

Preventive Effects of Ramelteon on Delirium A Randomized Placebo-Controlled Trial

JAMA Psychiatry. 2014;71(4):397-403. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3320.

Kotaro-Hatta,MD,PhD;YasuhiroKishi,MD,PhD;KenWada,MD,PhD;Takashi
Takeuchi,MD,PhD;ToshinariOdawara,MD,PhD;ChieUsui,MD,PhD;Hiroyuki
Nakamura,MD,PhD;for the DELIRIA-JGroup

IMPORTANCE

せん妄予防に優れた効果の介入は現在示されていない。

OBJECTIVE

メラトニン作動薬であるラメルテオンがせん妄に予防に対して効果的であるかどうかを調べる。

DESIGN,SETTING,AND,PARTICIPANTS

多施設、評価者盲検、無作為化 プラセボ-コントロール試験が4カ所の大学病院と、一カ所の総合病院でICUと通常の急性期病棟で行われた。適合患者は65~89歳、深刻な病態で入院適応になった人で、薬の内服が可能な人。予想入院期間もしくは余命が48時間以下の患者は除外された。

INTERVENTIONS

67人の患者が無作為に割り当てられ、ラメルテオン(8mg/d;33人)もしくはプラセボ(34人)が内容がわからないように封をした袋で毎晩7日間配薬された。

RESULTS

ラメルテオンはせん妄の低リスクと関係していた、相対危険度 0.09 (95%CI,0.01-0.69)、(3% vs 32%;P=.003)。リスク因子がコントロールされた後でも、ラメルテオンはせん妄の発生率低下と関係していた (P=.01;odds ratio,0.07[95% CI,0.008-0.54])。 Kaplan-Meier法でのせん妄発生日数推定でラメルテオンでは6.94日(95%CI,6.82-7.06)、プラセボでは5.74(5.05-6.42)

だった。ログランク検定でも、ラメルテオンを飲んでいた患者はプラセボよりせん妄の頻度が優位に低かった。 $(\chi^2=9.83;P=.002)$

CONCLUSION AND RELEVANCE

ラメルテオンは救急入院した高齢者のせん妄予防効果があるかもしれない。この結果はメラトニン神経伝達がせん妄発生に病理作用がある可能性を指示する。

本文抜粋

Methods

Setting and Participants

この無作為プラセボ-コントロール試験は2011/9/1~2012/10/31まで4つの大学と1つの総合病院で行われた。試験のプロトコルは各施設の倫理委員会の承認を得て、書面を用いたICは患者か代理人からとられた。

適合者は65歳~89歳で、重篤な状態で新規に入院になった人で、薬を経口摂取できる人であった。患者は救急科を通してICUもしくは一般病床に入院となった。予想入院期間もしくは余命が48時間以下の患者は除外された。

観察期間は1週間で、重い肝障害やレビー小体病などの短時間ではせん妄と意識障害を区別するのは難しい病気は除外された。

精神病圏もしくは双極性障害の患者、他の気分障害の患者も除外した。入院前からせん妄になっている人は除外された。

Randomization and intervention

二重盲検は理想的だが、一重盲検に比べて患者の参加率が少なくなると考え、評価者だけ盲検された。封をした袋にラメルテオンかプラセボ薬を入れる方法で評価者を盲検化し、患者は無作為化された。試験投薬は看護師によって管理され、PM9時に毎日行われた。このレジメンはせん妄の改善もしくは7日経つまで行われた。2012/12/12の開示要請まで評価者はすべての配分を知らなかった。

看護師は試験投薬を行っている物を除いて盲検化されていた。理学療法士のような他のスタッフは盲検化された。PM8時以降家族は病院にいることを許可されず、PM9時に試験投薬はされた。看護ケアも家族干渉もラメルテオン群で変わりなかった。ラメルテオン投与量は8mgで、不眠に承認された量であり1

錠夜に与えられた。プラセボは 330mg の乳糖が与えられた。プラセボは外見上ラメルテオンに似た物ではなかった。これは欠点であったが、注意と認知を含む意識障害に特徴づけられるせん妄の悪化には小さな効果しか無いと考えた。

眠剤を求める患者がいた場合に、ヒドロキシジンが夜間の最大容量を 25mg で必要があれば使われた。

Outcomes and Measurements

以下の評価尺度が使われた。

- APACHE II と Charlson Comorbidity Index
- The Eastern Cooperative Oncology Group performance status²³
- The Critical Dementia Rating
- The Delirium Rating Scale–Revised-98 (DRS-R98)

APACHE II と PS、DRS-R98は最高 7 日間評価された。DRS-R98 はすべての患者に AM10~11 時の間に評価された。せん妄が起こると、病院評価チェックリスト (the Delirium Etiology Rating Checklist) に従って原因が記録された。

検査者は朝回診前にすべての看護記録に目を通し、それぞれの患者の担当看護師から直接情報を集めた。その後評価者はせん妄が起こっているかどうか決定した。傾眠、めまい、倦怠感などの副作用は観察された。試験薬剤の投与中、睡眠基準、入眠や睡眠困難、早朝覚醒、睡眠の質の低さ、頻回の中途覚醒、睡眠の深さ、自然な睡眠-覚醒リズムの乱れは患者の報告、看護の観察と記載、そして評価者の観察で分析された。

RESULT

調査期間中に、1126 名の患者が参加できるか評価され、1059 が除外された。697 名の ICU ケアユニットの 658 名は挿管もしくは余命が 48 時間以下であった、そして一般急性記病棟入院の 429 人の内 306 人は 48 時間以下の予想入院期間であった。重度肝障害、レビー小体病、アルコール依存、精神病圏、もしくは双極性障害の診断により 61 名の患者が除外された。その結果、1025 名の患者が除外された。加えて、3 人の ICU ケア入院患者、31 の一般急性記病床の患者が参加を拒んだ。

結果 67 名 (24 名の ICU ケア患者、43 名の一般急性期病棟患者) が研究に参

加した。Figure1 は試験のプロファイル。無作為患者の基本的な条件はほぼ同じだった (Table1)。

Table2。プラセボ群の 6 人 (18%)、ラメルテオン群の 8 人 (24%) は 7 日以前にせん妄なく試験薬をやめた。2 群間で割合の大きな違いはなかった ($p=0.56$)。せん妄はプラセボの 11 人に発生し、ラメルテオン群の 1 人に起こった。Figure2 はそれぞれの患者の最も高い総 DRS-R98 スコアである。認知症のあるプラセボ群のスコアが 17 と 19 の二人の患者は DSM 4 でせん妄の診断にならなかった。ラメルテオンはせん妄の低リスクと関係していた (3% vs 32%; $P=0.003$)、相対リスク 0.09 (95%CI, 0.01-0.69)。試験薬に起因する有害事象はみられなかった。

Table2 に見られるように、プラセボ群の 3 名 (9%) とラメルテオン群の 6 名 (18%) が (必要に応じて) ヒドロキシジンを使った、2 群間に有意な差はなかった。せん妄が悪化したのはそれら 9 名の内たった 1 名で、プラセボ群の患者だった。ヒドロキシジンを使った患者を除外した後もせん妄の割合はプラセボ群よりラメルテオン群のほうが低かった。(4% [1 of 27 patient] vs 32% [10 of 31]; $P=0.007$)

年齢、認知症の診断、そしてせん妄の病歴はせん妄のリスクとして知られている。せん妄の病歴がない患者の中で、ラメルテオン群はプラセボ群より有意にせん妄の割合が低かった (0% [0 of 29 patient] vs 30% [10 of 33]; $P=0.001$) ことよりせん妄の病歴のない患者のせん妄予防効果があると示唆される。せん妄の病歴を持つ患者の中で、ラメルテオン群とプラセボ群でせん妄の割合に有意差はなかった (25% [1 of 4 patient] vs 100% [1 of 1]; $P=4.0$) が、患者の数が分析するには少なすぎると考えられた。

Table1 に示すように、ラメルテオン群とプラセボ群で感染の割合は有意な差がなかったが、この差の Pvalue はすべての入院診断で低かった。従って、せん妄とラメルテオンの効果の間に関係する独立したみたとのリスク因子のコントロールのために多変量ロジスティック回帰モデルをたてた。それらのリスク因子をコントロールした後でさえ、ラメルテオンはせん妄の低い発現率と関係していた ($P=0.01$; odds ratio, 0.07 [95%CI, 0.008-0.54])。

Kaplan-Meier 法でのせん妄の悪化時間はラメルテオン群では 6.94(95% CI, 6.82-7.06)日、プラセボ群では 5.74(5.05-6.42)日と推測された(Figure3)。

Log-rank テストによる比較ではプラセボ群より、ラメルテオン群のほうが有意

にせん妄悪化頻度が低かった。

Discussion

高齢の患者の急性疾患にラメルテオン投与することによってプラセボに比べてせん妄リスクが減る(3% vs 32%)これらの発見は、以前に報告されているメラトニンの効果(12% for melatonin vs 31% for placebo)を超えているようであり、注目すべきである。過去研究のラメルテオン投与量 0.5mg と比較して、今回は 8 mg の容量だった。それゆえ、今回の研究ではせん妄を予防する効果が高かったかもしれない。

それらの結果はせん妄予防には MT1 と MT2 に対するより高い親和性が関係していることを示唆し、せん妄の病因にメラトニン神経伝達の関連があることを指示する。

年齢に伴うメラトニンレベルの変化が多く、研究者から一貫して報告されている。ポリソムノグラフィーに記録された持続睡眠までの時間短縮、総睡眠時間の延長、睡眠効率の延長に示されるように 4~8mg のラメルテオンは共に年配の慢性不眠において優位な睡眠促進活動を報告されている。我々の結果は睡眠の構成要素に対して利点は見出せなかったが (Table 2)、より大きいサンプルが必要である。今回の発見からはラメルテオンのせん妄に対する予防効果と睡眠改善効果とが関係しているかはわからない。

有効性に加えて、急性疾患患者にラメルテオンは寛容性があった。先行研究において、3つのイベントだけはプラセボよりラメルテオン (8mg) で少なくとも 2%高い発生率が報告された：傾眠 (5%ラメルテオン vs 3%プラセボ)、めまい (5% vs 3%) 倦怠感 (4% vs 2%)。治療薬に起因する潜在的な有害事象は、私達の研究において観察されなかった。乱用のなさも報告されており、ラメルテオンはせん妄の予防に安全に使える。

我々の研究の強みは、無作為化を含み、プラセボコントロールデザインであること。2つの群はせん妄リスクの割合が整っており、プラセボ群におけるせん妄を有する患者の割合は、この患者集団において期待されるものと同様だった。

別の強みは、すべての参加者は入院が必要な問題を持っていて、現実の医療現場を反映していたこと。製薬会社からのサポートの不在は私達の研究の特徴の一つであった。

私達の研究の限界の一つは、相対的に小さい N の大きさであった。別の限界

は1重盲検であったことである。

Conclusion

我々の研究は、せん妄に関してラメルテオンの予防作用の最初の調査です。ラメルテオンはリスク因子をコントロールした後でも、せん妄リスク低下と関係があった。急性期治療のために入院した高齢患者に対し毎夜投与されるラメルテオンはせん妄の予防となるかもしれない。今回の結果はメラトニン神経伝達がせん妄の病理に関係している可能性を支持する。せん妄予防についての医師が合理的判断する助けとなるために、実臨床現場で最小のバイアスのより多くの研究がなされる必要がある。