

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬剤性せん妄

令和4年2月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会

堀 輝	産業医科大学医学部精神医学教室	講師
嶽北 佳輝	関西医科大学総合医療センター精神神経科	病院准教授
高江洲義和	琉球大学医学部精神病態医学講座	准教授
竹内 啓善	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室	専任講師
坪井 貴嗣	杏林大学医学部精神神経科学教室	講師
富田 哲	弘前大学医学部付属病院神経科精神科	講師
三浦 至	福島県立医科大学神経精神医学講座	准教授
北元 健	碧水会長谷川病院	
眞島 裕樹	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室	
八田耕太郎	順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学	教授

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長

矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子 東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野
教授・基幹分野長
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

薬剤性せん妄

英語名 : Medication-induced or withdrawal delirium

A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、薬物によって起こりえるもので、副作用とは気づかずに放置していると、病状に深刻な影響を及ぼすことがありますので、早めに対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考にして、患者さんご自身、またはご家族にこのような副作用があることを知っていただき、以下のような症状に気づかれたら、早急に医師または薬剤師に連絡してください。

薬剤性せん妄は、医薬品が原因によって生じるせん妄のことを言います。せん妄とは脳が機能不全を起こした状態で、軽い意識障害や注意障害を中心にさまざまな精神症状がみられます。また症状の特徴として、数時間～数日単位で急に発症すること、症状は日内変動することがあります。

薬剤性せん妄の原因となる医薬品には、一般的な睡眠薬・抗不安薬（GABA_A受容体作動薬＜ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬＞）、麻薬性鎮痛薬（オピオイド）、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬（抗アレルギー薬）、抗パーキンソン病薬などがあげられます。また長期間服用していたGABA_A受容体作動薬を、急に中止したときにもせん妄を発症することがあります。このよ

うな医薬品を服用中(または中止時)に、下に示したような症状が急にみられる場合には、早急に医師または薬剤師に相談する必要があります。一般的にせん妄は病識がなく、患者さんは自分が病気にかかっていると認識できません。そのため周囲の人がせん妄に気づくことが重要になります。

- ・ 会話にまとまりがなく、何となくボーっとしている。
- ・ 夕方から夜にかけて、興奮して眠らなくなる。
- ・ 時間や日づけ、自分のいる場所、家族の名前などを言い間違ふ。
- ・ 人が変わったように不機嫌でイライラする。
- ・ 実在しない人や物が見えるような動作をする(幻視)。

1. 医薬品によって誘発される、あるいは退薬時に起こるせん妄とは?

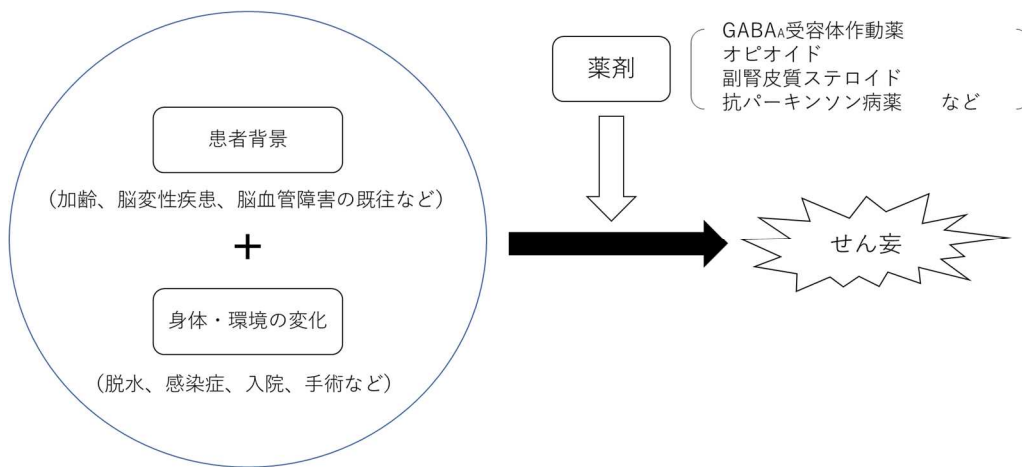
医薬品によって誘発される、あるいは退薬時に起こるせん妄は薬剤性せん妄とも呼ばれます。せん妄は脳が機能不全を起こした状態で、軽い意識障害や注意障害といった症状を中心に、睡眠・覚醒リズムの障害、認知機能障害、感情障害など多彩な精神症状がみられます。せん妄は医薬品だけでなく、脱水や感染症、入院や手術といった身体・環境の変化などさまざまな要因が重なり合うことで発症に至ります(図1)。また高齢者や脳変性疾患(認知症など)、脳血管疾患(脳梗塞など)の既往がある方は、せん妄を発症しやすいと言われます。せ

ん妄についてはまだ不明な点が多く、脳内の神経伝達物質の不均衡、神経の炎症、ストレス反応に伴う内分泌異常などが発生機序として考えられています。

薬剤性せん妄は原因となる薬を開始・増量することで発症します。ただし以前から日常的に服用していた薬でも、別の薬と相互作用を起こしたり、肝臓・腎臓の機能が悪化して薬の分解や排泄が障害されることで、薬の血中濃度が上昇してせん妄を発症することがあります。特に高齢者の方では加齢により肝臓・腎臓の機能が低下していること、脳が薬の影響を受けやすいこと、基礎疾患の増加により服薬数が多くなることから、薬剤性せん妄を発症しやすい傾向があります。これまでの研究から、一般的な睡眠薬・抗不安薬（GABA_A 受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬） 麻薬性鎮痛薬（オピオイド） 副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬（抗アレルギー薬） H ブロッカー薬（制酸薬） 抗パーキンソン病薬などはせん妄の原因となることが指摘されています。また長期間服用していたGABA_A 受容体作動薬などを、急に中止したときにもせん妄を発症することがあります（退薬時のせん妄）。

特定の医薬品が原因でせん妄を発症した場合には、その薬を中止・減量することが薬剤性せん妄の治療になります。ただし原因となる薬を中止・減量することで元々の基礎疾患が悪化するおそれがあることから、医師の判断のもとで慎重に薬剤を調整する必要があります。一方で退薬時のせん妄では、中止した薬剤を再開することが治療になります。

図1 薬剤性せん妄発症の流れ



2 . 早期発見と早期対応のポイント

前述したように、せん妄は軽い意識障害や注意障害といった症状を中心に、睡眠・覚醒リズムの障害、認知機能障害、感情障害など多彩な精神症状がみられます。このうち注意障害はせん妄の主症状の1つであり、注意力が散漫になって一つのことに集中できなくなる、会話がまとまらなくなる、単語を言い間違ふなどの行動としてみられます。睡眠・覚醒リズムの障害は夜に眠れなくなったり、逆に昼間に寝てし

まうことがあります。認知機能障害では、時間や日づけ、自分のいる場所を間違って認識する、家族の顔・名前を見誤る、話していたことを忘れてしまうなどがみられます。さらに実在しない人や物が見えるといった幻覚（幻視）がみられることもあります。感情障害はイライラしやすくなったり、怒りっぽくなったり、逆に上機嫌になることがあります。このような認知機能障害や感情障害は、「急にもの忘れをするようになった」、「以前は穏やかな性格だったのに、人が変わったように怒りっぽくなった」と周りの目に映ることがあります。一方で低活動型のせん妄では、活動性や行動速度の低下が主体となり、周囲の人には活気がないように映るため、「うつ病になったのではないか」と誤解されることがあります。

せん妄は、数時間～数日単位で急に発症する、1日のなかで症状が変動する、といった特徴があります。特に夕方から夜間にかけて症状は悪化することがあり、これを夜間せん妄と言います。このようなせん妄の症状が、薬が開始・変更・中止になった後にみられるときは、薬剤性せん妄の可能性を考えて医師・薬剤師に相談する必要があります。またせん妄は認知機能障害を伴うため、認知症（アルツハイマー型認知症など）と間違われることがあります。せん妄は認知症と比べて発症が急性で症状の日内変動を伴うこと、一般的に症状は可逆性であることなどが鑑別のポイントになります。しかし認知症にせん妄を合併した際は、両者の見極めが難しくなります。



・場所や時間が分からない



・幻視



・夜間の興奮

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B . 医療関係者の皆様へ

1 . 早期発見と早期対応のポイント

せん妄とは、身体疾患や医薬品、物質中毒・離脱などにより惹起され、他の神経認知障害では説明できない、急性に発症する注意・意識・認知の障害である^{1,2}。集中治療室（ICU）において、せん妄を早期に発見し治療を開始した症例と比べ、治療が遅れた症例では死亡率や院内感染のリスクが上がることや、せん妄を発症した患者では入院期間や医療費が増加することが分かっている³⁻⁵。それだけでなく、せん妄は長期的な死亡率の上昇や認知機能の低下とも関連がある^{4,6}。また、患者はせん妄を起こしている間のことを記憶していることが少なくなく、記憶の有無にかかわらず患者の苦痛は大きく、その家族にとっても同様である^{7,8,9}。従って、臨床現場ではせん妄の予防や早期発見、早期対応が極めて重要となる。

せん妄の早期発見と早期対応について、英国のガイドラインでは、数時間から数日間の行動の変化や変動を見逃さないこと、集中力低下、反応の遅さ、活動量の低下といった症状で発症する低活動型せん妄を見逃さないこと、要求に対する非協力、コミュニケーションの変化などもせん妄の症状の可能性があり、などが示されている¹⁰。また、せん妄のスクリーニングや早期診断には下記に述べるように CAM（Confusion Assessment Method）¹¹ や DRS-R-98（Delirium Rating Scale Revised 98）¹² などのせん妄のスクリーニング尺度・評価尺度が有用である。

医薬品によって誘発される、あるいは退薬時に起こるせん妄の早期発見と早期対応のためには、せん妄を起こしうる医薬品の把握が重要である。せん妄の原因は多因子であることが多いものの、直接因子かつ修正可能な因子である薬剤の影響は常に検討する必要がある。

2 . 副作用の概要

せん妄では、注意の障害（注意の維持・転換の障害など）、意識障害（見当識障害など）、認知障害（記憶欠損、視空間認知障害、幻覚、妄想など）の中核症状に加え、睡眠・覚醒リズム障害（日中の傾眠、夜間の不眠など）、精神運動性障害（多動、興奮など）、感情障害（易怒性、焦燥、多幸など）といった症状が、通常数時間から数日の短期間のうちに出現する。また、これらの症状は日内変動を伴うことが多い。臨床症状から過活動型、低活動型、混合型の3つのサブタイプに分類される（表1）^{13,14}。

表1 せん妄のサブタイプ

過活動型せん妄
24時間以内に下記2項目以上の症状（せん妄発症前より認める症状ではない）が認められた場合
・運動活動性の量的増加
・活動性の制御喪失
・不穏
・徘徊
低活動型せん妄
24時間以内に下記2項目以上の症状（せん妄発症前より認める症状ではない）が認められた場合
・活動量の低下
・行動速度の低下
・状況認識の低下
・会話量の低下
・会話速度の低下
・無気力
・覚醒の低下/引きこもり
混合型
24時間以内に、過活動型ならびに低活動型両方の症状が認められた場合

せん妄は症状から診断され、臨床的に有用な客観的検査法は確立していない。せん妄に特異的ではないが、意識障害の客観的評価法として脳波は有用であることがある¹⁴。せん妄において最もよく見られる脳波所見は全般性の徐波化であり、 α 波や β 波に至る徐波が覚醒時にも認められることが報告されている¹⁵。

入院中のせん妄の危険因子とその相対危険度について表 2 に示す^{14,16}。せん妄の原因は多因子であり、また薬剤の中でもリスクにばらつきがあるため、薬剤がせん妄を起こす頻度は一概には言えない。しかし、表 2 から分かるように複数薬剤の使用、向精神薬の使用、睡眠薬や鎮静薬の使用は比較的风险が高い。

表 2 入院中のせん妄の危険因子と相対危険度

	一般内科	外科	ICU
複数薬剤の使用	2.9		
向精神薬の使用	4.5		
睡眠薬や鎮静薬の使用			4.5
身体拘束の施行	3.2-4.4		
尿道カテーテルの使用	2.4		
BUN（尿素窒素）の上昇	5.1		1.1
BUN : Cr 比の上昇	2.0	2.9	
血清アルブミン値の異常		1.4	
血清Na, K, 血糖値の異常		3.4	
代謝性アシドーシス			1.4
感染			3.1
治療的合併症	1.9		
心臓大血管手術		8.3	
非血管系手術		3.5	
脳神経外科			4.5
外傷での入院			3.4
緊急入院			1.5
昏睡			1.8-21.3

せん妄については様々な病態仮説があるが、どの仮説においても、最終的に神経伝達物質が介在する神経系に異常が及ぶことで発症すると考えられている¹⁷。薬剤によるせん妄は、神経伝達物質が介在する神経系に直接作用することが

その主な機序と考えられる。特に原因となりやすいのは、アセチルコリン神経系の機能低下を起こす薬剤である。アセチルコリン神経系は脳において注意・意識・思考・睡眠・記憶など多くの精神神経機能を統制しており、せん妄患者ではこれらの機能が低下して様々な症状を来すと考えられている。アセチルコリン神経系の機能低下を起こす作用、すなわち抗コリン作用の高い薬剤について系統的レビューを基にまとめたのが表3である^{18,19}。

表3 抗コリン作用を持つ代表的な薬剤

強い抗コリン作用を持つ薬剤	
抗コリン薬	アトロピン、ベラドンナ総アルカロイド、オキシブチニン スコポラミン、トルテロジン、トリヘキシフェニジル フラボキサート、イプラトロピウム
第一世代抗ヒスタミン薬	シプロヘプタジン、ヒドロキシジン、メクリジン プロメタジン、クレマスチン、ジメンヒドリナート
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン ノルトリプチリン、トリミプラミン
定型抗精神病薬	クロルプロマジン、フルフェナジン、レボメプロマジン
非定型抗精神病薬	クロザピン
筋弛緩薬	チザニジン
弱い抗コリン作用を持つ薬剤	
第一世代抗ヒスタミン薬	アリメマジン
第二世代抗ヒスタミン薬	セチリジン、フェキソフェナジン、ロラタジン
ヒスタミンH2受容体拮抗薬	シメチジン、ラニチジン
三環系抗うつ薬	ドスレピン
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	フルボキサミン、パロキセチン
セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (SARI)	トラゾドン
ノルアドレナリン作動性・特異的 セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)	ミルタザピン
定型抗精神病薬	ハロペリドール、ピモジド、プロクロルペラジン
非定型抗精神病薬	オランザピン、クエチアピン、リスペリドン
ドパミン受容体拮抗薬	ドンペリドン
気分安定薬	リチウム
抗てんかん薬	カルバマゼピン
ベンゾジアゼピン系薬剤	クロルジアゼポキシド、クロナゼパム ジアゼパム、トリアゾラム
GABA受容体作動薬	バクロフェン
抗パーキンソン病薬	アマンタジン、プロモクリプチン、エンタカボン
オピオイド	フェンタニル、オキシコドン、コデイン メサドン、モルヒネ、トラマドール
抗不整脈薬	ジソピラミド
止瀉薬	ロペラミド

(参考文献 18 に記載のある 100 の薬剤から日本で上市されているものを引用
抜粋)

ここに掲載されている以外に、カルシウム拮抗薬であるニフェジピン、副腎皮質ステロイドであるプレドニゾロン、利尿薬であるフロセミド、気管支拡張薬であるテオフィリン、強心剤であるジゴキシンなども抗コリン作用を持つことが指摘されている²⁰。

また、この表において注意されたいのが、ヒドロキシジン（商品名アタラックス）についてである。ヒドロキシジンは様々なガイドラインで慣習的に抗コリン作用が強いとされているが、古い薬剤のため実際にはヒトでのムスカリン受容体に対する親和性のデータはなく、唯一存在するウシ大脳皮質におけるムスカリン受容体でのデータでは親和性は非常に低い²¹。臨床経験上もヒドロキシジンによるせん妄惹起は乏しく、むしろせん妄リスクを伴う患者においても内服できない状況（術後など）で非経口的な不眠時指示として貢献できる薬剤としてのメリットが大きいと考えられる¹⁴。

アセチルコリン神経系の低下とともに、ドパミン神経系の機能亢進もせん妄の重要な原因である。これを引き起こす代表的な薬剤として、抗パーキンソン病薬²²や精神刺激薬²³、ドパミン神経系に対して精神刺激薬に類似した薬理作用を有する抗菌薬（プロカインペニシリン、スルホンアミド系、フルオロキノロン系、マクロライド系）²⁴がある。

脳における抑制性の神経系であるγ-アミノ酪酸（GABA）神経系の機能亢進もせん妄を引き起こすため、GABA_A受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬やバルビツール酸系薬はせん妄の原因となる²⁵。また、これらの薬剤が特に長期かつ高用量投与されている状態で急に中止されると、GABA神経系の機能低下からドパミン神経系の機能亢進を起こすため、退薬時にもせん妄を起こしうる^{20,26,27}。

ここに挙げた以外に、遮断薬²⁸、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、抗がん薬、非ステロイド性抗炎症薬などもせん妄の原因となる。系統的レビューにおいて、オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、ジヒドロピリジン系薬剤（多くのカル

シウム拮抗薬)は特にせん妄のリスクが高いことが分かっており、以上に挙げた薬剤の中でもより注意が必要である²⁹。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

医薬品によって誘発される、あるいは退薬時に起こるせん妄の判別のためには、原因となる薬剤を服薬または退薬している患者において、急性に発症した注意・意識・認知の障害を認めた時にせん妄を疑い、診断することが重要である。精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)によるせん妄の診断基準を以下に示す(表4)¹。

表4 せん妄の診断基準(DSM-5)

A	注意の障害(すなわち、注意の方向づけ、集中、維持、転換する能力の低下)および意識の障害(環境に対する見当識の低下)
B	その障害は短期間のうちに出現し(通常数時間~数日)、もとななる注意および意識水準からの変化を示し、さらに1日の経過中で重症度が変動する傾向がある。
C	さらに認知の障害を伴う(例:記憶欠損、失見当識、言語、視空間認知、知覚)。
D	基準AおよびCに示す障害は、他の既存の、確定した、または進行中の神経認知障害ではうまく説明されないし、昏睡のような覚醒水準の著しい低下という状況下で起こるものではない
E	病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が他の医学的疾患、物質中毒または離脱(すなわち、乱用薬物や医療品によるもの)、または毒物への暴露、または複数の病院による直接的な生理学的結果により引き起こされたという証拠がある。

一方、臨床現場でせん妄のスクリーニングや重症度評価を画一的、効率的に行うにはせん妄のスクリーニング尺度・評価尺度が有用である。

代表的なスクリーニング尺度であるCAM(Confusion Assessment Method)は、急性発症で変化する経過、注意力散漫、支離滅裂な思考、意識レベルの変化の4つの項目で構成されている¹¹。このうち、と の症状は必須であり、さらに または を満たせばせん妄と考える。簡便で感度や特異度が比較的高くスクリーニングに適しているが、検査者やトレーニング方法の違いに大きく影響を受ける。また、CAMは見当識障害や記憶障害の評価が乏しく、注意障害の評価方法も曖昧である。したがって、MMSE(Mini Mental State Examination)

や改訂長谷川式簡易知能評価スケールの項目などを併用し、見当識障害、記憶障害、注意障害の評価を行うことが望ましい。例えば、見当識障害の評価には日時や場所の質問、記憶障害の評価には入院してからの日数などの質問、注意障害の評価には計算問題や数字の順唱・逆唱が有用である。また、視空間認知障害の評価としてキツネの形を両手で作り、片方の手を反転させて人差し指と小指をくっつける逆キツネポーズの模倣の可否も有用である。

ICU での治療中など、人工呼吸器の使用などで言語によるコミュニケーションが取れない場面には、意識レベルの変化を RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) で評価する CAM-ICU³⁰ が適している。ただし、非言語的評価であるため感度の低さが指摘されている³¹。同じく ICU で使用できる評価尺度には、ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)³² や DDT-pro (Delirium Diagnostic Tool Provisional)³³ がある。このうち、CAM-ICU³⁴ と ICDSC³⁵ に関しては日本語版が入手できる。

DRS-R-98 はせん妄の重症度を評価するために開発された評価尺度だが、診断に用いることも可能である(表5)³⁶。13の重症度項目と3つの診断項目にてスコアリングを行うもので、日本語版においても重症度評価・診断の両方で信頼性・妥当性が確認されている³⁷。日本語版の診断カットオフポイントは、重症度スコア 10点、合計スコア 14.5点とされている³⁷。

せん妄の中から、医薬品によって誘発される、あるいは退薬時に起こるせん妄を症状によって区別できるような特有の症状は存在しない。そもそもせん妄の原因は多因子であることがほとんどであり、薬剤だけが原因となることは少ない。せん妄の主要な原因が薬剤であるか否かの判別は、服薬中の薬剤、直近で新規に開始・増量・中止された薬剤、自己中断した薬剤、薬物乱用の有無といった内服歴の確認が重要である。薬物の相互作用が原因となっていることもある。せん妄の原因となる薬剤を服薬している場合には、その薬剤の減量や中止、退薬時にせん妄の原因となる薬剤を退薬している場合には、その薬剤の再

開が診断的治療となることがある。

表5 DRS-R-98 スコアシート

DRS-R-98スコアシート

名前： _____ 日付： _____ 時間： _____

評価者： _____

重症度得点合計： _____ DRS-R-98スコア合計： _____

重症度項目	得点	その他の情報
睡眠覚醒サイクル	0 1 2 3	<input type="checkbox"/> 昼寝 <input type="checkbox"/> 夜間の障害のみ <input type="checkbox"/> 昼夜逆転
知覚障害	0 1 2 3	錯覚、幻覚のタイプ <input type="checkbox"/> 聴覚 <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 臭覚 <input type="checkbox"/> 触覚 錯覚、幻覚の体裁 <input type="checkbox"/> 単純 <input type="checkbox"/> 複雑
妄想	0 1 2 3	妄想のタイプ <input type="checkbox"/> 被害型 <input type="checkbox"/> 誇大型 <input type="checkbox"/> 身体型 性質 <input type="checkbox"/> 系統だっていない <input type="checkbox"/> 体系づいている
情動の変容	0 1 2 3	タイプ： <input type="checkbox"/> 怒り <input type="checkbox"/> 不安 <input type="checkbox"/> 不機嫌 <input type="checkbox"/> 高揚 <input type="checkbox"/> いらだち
言語	0 1 2 3	挿管、無言などの場合ここにチェック <input type="checkbox"/>
思考過程	0 1 2 3	挿管、無言などの場合ここにチェック <input type="checkbox"/>
運動性焦燥	0 1 2 3	身体拘束されている場合ここにチェック <input type="checkbox"/> 身体拘束の方法
運動制止	0 1 2 3	身体拘束されている場合ここにチェック <input type="checkbox"/> 身体拘束の方法
見当識	0 1 2 3	日付： 場所： 人物：
注意	0 1 2 3	
短期記憶	0 1 2 3	項目を記載するまでの試行回数： <input type="checkbox"/> カテゴリーのヒントを与えた場合チェック
長期記憶	0 1 2 3	<input type="checkbox"/> カテゴリーのヒントを与えた場合チェック
視空間能力	0 1 2 3	<input type="checkbox"/> 手指が使えない場合ここにチェック

診断項目	得点	その他の情報
短期間での症状発症	0 1 2 3	<input type="checkbox"/> 症状がその他の精神症状に重畳している場合チェック
症状重症度の変動性	0 1 2	<input type="checkbox"/> 夜間のみ症状が出現している場合チェック
身体の障害	0 1 2	関係している障害：

©zepacz 1998

4 . 判別が必要な疾患と判別方法

せん妄の診断においては他に注意・意識・認知の障害を来す病態がないか、あってもそれでは説明ができないことが必要である。したがって、まずは随伴症状や身体所見、検査所見などから、せん妄以外の注意・意識・認知の障害を起こしうる病態を見逃さないことが重要である。精神疾患や神経疾患を有する患者ではせん妄を合併することが多く、注意・意識・認知の障害が原疾患によるのかせん妄によるのかの判別が困難なことがある。特に認知症とせん妄は合併が多く、完全に判別することは難しいことが多いが、慢性的で日内変動に乏しく、注意・意識が保たれながら記憶の障害が目立つ場合は認知症、急性・動揺性で、注意・意識の障害が目立つ場合はせん妄の要素が大きいと考えられる。また、低活動型せん妄はうつ状態、過活動型せん妄は躁状態と間違えられやすいが、急性の注意・意識・認知の障害を認める場合にはせん妄を疑うべきである。せん妄と他疾患の判別で迷う場合には、元々の患者の認知機能や精神症状について知る家族などから情報を得て比較し、評価することが役立つ。入院患者や術後患者であれば入院時や手術前の様子との比較も有用であり、前もって注意・意識・認知の評価をしておくと比較がしやすい。また、誘因が明らかでないせん妄の発症の背景には、何らかの身体疾患の発症や薬剤の関与、物質中毒・離脱などが隠れている可能性があるという視点も重要である。

アルコール多飲者の飲酒中断によるアルコール離脱せん妄、GABA_A 受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬など）やバルビツール酸系薬の退薬によるせん妄は、一般的なせん妄と治療法が異なってくるため判別が重要である。判別には飲酒歴、GABA_A 受容体作動薬の服薬歴の聴取が重要であり、通常高齢者よりもせん妄を起こしにくい非高齢者のせん妄においては、特にこれらに注意すべきである。アルコール離脱せん妄の診断においては、その特徴的な所見である自律神経症状などを評価できる臨床

アルコール離脱評価スケール改訂版 (The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale : CIWA-Ar)³⁸ が有用である。

5 .治療方法

薬剤性せん妄の対応について (表 6)^{39,40} に示す。せん妄の原因となっている可能性がある薬剤は速やかに中止・減量し、必要であれば他の安全性の高い薬剤に変更することが治療の原則である。ただしこれまで有害事象がなく継続的に服用していた薬剤でも、身体状態の悪化による代謝・排泄遅延やほかの薬剤との相互作用によって、原因薬剤の血中濃度が上昇し、せん妄の発症にいたる可能性がある。例としてH ブロッカーであるシメチジンは、肝薬物代謝酵素を阻害することにより、多くのベンゾジアゼピン系薬 (アルプラゾラム、ジアゼパム、プロチゾラム、ミダゾラムなど) の消失半減期の延長や血中濃度の上昇を生じさせることが知られている。またラフチジン以外のH ブロッカーは腎排泄型であり、腎機能障害のある場合には消失半減期の延長や血中濃度の上昇が起きることがある⁴¹。特に高齢者は肝腎機能の低下から薬剤が体内に蓄積しやすく、血液脳関門の障害により中枢神経が薬剤の影響を受けやすい。さらに基礎疾患の増加によって服薬数が増加することから、薬剤間の相互作用を生じやすく、薬剤性せん妄を起こしやすいと言える。

オピオイド、GABA_A 受容体作動薬 (ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬)、バルビツール酸系薬、抗コリン薬、副腎皮質ステロイドといった薬剤を長期・大量にわたって服用している患者では、急な薬剤の中止によって離脱症状や副腎クリーゼといった有害事象を引き起こすことがある。そのためこのような薬剤では急な中止を避け、緩徐に減量・中止する必要がある。

表 6 薬剤性せん妄の対応

- 1 原因薬剤を同定する。そのためには全ての服薬歴、および薬剤間の相互作用を確認する。特に最近になって新しく追加・増量された薬剤には注意を払う。
- 2 原因薬剤を中止、減量する。必要であればほかの安全性の高い薬剤に変更する。
- 3 原因薬剤が多岐にわたっている場合は、①可能な限り抗コリン作動薬を中止する。②疼痛の再評価を行い、必要に応じて麻薬性鎮痛薬の減量・中止や、非麻薬性鎮痛薬を追加する。③GABA_A受容体作動薬を中止する（1週間以上服用していた場合は漸減・中止）。
- 4 中毒の場合は、特定の解毒・拮抗薬の投与を行う。
- 5 せん妄を引き起こすほかの身体・環境要因を検索し、それを軽減させる。
- 6 非薬物的な介入を行う。自宅で使用していた見慣れたものやカレンダー、時計をそばに置き、見当識を想起させる。日中・夜間の照明を調整する。家族や友人との面会を促し、医療スタッフも積極的にコンタクトをとるようにする。
- 7 興奮・焦燥感が強い、自傷他害のおそれがある、患者本人に多大な苦痛を伴っている、安全な処置・治療を行えないといったケースでは、薬物治療を検討する。

(参考文献 39,40 より引用・改訂)

次に代表的な原因薬剤と特殊な病態によるせん妄、治療に用いられる薬剤について概説する。

・GABA_A 受容体作動薬(ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬)

これまでの研究で、ベンゾジアゼピン系薬はせん妄の発生リスクを高めると言われる^{42, 43}。また非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についても、後方視的研究でせん妄を起こすリスクがあると指摘されている⁴⁴。そのためせん妄の際にはその種類にかかわらず、GABA_A 受容体作動薬を速やかに中止・減量することが望ましい。

Inouye らのシステマティックレビューでは、せん妄の誘発因子として膀胱カテーテルの使用、低アルブミン血症、電解質・酸塩基平衡異常、感染症、手術などがあげられており¹⁶、このような事象が重なりうる ICU でせん妄が生じやすいことは想像に難くない。そのなかで GABA_A 受容体作動薬であるミダゾラムは、人工呼吸器を装着している患者などの鎮静目的にしばしば用いられる。

Riker らは、人工呼吸器を装着している ICU 患者を対象にしたランダム化比較試験を行い、ミダゾラム投与群と比較してデクスメトミジン投与群は、せん妄の有病率が有意に低く、薬剤投与期間中の非せん妄時間は有意に長いことを示した⁴⁵。このことからミダゾラムを投与中の術後せん妄患者では、デクスメトミジンへの変更がせん妄治療に有効な可能性がある。

一方で昨今は GABA_A 受容体作動薬の依存や乱用に関する問題が指摘されており、GABA_A 受容体作動薬を長期間・高用量に使用している患者が、急に使用を中断した際にせん妄を起こすことがある。この退薬時に起こるせん妄は薬剤の離脱症状の一つであり、せん妄を含めた離脱症状は薬剤中止後の翌日から出現し、短時間作用型で中止 2 日目、長時間作用型で中止 4~7 日目で症状のピークを迎え、高用量、短時間作用型の薬剤を服用していたケースほど重症化しやすい⁴⁶。せん妄や不安・焦燥感といった精神症状のほかに、発汗・頻脈などの交感神経刺激症状、振戦、痙攣などの身体症状を伴うことがある。退薬時のせん妄を発症した場合は、GABA_A 受容体作動薬の再開を検討する。

以上のことから、GABA_A 受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬）による薬剤性せん妄が疑われる場合には、GABA_A 受容体作動薬の中止・減量を図る。一方で退薬時のせん妄を発症した場合は、GABA_A 受容体作動薬の再開を検討する。

・オピオイド

オピオイドはがん患者や手術後の疼痛に対してしばしば用いられ、せん妄の発生リスクとなることが知られている。しかし不十分な疼痛コントロールもまたせん妄を起こすリスクになるばかりでなく、疼痛そのものが患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる要因となる。そのためがん患者に対する疼痛管理でオピオイドの減量が難しいケースでは、別の種類のオピオイドへの変更を検討する（オピオイドスイッチング<ローテーション>）。オピオイドスイッチング

を行うことにより、せん妄症状が改善したという研究が存在する。このうち Morita らの研究では、せん妄のがん患者に対して投与されていたモルヒネをフェンタニルへ置換したところ、Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) によるせん妄の重症度が改善したことを報告している⁴⁷。しかしオピオイドスイッチングにあたり、どの薬剤への変更が適切かについて評価は定まっていない。高齢者におけるせん妄リスクについて調べた Swart らのシステマティックレビューでは、メペリジンはほかのオピオイドと比べてせん妄を起こすリスクは高い可能性があるものの、現時点では質の高い研究は存在しないため、オピオイド間でのせん妄リスクの違いについては結論が出せないと述べている⁴⁸。ただしオピオイドのうちコデイン、メペリジン、モルヒネ、オキシコドン、トラマドールは腎排泄の活性代謝産物が存在し、腎機能障害がある患者では体内に蓄積するおそれがあるため、投与を避ける必要がある。腎機能障害がある場合には、フェンタニルやブプレノルフィンといった薬剤の経皮的使用が推奨される⁴⁹。

術後疼痛におけるオピオイドに対する補充治療の有用性を示す研究がいくつが存在する。このうち 135 の研究を対象にした Martinez らのメタ解析では、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、COX-2 阻害薬、アセトアミノフェン、デクスメトミジンといった鎮痛薬の併用は、術後のモルヒネの投与量を減少させたとしている⁵⁰。またいくつかのランダム化比較試験では、オピオイド以外の鎮痛剤の使用はせん妄の発生リスクを有意に低下させ^{51, 52}、せん妄の罹患期間を有意に短縮させたと報告されており⁵³、オピオイドとともにほかの鎮痛剤を併用することにより、術後せん妄が改善する可能性がある。

以上のことから、オピオイドによる薬剤性せん妄が疑われる症例では、オピオイドの減量・中止を検討し、減量・中止が難しいケースでは別の種類のオピオイドへの変更やオピオイド以外の鎮痛剤の使用を検討することが望ましい。

・抗ヒスタミン薬 (ヒスタミン H 受容体拮抗薬)

一般的に抗ヒスタミン薬は、中枢神経に移行しやすく受容体選択性が低い第1世代薬と、親水性で中枢神経に移行しにくく受容体選択性が高い第2世代薬に分けられ、第2世代薬のほうが中枢神経の副作用は出現しにくいと言われる。しかし第1世代薬の中でもせん妄の原因となりうる抗コリン活性については薬剤間で大きな違いがあり、Kuboらの行った動物実験では第1世代薬のうちプロメタジン、シプロヘプタジンといった薬剤はKi値が低い一方で、ヒドロキシジンはKi値が高く、大脳皮質におけるムスカリン受容体に対する結合親和性は低いことが示されている²¹。またプロメタジンやシプロヘプタジンは、過量服薬によるせん妄のリスクに関する研究は存在するものの^{54, 55}、通常量投与下でのせん妄リスクについて明確なエビデンスはなく、ジフェンヒドラミンについて調べた研究でも、薬剤とせん妄発症の関連は有意な傾向にはあったものの、有意差は認められなかった^{56, 57}。

これらのことから第1世代抗ヒスタミン薬のうち、プロメタジン、シプロヘプタジン、ジフェンヒドラミンについてはせん妄を起こす可能性があることは否定できず、可能な限り薬剤の中止または変薬をすることが妥当である。

・H ブロッカー（ヒスタミンH 受容体拮抗薬）

シメチジン、ラニチジンといったH ブロッカーには抗コリン作用があり、ときにせん妄を引き起こすことが知られている。H ブロッカーおよびプロトンポンプ阻害薬とせん妄の発症を比較した小規模な研究では、せん妄の発生率はプロトンポンプ阻害薬のほうが有意に低いことが示されている^{58, 59}。Fujiiらはさらに、H ブロッカーからプロトンポンプ阻害薬に変更した前日および3日後で、DRSを用いてせん妄の重症度を比較したところ、変更3日後において有意にDRSの評点が減少していたことを報告した⁵⁸。ただしH ブロッカー間のリスクを比較した研究はほとんどなく、Kimらのランダム化比較試験では、シメチジンとラニチジンでは術後せん妄の発生率に有意差はなかったとしている⁶⁰。

以上のことから、H ブロッカーによるせん妄を考える場合には薬剤の投与を中止にして、必要があればプロトンポンプ阻害薬など別のタイプの制酸薬への変更が望ましい。

・抗菌薬

これまでも抗菌薬により、せん妄をはじめとした中枢神経障害が生じると報告されているが、抗菌薬の種類とせん妄のリスクについての研究はほとんどなく、定まった評価はえられていない。

近年の ICU における重症患者を対象にしたコホート研究では、第 1~3 世代セフェム系薬の使用はせん妄の発生と有意な相関があり、セフェピム（第 4 世代セフェム系薬）、ペニシリン、カルバペネム、フルオロキノロン、マクロライドでは有意差がなかったとしている⁶¹。このことから、第 1~3 世代セフェム系薬によるせん妄が疑われる症例では、ほかの抗菌薬への変更が妥当である。

・抗コリン活性を持つ薬剤（抗コリン薬）

血中抗コリン活性とせん妄に関する研究は、対象患者や施設、せん妄評価ツールが様々であること、病態の性質上ほとんどが症例対照研究やコホート研究であることから、関連性ありとするものからなしとするものまで、エビデンスは混在している。また血中抗コリン活性と中枢神経の抗コリン活性の相関性や、内因性の抗コリン活性の影響など不明な点は多い。一方で、これまでも血中抗コリン活性とせん妄の関連性を示す多くの研究が存在していることから、抗コリン活性を持つ薬剤（抗コリン薬）はせん妄を起こす可能性があるものとして認識する必要がある。

代表的な抗コリン薬については、前出の表 3 にまとめられている。抗コリン薬によるせん妄を考える際は、一般医薬品を含めた患者の服薬内容を詳細に調べあげ、そのうえで抗コリン活性の強い薬剤をできるだけ避け、抗コリン活性

の総和を軽減するように努める。

次に抗コリン薬のうち、臨床でしばしば遭遇する3種類の薬剤(頻尿/過活動膀胱治療薬、 抗うつ薬、 パーキンソン病治療薬) について述べる。

頻尿/過活動膀胱治療薬の多くは抗コリン活性を示し、ムスカリン M 受容体を拮抗することで膀胱平滑筋の収縮を抑制させ、頻尿を改善させる。このうちオキシブチニンは血液脳関門への透過性が高いだけでなく、大脳皮質・海馬に局在するムスカリン M 受容体への選択性が高いことから、せん妄を含めた中枢神経障害が生じやすいと指摘されている⁶²。そのためオキシブチニンによるせん妄が疑われるケースでは、血液脳関門への透過性が低く、ムスカリン M 受容体への選択性が高いダリフェナシン、ソリフェナシンなどの薬剤や、抗コリン作用のない選択的アドレナリン 受容体作動薬(ミラベグロン) への変更を検討する。

抗うつ薬のなかで三環系抗うつ薬(特に第一世代薬) は抗コリン作用が強く、せん妄が疑われる際には中止・減量を検討する。一方で、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) 、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI) 、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA) は抗コリン作用が弱いことが知られている。ただしパロキセチンは、ほかの SSRI と比べて抗コリン作用は比較的強いと言われており^{63, 64}、せん妄の発生に注意する必要がある。

パーキンソン病治療薬のうち、トリヘキシフェニジルやビペリデンといった抗コリン性抗パーキンソン病薬は抗コリン活性を有し、せん妄のリスクとなりうる。しかし抗コリン性抗パーキンソン病薬に限らずパーキンソン病治療薬の急な中止は、運動症状の急激な悪化やまれに悪性症候群をきたすおそれがあるため、注意が必要である。

- ・中毒や他の病態によるせん妄

テオフィリン、カフェイン、リチウムなどによる中毒や、悪性症候群、セロトニン症候群によってせん妄を起こすことがある。しかしいずれもせん妄に対する特異的な治療法はなく、中毒や悪性症候群、セロトニン症候群の治療が優先される。悪性症候群、セロトニン症候群の治療では、原因薬剤の中止および身体管理による合併症予防を行う。

・薬物治療について

本邦でのせん妄に対する抗精神病薬の使用に関しては、長らく保険適用外での使用であった。しかし2011年に厚生労働省より、ハロペリドール、リスペリドン、クエチアピン、ペロスピロンに関して、「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」との通達がなされ、適応外ではあるものの、せん妄に対する一部の抗精神病薬の使用が審査上で認められるようになった。また日本総合病院精神医学会のせん妄の治療指針では、上記4剤にオランザピンを加えた5剤を、投与経路、糖尿病既往、錐体外路症状、薬剤の半減期などを考慮して使用することを推奨している¹⁴。

プラセボと比較した抗精神病薬のせん妄への効果に関する研究はいくつか存在する。このうちクエチアピンに関しては、プラセボと比してせん妄罹患期間が短縮し、症状（焦燥感）が改善したとするランダム化比較試験が存在する。Tahirらは入院中のせん妄患者を対象に、クエチアピン投与群（25mg/日より開始し適宜増量）とプラセボ投与群に分けて、DRS-98を用いて症状の改善率を比較したところ、DRS-98の重症度項目および非認知機能項目において、クエチアピン投与群のほうが症状の改善は有意に早かったと報告した⁶⁵。Devlinらは、ICU入院中のせん妄患者を対象に、クエチアピン投与群（12時間ごと50mgより開始し適宜増量）とプラセボ投与群で、ICDSCとSAS（Sedation Agitation Scale）を用いてせん妄および焦燥感について評価したところ、クエチアピン投与群で

はせん妄罹患期間および焦燥を呈する時間が有意に短縮したと報告した⁶⁶。

リスペリドンやオランザピンは小規模な前向きオープン試験や観察研究において、せん妄症状を有意に軽減させたとする報告はあるが、プラセボを対照としたランダム化比較試験はほとんど存在しない。そのうち65歳以上の心臓血管手術後の患者を対象にしたHakimらのランダム化比較試験では、閾値下せん妄に対してリスペリドンを投与した群（12時間ごと0.5mgより開始し適宜増量）は、プラセボ群と比較してせん妄の発生率が有意に低かったとし、閾値下せん妄の治療にリスペリドンが有効な可能性があることを報告した⁶⁷。

定型抗精神病薬ではAl-Qadheebらのランダム化比較試験で、ハロペリドールの有効性について言及している。すなわちICUにおける人工呼吸器装着患者の閾値下せん妄に対して、ハロペリドール（6時間ごとに1mg静脈注射）とプラセボ投与群を比較したところ、せん妄の発生率は両群で違いはなかったものの、ハロペリドール投与群は一日のうちで焦燥を呈する時間が有意に短いことを示した⁶⁸。ほかにPageらのICU患者を対象にしたランダム化比較試験では、ハロペリドール（8時間ごとに2.5mg静脈注射）とプラセボ投与群を比較したところ、両群でせん妄の罹患日数に有意差はなかったものの、焦燥を呈する患者の割合はハロペリドール投与群で有意に低かったと報告している⁶⁹。

一方でコクランレビューによるメタ解析では、定型・非定型薬に関わらず抗精神病薬はせん妄の罹患期間の短縮に寄与していなかった。しかし十分な情報がえられなかったとしてサブグループ解析は行われておらず⁷⁰、せん妄の各タイプ（過活動型、混合型、低活動型）に対する薬物の治療効果については評価が与えられていない。

抗精神病薬以外では、主にICUで使用されるデクスメトミジンについて、せん妄の予防効果に関する研究報告が複数存在するものの、治療の有効性を示したものは少ない。そのなかでRaedaらはICUのせん妄患者を対象にプラセボ対照ランダム化比較試験を行い、デクスメトミジンの投与はせん妄の罹患期

間を有意に短縮させたとしている⁷¹。

メラトニンやメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)、オレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント)はせん妄の予防効果を示す研究はあるが^{72 73 74}、治療に関する有効性を示したものは存在しない。またトラゾドンやミアンセリンといった抗うつ薬は、抗コリン作用が弱く、アドレナリン受容体、ヒスタミンH₁受容体、セロトニン 5-HT_{2A}受容体、セロトニン 5-HT_{2C}受容体に対する拮抗作用により催眠効果を示すため、本邦ではせん妄に対する治療薬としてしばしば用いられる。しかし治療の有効性を示す前向き研究はなく、経験的な使用に留まっているのが現状である。コリンエステラーゼ阻害薬についてもまた、せん妄治療に関する有効性を示す研究は存在しない。

・治療方法のまとめ

これまでに述べた各薬剤のエビデンスやエキスパートコンセンサスの一つである日本総合病院精神医学会の治療指針からは、薬剤性せん妄に対して次のような治療方針が立てられる。原因薬剤を減量、中止してもせん妄が改善しない場合に薬物治療を考慮する。特に焦燥・興奮が強い場合は、患者のみならず医療スタッフの安全に関わるため、抗精神病薬の投与を検討する。リスペリドンは錠剤、液剤、細粒など様々な剤型があり、特に液剤は経口のみならず経鼻胃管からの投与が容易である。ただし活性代謝物を含めて腎排泄型の薬剤であるため、持ち越しリスクに注意して腎機能障害患者では投与量を減量するといった配慮が必要である。クエチアピンは半減期が短いうえに錐体外路症状が出にくい薬剤であるため、錐体外路症状の出やすい高齢者やパーキンソン病患者のせん妄に対して有用な可能性がある。ただし糖尿病患者での使用は禁忌である。ハロペリドールは注射剤が存在し脈内投与が可能であるため、経口内服や経鼻胃管からの薬剤投与が困難な患者でも用いることができる。ただし投与(特に反復投与)の際には、QTc 時間延長や錐体外路症状の出現に注意する必要がある。

ある。集中治療室においては、本邦で集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に適応があるデクスメトミジンの投与が、せん妄の治療に有用な可能性がある。副作用としては低血圧、徐脈に注意する。

6 . 典型的症例概要

症例：70代 男性

既往は特になし。自宅で転倒したため救急車で近医に搬送され、上腕骨骨折の診断を受けて緊急入院となり、翌日に全身麻酔下で手術を受けた。術後に抜管され、高度治療室(HCU)へ入室した。入室後は少しぼんやりとした表情であったが、ある程度の意味疎通は可能であった。術後の鎮痛薬としてトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(4錠/日)が開始された。その日の夜間は入眠しなかったため、不眠時頓服指示のゾルピデム 5mg が処方された。しかしその数時間後に患者は宙を指さして、「誰だ？お前は？」と一人で話したり、「おーい、助けてくれー」などと叫ぶようになった。看護師が話しかけると、「お前らは誰だ？誰の許可があって俺の家にいるんだ」と怒り出し、医療従事者であることを説明しても納得せず、一晩中大声をあげていた。翌日日中は興奮することはなかったが、家族が面会に来てもあまり興味を示さず、ベッドで横になり傾眠傾向であった。また家族の名前を言い間違ふようなことがあった。しかし夜になるとまた落ち着かなくなり、前日同様にゾルピデムが使用されたが一向に眠らずに大声を上げ続けていた。そのため翌日に主治医より精神科にコンサルトされた。

午後の精神科医の診察時はベッドで横になって入眠していたが、声をかけると覚醒した。昨日夜間に大声をあげていたことを尋ねると、「痛いことをされたからだと思うけど...」と曖昧に返答していた。診察中も周囲の物音に反応して、きょろきょろと周りを見渡し落ち着かない様子であった。精神科医はせん妄と判断し、ゾルピデムの内服を中止にするとともに、不眠時の頓服薬としてクエ

チアピン 12.5mg を処方した。日中は部屋のカーテンを開けて部屋を明るくし、積極的に離床を促して昼間の覚醒を図るとともに、医療スタッフからの声かけを頻繁に行うようにした。また可能な限り、患者に付き添うよう家族に依頼した。その後は日中の覚醒が得られるようになり、せん妄の再出現は認められなかった。

7 . 引用文献・参考資料

1. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). American Psychiatric Publication, Washington, D.C. (日本精神神経学会監修 (2014) DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル . 医学書院, 東京)
2. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 04 / 2019)
3. Heymann, A. et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J. Int. Med. Res.* 38, 1584–1595 (2010).
4. Siddiqi, N., House, A. O. & Holmes, J. D. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age and Ageing* vol. 35 350–364 (2006).
5. Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L. & Inouye, S. K. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch. Intern. Med.* 168, 27–32 (2008).
6. Goldberg, T. E. et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurology* 77, 1373-1381 (2020)
7. Bruera, E. et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 115, 2004–2012 (2009).
8. Grover, S. & Shah, R. Distress due to delirium experience. *Gen. Hosp. Psychiatry* 33, 637–639 (2011).
9. Williams, S. T., Dhese, J. K. & Partridge, J. S. L. Distress in delirium: causes, assessment and management. *Eur. Geriatr. Med.* 11, 63–70 (2020).
10. Delirium: prevention, diagnosis and management Clinical guideline (2010)
11. Inouye, S. K. et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann. Intern. Med.* 113, 941–948 (1990).
12. Trzepacz, P. T. et al. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13, 229–242 (2001).
13. Meagher, D. et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 20, 185–193 (2008).
14. 日本総合病院精神医学会せん妄指針改定班：せん妄の臨床指針第2版 日本総合病院精神医学会治療指針1, 星和書店, 東京, (2017)
15. Kimchi, E. Y. et al. Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes. *Neurology* 93, e1260–e1271 (2019).
16. Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J. & Saczynski, J. S. Delirium in elderly people. *Lancet* 383, 911–922 (2014).
17. Maldonado, J. R. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry* vol. 33 1428–1457 (2018).
18. Durán, C. E., Azermai, M. & Vander Stichele, R. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Response to letter of the editor. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 1731 (2013).
19. 眞島裕樹、竹内啓善、三村將：薬剤性せん妄 - 神経伝達系の観点から -, 臨床精神医学 49(3) : 363-371 (2020)
20. Tune, L., Carr, S., Hoag, E. & Cooper, T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am. J. Psychiatry* 149, 1393–1394 (1992).

21. Kubo, N., Shirakawa, O., Kuno, T. & Tanaka, C. Antimuscarinic effects of antihistamines : Quantitative evaluation by receptor-binding assay. *The Japanese Journal of Pharmacology* vol. 43 277–282 (1987).
22. Marcantonio, E. R. Delirium in Hospitalized Older Adults. *The New England journal of medicine* vol. 378 96–97 (2018).
23. Mash, D. C. Excited Delirium and Sudden Death: A Syndromal Disorder at the Extreme End of the Neuropsychiatric Continuum. *Front. Physiol.* 7, 435 (2016).
24. Stip, E., Darby, R. R., Bhattacharyya, S. & Berkowitz, A. L. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* vol. 87 1188–1189 (2016).
25. Maldonado, J. R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 1190–1222 (2013).
26. Alagiakrishnan, K. & Wiens, C. A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 80, 388–393 (2004).
27. Hauber, W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog. Neurobiol.* 56, 507–540 (1998).
28. Katznelson, R. et al. Delirium following vascular surgery: increased incidence with preoperative β -blocker administration. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d’anesthésie* vol. 56 793–801 (2009).
29. Clegg, A. & Young, J. B. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 40, 23–29 (2011).
30. Ely, E. W. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 29, 1370–1379 (2001).
31. McNicoll, L., Pisani, M. A., Ely, E. W., Gifford, D. & Inouye, S. K. Detection of delirium in the intensive care unit: comparison of confusion assessment method for the intensive care unit with confusion assessment method ratings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 495–500 (2005).
32. Bergeron, N., Dubois, M. J., Dumont, M., Dial, S. & Skrobik, Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 27, 859–864 (2001).
33. Kean, J., Trzepacz, P. T., Murray, L. L., Abell, M. & Trexler, L. Initial validation of a brief provisional diagnostic scale for delirium. *Brain Inj.* 24, 1222–1230 (2010).
34. Tsuruta R, Fujimoto K, Shintani A et al: ICU のためのせん妄評価 (CAM-ICU) トレーニング・マニュアル 改訂版 : 2014 年 3 月 (https://uploads-ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bb419cbf487b4d2af99b162_CAM_ICU2014-training_Japanese_version.pdf)
35. 卯野木健, 劔持雄二 : ICDSC を使用したせん妄の評価. *看技* 57 : 45–49, 2011
36. Trzepacz PT 他 : 日本語版せん妄評価尺度 98 年改訂版. *精神医学* 43: 1365–71 (2001)
37. Kato, M., Kishi, Y., Okuyama, T., Trzepacz, P. T. & Hosaka, T. Japanese Version of the Delirium Rating Scale, Revised–98 (DRS-R98–J): Reliability and Validity. *Psychosomatics* vol. 51 425–431 (2010).
38. Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C. A. & Sellers, E. M. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Addiction* vol. 84 1353–1357 (1989).
39. Alagiakrishnan K, et al. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 80. 388–93. 2004.
40. Carter GL, et al. Drug-induced Delirium. Incidence, Management and Prevention. *Drug safety* 15. 1996. 291–

41. Gladziwa U, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of H₂-receptor antagonists in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 24. 319-32. 1993
42. Marcantonio ER, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 272. 1518-22, 1994
43. Pandharipande P, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 104. 21-6, 2006
44. Mangusan RF, et al. Outcomes associated with postoperative delirium after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 24. 2015
45. Riker RR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *AMA* 301. 489-99. 2009
46. Rickels K, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47. 899-907. 1990
47. Morita T, et al. Opioid Rotation From Morphine to Fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. *J Pain Symptom Manage* 30. 96-103. 2005
48. Swart LM, et al. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging* 34. 437-443. 2017
49. Owsiany MT, et al. Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Am J Med* 132. 1386-1393. 2019
50. Martinez V, et al. Non-opioid Analgesics in Adults After Major Surgery: Systematic Review With Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Br J Anaesth* 118. 22-31. 2017
51. Mu, DL. Parecoxib Supplementation to Morphine Analgesia Decreases Incidence of Delirium in Elderly Patients After Hip or Knee Replacement Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 124. 1992-2000. 2017
52. Wang X. Effect of Flurbiprofen Axetil on Postoperative Delirium for Elderly Patients. *Brain Behav* 9. 2019
53. Shehabi Y, et al. Prevalence of Delirium With Dexmedetomidine Compared With Morphine Based Therapy After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 111. 1075-84. 2009
54. Chu FK. Review of the epidemiology and characteristics of intentional cyproheptadine overdose in Hong Kong. *Clin Toxicol* 49. 681-3. 2011
55. Page CB, et al. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM* 102. 123-31. 2009
56. Agostini JV, et al. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Intern Med* 161. 2091-7. 2001
57. Marcantonio ER, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 272. 1518-22. 1994
58. Fujii S, et al. Comparison and Analysis of Delirium Induced by Histamine h₂ Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients. *Case Rep Oncol* 5. 409-12. 2012
59. Yamasaki M, et al. Reduction in the Rate of Postoperative Delirium by Switching From Famotidine to Omeprazole in Japanese Hepatectomized Recipients. *J Pharm Health Care Sci* 5. 2019
60. Kim KY, et al. The Effect of Cimetidine and Ranitidine on Cognitive Function in Postoperative Cardiac

Surgical Patients. *Int J Psychiatry Med* 26. 295-307 1996

61. Grahl JJ, et al. Antimicrobial Exposure and the Risk of Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care* 22. 2018
62. Yamada S, et al. Basic and Clinical Aspects of Antimuscarinic Agents Used to Treat Overactive Bladder. *Pharmacol Ther* 189. 130-48. 2018
63. Sanchez C, et al. A Comparative Review of Escitalopram, Paroxetine, and Sertraline: Are They All Alike?. *Int Clin Psychopharmacol* 29. 185-96. 2014
64. Thomas DR, et al. Biochemical Effects of the Antidepressant Paroxetine, a Specific 5-hydroxytryptamine Uptake Inhibitor. *Psychopharmacology* 93. 193-200. 1987
65. Tahir TA, et al. A Randomized Controlled Trial of Quetiapine Versus Placebo in the Treatment of Delirium. *J Psychosom Res* 69. 485-90. 2010
66. Devlin JW, et al. Efficacy and Safety of Quetiapine in Critically Ill Patients With Delirium: A Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med* 38. 419-27. 2010
67. Hakim SM, et al. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 116. 987-97. 2012
68. Al-Qadheeb NS, et al. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med* 44. 583-91. 2016
69. Page VJ, et al. 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* 1. 515-23. 2013
70. Burry L, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 18, 2018
71. Reade MC, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315. 1460-8. 2016
72. Hatta K, et al. Real- World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry* 81.pii:19m12865. 2020
73. Hatta K, et al. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* 71. 397-403. 2014
74. Hatta K, et al. Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 78. e970-9, 2017

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年4月集計)	譫妄	オキシコドン塩酸塩水和物	22
		スポレキサント	21
		デュロキセチン塩酸塩	12
		プレガバリン	12
		タペンタドール塩酸塩	10
		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	10
		ベンラファキシン塩酸塩	10
		ゾルピデム酒石酸塩	8
		バロキサビル マルボキシル	8
		ロルラチニブ	8
		その他	238
	合計	359	
2019年度 (2021年4月集計)	譫妄	デュロキセチン塩酸塩	20
		オキシコドン塩酸塩水和物	19
		クエチアピソフマル酸塩	19
		プレガバリン	18
		リバスチグミン	17
		ゾルピデム酒石酸塩	16
		ロルラチニブ	16
		スポレキサント	15
		ベンラファキシン塩酸塩	13
		ポリコナゾール	10

		レベチラセタム	8
		その他	351
		合計	522

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
PT：基本語(Preferred Term) 譫妄	Delirium
LLT：下層語 (Lowest Level Term)	
急性脳症候群	Acute brain syndrome
急性譫妄	Acute delirium
譫妄	Delirium
身体疾患による譫妄	Delirium due to a general medical condition
夜間譫妄	Delirium nocturnal
中毒性譫妄	Delirium toxic
譫妄、原因不明	Delirium, cause unknown
急性脳障害	Disorder brain (acute)
薬物誘発性譫妄	Drug-induced delirium
感覚遮断性譫妄	Sensory deprivation delirium
亜急性譫妄	Subacute delirium
日没現象	Sundowning
低活動型譫妄	Hypoactive delirium
過活動型譫妄	Hyperactive delirium
混合型譫妄	Mixed delirium

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成 27 年度～令和元年度の 5 年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位 5 位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1 つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成 27 年 ～ 令和元 年度 (令和 3 年 3 月集 計)	●譫妄	精神神経用剤(117)	3
		抗てんかん剤(113)	2
		解熱鎮痛消炎剤(114)	1
		気管支拡張剤(225)	1
		鎮痛，鎮痒，収斂，消炎剤(264)	1
		合計	8

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行

政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（ <http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html> ）