

背景

血管迷走神経性反応(vasovagal reaction, VVR)は、一般に、長時間の起立姿勢保持や採血といった何らかのストレスにより誘発されるが、健康成人を対象に臨床試験を実施する際にもしばしば発生する。このため、治験依頼者との治験実施計画に関する協議において、被験者の安全性を考慮し、経験上、VVRを誘発しやすいと思われる検査等については極力回避するよう提言するが、根拠となる資料がなく、論拠に乏しいのが現状である。

当法人の臨床研究部においては、日頃から被験者の安全性へ配慮するための活動として、VVRの発生状況について施設間で報告し、情報を共有している。2020年にこの集計の途中経過について報告したが、今回はその後2年分のデータを追加して集計し、健康成人を対象とした臨床試験におけるVVRの発生傾向について、さらなる考察を行いたいと考えた。この調査を継続していくことで、より安全な治験実施に向けた提言をする一助となればと考える。

目的

医療法人相生会 福岡みらい病院臨床研究センター及び博多クリニックにて実施した健康成人対象の臨床試験について、血管迷走神経性反応の発生件数や発生状況を集計し、その発生要因の傾向等を考察する。

方法

- 医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て実施した。
- 【調査対象】2020年1月から2022年6月までの間に、博多クリニック、福岡みらい病院臨床研究センターに入所した被験者(5086名)に関する業務報告を対象にVVRの発生件数や発生状況を調査した。
- 【調査項目】被験者背景…年齢、性別、人種、治験経験回数
- 発生状況…投与の有無、空腹の有無、飲水の有無、投与後時間、発生時姿勢、発生状況(採血中など)、発生時症状など
- なお、発生頻度の参考とするため、当該期間中の各施設の累計入所人数も調査した。

[ハンドアウト]



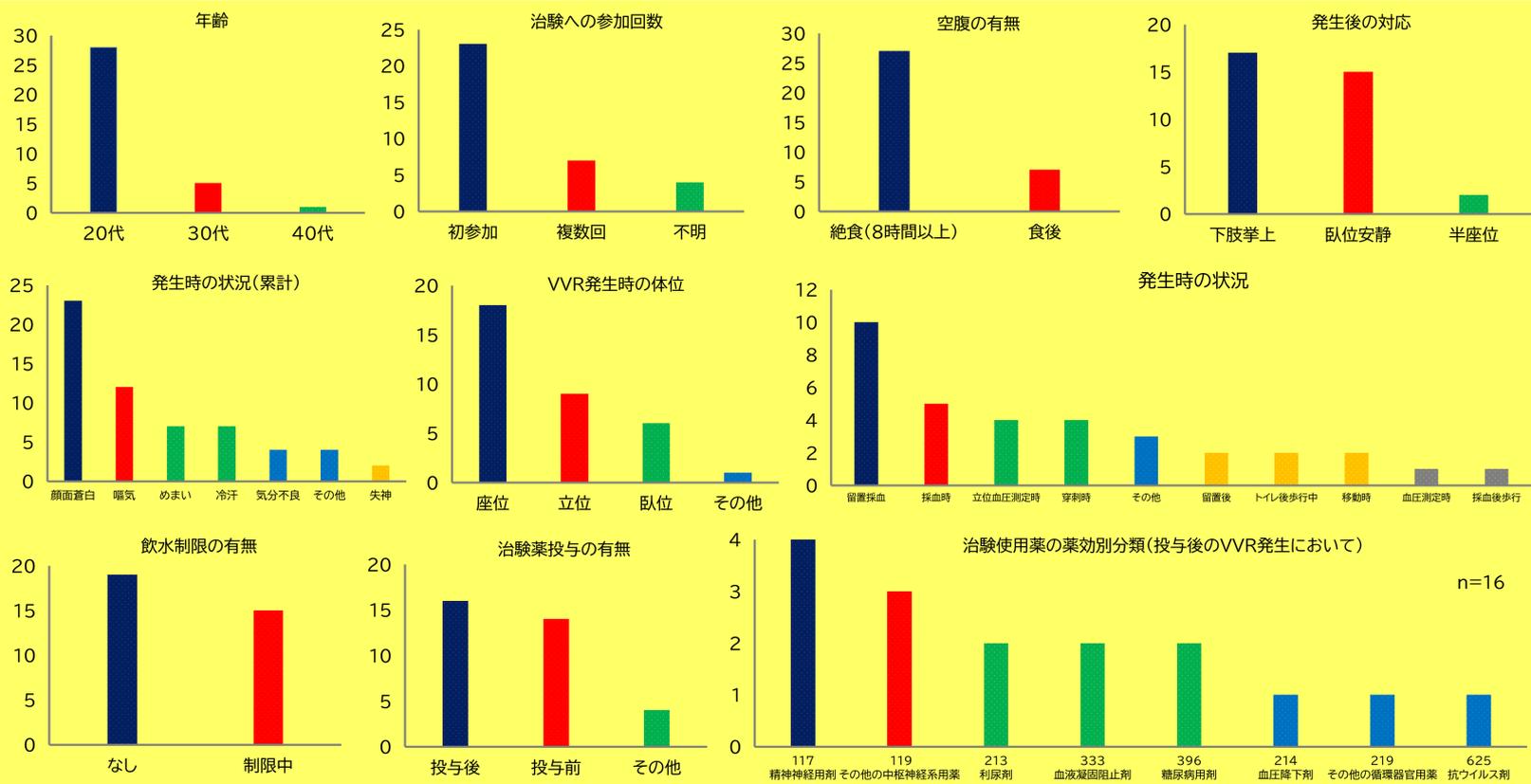
結果

VVRの発生状況の概況

調査期間	博多クリニック				福岡みらい病院 臨床研究センター				合計			
	総数	入所人数 (男性, 女性)		VVR発生件数 (男性, 女性) [頻度%]	総数	入所人数 (男性, 女性)		VVR発生件数 (男性, 女性) [頻度%]	入所人数 (男性, 女性)	VVR発生件数 (男性, 女性) [頻度%]		
2020年	994 (951, 43)	688 (676, 12)	190 (185, 5)	106 (80, 26)	7 (7, 0) [0.70]	1251 (1100, 151)	879 (782, 97)	265 (236, 29)	93 (71, 22)	6 (6, 0) [0.48]	2245 (2,051, 194)	13 (13, 0) [0.58]
2021年	868 (768, 100)	554 (509, 45)	178 (156, 22)	136 (103, 33)	9 (9, 0) [1.00]	1224 (1067, 157)	849 (793, 56)	205 (181, 24)	170 (93, 77)	7 (7, 0) [0.57]	2092 (1835, 257)	16 (16, 0) [0.76]
2022年 (1~6月)	345 (337, 8)	209 (209, 0)	76 (76, 0)	60 (52, 8)	1 (1, 0) [0.29]	404 (338, 66)	277 (251, 26)	86 (65, 21)	40 (22, 18)	4 (4, 0) [0.99]	749 (675, 74)	5 (5, 0) [0.67]
合計	2207 (2056, 151)	1431 (1394, 57)	444 (417, 27)	302 (235, 67)	17 (17, 0) [0.77]	2879 (2505, 374)	2005 (1826, 179)	556 (482, 74)	303 (186, 117)	17 (17, 0) [0.59]	5086 (4561, 525)	34 (34, 0) [0.67]

個別のVVR発生状況の詳細(項目別グラフ)

縦軸:例数



考察・結論

VVR発生状況の概況から考えるVVRの発生傾向とまとめ

- 期間中のVVR発生頻度は0.67%(5086例中34例)であった。
- 既存の報告では女性の方が男性よりもVVRが起りやすいとされていたが¹⁾、本研究では、VVR発生者数は全例男性であった。
- 治験に参加することが初であるといった心理的なストレス、絶食や採血(穿刺)といった身体的ストレスが引き金となって発生している状況が推察された。
- 若い被験者にて好発する傾向があり、34例中28例が20代であった。
- 治験薬の薬効別分類より、神経系用薬や循環器系の薬剤の服用が多いことが伺えた。
- 水分不足がVVRの発生要因として知られているが²⁾、本研究では、飲水制限の有無でのVVR発生件数には顕著な差は認められなかった。
- VVR発生時の状況より、立位血圧の測定や歩行による移動など、動作による影響も見受けられた。

バイタルサイン結果からみたVVRについての考察

これまでの報告では、VVRの発生要因として、バイタルサインの変動が知られている³⁾。この変動とは、血圧および心拍数が上昇状態から下降状態へと移行することをいい、元々、平均血圧が低いとされている若年者ではその幅が大きくなることから、VVR発生のリスク因子となる可能性が示唆されている⁴⁾。そのため、血圧、心拍数に影響を与える因子について着目した。下記にVVR発生時のバイタル測定結果を示す。また、調査項目にて、バイタルサインに影響を与える要因についてまとめた。

VVR発生時の被験者のバイタルサイン測定結果 n=28

項目	平均±標準偏差[範囲]
年齢(歳)	24.6±5.4[20-43]
収縮期血圧(mmHg)	93.4±18.5[60-132]
拡張期血圧(mmHg)	51.7±13.0[30-83]
心拍数(bpm)	57.1±17.1[34-119]

要因のまとめ

- 立位血圧の測定
- 治験薬の投与(血圧に関するもの)
- 動作(歩行など)
- 体位変換
- 心理的ストレスなど

今後の展望

- 若年(20代)、初参加、採血時にVVRが起りやすい傾向が観察されたため、心理的ストレスが関与していると推察した。そのため、初参加の被験者へは、自身の体調に変化があった際に声がけしやすい工夫を行うことが重要であると考えられる。
- 本研究では、VVR発生時のバイタルサイン(血圧、心拍数)をモニタリングしていたが、過去の報告や今回の個別のVVR発生状況の詳細からもわかる通り、VVRの発生には、バイタルサインに影響を与える因子の関与が大きい。今後は、投与前のバイタルサインの値を比較するなど、VVR発生リスクとなるような被験者のバイタルサインの特徴についても検討したいと考えている。

参考文献

- Newman, B.H., et al., *Transfusion*, 42(12), 1557-1560(2002).
- Shin-ichi Ando, et al., *Transfusion*, 49,1630-1636 (2009).
- Yakushin, S.B., et al., *Front. Neurol.*, 5(37), fneur. 2014.00037 (2014).
- 厚生労働省, *国民健康栄養調査* (2019).

利益相反(COI)

第43回 日本臨床薬理学会学術総会

演題: 血管迷走神経性反応の発生状況に関する観察研究2022

所属: 医療法人相生会 福岡みらい病院 発表者: 安部直会

過去1年間において、本演題発表に関連して、開示すべきCOI(Conflict of Interest)関係にある企業等はありません。

医療法人相生会

博多クリニック 墨田病院 ピーエスクリニック 福岡みらい病院 にしくまもと病院
https://souseikai-crd.com/

