

帝京大学緩和ケア内科ジャーナルクラブ (2017年2月23日)

担当：研修医2年 竹下裕理先生

Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial.

Agar MR et al. JAMA Intern Med. 2017 Jan 1;177(1):34-42.

【目的】緩和ケアを受けている患者におけるせん妄の症状緩和として、リスペリドン又はハロペリドールがプラセボと比較して有効性が高いかを検証する。

【方法】オーストラリアの11病院が参加して行われた多施設共同、二重盲検ランダム化比較試験。生命を脅かす疾患を持ち、せん妄と診断され、せん妄症状スコア (Nursing Delirium Scale：以下 NuDESC 中の3項目、0-6点で高スコアほど重症) 1点以上の患者を対象とした。

ランダム化された患者は、年齢 (65歳以下又は65歳超) に応じた用量でリスペリドン、ハロペリドール又はプラセボを12時間毎に6回投与された。全ての患者はせん妄の原因に対する個別的な治療を受け、またせん妄が悪化した際はミダゾラムの投与を可能とした。

主要評価項目は、投与前から投与3日目にかけての NuDESC スコアの変化とし、群間比較を行った。副次評価項目は、せん妄の重症度、ミダゾラムの使用、錐体外路症状、鎮静および生存期間とした。

**【結果】**247名の患者が intention-to-treat 解析の対象となり、平均年齢74.9歳、女性は34.4%、がん患者が88.3%であった。NuDESC スコアは、リスペリドン群がプラセボ群より平均0.48 (95%CI 0.09-0.86,  $p=.02$ ) 高く、ハロペリドール群はプラセボ群より平均0.24 (95%CI 0.06-0.42,  $p=.009$ ) 高かった。また実薬の両群はプラセボ群と比較して錐体外路症状の発現が多かった。全生存期間中央値はプラセボ群26日、リスペリドン群17日、ハロペリドール群16日であり、プラセボ群がハロペリドール群と比較して良好であった (HR 1.73, 95%CI 1.20-2.50,  $p=.003$ ) が、リスペリドン群との差は有意でなかった (HR 1.29, 95%CI 0.91-1.84,  $p=.14$ )。

**【結論】**緩和ケアを受けているせん妄患者に対して、原因の除去や支持的ケアといった個別的对処は、それらにリスペリドンやハロペリドールを追加した場合よりも症状の緩和とせん妄期間の短縮に有効であった。

【コメント】せん妄に対する非薬物的な介入の有用性は、既に複数の研究で示されている (Inouye SK et al. NEJM 1999 他)。本試験では、先行研究と同様に「原因の除去」「身の回りの環境整備」といった個別的な対処の有用性を示したのみならず、これまで経験的に行われてきた抗精神病薬による治療の無効性を示した。65歳超の患者に対する開始用量が低く設定された影響で、これらの患者に対する実薬の投与量が72時間の治療期間中に十分なレベルに達しなかった可能性はあるものの、実薬群で有意に錐体外路症状が多かった事実を考えると、主たる結果に与えた影響は限定的と見るべきであろう。一方各薬剤は12時間毎、すなわち日中にも投与されており、実薬の副作用としての傾眠が概日リズムを攪乱し、不利に働いた可能性がある。また全生存期間は副次評価項目であり ( $\alpha$ エラーが制御されていない)、ハロペリドール群で患者の年齢が高い傾向もあったことから、結果の意義は不明である。実地臨床で「夜間せん妄に対しリスペリドンを投与したら上手く行った」症例が経験されるのは、実は抗精神病薬の鎮静作用により眠っているだけで、他の薬剤 (ベンゾジアゼピン系薬や抗ヒスタミン薬など抗コリン作用を有する薬剤) と比べてせん妄を悪化させる度合いが<比較的>小さいことが「効く印象」を与えているのかもしれない。リスク因子のスクリーニングと早期介入による予防の重要性を再認識するとともに、そうした介入によってもなお発症するせん妄に対する新治療の開発を期待したい。

文責：高木