

## 高齢者のせん妄におけるトラゾドンの有効性と安全性の検討：

### クエチアピン対照二重盲検無作為化比較試験

竹内啓善

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

#### 【研究の背景】

現在、せん妄の治療において一定のエビデンスがあるのは抗精神病薬であるが、様々な副作用を惹起しうるばかりでなく、高齢者においては死亡のリスクの上昇に関連する。抗精神病薬に代わる安全なせん妄治療薬として、鎮静作用を有する抗うつ薬であるトラゾドンが臨床現場で汎用されているものの、頑強なエビデンスは皆無である。本研究はトラゾドンのせん妄に対する有効性および安全性を検証する、世界初の無作為化比較試験である。

#### 【目 的】

高齢のせん妄患者におけるトラゾドンの有効性および安全性を検証することを目的に、クエチアピンを対照とした二重盲検無作為化比較試験を行う。入院中の 65 歳以上のせん妄患者にトラゾドン 25 mg/日もしくはクエチアピン 12.5 mg/日を 7 日間投与し、効果をせん妄の改善率およびせん妄が改善するまでの期間、安全性を試験中断、有害事象、医学的イベント、死亡の発生率、入院期間で評価する。さらに、試験期間中のヒドロキシジンの使用回数を評価する。

#### 【方 法】

##### 〈試験デザイン〉

単施設実薬対照二重盲検無作為化比較試験(特定臨床研究)

##### 〈試験期間〉

せん妄発症後から 7 日間

##### 〈対象〉

せん妄発症前に同意を取得した、慶應義塾大学病院に入院している 65 歳以上のせん妄の患者 140 名。認知症の診断がある場合、Mini-Mental State Examination (MMSE) が 23 点以下の場合、糖尿病がある場合、入院前 4 日以内に 6 ドリンク以上の飲酒がある場合、すでにトラゾドンもしくはクエチアピンを投与中の場合は除く。なお、基礎疾患は問わない。

##### 〈介入〉

せん妄発症(後述する CAM が陽性)から 3 日以内にトラゾドン 25 mg/日、クエチアピン 12.5 mg/日のいずれかを無作為に 7 日間経口投与する。いずれも夕食後もしくは就眠前の 1 回経口、経管、もしくは経腸投与し、頓服薬としてそれぞれの薬剤を同量で 1 時間以上空けて 2 回まで使用可能とする。それでも有効性が得られない場合、レスキュー薬として、鎮静作用が強く抗コリン作用の少ない抗ヒスタミン薬である、ヒドロキシジン 25 mg/日の静脈内点滴投与を 1 時間以上空けて 2 回まで使用可能とする。また、せん妄予防目的での向精神薬の投与は行わない。なお、すべての薬剤は粉碎した上でカプセルに詰め、外見上同一になるようにする。よって、研究対象者は介入について盲検化されている。

##### 〈評価〉

せん妄の評価は、簡便かつ汎用され妥当性も信頼性も高い、日本語版 Confusion Assessment Method (CAM) (気管挿管中は CAM-ICU、それ以外は CAM)で行う。試験期間中毎日、朝(9 時前後)と夜(19 時前後)にトレーニングを受けた看護師が評価する。また、試験期間中に発生した有害事象、死亡を含む看護的、医学的イベントを記録する。なお、評価者は介

入について盲検化されている。

〈転帰〉

主要転帰として、せん妄の改善率。副次転帰として、せん妄が改善するまでの期間(介入開始日から日本語版 CAM が陰性となるまでの期間)、試験期間中のヒドロキシジンの使用回数、試験中断、有害事象、医学的イベント、死亡の発生率、入院期間。

## 【結 果】

本研究に関連する研究として、2017 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までの年間に慶應義塾大学病院で入院した患者のせん妄におけるトラゾドンの使用実態に関する後方視的診療録調査を実施し、トラゾドンを定時投与された患者は 379 名(9.5%)であり、単剤投与された 52 名においてせん妄改善率は 63.5%、せん妄改善までの期間は 5.3 日であることを報告した。

また、本研究ではせん妄に対するトラゾドン、ミアンセリンの使用が適応外使用であり、特定臨床研究に該当するため、認定臨床研究審査委員会への申請の準備として実施計画書、研究計画書、説明同意文書といった書類の作成を完了した。また、研究体制整備として慶應義塾大学病院臨床研究推進センター企画推進部門および生物統計専門家および慶應義塾大学医学部病院薬剤学教室の連携体制を確立した。

## 【考 察】

研究準備中のため、なし。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

せん妄の治療ではクエチアピンなどの抗精神病薬が頻用されているが、錐体外路症状、代謝系の副作用、高プロラクチン血症、悪性症候群など様々な副作用を惹起しうる。特に高齢者は抗精神病薬の副作用が惹起されやすく、長期的には死亡リスクを上昇させる。また、錐体外路症状は、転倒や誤嚥の原因となる。よって、抗精神病薬以外の安全性の高いせん妄治療薬が求められている。本研究により、高齢者に対する新たなせん妄治療が確立されれば、せん妄の早期改善により、入院期間の短縮、死亡率の低下につながり、患者や家族に福音をもたらすばかりか、医療費の削減に貢献できる。

## 【参考・引用文献】

Kawano S, Ide K, Kodama K, Kikuchi Y, Sugihara H, Fujisawa D, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Trazodone and Mianserin for Delirium: A Retrospective Chart Review. J Clin Psychopharmacol. 01;42(6):560-564. 2022.