

学位論文の要旨

The Efficacy of Ramelteon to Prevent Postoperative Delirium
After General Anesthesia in the Elderly:
A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

全身麻酔後の高齢者におけるせん妄の予防への

ラメルテオンの効果についての

二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

September, 2024
(2024年9月)

Mariko Kinouchi

木ノ内 万里子

Biostatistics

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 臨床統計学

(Research Supervisor : Takahiro Mihara, Professor)

データサイエンス研究科 ヘルスデータサイエンス専攻

(研究指導教員 : 水原 敬洋教授)

(Doctoral Supervisor: Kouji Yamamoto, Professor)

(指導教員: 山本 紘司教授)

学位論文の要旨

The Efficacy of Ramelteon to Prevent Postoperative Delirium

After General Anesthesia in the Elderly:

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

全身麻酔後の高齢者におけるせん妄の予防への

ラメルテオンの効果についての

二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

[https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(23\)00369-X/abstract](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(23)00369-X/abstract)

1. 序論

高齢者が手術を受けた後に、「術後せん妄」を来すことがしばしばある。「術後せん妄」とは、入院中の術後1週間または退院（のどちらか早い方）までに起こる「せん妄」と定義される。「せん妄」とは、身体疾患や医薬品、薬物中毒・離脱などにより、脳が機能不全を起こした状態のことをいい、意識障害、注意の障害、認知障害を中心に、睡眠・覚醒リズム障害、精神運動性障害、感情障害といった多彩な精神症状がみられる。心臓手術を除く手術を受けた患者さんの少なくとも13～50%で術後せん妄が見られると言われている。術後せん妄を発症すると、自律性が損なわれ、コミュニケーションが妨げられ、合併症のリスクが高まり、入院期間や医療費が増加し、致命的にもなり得る(Inouye et al., 2014)。また、せん妄そのものは一時的な現象とされるが、縦断的疫学研究によると、術後せん妄を発症すると、その後の認知症の発症と関連していることが示唆されている。術後せん妄に効果のある治療法は現時点で確立されておらず、予防することが重要であり、術後せん妄を予防するための様々な試みがなされてきた。せん妄の予防手段として、現時点では薬剤によらない予防的介入が第一選択とされており、術後せん妄の標準的な予防薬は確立されていない。しかし、いくつかの薬剤が術後せん妄の予防薬として提案され、検討されてきた。そのひとつに、メラトニン受容体作動薬がある。

メラトニンは主に松果体から分泌される神経ホルモンで、概日リズムの調節、鎮静作用、鎮痛作用、抗炎症作用、抗酸化作用、制がん作用などの複数の役割を持つ。メラトニン分泌が不足しメラトニンの様々な機能が不全状態となっている患者さんに、メラトニン受容体作動薬を補充することで、概日リズムの乱れを最小限に抑え、術後せん妄の発生率を低下させることが期待され、複数の試験で検討されてきた。メラトニン受容体作動薬に関する過去の試験(Hatta et al., 2014)では、対象となった患者さんの年齢、元々の認知機能、手術の内容、麻酔の方法、メラトニン受容体作動薬の投与方法、術後せん妄の診断の方法、最終的な予防効果がまちまちだった。そこで、我々は、実臨床で遭遇する高齢の手術患者さんを対象に、つまり認知症患者もできるだけ含めて、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンが、全身麻酔後のせん妄を予防するという仮説を立て、検証することにした。

2. 実験材料と方法

三次医療機関の単一施設で、全身麻酔下に待機的な手術を受ける65歳以上の108人の患者さんを対象に、層別二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。術後せん妄のリスク因子として知られる年齢、認知機能、全身状態で層別してなるべく偏りが出ないようにした上で、ラメルテオン8mgまたは同量のプラセボを無作為に割り付け、手術の前夜および術後1日目から5日目までの連続した5夜、午後9時頃に割り付けられた試験薬を服用させた。患者さん自身も評価を行う医療者も、薬の割付は盲検された。手術当日から術後6日目まで1日に2回、術後せん妄の有無の簡易的な評価を行ない、スクリーニング陽性だった場合は、精神科医に紹介し、せん妄か否かの診断を受けていただいた。

なお、本試験の研究計画書は、2017年3月10日に院内の倫理審査委員会において承認され(整理番号 R16-57)、さらに2018年に日本で施行された臨床研究法に則り、2018年10月12日に認定審査委員会(認定番号 CRB3180026)において載せ替え審査を経て承認された(整理番号 R16-57)。本試験は、試験開始前および患者さん登録実施前の2017年7月29日に大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録に登録され(UMIN000028436)、2018年12月12日に日本臨床試験登録(jRCTs031180054)に登録された。

3. 結果

合計108人の患者さんが、ラメルテオン(55人)とプラセボ(53人)に無作為に割り付けられた。年齢・性別・身長・体重、全身状態の指標、過去にかかった病気、生活歴、血液検査データ、内服薬、今回受けた手術、今回受けた麻酔、麻酔時間、麻薬の量、術中輸血の有無などの背景因子はほとんど偏りがなかった。層別ログランク検定により術後6日目までのせん妄の有無を検定したところ、ラメルテオンとプラセボの間で統計学的に明らかな差は認められなかつ

た（層別ログランク検定， $\chi^2 = 0.30$ ，自由度 = 1， $P = 0.60$ ）．ラメルテオンの術後せん妄コックス比例ハザード比は1.40（95%信頼区間：0.40-4.85，尤度比検定の $\chi^2=0.29$ ，自由度=1， $P=0.60$ ）だった．

4. 考察

本試験では，高齢の手術患者を対象に，ラメルテオンによる術後せん妄の予防効果を検討したが，先行研究(Oh et al., 2021)同様，高齢患者における全身麻酔後の術後せん妄の発生率に，ラメルテオンとプラセボとの群間に有意差を認めなかった．2019年以降メラトニン受容体作動薬によるせん妄予防に関するメタアナリシス(Campbell et al., 2019, Wang and Zhou, 2021, Yu et al., 2023)がいくつか報告されてきたが，メタアナリシス間で結果に一貫性がなく，外科患者・内科患者において，ラメルテオンの介入が経過中のせん妄の発症を減らすかを検討するランダム化比較試験と，介入の最適化の検討が待たれる．

5. 結語

高齢者における全身麻酔後のせん妄の発症は，ラメルテオン（8mgを6晩〔術前夜および術後1日目～5日目までの連続5晩〕午後9時頃に経口投与）とプラセボ（乳糖）の間で有意差はなかった．

引用文献

- Campbell, A. M., Axon, D. R., Martin, J. R., Slack, M. K., Mollon, L. & Lee, J. K. 2019. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*, 19, 272.
- Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., Takeuchi, T., Odawara, T., Usui, C., Nakamura, H. & Group, D.-J. 2014. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 71, 397-403.
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J. & Saczynski, J. S. 2014. Delirium in elderly people. *Lancet*, 383, 911-922.
- Oh, E. S., Leoutsakos, J. M., Rosenberg, P. B., Pletnikova, A. M., Khanuja, H. S., Sterling, R. S., Oni, J. K., Sieber, F. E., Fedarko, N. S., Akhlaghi, N. & Neufeld, K. J. 2021. Effects of ramelteon on the prevention of postoperative delirium in older patients undergoing orthopedic surgery: the RECOVER randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 29, 90-100.
- Wang, C. M. & Zhou, L. Y. 2021. Melatonin and melatonergic agents for the prevention of postoperative delirium: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Asian J Surg*, 45, 27-32.
- Yu, C. L., Carvalho, A. F., Thompson, T., Tsai, T. C., Tseng, P. T., Tu, Y. K., Yang, S. N., Yang, F. C., Chang, C. H., Hsu, C. W., Hsu, T. W. & Liang, C. S. 2023. Ramelteon for delirium prevention in hospitalized patients: An updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Pineal Res*, e12857.

論文目録

I 主論文（本人を筆頭とする原著論文）

The Efficacy of Ramelteon to Prevent Postoperative Delirium After General Anesthesia in the Elderly: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Kinouchi, M., Mihara, T., Taguri, M., Ogura, M. Am J Geriatr Psychiatry, Vol.31 , No. 12 , Page 1178, 2023.
doi: [10.1016/j.jagp.2023.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.07.011)

II 副論文（主論文の内容と関係のある論文，本人筆頭）

なし

III 参考論文（主論文の内容以外の論文）

Current status of HIV/AIDS anesthetic experiences in Japan—questionnaire for anesthesia teaching hospitals

Maehara, Y., Matsuya, A., Kawachi, S., Osaki, Y., Suzuki, Y., Sato, M., Baba, M. Masui, Vol. 57, No. 10, Page 1287-92, 2008

Tracheal intubation using Airway Scope in two patients with difficult airway during cardiopulmonary resuscitation

Baba, M., Fujimoto, J., Mizutani, K., Nakamura, K., Kamiya, Y., Ohtsuka, M, Goto, T. J Anesth, Vol. 24, No. 4, Page 618-20, 2010

Levels of Seventeen Different Cytokines in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Two Patients with Connective Tissue Diseases and Acute Respiratory Distress Syndrome

Baba, M., Maehara, Y., Matsuya, A., Kawachi, S. Japanese journal of National Medical Services, Vol. 65, No. 8, Page 440-5, 2011

Comparison between 0.06% and 0.1% Levobupivacaine Combined with 2 µg/mL of Fentanyl for Epidural Labor Analgesia

Hamada, T., Baba, M., Sato, M., Saito, T., Murakami, K., Sumikura, H, Open Journal of Anesthesiology, Vol. 3, No. 9, Page 379-82, 2013

Review of 197 cases of urgent cesarean section performed in 2010 using NICE classification

Sakoda, A., Ikuma, S., Baba, M., Sato, M., Sumikura, H. Masui, Vol. 63, No.12, Page 1339-43, 2014