

原著 当院におけるせん妄予防を目的とした ramelteon/suvorexant の使用経験

宮守 佑次 組橋 由記 森井 聖二

徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

せん妄は、精神症状を伴う意識障害と定義される。せん妄の合併は患者の機能予後だけでなく生命予後、経済的負担にも影響する。せん妄リスク患者においては、非薬物療法的な介入を行いながら、予防的薬物療法を追加するかどうかの判断が求められる。本邦では Hatta らにより、ramelteon と suvorexant の予防投与の有効性が2014年と2017年に報告された。その報告をもとに徳島赤十字病院のICU/救命センターの多職種ラウンド対象患者の内、せん妄ハイリスク患者20名に対し ramelteon/suvorexant を単剤または併用で予防投与を行った。今回せん妄発症率と予防効果以外の臨床効果の有無について、対照群を予防投与を行わなかったせん妄リスク患者とし後ろ向きに調査した。対象は65歳以上であったが予防投与により、80歳以上におけるせん妄発症率が投与群45% (5/11)、対照群45% (20/44) と同等であった。予防効果以外については死亡率や退院時の意識レベルが良い傾向はあったが有意差は得られなかった。今回の研究では症例数が少なかったこともあり症例を重ね検討していきたい。

キーワード：せん妄予防, ramelteon, suvorexant

はじめに

せん妄は、精神症状を伴う意識障害と定義される¹⁾。せん妄の発症率は一般的な内科入院症例で18~35%、集中治療室では7~50%とされており日常診療でも頻繁にみられる症候群である²⁾。身体疾患の疾病状況を増悪させ、このために医療費を上昇させて社会資源への負担を増大させる³⁾。せん妄の合併は患者の機能予後だけでなく生命予後にも影響する⁴⁾。

せん妄の病因は多要因である場合が多い(表1)。中でも誘発因子はせん妄の発症に密接に関与し、その後の経過を悪化・遷延させる要因である。よって、せん妄のリスクを有する患者においては、適切な非薬物療法的な介入によりせん妄の発症を予防することが期待されている。一方で、症例に応じて予防的薬物療法を追加するかどうかの判断が求められる場合がある。せん妄に対する予防的薬物療法を考慮する際の問題点は、本邦の健康保険制度において、発症を予防するための薬物療法が認められていないという点である。2010年の Sultan らによってメラトニン・アゴニストの予防投与によるせん妄の発症率の有意な低下が報告された⁵⁾。本邦でも Hatta らにより、2014年には

ramelteon の、2017年には suvorexant の投与によるせん妄の予防効果が報告されている^{6),7)}。

徳島赤十字病院(以下、当院)では非薬物療法的な介入によりせん妄の発症予防に努めている。しかし、せん妄が発症し治療に難渋する症例は多い。そのため非薬物療法的な介入のみではせん妄の発症予防が困難と考えられる際に、前述の薬剤の予防投与を試みている。今回、ramelteon/suvorexant のせん妄の予防効果を検討するため、当院におけるせん妄の発症率について調査した。また、予防投与を行った症例と予防投与を行わなかった症例を比較し、予防効果以外の臨床的效果について検討した。

対象および、方法

2017年5月から2018年4月の期間で、ICU/救命救急センターで多職種によるラウンドを実施した65歳以上の患者を対象とした^{6),7)}。表1の準備因子と直接因子のうち外科内科の項目を問わず6項目以上を満たし、認知機能や誘発因子によって医師がせん妄の予防投与が必要と判断した患者をせん妄ハイリスクとし、ramelteon/suvorexant を単剤または併用で予防投与を行った。使用した薬剤は添付文書の慎重投与を参考

とし患者の投与開始時における不眠の有無を考慮し選択した。

対照は、多職種によるラウンドを実施した患者のうちせん妄の危険因子をもつが非薬物療法的な予防のみで対応した患者とした。ただし、入院期間が1週間未満または入院から退院までの間、継続してJCS 3桁以上の患者は除外した。

カルテにて後ろ向きに調査を行い、せん妄の発症の判断はカルテに医師が「せん妄」と記載しているかで確認した。せん妄の治療で使用した薬剤は、抗精神病薬を chlorpromazine へ、抗うつ薬を imipramine へ、ベンゾジアゼピン (BZD) 系薬を flunitrazepam へ表2に基づき等価換算し、薬剤量を比較した。平均の比較には標準誤差を、割合の比較には χ^2 二乗検定を用

表1 予測モデルによる各危険因子の相対危険度

	内科	外科 (心血管以外)	ICU
準備因子			
アルコール乱用	5.7	1.4~3.3	
疾病の併存または重症度	1.3~5.6	4.3	1.1
75歳以上の高齢	4.0	3.3~6.6	
機能障害	4.0	2.5~3.5	
うつ病	3.2		
認知症	2.3~4.7	2.8	
軽度認知機能低下	2.1~2.8	3.5~4.2	
視覚障害	2.1~3.5	1.1~3.0	
聴覚障害		1.3	
直接因子			
薬剤			
鎮静薬・睡眠薬			4.5
精神刺激薬	4.5		
複数の薬剤使用	2.9		
医療処置			
身体拘束	3.2~4.4		
尿カテーテル	2.4		
生化学的検査			
血清 BUN 上昇	5.1		1.1
BUN/Cre 比上昇	2.0	2.9	
Na, K, Glu 異常		3.4	
代謝性アシドーシス			1.4
感染			
手術			
大動脈瘤		8.3	
非胸部循環器		3.5	
脳神経外科			4.5
入院の経緯			
外傷による入院			3.4
緊急入院			1.5
昏睡			
			1.8~21.3
誘発因子			
身体的要因			
精神的要因			
環境変化			
睡眠障害			

異なる集団に対してせん妄予測モデルを立てた11の研究に基づく。
文献2)より改変引用。

い有意差を確認した。

結 果

せん妄の発症予防のために薬剤を投与した患者は20名（以後、投与群）、薬剤を投与しなかった対照群は81名（以後、対照群）であった。患者背景は表3に示す。Ramelteon と suvorexant の使用比率は図1の通りである。

せん妄の発症率は投与群55%（11/20）と対照群35%（28/81）（ p 値=0.969）で有意な差はなかった（図2）。各危険因子の有無によるせん妄の発症率は、感

染症患者で投与群64%（7/11）と対照群38%（15/39）（ p 値=0.126）、外傷患者で投与群40%（2/5）と対照群26%（5/19）（ p 値=0.569）、認知症患者で投与群50%（3/6）と対照群36%（4/11）（ p 値=0.585）だった（図3～5）。いずれも投与群で発症率は高いが有意な差はなかった。年齢については80歳で2層に分けて比較した。80歳未満では投与群67%（6/9）と対照群22%（8/37）（ p 値=0.008）で有意に投与群の発症頻度が高かった。80歳以上では投与群45%（5/11）と対照群45%（20/44）（ p 値=1.00）と有意な差はなく同等だった（図6）。

せん妄の発症率以外の臨床的アウトカムについても

表2 向精神薬の等価換算

抗精神病薬（経口製剤）	
chlorpromazine	100
perospirone	8
quetiapine	66
risperidone	1
抗うつ薬	
imipramine	150
mianserin	60
mirtazapine	30
BZD系薬	
fulnitorazepam	1
alprazolam	0.8
diazepam	5

文献8）より今回使用した治療薬を抜粋し記載

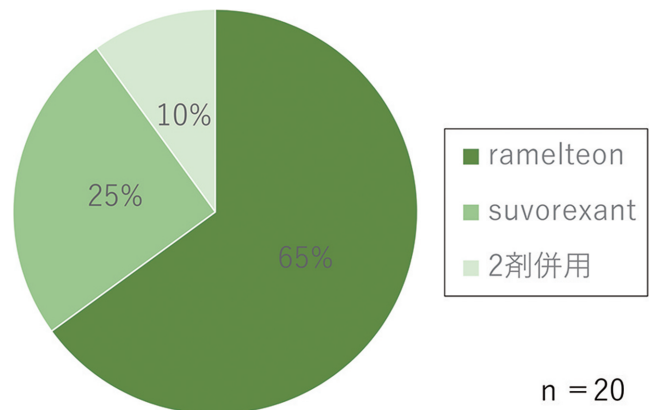


図1 予防目的での ramelteon/suvorexant の使用数

表3 投与群・対照群における患者背景比較

	投与群	対照群	p 値
N (人)	20	81	
年齢の中央値 (歳)	80 (69-93)	81 (65-94)	
性別 (男:女)	(15:5)	(47:34)	0.125
直接・準備因子の 該当の平均数	7.5 (± 0.3)	6 (± 0.2)	
感染あり (人)	11	39	0.581
外傷あり (人)	5	19	0.886
認知症あり (人)	6	11	0.122
入院日数の中央値 (日)	22 (4-122)	17 (8-107)	
ICU/救命救急センター 滞在日数の中央値 (日)	6 (2-72)	5 (1-38)	

比較した。ICU/救命救急センターでの滞在日数の中央値は投与群6日（2-72）と対照群5日（1-38）と同等だった（表3）。死亡率は投与群10%（2/20）と対照群22%（18/81）（ p 値=0.121）で有意な差は認められなかった。退院時の意識レベルは意識明瞭か否かで評価を行った。意識明瞭で退院された患者は投与群60%（12/20）と対照群51%（41/81）（ p 値=0.313）

で有意な差は認められなかった。これらはせん妄の発症の有無に関わらず同様であった。

せん妄の治療における抗精神病薬、抗うつ薬、BZD系薬、抑肝散のそれぞれの使用量について比較を行った。両群ともに単剤での治療がもっとも多く、次いで二剤併用での治療が多かった。薬剤の種類ごとの一日平均使用量は抗精神病薬が chlorpromazine 換算で投

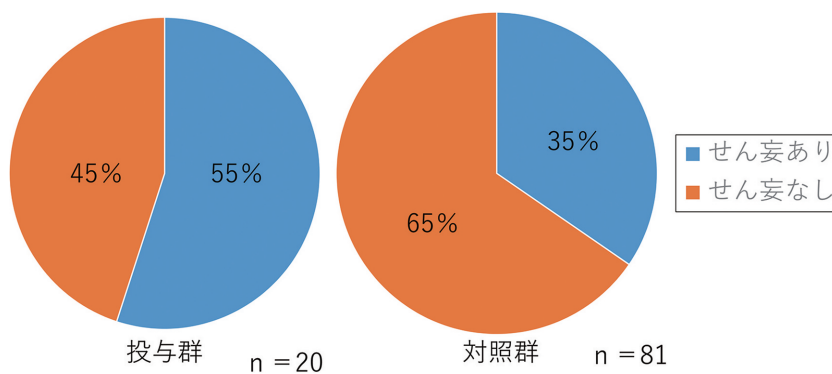


図2 両群のせん妄の発症率

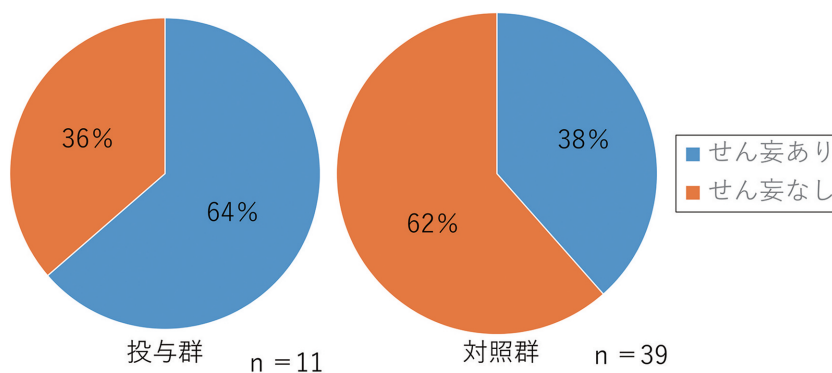


図3 感染患者の両群のせん妄発症率

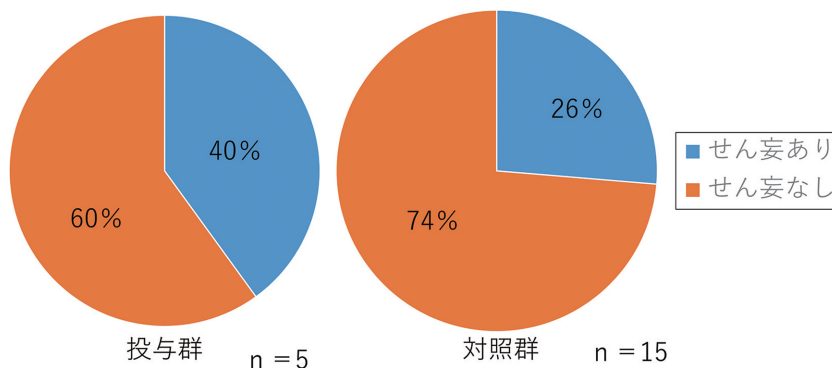


図4 外傷患者の両群の全体のせん妄発症率

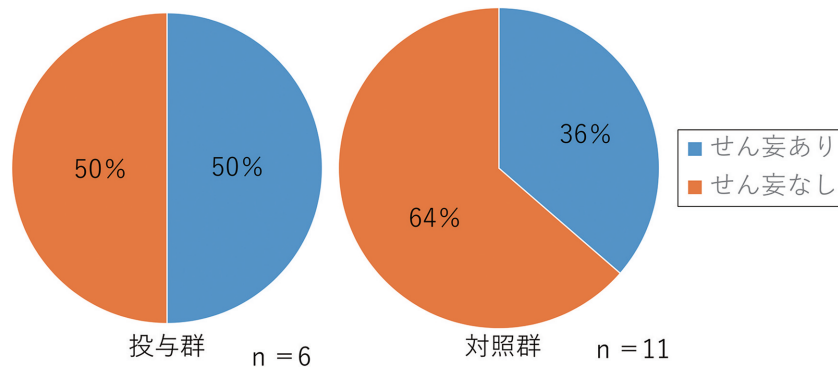


図5 認知症患者の両群のせん妄発症率

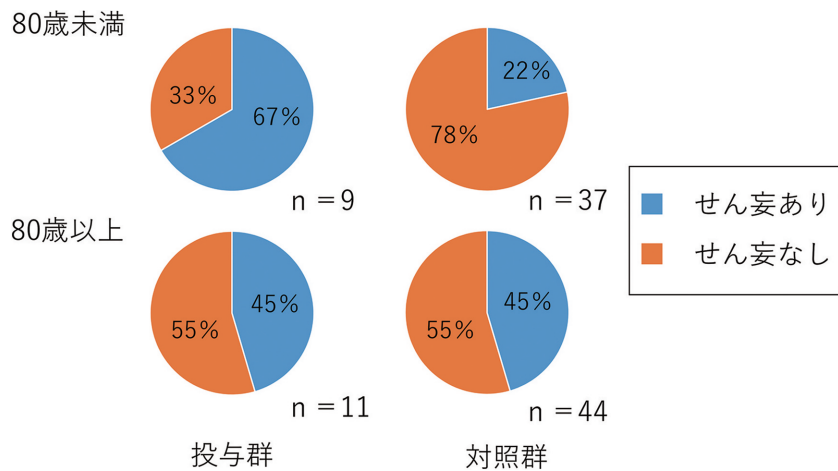


図6 年齢層による両群のせん妄発症率

与群140mgと対照群140mg, 抗うつ薬が imipramine 換算で投与群34mgと対照群35mg, BZD系薬は flunitrazepam 換算で投与群0.5mgと対照群1.18mg, 抑肝散が投与群5gと対照群6.5gで有意な差は認められなかった(表4).

なお予防投与に使用した ramelteon や suvorexant による副作用と思われる症状をきたした症例は認めら

れなかった。

考 察

せん妄の治療は、適応をもつ薬剤がなく、2011年9月に厚生労働省から、quetiapine, haloperidol, perospirone, risperidone の適応外使用について「処方審査上認める」という通知が出されたことにより薬物療法が行われている。現在では経験に基づき、適応外使用が認められた4剤以外の薬剤もせん妄の治療に使用されている。せん妄の予防目的におけるこれらの薬剤の使用については多施設共同ランダム化比較試験(RCT)にて予防効果を認めている^{9),10)}が、臨床的に意味がある差ではないとされており、副作用のリスクからも推奨はされていない。一方, ramelteon や suvorexant は予防効果がある上に副作用のリスクが低いと報告されており予防投与に有用であると考えられて

表4 せん妄治療薬の平均使用量

	投与群	対照群
抗精神病薬 (chlorpromazine 換算量)	140mg	140mg
抗うつ薬 (imipramine 換算量)	34mg	35mg
BZD系薬 (flunitrazepam 換算量)	0.5mg	1.18mg
抑肝散	5g	6.5g

いる¹⁾。今回の調査において投与群でのせん妄の発症率は初めに述べた集中治療室でのせん妄の発症率を超えており、危険因子別でのせん妄の発症率は有意な差は認められなかったものの投与群で対照群よりも高かった。しかし年齢層別のせん妄の発症率は、80歳未満では投与群が対照群と比べ有意に高かったが、80歳以上では有意な差はなく同等であった。対照群と同程度の発症率にするほどの効果はなかったが、より高齢である患者に対しては ramelteon/suvorexant のせん妄発症の予防投与が有効である可能性が考えられた。

せん妄は、他の重要臓器障害と同様に急性発症する脳の機能障害、すなわち、多臓器障害の一分症である。臨床的にも、せん妄患者は錯乱によるカテーテルやチューブ類の計画外抜去、傾眠や不活発による看護援助への参加拒否など、治療の継続や回復を妨げる要因を引き起こすことが報告されている¹¹⁾。また、ICU入室中、入院中、退院後様々な時点において死亡率との有意な関連が示されている^{12),13)}。せん妄とICU入室期間または入院期間の延長について有意に関連し、せん妄の持続期間が長いほど退院後の認知機能は低かったとの報告もある¹⁴⁾。しかし、予防投与に関するこれまでの報告では、臨床的アウトカムの改善についての効果は認められていない。今回の調査では、当院における臨床的アウトカムを検討するためにICU/救命救急センターでの滞在日数、死亡率、退院時の意識レベル、せん妄治療薬の使用量について確認した。臨床的アウトカムに有意な変化を認めることはできずこれまでの報告とは矛盾しなかった。しかし、今回の調査では症例が少なかったことや、せん妄の発症を抑えることによって臨床的アウトカムに影響する可能性があるため、今後も症例を増やして検討を続けていきたい。

おわりに

急性期医療を担う当院において、せん妄の発症は、患者の予後だけでなく病床稼働率にも影響し、救急搬送の患者の受け入れの可否にも影響することがある。せん妄の予防は当院が急性期病院として機能するためにも重要な課題である。今回の研究では症例数が少なかったこともあり症例を重ねることでより有効的な薬剤のせん妄の予防目的での薬剤投与について継続的に検討していきたい。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 日本総合病院精神医学会せん妄指針改訂班編「増補改訂 せん妄の診療指針 せん妄の治療指針第2版」, 東京:星和書店 2015
- 2) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS: Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22
- 3) Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al: Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 443-51
- 4) 阿竹聖和, 吉村玲児: せん妄発症の病態生理学的機序. *臨精薬理* 2017; 20: 137-48
- 5) Sultan SS: Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth* 2010; 4: 169-73
- 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al: Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397-403
- 7) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al: Preventive effects of suvorexant on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e970-9
- 8) 日本精神科評価尺度研究会: 向精神薬の等価換算 2017年版[internet]. <http://jsprs.org/toukakansan/2017ver/index.php> [accessed 2018-09-15]
- 9) Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 987-97
- 10) Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al: Administration of olanzapine to prevent postoperative

- delirium in elderly joint-replacement patients: A randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010 ; 51 : 409–18
- 11) Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al; Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 66–73
- 12) Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004 ; 291 : 1753–62
- 13) Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 1092–7
- 14) van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, et al: Delirium of critically ill patient: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 112–8

Experience with ramelteon/suvorexant for the purpose of delirium prevention at our hospital

Yuji MIYAMORI, Yuki KUMIHASHI, Seji MORII

Department of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

Delirium is defined as a disturbance of consciousness with mental symptoms. Delirium influences not only the recovery of the patient but also life convalescence and imposes a financial burden. In the patient at risk of delirium, we start by taking non-pharmacological preventive action, and determine whether to add preventive medical therapy. The effectiveness of prophylaxis with ramelteon and suvorexant was reported in Japan in 2014 and 2017 by Hatta and others.

Based on their reports, we gave ramelteon/suvorexant prophylactically to 20 patients who carried a high risk of delirium among the patients who were repeatedly admitted to the ICU or the medical emergency center of Tokushima Red Cross Hospital. We gave these medications singly or in combination. In this study, we investigated the crisis rate of delirium and clinical effects other than the protective efficacy retrospectively. The comparison group was formed by patients carrying a risk of delirium but who did not receive any preventive drugs. The participants in the survey were all 65 years old or older. The rate of delirium crises in patients 80 years old or older in the treatment group was equal to that in the comparison group (45% [5/11] vs 45% [20/44]). Regarding effects other than the protective efficacy, the death rate and the level of consciousness at the time of discharge were good, but the difference was not significant. Because of the small number of cases in this investigation, we intend to increase the number of cases and shall continue monitoring the preventive effect.

Key words: delirium prevention, ramelteon, suvorexant

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 24:19–25, 2019
