

## 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<sup>1,2</sup>。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<sup>3-5</sup>。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<sup>4,6</sup>。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<sup>7,8,9</sup>。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ること、などが示されている<sup>10</sup>。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）<sup>11</sup> や DRS-R-98（Delirium Rating Scale Revised 98）<sup>12</sup> 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）<sup>13,14</sup>。

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<sup>14</sup>。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、 $\theta$ 波や $\delta$ 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<sup>15</sup>。

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<sup>14,16</sup>。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リスクが高い。

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<sup>17</sup>。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<sup>18,19</sup>。

表3 抗コリン作用を持つ代表的な薬剤

<b>強い抗コリン作用を持つ薬剤</b>	
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
<b>弱い抗コリン作用を持つ薬剤</b>	
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、リスベリドン
ドバミン受容体拮抗薬	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<sup>20</sup>。

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<sup>21</sup>。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<sup>14</sup>。

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<sup>22</sup>や精神刺激薬<sup>23</sup>、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）<sup>24</sup>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<sup>25</sup>。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<sup>20, 26, 27</sup>。

ここに挙げた以外に、β遮断薬<sup>28</sup>、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<sup>29)</sup>。

### 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)<sup>1)</sup>。

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、①急性発症で変化する経過、②注意力散漫、③支離滅裂な思考、④意識レベルの変化の4つの項目で構成されている<sup>11)</sup>。このうち、①と②の症状は必須であり、さらに③または④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-ICU<sup>30</sup> 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<sup>31</sup>。同じく ICU で使用できる評価尺度には、ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)<sup>32</sup> や DDT-pro (Delirium Diagnostic Tool Provisional)<sup>33</sup> がある。このうち、CAM-ICU<sup>34</sup> と ICDSC<sup>35</sup> 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)<sup>36</sup>。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<sup>37</sup>。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<sup>37</sup>。

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：

©Trzepacz 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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>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)<sup>38</sup>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)<sup>39,40</sup>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<sub>2</sub>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、ブロチゾラム、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<sub>2</sub>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<sup>41</sup>。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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>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<sub>A</sub> 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<sup>42, 43</sup>。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<sup>44</sup>。そのためせん妄の際にはその種類にかかわらず、GABA<sub>A</sub> 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<sup>16</sup>、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<sub>A</sub> 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デトミジン投与群は、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<sup>45</sup>。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、デクスメデ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<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 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<sup>46</sup>。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<sub>A</sub> 受容体作動薬の再開を検討する。

以上のことから、GABA<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 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<sup>47</sup>。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<sup>48</sup>。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<sup>49</sup>。

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か存在する。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<sup>50</sup>。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<sup>51, 52</sup>、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<sup>53</sup>、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<sub>1</sub> 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<sup>21</sup>。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<sup>54, 55</sup>、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<sup>56, 57</sup>。

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<sub>2</sub>ブロッカー（ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬）

シメチジン、ラニチジンといったH<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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<sup>58, 59</sup>。Fujiiらはさらに、H<sub>2</sub>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<sup>58</sup>。ただしH<sub>2</sub>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<sup>60</sup>。

以上のことから、H<sub>2</sub>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<sup>61</sup>。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（①頻尿/過活動膀胱治療薬、②抗うつ薬、③パーキンソン病治療薬）について述べる。

- ① 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<sub>3</sub>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<sub>1</sub>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<sup>62</sup>。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<sub>3</sub>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β<sub>3</sub>受容体作動薬（ミラベグロン）への変更を検討する。
- ② 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<sup>63, 64</sup>、せん妄の発生に注意する必要がある。
- ③ 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<sup>14</sup>。

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<sup>65</sup>。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<sup>66</sup>。

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<sup>67</sup>。

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<sup>68</sup>。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<sup>69</sup>。

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<sup>70</sup>、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<sup>71</sup>。

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<sup>72 73 74</sup>、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 $\alpha_1$ 受容体、ヒスタミン $H_1$ 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製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、ある程度の意思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。