

□原著論文□

心不全患者におけるせん妄薬物治療の効果に影響する因子の探索

大矢 智則¹ 山田 祐² 塚越 真由美³ 百瀬 泰行¹
柴 信行⁴ 佐藤 淳也¹

抄 録

緒言：せん妄の発症は、転倒・転落の増加、入院期間の延長、入院死亡率の増加、再入院率の上昇などの有害な結果との関連が示されている。しかし、せん妄発症率の高い心不全患者での報告や薬物治療の有効性に影響を与える因子などに関する報告は限られるため、国際医療福祉大学病院（当院）にて後方視的に調査した。

方法：2019年4月から2021年3月までに、当院の循環器内科に心不全、もしくは心不全の既往を持ち入院した患者を対象とした。せん妄に対する薬物治療患者と患者背景、臨床検査値など探索因子をカルテ調査し、ロジスティック回帰分析にて関連因子を探索した。

結果：ロジスティック回帰分析の結果は、救急搬送、もしくはICU入室（OR=0.226 CI: 0.052-0.987, $p=0.048$ ）、脱水（OR=0.337 CI: 0.086-1.310, $p=0.116$ ）、腎機能（OR=0.410 CI: 0.179-0.938, $p=0.035$ ）となった。

結論：本研究の結果より、心不全の治療もしくは既往を持つ入院患者のせん妄薬物治療は入院時に救急搬送、もしくはERからICU入室した患者や腎機能評価の指標となるCLCrの低下した患者では期待する効果が得られにくいことが明らかとなった。

キーワード：せん妄、心不全、抗精神病薬

I. 緒言

せん妄は、一般的に意識障害、認知機能障害および知覚障害を特徴とする臨床症候群である。せん妄が発症に至る要因には、準備因子、誘発因子、直接因子が考えられる。準備因子とは、せん妄を発症させる基礎疾患のことであり、高齢や認知機能障害、器質的な脳血管障害などがある。誘発因子は、直接原因にはならないが、せん妄の発症を促進し、重篤化や遷延化に関わる因子のことであり、劣悪な医療環境、感覚遮断、睡眠リズム障害、治療上の身体拘束、身体的苦痛（疼痛・呼吸苦・便秘・尿閉）などがある。直接因子は、最終的にせん妄の発症のきっかけとなる要因のことであり、薬物（オピオイド、睡眠剤、抗コリン剤）、脱水、低酸素血症、感染や発熱、貧血、肝心不全、高Ca血

症を含む電解質異常、高血糖、低血糖、がん性髄膜炎、手術侵襲などがある。せん妄の予防には、準備因子からリスクを把握し、誘発因子を排除することが重要である。そして、治療戦略の原則として、せん妄発症時は直接因子の治療を行う。しかしながら、一度発症したせん妄は、転倒・転落の増加、入院期間の延長、入院死亡率の増加、再入院率の上昇などの有害な結果に関連する^{1,2)}。さらにせん妄は、患者のみならず、その家族、および臨床スタッフに苦痛を与えることも知られている²⁾。例えば、せん妄の体験は、患者の73%が記憶し、81%が苦痛だったと経験され、特に時間や場所の失見当識ならびに精神運動性不穏が、頻度および苦痛ともに大きかったとの報告がある³⁾。また、せん妄の発症による医療機関における医療経済的負担

受付日：2021年10月29日 受理日：2021年12月28日

¹ 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare Graduate School
oyatomo0414@gmail.com

² 国際医療福祉大学病院 心療内科

Department of Psychosomatic Medicine, International University of Health and Welfare Hospital

³ 国際医療福祉大学病院 看護部

Department of Nursing, International University of Health and Welfare Hospital

⁴ 国際医療福祉大学病院 循環器内科

Department of Cardiovascular Medicine, International University of Health and Welfare Hospital

も、大きいとされる。米国の報告では、毎年 380 億ドルから 1,520 億ドルの医療コストがせん妄による追加医療に利用されていることが報告されている⁴⁾。

英国の国立医療技術評価機構 (NICE) や米国集中治療医学会の PADIS ガイドラインでは、患者または医療スタッフあるいはその両者に苦痛または生命の危険がある状態に限り、せん妄の薬物療法を行うよう提言している。同様に、日本サイコオンコロジー学会のがん患者におけるせん妄ガイドラインにおいても、抗精神病薬を主体としたせん妄の薬物療法を推奨しているが、そのエビデンスレベルや推奨度は高くない。さらに終末期患者には、限定的かつ慎重に行うよう推奨している^{1,2,5)}。

日本において、せん妄に対する薬物療法について保険適応が認められている薬剤は、チアプリド塩酸塩のみであり、さらにその適用要件も脳梗塞後遺症に伴うものと限定されている。しかし、医療現場でのせん妄への対処には、ハロペリドールなどの抗精神病薬の利用が慣習的に行われているのが実態である。そこで厚生労働省は、2011 年 9 月にハロペリドール、クエチアピソフマル酸塩、ペロスピロン、リスペリドンに限り「器質的疾患に伴うせん妄」へのこれらの薬剤の使用を承認している。

現在、ハロペリドールやクエチアピソフマル酸塩、オランザピン、リスペリドンを中心に、せん妄評価ツールを用いた有効性や安全性を認める研究は複数報告されており⁶⁻⁸⁾、がん患者に対するせん妄薬物治療は、ガイドライン上、弱く推奨されている。しかし、検証された複数の臨床試験は、がん患者を対象としたものがほとんどであり、非がん患者におけるせん妄薬物治療についても推奨されるかについては、詳細に検証されていない²⁾。がん患者は死亡に至る時間経過の中で、比較的長い時間において身体機能を保つ。しかし、非がん患者の中で心不全患者は、比較的早い段階から身体機能を低下させ、死亡に至る時間経過の中で徐々に病態が悪化し、結果的に終末期を迎える⁹⁾。さらに心不全は、高齢者に罹患が多い。せん妄発症率は一般的な入院患者では 10~30%¹⁰⁾、進行がん患者では 45%、

さらに末期がん患者では 88%との報告があるなかで¹¹⁾、心不全患者においてもせん妄発症率は 35%とがん患者に劣らず高いことが報告されている¹²⁾。しかし、非がんの中でも心不全患者に対するせん妄治療の実態報告は少ない¹³⁾。さらに、せん妄の薬物治療に関する報告において、薬剤の有効性や安全性を評価する報告は、観察研究、randomized controlled trial (RCT)、レビューなど様々あるが¹⁴⁾、薬剤の有効性に影響するせん妄の各種因子 (準備因子、誘発因子、直接因子) の影響についての詳細な報告はない。そこで本研究は、心不全の治療、もしくは既往を持ち、循環器内科に入院した患者を対象に、せん妄薬物治療の有効性と患者背景因子との関連を後方視的に調査した。

II. 方法

1. 研究デザイン

調査対象は、国際医療福祉大学病院 (以下、当院) 循環器内科に心不全にて入院した患者、もしくは既往に心不全を有する患者とした。調査期間は、2019 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日の期間における当院での治療内容とした。基本的背景情報は、研究対象となった患者の、臨床検査値、循環器系薬剤の使用状況を含めた項目を収集した (表 1)。本研究にて収集したせん妄治療薬は、ハロペリドール (セレネース[®]錠 0.75 mg およびハロペリドール注 5 mg)、クエチアピソフマル酸塩 (クエチアピソ錠 25 mg)、オランザピン (ジプレキサ[®]ザイデイス錠 5 mg およびオランザピン錠 2.5 mg)、リスペリドン (リスパダール[®]内用液 1 mg/mL およびリスパダール[®]錠 1 mg) とした。さらに、せん妄症状改善目的に前述した 4 種の抗精神病薬と心不全の治療含めて併用された薬剤についても調査した (表 2)。せん妄を発症し、症状改善の目的で治療薬を使用した日を治療開始日とした。睡眠導入目的の抗精神病薬使用患者や心臓カテーテル手術、Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) 植え込み術など処置時における鎮静剤 (デクスメドミジン塩酸塩) 使用患者は、今回の調査対象から除外した (図 1)。

探索因子は、70 歳以上、認知症、入院時救急搬送

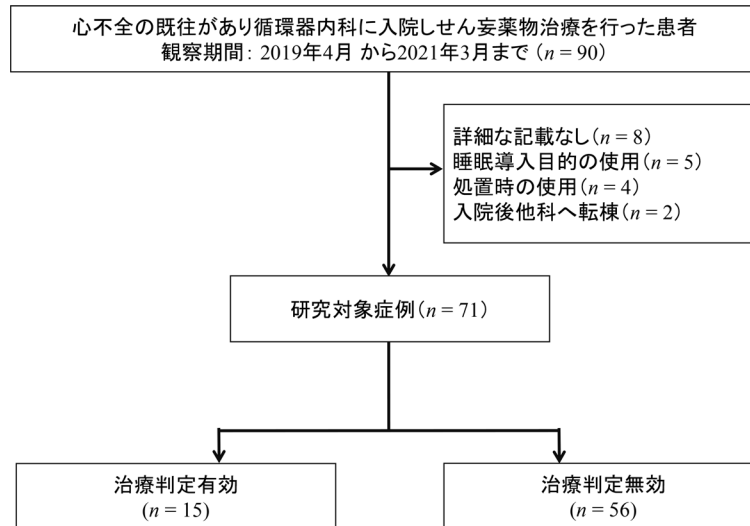


図1 調査フロー

もしくは Emergency Room (ER) から ICU 入室となった患者、睡眠リズムの異常、治療上の身体拘束、ベンゾジアゼピン系薬の使用、抗コリン薬の使用、脱水、感染・発熱、腎機能、入院期間中手術の有無、Performance status (PS)、抗精神病薬服用歴を含む13項目とした(表3)。検査値は、せん妄薬物治療開始日、発症要因の有無はせん妄薬物治療開始日前1週間の電子カルテ記載から収集した。せん妄に対する薬物治療の効果は、治療開始日と翌日の電子カルテ記載から後ろ向きに調査した。

2. 評価

今回探索因子とした13項目は、すべてあり、なしの二値変数、もしくはカテゴリー変数にて評価した。認知症は、認知症の既往に加えて、入院期間中に認知機能低下のカルテ記載があった患者とした。睡眠リズムは、昼夜逆転や不眠のカルテ記載がある患者とした。脱水は、医師の評価や、尿素窒素(BUN)が施設正常基準範囲上限値を超える(>20 mg/dL)患者とした。感染および発熱は、起炎菌の推定された感染症の診断と腋窩体温38度以上に加えて、C反応性蛋白(CRP)2.0 mg/dL 以上の場合も含めた。今回の研究で用いたCreatinine Clearance (CLCr)は、 $CLCr (mL/min) = ([140 - \text{年齢}] / \text{血清Cr}) \times (\text{体重} / 72)$ で(女性の場合は、

$CLCr \times 0.85$) 求めた¹⁵⁾。その際、フレイルなどにより血清Crの低下を生じている場合は、その補正として、上記腎機能推算式の血清Crに0.6 mg/dLを代入した¹⁶⁾。腎機能は、カテゴリー変数として、透析患者を3、CLCr 30 mL/min未満を2、CLCr 30-59 mL/minを1、CLCr 60 mL/min以上で0とした。せん妄の重症度評価は評価ツール Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) を用いて行った¹⁷⁾。これは、24時間における次の8項目を評価し、4項目以上の該当をせん妄、3項目以下の該当をせん妄なしと判断する。①意識レベルの変化、②注意力欠如、③失見当識、④幻覚、妄想、精神障害、⑤精神運動的な興奮あるいは遅滞、⑥不適切な会話あるいは情緒、⑦睡眠/覚醒サイクルの障害、⑧症状の変動¹⁷⁾。本研究におけるせん妄薬物治療の効果判定は、治療開始日以後ICDSCスコアが4以上から3以下に改善していた場合を効果ありと定義した。

3. 統計解析

統計解析は、連続データのうち異なる患者間では対応のない2群間のStudent-t検定もしくはウェルチのt検定を用いた。分布データにはカイ二乗検定を用いた。カテゴリーデータには、Cochran-Armitage検定を用いた。本研究では、せん妄に対する薬物治療効果に影響

する患者背景因子を探索するため、薬物治療の有効あるいは無効を目的変数、評価した各探索因子を説明変数として単回帰分析を行った。単回帰分析結果のうち統計的に有意な関連性のある因子を抽出し、ステップワイズ法を用いた二項ロジスティック回帰分析を行った。有意水準は、いずれも両側検定にて5%未満とした。また、区間推定は95%の範囲とした。統計解析はエクセル統計 Bell Curve for Excel ver 3.00 を使用した。

4. 倫理上の配慮

本研究は、国際医療福祉大学病院の倫理委員会の承認を受けて実行した（承認番号：21-B-457）。

III. 結果

1. 研究対象症例数

2019年4月から2021年3月までの期間において、心不全の治療、もしくは既往を持ち、循環器内科に入院した患者は1,107例であった。このうち、せん妄薬物治療を行った患者は、90例であった。解析対象外とした症例を除くと、今回の研究対象となった症例は71例であった（図1）。

2. 患者背景

対象患者の基礎的背景、臨床検査値、主な循環器使用薬剤の使用状況を調査した（表1）。患者背景における臨床検査値のうち、左室駆出率（LVEF）（29例）、血清アルブミン（ALB）（8例）、血清 γ -GTP（ γ -GTP）（12例）、HbA1c（26例）、血糖値（18例）、CRP（3例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）（5例）は、測定データが欠損しており、これらを除いて比較した。患者背景として、年齢は80代以上が多く全体の77%を占めた。抗精神病薬の有効群（15例）と無効群（56例）の平均年齢は、統計的に有意な差を示さなかった。同様に性差についても、統計学的有意差は無かった。PSについては、2例を除いた69例（97%）がPS3以上であった。PS不良患者において、抗精神病薬が有意に無効である結果となった（1 [6.7%], 0 [0%], 12

[80%], 2 [13.3%] vs 0 [0%], 1 [1.8%], 29 [51.8%], 26 [46.4%], $p=0.015$ ）。LVEFは、有効群と無効群との間に統計的に有意差が無かった。血清ALBは有効群で有意に高値であった（ 3.4 ± 0.4 vs 3.1 ± 0.5 g/dL, $p=0.027$ ）。腎機能評価の指標となるCLCrは無効群で有意に低かった（ 48.9 ± 24.0 vs 31.7 ± 21.0 mL/min, $p=0.021$ ）。CLCrの比較は血液透析患者を除いて行った。有意差は無かったが、炎症の指標となるCRPは無効群で高い傾向にあった（ 1.9 ± 2.4 vs 4.3 ± 5.7 mg/L, $p=0.051$ ）。心不全の重症度の指標となる脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は、無効群にて平均値が高い傾向を示した（ 577.4 ± 444.9 vs 862.9 ± 957.4 pg/mL, $p=0.112$ ）。主な循環器薬剤の2群間における使用割合を比較した。使用割合に差が生じた薬剤はアドレナリン β 遮断薬（ β 遮断薬）のみであった（11 [73.3%] vs 17 [30.4%], $p=0.003$ ）。有意差は無かったが、傾向が認められるものとしてループ利尿薬（6 [40%] vs 37 [66.1%], $p=0.067$ ）とバソプレシンV2受容体拮抗薬（トルバプタン）（0 [0%] vs 11 [19.6%], $p=0.058$ ）があった（表1）。

3. せん妄治療薬剤の有効性と使用状況

せん妄薬物治療71例のうち、治療効果があったと判断されたのは15例（21.1%）、無効と判断されたのは56例（78.9%）であった（図1）。せん妄薬物治療に使用された治療薬剤について表2に示した。ハロペリドール単剤使用が最も多く43例（60.6%）に使用していた。さらに、ハロペリドールを含む2剤併用治療がハロペリドール単剤治療に次いで多く、20例（28.1%）に使用していた。クエチアピソフマル酸塩の使用は、6例（8.5%）であった。オランザピン、リスペリドンはそれぞれ1例のみの使用であった（表2）。

4. せん妄治療薬の有効性に影響する因子

せん妄薬物治療の効果において、有意に影響している因子を単回帰分析にて解析したところ、救急搬送、もしくはICU入室（オッズ比 [OR] = 0.217 95%信頼区間 [CI] : 0.055-0.853, $p=0.029$ ）、脱水（OR=0.214 CI:

表1 患者背景, 心機能, 臨床検査所見および循環器系薬剤の使用状況

		全症例 (n = 71)	有効 (n = 15)	無効 (n = 56)	p-value
年齢, n (%)	70歳未満	5 (7%)	1	4	0.509
	70~79歳	11 (16%)	4	7	
	80~89歳	35 (49%)	6	29	
	90歳以上	20 (28%)	4	16	
平均年齢	83.5 ± 9.3	71 (100%)	83.1 ± 8.1	83.6 ± 9.6	0.872
性別, n (%)	男	39 (55%)	8	31	0.889
	女	32 (45%)	7	25	
Performance status, n (%)	1	1 (1.4%)	1	0	0.015
	2	1 (1.4%)	0	1	
	3	41 (57.8%)	12	29	
	4	28 (39.4%)	2	26	
NYHA 分類 ^{a)} , n (%)	III or IV	48 (67.6%)	10 (66.7%)	32 (64%)	0.505
LVEF ^{b)} , (%)		49.4 ± 18.7	43.7 ± 23.6	50.6 ± 16.4	0.292
臨床検査値					
	総ビリルビン, mg/dL	1.06 ± 1.06	0.85 ± 0.44	1.12 ± 1.17	0.172
	血清アルブミン, g/dL	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.4	3.1 ± 0.5	0.027
	血清 AST, IU/L	59.5 ± 138.4	52.1 ± 56.5	61.4 ± 153.5	0.711
	血清 ALT, IU/L	38.5 ± 76.8	33.1 ± 42.0	40 ± 83.9	0.663
	血清 γ-GTP, IU/L	46.5 ± 56.6	35.5 ± 32.5	49.3 ± 61.2	0.293
	HbA1c, %	6.3 ± 1.5	6.5 ± 1.3	6.2 ± 1.6	0.489
	血糖値, mg/dL	153.7 ± 66.4	159.5 ± 88.5	151.8 ± 58.7	0.721
	血清ナトリウム, mEq/L	138 ± 16.1	139.3 ± 6.1	139.9 ± 5.1	0.663
	Creatinine Clearance, mL/min	35.7 ± 22.7	48.9 ± 24.0	31.7 ± 21.0	0.021
	C 反応性蛋白, mg/L	3.8 ± 5.3	1.9 ± 2.4	4.3 ± 5.7	0.051
	脳性ナトリウム利尿ペプチド, pg/mL	798.0 ± 873.1	577.4 ± 444.9	862.9 ± 957.4	0.112
	ヘマトクリット, %	33.3 ± 5.7	34.8 ± 3.7	32.9 ± 6.1	0.248
	ヘモグロビン, g/dL	11.1 ± 2.0	11.6 ± 1.4	10.9 ± 2.1	0.243
循環器系薬剤の使用状況, n (%)					
	ACE 阻害薬 ^{c)} or ARB ^{d)}	31 (43.7)	7 (46.7)	24 (42.9)	0.792
	β 遮断薬	28 (39.4)	11 (73.3)	17 (30.4)	0.003
	ループ利尿薬	43 (60.6)	6 (40.0)	37 (66.1)	0.067
	バソプレシン V2 受容体拮抗薬	11 (15.5)	0 (0.0)	11 (19.6)	0.058
	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	16 (22.5)	3 (20.0)	13 (23.2)	0.548
	ジギタリス製剤	5 (7.0)	1 (6.7)	4 (7.1)	0.707

連続データ: 平均 ± 標準偏差, 対応のない t 検定, ウェルチの t 検定. 分布データ: カイ二乗検定. カテゴリーデータ: コクラン=アーミテージ検定.

a) New York Heart Association 分類 (心機能分類), b) Left Ventricle Ejection Fraction (左室駆出率), c) アンギオテンシン変換酵素阻害薬, d) アンギオテンシン受容体拮抗薬.

0.064-0.717, $p=0.013$), 腎機能 (OR=0.370 CI: 0.171-0.741, $p=0.006$), PS (OR=0.243 CI: 0.072-0.820, $p=0.023$) が検出された. 単回帰分析にて検出された4因子に加えて, 傾向の見られた感染・発熱 (OR=0.364 CI: 0.103-1.280, $p=0.115$) の1因子を追加してロジスティック回帰分析を行ったところ, 救急搬送, もしくはICU入室 (OR=0.226 CI: 0.052-0.987, $p=0.048$) と腎機能 (OR=0.410 CI: 0.179-0.938, $p=0.035$) は, 抗精神病薬の無効性に影響する因子となった. また,

脱水 (OR=0.337 CI: 0.086-1.310, $p=0.116$) の1因子も同様に無効性に影響する傾向を認めた (表3).

IV. 考察

研究対象症例数結果より, 本研究における心不全患者のせん妄発症率は8.1%と報告より低い値であった. 本研究は後ろ向き行われており, 詳細な要因についての考察は困難である. その中で考えられる要因として, 対象患者が心不全治療目的の入院ではなく, 既往を持つ患者も含んでいたことが考えられる. また, 臨床現場にてせん妄の診断が正しくされていなかった可能性も考えられる.

患者背景より, せん妄薬物治療を受けた心不全の既往のある循環器疾患入院患者は, 80歳を超える高齢者が多数を占めていた. 非がん患者としての心不全においては, 高齢者がせん妄患者の特徴の1つと考えられた. その他, PS, CLCrなどがせん妄薬物治療無効群で有意に不良であり, 炎症の指標となるCRPも無効群で高い傾向があったことから, 全身状態不良は, 抗精神病薬の有効性に負の影響をもたらすと考えられ

表2 使用薬剤

内訳, n (%)	$n=71$
ハロペリドール	43 (60.6)
ハロペリドール+ヒドロキシジン塩酸塩	16 (22.5)
ハロペリドール+フルニトラゼパム	3 (4.2)
ハロペリドール+クロルプロマジン塩酸塩	1 (1.4)
クエチアピンプマル酸塩	6 (8.5)
オランザピン	1 (1.4)
リスペリドン	1 (1.4)

表3 二項ロジスティック回帰分析結果

探索因子	単回帰分析			ロジスティック回帰分析		
	オッズ比	95%信頼区間	p -value	オッズ比	95%信頼区間	p -value
高齢70歳以上	1.077	0.111-10.418	0.949			
認知症	1.143	0.365-3.579	0.819			
救急搬送, もしくはICU入室	0.217	0.055-0.853	0.029	0.226	0.052-0.987	0.048
睡眠リズム	0.429	0.049-3.725	0.443			
治療上の身体拘束	0.519	0.044-6.139	0.602			
ベンゾジアゼピン系薬	1.458	0.462-4.604	0.52			
抗コリン薬	4.417	0.792-24.630	0.09			
脱水	0.214	0.064-0.717	0.013	0.337	0.086-1.310	0.116
感染, 発熱	0.364	0.103-1.280	0.115			
腎機能	0.356	0.171-0.741	0.006	0.410	0.179-0.938	0.035
手術の有無	1.367	0.401-4.655	0.617			
Performance Status	0.243	0.072-0.820	0.023			
抗精神病薬服用歴	1.306	0.306-5.579	0.719			

た。心不全治療に一般的に使用される薬剤について解析すると、せん妄薬物治療有効群において使用割合が有意に多かったのは、 β 遮断薬であった。心不全患者の薬物治療において、 β 遮断薬の使用は、LVEFのタイプによらず推奨されている。しかし、急性心不全治療に β 遮断薬の使用は推奨されていない⁹⁾。使用割合に差が生じた理由として、せん妄治療無効群は急性期治療のため、観察時点において β 遮断薬を開始していなかった可能性が考えられる。一方、心不全による急性期の症状であるうっ血の解除目的に使用される利尿薬は、有意な差は生じなかったものの無効群で多い傾向が見られた。

本調査対象における使用薬剤は、ハロペリドールが頻用されていた。症例は少ないが、非定型抗精神病薬であるクエチアピンフマル酸塩も治療薬として選択されており、いずれもせん妄治療に一般的に使用される薬剤であった。心不全の病態におけるせん妄のレビューでは、循環器医はせん妄に関する特別な訓練を受けていないことが多いことが指摘されている¹³⁾。本来せん妄の発症リスクのある患者には使用が推奨されないベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用や、本研究では除外したが睡眠目的でのせん妄治療薬使用なども散見された。本調査の観察期間において、緩和ケアチームなどの専門チームの介入は、対象患者の循環器領域において少なく、治療の結果に影響した可能性が考えられた。本研究における分析により、当院の循環器内科病棟における精神科医師、緩和薬物療法認定薬剤師、緩和ケア認定看護師を含むチーム医療による治療薬剤選択等、介入の必要性を認識することができた。また、抗精神病薬によるQT延長やそれに伴うtorsades de pointes (TDP)等の副作用については、一般的にハロペリドール等定型抗精神病薬に多いとされる。一方、入院患者のせん妄予防や治療に使用されたハロペリドールが、不整脈の発現に統計学的有意差を示さず、安全と報告されている¹⁸⁾。本研究においてハロペリドールは88.7%の患者に使用されているが、前述した報告から、今回の抗精神病薬使用に対する安全性は問題ないと判断した。

今回の調査において、ロジスティックス回帰分析では、救急搬送、もしくはICU入室、脱水、腎機能が、単回帰分析では前述の2因子に加えてPS、脱水を含む4因子が抗精神病薬の治療効果に影響した。これらの原因については、次のように考察する。まず、入院時に救急搬送、もしくはERからICU入室した患者について、ロジスティック回帰分析結果からは、このような患者は、患者自身の来院による外来受診からの一般病棟入院や循環器内科的処置目的での入院患者に比べて、せん妄薬物治療効果を得られなかった可能性がある。入院時に救急搬送で入院となった患者は、そのほとんどの場合ICU環境での治療となる。つまり、循環器疾患患者がICU環境での治療が必要となるほど重症の病態となった場合、せん妄に対する薬物治療において、そうでない患者と比べ、治療の有効性が低下することを示している。これまでに、疾患重症度とせん妄出現との相関については、他の研究より報告がある¹⁹⁾。したがって、本研究の結果より、疾患重症度が高く、医療的介入が多いICU環境の中におけるせん妄への薬物治療効果は他の状況と比べて治療に難渋する可能性が示唆された。今回、PSが高いほど、せん妄薬物治療効果が不良になるという結果も得た。PSは現在の状態も含まれるが、元々のActivities of Daily Living (ADL)などの状態も含めた患者状態を反映している。単回帰分析の他に、今回の患者背景データにおいてもせん妄薬物治療無効群で有意にPSが高値であった。このことから、入院してからの経過に関わらず、日常生活動作の乏しさがせん妄薬物治療効果に影響している可能性がある。

脱水については、これが生じているとせん妄薬物治療効果は悪くなるという結果を得た。脱水の判断は、方法に記載したBUNの他に、ヘマトクリット (Ht) 値や利尿薬の使用などの報告がある。本研究におけるHt値は、せん妄薬物治療有効群で大きい傾向があるが、有効群および無効群いずれも基準値より低い値であった。利尿薬の使用は、ループ利尿薬、バソプレシンV₂受容体拮抗薬ともに無効群で多い傾向があった。利尿薬使用による一時的な脱水がせん妄の薬物治療に

影響を与えた可能性が考えられた。

腎機能評価の指標となる CLCr の低下について、ロジスティック回帰分析結果からは、このような患者は正常の CLCr を示す患者に比べて、抗精神病薬の効果が得られなかった可能性がある。また、患者背景では、せん妄治療薬の有効群と無効群において、ALB 値と CLCr に差を認めた。これらがせん妄治療薬の有効性に影響した機序を次のように考察する。今回の調査においても主体的に使用されていた抗精神病薬であるハロペリドールの代謝は、主に肝臓によるグルクロン酸抱合、次いで還元、CYP2D6、CYP3A4 による酸化にて行われる。さらに、ハロペリドールの尿中排泄率は 1%程度とされる。そのため腎機能変化が薬物治療効果に影響することは考えにくい。ハロペリドールは、ALB や α_1 酸性糖タンパク質と結合し、タンパク結合率は 90%と高いことが知られている²⁰⁾。ハロペリドールの肝抽出率は 0.3-0.7²¹⁾、0.37²²⁾ との報告がある。以上を踏まえると、ハロペリドールの代謝は代謝活性、肝血流量に依存していることが考えられる。今回の結果では、ALB 値は、せん妄治療無効群で有意に低く、ALB 非結合のハロペリドールの代謝促進が生じた可能性がある。もう 1 つの影響として、弱塩基性ハロペリドールの場合では α_1 酸性糖タンパク質への強力な結合が多くなると考えられる。心不全や腎不全などの慢性炎症状態下では α_1 酸性糖タンパク質は血漿中に多く出現するとの報告がある²³⁾。そのため、体内においてハロペリドールの非結合型濃度は減少し、効果が減少する可能性がある。一方で、CLCr と同様に腎機能評価の指標となる estimated glomerular filtration rate (eGFR) が低下している患者は脳血流が低いことが報告されている²⁴⁾。脳血流の低下は、認知機能低下とも関連しておりせん妄リスクの高いことが説明できる。薬物動態学的には説明が難しいが、このような器質の特徴が薬力学的にせん妄の薬物治療に影響している可能性が考えられた。

以上の結果を踏まえると、せん妄薬物治療に効果を示さない患者は ADL が低く ICU に入室するような重症な患者であり、腎機能障害や心不全による血管内脱

水など体内循環が低下した患者と考えられる。このような患者には、せん妄に対する薬物治療が効果を示しにくいことを想定し、事前の予防策や医療従事者間、患者家族を含めた連携が重要となる。

本研究におけるリミテーションは、次の通りである。第一に、本研究は単施設における介入を伴わない後ろ向き検証である。第二に、抗精神病薬の選択は、主治医による判断である。薬剤の投与量や薬理学的特性が治療効果に影響した可能性がある。第三に、検査値データの取得は、せん妄治療開始時点での臨床検査値より行った。しかし、当日の検査データが無い場合、より近い前後の値を採用している。せん妄発症時の検査データをリアルタイムに反映していない可能性がある。第四に、本研究にて使用したせん妄評価ツールの ICDS-C は、本来集中治療室に入室している患者のせん妄評価として開発されたものであり、一般病棟入室患者における ICDS-C スコアの変動については慎重な評価を必要とする。

将来的には、上記四項目を検討した調査、さらに考察の中で述べた抗精神病薬について、循環器領域やハロペリドールの血中濃度が上昇していると考えられる症例の安全性についても調査を行う必要がある。

V. 結論

本研究の結果より、心不全の治療もしくは既往を持つ入院患者のせん妄薬物治療は、入院時に救急搬送、もしくは ER から ICU 入室した患者や腎機能評価の指標となる CLCr の低下した患者では、期待する効果が得られにくい可能性が考えられる。また、脱水を合併している患者や PS の低下した患者においても、せん妄薬物治療効果が期待通り得られない可能性が考えられた。これらを踏まえて医療者は、せん妄の危険因子によるリスク評価と準備因子の排除、直接因子の治療を行い、せん妄の発症予防に努める必要があると考えられる。

なお、本研究において、報告すべき利益相反はない。

文献

- 1) National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management. NICE Clinical Guidelines, No.103 Last updated 14 Mar 2019. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg103.pdf> 2021.8.7
- 2) 日本サイコオンコロジー学会. がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019年版. 東京: 金原出版, 2019: 1-124
- 3) Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009; 115: 2004-2012
- 4) Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 27-32
- 5) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit. Care Med.* 2018; 46: e825-e873
- 6) Kishi Y, Kato M, Okuyama T, et al. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012; 66: 411-417
- 7) Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, et al. Novel therapeutic strategies for delirium in patients with cancer: a preliminary study. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2016; 33: 456-462
- 8) Lin CJ, Sun FJ, Fang CK, et al. An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *J. Intern. Med.* Taiwan 2008; 19: 346-354
- 9) 日本循環器学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017年度改訂版. http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf 2021.8.10
- 10) Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006; 35: 185-193
- 11) Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 786-94
- 12) Hutt E, Frederickson E, Ecord M, et al. Associations among processes and outcomes of care for medicare nursing home residents with acute heart failure. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2003; 4: 195-199
- 13) Correale M, Altamura M, Carnevale R, et al. Delirium in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25: 713-723
- 14) Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2019; 171: 485-495
- 15) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41
- 16) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香ら. バンコマイシン投与設計における各種腎機能 推算式の体格補正の必要性についての検討. *TDM 研究* 2011; 28: 92-101
- 17) Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 859-864
- 18) Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: a systematic review of current evidence. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 27: 14-23
- 19) Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g6652
- 20) 平田純生, 古久保拓. 透析患者への投薬ガイドブック. 改訂3版. 東京: じほう, 2017: 261-263
- 21) Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37: 435-456
- 22) Cheng YF, Paalzow LK, Bondesson U, et al. Pharmacokinetics of haroperidol in psychotic patients. *Psychopharmacology* 1987; 91: 410-414
- 23) Franken LG, de Winter BCM, van Esch HJ, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 12: 669-680
- 24) Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, et al. Kidney function and cerebral blood flow: the rotterdam study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 715-721

A search for factors impacting the effectiveness of delirium medication in heart failure patients

**Tomonori OHYA, Yu YAMADA, Mayumi TSUKAKOSHI, Yasuyuki MOMOSE,
Nobuyuki SHIBA and Junya SATO**

Abstract

Introduction: The onset of delirium has been shown to be associated with adverse outcomes such as increased falls, prolonged hospital stay, increased hospital mortality, and increased rehospitalization rates. However, there are limited reports on heart failure patients with a high incidence of delirium, and on factors impacting the efficacy of drug therapy.

Methods: From April 2019 to March 2021, patients admitted to the cardiology department of our hospital with heart failure, or a history of heart failure, were included in this study. Participants were all treated with medication for delirium, and variables such as background and laboratory results were examined in the medical records. A logistic regression analysis was used to search for related factors.

Results: The results of the logistic regression analysis revealed the following: shift to the emergency ward or ICU admission (OR=0.226 CI: 0.052-0.987, $p=0.048$), dehydration (OR=0.337 CI: 0.086-1.310, $p=0.116$), and impaired renal function (OR=0.410 CI: OR=0.410 CI: 0.179-0.938, $p=0.035$).

Conclusion: The results of this study indicate that delirium medication in patients hospitalized for the treatment of heart failure or with a history of heart failure was less effective than expected compared to that in patients who were transported to the ER at the time of admission or who entered the ICU from the ER and in patients with low CLCr, which is a measure of renal function.

Keywords : delirium, heart failure, antipsychotic drugs