

## 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  $\beta$ -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](https://uploads-ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bb419cbf487b4d2af99b162_CAM_ICU2014-training_Japanese_version.pdf))
35. 卯野木健, 剣持雄二 : 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 H<sub>2</sub>-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 h<sub>2</sub> 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 に記載されている用語 (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
		スボレキサント	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
		ペムブロリズマブ（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
		スボレキサント	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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 譫妄	Delirium
OLLT : 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 に記載されている用語（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せん）。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>)