

血中バイオマーカーを用いた手術後の せん妄の予防方法



慶應義塾大学 政策・メディア研究科
特任教授 杉本昌弘



せん妄改善の医療へのインパクト

医師が治療に難渋するがん関連症状

(第3次対がん総合戦略研究事業 (H22-25))

せん妄は・・・

手術等の侵襲による急性の意識障害

実臨床で治療に困るがん関連症状の第3位

がん手術成績悪化、Quality of Life低下

長期的死亡率 (HR1.95),
認知症発症率 (OR12.52), 施設入所率 (OR2.41)

症状	全医師 (n = 311)		緩和ケア専門医 (n = 128)	
	頻度	%	頻度	%
しびれ/感覚鈍麻	240	77.2	99	77.3
だるさ	225	72.3	99	77.3
せん妄	170	54.7	73	57.0
味覚変化	166	53.4	77	60.2
浮腫	150	48.2	59	46.1
痛み	146	46.9	55	43.0
食欲不振/体重減少	140	45.0	64	50.0
腹部不快感	131	42.1	55	43.0

術後せん妄のアンメットメディカルニーズ

- せん妄は、高侵襲外科手術により起こりやすい（低侵襲手術の45倍）
ICUでのせん妄行動の鎮静にデクスメトミジン（アドレナリン性 $\alpha 2$ アゴニスト）が用いられるが、予防投与は推奨されていない。（PADIS guideline, 2018）
- 一方で、術後せん妄リスクが高い場合の薬物投与の考慮が推奨されている（せん妄の臨床指針, 2015）

• **1)介入対象を明確化する指標と2)安全で有効な予防法**が必要

→ 効果的にせん妄を予防し、術後管理を最適化する



せん妄ハイリスク患者ケア加算の創設

- 一般病棟入院基本料等を算定する病棟において、入院早期にせん妄のリスク因子をスクリーニングし、ハイリスク患者に対して非薬物療法を中心としたせん妄対策を行うことについて、新たな評価を行う。

(新) せん妄ハイリスク患者ケア加算 100点(入院中1回)

[算定要件]

施設基準に適合しているものとして届け出た保険医療機関に入院している患者について、せん妄のリスク因子の確認及びハイリスク患者に対するせん妄対策を行った場合に、入院中1回に限り、所定点数に加算する。

【対象となる入院料】

急性期一般入院基本料	特定集中治療室管理料
特定機能病院入院基本料(一般病棟)	ハイケアユニット入院医療管理料
救命救急入院料	脳卒中ケアユニット入院医療管理料

[施設基準]

- (2) せん妄の**リスク因子の確認のためのチェックリスト**及びハイリスク患者に対する**せん妄対策のためのチェックリスト**を作成していること。

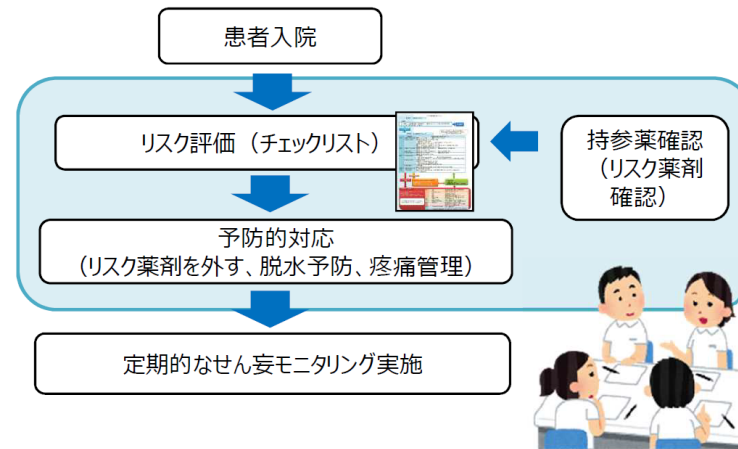
【せん妄のリスク因子の確認】

- 70歳以上
- 脳器質的障害
- 認知症
- アルコール多飲
- せん妄の既往
- リスクとなる薬剤
- 全身麻酔の手術

【ハイリスク患者に対する対策】

- 認知機能低下に対する介入
- 脱水の治療・予防
- リスクとなる薬剤の漸減・中止
- 早期離床の取組
- 疼痛管理の強化
- 適切な睡眠管理
- 本人・家族への情報提供

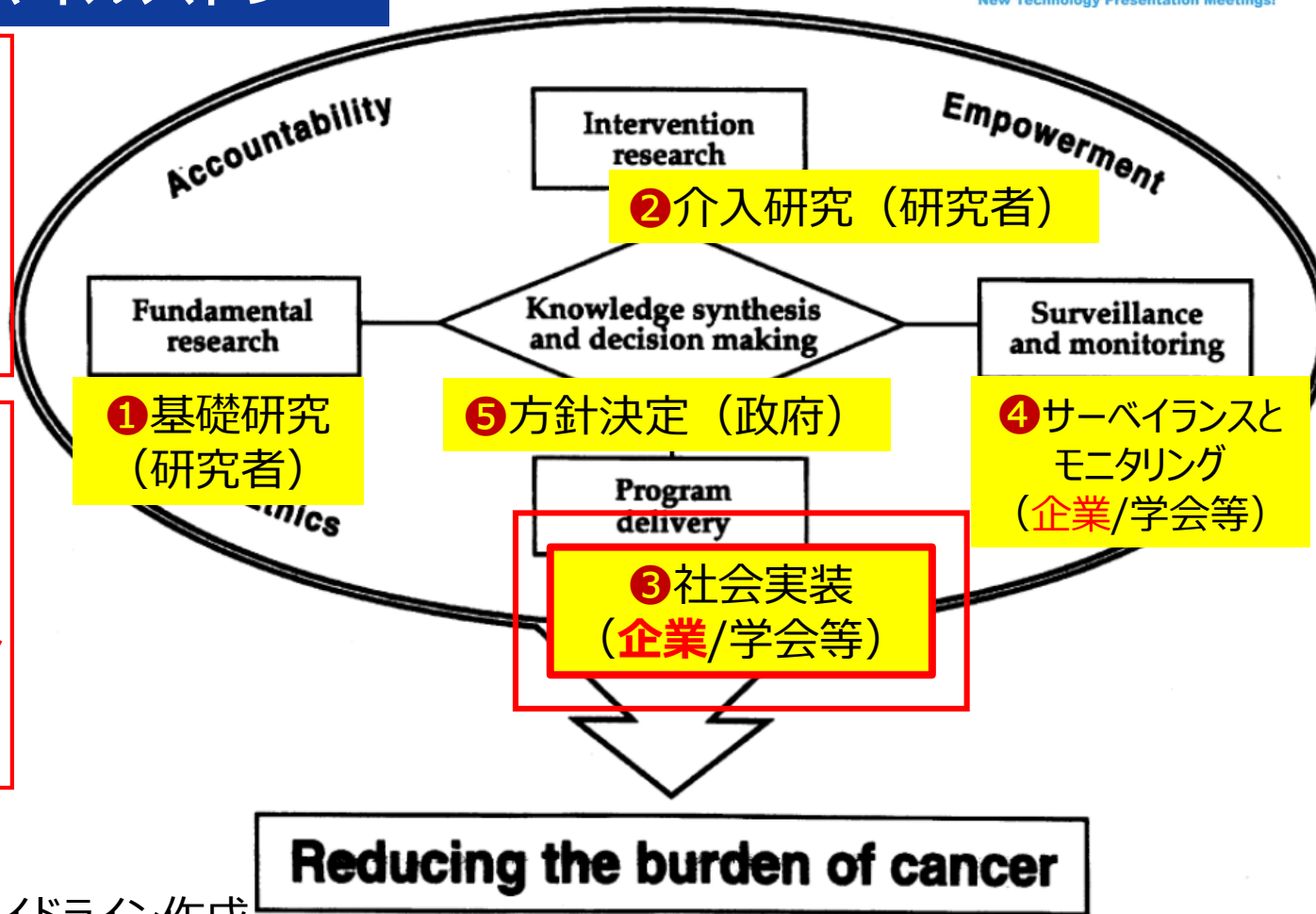
せん妄対策のイメージ



10

1)せん妄のリスクスクリーニングと2)予防介入が国の指針となったが、確立したせん妄予防法はない。

⇒1)バイオマーカーを用いた、2)せん妄のプレジジョンケア開発を行う。



① 基礎研究 機序に基づく指標

1. 発症機序の解明
・rTR (RCT/観察研究)*
2. バイオマーカー開発(AMED)
3. 機序に基づく新規予防・治療薬開発

② 臨床試験 予防法

1. Drug repositioning(P3)
・治験実施中×1
・治験準備中×1
・先進医療(AMED)：ラメルテオン
・企業受託研究×1：
2. プレシジョンケア開発(P2)

③④ ガイドライン/普及実装研究

- 1) JPOS/JASCC主導 せん妄ガイドライン作成
- 2) 企業への導出
- 3) 実装戦略の開発

⑤ 厚生労働省への働きかけ

PMDA, 厚生労働省 社会・援護局 障害保健福祉部や研究開発課との共同推進

Advisory Committee on Cancer Control, National Cancer Institute of Canada, CMAJ., 1994

現状

- ・発症後の対応（遅い）
- ・対症療法（適応がある薬剤なし）

問題点

- ①自己抜管・暴力行為
- ②死亡率上昇、患者・家族・医療者負担増



実装後

- ・予防
- ・保険適応薬による有効かつ安全な医療

問題点の改善

- ①アドヒアランス向上
- ②患者アウトカム・QOLの改善
医療者負担の軽減

医師・看護師が「使いたい」介入であることが重要！！

企業様にご提案したい開発標的

1) 介入対象を明確化する指標

- 1-1) せん妄を採血から、簡便に予測するバイオマーカー
(測定系開発・測定サービス提供・保険収載申請)
- 1-2) 予防介入の有効性を予測するバイオマーカー
(測定系開発・測定サービス提供・保険収載申請)

2) 安全で有効な予防法

- 2-1) Drug Repositioning
将来的に1-2)と合わせて用いることが推奨される可能性
- 2-2) 創薬(Target-based Drug Discovery)
rTR研究を元に見出した標的に対する創薬

バイオマーカー対象件数（国内）：2,427万件*

*算定根拠：ハイリスク集団の65歳以上の入院高齢者 = 93万人/日

(厚生労働省平成29年患者調査の概況)

× 半数が週に1度検査を受けたと仮定 (Inouye, Lancet, 2014)

市場の規模

国内:情報なし

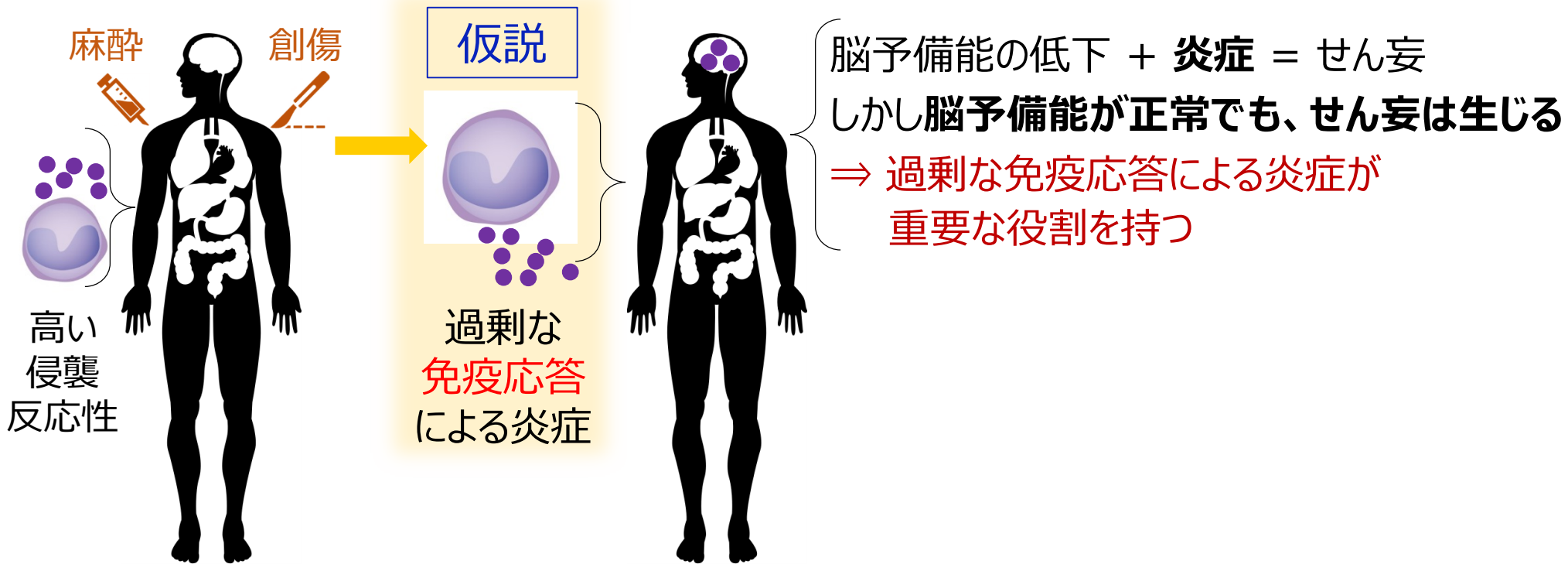
アメリカ:380億ドル～1,520億ドル/年、欧州18か国:1,820億ドル/年

(Douglas, Arch Intern Med, 2008, Inouye, Lancet, 2014)

特にICUにおける鎮静剤の市場規模が増大することが見込まれている

24億ドル（2018年） → 37億ドル（2026年）

(FORTUNE|E BUSINESS INSIGHTS, Jul, 2019)



術前・術後急性期の血液（マルチオミクス解析）から、術後せん妄発症を予測可能なバイオマーカーを開発

→ 進捗

- ①特許出願（出願日：2021年1月22日）
- ②再現性検証 + 予防薬の有効性指標となるか検証の開始

開発バイオマーカーの比較（末梢血マルチオミクス解析）

ROC解析：AUC(正確性)

全てのせん妄

低活動型せん妄

過活動型せん妄

	全てのせん妄	低活動型せん妄	過活動型せん妄
①術前			
1A	0.52	0.54	0.60
1B	0.65	0.63	0.67
1C/1D	0.64	0.88	0.83
1B + 1F + 1G	0.75	0.80	0.83
②手術直後			
2A	0.63	0.73	0.54
2B	0.66	0.85	0.75
2C	0.64	0.64	0.62
2D	0.65	0.58	0.68
1C/1D	0.72	0.92	0.82
③手術翌朝			
3A	0.62	0.72	0.47
3B	0.65	0.77	0.66
3C	0.66	0.61	0.87
3D	0.61	0.49	0.49
1C/1D	0.72	0.72	0.79
④手術直後-術前			
4A	代謝物をLC/MSで解析しており、		0.93
4A+4B	簡便な測定方法が必要		0.96

Flow
cytometry

過活動型せん妄と低活動型せん妄を 予測する臨床的な意義



過活動せん妄

精神運動興奮/焦燥によって特徴づけられる

Ex) 急に体を動かす, 点滴を抜く, 看護師への暴力

- ・医療安全低下
- ・点滴/人工呼吸器の自己抜去
- ・看護師の苦痛大
- ・薬剤の効果が期待できる



バイオマーカーを用いた予測により、
**早期介入による医療安全と
治療継続性の担保
看護師の安全確保と
適切な人員配置**



低活動型せん妄

精神運動抑制によって特徴づけられる

Ex) 自発活動の緩慢さ、自己ケアに支障をきたす運動活動の障害

- ・見逃されやすい
- ・予後不良 (死亡率↑)
- ・治療抵抗性だが、早期介入により
死亡率が下がる可能性あり

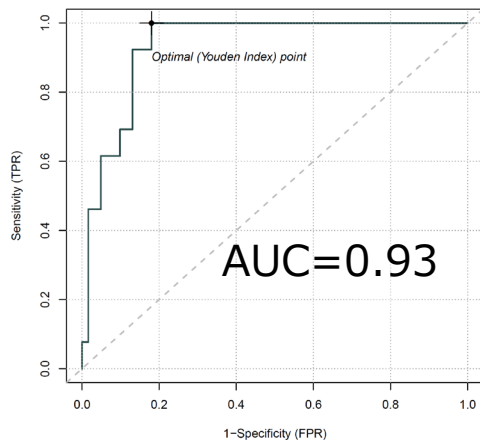


バイオマーカーを用いた予測により、
**見逃しを減らし早期介入を
実現し、死亡率低下に貢献**

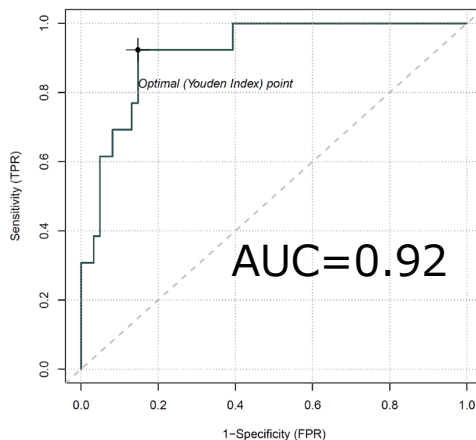
血漿のせん妄関連分子を用いた統合予測モデル

術前：26分子、術直後29分子、術後翌朝26分子から、増減法で因子選択

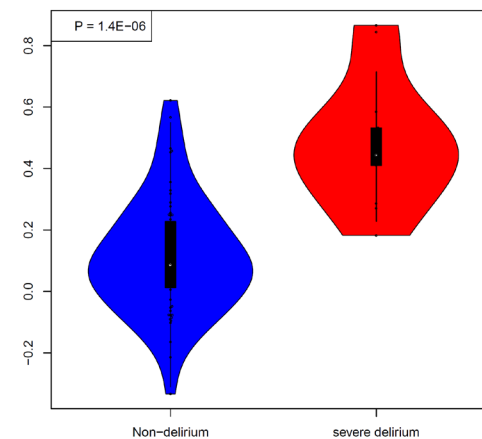
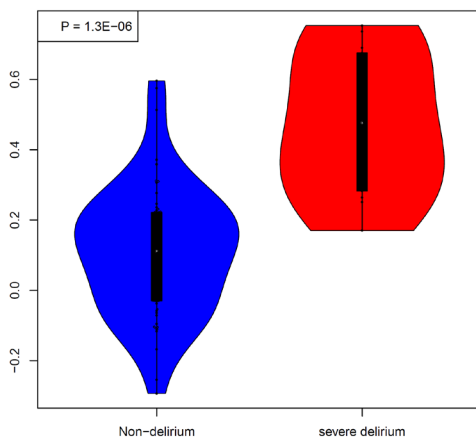
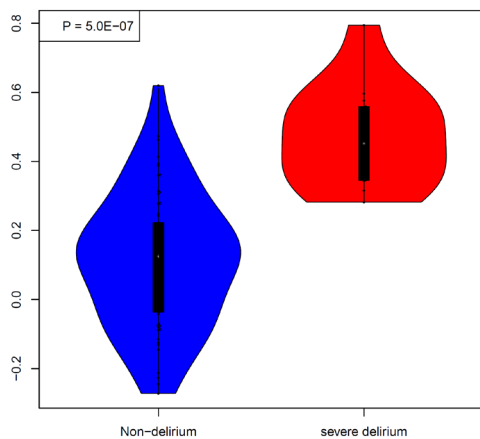
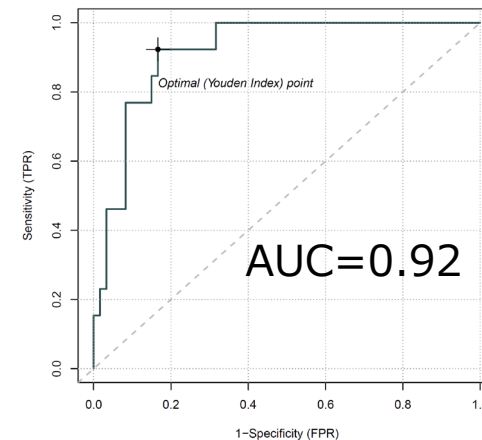
術前



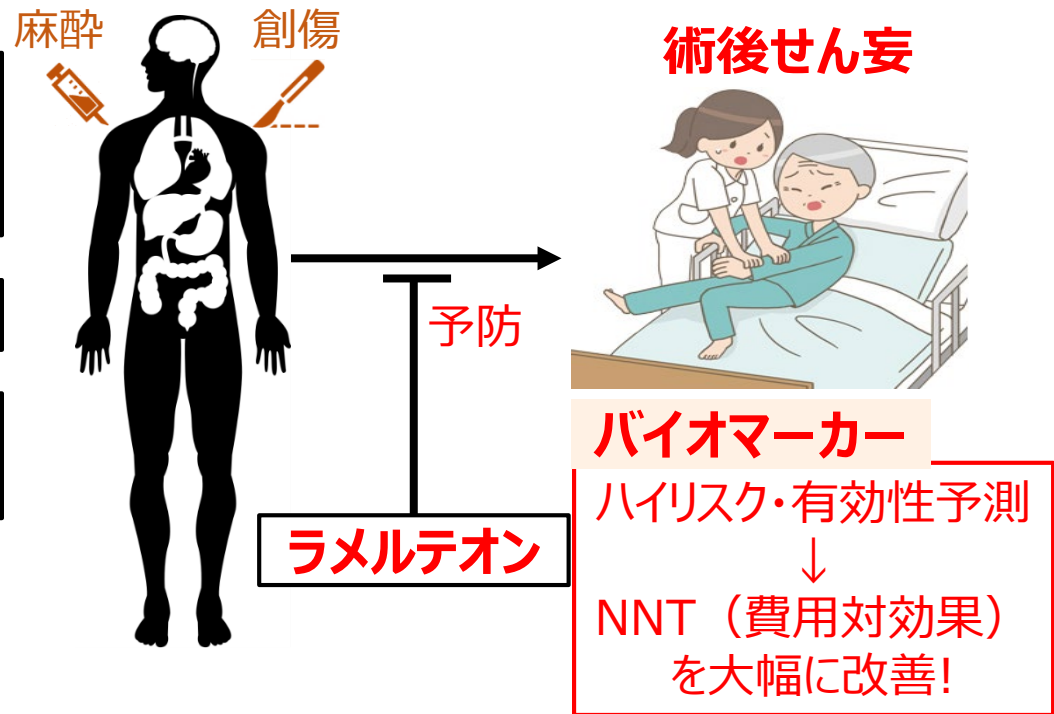
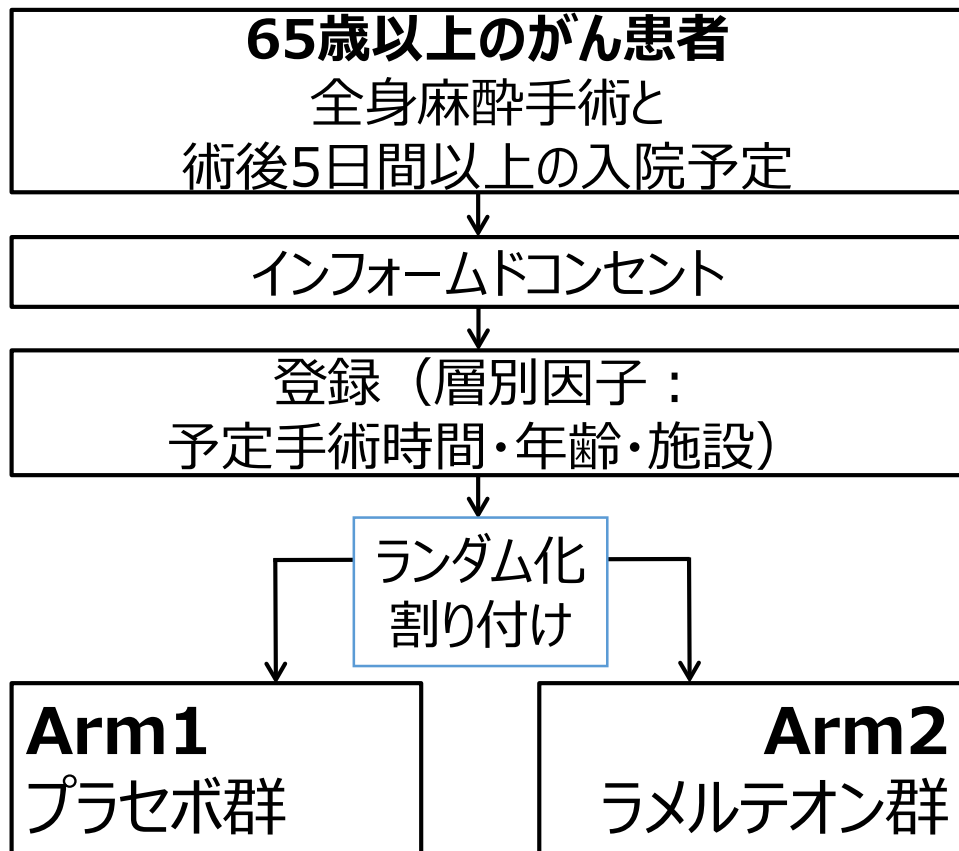
術直後



術後翌朝



せん妄ハイリスクがん患者の術後せん妄予防における ラメルテオンの有効性と安全性に関する 多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験



目的：適応拡大の薬事承認
⇒せん妄に対する新しい標準医療の開発

せん妄医療の改革に向け、どうかご協力お願い致します。

企業様にご提案したい開発標的

1) 介入対象を明確化する指標

1-1) せん妄を採血から、簡便に予測するバイオマーカー
(測定系開発・測定サービス提供・保険収載申請)

1-2) 予防介入の有効性を予測するバイオマーカー
(測定系開発・測定サービス提供・保険収載申請)

2) 安全で有効な予防法

2-1) Drug Repositioning

将来的に1-2)と合わせて用いることが推奨される可能性

2-2) 創薬(Target-based Drug Discovery)

rTR研究を元に見出した標的に対する創薬

お問い合わせ先

慶應義塾大学

研究連携推進本部 知的資産担当

T E L 03-5427-1439

F A X 03-5440-0558

e-mail toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp