

エビデンスの読み方練習帳

あなたのマイナー疑問解決します！

茨城キリスト教大学

看護学部 櫻本秀明

せん妄患者に
ハロペリドール（セレネース）は
意味ないって本当ですか？

* この教育セミナーの注意事項

個人的な見解です。

実際の臨床での適応前に

必ず、元論文をお読みいただき

周囲の医療者との十分な議論をすることをお勧めします

せん妄患者に
ハロペリドール（セレネース）は
意味ないって本当ですか？



せん妄

A注意を集中し、維持し、転導する能力の低下を伴う意識の障害（環境認識における清明度の低下）

B認識の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに先行し、確定され、または進行中の認知症ではうまく説明できない知覚障害の出現

Cその障害は短期間のうちに出現し（数時間から数日間）、1日のうちで変動する傾向がある

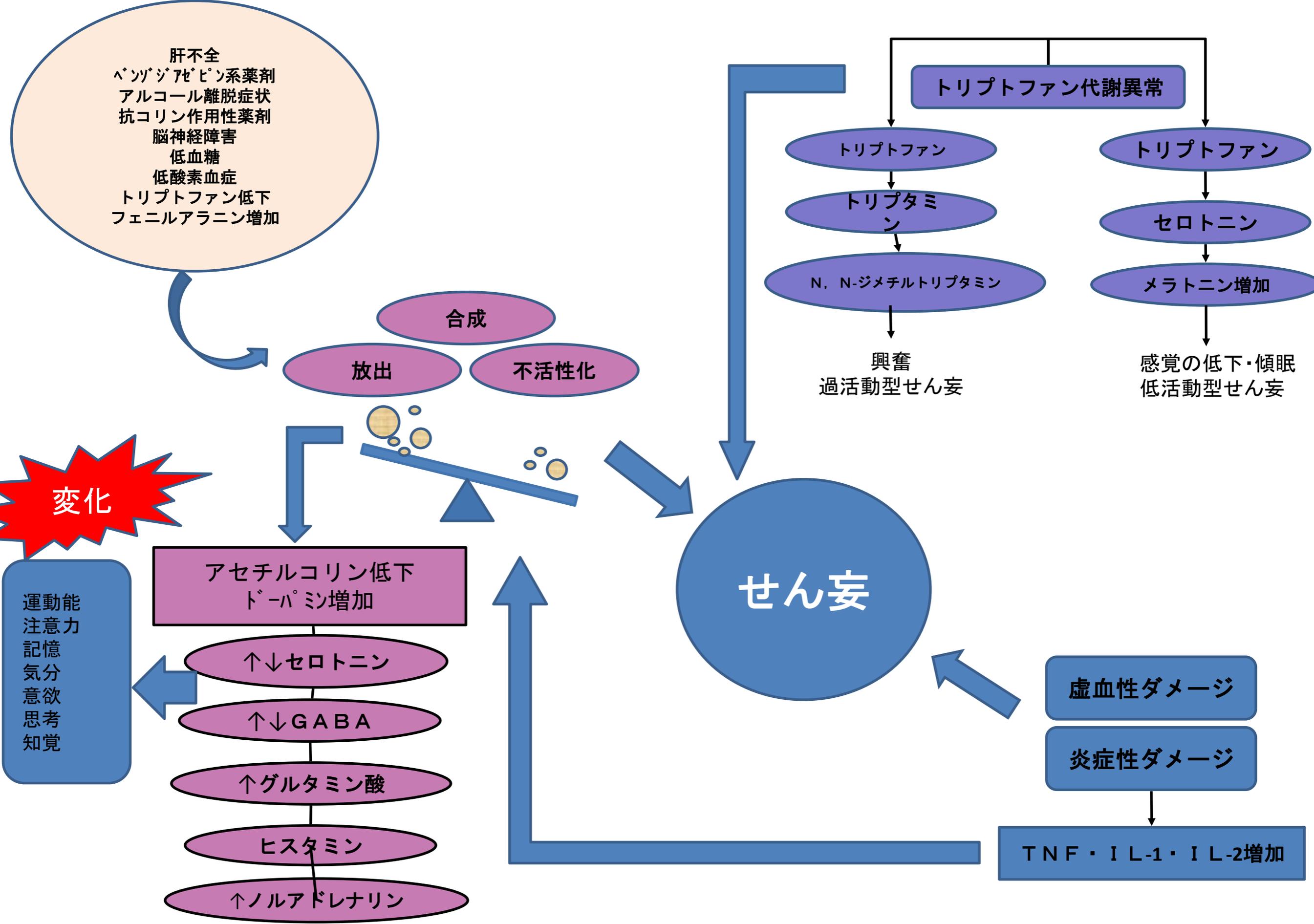
D病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が以下のうち1つにより引き起こされたと判断される証拠がある

I 一般身体疾患による生理学的結果

II 薬物あるいは物質中毒による

III 薬物及び物質からの離脱症状による

IV 上記のうち1つ以上の原因による



向精神薬

抗精神病薬

抗幻覚妄想作用、鎮静作用、賦活作用

抗うつ薬

抑うつ性気分変調を改善

気分安定薬

双極性障害の治療と予防

抗不安薬

不安、緊張の緩和

睡眠薬

睡眠の誘発と持続

抗てんかん薬

けいれん発作を抑制

どちらも
BZD系が主流

抗精神病薬

第一世代

定型

ドパミンのみ
中脳辺縁系に作用

- ・ セレネース
- ・ レボトミン
- ・ コントミンなど

第二世代

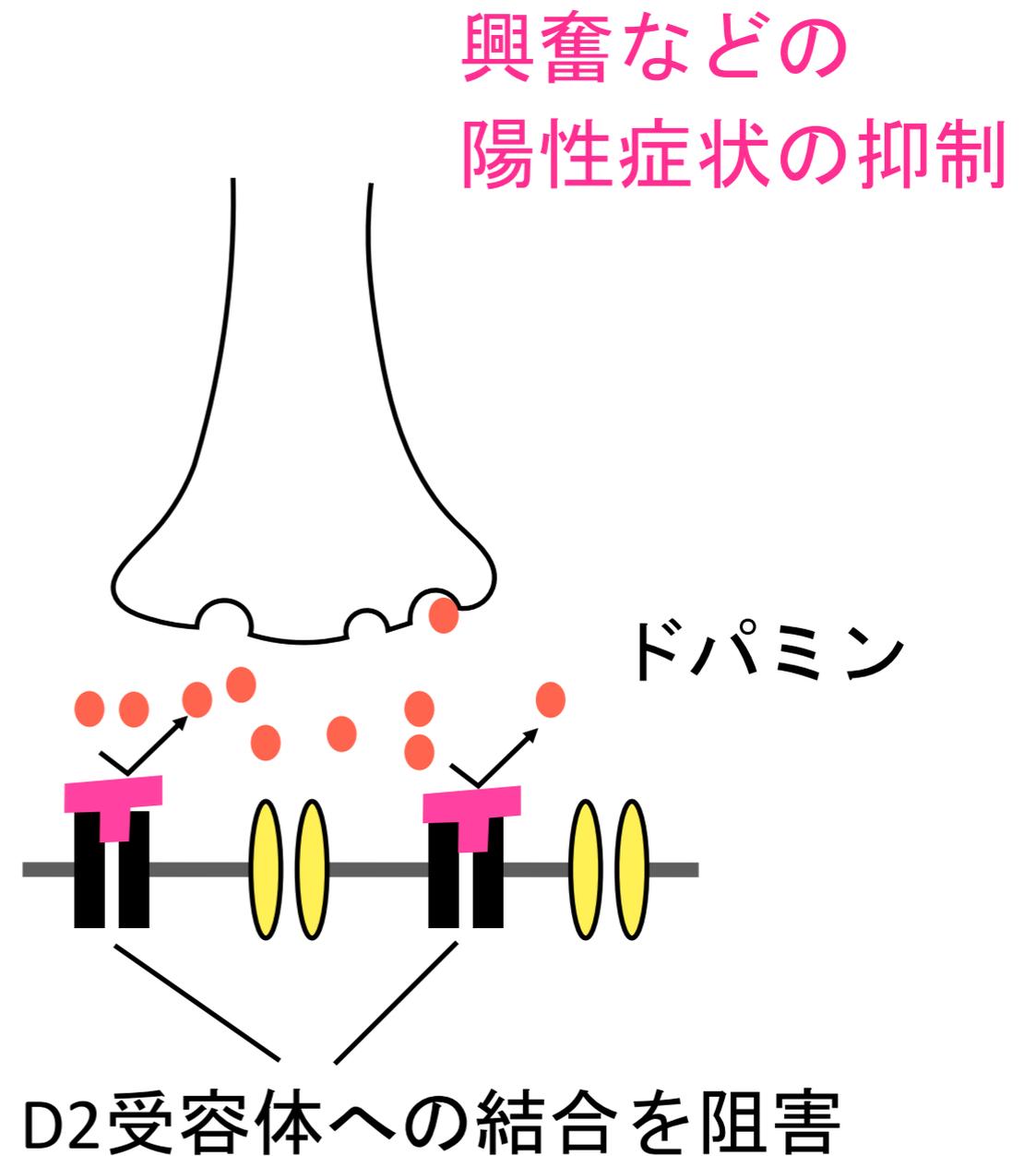
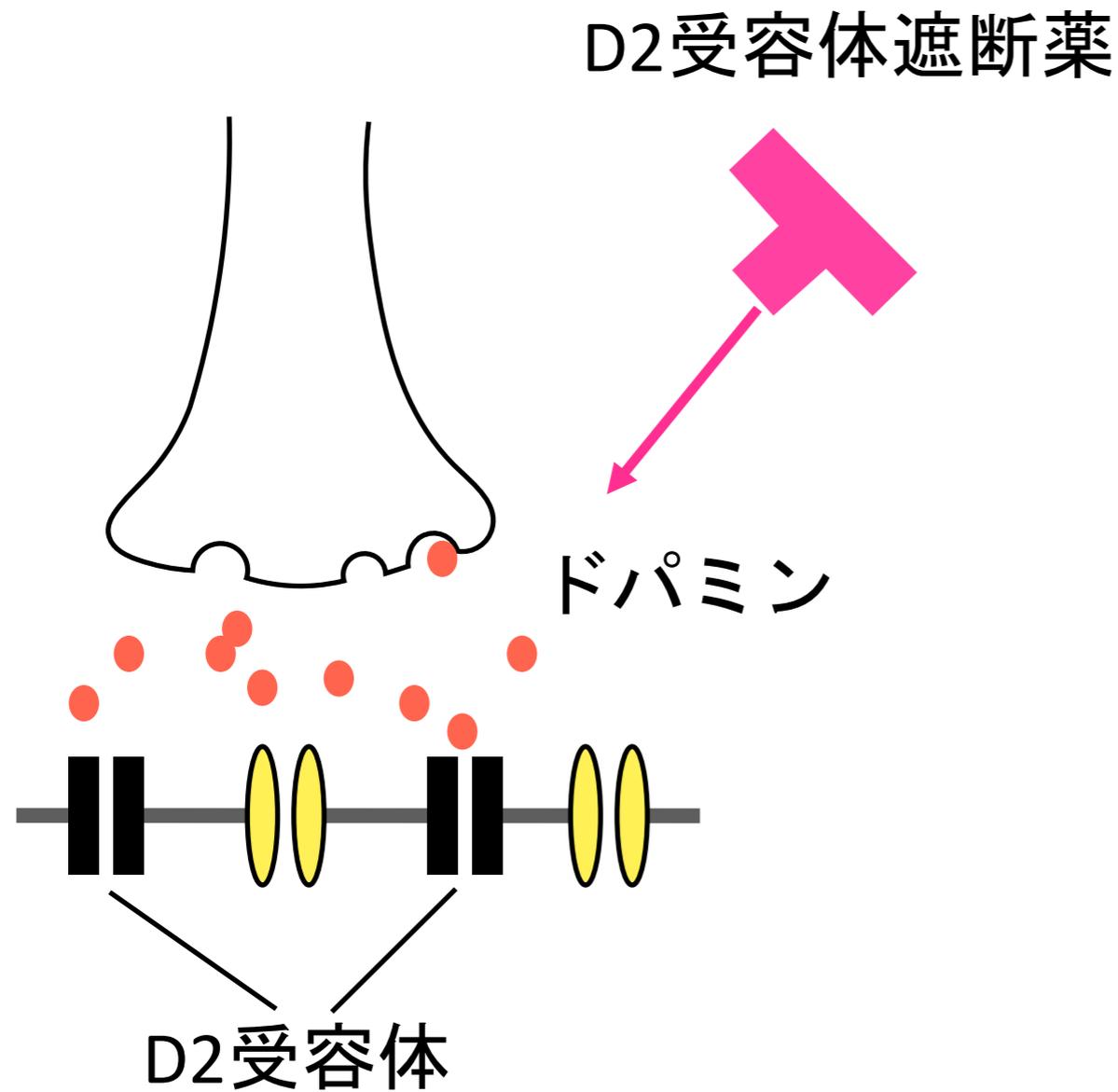
非定型

ドパミンだけでなく
セロトニンやその他
の神経伝達物質への
作用

- ・ リスパダール
- ・ ルーラン
- ・ セロクエル
- ・ ジプレキサなど

副作用少ない

抗精神病薬がせん妄に使用される理由



セレネース（ハロペリドール）

- **ドーパミンD₂受容体**に高い親和性を示し、インバーシアゴニスト作用と、遅い受容体解離速度を示す、代表的なブチロフェノン系の定型抗精神病薬である。
- D₂受容体（ED₅₀=0.13 mg/kg）と、α₁受容体（ED₅₀=0.42 mg/kg）へ優先的に結合する
- 高用量（ED₅₀=2.6 mg/kg）で5-HT₂受容体に作用する。
- 副作用：パーキンソニズム、遅発性ジストニア（dyskinesia）、横紋筋融解症、アカシジア（akathisia）、乳汁分泌など

リスパダール（リスペリドン）

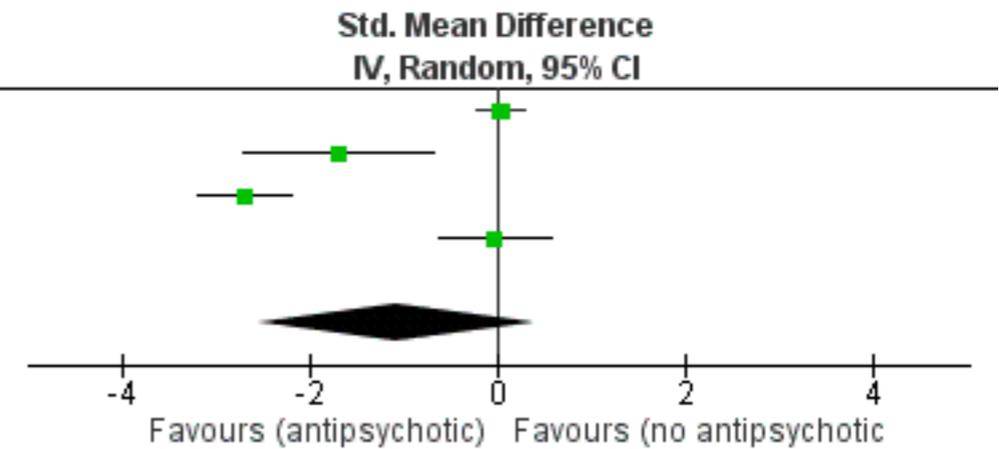
- 非定型抗精神病薬（第2世代抗精神病薬）
- セロトニン・ドーパミン拮抗薬（SDA：Serotonin-Dopamine Antagonist、または5-HT₂/D₂拮抗薬）
- 乳汁分泌・月経異常などの内分泌系の副作用の割合がハロペリドールと比し多い傾向

一般病棟入院患者 せん妄症状の改善効果

* 2018年までの論文

Study or Subgroup	antipsychotic			control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Agar 2016	-3.04	5.59	163	-3.23	4.8	84	26.0%	0.04 [-0.23, 0.30]
Breitbart 1996	-8.78	4.42	24	-1.33	3.49	6	23.4%	-1.70 [-2.70, -0.69]
Hu 2004	-17.1	2.59	146	-7.1	7.07	29	25.5%	-2.69 [-3.18, -2.20]
Tahir 2010	-14.54	12.8	21	-14.28	9.49	21	25.1%	-0.02 [-0.63, 0.58]
Total (95% CI)			354			140	100.0%	-1.08 [-2.55, 0.39]

Heterogeneity: Tau² = 2.14; Chi² = 100.15, df = 3 (P < 0.00001); I² = 97%
 Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)

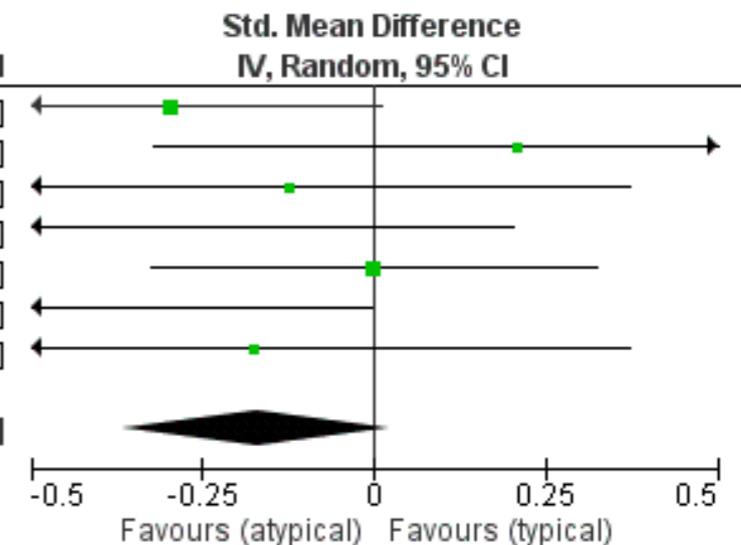


抗精神病薬

プラセボ

Study or Subgroup	Favours (atypical)			Favours (typical)			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Agar 2016	-3.86666667	6.77062569	82	-2.2	4.06467248	81	27.3%	-0.30 [-0.61, 0.01]
Grover 2011	-14.64977273	5.444719	44	-15.76	4.79630587	20	11.6%	0.21 [-0.32, 0.74]
Grover 2016	-19.9	3.94076135	31	-19.38	4.44041665	32	13.1%	-0.12 [-0.62, 0.37]
Han 2004	-13.78	4.95495207	12	-10.14	6.31153309	12	5.2%	-0.62 [-1.44, 0.20]
Hu 2004	-17.1	1.79025138	74	-17.1	3.18747549	72	25.4%	0.00 [-0.32, 0.32]
Lin 2008	-6.96	3.4342976	16	-4.21	3.73210396	14	6.3%	-0.75 [-1.49, -0.00]
Maneeton 2013	-22.9	6.9	24	-21.7	6.7	28	11.0%	-0.17 [-0.72, 0.37]
Total (95% CI)			283			259	100.0%	-0.17 [-0.37, 0.02]

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 7.16, df = 6 (P = 0.31); I² = 16%
 Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)



非定型

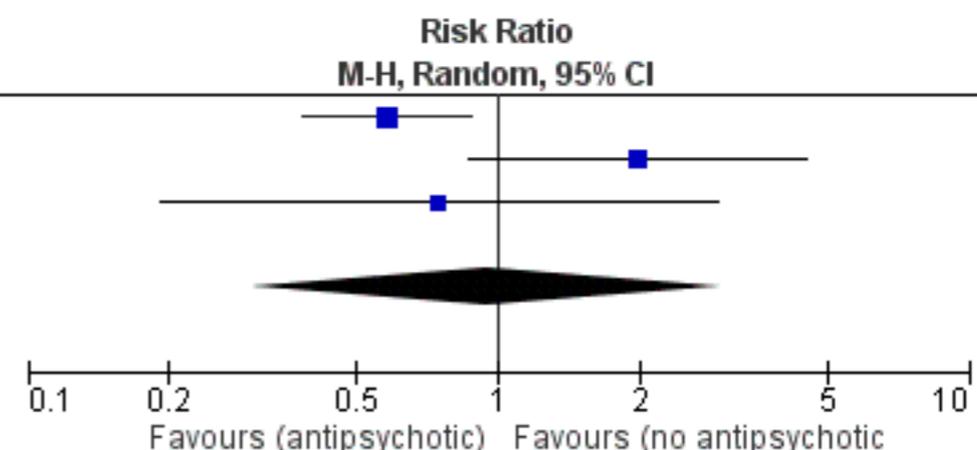
定型

プラセボと比較、または定型・非定型での比較
 せん妄症状の重症度は改善しない

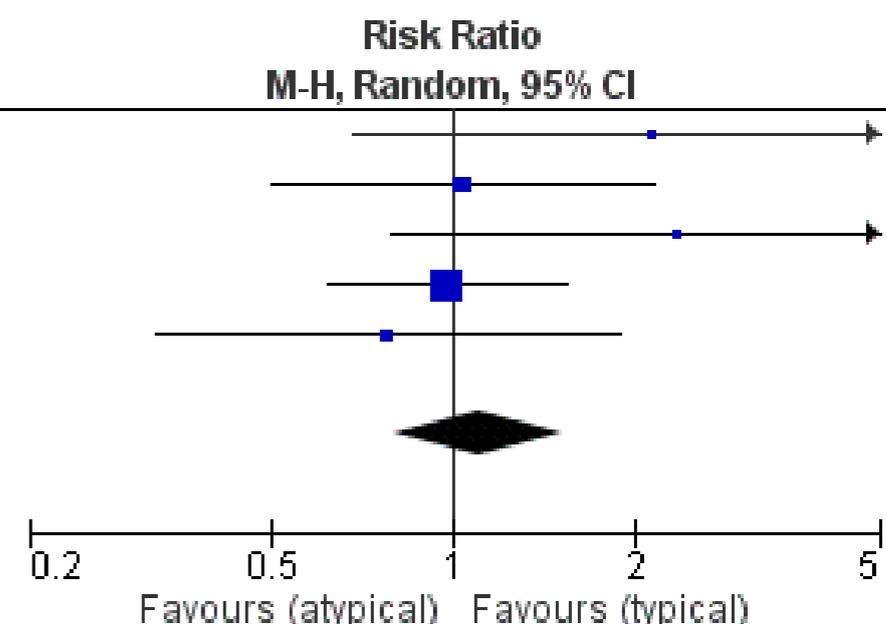
一般病棟入院患者 せん妄→正常になる？

* 2018年までの論文

Study or Subgroup	Antipsychotic		No antipsychotic		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Breitbart 1996	13	24	6	6	39.6%	0.58 [0.38, 0.88]
Hu 2004	50	146	5	29	34.3%	1.99 [0.87, 4.55]
Tahir 2010	3	21	4	21	26.2%	0.75 [0.19, 2.95]
Total (95% CI)		191		56	100.0%	0.95 [0.30, 2.98]
Total events	66		15			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.82$; $\chi^2 = 11.97$, $df = 2$ ($P = 0.003$); $I^2 = 83\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.09$ ($P = 0.93$)						



Study or Subgroup	Atypical		Typical		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Grover 2011	14	44	3	20	8.2%	2.12 [0.69, 6.56]
Grover 2016	10	31	10	32	19.7%	1.03 [0.50, 2.13]
Han 2004	7	12	3	12	8.8%	2.33 [0.78, 6.94]
Hu 2004	25	74	25	72	49.7%	0.97 [0.62, 1.53]
Maneeton 2013	6	24	9	28	13.5%	0.78 [0.32, 1.87]
Total (95% CI)		185		164	100.0%	1.10 [0.79, 1.52]
Total events	62		50			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 4.07$, $df = 4$ ($P = 0.40$); $I^2 = 2\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.57$ ($P = 0.57$)						



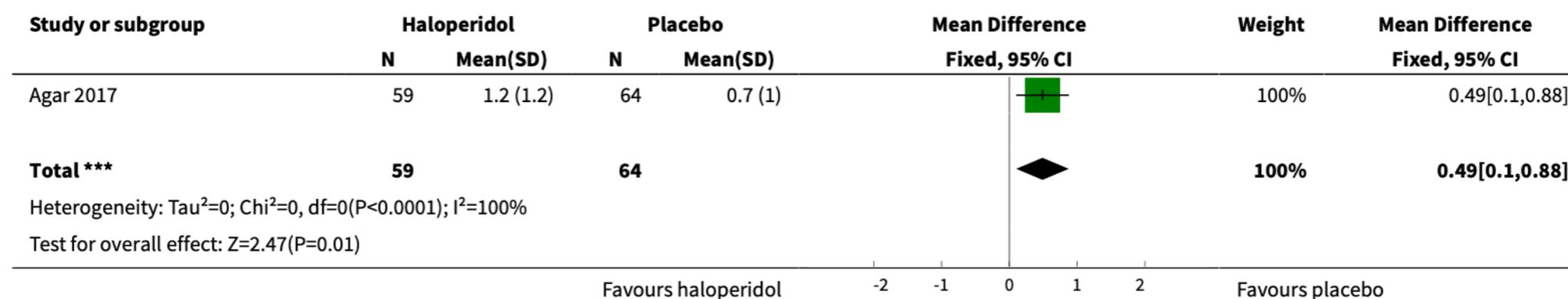
プラセボと比較、または定型・非定型での比較
せん妄が正常の意識状態になる割合に差はない

ターミナル患者

* 2020年までの論文

プラセボと比較し、投与後24時間以内のせん妄症状に差なし
24～48時間のせん妄症状、ハロペリドール群で悪化

Analysis 2.1. Comparison 2 Delirium symptoms between 24 and 48 hours of start of intervention, Outcome 1 Haloperidol versus placebo.



PMID: 31960954

集中治療患者 せん妄日数

DEX以外差がないか、悪化している

* 2019年までの論文

定型抗精神薬

非定型抗精神薬

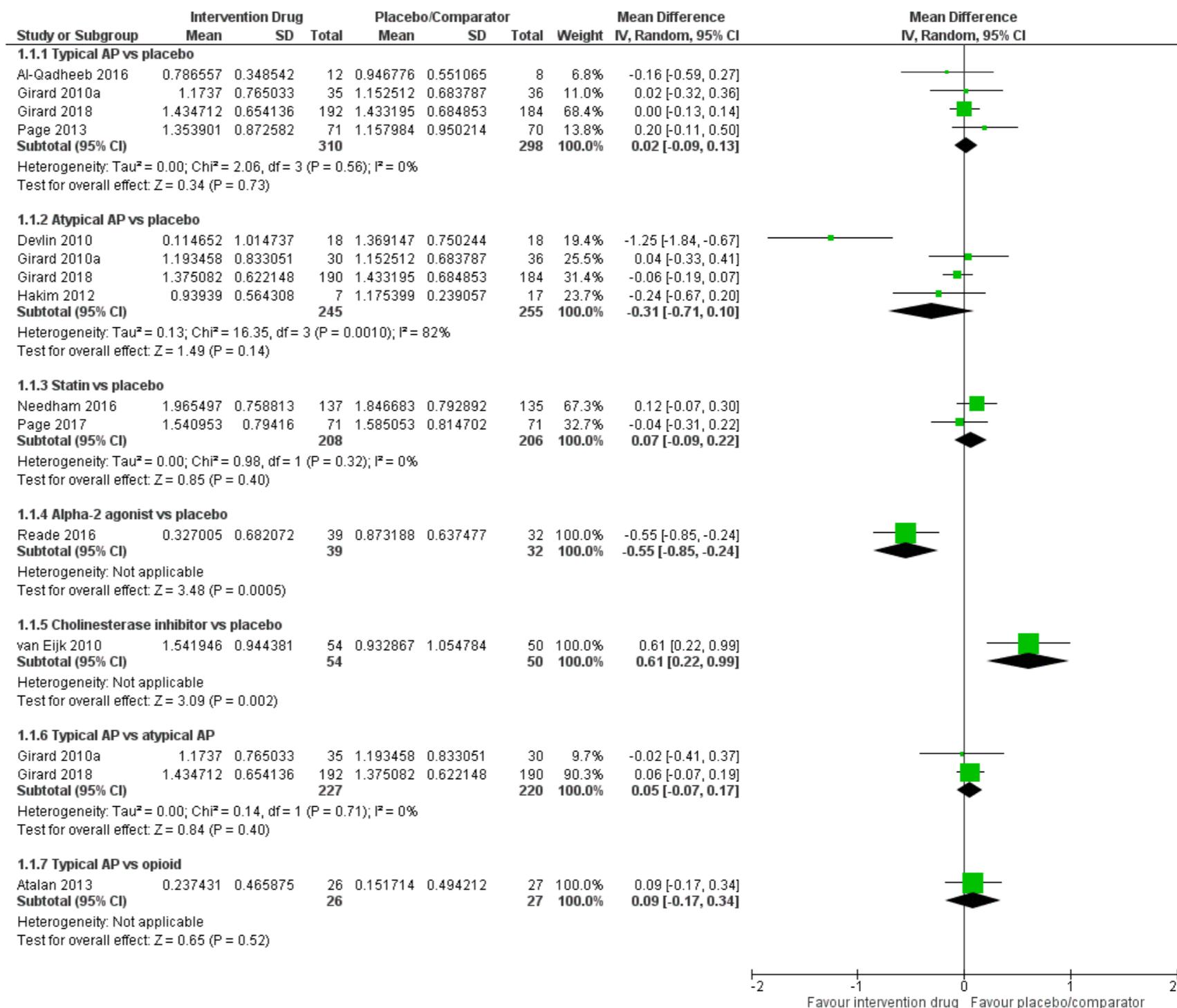
スタチン

DEXーせん妄日数減少

コリンエステラーゼ阻害薬
せん妄日数増加

定型 vs 非定型

定型 vs オピオイド



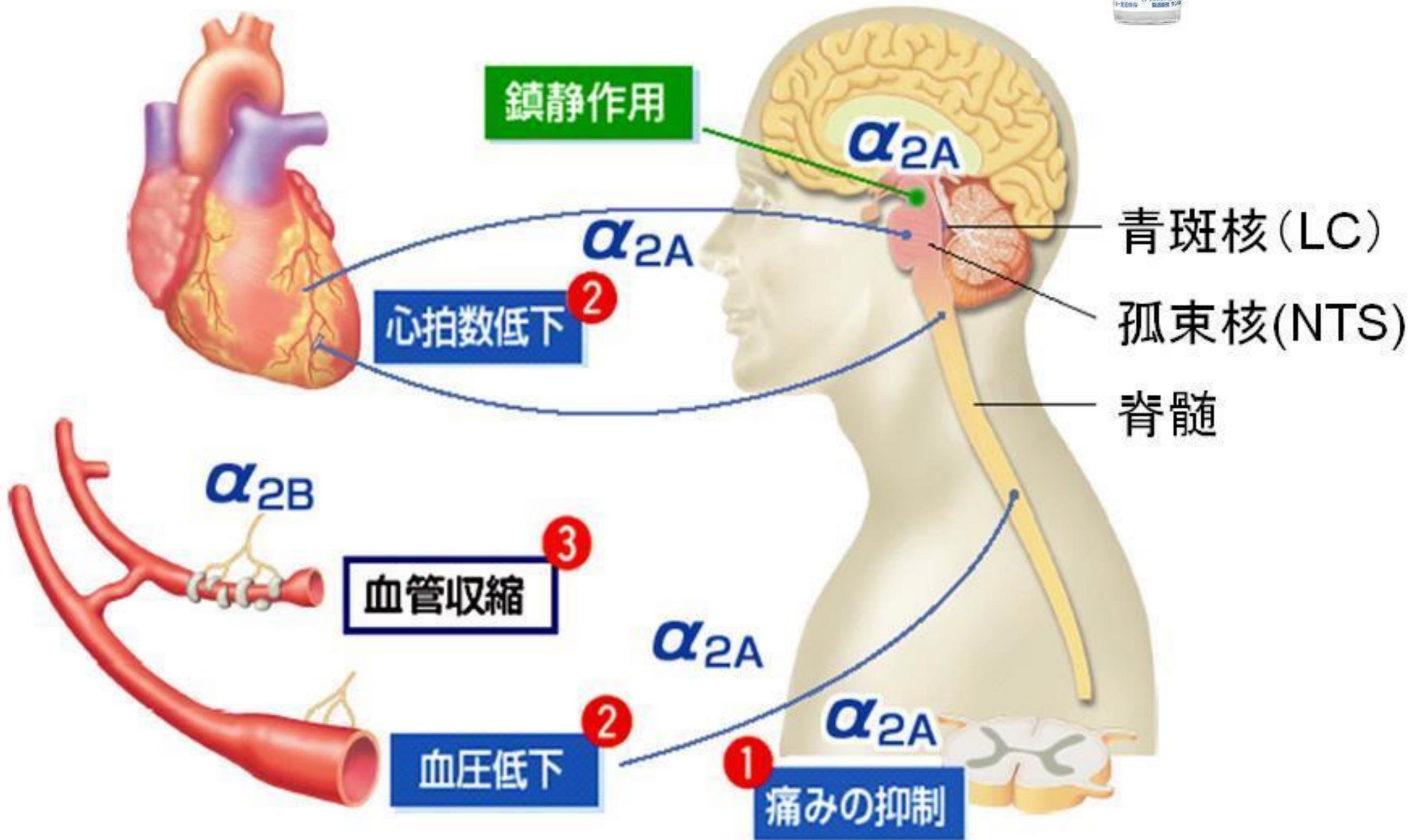
介入薬 プラセボ

集中治療系ガイドラインでは？

せん妄治療にハロペリドール、非定型抗精神病薬
またはHmg-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を
日常的に用いないことを提案する
（条件付き推奨，低い質のエビデンス）

人工呼吸管理中の成人患者で不穏のためにウィーニング/抜管が
できない場合、せん妄に対してデクスメトミジンを使用する
ことを提案する（条件付き推奨，低い質のエビデンス）。

デクスメデトミジン

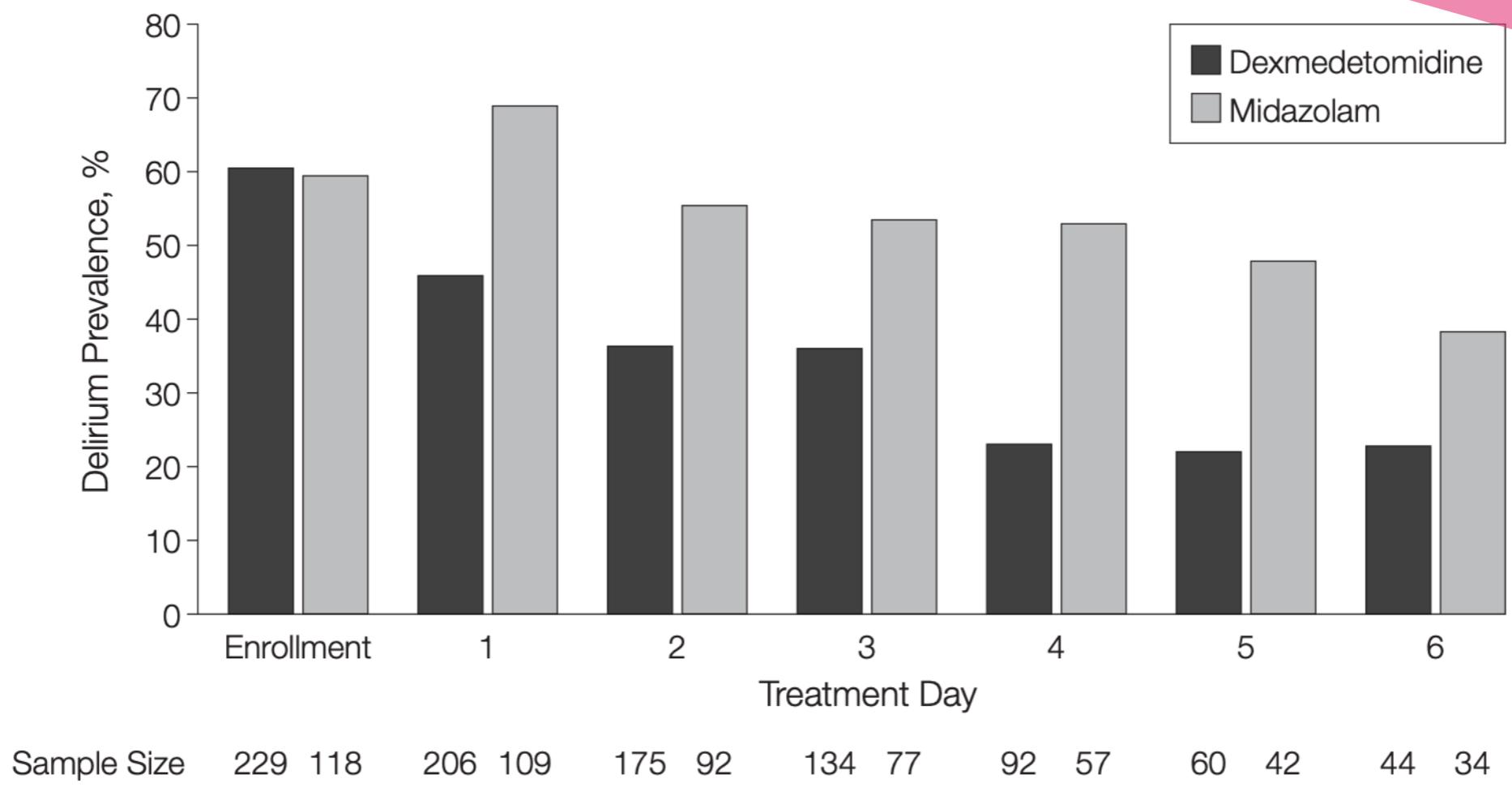


デクスメデトミジン



- 鎮痛作用があり、呼吸抑制作用がないため、抜管後やNPPV使用中にも使用される。
- 自然の睡眠に近いといわれ、容易に覚醒させることが可能であるとされる。
- ミダゾラムと比較するとせん妄を起こしにくい。
- 徐脈・血圧低下を引き起こすことがある
- 高価
- 0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で投与される。200 μg を40mLに希釈すると5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になり、この希釈で投与されることが多い。
- 上記の希釈、体重60kgだと、2.4-8.4mL/hrとなる。

Dexのせん妄予防効果？



Riker, RR, et al. JAMA 2009, 301(5), 489–499.

しかししたら、せん妄にいいいかも？

(時間)

50.

40.

30.

20.

10.

0.



不穏なせん妄が落ち着くまでの時間

ちなみに

アタラックスP

ヒドロキシジン Hydroxyzine

- 構造中にジフェニルメタンとピペラジンを含む
第一世代**抗ヒスタミン**薬
- 視床、視床下部、大脳辺縁系などに作用し、**中枢抑制作用**を有する
- せん妄治療・予防に使用し効果を比較した論文は**ない**

まとめ

- ハロペリドールを、せん妄予防するためにルーチンで使用することは、どの領域でも推奨されていない
- せん妄症状の改善（治療）のために、ハロペリドールを使用することの効果も、どの領域でもなさそう
- デクスメデトミジンを使用できる状況にあれば、せん妄症状の抑制に良いかもしれない