

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 木ノ内 万里子

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 医学教育学 主任教授 稲森 正彦

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 救急医学 主任教授 竹内 一郎

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学 主任教授 浅見 剛

博士の学位論文審査結果の要旨

The Efficacy of Ramelteon to Prevent Postoperative Delirium
After General Anesthesia in the Elderly:
A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

全身麻酔後の高齢者におけるせん妄の予防への

ラメルテオンの効果についての二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

冒頭に、申請者より学位論文の要旨について発表がなされた：

序論

高齢者が手術を受けた後に、「術後せん妄」を来すことがしばしばある。「術後せん妄」とは、入院中の術後1週間までに起こる「せん妄」と定義される。「せん妄」とは、身体疾患や医薬品などにより、脳が機能不全を起こした状態のことをいい、意識障害、注意の障害、認知障害を中心に、睡眠・覚醒リズム障害、精神運動性障害、感情障害といった多彩な精神症状がみられる。術後せん妄は13～50%見られると言われている。術後せん妄を発症すると、自律性が損なわれ、コミュニケーションが妨げられ、合併症のリスクが高まり、入院期間や医療費が増加し、致命的にもなり得る (Inouye et al., 2014)。また、せん妄そのものは一時的な現象とされるが、縦断的疫学研究によると、術後せん妄を発症すると、その後の認知症の発症と関連していることが示唆されている。術後せん妄に効果のある治療法は現時点で確立されておらず、予防することが重要であり、術後せん妄を予防するための様々な試みがなされてきた。せん妄の予防手段として、現時点では薬剤によらない予防的介入が第一選択とされており、術後せん妄の予防薬は確立されていない。しかし、いくつかの薬剤が術後せん妄の予防薬として提案され、検討されてきた。そのひとつに、メラトニン受容体作動薬がある。メラトニンは主に松果体から分泌される神経ホルモンで、概日リズムの調節、鎮静作用、鎮痛作用、抗炎症作用、抗酸化作用、制がん作用などの複数の役割を持つ。メラトニン分泌が低下した高齢の患者さんに、メラトニン受容体作動薬を補充することで、概日リズムの乱れを最小限に抑え、術後せん妄の発生率を低下させることが期待され、複数の試験で検討されてきた。メラトニン受容体作動薬に

関する先行研究では、対象となった患者さんの年齢、元々の認知機能、手術の内容、麻酔の方法、メラトニン受容体作動薬の投与方法、術後せん妄の診断の方法、最終的な予防効果がまちまちだった。そこで、我々は、実臨床で遭遇する高齢の手術患者さんを対象に、つまり認知症患者もできるだけ含めて、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンが、全身麻酔後のせん妄を予防するという仮説を立て、検証することにした。

方法

院内の倫理委員会の承認と認定審査委員会の承認を受け、三次医療機関の単一施設で、全身麻酔下に待機的な手術を受ける65歳以上の108人の患者さんを対象に、層別二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。術後せん妄のリスク因子として知られる年齢、認知機能、全身状態で層別した上で、ラメルテオン8mgまたは同量のプラセボを無作為に割り付け、手術の前夜および術後1日目から5日目までの連続した5夜、午後9時頃に試験薬を服用させた。薬の割付は二重盲検された。手術当日から術後6日目まで1日に2回、術後せん妄の有無をスクリーニングし、陽性だった場合は、せん妄か否かについて精神科医による診断を受けていただいた。データ解析には、JMP Pro 16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), R version 4.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, ウィーン), EZR version 1.54 (自治医科大学附属さいたま医療センター, 日本) (Kanda, 2013)を用いた。

結果

合計108人の患者さんが、ラメルテオン(55人)とプラセボ(53人)に無作為に割り付けられた。ほとんどの背景因子に偏りを認めなかったが、年齢、せん妄の既往、麻酔法、麻酔時間、術中輸血の有無などに群間で差を認めた。術後6日目までのせん妄の有無を層別ログランク検定により検定したところ、ラメルテオンとプラセボの間で統計学的に明らかな差は認められなかった(層別ログランク検定, $\chi^2 = 0.30$, 自由度 = 1, $P = 0.60$)。ラメルテオンの術後せん妄コックス比例ハザード比は1.40(95%信頼区間: 0.40-4.85, 尤度比検定の $\chi^2 = 0.29$, 自由度 = 1, $P = 0.60$)だった。

考察

本試験では、高齢の手術患者さんを対象に、ラメルテオンによる術後せん妄の予防効果を検討したが、先行研究(Oh et al., 2021ほか)同様、ラメルテオンとプラセボとの群間に有意差を認めなかった。2019年以降メラトニン受容体作動

薬によるせん妄予防に関するメタアナリシス (Campbell et al., 2019, Wang and Zhou, 2021, Yu et al., 2023 ほか)がいくつか報告されてきたが、メタアナリシス間で結果に一貫性がなく、更なるランダム化比較試験と、介入の最適化の検討が待たれる。

結語

高齢者における全身麻酔後のせん妄の発症は、ラメルテオンとプラセボの間で有意差はなかった。

以上の論文要旨の説明の後、質疑応答がなされた。

質疑応答詳細

まず、浅見副査による質問に対し、申請者は以下のように回答した：

1) せん妄の誘発因子にハイリスク薬があるが、本試験でそれらを調査したのか。

提示した背景因子では割愛したが、ハイリスク薬の処方の有無を集計した。背景因子について有意差検定を行わない方針としており、ハイリスク薬の処方の有無を一瞥したところ、概ね偏りは見られなかった。

追記： 論文および学位研究報告書においては、入院時の持参薬のうち抗うつ薬、ステロイド、鎮静薬のみを掲示したが、実際には術前・術中・術後のハイリスク薬の処方の有無について、カルテからデータ抽出することで次表の通り集計した。

項目	Placebo 群 (n = 49)		Ramelteon 群 (n = 54)	
	度数	相対度数	度数	相対度数
Pre Analgesics	1	2.0%	0	0.0%
Pre Antidepressants	1	2.0%	0	0.0%
Pre Corticosteroids	1	2.0%	1	1.9%
Pre Dopamine agonists	0	0.0%	0	0.0%
Pre H1 blockers	2	4.1%	0	0.0%
Pre H2 blockers	1	2.0%	2	3.7%
Pre Hypnotics and sedatives	9	18.4%	12	22.2%
Pre Other CNS-active agents	4	8.2%	5	9.3%
Intraoperative Flurbiprofen	9	18.4%	13	24.1%
Intraoperative Corticosteroids	2	4.1%	1	1.9%
Intraoperative H1 blockers	1	2.0%	0	0.0%
Intraoperative H2 blockers	1	2.0%	0	0.0%
Intraoperative Midazolam	4	8.2%	3	5.6%
Post Analgesics	2	4.1%	1	1.9%
Post Antidepressants	1	2.0%	0	0.0%
Post Corticosteroids	1	2.0%	1	1.9%
Post Dopamine agonists	0	0.0%	1	1.9%
Post H1 blockers	15	30.6%	13	24.1%
Post H2 blockers	2	4.1%	4	7.4%
Post Hypnotics and sedatives	22	44.9%	25	46.3%
Post Other CNS-active agents	3	6.1%	4	7.4%

表 術前・術中・術後のハイリスク薬の処方の有無

2) 外来診療でラメルテオンを不眠症における入眠困難の改善目的に処方する際は、1~2週間して効果が現れてくる旨を患者さんに説明している。本試験では手術の前の晩から投薬を開始したようだが、予め一定期間投与して手術に臨んだ方がよかったのではないか。

ご指摘の通り、前々から服用させることでより大きな効果を引き出せた可

能性がある。本試験では、服薬コンプライアンス遵守を目的に、手術の前
の日に入院して以降、就寝前に看護師が服薬を確認できる環境で投薬し
た。先行研究の中には、股関節および膝関節の手術の前々日から服薬させ
た試験 (Oh et al. 2021) もあり、その研究者らは試験薬にリボフラビン
を添加しておき、リボフラビンが尿中に検出されることを以て入院前の服
薬の確認とした。

追記： 質疑応答で紹介した Oh らの先行研究は、正しくは手術の前日から
の投薬で、本試験と変わらなかった。他にメラトニンについて3日前から
服薬させた試験 (Kasnavieh et al. 2019) や、ラメルテオンについて少なく
とも2週間前から服薬を開始した小規模な試験 (Tanifuji et al. 2022)
があるが、これらは服薬遵守の確認法について述べていない。

次に、竹内副査による質問に対し、申請者は以下のように回答した：

- 1) 想定(20%)より多い(44%)脱落と仮定(25%)より少ない(8%)プラセボ群での
せん妄発症の状況から、検出力不足が懸念されるため、症例数を増やすな
どの方策をとるべきではなかったか。

本試験は特定臨床研究の補償のための保険に加入しており、症例数および
研究期間が限定的だった。

軌道修正のために中間解析を行うことを、研究計画段階および臨床研究法
施行に伴う認定審査委員会での載せ替え審査時に検討したが、当時の試験
統計家が108例の小規模な本試験では中間解析を行わない方針とした。

以上より、設計通りの症例数で終了とした。

- 2) 1)について査読者からも指摘があったものと思うが、どのように反論を展
開したか。

まず、試験実施可能期間が限定的だったことを述べ、本試験の主要評価項
目の解析法は生存解析であり、何らかの打ち切りまでは解析の対象として
いることを強調し、更に、プラセボ群での術後せん妄発症が想定より少な
いことは、近年の他の類似の試験でも見受けられており、病棟が効果的な
非薬理的介入を行なっていることなどが理由として考えられることを述
べた。

追記： プラセボ群での術後せん妄発症が想定より少なかった試験を2本挙げる。股関節または膝関節の手術を受ける患者さんにラメルテオンで介入した試験 (Oh et al. 2021) は30%の術後せん妄を見込んだが、実際には9%だった。冠動脈バイパス術または弁置換術を受ける患者さんにメラトニンで介入した試験 (Ford et al. 2020) は25%の術後せん妄を見込んだが、実際には20%だった。

3) せん妄を薬理的介入で防ぐのは難しいというのが近年の考え方であるが、薬理的介入によるせん妄予防について、申請者は2024年時点でどう統括するか。

非薬理的介入の代表格として、1993年に開発された Hospital Elder Life Program (HELP) があるが、HELPを導入した病院は、2018年時点で、全世界でわずか200に留まっている。導入にはトレーニングされたボランティアの起用などの困難が伴うためと推測される。

更に、日本でHELPの導入の前後の観察研究を行った研究者ら (落合ら, 2020) は、期待に反して、有意なせん妄の減少が見られなかったと報告している。そこで、安価で安全な薬剤による、患者さんの背景に応じた薬理的介入の研究は継続する価値があると考えます。

最後に、稲森主査による質問に対して、申請者は以下のように回答した：

1) 中間審査でも話題になったことだが、本試験はさまざまな術式が対象となっている。

ご指摘の通り、本試験は、体幹の手術を念頭に、外科・泌尿器科・血管外科・呼吸器外科の手術を受ける患者さんを対象とした。

先行研究は股関節・膝関節を対象を絞ったり、肺動脈血栓内膜除去術というかなり特殊な手術に限ったりしているが、術式を限定してしまうと、結果の一般化が難しくなり、本試験は結果の外挿性を高めることを意図した。

—診療科を層別割り付けの因子にしたか？

層別割り付けの因子には設定しなかったが、結果的には概ね群間で差を認めなかった。

—さまざまな術式が混在することで、麻酔の侵襲、麻酔時間、麻酔方法が群間で異なる状況には陥らなかったのか。

麻酔方法は担当麻酔科医の裁量としており、結果として、ラメルテオン群で完全静脈麻酔の割合が多く、硬膜外麻酔ないし末梢神経ブロックを併用する割合が多かった。

—麻酔法の差異について査読者から指摘を受けたか。

指摘を受けなかった。麻酔維持薬の種類による術後せん妄の差はほとんどなかったというメタアナリシス(Miller et al., 2018)の知見があるためと推測される。

追記：本試験で、事後的に、コックス比例ハザード回帰モデルを用いて、介入の種類、割付調整因子（年齢、認知症の有無、ASA-PS）、せん妄の既往、麻酔方法による術後せん妄のハザード比を推定しており、認知症、せん妄の既往、高齢でコックス比例ハザード比が有意に高く、術後せん妄の既知の危険因子（認知症、せん妄の既往、高齢）が改めて確認された一方、全身麻酔の方法（吸入麻酔・静脈麻酔・硬膜外麻酔ないし伝達麻酔を併用した吸入麻酔・静脈麻酔）については、術後せん妄の発症に差を認めなかったことを、申し添える。

2) 計画時点（2016年）から時間が経った今、先行研究ほかの動向を踏まえて、術後せん妄予防に関するラメルテオンの位置付けを述べよ。

相対リスク比 0.09(95%信頼区間 0.01-0.69)という画期的な結果を示した先行研究は内科患者さんと外科患者さんの両方を対象としていた。この試験の影響もあり、当初ラメルテオンはメラトニン以上に優勢だったが、その後の外科患者さんを対象としたランダム化比較試験はいずれも術後せん妄の有意な減少を認めておらず、直近のメラトニン作動薬による術後せん妄予防のメタアナリシス (Jiang et al. 2023 および Shin et al. 2024) でも、ラメルテオンに限ったサブグループ解析では有意差を認めなかった。

そこで、本試験の結果は、ラメルテオンを術後せん妄予防のために（適応外使用ながら）ルーチンに投与することを支持するものではない、と論文で述べた。

本研究は、臨床にも貢献し得る有用な知見を示した。申請者は本学位論文の内容についての的確に提示した上で、各質疑に対しても適切に回答し、当該分野を十分に理解していることを示した。以上より、申請者は博士（医学）の学位授与に値すると判断された。