

## 特集 2 せん妄を科学する

## 3. 展望：せん妄の介入法における近年の変化と生物学的背景

八田耕太郎<sup>1, 2)</sup>

**抄録：**せん妄に対する介入法は、エビデンス水準の高さからは非薬物的介入が先行しているが、せん妄は明瞭に生物学的基盤をもつ病態であるため、非薬物的介入に限界があるのも事実である。薬物療法による介入のエビデンスは徐々に蓄積されつつあり、治療では抗精神病薬、予防ではメラトニン神経伝達やオレキシン神経伝達へのアプローチが挙げられる。せん妄は生命予後不良の兆候であり、転倒転落や認知症発症のリスクを上昇させ、医療経済的な負担を増大させることから、その予防の重要性がますます認識される時代にある。薬物療法による介入もその方向に展開することが社会の要請であり、進展するせん妄の病態機序仮説に添った方略の展開が求められていくであろう。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 36-39, 2024

**Key words :** delirium, prevention, melatonin, orexin, ramelteon, suvorexant

## はじめに

せん妄は生命予後不良の兆候であり、転倒転落や認知症発症のリスクを上昇させ、医療経済的な負担を増大させることが明らかにされている。そのため予防の重要性が強く認識されるようになり、介入法は治療から予防へ力点がシフトしている。本稿ではそのせん妄予防介入の近年の変化を概説する。

## 1. せん妄に対する非薬物的介入

20 年以上前、せん妄に対する介入法といえば抗精神病薬を投与することくらいであったが、米国で入院中の高齢者の認知や身体機能低下を防ぐ Hospital Elder Life Program (HELP) のような非薬物的多因子介入がせん妄予防に適用されるようになって以降、そのエビデンスは蓄積されている<sup>10)</sup>。せん妄のリスク因子の有無を入院時に評価し、該当すれば入院 24 時間以内にせん妄誘発因子である認知機能障害、失見当識、脱水、便秘、低酸素症、不動、可動域制限、感染症、多剤服用、疼痛、低栄養、

感覚障害、睡眠障害といった項目をさらに評価して、せん妄予防の多職種チームで介入するといったプログラムが一般的で、わが国では国立がん研究センター東病院開発の DELirium Team Approach (DELTA) プログラムが電子カルテ搭載という形で社会実装化されている。

## 2. せん妄予防の薬物的介入

## a. メラトニン神経伝達への介入

DSM-5 の診断基準に明記されているとおり、せん妄は生物学的基盤が明瞭な状態像であるため、非薬物的介入に限界があるのも事実である。特に精神科医はせん妄診療における最後の砦のような立場であるため、確実性の高い介入を求められる。そこで薬物的な予防介入法に関心が高まり、コリンエステラーゼ阻害薬のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) がいくつもなされたが概して失敗に終わっている。起きているせん妄状態の治療に使える抗精神病薬は予防の RCT でも有効性を示す結果が多かったが、頻度は高くないにしても抗

## Recent Changes in Intervention for Delirium and Biological Background

1) 順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学 (〒 177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10) Kotaro Hatta : Juntendo University Graduate School of Medicine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. 3-1-10, Takanodai, Nerima-ku, Tokyo 177-8521, Japan

2) 順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック (〒 177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10) Kotaro Hatta : Juntendo University School of Medicine, Nerima Hospital. 3-1-10, Takanodai, Nerima-ku, Tokyo 177-8521, Japan

【八田耕太郎 E-mail : khatta@juntendo.ac.jp】

精神病薬の副作用の可能性を考慮すると、せん妄が起きないかもしれない患者に抗精神病薬をあらかじめ投与することは、現場では躊躇する。

このようにせん妄予防に関するきわめて効果的な介入法がない中、松果体ホルモンであり睡眠覚醒リズムを調節するメラトニンの受容体作動薬である ramelteon が 2010 年に臨床現場に登場した。メラトニンは夕刻から分泌が亢進し、深夜 2 時前後にピークとなり、朝には再びほとんど分泌されなくなる日内変動をもつが、その分泌量が増齢性変化で減少することが知られていた<sup>11)</sup>。そこで、睡眠覚醒サイクル障害がほぼ必発であるせん妄の予防として、メラトニン分泌の減少している高齢患者にメラトニン受容体作動薬を投与すれば、睡眠覚醒サイクルを維持、あるいは障害されたリズムを回復でき、せん妄予防につながるのではないかという着想のもと、日本総合病院精神医学会のせん妄研究グループ Delirium Intervention Research for Improving Acute phase outcomes in Japan (DELIRIA-J) がプラセボ対照の RCT を実施した。この RCT の実施期間中にカナダのグループがメラトニン自体のせん妄予防効果を RCT で報告したが、ramelteon はメラトニンより MT<sub>1</sub> 受容体および MT<sub>2</sub> 受容体に対してはるかに親和性が高く、筆者らの試験での ramelteon 投与量は 8 mg であったのに対して、そのメラトニンの RCT で用いられたメラトニンは 0.5 mg であったことから、筆者らの ramelteon の RCT のほうが明瞭な成果を得られるだろうと期待した。

筆者らの研究では急性身体疾患での入院、65 歳以上といった少なくとも 2 つの明瞭なせん妄リスク因子をもつ患者を対象とした。計 67 例のうち 34 例が割り付けられたプラセボ群では 11 例にせん妄が出現したのに対して、33 例の ramelteon 群では 1 例のみで、ramelteon 群のせん妄出現は有意に低頻度であった [32% vs 3%,  $P = 0.003$ , 相対危険度 0.09, 95% 信頼区間 (CI), 0.01 ~ 0.69]<sup>3)</sup>。この結果は同時に、せん妄の出現機序にメラトニン神経伝達に関与していることを示唆する。筆者らの成果が JAMA Psychiatry 誌で掲載されると、JAMA 誌の Clinical Review & Education のコーナーで 2 つの課題が提示された。1 つ目は、プラセボ群と ramelteon 群との間で、有意差はないが認知症を伴う患者の割合に不均衡があるのではないかということ、2 つ目は、24 例の ICU 患者において両群間にせん妄出現の差はあったかということである。これを受けて二次解析を行った。入院前に認知症の診断を受けている症例および入院時 Clinical Dementia Rating (CDR) が

0.5 以上の症例について、プラセボ群では 13 例中 8 例 (62%) のせん妄出現に対して、ramelteon 群では 16 例中 1 例 (6%) のせん妄出現にとどまり、後者は有意にせん妄出現が少なかった (相対危険度 0.15, 95% CI 0.02 ~ 0.96,  $P = 0.003$ )。一方、認知機能低下がない患者 (CDR = 0) では両群間にせん妄出現の有意差は認められなかった (14% vs 0%,  $P = 0.24$ )。24 例の ICU 症例については、せん妄出現がプラセボ群では 43% ( $n/N = 6/14$ ) に対して ramelteon 群では 0% (0/10) で、後者は有意に頻度が少なかった ( $P = 0.024$ )。このように、ramelteon は認知症という 3 つ目の明瞭なせん妄リスク因子をもつ患者においてもせん妄予防効果があり、ICU 環境でもその効果は認められた<sup>4)</sup>。

これらの成果を受けて、メラトニンおよび ramelteon によるせん妄予防に関する研究は増加した。2023 年に General Hospital Psychiatry 誌に掲載されたメタ解析によると、メラトニン受容体作動薬群 2,185 例、プラセボ群 2,205 例でリスク比 0.65 (95% CI 0.53 ~ 0.81) と有意なせん妄予防効果が示されている<sup>15)</sup>。

せん妄の病態機序としての神経炎症に対するメラトニンの効果も興味深い。動物では、実験的に敗血症を惹起したラットの生存時間がメラトニンや ramelteon の投与で延長すること、その効果がメラトニン受容体の強力な拮抗薬の併用で消失すること、メラトニン受容体のノックアウトマウスではその効果が出現しないこと、その効果はメラトニンの用量依存性であることが示されている<sup>1)</sup>。神経炎症下では、トリプトファンの代謝経路が、代謝産物としてメラトニンを産生しないキヌレニン経路に大きくシフトするため、メラトニンは減少する。さらに、キヌレニン経路では神経毒性のある代謝産物が産生されるため、せん妄の視点からは神経炎症は二重に不利な状況となる<sup>9)</sup>。実際、ICU のせん妄患者においてキヌレニン酸濃度の増加が示されている<sup>14)</sup>。

せん妄の病態機序としての酸化ストレスに対するメラトニンの効果も興味深い。メラトニンが心筋梗塞に保護的であったり<sup>12)</sup>、ramelteon が活性酸素を用量依存性に抑え酸化ストレス指標となる nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) タンパクを用量依存性に誘導したりといった現象が捉えられている<sup>8)</sup>。

## b. オレキシン神経伝達への介入

メラトニン受容体作動薬によるせん妄予防効果の実証は、せん妄にほぼ必発である睡眠覚醒サイクル

障害への介入がせん妄予防に有効である可能性を示唆した。それは、覚醒系のモノアミンニューロンの上位に位置して覚醒維持を調整するオレキシンへの注目につながった。オレキシンは、メラトニンと裏腹に日中の分泌が主となり、興味深いことにヒト脳脊髄液中のタウタンパク濃度と正の相関を示し<sup>7)</sup>、ラットに肺炎を惹起させた状態で前頭前野の濃度が上昇する知見が示されている<sup>2)</sup>。つまり認知症や炎症といったせん妄の大きなリスク因子をもつ状態では、夜間にオレキシン神経伝達を十分に阻害することで睡眠覚醒サイクルを維持・回復させ、それによりせん妄予防効果が発現するといった仮説が成り立つ。

そこで DELIRIA-J は、2014 年 11 月に臨床に登場したオレキシン受容体拮抗薬である suvorexant について、ramelteon の試験と同様の設定でプラセボ対照の RCT を実施した<sup>5)</sup>。投与期間のみ ramelteon の試験より短い 3 日間としたが、suvorexant 群では有意にせん妄出現が少ないという結果が得られた [0% (n/N = 0/36) vs 17% (6/36),  $P=0.025$ ]。せん妄評価尺度 (Delirium Rating Scale-Revised-98 : DRS-R98) の睡眠覚醒サイクル障害評点は、suvorexant 群に改善の傾向が認められた ( $F = 3.79$ ,  $P = 0.053$ )。

いくつかの研究が後続し、2022 年に Psychogeriatrics 誌に掲載されたメタ解析によると、suvorexant 群 428 例、プラセボ群 551 例で、オッズ比 0.30 (95% CI 0.14 ~ 0.65) と有意なせん妄予防効果が示されている<sup>13)</sup>。

### c. Ramelteon および suvorexant による

#### せん妄予防 RCT の成果の臨床現場への還元

Ramelteon の RCT の成功は、一般病院に入院する患者の不眠対策として、せん妄予防効果も期待しつつ ramelteon を選択するという現場の処方行動の変化をもたらした。さらに、せん妄リスク因子をもつ患者の不眠対策だけでなく、夜間せん妄をきたしたが翌朝のリエゾン診療時には意識清明化してせん妄消退している患者の当夜の薬剤選択として、ramelteon が設定されるようになった。従来、そのような状況では抗精神病薬が設定されていたが、重篤な副作用の懸念がほとんどない ramelteon が取って代わることは、患者にとって非常に望ましい。副作用の軽微なメラトニン受容体作動薬は、明らかに予防医療に適している。

このように現場が変化する中、DELIRIA-J はリアルワールドデータとして ramelteon の多機関前向

き観察研究を実施した<sup>6)</sup>。精神科常勤医のいる 9 つの総合病院で 1 年間にわたって、せん妄リスク患者の不眠あるいは夜間せん妄を呈した患者の翌日夜の不眠に対して ramelteon あるいは suvorexant を設定し、せん妄 (DSM-5) 出現の有無を 1 週間観察した。総数 948 例のうちせん妄リスクのみの患者は 526 例で、このうち設定した両剤いずれの内服もなかった 125 例中、30 例 (24.0%) にせん妄が出現したのに対し、いずれかを服用した 401 例では 63 例 (15.7%) のせん妄出現にとどまった (OR 0.48, 95% CI 0.29 ~ 0.80,  $P = 0.005$ )。一方、前夜せん妄出現した 422 例のうち両剤いずれの内服もなかった 89 例中、59 例 (66.3%) にせん妄が出現したのに対し、いずれかを内服した 333 例では 133 例 (39.9%) のせん妄出現にとどまった (OR 0.36, 95% CI 0.22 ~ 0.59,  $P < 0.0001$ )。その差 26% の患者が従来であれば抗精神病薬を服用したであろうことを考えると、臨床現場は安全な方向に変化しているといえる。

#### 倫理的配慮

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。

#### COI

講演料：住友ファーマ株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社

#### 文 献

- 1) Fink T, Glas M, Wolf A, et al (2014) Melatonin receptors mediate improvements of survival in a model of polymicrobial sepsis. Crit Care Med, 42 : e22-e31.
- 2) Hamasaki MY, Barbeiro HV, Barbeiro DF, et al (2016) Neuropeptides in the brain defense against distant organ damage. J Neuroimmunol, 290 : 33-35.
- 3) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2014) Preventive effects of ramelteon on delirium : a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry, 71 : 397-403.
- 4) Hatta K, Kishi Y and Wada K (2015) Ramelteon for delirium in hospitalized patients. JAMA, 314 : 1071-1072.
- 5) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2017) Preventive effects of suvorexant on delirium : a randomized placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry, 78 : e970-e979.
- 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2019) Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for deliri-

- um prevention in 948 patients with delirium risk factors. *J Clin Psychiatry*, 81 : 19m12865.
- 7) Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, et al (2014) Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 71 : 1498–1505.
- 8) Liu D, Gu X, Han F, et al (2021) The protective effects of Ramelteon against 6-OHDA-induced cellular senescence in human SH-SY5Y neuronal cells. *Brain Behav*, 11 (8) : e2278.
- 9) Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, et al (2017) Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 112 (Pt B) : 373–388.
- 10) Martinez F, Tobar C and Hill N (2015) Preventing delirium : should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing*, 44 (2) : 196–204.
- 11) Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C, et al (1986) Plasma melatonin — an index of brain aging in humans? *Biol Psychiatry*, 21 : 141–150.
- 12) Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, et al (2009) Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297 (4) : H1487–1493.
- 13) Tian Y, Qin Z and Han Y (2022) Suvorexant with or without ramelteon to prevent delirium : a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 22 (2) : 259–268.
- 14) Voils SA, Shoulders BR, Singh S, et al (2020) Intensive care unit delirium in surgical patients is associated with upregulation in tryptophan metabolism. *Pharmacotherapy*, 40 : 500–506.
- 15) Wada M, Yasuda H, Nakajima S, et al (2023) Efficacy and moderators of prevention and treatment of delirium with melatonin receptor agonists : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*, 85 : 71–79.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Recent Changes in Intervention for Delirium and Biological Background**Kotaro Hatta<sup>1,2)</sup>1) *Juntendo University Graduate School of Medicine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*2) *Juntendo University School of Medicine, Nerima Hospital*

Non-pharmacologic interventions have taken the lead in terms of the level of evidence for intervention methods for delirium. However, they have limitations because delirium is a condition with a distinct biological basis. Evidence for pharmacological interventions is accumulating, with antipsychotics for treatment and approaches to melatonin neurotransmission and orexin neurotransmission for prevention. Delirium is a sign of poor prognosis, increases the risk of falls and the development of dementia, and increases the medical and economic burden, so the importance of its prevention is increasingly recognized. Pharmacological interventions evolve in this direction, and therapeutic strategies need to develop with the evolving hypothesis of the pathomechanism of delirium.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 36–39, 2024)

---