

ICUでの鎮静と譫妄 (Review Article) NEJM, Jan.30,2014

Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit

H26.4. 西伊豆病院 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

著者：

Michael C. Reade, M.B.,B.S, 外傷クリティカルケア研究所、
オーストラリア国防軍、Queensland University, Brisbane
Simon Finfer, M.D. シドニー大学、Royal North Shore Hospital

NEJM, Jan.30.2014に「ICUでの鎮静と譫妄」の総説 (Review Article) がありました。

著者はオーストラリア国防軍外傷クリティカルケア研究所と、シドニー大学のドクター達です。最近、色々な鎮静剤が出てきましたが、何がどう優れているのか小生よくわからなかったのをまとめてみました。また The Lancet、March 8-14, 2014 の総説 (review) も、「老人の譫妄」 (Delirium in elderly people) でした。これも小生にとっては驚くことばかりでしたのでこれは日を改めてまとめます。

鎮静剤は国により処方パターンが大きく異なります。これはエビデンスよりも使いなれたものや、その病院の伝統で使われていることが多いためだそうです。

この NEJM 総説の最大のポイントは次の3点です。

- ・鎮静、疼痛、譫妄レベルをモニターせよ！
- ・鎮静スケール、鎮痛スケール、譫妄スケールをせよ！
- ・疼痛には即座に対応して鎮静剤は最小限とし早期リハを勧めよ！

つまり痛みは我慢させず鎮痛剤をしっかりと使った上で、鎮静剤は最小限にせよということです。

ICU患者は疼痛の記憶がとりわけ強いのだそうです。

JAMA, May 23/30, 2012 に大腿骨近位部骨折の治療の総説がありましたが、この中でも鎮痛剤をしっかりと使ってリハビリを進めることが強調されていました。現在、病院での鎮痛剤使用は不十分だということです。

驚いたことにモルフィン換算 10 mg/日未満投与は 30 mg以上に比し 5.4 倍譫妄発生が多いということです。疼痛自体が譫妄の原因になるということです。これを読んで以来、小生、大腿骨近位部骨折の患者は、鎮痛剤や麻薬 (トラムセットやトラマール) を積極的に使って手術翌日から立位、歩行を行っており確かにリハがスムーズに進みます。

また、多発肋骨骨折患者は今までバストバンド固定と消炎鎮痛剤内服だけで治療していましたが、ひどく痛がる患者さんに持続硬膜外チューブを入れたところ、なんと直後から普通に起きてスタスタ歩くのには仰天しました。以前、小生自身、町民体育大会のムカデ競走で転倒、前の人の肘で肋骨が折れたことがありました。その時は朝起き上がるのに痛くて 5分、10分かかりました。つくづく、今まで何と申し訳ないことをしていたのだろうと反省させられました。

疼痛、過鎮静、譫妄は患者の罹病率、致死率を増加させます。

疼痛を放置するとエネルギー消費増加、免疫変容、PTSD を起こすのだそうです。

The Lancet (Delirium in elderly people) によると末梢の炎症は幾つかのルートで中枢神経を賦活化させます。末梢だけの問題ではないのです！

迷走神経、炎症性サイトカイン、内皮細胞破壊による脳血管バリア破綻、脳小膠細胞活性化などがおこるのだとか。

昔の ICU では呼吸器と呼吸との同期が出来なかったため深鎮静が行われましたが、現在は同期できますのでそれほど深い鎮静が要らなくなりました。なんと深鎮静は呼吸器使用時間、院内死亡率、180 日以内死亡率と独立に相関するのだそうです！

ICU のケアの最高のゴールは「穏やかで意識ははっきりとし、意思疎通でき協力的で疼痛がない状態」です。

そう言えば、以前、吉本ばななのお父様の吉本隆明氏（「共同幻想論」、国家とは共同幻想である、の著者、全共闘に影響を与えた）が土肥の海で溺れて当院に入院したのですが、超有名人であることを知った途端、挿管されているにも関わらずナースが色紙にサインをさせていました。しかし今から考えればこの位の鎮静が丁度良いということになります。ただご本人、意識朦朧としていたようで、この頃の話は余りよく覚えておられなかったのは不幸中の幸いです。

ICU で鎮静薬を日々、中断すると呼吸器使用時間と ICU 滞在時間が減少して生存率が上昇するのだそうです。ところが鎮静を最少化している時に鎮静剤中断すると逆に総量は増加するとかで何だかよくわからない結果です。

いずれにしても ICU で鎮静剤を最少化することは利点があります。

ICU でよく使う鎮静剤は benzodiazepine 系が midazolam(ドルミカム)、diazepam(セルシン)、短時間作用性麻酔薬では propofol(ディプリバン)、dexmedetomidine(プレセデックス)、また麻薬の Remifentanyl (アルチバ)、オピオイドも鎮静作用もあり単独使用されます。

ドルミカムって benzodiazepine だったのですね。知らなかった。

オピオイドと言えば、最近、小生、Antony Beevor の「Berlin , The Downfall 1945」(Penguin books) を読みました。第 2 次大戦中、スターリングラードでドイツ軍が敗退した後、ソ連軍の追撃、そしてベルリン陥落に至るまでの凄まじい迫力のドキュメンタリーで欧米 7 カ国でベストセラーとなった本です。

ドイツはスターリングラードの報復を恐れていましたから、ソビエト軍に占領されるより米軍に占領されたいと思ってました。米軍はそんなことはつゆ知らず、戦死者数の激増を恐れて進攻しているソ連軍にベルリン攻撃をまかせたのです。

ベルリンの Reichkanzlei (帝国議会)の中庭にあった Fueerersbunker (総統地下壕、ブunkerはゴルフのバンカーと同じ) にヒトラー達はいました。ここは Unter den Linden (菩提樹下) 通りのブランデンブルグ門の南、数百メートルの位置です。Unter den Linden は森鷗外の名作「舞姫」の中にも出て来ます。こんな感じです。

「余は模糊たる功名の念と検束に慣れたる勉強力とを持ちて忽ちこの欧羅巴 (ヨーロッパ) の新大都の中央に立てり。何等の光彩ぞ、我目を射むとするは。何等の色沢ぞ、我心を迷はさむとするは。菩提樹下と訳するときには幽静なる境なるべく思はるれど、この大道髪のごときウンテルデンリンデンに来て両辺なる石畳の人道を行く隊々 (くみぐみ) の士女を見よ。」まさにシビレルような名文です。

この総統地下壕にゲッペルス宣伝相の妻とその 5 歳から 12 歳までの 6 人の子供たちも避難して来ました。子供たちの名は Hitler の H をとって Helga、Hilde、Helmut、Holde、Hedda、Heide です。この子供たちの到着はそこにいた人達の涙を誘いました。殺されることが判ったからです。ゲッペルスの妻マグダは SS (Schutzstaffel, ナチ親衛隊) 付きドクターのヘルムート・クンツに子供たちの殺害について相談します。クンツは子供たちを病院に連れていき赤十字に託してはと提案しますが、マグダは「彼らはゲッペルスの子供なのよ！」と拒否します。

1945 年 4 月 30 日ヒトラーは愛人エバ・ブラウンと結婚式を挙げたあと自殺、総統地下壕の外でガソリンで焼却されます。この時期、既にガソリンも貴重でした。子供たちは地下壕のベッドにいました。地下壕には食料、菓子、酒は豊富にあり、子供たちはヒトラーの風呂も使うことができました。

マグダは子供たちに「これからワクチンの注射をしますよ」と言ってモルフィンを注射します。10 分後、子供たちの意識が無くなってから、青酸カリのアンプルを子供たちの口の中に入れ口を手で閉じて噛み砕かせます。最年長の Helga の遺体だけは顔に傷があり激しく抵抗したようです。青酸カリは一酸化炭素中毒と同様、皮膚がピンク色になりますので子供たちの死体はまるで生きているようだったとのこと。その後、ゲッペルス夫妻も青酸カリを呑むと同時にピストル自殺、ガソリン焼却されます。

5 月 1 日、帝国放送ベルリン (Reichssender Berlin、ライヒスゼンダーベルリン) は既に沈黙していました。帝国放送ハンブルグ(Reichssender Hamburg) は 9PM からワーグナーのタンホイザー序曲、ウェーバーのピアノコンチェルト、続いてワーグナーの神々の黄昏 (Goetterdaemmerung: ゲッターデンメルング) を流した後、9 時 43 分 「Achtung ! Achtung! (アハトゥング、注意) これから重大放送があります。」の告知を行います。各国は息を呑んで放送に耳を傾けます。

続いてワーグナーの「ラインの黄金」、ブルックナー交響曲 7 番の後、10 時 25 分音楽が止みドラムが連打されたあとヒトラーの死亡告知が始まりました。

以下はブルックナー交響曲 7 番 (フルトベングラー) と、帝国放送ハンブルグの実際の放送です。その時のベルリンの悲壮感、緊迫感がよくわかります。交響曲 7 番はブルックナーがワーグナーの死を悼んで創ったものです。

<http://www.youtube.com/watch?v=Uxt7VAmfVLk>

(ブルックナー 交響曲 7 番、フルトベングラー、1942 年)

<https://www.youtube.com/watch?v=w6GgXa23yLo>

(帝国放送ハンブルク 1945 年 5 月 1 日午後 10 時 25 分 ヒトラー死亡告知)

帝国放送ハンブルクは次のように言っています。

Aus dem Fuehrer hauptquartier wird gemeldet, dass unser Fuehrer Adolf Hitler, heute Nachmittag in seinem Befehlsstand in der Reichkanzlei bis zum letzten Atemzuge gegen Bolschewismus kaempfer fuer Deutschland gefallen ist.

(総統司令部発表、我々の総統アドルフ・ヒトラーは本日午後、帝国議会司令部に於いて最期の息まで社会主義と闘いつつドイツの為に亡くなりました)

Am 30. April hat der Fuehrer dem Groessenadmiral Doenitz, zu seiner Nachfolge ernannt. Der Groessenadmiral und Nachfolge des Fuehrers richts zum deutschen Volk.

「Deutsche Maenner und Frauen, Soldaten der deutschen Wehrmacht, unser Fuehrer Adolf Hitler ist gefallen.」

(4 月 30 日、総統はデーニッツ大元帥を彼の後継者として指名した。大元帥かつ総統後継者がドイツ諸国民にお知らせする。「ドイツ諸国民の皆さん、ドイツ国防軍兵士諸君、我々の総統アドルフヒトラーが亡くなりました。」)

鎮静剤は使用量を最小限とする為、短時間作用の propofol (ディプリバン) や remifentanyl (アルチバ)、dexmedetomidine (プレセデックス) などを推奨しています。

Propofol は benzodiazepine と比し死亡率は減少しませんが ICU 滞在期間が減少するそうです。

この総説ではとくに dexmedetomidine (プレセデックス) を誉めています。

しかし巻末の利益相反 (conflict of interest) によりますとこの著者の Dr. Michael C Reade はプレセデックスを販売している Hospira から助成金をもらっていますのでその分差し引いて考える必要があります。

Dexmedetomidine (プレセデックス) は $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist です。

プレセデックスは当院でも時々使っていますが、鎮痛と鎮静作用があり呼吸抑制が少なく意思疎通が可能なのだそうです。

その半減期は 2 時間で蓄積せず、鎮静作用は benzodiazepine と質的に異なるのだそうです。

Benzodiazepine の作用は GABA-A 受容体です。

しかしたまげたのはその値段です。今日の治療薬 (2014) によるとプレセデックスはなんと 1A (200 μ g 2ml) 5077 円なのです! 一方ドルミカム (midazolam) は 1A (10 mg 2ml) 138 円、ディプリバン (propofol) が 1A (200 mg, 20ml) 1275 円です。

RCTではプレセデックス (dexmedetomidine) はドルミカム (midazolam) に比し譫妄、呼吸器作用時間は短いけど入院期間は同じだったそうです。プレセデックス (5077 円) とディプリバン (1275 円) との比較では、目標鎮静レベル到達時間、呼吸器使用时间、ICU 滞在時間に差がなかったそうです。興奮、不安、譫妄は propofol (ディプリバン) より dexmedetomidine が少ないそうです。Dexmedetomidine は鎮静効果は propofol と変わらないけど譫妄になりにくいと言えます。

うーん、同じ酔うのに 1200 円のワイン (propofol: ディプリバン) にするか、5000 円のワイン (dexmedetomidine: プレセデックス) にするかです。5000 円の方が少し譫妄になりにくいという訳です。

小生、ワインの味の違いがどうもよくわかりません。

家内とイタリアに行った時も、ワインを色々飲み比べてみましたが、何を高級ワインとするのか結局よくわかりませんでした。ワインと日本酒との差はわかります。

アルチバ (remifentanyl) は麻薬製剤で μ -opioid receptor agonist です。

当院でも手術の麻酔に常用しています。半減期は 3 から 4 分、蓄積せず臓器機能に無関係です。

しかし Remifentanyl は大規模トライアルがなく多くの ICU では選択肢になっていないそうです。

ドルミカム (midazolam) の半減期は 3 から 11 時間、diazepam(セルシン) は 20 から 120 時間と長くこれらは譫妄リスクが高いそうです。老人では注意した方がいいかもしれません。

ドルミカムの商品名の命名がうまいよなと思います。Dormio はラテン語の「眠る」という動詞 (1 人称単数形) です。調べてみたら dormitory (寮、寄宿舎) も同じ語源でした。

昔、研修医 1 年目の時、静岡の病院で同級生の山本和利君 (現札幌医大教授) と 2 人で角刈りにしていたのでオーベンの先生に「自治医大は全寮制だから全員坊主なんですか？」と聞かれたことがありました。刑務所じゃあるまいし今時そんな大学はないだろうと思いますが・・・。Diazepam (セルシン) は水に溶けにくく静脈炎を起こすことがあります。

Propofol (ディプリバン) は血管拡張、陰性変力作用があり低血圧、徐脈を起こした中性脂肪血症、膵炎を起こすことがあります。長時間点滴で脂肪蓄積、半減期が長引きます。

Propofol と言えば思い出すのがマイケルジャクソンです。

先日衛星放送でマイケルジャクソンの私生活の記録をやっていたのですが、14 歳頃には既に超有名人となってしまうと外出すると大騒ぎで一人で出られなくなってしまったとのこと。私生活がなかったのです。世界中でちやほやされながらも決して幸福ではなかったんだなあとしみじみ思いました。

マイケルが東京ディズニーランドに来た時、閉園時間を早めて貸し切りにして It's a small world、Haunted mansion などを見たとのことですし、自宅にネバーランドという遊園地を作ったのもそういう事情だったのかと納得しました。浅草の「花やしき」を貸し切りにする位ならわかるけど、ディズニーランド貸し切りは桁外れだよなと思いました。

小生、初めてディズニーランドを見た時、随分違和感を感じました。ディズニー映画を見たことがあることを前提に作られています、小さい頃、怪獣映画は欠かさず見てたけどディズニー映画なんて見たことがなかったからです。近所の高校のカナダから来ている ALT に話したところ、「私もそうだった」というのです。小さい頃はほとんど日本のアニメで育ったようで「キャンディキャンディ」や「ハイジ」の主題歌を英語で歌ってくれました。

日本のアニメが世界に輸出され、全世界の子供たちが日本に対し強い sympathy、憧れを持っていることは、考えてみればすごいことだと思います。三つ子の魂百までで、ODA 供与などよりよっぽど効果があります。日本のアニメはどえりゃあことを成し遂げました。

マイケルは深刻な不眠に悩まされ 2009 年 5 月から 6 週に渡り連日 propofol (ディプリバン) を使用していたとのこと。Propofol による眠りがベストだと言っていたそうです。亡くなった 6 月 25 日には diazepam (セルシン) を飲んだ上、propofol 25mg に lorazepam (benzodiazepine, ワイパックスの静注薬) を静注し心停止したとのこと。

Propofol は当院でも麻酔導入に使っていますが、気道確保の準備もせずに自宅でこんなものを使うこと自体信じがたいことです。ミズーリ州では 2013 年秋まで propofol を処刑に使っていたそうです。

また小生知らなかったのですが Propofol infusion syndrome というのがあり 4-5 mg/kg/h 以上投与で乳酸アシドーシス、不整脈、心停止を起こすそうです。だから 1 時間に 1A (200 mg、20ml) 以上は使わない方がよさそうです。

Propofol は benzodiazepine と比し死亡率は減少しませんが ICU 滞在期間が減少するそうです。

ここでここまでの鎮静剤の小まとめをしますと、

- ・鎮静剤は短時間作用性 (propofol: ディプリバン、dexmedetomidine: プレセデックス remifentanyl: アルチバ) 使え!
- ・アルチバは RCT がなく多くの ICU の選択肢になっていない。
- ・長時間作用性はセルシンが最大、ドルミカムも結構長く譫妄起こり易い。
- ・鎮静作用は dexmedetomidine (プレセデックス) と propofol (ディプリバン) は同等。
- ・譫妄は dexmedetomidine が少ない。
- ・dexmedetomidine (プレセデックス) はめちゃ高い! (5000 円のワイン)
- ・propofol (ディプリバン) は 1200 円のワイン というところでしょうか。

鎮静と譫妄はスケールで記録せよとのこと。鎮静スケールと譫妄スケールは別のものです。鎮静スケール (sedation scale) には SAS と RASS が有ります。

Riker Sedation-Agitation Scale (SAS) と Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

です。疼痛評価は Behavioral Pain Scale、Critical Pain Observation Tool 使用があるそうです (この総説には載っていませんでした)。

譫妄スケールには CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU)と ICDSC があります。いずれも小生、ぜんぜん知らなかったのですが、ネットで調べると鎮静スケールも譫妄スケールも国内の ICU ではよく使われているようです。内容（以下に記載）を見ると確かに GCS や JCS とは全く違うものです。

鎮静スケールと譫妄スケールは何が違うんだろうと見てみると、鎮静スケールは、患者に質問をしておらず要するに静かか暴れているかだけを見ています。

譫妄スケールは、患者に質問したりして視覚あるいは聴覚的な乱れ、理解不能があるかを確認する点が違うようです。鎮静と譫妄スケールの片方だけでなく両方使えとのこと。

なぜかという譫妄スケールを鎮静スケールと併用しないと hyperactive と hypoactive な譫妄を評価できないからだそうです。

まず鎮静スケールです。

Riker Sedation-Agitation Scale(SAS) と Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)で、Head to head 試験 (ガチンコ対決) ではどちらが優れているとも言えなかったそうです。

ICU で人工呼吸器使用患者の目標は、SAS (1-7 点) で 3 か 4、RASS で 0 位。

SAS では、4 未満が鎮静状態、4 点が穏やかで協力的状態、5 以上は譫妄状態です。

ナースへの指示に「SAS3 か 4 でコントロールして下さい」とか「RASS で 0 にコントロールして下さい」等と書くわけです。

SAS は次のようなものです。

* Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)

- ・危険な譫妄 (dangerous agitation) 7 点：気管チューブやカテを引っ張る、ベッド柵を越える、殴る、ベッド上をのたうちまわる。
- ・6 点、興奮大 (very agitated)：抑制が必要、何度も言い聞かす、気管チューブを咬む
- ・5 点、興奮 (agitated)：不安、体動、言えば落ち着く
- ・4 点、穏やかで協力的 (calm and cooperative)：穏やか、すぐ起きる、指示に従う
- ・3 点、鎮静 (sedated)：声かけや軽く揺ると起きる。簡単な指示に従うがすぐ散漫。
- ・4 点、深鎮静 (very sedated)：体刺激で起きるが意思疎通できず指示に従わない、自発的動きあり。
- ・1 点：起きない (cannot be aroused)：有害 (noxious) 刺激で起きない、意思疎通不能、指示に従わない

西伊豆病院の属する医療法人健育会では、抑制を原則禁止しており、昨年からは抑制をした場合、24 時間以内に理事長にメールすることになりました。

そしたら平成 24 年度は当院の抑制件数は 140 件だったのですが平成 25 年度は何と 22 件に激減しました。何だ、やればできるじゃん、と拍子抜けでした。

The Lancet の Delirium in Elderly people (March 8,2014)を読んで大変驚いたのは、
譫妄のリスク因子です。

身体抑制をすると譫妄の相対危険度 (RR: 治療群と対照群の発症率の比) が 3.2 から 4.4 倍、膀胱留置カテを入れると譫妄の RR は 2.4 倍だということです。

抑制、膀胱留置カテ自体が譫妄を起こすというのが驚きでした。

当院では心不全以外、膀胱留置カテを行うことはほとんどなくなりました。

また polypharmacy (多数薬剤) で譫妄発生が 2.9 倍、眠剤で 4.5 倍になります。

出来る限り薬剤を減らした眠剤処方をなくします。

とくに注意すべき薬剤はドパミン薬と泌尿器で使うような抗コリン剤(デトルシトール、ベシケア、ステープラ、ポラキス、バップフォー) で譫妄との関係が強いということです。

鎮静スケールの RASS では 0 点が覚醒、穏やかな状態で、点が (+) になるほど譫妄が増し、(-) になるほど鎮静状態です。大暴れ(おおとら)の状態を combative と言うのですね。

学生の時、韓国を友人と 3 週間ほど旅行したのですが、3 週の間市場などで取っ組み合いの喧嘩を 3 回見ました。その内の 1 回は何と女性同士の取っ組み合いでした。

小生、国内で取っ組み合いの喧嘩って一度も見たことがありません。

* Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

- ・ 4 点、戦闘的 (combative) 、明らかに好戦暴力的、スタッフに危険が及ぶ
- ・ 3 点、興奮大 (very agitated) 、チューブ、カテを引っ張り攻撃的
- ・ 2 点、興奮 (agitated) 、頻回な意味のない動き、呼吸器でファイティング
- ・ 1 点、落ち着かない (restless) 、不安状態だが攻撃手でない
- ・ 0 点、覚醒、穏やか (alert and calm)
- ・ -1 点、傾眠 (drowsy) 、完全覚醒でないが声かけで 10 秒以上開眼、目を合わせる。
- ・ -2 点、軽い鎮静 (light sedation) 、声かけで開眼、目合わせ 10 秒未満
- ・ -3 点、中等度鎮静 (moderate sedation) 、声で開眼、動くが目を合わさない。
- ・ -4 点、深鎮静 (deep sedation) 、声に反応しない、体刺激で体動、開眼
- ・ -5 点、起きない (cannot be aroused) 、声かけ、体刺激で無反応

次に譫妄のスケールですが、CAM-ICU と ICDSC があります。

どちらも日本国内でも使われているようです。

The Lancet の Delirium in elderly people の総説では、CAM-ICU は全米の ICU、ER だけでなくケア施設での Minimum Data Set にさえ入っており標準的なスケールになっているようです。

CAM-ICU は患者への質問が要りますが、ICDSC は要りません。

CAM-ICU は 1 時点での二分法的 (dichotomous) 評価で質問が必要です。

ICDSC は時間の流れの中での徴候で患者への質問が不要です。

* 譫妄診断のスコアリングシステム CAM-ICU (患者への質問が要る)

CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU)

使用に当たっては患者は十分覚醒していること (RASS score で-3 以上)

下記のクライテリアの有無でスコアを付ける。

1. ベースラインの精神状態から急激に変化、あるいは過去 24 時間精神状態が変動した。
2. ASE(Attention Screening Exam)で 2 つ以上のエラー
これは視覚と聴覚のテストがある。視覚テストは 5 つの絵を見せた後、それを含む 10 の絵を見せて先に見たかどうか問う。「はい」が 5 つ、「いいえ」が 5 つ。全問正解なら 10 点。
聴覚のテストは評価者が 10 文字を言い、A が出たら評価者の手をギュッと握らせる。
例えば S,A,H,E,V,A,A,R,A,T など（日本国内ではこれが数字になっています）。
3. RASS が 0 点でなくかつ上記 2 つのクライテリア陽性なら譫妄と判断
4. RASS が 0 で上記 2 つのクライテリア陽性なら下記の思考混乱（disorganized thinking）評価（4 つの質問、2 つの指示）を行う。2 つ以上間違えたら譫妄あり、1 つ以下なら譫妄なしと判断。

4 つの質問とは、石は水に浮くか？、魚は海にいるか？、1 グラムは 2 グラムより重いか？、釘を打つのにハンマーを使うか？

2 つの指示とは、指で 2 を作り患者の顔前に出し同じことをするよう指示、続いて指示者は手を引っ込め、反対の手で同じことをするよう指示。

http://pulmonary.exblog.jp/iv/detail/index.asp?s=12124314&i=201002/10/18/e0156318_12554447.jpg（CAM-ICU の日本語訳）

* 譫妄診断のスコアリングシステム ICDSC（患者への質問不要）

ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

4 点以上は譫妄あり、1 から 3 点は潜在性譫妄（subsyndromal delirium）

- ・ 正常覚醒状態でない。
- ・ 注意力欠如（inattention）
- ・ 失見当識（disorientation）
- ・ 幻覚（hallucination）
- ・ 精神運動的興奮（psychomotor agitation）
- ・ 不適切な言動、態度（inappropriate speech or mood）
- ・ 睡眠サイクルの障害（disturbance in sleep or wake cycle）
- ・ 症状の変動（fluctuation in symptoms）

<http://igs-kankan.com/article/ICDSC-pocket.pdf>

（ICDSC 日本語訳）

次に譫妄予防です。

譫妄予防には患者にオリエンテーションを繰り返すこと、騒音を減らすこと（ICU なら耳栓をさせる）、視覚聴覚補助（メガネ、補聴器）、水分補充、早期リハビリ（early mobilization）です。ICU 患者で鎮静が切れた時、早期立位歩行で譫妄期間を半減できたそうです。

譫妄があると死亡率の **relative risk** はなんと 10%/日増加し長期的認知能も低下するそうです。譫妄は **hypoactive** な場合（不注意、無関心）と **hyperactive**（興奮）な場合があり、**Hypoactive** な譫妄の方が死亡率高いのですが、生き残ると **hyperactive** より予後はよいそうです。

では薬剤で譫妄を予防できるかです。

股関節手術患者でハロペリドール（セレネース）で譫妄を減らせたそうです。

また **haloperidol**（セレネース）、**risperidone**（リスパダール）低量、**ketamine**（ケタラール）低量単独も譫妄を減らすに有効だったそうです。

rivastigmine（リバスタッチ、イクセロン）は譫妄予防に無効です。

benzodiazepine より **dexmedetomidine**（プレセデックス）の方が譫妄予防に効果的です。

midazolam（ドルミカム）より **dexmedetomidine** が譫妄予防に効果的で呼吸器使用時間が減ったそうです。

興奮、不安、譫妄は **propofol**（ディプリバン）より **dexmedetomidine** が少ないそうです。

しかし興奮、不安、譫妄は **midazolam**（ドルミカム）と **dexmedetomidine** は同等だったというスタディもあります。

譫妄予防の薬剤をまとめると

- ・ **Haloperidol**（セレネース）、**risperidone**（リスパダール）、**ketamine**（ケタラール）で譫妄減らせるかも。

- ・ 鎮静剤は **midazolam**（ドルミカム）、**propofol**（ディプリバン）より **dexmedetomidine**（プレセデックス）が譫妄少ない。

というところでしょうか。

一方、完成した譫妄治療のトライアルは予備研究レベル（**pilot study**）しかなくよくわかっていません。小規模スタディでプラセボより **quetiapine**（セロクエル）使用で早く軽快したとのこと。ハロペリドールとプラセボで譫妄・昏睡なし生存期間に差はなかったという小スタディがあります。**Hyperactive** 譫妄で **haloperidol** より **dexmedetomidine** が挿管時間、ICU 滞在が短いという小スタディがあります。

最後にまとめますと鎮静、譫妄治療は ICU 患者アウトカムに大きな影響を及ぼします。

鎮静、疼痛、譫妄レベルを鎮静スケールと譫妄スケールを使ってモニターし、疼痛は即座に対応して鎮静剤は最小限とし早期リハを勧めよというのが結論です。

.....
NEJM 「ICU での鎮静と譫妄」最重要点は以下の 67 点です。

1. ICU 患者は疼痛の記憶がとりわけ強い。
2. 初期 ICU ケアは呼吸器の呼吸との同期ができず深鎮静が行われた。
3. 疼痛、過鎮静、譫妄は罹病率、致死率を増加させる。
4. 麻酔の 3 つの矢は鎮静剤、鎮痛剤、筋弛緩剤。
5. 三者併用で全薬剤の使用量を減らせる。

6. 疼痛放置するとエネルギー消費増加、免疫変容、PTSD 起こす。
7. 疼痛評価は Behavioral Pain Scale、Critical Pain Observation Tool 使用。
8. 鎮静剤、鎮痛剤使用は最少化が必要。
9. ケアのゴールは穏やかで意識はっきり意思疎通でき協力的で疼痛がない状態。
10. 日々の鎮静薬中断で呼吸器使用時間と ICU 滞在時間減少し生存率上昇する。

11. 鎮静を最少化している時、鎮静剤中断すると逆に総量は増加する。
12. ICU で鎮静剤を最少化することは利点がある。
13. 深鎮静は呼吸器使用期間、院内死亡率、180 日以内死亡率と独立に相関する。
14. ICU でよく使う鎮静剤は benzodiazepine 系が midazolam(ドルミカム)、diazepam(セルシン)
15. 短時間作用性麻酔薬は propofol(ディプリバン)、dexmedetomidine(プレセデックス)
16. Remifentanyl(アルチバ)、オピオイドも鎮静作用もあり単独使用される。
17. Benzodiazepine は GABA A 受容体で作用。
18. Dexmedetomidine (プレセデックス) は α_2 -adrenoceptor agonist
19. Remifentanyl (アルチバ)は μ -opioid receptor agonist.
20. 国により処方パターンは大きく異なる。

21. エビデンスより使いなれたもの、伝統で使われている。
22. 鎮静最小とする為短時間作用の propofol、remifentanyl、dexmedetomidine 推奨。
23. Propofol は benzodiazepine と比し死亡率減少しないが ICU 滞在期間減少する。
24. Dexmedetomidine (プレセデックス) は鎮痛鎮静作用あり呼吸抑制少なくより意思疎通可能。
25. Dexmedetomidine の鎮静作用は benzodiazepine と質的に異なる。

26. Dexmedetomidine は半減期 2h で蓄積しない。
27. Dexmedetomidine は midazolam に比し譫妄、呼吸器使用時間短いが入院期間同じ。
28. Dexmedetomidine は propofol と比し目標鎮静レベル到達時間、呼吸器使用時間、ICU 滞在時間に差なし。
29. Remifentanyl(アルチバ)の半減期は 3 から 4 分、蓄積せず臓器機能に無関係。
30. Remifentanyl の大規模トライアルはなく多くの ICU で選択肢になってない。

31. Midazolam(ドルミカム)の半減期 3 から 11 時間、 diazepam(セルシン)は 20 から 120 時間。
32. Midazolam (ドルミカム) と diazepam (セルシン) は譫妄リスク高い。
33. Diazepam(セルシン)は水に溶けにくく静脈炎起こすことあり。
34. Propofol(ディプリバン)は長時間点滴で脂肪蓄積、半減期長引く。
35. Propofol で血管拡張、陰性変力作用あり低血圧、徐脈起こし中性脂肪血症、膵炎も。

36. Propofol infusion syndrome は 4-5 mg/kg/h 以上投与で乳酸アシドーシス、不整脈、心停止
37. 譫妄 (delirium) は GABA やコリン作動神経伝達物質が関与するか。
38. GABA-A 受容体 agonist (benzodiazepine, propofol, barbiturate) 抗コリン剤で譫妄おこる。
39. ICU での譫妄継続期間と脳萎縮、白質障害と関連。
40. 譫妄のリスク因子は高齢、昏睡、合併症が、鎮静剤使用、神経疾患、疾患重症度。

41. 譫妄があると死亡率の relative risk は 10%/日増加し長期的認知能も低下。
42. 譫妄は hypoactive な場合 (不注意、無関心) と hyperactive (興奮) な場合がある。
43. Hypoactive な譫妄は死亡率高いが生き残ると hyperactive より予後はよい。
44. 鎮静度モニタリングで患者アウトカムは改善する。
45. 鎮静スケールは SAS と RASS が一般的、効果は同等。

46. 人工呼吸器使用時の目標は SAS(7 点)で 3 か 4 位 (穏やか、協力的) 。
47. 譫妄スケールは CAM-ICU と ICDSC が一般的
48. CAM-ICU は 1 時点での二分法的 (dichotomous) 評価、質問が必要。
49. ICDSC は時間の流れの中での徴候で患者への質問不要。
50. 譫妄スケールは鎮静スケールと併用せぬと hyperactive と hypoactive 譫妄を評価できない。
51. 譫妄予防にはオリエンテーションの繰り返し、騒音減、視覚聴覚補助、水分補充、早期リハ。
52. 股関節手術患者でハロペリドールで譫妄を減らせた。
53. ICU 患者で鎮静切れた時、早期立位歩行で譫妄期間半減できた。
54. haloperidol (セレネース) 、 risperidone(リスパダール)低量で譫妄頻度減る。
55. ketamine(ケタラール)低量単独も譫妄減らすに有効。

56. rivastigmine(リバスタッチ、イクセロン)は譫妄予防に無効。
57. benzodiazepine より dexmedetomidine (プレセデックス) の方が譫妄予防効果的。
58. midazolam (ドルミカム)より dexmedetomidine が譫妄予防効果的で呼吸器使用時間減る。
59. 興奮、不安、譫妄は propofol (ディプリバン) より dexmedetomidine が少ない。
60. 興奮、不安、譫妄は midazolam (ドルミカム) と dexmedetomidine は同等。

61. 完成した譫妄治療のトライアルは予備研究レベル (pilot study) である。
62. 小規模スタディでプラセボより quetiapine(セロクエル)使用で早く軽快。
63. 小規模スタディでハロペリドールとプラセボで譫妄・昏睡なし生存期間に差はなかった。
64. Hyperactive 譫妄で haloperidol より dexmedetomidine が挿管時間、ICU 滞在短い。
65. 鎮静、譫妄治療は ICU 患者アウトカムに大きな影響を及ぼす。

66. 鎮静、疼痛、譫妄レベルをモニターせよ。

67. 疼痛は即座に対応し鎮静剤は最小限とし早期リハを勧めよ。