

Preventive Effects of Ramelteon on Delirium A Randomized Placebo-Controlled Trial
Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J
Group.

【背景】

- ・せん妄予防の効果的な方法は確立されていない。
- ・一般病院の救急、内科、外科病棟に入院している高齢者のせん妄発病率は入院時で11%-33%、入院期間中では3%-56%といわれている。
- ・せん妄の発生を減少させる介入や向精神薬も報告されているが、その効果や副作用リスクから積極的な使用はされていない。
- ・松果体ホルモンのメラトニンがせん妄リスクを低減させるというRCTが報告されている。
- ・メラトニン受容体アゴニストのラメルテオンは入眠障害治療に使用され、せん妄に対する予防の効果が提唱されている。

【目的】

高齢者においてラメルテオンがせん妄の発現予防に効果的かどうかを調査する。

【方法】

多施設（4つの大学病院、1つの一般病院：日本）、rater blind（評価者の盲検:single blind）、プラセボコントロール、ランダム化試験。

【患者】

- ・適応基準：65-89歳、重症の新規入院、内服が可能。
- ・除外基準：48時間未満の死亡が想定される場合、せん妄と鑑別することが難しい認知機能の変動する疾患の既往（重症肝不全やレビー小体病など）、フルボキサミンの服用、アルコール依存症、薬物依存、精神障害・双極性障害の既往、内服加療中の気分障害、入院日夜にすでにせん妄が発現している場合。

【治療】

介入：ラメルテオン 8 mg/日 毎21時に7日間

対照：プラセボ 毎21時に7日間

【評価項目】

主要評価項目：DSM-IVの診断基準を満たすせん妄の発現数、DRS-R98によるせん妄の程度を評価する。

【統計解析】

患者背景: Fisher exact tests、連続変数: unpaired t test (該当する場合は Welch correction)

正規分布ではない場合: Mann-Whitney test

7 日間せん妄の発生率: Kaplan-Meier

せん妄に対するラメルテオンの効果に影響を与えるリスクファクターの評価: multivariate logistic analysis

いずれも両側検定で P 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

α 過誤: 5% 検出力 80% に設定した (必要人数は各グループ 32 名となる)。

【結果】

- ・ 1126 名が対象となり 1059 名が除外基準に該当しており 67 名が参加した。
- ・ 割り付けはラメルテオン群が 33 名、プラセボ群が 34 名となり背景に有意な差はみられなかった。
- ・ 48 時間未満で退院した症例はなかったが、7 日間の内服を続けることができなかった患者はラメルテオン群で 8 名、プラセボ群で 6 名であった。
- ・ せん妄の発生数: ラメルテオン群で 1 名、プラセボ群で 11 名であった。
ラメルテオン群はプラセボ群に比べてせん妄の発生リスクを減少させた (3 % vs 32 % P=0.003, RR: 0.09 [95% CI, 0.01-0.69])。
- ・ ヒドロキシジンを使用した症例を除外した場合でもせん妄の発生リスクはラメルテオン群が優位に低かった (4% [1 of 27 patients] vs 32% [10 of 32]; P=0.007)。
- ・ 年齢、認知症、せん妄の既往のある症例を除外した場合でもせん妄の発現リスクはラメルテオン群が有意に低かった (0% [0 of 29 patients] vs 30% [10 of 31]; P=0.001)。
- ・ せん妄の既往のある症例において、せん妄の発現リスクは両群間で有意な差がなかった (25% [1 of 4 patients] vs 100% [1 of 1]; P=0.40)。
- ・ 年齢、認知症、せん妄の既往、感染による入院をリスクファクターとした多変量解析の結果、ラメルテオン群がせん妄発現のリスクを減少させた (P=0.01; odds ratio, 0.07 [95% CI, 0.008-0.54])。
- ・ カプランマイヤー解析の結果、せん妄発生までの日数はラメルテオン群で 6.94 (95% CI, 6.82-7.06) 日、プラセボ群で 5.74 (95% CI, 5.05-6.42) 日であった。ログランク検定の結果、プラセボ群とラメルテオン群で有意に差があった ($\chi^2=9.83$; P=0.002)。
- ・ 安全性: 特記すべき有害事象はみられなかった。

【結論】

高齢者などせん妄発現の危険因子をもつ急性期の患者において、ラメルテオン 8 mg を毎晩服用することはそのせん妄の予防に効果的であるかもしれない。

【批評】

長所：withdrew が 0 (intention-to-treat)、実臨床に近い、製薬企業の介入が無い

短所：評価者の盲検 (シングルブラインド)、検出力は 80%以上であるがサンプルサイズが小さい、方法にない結果が示されている。

【推奨案】

短所はあるものの、その安全性、簡便性より急性期入院の高齢者でせん妄発現のリスク因子をもつ場合はラメルテオン 8mg の連日服用を推奨する。

【参考資料】

なし