

がん医療におけるこころのケアガイドラインシリーズ 1

がん患者における せん妄ガイドライン

2019年版

編集 | 一般社団法人 日本サイコオンコロジー学会
一般社団法人 日本がんサポーターティブケア学会

金原出版株式会社

がん医療におけるこころのケアガイドラインシリーズ 1

がん患者における せん妄ガイドライン

2019年版

編集 | 一般社団法人 日本サイコオンコロジー学会
一般社団法人 日本がんサポーターティブケア学会

Delirium in Cancer Patients :

JPOS–JASCC Clinical Practice Guidelines

edited by

Japan Psycho-Oncology Society

Japanese Association of Supportive Care in Cancer

©2019

All rights reserved.

KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan

Printed in Japan

日本サイコオンコロジー学会 ガイドライン策定委員会

統括委員会

委員長	奥山 徹*	名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学, 名古屋市立大学病院緩和ケア部
副委員長	稲垣 正俊*	島根大学医学部精神医学講座
委員	内富 庸介*	国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター／精神腫瘍科, 国立がん研究センター社会と健康研究センター
	松島 英介*	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科心療・緩和医療学分野

せん妄小委員会

委員長	谷向 仁*	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, 京都大学医学部附属病院緩和ケアセンター／緩和医療科
副委員長	井上真一郎*	岡山大学病院精神科神経科
	松田 能宣	国立病院機構近畿中央呼吸器センター心療内科／支持・緩和療法チーム
委員	秋月 伸哉*	がん・感染症センター都立駒込病院精神腫瘍科・メンタルクリニック
	足立 浩祥	大阪大学医学部附属病院睡眠医療センター, 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター精神科
	稲田 修士	東京大学医学部附属病院心療内科
	岡本 禎晃	市立芦屋病院薬剤科
	角甲 純	広島大学大学院医歯薬保健学研究科老年・がん看護開発学
	岸 泰宏	日本医科大学武蔵小杉病院精神科
	佐々木千幸	国立がん研究センター中央病院看護部
	菅野 康二	順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター呼吸器内科
	竹内 麻理	慶應義塾大学医学部緩和ケアセンター
	堂谷知香子	東京大学医学部附属病院小児科
	蓮尾 英明	関西医科大学心療内科／がん治療・緩和ケアセンター
	藤澤 大介*	慶應義塾大学医学部医療安全管理部／精神・神経科
	吉村 匡史	関西医科大学精神神経科学教室
	和田 佐保	国立がん研究センター社会と健康研究センター健康支援研究部, 国立がん研究センター中央病院精神腫瘍科

* 日本がんサポーターズケア学会サイコオンコロジー部会と兼任

外部評価委員会

長島 文夫	杏林大学医学部内科学腫瘍科
野田真由美	NPO 法人支えあう会「α」
山川 宣	神鋼記念病院緩和治療科

デルファイ委員会

天野 慎介	グループ・ネクサス・ジャパン／全国がん患者団体連合会（患者団体）
有賀 悦子	帝京大学医学部緩和医療学講座（日本癌治療学会）
伊勢 雄也	日本医科大学付属病院薬剤部（日本緩和医療薬学会）
佐伯 俊昭	埼玉医科大学国際医療センター乳腺腫瘍科（日本癌学会）
佐々木治一郎	北里大学医学部附属新世紀医療開発センター（日本臨床腫瘍学会）
鈴木 央	鈴木内科医院（日本在宅医学会）
中島 信久	琉球大学医学部附属病院地域医療部／緩和ケアセンター（日本緩和医療学会）
八田耕太郎	順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック（日本総合病院精神医学会）
向原 徹	国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科（日本がんサポーターケア学会）
矢野 和美	東京通信病院がん相談支援センター（日本がん看護学会）

作成協力者（文献検索担当）

河合富士美	聖路加国際大学学術情報センター図書館
佐藤友里恵	慶應義塾大学信濃町メディアセンター（北里記念医学図書館）
渡辺 由美	日本医科大学武蔵境校舎図書室

（五十音順）

発刊にあたって

一般社団法人 日本サイコオンコロジー学会

代表理事 明智龍男

わが国においては、2007年にがん対策基本法が施行され、本法に基づき、「がん対策推進基本計画」が策定され、以降、長期的な視点で、総合的ながん対策が進んできています。現在は2018年3月に決定されました第3期がん対策推進基本計画のもと諸種の施策がとられています。そのなかで、高齢者のがんやライフステージに応じたがん対策も重要な課題として盛り込まれています。

普段の診療現場を振り返ってみますと、超高齢社会を迎え、せん妄の患者さんを診察する機会が大変増えています。以前はせん妄はあまり臨床的な関心も寄せられず、単なる一過性の複雑で多様な病態と考えられていましたが、現在では、せん妄、なかでも高齢者のせん妄は、その後の認知症リスクを増すばかりか、施設への入所を余儀なくされたり、死亡率も高めるなど深刻な負の影響をもたらすことが示されています。

これらの状況に伴い、他学会の先生方からも、日本サイコオンコロジー学会として、せん妄をもっと取り上げてほしいというご要望を非常に多くいただくようになりました。

ちょうど、日本サイコオンコロジー学会としてもガイドライン作成に取り組もうという時期も重なり、まずその第一弾として、日本がんサポーターブケア学会と協力して、がん患者のせん妄治療に関するガイドラインを作成することになりました。内外を含めると、せん妄に関してはたくさんの指針やガイドラインがあります。一方、がんという疾患の軌跡の特殊性も念頭においたガイドラインはあまり多くありません。本ガイドラインでは、日本サイコオンコロジー学会の会員が中心となり、がん患者のせん妄に関する先行知見を可能な限り実証的なエビデンスに基づき、そして臨床に即した形でまとめました。加えて、がん患者のせん妄に関しては、治療に関する良質なエビデンスが不十分であるのみならず、その背景知識の流布も不十分であることから、重要な知識的な事項についてのエキスパート・コンセンサスも含めながら、少しでもわが国のがん医療の現状に即した形で先生方の診療に役立つよう腐心しながら作成しました。

最近、ガイドラインに関しての批判をよく耳にしますが、そのなかには誤解も多く含まれているように感じます。そもそもガイドラインは、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」〔小島原典子ら編、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017（公益財団法人日本医療機能評価機構）〕であり、「そうしなければならない」、あるいは、「そうあるべき」といった絶対的な遵守事項を示したものではありません。あくまで先生方の豊富な臨床経験や最新のエビデンス、患者さんやご家族との良好なコミュニケーションのもと、最良の意思決定を行うための補完資料です。本ガイドラインが、みなさまの診療の一つの指針となり、ひいては患者さん、ご家族の生活の質の維持、向上にお役に立つことができれば幸いに存じます。

2019年1月

発刊にあたって

一般社団法人 日本がんサポーターティブケア学会
理事長 田村和夫

日本がんサポーターティブケア学会は2015年に発足した若い学会ですが、17部会と5つのワーキンググループを設け、それぞれが活発に活動しています。そのなかで内富部会長率いるサイコオンコロジー部会は、日本サイコオンコロジー学会に協力する形で「がん患者におけるせん妄ガイドライン2019年版」を策定するに至りました。同部会からは、内富部会長、奥山副部会長はじめ8名の部会員が統括委員会あるいはせん妄小委員会のメンバーとしてガイドライン作成に関わり、この難事業を完遂いたしました。

がんは高齢者に多い慢性に経過する疾患であり、併存症も多く入退院を繰り返すことが稀ではありません。「せん妄」は高齢の入院患者で発症することが多く、とくにがん患者においては、抗がん治療による目に見える、苦痛を伴う副作用が、強弱は別としてほぼ100%の患者に出現し、大きなストレスのかかる状況が惹起されます。また、がん自身あるいは治療の副作用に伴う痛みや不安・不眠に対するオピオイドや精神安定薬の使用はせん妄の大きな要因の一つとなっています。一方で、サイコオンコロジーの領域は、研究方法や評価法に議論のあるところもあって、臨床試験が組みにくく、エビデンスの創出が難しい領域でもあります。

そういったなかで、本ガイドライン作成の経緯が「IV章 資料」に20ページにわたって詳細に記載されていますが、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に則って作成されており、他のガイドライン、とくに支持・緩和医療領域のガイドライン作成の範となるものと考えます。なかでも、がん治療や身体的副作用に関するガイドライン策定ではまず実施されることのないデルファイ法を使い、関連学会から推薦された委員らが参加して推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベル、解説文の適切性についての評価を行ったことは、がん治療のガイドラインにも取り入れられる可能性があり、大変参考になる作成プロセスと考えます。また、今後の課題として、ガイドラインとしての限界と研究の方向性が記されていて、今後の本領域における研究、エビデンスの創出が期待されます。

本ガイドライン作成には策定委員会のメンバーによる多大な努力とエネルギーが費やされており、統括委員をはじめ、執筆者、協力者に敬意を表するものです。また、ガイドラインは医療者に周知し、日常診療のなかで応用され、その評価を得てはじめて真価が分かります。人は個体差が大きく、ガイドラインをすべての患者に応用することは困難です。したがって、ぜひ日常診療のなかで本ガイドラインを使用していただき、その評価を策定委員会にフィードバックしてください。結果として、次の改訂作業にそれらが反映され、さらに良いガイドラインとなり、ひいては患者・家族のマネジメントの向上につながるものと考えます。

2019年1月

利益相反の開示

<p>【経済的 COI 開示方針】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本医学会の指針に基づく基準を用いて、過去4年分を申告した（外部評価委員のみ過去3年分）。 ・提出のフォーマットは、日本サイコオンコロジー学会（JPOS）の申告書を用いた。 ・製薬メーカーなどの競争的資金なども、COIの対象とした。 ・主任教授、部門責任者などの立場にある場合、教室（部門）全体に入った資金とみなされる場合はCOIとして開示する。 ・開示項目： <ol style="list-style-type: none"> ①役員・顧問職（100万円以上） ②株（利益100万円以上/全株式5%以上） ③特許使用料など（100万円以上） ④講演料など（50万円以上） ⑤パンフレットの執筆など（50万円以上） ⑥研究費（100万円以上） ⑦奨学寄付金（100万円以上） ⑧寄附講座所属 ⑨その他報酬（5万円以上） <p>【学術的（アカデミック）COI 開示方針】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2015年以降2018年8月末までに全国規模以上の学術団体およびそれに準ずるものの理事、監事以上の役職に就いている場合はアカデミックCOIとして開示する。 ・2015年以降2018年8月末までにガイドラインおよびそれに準ずるものにメンバーとして関わった場合はアカデミックCOIとして開示する。

氏名 (所属)	経済的 COI 申告内容	学術的 COI 申告内容		ガイドライン作成の役割			
		学術団体の 理事・監事 以上の役職	ガイドライン	役職	ガイドライン 担当領域	システムティッ クレビュー担当 領域	
統括委員会	奥山徹 (名古屋市立大学大学院)	該当なし	JPOS 理事	JPOS コミュニケーションガイドライン (統括)、気持ちのつ らさガイドライン (統括)	委員長	統括・指揮・最 終決定	—
	稲垣正俊 (鳥根大学)	該当なし	—	JPOS コミュニケーションガイドライン (統括)、気持ちのつ らさガイドライン (統括)	副委員長	統括	—
	内富庸介 (国立がん研究センター)	開示項目④ 2015年：持田製薬、エーザ イ 開示項目⑥ 2016年：クオール 2017年：クオール	JPOS 理事、 日本緩和医療 学会理事	JPOS コミュニケーションガイドライン (統括)、気持ちのつ らさガイドライン (統括)	委員	統括	—
	松島英介 (東京医科歯科大学)	開示項目④ 2015年：アステラス製薬、 田辺三菱製薬、MSD 2016年：日本イーライリ リー、ファイザー、MSD 2017年：日本イーライリ リー、ファイザー、MSD 開示項目⑤ 2017年：MSD	JPOS 理事	JPOS コミュニケーションガイドライン (統括)、気持ちのつ らさガイドライン (統括)	委員	統括	—
せん妄小委員会	谷向仁 (京都大学)	開示項目⑧ 2015～2017年：昭和薬品化 工、協和発酵キリン、塩野義 製薬、中外製薬、テルモ、日 本ケミファ	JPOS 理事	—	委員長	統括・総論	—
	井上真一郎 (岡山大学病院)	該当なし	—	—	副委員長	統括・総論	—

氏名 (所属)	経済的 COI 申告内容	学術的 COI 申告内容		ガイドライン作成の役割			
		学術団体の 理事・監事 以上の役職	ガイドライン	役職	ガイドライン 担当領域	システマティッ クレビュー担当 領域	
せん 妄 小 委 員 会	松田能宣 (近畿中央呼吸器センター)	該当なし	—	日本緩和医療学会がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016 年版 (改訂 WPG 員)	副委員長	統括・総論	—
	秋月伸哉 (がん・感染症センター都立駒込病院)	該当なし	JPOS 理事, 日本緩和医療学会理事	JPOS コミュニケーションガイドライン (委員長)	委員 (前副委員長)	統括・総論	—
	足立浩祥 (大阪大学医学部附属病院)	開示項目④ 2015 年: MSD 2016 年: MSD, エーザイ 開示項目⑦ 2017 年: エーザイ	—	—	委員	臨床疑問 5 (ベンゾジアゼピン系薬), 臨床疑問 6 (オピオイドスウィッチング)	同左
	稲田修士 (東京大学医学部附属病院)	該当なし	JPOS 理事	—	委員	臨床疑問 1 (せん妄評価), 臨床疑問 2 (せん妄原因)	同左
	岡本禎晃 (市立芦屋病院)	該当なし	日本緩和医療薬学会理事, 日本ホスピス緩和ケア協会理事, 兵庫県薬剤師会常務理事, 兵庫県薬剤師会理事	日本緩和医療学会がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017 年版 [改訂 WPG 員 (評価委員)], 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 [改訂 WPG 員 (評価委員)]	委員	臨床疑問 5 (ベンゾジアゼピン系薬), 臨床疑問 6 (オピオイドスウィッチング)	同左
	角甲純 (広島大学大学院)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 8 (終末期せん妄), 臨床疑問 9 (家族が望むケア)	同左
	岸泰宏 (日本医科大学武蔵小杉病院)	開示項目④ 2017 年: MSD	日本総合病院精神医学会理事	—	委員	総論	—
	佐々木千幸 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 8 (終末期せん妄), 臨床疑問 9 (家族が望むケア)	同左
	菅野康二 (順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 1 (せん妄評価), 臨床疑問 2 (せん妄原因)	同左
	竹内麻理 (慶應義塾大学)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 8 (終末期せん妄), 臨床疑問 9 (家族が望むケア)	同左
	堂谷知香子 (東京大学医学部附属病院)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 4 (ヒドロキシジン), 臨床疑問 7 (非薬物療法)	同左
	蓮尾英明 (関西医科大学)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 3 (抗精神病薬)	同左

氏名 (所属)	経済的 COI 申告内容	学術的 COI 申告内容		ガイドライン作成の役割			
		学術団体の 理事・監事 以上の役職	ガイドライン	役職	ガイドライン 担当領域	システマティッ クレビュー担当 領域	
せん 妄小 委員会	藤澤大介 (慶應義塾大学)	該当なし	JPOS 理事, 国際サイコロ ンロジー学 会理事, 日本 認知療法学 会幹事	JPOS 気持ちのつ らさガイドライン (委 員長)	委員	臨床疑問 8 (終末 期せん妄), 臨床 疑問 9 (家族が望 むケア)	同左
	吉村匡史 (関西医科大学)	該当なし	日本総合病院 精神医学会理 事	—	委員	臨床疑問 3 (抗精 神病薬)	同左
	和田佐保 (国立がん研究 センター)	該当なし	—	—	委員	臨床疑問 4 (ヒド ロキシジン), 臨 床疑問 7 (非薬物 療法)	同左
外部 評価 委員会	長島文夫 (杏林大学)	開示項目⑥ 2016年: MSD, 大鵬薬品工 業, エーザイ, 小野薬品工 業, 協和発酵キリン, ジェイ ファーマ, パクスアルタ 2017年: ジェイファーマ, 小野薬品工業, MSD 2018年: MSD, 大日本住友 製薬, アストラゼネカ, 小野 薬品工業, ヤクルト本社 開示項目⑦ 2016年: 第一三共, ヤクルト 本社, 大鵬薬品工業, 持田製 薬 2017年: 大鵬薬品工業, ヤク ルト本社 2018年: 第一三共	—	日本臨床腫瘍学会 高齢者のがん薬物療 法ガイドライン (統 括, 副委員長)	委員	—	—
	野田真由美 (NPO 法人支え あう会「a」)	該当なし	—	—	委員	—	—
	山川宣 (神鋼記念病院)	該当なし	—	—	委員	—	—

(五十音順)

目次

I 章 はじめに

1	ガイドライン作成の経緯と目的	2
	1. ガイドライン作成の経緯	2
	2. ガイドラインの目的	3
2	ガイドラインの使用上の注意	4
	1. 使用上の注意	4
	2. 構成とインストラクション	5
3	エビデンスレベルと推奨の強さ	7
	1. エビデンスレベル	7
	2. 推奨の強さ	8
	3. 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味	8

II 章 総論

1	がん医療におけるせん妄	10
	1. せん妄とは何か	10
	2. がん患者におけるせん妄の頻度	10
	3. せん妄によるさまざまな影響	10
	4. がん患者におけるせん妄の特徴	11
2	せん妄の評価と診断・分類	13
	1. せん妄の診断基準	13
	2. せん妄の分類	13
	3. 鑑別診断	15
	4. せん妄の原因	16
	5. せん妄の評価方法	17

3	せん妄の病態生理	23
1.	はじめに	23
2.	神経伝達物質の変化	23
3.	アセチルコリン	23
4.	ドパミン	24
5.	グルタミン酸	24
6.	ノルアドレナリン	24
7.	γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA)	25
8.	セロトニン	25
9.	メラトニン	26
10.	神経炎症	27
11.	グルココルチコイド	27
4	せん妄の治療・ケア	32
1.	薬物療法	32
2.	非薬物療法	34

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？	40
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？	44
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？	47
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？	50
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？	51
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？	53
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？	56
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？	59
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？	64

IV章 資料

1	ガイドライン作成過程	68
	1. 概要	68
	2. 臨床疑問の設定	68
	3. システマティックレビュー	68
	4. 妥当性の検証	70
	5. 日本サイコオンコロジー学会，日本がんサポーターティブケア学会の承認	72
2	文献検索式	73
3	今後の検討課題	88
	1. 今回のガイドラインでは，対応しなかったこと	88
	2. 推奨について，今後の検討や新たな研究が必要なこと	88
4	用語集	90
	主要な抗精神病薬一覧	93
	患者・家族へのせん妄説明パンフレット	94
	患者・家族へのせん妄説明パンフレット（終末期）	98
	Delirium Rating Scale-Revised-98	100
	索引	101



I章 はじめに



1

ガイドライン作成の経緯と目的

1 ガイドライン作成の経緯

『がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019年版』（以下、本ガイドラインとする）は日本サイコオンコロジー学会と日本がんサポーターシップケア学会により作成された。

日本サイコオンコロジー学会（Japan Psycho-Oncology Society：JPOS）とは、がんに関連した心理・社会・行動的側面について科学的な研究と実践を行い、がん患者と家族により良いケアを提供していくことを目指している学会である。サイコオンコロジー（Psycho-Oncology）とは、サイコロジー（Psychology：心理学）やサイカイアトリー（Psychiatry：精神医学）という言葉の「サイコ」と、オンコロジー（Oncology：腫瘍学）という言葉からの造語で、「精神腫瘍学」と翻訳されている。日本サイコオンコロジー学会は1987年に創設され、今日までがん医療における心理社会的ケアについて、その専門家を中心にさまざまな情報発信を行ってきた。

日本がんサポーターシップケア学会（Japanese Association of Supportive Care in Cancer：JASCC）とは、がん医療における包括的な支持療法を教育、研究、診療を通して確立し、国民の福祉に寄与することを基本理念とする学会である。日本がんサポーターシップケア学会では、さまざまな支持療法に関する最新の知見を収集し、現時点における最も適切な診療指針を発信していくことを重要な役割の一つとして位置づけている。

両学会は今後互いに密接に連携し、がん患者の心理社会的支援に関する適切な診療指針を作成し公表するなどの活動を通して、わが国のがん医療に良質な「こころのケア」の均てん化を図っていくことを目指している。

近年の医学の進歩は著しく、さまざまな疾患や問題に対して日々新しい知見が生み出されており、がん患者への精神心理的ケアについても例外ではない。しかしそのような新しい知見は膨大にあり、医療者が常に自ら学習したとしても、個人がすべての新しい知見に精通することは現実的には不可能である。診療ガイドラインは、最新のエビデンスを日常臨床で円滑に活用するために導入が図られてきたものである。ところで、がん患者における精神心理的ケアにおいては、広くがん患者に関わるすべての医療者が適切な一次的ケアを提供できることが何より重要である。そこで日本サイコオンコロジー学会と日本がんサポーターシップケア学会では、すべての医療者ががん患者に対してエビデンスに基づく適切な精神心理的ケアを提供できるようになるための一助として、精神心理的問題に関する診療ガイドラインの作成に取り組むこととした。

診療ガイドラインの作成において最も大切なことは信頼性である。その信頼性を確保するためには、個人の恣意的な考えのみで記載されるのではなく、エビデンスに基

づいて科学的な判断がなされること、そして作成プロセスそのものに普遍性と透明性が担保されていることが重要である。この信頼性を確保するために、日本サイコオンコロジー学会と日本がんサポーターケア学会では、厚生労働省の委託を受けて公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する、EBM 普及推進事業 Minds による「診療ガイドライン作成マニュアル」に則ってガイドラインを作成することとした。なお、Minds による診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」となっている。日本サイコオンコロジー学会と日本がんサポーターケア学会による診療ガイドラインでは、包括的な文献検索を行い、なるべく最新の知見を集積し、それに基づいて推奨を記載するよう心がけている。しかしがん患者における精神心理的ケアに関するエビデンスは必ずしも十分でなく、メタアナリシスなどの統計学的検討が困難である臨床疑問も少なくない。そこでさまざまな職種のエキスパートで委員会を構成し、委員会としてのコンセンサスによって記述する方法も採用した。

2 ガイドラインの目的

せん妄とは、身体的異常や薬物の使用を原因として急性に発症する意識障害（意識変容）を本態とし、失見当識などの認知機能障害や幻覚妄想、気分変動などのさまざまな精神症状を呈する病態である。せん妄は身体疾患の治療のために入院を要する患者によく認める病態であるが、特に高齢になるほどそのリスクは上昇するので、入院患者の高齢化とともに病院内で遭遇する頻度はますます高くなっている。しかしせん妄は、うつ病などと比較すると一般的にもまだ理解が普及していない。また、せん妄症状は身体的異常、あるいは治療や症状緩和に用いられる薬物によって出現するために、初期に対応するのは精神心理の専門家ではない医療者であることが多く、多様な症状が出現するためせん妄を正しく診断し対応することには、しばしば困難が伴う。

さらになん患者におけるせん妄には、その他の臨床状況におけるせん妄などと異なるいくつかの特徴がある。まずがん患者におけるせん妄は、その原因に特性がある。例えばがん患者ではオピオイド、ステロイドなどが多用されるが、それらを直接因子とするせん妄に遭遇することが多くある。また高カルシウム血症や脳転移など、がんに伴う身体的問題を背景としてせん妄が発現することもある。進行がん患者におけるせん妄ではその原因が複合的であることが多い。さらには終末期におけるせん妄では、特に身体的要因の改善が困難であるため、治療目標をせん妄の回復からせん妄による苦痛の緩和に変更し、それに合わせてケアを組み立てていく必要がある。

そこで本ガイドラインでは、がん医療に携わる医療者を広く対象として、がん患者におけるせん妄について、その最新の知見を総括したうえで、評価と標準的対応について示すことを目的とした。

2 ガイドラインの使用上の注意

1 使用上の注意

1) ガイドラインの対象とした診療行為

本ガイドラインでは、がん患者のせん妄について、まずはその評価の部分に紙面を割いた。なぜならせん妄が医療者にとって見逃されやすいこと、またせん妄と診断し、その原因をなるべく高い精度で同定することがせん妄治療にとって不可欠だからである。そのうえで診療行為としては、薬物療法、非薬物療法、家族へのケアと分けて記述することとした。

2) 対象者

本ガイドラインの対象者は、日本で治療を受ける成人がん患者およびその家族・主介護者とした。

3) 本ガイドラインが取り扱うアウトカム

本ガイドラインの効果の指標は、一義的にはせん妄の持続期間・重症度など、せん妄の改善である。さらに、せん妄に対して適切な対応を行うことは、患者の苦痛の軽減はもちろん、転倒・転落を減少させたり、留置物の自己抜去などを減少させたりすることで円滑な医療の提供を可能とするかもしれない。一方で特に薬物療法を行う場合には、有害事象の発現などのリスクもある。

一般的に、せん妄に関する研究においては、患者自身の認知機能障害のためもあって生活の質（quality of life：QOL、あるいは近年では「good death」という概念も含まれる）はアウトカムとしては含まれていない。しかし、せん妄治療においても、常に患者・家族の個性を尊重しながら安寧やQOLの維持・向上を考えていくことが重要であることは論をまたない。特に終末期のせん妄においては、その改善はしばしば困難であり、そのような際のケアのゴールは疾患の治癒ではなく、苦痛の緩和、QOLの維持・向上となるべきであろう。そこで、本ガイドラインにおける推奨にあたっては、一義的なせん妄に関する指標のみならず、患者およびその家族・主介護者の安寧やQOLの維持・向上も含めて総合的な判断を心がけた。

4) 使用者

本ガイドラインにおいて想定している使用者は、対象患者を診療する医師、看護師、薬剤師など、がん診療に携わるすべての医療者である。

5) 個別性の尊重

本ガイドラインは、患者の個別性を無視した画一的なケアを推奨するものではない。本ガイドラインは最新のエビデンスを科学的に評価し、また不遍性を担保したプロセスを用いて開発しているが、ガイドラインを個々の患者へ適用するにあたっては、診療にあたる医療者・医療チームが患者の個別性に十分配慮し、責任をもって行うべきである。

6) 定期的な再検討の必要性

最新のエビデンスが日常臨床で活用されるようにするという目的でガイドラインが作成される以上、常に最新のエビデンスを基に記述を再検討し、一定期間で改訂していく必要がある。

本ガイドラインは2021年末をめどに再検討および改訂を行うこととする。改訂責任者は日本サイコオンコロジー学会代表理事とする。

7) 責任

本ガイドラインの内容については日本サイコオンコロジー学会および日本がんサポータブケア学会が責任を有するが、個々の患者への適用については患者を直接担当する医療者が責任を有する。

特にせん妄への薬物療法に関する記述については、健康保険で認められている適応症や投与方法、常用量と異なる部分がある。成書や添付文書を参照し、患者への個別性を勘案して、また患者・家族に十分説明したうえで、患者を直接担当する医療者自身の責任のもとで実施されたい。

8) 利害関係

本ガイドライン作成にあたっては、日本サイコオンコロジー学会が作成にかかる費用を拠出しており、ガイドラインで扱われている内容から利害関係を生じうる団体はもちろん、いかなる団体からの資金提供も受けていない。

ガイドライン作成に関わる委員の選出にあたっては、日本サイコオンコロジー学会利益相反委員会によって利益相反の有無について評価を行い、問題がないことを確認したうえで日本サイコオンコロジー学会理事会による承認を得た。

2 構成とインストラクション

「I章 はじめに」では、本ガイドラインの目的、使用上の注意について述べるとともに、本ガイドラインで用いたエビデンスレベルと推奨の強さについて、その決定方法や解釈などについて説明を加えた。

「II章 総論」では、がん患者におけるせん妄の疫学、せん妄による影響、せん妄の診断・分類・鑑別診断などについて、がん患者以外を対象とした研究からの知見も含め、せん妄に関する基礎知識について概説した。

「Ⅲ章 臨床疑問」では、がん患者のせん妄の治療を行うにあたり、しばしば遭遇する臨床疑問について、エビデンスをもとに解説し、推奨を明らかにした。

「Ⅳ章 資料」では、本ガイドラインの作成過程を記録するとともに、各臨床疑問において用いた文献検索式を掲載した。さらに、今回のガイドラインでは十分に扱うことができなかった点などを今後の検討課題としてまとめた。

(奥山 徹, 稲垣正俊)

3 エビデンスレベルと推奨の強さ

1 エビデンスレベル

エビデンスレベルとは、ある特定の推奨を検討するうえで、当該の治療効果の推定値に対する確信がどの程度適切であるかを示すものである。エビデンスレベルは研究デザインによってのみ定義されるわけではなく、研究と推奨との関連も加味したうえで決定される点に注意が必要である。本ガイドラインでは、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に従ってエビデンスレベルを決定した。まず、各臨床疑問ごとにシステマティックレビューを行った。そのうえで、個別の研究についてエビデンスレベルの評価を行った。

個別研究のエビデンスレベルの評価は研究デザインを出発点とした。具体的には、無作為化比較試験の場合には、エビデンスレベルは「強」を基準として評価を開始し、エビデンスレベルを下げる項目として「バイアスリスク」「非直接性」について評価しエビデンスレベルを決定することとした。一方、観察研究のエビデンス評価は、エビデンスレベルは「弱」を基準として評価を開始し、無作為化比較試験の場合と同様に評価を行うとともに、「介入による大きな効果」「用量-反応勾配」「可能性のある交絡因子による効果の減弱」により、エビデンスレベルを「弱」から「中」あるいは「強」に上げることも検討した。

そのうえで、採用されたエビデンスの全体（エビデンス総体）としてのエビデンスレベルの評価を「バイアスリスク」「非直接性」に加えて、「非一貫性」「不精確」「出版（報告）バイアス」の観点から行い、最終的に表 1「エビデンス総体のエビデンスレベル」のように評価した。定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）が可能な臨床疑問においてはそれを実施する予定であったが、結果的にメタアナリシスを実施した臨床疑問はなかった。

なお臨床疑問 1「評価」、臨床疑問 2「原因」、臨床疑問 7「非薬物療法」、臨床疑問 8「終末期せん妄」、臨床疑問 9「家族が望むケア」は、治療や病態などにおける一般的知識に対する疑問、いわゆる背景疑問であるため、エビデンスレベルの評価は行わなかった。しかし、いずれもせん妄マネジメントとしては重要であるため、臨床疑問に含めて記述することとした。

表1 エビデンス総体のエビデンスレベル

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

2 推奨の強さ

推奨の強さは、「アウトカム全般に関する全体的なエビデンスレベル」「益と害のバランス」「推奨の強さの評価の際に考慮すべき項目（患者の価値観や好み，負担の確実さ，コストや資源の利用）」を考慮して決定した。「推奨の強さ」は，表2に示す1または2とした。

表2 推奨の強さ

1：(強く推奨する)	実施する／しないことを推奨する
2：(弱く推奨する，提案する)	実施する／しないことを提案する

3 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味

これにより，推奨文としては，前述のエビデンスレベル（A，B，C，D）と推奨の強さ（1，2）を組み合わせた定式を用いて記述した（表3）。なお，実際の推奨文においては，弱い推奨を「提案する」と表現することとした。原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが，必ずしも保険適用ではない場合があることに注意する必要がある。

表3 推奨文

1A	根拠のレベルが高く，治療を行う（または，行わない）ことを推奨する
1B	根拠のレベルが十分ではないことを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを推奨する
1C	根拠が不足していることを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを推奨する
1D	根拠が不確実であることを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを推奨する
2A	根拠のレベルが高く，治療を行う（または，行わない）ことを提案する
2B	根拠のレベルは十分ではないことを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを提案する
2C	根拠が不足していることを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを提案する
2D	根拠が不確実であることを理解したうえで，治療を行う（または，行わない）ことを提案する

II章 総論

1

がん医療におけるせん妄

1 せん妄とは何か

せん妄とは、身体的異常や薬物の使用を原因として急性に発症する意識障害（意識変容）を本態とし、失見当識などの認知機能障害や幻覚妄想、気分変動などのさまざまな精神症状を呈する病態である¹⁾。またせん妄はその精神運動性の程度により、過活動型と低活動型に分類することができる。過活動型とは、不穏など活動性が高く活発な精神運動興奮が前景となるものであり、低活動型とは、傾眠など意識の混濁による活動性の低下が前景にあるものをいう²⁾。

2 がん患者におけるせん妄の頻度

せん妄は、がんに限らず、身体疾患を有する入院患者、特に集中治療室（ICU）や心臓手術後など、身体的な重症度や医療的処置の侵襲度の高い状態でよく認められることが知られているが、がん医療の現場においても高頻度で認められることが報告されている。一般病院入院患者におけるせん妄有病率はおよそ10～30%³⁾、治療以外の目的で入院した高齢進行肺がん患者においては40%⁴⁾、緩和ケア病棟入院時では42%、さらに死亡直前には88%に認めたとの報告がある⁵⁾。

日本は超高齢化社会を迎えており、2017年10月1日の時点で日本の高齢化率は27.7%にまで達しているが、加齢はがんの危険因子の一つであることを考えると、今後ますます高齢がん患者は増えていくことが予想される。そして、高齢はせん妄の準備因子（P16、Ⅱ章-2-4「せん妄の原因」参照）でもあることから、がん医療の現場では、今後ますますせん妄への対策が強く求められることになる。

3 せん妄によるさまざまな影響

せん妄は多方面にわたり多くの負の影響を及ぼす。それらの影響についてここでは、患者と家族、医療的側面に分けて述べる。

1) 患者とその家族

せん妄の本態は意識の障害であることから、せん妄から回復した時には、患者はせん妄の体験を想起できないと考えられがちである。しかしながら、多くの患者がせん妄体験について想起でき、その体験について恐怖や不快感を感じていたことが報告さ

れている^{6,7)}。また、転倒・転落などの事故につながる事⁸⁾、二次合併症を併発し、入院の長期化を招くこと^{9,10)}など治療に直接影響を及ぼすこともある。長期的には認知機能低下と関連すること^{10,11)}、さらには、死亡率の増加につながるといった生命予後にも影響することが報告されている^{9,10)}。

せん妄を呈した患者の家族も、患者がせん妄となることで強い精神的苦痛を経験することが知られている^{6,7)}。

2) 医療的側面

せん妄への対応、特に医療者が少なくなりがちな夜間における過活動型せん妄への対応は、医療者にとっても心身ともに強い疲弊感をもたらす。せん妄への介入がスムーズに進まず、症状が遷延した場合などは、医療者、特に看護スタッフのバーンアウトの引き金となることが現実問題として起こり得る。また、入院の長期化による医療コストの増大を招くことも現実的には大きな問題となる^{3,12)}。

以上のように、せん妄は、がん医療に関わる医療者にとって必ず遭遇する病態の一つであり、患者とその家族のみならず、医療的にも多岐にわたるデメリットを生じさせる。がん医療におけるせん妄の特徴を理解し、適切な予防と対策を行うこと、そして患者とその家族の心情に配慮したコミュニケーションを大切にすることは、がん医療に携わる医療者にとって極めて重要と考えられる。

4 がん患者におけるせん妄の特徴

がん患者におけるせん妄には、がん以外の臨床状況におけるせん妄などと異なるいくつかの特徴がある。

第一に、がん患者におけるせん妄は、その直接的な要因（直接因子）に特徴がある。せん妄の発症に関与する直接因子としては通常、身体的原因と薬剤原因の2つが挙げられる。がんは基本的に進行性の病態を示すことから、経過とともに身体面での脆弱性は増し、併発する症状も増えていく。そのため、せん妄発症に影響するさまざまな身体的原因が併存しやすくなる。なかでも骨転移などを背景とした高カルシウム血症、脳転移などは、がん患者において特徴的な直接因子である。一方、抗がん剤などの治療薬に加え、さまざまな合併症に対する症状緩和目的の薬剤も増えていくことから、多剤併用になりやすい。特に、がん医療ではオピオイドやステロイドなどの使用頻度が高く、これらの薬物使用を直接因子とするせん妄に遭遇することが多くある。さらに実際の臨床では、このような身体的原因、薬剤原因が複合的に影響したせん妄も多くみられる。せん妄を呈し、精神科への依頼となったがん患者の原因を調査したところ、42%において複数の原因を認めたとの報告もある¹³⁾。

第二に、がん医療においては、低活動型せん妄や終末期のせん妄に遭遇する機会が多い。低活動型せん妄は、活動性や反応性の低下、会話量の減少などを特徴とし、特に抑うつ症状と誤診される可能性があることから注意が必要である。過活動型せん妄と比べて予後が不良とも報告されている¹⁴⁾。また、終末期におけるせん妄は、その原

因によってせん妄の回復可能性が予測されることが報告されている⁵⁾。一般的には、脱水、電解質異常、薬物によるせん妄は終末期においても回復の可能性が残されていると考えられる一方、脳転移、肝不全、低酸素脳症など、臓器不全に伴うせん妄は回復が困難であることが多いとされる。回復が期待できると考えられる場合は、原因の除去を図りつつ、薬物療法では、抗精神病薬を中心に選択し、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は避けるようにする。また睡眠覚醒リズムを維持できるように日中の覚醒を促したり、見当識の確保を心がけたケアを提供する。一方、回復が困難と考えられる場合は、回復を目指すケアは患者にとって侵襲的となり得る。そのため、患者の苦痛軽減を最優先の目標とし、ベンゾジアゼピン系薬を適宜使用しながらでも不穏をコントロールし、穏やかに過ごせることを目指すことも多い。現実的には不眠・不穏のコントロールと日中の覚醒の両立が困難であることが多いことから、患者・家族、医療者とケアのゴールについて多角的に相談することが重要となる。

(谷向 仁)

■ 文 献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.(DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Press, 2013
- 2) 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
- 3) Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age and ageing* 2006; 35: 350-64
- 4) Uchida M, Okuyama T, Ito Y, et al. Prevalence, course and factors associated with delirium in elderly patients with advanced cancer: a longitudinal observational study. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 934-40
- 5) 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
- 6) Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43: 183-94
- 7) Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009; 115: 2004-12
- 8) Brand CA, Sundararajan V. A 10-year cohort study of the burden and risk of in-hospital falls and fractures using routinely collected hospital data. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e51
- 9) Edlund A, Lundström M, Karlsson S, et al. Delirium in older patients admitted to general internal medicine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 83-90
- 10) Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 443-51
- 11) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-9
- 12) Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 27-32
- 13) 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
- 14) Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, et al. Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 174-9

2

せん妄の評価と診断・分類

せん妄の本態は意識の障害であるが、中心となる症状は、注意の障害、サーカディアン・リズム障害（睡眠覚醒リズム障害）ならびに思考の障害（思考の過程や内容、妄想など体験様式の異常）である¹⁻³⁾。

せん妄は有病率が高いにもかかわらず、医療者はせん妄を呈した患者の20~50%程度しか症状を認識していないことが報告されている⁴⁾。例えばInouyeら⁵⁾は、新規入院となった70歳以上の患者において看護師がどの程度正確にせん妄を認識しているかを調査した結果、せん妄患者の81%が見逃されていたことを認めたとうえで、せん妄が低活動型であること、高齢者、視力障害、認知症があることが過小評価と関連していたことを報告している。また、たとえ精神症状が認識されたとしても、そのうち約50%はせん妄とは認識されず、他の精神疾患と誤診されている^{6,7)}。正しく診断された患者と誤診された患者では、せん妄の症状・重症度には差がないことから、精神疾患罹患歴がある患者は誤診されやすいとの報告もある⁷⁾。実際、統合失調症患者が身体疾患に罹患し、せん妄を呈した場合、統合失調症の精神症状として捉えられていることが多く経験される。

このようにせん妄はしばしば医療者から過小評価されており、その診断・治療が遅れることにより、より病態が複雑化し、ケアの質の低下やケアの複雑化につながる。せん妄の早期発見および介入が行われた患者に比べて、せん妄の治療が遅れた患者では死亡率・院内感染・肺炎のリスクが高まるとの報告もある⁸⁾。したがって、せん妄の見逃しを減らす工夫が重要である。

1

せん妄の診断基準

現在、せん妄診断のゴールドスタンダードとしては、アメリカ精神医学会による診断基準(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition : DSM-5) (表1)⁹⁾が用いられることが多い。この診断基準に従ってせん妄について簡潔に説明するとすれば、「せん妄とは、身体的原因や薬剤原因によって急性に出現する意識・注意・知覚の障害であり、その症状には変動性がある」とまとめられる。

2

せん妄の分類

DSM-5ではせん妄と診断した際には過活動型、低活動型、活動水準混合型の特定を行うように求められている。せん妄の分類基準の一つを表2に示す¹⁰⁾。特に身体的重

表 1 DSM-5 によるせん妄の診断基準

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薬品によるもの）、または毒物への曝露、または複数の病因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

上記 A～E のすべてを満たす場合にせん妄と診断する。

DSM-5 においては、せん妄の活動性に関するサブタイプを特定することとなっている。それぞれのサブタイプについては、以下のように記述されている。

過活動型：その人の精神運動活動の水準は過活動であり、気分の不安定性、焦燥、および/または医療に対する協力の拒否を伴うかもしれない

低活動型：その人の精神運動活動の水準は低活動であり、混迷に近いような不活発や嗜眠を伴うかもしれない

混合型：その人の注意および意識は障害されているが、精神運動活動の水準は正常である。また、活動水準が急速に変動する例も含む

〔日本精神神経学会 日本語版用語 監修、高橋三郎、大野裕 監訳。DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。医学書院、2014: pp588-9 より引用〕

表 2 せん妄のサブタイプ

過活動型せん妄	24 時間以内に以下のうち 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 <ul style="list-style-type: none"> ・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 時間以内に以下のうち 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（活動量の低下または行動速度の低下は必須） <ul style="list-style-type: none"> ・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

〔Meagher D, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20: 185-93 より引用〕

表3 一般的なせん妄と認知症の鑑別

	せん妄	認知症
発症	急性の発症* ¹	ゆるやかな発症
病態	意識の障害	記憶の障害
経過	症状・重症度は変動性	ゆっくり進行性* ²
可逆性	可逆性* ³	非可逆性

[問題点]

*1：急性の発症

プリオン病，脳血管性認知症，レビー小体型認知症では急性の発症あり

*2：症状の変動性

アルツハイマー型認知症にみられる日没症候群，レビー小体型認知症では症状の変動がみられる

*3：可逆性

せん妄で，持続した認知機能障害はまれではない

せん妄から認知症への移行はまれではない

〔八田耕太郎，岸泰宏 編．病棟・ICUで出会うせん妄の診かた．中外医学社，2012：p7より転載・改変〕

症例の場合には，過活動型せん妄より低活動型せん妄の方が多く知られている¹¹⁾が，低活動型せん妄は「不穏」が目立たないため見逃されやすく，また，うつ状態と誤診されることも多い。さらに，たとえせん妄と同定されても，危険行為などがみられないために何もせず経過観察とされていることもある。しかし，せん妄による患者ならびに家族の苦痛を調査した研究において，低活動型であっても過活動型と同等に患者・家族に苦痛をもたらすことが報告されている¹²⁾。さらに，低活動型せん妄はせん妄の持続時間が長く，認知症患者に低活動型せん妄が合併した場合には死亡率が高くなることが指摘されている（非認知症患者では，せん妄のサブタイプよりも，せん妄重症度が死亡率と相関している）。また治療においては，低活動型せん妄であっても，抗精神病薬に反応する可能性があることも指摘されている^{13,14)}。

3 鑑別診断

せん妄診断の鑑別において最も臨床問題となるのが認知症である。認知症はせん妄の準備因子の一つであり，実際に認知症とせん妄の合併は，22%から89%と高率であって（入院患者では高率であり，50%以上¹⁵⁾，症状もオーバーラップしている。したがって，鑑別が非常に困難なのが現状である。表3に一般的なせん妄と認知症の鑑別点を示す¹⁶⁾。しかし，プリオン病，脳血管性認知症，レビー小体型認知症は急性発症のこともあることから，認知症のタイプによっては鑑別はより困難となる。アルツハイマー型認知症にみられる日没症候群やレビー小体型認知症では症状の変動がみられ，せん妄との鑑別が難しい。

現在までのところ，せん妄，せん妄と認知症の併存，認知症の3群の鑑別に関する研究はあまり行われていない。Meagherら¹⁷⁾は，Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)における視覚性記憶範囲テストでの鑑別について報告している。より高度なタスクが要求される「逆唱」では，3群ともに低下していたが，「順唱」では認知症

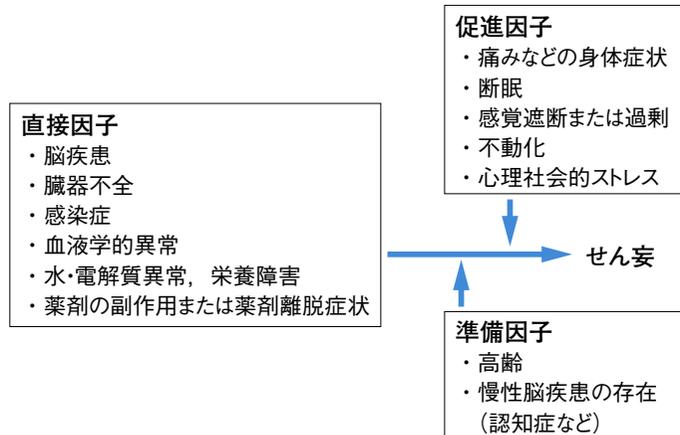


図1 せん妄の発症

[八田耕太郎，岸泰宏 編，病棟・ICU で出会うせん妄の診かた，中外医学社，2012: p2 より転載・改変]

患者では比較的能力は保持されていた一方，せん妄患者では能力低下が著しくみられたことから，鑑別に有用であることが指摘されている。また，よく使用されている時計描画テスト (Clock Drawing Test)^{*1}では，せん妄と認知症の鑑別は困難であることが報告されており¹⁸⁾，せん妄と認知症の鑑別には視空間認知機能検査^{*2}ではなく，視覚的注意機能検査^{*3}が有用と考えられている。ただし，この分野での研究は少なく，今後の研究が期待される。

4 せん妄の原因

せん妄患者に遭遇あるいはせん妄を疑った場合には，図1に示すように¹⁶⁾，直接因子，準備因子，促進因子を考えるのが臨床的に有用である。直接因子となるのは電解質異常，脱水，感染症などの身体的原因ならびに薬剤原因が挙げられる。せん妄が発生した場合には，これらの原因が必ず存在していると考えて，まず直接因子の検索を丁寧に行うことが必要である。準備因子としては，加齢や認知症を含む認知機能障害の存在などが挙げられ，せん妄を発症しやすい素因のことを意味する。促進因子とは，せん妄をより発症しやすい状況に近づけてしまう要因のことであり，代表的なものとして，ICUなどの環境因子や身体拘束が挙げられる。最近は促進因子への働きかけを

***1：時計描画テスト (Clock Drawing Test)**

丸い時計の絵および指定された時刻を描くことにより行う認知機能評価法。視空間認知機能などの評価などを行うことができる。

***2：視空間認知機能検査**

視空間認知機能障害とは，視力が障害されていないにもかかわらず，顔や物の認識能力が低下することであり，重なった五角形の模写 (ダブルペンタゴン) や立方体の模写 (cube drawing)，キツネやハトを手で作った際の模倣などが簡便な検査として行われる。

***3：視覚的注意機能検査**

視覚性注意障害 (2つのものに同時に注意を向けられず，一方に気づかない状態であり同時失認として扱う文献も多い) を評価する検査。

表4 各種せん妄スケール

スケール名	スクリーニング	診断	重症度評価	看護師によるルーチン使用
CAM, 3D-CAM	○	△		○
MDAS			○	
NEECHAM	○			○
DST	○			○
DRS-R-98		○	○	
Nu-DESC	○			○
SQid	○			○
CCS/ADS			○	○
CDT				○
MMSE/HDS-R				△

CAM : Confusion Assessment Method
 3D-CAM : 3-minute diagnostic assessment for CAM
 MDAS : Memorial Delirium Assessment Scale
 NEECHAM : NEECHAM Confusion Scale
 DST : Delirium Screening Tool
 DRS-R-98 : Delirium Rating Scale-Revised-98
 Nu-DESC : Nursing Delirium Screening Scale
 SQid : Single Question in Delirium
 CCS : Communication Capacity Scale
 ADS : Agitation Distress Scale
 CDT : Clock Drawing Test
 MMSE : Mini Mental State Examination
 HDS-R : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール

行うことで、せん妄が予防できるという比較的高いエビデンスが揃っていることから、促進因子の重要性が着目されている¹⁹⁾。促進因子への働きかけにより、臨床現場によっては、約50%のせん妄発症を抑制する¹⁹⁾ことが可能と報告されている。ただし、直接因子の寄与度が高いがんの終末期などではこの効果は減弱するとされている。

5 せん妄の評価方法

せん妄の適切な発見・診断には、評価尺度を用いる必要がある。しかし、せん妄診断の特異度の高い評価方法を用いた研究では、せん妄評価で陽性だった患者の27%しかせん妄と診断されていないことが示されており²⁰⁾、スクリーニングの観点からは感度の高い評価方法を用いることが重要である。

表4に、それぞれのスケールがせん妄に対するスクリーニング、診断、重症度評価のどの分野で適しているか、多忙な一般臨床での看護師によるルーチン使用・評価に適しているか、などについてまとめて示す。

なお、Mini Mental State Examination (MMSE) や改訂長谷川式簡易知能評価スケールのような認知機能障害評価尺度は、認知機能の低下は評価できるがせん妄のスク

リーニングとしては不適であると考えられている²¹⁾。時計描画テストも、認知症（認知機能低下）のスクリーニングとして用いられているがせん妄のスクリーニングとしては不適であると考えられている^{18,22)}。

1) Confusion Assessment Method (CAM)

CAM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項目から構成されており、①②の症状を必須とし、かつ③または④を満たせばせん妄と診断する、という簡便な診断ツールである²³⁾。一般の医療者でも実施できること、所要時間が5分程度と簡便なことから、日常臨床で広く利用されている。また、感度・特異度ともに高いため、せん妄評価のシステマティックレビューにおいても、CAMの使用が推奨されている²¹⁾。日本語版の信頼性の検討は大腿頸部骨折患者で行われ、感度83.3%、特異度97.6%、 κ 値0.83と報告されている²⁴⁾。ただし、がん患者における信頼性・妥当性の検証は行われていない。

CAMの問題点としては、評価者や評価者へのトレーニングの程度によって、そのスクリーニング能力、特に感度にばらつきがあることが指摘されている²⁵⁾。例えば、看護師に対してCAMの1時間のトレーニングを行い、その後にCAMを用いて高齢患者のせん妄診断を行ったところ、感度23.8%、特異度97.7%であったという報告もある²⁶⁾。そのため、臨床現場で使用する場合には、CAMに加えて何らかの認知機能検査（Mini-Cog^{*4}、MMSEや改訂長谷川式簡易知能評価スケールなど）を併用して行うことが望ましい²³⁾。さらに、CAMでは、せん妄の中心症状である注意の障害、サーカディアン・リズム（睡眠・覚醒）障害、思考障害^{1,2)}を網羅していないこと、注意力の評価をどのようにするのかも曖昧であること、縦断的な意識レベルの変動が評価に含まれないこと、などの問題も指摘されている²³⁾。

上述のようにCAMを施行するにあたっては、その使用方法や認知機能評価に関するトレーニングを要するが、そのようなトレーニングは一般的には実施されていない。そこで3D-CAM（3-minute diagnostic assessment for CAM）という、CAMアルゴリズムを短時間かつ構造化（具体的評価方法・観察方法を提示）されたアセスメント方法が開発された²⁷⁾。海外における高齢患者での信頼性評価では、感度95%、特異度94%²⁷⁾、認知症患者においては感度96%、特異度86%とも報告されている²⁷⁾。評価時間の中央値は3分である²⁷⁾。日本語版の信頼性・妥当性検証は行われていない。

2) Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

MDASは当初はオピオイド使用下のがん患者のせん妄の評価のために開発された²⁸⁾。意識混濁、認知機能障害、精神症状などを評価する10項目から構成されているが、症状が急性発症かどうか、症状に日内変動があるか、といった、せん妄の診断や

*4：Mini-Cog

2分程度で行える簡便な認知症のスクリーニング法であり、3語の即時再生/遅延再生と時計描画を組み合わせて行う。

スクリーニングのために重要な評価が含まれておらず、主に重症度評価に用いられる。

原版においては高い評価者間信頼性 ($r=0.92$) と内的整合性 (Cronbach's $\alpha=0.91$) が示されている。日本語版も開発されており、非がん患者における信頼性・妥当性が示されている²⁹⁾が、がん患者での検証はなされていない。

3) NEECHAM Confusion Scale

NEECHAM Confusion Scale は看護師によるせん妄評価のために開発された³⁰⁾。3つのサブスケール (認知情報処理, 行動, 生理学的コントロール) からなり、各項目の評価が、日常の看護ケアのなかで観察可能な事柄に基づいて評価できるように作成されている。しかし、サブスケールの生理学的コントロールはせん妄の重症度とも相関せず、意味がないとの意見もある³¹⁾。また、NEECHAM で評価しているのは急性の錯乱であり、せん妄以外の病態も含有しているのではないかとの批判もある³²⁾。原版は急性期の医学的問題のために入院した高齢患者において信頼性・妥当性の検証が行われており、MMSE との相関は高く ($r=0.87$)、DSM-III-R のせん妄基準との相関は中等度 ($r=0.54\sim 0.7$)、内的整合性 (Cronbach's $\alpha=0.9$) ならびに評価者間信頼性 ($r=0.91$) は高かったことが報告されている。日本語版も作成されているが³³⁾、十分な信頼性・妥当性検討は行われていない。

4) Delirium Screening Tool (DST)

DST は、DSM-IV のせん妄診断基準に則ったチェックリストである³⁴⁾。「A: 意識・覚醒・環境認識のレベル」7項目、「B: 認知の変化」2項目、「C: 症状の変動」2項目の11項目からなり、各領域の項目が1つでも該当する場合はその領域の問題ありと評価して次の領域の評価に進み、C 領域で問題ありと評価した場合、「せん妄の可能性あり」の評価となる。評価時間は5分以内と簡便であり、感度98%、特異度76%と報告されている。感度は高いためスクリーニング目的には有用性が示唆されるが、特異度の低さならびに信頼性の検討が不足しており、利用には注意が必要である。

5) Delirium Rating Scale (DRS), Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)

DRS は DSM-III のせん妄診断後の重症度を評価するために開発されたスケールである³⁵⁾。妥当性、評価者間信頼性、感度、特異度のいずれの点においても優れていることから、診断のためのスクリーニングツール、治療効果の評価のための重症度評価尺度として使用されてきた³⁶⁾。しかし、DRS は継続的なせん妄症状の変化を追跡していく時には不要な項目が含まれていること、また、注意、記憶、見当識などをまとめて1つの認知機能として扱っていることで、せん妄のもつ精神現象学的評価が軽視されていることなどが指摘されていた。これらを受けて、Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)³⁷⁾へと改訂された。

DRS-R-98 では、診断に関する3項目と重症度に関する13項目を分けたことで、重症度項目だけ用いて反復評価に使用できるようになったこと、認知、行動、思考、言

語の障害を独立した項目として評価できるようになったこと、活動性に関する項目も含まれるようになったことから、さまざまなせん妄研究に使用しやすくなった。日本語版も開発されており（P100 参照）³⁸⁾、身体的な問題で入院し、精神科依頼となった患者を対象とした信頼性・妥当性の検討も行われており、総得点 14/15 のカットオフで感度 98%、特異度 94%であったことが報告されている³⁹⁾。日常使用するスケールとしては煩雑かもしれないが、せん妄評価において必要な項目が網羅されており、研修医や看護師のせん妄診断のトレーニングに有用である。

6) Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Nu-DESC は、看護師が日常ケアで用いることを前提としたせん妄スクリーニングツールである。失見当識、不適切な行動、不適切な会話、錯覚/幻覚、精神運動抑制の 5 項目をそれぞれ 0~2 点で評価する⁴⁰⁾。腫瘍内科病棟に入院した患者を対象とした信頼性・妥当性検証の結果、総得点 1/2 のカットオフにおいて、感度 85.7%、特異度 86.8%と報告されている⁴⁰⁾。評価時間は平均 1 分である。日本語版の開発はなされていない。

7) Single Question in Delirium (SQiD)

“○○さんは、このところより混乱していると思いますか？ Do you think [name of patient] has been more confused lately?” という 1 つの質問を知人や家族に行うことで、せん妄をスクリーニングするものである⁴¹⁾。19 名の入院中のがん患者を対象とした開発研究において、感度 80%、特異度 71%と報告されている。日本語での信頼性は検討されていない。

8) Communication Capacity Scale (CCS)/Agitation Distress Scale (ADS)

Morita ら⁴²⁾により開発されたスケールである。それぞれ終末期がん患者のコミュニケーション能力の評価（低活動型せん妄の評価）ならびに不穏・興奮の評価（過活動型せん妄の評価）を目的としている。CCS は 5 項目（意識水準、開かれた質問、閉じられた質問、自発的コミュニケーション、自発的な運度）で構成され、面接中の状態から評価を行う（0~17 点）。ADS は 6 項目（運動不安の頻度、範囲、内容、精神不安、幻覚・妄想、睡眠）で構成され、面接、付添人からの情報、看護記録をもとに評価する（0~18 点）。本尺度は容易に評価可能であること、評価にあたって患者の協力が不要であること、反復評価が可能であること、過活動型せん妄の症状と低活動型せん妄の症状を独立して評価すること、などの特徴がある。せん妄を有する終末期がん患者を対象とした研究において、CCS スコアは MDAS 総スコアならびに MDAS + DRS の認知スコアと有意に相関、ADS は DRS 総スコアならびに MDAS + DRS の焦燥スコアと有意に相関、CCS と ADS を合算したスコアは、MDAS ならびに DRS の総スコアと有意に相関していたことが報告されている。

文献

- 1) Franco JG, Trzepacz PT, Mejia MA, et al. Factor analysis of the Colombian translation of the Delirium Rating Scale (DRS), Revised-98. *Psychosomatics* 2009; 50: 255-62
- 2) Meagher DJ, Moran M, Raju B, et al. Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 135-41
- 3) Thurber S, Kishi Y, Trzepacz PT, et al. Confirmatory factor analysis of the Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R98). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27: e122-7
- 4) Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* 2012; 308: 73-81
- 5) Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2467-73
- 6) Armstrong SC, Cozza KL, Watanabe KS. The misdiagnosis of delirium. *Psychosomatics* 1997; 38: 433-9
- 7) Kishi Y, Kato M, Okuyama T, et al. Delirium: patient characteristics that predict a missed diagnosis at psychiatric consultation. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 442-5
- 8) Heymann A, Radtke F, Schiemann A, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 1584-95
- 9) 日本精神神経学会 日本語版用語 監修, 高橋三郎, 大野裕 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京, 医学書院, 2014
- 10) 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
- 11) Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, et al. Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 193-200
- 12) Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009; 115: 2004-12
- 13) Platt MM, Breitbart W, Smith M, et al. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 66-7
- 14) Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, et al. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 477-82
- 15) Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1723-32
- 16) 八田耕太郎, 岸泰宏 編. 病棟・ICU で出会うせん妄の診かた. 東京, 中外医学社, 2012
- 17) Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, et al. A comparison of neuropsychiatric and cognitive profiles in delirium, dementia, comorbid delirium-dementia and cognitively intact controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 876-81
- 18) Adamis D, Morrison C, Treloar A, et al. The performance of the Clock Drawing Test in elderly medical inpatients: does it have utility in the identification of delirium? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 129-33
- 19) Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 512-20
- 20) Mistarz R, Elliott S, Whitfield A, et al. Bedside nurse-patient interactions do not reliably detect delirium: an observational study. *Aust Crit Care* 2011; 24: 126-32
- 21) Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, et al. Does this patient have delirium? Value of bedside instruments. *JAMA* 2010; 304: 779-86
- 22) Bryson GL, Wyand A, Wozny D, et al. The clock drawing test is a poor screening tool for postoperative delirium and cognitive dysfunction after aortic repair. *Can J Anaesth* 2011; 58: 267-74
- 23) 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
- 24) 渡邊明. The Confusion Assessment Method (CAM) 日本語版の妥当性. *総病精医* 2013; 25: 165-70
- 25) Rolfson DB, McElhane JE, Jhangri GS, et al. Validity of the confusion assessment method in detecting postoperative delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1999; 11: 431-8
- 26) Lemiengre J, Nelis T, Joosten E, et al. Detection of delirium by bedside nurses using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 685-9
- 27) Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, et al. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute

- diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 554-61
- 28) Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37
 - 29) 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
 - 30) Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, et al. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res* 1996; 45: 324-30
 - 31) Smith MJ, Breitbart WS, Platt MM. A critique of instruments and methods to detect, diagnose, and rate delirium. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 35-77
 - 32) Rapp CG, Wakefield B, Kundrat M, et al. Acute confusion assessment instruments: clinical versus research usability. *Appl Nurs Res* 2000; 13: 37-45
 - 33) 綿貫成明, 酒井郁子, 竹内登美子, 他. 日本語版 NEECHAM 混乱・錯乱状態スケールの開発及びせん妄のアセスメント. *臨床看護研究の進歩* 2001; 12: 46-63
 - 34) 町田いづみ, 青木孝之, 上月清司, 他. せん妄スクリーニング・ツール (DST) の作成. *総病精医* 2003; 15: 150-5
 - 35) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23: 89-97
 - 36) Trzepacz PT. The Delirium Rating Scale. Its use in consultation-liaison research. *Psychosomatics* 1999; 40: 193-204
 - 37) 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
 - 38) Trzepacz PT, 岸泰宏, 保坂隆, 他. 日本語版せん妄評価尺度98年改訂版. *精神医* 2001; 43: 1365-71
 - 39) 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
 - 40) 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
 - 41) 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
 - 42) 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

3 せん妄の病態生理

1 はじめに

せん妄の病態生理はいまだ不明ではあるが、そのメカニズムや病因としてさまざまな仮説が挙げられている。それぞれ単一の仮説ではせん妄の病因を説明することはできず、それらが相互に絡み合っているものと考えられている。例えば、低酸素・代謝異常、薬剤による影響、炎症反応などにより、最終的には神経伝達物質の合成、機能、利用能などの変化が生じ、行動・認知機能障害が生じることが報告されている¹⁾が、1つのカスケードや1つの神経伝達物質でせん妄の病因・発症は説明できない。このような病態生理が未解明であることが、せん妄予防や治療を困難にしている。本稿では現時点における知見について概説する。

2 神経伝達物質の変化

低酸素や代謝異常、神経炎症、薬剤による影響などさまざまな誘因により、最終的には脳内神経伝達物質のアンバランスが生じ、せん妄が発症すると考えられている。特にアセチルコリンの欠乏、ドパミン・グルタミン酸・ノルアドレナリンの過剰がせん妄の際には存在しているといったコンセンサスがある²⁾。γ-アミノ酪酸（GABA）やセロトニンなどは病態により過剰か欠乏か異なるとされている²⁾。せん妄の原因薬物の一つとしてオピオイドがあるが、オピオイドはドパミンならびにグルタミン酸を増加させ、アセチルコリンを低下させる働きがあり、それら神経伝達物質への作用によりせん妄を惹起させると考えられている³⁾。

3 アセチルコリン

せん妄では意識障害を認めるため、アセチルコリン活性の欠乏が重要視されている。覚醒メカニズムの変化には、脳幹網様体から視床を介して大脳皮質に投射される背側経路（アセチルコリン作動性ニューロン）が関与している。また、マイネルト基底核は意識・注意に関与しているが、これもアセチルコリン作動性ニューロンによるものであり、アセチルコリン活性の低下とせん妄の関与が考えられている。多くの研究で、血清ならびに髄液内アセチルコリン値の低下とせん妄の関連性が指摘されている⁴⁻⁶⁾。しかしながら、せん妄に対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果については否定的な報告もあり⁷⁾、いまだ不明な点が多い。抗コリン薬を使用していない患者でも、

血清内の抗コリン活性が認められるとの報告もあり^{8,9)}、身体疾患により内因性の抗コリン物質が産生され、せん妄の病因になっている可能性がある。低酸素、肝不全、低血糖など臨床的にせん妄の直接因子となり得る状況で、アセチルコリン伝達の障害が認められることも報告されている¹⁰⁻¹²⁾。身体拘束はせん妄の促進因子とされているが(相対リスク 3.2~4.4)¹³⁾、動物実験では不動化によりアセチルコリンの低下をきたすことが示されている^{11,12)}。背景因子としての加齢もアセチルコリン産生能を低下させることや、せん妄を合併しやすいアルツハイマー型認知症においてアセチルコリン活性が低いことはよく知られている。また、神経炎症においてもアセチルコリンが重要な役割を果たしている(後述)。

4 ドパミン

過剰なドパミンも、せん妄発症と関連している。临床上、ドパミン受容体遮断作用のある抗精神病薬がせん妄治療に有効な点や、ドパミンの作用を増強する抗パーキンソン薬によりせん妄が誘発されることなどからも推測される。さらには、低活動型せん妄においても抗精神病薬の有効性が示唆されており¹⁴⁾、せん妄の表現型にかかわらず、過剰なドパミンが病態として想定されている。

低酸素はせん妄の直接因子の一つだが、これもドパミン代謝と関連している。ドパミンからノルアドレナリンへの変換は酸素に依存しており、低酸素はドパミンの蓄積をもたらす。また、ドパミンの分解に必要な catechol-o-methyl transferase も低酸素状態では抑制されるため、ドパミンのさらなる蓄積をきたす¹⁵⁾。過剰なドパミンによる直接的な興奮作用ならびに過剰ドパミンより惹起されるグルタミン酸を介した神経傷害¹⁵⁾、アポトーシスの誘導¹⁶⁾などが精神・行動の障害と関連するとされている。

5 グルタミン酸

グルタミン酸は興奮性神経伝達物質として知られているが、NMDA 受容体の過剰興奮により、神経細胞の障害や細胞死をきたす。グルタミン酸もまた、低酸素状態や肝不全の状態でカルシウムイオン流入を通して過剰な状態となることが知られている^{17,18)}。グルタミン酸の神経毒性の発現にはドパミンの関与が必要であり、過剰なドパミンそのものの作用に加えてグルタミン酸を介した神経毒性が病因の一つとなっている可能性がある¹⁹⁾。グルタミン酸は GABA へと代謝されるが、GABA は代表的なせん妄誘発物質でありせん妄の原因となる²⁰⁾。

6 ノルアドレナリン

低酸素や虚血などによる急激なノルアドレナリンの放出によりせん妄が発症したり悪化したりする。代表的なものとして、アルコール離脱せん妄の症状はノルアドレナリンの過剰により引き起こされていると考えられている。ノルアドレナリンのプレシ

ナプスでの放出抑制には、 α_2 受容体が関与している。また、アルコール離脱症状の際には、 α_2 受容体の感度が低下している²¹⁾。

さらには、 α_2 作動薬であるデクスメトミジンは、ベンゾジアゼピン系薬と比較してせん妄の発症率が低下することが報告され²²⁻²⁵⁾、また、プラセボと比較してもせん妄発症を低下させるとの報告もある²⁶⁾。このことから、過剰なノルアドレナリンがせん妄と関連している可能性が示唆される。デクスメトミジンには脳虚血時に神経保護作用があることも報告されており、せん妄予防の点からも注目される²⁷⁾。

7 γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA)

せん妄における GABA は、過剰であったり低下したりと、基礎にある病態により異なる。GABA 系物質の過剰が病因として挙げられるものの代表に、肝性脳症がある。ベンゾジアゼピン (GABA 系薬剤の代表薬剤) 拮抗薬であるフルマゼニルを肝性脳症患者に投与することで、臨床症状が改善することや²⁸⁾、三相波が改善すること²⁹⁾などから、GABA 系物質の過剰 (代謝障害) が肝性脳症の大きな原因の一つとされている。また、ベンゾジアゼピン系薬がせん妄を誘発することは臨床現場でもよく知られている。一方で、アルコール離脱せん妄、ベンゾジアゼピン離脱せん妄、抗生物質によるせん妄は GABA の欠乏が認められる^{30,31)}。

GABA の代表的作動薬であるベンゾジアゼピン系薬は、せん妄の代表的惹起物質であり、さまざまな機序が提唱されている。ベンゾジアゼピン系薬は生理的な睡眠パターンを障害する³²⁾。また、メラトニン分泌を抑制しサーカディアン・リズムも阻害する³³⁾。したがって、せん妄の中心症状である睡眠・覚醒リズムに悪影響を与える。さらには他の神経伝達物質に対しての影響もある。特に、せん妄発症と関連の深いアセチルコリン系にも影響を与える。ベンゾジアゼピン系薬により、基底前脳ならびに海馬での中枢性コリン伝達が阻害されることがわかっている^{34,35)}。また、グルタミン酸系にも影響を与え、NMDA 受容体、カイニン酸受容体、カルシウムチャネルの関与を示唆する研究報告もある³⁶⁾。視床における感覚入力と注意機構統合のゲート機能の阻害も認められる³⁷⁾。さらには中止することにより、離脱症状が出現し、せん妄に至ることも多い。

8 セロトニン

セロトニンレベルも病態により異なるとされている。脳内セロトニンは脳内の前駆物質であるトリプトファンより合成される。したがって、トリプトファンが減少すると脳内セロトニンも減少する。トリプトファンの欠乏がせん妄と関連しているとの報告もある^{38,39)}。トリプトファン、フェニルアラニンなどの大型中性アミノ酸 (large neutral amino acid : LNAA) (他にロイシン、イソロイシン、メチオニン、チロシン、バリン) は脳内に競合して取り込まれる。したがって、ある LNAA が過剰に脳内に取り込まれると、その他の脳内 LNAA は欠乏する。なかでも、フェニルアラニンは神経

毒性物質の産生ならびにトリプトファンの欠乏と関連することで注目されている。せん妄患者ではフェニルアラニン/LNAA 比が高いことも報告されている⁴⁰⁾。トリプトファンを補充することでの予防研究もあるが、残念ながら予防効果は認められていない⁴¹⁾(後述する炎症下でのトリプトファン代謝との関係があるからかもしれない)。

脳内セロトニンレベルの減少は低酸素、感染、敗血症、アルコール離脱せん妄、不動化、異化状態、術後せん妄などの状態で認められる^{38,42)}。脳内セロトニンの低下は低活動型せん妄でみられるとの指摘もある^{43,44)}。一方で、肝性脳症、セロトニン症候群などによるせん妄ではセロトニンの上昇が認められる⁴⁵⁾。

9 メラトニン

加齢をはじめ、低酸素、肝性脳症、アルコール離脱、感染症など多くの病態においてメラトニンの低下が認められる²⁾。メラトニンの欠乏により、睡眠障害が生じることはよく知られている。メラトニンの低下がせん妄の原因の一つではないかとも指摘されている^{43,44)}。

トリプトファンの代謝にはセロトニン経路とキヌレニン経路があり、5%がセロトニン経路で、95%がキヌレニン経路で代謝される⁴⁶⁾。メラトニンはセロトニン経路を通して、トリプトファン→セロトニン→メラトニンのように合成される。キヌレニン経路では、キヌレニンから神経保護作用のあるキヌレン酸やピコリン酸の他に、神経毒性のある3-ヒドロキシキヌレニン、3-ヒドロキシアントラニル酸、キノリン酸などが産生される⁴⁶⁾。敗血症や術後の炎症などの刺激が生じると、酵素活性によりトリプトファンの代謝はキヌレニン経路に偏重する⁴⁶⁾。したがって、セロトニン、メラトニンの欠乏が生じる。さらには、キヌレニン経路内でも酵素活性により、神経保護作用のあるキヌレン酸産生が減り、神経毒性のある物質産生が増加する⁴⁶⁾。臨床研究においても、ICUでキヌレニン/トリプトファン比が高い患者は、せん妄あるいは昏睡の日数が多いことが指摘されている⁴⁷⁾。

メラトニン欠乏がせん妄の原因ではないかとの仮説から、メラトニン補充によるせん妄予防研究が報告されている(一つは有効⁴⁸⁾、一つは無効⁴⁹⁾)。有効な報告では、睡眠覚醒リズムにメラトニン群とプラセボ群で差がないとの結果であり⁴⁸⁾、メラトニンの睡眠・覚醒リズムを超えた役割(トリプトファン代謝への影響など)が示唆される。例として、メラトニンの神経保護作用が注目されている。mTOR (mammalian target of rapamycin)^{*5}経路を抑制することで、ミクログリアならびに炎症促進性サイトカインを抑制し、せん妄の発症予防に寄与している可能性がある⁵⁰⁾。メラトニン受容体MT1/MT2 作動薬であるラメルテオンのせん妄予防効果も報告されている⁵¹⁾。この試験でも睡眠・覚醒リズムに与える影響はプラセボと差はなく、睡眠・覚醒リズム以外の効果が考えられる。MT1/MT2 刺激による抗酸化作用や抗炎症作用はないとされて

*5: mTOR (mammalian target of rapamycin)

マクロライド化合物であるラバマイシン (Rapamycin) の標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼ。細胞の分裂や生存などの調節に中心的な役割を果たす。

きたが、最近の研究では、免疫系に与える影響や抗酸化作用、抗炎症作用の存在もわかってきている⁵²⁾。

10 神経炎症

神経伝達物質仮説以外に最近注目されているものに、神経炎症によるせん妄発症の仮説がある⁵³⁻⁵⁵⁾。当然、神経炎症と神経伝達物質は密接に関連している。感染や術後などにより免疫が賦活され、末梢においてマクロファージにより TNF- α 、IL-6、IL-1 などの末梢サイトカインが産生される。そして、これらサイトカイン・シグナルが脳内に伝達される。これらの伝達の方法としては、求心性神経線維による直接的なものや、血液脳関門^{*6}を介したもの、血液脳関門が存在しない脳室周囲器官を経るものなどが挙げられている。血液脳関門を経る経路では、血液脳関門の脆弱性が関与している。脆弱因子としては、加齢、炎症、薬剤（抗コリン薬）などが挙げられる⁵⁵⁾。サイトカイン・シグナルが伝達された脳内では、ミクログリアが活性化され、脳内の炎症性サイトカインが上昇し神経炎症を経て神経系の機能不全や神経変性が生じ行動障害（せん妄）が生じる⁵³⁻⁵⁵⁾。ミクログリアの反応は、アセチルコリンにより制御されている。炎症性サイトカインによる神経炎症により、コリン作動性ニューロンの神経変性が生じることも指摘されており、さらなる悪循環につながる⁵³⁻⁵⁵⁾。この仮説においても、抗コリン薬でせん妄が誘発される臨床経験と一致する⁴⁻⁶⁾。

中枢神経システムの傷害を表す末梢での指標として、S-100 β が知られている。これは、主にアストロサイトにより発現されるカルシウム結合タンパク質の一つである。血液脳関門の閉鎖機能維持にアストロサイトが関与しているが、その傷害を示す指標の一つとしても注目されている。S-100 β とせん妄の関係についての報告も散見され⁵⁶⁻⁵⁹⁾、今後の研究が期待されている。

11 グルココルチコイド

上記の神経炎症を踏まえると、グルココルチコイド（ステロイド）がせん妄予防に効果があるのではないかと考えたくなる。しかし、ステロイドはせん妄の直接因子である⁶⁰⁾。実際は、グルココルチコイドは脳内では炎症を促進する⁶¹⁾。さらに、グルココルチコイドは脳虚血やけいれんによる神経損傷を促進する⁶²⁾。また、神経炎症作用以外の機序でも神経損傷を促進する^{2,63)}。術後せん妄の患者は、周術期のコルチゾール値が高いとの報告もある⁶⁴⁾。

海馬は記憶に関して大きな役割を果たしているが、グルココルチコイド受容体が最も多く存在する部位でもある。さまざまな内的・外的なストレスによる高グルココルチコイドの持続、あるいは外部よりのグルココルチコイドの曝露により、海馬神経細

*6：血液脳関門

血液構成成分や投与薬物の非特異的な中枢神経への侵入や脳内産生物質の流出を阻止する機能をもつ。

胞の萎縮や脱落が起きる⁶⁵⁾。この海馬の傷害（障害）はせん妄でみられる注意や記憶の障害と関連している可能性がある。さらに、グルココルチコイド分泌の制御には hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis が関与しているが、海馬がフィードバック制御において重要な役割を果たす⁶⁶⁾。通常海馬はネガティブなフィードバックに寄与しているが、種々のストレスによる傷害により、コルチゾールの分泌が上昇するといった悪循環が生じる。認知症患者において、せん妄発症とデキサメタゾン抑制試験でのコルチゾール非抑制に相関があることが示されている⁶⁷⁾。高齢せん妄患者ではデキサメタゾン抑制試験で非抑制率は78%と、非せん妄患者の14%と比較して有意に非抑制率が高いことも報告されている⁶⁸⁾。脳梗塞後のせん妄においても、HPA axis の過活動がせん妄と強く関連していることが示されている^{69,70)}。

(岸 泰宏)

■ 文 献

- 1) Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210-20
- 2) Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 1190-222
- 3) Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374-91
- 4) Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 31-41
- 5) Golinger RC, Peet T, Tune LE. Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1218-20
- 6) Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 132-48
- 7) van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-37
- 8) Flacker JM, Wei JY. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M353-5
- 9) Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 198-203
- 10) Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 1992; 33: 404-15
- 11) Fatranská M, Budai D, Oprsalová Z, et al. Acetylcholine and its enzymes in some brain areas of the rat under stress. *Brain Res* 1987; 424: 109-14
- 12) Takayama H, Mizukawa K, Ota Z, et al. Regional responses of rat brain muscarinic cholinergic receptors to immobilization stress. *Brain Res* 1987; 436: 291-5
- 13) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22
- 14) Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, et al. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 477-82
- 15) Graham DG. Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1984; 5: 83-95
- 16) Pedrosa R, Soares-da-Silva P. Oxidative and non-oxidative mechanisms of neuronal cell death and apoptosis by L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) and dopamine. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1305-13
- 17) Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11: 465-9

- 18) Choi DW, Weiss JH, Koh JY, et al. Glutamate neurotoxicity, calcium, and zinc. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 568: 219-24
- 19) Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65: 1704-11
- 20) Huda A, Guze BH, Thomas A, et al. Clinical correlation of neuropsychological tests with 1H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Psychosom Med* 1998; 60: 550-6
- 21) Linnoila M, Mefford I, Nutt D, et al. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987; 107: 875-89
- 22) Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of post-operative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-17
- 23) Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-84
- 24) Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53
- 25) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99
- 26) Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1893-902
- 27) Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 524-31
- 28) Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002798
- 29) 坂井慈実, 池尻直幹, 古賀郁利子, 他. アルコール性肝硬変に伴う肝性脳症に対するベンゾジアゼピン拮抗薬の持続投与の効果. *肝臓* 2003; 44: 283-9
- 30) Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T. Quinolones and fenbufen interact with GABAA receptor in dissociated hippocampal cells of rat. *J Neurophysiol* 1991; 66: 497-504
- 31) Maldonado JR. An approach to the patient with substance use and abuse. *Med Clin North Am* 2010; 94: 1169-205
- 32) Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011; 58: 149-56
- 33) Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 679-84
- 34) Moor E, DeBoer P, Westerink BH. GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 119-26
- 35) Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, et al. Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Br J Anaesth* 2000; 85: 869-73
- 36) Whittington MA, Lambert JD, Little HJ. Increased NMDA receptor and calcium channel activity underlying ethanol withdrawal hyperexcitability. *Alcohol Alcohol* 1995; 30: 105-14
- 37) Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64: 471-5
- 38) van der Mast RC, Fekkes D, Moleman P, et al. Is postoperative delirium related to reduced plasma tryptophan? *Lancet* 1991; 338: 851-2
- 39) Robinson TN, Raeburn CD, Angles EM, et al. Low tryptophan levels are associated with post-operative delirium in the elderly. *Am J Surg* 2008; 196: 670-4
- 40) Flacker JM, Lipsitz LA. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: B249-52; discussion B253-4
- 41) Robinson TN, Dunn CL, Adams JC, et al. Tryptophan supplementation and postoperative delirium—a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1764-71
- 42) Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: B239-46

- 43) Uchida K, Aoki T, Ishizuka B. Postoperative delirium and plasma melatonin. *Med Hypotheses* 1999; 53: 103–6
- 44) Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses* 2004; 63: 402–6
- 45) Saleem DM, Haider S, Khan MM, et al. Role of tryptophan in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Pak Med Assoc* 2008; 58: 68–70
- 46) Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2017; 112: 373–88
- 47) Adams Wilson JR, Morandi A, Girard TD, et al. The association of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with acute brain dysfunction during critical illness*. *Crit Care Med* 2012; 40: 835–41
- 48) Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, et al. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 687–94
- 49) de Jonghe A, van Munster BC, van Oosten HE, et al. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. *BMC Geriatr* 2011; 11: 34
- 50) Ding K, Wang H, Xu J, et al. Melatonin reduced microglial activation and alleviated neuroinflammation induced neuron degeneration in experimental traumatic brain injury: Possible involvement of mTOR pathway. *Neurochem Int* 2014; 76: 23–31
- 51) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397–403
- 52) Jockers R, Delagrangé P, Dubocovich ML, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2702–25.
- 53) Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 737–54
- 54) van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773–5
- 55) Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* 2012; 308: 73–81
- 56) van Munster BC, Korevaar JC, Korse CM, et al. Serum S100B in elderly patients with and without delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 234–9
- 57) van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol* 2009; 9: 21
- 58) Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, et al. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth* 2000; 84: 242–4
- 59) Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645–50
- 60) Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 1045–51
- 61) Munhoz CD, Sorrells SF, Caso JR, et al. Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner. *J Neurosci* 2010; 30: 13690–8
- 62) Tombaugh GC, Yang SH, Swanson RA, et al. Glucocorticoids exacerbate hypoxic and hypoglycemic hippocampal injury in vitro: biochemical correlates and a role for astrocytes. *J Neurochem* 1992; 59: 137–46
- 63) Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress* 1996; 1: 1–19
- 64) McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 303–13
- 65) McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105–22
- 66) Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118–34
- 67) Robertsson B, Blennow K, Bråne G, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal

- axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 39-47
- 68) O'Keeffe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology* 1994; 30: 153-6
- 69) Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 345-9
- 70) Fassbender K, Schmidt R, Mössner R, et al. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* 1994; 25: 1105-8

4 せん妄の治療・ケア

1 薬物療法

一般的なせん妄の薬物療法は、その目的から「せん妄の発症予防」と「せん妄発症後の症状マネジメント」の2つに大別される。このことは、がん患者におけるせん妄の薬物療法についても同様であるが、特徴的なことは、予後が極めて限られた状況でのせん妄においては「鎮静のための薬物療法」という選択肢が存在することである。

1) せん妄の発症予防

まず、「せん妄の発症予防」としての薬物療法について述べる。高齢の手術患者を対象としたハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬（P93、「主要な抗精神病薬一覧」参照）によるせん妄予防の無作為化比較試験は複数行われているが^{1,2)}、一定の結論は得られていない。それに加えて、わが国においてこれらの抗精神病薬はせん妄患者に保険適用がなく、ましてやせん妄のリスクが高いという理由だけでせん妄の予防目的にて投与するということは一般的には好ましくないと考えられる。

そのため、「せん妄の発症予防」としての薬物療法については、せん妄を誘発・促進しやすい「不眠」に対するアプローチが重要となる。2013年、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル—」が発表された³⁾。それによると「せん妄の予防には夜間睡眠の確保と睡眠・覚醒リズムの正常化が重要だが、ベンゾジアゼピン系薬を単独で使用することは積極的には推奨されない」と警鐘を鳴らしており、臨床現場では十分注意する必要がある。また、日本老年医学会による『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』⁴⁾においても、ベンゾジアゼピン系薬は「特に慎重な投与を考慮すべき薬物」として挙げられており、せん妄に対する注意喚起がなされている。これらを鑑みると、せん妄ハイリスクと考えられる患者の不眠に対して、どのような薬剤を投与するかが重要といえるだろう。

最近ではラメルテオン、スボレキサントなど、ベンゾジアゼピン系薬とは作用機序が全く異なる、複数の新規睡眠薬が上市されている。ラメルテオンは2010年に上市されたメラトニン受容体作動薬である。Hattaら⁵⁾がせん妄の予防に有効であるとする無作為化比較試験を報告しており、副作用の少ない薬剤でもあることから、せん妄ハイリスク患者の不眠治療において有用性が高いといえる。ただし、効果発現に日数を要することがあるため、好適症例を十分検討する必要がある。スボレキサントは2014年に上市されたオレキシン受容体拮抗薬である。スボレキサントについてもやはりせん妄の予防に有効との無作為化比較試験が報告されており⁶⁾、今後さらなるエビデンス

の蓄積がまたれる。

一方、不眠治療については薬物療法のみではなく、非薬物療法（睡眠衛生指導や認知行動療法など）が極めて重要であることから、安易な薬物投与は禁物である。

2) せん妄発症後の症状マネジメント

せん妄の薬物療法では基本的に抗精神病薬が使用されるが、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のみであり、その添付文書では効果・効能について「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」と記載されている。ただし、実際の臨床現場では、効果や副作用などを考慮してクエチアピンやリスペリドン、ハロペリドールなどがよく用いられている。こうしたいわば乖離した実情を踏まえて、2011年9月に厚生労働省から、クエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンの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」旨の通知が出された。

とはいえ、それでも適応外使用であることに変わりはない。さらに高齢認知症患者の行動心理症状に対する抗精神病薬の投与については死亡率が上昇するとの報告⁷⁾があり、抗精神病薬の添付文書においても注意事項としての記載がある。これらの薬剤を用いる際には患者および家族に効果や副作用などについて十分な説明を行い、同意を得たうえで投与することが望ましい。そのうえで、各薬剤の副作用プロフィールや投与経路について患者の現状と照らし合わせて検討し薬剤を選択する。そして、まずは単剤を少量からスタートし、効果および副作用の発現の評価を行いながら用量を調整していくことが基本となる。

これらの薬剤のうち、鎮静作用に優れたクエチアピンが、不眠や興奮が顕著なせん妄に対する有効性が高いと考えられる^{8,9)}。ただし、クエチアピンは糖尿病患者への投与が禁忌とされているため、注意が必要である。日本総合病院精神医学会の『せん妄の臨床指針（せん妄の治療指針 第2版）』によると、せん妄患者に対する内服薬治療として、まず糖尿病の有無を確認し、糖尿病がない場合はクエチアピン、ある場合はリスペリドンというフローチャートが推奨されている¹⁰⁾。リスペリドンやハロペリドールはクエチアピンに比べて鎮静効果が弱く、増量しても十分な鎮静が得られないことはしばしば経験される。その場合、ハロペリドールやリスペリドンの無理な増量によって、パーキンソニズムなど種々の副作用の出現・悪化が懸念されるため、抗精神病薬に少量のベンゾジアゼピン系薬を併用することを考慮することも実臨床ではある。

注射薬の場合は使用可能な薬剤が限られており、まずはハロペリドール単独の点滴静注または皮下注射を行うことが多い。ただし、前述のような理由で、ハロペリドールで効果が得られない場合は、ベンゾジアゼピン系薬であるフルニトラゼパム（静脈注射のみ可）やミダゾラム（静脈注射、皮下注射とも可）を併用することがある。また在宅医療などにおいて、内服困難かつ静脈注射や皮下注射ができない場合、抗精神病薬としてはリスペリドン液の服用、ベンゾジアゼピン系薬としてはジアゼパム坐薬やプロマゼパム坐薬を用いることなどが考えられる。

ただし、いずれの投与経路においてもせん妄に対するベンゾジアゼピン系薬の併用に関する十分なエビデンスはなく、またベンゾジアゼピン系薬自体がせん妄を惹起・悪化させる可能性、呼吸抑制をきたす可能性もあるため、その使用にあたっては取りうる各選択肢のメリットとデメリットを慎重に検討するとともに、使用中は呼吸・循環動態などを注意深く観察し、不測の事態に十分備えておく必要がある。

一方、パーキンソン病やレビー小体型認知症などの併存のためハロペリドールの使用が困難な場合や、呼吸状態が不安定でベンゾジアゼピン系薬が使いにくいケースでは、他に比較的安全に使用できる薬剤がないことから、臨床的にはヒドロキシジンが単独あるいは併用で使用されることがある。ただし、ヒドロキシジンのせん妄リスクを直接評価した、質の高い研究の報告は今のところない（P50, 「臨床疑問4」参照）。

3) 終末期における薬物療法

そのほか、がんの終末期におけるせん妄の薬物療法は、せん妄からの回復が可能かどうかによってその内容が大きく変わる。せん妄からの回復が困難で、治療可能性の低い「不可逆性せん妄」と判断される場合は、不眠や不穏といった部分的な症状を緩和することが薬物療法の目標となる。終末期のせん妄に対する症状緩和については、本ガイドラインでの臨床疑問8（P59参照）および、『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』¹¹⁾にて詳細が述べられており、参照していただきたい。

2

非薬物療法

1) 促進因子に対する介入

先述の準備因子、直接因子、促進因子の3因子のなかで（P16, II章-2-4「せん妄の原因」参照）、非薬物療法は、主に促進因子に対して考慮される介入法である。

せん妄の促進因子とは、せん妄を発症しやすい状態に近づけ、発症、悪化、遷延化につながるものである。具体的には、身体的要因（痛み・便秘・尿閉・脱水・不動化・ライン類・身体拘束・視力低下・聴力低下）、精神的要因（不安・抑うつ）、環境変化（入院・ICU・明るさ・騒音）、睡眠（不眠・睡眠関連障害）などの要素が挙げられる。予防的観点からも、またせん妄発症後の治療的観点からも、これらの要因を可能な限り取り除くことが大変重要である。

最近のメタアナリシスでは、せん妄に対して早期離床や視聴覚障害への補助など、複数の促進因子への介入を行うことでせん妄の予防効果を認めたとの報告があり¹²⁾、非薬物療法の重要性がますます注目されている。また、米国における多職種によるせん妄発症予防の取り組みとして、Inouyeら¹³⁾が提唱したHELP（The Hospital Elder Life Program）が有名である。これは、総合病院に入院した高齢患者を対象にして、看護師、医師、理学療法士などからなる多職種チームが、①見当識や認知機能への刺激、②早期からの運動、③視力補正、④聴力補正、⑤脱水補正、⑥睡眠補助、を行うものである。これにより、せん妄の発症と発症期間が有意に減少したことが示されており、

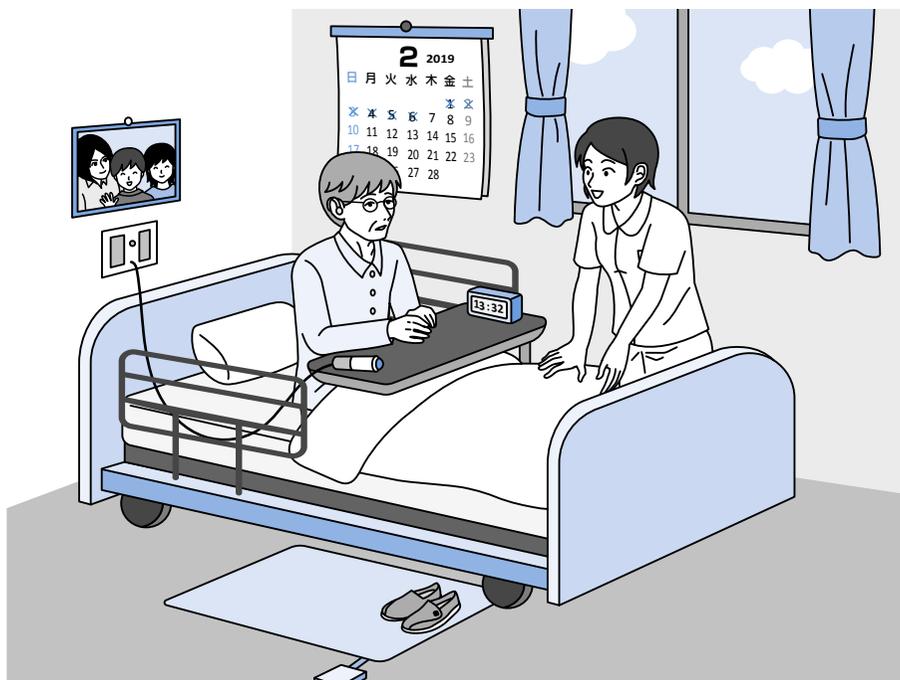


図2 看護師や家族ができるケア

せん妄に対する非薬物療法の有効性が示唆されるものである。2010年に示されたNICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）のガイドライン¹⁴⁾においても、①認知機能障害・見当識障害、②脱水・便秘、③低酸素、④感染、⑤不動化、⑥痛み、⑦多剤服用、⑧低栄養、⑨感覚障害、⑩睡眠に対する介入が推奨されている。また、スタッフ教育を行った病棟ではせん妄の発症頻度が有意に低いとの報告があり、教育的アプローチについてもその有効性が示されている^{15,16)}。

せん妄対策は、医師だけでなく、看護師、臨床心理士、薬剤師、作業・理学療法士、栄養士など多職種が担うものであり、「チーム医療」がキーワードである。せん妄は多要因で発症することを考慮すると、各職種がその専門性を活かして多角的かつ包括的な介入を行うことが重要といえる。

2) 具体的な介入内容

具体的な介入内容について、図2にまとめた。まずは、患者が見当識を保てるように、患者の目に入る場所にカレンダーや時計を設置し、診察などの際にはさりげなく日付などを会話のなかで確認するなどの工夫をするとよい。慣れ親しんだ写真を飾ったり、普段から使用している日用品をそばに置いておくのも患者の不安軽減に有用である。ナースコールなども手の届きやすい場所に置くようにする一方で、ライン類などは必要最小限とし、なるべく患者の目につかないところにまとめておくことが重要である。ハサミなどの危険物もあらかじめ取り除いておく。また、睡眠覚醒リズムを整えるために、昼夜のメリハリをつけることも重要である。日中はカーテンやブライ

ンドを開けて日光を取り入れるようにし、なるべくベッドが窓際になるように心掛ける。その一方で、夜は暗くしすぎると逆に混乱が強くなるだけでなく、転倒・転落のリスクが上がるため、薄明りが推奨されている。その他、便秘や尿閉、痛みなどの身体的苦痛を定期的に評価し、適切なケアや治療につなげることが重要である。また、可能な限り早期離床を促し、積極的にリハビリテーションなどを導入する。さらに、視力や聴力の低下などがせん妄をきたしやすくすることから、眼鏡や補聴器を適切に使用するように促すことが重要である。また、難聴患者ではどちら側の耳が聞こえやすいかを把握し、医療スタッフ間で共有し、可能な限り大きく低い声で、ゆっくりと短く話しかけるのがよい。以上のように、患者の身体的・精神的苦痛を適切に評価し、少しでもそれを取り除くことが重要といえる。

また、本人の安心感につながる最たるものとして、やはり家族の存在が大きい。臨床現場でも、家族がそばにいることで患者が落ち着き、せん妄がかなり軽減することはよく経験される。そのため、家族の負担や疲弊感にも注意を払いつつ、付き添いには治療的な意味があり重要な役割を果たすことを説明し、無理のない範囲で協力を依頼することも一法として挙げられる。なお、せん妄は家族にとって理解が難しい病態であるため、家族にせん妄について説明するためのパンフレット（P94～99 参照）を活用するとよい。医療者とともに連携しながら患者を支えるようにすることが重要である。

せん妄の対応の際に、やむをえず身体拘束が行われることがあるが、身体拘束は言うまでもなく患者の身体的・精神的苦痛、さらには家族にとっても精神的苦痛が生じる。せん妄に関しては強い促進因子としてはたつき、身体抑制がない場合と比べてせん妄の発症リスクが約 2.9 倍になるとする報告もある¹⁷⁾。これらを考慮すると、身体拘束は安易に行われるべきでなく、興奮が強いせん妄患者に関してもその必要性を評価・検討し、多職種でカンファレンスを行い代替手段などについて十分話し合うことが望ましい。特に、医療者側の事情で安易に身体拘束が行われることのないように注意する必要がある。

近年、終末期を迎えたがん患者のなかには「最期は住み慣れた自宅で過ごしたい」と希望し、在宅医療に移行するケースが多くなっている。入院中は主に病棟看護師が患者のケアを行うが、療養場所が在宅となった場合は家族がその役割の一部を担うことになる。終末期には 90% 近くの患者にせん妄がみられ¹⁸⁾、在宅でせん妄を発症する可能性は極めて高いため、医療者は家族にせん妄についてあらかじめ情報提供を行い、具体的なケアの内容についても確認しておく必要がある。

(井上真一郎)

■ 文 献

- 1) Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 987-97
- 2) Wang W, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly

- patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Crit Care Med* 2012; 40: 731-9
- 3) 厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ 編. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン.
<http://www.jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>
 - 4) 日本老年医学会 編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京, メジカルビュー社, 2015
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170808_01.pdf
 - 5) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397-403
 - 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al; DELIRIA-J Group. Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e970-9
 - 7) FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.
<http://psychrights.org/drugs/FDAantipsychotics4elderlywarning.htm>
 - 8) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, 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* 2010; 38: 419-27
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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—苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版:改訂・改題. 東京, 金原出版, 2018
 - 12) Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 512-20
 - 13) Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-76
 - 14) O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, et al; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154: 746-51
 - 15) Lundström M, Olofsson B, Stenvall M, et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 178-86
 - 16) Tabet N, Hudson S, Sweeney V, et al. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing* 2005; 34: 152-6
 - 17) McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41: 405-13
 - 18) 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



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⁾。

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2mg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15mg以上、ハザード比2.67）、オピオイド（モルヒネ換算90mg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、せん妄の有無を継時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。

Ljubicavljjevic 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、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的であると考えられる。

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。

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ごん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効性. *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、クロロプロマジン、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』⁸⁾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る。

(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.jsprm.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、システムティックレビューが5件該当した。

Tatematsu 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）〕。

Abraha 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ム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、システム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。

Hshieh 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、システム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)

II 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) Hshieh 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3mg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、10mg/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1Lの皮下補液(5%グルコース液1Lに140mEq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、MDAS13以下のがん患者129名において、補液(生理食塩水)1L/日を4時間で投与することは、100mL/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1L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の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必要がある。

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



IV章 資料



1

ガイドライン作成過程

1 概要

本ガイドラインは、日本サイコオンコロジー学会ガイドライン策定委員会が、日本がんサポーターズケア学会との協働で、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 (2016.03.15) および 2017 に従って作成した。

まずせん妄小委員会においてガイドラインの全容と臨床疑問案について検討し、SCOPE を作成した。作成した SCOPE について、外部評価委員 (腫瘍内科医 1 名、緩和ケア医 1 名、患者代表 1 名) の評価を受け、その結果を踏まえて最終版を作成した。

採用された臨床疑問ごとに 2 名の担当者を割り当て、各担当者が独立してシステマティックレビューを行うとともに、推奨文および推奨レベル、エビデンスレベル、解説文の草案を作成した。作成された草案についてせん妄小委員会で検討し、原案を作成した。原案について各関連学会および患者団体の代表者が、インターネットアンケートシステムを用いたデルファイ法に従って討議を行い、最終案を作成した。

ガイドライン全体の原稿が揃った時点で、外部評価委員に全体を通した評価を依頼し、その結果を踏まえてガイドラインの最終版を確定した。

2 臨床疑問の設定

「はじめに」で示した「ガイドライン作成の経緯と目的」および「ガイドラインの使用上の注意」に記述した内容に添うように、「診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項」「システマティックレビューに関する事項」および「推奨作成から最終化、公開までに関する事項」からなる SCOPE をあらかじめ作成し、3 つの重要臨床課題に沿った 9 件の臨床疑問を定めた (表 1)。なお、臨床疑問 1「評価」、臨床疑問 2「原因」、臨床疑問 7「非薬物療法」、臨床疑問 8「終末期せん妄」、臨床疑問 9「家族が望むケア」は背景疑問として扱うこととした。

3 システマティックレビュー

医学図書館員に依頼し、臨床疑問ごとに文献検索を行った。文献の検索は PubMed、Cochrane Library の Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) と Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)、医中誌 Web を用いて行い、臨床疑問に合わせた検索式から抽出された 2016 年 5 月 31 日までのすべての論文を対象とした。このよ

表1 重要臨床課題と臨床疑問

<p>重要臨床課題 1：「せん妄の臨床的特徴および診断方法（アセスメント法）」 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？</p> <p>重要臨床課題 2：「せん妄の原因」 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？</p> <p>重要臨床課題 3：「せん妄の治療・ケア」 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？ 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？ 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？ 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？ 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？ 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？ 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？</p>
--

うにしてデータベースから収集された文献に加え、ハンドサーチによって得られた関連文献も適宜包含した。

ただし、臨床疑問1「評価」と臨床疑問2「原因」では、プレサーチの結果から英文・和文を合わせると相当数の論文が該当することが想定されたため、質の高い研究のみをシステムティックレビューの対象とすることとした。具体的には、抄録から判断できる質の高さの基準として「対象患者数が100名以上であること」を採用して、文献のスクリーニングを行った。ただし対象患者数が100名未満の研究であっても重要と考えられる研究が脱落していないかを確認し、必要と判断された研究は包含した。

各文献の評価は、2名の担当者が独立して行った。2名の意見が不一致であった場合は、協議により決定した。

一次スクリーニングとしては、すべての臨床疑問について、「18歳以上のがん患者」を対象とし、「せん妄の評価がなされている」研究であることを共通の基準とした。そのうえで、各臨床疑問に合致した条件（表2）を加味した検索式を作成し、データベースから文献を収集するとともに、ハンドサーチにより関連する文献を追加し、その文献のタイトルおよび抄録を独立した2名の担当者が条件に合致しているか否かを判断し文献を選択した。2名の意見が不一致であった場合は、協議により決定した。

次いで、二次スクリーニングとして、独立した2名の担当者が、一次スクリーニングで選択された文献の全文を取り寄せて内容を精査し、各臨床疑問の二次スクリーニングの基準に沿ってPICO〔P：患者（Patient）、I：介入（Intervention）、C：比較対象（Control）、O：結果（Outcome）〕の項目ごとに評価した（表3）。2名の意見が不一致であった場合は、協議により決定した。

各文献について表3「各臨床疑問の二次スクリーニングの基準」によりPICOの項

表2 各臨床疑問の一次スクリーニングの条件

全臨床疑問共通	18歳以上のがん患者、かつ、せん妄の評価がなされている
臨床疑問1	共通基準＋診断・スクリーニングツール・評価に関する研究
臨床疑問2	共通基準＋原因に関する研究
臨床疑問3	共通基準＋抗精神病薬に関する研究
臨床疑問4	共通基準＋ヒドロキシジンに関する研究
臨床疑問5	共通基準＋ベンゾジアゼピンに関する研究
臨床疑問6	共通基準＋オピオイドスイッチングに関する研究
臨床疑問7	共通基準＋非薬物療法に関する研究、ただし鎮静、原因治療（補液、Na補正など）は非薬物療法に含まない
臨床疑問8	共通基準＋治癒が望めないがん患者を対象とした研究
臨床疑問9	共通基準＋家族・主介護者を対象とした研究

目ごとのA, B, C評価を行い、すべての項目でA判定の文献、1つ以上の項目でB判定だがC判定はない文献、1つ以上の項目でC判定のある文献、の3段階に分類した。すべての項目でA判定の文献を基に下記のエビデンスレベルの判断を行うこととした。

がん患者を対象とした文献がない、もしくは極めて少ない場合は、非がん患者を対象とした文献にまで広げてエビデンスレベルの判定を行った。その際はまずシステマティックレビューおよびメタアナリシスのみを検索し、次いで無作為化比較試験を検索というように研究デザインごとに検索範囲を広げていくこととした。

4 妥当性の検証

担当者2名が、システマティックレビューの結果に基づいて推奨文および推奨の強さ、エビデンスレベル、解説文の草案を作成した。作成された草案についてせん妄小委員会にて検討し、原案を作成した（臨床疑問1「評価」、臨床疑問2「原因」、臨床疑問7「非薬物療法」、臨床疑問8「終末期せん妄」、臨床疑問9「家族が望むケア」は背景疑問として扱ったため、推奨の強さおよびエビデンスレベルは記載しなかった）。

原案の妥当性について、関連9学会（日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会、日本がん看護学会、日本癌学会、日本がんサポーターズケア学会、日本癌治療学会、日本在宅医学会、日本総合病院精神医学会、日本臨床腫瘍学会）から代表として推薦された各1名、患者団体（全国がん患者団体連合会）の代表者1名、日本サイコオンコロジー学会ガイドライン策定委員会の統括委員4名およびせん妄小委員会委員17名、計31名がデルファイ法による討議に参加し、推奨文、解説文最終案を作成した。

デルファイ法はインターネットアンケートシステムを用いて行い、推奨文および推奨の強さ、エビデンスレベル、解説文の適切性についてそれぞれ9段階（9：最も適切～1：最も不適切）で評価するとともに、それぞれについて自由記載によるコメントを依頼した。評価は記名にて実施したが、集計した評価をデルファイ委員に公開する際には匿名とした。またあらかじめ、各項目について、中央値8以上かつ最大値と最

表3 各臨床疑問の二次スクリーニングの基準

全臨床疑問共通	<p>P：18歳以上のがん患者であること</p> <p>A1 妥当</p> <p>A2 がん・非がん混在の場合，がん患者が80%以上</p> <p>A3 年齢混在の場合，18歳以上が80%以上</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない</p> <p>I：臨床疑問ごとに決定</p> <p>C：対照群（無作為化比較試験の場合）</p> <p>A1 標準治療またはプラセボ</p> <p>A2 活性プラセボ程度の介入（パンフレットの配布など，脱落を防ぐ工夫）</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない：薬物療法，活性と考えられる非薬物療法</p> <p>O：せん妄の診断・重症度評価</p> <p>A1 信頼性・妥当性の確立した方法でせん妄を評価</p> <p>A2 Clinical Global Impressions scale など，全般的評価が行なわれている</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない</p>
臨床疑問 1	<p>I：アセスメント方法・診断方法（スクリーニングツールを含む）</p> <p>A 特定のアセスメント方法・診断方法</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない</p> <p>C：なし（特定の方法を使用しないことに比較して）</p>
臨床疑問 2	<p>I：原因の評価</p> <p>A1 危険因子の評価（前方視的コホート研究）</p> <p>A2 関連因子の評価（横断的観察研究）</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない（ケースコントロール研究を含む後方視的研究）</p> <p>C：なし（特定の原因がないことに比較して）</p>
臨床疑問 3	<p>I：抗精神病薬</p> <p>A1 抗精神病薬</p> <p>A2 抗精神病薬＋対照群と同じ介入</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない：多剤併用など</p>
臨床疑問 4	<p>I：ヒドロキシジン</p> <p>A1 ヒドロキシジン</p> <p>A2 ヒドロキシジン＋対照群と同じ介入</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない：多剤併用など</p>
臨床疑問 5	<p>I：ベンゾジアゼピン</p> <p>A1 ベンゾジアゼピン</p> <p>A2 ベンゾジアゼピン＋対照群と同じ介入</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない：多剤併用など</p>
臨床疑問 6	<p>I：オピオイドスイッチング[※]</p> <p>A オピオイドスイッチング</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない：他のせん妄治療方法併用など</p> <p>※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</p>
臨床疑問 7	<p>I：非薬物療法</p> <p>A 非薬物療法</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない</p>

(つづく)

表3 各臨床疑問の二次スクリーニングの基準（つづき）

臨床疑問 8	<p>P：終末期患者</p> <p>A1 予後予測 3 カ月以内と明記されている</p> <p>A2 病期がⅣ期，再発が 80% を占める</p> <p>A3 全体としては上記を満たさないが，A1，A2 条件でサブグループ解析がなされている</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない 早期がん，術後，抗がん治療中の患者を対象とした研究</p>
臨床疑問 9	<p>I：がん患者の家族が医療者に期待する患者に対するケア</p> <p>A1 家族，介護者が期待するケア</p> <p>A2 遺族が期待するケア</p> <p>B 情報不足</p> <p>C 妥当ではない</p>

小値の差が5以下を議論の収束とするという基準を設けた。

1回目のデルファイ法による評価を行った結果，中央値が8以下であった項目は3項目（臨床疑問4「ヒドロキシジン」推奨文および推奨の強さ，臨床疑問8「終末期せん妄」推奨文および推奨の強さ，臨床疑問9「家族が望むケア」推奨文および推奨の強さ），最大値と最小値の差が5以上であった項目は5項目（臨床疑問2「原因」推奨文および推奨の強さ，臨床疑問4「ヒドロキシジン」推奨文および推奨の強さ，臨床疑問6「オピオイドスイッチング」推奨文および推奨の強さ，エビデンスレベル，臨床疑問8「終末期せん妄」推奨文および推奨の強さ，臨床疑問9「家族が望むケア」推奨文および推奨の強さ）であった。その評価の中央値，最小値，最大値，コメントを委員に示し，意見交換を行うとともに，会議を開催して意見交換を行った。その議論を踏まえて修正版を作成し，作成された修正版に対して2回目のデルファイ法による評価を行った。

2回目のデルファイ法では，中央値が8以下であった項目はなかったが，最大値と最小値の差が5以上であった項目は1項目（臨床疑問4「ヒドロキシジン」推奨文および推奨の強さ，エビデンスレベル）であった。デルファイ委員とのメールでの意見交換およびせん妄小委員会での検討結果を踏まえて修正版を作成し，全デルファイ委員に開示し，全体で修正案に関する合意が得られたことを確認して意見は収束したと判断し，この時点での原稿を最終案とした。

ガイドライン全体の原稿が揃った時点で，外部評価委員に全体を通した評価を依頼し，その結果を踏まえてガイドラインの最終版として確定した。

5 日本サイコオンコロジー学会，日本がんサポーターティブケア学会の承認

ガイドラインの最終版は，日本サイコオンコロジー学会，日本がんサポーターティブケア学会の両理事会にて回覧され，出版についての承認を得た。

（奥山 徹，稲垣正俊）

2 文献検索式

系統的文献検索は、下記の方法で行った。

- (1) PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]
- (2) CENTRAL (The Cochrane Library) [<https://www.cochranelibrary.com/>]
- (3) CDSR (The Cochrane Library) [<https://www.cochranelibrary.com/>]
- (4) 医中誌 Web [<https://search.jamas.or.jp/>]

[適格基準]

- ・ 2016年5月31日時点で掲載されたもの（ただし2016年5月31日以降の文献で重要と判断された文献についてはハンドサーチで追加した）。
- ・ 英語もしくは日本語文献

臨床疑問 1 (P40)

がん患者のせん妄には、どのような評価方法があるか？

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2016年6月28日)

- | | | |
|----|--|-------------|
| #1 | ((("Delirium" [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR ("acute confusion" [TIAB]) OR ("acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR ("acute brain syndrome" [TIAB]) OR ("metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR ("acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR ("clouding of consciousness" [TIAB]) OR ("exogenous psychosis" [TIAB]) OR ("toxic psychosis" [TIAB]) OR ("toxic confusion" [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]: 2016/05/31 [EDAT]..... | 721 件 |
| #2 | "Diagnosis" [MH] OR "diagnosis" [SH] OR assessment [TIAB] OR scale [TIAB]..... | 8,887,590 件 |
| #3 | #1 AND #2..... | 465 件 |
| #4 | #3 AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT])..... | 28 件 |
| #5 | #3 AND Delirium/diagnosis [Majr]..... | 1,176 件 |
| #6 | #3 AND #5..... | 128 件 |
| #7 | #4 OR #6..... | 143 件 |
- 検索の結果得られた 143 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 5 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL (検索日 2016年6月30日)

- | | | |
|----|---|---------|
| #1 | MeSH descriptor : [Delirium] explode all trees..... | 296 件 |
| #2 | deliri* : ti.ab,kw..... | 1,046 件 |

#3	“acute confusion” : ti,ab,kw	22 件
#4	“acute brain syndrome” : ti,ab,kw	3 件
#5	“metabolic encephalopathy” : ti,ab,kw	9 件
#6	“clouding of consciousness” : ti,ab,kw	2 件
#7	“toxic psychosis” : ti,ab,kw	3 件
#8	“toxic confusion” : ti,ab,kw	1 件
#9	obnubilat* : ti,ab,kw	1 件
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	1,080 件
#11	MeSH descriptor : [Neoplasms] explode all trees	58,280 件
#12	cancer : ti,ab,kw	76,265 件
#13	oncol* : ti,ab,kw	14,703 件
#14	neoplasm* : ti,ab,kw	56,688 件
#15	carcinoma* : ti,ab,kw	22,844 件
#16	tumor or tumour : ti,ab,kw	31,565 件
#17	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	117,327 件
#18	#10 and #17	75 件
#19	#18 in Trials	72 件

検索の結果得られた 72 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

CDSR (検索日 2016 年 6 月 30 日)

#1	MeSH descriptor : [Delirium] explode all trees	296 件
#2	deliri* : ti,ab,kw	1,046 件
#3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	25 件

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016 年 7 月 2 日)

#1	せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL	10,563 件
#2	腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL	2,049,680 件
#3	#1 and #2	1,872 件
#4	(#3) and (PT=会議録除く CK=ヒト)	1,337 件
#5	(#4) and (PT=原著論文, 総説, レター PDAT=// : 2016/05/31)	576 件
#6	(#5) and (SH=診断)	52 件

検索の結果得られた 52 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した 5 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、4 件を採用した。ハンドサーチにより 2 件の文献を採用した。

臨床疑問 2 (P44)

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？

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2016 年 6 月 29 日)

#1	((("Delirium" [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR ("acute confusion" [TIAB]) OR ("acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR ("acute brain syndrome" [TIAB]) OR ("metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR ("acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR ("clouding
----	--

- of consciousness" [TIAB]) OR ("exogenous psychosis" [TIAB]) OR ("toxic psychosis" [TIAB]) OR ("toxic confusion" [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB])) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]: 2016/05/31 [EDAT].....722件
- #2 etiology [SH] OR "Epidemiologic Factors" [MH] OR course [TIAB] OR cause [TIAB]8,861,877件
- #3 #1 AND #2.....558件
- #4 #3 AND "Journal Article" [PT].....521件
- 検索の結果得られた521件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより61件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016年7月2日)

- #1 (((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL))) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト))) and (PT = 原著論文, 総説, レター and PDAT = // : 2016/05/31).....576件
- #2 (#1) and (SH = 病因, 化学的誘発, 合併症, 疫学).....304件
- #3 (リスク/TH or リスク/AL) or 医薬品副作用と有害反応/TH or 要因/AL or 発生率/TH or 頻度/AL or 因子/AL.....703,943件
- #4 #2 and #3.....124件
- 検索の結果得られた124件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に8件の文献を追加採用した。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した69件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、6件の文献を採用した。ハンドサーチによる追加文献はなし。

臨床疑問 3 (P47)

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？

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2016年6月15日)

- #1 (((("Delirium" [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR ("acute confusion" [TIAB]) OR ("acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR ("acute brain syndrome" [TIAB]) OR ("metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR ("acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR ("clouding of consciousness" [TIAB]) OR ("exogenous psychosis" [TIAB]) OR ("toxic psychosis" [TIAB]) OR ("toxic confusion" [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB])) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]: 2016/05/31 [EDAT].....722件

- #2 ((“Antipsychotic Agents” [MH] OR “Antipsychotic Agents” [PA]) OR (antipsychotic* [TW] OR haloperidol [TW] OR quetiapine [TW] OR risperidone [TW] OR olanzapine [TW]).....127,840 件
- #3 #1 AND #2.....91 件
- 検索の結果得られた 91 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 12 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 72 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016 年 7 月 2 日)

- #1 (((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL))) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト))) and (PT = 原著論文, 総説, レター and PDAT = // : 2016/05/31).....576 件
- #2 ((抗精神病剤/TH) or (Quetiapine/TH or クエチアピン/AL) or (Risperidone/TH or リスペリドン/AL) or (Olanzapine/TH or オランザピン/AL) or (Haloperidol/TH or ハロペリドール/AL)).....25,236 件
- #3 #1 and #2.....64 件
- 検索の結果得られた 64 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 4 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した 16 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、4 件の文献を採用した。ハンドサーチにより 1 件の文献を採用した。

* *

悪性腫瘍患者を対象とした検索およびスクリーニングで得られた文献が十分ではなかったため、悪性腫瘍を外し、メタアナリシスに絞った追加検索を行った。なお、CDSR は最初の検索で悪性腫瘍の条件がないので追加検索は行っていない。

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2017 年 3 月 18 日)

- #1 (((“Delirium” [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR (“acute confusion” [TIAB]) OR (“acute organic psychosyndrome” [TIAB]) OR (“acute brain syndrome” [TIAB]) OR (“metabolic encephalopathy” [TIAB]) OR (“acute psycho-organic syndrome” [TIAB]) OR (“clouding of consciousness” [TIAB]) OR (“exogenous psychosis” [TIAB]) OR (“toxic psychosis” [TIAB]) OR (“toxic confusion” [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND Meta-Analysis [pt] AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT] : 2016/05/31 [EDAT]) AND ((“Antipsychotic Agents” [Mesh] OR “Antipsychotic Agents” [Pharmacological Action]) OR (antipsychotic* [TW] OR haloperidol [TW] OR quetiapine [TW] OR risperidone [TW] OR olanzapine [TW])).....14 件
- 検索の結果得られた 14 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 1 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL (検索日 2017年2月8日)

#1	MeSH descriptor : [Delirium] explode all trees	326件
#2	deliri* : ti,ab,kw	1,185件
#3	"acute confusion" : ti,ab,kw	23件
#4	"acute brain syndrome" : ti,ab,kw	3件
#5	"metabolic encephalopathy" : ti,ab,kw	10件
#6	"clouding of consciousness" : ti,ab,kw	2件
#7	"toxic psychosis" : ti,ab,kw	2件
#8	"toxic confusion" : ti,ab,kw	1件
#9	obnubilat* : ti,ab,kw	1件
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	1,220件
#11	MeSH descriptor : [Antipsychotic Agents] explode all trees	4,387件
#12	haloperidol : ti,ab,kw	2,758件
#13	quetiapine : ti,ab,kw	1,182件
#14	risperidone : ti,ab,kw	2,519件
#15	olanzapine : ti,ab,kw	2,448件
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	8,599件
#17	#10 and #16	172件
#18	#17 Online Publication Date from Jan 0001 to May 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	4件
#19	#17 Publication Year from 0001 to 2016, in Trials	147件

検索の結果得られた4件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2017年2月8日)

#1	(せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (PT= 会議録除く and CK= ヒト) and (PT= 原著論文,総説) and (RD= メタアナリシス or メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH) and (PDAT=//:2016/05/31)	5件
#2	((抗精神病剤/TH) or (Quetiapine/TH or クエチアピン/AL) or (Risperidone/TH or リスペリドン/AL) or (Olanzapine/TH or オランザピン/AL) or (Haloperidol/TH or ハロペリドール/AL))	25,969件
#3	#1 and #2	2件

検索の結果得られた2件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した1件の文献を、フルテキスト精読の結果採用した。

臨床疑問 4 (P50)

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？

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2017年1月19日)

- | | | |
|----|---|--------------|
| #1 | (((((("Delirium" [Mesh]) OR deliri* [TW]) OR "acute confusion" [TIAB]) OR "acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR "acute brain syndrome" [TIAB]) OR "metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR "acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR "clouding of consciousness" [TIAB]) OR "exogenous psychosis" [TIAB]) OR "toxic psychosis" [TIAB]) OR "toxic confusion" [TIAB]) OR obnubilat* [TIAB]..... | 14,971 件 |
| #2 | neoplasms [Mesh] OR cancer [TIAB]..... | 3,196,677 件 |
| #3 | Humans [MH]..... | 16,198,971 件 |
| #4 | English [LA]..... | 22,298,326 件 |
| #5 | 0001 [EDAT] : 2016/05/31 [EDAT]..... | 26,170,043 件 |
| #6 | ((("hydroxyzine") OR "Histamine H1 Antagonists" [Pharmacological Action]) OR "Histamine Antagonists" [MeSH Terms]) OR "piperazines" [MeSH Terms]..... | 107,745 件 |
| #7 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6..... | 6 件 |
- 検索の結果得られた6件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより二次スクリーニングに採用した文献はなし。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2017年1月19日)

- | | | |
|-----|---|--------------|
| #1 | せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL..... | 11,094 件 |
| #2 | 腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL..... | 2,101,000 件 |
| #3 | (Hydroxyzine/TH or hydroxyzine/AL) or (Hydroxyzine/TH or ヒドロキシジン/AL)..... | 1,123 件 |
| #4 | (Piperazines/TH or piperazines/AL)..... | 22,525 件 |
| #5 | ("Histamine Antagonists"/TH or "histamine antagonists"/AL)..... | 26,994 件 |
| #6 | #3 or #4 or #5..... | 47,689 件 |
| #7 | #1 and #2 and #6..... | 46 件 |
| #8 | (#7) and (PT=原著論文, 総説, レター CK=ヒト)..... | 12 件 |
| #9 | PDAT=// : 2016/05/31..... | 10,435,598 件 |
| #10 | #8 and #9..... | 10 件 |
- 検索の結果得られた10件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより2件の文献を二次スクリーニングに採用した。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した2件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、採用した文献はなし。

悪性腫瘍患者を対象とした検索およびスクリーニングで得られた文献が十分ではなかったため、悪性腫瘍を外し、無作為化比較試験とシステマティックレビュー・メタアナリシスに絞った追加検索を行った。なお、CDSRは最初の検索で悪性腫瘍の条件がないので追加検索は行っていない。

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2017年1月23日)

#1	((((((((("Delirium" [Mesh]) OR deliri* [TW]) OR "acute confusion" [TIAB]) OR "acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR "acute brain syndrome" [TIAB]) OR "metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR "acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR "clouding of consciousness" [TIAB]) OR "exogenous psychosis" [TIAB]) OR "toxic psychosis" [TIAB]) OR "toxic confusion" [TIAB]) OR obnubilat* [TIAB].....	14,980 件
#2	Humans [MH].....	16,204,027 件
#3	English [LA].....	22,308,889 件
#4	0001 [EDAT]: 2016/05/31 [EDAT].....	26,170,833 件
#5	(((("hydroxyzine") OR "Histamine H1 Antagonists" [Pharmacological Action]) OR "Histamine Antagonists" [MeSH Terms]) OR "piperazines" [MeSH Terms]).....	107,765 件
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5.....	131 件
#7	#6 AND (systematic [sb] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp]).....	8 件

検索の結果得られた8件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより二次スクリーニングに採用した文献はなし。

CENTRAL (検索日 2017年1月18日)

#1	deliri* : ti,ab,kw.....	1,145 件
#2	acute confusion : ti,ab,kw.....	262 件
#3	acute brain syndrome : ti,ab,kw.....	600 件
#4	metabolic encephalopathy : ti,ab,kw.....	109 件
#5	clouding of consciousness : ti,ab,kw.....	3 件
#6	toxic psychosis : ti,ab,kw.....	27 件
#7	toxic confusion : ti,ab,kw.....	31 件
#8	obnubilat* : ti,ab,kw.....	1 件
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8.....	2,093 件
#10	#9 in Trials.....	1,970 件
#11	Hydroxyzine*.....	607 件
#12	Atarax.....	18 件
#13	Cetirizine.....	875 件
#14	piperazine*.....	3,374 件
#15	Histamine H1 Antagonist*.....	2,046 件
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15.....	6,226 件
#17	#10 and #16 in Trials.....	24 件
#18	pubmed.....	510,972 件
#19	#17 and #18.....	17 件
#20	#17 not #19.....	7 件

検索の結果得られた7件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016年8月29日)

#1	せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL	10,682 件
#2	(Hydroxyzine/TH or hydroxyzine/AL) or (Hydroxyzine/TH or ヒドロキシジン/AL)	1,110 件
#3	(Piperazines/TH or piperazines/AL)	22,063 件
#4	("Histamine Antagonists"/TH or "histamine antagonists"/AL)	26,671 件
#5	#2 or #3 or #4	46,927 件
#6	#1 and #5	314 件
#7	(#6) and (PT=原著論文, 総説, レター CK=ヒト)	93 件
#8	PDAT=//:2016/05/31	10,435,601 件
#9	#7 and #8	92 件

検索の結果得られた 92 件の文献のうち、無作為化比較試験、システマティックレビュー・メタアナリシスはなし。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した文献はなし、ハンドサーチによる追加文献もなし。

臨床疑問 5 (P51)

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？

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2016年7月1日)

#1	((("Delirium" [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR ("acute confusion" [TIAB]) OR ("acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR ("acute brain syndrome" [TIAB]) OR ("metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR ("acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR ("clouding of consciousness" [TIAB]) OR ("exogenous psychosis" [TIAB]) OR ("toxic psychosis" [TIAB]) OR ("toxic confusion" [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]:2016/05/31 [EDAT])	722 件
#2	"benzodiazepines/therapeutic use" [MeSH Terms]	29,304 件
#3	#1 AND #2	40 件

検索の結果得られた 40 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 3 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 72 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016年7月2日)

#1	((((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) and (PT=原著論文, 総説, レター and PDAT=//:2016/05/31)	576 件
----	--	-------

- #2 Benzodiazepines/TH and (SH = 治療的利用).....12,381 件
 #3 #1 and #2.....19 件
 検索の結果得られた 19 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 2 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した 5 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、採用した文献はなし。ハンドサーチによる追加文献もなし。

* *

悪性腫瘍患者を対象とした検索およびスクリーニングで得られた文献が十分ではなかったため、悪性腫瘍を外し、無作為化比較試験とシステマティックレビュー・メタアナリシスに絞った追加検索を行った。なお、CDSR は最初の検索で悪性腫瘍の条件がないので追加検索は行っていない。

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2016 年 11 月 4 日)

- #1 ("Delirium" [Mesh] OR deliri* [TW] OR "acute confusion" [TIAB] OR "acute organic psychosyndrome" [TIAB] OR "acute brain syndrome" [TIAB] OR "acute psycho-organic syndrome" [TIAB] OR "clouding of consciousness" [TIAB] OR "exogenous psychosis" [TIAB] OR "toxic psychosis" [TIAB] OR "toxic confusion" [TIAB] OR obnubilat* [TIAB]) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT] : 2016/05/31 [EDAT]9,489 件
 #2 "benzodiazepines/therapeutic use" [MeSH Terms].....29,450 件
 #3 #1 AND #2.....603 件
 #4 systematic [sb].....300,921 件
 #5 3 AND 4.....36 件
 #6 "randomized controlled trial" [Publication Type].....422,152 件
 #7 3 AND 6.....65 件
 #8 5 OR 7.....101 件
 検索の結果得られた 101 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 3 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL (検索日 2017 年 1 月 18 日)

- #1 deliri* : ti,ab,kw.....1,145 件
 #2 acute confusion : ti,ab,kw.....262 件
 #3 acute brain syndrome : ti,ab,kw.....600 件
 #4 metabolic encephalopathy : ti,ab,kw.....109 件
 #5 clouding of consciousness : ti,ab,kw.....3 件
 #6 toxic psychosis : ti,ab,kw.....27 件
 #7 toxic confusion : ti,ab,kw.....31 件
 #8 obnubilat* : ti,ab,kw.....1 件
 #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8.....2,093 件
 #10 benzodiazepine*.....5,480 件
 #11 Alprazolam.....1,148 件
 #12 Clordiazepoxide.....526 件
 #13 Estazolam.....122 件
 #14 Clorazepate Dipotassium.....137 件
 #15 Medazepam.....88 件
 #16 Midazolam.....6,300 件
 #17 Triazolam.....666 件

#18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	12,749 件
#19	#9 and #18 in Trials	198 件
#20	pubmed	510,972 件
#21	#19 and #20	118 件
#22	#19 not #21	80 件

検索の結果得られた 80 件の文献から、2016 年 6 月以降に発表された 4 件の文献を除外した 76 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016 年 11 月 1 日)

#1	せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL	10,874 件
#2	Benzodiazepines/TH and (SH = 治療的利用)	12,513 件
#3	#1 and #2	520 件
#4	(#3) and (CK = ヒト)	518 件
#5	(#4) and (PT = 総説)	7 件
#6	(#4) and (RD = メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	11 件
#7	#5 or #6	18 件
#8	(#7) and (PDAT = // : 2016/05/31)	17 件

検索の結果得られた 17 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより二次スクリーニングに採用した文献はなし。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した 3 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、採用した文献はなし。ハンドサーチによる追加文献もなし。

臨床疑問 6 (P53)

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？

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2016 年 7 月 1 日)

#1	((("Delirium" [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR ("acute confusion" [TIAB]) OR ("acute organic psychosyndrome" [TIAB]) OR ("acute brain syndrome" [TIAB]) OR ("metabolic encephalopathy" [TIAB]) OR ("acute psycho-organic syndrome" [TIAB]) OR ("clouding of consciousness" [TIAB]) OR ("exogenous psychosis" [TIAB]) OR ("toxic psychosis" [TIAB]) OR ("toxic confusion" [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT] : 2016/05/31 [EDAT])	722 件
#2	"opioid switching" OR "opioid rotation" OR "opioid substitution" OR "opioid conversion"	761 件
#3	#1 AND #2	13 件

検索の結果得られた 13 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 8 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

医中誌 Web (検索日 2016年7月2日)

- #1 (((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL))) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト))) and (PT = 原著論文, 総説, レター and PDAT = // : 2016/05/31).....576件
- #2 (((“opioid switching”/AL) or (“opioid rotation”/AL) or (“opioid substitution”/AL) or (“opioid conversion”/AL) or (オピオイドスイッチング/AL) or (オピオイドローテーション/AL) or (オピオイドサブステイテューション/AL) or (オピオイドコンバージョン/AL)).....304件
- #3 オピオイド系鎮痛剤/TH and (SH = 治療的利用) and (投薬計画/TH).....1,011件
- #4 #2 or #3.....1,088件
- #5 #1 and #4.....16件
- 検索の結果得られた16件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより二次スクリーニングに採用した文献はなし。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した8件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、4件の文献を採用した。ハンドサーチにより3件の文献を採用した。

臨床疑問7 (P56)

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？

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2016年7月8日)

- #1 (((“Delirium” [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR (“acute confusion” [TIAB]) OR (“acute organic psychosyndrome” [TIAB]) OR (“acute brain syndrome” [TIAB]) OR (“metabolic encephalopathy” [TIAB]) OR (“acute psycho-organic syndrome” [TIAB]) OR (“clouding of consciousness” [TIAB]) OR (“exogenous psychosis” [TIAB]) OR (“toxic psychosis” [TIAB]) OR (“toxic confusion” [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT] : 2016/05/31 [EDAT].....722件
- #2 “therapy” [Subheading : noexp] OR “nursing” [Subheading] OR “rehabilitation” [Subheading] OR environment* [tiab] OR sleep* [tiab] OR “bright light therapy” [tiab] OR Phototherapy [Mesh] OR phototherap* [tiab] OR Exercise Therapy [Mesh] OR “exercise therapy” [tiab].....2,672,703件
- #3 #1 AND #2.....267件
- 検索の結果得られた267件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより89件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより1件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより2件の文献を二次スクリーニングに採用した。

医中誌 Web (検索日 2016年7月8日)

- #1 ((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説, レター and PDAT=//:2016/05/31).....576件
- #2 (非薬物/AL) or (環境/TH or 環境/AL) or (睡眠/TH or 睡眠/AL) or (光線療法/TH or 光線/AL) or (運動療法/TH or 運動療法/AL) or (日常生活活動/TH) or (日常生活/AL) or (SH=治療).....485,686件
- #3 #1 and #2.....139件
- 検索の結果得られた139件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより31件の文献を二次スクリーニングに採用した。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した123件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、1件の文献を採用した。ハンドサーチによる追加文献はなし。

* *

悪性腫瘍患者を対象とした検索およびスクリーニングで得られた文献が十分ではなかったため、悪性腫瘍を外し、無作為化比較試験とシステマティックレビュー・メタアナリシスに絞った追加検索を行った。なお、CDSRは最初の検索で悪性腫瘍の条件がないので追加検索は行っていない。

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2017年2月9日)

- #1 ((“Delirium” [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR (“acute confusion” [TIAB]) OR (“acute organic psychosyndrome” [TIAB]) OR (“acute brain syndrome” [TIAB]) OR (“metabolic encephalopathy” [TIAB]) OR (“acute psycho-organic syndrome” [TIAB]) OR (“clouding of consciousness” [TIAB]) OR (“exogenous psychosis” [TIAB]) OR (“toxic psychosis” [TIAB]) OR (“toxic confusion” [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND (Meta-Analysis [pt] OR systematic [sb]) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]:2016/05/31 [EDAT]).....514件
- #2 “therapy” [Subheading : noexp] OR “nursing” [Subheading] OR “rehabilitation” [Subheading] OR environment* [tiab] OR sleep* [tiab] OR “bright light therapy” [tiab] OR Phototherapy [Mesh] OR phototherap* [tiab] OR Exercise Therapy [Mesh] OR “exercise therapy” [tiab].....2,742,468件
- #3 #1 AND #2.....208件
- 検索の結果得られた208件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより17件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた25件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより2件の文献を二次スクリーニングに採用した。

医中誌 Web (検索日 2017年2月9日)

- #1 (せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説) and (RD=メタアナリシス or メタアナリシス/TH or システムティックレビュー/TH or (メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL) or (メタアナリシス/TH or メタ分析/AL) or (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PDAT=//:2016/05/31).....7件
- #2 (非薬物/AL) or (環境/TH or 環境/AL) or (睡眠/TH or 睡眠/AL) or (光線療法/TH or 光線/AL) or (運動療法/TH or 運動療法/AL) or (日常生活活動/TH) or (日常生活/AL) or (SH=治療).....500,592件
- #3 #1 and #2.....3件
- 検索の結果得られた3件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより二次スクリーニングに採用した文献はなし。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した19件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、採用した文献はなし。ハンドサーチにより5件の文献を採用した。

臨床疑問 8 (P59)

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？

[一次スクリーニング]

PubMed (検索日 2016年7月8日)

- #1 (((“Delirium” [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR (“acute confusion” [TIAB]) OR (“acute organic psychosyndrome” [TIAB]) OR (“acute brain syndrome” [TIAB]) OR (“metabolic encephalopathy” [TIAB]) OR (“acute psycho-organic syndrome” [TIAB]) OR (“clouding of consciousness” [TIAB]) OR (“exogenous psychosis” [TIAB]) OR (“toxic psychosis” [TIAB]) OR (“toxic confusion” [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]:2016/05/31 [EDAT].....722件
- #2 Terminal Care [Mesh] OR Palliative Care [Mesh] OR Hospice Care [Mesh] OR palliative* [tiab] OR hospice [tiab] OR therapy [SH] OR Quality of Life [Mesh] OR “quality of life” [tiab] OR qol [tiab].....6,146,528件
- #3 terminal* [tiab] OR end [tiab] OR dying [tiab] OR death [tiab].....1,464,011件
- #4 #1 AND #2 AND #3.....205件
- 検索の結果得られた205件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより71件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた72件の文献のうち、題名・抄録のレビューによりPubMedの検索結果に3件の文献を追加採用した。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問1と同じ。

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に 8 件の文献を追加採用した。

医中誌 Web (検索日 2016 年 7 月 8 日)

- #1 ((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説, レター and PDAT=//:2016/05/31).....576 件
- #2 (ターミナルケア/TH) or (緩和ケア/TH) or (ホスピスケア/TH) or (ターミナル/AL) or (末期/AL) or (緩和/AL) or (ホスピス/AL) or (生活の質/TH) or (“quality of life”/AL) or (“quality-of-life”/AL) or (QOL/AL).....157,410 件
- #3 #1 and #2.....170 件
- 検索の結果得られた 170 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に 20 件の文献を追加採用した。

【二次スクリーニング】

一次スクリーニングで採用した 102 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、7 件の文献を採用した。ハンドサーチによる 2 件の文献を追加した。

臨床疑問 9 (P64)

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？

【一次スクリーニング】

PubMed (検索日 2016 年 7 月 8 日)

- #1 (((“Delirium” [Mesh]) OR (deliri* [TW]) OR (“acute confusion” [TIAB]) OR (“acute organic psychosyndrome” [TIAB]) OR (“acute brain syndrome” [TIAB]) OR (“metabolic encephalopathy” [TIAB]) OR (“acute psycho-organic syndrome” [TIAB]) OR (“clouding of consciousness” [TIAB]) OR (“exogenous psychosis” [TIAB]) OR (“toxic psychosis” [TIAB]) OR (“toxic confusion” [TIAB]) OR (obnubilat* [TIAB])) AND ((neoplasms [Mesh]) OR (cancer [TIAB]))) AND Humans [MH] AND English [LA] AND 0001 [EDAT]:2016/05/31 [EDAT].....722 件
- #2 “Family” [Mesh] OR famil* [tw] OR “Caregivers” [Mesh] OR caregiver* [tw] OR carer* [tw].....1,192,537 件
- #3 #1 AND #2.....108 件
- 検索の結果得られた 108 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 15 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

CENTRAL

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 72 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に追加採用はなし。

CDSR

検索式および検索の結果得られた文献は臨床疑問 1 と同じ。

検索の結果得られた 25 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより PubMed の検索結果に 1 件の文献を追加採用した。

医中誌 Web (検索日 2016 年 7 月 8 日)

- #1 ((せん妄/TH or せん妄/AL or 譫妄/AL) and (腫瘍/TH or 癌/AL or がん/AL)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説, レター and PDAT=//:2016/05/

31).....	576 件
#2 家族/TH or 家族/AL or 介護者/TH or 介護者/AL or 介護従事者/AL or 介助者/AL	184,624 件
#3 #1 and #2.....	68 件

検索の結果得られた 68 件の文献のうち、題名・抄録のレビューにより 7 件の文献を二次スクリーニングに採用した。

[二次スクリーニング]

一次スクリーニングで採用した 23 件の文献のうち、フルテキスト精読の結果、1 件の文献を採用した。ハンドサーチによる追加文献はなし。

(松田能宣)

3 今後の検討課題

以下の項目については、次回の改訂の際に再度検討することとした。エビデンスが十分ではない臨床疑問については、エビデンスとなる臨床研究が推進されることを期待する。

1 今回のガイドラインでは、対応しなかったこと

- ・ 18歳未満および超高齢者のがん患者のせん妄に関する内容の記載
- ・ がん患者の術後せん妄に関する内容の記載
- ・ 薬剤の具体的な使用法（投与用量・方法、漸減・中止方法など）の記載
- ・ ガイドラインの推奨を実臨床ではどのように活用できるかの理解を助ける「臨床の手引き」の作成
- ・ ダイジェスト版など、より簡便な普及のためのツール作成
- ・ 患者・家族を対象としたガイドラインの説明用ツールの作成
- ・ ガイドラインを遵守することに関するモニタリング・監査のための基準を示した方法の提案
- ・ 関係学会と協力したうえでの用語の整理

2 推奨について、今後の検討や新たな研究が必要なこと

1) せん妄の可逆性

- ・ がん患者のせん妄において、直接因子別のせん妄の可逆性の比較検討

2) せん妄の予防

- ・ がん患者のせん妄予防を目的とした抗精神病薬の有効性と安全性についての検討
- ・ がん患者のせん妄予防を目的とした抗精神病薬以外の薬剤（ラメルテオン、スボレキサント、抑肝散など）の有効性と安全性について検討
- ・ がん患者のせん妄予防を目的とした非薬物療法についての検討
- ・ がん患者のせん妄予防を目的とした多職種連携介入の有効性と安全性についての検討

3) せん妄に対する治療

(1) せん妄に対する薬物療法

- ・ がん患者のせん妄に対する抗精神病薬以外の薬剤（トラゾドン、抑肝散、Z-drug など）の有効性と安全性についての検討
- ・ がん患者のせん妄に対する抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬の併用の有効性と安全性についての検討
- ・ がん患者のせん妄に対する個々の抗精神病薬の有効性と安全性についての比較検討
- ・ がん患者の低活動型せん妄に対する薬物療法の有効性と安全性についての検討

(2) せん妄に対するケア

- ・ 患者自身が望むせん妄に対するケアについての検討

(3) せん妄に対する多職種連携介入

- ・ がん患者のせん妄に対する多職種連携介入の有効性と安全性についての検討

4) 家族ケア

- ・ せん妄を有するがん患者の家族に対するケアについての検討

5) 推奨全体

- ・ 包括的なせん妄対応プログラム開発とその有効性の検討

(松田能宣, 谷向 仁, 井上真一郎)

4 用語集

あ

■ オピオイド類

オピオイド (opioid) とは、麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。医療現場では、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ヒドロモルフォンなどが使用されている。

■ オピオイドスイッチング

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。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る。

か

■ 幻覚

知覚の障害として位置づけられ、「感覚器への対応する外的刺激なしに生じる知覚」と定義される。具体的には幻聴、幻視、幻臭などがあるが、せん妄では幻視（見えないはずのものが見える）が多いといわれている。例えば、「病室に犬がいる」などである。

■ 抗コリン薬（抗コリン作用）

アセチルコリンがアセチルコリン受容体に結合するのを阻害する効果をもつ薬剤。口渇・尿閉・便秘・認知機能障害などをきたすことが

ある。

■ 抗精神病薬

主に統合失調症に使用される薬剤のことである。国内では多くの種類が上市されており、定型抗精神病薬（ハロペリドール、クロルプロマジンなど）と非定型抗精神病薬（リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、ペロスピロン、オランザピンなど）に分類される。共通してドパミン D₂受容体遮断作用を有しており、近年では非定型抗精神病薬が主に用いられている（P93, 「主要な抗精神病薬一覧」参照）。

■ 抗ヒスタミン薬

ヒスタミンがヒスタミン受容体に結合するのを阻害する効果をもつ薬剤のことである。眠気を有することがあるが、薬剤によって鎮静作用に差がある。

さ

■ サーカディアン・リズム

生物が示すさまざまな生理現象にみられ、概ね24時間周期で繰り返される変化のことである。睡眠一覚醒、体温、尿量、代謝、ホルモン分泌、月経など、生体に備わった特に自律性をもつ内因性のリズムを指す。概日リズムともいう。

■ 錯覚

感覚器に異常がないにもかかわらず、現実とは異なる知覚を生じる。このうち視覚性の錯覚を「錯視」という。例えば、「天井の模様が虫

に見える」などである。

■ 視覚性記憶

「情報の様式」によって記憶を分類した場合、言語性記憶と視覚性記憶に分けられるが、このうち視覚性記憶は、映像や記号など視覚的な形で保存される記憶のことをいう。

■ 視空間認知

目から入った情報のうち、ものの位置や向きを認識する能力のことである。

■ 失見当識・見当識障害

見当識（時間、場所、人など）の障害のことである。例えば、「朝なのに夜中と思っている」「病院にいるのに家にいると思っている」などである。

■ 終末期

生命予後が1カ月程度と見込まれる時期とすることが多いが、明確な定義はない。

■ 錐体外路症状

錐体外路の障害（主に大脳基底核が関与）により生じる症状であり、具体的な症状として、筋強剛、振戦、無動、舞踏運動、アテトーゼ、ジストニアなどがある。

■ 睡眠衛生指導

良質な睡眠を確保するために、睡眠に関する適切な知識を提供し生活を改善することを促す、非薬物的な指導法のことである。

■ 睡眠薬

不眠などがみられた場合に、睡眠の確保を目的として使用される薬剤のことである。作用時間の違いから超短時間型、短時間型、中時間型、長時間型に分類される。代表的な睡眠薬として、ベンゾジアゼピン（benzodiazepine：BZ）受

容体作動薬（非BZ系、BZ系に分類される）、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬などがある。

■ 数唱

提示された数字を、順に（順唱）あるいは逆順に（逆唱）複唱する認知機能検査課題の一つ。せん妄の意識障害評価にはよく用いられる。

■ スクリーニング

簡便な検査によって、症状が出現する前に発症する可能性のある人/対象を選り分ける方法のことである。

■ 精神運動活動（興奮/抑制）

精神障害を示す行動上の異常と意志統合の障害のことである。行動過多状態（精神運動興奮）と行動過少状態（精神運動抑制）がある。

た

■ 知覚

感覚器官を通じて、外界の事物を見分け、捉える機能。視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚などがある。

■ 注意機能

全般的注意と方向性注意に大別され、全般的注意では、「選択」「持続」「分配」「転換」の各要素に分類される。

■ 鎮静

患者の苦痛緩和を目的として患者の意識を低下させる薬剤を投与すること、あるいは患者の苦痛緩和のために投与した薬剤によって生じた意識の低下を意図的に維持すること。鎮静様式（持続的、間欠的）、および、鎮静水準（浅い鎮静、深い鎮静）が下位分類として定義される。

な

■ 日没症候群

「夕暮れ症候群」「たそがれ症候群」とも呼ばれる。夕方になるとソワソワして落ち着かなくなったり、少しのことに声を荒げたりしやすくなる状態を指す。

■ 認知行動療法

人間の気分や行動が認知のあり方（ものの考え方や受け取り方）の影響を受けることから、認知の偏りを修正することで、問題解決を手助けすることを目的とした精神療法のことである。

は

■ 半構造化面接

一定の質問に従って面接を進めながら、被面接者の状況や回答に応じて面接者が何らかの反応を示したり、質問の表現、順序、内容などを状況に応じて変えることのできる面接法。構造化面接とは異なり、若干の自由度を併せもつ。

■ 非薬物療法（複合的非薬物療法）

薬物を用いない治療的なアプローチ。リハビリテーションや心理療法など多数ある。

■ ベンゾジアゼピン系薬

GABA_A受容体における γ -アミノ酪酸（GABA）の作用を強め、鎮静・催眠、抗不安、抗けいれん、筋弛緩などの各作用を発揮する薬剤のことである。抗不安薬、睡眠薬の多くがこ

れに該当する。

■ ポリファーマシー

同時に多種類の薬剤を使用している状態で、不必要・不適切な薬剤の使用を含む概念と定義されていることが多い。

ま

■ 妄想

合理的な根拠をもたずに確信された病的な判断・観念で、理性や反証によっても訂正しえない状態。例えば、「医療者に毒物を飲まされる」などである。

ら

■ 離脱せん妄

物質からの離脱によって引き起こされるせん妄。アルコール離脱せん妄（振戦せん妄）が有名であるが、その他の薬剤などでも起こり得る。

欧文

■ DSM

「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」のことであり、アメリカ精神医学会が作成している精神障害の診断と統計マニュアル。2013年5月に第5版（DSM-5）が発行され、現在使用されている。

（谷向 仁，松田能宣，井上真一郎）

主要な抗精神病薬一覧

分類	成分名	最高血中濃度到達時間	血中濃度半減期	剤型	薬物代謝酵素	腎機能低下時	禁忌	
非定型抗精神病薬	MARTA アセナピン	約 1 時間	約 17 時間	舌下錠	CYP1A2 で代謝 CYP2D6 を軽度 に阻害する	注意して投与	重度の肝機能 障害 (Child- Pugh 分類 C)	
	オランザ ピン	約 3 時間	約 30 時間	錠, サイディ ス錠, OD 錠, 細粒, 筋注	CYP1A2, CYP2D6 で代謝	減量規定なし	糖尿病の患者, 糖尿病の既往 歴のある患者	
	クエチア ピン	約 1 時間	約 3 時間	錠, 細粒	主に CYP3A4 で 代謝	特に記載なし	糖尿病の患者, 糖尿病の既往 歴のある患者	
	SDA	ヘロスピ ロン	0.5~4 時間	1~3 時間	錠	主に CYP3A4 で 代謝	特に記載なし	特異なものは なし
		リスベリ ドン	約 1 時間	約 4 時間	錠, OD 錠, 細粒, 内用 液, 筋注	主に CYP2D6, 一部 CYP3A4 で 代謝	半減期の延長 および AUC が増大するこ とがある	特異なものは なし
	DSA	ブロナン セリン	2 時間	10.7~ 16.2 時間	錠, 散	主に CYP3A4 で 代謝	特に記載なし	特異なものは なし
DPA	アリピブ ラゾール	3~4 時間	約 61 時間	錠, OD 錠, 持続性水懸筋 注用, 散, 細 粒, 内用液	主に CYP3A4 と CYP2D6 で代謝	特に記載なし	特異なものは なし	
定型抗精神病薬	ブチロ フェノ ン系	ハロペリ ドール	5~6 時間	24~83 時間	錠, 細粒, 内 服液, 注	主に CYP3A4 と CYP2D6 で代謝	特に記載なし	重症心不全, パーキンソン 病
	フェノ チアジ ン系	クロルブ ロマジン	約 3 時間	約 2.5 時間	錠, 糖衣錠, 細粒, 筋注	主に CYP2D6 で 代謝	特に記載なし	特異なものは なし
		レボメプ ロマジン	1~4 時間	15~30 時間	錠, 散, 細粒, 顆粒, 筋注	CYP2D6 を阻害 する可能性あり	特に記載なし	特異なものは なし

MARTA : multi-acting receptor targeted antipsychotics

SDA : serotonin-dopamine antagonist

DSA : dopamine-serotonin antagonist

DPA : dopamine partial agonist

(注)

がん患者のせん妄に対する薬物療法では、患者の身体状態を丁寧に評価したうえで少量から開始し、効果と副作用の評価を常に行い、薬剤量の調整を行う。

なお、最高血中濃度到達時間、血中濃度半減期は目安として記載した。詳細な数値は添付文書などを参照されたい。

患者・家族へのせん妄説明パンフレット



意識が混乱したとき

意識の混乱は、「せん妄」と呼ばれます

「せん妄」とはどのような症状ですか？

- 体調が悪い
- 手術の後
- 新しいくすりがかからだに合わない
- 50～70%の方は、治療により回復します

などの原因で
一定の期間
意識が混乱する
ことです



「せん妄」のときは、患者さんにこのような変化があります

(すべての方に見られるわけではありません)

- 場所や時間の感覚が鈍くなる
- ・いる場所や、今日が何月何日かわかりにくい
 - ・昼や夜の区別や時間が分かりにくい
 - ・病院にいるか自宅にいるかわからない

- 昼と夜の感覚が鈍くなる
- ・眠る時間と起きる時間が不規則になる
 - ・昼間眠って、夜に眠れない



- 話していることにつじつまが合わない
- ・過去のことを今のこのように話す
 - ・現実とは違うことを話す

- 怒りっぽくなり、時には荒っぽくなる

- 幻覚がみえる
- ・実際にはないものが見える
 - ・「部屋の中に虫が見える」
 - ・「誰かが部屋の外に立っている」



- 落ちつきがない
- ・何度もベッドから起き上がる
 - ・くりかえし、どこかへ行こうとする
 - ・転んでしまう

- からだについている治療のための管を「知らずに」抜いてしまう



治療の目標は

- せん妄状態がなくなる
- 意識はやや混濁しているが、落ち着かない様子がやわらぎ、夜は眠れている

治療は、

 月 日

3～7日ごとに見直します

説明を受けた方

説明をした人

月 日

こんな原因があります

- 神経に作用するくすり
- 高カルシウム血症（血液中のカルシウムが高くなる）
- 脱水、腎臓の異常
- 肝臓の異常（黄疸など）
- 環境の変化（急に入院した、集中治療室に入ったなど）
- 貧血
- 電解質（ミネラル）の異常
- 中枢神経によるもの（脳梗塞、腫瘍など）

こんな治療をします

原因の治療をします

- 原因となっているくすりを変更・中止します
- カルシウム値を下げる点滴をします
- 点滴で脱水を治療します
- 輸血をします

原因が改善することで症状も改善することを待ちます

症状に対してはこのように対処します

眠れないとき、落ち着かないときに頓服で神経が落ち着くおくすりを使います

定期的に神経が落ち着くおくすりを使います
・眠れないとき、落ち着かないときは追加で頓服を使用してください

こんなおくすりを使います

■定期的に使用するくすり

■症状が強いときに使用するくすり

時間間隔で 1日 回まで

こんな診察・検査をします

- 身体診察
- 血液検査
- 頭部CT・MRI検査（必要なとき）



こんなケア、工夫をします

患者さんが混乱しているとき、どのような工夫をされていますか？

● 場所、時間の感覚を取り戻す

- 時計やカレンダーを見えるところに置く
- 日付や時間を何気なく会話の中に盛り込む
- なじみのある物、家族の写真を置く

● 会話

- つじつまの合わない会話であっても、否定しないようにします
- 会話を否定されると、かえって患者さんは苦痛を感じることがあります
- 混乱した会話であっても、ご家族ならわかることもあります。内容を聞いてどのようなことを話しているか医師や看護師に教えてください
- ちぐはぐな会話をしていることを、「おかしい」と指摘することが、かえって患者さんの気持ち、誇りを傷つけることがあります

〈会話の例〉

患者さん 「どろぼうがそこにいる……助けて！」
ご家族 「そうだね、つかまえたから、もう大丈夫だよ」

● 環境を整える

- 昼間は、日光を採り入れ明るくし、適度な運動や刺激（テレビ、会話、散歩など）をする
- 夜は静かに、40～60Wのスポット照明を使用する

● 安全

- 刃物（ナイフ、ハサミ）、ライター、ポットを患者さんの周りに置かない（一時期、別の場所に保管する）
- ベッドを低くする

● 口の荒れ

- 口の中を毎日確認します。口の渇きが強いことが多いので、こまめにお手入れをします
- 荒れていれば、適切な処置をします

● ご家族に手伝っていただけること

患者さんの意識が混乱しているときは、ご家族の協力が大きな助けになります

- 意識の混乱している間は、できるだけ付き添う
- 患者さんの代わりに、ケアや治療のことを医師や看護師と話し合う



患者・家族へのせん妄説明パンフレット（終末期）

つじつまが合わず、いつもと違う行動をとるとき

このような状態をせん妄といいます

どうしてこんなことがおこるのでしょうか？

酸素が少なくなったり、
肝臓や腎臓の働きが悪くなって
有毒な物質が排泄されなくなるので、
脳が眠るような状態になるからです。



3割の方は一時期
「興奮状態」になります。

興奮が激しいときは
お薬を使うことで
ウトウトしてきます。

7割の方は自然とウトウト
されるようになります。



●がんが進行した方の70%以上の方におこります。

- * 「くすり」や「麻薬」が原因であることは多くありません。
- * 体の痛みが強すぎて興奮状態になるものではありません。
- * 患者さんの心が弱かったり、性格が原因ではありません。
- * 精神病や認知症（痴呆）や「気がおかしくなった」ではありません。

ご家族もつらいお気持ちになられると思います

例えばこのようなお気持ちを感じる方もいらっしゃいます。



このようなお気持ちは当然のことです。

ひとりで考えず、そばにいる誰かにお気持ちをお話してください。
医師や看護師にいつでも相談してください。

ご家族はこんなふうにしてあげてください

何か話しているがよく分からない



- どのようなことを話そうとしているのか想像してみてください。本当にあった昔のこと、今気がかりになっていることやしておきたいこと、あるいは口の渇きやトイレに行きたいと伝えようとしていることもあります。
- 時間や場所が分かりにくくなることは多いですが、ご家族のことが分からなくなることはめったにありません。
- つじつまがあわない時は、患者さんの言うことを否定せずにつきあい、安心できるような会話をしてください。「間違いを正す」ことは患者さんを傷つけることがあります。

そばで何をしていたりか分からない… 話しができないことがつらい…

- 普段の通りに声をかけたり、静かに足をマッサージしたり、ただ部屋の中でご家族でお話されている声が聞こえるだけでも患者さんはホッとされることが多いです。



疲れてクタクタになってしまった…

- まず、あなた自身が休めるような工夫を看護師とご相談ください。他のご家族にも協力してもらいましょう。看護師もお手伝いします。
- 日中患者さんが休まれているときは、それに合わせてお休みください。

興奮状態になるとどうしていいのか…

- すぐに看護師をお呼びください。
- 看護師は口の渇きや排泄などの不快なことがないかを確認して対応します。
- 何かお薬が必要か相談します。
お薬には、ウトウトできるくらいの弱いものから、完全に眠れるものまで何段階がありますので、ご意向と状態をみて決めます。



自分が決めることが負担だ…

- 「患者さんが以前に望まれていたこと」でご存知のことをお教えてください。ご家族に全て決めていただく必要はありません。いっしょに相談して一番よいと思われることをしていきましょう。

Delirium Rating Scale-Revised-98

DRS-R-98 SCORESHEET

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"/> 体裁が整っていない <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	項目を記録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
身体疾患	0 1 2	関係している疾患：

和文索引

● あ

アセチルコリン 23
アセナピン 93
アリピプラゾール 93

● う

運動療法 56

● え

エビデンスレベル 7

● お

オピオイド 44, 90
オピオイドスイッチング 53, 59, 61, 90
オランザピン 47, 60, 93

● か

過活動型せん妄 10, 13
家族 64
活動水準混合型 13

● く

クエチアピン 33, 48, 49, 93
グルココルチコイド 27
グルタミン酸 24
クロルプロマジン 51, 93

● け

幻覚 90
見当識障害 91

● こ

抗コリン作用 90
抗コリン薬 90
抗精神病薬 47, 51, 59, 90, 93
抗ヒスタミン薬 90
コルチコステロイド 44

● さ

サーカディアン・リズム 90
サイコオンコロジー 2
錯覚 90

● し

視覚性記憶 91
視空間認知 91
失見当識 91
終末期 59
準備因子 16
神経炎症 27
身体拘束 36

● す

推奨の強さ 8
錐体外路症状 47, 91
睡眠衛生指導 91
睡眠薬 91
数唱 91
スクリーニング 91
スポレキサント 32

● せ

生活の質 4

精神運動活動 91
 精神運動興奮 91
 精神運動抑制 91
 精神腫瘍学 2
 セロトニン 25
 せん妄 3, 10

● そ

促進因子 16, 34

● ち

知覚 91
 注意機能 91
 直接因子 16, 45
 鎮静 52, 91

● て

低活動型せん妄 10, 13
 デクスメドミジン 25
 デルファイ法 70

● と

ドパミン 24
 トリプトファン 26

● に

日没症候群 92
 認知行動療法 92

● の

ノルアドレナリン 24

● は

ハロペリドール 33, 47, 51, 59, 93
 半構造化面接 92
 パンフレット 65, 94, 98

● ひ

ヒドロキシジン 50
 非薬物療法 56, 92

● ふ

複合的非薬物療法 92
 ブロナンセリン 93

● へ

ペロスピロン 33, 93
 ベンゾジアゼピン系薬 44, 51, 59, 92

● ほ

ポリファーマシー 92

● め

メラトニン 26

● も

妄想 92
 モルヒネ 53

● ゆ

輸液 59, 60

● ら

ラメルテオン 32

● り

リスペリドン 33, 47, 59, 93
 離脱せん妄 92

● れ

レボメプロマジン 93

欧文索引

● 数字

3 D-CAM 18

● A

Agitation Distress Scale (ADS) 20, 40

● B

Bedside Confusion Scale (BCS) 41

● C

catechol-o-methyl transferase 24

Communication Capacity Scale (CCS) 20, 40

Confusion Assessment Method (CAM) 18, 40

● D

Delirium Rating Scale (DRS) 19, 40

Delirium Screening Tool (DST) 19

DRS-Revised-98 (DRS-R-98) 19, 40

DSM 13, 92

● G

γ-アミノ酪酸 (GABA) 25

● H

HELP (The Hospital Elder Life Program) 34

HPA axis 28

● L

large neutral amino acid (LNAC) 25

● M

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)
18, 40

● N

NEECHAM Confusion Scale 19

NICE ガイドライン 35

Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)
20, 41

● P

Psycho-Oncology 2

● Q

quality of life (QOL) 4

● S

S-100β 27

Single Question in Delirium (SQiD) 20, 41

がん医療におけるこころのケアガイドラインシリーズ 1
がん患者におけるせん妄ガイドライン
2019 年版 定価(本体 2,000 円+税)

2019 年 2 月 25 日 第 1 版第 1 刷発行
2019 年 7 月 30 日 第 2 刷発行

編 集 一般社団法人 日本サイコオンコロジー学会
一般社団法人 日本がんサポーターケア学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©2019

検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-10196-7

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088、FAX 03-5244-5089、e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

実臨床で役立つ! CIPNに使用される薬剤のCQと推奨を掲載

がん薬物療法に伴う 末梢神経障害マネジメントの 手引き

2017年版

編集 日本がんサポーターブケア学会

化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は、頻度の高い有害事象である。そのマネジメントについては、ASCOからガイドラインが公表されているが日米の使用薬剤の違いから、日本の実臨床に対応するには十分ではない。このことから日本がんサポーターブケア学会では、CIPNに対し国内で高頻度で使用されている薬剤を中心にCQと推奨を作成し、手引きとしてまとめた。CQと推奨のほか、各抗がん薬によるCIPN症状の違い、被疑薬の減量や中止、運動療法、看護などについても記載しており、CIPN症状を呈するがん患者さんにかかわる医師、看護師、薬剤師に役立つ内容となっている。CIPNに関するエビデンスの整理にも最適の一冊。



第1章 総論

1. CIPNの頻度
2. CIPNの症候学的分類
3. 病理組織学的分類と症状
4. CIPNと神経障害性疼痛の関係
5. CIPNの患者側のリスク因子
6. 鑑別診断に用いられる検査項目
7. 各薬剤によるCIPNの症状
8. 臨床試験におけるCIPNの診断・評価
9. ASCOガイドラインにおけるCIPNの評価法

第2章 クリニカルクエストと推奨

- CQ1: オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防にカルシウム/マグネシウム投与は効果があるか?
 CQ2: オキサリプラチンによるCIPN症状(しびれ、疼痛)の予防に牛車腎気丸投与は効果があるか?
 CQ3: CIPNの症状(しびれ、疼痛)の緩和にビタミンB12 製剤投与は効果があるか?
 CQ4: CIPNの症状(しびれ、疼痛)の緩和にプレガバリン、ガバペンチン投与は効果があるか? ほか

第3章 臨床における諸問題

- A. CIPNにおける被疑薬の減量あるいは中止について B. 各薬剤の投与量、有害事象、薬物相互作用
 C. 化学療法誘発性急性神経障害について D. コースティング E. 運動療法ほか F. CIPNに関する看護

第4章 資料

- A. 重要文献紹介
 1. 成人がんサバイバーにおける化学療法誘発性末梢神経障害の予防と治療: ASCO 臨床ガイドライン
 2. がん薬物療法による末梢神経障害に対する治療薬のサーベイランス: 日本臨床腫瘍学会
 B. クリニカルクエストにおける主要文献のバイアスリスクの評価

読者対象 がん患者さんにかかわる医師、看護師、薬剤師 など

◆ B5判 80頁 5図 ◆ 定価(本体2,000円+税) ISBN978-4-307-20377-7



がん薬物療法完遂のために、知っておくべき皮膚症状と対策49例

がん薬物療法に伴う 皮膚障害アトラス & マネジメント

編集 日本がんサポーターブケア学会



近年開発された分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬では、これまでの抗がん薬にはなかった皮膚症状を生じる頻度が高く、重症化するとがん薬物療法の減量や中止に至ることもあるため、早期の対応が重要である。本書では各薬剤で生じる特徴的な皮膚症状49例を掲載し、多数の症例写真とともに、治療経過とポイントを分かりやすく解説した。予定通りのがん薬物療法の完遂と、患者さんのQOL維持・向上のために、実践の現場で役立つ一冊。

第1章 EGFR阻害薬

1. ざ瘡様皮疹 (8症例)
2. 皮膚乾燥 (5症例)
3. EGFR 阻害薬による真皮の変化:
血管障害 (2症例)、びらん・潰瘍 (2症例)
4. 爪囲炎 (3症例)
5. 毛髪異常 (2症例)

第2章 マルチキナーゼ阻害薬

1. 手足症候群 (3症例)
2. 多形紅斑 (1症例)

第3章 タキサン系抗がん薬

1. 爪障害 (3症例)

第4章 免疫チェックポイント阻害薬

1. 皮膚障害 (5症例)
2. 白斑 (3症例)

第5章 低分子性分子標的薬

1. 皮膚障害 (11症例)
2. 脱毛 (1症例)



読者対象 がん診療に携わる医師、看護師、薬剤師 など

◆B5判 160頁 ◆定価(本体3,500円+税) ISBN978-4-307-20378-4



食道癌診療ガイドライン

日本食道学会／編 2017年版
◆B5判 148頁 3図 原色26図 ◆定価(本体2,800円+税)

胃癌治療ガイドライン

日本胃癌学会／編 医師用 2018年1月改訂【第5版】
◆B5判 108頁 4図 原色7図 ◆定価(本体1,300円+税)

GIST診療ガイドライン

構造化抄録CD-ROM付 2014年4月改訂

日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST研究会／編
◆B5判 72頁 9図 原色1図 ◆定価(本体2,800円+税)

大腸癌治療ガイドライン

大腸癌研究会／編 医師用 2019年版
◆B5判 152頁 原色5図 ◆定価(本体1,700円+税)

遺伝性大腸癌診療ガイドライン

大腸癌研究会／編 2016年版
◆B5判 108頁 18図 原色12図 ◆定価(本体1,600円+税)

肝癌診療ガイドライン

日本肝臓学会／編 2017年版
◆B5判 264頁 2図 ◆定価(本体3,600円+税)

膵癌診療ガイドライン

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会／編 2016年版
◆B5判 280頁 28図 原色5図 ◆定価(本体3,200円+税)

頭頸部癌診療ガイドライン

日本頭頸部癌学会／編 2018年版
◆B5判 192頁 11図 ◆定価(本体3,200円+税)

肺癌診療ガイドライン

悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む
日本肺癌学会／編 2018年版
◆B5判 352頁 24図 ◆定価(本体4,200円+税)

乳癌診療ガイドライン

日本乳癌学会／編 2018年版
◆B5判 400頁 ◆定価(本体5,000円+税)

① 治療編

◆B5判 400頁 ◆定価(本体5,000円+税)

② 疫学・診断編

◆B5判 320頁 ◆定価(本体4,000円+税)

科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン

日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会／編 2015年版
◆B5判 200頁 12図 ◆定価(本体4,500円+税)

子宮頸癌治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2017年版
◆B5判 224頁 2図 ◆定価(本体3,200円+税)

子宮体がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2018年版
◆B5判 264頁 3図 ◆定価(本体3,400円+税)

卵巣がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2015年版
◆B5判 200頁 2図 ◆定価(本体2,800円+税)

外陰がん・陰がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2015年版
◆B5判 112頁 カラー6図 ◆定価(本体2,300円+税)

婦人科がん治療ガイドラインエッセンシャル

日本婦人科腫瘍学会／編 2016年版
◆A6変型判 368頁 25図 ◆定価(本体4,000円+税)

がん免疫療法ガイドライン

日本臨床腫瘍学会／編
◆B5判 130頁 36図 ◆定価(本体2,000円+税)

造血器腫瘍診療ガイドライン

日本血液学会／編 2018年版
◆B5判 420頁 ◆定価(本体5,000円+税)

分子腫瘍マーカー診療ガイドライン

日本分子腫瘍マーカー研究会／編 第1版
◆B5判 224頁 83図 ◆定価(本体2,800円+税)

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン

日本緩和医療学会／編 2014年版
◆B5判 344頁 34図 ◆定価(本体3,000円+税)

制吐薬適正使用ガイドライン

日本癌治療学会／編 2015年10月
◆B5判 112頁 8図 ◆定価(本体2,200円+税)

がん薬物療法における

職業性曝露対策ガイドライン

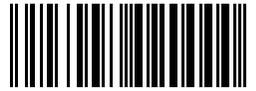
2019年版
日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会／編
◆B5判 180頁 ◆定価(本体2,200円+税)

ISBN978-4-307-10196-7
C3047 ¥2000E

定価(本体2,000円+税)



9784307101967



1923047020000

