



Ⅲ章 臨床疑問



臨床疑問 1

がん患者のせん妄には、どのような評価方法があるか？

▶ 推奨文

がん患者におけるせん妄の同定方法として MDAS, DRS-R-98, CCS, ADS などの報告はあるが、推奨できる特定の尺度は挙げられない。重症度評価尺度としては一般的には MDAS や DRS-R-98 が、特に身体的に重篤な患者においては CCS, ADS が挙げられる。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、がん患者を対象とした観察研究が 5 件、緩和ケアを受けている患者を対象としたシステマティックレビューが 1 件あった。緩和ケアを受けている患者を対象としたシステマティックレビューに関しては、対象となった文献すべてでがん患者が 80% 以上を占めていたため採用した。

Lawlor ら¹⁾は、緩和ケア病棟に入院となったがん患者 104 名を対象に、72 時間毎に Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) に基づく半構造化面接、Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)^{a)}を施行し、診断ツールとしての MDAS の信頼係数、妥当性を検討した。延べ 330 回の観察データを基に感度、特異度を算出したところ、感度 97%、特異度 95%、陽性尤度比 19.4 (カットオフ値 7 点) であった。

Grassi ら²⁾は、腫瘍内科病棟あるいは緩和ケア病棟に入院し、精神科あるいは緩和ケア病棟へ診療依頼があった 105 名を対象に、DSM 3rd Edition-Revised (DSM-III-R) および Confusion Assessment Method (CAM)^{b)}を用いてせん妄の診断を行うとともに、Delirium Rating Scale (DRS)^{c)}、MDAS を施行し、その診断ツールとしての妥当性の評価を行った。DRS は 10 以上をカットオフ値とした場合に感度 95%、特異度 61%、MDAS は 13 以上をカットオフ値とした場合に感度 68%、特異度 94%であった。

Bosisio ら³⁾は、上記の Grassi らと同じデータセットを用いて、MDAS, DRS の各項目、「主観的な混乱」のせん妄有無の弁別能（せん妄の有無によってスコアが統計学的に有意に異なるかどうか）を評価した。MDAS はせん妄群と非せん妄群の間ですべての質問項目の点数分布が有意に異なっていたのに対して、DRS ではせん妄群と非せん妄群の間で幻覚と気分の不安定性に関する質問項目の点数分布に有意な差がなかった。「主観的な混乱」も部分的な弁別能を示すのみであった。

せん妄は、その精神運動活動性によって、過活動型、低活動型、混合型に分けられる。これまで複数の精神運動活動性に関する診断基準が作成されてきたが、確立されたものはなかった。Meagher ら⁴⁾は、既存の診断基準を包括した Delirium Motoric Checklist (DMC) を作成した。そして緩和ケア病棟に入院し、DSM-IV でせん妄と診断された 100 名のがん患者を対象として、精神科医が DRS-Revised-98 (DRS-R-98)^{d)}の 2 項目を用いて精神運動活動性を評価するとともに、看護師が DMC を施行し、因子分

析などを用いて DMC のどの項目がせん妄の精神運動活動性に関連があるかを検討した。その結果から、過活動型は身体的運動量の増加、活動コントロールの喪失、落ち着きのなさ、徘徊の4項目のうちの2項目以上、低活動型は活動量の低下、行動の速さの減弱、周囲に関する認識の減少、会話量の減弱、会話の速さの減弱、覚醒度の減弱/引きこもり、無関心の7項目のうちの2つ以上（うち、活動量の低下または行動の速さの減弱が必須）と診断基準を整理した。

Morita ら⁵⁾は、DRS や MDAS について、評価にあたって患者の協力が必要となるために身体的に重篤な患者において実施することが困難であること、反復評価に適さないこと、過活動型のせん妄と低活動型のせん妄を同一の尺度で評価しているために臨床的に意義がある評価となりにくいこと、などの問題点を指摘した。そのうえで、これらの問題点を克服した評価尺度として Communication Capacity Scale (CCS) と Agitation Distress Scale (ADS) を開発した。DSM-IV で診断された 30 名のせん妄を有する終末期がん患者を対象として、CCS, ADS, MDAS, DRS などを実施し、重症度を評価するツールとしての信頼性、妥当性を検討した結果、CCS, ADS とも十分な信頼性、妥当性を有することを示した。

Leonard ら⁶⁾は、緩和ケア領域におけるせん妄の評価尺度に関する研究について、システマティックレビューを行った。1990 年から 2012 年に発表された英文論文を検索した結果、26 の評価尺度が同定され、うち、緩和ケア領域での妥当性が検証された評価尺度としては CAM, MDAS, Bedside Confusion Scale (BCS)^{e)}, CCS, ADS があることを明らかにした。また使用目的、利用しやすさ、信頼性・妥当性の検証、緩和ケア領域における使用の適切性などの観点から検討した結果、簡便なスクリーニング法としては CAM, Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)^{f)}, Single Question in Delirium (SQiD)^{g)} が、重症度評価尺度としては MDAS, DRS-R-98 が適切であると結論づけた。

【解 説】

本項目ではせん妄の評価方法について言及しているが、診断、スクリーニング、重症度評価などの複数の意味をもち得る。そのため本稿では、「診断」は現状のゴールドスタンダードと思われる DSM に基づくせん妄の有無の評価、「同定」はゴールドスタンダードには至らないものの診断に準ずる形でのせん妄の有無の評価、として用語を使い分けることとする。

がん患者におけるせん妄評価に関する研究の多くにおいて、その診断根拠として DSM が用いられている。なお、既存研究では DSM-IV が使用されてきたが、2013 年に DSM-5 へと改訂された。Meagher ら^{h)}は、過去の研究で得られた DSM-IV せん妄診断と DRS-R-98 を含む複数のデータベースを統合し、DRS-R-98 のデータを用いて DSM-5 診断を模倣したうえで DSM-IV 診断とどの程度一致するかを検討した。その結果、DSM-5 の診断基準を寛容に適用した場合、DSM-IV と高い一致度を示すことを報告した。

せん妄の精神運動活動性分類の方法としては、Meagher らの診断方法が現時点では

最も確立されたものである。

複数の研究で MDAS や DRS がせん妄の同定に利用できるかを検証しているが、十分な感度、特異度を報告している研究もそうではない研究もあり、その有用性については確立されているとは言い難い。一方、重症度評価尺度として、最も妥当性が検証されているのはこの2評価尺度であり、また日本語版の信頼性・妥当性の検証もなされている^{i,j)}。

一方で Morita ら⁵⁾も指摘するように、MDAS や DRS は複雑な尺度であり、身体的に重篤な患者に適用することは難しいことが多い。またそれらの使用にあたってはトレーニングを受けることが望ましい。CCS、ADS はこれらの問題点を克服した尺度として開発されたが、重症度が検討された研究のサンプルサイズは小さいこと、診断やスクリーニングに関する有用性は確立されておらず、さらなる検証が必要である。

Nu-DESC、SQiD については、日本語版の信頼性・妥当性の検証がなされていない。

なお Wong ら^{k)}は、(がん患者に限らない)せん妄における評価尺度のシステマティックレビューを行った。尺度の簡便さ、信頼性・妥当性の結果、診断に関する尤度比の大きさなどから、CAM が最も推奨されるせん妄を同定するための評価尺度であると結論づけている。しかし今回のシステマティックレビューでは、がん患者における CAM の有用性を検証した研究は認めなかった。

したがって、本ガイドラインでは、①がん患者におけるせん妄の同定方法として、特定の評価尺度の使用を推奨しない、②重症度評価尺度としては MDAS、DRS-R-98 を、特に身体的に重篤な患者においては CCS、ADS の使用を提案する。

各尺度の詳細については、Ⅱ章-2-5「せん妄の評価方法」(P17)を参照されたい。

(稲田修士，菅野康二)

■ 文 献

- 1) Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B, et al. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer: assessing delirium in advanced cancer. *Cancer* 2000; 88: 2859-67
- 2) Grassi L, Caraceni A, Beltrami E, et al. Assessing delirium in cancer patients: the Italian versions of the Delirium Rating Scale and the Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 59-68
- 3) Bosisio M, Caraceni A, Grassi L; Italian Delirium Study G. Phenomenology of delirium in cancer patients, as described by the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) and the Delirium Rating Scale (DRS). *Psychosomatics* 2006; 47: 471-8
- 4) Meagher D, Moran M, Raju B, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 185-93
- 5) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients: a validation study. *Palliat Med* 2001; 15: 197-206
- 6) Leonard MM, Nekolaichuk C, Meagher DJ, et al. Practical assessment of delirium in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 176-90

参考文献

- a) Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37
- b) Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8
- c) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23: 89-97
- d) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, 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* 2001; 13: 229-42
- e) Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. Assessment of delirium in advanced cancer: the use of the bedside confusion scale. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 335-41
- f) Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, et al. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 368-75
- g) Sands MB, Dantoc BP, Hartshorn A, et al. Single Question in Delirium (SQiD): testing its efficacy against psychiatrist interview, the Confusion Assessment Method and the Memorial Delirium Assessment Scale. *Palliat Med* 2010; 24: 561-5
- h) Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Med* 2014; 12: 164
- i) Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 36-40
- j) Kato M, Kishi Y, Okuyama T, et al. Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98 (DRS-R98-J): reliability and validity. *Psychosomatics* 2010; 51: 425-31
- k) Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, et al. Does this patient have delirium? Value of bedside instruments. *JAMA* 2010; 304: 779-86

臨床疑問 2

がん患者のせん妄には、どのような原因（身体的原因・薬剤原因）があるか？

▶ 推奨文

がん患者のせん妄の原因として、全身状態不良、脱水、電解質異常、低アルブミン血症、感染症、低酸素脳症などの身体的異常や、オピオイドなどの薬剤がある。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、観察研究が6件あった。

Gaudreau ら¹⁾は、腫瘍科・内科病棟に入院したがん患者 261 名を対象として、1 カ月間 Nu-DESC を反復的に実施してせん妄を同定するとともに、その期間に使用した薬物を調査し、Cox 比例ハザードモデルを用いてそれぞれの薬物に関するせん妄出現リスクを検討した。観察期間中 17% の患者がせん妄を呈した。ベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム換算 2 mg 以上、ハザード比 2.04）、コルチコステロイド（デキサメタゾン換算 15 mg 以上、ハザード比 2.67）、オピオイド（モルヒネ換算 90 mg 以上、ハザード比 2.12）がせん妄の発現と有意に関連していた。一方、抗コリン薬に関しては有意な関連を認めなかった。

Gaudreau ら²⁾は、上記の研究からさらに症例を集積し、入院期間中に新たにせん妄となったがん患者 114 名を対象として、薬剤使用とせん妄発現の関連について、一般化推定方程式を用いて縦断的な解析を行い検討した。その結果、オピオイドの使用は、コルチコステロイドやベンゾジアゼピン系薬の使用で補正してもなお、有意にせん妄発現と関連していたことを報告した。

Lawlor ら³⁾は、緩和ケア病棟に入院となった進行がん患者 104 名を対象として、せん妄の有無を継続的に評価するとともに、患者の死亡または退院後に診療記録を後方視的に調査し、因果関係に関する一定基準を設けてせん妄の原因を探索した。そのうえで、それぞれの原因とせん妄の回復可能性との関連を調査した。多変量解析の結果、オピオイドを含む精神賦活薬がせん妄の原因である場合は回復可能性が高く（ハザード比 6.65）、低酸素脳症（ハザード比 0.32）と非呼吸器系感染症（ハザード比 0.23）は回復可能性が低いことを示した。

Ljubisavljevic ら⁴⁾は、腫瘍内科病棟に 10 週以上入院したがん患者 113 名を対象として、入院時にチェックリストを用いてせん妄の危険因子について系統的に評価するとともに、入院後連日 CAM を用いてせん妄の有無を評価し、せん妄の危険因子について検討した。経過中、18% の患者がせん妄を呈し、多変量解析の結果、年齢、低アルブミン血症、認知機能、骨転移および造血器腫瘍が有意にせん妄の発現と関連していたことを報告した。

Sagawa ら⁵⁾は、入院がん患者のうち精神科に診療依頼となった患者 100 名を対象として、精神科医がせん妄の有無に関する診断を行うとともに、せん妄の原因について

Lawlor ら³⁾の基準に準じつつチェックリストを用いて横断的に評価した。その結果、最も頻度が高かった原因はオピオイド（29%）であり、次いで炎症（27%）、脱水または低ナトリウム血症（15%）であった。また、42%の患者において複数の原因を認めただ一方、20%の患者では原因を同定できなかったことを示した。

森田ら⁶⁾は、ホスピスに入院した終末期がん患者 150 名を対象として、DSM-IV に基づくせん妄の有無と原因について、3 週間おきに反復的に調査を行った。経過中、23% の患者がせん妄を呈した。多変量解析の結果、全身状態が不良であること（Palliative Performance Status が不良であること）、10 以上の身体症状が存在すること、オピオイドを投与されていることが、せん妄の発現と関連していたことを示した。

【解 説】

せん妄の原因を検討するにあたっては、準備因子（せん妄を起こしやすい素因）、促進因子（せん妄を起こしやすくする要因）、直接因子（最終的な引き金となる因子）に分けて考えるのが一般的である（P16、Ⅱ章-2-4「せん妄の原因」参照）。ここでは直接因子についてのみ検討を加える。

今回包含した 6 研究は、研究デザイン（縦断的あるいは横断的観察研究）、対象者の選定、アウトカムの設定（せん妄の発現、せん妄の回復可能性）などの点から異質性が高いことに留意が必要である。

それを理解したうえでなお、6 研究中 5 研究がオピオイドとせん妄の関連を報告していることから、オピオイドはがん患者におけるせん妄に関する最も注意すべき原因の一つであると考えられる。一方、オピオイドはがん患者における鎮痛において重要な役割を担っている。本推奨はオピオイドがせん妄を引き起こすリスクがあるからという理由でその使用を制限するものではない。またせん妄はさまざまな原因の累積で生じることから、オピオイド使用中にせん妄となった場合にも、その他のせん妄の原因について丁寧に検討し、総合的な対応をとるべきである。

一方、必ずしも一貫して関連が報告されているわけではないが、薬剤としてはベンゾジアゼピン系薬、コルチコステロイド、身体的異常では全身状態不良、脱水、電解質異常、低アルブミン血症、感染症、低酸素脳症などの原因が報告されている。しかし研究数が少ないこと、個々の研究に含まれる対象患者数が少ないことなどから、これらの研究によってがん患者におけるせん妄の原因について十分な解明がなされているとはいえない。個々の患者におけるせん妄の原因の探索にあたっては、「Ⅱ章 総論」に示した非がん患者におけるせん妄の原因に関する知見を参照しながら行うことが実際のであると考える。

なお、終末期におけるせん妄については、せん妄の原因によって回復可能性が推測できることが報告されている。患者・家族の意向を考慮しながら、推測される回復可能性に合わせて医療のゴールを設定することが有用かもしれない。

（菅野康二，稲田修士）

■ 文 献

- 1) Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, et al. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6712-8
- 2) Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, et al. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 109: 2365-73
- 3) Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94
- 4) Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 345-52
- 5) Sagawa R, Akechi T, Okuyama T, et al. Etiologies of delirium and their relationship to reversibility and motor subtype in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 175-82
- 6) 森田達也, 角田純一, 井上聡, 他. 終末期癌患者におけるせん妄の危険因子 prospective study. *精神医* 1998; 40: 823-9

臨床疑問 3

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として抗精神病薬を投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として抗精神病薬を投与することを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスレベル：C（弱い）

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する主になが患者を対象とした臨床研究としては、無作為化比較試験が1件、比較群のない前後比較試験が4件、非がん患者を対象としたメタアナリシスが1件あった。

Agar ら¹⁾は、緩和ケアを受けている進行性かつ予後不良の患者247名（がん患者88%、生存期間中央値が16～26日）のせん妄に対して、リスペリドンの経口投与（65歳以上の平均投与量：約0.9mg/日、65歳未満の平均投与量：約1.5mg/日）あるいはハロペリドールの経口投与（65歳以上の平均投与量：約0.8mg/日、65歳未満の平均投与量：約1.8mg/日）が、プラセボと比較して72時間後においてせん妄を有意に改善するかを無作為化比較試験によって検討した。その結果、リスペリドン群およびハロペリドン群では、プラセボ群と比較して、せん妄評価尺度（Nu-DESCの「不適切な行動」「不適切なコミュニケーション」「幻覚」の項目の合計点）が有意に高く、せん妄の悪化が示された。またリスペリドン群およびハロペリドン群では、プラセボ群と比較して錐体外路症状評価スコアが有意に高かった。ハロペリドン群では、プラセボ群と比較して生存期間が有意に短かった。

Kishi ら²⁾は、せん妄を有するがん患者29名を対象として、リスペリドンの経口投与（平均投与量1.4mg/日）を行うことが7日後においてせん妄を改善するかどうかを比較群のない前後比較試験によって検討した。その結果、せん妄の評価尺度であるDRS-R-98は有意に改善した。また38%が寛解（DRS-R-98 10点以下）に至った。安全性については、錐体外路症状は認めず、1名で軽度の鎮静をきたした。

Elsayem ら³⁾は、10mg/日以上ハロペリドン非経口投与に反応しなかった過活動型あるいは混合型せん妄を有する進行がん患者24名に対して、オランザピン筋注用製剤5mgを3日間、8時間毎に皮下注射にて投与することの安全性と忍容性を比較群のない前後比較試験によって検討した。その結果、注射部位の毒性は認めなかったが、全身性の有害事象が4名（全身性けいれん、奇異性の興奮状態、尿崩症、血圧低下）に出現した。副次結果指標としてRichmond Agitation-Sedation Scale（RASS）によって不穏の程度を評価したところ、38%の患者でRASSスコアが+1点以下に改善した。

Breitbart ら⁴⁾は、79名のせん妄を有するがん患者において、オランザピンの経口投

与（7日目あるいは観察終了時の平均投与量：6.3 mg/日）を行うことが、7日後においてせん妄を改善するかどうかを比較群のない前後比較試験によって検討した。その結果、せん妄評価尺度である MDAS の平均スコアが有意に改善した。錐体外路症状をきたした患者はなく、30%の患者で鎮静を認めたが投与中断は要しない程度であった。付加的に治療反応不良例の特徴について多変量解析を用いて探索的に検討したところ、高齢（70歳以上）、がんの中樞神経系への転移、せん妄が低活動型であることが有意な因子であった。

渡邊ら⁵⁾は、せん妄を有するがん患者に対してクエチアピンの経口投与（初期投与量：50 mg/日、平均投与量：147.3 mg/日）を行うことが、せん妄を改善するかどうかを検討した。比較群のない前後比較試験であるが、アウトカム評価のタイミングが固定されていないことから、ケースシリーズ報告に近いと考えられた。その結果、全例で DRS-R-98 スコアが 50%以上改善した。有害事象は軽度の傾眠とめまいが各 1 名ずつであった。

Neufeld ら⁶⁾は、入院患者におけるせん妄に対する抗精神病薬の有用性について、システマティックレビューおよびメタアナリシスによって検討した。8 件の無作為化比較試験を含む 11 件の研究が包含された。メタアナリシスの結果、抗精神病薬はせん妄重症度を改善しないと結論づけた。本研究の質を AMSTAR で評価したところ、対照群の定義がなされておらず、抗精神病薬と抗精神病薬の head to head の研究が複数含まれていること、せん妄の予防研究のデータが含まれていること、無作為化比較試験ではないデータが含まれていることなど、さまざまな研究デザインの問題があったため、本研究結果をもって抗精神病薬の有用性を議論することは困難と思われた。

【解 説】

せん妄に対して抗精神病薬を用いることは臨床現場で一般的に行われており、がん患者および非がん患者を対象とした国内外のガイドラインなどにおいてもその使用が推奨されている^{a-c)}。しかし、今回がん患者におけるせん妄への抗精神病薬の有用性を検証した研究についてシステマティックレビューを行った結果は、無効であることを報告する無作為化比較試験が 1 件と、有効であることを報告する比較群のない前後比較試験/ケースシリーズ報告が 4 件であった。

Agar らの研究のエビデンスレベルを評価したところ、生命予後の差し迫った終末期の患者における軽度から中等度のせん妄を対象としていることから、本研究の結果をがん患者一般を対象としている本臨床疑問に適用するには非直接性が高いと考えられた。また、アウトカム評価が信頼性・妥当性の確立された方法でなかった（Nu-DESC から 3 項目のみを抽出）ことなども考え合わせ、がん患者一般におけるエビデンスとしては、そのレベルを一段下げる必要があると考えた。なお死亡率の増加については、生命予後を考慮した無作為化がなされていないこと、生命予後に関して共介入のコントロールがなされていないことなどから、あくまでも副次的結果であると捉えるべきであると考えられた。

一方、比較群のない前後比較試験/ケースシリーズ報告 4 件については、終末期では

ないがん患者を対象とした研究であった。エビデンスの質を評価した結果、エビデンスレベルを引き上げる要素は認められなかった。

Neufeld らの非がん患者を対象としたメタアナリシスに包含された研究のうち、プラセボを比較対象とした無作為化比較試験は1件のみであった。その1件はTahir ら^{d)}によるもので、せん妄を呈した入院患者を対象として、クエチアピン（初期投与量：25 mg/日、最大投与量：175 mg/日）を投与することは、プラセボと比較してせん妄を改善するかを検討したものであった。その結果、クエチアピン群においてせん妄の改善が早い傾向にあったが、1日後、3日後、10日後の各時点における DRS-R-98 スコアには群間の差は認めず、回復の早さのみが示された予備的な研究であった。

したがって、本ガイドラインでは、せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として抗精神病薬を投与することを提案する。ただし、終末期では特別な対応を要すると考えられることから、せん妄を有する終末期がん患者に対する抗精神病薬の投与については、慎重に検討する必要がある（終末期がん患者へのアプローチについては臨床疑問8で詳説する）。

（蓮尾英明，吉村匡史）

■ 文 献

- 1) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 34-42
- 2) Kishi Y, Kato M, Okuyama T, et al. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 411-7
- 3) Elsayem A, Bush SH, Munsell MF, et al. Subcutaneous olanzapine for hyperactive or mixed delirium in patients with advanced cancer: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 774-82
- 4) Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43: 175-82
- 5) 渡邊明，名越泰秀，黒田友基，他．緩和医療での quetiapine を使用したせん妄治療の有用性．*総合病院精神医学* 2011; 23: 277-86
- 6) Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 705-14

■ 参考文献

- a) National Institute for Health and Clinical Excellence. Delirium: diagnosis, prevention and management: NICE clinical guideline 103. London, 2010
- b) Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1206-14
- c) 日本総合病院精神医学会せん妄指針改訂班 編．せん妄の臨床指針〔せん妄の治療指針 第2版〕．東京，星和書店，2016
- d) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2010; 69: 485-90

臨床疑問 4

せん妄を有するがん患者に対して，せん妄症状の軽減を目的としてヒドロキシジンを単独で投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するがん患者に対して，せん妄症状の軽減を目的としてヒドロキシジンを単独で投与しないことを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスレベル：D（とても弱い）

【採用文献の概要】

システマティックレビューの結果，本臨床疑問に関する臨床研究は同定できなかった。非がん患者を対象とした研究についてもレビューしたが，関連する研究は同定できなかった。

【解 説】

本臨床疑問に関する臨床研究は，これまでのところ報告されておらず，ヒドロキシジンががん患者のせん妄を改善する根拠はない。

したがって，本ガイドラインでは，せん妄を有するがん患者に対して，せん妄症状の軽減を目的としてヒドロキシジンを第一選択薬として単独で投与しないことを提案する。

（和田佐保，堂谷知香子）

臨床疑問 5

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてベンゾジアゼピン系薬を単独で投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてベンゾジアゼピン系薬を単独で投与しないことを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスレベル：C（弱い）

【採用文献の概要】

システマティックレビューの結果、本臨床疑問に関する臨床研究は同定できなかった。非がん患者を対象としたシステマティックレビューや、通常治療またはプラセボとの無作為化比較試験も存在しなかった。

【解 説】

上記記載のように、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与ががん患者のせん妄の改善に有効であるとのエビデンスはない。一方、せん妄とベンゾジアゼピン系薬の使用については、以下のような報告を認めた。

Breitbart ら^{a)}は、せん妄を有する入院中の AIDS 患者を対象として、ハロペリドール、クロルプロマジン、ベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）のいずれがせん妄治療として有効かを二重盲検無作為化比較試験によって検討した。その結果、ロラゼパム群に含まれた 6 名全員がせん妄の増悪、過鎮静などの有害事象が生じたために、ロラゼパム投与については研究中断となったことを報告した。

Gaudreau ら^{b)}は、腫瘍科・内科病棟に入院したがん患者 261 名を対象として、1 カ月間 Nu-DESC を反復的に実施してせん妄を同定するとともに、その期間に使用したベンゾジアゼピン系薬を調査し、Cox 比例ハザードモデルを用いてベンゾジアゼピン系薬によるせん妄出現リスクを検討した。その結果、ベンゾジアゼピン系薬の使用（ロラゼパム換算 2 mg 以上）により、せん妄の出現リスクが有意に増加することを報告した（ハザード比 2.04）。

このように、せん妄に対するベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、その有用性を報告するエビデンスは乏しい一方で、むしろせん妄リスクを増加させる可能性があることが複数の研究によって示唆されている。

また Hui ら^{c)}は、急性期緩和ケア病棟入院中の死亡直前の進行がん患者（生存期間中央値 68～73 時間）で、かつハロペリドールによって改善が得られなかった過活動型・混合型せん妄を有する患者を対象として、ベンゾジアゼピン系薬〔ロラゼパム 3 mg 静注（日本未承認）〕を抗精神病薬と併用することは、プラセボを併用することと比較して、せん妄を改善するかどうかを無作為化比較試験によって検討した。主要評価項目

である投与後 8 時間時点の RASS スコアのベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して、ロラゼパム追加群において有意な減少を認めた。この結果から、ハロペリドールにロラゼパムを追加することはせん妄の不穏・興奮を有意に軽減することが示唆された。ただし、ロラゼパム追加群では鎮静傾向になることも示唆された。

したがって、本ガイドラインでは、せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてベンゾジアゼピン系薬を単独で投与しないことを提案する。ただし、死亡直前の過活動型もしくは混合型せん妄の不穏・興奮に対して抗精神病薬が無効である場合には、患者の個別性を考慮しながら抗精神病薬との併用下においてベンゾジアゼピン系薬の使用を検討してもよい(終末期がん患者へのアプローチについては臨床疑問 8 で詳説する)。なお、今回の検討結果は、検査時の鎮静や終末期の深い鎮静(deep sedation)を否定する根拠を示したものではない。

(足立浩祥, 岡本禎晃)

■ 参考文献

- a) Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-7
- b) Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, et al. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6712-8
- c) Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1047-56

臨床疑問 6

せん妄を有するオピオイド投与中のがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてオピオイドを変更すること（スイッチング）は推奨されるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するオピオイド投与中のがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてオピオイドの変更（スイッチング）を行うことを提案する。

■推奨の強さ：2（弱い）

■エビデンスレベル：C（弱い）

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、対照群のない前後比較試験が6件、後方視的チャートレビューが1件あった。

Morita ら¹⁾は、緩和ケア病棟に入院中の予後1カ月かそれ以上のがん患者のうち、モルヒネによりせん妄を発現した患者20名を対象として、モルヒネ（投与経路の記載なし）をフェンタニル皮下注射もしくはフェンタニル貼付剤へスイッチングすることがせん妄を改善するかどうかを検討した。その結果、せん妄の評価尺度であるMDASスコアの平均値がスイッチング前から3日目、7日目と有意に改善し、また痛みも有意に改善したことを報告した。

Moryl ら²⁾は、緩和ケア病棟に入院中の難治性の痛みとせん妄を有する患者20人を対象として、モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、またはこれらの併用（すべて注射薬）をメサドン（注射薬）にスイッチングすることがせん妄と痛みを改善するかどうかを検討した。その結果、3日後のMDASスコアの平均値が改善、また痛みに関してもNumeric Analog Scaleの平均値が改善したとしているが、これらの変化について統計学的検討はなされていない。

Benitez-Rosario ら³⁾は、フェンタニル皮下注射からメサドン内服へスイッチングするためのプロトコルを作成した。そのうえで、緩和ケア病棟に入院した患者のうち、フェンタニル皮下注射を行ったにもかかわらず痛みのコントロールが不良、あるいはせん妄を含む重篤な副作用を呈する患者17名を対象として、プロトコルに沿ってフェンタニル皮下注射からメサドン内服へスイッチングすることの効果と安全性を評価した。参加者のうち5名が研究開始時にDSM-IV診断基準でせん妄状態にあり、3日後に3名、6日後に4名の患者で診断基準を満たさなくなったことを報告した。

Gagnon ら⁴⁾は、重篤な症状のために緩和ケア病棟に入院した患者のうち、オピオイドスイッチングが必要と判断された患者を対象として、モルヒネ皮下注射やヒドロモルフォン皮下注射からオキシコドン皮下注射へスイッチングすることが、痛みやせん妄、その他のオピオイド関連の副作用の改善に有用かを検討した。その結果、38名がせん妄を理由にオキシコドン皮下注射にスイッチングされ、13名（34%）において臨

床評価上せん妄が改善したことを報告した。

Maddocks ら⁵⁾は、モルヒネによってせん妄（DSM-IV 診断基準）を呈したホスピス入所中のがん患者 13 名に対して、モルヒネをオキシコドン皮下注射にスイッチングすることがせん妄を軽減するかを検討した（8 名がモルヒネ皮下注射から、3 名がモルヒネ経口投与から、2 名は本試験に入る前にモルヒネからオキシコドン経口投与あるいはフェンタニル注射を経て、オキシコドン皮下注射にスイッチング）。その結果、6 日後に 9 名（69%）がせん妄診断基準を満たさなくなったことを報告した。

瀧川ら⁶⁾は、モルヒネ静脈内投与中にせん妄を併発した緩和ケア病棟入院中の患者 32 名を対象として、モルヒネ使用量を 80% に減量し、20% を複方オキシコドン持続静注に変更することがせん妄を改善するかどうかを検討した。変更 3 日後、解析から除外した 5 名を除いた 27 名における MDAS スコアおよび眠気〔Schedule for Team Assessment Scale (STAS-J) による評価〕は有意に改善、痛みには有意な改善が認められなかったことを報告した。

Morita ら⁷⁾は、2000 年から 2001 年の間の入院患者 120 名において死前 1 週間にモルヒネ（投与経路の記載なし）からフェンタニル静脈注射への部分スイッチングと輸液投与量の変更に取り組んだことが、そのような取り組みを導入していなかった 1996 年から 1997 年の間の入院患者 164 名と比較して、せん妄の頻度が異なったかを後方視的チャートレビューによって検討した。その結果、MDAS の興奮に関する 1 項目および CCS で測定されたコミュニケーション能力とも、有意差を認めなかったことを報告した。

【解 説】

オピオイドスイッチングとは、オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できない時や、鎮痛効果が不十分な時に、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをいう。例えば、腎機能低下患者における M6G の蓄積による副作用の場合は、モルヒネ以外のオピオイドへ変更することで改善することがある。一方、オピオイドの投与経路の変更をオピオイドスイッチングに含む場合があり、内服や貼付剤での副作用は持続静注、持続皮下注にすることで血中濃度が安定し、副作用が改善することがある（詳細は、日本緩和医療学会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版』^{a)}を参照）。本臨床疑問においては、薬物の変更のみに限定せずにオピオイドスイッチングを定義して検索を行ったが、得られた研究はすべて薬物の変更を伴う介入に関するものであり、同一薬物のまま投与経路のみを変更した研究は認めなかった。

今回得られた研究はすべて緩和ケア/ホスピスケアを受けているがん患者を対象として行われた研究であった。エビデンスの質を評価した結果、症例数 20 例以下のケースシリーズ報告であったため、エビデンスレベルを引き上げる要素は認められなかった。

対照群のない前後比較試験 6 件はいずれもオピオイドスイッチングが有用であったことを報告しているが、その実際はモルヒネからフェンタニル、さまざまなオピオイ

ドからメサドン、フェンタニルからメサドン、モルヒネやヒドロモルフォン皮下注射からオキシコドン間欠的皮下注射、モルヒネからオキシコドン皮下注射、モルヒネから複方オキシコドンの部分スイッチングが各1件であった。

したがって、本ガイドラインでは、せん妄を有するオピオイド投与中のがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてオピオイドの変更（スイッチング）を行うことを提案する。ただし、モルヒネによってせん妄となっている場合、モルヒネを他のオピオイドにスイッチングすることは弱く推奨されるが、どのオピオイドにスイッチングすべきかについては、それを比較した研究がないため言及できない。モルヒネ以外のオピオイドからのスイッチングについては、メサドンへのスイッチングに関する研究が2件あり、患者の個別性を考慮しながら検討可能な選択肢と思われた。

（岡本禎晃，足立浩祥）

文献

- 1) Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al.; Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology (PRPP) Study Group. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 96-103
- 2) Moryl N, Kogan M, Comfort C, et al. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care* 2005; 3: 311-7
- 3) Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, et al. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101: 2866-73
- 4) Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999; 7: 265-70
- 5) Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 182-9
- 6) 瀧川千鶴子, 小村好弘, 上田敬子, 他. 終末期のモルヒネによるせん妄に対する複方オキシコドンへの一部オピオイドローテーションの有用性. *日ペインクリニック会誌* 2009; 16: 153-7
- 7) Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003; 6: 557-63

参考文献

- a) 日本緩和医療学会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 東京, 金原出版, 2014
<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/index.php>.

臨床疑問 7

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として推奨される非薬物療法にはどのようなものがあるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として行われる非薬物療法には、見当識を保つための工夫、早期離床の促進、視聴覚の刺激や環境の調整を行うことが挙げられる。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、観察研究が1件（後方視的研究）あった。無作為化比較試験、前後比較試験は存在しなかった。非がん患者を対象とした研究のレビューを行ったところ、システマティックレビューが5件該当した。

Tatetsu ら¹⁾は、せん妄のために緩和ケアチームに依頼となった48名の入院がん患者を対象として、運動療法をしていたかどうかでせん妄の重症度に関連していたかを、抗精神病薬の使用量を後方視的に比較することで検討した。運動療法は1回20分・週に5日間の歩行や関節可動域運動訓練などで、理学療法士が実施した。その結果、運動療法群では抗精神病薬の使用量が有意に少なかったことが示された〔運動療法群 2.1 mg/日、非対照群 5.5 mg/日（ハロペリドール換算）〕。

Abraham ら²⁾は、60歳以上の高齢者において、非薬物療法がせん妄の治療あるいは予防に有効かをシステマティックレビューおよびメタアナリシスによって検討した。その結果、治療については4件の無作為化比較試験が包含された。介入内容は、個別のケアプランの立案を共通の要素としつつも研究によって異なっていたが、見当識の確保、早期離床の促進、家族教育、環境の刺激統制などが実施されていた。結果指標の評価についても研究による相違があったため、メタアナリシスは実施されなかった。予防については外科病棟、内科病棟における各2件の無作為化比較試験が包含され、それぞれ有効だったことが示された（リスク比 0.71 および 0.65）。

Britton ら³⁾は、慢性認知機能障害がありかつ入院後にせん妄を呈した患者を対象として、多職種チームによるせん妄治療を行うことが、せん妄期間を短くするかどうかを検討するため、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。多職種チームによるせん妄治療には、精神状態を含めた医学的な評価、投薬の確認、看護スタッフによる介入、見当識の確保、環境統制、日常生活動作の訓練、家族によるケアといった介入が含まれた。対象者の一部に慢性認知機能障害を有する適格基準を満たす研究が1件のみであったため、有効なデータは得られなかった。

Hsieh ら⁴⁾は、平均あるいは中央値 65 歳以上の患者におけるせん妄に対する複数の非薬物療法を組み合わせた複合的介入（以下、複合的非薬物療法）がせん妄の発症を減少させるかどうかを検討するために、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。終末期患者を対象とした研究は除外された。複合的非薬物療法には、

見当識を保つこと、早期離床の促進、聴覚/視覚補助、睡眠サイクルの調整、補液^{*1}といった介入が含まれた。無作為化比較試験を中心とした質の高い研究4件を対象としたメタアナリシスの結果、せん妄の発症率が減少すること、また転倒率も減少したことが示された。

Siddiqi ら⁵⁾は、集中治療室（ICU）以外における入院患者を対象として、何らかのせん妄予防を行うことがせん妄の発症を減じるかについて、システマティックレビューおよびメタアナリシスを用いて検討した。その結果、複合的非薬物療法は通常ケアと比較して有意にせん妄頻度を減少させていたことを報告した。

なおアメリカ精神医学会によるせん妄治療のガイドライン⁶⁾では、非薬物療法での介入について、環境調整、見当識を保つといった介入を列挙しているが、「臨床的な知見から得られているものであり、厳密な研究によるエビデンスが示されているわけではない」とされている。

【解 説】

がん患者を対象とした研究は、運動療法に関する後方視的研究が1件あったが、せん妄重症度の代替指標として抗精神病薬の使用量を報告しており、せん妄そのものの評価は含んでいなかった。

非がん患者を対象としたメタアナリシスにおいて、複合的非薬物療法はせん妄の治療に対する効果は示されていないものの、予防として実施することはせん妄の発症を低下させるほか、転倒率を減少させることが報告されていた。また、非薬物療法を行うことのデメリットや既知のリスクはないと考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、せん妄を有するがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的として、複合的非薬物療法として複数の研究で実践されている、見当識を保つための工夫、早期離床の促進、視聴覚の刺激や環境の調整を、推奨される非薬物療法として挙げる。非薬物療法は、医師のみならず看護師、薬剤師、リハビリスタッフ、心理職といったどの職種も、また家族も参加できる介入法である。複数名、複数の職種で話し合いながら、目の前の患者にとって有益かつ実践可能な介入方法を検討し、可能な人が、可能なタイミングで実践していくことが大切であろう。なお、非薬物療法の詳細については、Ⅱ章-4-2「非薬物療法」（P34）を参照されたい。

（堂谷知香子，和田佐保）

■ 文 献

- 1) Tatematsu N, Hayashi A, Narita K, et al. The effects of exercise therapy on delirium in cancer patients: a retrospective study. Support Care Cancer 2011; 19: 765-70
- 2) Abraha I, Trotta F, Rimland JM, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older patients: a systematic overview. The SENATOR project ONTOP

^{*1}：補液
経口補液や輸液による水分補給

Series. PLoS One 2015; 10: e0123090

- 3) Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD000395
- 4) Hsieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2015; 175: 512-20
- 5) Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. Age Ageing 2006; 35: 350-64
- 6) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Am J Psychiatry 1999; 156 (5 Suppl): 1-20

臨床疑問 8

がん患者の終末期のせん妄に対して、せん妄症状の軽減を目的として推奨されるアプローチにはどのようなものがあるか？

▶ 推奨文

がん患者の終末期における軽度から中等度のせん妄に対しては、せん妄症状の軽減を目的として積極的には抗精神病薬を投与しないことを提案する。せん妄が過活動型で重度の場合は抗精神病薬を使用することを検討する。抗精神病薬の効果が不十分な場合は、ベンゾジアゼピン系薬の併用を提案する。

また、輸液、オピオイドスイッチングの適応を検討する。

【採用文献の概要】

終末期のがん患者は、その重篤な身体状態、多様な合併症、身体・精神心理・認知機能の障害、さまざまな薬物の使用、予後が限定されていることなどの特徴から、非終末期のがん患者との直接性が保たれているとは言い難い。そこで本ガイドラインでは終末期の患者におけるせん妄マネジメントについて、独立して扱うこととした。

なおここで終末期とは予後1カ月以内の状態を想定しているが、参照した論文において「終末期」や「緩和ケア病棟入院」との記載があれば予後に関する情報がない場合にも包含することとした。一方、進行がんと記載のみであれば包含しなかった。

薬物療法について無作為化比較試験が2件、対照群のない前後比較試験が1件、輸液について無作為化比較試験が2件、オピオイドスイッチングについては対照群のない前後比較試験が3件、神経遮断腹腔神経叢ブロックについて対照群のない前後比較試験が1件あった。

1) 薬物療法

がん患者のせん妄に対する薬物療法については臨床疑問3で詳述しているが、ここでは、そのうち、終末期がん患者を対象とした研究のみをレビューした。

その結果、抗精神病薬の使用についての無作為化比較試験が1件、ハロペリドールが無効であった場合に抗不安薬を併用する有用性を検討した無作為化比較試験が1件、ハロペリドールが無効であった場合にオランザピン筋注用製剤を用いることに関する前後比較試験が1件あった。

Agar ら¹⁾は、緩和ケア病棟やホスピス11施設に入院中の進行性かつ予後不良の患者247名（がん患者88%、生存期間中央値が16～26日）のせん妄に対して、リスペリドンの経口投与（65歳以上の平均投与量：約0.9mg/日、65歳未満の平均投与量は約1.5mg/日）あるいはハロペリドールの経口投与（65歳以上の平均投与量：約0.8mg/日、65歳未満の平均投与量は約1.8mg/日）に関する検討を行った。プラセボと比較して72時間後においてせん妄を改善するかを無作為化比較試験によって検証した結果、リスペリドン群およびハロペリドール群では、プラセボ群と比較して、せん妄評価尺度

(Nu-DESC の「不適切な行動」「不適切なコミュニケーション」「幻覚」の項目の合計点)が有意に高く、せん妄が増悪したことが示された。またリスペリドン群およびハロペリドール群では、プラセボ群と比較して錐体外路症状評価スコアが有意に高かった。ハロペリドール群では、プラセボ群と比較して生存期間が有意に短かった。

Hui ら²⁾は、急性期緩和ケア病棟入院中の死亡直前の進行がん患者（生存期間中央値 68～73 時間）で、ハロペリドールによって改善が得られなかった過活動型・混合型せん妄を有する患者を対象として、ベンゾジアゼピン系薬〔ロラゼパム 3 mg 静注（日本では未承認）〕を抗精神病薬と併用することが、プラセボを併用することと比較して、せん妄の改善度が高いかどうかを無作為化比較試験によって検討した。主要評価項目である投与後 8 時間の RASS スコアのベースラインからの変化は、プラセボ群と比較して、ロラゼパム追加群において有意に大きかった。この結果から、ハロペリドールにロラゼパムを追加することはせん妄の不穏・興奮を有意に軽減することが示唆された。ただし、ロラゼパム追加群では鎮静傾向になることも示唆された。

Elsayem ら³⁾は、10 mg/日以上ハロペリドール非経口投与に反応しなかった過活動型あるいは混合型せん妄を有する進行がん患者 24 名に対して、オランザピン筋注用製剤 5 mg を 3 日間、8 時間毎に皮下注射にて投与することの安全性と忍容性を比較群のない前後比較試験によって検討した。その結果、注射部位の毒性は認めなかったが、全身性の有害事象が 4 名（全身性けいれん、奇異性の興奮状態、尿崩症、血圧低下）に出現した。副次結果指標として RASS によって不穏の程度を評価したところ、RASS の中央値が +2（0～4）から -2（-5～+4）へ改善し（統計学的な検討はなされていない）、38%の患者で RASS スコアが +1 点以下に改善したことを報告した。

2) 輸 液

Cerchietti ら⁴⁾は、口渇、嘔気、せん妄のうち少なくとも 1 つを有する終末期がん患者 42 名において、1 日 1 L の皮下補液（5% グルコース液 1 L に 140 mEq の Na を加えたもの）を行うことは、行わないことと比較して、それら 3 症状の軽減に有効かを、無作為化比較試験によって検討した。ベースラインのせん妄の有無は、DSM-IV 診断基準によって評価されたが、症状の変化はベースライン、24 時間後、48 時間後の Mini Mental State Examination（MMSE）の変化によって評価された。その結果、介入群では 7 名、対照群では 8 名の患者がせん妄の診断に相当し、それらの患者における MMSE の平均値は 24 時間後、48 時間後とも群間差を認めなかった。

Bruera ら⁵⁾は、米国の 6 つのホスピスにおいて、脱水症状があり、幻覚・鎮静・ミオクロヌスのいずれか 2 つ、予測予後 1 週間以上、MDAS 13 以下のがん患者 129 名において、補液（生理食塩水）1 L/日を 4 時間で投与することは、100 mL/日を 4 時間で投与することと比較して、その後の脱水関連の症状やせん妄症状、QOL、生存期間に関して有意な差があるかを無作為化比較試験によって検討した。介入 4 日後、7 日後のせん妄症状が RASS、MDAS、Nu-DESC を用いて評価された。両群においてせん妄症状は悪化の傾向にあり、介入 4 日後の夜間に評価された Nu-DESC の悪化は 1 L 補液群で有意に少なかったが、その他の評価では群間差を認めなかった。

3) オピオイドスイッチング

オピオイドスイッチングについては3件の文献があったが、そのすべての研究が臨床疑問6「せん妄を有するオピオイド投与中のがん患者に対して、せん妄症状の軽減を目的としてオピオイドを変更すること（スイッチング）は推奨されるか？」と重複しており、その結果はそのまま本臨床疑問において適応できるものである⁶⁻⁸⁾。詳細は臨床疑問6を参照されたい。

4) 神経遮断腹腔神経叢ブロック

Arai ら⁹⁾は、緩和ケアチームに依頼された終末期がん患者を対象として、神経遮断腹腔神経叢ブロックを併用して痛みコントロールを行うことが、せん妄の発現やせん妄期間を減少させることに関連していたかを検討するために、19名の患者に腹腔神経叢ブロックを行い、診療記録の後方視的レビューから情報を得た歴史的対照群17名と比較した。その結果、神経遮断腹腔神経叢ブロックを併用した17名ではせん妄の発生率が低く(42% vs. 94%, $P=0.02$)、せん妄の持続期間が短かった。介入10日後、死亡2日前の時点においてオピオイドの使用量や痛みの強度がいずれも前者において低く、それがせん妄に対する好ましい結果につながった可能性があった。

【解 説】

全体的にエビデンスレベルの高い研究は少なく、個々の患者の状態に応じて対応する必要があると考えられた。臨床疑問2で触れたように、終末期においても原因によってはせん妄からの回復は可能と考えられることから、まずはその原因の同定と除去を行うべきである。そのうえで、推測される回復可能性や患者・家族の意向も踏まえて医療のゴールを設定し、臨床疑問7で扱った非薬物療法、臨床疑問9で扱った家族の望むせん妄ケアなどを行う。薬物療法については、患者の個別性やケアにおける優先順位などを考慮しながら慎重に検討する必要がある。

薬物療法に関して、Agar らの研究は、終末期のがん患者を主たる対象とした抗精神病薬の有効性を検証した唯一の無作為化比較試験である。この研究では、抗精神病薬のプラセボに対する優位性は示されなかった。しかし、研究の限界として、軽度から中等度のせん妄を対象としていること、アウトカム評価が信頼性・妥当性の確立された方法でないこと（Nu-DESC から3項目のみを抽出）、などに留意する必要がある。さらに、終末期では、過活動型せん妄より低活動型せん妄の頻度が高いという報告がある⁴⁾が、本研究ではせん妄の活動性を考慮したサブグループ解析はなされていない。

本研究で報告された死亡率の増加については、予後を考慮した無作為化がなされていないこと、生命予後に関して共介入のコントロールがなされていないことなどから、あくまでも偶発的な結果であった可能性を否定できないと考えられた。

Hui ら、および Elsayem らの研究は2件ともハロペリドールで十分なコントロールが得られなかった患者を対象とした研究であった。Hui らの研究はアウトカム評価としてせん妄症状全般ではなく、不穏の程度のみを評価しているなどの留意点はあるが、エビデンスレベルを下げる必要があるとは考えられなかった。Elsayem らの研究

はせん妄の治療効果に関する統計学的な検討が行われていないことから、エビデンスレベルはとても弱く、推奨には採用しなかった。

これらを踏まえて、がん患者の終末期におけるせん妄に対する抗精神病薬の使用には慎重であるべきと考えられる。上述の Agar の研究の限界を踏まえ、軽度から中等度のせん妄に対しては、「積極的には」投与しないことを提案した。

他方、重度のせん妄患者は Agar の研究で十分な知見が得られなかったこと、また、過活動型せん妄で症状が著しい場合は、医療やケアの実施や患者の安全確保が困難となることがあり、非終末期における抗精神病薬のエビデンスがあることも考慮して、「過活動型で重度の場合は抗精神病薬を使用することを検討する」と付記し、がん患者の終末期のせん妄全般に対して抗精神病薬を使用しないことを提案するものではないことを示した。

抗精神病薬でせん妄のコントロールが困難な場合、Hui らの研究結果を踏まえて、不穏のマネジメントを目的としてベンゾジアゼピン系薬を併用することを検討する。ただし、臨床疑問 5 で詳述したように、一般にせん妄に対してベンゾジアゼピン系薬を単独で投与することは推奨されず、それは終末期においても同様に考えるべきである。

なお、終末期のせん妄に対する鎮静の有用性については、鎮静をせん妄症状の改善という視点のみから扱うことは困難であったので、本臨床疑問では扱わなかった。

輸液については、対象となった 2 つの無作為化比較試験は、いずれもせん妄を結果指標として含んでいるものの、介入開始時点にせん妄を有する患者を対象として、輸液がせん妄症状を改善するかどうかを主目的に実施されたものではない。他方、臨床疑問 2 で触れたように、脱水はがん患者のせん妄の直接因子となり、回復の可能性があることが知られている。これらを考え合わせ、せん妄の主たる原因が脱水と考えられる場合は、患者のせん妄以外の状態も考慮したうえで輸液を行うことを提案する。

神経遮断腹腔神経叢ブロックの併用は、適応がある患者において使用を検討してよいが、知見がとても弱いエビデンスに基づいていることと、オピオイド使用量の減少や痛みの改善など、非特異的なケアの一部と考えられたことから、推奨文には含めなかった。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の終末期のせん妄に対して、せん妄症状の軽減を目的として、以下のアプローチを推奨する。

1. 終末期における軽度から中等度のせん妄に対しては、積極的には抗精神病薬を投与しないことを提案する。
2. せん妄が過活動型で重度の場合は抗精神病薬を使用することを検討する。
3. 抗精神病薬の効果が不十分な場合は、ベンゾジアゼピン系薬の併用を提案する。

また、輸液、オピオイドスイッチングの適応を検討する。

なお、解説文内のせん妄の重症度評価方法については、臨床疑問 1 「がん患者のせん妄には、どのような評価方法があるか？」を参照されたい。

文献

- 1) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 34-42
- 2) Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1047-56
- 3) Elsayem A, Bush SH, Munsell MF, et al. Subcutaneous olanzapine for hyperactive or mixed delirium in patients with advanced cancer: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 774-82
- 4) Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, et al. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs* 2000; 6: 370-4
- 5) Bruera E, Hui D, Dalal S, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 111-8
- 6) Moryl N, Kogan M, Comfort C, et al. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care* 2005; 3: 311-7
- 7) 瀧川千鶴子, 小村好弘, 上田敬子, 他. 終末期のモルヒネによるせん妄に対する複方オキシコードンへの一部オピオイドローテーションの有用性. *日ペインクリニック会誌* 2009; 16: 153-7
- 8) Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003; 6: 557-63
- 9) Arai YC, Nishihara M, Kobayashi K, et al. Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer. *J Anesth* 2013; 27: 88-92

参考文献

- a) Hosie A, Davidson PM, Agar M, et al. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med* 2013; 27: 486-98

臨床疑問 9

せん妄を有するがん患者に対して、家族が望むケアにはどのようなものがあるか？

▶ 推奨文

せん妄を有するがん患者に対して家族が望むケアには、大きく分けて、せん妄のために特異的に推奨されるサポート、情報提供によるサポート、せん妄に非特異的な一般的サポート、の3要素の支援がある。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、横断的観察研究（質的研究）が1件あった。

Namba ら¹⁾は、国内1施設のホスピスで死亡したがん患者の遺族のうち、死亡前2週間の期間にせん妄を発症した患者の遺族20名を対象として、遺族が患者のせん妄をどのように体験したか、どのようなケアを医療者に期待するか、を明らかにするために、面接調査を実施し、内容分析を行った。その結果、家族が期待するケアとして、①せん妄のために特異的に推奨されるサポート、②情報提供によるサポート、③せん妄に非特異的な一般的サポート、の3要素が同定された。

せん妄のために特異的に推奨されるサポートとしては、患者の主観的世界を尊重すること、患者にせん妄となる以前と同様に接すること、患者の死に備えることを援助すること、家族の身体的、心理的負担を和らげること、などが含まれた。

提供すべき情報としては、せん妄の原因、意識混濁が本態であること、選択可能な治療、今後予測される経過、患者とどのように接するか、せん妄が広く生じうる現象であること、などが含まれた。またそれらの情報を患者の日々変化する様子に応じて伝えること、理解しやすい言葉で伝えること、質問しやすい雰囲気を作ること、精神的側面やスピリチュアルな側面についても相談できることなども含まれた。

せん妄に非特異的な一般的サポートとしては、症状緩和、患者に誠意をもってプロフェッショナルとして接すること、質の高い専門的ケアを提供すること、迅速に対応すること、チームワーク、適切な環境などが含まれた。

【解 説】

以上より、家族が望む終末期がん患者へのせん妄ケアとして、①せん妄のために特異的に推奨されるサポート、②情報提供によるサポート、③せん妄に非特異的な一般的サポート、の3要素が同定された。

ただし本研究結果は質的研究から得られたものであり、どのようなサポートニーズの頻度が高いかは明らかとなっていない。よって、実際には個別の患者や家族の状況を理解するように努めながら、ニーズに応じて支援を組み合わせるって行くことが必要である。

また、本研究結果にもあるように、患者ケア同様、家族の身体的・心理的負担を和

らげるような家族ケアも必要である。以上は、ホスピスで死亡した終末期の患者におけるせん妄に関して得られた知見であり、在宅で死亡した患者への適応や、非終末期の患者への適応には注意が必要である。

なお情報提供によるサポートについて、Otani ら^{a)}は緩和ケアを受けているせん妄を有する患者の家族に対して、パンフレット（P94～99 参照）を用いてせん妄について説明することは、それまで行っていた通常ケア（歴史的対照群）と比較して、家族のせん妄理解、精神心理的苦痛、せん妄ケアのニーズを改善するかどうかを調査した。その結果、家族のせん妄に関する理解のみが改善したことを報告しており、そのような資料の活用は有用かもしれない。

（角甲 純，竹内麻理，藤澤大介）

■ 文 献

- 1) Namba M, Morita T, Imura C, et al. Terminal delirium: families' experience. *Palliat Med* 2007; 21: 587-94

■ 参考文献

- a) Otani H, Morita T, Uno S, et al. Effect of leaflet-based intervention on family members of terminally ill patients with cancer having delirium: historical control study. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; 31: 322-6

