影響を与えた可能性があり、この結果をもってオレキシン受容体拮抗薬にせん妄抑制作用がないとは断定できない原因となっている。〈研究 2〉について：あくまでパイロット研究であるため、せん妄発症と脳脊髄液中オレキシン濃度の日内変動の関連を説明することはできない。しかし、わずか 3 症例とは言え一般的に認められているとされる、オレキシンの脳脊髄液内濃度の日内変動が消失して見えたのは興味深い結果であった。

結論

本研究では過去最大規模のコホートでスボレキサントのせん妄予防効果の観察研究を行い、その予防効果と immortal time bias の与える影響を検討した。先行研究のスボレキサントに対するせん妄予防効果の解釈には注意を要することが分かった。一方で、本研究をもってオレキシン受容体拮抗薬がせん妄予防に効果がないと判定するのは時期尚早であり、疫学研究だけでなく病態生理にオレキシン受容体拮抗薬が関与しうるかを検討する

研究も同時進行で行う必要があると考えられた。

謝辞

本研究に関し指導教官としてご指導いただいた本学大学院医学研究科地域医療学系専攻講座讚井将満教授にここにお礼を申し上げます。また、本研究遂行にあたりご協力をいただいた本学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部内野滋彦医師、増山智之講師、西山聖也医師、東京大学リアルワールドエビデンス講座笹渕裕介特任准教授、元本学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部関根彰子医師、長友香苗医師にお礼を申し上げます。最後に、公私にわたって指導をいただいた指導医であり、親友・兄のような存在であった故アラン・瓦井・レフォー本学名誉教授に深くお礼を申し上げます。

参考文献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: APA Press; 2013.
2. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015 Jun 3;350:h2538. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041151>
3. Haymore JB, Patel N. Delirium in the Neuro Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2016 Mar;28(1):21–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2015.11.001>
4. Tao R, Wang XW, Pang LJ, Cheng J, Wang YM, Gao GQ, et al. Pharmacologic prevention of postoperative delirium after on-pump cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine* [Internet]. 2018 Oct;97(43):e12771. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32768990>
5. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Aug 16;47(10):1089–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34401939>
6. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar 8 [cited 2014 Jun 1];383(9920):911–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992774>
7. Reade MC, Finfer S. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. *New England Journal of*

Medicine [Internet]. 2014 Jan 30 [cited 2014 Jan 29];370(5):444–54. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1208705>

8. Pisani MA, D'Ambrosio C. Sleep and Delirium in Adults Who Are Critically Ill: A Contemporary Review. *Chest* [Internet]. 2020 Apr;157(4):977–84. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.003>
9. Boyko Y, Jennum P, Toft P. Sleep quality and circadian rhythm disruption in the intensive care unit: a review. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2017;9:277–84. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184454>
10. Daou M, Telias I, Younes M, Brochard L, Wilcox ME. Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related? *Front Neurol* [Internet]. 2020;11(September):549908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33071941>
11. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* [Internet]. 1994 Nov 16;272(19):1518–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966844>
12. Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: Role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011;77(1):140–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.048>
13. Brohan J, Goudra BG. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2017;31(10):845–56.

14. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, Meier V, Tontsch J, Zehnder T, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018;8(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0437-z>

15. Estabrooke I V., McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* [Internet]. 2001 Mar 1;21(5):1656–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222656>

16. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Jul 15;54(2):96–104. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36859768%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)01740-7%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00063223&id=doi:10.1016%2FS0006-3223%2803%2901740-7&atitle=Diurnal+va](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36859768%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)01740-7%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00063223&id=doi:10.1016%2FS0006-3223%2803%2901740-7&atitle=Diurnal+va)

17. Jacobson LH, Hoyer D, de Lecea L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J Intern Med* [Internet]. 2022 May;291(5):533–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35043499>

18. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, et al. Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2017;78(8):e970–

9. Available from: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2017/v78n07/16m11194.aspx>
19. Booka E, Tsubosa Y, Matsumoto T, Takeuchi M, Kitani T, Nagaoka M, et al. Postoperative delirium after pharyngolaryngectomy with esophagectomy: a role for ramelteon and suvorexant. *Esophagus* [Internet]. 2017;14(3):229–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28725169>
20. Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, Uchida K, Ohta S, et al. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute medicine & surgery* [Internet]. 2018 Oct;5(4):362–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29951980>
21. Masuyama T, Sanui M, Yoshida N, Iizuka Y, Ogi K, Yagihashi S, et al. Suvorexant is associated with a low incidence of delirium in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2018 May;18(3):209–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423967>
22. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Hashimoto N, Suda K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2019;81(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851436>
23. Kawada K, Ohta T, Tanaka K, Miyamura M, Tanaka S. Addition of Suvorexant to Ramelteon Therapy for Improved Sleep Quality with Reduced Delirium Risk in Acute Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019 Jan;28(1):142–8. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.024>

24. Tamura K, Maruyama T, Sakurai S. Preventive Effect of Suvorexant for Postoperative Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019 Feb 20;25(1):26–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089761>
25. Ishibashi-Kanno N, Takaoka S, Nagai H, Okubo-Sato M, Fukuzawa S, Uchida F, et al. Postoperative delirium after reconstructive surgery for oral tumor: a retrospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 Sep;49(9):1143–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.018i>
26. Izuhara M, Izuhara HK, Tsuchie K, Araki T, Ito T, Sato K, et al. Real-World Preventive Effects of Suvorexant in Intensive Care Delirium: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2020;81(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33027560>
27. Tamura K, Maruyama T, Sakurai S. Efficacy of Orexin Receptor Antagonist for Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting Compared with Melatonin Receptor Agonist. *Journal of Coronary Artery Disease* [Internet]. 2020;26(3):63–8. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcad/26/3/26_26.20-00017/_article
28. Xu S, Cui Y, Shen J, Wang P. Suvorexant for the prevention of delirium: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 Jul 24;99(30):e21043. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32791676>
29. Adams AD, Pepin MJ, Brown JN. The role of suvorexant in the prevention of delirium during

acute hospitalization: A systematic review. *J Crit Care* [Internet]. 2020;59:1–5. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.006>

30. Tachibana M, Inada T, Ichida M, Kojima S, Arai T, Naito K, et al. Significant decrease in delirium referrals after changing hypnotic from benzodiazepine to suvorexant. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2021 May;21(3):324–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33644945>
31. Tian Y, Qin Z, Han Y. Suvorexant with or without ramelteon to prevent delirium: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2021 Dec 8; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34881812>
32. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Nov 9;79(March 2022):70–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27237061>
33. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, 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* [Internet]. 5th editio. 2018 Sep;46(9):e825–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113379>
34. Cinà CS, Abouzahr L, Arena GO, Laganà A, Devereaux PJ, Farrokhyar F. Cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2004;40(1):36–44.

35. Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhaton NN, Horn PS, Uhde TW, Shutter LA, et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Aug;35(7):1001–7.
36. Ono T, Kanbayashi T, Yoshizawa K, Nishino S, Shimizu T. Measurement of cerebrospinal fluid orexin-A (hypocretin-1) by enzyme-linked immunosorbent assay: A comparison with radioimmunoassay. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Nov;72(11):849–50.
37. Grady SP, Nishino S, Czeisler CA, Hepner D, Scammell TE. Diurnal variation in CSF orexin-A in healthy male subjects. *Sleep*. 2006 Mar;29(3):295–7.
38. Alakuijala A, Sarkanen T, Partinen M. Hypocretin-1 Levels Associate with Fragmented Sleep in Patients with Narcolepsy Type 1. *Sleep*. 2016 May 1;39(5):1047–50.
39. Mi X, Hammill BG, Curtis LH, Lai ECC, Setoguchi S. Use of the landmark method to address immortal person-time bias in comparative effectiveness research: a simulation study. *Stat Med* [Internet]. 2016 Nov 20;35(26):4824–36. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27350312>
40. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* [Internet]. 1983 Nov;1(11):710–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668489>
41. Weberpals J, Jansen L, Silversmit G, Verbeeck J, van der Geest L, Vissers PAJ, et al. Comparative performance of a modified landmark approach when no time of treatment data are available within

oncological databases: exemplary cohort study among resected pancreatic cancer patients. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2018;10:1109–25. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30214315>

42. Messmer BJ, Nora JJ, Leachman RD, Cooley DA. Survival-times after cardiac allografts. *Lancet* [Internet]. 1969 May 10;1(7602):954–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4180812>

43. Clark DA, Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Shumway NE, Harrison DC. Cardiac transplantation in man. VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. *Ann Intern Med* [Internet]. 1971 Jul;75(1):15–21. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4933294>

44. Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. *Ann Intern Med* [Internet]. 1972 May;76(5):815–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4554414>

45. Van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(7):672–82.

46. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2018 Nov;33(11):1428–57. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278283>

47. Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018 Nov;30(11):1287–95. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s40520-018-1008-8>

48. Shiotsuka J, Steel A, Downar J. The Sedative Effect of Propranolol on Critically Ill Patients: A Case Series. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2017;4(May):44. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00044/full>
49. Vallabhajosyula S, Kanmanthareddy A, Erwin PJ, Esterbrooks DJ, Morrow LE. Role of statins in delirium prevention in critical ill and cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2017;37:189–96. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.025>
50. Li LQ, Wang C, Fang MD, Xu HY, Lu HL, Zhang HZ. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):1–11.
51. Aiello G, Cuocina M, La Via L, Messina S, Attaguile GA, Cantarella G, et al. Melatonin or Ramelteon for Delirium Prevention in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2023;12(2):435.
52. Rahimibashar F, Miller AC, Salesi M, Bagheri M, Vahedian-Azimi A, Ashtari S, et al. Risk factors, time to onset and recurrence of delirium in a mixed medical-surgical ICU population: A secondary analysis using Cox and CHAID decision tree modeling. *EXCLI J* [Internet]. 2022;21:30–46.