

令和元年9月1日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20066

研究課題名(和文)メラトニン前投薬による小児全身麻酔後の覚醒時せん妄予防効果

研究課題名(英文) Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children

研究代表者

水原 敬洋 (Mihara, Takahiro)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：00637712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々のメタ解析研究の研究により、メラトニンの麻酔前投薬による小児麻酔後覚醒時せん妄予防効果はプラセボと比較した場合にリスク比が0.31(95%信頼区間：0.16 - 0.60)であること、現在までのエビデンスの蓄積はまだまだ不十分であり、確定的な結論を得るために必要な症例数の22%程度までしか集まっていないことが分かった。

その後、ランダム化比較試験を遂行し、ラメルテオン0.1mg/kg前投薬による小児麻酔後覚醒時せん妄の予防効果はプラセボと比較した場合にリスク比が1.0(95%信頼区間：0.67から1.46, P>0.99)であり、効果を認めない事が分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児麻酔後に起こる覚醒時興奮は、本人の自傷リスクを増加させる合併症である。よって覚醒時興奮の予防法開発が求められている。本邦で使用可能なメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンには覚醒時興奮予防効果が期待されていたが、本研究結果によりラメルテオン通常量による覚醒時せん妄予防効果は否定された。本研究結果は直接的な臨床改善にはつながらなかったが、効果のない薬剤使用方法が明らかになり、無効な予防法が広まる事を防ぐ意味があったと考える。また、本研究では高用量ラメルテオンによる効果については否定できないので、将来的に高用量ラメルテオンによる有用性を検討する研究が必要と結論された。

研究成果の概要(英文)：Our meta-analysis has shown that melatonin premedication has a preventive effect on emergence agitation in children with a risk ratio of 0.31 (95% confidence interval: 0.16 to 0.60) compared to placebo. Our analysis also revealed that the total acquired number of patients was only 22% of the required sample size to obtain a definitive conclusion.

Our randomized controlled trial conducted after the meta-analysis has shown that ramelteon 0.1mg/kg premedication has no effect on emergence agitation in children, with a risk ratio of 1.0 (95% confidence interval: 0.67 to 1.46, P> 0.99) compared to placebo.

研究分野：小児麻酔

キーワード：ラメルテオン 覚醒時興奮

1. 研究開始当初の背景

小児麻酔後の覚醒時せん妄

小児では麻酔後覚醒時せん妄の頻度が成人よりも高く、その頻度は 50～60%と報告されている (Voepel-Lewis, Malviya, and Tait. *Anesthesia & Analgesia* 2003)。覚醒時せん妄とは麻酔からの覚醒直後に興奮、暴れ、泣き叫び、不穏状態が起こることを指す。覚醒時せん妄の発生により自傷や点滴ライン自己抜去のリスクが上昇し、看護担当者や家族の精神的ストレスが上昇することが知られており、その予防は小児麻酔領域では最重要課題の一つである。

メラトニン

メラトニンは松果体から分泌され、概日リズムを調整するホルモンである。周術期せん妄には概日リズム障害が大きく関わっているとされ、実際に小児麻酔の前投薬としてメラトニンを投与すると覚醒時せん妄が減少するという小規模研究による報告 (Kain et al. *Anesthesiology* 2009)がある。ただし、真に効果があるかどうかについては、より大規模なランダム化比較試験またはメタ解析を行うことで明らかにする必要がある。また、本邦ではメラトニン自体は発売がないため使用できないが、メラトニン受容体刺激薬ラメルテオンが 2011 年から使用可能となっている。ラメルテオンに覚醒時せん妄予防効果があるかどうかは不明であり、適切な臨床研究が必要である。

2. 研究の目的

一連の研究を通じて以下のことを明らかにすることを目的とする。

メタ解析の手法を用い、メラトニン投与により小児覚醒時せん妄がどの程度予防できるかに関して、現段階で最も妥当性の高い結論を得る。メラトニン前投薬による予防効果のリスク比やその 95%信頼区間などの詳細な結果を得る。

ランダム化比較試験を行い、ラメルテオン（メラトニン受容体刺激薬）によっても覚醒時せん妄が予防できるかどうかを明らかにする。ラメルテオン前投薬による予防効果のリスク比やその 95%信頼区間などの詳細な結果を得る。

3. 研究の方法

メラトニン前投薬による小児の覚醒時せん妄予防効果の有無に関して、現段階で最も妥当性の高い結論を得るために次の手順でメタ解析を遂行する。広範な文献検索と適格文献の選定
データ抽出 統計解析（ランダム効果モデルを使用） 結果の解釈と論文執筆。
次に、全身麻酔を受ける小児患者を対象に、ラメルテオン（メラトニン受容体刺激薬）前投薬による覚醒時せん妄予防効果を検討する。研究デザインは二重盲検ランダム化比較試験とする。小児覚醒時せん妄の評価は、世界的な標準評価方法とされる PAED (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium) スケールを用いて行う。

研究 システマティックレビュー&メタ解析

メラトニン前投薬による術後覚醒時せん妄予防効果の検討（メタ解析）を行う

メタ解析の流れ（右図）に沿って研究を遂行する。

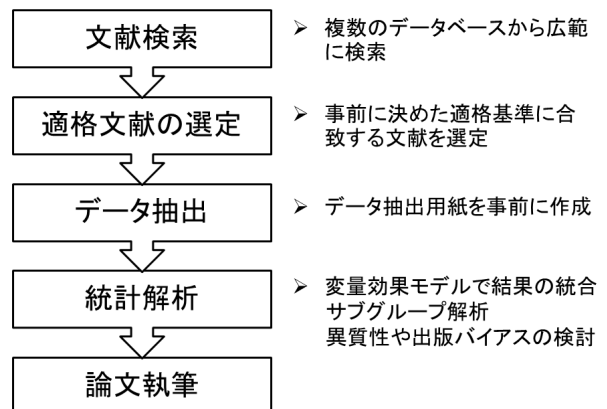
統括指揮：メタ解析の統括指揮は申請者が行う。申請者はメタ解析のプロジェクトリーダーとして研究計画立案、データ抽出、統計解析まで一貫して指揮を執り、その成果を査読付き英文誌で発表した実績がある (Mihara et al. *Anesth Analg* 2013, Mihara et al. *Anaesthesia* 2014)。文献検索：MEDLINE, Embase, Cochrane Central of Clinical Trial, Web of Science から広範囲検索する。

文献の選定・データの抽出：事前に作成した適格基準やデータ抽出用紙をもとに、2人で独立して本作業を行う。その後、クロスチェックを行うことで単純ミスを減少させることができる。

統計解析：データの統合をランダム効果モデルを用いて行う。また適切な感度分析や出版バイアスの検討も併せて行う予定である。

論文執筆：結果が出しだい、海外学会発表及び査読付き英文誌での発表を行う。

メタ解析の流れ



研究 ラメルテオン前投薬による術後覚醒時せん妄予防効果の検討（二重盲検ランダム化比較試験）

【パワー解析（サンプルサイズの算出）】

メタ解析の結果をもとにサンプルサイズを算出する．エラー20%(power = 80%) , エラー5%として計算する．

【研究プロトコール】

対象患者

2～8才の全身麻酔を受ける患者を対象とする．精神発達遅滞がある患者は除外する．眼科，耳鼻科，泌尿器科，外科手術のうち予定手術時間が3時間未満の手術を対象とする．ランダム化と割り付けの隠蔽化
コンピューターで発生させた乱数表を使ってランダム化を行う．ランダム化の順番を隠蔽するために封筒法（不透明かつ封印を施した封筒内にランダム化された割り付けを保存する）を採用する．

盲検化

患者および両親，麻酔担当医，評価者となる回復室専属看護師を盲検化する．

麻酔方法

術後への影響を均一にするため，麻酔方法は統一する．笑気・酸素・セボフルランによる緩徐導入を行い，その後末梢静脈路を確保し，アトロピン・ロクロニウム・フェンタニルを投与した後気管内挿管を行う．維持はセボフルランで行う．全症例でアセトアミノフェン座薬を使用し術後鎮痛に努める．

ラメルテオン前投薬群と対照群

ラメルテオン群では手術室入室60分前にラメルテオン0.1mg/kg内服する．対照群では薬効のないプラセボを手術室入室60分前に内服する．

覚醒時せん妄評価方法

抜管後速やかに回復室へ移動し，回復室看護師が覚醒時せん妄の評価を行う．覚醒時せん妄の評価はPAEDスケールで行う．

4．研究成果

本研究課題は，メラトニン及びラメルテオンの小児麻酔後覚醒時せん妄予防効果を明らかにするために，平成27年度から平成31年度にかけてメタ解析とランダム化比較試験を連続的に行う計画である

メタ解析研究は平成27年度に終了しており，その結果を同年のヨーロッパ麻酔学会で発表するとともに，European Journal of Anaesthesiology 誌（査読付き英文誌）に論文発表した．結果の概要としては，(1)メラトニンの麻酔前投薬による小児麻酔後覚醒時せん妄予防効果はプラセボと比較した場合にリスク比が0.31（95%信頼区間：0.16 - 0.60）であること，(2)現在までのエビデンスの蓄積はいまだ不十分であり，確定的な結論を得るために必要な症例数の22%程度までしか集まっていないことが分かった．

平成28年から継続してランダム化比較試験を遂行し，研究を平成31年3月に終了した．合計50名の小児患者を解析した結果，ラメルテオン0.1mg/kg前投薬による小児麻酔後覚醒時せん妄の予防効果はプラセボと比較した場合にリスク比が1.0（95%信頼区間：0.67 - 1.46, P>0.99）であり，効果を認めない事が分かった．本研究結果により，ラメルテオン通常量による覚醒時せん妄予防効果は否定されたが，高用量による効果については言及できない．そのため，将来的に高用量ラメルテオンによる有用性を検討する研究が必要と思われた．本研究結果は，2019年6月のヨーロッパ麻酔学会で報告した．また査読付き英文論文として投稿準備中である．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(査読付き英文誌 計 1 件)

1.Mihara T, Nakamura N, Ka K, Oba MS, Goto T. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Eur J Anaesthesiol 2015;32:862-71.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 2015, 30 May – 2 June. Euroanesthesia in Berlin
Effect of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anesthesia

in children: a systematic review and meta-analysis
Mihara T., Nakamura N., Ka K., Oba M., Goto T.

2 . 2019, 1 Jun – 3 June. Euroanesthesia in Vienna
The effect of ramelteon on preventing emergence agitation after general anaesthesia in
paediatric patients: a randomised placebo-controlled clinical trial
Komazaki M., Mihara T., Nakamura N., Ka K., Goto T.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特になし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：駒崎 真矢

ローマ字氏名：Maya Komazaki

研究協力者氏名：何 廣頤

ローマ字氏名：Koui Ka

研究協力者氏名：中村 信人

ローマ字氏名：Nobuhito Nakamura

研究協力者氏名：後藤 隆久

ローマ字氏名：Takahisa Goto

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。