

**Preventing ICU Subsyndromal Delirium
Conversion to Delirium With Low-Dose
IV Haloperidol:A Double-Blind, Placebo-
Controlled Pilot Study**

Crit Care Med 2016; 44:583–591

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
救命救急センター 後期研修医
三上翔平

背景①

- 重症症例には譫妄がしばしつきものであり、それによりICU滞在期間の延長や、ICU離脱後の機能低下やQOLの低下とも関連する
- ICDSCスコアで1-3点の場合、亜症候群性譫妄ありと判断する
 1. 正常覚醒状態でない (altered level of consciousness)
 2. 注意力欠如 (inattention)
 3. 失見当識 (disorientation)
 4. 幻覚 (hallucination)
 5. 精神運動的興奮 (psychomotor agitation)
 6. 不適切な言動、態度 (inappropriate speech or mood)
 7. 睡眠サイクルの障害 (disturbance in sleep or wake cycle)
 8. 症状の変動 (fluctuation in symptoms)
- 潜在性譫妄がある場合、ない患者に比しICUでの死亡率上昇、入院期間の延長、自宅退院よりも慢性期病床に転院の可能性上昇となることが報告されている
 - Intensive Care Med 2007;33:1007–1013

背景②

- 近年のSCCM (Society of Critical Care Medicine) のガイドラインによると、譫妄の予防に、早期稼働や日中覚醒を行うことを強く推奨している。
- しかし、薬剤を用いた譫妄の予防についてはエビデンス不足のため、特に言及されていない。
- 薬剤投与はICUでは容易に行うことができることから、日中の覚醒などと組み合わせることでより効果的に譫妄予防を行える可能性がある。

背景③

- これまで周術期における抗精神病薬の使用が、せん妄の発生率を下げたという報告はなされている
- しかし、これらの報告の結果を、Medical ICUの重傷症例にまで一般化することはできない

背景④

- 重症症例における抗精神病薬による譫妄の予防効果については見解が一致していない
 - ハロペリドールの導入で、譫妄の発生率や、死亡率を下げたという報告もあれば
 - 一方で、ハロペリドールの導入はせん妄期間や、人工呼吸器装着期間などを減少させないという報告もある

背景⑤ ハロペリドールにより譫妄発生率減少を報告した論文

Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium

Crit Care 2013; 17:R9

- P: ICU入室した患者で、せん妄リスクの高い患者 (PREDELIRIC score > 50%、認知症の患者、アルコール乱用者)
 - I: ハロペリドール1mgを8時間ごとに投与群
 - C: ハロペリドールを投与しなかった群
 - O: せん妄の発生率
- ※前後比較研究で行われた。

認知症やアルコール依存などが背景にあり譫妄の発生率が高いと予想されるICU入室患者に対しハロペリドール8時間おきに1mgずつ投与を行ったところ、コントロール群に比し譫妄発生率が低下した

コントロール群 75%

ハロペリドール群 65%

譫妄発生率が10%低減 ($P < 0.01$)

背景⑥ ハロペリドールは譫妄予防に効果がないとする論文

Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet Respir Med 2013; 1:515–523

P: ICUに入室して72時間以内の人工呼吸器管理中の成人患者

I: ハロペリドール2.5mg(0.5ml)を8時間毎に投与

C: プラセボ(生理食塩水0.5ml)

O: 試験開始から最初の14日以内において、せん妄状態にも昏睡状態にもならず生存していた日数

※ランダム化、二重盲検化、プラセボコントロール試験で行われた。

ハロペリドール投与群と、プラセボ投与群では、ランダム化開始後14日以内において、せん妄も昏睡状態も起こらなかった日数はほぼ同じであり、人工呼吸器を離脱した日数、ICU滞在日数、入院期間、そして28日死亡率も差はなかった。

背景⑦ ハロペリドールは譫妄予防に効果がないとする論文

Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial

Crit Care Med 2010; 38:428–437

P: Medical ICUとSurgical ICUの人工呼吸器管理されている患者

I: ハロペリドール5mg(1mg/mlに希釈)投与群とジプラシドン40mg(8mg/mlに希釈)投与群

C: プラセボ(5mlのsolution)

O: せん妄も昏睡も起こさずに生存していた日数

※ランダム化、二重盲検化、プラセボコントロール試験で行われた

- ハロペリドールもジプラシドンも、プラセボと比較し、明らかにせん妄期間を減少させなかった。
- ハロペリドール投与群も、ジプラシドン投与群も、プラセボ投与群も、せん妄も昏睡も起こさずに生存した期間は同等であった。
- ICUにおける譫妄治療としての抗精神病薬の投与が適切か否かの判定には、更なる大規模多施設研究が必要である。

本研究の目的

人工呼吸器管理されている重症症例において、ハロペリドール静注の使用が、亜症候群性譫妄 (ICDSCで1-3点の患者) から譫妄状態への移行を予防できるかどうかを検証する。

※Intensive Care Delirium Screening Checklist

(ICDSC) 8点満点

⇒4点以上が譫妄の診断となる

(感度 99%、特異度64%)

⇒1-3点が亜症候群性譫妄

Methods

- Setting
- Patients
- Interventions
- Study outcomes and Endpoints
- Data analysis

Setting①

- ランダム化、二重盲検化、プラセボコントロール試験
 - 320床を有する総合病院の10床ICU3つ
(内科ICU2つと外科ICU1つ)
 - 疼痛、鎮静、譫妄の評価方法は共通
 - 疼痛・・・最低4時間ごとに評価
出現すればその都度治療する
 - 鎮静・・・最低4時間ごとに評価
Sedation Agitation Scale (SAS)を使用
SAS3点に保った
 - 譫妄・・・12時間毎に評価
ICDSCを使用
- (判断に困る場合は、精神科医の介入あり)

Setting②

- 鎮痛・鎮静方法の選択は担当医の裁量に委ねた。
- 全ての患者は同様のDaily Awake and Spontaneous Breathing Trial protocolにて管理された。

どのような患者を対象にしたか

ICU入室患者（ただし入室して3日まで）

かつ人工呼吸管理中の患者のうち

さらに24時間はICU入室が見込まれる患者を4群に分類

1. 深い鎮静
2. 譫妄
3. 亜症候性譫妄
4. 譫妄・亜症候性譫妄いずれもなし

これらの4群の患者のうち、3に該当する患者が（ICDSCで1-3点）がenrollされた

Table 1. Study Exclusion Criteria

Age \geq 85 yr

History of severe dementia (documented history and/or Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly score \geq 4) (30)

Acute neurologic injury primary reason for ICU admission

History of schizophrenia or a formal thought disorder

Antipsychotic use in the prior 30 d

Current treatment with a neuromuscular blocker or dexmedetomidine

Persistent use of deep sedation (Sedation Agitation Scale score \leq 2) where daily awakening unlikely (26)

Acute alcohol or drug withdrawal

History of end-stage liver failure

QTc interval \geq 500 ms (32)

Current drug therapy with a class Ia, Ic, or III antiarrhythmic (other than amiodarone)

History of haloperidol allergy

History of neuroleptic malignant syndrome

Recent cardiac surgery

Patients expected by attending physician to die within 24 hr

Patients expected by the attending physician to be discharged from the ICU within 24 hr

Inability to obtain informed consent

Pregnancy

介入方法

コンピューターを使用してハロペリドール投与群と、プラセボ投与群に1:1にランダムに分けた。

薬剤（ハロペリドール1gもしくは5%糖液）は6時間ごとに投与された。

ただし、以下の場合には中止する。

せん妄の出現。

試験開始から10日間経過。

ICUを退室。

試験薬に伴う有害事象の発生。

判定項目

- ICDSCを用いて譫妄を判定
- さらに精神科医によりDSMをもちいて確認
- Enrollmentの時点で以下の項目を確認
 - 年齢、性別、APACHEスコア、SOFAスコア、ICU種別、ICU滞在日数、ICU入室前の場所、ICU入室理由、IQCODEスコア(認知症のスコア)、アルコール歴またはうつの既往、PRE-DELIRICスコア、経静脈的鎮静鎮痛、SASスコア、ICDSCスコア
- QTcを6時間おきに記録

エンドポイント

- Primary study outcome
 - ハロペリドール投与期間中の譫妄発生率
- Secondary delirium-related outcome
 - ICU入室中の時間譫妄発生率
 - 譫妄発生まで
 - 12時間のシフト中に譫妄のない時間の割合
 - 譫妄が落ち着くまでの時間
- Secondary efficacy outcome
 - 一日のうち興奮している時間
 - 12時間のシフト中に昏睡でも譫妄でもない時間の割合
 - 鎮静薬が投与された期間のなかで
 - DAプロトコールに適合しハロペリドールが投与された日数の割合
 - 早期離床が行われた症例の割合
 - デクスメトミジンなどが使用された割合
 - 人工呼吸管理がおこなわれた日数の割合
 - ICU入室日数、入院日数
 - ICU死亡率、入院中の死亡率
- ICU退室先
 - 自宅、リハビリ施設、慢性期病床、死亡

統計解析

- サンプルサイズ
 - 未発表の後ろ向き研究の結果をもとにサンプルサイズを算出
 - 謬妄発生率の差10%を検出力80%、有意水準5%（両側検定）で検出できるようなサンプルサイズ
 - それぞれのグループで34人が必要
- 脱落症例の扱い
 - ITT解析
- 解析手法
 - マンホイットニーのU検定
 - χ^2 乗検定
 - 発生率が少ないイベントについてはフィッシャーの正確検定
 - Cox回帰分析
- 統計ソフト
 - Statistical Analysis Solutions (SAS) version 9.4を用いた

論文のPICO

- P: ICUにて人工呼吸器管理されており、亜症候群性譫妄状態にある患者
- I: ハロペリドール1mg静注を6時間ごと
- C: プラセボ投与(5%ブドウ糖液10ml)
- O: Primary outcome → 譫妄出現率

結果

Figure 1. Patient screening, enrollment, and randomization. ICDSC = Intensive Care Delirium Screening Checklist

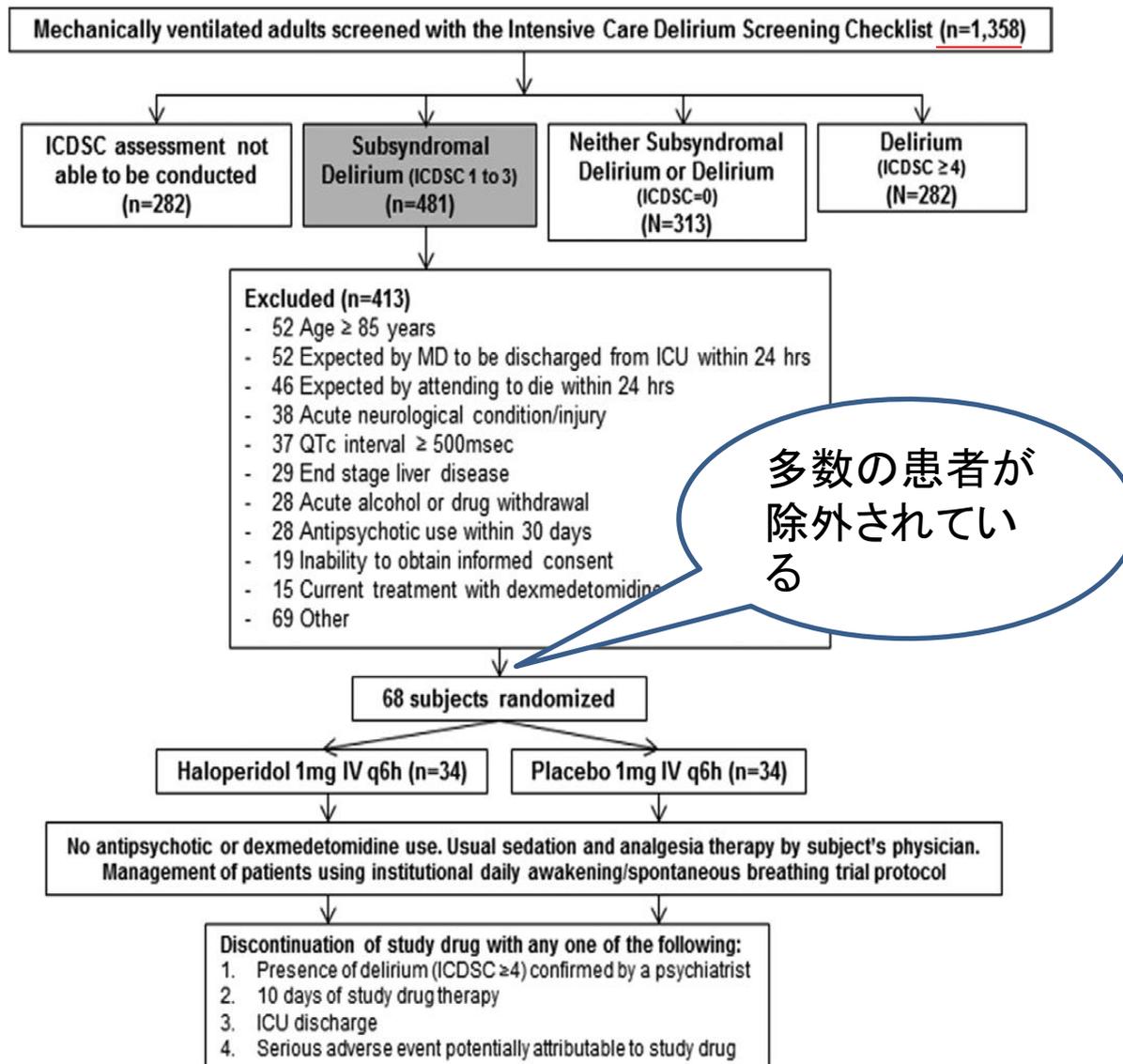


Table 2. Patient Characteristics at Baseline^①

Covariate	Haloperidol (<i>n</i> = 34)	Placebo (<i>n</i> = 34)	<i>p</i>
Age, yr	61.7 ± 16.9	59.3 ± 14.9	0.53
Male, <i>n</i> (%)	18 (52.9)	20 (58.8)	0.63
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, at study enrollment	19 (17–23)	20 (17–24)	0.53
Sequential Organ Failure Assessment score, at study enrollment	4 (3–6)	6 (3–8)	0.10
ICU type, <i>n</i> (%)			
Medical	23 (67.6)	25 (73.5)	0.60
Surgical	11 (32.4)	9 (26.5)	0.43
Days in ICU before enrollment	1 (0–2)	1 (0–2)	0.32
Location before hospitalization, <i>n</i> (%)			0.19
Home with spouse	17 (50.0)	19 (55.9)	
Home alone	9 (26.5)	5 (14.7)	
Home with other family member(s)	5 (14.7)	6 (17.6)	
Rehabilitation facility	3 (8.8)	2 (5.9)	
Assisted living facility/nursing home	0	1 (2.9)	
Other	0	1 (2.9)	
Location before ICU admission, <i>n</i> (%)			0.35
Emergency department	13 (38.2)	14 (41.2)	
Hospital ward	10 (29.4)	6 (17.6)	
ICU at an outside hospital	5 (14.7)	4 (11.8)	
Ward at an outside hospital	3 (8.8)	7 (20.6)	
Other	3 (8.8)	3 (8.8)	

Table 2. Patient Characteristics at Baseline^②

Admission diagnosis, <i>n</i> (%)			0.31
Sepsis/acute respiratory distress syndrome	15 (44.1)	18 (52.8)	
Respiratory failure	7 (20.6)	4 (11.8)	
Gastrointestinal	3 (8.8)	4 (11.8)	
Trauma	3 (8.8)	2 (5.9)	
Cardiac	3 (8.8)	1 (2.9)	
Nontraumatic major surgery	2 (5.9)	2 (5.9)	
Other	1 (2.9)	3 (8.8)	
Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly score (30)	3 (3–3)	3 (3–3)	0.82
Moderate alcohol use, <i>n</i> (%)	14 (41.1)	16 (47.1)	0.62
Depression, <i>n</i> (%)	6 (17.6)	5 (14.7)	0.74
Pre-Deliric Delirium Risk Score (%) (31)	51 (36–75)	48 (38–71)	0.54
Continuous IV sedation at randomization, <i>n</i> (%)			0.77
Midazolam	5 (14.7)	5 (14.7)	
Propofol	25 (73.5)	26 (76.4)	
None	3.0 (8.8)	1.9 (2.9)	
Continuous IV opioid at randomization, <i>n</i> (%)	14 (41.2)	19 (55.9)	0.33
Sedation Agitation Scale at study entry (26)	3 (3–3)	3 (3–3)	0.85
Intensive Care Delirium Screening Checklist score at study entry (5)	2 (1–2)	2 (2–2)	0.39

Reported as *n* (%), mean ± sd, or median (interquartile range).

Table 3. Clinical Outcomes During Study Drug Administration

Variable	Haloperidol (n = 34)	Placebo (n = 34)	p
Delirium, % (n)	35.3 (12)	23.5 (8)	0.287
Duration of first episode of delirium (d)	2 (1–2)	3 (2–4)	0.261
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without coma or delirium (%)	91 (67–100)	94 (80–100)	0.359
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without delirium (%)	100 (75–100)	100 (92–100)	0.236
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without coma (%)	100 (87–100)	100 (91–100)	0.708
Hours per study day spent agitated (Sedation Agitation Scale ≥ 5) (%)	0 (0–2)	2 (1–6)	0.008
Days where a continuous IV sedative administered (%)	95 (41–100)	82 (60–100)	0.666
Days where DA criteria met and DA completed (%)	100 (88–100)	100 (76–100)	0.667
Days where SBT criteria met and SBT completed (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	0.499
Patients ever receiving early mobilization (%)	11.8 (4)	20.6 (7)	0.476
Dexmedetomidine exposure after randomization, % (n)	14.7 (5)	11.8 (4)	0.731
Exposure to nonstudy antipsychotic therapy, % (n)	0 (0)	0 (0)	1.000
Duration of first episode of subsyndromal delirium (d)	3 (2–4)	3 (2–5)	0.323

DA = daily awakening, SBT = spontaneous breathing trial.
Reported as % (n) or median (interquartile range).

Figure 2. Kaplan-Meier plot for the time to the first occurrence of delirium between haloperidol and placebo groups.

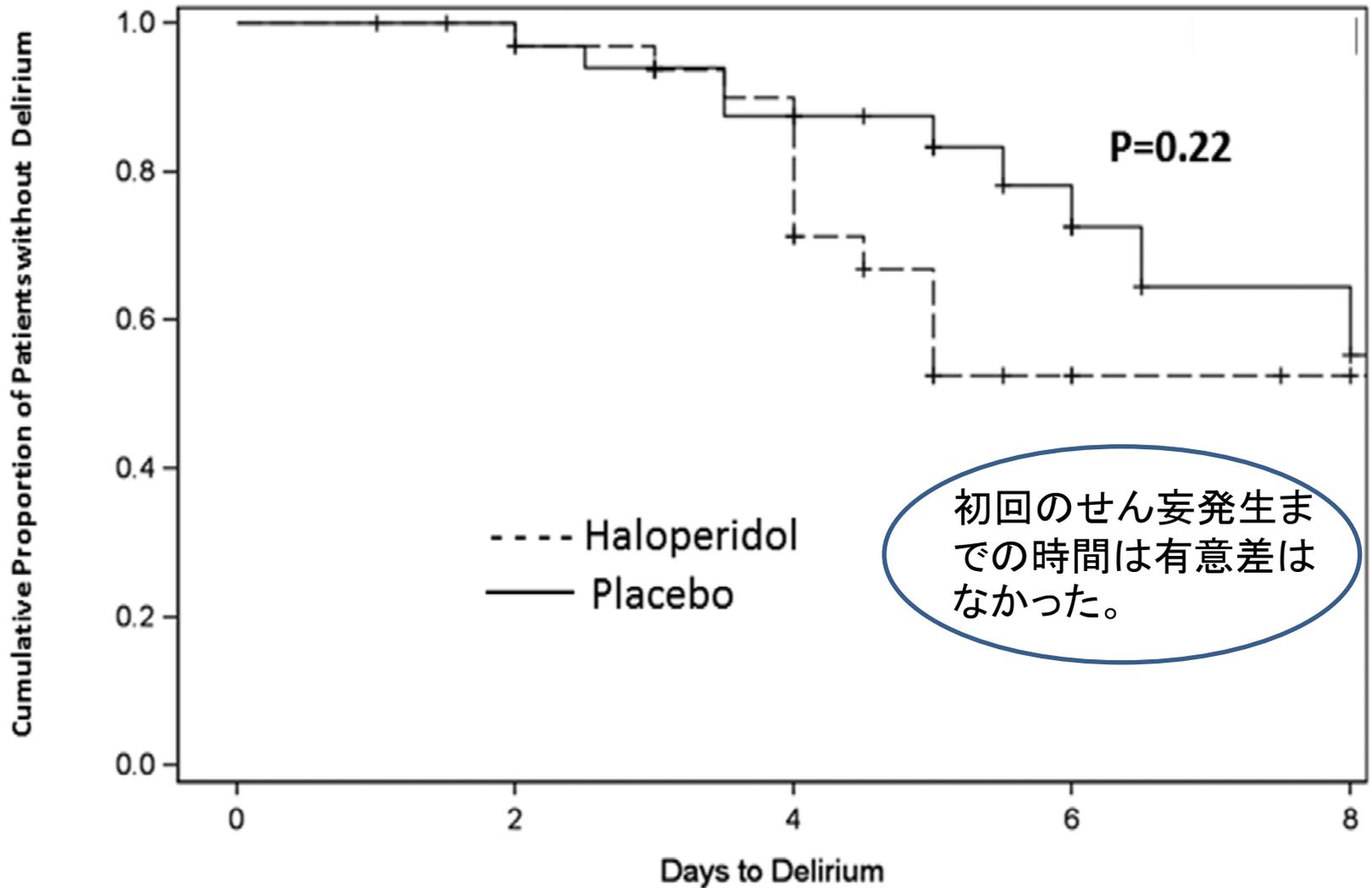


Figure 3. Presence of delirium on each study day between the haloperidol and placebo groups

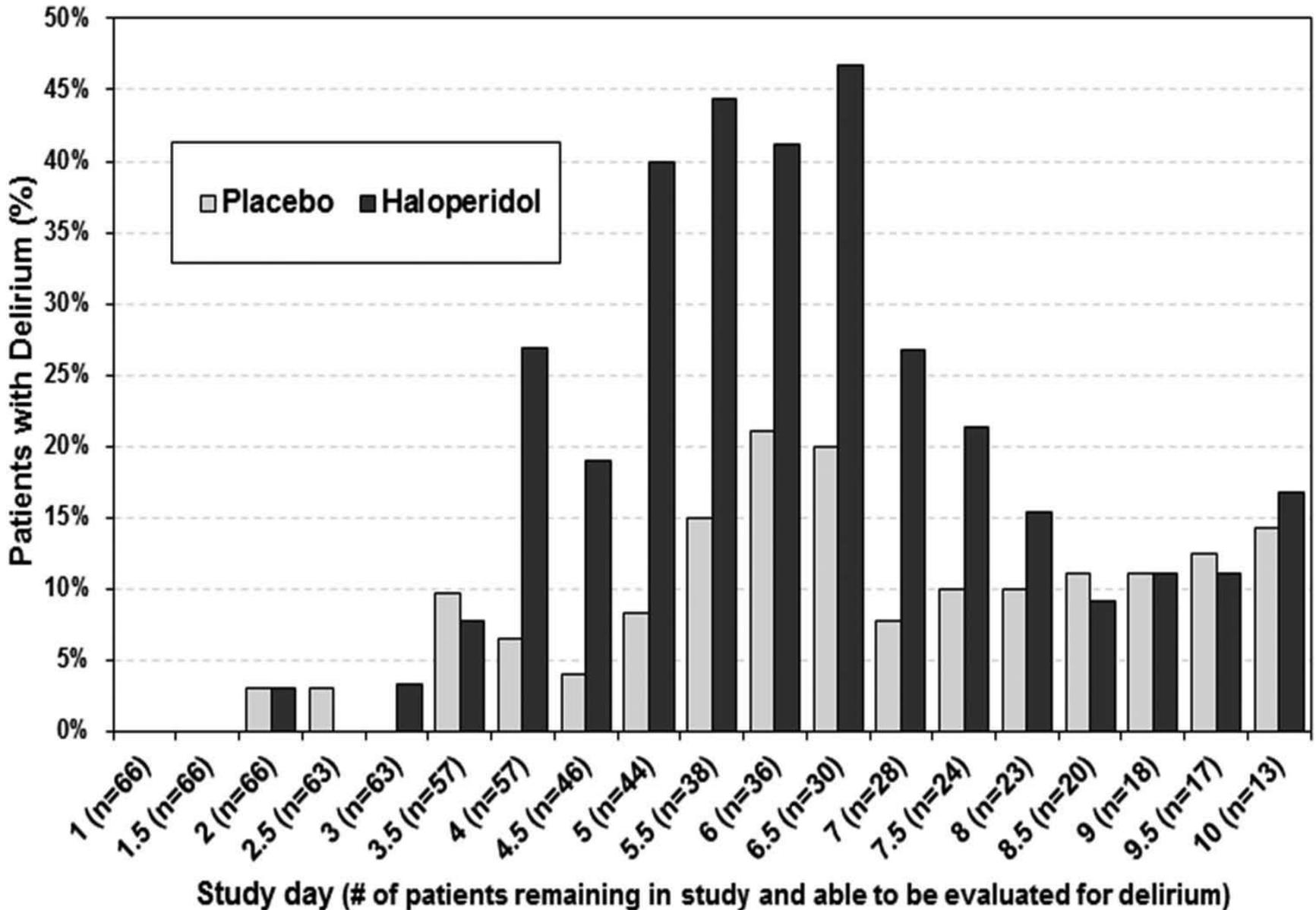


Table 4. Clinical Outcomes During and After ICU Admission

Variable	Haloperidol (n = 34)	Placebo (n = 34)	p
Days of mechanical ventilation	4.5 (3–7)	5 (3–8)	0.79
Duration of ICU stay (d)	6.5 (4–8)	7 (4–9)	0.66
ICU disposition, %			0.22
Died in ICU	26.5	20.6	
Hospital ward	70.6	58.8	
Rehabilitation	2.9	14.7	
Hospital disposition, %			0.40
Died in hospital	26.5	20.6	
Home	41.2	26.5	
Rehabilitation	29.4	47.1	
Long-term care facility	2.9	2.9	

Table 5. Patients Where Study Medication Was Stopped Due to a Protocolized Haloperidol-Associated Event

Variable	Haloperidol (<i>n</i> = 34)	Placebo (<i>n</i> = 34)	<i>p</i>
QTc interval prolongation, % (<i>n</i>)	11.8 (4)	2.9 (1)	0.16
Extrapyramidal symptoms, % (<i>n</i>)	2.9 (1)	0	0.31
Excessive sedation, % (<i>n</i>)	2.9 (1)	0	0.31
Hypotension, % (<i>n</i>)	2.9 (1)	2.9 (1)	1.00

Discussion

- 本研究は、人工呼吸管理中の重症症例の譫妄発生率における低用量の予防的ハロペリドール投与効果を調べた初めてのスタディである
- ハロペリドール投与群とプラセボ投与群では、せん妄発生率に統計学的な有意差は見られず、むしろハロペリドールがせん妄を誘発している可能性がある。
- ハロペリドール投与群の患者では、不穏状態であった時間が有意に減少していたが、そのことについての臨床的な重要性は定かではない。
- 憂慮される副作用(QTc延長)はハロペリドール群で4倍

- 本研究のstrength

- 医師、研究を担当したひと、患者、家族にブラインド化されていた
- Medical, surgical, traumaの患者がすべて含まれている
- タフツではSAS、ICDSCの使用経験が豊富
- DA-SBTプロトコールが確立

- 周術期における、ハロペリドールの有用性がこれまで報告されてきたが、今回は違う結果が出た。その理由は患者群がより重症であったからであると考えられる。
- 副作用の発生率等を考慮すると、ハロペリドールのせん妄予防目的での使用は、正当化しにくい。さらなる研究結果がでるまではPADガイドラインに従って診療を行うべきである。
- ハロペリドールの投与開始時期及び、投与量を変えれば、また異なる結果が出ていたかもしれない。

Limitation

- 二重盲検化されてはいるが、単施設研究である。
- 小規模研究であった。
- Exclusion criteriaが厳しすぎて、約14%程度しか研究に参加できておらず、除外された患者の中には、ハロペリドールの恩恵を受けた者もいたかもしれない。

- 鎮静剤の持続投与を受けていた患者も多く、そのことも影響していたかもしれない。
- 早期離床を導入していた施設は、3つのうち1つしかなかった。
- Dexmedetomidineが使われている。せん妄を予防するとは証明されていないが、何らかの影響を与えていた可能性はある。

結論

- 成人重症患者に対するハロペリドールの少量投与は、不穏の減少には効果はあるが、せん妄予防には効果はなく、薬剤自体の安全性は保障できない。
- 死亡率等に及ぼす影響はより大規模な研究で検証される必要がある。

今後の当施設での方針

- せん妄予防に薬剤は使用しない
- せん妄の予防としては、今まで通り理学療法を中心に行っていく。