

IV章 臨床の手引き

せん妄薬物療法の手引き

1 せん妄治療における薬物療法の位置付け

本ガイドラインは、がん患者のせん妄について12の臨床疑問を設定し、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に従い、システマティックレビューによってエビデンスを集約して作成されたものである。図1にがん患者のせん妄治療の流れと本ガイドラインで扱った臨床疑問との関連を示した。

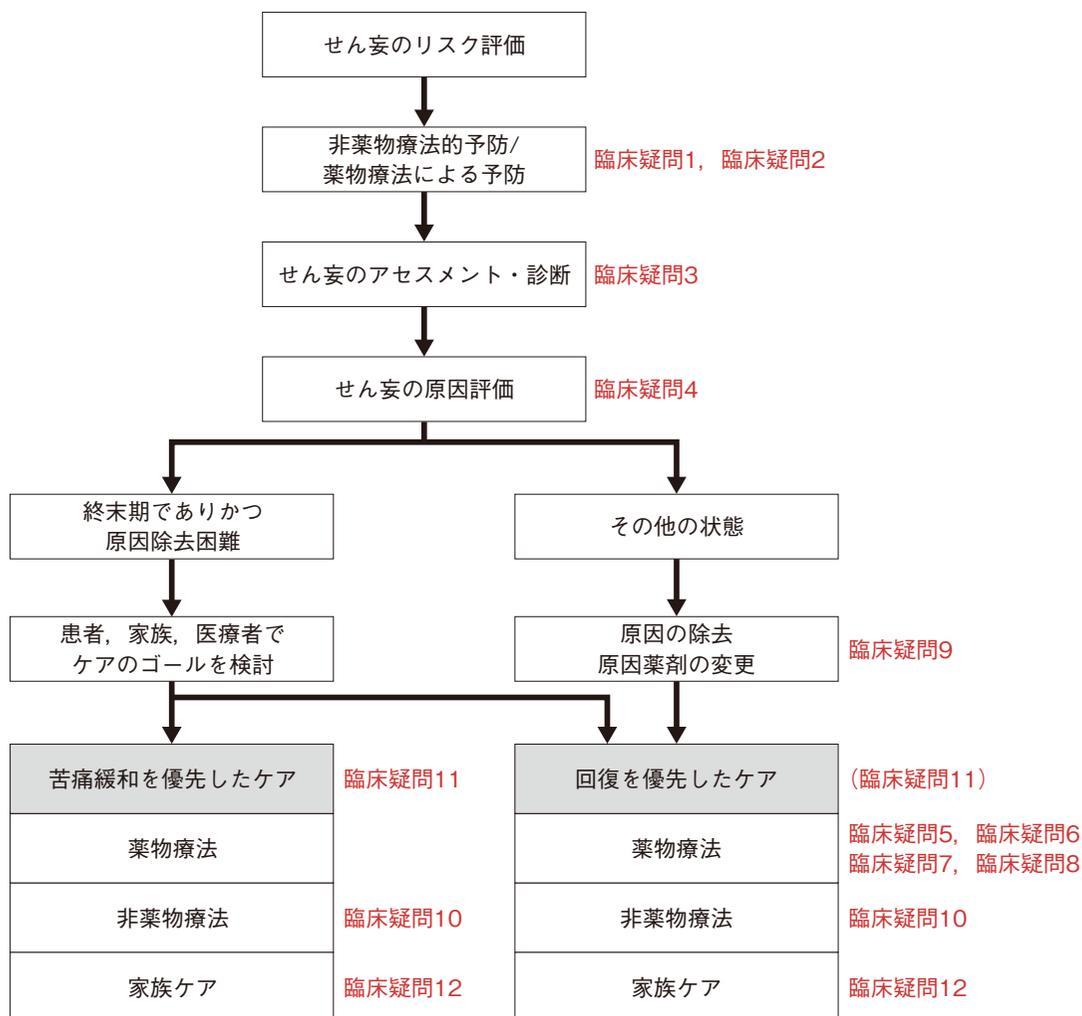


図1 がん患者のせん妄治療の流れと本ガイドラインで扱った臨床疑問

既に述べたように、せん妄は予防が最も重要であるため、可能な限り早い段階で適切な予防対策を行う。また、がん患者のせん妄治療では、直接因子の除去が最も重要である。すなわち、電解質異常が原因であればその補正が、ベンゾジアゼピン系薬が原因であればその減量・中止が、せん妄改善のためにそれぞれ必須である。そこで、せん妄を認めた際には十分な原因検索を行い、可能な限りそれを除去することが求められる。

実臨床においては、それらを行いながら薬物療法も検討することになる。例えば、高カルシウム血症が原因のせん妄に対しては、カルシウム値を補正するのに日数が必要であり、その間にせん妄の症状が活発なままだと転倒・転落やライン抜去など多くの問題が生じる可能性がある。したがって、せん妄の症状をマネジメントする目的で、抗精神病薬や鎮静作用を有する抗うつ薬などを用いて薬物療法を行う。

2 本手引きについて

本ガイドラインの臨床疑問の推奨文や解説文では、具体的な薬物療法（薬剤選択や投与量など）について十分な解説は行われていないが、実臨床では極めてニーズが高いものと思われる。そこで、この改訂版では新たに「せん妄薬物療法の手引き」を設け、がん患者のせん妄に対する薬物療法について、具体的かつシンプルに解説する。なお、この手引きは、以下の2つの調査研究で抽出された薬物などを参考に、本ガイドライン作成メンバーが中心となり、実臨床における用法・用量などを具体的にまとめたものである。

1. 「終末期がん患者の過活動型せん妄に対する薬物治療の実態」に関する調査研究^{1,2)}

〈調査対象〉

日本緩和医療学会専門医および暫定指導医、
日本サイコオンコロジー学会登録医、
日本総合病院精神医学会専門医、
がん診療連携拠点病院の緩和ケアチーム精神症状担当医
以上、計 787 名

2. 「せん妄治療の第一選択薬」に関する調査研究³⁾

〈調査対象〉

日本総合病院精神医学会専門医 136 名

3 がん患者におけるせん妄の薬物療法についての基本的な考え方

- ・抗精神病薬または鎮静作用を有する抗うつ薬を用いる。
- ・薬剤選択の際には、①可逆性、②サブタイプ、③投与経路、④効果、⑤副作用プロフィール（禁忌や相互作用など）などを考慮する。
- ・せん妄ハイリスクの場合、あらかじめ頓用指示（不眠・不穏時指示）を出しておく。
- ・頓用指示の使用回数をみながら、定時薬の必要性の判断や用量調整を行う。

表1 セン妄で用いる各薬物の選択理由と特徴（長所・短所）

薬物名	選択する理由・根拠	長所	短所	開始用量*
クエチアピン（セロクエル [®] ）	・半減期が短く、錐体外路症状のリスクが少ないことから、第一選択で用いられる	・鎮静作用が強い ・半減期が短く、持ち越しが少ない ・錐体外路症状が極めて少ない	・幻覚・妄想に対する効果は弱い ・糖尿病に禁忌	25 mg
リスパリドン（リスパダール [®] ）	・幻覚・妄想が顕著な場合や、糖尿病のためクエチアピンを用いることができない場合などに用いられる	・幻覚・妄想に対する効果が強い ・錐体外路症状が少ない	・鎮静作用は弱い ・腎機能障害では効果が遷延する	0.5 mg
トラゾドン（レスリン [®] /デジレル [®] ）	・せん妄の重症度が低い場合や、抗精神病薬を避けたい場合などに用いられる	・鎮静作用を有する ・半減期が短く、持ち越しが少ない ・筋弛緩作用が少なく、転倒のリスクが少ない	・せん妄治療に関するエビデンスの確実性（強さ）は抗精神病薬より低い（臨床疑問5,6参照） ・鎮静作用が決して強くはないため、興奮が強いせん妄患者には不向き	25 mg
ハロペリドール注（セレネース [®] 注）		・幻覚・妄想に対する効果が強い ・経静脈内投与は錐体外路症状が少ない	・鎮静作用は弱い ・パーキンソン病、重症心不全、レビー小体型認知症に禁忌	0.5 A (2.5 mg)

*処方例としては、定時薬として開始用量を夕食後あるいは就寝前1回服用、不眠・不穏時に定時薬と同量で30分～1時間以上あけて2～3回/日まで可とする。

- ・原則として、単剤で少量から開始する。
- ・特に、高齢の患者や身体的重症度の高い患者など、脆弱性が懸念されるケースでは、標準量の半分程度から開始することが望ましい。
- ・薬物療法の漸減・中止のタイミングについては、せん妄症状の改善が得られたか、またはせん妄の直接因子が除去された場合を1つの目安とする。

4 セン妄で用いる各薬物の選択理由と特徴（長所・短所）についての基本的な考え方

- ・せん妄で用いる各薬物の選択理由と特徴（長所・短所）について、表1にまとめた（抗精神病薬の薬理学的な特徴については資料P169参照）。
- ・これらの薬物の特徴に加え、せん妄の活動性、可逆性などを考慮しながら選択するため、それらについて以下に説明する。なおせん妄の活動性については総論P17、可逆性については総論P14を参照のこと。
- ・わが国において、せん妄に保険適用を有する薬剤はチアプリド1剤のみであるが、2011年9月に厚生労働省から、クエチアピン（セロクエル[®]）、リスパリドン（リスパダール[®]）、ハロペリドール（セレネース[®]）、ペロスピロン（ルーラン[®]）の4剤について「器質性疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対する適応外使用を審査上認める」という通知が出されている。

・表1の用量設定や処方例などはあくまでも一例であり、これがスタンダードであるとは決して言い切れない。実際には、これらの薬剤がせん妄に対して適応外使用であることを含めて患者や家族へ十分な説明を行い、年齢や身体状況などを考慮に入れながら、慎重に処方することが望ましい。

1) 可逆性かつ過活動型せん妄〔内服が可能な場合〕

- ・内服が可能な場合、抗精神病薬のクエチアピン、リスペリドンのいずれかを用いる。また、鎮静作用を有する抗うつ薬である、トラゾドン（レスリン®/デジレル®）を用いることもある。
- ・興奮が強いせん妄では鎮静効果の強いクエチアピンを、幻覚・妄想が顕著なせん妄や糖尿病の既往があるケースではリスペリドンを用いる。ただし、リスペリドンを用いる場合は、腎機能を評価したうえで用量を検討する。

2) 可逆性かつ過活動型せん妄〔内服が困難・不可能な場合〕

- ・内服が困難・不可能な場合、主に抗精神病薬のハロペリドール注を用いる。なお、ハロペリドール注で鎮静効果が得られない場合、ベンゾジアゼピン系の注射薬であるミダゾラム注やフルニトラゼパム注の併用を検討する（いずれも呼吸抑制のリスクがあり、呼吸抑制が生じた場合には迅速かつ確実な対応が求められることから、一般病棟で使用する際には十分注意する必要がある。詳細については、添付文書の「重要な基本的注意」を参照のこと）。

〈処方例①〉

【定時薬】

ハロペリドール注 5 mg 0.5 A + 生食 50 mL, ○時から 30 分（または 1 時間）かけて点滴

【不眠・不穏時】

ハロペリドール注 5 mg 0.5 A + 生食 20 mL, 側管から緩徐に静注, 30 分（または 1 時間）あけて計 3 回まで使用可能

→静注が不慣れなどの場合は、点滴（定時薬のものと同じ）でも可

〈処方例②〉

ハロペリドール注 5 mg 1 A + フルニトラゼパム注 2 mg 0.5 A + 生食 50 mL, 20 時から、1 時間で投与を終える速度で点滴開始

* 入眠したら滴下を止め、覚醒したら滴下再開、を繰り返す

* 呼吸抑制に十分注意すること

* 投与前に救急処置〔アンビューバッグやフルマゼニル注（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）〕の準備をしておくこと

* 投与中はパルスオキシメーターや血圧計などで呼吸・循環動態を継続的にモニタリングすること

3) 可逆性かつ低活動型せん妄

- ・一般的に、低活動型せん妄では薬物療法の有効性が低いとされている。そこで、低活動型せん妄という診断に至ったからという理由のみで、必ずしも薬物療法を行わなくてもよい。
- ・患者が苦痛を感じている場合は、改善を目指したいせん妄の症状（標的症状）を明らかにしたうえで、その症状に合わせた薬物療法を行う。
- ・例えば、幻覚・妄想によって患者が苦痛を感じていると判断される場合は、抗精神病薬の使用を検討する。夜間の不眠や睡眠覚醒リズム障害が問題となっている場合は、半減期の短いトラゾドンを用いることがある。
- ・内服が不可能な場合はハロペリドール注を用いることもあるが、翌日への持ち越しによって日中の傾眠がさらに強くなる可能性があり、積極的な使用は避ける。

4) 不可逆性せん妄

- ・不可逆性せん妄では、予測生命予後なども勘案しながら、可能な限り前述のような薬物療法を行ったうえで、鎮静の必要性を検討する。
- ・せん妄の症状に日内変動がある場合などは、間欠的鎮静を行う。

〈処方例〉

ハロペリドール注 5 mg 1 A + ミダゾラム注 10 mg 1 A + 生食 100 mL (ハロペリドール 0.05 mg/mL, ミダゾラム 0.1 mg/mL)

5~10 mL/時で持続点滴を開始し、1 時間量の早送りなどで調整

* 覚醒を目指す時間の 2 時間前に投与を終了する

* 呼吸抑制に十分注意すること

* 投与前に救急処置 [アンビューバッグやフルマゼニル注 (ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)] の準備をしておくこと

* 投与中はパルスオキシメーターや血圧計などで呼吸・循環動態を継続的にモニタリングすること

→なお、ミダゾラム注の点滴を含む点滴については、病院・施設によって希釈方法や表記などに差があると考えられるため、それぞれの所属施設の規定に基づき十分注意すること

- ・実施可能な非薬物療法・薬物療法を行っているにもかかわらずせん妄の症状が一日中顕著な場合で、予測される予後が短い場合には、持続的鎮静も適応となる⁴⁾。

(井上真一郎, 谷向 仁)

■ 文 献

- 1) 松田能宣, 森田達也, 大屋清文, 他. 内服可能な終末期がん患者の過活動型せん妄に対する薬物治療の実態: 緩和医療に関わる医師アンケート調査. 第 26 回日本緩和医療学会学術大会, 2020

- 2) 松田能宣, 森田達也, 大屋清文, 他. 内服不可能な終末期がん患者の過活動型せん妄に対する薬物治療の実態: 緩和医療に関わる医師アンケート調査. 第26回日本緩和医療学会学術大会, 2020
- 3) Okumura Y, Hatta K, Wada K, et al; DELIRIA-J Group. Expert opinions on the first-line pharmacological treatment for delirium in Japan: a conjoint analysis. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 1041-50
- 4) 日本緩和医療学会 編. がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版. 金原出版, 東京, 2018

