

4 せん妄の治療・ケア

1 薬物療法*

一般に、せん妄の薬物療法は、その目的から「せん妄の発症予防」と「せん妄の発症後の症状マネジメント」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、特徴的と考えられるのは、終末期など予後が極めて限られた状況では「鎮静のための薬物療法」という選択肢が存在しうることである。

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。高齢の手術患者などを対象として、ハロペリドールやリスペリドンといった抗精神病薬（P169、「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、これらの抗精神病薬はわが国においてせん妄への保険適用がなく、ましてやせん妄のリスクが高いという理由だけで予防目的で投与するというのは、一般的に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では、せん妄を誘発・促進しやすい「不眠」に対するアプローチが主体となる。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」と警鐘が鳴らされており、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」に挙げられるなど、せん妄に関して注意喚起がなされている。これらに鑑みると、せん妄ハイリスクと考えられる患者の不眠に対して、ベンゾジアゼピン系薬の使用を避けるだけでなく、どのような薬物を投与するかが重要といえるだろう。

最近では、ラメルテオンやスボレキサント、レンボレキサントなど、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。

まず、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、副作用の少ない薬物でもあることから、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

*P130, IV章「せん妄薬物療法の手引き」も参照のこと

える。ただし、効果発現に日数を要するため、好適症例を十分検討する必要がある。

また、スポレキサントは、2014年に上市されたオレキシシ受容体拮抗薬である。スポレキサントについても、やはりせん妄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つれる。

レンボレキサントは、2020年に上市されたオレキシシ受容体拮抗薬である。レンボレキサントは、オレキシシ受容体への解離・結合が比較的速やかであり、また簡易懸濁や一包化なども可能であるため、その有用性が期待できる。

なお、不眠治療については、薬物療法のみでなく非薬物療法（睡眠衛生指導や認知行動療法など）（『睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン』⁷⁾参照）が極めて重要であることから、安易な薬物投与は避けるようにしたい。

2) せん妄の発症後の症状マネジメント

せん妄の薬物療法では、主に抗精神病薬が用いられる。わが国において、せん妄に保険適用を有する薬物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動、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」と記載されている。ただし、実臨床では、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、「ハロペリドール、クエチアピン、リスペリドン、ペロスピロンを器質性疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」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⁸⁾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。それらを踏まえると、せん妄に対して薬物療法を行う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、慎重に投与することが必要である。そして、各薬物の副作用プロフィールや投与経路などについて、患者の身体状況などに照らし合わせて検討し、薬物を選択する。また、まずは単剤を原則として少量からスタートし、効果や副作用の発現について評価を行いながら、適切に用量を調整していく必要がある。

これらの薬物のうち、鎮静作用に優れたクエチアピンは、特に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^{9,10)}。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、十分な注意が必要である。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、糖尿病なしの場合はクエチアピン、ありの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¹¹⁾。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、無理な増量によってパーキンソンニズムなど種々の副作用の出現・悪化が懸念されるため、実臨床では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がある。

注射剤の場合、使用可能な薬物は限られており、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、前述のような理由によってハロペリドールで鎮静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やミダゾラム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、抗精神病薬のリスペリドン液や、ベンゾジアゼピン系薬のジアゼパム坐剤やプロマゼパム坐剤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して十分なエビデンスは少なく、またベンゾジアゼピン系薬自体がせん妄を惹起・悪化させたり呼吸抑制を引き起こしたりする可能性がある。したがって、ベンゾジアゼピン系薬の併用に当たっては各選択肢のメリット・デメリットを慎重に検討することに加えて、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、パーキンソン病や重症心不全、レビー小体型認知症などの併存によってハロペリドールが使用不可の場合や、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などでは、他に比較的安全に使用できる薬剤がないことから、実臨床で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、質の高い研究は今のところ報告されていない(P100, 臨床疑問7参照)。

3) 終末期における薬物療法

その他、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11(P118参照)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』¹²⁾で詳細に述べられており、ぜひご参照いただきたい。

2 非薬物療法

1) 促進因子に対する介入

すでに述べた準備因子、直接因子、促進因子の3因子(P19, II章2-4「せん妄の原因」参照)のなかで、非薬物療法は主に促進因子に対する介入方法である。

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・集中治療室・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極めて重要である。

最近のメタアナリシスでは、早期離床や視聴覚障害への補助など、複数の促進因子

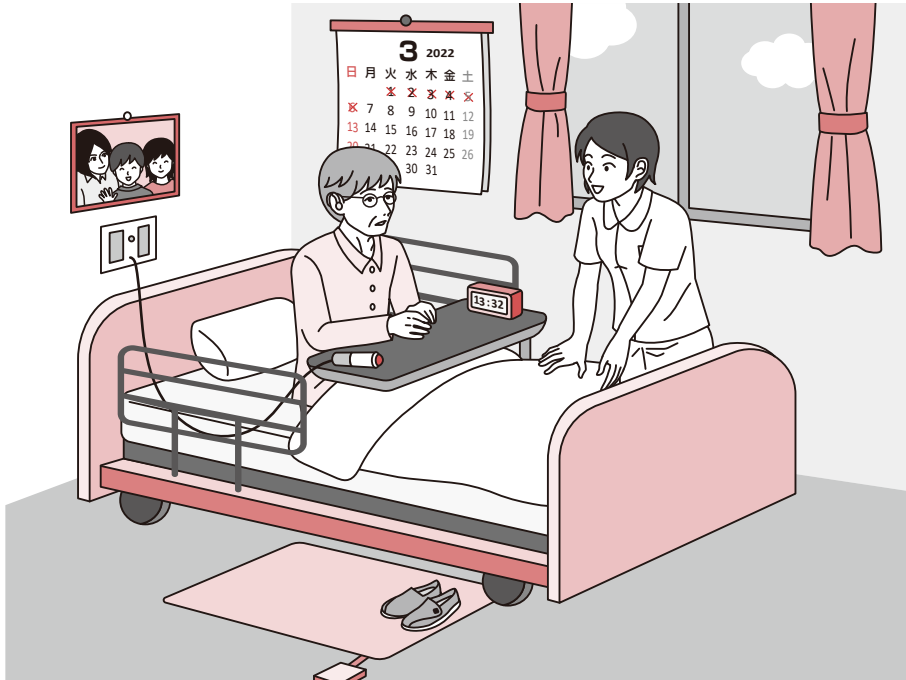


図2 看護師や家族ができるケア

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¹³⁾、非薬物療法の重要性がますます注目されている。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¹⁴⁾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として、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。これらによって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、せん妄に対する非薬物療法の有効性が示唆される。わが国でもOgawaら¹⁵⁾によって、がん患者を対象としたせん妄の予防プログラム（DELTAプログラム）が開発された（P49～51参照）。

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、教育的アプローチの有効性が示されている^{16,17)}。せん妄対策は、医師だけでなく、看護師、心理職、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な介入を行うことが重要といえるだろう。

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、診察の際にはさりげなく日付などを会話のなかで確認するとよい。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。

ナースコールは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がける。ただし、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、適切な治療やケアにつなげることが重要である。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も重要である。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。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。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だろう。

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。実臨床でも、家族がそばにいることで患者が落ち着き、せん妄が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1つの方法である。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際にはパンフレット（P170～173参照）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。

せん妄対応の際に、しばしば身体拘束が行われる。身体拘束は、患者に身体的・精神的苦痛をもたらすだけでなく、家族にとっても大きなショックとなる。身体拘束は、せん妄に関して強い促進因子としてはたらき、身体拘束がない場合に比べてせん妄の発症リスクが約2.9倍とされる報告もある¹⁸⁾。これらを考慮すると、身体拘束は決して安易に行われるべきでなく、興奮が強いせん妄患者であってもその必要性について十分評価・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多角的に話し合うことが望ましい。また、患者のみならず家族の意向や理解、希望などを確認し、それをもとに十分話し合うことも重要である。特に、医療者側の事情で一方的に身体拘束を行うのではなく、家族に対して十分説明を行い、同意を得る必要がある。詳細については、日本看護倫理学会による「身体拘束予防ガイドライン」¹⁹⁾をぜひご参照いただきたい。

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るため²⁰⁾、在宅でせん妄を発症する可能性は極めて高い。それらを考慮すると、医療者は患者や家族に対してせん妄に関する情報提供を行うだけでなく、特に家族には具体的なケアの内容についても伝えておく必要がある。

(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) 三島和夫 (睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班) 編. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. 東京, じほう, 2014
- 8) FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.
<http://psychrights.org/drugs/FDAantipsychotics4elderlywarning.htm>
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 512-20
- 14) 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
- 15) Ogawa A, Okumura Y, Fujisawa D, et al. Quality of care in hospitalized cancer patients before and after implementation of a systematic prevention program for delirium: the DELTA exploratory trial. *Support Care Cancer* 2019; 27: 557-65
- 16) 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
- 17) Tabet N, Hudson S, Sweeney V, et al. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing* 2005; 34: 152-6
- 18) McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41: 405-13
- 19) 日本看護倫理学会 臨床倫理ガイドライン検討委員会 編. 身体拘束予防ガイドライン. 2015
http://jneanet/pdf/guideline_shintai_2015.pdf
- 20) 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