

氏名	塩塚 潤二 <small>しおつか じゆんじ</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 858 号
学位授与年月日	令和 6 年 2 月 26 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 岡 島 美 朗 (委員) 教授 竹 内 護 教授 興 水 崇 鏡 (学外委員) 教授 井 上 茂 亮

論文内容の要旨

1 研究目的

せん妄は入院患者、特に重症患者の管理において頻繁に対応が必要となる合併症の 1 つで、ICU や病院滞在期間、人工呼吸期間、死亡率などに影響を与える可能性があるとして報告されている。このため、予防に関わる研究が多数報告されている。せん妄は睡眠障害とサーカディアンリズムの障害が関与することが報告されており、介入研究も睡眠障害やサーカディアンリズムの調整を対象とするものが多かった。近年開発されたオレキシン受容体拮抗薬は観察研究とランダム化比較試験においてせん妄抑制作用があると報告されているが、観察研究では *immortal time bias* に対する対応が記載されておらず介入研究も小規模のものが多いため、オレキシン受容体拮抗薬のせん妄予防に対する効果の程度が過大になっている可能性があった。さらに、先行研究においてオレキシンがせん妄と関わっていることを示していないことも問題であった。そこで、本研究ではオレキシンのせん妄予防効果に関する 2 つの研究を行った：①オレキシン受容体拮抗薬のせん妄抑制作用を *immortal time bias* を考慮に入れて検討する研究、②オレキシン受容体拮抗薬がせん妄抑制作用にオレキシン分泌の日内変動の調整が関与している可能性を考え、オレキシンの髄液中の濃度が重症患者においてどのようなパターンを示すかを測定するパイロット研究である。

2 研究方法

<研究 1>

2018 年 8 月から 2021 年 7 月までに ICU に入室した成人患者のデータを後方視的に解析した。“せん妄発症前”解析では、ICU 滞在中のせん妄発症前にスボレキサントを投与された全患者（スボレキサント群）と、スボレキサントを投与しなかったかせん妄発症後にスボレキサントを投与した患者（コントロール群）のせん妄発生率を比較した。このデザインは先行研究で使用されていた方法に従った。“入室後 72 時間以内”解析では入室後 72 時間以内にスボレキサントを投与された患者（スボレキサント群）と、スボレキサントを投与されなかった患者または入室後 72 時間以上経過してからスボレキサントを投与された患者（コントロール群）について、せん妄の発生率を比較した。入室後 72 時間以内にせん妄を発症した患者は“入室後 72 時間以内”解析から除外した。

<研究 2>

2019年9月から2020年2月までに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。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。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) 法を用いた。ICU滞在中は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。

3 研究成果

<研究 1>

組み入れ適格と考えられた患者は6,599であった。そのうち、“せん妄発症前”解析では2,054人が解析対象となった。“入室後72時間”解析では1255人が解析対象となった。“せん妄発症前”解析の非調整ハザード比は0.16、95%信頼区間は0.13-0.21 ($p<0.01$) であった。調整後のハザード比は0.21、95%信頼区間は0.16-0.27 ($p<0.01$) であった。“入室後72時間以内”解析では非調整ハザード比は0.54、95%信頼区間は0.36-0.82 ($p<0.01$) であった。しかし、この関係は潜在的な交絡因子で調整すると統計学的有意性を失った (調整後ハザード比1.02、95%信頼区間0.65-1.59、 $p=0.93$)。

<研究 2>

研究期間中に組み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。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 (\pm 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。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。

4 考察

本研究の結果ではオレキシン受容体拮抗薬の効果はimmortal time bias 考慮しない場合先行研究同様であったが、影響を考慮してデザインし直すと効果は認めない結果となった。このため、先行研究におけるオレキシン受容体拮抗薬のせん妄予防に対する効果の解釈には注意を要することが示唆された。本研究は集中治療室入室患者を対象としており、対象患者の多くが重症患者であったため、immortal time bias の影響を減弱する目的のlandmark法による解析ではlandmark期間の影響が強く出た可能性もある。先行研究では小規模の介入研究と解釈に注意を要する観察研究しかないため、十分な規模の介入研究の結果待たないとスポレキサントにせん妄予防効果が

あるかどうかの結論は出せないと考えられた。また、研究 2 においてパイロット研究として行った重症患者における脳脊髄液中のオレキシン濃度は少数であったため断定的なことは言えないが、本研究においては周期的な夜間の濃度上昇は認めなかった。睡眠障害と睡眠のサーカディアンリズム障害、それらをスボレキサントで調整することによるせん妄の予防に関してはさらなる研究が必要と考えられた。

5 結論

本研究を通して、**immortal time bias** を調整した場合のオレキシン受容体拮抗薬のせん妄抑制効果については、注意深い判断が必要と考えられた。一方で、せん妄のリスク因子になるという所見もみとめておらず、さらなる今後の研究が必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、集中治療室（ICU）におけるせん妄を、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントが抑制作用を持つ可能性について検討したものである。従来、スボレキサントのせん妄抑制作用を肯定した研究は、小規模であったり、**immortal time bias** への対応が記載されていないか、知見としては不確実であった。そこで、著者は研究 1 として ICU に入室した成人患者のデータを後方視的に解析し、せん妄発症前にスボレキサントを投与されたすべての患者群と、それ以外の群とを比較する”せん妄発症前”解析と、ICU 入室後 72 時間以内を **immortal time** として、その期間にせん妄を発症した患者群を除外し、72 時間以内にスボレキサントを投与された群とそれ以外の群を比較する”入室後 72 時間以内”解析を行った。その結果、”せん妄発症前”解析では統計的有意差をもってスボレキサントのせん妄抑制作用が認められたが、”入室後 72 時間以内”解析では有意差を認めなかった。その結果から、従来の研究において認められたスボレキサントのせん妄抑制作用は、過大評価されたものである可能性が示された。さらに研究 2 として、せん妄抑制作用の機序を調べるため、脳脊髄液中のオレキシン濃度の経時的測定が行われたが、症例数も少なく、有意な結果を得ることはできなかった。

研究 1 は症例数も多く、観察研究としての方法論も的確であり、研究が少ないスボレキサントのせん妄抑制作用の議論に一石を投ずるものとして、大きな意義がある。研究 2 は予備的なものではあるが、意欲的な試みとして評価できる。

問題点としては、記述上の細かい修正を除くと、研究 1 においてスボレキサントの投与量、スボレキサント投与とせん妄発症とのタイミングにばらつきがあったこと、**immortal time bias** に対応するためにランダムマーク期間を設けたことにより、せん妄患者の大半が除外されてしまったことが指摘され、いずれも適切に修正された。研究期間が倫理審査の承認期間を過ぎていることも指摘されたが、この点も対応がなされた。

以上より、本研究は方法論に問題はなく、学術的に有用な知見を導き出しており、実臨床の進歩にも貢献するものであるといえる。よって論文審査は合格とする。

試問の結果の要旨

申請者は、パワーポイントで要点を映示しながら、的確に研究の要点を規定時間内に発表した。審査では、研究の完成度の高さを評価する意見とともに、研究1においてスボレキサントの投与量、スボレキサント投与とせん妄発症とのタイミングにばらつきがあったこと、**immortal time bias** に対応するためにランドマーク期間を設けたことにより、せん妄患者の大半が除外されてしまったこと、研究期間が倫理審査の承認期間を過ぎていることが問題点として指摘された。申請者はそれらについて誠実に返答し、論文の修正等対応を行うと明言した。

発表、討論ともに誠実な態度をもって、かつ明快になされており、学位審査の水準に適うものであったため、試問を合格とする。