

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591728

研究課題名(和文)せん妄の治療, 予防, 医療安全に関する実証研究

研究課題名(英文)A study on treatment, prevention, and medical safety of delirium

研究代表者

八田 耕太郎(Hatta, Kotaro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90337915

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文): メラトニンアゴニストであるラメルテオンのせん妄予防効果を、プラセボ対照ランダム化比較試験で実証した。これはせん妄の機序におけるメラトニン神経伝達の関与を示唆する。これらの成果は、せん妄臨床を治療から予防へパラダイムシフトさせる。さらに、ナチュラル・キラー細胞活性の推移による予測の有用性を実証した。実効性ある予防法の開発により、せん妄予測の意義が増大する。一般病院での常勤精神科医による管理下では、せん妄に対する抗精神病薬の重篤な副作用は極めて低く、効果は大きいことを実証した。これらの予防、予測、治療に関する研究成果は、せん妄の臨床指針改訂に資する。

研究成果の概要(英文): First, we have demonstrated preventive effects of ramelteon, a melatonin agonist, on delirium through a randomized placebo-controlled trial. This finding supports a possible pathogenic role of melatonin neurotransmission in delirium. This accomplishment may provide a paradigm shift from treatment to prevention in clinical practice of delirium. Second, we have demonstrated the predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. The importance of delirium prediction may increase as we have developed an effective prevention method. Third, we have demonstrated that in the general hospital setting under management including fine dosage adjustment in individual patients and the early detection of side-effects, antipsychotics have a low risk in the treatment of patients with delirium, and have high efficacy.

These findings such as prevention, prediction, and treatment will provide clinical guidelines for delirium.

研究分野：精神医学

キーワード：せん妄 予防 予測 治療 ラメルテオン メラトニン 抗精神病薬 ナチュラル・キラー細胞

1. 研究開始当初の背景

せん妄は、一般病院入院患者の横断的調査で 11-33%の有病率が示されている通り、頻発する精神症状・病態である。身体疾患の疾病状況を増悪させるため、死亡率は 22-76%と急性心筋梗塞や敗血症に匹敵する。さらに、医療費を上昇させ、社会資源への負担を増大させる。それにもかかわらず適応薬剤がないという、精神医学のみならず医学全般の立ち遅れた課題である。また、連続 500 例の術後せん妄の解析から、せん妄の既往 (オッズ比 4.1)、70 歳以上 (オッズ比 3.2)、術前に存在した認知機能障害 (オッズ比 2.2) といった危険因子が明らかにされており、高齢化が著しい現況において、せん妄はさらに増加することが自明な緊急性のある課題である。

ところが、事実上治療に使用されている抗精神病薬が、2005 年に米国食品医薬品局 (FDA) から死亡のリスクを上昇させるとして警告を受けた。しかしその根拠となったデータにはナーシングホームなど医学的管理の不十分な場でのデータが混入しているため、病院管理下でもリスクが高いのかは不明である。したがって、現在せん妄に頻用されている抗精神病薬について、実際の医療現場での重篤な副作用の種類と頻度の実態を明らかにする必要がある。

リスクを指摘されても抗精神病薬を用いるのは他に有効な薬剤がないからである。したがって、抗精神病薬の有効性に関する検証をしてリスクと照合し、総合的判断を下さなければならないが、せん妄に対する効果の比較としての抗精神病薬のランダム化臨床試験 (RCT) は非常に少なく、特に現在頻用する第二世代どうしのランダム化比較試験はほとんどなかった。したがって、第二世代のうちの推奨順位や使い分けに客観的データが求められている。

一方、感染症の後にアルツハイマー病患者はせん妄を発症しやすく、発病前の認知機能がさらに低下することが報告されている。したがって、神経内分泌免疫系機能とせん妄発症との関連性は興味深い点であるが、われわれは、興奮行動に先立って IL-1 などの炎症性サイトカインの活性化と細胞性免疫機能低下が生じること、これらの神経内分泌免疫機能の変化が副腎皮質機能亢進をもたらして興奮行動が生じることを示唆した。このようなせん妄の発生の予測指標としての IL-1

および NK 活性の有用性について、その再現性を多施設間で検証する必要があった。また、当時せん妄の予防に関する RCT は 9 報あったが、抗精神病薬以外はほとんど効果が認められていなかった。しかし副作用を考えれば予防に抗精神病薬を使用することは躊躇される。そのような状況において、メラトニンアゴニストは、睡眠覚醒リズム障害を予防することでせん妄の発現を減少させる可能性が理論上は考えられた。

2. 研究の目的

(1) せん妄予防研究

せん妄予防に関する極めて効果的な介入法はないため、メラトニンアゴニストであるラメルテオンはせん妄予防効果をもつか検証した。

(2) せん妄予測研究

せん妄発生の効果的な予測バイオマーカーの研究はほとんどないため、NK 細胞活性、IL-1 を指標とした炎症変化のせん妄発生予測に関する有用性を検証した。

(3) せん妄に対する抗精神病薬の効果と安全性に関する研究：高齢のせん妄患者に対する抗精神病薬投与のリスクの有無は注目を浴びてきたが、一般病院における管理下でもリスクが効果を上回るのかを検証した。

(4) せん妄の治療研究：第二世代抗精神病薬の推奨順位および使い分けを検討するために、せん妄治療に最も使用されているリスペリドンと、同じく第二世代抗精神病薬であるクエチアピンおよびペロスピロンとのせん妄治療効果の比較検証を目的とした。

(5) せん妄の治療のコンジョイント分析：様々な患者の状態に対応した、せん妄の薬物療法の第 1 選択のエキスパートコンセンサスを作成することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) せん妄予防研究

デザイン：多施設共同評価者盲検プラセボ対照ランダム化臨床試験

実施環境：4 大学病院および 1 総合病院の ICU あるいは一般病棟

対象：65-89 歳の救急患者のうち内服可能かつ 48 時間以上の入院が見込める者

介入：67 名の患者を封筒法によってラメルテオン 8mg (33 名) あるいはプラセボ (34 名) にランダム割付けし、7 日間観察した。

主要評価項目：DSM-IV-TR によるせん妄の出現率

臨床試験登録：UMIN000005591

次のせん妄予測研究の内容も含めて各病院の倫理委員会の承認を得、インフォームドコンセントを取得して実施した。

(2) せん妄予測研究

上記のせん妄予防研究における登録症例の入院翌朝、および翌々朝の NK 細胞活性、IL-1 を測定した。

(3) せん妄に対する抗精神病薬の効果と安全性に関する研究

デザイン：前向き観察研究

実施環境：全国 33 の、常勤精神科のいる一般病院（総合病院）

対象：2011 年 10 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの 1 年間、急性身体疾患や手術のために入院し、せん妄発症して抗精神病薬を投与された患者

主要評価項目：重篤な副作用の種類と頻度
順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

(4) せん妄の治療研究

デザイン：多施設共同評価者盲検ランダム化 3 群比較試験

実施環境：3 大学病院および 1 総合病院の ICU あるいは一般病棟

対象：65 歳以上 90 歳未満で身体疾患によって入院する患者のうち、入院中にせん妄を発症する患者。せん妄の診断基準は DSM-TR に従い、DRS-R98 の総点 14.5 を超えること。介入：封筒法によってリスペリドン、クエチアピン、ペロスピロンにランダム割付けし、7 日間観察

主要評価項目：せん妄収束までの日数の比較
各病院の倫理委員会の承認を得、インフォームドコンセントを取得して実施

臨床試験登録：UMIN000010706

(5) せん妄の治療のコンジョイント分析

対象：一般病院連携精神医学専門医あるいは特定指導医

手順：エキスパート・コンセンサスを作成するべく、模擬症例を用いたコンジョイント分析を実施した。内服薬の使用が自然な状況では、年齢、糖尿病、腎機能障害、せん妄の活動型、せん妄の出現時間の 5 属性を水準 2 段階に分け、向精神薬の一般名の集合（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール、プロナンセリン、ハロペリドール、チアプリド、トラゾドン、ミアンセリン、ミルタザピン、クロールプロマジン、レボメプロマジン、ラメルテオンの計 14 剤）からせん妄治療に最適な 1 剤を選択した。注射剤の使用に限定される状況では、糖尿病、静脈ライン、せん妄の活動型の 3 属性を水準 2 段階に分け、向精神薬の一般名の集合（オランザピン筋注、ハロペリドール筋注、ハロペリドール筋注、クロールプロマジン筋注、レボメプロマジン筋注、フルニトラゼパム筋注 + ハロペリドール筋注の計 6 種）からせん妄治療に最適な 1 剤を選択した。直交表による属性と要因の組み合わせから計 12 症例を呈示した。

4. 研究成果

(1) せん妄予防研究

ラメルテオン群のせん妄出現は有意に低頻度であった（3% vs. 32%, $P=0.003$, 相対危険度 0.09, 95%CI, 0.01-0.69, 図 1）。せん妄の危険因子を補正しても結果は同様で

あった（ $P=0.01$; オッズ比, 0.07; 95%CI, 0.008-0.54）。Kaplan-Meier 法によるせん妄出現までの時間の推計はラメルテオン群 6.94 日（95%CI 6.82-7.06）、プラセボ群 5.74 日（95%CI 5.05-6.42）で、log-rank test によるせん妄出現率の比較でもラメルテオン群が有意に低かった（ $\chi^2=9.83$, $P=.002$, 図 2）。両群間に有意な睡眠指標の差は認められなかった。

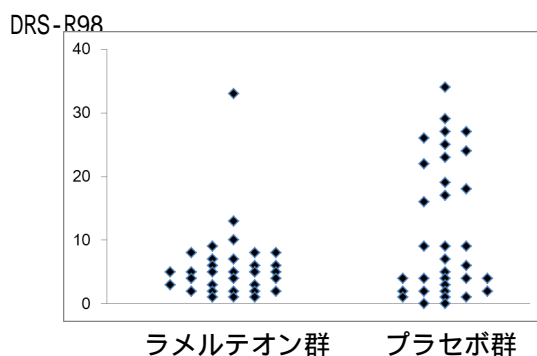


図 1 DRS-R98 総点の散布図(カットオフ 14.5)

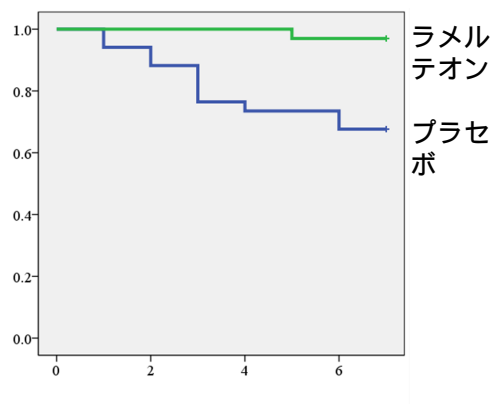


図 2. カプランマイヤー法によるせん妄出現までの時間（日）

結論：高齢者の急性疾患による入院に際して、ラメルテオンの眠前投与はせん妄予防効果をもたらす。本所見は、メラトニンの神経伝達の異常がせん妄の出現に関与することを示唆する。

(2) せん妄予測研究

入院翌々日と入院翌日の NK 細胞活性の差（NK 細胞活性の変化）は、せん妄出現した 9 例の平均がせん妄出現しなかった 20 例の平均より大きかった（6.0% [SD 8.4] vs. -1.4% [9.0], respectively, $t=2.10$, $P=0.045$ ）。この差は、年齢、せん妄の既往、入院時の Clinical Dementia Rating 評点を補正しても有意であった（ $F=6.63$, $P=0.017$ ）。せん妄出現群の 9 例のうち 8 例（89%）が NK 細胞活性が亢進していたのに対して、せん妄出現しなかった 20 例のうち NK 細胞活性が亢進していたのは 8 例（40%）のみであった（図 3）。これはせん妄予測に関して、感度 89%、特異度

60%, 陽性的中率 50%, 陰性的中率 92%, 陽性尤度比 2.22, 陰性尤度比 0.19 となる。さらに、入院時の DRS-R98 が 5 点以上という指標を加えると、陽性尤度比 7.80、陰性尤度比 0.24 となり、せん妄の出現予測に有用な指標となりうることを示唆される。

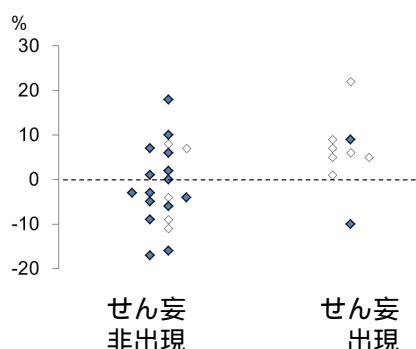


図 3 . NK 細胞活性の変化 (入院翌々日の NK 細胞活性 - 入院翌日の NK 細胞活性) は入院時の DRS-R98 が 5 点以上の症例

結論: NK 細胞活性の亢進はせん妄出現に関連する可能性がある。DRS-R98 が 5 点以上かつ NK 細胞活性が亢進する患者にせん妄予防のための薬剤を投与するには、さらに大規模な研究が必要であろう。

(3) せん妄に対する抗精神病薬の効果と安全性に関する研究

2,834 例の患者にせん妄が発生し、そのうち 2,453 例に抗精神病薬が投与された。内訳は、リスペリドン 34%, クエチアピン 32%, ハロペリドール注射剤 20% などであった。このうち 22 例 (0.9%) に重篤な有害事象が発生した。内訳は、嚥下性肺炎 17 例 (0.7%), 心血管イベント 4 例 (0.2%), 静脈血栓塞栓症 1 例 (0.0%) であった。転倒骨折や転倒による頭部外傷は発生しなかった。副作用に限定すれば 10 例 (0.4%) で、副作用による死亡例は発生しなかった。平均 Clinical Global Impression 改善度スコアは 2.02 (SD 1.09) であった。54% のせん妄は 1 週間以内に収束した。

結論: ナーシングホームや外来での認知症に対する抗精神病薬投与とは対照的に、一般病院で常勤精神科医によって個々の症例に対する投与量の調整を含めた適切な管理が行われるなら、抗精神病薬はせん妄に対して著明な効果を示し、リスクは非常に小さい。重要な点は、いかに抗精神病薬を避けるかではなく、いかにリスクをモニターするかである。

(4) せん妄の治療研究

糖尿病およびその既往、重篤な肝機能障害、アルコール依存症、覚醒剤などの乱用歴、抗精神病薬を服用中、オピオイド服用中、アルコール離脱せん妄といった除外基準に該当する患者が想定を超えて多かったため、登録

患者数が必要症例数に達しなかった。

(5) せん妄の治療のコンジョイント分析

該当者 560 名のうち 154 名から回答を得た (回収率 27.5%)。得られた結果の概要は次のとおりである。

内服薬の使用が自然な状況 (例: 経鼻胃管あるいは胃瘻も含めて内服薬使用可能):

- ・一部の例外を除き、過活動型/混合型せん妄の場合、50%以上の専門医は、リスペリドンを第 1 選択薬として推奨していた。

- ・過活動型/混合型せん妄かつ糖尿病がない場合、50%以上の専門医は、クエチアピンを第 1 選択薬として推奨していた。

- ・低活動型せん妄の場合、50%以上の専門医は推奨する第 1 選択薬がない。

注射剤の使用が自然な状況 (例: 消化管疾患の術後、嚥下困難、拒薬など):

- ・過活動型/混合型せん妄の場合、50%以上の専門医は、ハロペリドール静注を第 1 選択薬として推奨していた。

- ・低活動型せん妄の場合、50%以上の専門医は推奨する第 1 選択薬がない。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry 査読有, 2014;71(4):397-403. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3320

Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2,453 inpatients: a prospective observational study. International Journal of Geriatric Psychiatry 査読有 2014; 29(3): 253-262 doi: 10.1002/gps.3999

Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, et al. The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 査読有 2014; 48: 26-31 doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.008

[学会発表] (計 19 件)

Hatta K, SYMPOSIUM #3- DELIRIUM: Preventive effects of ramelteon on delirium in patients with mild cognitive impairment or dementia (シンポジウム), 17th International Psychogeriatric Association (IPA) International Congress, 2015.10.13-16、ベルリン (ドイツ)

Hatta K, Preventive effects of ramelteon

on delirium (シンポジウム), 3rd Annual Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine, 2015.7.3、nyルンベルグ(ドイツ)

Hatta K、Treatment, prevention, and prediction of delirium(招待講演), 2015 Korean Psychosomatic Society spring meeting, 2015.6.12、ソウル(韓国)

Hatta K et al, The predictive value of change in natural killer cell activity for delirium, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.23-27, 京都国際会館(京都府京都市)

Hatta K et al, Preventive effects of ramelteon on delirium, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.23-27, 京都国際会館(京都府京都市)

〔図書〕(計5件)

八田耕太郎、医学書院、今日の治療指針2016年版(印刷中)

八田耕太郎、医学書院、精神科臨床エキスパート 他科からの依頼患者の診方と対応、(印刷中)

八田耕太郎、中外医学社、ナースの精神医学 改訂4版, 2015, 358(178-185)

八田耕太郎、岸泰宏編、中外医学社、病棟・ICUで出会うせん妄の診かた、2012, 172

八田耕太郎、他、シナジー、脳とこころのプライマリケア 5 意識と睡眠, 2012、840(61-65)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ラメルテオンによるせん妄予防に関する記事掲載(日経メディカル, 2015, 4月16日オンライン)

JAMA 2015年5月5日号(2015;313(17):1745-1746)のClinical Review & Educationの欄で、上記の「雑誌論文」の論文がAbstract再掲の形で紹介された。

New England Journal of Medicine のJournal Watch 2014年3月14日付で、上記の「雑誌論文」の論文が紹介された。

6. 研究組織

(1)研究代表者

八田 耕太郎 (HATTA, Kotaro)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 90337915

(2)研究分担者

岸 泰宏 (KISHI, Yasuhiro)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60256930

小田原 俊成 (ODAWARA, Toshinari)
横浜市立大学・大学病院・准教授
研究者番号: 00244426

竹内 崇 (TAKEUCHI, Takashi)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号: 70345289

杉田 学 (SUGITA, Manabu)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 20322414

臼井 千恵 (USUI, Chie)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 70453587

上條 吉人 (KAMIJO, Yoshito)
北里大学・医学部・教授
研究者番号: 90255266

町田 裕 (MACHIDA, Yutaka)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 90317470

(3)連携研究者

中村 裕之 (NAKAMURA, Hiroyuki)
金沢大学・医学部・教授
研究者番号: 30231476