

## 特集 2 せん妄を科学する

2. 新しいせん妄予防法の検証  
～メトホルミンと抗炎症薬を中心に～山梨 豪彦<sup>1)</sup>, 篠崎 元<sup>2)</sup>

**抄録:** せん妄の発症を予防することが重要であることに議論の余地はない。せん妄予防に関する取り組みの報告は数多くあるが、単一の予防法のみでは効果が不十分であったり、必ずしも広く適用できないことから、さまざまな角度から新規介入の可能性を検討することが必要である。筆者らはせん妄予防の候補物質として加齢性疾患を改善し抗老化作用を有する可能性が報告されているメトホルミンと、せん妄の病態に大きく関与していると想定される炎症を抑制する抗炎症薬に着目した。これらの薬剤の使用がせん妄リスクの低下および死亡率の低下にかかわると仮説を立てた。これらの仮説に基づき、これまでの研究でリクルートした患者のデータを調査し、各薬剤とせん妄リスク、および死亡率の関係について検証した。

2型糖尿病 (DM) 患者のメトホルミン使用とせん妄の有無の関連を調べたところ、メトホルミン使用歴は DM 患者のせん妄のリスクの減少および3年死亡リスクの低下と有意に関連していた。抗炎症薬のせん妄予防効果および死亡率の低減効果についての検証では、NSAIDsの使用歴がせん妄の有病リスクの低下と関連する傾向と1年死亡リスクの低下と関連が示された。これらのデータは、メトホルミンと NSAIDs が新たなせん妄予防の候補物質として今後検討される意義を示している。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 29-35, 2024

**Key words :** delirium, metformin, anti-inflammatory, medication, NSAIDs, mortality

## はじめに

せん妄は、安静保持困難、ルート類の自己抜去、処置の施行困難、転倒や転落などの短期的な問題のみならず、在院日数の延長、死亡率の上昇、認知機能障害のリスク上昇、といった予後にも重大な影響を与えることが知られている<sup>9)</sup>。そのため、せん妄の発症を予防することが予後改善のために重要であることは議論の余地がない。

せん妄の成因は、せん妄のなりやすさ、脳の脆さである準備因子と、せん妄の原因となる直接因子(身体疾患や薬剤)、せん妄を助長する促進(誘発)因子である。これらの成因が重なることにより、せん妄の病態として何らかの生物学的な変化が脳内で起き、その結果せん妄が生じると想定される<sup>12)</sup>。そう

であるならば、せん妄予防の方法の候補としては、その生物学的な変化を抑制する方法や、促進(誘発)因子を軽減する方法、そして可能ならば準備因子を軽減する方法に可能性があるといえる(図1)。例えばアセチルコリン(Ach)低下はせん妄の病態の一つとされており、コリンエステラーゼ阻害薬(ChE-I)の使用はせん妄予防の戦略の一つとして考えられる。ランダム比較試験(RCT)ではChE-Iの使用がせん妄予防に有用であるというエビデンスは示されていないものの<sup>16~18)</sup>、最近の観察研究ではICUに入室した認知症患者においてはドネペジルの使用がせん妄のリスク低下と関連していたことが報告されており<sup>15)</sup>、ChE-Iのせん妄予防効果が見直されている。抗精神病薬はせん妄患者に対する治療介入として臨床現場で頻繁に用いられているもの

Metformin and anti-inflammatory medication use associated with reduced delirium risk and all-cause mortality

1) 鳥取大学医学部附属病院 精神科 (〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1) Takehiko Yamanashi : Tottori University Hospital, Department of Psychiatry, 36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8504, Japan

2) スタンフォード大学医学部精神科 (〒94304 アメリカ合衆国カリフォルニア州 パロアルト ポータードライブ3165) Gen Shinozaki : Stanford University School of Medicine Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, 3165 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304

【山梨 豪彦 E-mail : yamatake@tottori-u.ac.jp】

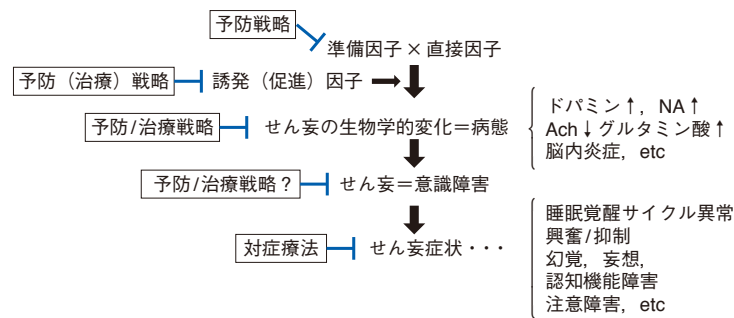


図1 せん妄およびせん妄症状の成り立ちとせん妄予防/治療戦略の考え方

の、せん妄発症予防効果については結論が出ておらず、さらには近年では治療介入効果でも RCT で否定的な結果の報告が散見され、せん妄の病態の一部を抑える力があるのか、対症療法に留まるのかもはっきりしていない<sup>13)</sup>。ラメルテオンやスボレキサントによるせん妄予防効果は<sup>7, 8)</sup>、睡眠障害という促進 (誘発) 因子を軽減している可能性のほかに、脳内伝達物質の制御による直接的な効果の可能性もある<sup>33)</sup>。

このように、せん妄に至るまでのいずれかの経路を抑制、阻害することがせん妄予防につながる可能性があると考えられる。そのため、筆者らはせん妄予防の新たな候補物質としてメトホルミンと抗炎症薬に着目した。本稿ではメトホルミンと抗炎症薬のせん妄予防効果を検証した筆者らの研究を概説する。

## 1. メトホルミンのせん妄予防効果

メトホルミンはビグアナイド系の糖尿病治療薬であり、糖尿病治療の第一選択薬の一つであるが、ほかの糖尿病治療薬と比較しても認知症リスクを低下させたり、死亡リスクを下げる可能性が示唆されている<sup>3, 5, 11, 19, 21, 26, 27)</sup>。また、基礎研究によれば、メトホルミンは多くの老化関連メカニズムを標的としていることが示されており<sup>1, 14)</sup>、IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインに影響を与え、NF- $\kappa$ B 経路の調節を通じて炎症を抑制したり<sup>2, 34)</sup>、AMPK を活性化し、老化プロセスに重要な役割をもつことが知られている mTOR を阻害することなどが報告されている<sup>6, 32)</sup>。こうしたメトホルミンの抗老化作用は、せん妄の主要な準備因子である加齢性変化やせん妄の病態と関連が強いとされる炎症を抑制することが期待でき、これらの作用を介したせん妄予防があると仮説を立てた。

筆者らは過去にアイオワ大学でのせん妄研究でリ

クルートした患者<sup>20, 23, 24, 29, 30)</sup>のデータを追加調査し、メトホルミン使用歴とせん妄の有無について検証した<sup>28)</sup>。電子カルテを追加レビューし、2型糖尿病 (DM) 診断の有無、体格指数 (BMI)、インスリン使用歴、メトホルミン使用歴、認知症の有無、そして生存状況に関する情報を収集した。参加者は過去のせん妄研究のリクルート時に Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)<sup>4)</sup>、Delirium Observation Screening Scale (DOSS)<sup>22)</sup>、Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)<sup>25)</sup> を用いて評価されており、CAM-ICU 陽性、DRS-R-98  $\geq 19$ 、DOSS  $\geq 3$ 、あるいは錯乱または精神状態変化の証拠を示すカルテの臨床記述、のいずれかが満たされた場合に、患者はせん妄ありと定義された<sup>10)</sup>。

合計 1,404 名の参加者のうち 506 名が DM を有しており、そのうち研究参加までにメトホルミンの処方歴がない参加者 (DM-non Met 群) は 242 名、メトホルミンの処方歴がある (研究参加時点でメトホルミンを使用していたか否かは問わない) 参加者 (DM-Met 群) は 264 名であった。研究参加時点でのせん妄の有病率は、DM-non Met 群 36.0%、DM-Met 群 29.2% と、メトホルミンの使用歴のある患者で低かったが、この結果は統計学的に有意ではなかった ( $P = 0.25$ ) (図 2)。DM 患者のみを対象として、年齢、性別、認知症の有無、BMI、インスリン使用歴を共変量として含むロジスティック回帰分析を行ったところ、メトホルミン使用歴はせん妄の有病率の低さと有意に関連していた (OR = 0.50, 95% CI: 0.32 ~ 0.79,  $P = 0.003$ ) (表 1)。ロジスティック回帰分析を認知症のある DM 対象者と認知症のない DM 対象者に分けて行ったところ、非認知症群ではメトホルミン使用歴とせん妄の有病率の低さと関連があることが示された (OR: 0.54, 95% CI: 0.32 ~ 0.91,  $P = 0.02$ )。認知症群においても同様の傾向 (むしろより低い OR) が示されたが、

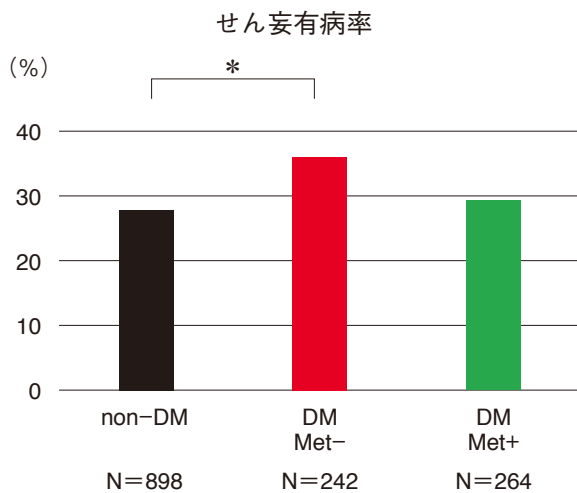


図2 DM状態およびメトホルミン使用歴に基づく3つの患者群の比較によるせん妄の有病率

\*  $P < 0.05$  (Yamanashi T, et al: Aging (Albany N Y), 14 (22): 8927-8943. 2022<sup>28)</sup> を改変して引用)

サンプル数 ( $N = 92$ ) が少なかったためか統計学的に有意なレベルには達しなかった (OR: 0.40, 95% CI: 0.13 ~ 1.21,  $P = 0.11$ )。

次に、3年死亡率を非DM群、DM-non Met群、DM-Met群の3群間で比較した。DM-non Met群の死亡率 (生存率: 0.595, 95% CI: 0.512 ~ 0.669) は、非DM群の死亡率 (生存率: 0.715, 95% CI: 0.672 ~ 0.753) よりも有意に高かった ( $P = 0.0036$ , Holm法で補正したlog-rank検定)。一方、DM-Met群の死亡率 (生存率: 0.695, 95% CI: 0.604 ~ 0.770) は、DM-non Met群の死亡率より有意に低かった ( $P = 0.035$ , Holm法で補正したlog-rank検定)。DM-Met群の死亡率は非DM群とほぼ同等であった ( $P = 0.91$ , Holm法で補正したlog-rank検定) (図3)。DM患者のみを対象として、年齢、性別、チャールソン併存疾患指数 (CCI), BMI, インスリン使用歴、せん妄状態を共変量として含むCox比例ハザードモデルを行ったところ、メトホルミン使用歴が死亡リスクの低下と有意に関連していることが示された (HR = 0.69, 95% CI: 0.48 ~ 0.98,  $P = 0.038$ ) (表2)。コックス比例ハザードモデルをDM群のうち認知症の有無で2群に分けて行ったところ、非認知症DM群ではメトホルミン使用歴は死亡リスクの低下と有意な関連が示されなかったが (HR: 0.89, 95% CI: 0.59 ~ 1.35,  $P = 0.59$ )、認知症DM群ではメトホルミン使用歴が死亡リスクの低下と有意に関連していた (HR: 0.40, 95% CI: 0.18 ~ 0.87,  $P = 0.02$ )。

表1 せん妄の有病との関連を調べたロジスティック回帰分析  
2型糖尿病患者のみに限定 ( $N = 506$ )

|           | OR   | 95% CI     | P値      |
|-----------|------|------------|---------|
| 年齢        | 1.02 | 1.00-1.04  | 0.03    |
| 性別 (男性)   | 1.04 | 0.69-1.59  | 0.84    |
| 認知症       | 6.80 | 3.97-11.60 | < 0.001 |
| BMI       | 0.97 | 0.95-1.00  | 0.04    |
| インスリン使用者  | 2.85 | 1.71-4.74  | < 0.001 |
| メトホルミン使用歴 | 0.50 | 0.32-0.79  | 0.003   |

(Yamanashi T, et al: Aging (Albany N Y), 14 (22): 8927-8943. 2022<sup>28)</sup> を改変して引用)

表2 死亡リスクとの関連を調べたCox比例ハザード回帰モデル  
2型糖尿病患者のみに限定 ( $N = 506$ )

|           | HR   | 95% CI    | P値      |
|-----------|------|-----------|---------|
| 年齢        | 1.05 | 1.03-1.07 | < 0.001 |
| 性別 (男性)   | 1.37 | 0.97-1.92 | 0.07    |
| CCI       | 1.15 | 1.10-1.20 | < 0.001 |
| BMI       | 1.01 | 0.99-1.03 | 0.35    |
| インスリン使用者  | 0.91 | 0.63-1.32 | 0.62    |
| せん妄       | 1.55 | 1.10-2.18 | 0.01    |
| メトホルミン使用歴 | 0.69 | 0.48-0.98 | 0.04    |

略語: CCI; Charlson Comorbidity Index, BMI; Body Mass Index (Yamanashi T, et al: Aging (Albany N Y), 14 (22): 8927-8943. 2022<sup>28)</sup> を改変して引用)

## 2. 抗炎症薬のせん妄予防効果

前述のように炎症を抑制することがせん妄の予防につながる可能性があることから、抗炎症薬の使用もせん妄リスクの低下と関係するといった仮説も立てられる。

筆者らは抗炎症薬のせん妄予防効果についても同様の方法で検証した<sup>31)</sup>。1,274例の過去の研究参加者の中で、572人にアスピリン使用歴、439人に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 使用歴、71人にグルコサミン使用歴、23人にその他の抗炎症薬使用歴があった。

各抗炎症薬の使用歴に基づくせん妄の有病率は、アスピリン非使用群 31.9% / アスピリン使用群 29.5% ( $P = 0.40$ )、NSAIDs非使用群 35.0% / NSAIDs使用群 23.0% ( $P < 0.001$ )、グルコサミン非使用群 31.7% / グルコサミン使用群 16.9% ( $P = 0.013$ )、その他の抗炎症薬を使用していない患者では 30.9% / その他の抗炎症薬を使用している患者では 26.1% ( $P = 0.79$ ) であった (図4)。年齢、性別、認知症の有無、そして入院した病棟を変数としたロジスティック回帰分析では、せん妄の有病率の低下とNSAIDsの使用歴 (OR: 0.76, 95% CI: 0.55 ~ 1.03,

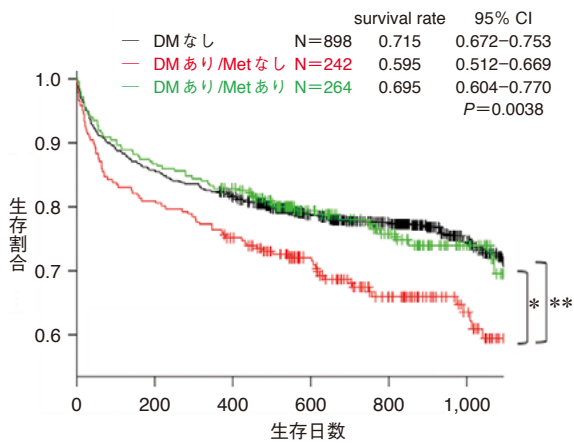


図3 非DM群, DM-non Met群, DM-Met群の3年間のKaplan-Meier曲線  
\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 (Yamanashi T, et al : Aging (Albany NY), 14 (22) : 8927-8943. 2022<sup>28)</sup>を改変して引用)

表3 せん妄の有病との関連を調べたロジスティック回帰分析 (N = 1,274)

|         | オッズ比 | 95% CI     | P値      |
|---------|------|------------|---------|
| 年齢      | 1.01 | 0.998-1.02 | 0.092   |
| 性別 [男性] | 0.95 | 0.73-1.25  | 0.723   |
| 認知症     | 8.66 | 6.01-12.50 | < 0.001 |
| アスピリン   | 0.82 | 0.62-1.10  | 0.185   |
| NSAIDs  | 0.76 | 0.55-1.03  | 0.077   |
| グルコサミン  | 0.53 | 0.26-1.08  | 0.081   |
| その他     | 1.63 | 0.56-4.70  | 0.368   |
| [入院病棟]  |      |            |         |
| 一般内科    | Ref  | Ref-Ref    | -       |
| 整形外科    | 0.39 | 0.26-0.60  | < 0.001 |
| ICU     | 2.52 | 1.49-4.26  | < 0.001 |
| 救急      | 0.39 | 0.25-0.62  | < 0.001 |
| その他     | 1.80 | 0.53-6.06  | 0.35    |

(Yamanashi T, et al : J Psychosom Res, 168 : 111212. 2023<sup>31)</sup>を改変して引用)

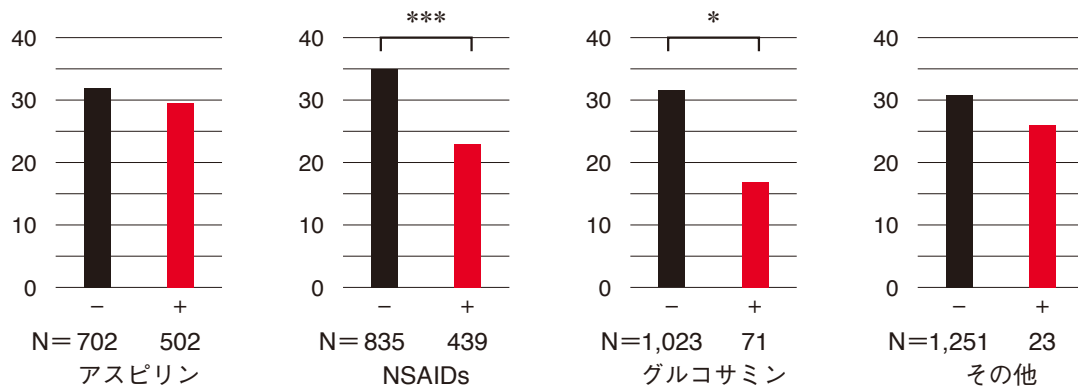


図4 各抗炎症薬使用群と非使用群の比較によるせん妄の有病率

\*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 (Yamanashi T, et al : J Psychosom Res, 168 : 111212. 2023<sup>31)</sup>を改変して引用)

P = 0.08) およびグルコサミンの使用歴 (OR:0.53, 95% CI : 0.26 ~ 1.08, P = 0.08) が関連する傾向が示された (表3)。認知症患者と非認知症患者に分けてロジスティック回帰分析を行ったところ, NSAIDsの使用歴は, 非認知症患者では有意にせん妄リスクの低下と関連していたが (OR : 0.69, 95% CI : 0.48 ~ 0.98, P = 0.04), 認知症患者では関連していなかった (OR:1.38, 95% CI:0.63 ~ 3.02, P = 0.42)。一方, アスピリン使用歴は, 認知症患者 (OR : 0.51, 95% CI : 0.25 ~ 1.03, P = 0.06) ではせん妄のリスクを低下させる傾向があったが, 非認知症患者 (OR:0.84, 95% CI:0.61 ~ 1.17, P = 0.30) では関連がみられなかった。

次に, 各抗炎症薬使用歴の有無で1年間の死亡率を比較したところ, NSAIDs使用歴のある患者の死亡率は, NSAIDs使用歴のない患者の死亡率より有意に低かった (生存率:NSAIDs使用歴あり:0.879,

95% CI:0.845 ~ 0.906, NSAIDs使用歴なし:0.776, 95% CI:0.746 ~ 0.803, log-rank解析 P < 0.001) (図5)。年齢, 性別, CCI, 入院した病棟で調整したCox比例ハザードモデルでは, NSAIDs使用歴と死亡リスクの低下に有意な関連があることが示された (HR = 0.70, 95% CI : 0.51 ~ 0.96, P = 0.03) (表4)。非認知症患者と認知症患者に分けてCox比例ハザードモデルを行ったところ, 非認知症患者ではNSAIDsの使用歴が死亡リスクを低下させる傾向があることが示されたが (HR : 0.71, 95% CI : 0.50 ~ 1.03, P = 0.07), 認知症患者 (HR : 0.73, 95% CI : 0.37 ~ 1.44, P = 0.37) では同様のHRを示したものの, サンプル数が少なかったためか (N = 206), 統計学的な有意差には達しなかった。



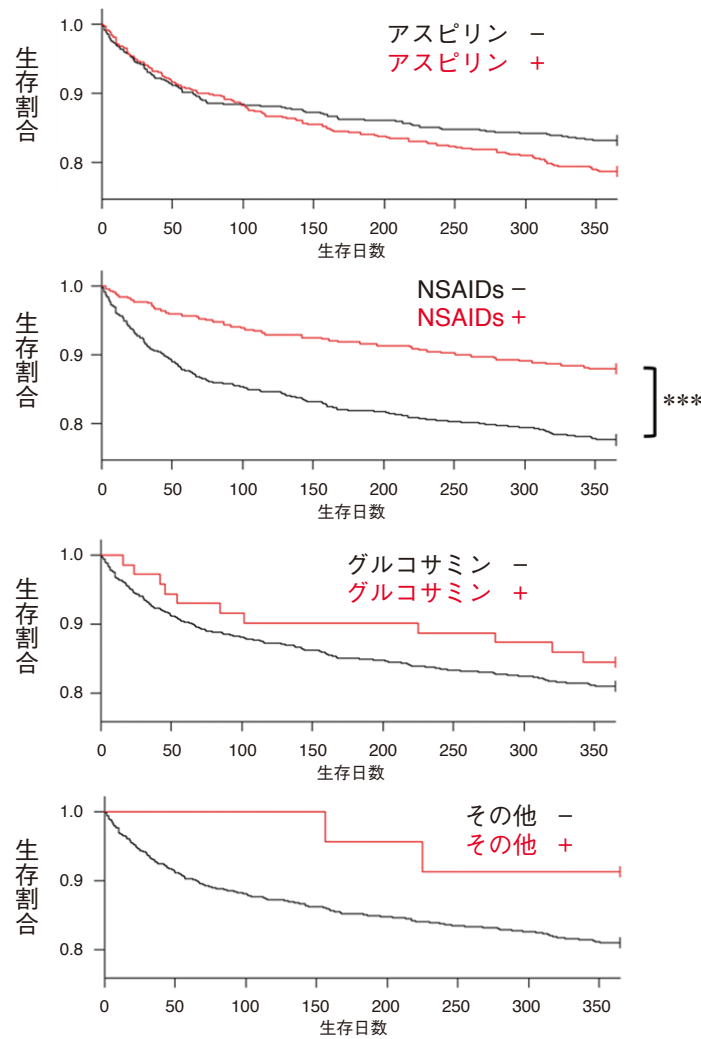


図 5 (A) アスピリン使用歴, (B) NSAIDs 使用歴, (C) グルコサミン使用歴, (D) その他の抗炎症薬使用歴に基づく 1 年間の Kaplan-Meier 曲線

\*\*\*  $P < 0.001$  (Yamanashi T, et al : J Psychosom Res, 168 : 111212. 2023<sup>31)</sup> を改変して引用)

表 4 死亡リスクとの関連を調べた Cox 比例ハザード回帰モデル

|         | ハザード比 | 95% CI    | P 値     |
|---------|-------|-----------|---------|
| 年齢      | 1.03  | 1.01-1.04 | < 0.001 |
| 性別 [男性] | 1.11  | 0.86-1.44 | 0.416   |
| CCI     | 1.18  | 1.14-1.22 | < 0.001 |
| せん妄     | 1.96  | 1.51-2.55 | < 0.001 |
| アスピリン   | 1.10  | 0.85-1.44 | 0.466   |
| NSAIDs  | 0.70  | 0.51-0.96 | 0.027   |
| グルコサミン  | 1.02  | 0.55-1.88 | 0.959   |
| その他     | 0.59  | 0.15-2.42 | 0.467   |
| [入院病棟]  |       |           |         |
| 一般内科    | Ref   | Ref-Ref   |         |
| 整形外科    | 0.67  | 0.40-1.10 | 0.114   |
| ICU     | 2.33  | 1.59-3.40 | < 0.001 |
| 救急      | 0.82  | 0.51-1.30 | 0.388   |
| その他     | 1.07  | 0.27-4.35 | 0.920   |

(Yamanashi T, et al : J Psychosom Res, 168 : 111212. 2023<sup>31)</sup> を改変して引用)

### おわりに

本稿では、せん妄予防の新たな候補物質として、メトホルミンおよび抗炎症薬の使用歴とせん妄の発症リスクや死亡リスクとの関連について調べた筆者らの研究を概説した。本研究のデータはメトホルミンや NSAIDs のせん妄予防効果や死亡リスク低減効果を示唆しており、さらなる検証をする意義があると考えられる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

### 文献

- 1) Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al (2016) Metformin as a tool to target aging. Cell Metab, 23 (6) : 1060-1065.

- 2) Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al (2016) Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res*, 119 (5) : 652-665.
- 3) Cho EH, Han K, Kim B, et al (2020) Gliclazide monotherapy increases risks of all-cause mortality and has similar risk of acute myocardial infarction and stroke with glimepiride monotherapy in Korean type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*, 99 (29) : e21236.
- 4) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al (2001) Delirium in mechanically ventilated patients : validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) . *JAMA*, 286 (21) : 2703-2710.
- 5) Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, et al (2019) Metformin improves learning and memory in the samp8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 68 (4) : 1699-1710.
- 6) Feng X, Pan J, Li J, et al (2020) Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR. *Aging (Albany NY)*, 12 (2) : 1087-1103.
- 7) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2014) Preventive effects of ramelteon on delirium : a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 71 (4) : 397-403.
- 8) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2017) Preventive effects of suvorexant on delirium : a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 78 (8) : e970-e979.
- 9) Inouye SK (2006) Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354 (11) : 1157-1165.
- 10) Inouye SK, Leo-Summers L, Zhang Y, et al (2005) A chart-based method for identification of delirium : validation compared with interviewer ratings using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc*, 53 (2) : 312-318.
- 11) Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH (2002) Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25 (12) : 2244-2248.
- 12) 岸泰宏 (2021) せん妄の病態生理とバイオマーカー . *精神科治療学*, 36 (12) : 1367-1372.
- 13) 岸太郎, 佐久間健二, 西井保文ほか (2023) せん妄と抗精神病薬. *臨床精神薬理*, 26 (7) : 663-665.
- 14) Kulkarni AS, Gubbi S and Barzilai N (2020) Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab*, 32 (1) : 15-30.
- 15) Lieberman OJ, Lee S and Zabinski J (2023) Donepezil treatment is associated with improved outcomes in critically ill dementia patients via a reduction in delirium. *Alzheimers Dement*, 19 (5) : 1742-1751.
- 16) Liptzin B, Laki A, Garb JL, et al (2005) Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13 (12) : 1100-1106.
- 17) Liu Y, Li XJ, Liang Y, et al (2019) Pharmacological prevention of postoperative delirium : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019 : 9607129.
- 18) Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, et al (2011) Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 59 Suppl 2 (Suppl 2) : S282-288.
- 19) Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al (2017) Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged  $\geq 65$  years with diabetes. *Neurology*, 89 (18) : 1877-1885.
- 20) Saito T, Malicoat JR, Leyden LR, et al (2021) Mortality prediction by bispectral electroencephalography among 502 patients : its role in dementia. *Brain Commun*, 3 (2) : fcab037.
- 21) Scherrer JF, Morley JE, Salas J, et al (2019) Association between metformin initiation and incident dementia among african american and white veterans health administration patients. *Ann Fam Med*, 17 (4) : 352-362.
- 22) Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM and Duursma SA (2003) The Delirium Observation Screening Scale : a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract*, 17 (1) : 31-50.
- 23) Shinozaki G, Bormann NL, Chan AC, et al (2019) Identification of patients with high mortality risk and prediction of outcomes in delirium by bispectral EEG. *J Clin Psychiatry*, 80 (5) : 19m12749.
- 24) Shinozaki G, Chan AC, Sparr NA, et al (2018) Delirium detection by a novel bispectral electroencephalography device in general hospital. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 (12) : 856-863.
- 25) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al (2001) Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98 : comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13 (2) : 229-242.

- 26) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) . *Lancet*, 352 (9131) : 854-865.
- 27) Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al (2017) Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 31 (4) : 679-686.
- 28) Yamanashi T, Anderson ZE, Modukuri M, et al (2022) The potential benefit of metformin to reduce delirium risk and mortality : a retrospective cohort study. *Aging (Albany N Y)*, 14 (22) : 8927-8943.
- 29) Yamanashi T, Iwata M, Crutchley KJ, et al (2021) New cutoff scores for delirium screening tools to predict patient mortality. *J Am Geriatr Soc*, 69 (1) : 140-147.
- 30) Yamanashi T, Kajitani M, Iwata M, et al (2021) Topological data analysis (TDA) enhances bispectral EEG (BSEEG) algorithm for detection of delirium. *Sci Rep*, 11 (1) : 304.
- 31) Yamanashi T, Sullivan EJ, Comp KR, et al (2023) Anti-inflammatory medication use associated with reduced delirium risk and all-cause mortality : A retrospective cohort study. *J Psychosom Res*, 168 : 111212.
- 32) Yang F, Qin Y, Wang Y, et al (2019) Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy. *Int J Biol Sci*, 15 (5) : 1010-1019.
- 33) 安田英彰, 和田真孝, 中島振一郎ほか (2023) せん妄とメラトニン・メラトニン受容体作動薬 (ramelteon). *臨床精神薬理*, 26 (7) : 679-687.
- 34) Zhou Z, Tang Y, Jin X, et al (2016) Metformin inhibits advanced glycation end products-induced inflammatory response in murine macrophages partly through AMPK activation and RAGE/NFκB pathway suppression. *J Diabetes Res*, 2016 : 4847812.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Metformin and anti-inflammatory medication use associated with reduced delirium risk and all-cause mortality**Takehiko Yamanashi<sup>1)</sup>, Gen Shinozaki<sup>2)</sup>1) *Tottori University Hospital, Department of Psychiatry*2) *Stanford University School of Medicine Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*

Novel approaches to prevent delirium are needed. Metformin has been reported to improve age-related disorders, including dementia, and to lower mortality. Furthermore, anti-inflammatory drugs attenuate inflammation, which is thought to be a risk of delirium. Thus, we hypothesized that metformin or anti-inflammatory drug exposure would be associated with reduced prevalence of delirium and lower risk of mortality.

We conducted retrospective cohort studies using data from our previous studies. It was found that a history of metformin use reduced the risk of delirium and the risk of 3-year mortality in patients with a type 2 diabetes mellitus. It was also found that a history of NSAIDs use tended to reduce the risk of delirium and decreased risk of one-year mortality. These data showed the potential benefit of metformin and NSAIDs on delirium risk and mortality.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 29-35, 2024)

---