

背景

血管迷走神経性反応(vasovagal reaction, VVR)は、一般的に、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、健康成人を対象に実施する臨床試験の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門では、被験者の安全性を配慮するための活動として、VVRの発生状況を施設間で報告し、情報共有を行っている。2020年、2022年にこの集計の途中経過について報告したが、今回はその後の約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でのVVRの発生傾向についての考察を行った。この調査を継続していくことで、より安全な治験実施への一助となればと考えている。

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2024年3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(7629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
- 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

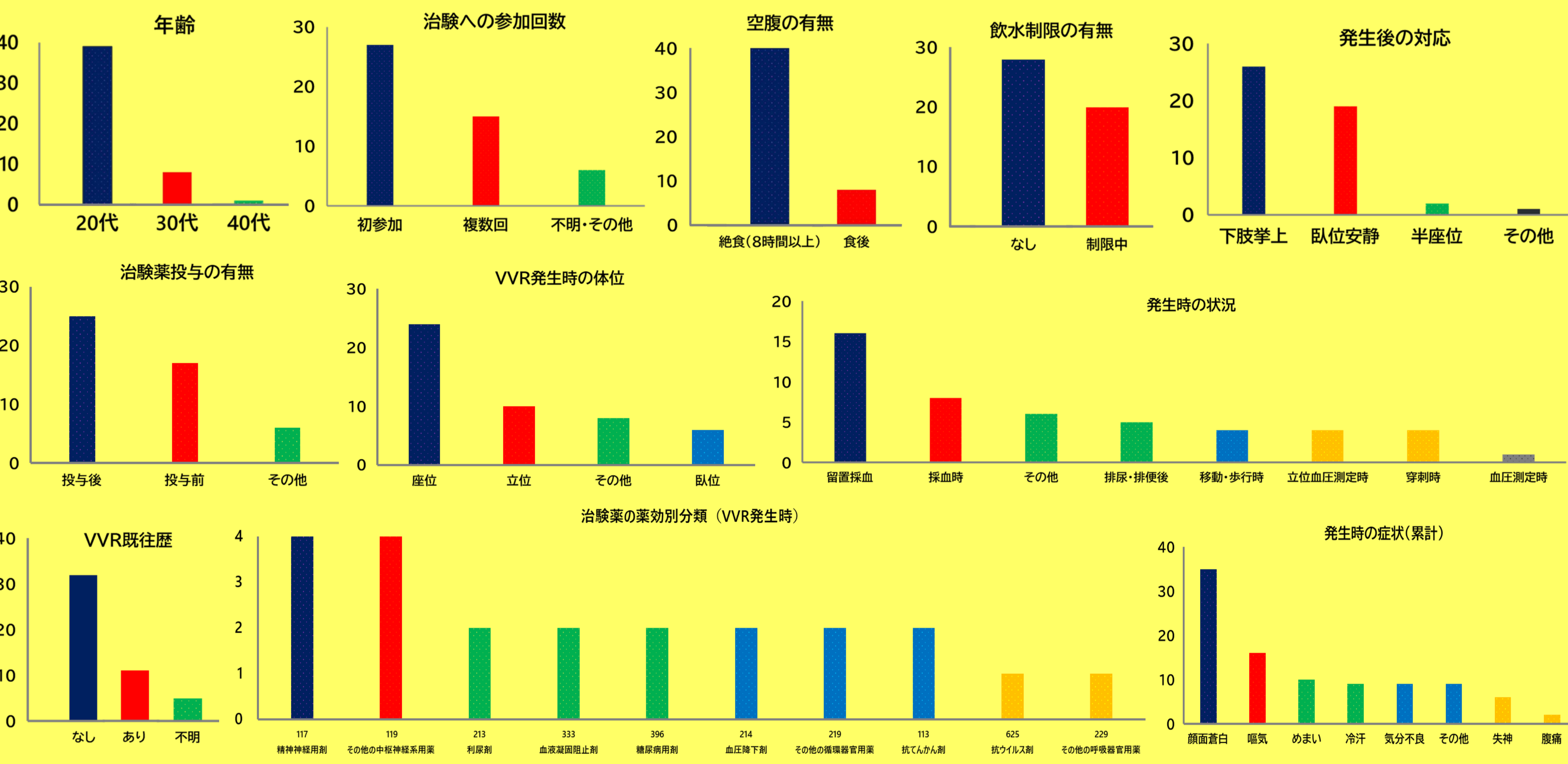
VVRの発生状況の概況

入所人数(男性, 女性)

調査期間	10代(18~19歳)	20代	30代	40代以上	総数	VVR発生件数[頻度%](男性, 女性)
2020年	0(0, 0)	1,567(1,458, 109)	455(421, 34)	199(151, 48)	2,245(2,051, 194)	13 [0.58](13, 0)
2021年	0(0, 0)	1,403(1,302, 101)	383(337, 46)	306(196, 110)	2,092(1,835, 257)	16 [0.76](16, 0)
2022年	31(30, 1)	1,063(929, 134)	344(282, 62)	162(125, 37)	1,600(1,366, 234)	10 [0.63](10, 0)
2023年	48(47, 1)	652(561, 91)	257(202, 55)	168(132, 36)	1,125(942, 183)	7 [0.62](7, 0)
2024年(1~3月)	42(42, 0)	357(341, 16)	105(102, 3)	63(56, 7)	567(541, 26)	2 [0.35](2, 0)
合計	121(119, 2)	5,042(4,591, 451)	1,544(1,344, 200)	898(667, 231)	7,629(6,742, 887)	48 [0.63](48, 0)

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(結論)

- 期間中のVVR発生頻度は0.63%(7629例中48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^{1,2)}本研究では、VVR発生者数は全例男性であった。
- 治験への参加が初であるといった心理的なストレス、絶食や採血といった、身体的ストレスが引き金となってVVRが発生している状況が推察された。
- 若い被験者で好発する傾向があり、48例中39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³⁾、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⁴⁾。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⁵⁾。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発生時および回復時のバイタル測定結果を示す(n=37)。

VVR発生時の被験者のバイタルサイン測定結果

項目	平均±標準偏差[範囲]
年齢(歳)	24.8±5.2[20-43]
収縮期血圧(mmHg)	89.2±16.5[60-124]
拡張期血圧(mmHg)	48.4±12.6[22-83]
心拍数(bpm)	52.6±15.5[34-119]

本研究ではバイタルサインに影響を与える要因は下記のものが考えられる

要因のまとめ

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

回復時の被験者のバイタルサイン測定結果※

項目	平均±標準偏差[範囲]
収縮期血圧(mmHg)	105.2±7.8[95-124]
拡張期血圧(mmHg)	59.5±7.6[46-79]
心拍数(bpm)	57.8±10.4[40-95]

※回復時のバイタルサインの測定結果のため、安静時の値とは異なる

VVR発生者の内訳が全例男性であったことへの考察

既存の報告
87件の文献検索の結果
87件中73件(84%)で、女性の割合が高かった。
Alboni et al., J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2021

上記の結果のほとんどは献血時の発生調査の結果
全血採血の場合(200 mL)
年齢: 16~69歳
体重: 男性45 kg以上、女性40 kg以上
最高血圧: 90 mmHg以上180 mmHg未満
最低血圧: 50 mmHg以上110 mmHg未満
脈拍: 40回/分以上100回/分以下
参考: 日本赤十字社HP, 献血方法別の献血基準 一部抜粋

調査期間	VVR発生件数(男性)[頻度%]	VVR発生件数(女性)[頻度%]	VVR発生件数(全体)[頻度%]
合計	48(6,721)[0.71]	0(884)[0]	48(7,629)[0.63]

全体の11.6%

本研究結果

治験、臨床研究(治験実施計画書) → 選択基準、除外基準

選択基準・除外基準

- 臨床検査(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)
- 年齢、体重、BMI、バイタルサインなど
- 対象の治験薬に合わせた特有の除外基準

献血と治験の違い

- 入院期間、採血量、採血回数

参考文献

- Hany Kamel, et al., Transfusion, 50(3), 556-565(2010).
- J.J.Trouern-Trend, et al., Transfusion, 39(3), 316-320(2010).
- 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)

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/>

