



Ⅲ章 臨床疑問

臨床疑問（背景疑問） 1

がん患者に対して、せん妄の発症予防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

がん患者のせん妄の発症を予防するための非薬物療法として、術後せん妄やがん治療期にあるせん妄に対し、複合的な介入と光線療法が挙げられる。複合的な介入では、医療者や患者と家族へのせん妄に関する教育、多職種連携や専門家によるチームアプローチ、痛みや脱水、便秘などの症状マネジメント、環境調整（日時の認識、音楽）、せん妄のリスク評価と、薬剤の変更や調整などを含むリスク因子の除去などが挙げられる。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が6件（同グループで複数報告した文献を1件とカウントした）、非無作為化比較試験が2件、観察研究*が1件あった。

Wang ら¹⁾は、70歳以上の高齢者281名（がん患者270名）を対象に、非薬物療法による複合的な介入（以下、the Tailored, Family-Involved Hospital Elder Life Program : t-HELP）を行うことが、通常ケアと比較して、術後せん妄の発症を低下させるかを並行群間によるクラスター無作為化比較試験によって検討した。介入群では、Inouye ら^{ab)}が開発したHELPを基に、医療者に加え、ボランティアの代わりに家族の協力を含めたプログラムに改変したt-HELPを用いた。具体的には、介入対象となった全患者に見当識の確認、認知機能を高める活動、早期の運動など3つの介入を行い、また、せん妄のリスクの高い患者に対し、疼痛マネジメント、睡眠環境の調整、栄養補助/誤嚥防止、脱水/便秘予防、視覚/聴覚補助、低酸素予防、尿道カテーテルの管理、薬剤の管理など8つの介入を行った。家族に対しては、これらの介入に関する教育を行った。対照群では、対象病棟で行われる通常ケアを行った。その結果、介入群では対照群と比較して、術後7日目までのConfusion Assessment Method (CAM) で評価したせん妄の発症率は、有意に低下した。なお、試験中、大量出血（3名）、院内感染（5名）、転倒（3名）、呼吸困難（1名）が生じたが、本試験と直接関連のある有害事象は報告されなかった。

Hosei ら²⁾は、緩和ケア病棟に入院した18歳以上の進行がん患者65名を対象に、非薬物療法による複合的な介入を行うことが、通常ケアと比較して、せん妄の発症を低下させるかをクラスター無作為化比較試験によって検討した。介入群では、食事と水分摂取、睡眠の調整、運動、見当識の確認、視覚と聴覚補助、家族との関係性など6

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

ドメイン36項目で構成される介入を患者の希望に合わせて行った。介入の遵守率は、5～25%であった。対照群では、通常ケアを行った。その結果、介入群では対照群と比較して、入院から7日目までの Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) で評価したせん妄の発症率、重症度は、Wait list 群も含め有意差が示されなかった。なお、本介入による有害事象は報告されなかった。

Chen ら³⁾は、消化管の手術を予定している65歳以上の高齢者377名（がん患者345名）を対象に、非薬物療法による複合的な介入（以下、the modified Hospital Elder Life Program : mHELP）を行うことが、通常ケアと比較して、術後せん妄の発症を低下させるかをクラスター無作為化比較試験によって検討した。介入群では、Inouye ら^{a,b)}が開発したHELPを基に、病棟看護師が主導的に行うプログラムに改変したmHELPを用いた。介入病棟の看護師にmHELPに関するトレーニングを行ったうえで、見当識の確認、口腔ケアの励行と術後の栄養管理、早期の運動など3つの介入を行った。介入の遵守率は84.3%であった。対照群では、通常の周術期ケアを行った。その結果、介入群では対照群と比較して、CAMで評価したせん妄の発症率、入院期間は、有意に低下した。なお、本介入による有害事象は報告されなかった。

Guo ら⁴⁾は、高齢口腔がん患者182名を対象に、非薬物療法による複合的な介入を行うことが、通常ケアと比較して、術後せん妄の発症を低下させるかを無作為化比較試験によって検討した。介入群では、まず医療者を対象に老年医学の専門家による心理学的なトレーニングとガイダンスを行った。次に術前の患者を対象に心理学的なトレーニングを行った後に、患者をsurgical intensive care unit (SICU)に案内し、術後の療養環境の他、人工呼吸器やカテーテルなどについて説明した。術後は、カレンダーで日時や場所の確認、挿入中のカテーテルの説明などの他、患者の好みにあった音楽を聴くことができるように音楽プレーヤーをベッドサイドに設置した。また、発語が難しい場合は、コミュニケーションカードやワードパッドなどのツールを活用しコミュニケーションを図った。その結果、介入群では対照群と比較して、術後1日目から3日目までのthe Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)で評価したせん妄の発症率は、有意に低下した。なお、介入による有害事象の記述はなかった。

Hempenius ら⁵⁾は、65歳以上の高齢がん患者297名を対象に、術前から老年内科医師や老年看護を専門とする看護師などから構成される専門家チームによる複合的な介入を行うことが、通常ケアと比較して、術後せん妄の発症を改善するかを無作為化比較試験によって検討した。介入群では、老年内科医師による高齢者総合機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment : CGA)を術前に行い、併存疾患、視覚・聴覚障害、認知機能などせん妄のリスク評価にて個々の患者に合わせた治療計画を立案した。また、入院期間中、老年看護を専門とする看護師がせん妄チェックリストを用いてせん妄のリスク評価を毎日行い、せん妄症状が疑われる場合は治療医と相談し対応した。対照群では通常ケアを行い、治療医の希望があった場合、追加で高齢者ケアを行った。その結果、介入群では対照群と比較して、術後1日目から10日目までのDelirium Observation Scale (DOS)で評価したせん妄の発症率の有意な低下は示されな

かった。また、同研究グループは長期的な介入効果を明らかにするため追跡調査⁶⁾を行ったが、術後3カ月の死亡率、再入院率に関して両群間で有意差を認めなかった。なお、本介入の有害事象に関する記述はなかった。

Taguchi ら⁷⁾は、食道がん患者15名を対象に、術後に光線療法 (bright light therapy) を行うことが通常ケアと比較して、術後せん妄の発症を低下させるかを無作為化比較試験によって検討した。介入群では、光線療法として術後2~5日目の午前中に5,000 lxを2時間照射した。対照群では、照明環境が600 lxまたは1,000 lxの集中治療室個室で通常のケアを行った。その結果、介入群では対照群と比較して、人工呼吸器離脱後3日目の朝の時点でNEECHAM Confusion Scaleにて評価したせん妄の発症率が有意に低下した。また、術後4~5日目の夜間の活動時間、離床開始日において、両群間に有意差を認めなかった。なお、光線療法の安全性については本試験前に確認されており、本試験の有害事象に関する記述はなかった。

Gagnon ら⁸⁾は、カナダの緩和ケアセンター7施設で専門的緩和ケアサービスを受けている終末期がん患者1,516名を対象に、せん妄予防を目的とした複合的な介入が通常ケアと比較して、終末期せん妄の発症を低下させるかを非無作為化比較試験によって検討した。介入群では、緩和ケアセンター2施設(674名)で行われ、患者の入院時にせん妄のリスク因子として、①Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)、②脳または髄膜への転移の有無、③代謝障害の有無、④オピオイド鎮痛薬の投与量(モルヒネ注射剤換算量で80 mg/日より多いか)、⑤ベンゾジアゼピン系薬の投与量(ロラゼパム換算量で2 mg以上)、⑥抗コリン薬、コルチコステロイド、抗けいれん薬の有無など、を看護師がせん妄リスクアセスメントフォームを用いて評価し、そのフォームは医師と共有され、診療記録に残された。医師はせん妄のリスクを最小限にするために薬剤の変更を行った。また、看護師は、患者の失見当識予防に日時や場所などを伝えた。家族には、米国内科医師会が推奨するせん妄予防に関する教育を行った。介入の遵守率は、89.7%であった。対照群では、通常ケアが行われた。その結果、介入群では対照群と比較して、Comprehensive Ranking System (CRS)にて評価したせん妄の発症率が有意に高くなったが、在院日数、ECOG PS、せん妄の既往歴などを調整すると、両群間に有意差を認めなかった。他に、せん妄の重症度、せん妄の発症期間などは両群間に有意差を認めなかった。なお、本介入の有害事象に関する記述はなかった。

Ogawa ら⁹⁾は、がん治療中の入院がん患者7,977名を対象に、多職種せん妄対応プログラム(以下、DELirium Team Approach: DELTAプログラム)を導入することが導入前と比較して、せん妄の発症を低下させるかを後ろ向き観察研究によって検討した。DELTAプログラムは、①看護師、医師、薬剤師へのせん妄の発症と重症化予防に関する教育、②看護師を中心としたせん妄の発症のリスク因子に関するスクリーニング、③せん妄の発症のリスクが高い薬剤の見直し、④疼痛管理、栄養や輸液の管理、便秘予防などせん妄の発症を予防するための介入、⑤せん妄評価、⑥せん妄治療など6つの要素で構成された。その結果、DELTAプログラム導入後では導入前と比較して、せん妄の発症率が有意に低下した。また、転倒や自己抜去などインシデント発生件数や

ベンゾジアゼピン系薬の処方割合などが有意に低下し、日常生活自立度が有意に改善した。なお、本介入の有害事象に関する記述はなかった。

中川ら¹⁰⁾は、頭頸部再建手術を行った患者 102 名を対象に、段階的に術後の離床時期を早めることが術後せん妄の発症を低下させるかを観察研究によって検討した。その結果、術後 2 日目に歩行訓練を開始した場合では、術後 3 日目、術後 3～5 日目に歩行訓練を開始した場合と比較して、せん妄の発症率が有意に低下し、インシデントの発生件数も有意に低下した。なお、早期離床に伴い、吻合部血栓が生じた症例はなかった。

【解説】

本臨床疑問のシステマティックレビューでは、術後せん妄やがん治療期にあるせん妄の予防に対して非薬物療法の一定の効果が認められた一方で、終末期せん妄に対しては効果が示されなかった。

非薬物療法の介入内容は、複合的な介入と光線療法に大別された。複合的な介入では、医療者や患者と家族へのせん妄に関する教育、多職種連携や専門家によるチームアプローチ、痛みや脱水、便秘などの症状マネジメント、環境調整（日時の認識、音楽）、せん妄のリスク評価と、薬剤の変更や調整などを含むリスク因子の除去などが挙げられた。複合的な介入の多くは、看護師が中心的な役割を担っており、せん妄のリスク評価や計画の立案を行っていた。せん妄のアウトカム指標として、転倒転落や身体拘束、ルート類の抜去などが挙げられる。これらの指標は看護の Quality Indicator^{c,d)}としても挙げられており、看護ケアの質の維持向上を図ることでせん妄の予防効果が期待できるかもしれない。

非薬物療法の介入効果では、術後せん妄やがん治療期にあるせん妄に対して一定の予防効果が認められた。術後せん妄に対しては人工呼吸器の装着や循環作動薬、ドレナージチューブなど、生命に直結する医療が行われるため、鎮静も含めた薬物療法が行われるが、術前から非薬物療法を行うことでせん妄の予防効果が期待できるかもしれない。一方で、非薬物療法による終末期せん妄の予防効果は認められなかった。終末期せん妄に対しては、治療抵抗性のせん妄であることから鎮静も含めた薬物療法が行われる。非薬物療法では予防効果は認められなかったものの、患者のニーズに合わせた個別的な介入や家族も含めた介入が行われており、また介入に伴う有害事象は報告されていないことから、ケアの参考になるだろう。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者のせん妄の発症を予防するための非薬物療法として、術後せん妄やがん治療期にあるせん妄に対し、複合的な介入と光線療法が挙げられる。複合的な介入では、医療者や患者と家族へのせん妄に関する教育、多職種連携や専門家によるチームアプローチ、痛みや脱水、便秘などの症状マネジメント、環境調整（日時の認識、音楽）、せん妄のリスク評価と、薬剤の変更や調整などを含むリスク因子の除去などが挙げられる。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P39）参照

（平山貴敏，菅野雄介，堂谷知香子）

■ 文献

- 1) Wang YY, Yue JR, Xie DM, et al. Effect of the Tailored, Family-Involvement Hospital Elder Life Program on postoperative delirium and function in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 17-25
- 2) Hosei A, Phillips J, Lam L, et al. A multicomponent nonpharmacological intervention to prevent delirium for hospitalized people with advanced cancer: a phase II cluster randomized waitlist controlled trial (the PRESERVE Pilot Study). *J Palliat Med* 2020; 23: 1314-22
- 3) Chen CC, Li CH, Liang JT, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2017; 152: 827-34
- 4) Guo Y, Sun L, Li L, et al. Impact of multicomponent, nonpharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative delirium in elderly oral cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 62: 112-7
- 5) Hempenius L, Slaets JP, van Asselt D, et al. Outcomes of a geriatric liaison intervention to prevent the development of postoperative delirium in frail elderly cancer patients: report on a multicentre, randomized, controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e64834
- 6) Hempenius L, Slaets JP, van Asselt D, et al. Long term outcomes of a geriatric liaison intervention in frail elderly cancer patients. *PLoS One* 2016; 11: e0143364
- 7) Taguchi T, Yano M, Kido Y. Influence of bright light therapy on postoperative patients: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23: 289-97
- 8) Gagnon P, Allard P, Gagnon B, et al. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. *Psychooncology* 2012; 21: 187-94
- 9) 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
- 10) 中川雅裕, 飯田拓也, 福島千尋, 他. 頭頸部マイクロ手術後の安静度と術後せん妄の関係について. *頭頸部癌* 2005; 31: 576-80

■ 参考文献

- a) 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
- b) Inouye SK, Baker DI, Fugal P, et al.; HELP Dissemination Project. Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaptation, and successes. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1492-9
- c) Kirk AP, McGlinsey A, Beckett A, et al. Restraint reduction, restraint elimination, and best practice: role of the clinical nurse specialist in patient safety. *Clin Nurse Spec* 2015; 29: 321-8
- d) Owens LD, Koch RW. Understanding quality patient care and the role of the practicing nurse. *Nurs Clin North Am* 2015; 50: 33-43

表 1 臨床疑問 1 : 採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄ア ウトカム	せん妄の発症率, 重症度	その他
Wang, et al. 2020	無作為化比較試験	70歳以上の高齢患者 281名(がん患者270名)	術後1日目から術後7日まで、または退院まで、共通して行う3つの介入と個別的行う8つの介入で構成される複合的な介入 152名 (解析対象)	通常ケア 129名 (解析対象)	CAM MDAS	発症率: 介入群 2.6% vs. 対照群 19.4% (相対リスク 0.14, 95%CI 0.05-0.38) 重症度: 介入群 1.5% vs. 対照群 9.6% (P=0.008)	入院から退院までの変化(中央値) ADL: 介入群-5 vs. 対照群-20 (P<0.001) IADL: 介入群-2 vs. 対照群-4 (P<0.001) 平均在院日数: 介入群 12.1日 vs. 対照群 16.4日 (P<0.001)
Hosei, et al. 2020	無作為化比較試験	18歳以上でIV期と診断された進行がん患者65名 (Wait list 20名)	6ドメイン36項目で構成される複合的な介入 20名 (解析対象) Wait list 20名 (解析対象)	通常ケア 25名 (解析対象)	Nu-DESC DRS-R-98	発症率: 対照群 32% vs. 介入群 20%, Wait list 群 20% (共に P=0.5) 重症度: 対照群 中央値 16.8 (標準偏差 12) 点 vs. 介入群 18.4 (8.2) 点 (P=0.6), Wait list 群 18.7 (7.8) 点 (P=0.5)	—
Chen, et al. 2017	無作為化比較試験	65歳以上の高齢患者 377名(がん患者345名)	入院から退院まで通常の周術期ケアに加え、看護師が行う3つの介入で構成される複合的な介入 197名 (解析対象: 主解析 196名, 副次的解析 192名)	通常ケア 180名 (解析対象: 主解析 179名, 副次的解析 176名)	CAM	発症率: 介入群 6.6% vs. 対照群 15.1% (P=0.008)	入院期間 (中央値): 介入群 12日 vs. 対照群 14日 (P=0.04)
Guo, et al. 2016	無作為化比較試験	高齢口腔がん患者 182名	術前の通常ケアに加え術後せん妄のリスク因子に対する非薬物療法による複合的な介入 91名 (解析対象 81名)	通常ケア 91名 (解析対象 79名)	RASS CAM-ICU	発症率: 介入群 15% vs. 対照群 31% (P=0.006)	尿中メラトニン値: 介入群 9.59 ± 6.04 vs. 対照群 7.13 ± 4.63 (P=0.004) 尿中コルチゾール値: 介入群 6.34 ± 3.79 vs. 対照群 9.92 ± 6.56 (P<0.001)
Hempenius, et al. 2013	無作為化比較試験	65歳以上の高齢がん患者 297名	術前から老年の専門家チーム (老年内科医師, 老年看護を専門とする看護師) による複合的な介入 148名 (解析対象 127名)	通常ケア 149名 (解析対象 133名)	DOS DRS-R-98	発症率: 介入群 9.4% vs. 対照群 14.3% (オッズ比 0.63, 95%CI 0.29-1.35) 重症度: 介入群 中央値 9 (範囲 5~30) 点 vs. 15 (5~29) 点 (P=0.23)	術後合併症: 介入群 33.1% vs. 対照群 28.6% (オッズ比 1.24, 95%CI 0.73-2.10) 死亡率: 介入群 7.9% vs. 対照群 3.0% (オッズ比 2.76, 95%CI 0.84-9.03) など

(つづく)

表 1 臨床疑問 1：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率, 重症度	その他
Hempenius, et al. 2016 (Hempenius, et al. 2013の追跡調査)	同上	同上	同上	同上	同上	—	術後3カ月において, 死亡率: 介入群13.4% vs. 対照群6.8% (オッズ比2.13, 95%CI 0.91-4.97) 再入院率: 介入群22.9% vs. 対照群18.3% (オッズ比1.32, 95%CI 0.69-2.53) など
Taguchi, et al. 2007	無作為比較試験	食道がん患者15名	術後2~5日目: 午前中の2時間, 5,000 lxの光を照射8名 (解析対象6名)	通常ケア 照明環境が600 lxまたは1,000 lxの集中治療室個室 7名 (解析対象5名)	NEECHAM Confusion Scale	発症率: 人工呼吸器離脱後3日目朝 介入群27点 vs. 対照群21点 (P=0.014)	離床開始日: 介入群5.5±1日 vs. 対照群7.6±2.5日 (有意差なし) 術後4~5日目の夜間活動時間: 介入群4時間から2時間に減少 vs. 対照群3時間 (有意差なし)
Gagnon, et al. 2012	非無作為比較試験	終末期がん患者1,516名	医療者と患者, 家族にせん妄の予防を目的とした複合的な介入674名 (解析対象)	通常ケア 842名 (解析対象)	CRS	発症率: 介入群49.1% vs. 対照群43.9% (P=0.66) 重症度: 介入群1.83±0.71 vs. 対照群1.92±0.76 (P=0.06)	—
Ogawa, et al. 2019	後ろ向き観察研究	入院がん患者7,977名	多職種せん妄対応プログラム せん妄に関する6つの要素で構成(看護師, 医師, 薬剤師への教育, リスク因子のスクリーニング, リスクとなる薬剤の見直し, 発症予防を目的とした介入, 評価スケジュール, 治療) 導入前4,180名, 導入後3,797名	診療録をもとにしたCAMの評価	発症率: 導入前7.1% vs. 導入後4.3% (オッズ比0.5, 95%CI 0.42-0.64)	ベンゾジアゼピン系薬処方: 導入前28.8% vs. 24.0% (オッズ比0.79, 95%CI 0.71-0.87) 抗精神病薬処方: 導入前15.2% vs. 20.8% (オッズ比1.50, 95%CI 1.33-1.69) 日常生活自立度: 導入前93.0% vs. 95.9% (オッズ比1.94, 95%CI 1.11-3.38)	

(つづく)

表 1 臨床疑問 1：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率、重症度	その他
中川ら、2005	観察研究	頭頸部再建手術を行った患者 102名	2002年9月～2003年9月：集中治療室管理2日、術後2日目からベッドアップ可、術後3～5日目まで歩行可・頸部安静解除 2003年10月～2004年9月：集中治療室管理1日、術後1日目より端座位可、術後2日目車いす可、術後3日目歩行可・頸部安静解除 2004年10月以降：集中治療室管理1日、術後1日目より端座位可・車いす可・頸部安静解除、術後2日目歩行可	ICD-10	2002年9月～2003年9月（集中治療室2泊）：30～45% 2003年10月～2004年9月（集中治療室1泊）：20～30% 2004年10月以降：10%以下	インシデント（自己抜管、転倒、嘔吐、腰痛）の発生件数：経年的に減少 せん妄の発症と高齢者で関連あり	

臨床疑問 2

がん患者に対して、せん妄の発症予防を目的に抗精神病薬を投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

がん患者に対して、せん妄の発症予防を目的に抗精神病薬を投与しないことを提案する。

■推奨の強さ：2（弱い）

■エビデンスの確実性（強さ）：C（弱い）

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する、が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、観察研究*が1件あった。

Khan ら¹⁾は、がんセンターにて胸部外科手術を受ける18歳以上の患者135名を対象に、ハロペリドール静脈注射（手術直後より、0.5 mg/回、3回/日、計11回）が、プラセボと比較して術後せん妄の発症を改善する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、ハロペリドール群とプラセボ群で術後せん妄の発症に有意差を認めなかった（22.1% vs. 28.4%）。また、入院期間中の死亡は、両群ともに発生せず、錐体外路症状の発症は両群とも極めて少なく、両群間に有意差を認めなかった。

有井ら²⁾は、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者129名を対象に、ハロペリドール液の経口投与（0.5～10 mg/日、平均値・中央値2.0 mg/日）を行った患者と行わなかった患者で、せん妄発症に差があるかを後ろ向き観察研究で検討した。その結果、ハロペリドール投与例と非投与例でせん妄の発症割合に有意差を認めなかった（34.6% vs. 39.0%）。なお、ハロペリドール液の予防投与の理由は、不眠が38%、嘔気が25%、不安が15%、全身倦怠感が10%、不穏が6%であった。錐体外路症状について、詳細は記されていないが、予防投与群における少数例の発症を報告している。

【解 説】

抗精神病薬の予防投与は、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験¹⁾で、がん患者の術後せん妄の発症割合を減らすことができなかった。また後ろ向き観察研究²⁾による、がん患者の緩和ケア病棟におけるせん妄発症予防効果の探索的検討においても、有効性は否定的であった。両研究ともに、介入群でせん妄発症頻度は下がったが有意な差はなく、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で臨床的に意味のある差として設計された、リスク比0.5、リスク差25%は達成できなかった。抗精神病薬は、がん

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

患者のせん妄予防において、小さな効果量を示すことはあっても、臨床的に有用な効果量が望めないことが示唆される。また、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で、副次的に評価されたせん妄の重症度においても、抗精神病薬投与は有効性を示さず、発症割合同様に、抗精神病薬のせん妄予防効果が否定されている。なお、がん患者・非がん患者の区別なく、抗精神病薬全般のせん妄予防効果を検討したメタアナリシスでは、抗精神病薬の有効性が否定されている^{a)}。一方で、各薬物療法のせん妄予防効果を検討したネットワークメタアナリシスでは、オランザピン、リスペリドンがプラセボに比べ有意なせん妄予防効果を示しており、非定型抗精神病薬に、せん妄予防薬としての可能性がある^{b)}。

安全性に関しては、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験¹⁾で、術後せん妄予防における抗精神病薬投与は、死亡と錐体外路症状の発症を増加させなかった。しかし、対象例が少なく135例中の探索的結果であることから、死亡と錐体外路症状の発症について、著しく増加しない可能性を示唆するにとどまる。また、後ろ向き観察研究²⁾にて、緩和ケア病棟における抗精神病薬の事前投与群において、少数例の錐体外路症状発症を報告しており、せん妄の発症予防を目的とした抗精神病薬の投与が錐体外路症状を増やす可能性は否定できない。他に、重要なアウトカムとして採用した「転倒・転落の発生」については、がん患者に対してせん妄の発症予防を目的に抗精神病薬を投与した研究のなかで、発症頻度を評価した研究はなかった。

したがって、がん患者に対して、手術後においても、緩和ケア病棟においても、せん妄の発症予防を目的に抗精神病薬を投与することは、臨床的に意味のある有効性を示さず、十分な安全性の根拠がない。予防投与は、介入を行わなくとも発症しない健康者を副作用の危険にさらす可能性を潜在的に有することを考慮し、本ガイドラインでは、がん患者に対して、せん妄の発症予防を目的に抗精神病薬を投与しないことを提案する。ただし、今回のシステムティックレビューでは、定型抗精神病薬のハロペリドールを扱った研究のみが検出されたため、非定型抗精神病薬についてその結果を外挿することは難しく、解釈には注意を要する。

⇒臨床の手引き (P130)、総論 (P37) 参照

(北浦祐一、貞廣良一、吉村匡史)

II 文献

- 1) Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, et al. Preventing postoperative delirium after major noncardiac thoracic surgery—a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2289–97
- 2) 有井一郎, 吉田一生, 濱元泰子, 他. 終末期がん患者のせん妄 緩和ケア病棟での経験より. *総病精医* 2004; 16: 271–7

II 参考文献

- a) León-Salas B, Trujillo-Martin MM, Del Castillo LPM, et al. Pharmacologic interventions for prevention of delirium in hospitalized older people: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 90: 104171
- b) Wu YC, Tseng PT, Tu YK, et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 526–35

表 2 臨床疑問 2：採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	方法				結果	
			介入	対照	共介入	せん妄アウトカム	せん妄発症率	その他
Khan, et al. 2018	無作為化比較試験	胸部外科手術を受けるがん患者 135名、年齢中央値 60 歳	介入 ハロペリドール静脈注射 (手術直後より 0.5 mg/回, 3 回/日, 計 11 回), 68 名	対照 プラセボ静脈注射 (手術直後より 3 回/日, 計 11 回), 67 名	共介入 疼痛コントロール、焦燥コントロール、せん妄コントロール (非薬物療法: 見当識確認・眼鏡や補聴器の使用・睡眠環境の確保、薬物療法: 告知下の抗精神病薬の使用) は固定した方法で実施	せん妄アウトカム CAM-ICU 1 日 2 回評価 (9:00~11:00 AM, 3:00~5:00 PM)	せん妄発症率 介入群 22.1% vs. 対照群 28.4%, リスク比 0.778 (0.433-1.399)	その他 以下の副次評価項目に対して、有意差なし: せん妄発症までの期間, せん妄の日数, せん妄の重症度推移, 集中治療室滞在期間, 入院期間, 死亡, 錐体外路症状 認知機能: プラセボ群でのみ, 手術後に有意な改善が認められた (介入群 RBANS 中央値 6 vs. プラセボ群 RBANS 中央値 -9.25)。
有井ら, 2004	後ろ向き観察研究	緩和ケア病棟に入院するがん患者 129 名, 平均年齢 69.6 歳	介入 ハロペリドール液の経口投与 (0.5~1.0 mg/日, 平均値・中央値 2.0 mg/日), 52 名	対照 通常ケア, 77 名	なし	せん妄アウトカム 精神科医による DSM-IV を用いた診断	せん妄発症率 介入群 34.6% vs. 対照群 39.0%, リスク比 0.888 (0.557-1.417)	その他 ハロペリドールを 2 mg/日より多く投与した例では, せん妄の発症割合が 17%にとどまった。 せん妄の改善率について有意差はないが, 介入群の方が高い改善率を示した。 [介入群 33% (6 例/18 例) vs. 対照群 20% (6 例/30 例)]

臨床疑問（背景疑問）3

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スクリーニング尺度としては Nu-DESC, DOS 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。同定方法として CAM, 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。サブタイプの診断方法としては DMS が挙げられる。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13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。

以下では、当該論文における尺度の使用目的によって、スクリーニングのための尺度、同定のための尺度、サブタイプの診断のための尺度、重症度評価のための尺度の4つに分けて文献の概要について記述する。

1) スクリーニングのための尺度

de la Cruz ら¹⁾は、他の無作為化比較試験の参加者のうち、死亡7日前に Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)²⁾、介護者による Nu-DESC^{a)}、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) などの臨床評価を行った78名のホスピスに入院している終末期がん患者を対象に、後ろ向きにせん妄の頻度と重症度を評価し、同時に Nu-DESC の有用性について後ろ向き観察研究によって評価した。MDAS で7/6をカットオフ値として34名(44%)がせん妄と診断され、介護者による Nu-DESC の感度は35%、特異度は80%、陽性的中率58%、陰性的中率61%であった。なお、78名のうち2名(2.5%)のみが RASS 1点であり、その他は0点以下であった。

櫻井ら³⁾はせん妄、うつ、認知症を同時にスクリーニングするツール (Delirium Depression Dementia Screening Tool : 3DST) を開発し、57名の緩和ケア病棟入院中のがん患者を対象に、看護師による3DST、精神腫瘍医による Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) に基づく半構造化面接を行い、感度、特異度を前向き観察研究によって評価した。せん妄については感度53%、特異度95%、陽性的中率80%、陰性的中率85%であった。

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

Neefjes ら⁴⁾は他の無作為化比較試験の一部として、6つの施設で入院中の18歳以上の進行がん患者を対象に、看護師が入院時とその後の1日に3回、さらに2週間おきにDOS^{b)}を施行した。DOS 3点以上(陽性)の患者(93名)に対して3点未満(陰性)の患者(1,244名)から1名を無作為に割り付けし、Delirium Rating Scale Revised 98(DRS-R-98)^{c)}によりせん妄を評価し、DOSのスクリーニングのための尺度としての信頼性について前向き観察研究によって検討した。DOS陽性93名、DOS陰性94名について解析を行い、感度>99.9%、特異度99.6%、陽性的中率94.6%、陰性的中率>99.9%であった。DOSの得点が高い群ではDRS-R-98の得点も高かった。

2) 同定のための尺度

Breitbart ら²⁾はせん妄の重症度評価のための尺度としてMDASを開発したが、同時に同定のための尺度としても評価を行った。33名の腫瘍内科病棟に入院しているがん患者を対象に、2名の精神科医によるMDAS、DSM-III-RおよびDSM-IV試案の診断基準に基づく評価を行い、妥当性を前向き観察研究によって評価した。Cronbachの α 係数は0.91であった。内的妥当性の評価では、2名の評価者によるMDAS点数の相関係数は0.92であった。カットオフ値を13/12とした場合に最も診断能が高く、感度70.59%、特異度93.75%、陽性的中率92.3%、陰性的中率75.0%であった。しかし、腫瘍内科病棟に入院しDSM-IVでせん妄の診断基準を満たす48名のがん患者および3名の後天性免疫不全症候群患者を対象に行った研究では、13/12のカットオフ値では中等度から重度のせん妄を正しく弁別できたが、軽度のせん妄については1名を除いて正しく弁別できなかった。軽度のせん妄のうち、9名(39%)は10~13点、13名(56%)は8~9点であった。

Lawlor ら⁵⁾は上記の結果を踏まえ、104名の緩和ケア病棟に入院となったがん患者を対象に、72時間毎にDSM-IVに基づく半構造化面接、MDASを施行し、同定のための尺度としてのMDASの信頼係数、妥当性を前向き観察研究によって検討した。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7/6)であった。

Grassi ら⁶⁾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-III-RおよびCAM^{d)}を用いてせん妄の診断を行うとともに、DRS^{e)}、MDASを施行し、その同定のための尺度としての妥当性について前向き観察研究によって評価を行った。DRSは10/9をカットオフ値とした場合に感度95%、特異度61%、MDASは13/12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⁷⁾は前述の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」のせん妄の有無の弁別能(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)を前向き観察研究によって評価した。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差を認めなかった。「主観的な混乱」も部分的な弁別能を示すのみであった。

Barahona ら⁸⁾は MDAS スペイン語版についてせん妄同定のための尺度としての妥当性を前向き観察研究によって検証した。67名の18歳以上の緩和ケア病棟に入院となった進行がん患者を対象に、CAMとMDASを施行し、カットオフ値7/6で最も診断能が高く、感度92.6%、特異度71.8%、陽性的中率70.1%、陰性的中率99.3%であった。

Kang ら⁹⁾は MDAS の韓国語版を開発し、102名の緩和ケア病棟に入院している成人進行がん患者を対象に、MDASのせん妄同定のための尺度としての妥当性について前向き観察研究によって検討を行い、9/8をカットオフ値とした際に最も診断能が高く、感度は95.8%、特異度は92.1%、陽性的中率は79.3%、陰性的中率は98.6%であった。

Ryan ら¹⁰⁾は、精神科を専門としない医師によるCAMの施行について、同定のための尺度としての信頼性を精神科医による評価、DRS-R-98、Cognitive Test for Delirium (CTD)、MDASによる評価を基準として前向き観察研究によって評価した。パイロットスタディでは、32名の緩和ケア病棟に入院した患者（うち30名ががん患者）を対象に、精神科の専門でない医師が1時間のトレーニングを受けてCAMを実施し、感度は50%、特異度は100%であった。本試験では52名の緩和ケア病棟に入院した患者（うち46名ががん患者）を対象に、評価者は症例に基づく学習を含めた1時間のトレーニングを2回受けたうえでCAMを実施し、感度は88%、特異度は100%であった。

3) サブタイプの診断のための尺度

せん妄は、その精神運動性によって、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¹¹⁾は既存の診断基準を包括した Delirium Motoric Checklist (DMS) 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-R-98^{a)}の2項目を用いて精神運動性を評価するとともに、看護師がDMSを施行し、因子分析などを用いてDMSのどの項目がせん妄の精神運動性に関連があるかを前向き観察研究によって検討した。その結果から、過活動型は身体的運動量の増加、活動コントロールの喪失、落ち着きのなさ、徘徊の4項目のうちの2項目以上、低活動型は活動量の低下、行動の速さの減弱、周囲に関する認識の減少、会話量の減弱、会話の速さの減弱、覚醒度の減弱/引きこもり、無関心の7項目のうちの2つ以上（うち、活動量の低下または行動の速さの減弱が必須）と診断基準を整理した。

4) 重症度評価のための尺度

Breitbart ら²⁾はせん妄の重症度評価尺度としてMDASを開発し、33名の腫瘍内科病棟に入院しているがん患者を対象に、2名の精神科医によるMDAS、DSM-III-RおよびDSM-IV試案の診断基準に基づく評価を行い、妥当性を前向き観察研究によって評価した。Cronbachの α 係数は0.91であった。内的妥当性の評価では、2名の評価者によるMDAS点数の相関係数は0.92であった。また、せん妄群とせん妄でない認知障害群、せん妄以外の精神疾患群でMDASの点数に有意差を認めた。また、腫瘍内科病

棟に入院し DSM-IV でせん妄の診断基準を満たす 48 名のがん患者および 3 名の後天性免疫不全症候群患者を対象に、MDAS、DRS、Mini-Mental State Examination (MMSE)、臨床家による総括評価を行い、外的妥当性を前向き観察研究によって評価したところ、各評価と高い相関を認めた。また MDAS の点数と臨床家による重症度評価には共分散分析にて有意な関連を認めた。

Noguera ら¹²⁾は前述の MDAS のスペイン語版の開発に関する論文で、重症度評価のための尺度としての信頼性と妥当性も検討しており、Cronbach の α 係数、評価者間の級内相関係数、DRS-R-98 との相関係数、MMSE との相関係数、反応性の評価としての 72 時間後の MDAS と DRS-R-98 の変化量の相関係数、MMSE の変化量との相関係数はいずれも高い値を示した。

Kang ら⁹⁾は前述の MDAS の韓国語版の開発に関する論文で、重症度評価のための尺度としての妥当性を検討しており、Cronbach の α 係数、DRS-R-98 との相関係数、MDAS の総得点の評価者間の相関係数は高い値を示した。

Morita ら¹³⁾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に、CCS、ADS、MDAS、DRS などを実施し、重症度評価尺度としての信頼性、妥当性を前向き観察研究によって検討した。Cronbach の α 係数は CCS で 0.96、ADS で 0.91 であり、外的妥当性に関しては CCS では MDAS 総得点、Sedation Scale、MDAS と DRS の認知機能に関連する項目の合計点と相関を認め、ADS では MDAS と DRS の興奮に関する項目の総得点と強い相関がみられた。

5) システマティックレビュー

Leonard ら¹⁴⁾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、そのうち、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)^{f)}、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、Nu-DESC、Single Question in Delirium (SQiD)^{g)}を、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、スクリーニング、診断、重症度評価などの複数の意味をもちうる。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。各尺度の詳細については臨床の手引き，総論をご参照いただきたい。

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のデータを用いて厳格に（strict）適用する場合と寛容に（relaxed）適用する場合の2通りの方法でDSM-5診断を模倣し，そのうえで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。

看護師や介護者によるせん妄のスクリーニングを目的としてNu-DESCやDOSといった尺度が開発され，がん患者に対しても検証されている。Nu-DESCについては十分な感度，特異度があるとは言い難いが，終末期の患者を対象にしていること，せん妄患者のほとんどが低活動型せん妄であったと想定されることを考慮すると，さらなる検証の余地があると思われる。DOSについては高い感度，特異度が報告されている。なお，Nu-DESC，DOS，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。

複数の研究が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。

せん妄の精神運動性の分類方法としては，Meagherら¹¹⁾の診断方法が現時点では最も確立されたものである。

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MDASとDRS-R-98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^{ij)}。一方でMoritaら¹³⁾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。

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ム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，せん妄を同定するための評価尺度としてはCAMが最も推奨されると結論づけている。今回のシステム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が1件あり，事前に十分なトレーニングを受けることができれば，がん患者においてもせん妄の同定方法として有用である可能性がある。渡邊^{l)}はCAMの日本語版を開発し，54名の大腿骨頸部骨折患者を対象にせん妄を同定するための尺度としての評価を行い，DSM-IVに基づく診断を基準として感度83.3%，特異度97.6%，陽性予測値90.9%，陰性予測値95.2%であったと報告している。一方，

Nishimura ら^{m)}は心臓外科手術後に集中治療室に入室した 31 名の患者を対象に、のべ 110 回の CAM-ICU による評価を行い、DSM-IV に基づく精神科医の診断を基準としたせん妄の診断能について評価したところ、感度 38%、特異度 100% であり、海外の文献と比較して著明に感度が低い結果となっており、国内でのさらなる評価が必要である。また、海外ではより簡便にせん妄の同定が可能な the 3-Minute Diagnostic Assessment for Delirium using the CAM algorithm (3D-CAM)ⁿ⁾も開発されているが、日本語版についての開発、検証はまだ行われておらず、今後の課題である。

したがって、本ガイドラインでは、①スクリーニングのための尺度として、推奨できる特定の評価尺度を挙げられない、②せん妄同定のための尺度として、推奨できる特定の評価尺度を挙げられない、③がん患者におけるせん妄のサブタイプの診断のための尺度としては DMS が挙げられる、④重症度評価のための尺度としては MDAS, DRS-R-98 が^{g)}、特に身体的に重篤な患者においては CCS, ADS が挙げられる。

⇒臨床の手引き (P130), 総論 (P20) 参照

(稲田修士, 菅野康二)

■ 文 献

- 1) de la Cruz M, Noguera A, San Miguel-Arregui MT, et al. Delirium, agitation, and symptom distress within the final seven days of life among cancer patients receiving hospice care. *Palliat Support Care* 2015; 13: 211-6
- 2) Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37
- 3) 櫻井宏樹, 保坂隆, 後藤朝香, 他. せん妄, うつ, 認知症を同時にスクリーニングするツールの開発. *がん看護* 2014; 19: 434-9
- 4) Neeffes ECW, van der Vorst MJDL, Boddaert MSA, et al. Accuracy of the Delirium Observational Screening Scale (DOS) as a screening tool for delirium in patients with advanced cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 160
- 5) Lawlor PG, Nikolaichuk 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
- 6) 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
- 7) Bosisio M, Caraceni A, Grassi L; Italian Delirium Study Group. 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
- 8) Barahona E, Pinhao R, Galindo V, et al. The diagnostic sensitivity of the memorial delirium assessment scale-Spanish version. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 968-72
- 9) Kang B, Kim YJ, Suh SW, et al. Delirium and its consequences in the specialized palliative care unit: validation of the Korean version of Memorial Delirium Assessment Scale. *Psychooncology* 2019; 28: 160-6
- 10) Ryan K, Leonard M, Guerin S, et al. Validation of the confusion assessment method in the palliative care setting. *Palliat Med* 2009; 23: 40-5
- 11) 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
- 12) Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, et al. First Spanish version of the Memorial Delirium Assessment Scale: psychometric properties, responsiveness, and factor loadings. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 189-97

- 13) 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
- 14) 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) 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
- b) Detroyer E, Clement PM, Baeten N, et al. Detection of delirium in palliative care unit patients: a prospective descriptive study of the Delirium Observation Screening Scale administered by bedside nurses. *Palliat Med* 2014; 28: 79-86
- c) 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
- d) 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
- e) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23: 89-97
- f) 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
- 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
- l) 渡邊明. The Confusion Assessment Method (CAM) 日本語版の妥当性. *総病精医* 2013; 25: 165-70
- m) Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al; TMAD investigators. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: a single-center study in Japan. *Heart Lung* 2016; 45: 15-20
- n) 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

表3 臨床疑問3：採用文献の概要

文献	研究デザイン	対象	評価した尺度	せん妄の診断方法	結果
◆スクリーニングのための尺度					
櫻井ら、2014	前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中のがん患者57名	せん妄、うつ、認知症を同時にスクリーニングするツール(3DST)	DSM-IV	せん妄については感度53%、特異度95%、陽性的中率80%、陰性的中率85%であった。
de la Cruz, et al. 2015	後ろ向き観察研究	ホスピスに入院している終末期がん患者78名	介護者が実施したNu-DESC	MDAS(カットオフ値7/6)	34名(44%)がせん妄と診断され、介護者によるNu-DESCの感度は35%、特異度は80%、陽性的中率58%、陰性的中率61%であった。78名中2名(2.5%)のみがRASS1点であった。
Neefjes, et al. 2019	前向き観察研究	6つの施設で入院中の18歳以上の進行がん患者DOS陽性93名、陰性94名	DOS	DRS-R-98	DOS陽性93名、陰性94名について解析を行い、感度>99.9%、特異度99.6%、陽性的中率94.6%、陰性的中率>99.9%であった。DOSの得点が高い群ではDRS-R-98の得点も高かった。
◆同定のための尺度					
Breitbart, et al. 1997	前向き観察研究	Study 1 入院がん患者33名 Study 2 せん妄のある入院患者51名(がん患者48名)	MDAS	Study 1 DSM-III-R DSM-IV試案 Study 2 DSM-IV MDAS, DRS, MMSE, 臨床家による総括評価	Study 1：Cronbachの α 係数は0.91。2名の評価者によるMDAS点数の相関係数は0.92。カットオフ値を13/12とした場合に最も診断能が高く、感度70.59%、特異度93.75%、陽性的中率92.3%、陰性的中率75.0%。 Study 2：13/12のカットオフ値では中等度から重度のせん妄を正しく弁別できたが、軽度のせん妄については1名を除いて正しく弁別できなかつた。軽度のせん妄のうち、9名(39%)は10~13点、13名(56%)は8~9点であった。
Lawlor, et al. 2000	前向き観察研究	緩和ケア病棟に入院となったがん患者104名	MDAS	DSM-IV MMSE	DSM-IVでは74名がせん妄と診断。FullのMDASは330回施行され、カットオフ値を7/6としたときに感度97%、特異度95%であった。
Glassi, et al. 2001	前向き観察研究	イタリアの6つの施設に入院するがん患者105名	DRS MDAS	DSM-III-R CAM	DRS(カットオフ値10/9)は感度95%、特異度61%、MDAS(カットオフ値13/12)は感度68%、特異度94%であった。
Bosisio, et al. 2006	前向き観察研究	イタリアの6つの施設に入院するがん患者105名	MDAS DRS 「主観的な混乱」	CAM	MDAS, DRSの各質問の弁別能を評価。MDASは各項目の弁別能が高いのに比して、DRSでは幻覚、気分不安定性の項目で弁別能が低かった。「主観的な混乱」も十分な弁別能を示さなかつた。

(つづく)

表3 臨床疑問3：採用文献の概要 (つづき)

文献	研究デザイン	対象	評価した尺度	せん妄の診断方法	結果
Barahona, et al. 2018	前向き観察研究	18歳以上の進行がん患者67名	MDAS スペイン語版	CAM	MDASの点数はせん妄群では13.6、非せん妄群では5.5であり有意差を認めた。ROC曲線のAUCは0.93であり、カットオフ値7/6で最も診断能が高く、感度92.6%、特異度71.8%、陽性的中率70.1%、陰性的中率99.3%。
Kang, et al. 2019	前向き観察研究	緩和ケア病棟に入院している成人進行がん患者102名	MDAS 韓国語版	CAM DSM-IV DRS-R-98	せん妄群では非せん妄群と比べてDRS-R-98とMDASの点数が有意に高かった。MDASのCronbachの α 係数は0.942、DRS-R-98との相関係数は0.955、総得点の評価者間の相関係数は0.985。ROC曲線のAUCは0.971でカットオフ値を9/8とした際に最も診断能が高く、感度は95.8%、特異度は92.1%、陽性的中率は79.3%、陰性的中率は98.6%であった。
Ryan, et al. 2009	前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中の患者 パイロトスタディ 32名(がん患者30名) 本試験52名(がん患者46名)	CAM	精神科医による評価 DRS-R-98 CTD MDAS	パイロトスタディでは精神科非専門医は1時間のトレーニングを受けてCAMを実施し、感度は50%、特異度は100%であった。本試験では症例に基づく学習を含めた1時間のトレーニングを2回受けてCAMを実施し、感度は88%、特異度は100%であった。
◆サブタイプの診断のための尺度					
Meagher, et al. 2008	前向き観察研究	せん妄と診断されたがん患者100名	精神運動性に関する チェックリスト (DMS)	DSM-IV DRS-R-98	主成分分析を行いDRSのagitation, retardationと相関の高い因子を抽出し、相関係数などに基づき精神運動性について定義を作成した。
◆重症度評価のための尺度					
Breitbart, et al. 1997	前向き観察研究	Study 1 入院がん患者33名 Study 2 せん妄のある入院患者51名(がん患者48名)	MDAS	Study 1 : DSM-III-R DSM-IV試案 Study 2 : DSM-IV MDAS, DRS, MMSE, 臨床家による 総括評価	Study 1 : Cronbachの α 係数は0.91。2名の評価者によるMDAS点数の相関係数は0.92。 Study 2 : 各評価と高い相関を認めた。またMDASの点数と臨床家による重症度評価には共分散分析にて有意な関連が認められた。

(つづく)

表3 臨床疑問3：採用文献の概要（つづき）

文献	研究デザイン	対象	評価した尺度	せん妄の診断方法	結果
Noguera, et al. 2014	前向き観察研究	せん妄と診断された18歳以上の進行がん患者85名	MDAS スペイン語版	DSM-IV CAM MMSE DRS-R-98	MMSE, DRS-R-98を施行し, 信頼性・妥当性を検討。Cronbachの α 係数は0.82。33名に関しては2名で評価を行っており, 縮小相関係数は0.95。DRS-R-98との相関係数は0.80, MMSEとの相関係数は-0.74。72時間の間隔をあげた評価での反応性について, MDASとDRS-R-98の変化量の相関係数は0.93, MMSEの変化量との相関係数は-0.84。
Kang, et al. 2019	前向き観察研究	緩和ケア病棟に入院している成人進行がん患者102名	MDAS 韓国語版	CAM DSM-IV DRS-R-98	せん妄群では非せん妄群と比べてDRS-R-98とMDASの点数が有意に高かった。MDASのCronbachの α 係数は0.942, DRS-R-98との相関係数は0.955, 総得点の評価者間の相関係数は0.985。
Morita, et al. 2001	前向き観察研究	せん妄を有する終末期がん患者30名	CCS ADS	DSM-IV MDAS DRS	Cronbachの α 係数はCCSで0.96, ADSで0.91。CCSはMDASやDRSの認知機能に関係する項目と, ADSは興奮に関する項目と相関が高かった。
◆システマティックレビュー					
Leonard, et al. 2014	システマティックレビュー	緩和ケア, ホスピスケアにおけるせん妄に対して評価尺度を用いた研究			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, BCS, 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, Nu-DESC, SQIDを, 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。

臨床疑問（背景疑問）4

がん患者のせん妄には、どのような原因（身体的要因・薬剤要因）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（ナトリウム異常、高マグネシウム血症など）、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28件、システマティックレビューが1件あった。以下、文献の概要について記載する。

Fann ら¹⁾は血液がん患者で造血幹細胞移植を受ける患者90名を対象に、移植1週間前から移植後30日までのせん妄の発症と重症度を前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断はDRSを用い、重症度はMDASで週に3回評価した。73%の患者にせん妄が発症し、50%に3回の評価のうち少なくとも2回以上のせん妄症状がみられた。せん妄発症と関連する因子として、移植前の高尿素窒素血症と認知機能低下〔Trail making B test（注意機能検査）に時間を要する〕が挙げられた。またせん妄重症度との関連については、高クレアチニン血症、全身放射線治療歴、高マグネシウム血症、認知機能障害、血液がんの種類、女性、高アルカリフォスファターゼ血症、高齢、過去のアルコールあるいは薬物依存が挙げられた。

Gaudreau ら²⁾は、腫瘍科・内科病棟に入院したがん患者261名を対象に、1カ月の間Nu-DESCを用いて繰り返しせん妄の診断を行うとともに、その期間に使用した薬物を調査し、せん妄発症リスクを前向き観察研究によって検討した。観察期間中17%の患者がせん妄を発症した。ベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム換算2mg/日以上）、コルチコステロイド（デキサメタゾン換算15mg/日以上）、オピオイド（モルヒネ換算90mg/日以上）がせん妄の発症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³⁾は、上記の研究からさらに症例を蓄積し入院期間中に新たにせん妄となったがん患者114名を対象に、薬剤使用とせん妄発症の関連について前向き観察研究によって検討した。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、有意にせん妄発症と関連していたことを報告した。

Lawlor ら⁴⁾は、緩和ケア病棟に入院となった進行がん患者104名を対象に、せん妄の診断をDSM-IVを用いて前向き観察研究によって検討した。また患者の死亡または

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

退院後に診療記録を後ろ向きに調査してせん妄の原因を探索し、せん妄の回復可能性との関連を調査した。42%の患者が入院時にせん妄を発症し、入院中に新たにせん妄と診断された患者は45%であった。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、低酸素脳症と非呼吸器系感染症は回復可能性が低いことを示した。

Ljubisavljevic ら⁵⁾は、腫瘍内科病棟に10週以上入院したがん患者113名を対象に、入院時にせん妄の危険因子を系統的に評価するとともに、入院後連日CAMを用いてせん妄の診断を行い、せん妄の危険因子について前向き観察研究によって検討した。18%の患者がせん妄を発症し、多変量解析の結果、高齢、低アルブミン血症、認知機能障害、骨転移および血液がんが有意にせん妄の発症と関連していたことを報告した。

Markar ら⁶⁾は食道がん術後患者500名を対象に併存症、術後補助化学療法、術後経過、術後合併症、治療費、生存について、せん妄の有無で比較検討し、せん妄の危険因子を前向き観察研究によって検討した。9.2%の患者に術後せん妄が発症し、せん妄は入院期間の延長、集中治療室滞在時間の延長、肺合併症の増加や入院費増加と関連し、他の合併症の発症を促進していた。また、多変量解析からは年齢のみが有意に術後せん妄と関連していた。

Matsuo ら⁷⁾は、Numerical Rating Scale (NRS) 4以上の倦怠感や食思不振に対してステロイドを投与した原発性または転移性進行がん患者207名を対象に、せん妄の予測因子を前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断にはCAMを用いた。17%の患者が少なくとも1回のせん妄を発症した。また多変量解析の結果から、PS不良、眠気、オピオイドの使用が有意にせん妄の発症と関連していた。

McAlpine ら⁸⁾は、婦人科がんが疑われ手術を受けた60歳以上の患者103名を対象に、術後せん妄の、①術前、②術中、③術後における危険因子を前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断には、MMSE(術前、術後)とCAM(術後)が用いられた。17.5%にせん妄が発症し、多変量解析の結果、術前では高齢と多剤使用、術後ではPatient Controlled Analgesia (PCA)追加投与量が、有意に術後せん妄発症と関連していた。

Mercadante ら⁹⁾は、在宅や病院など7つの緩和ケア提供施設で緩和ケアを受けたがん患者848名を1年間追跡し、入院時と1週間後におけるせん妄の頻度と予測因子について前向き観察研究によって検討した。身体的・心理的評価はEdmonton Symptom Assessment System (ESAS)、せん妄の評価にはMDASを用いた。評価対象となった263名のうち66名は初回評価のみであった。初回と1週間後にせん妄と診断されたのはそれぞれ41.8%、67.3%であり、多変量解析では年齢、全身状態不良、脱水、悪液質、3カ月以内の化学療法歴、眠気、呼吸困難が有意にせん妄と関連していた。またせん妄が悪化した要因を多変量解析で検討したところ、眠気、オピオイドの使用およびステロイドの使用が有意に関連していた。

Miao ら¹⁰⁾は、高齢の開腹術後患者の臨床的・生化学的パラメータがせん妄の予測因子になる可能性について、前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断はDSM-IVを用いた。腹腔鏡による60歳以上の消化器がん手術患者112名のうち、43.7%に術後

せん妄がみられた。多変量解析では、生化学的データで細胞の酸化ストレスに関わるネオプテリンの高値と認知機能低下が術後せん妄と有意に関連していた。

Plaschke ら¹¹⁾は、緩和ケア病棟入院中のがん患者 100 名を対象に、コリンエステラーゼとせん妄の関連について前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断には毎日 1 回 Nu-DESC が用いられた。29% でせん妄が発症し、多変量解析では抗菌薬、 β 遮断薬およびミダゾラムが有意にせん妄の発症と関連していた。なお、本研究ではミダゾラムは濃度依存性にコリンエステラーゼ阻害作用を有することが示され、抗コリン作用を有する薬剤が血中コリンエステラーゼに及ぼす影響がせん妄と関わることが示唆された。

Tanaka ら¹²⁾は、がん専門病院でモルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニルのいずれかの持続静脈注射を初めて受ける患者を対象に、オピオイド間でせん妄の発症に差があるかを前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断は Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) で行った。入院中の患者 114 名のうち、せん妄の発症はモルヒネ投与群、オキシコドン投与群、フェンタニル投与群でそれぞれ、28.9%、19.5%、8.6% であった。モルヒネ投与群はフェンタニル投与群に比べてせん妄発症に有意に関連していたが、モルヒネ投与群とオキシコドン投与群、オキシコドン投与群とフェンタニル投与群では明らかな関連はみられなかった。

Weckmann ら¹³⁾は、造血幹細胞移植術とせん妄との関連について前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断には DRS と MDAS が用いられ、解析対象となった 51 名について移植前後のせん妄の危険因子を検討した。また、独立変数のうち血液生化学的データは後ろ向きに移植前 24 時間、移植後 24 時間、48 時間時点を検討した。35% の患者がせん妄と診断され、そのうち 84% は移植後 2 週間以内に認められた。せん妄発症の予測因子として、移植前では低酸素血症、移植後においては高クレアチニン血症、高尿素窒素血症、低酸素血症が有意な関連を認めた。

Xiang ら¹⁴⁾は、65 歳以上の腹腔鏡手術を受けた大腸がん患者 160 名を対象に、CRP と術後せん妄の関連について前向き観察研究によって検討した。せん妄の評価は the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) で術後 3 日目までは 1 日 1 回行い、その後は 7 日目に行った。術後せん妄は 24.4% で認められた。多変量解析では術前的高 CRP 血症が術後せん妄と有意に関連していた。

Yoshimura ら¹⁵⁾は、肝切除術を受けた肝臓がん患者 100 名を対象に、術後せん妄の危険因子について前向き観察研究によって検討した。せん妄の診断には CAM が用いられた。17% の患者にせん妄が認められ、多変量解析からは、高齢、術前低アルブミン血症が有意に術後せん妄と関連していた。

森田ら¹⁶⁾は、ホスピスに入院した終末期がん患者 150 名を対象に、DSM-IV に基づくせん妄の有無と原因について前向き観察研究によって検討した。評価は 3 週間おきに反復的に行われた。経過中、23% の患者がせん妄を発症した。多変量解析の結果、全身状態が不良 (palliative performance status が不良であること)、10 個以上の身体症状が存在、オピオイド投与がせん妄の発症と有意に関連していた。

Flanigan ら¹⁷⁾は、膠芽腫と診断された 554 名の患者を対象に、術後せん妄の頻度と

予測因子について後ろ向き観察研究によって検討した。せん妄の診断には DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition) が用いられた。腫瘍生検のみを受けた 54 名ではせん妄はみられず、腫瘍切除術を施行された 500 名のうち 7.5% にせん妄が発症した。多変量解析では、年齢、慢性肺疾患、精神疾患既往、両半球性腫瘍および腫瘍径が有意に術後せん妄と関連していた。

Mueller ら¹⁸⁾は、無作為化比較試験のサブグループ解析として 65 歳以上の消化器系、泌尿生殖器系、婦人科がん術後患者 651 名を対象に、術前の抗コリン薬スケール (ADS) と術後せん妄の関連を後ろ向き観察研究によって検討した。せん妄の評価は CAM-ICU と Nu-DESC で術後 5 日までの毎日と 7 日目に行った。10.1% に術後せん妄が発症し、多変量解析からは ADS が高いことが有意に術後せん妄と関連していた。またその他、高齢、術前身体状態が不良および集中治療室滞在時間が長いことも、有意に術後せん妄と関連していた。

Grandahl ら¹⁹⁾は、がん専門病棟で入院治療中の患者 81 名を対象に、せん妄の頻度、予測因子およびせん妄評価のための認知機能検査の関連を、横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断には CAM, Mini-Cog, Clock Drawing Test (CDT), Delirium Screening Tool (DST) が用いられた。33% にせん妄が発症し、全員が CAM の診断基準は満たしていた。単変量解析で有意差が認められた項目について多変量解析を行ったところ、中枢神経系への転移と Mini-Cog, DST がせん妄の発症と有意に関連していた。

Ochiai ら²⁰⁾は、65 歳以上の胃がんおよび大腸がんのため大学病院で手術を受けた入院患者 109 名を対象に、術前の心理的状态と術後せん妄の関連について横断的観察研究によって検討した。術前心理状態は、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), General Health Questionnaire-28 (GHQ-28), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), Mental Adjustment to Cancer (MAC) で評価した。せん妄は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), CAM-ICU で評価され術後 7 日間行った。術後せん妄と診断されたのは 15.6% であり、多変量解析では術前の強い無力感と強い絶望感が術後せん妄と有意に関連していた。

Patti ら²¹⁾は、65 歳以上の大腸がん術後患者 100 名を対象に、せん妄の頻度と危険因子について横断的観察研究によって検討した。術前認知機能は MMSE で評価され、術後せん妄の診断には CAM が用いられた。CAM は術後 1 日目から退院時まで 12 時間毎に実施された。せん妄の重症度評価は DRS が用いられた。18% が術後せん妄を発症し、多変量解析では術前低アルブミン血症 (オッズ比 0.26), アルコール依存歴 (オッズ比 5.76), 低血圧 (オッズ比 9.74) が有意に術後せん妄と関連していた。

Sagawa ら²²⁾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 名を対象に、せん妄の原因について、Lawlor らの基準に準じつつチェックリストを用いて、可逆性、不可逆性の 2 群、過活動型、低活動型の 2 群に分け横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断は DSM-IV-TR を用いて精神科医によって行われた。その結果、58% が過活動型せん妄、14% が低活動型せん妄と診断された。また、56% の患者は経

過中にせん妄から回復した。せん妄の原因について、いずれも有意な関連は認めなかったが、最も頻度が高かった原因はオピオイド (29%) であり、ついで炎症 (27%)、脱水または低ナトリウム血症 (15%) であった。また、42%の患者において複数の原因を認めた一方、20%の患者では原因を同定できなかったことを示した。

Sánchez-Hurtado ら²³⁾は、集中治療室入院中の重篤ながん患者 109 名を対象にせん妄の頻度と危険因子を横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断は CAM-ICU を用いて、研究期間中毎朝担当医によって行われ、集中治療室退室時まで継続した。22.9%にせん妄が発症し、多変量解析では人工呼吸器の使用時間が有意にせん妄発症と関連していた。

Şenel ら²⁴⁾は、緩和ケア病棟入院中の 18 歳以上のがん患者 213 名を対象にせん妄の予測因子を横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断には DRS と DSM-IV-TR が用いられた。観察期間中 49.8%にせん妄が発症した。単変量解析のみ実施され、オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、抗けいれん薬、ステロイド、多剤、臓器不全、脳転移、感染症、体動困難、低栄養、不眠、便秘がせん妄と関連している可能性が示唆された。

Uchida ら²⁵⁾は、ECOG PS 2 以上の切除不能の進行肺がんまたは消化器がんで入院中の 65 歳以上の患者 73 名を対象に、入院時におけるせん妄の頻度と関連因子の検討および入院後 2 週間の経過を、横断的観察研究によって調査した。せん妄の診断には DSM-IV-TR が用いられた。解析対象となったのは入院時 61 名、2 週間後 49 名であった。入院時にせん妄と診断されたのは 43%でありそのうち 2 週間後もせん妄であったのは 73%であった。多変量解析では、入院時のステロイド使用と男性であることがせん妄の持続と有意に関連していた。

Van der Sluis ら²⁶⁾は、大学病院で予定あるいは緊急で施行された大腸がん術後患者 436 名を対象に、術後せん妄の危険因子を横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断には DSM-IV が用いられた。10.3%が術後せん妄を発症した。せん妄を発症した患者は、病院死亡が多く、集中治療室滞在時間が長く、入院期間も長い傾向にあった。多変量解析では、精神疾患既往、高齢および術中輸血施行が有意に術後せん妄と関連していた。

Wada ら²⁷⁾は、がんセンターで腫瘍摘出術を受けたがん患者 118 名を対象に、術前の不安と術後せん妄との関連について横断的観察研究によって検討した。術前の不安は HADS-A、術後せん妄の診断には DSM-5 が用いられた。最終的な解析対象者は 91 名であり、そのうち 31.9%が術後せん妄と診断された。多変量解析では、術前の強い不安、高齢が有意に術後せん妄と関連していた。

松下²⁸⁾は、大学病院消化器外科病棟入院中の 65 歳以上の術後患者 84 名を対象に、術後 1 日目から 7 日目のせん妄評価と、せん妄の予測因子について横断的観察研究によって検討した。せん妄の診断および評価には NEECHAM (NEECHAM Confusion Scale)、DRS、MMSE が用いられた。術後せん妄を発症したのは 15.5%であり、多変量解析では術後 1 日目の貧血と NEECHAM 得点が有意に関連していた。

Zhu ら²⁹⁾は、標準的頭頸部がん手術後患者における術後せん妄の危険因子について

システマティックレビューを行った。解析対象となった文献は3件の前向き観察研究と5件の後ろ向き観察研究の計8件であり、せん妄と診断された286名を含む1,940名について検討した。せん妄の診断はDSM-IV、DSM-III、Mini Mental State questionnaire (MMS)などが用いられた。術後せん妄の頻度は11.5~36.11%であり、高齢、70歳以上、男性、手術時間、高血圧、術中輸血、気管切開、術前全身状態不良、皮弁再建術、頸部郭清術が有意に術後せん妄に関連していた。

【解説】

せん妄の原因を検討するにあたっては、直接因子（最終的な引き金となる因子）、準備因子（せん妄を起こしやすい元々の因子）、促進因子（せん妄を起こやすくする因子）、に分けて考えるのが一般的である（P16、Ⅱ章-2「せん妄の評価と診断・分類」参照）。ここでは直接因子に絞って検討を加える。

今回包含した29研究は、研究デザイン（前向き、後ろ向き、横断的観察研究、システマティックレビュー）、対象者の選定、アウトカムの設定（せん妄の発症、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。また、今回後ろ向き観察研究として2つの研究が含まれ、1件は無作為化比較試験のサブグループ解析であり、もう1件は脳原発悪性腫瘍患者を対象としたもので稀少性が高いと判断し採用している。

それを理解したうえでなお、29研究中9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。せん妄を有するオピオイド使用中のがん患者に対して、オピオイドスイッチングなどの工夫により、オピオイドを使用しながらせん妄症状の軽減が可能になるかもしれない（臨床疑問9参照）。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も丁寧に検討し、総合的な対応を検討すべきである。

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、抗菌薬、抗コリン薬、身体的異常では全身状態不良、脱水、便秘、ナトリウム異常や高マグネシウム血症などの電解質異常、低アルブミン血症、腎機能障害、感染症、低酸素脳症などの原因が報告されている。さらに、術後せん妄を扱った研究の一部では、術前の心理的状态も原因となりうる事が報告されている。そして、今回包含した一部の研究では、せん妄のコントロール目的に向精神薬を含めた薬物療法を行う際は、注意深い観察の下で使用することが望ましいと述べている¹¹⁾。なお、全身状態不良であっても電解質異常や感染症のように回復可能な要因が存在する可能性もあり、十分な原因検索が必要であることを強調しておきたい。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、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、総論も併せて参照されたい。また、今回の改訂では術後せん妄患者が対象に包含されたことで、術前の患者背景や心理的評価尺度などの各種測定項目がせん妄の予測因子として検討されたことは臨床現場でせん妄に遭遇する医療者にとって大変役立つものと考えられた。

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⁴⁾。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（Ⅱ章-5「終末期せん妄の治療とケアのゴール」、臨床疑問 11 参照）。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P19）参照

（菅野康二，稲田修士）

■ 文 献

- 1) Fann JR, Roth-Roemer S, Burington BE, et al. Delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2002; 95: 1971-81
- 2) 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
- 3) Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, et al. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 109: 2365-73
- 4) 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
- 5) Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 345-52
- 6) Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, et al. The clinical and economic costs of delirium after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 2013; 258: 77-81
- 7) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al. Predictors of delirium in corticosteroid-treated patients with advanced cancer: an exploratory, multicenter, prospective, observational study. *J Palliat Med* 2017; 20: 352-9
- 8) McAlpine JN, Hodgson EJ, Abramowitz S, et al. The incidence and risk factors associated with postoperative delirium in geriatric patients undergoing surgery for suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 296-302
- 9) Mercadante S, Masedu F, Balzani I, et al. Prevalence of delirium in advanced cancer patients in home care and hospice and outcomes after 1 week of palliative care. *Support Care Cancer* 2018; 26: 913-9
- 10) Miao S, Shen P, Zhang Q, et al. Neopterin and mini-mental state examination scores, two independent risk factors for postoperative delirium in elderly patients with open abdominal surgery. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: 1234-8
- 11) Plaschke K, Petersen KA, Frankenhauser S, et al. The impact of plasma cholinergic enzyme activity and other risk factors for the development of delirium in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 525-32
- 12) Tanaka R, Ishikawa H, Sato T, et al. Incidence of delirium among patients having cancer injected with different opioids for the first time. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 572-6
- 13) Weckmann MT, Gingrich R, Mills JA, et al. Risk factors for delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 204-14
- 14) Xiang D, Xing H, Tai H, et al. Preoperative C-reactive protein as a risk factor for postoperative delirium in elderly patients undergoing laparoscopic surgery for colon carcinoma. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5635640
- 15) Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, et al. Risk factors for postoperative delirium after liver

- resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 982-6
- 16) 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
 - 17) Flanigan PM, Jahangiri A, Weinstein D, et al. Postoperative delirium in glioblastoma patients: risk factors and prognostic implications. *Neurosurgery* 2018; 83: 1161-72
 - 18) Mueller A, Spies CD, Eckardt R, et al.; PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. *J Clin Anesth* 2020; 61: 109632
 - 19) Grandahl MG, Nielsen SE, Koerner EA, et al. Prevalence of delirium among patients at a cancer ward: clinical risk factors and prediction by bedside cognitive tests. *Nord J Psychiatry* 2016; 70: 413-7
 - 20) Ochiai Y, Kobori A, Nukariya K, et al. Psychological risk factor of postoperative delirium in patients with gastrointestinal cancer. *Jikeikai Med J* 2016; 63: 37-43
 - 21) Patti R, Saitta M, Cusumano G, et al. Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery for carcinoma. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15: 519-23
 - 22) 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
 - 23) Sánchez-Hurtado LA, Hernández-Sánchez N, Del Moral-Armengol M, et al. Incidence of delirium in critically ill cancer patients. *Pain Res Manag* 2018; 2018: 4193275
 - 24) Şenel G, Uysal N, Oguz G, et al. Delirium frequency and risk factors among patients with cancer in palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 282-6
 - 25) 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
 - 26) van der Sluis FJ, Buisman PL, Meerdink M, et al. Risk factors for postoperative delirium after colorectal operation. *Surgery* 2017; 161: 704-11
 - 27) Wada S, Inoguchi H, Sadahiro R, et al. Preoperative anxiety as a predictor of delirium in cancer patients: a prospective observational cohort study. *World J Surg* 2019; 43: 134-42
 - 28) 松下年子. 日本語版 NEECHAM 混乱・錯乱状態スケールの予測性と有用性 消化器外科手術を受けた高齢者の術後 1 週間の追跡調査. *横浜看護学雑誌* 2013; 6: 1-6
 - 29) Zhu Y, Wang G, Liu S, et al. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing major head and neck cancer surgery: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 505-11

表 4 臨床疑問 4：採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	アウトカム	結果
Fann, et al. 2002	前向き観察研究	造血幹細胞移植を受ける血液がん患者 90 名	移植 1 週間前から移植後 30 日までの、①せん妄の危険因子と②重症度に関わる因子	①高尿酸血症、Trail making B test 高値 ②高クレアチニン血症、全身放射線治療歴、高マグネシウム血症、認知機能障害、血液がんの種類、女性など
Gaudreau, et al. 2005	前向き観察研究	入院中のがん患者 261 名	薬物療法におけるせん妄の危険因子	ベンゾジアゼピン系薬 [ロゼパム換算 2 mg/日以上：ハザード比 2.04 (95%CI 1.05-3.97)] コルチコステロイド [デキサメタゾン換算 15 mg/日以上：ハザード比 2.67 (95%CI 1.18-6.03)] オピオイド [モルヒネ換算 90 mg/日以上：ハザード比 2.12 (95%CI 1.09-4.13)]
Gaudreau, et al. 2007	前向き観察研究	入院中のがん患者 114 名	薬剤 (ベンゾジアゼピン系薬、コルチコステロイド、オピオイド) 使用とせん妄発症の関連	オピオイドが最もせん妄発症と関連
Lawlor, et al. 2000	前向き観察研究	緩和ケア病棟に入院となった進行がん患者 104 名	せん妄の有無を縦断的に評価。患者の死亡または退院後に診療記録を後ろ向きに調査し、せん妄の原因を探索	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い [ハザード比 6.65 (95%CI 1.49-29.62)] 低酸素脳症 [ハザード比 0.32 (95%CI 0.15-0.70)] と非呼吸器系感染症 [ハザード比 0.23 (95%CI 0.08-0.64)] は回復可能性が低い
Ljubisavljevic, et al. 2003	前向き観察研究	がんと診断された 10 週間以上入院している患者 113 名	せん妄の危険因子	低アルブミン血症 骨転移および血液がん 認知機能障害および高齢
Markar, et al. 2013	前向き観察研究	食道がん術後患者 500 名	術後せん妄の予測因子	年齢 [オッズ比 1.08 (95%CI 1.04-1.12)]
Matsuo, et al. 2017	前向き観察研究	NRS 4 以上の倦怠感や食思不振に対してステロイド治療を受けた、原発性あるいは転移性進行がん患者 207 名	せん妄の予測因子	PS 4 [オッズ比 4.0 (95%CI 1.7-9.3)] 眠気 [オッズ比 3.4 (95%CI 1.4-8.2)] オピオイド [オッズ比 3.7 (95%CI 1.0-13)]
McAlpine, et al. 2008	前向き観察研究	婦人科がんが疑われ手術を受けた患者 103 名	術後せん妄の、①術前、②術中、③術後における危険因子	①70 歳以上の高齢 (オッズ比 0.2)、多剤使用 (オッズ比 1.9) ②有意項目なし ③PCA 追加投与量

(つづく)

表 4 臨床疑問 4：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	アウトカム	結果
Mercadante, et al. 2018	前向き観察研究	在宅あるいはホスピス入院中のがん患者 848 名	入院時と 1 週間後のせん妄頻度, ① 予測因子および②せん妄悪化因子	①脱水 [オッズ比 2.5 (95%CI 1.17-5.34)] 悪液質 [オッズ比 3.44 (95%CI 1.55-7.63)] 3 カ月以内の化学療法歴 [オッズ比 0.2 (95%CI 0.06-0.54)] 眠気 [オッズ比 1.3 (95%CI 1.13-1.45)] 呼吸困難 [オッズ比 0.85 (95%CI 0.74-0.96)] 年齢 [オッズ比 1.03 (95%CI 1.00-1.07)] 全身状態不良 [オッズ比 0.93 (95%CI 0.87-0.98)] ②眠気, オピオイドおよびステロイド
Miao, et al. 2018	前向き観察研究	腹腔鏡による消化器がん手術患者 112 名	術後せん妄の危険因子	ネオアプレリン高値と認知機能低下
Plaschke, et al. 2016	前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中のがん患者 100 名	コリンエステラーゼとせん妄発症の関連因子	抗菌薬 [オッズ比 0.23 (95%CI 0.065-0.840)] β 遮断薬 [オッズ比 3.95 (95%CI 1.642-9.479)] ミダゾラム [オッズ比 11.82 (95%CI 1.841-75.906)] 投与量 (※濃度依存性にコリンエステラーゼが阻害)
Tanaka, et al. 2017	前向き観察研究	異なるオピオイド持続注射を受けるがん患者 114 名	異なるオピオイド間のせん妄発症頻度	モルヒネ投与群でせん妄発症が最多
Weckmann, et al. 2012	前向き観察研究	造血幹細胞移植を受けたがん患者 51 名	造血幹細胞移植の①前と②後におけるせん妄の予測因子	①低酸素血症 [ハザード比 0.66 (95%CI 0.50-0.87)] ②腎機能障害 [高クレアチニン血症：ハザード比 25.32 (95%CI 4.45-144.07)] 高尿酸血症 [ハザード比 1.05 (95%CI 1.00-1.09)] 低酸素血症 [ハザード比 0.81 (95%CI 0.71-0.92)]
Xiang, et al. 2017	前向き観察研究	腹腔鏡手術を受けた大腸がん患者 160 名	術後せん妄と CRP との関連	高 CRP 血症 [オッズ比 5.87 (95%CI 2.22-11.4)]
Yoshimura, et al. 2004	前向き観察研究	肝切除術を受けた肝臓がん患者 100 名	術後せん妄の危険因子	術前低アルブミン血症 [オッズ比 0.151 (95%CI 0.025-0.900)] 高齢 [オッズ比 1.201 (95%CI 1.063-1.357)]
森田ら, 1998	前向き観察研究	ホスピス入院中の終末期がん患者 150 名	せん妄の予測因子	全身状態不良 (オッズ比 70) 10 個以上の身体症状 (オッズ比 3.2) オピオイド (オッズ比 3.2)

(つづく)

表 4 臨床疑問 4：採用文献の概要 (つづき)

著者	研究デザイン	対象	アウトカム	結果
Flanigan, et al. 2018	後ろ向き観察研究	膠芽腫にて手術を受けた 554 名	術後せん妄の予測因子	慢性肺疾患 [オッズ比 3.9 (95%CI 1.3-12.0)] 両半球性腫瘍 [オッズ比 2.5 (95%CI 1.1-5.8)] 腫瘍径 [オッズ比 2.8 (95%CI 1.5-5.3)] 精神疾患既往 [オッズ比 5.9 (95%CI 2.5-14.0)] 年齢 [オッズ比 2.7 (95%CI 1.5-5.0)]
Mueller, et al. 2020	後ろ向き観察研究	消化器系、泌尿生殖器系、婦人科がん術後患者 651 名	抗コリン薬負荷指数と術後せん妄の予測因子	高い抗コリン薬スケール (ADS) [オッズ比 1.496 (95%CI 1.09-2.05)] 術前の身体状態不良 [オッズ比 2.16 (95%CI 1.22-3.83)] 長期の集中治療室滞在時間 [オッズ比 2.8 (95%CI 1.57-4.998)] 高齢 [オッズ比 1.06 (95%CI 1.01-1.11)]
Grandahl, et al. 2016	横断的観察研究	がん専門病棟に入院中の患者 81 名	せん妄の予測因子	認知機能低下 [Mini-Cog オッズ比 0.4 (95%CI 0.21-0.75), DST オッズ比 0.71 (95%CI 0.54-0.93)] 中枢神経系への転移 [オッズ比 10 (95%CI 1.9-51.6)]
Ochiai, et al. 2016	横断的観察研究	胃がんおよび大腸がん術後患者 109 名	術前の心理的状态における術後せん妄の危険因子	強い無力感と強い絶望感 [オッズ比 1.356 (95%CI 1.082-1.698)]
Patti, et al. 2011	横断的観察研究	大腸がん術後患者 100 名	術後せん妄の危険因子	術前低アルブミン血症 [オッズ比 0.26 (95%CI 0.094-0.74)]* アルコール依存歴 [オッズ比 5.76 (95%CI 1.52-21.84)] 低血圧 [オッズ比 9.74 (95%CI 2.5-37.9)]
Sagawa, et al. 2009	横断的観察研究	入院がん患者 100 名	可逆性・不可逆性せん妄の 2 群、過活動型・低活動型の 2 群においてせん妄発症の予測因子を検討	オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、ステロイド、炎症状態、脱水、ナトリウム異常、代謝性障害、高カルシウム血症、貧血、低酸素血症、凝固異常
Sánchez-Hurtado, et al. 2018	横断的観察研究	集中治療室に入院中のがん患者 109 名	せん妄の危険因子	長期の人工呼吸器使用 [オッズ比 1.06 (95%CI 0.99-1.13)]
Şenel, et al. 2017	横断的観察研究	緩和ケア病棟入院中のがん患者 213 名	せん妄の予測因子	オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、抗けいれん薬、ステロイド、多剤、臓器不全、脳転移、体動困難、低栄養、不眠、便秘 (※単変量解析のみ)
Uchida, et al. 2015	横断的観察研究	ECOG PS 2 以上の切除不能の進行肺がんまたは消化器がんて入院中の患者 73 名	入院時および 2 週間後の①せん妄の頻度と、②せん妄発症の関連因子	①入院時 26 人、2 週間後 19 人 ②男性 [オッズ比 4.4 (95%CI 1.0-19.2)] 入院時ステロイド使用 [オッズ比 5.0 (95%CI 1.5-16)]

* オッズ比の値を考慮し、95%信頼区間を「0.94-0.74」から修正した。

(つづく)

表 4 臨床疑問 4：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	アウトカム	結果
van der Sluis, et al. 2017	横断的観察研究	大腸がん術後患者 436 名	術後せん妄の危険因子	術中輸血施行 [オッズ比 2.37 (95%CI 1.11-5.06)] 高齢 [オッズ比 4.01 (95%CI 1.55-10.37)] 精神疾患既往 [オッズ比 8.38 (95%CI 1.50-46.82)]
Wada, et al. 2019	横断的観察研究	腫瘍摘出術を受けたがん患者 118 名	術前の不安と術後せん妄の関連	術前の強い不安 (HADS-A>7) [オッズ比 4.370 (95%CI 1.051-18.178)] 高齢 [オッズ比 1.565 (95%CI 1.057-2.317)]
松下. 2013	横断的観察研究	消化器外科病棟入院中の術後患者 84 名	術後せん妄の予測因子	術後 1 日目の貧血, NEECHAM スコア
Zhu, et al. 2017	システマティックレビュー	頭頸部がん術後患者 1,940 名	術後せん妄の危険因子	手術時間 [オッズ比 54.69 (95%CI 22.81-86.57)] 高血圧 [オッズ比 2.67 (95%CI 1.58-4.50)] 術中輸血 [オッズ比 4.52 (95%CI 2.16-9.47)] 気管切開 [オッズ比 2.22 (95%CI 1.24-3.98)] 術前全身状態不良 [オッズ比 5.65 (95%CI 1.57-20.36)] 皮弁再建術 [オッズ比 1.78 (95%CI 1.21-2.61)] 頸部郭清術 [オッズ比 3.76 (95%CI 1.70-8.32)] 高齢 [オッズ比 10.87 (95%CI 5.79-15.94)] 70 歳以上 [オッズ比 2.07 (95%CI 1.45-2.96)] 男性 [オッズ比 1.94 (95%CI 1.41-2.65)]

臨床疑問 5

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、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、せん妄の症状軽減を目的として、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)

■ エビデンスの確実性 (強さ)：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、観察研究*が12件あった。

Agar ら¹⁾は、緩和ケアを受けていて進行性かつ予後不良のせん妄を有する患者249名(がん患者は88.3%)を対象に、リスベリドン経口投与(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)とハロペリドール経口投与(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)が、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討した。その結果、リスベリドン群およびハロペリドール群では、72時間後において、プラセボ群と比較して、せん妄の評価尺度(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、リスベ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の出現が有意に多かった。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、緩和ケアを受けていて、せん妄に直近24時間でハロペリドール1~8mgの定期投与または最低4mgの頓用を受けるも改善を認めない患者68名を対象に、ハロペリドール増量、クロルプロマジンへの変更、ハロペリドール+クロルプロマジンの併用(いずれも静脈内投与)のどの方法がせん妄を改善させるか、非対照試験によって検討した(本臨床疑問では、この無作為化比較試験の各抗精神病薬群のデータを観察研究として使用)。30分以内にすべての群でRASSスコアが有意に低下し、その低下は24時間保たれた。各群間に有意差を認めなかった。また、ハロペリドール増量群で6名、クロルプロマジンへの変更群で5名、併用群で3名において血圧低下を認めた。抗精神病薬に関連した死亡例はなかった。

Van der Vorst ら³⁾は、せん妄を有する進行がん患者98名を対象に、ハロペリドール

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験(無作為化比較試験の単アーム利用も含む)を観察研究と定義した。

経口投与または皮下注射（1日目平均投与量 2.5 mg, 2日目平均投与量 1.3 mg, 3日目平均投与量 1.8 mg）、オランザピン経口投与または筋肉内注射（1日目平均投与量 8.8 mg, 2日目平均投与量 5.0 mg, 3日目平均投与量 5.0 mg）のどちらがせん妄を改善させるかを、前向き観察研究（プラセボ群を含まない無作為化比較試験だが、本臨床疑問では観察研究とした）によって検討した。DRS-R-98 スコアが <15.25 かつ ≥ 4.5 点減少したものを治療に反応したと定義し、その反応率をメインアウトカムとした。両群ともに有意な改善が認められたが、両群間に有意差を認めなかった。安全性については、オランザピン投与群の18.3%で傾眠、4%で手指振戦、2%で筋固縮を認め、ハロペリドール投与群の20.4%で傾眠、6.1%で手指振戦、4%で筋固縮を認めた。

Okuyama⁴⁾らは、緩和ケアを受けていて低活動型せん妄を有する進行がん患者 218 名を対象に、抗精神病薬またはトラゾドンの投与（経口、経静脈、皮下、筋肉内のいずれか）が低活動型せん妄を改善させるかを、前向き観察研究によって検討した。3日後において、DRS-R-98 スコアに有意な変化を認めなかった。抗精神病薬を投与された患者 208 名のみで検討しても同様の結果であった。また、すべての患者のうち 19 名に鎮静、3 名に転落、2 名に誤嚥性肺炎を認めた。抗精神病薬、トラゾドンに関連した死亡例はなかった。

Hui ら⁵⁾は、18 歳以上の興奮を伴うせん妄を有する進行がん患者 90 名を対象に、ハロペリドール静脈内投与にロラゼパムを静脈内投与で追加することがせん妄を改善させるかを、29 名のプラセボ群（ハロペリドール静脈内投与にプラセボ静脈内投与を併用）と比較した非対照試験によって検討した（本臨床疑問では、この無作為化比較試験のプラセボ群のデータを観察研究として使用）。ロラゼパム併用群の方がプラセボ群に比較して有意に大きく RASS スコアを低下させたが、プラセボ群でも有意な RASS スコアの低下を認めた。プラセボ群の有害事象は寡動 4 名、多動 2 名、アカシジア 1 名であり、ロラゼパム併用群の有害事象は寡動 3 名、多動 1 名、アカシジア 3 名であった。

竹内ら⁶⁾は、緩和ケアを受けていて何らかの理由にて内服不可能となったせん妄を有するがん患者 108 名に対して、クエチアピン坐剤（25 mg）がせん妄を改善させるかを、後ろ向き観察研究によって検討した。ADS スコアが有意に低下した。また、16 例で有害事象（傾眠 9 例、黒色便 4 例、呼吸抑制 1 例、高血糖 1 例、低血糖 1 例）を認めた。

Matsuda ら⁷⁾は、せん妄（過活動型せん妄 8 名、混合型せん妄 7 名）を有する進行がん患者 15 名を対象に、リスペリドン 0.5 mg/日または 1.0 mg/日の経口投与がせん妄を改善させるかを、前向き観察研究によって検討した。投与開始後 7 日目に、10 名の患者で DRS-R-98 スコアの寛解（ $15 \geq$ DRS-R-98）に至った。明らかな有害事象は認めなかった。

Tanimukai ら⁸⁾は、せん妄を有するがん患者 27 名を対象に、抗精神病薬（ハロペリドール 7 名、リスペリドン 6 名、オランザピン 3 名、クエチアピン 11 名）を投与し、半減期の長さにより、長半減期（Long $T_{1/2}$ ）群（ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン）と短半減期（Short $T_{1/2}$ ）群（クエチアピン）に分けどちらが、また、薬

理学的作用点の差異から、multi-acting receptor-targeted antipsychotics (MARTA) 群 (オランザピン, クエチアピン) と non-MARTA 群 (ハロペリドール, リスペリドン) に分けどちらがせん妄を改善させるかを, 前向き観察研究によって検討した。Long $T_{1/2}$ 群では投与開始後3日目の MDAS スコアが投与前に比べて有意に改善し, Short $T_{1/2}$ 群では投与開始後3日目および7日目の MDAS スコアが投与前に比べて有意に改善した。Non-MARTA 群では投与開始後3日目の MDAS スコアが投与前に比べて有意に改善し, MARTA 群では投与開始後3日目および7日目の MDAS スコアが投与前に比べて有意に改善した。明らかな有害事象は認めなかった。

Kishi ら⁹⁾は, せん妄を有する 29 名のがん患者を対象に, リスペリドンの経口投与 (平均投与量 1.4 mg/日) がせん妄を改善させるかを, 前向き観察研究によって検討した。投与開始7日後に 79.3% の患者で DRS-R-98 スコアの改善を認め, そのうち 37.9% が寛解 ($10 \geq \text{DRS-R-98}$) に至った。錐体外路症状は認めず, 1 名で軽度の鎮静をきたした。

渡邊ら¹⁰⁾は, せん妄を有する 21 名のがん患者を対象に, クエチアピンの経口投与 (50 mg/日で開始。平均投与量: 147.3 mg/日) がせん妄を改善させるかを, 後ろ向き観察研究によって検討した。全例で DRS-R-98 スコアが 50% 以上改善したが, 投与期間に制限がない研究デザインであった。軽度の傾眠とめまいを各 1 名で認めた。

Elsayem ら¹¹⁾は, 10 mg/日以上ハロペリドールの非経口投与に反応しない, せん妄を有する進行がん患者 24 名を対象に, オランザピン筋注用製剤 5 mg を 3 日間, 8 時間毎に皮下注射にて投与することが, 全身および局所にどのような影響を与えるか, 前向き観察研究によって検討した。前述のようにこの研究の目的は安全性の検討であったが, 37.5% の患者で RASS スコアの改善を認めた。局所における毒性は認めなかったが, 全身性の有害事象を 4 名 (重篤な血圧低下, 奇異性の興奮状態, 尿崩症, 全身性けいれん各 1 名) で認めた。

Lin ら¹²⁾は, 精神科リエゾンチームにコンサルテーションされた, 緩和ケア病棟もしくはホスピス入院中のせん妄を有するがん患者 30 名を対象に, オランザピン, ハロペリドールの経口投与 (ともに 15 mg を上限とし, 5 mg から開始) のどちらがせん妄を改善させるかを, 前向き観察研究によって検討した。オランザピン群では投与開始7日目の Delirium Rating Scale-Chinese (DRS-c) スコアと投与開始24時間後の Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) スコアに有意な改善を認めた。ハロペリドール群では投与開始24時間後, 48時間後, 7日目の DRS-c スコアにおいて有意な改善を認め, 投与開始24時間後の CGI-S スコアに有意な改善を認めた。明らかな有害事象は認めなかった。

Breitbart ら¹³⁾は, 79 名のせん妄を有するがん患者を対象に, 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) がせん妄を改善させるかを, 前向き観察研究によって検討した。7日後の MDAS スコアが有意に低下した。錐体外路症状をきたした症例はなく, 30% の症例で鎮静を認めたが投与中断は要しなかった。

【解説】

以上より、無作為化比較試験1件¹⁾で、抗精神病薬投与はせん妄の悪化、錐体外路症状の増加、死亡率の増加を示し、11件の観察研究^{2,3,5-13)}で抗精神病薬の有効性、安全性が示唆され、1件の観察研究⁴⁾で抗精神病薬の有効性は乏しいことが示された。しかし、前述の無作為化比較試験¹⁾では緩和ケア病棟に入院中の患者で軽度～中等度のせん妄を主な対象としていること、高齢の患者が多く含まれていること（平均年齢74～75歳）、がん以外の患者も含まれていることから、すべてのがん患者への一般化については検討を要する。また、錐体外路症状の増加については統計学的には有意であったものの、評価尺度（表5参照）の差が大きいとはいえなかった点、重大な症状は認められなかった点、パーキンソニズムとアカシジアのサブスケールでは有意差を認めなかった点から、その差は臨床的に意義が少ないと考えられる。死亡率の増加については観察期間後の治療が不明であり、ハロペリドール以外の要因が死亡率の増加に影響している可能性がある。また、抗精神病薬の有効性が乏しいことを示した観察研究は、低活動型せん妄を対象としていることから、同じく一般化の可能性は限定されると考えられる。

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、せん妄の症状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、せん妄を有する終末期のがん患者（臨床疑問11の詳細を参照）および低活動型せん妄の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。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P37）参照

（吉村匡史，北浦祐一）

■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, De La Rosa A, Wilson A, et al. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 989-98
- 3) van der Vorst MJDL, Neefjes ECW, Boddaert MSA, et al. Olanzapine versus haloperidol for treatment of delirium in patients with advanced cancer: a phase III randomized clinical trial. *Oncologist* 2020; 25: e570-7
- 4) Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al.; Phase-R Delirium Study Group. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R). *Oncologist* 2019; 24: e574-82
- 5) 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
- 6) 竹内愛，高峰美，田村敦子，他. がん患者のせん妄に対する，院内製剤クエチアピン坐剤の使用経験. *Palliat Care Res* 2017; 12: 717-22
- 7) Matsuda Y, Nakao Y, Yabe M, et al. Association of the clinical subtype and etiology for delirium with the outcome after risperidone monotherapy in patients having cancer. *Osaka City Med J* 2016; 62: 19-28
- 8) Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, et al. Novel therapeutic strategies for delirium in patients with cancer: a preliminary study. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 456-62

- 9) Kishi Y, Kato M, Okuyama T, et al. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 411-7
- 10) 渡邊明, 名越泰秀, 黒田友基, 他. 緩和医療での quetiapine を使用したせん妄治療の有用性. *総病精医* 2011; 23: 277-86
- 11) 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
- 12) Lin CJ, Sun FJ, Fang CK, et al. An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *J Intern Med Taiwan*. 2008; 19: 346-54.
- 13) 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

表 5 臨床疑問 5：採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率・改善/悪化率	その他
Agar, et al. 2017	無作為化比較試験	緩和ケア病棟やホスピス11施設に入院中のせん妄を有する進行性かつ予後不良の患者249名(がん患者88.3%)	リスベリドン群：経口投与(65歳以上の平均投与量：約0.9 mg/日, 65歳未満の平均投与量約1.5 mg/日), 82名 (全例解析対象) ハロペリドール群：経口投与(65歳以上の平均投与量：約0.8 mg/日, 65歳未満の平均投与量約1.8 mg/日), 81名 (全例解析対象)	プラセボ群 86名(解析対象84名)	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3項目の合計点(Delirium Symptom Score)の変化	せん妄の発症率・改善/悪化率 72時間後において、対照群と比較して、Delirium Symptom Scoreがリスベリドン群で0.48単位(95%CI 0.09-0.86, P=0.02)、ハロペリドール群で0.24単位(95%CI 0.06-0.42, P=0.009)高かった。	リスベ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(Extrapyramidal Symptom Rating Scale: EPRS)が有意に高かった[リスベリドン群vs. プラセボ群: 0.73 (95%CI 0.09-1.37; P=0.03)、ハロペリドール群vs. プラセボ群: 0.79 (95%CI 0.17-1.41; P=0.01)]。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, et al. 2020	無作為化比較試験(本臨床疑問では各抗精神病薬群のデータを観察研究として使用)	緩和ケア病棟入院中で、興奮を伴うせん妄に対して直近24時間ハロペリドール1~8 mgの定期投与または最低4 mgの頓用を受けたが改善を認めない患者68名	増量群：ハロペリドールを4時間毎に2 mgずつ増量, 23名(解析対象: 15名) 変更群：クロルプロマジン25 mgを4時間毎に投与, 22名(解析対象: 16名) 併用群：ハロペリドール1 mg+クロルプロマジン12.5 mgを併用し4時間毎に投与, 23名(解析対象: 14名)	3群比較(プラセボはなし)	RASSスコアの変化	30分以内にすべての群でRASSスコアが有意に低下し、その低下は24時間保たれた。各群間に有意差を認めなかった。	ハロペリドール増量群で6名、クロルプロマジンへの変更群で5名、併用群で3名において血圧低下を認めた。抗精神病薬に関連した死亡例は認めなかった。

(つづく)

表 5 臨床疑問 5：採用文献の概要 (つづき)

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率・改善/悪化率	その他
van der Vorst, et al. 2020	無作為化比較試験 (プラセボ群を含まない) (本臨床疑問では観察研究とした)	せん妄を有する進行がん患者 98名	オランザピン群 (開始時平均投与量: 8.8 mg/日, 試験終了時平均 5.0 mg/日) 経口投与, 筋肉内注射のいずれか, 49名 ハロペリドール群 (開始時平均投与量: 2.5 mg/日, 試験終了時平均 1.8 mg/日) 経口投与, 皮下注射のいずれか, 49名	なし	投与終了時 (最長 7日後) の改善率 (重症度評価には DRS-R-98 を使用)	投与終了時の改善率はオランザピン群 42.9%, ハロペリドール群 57.1% で, 各群間に有意差を認めなかった。 (DRS-R-98 スコアが 15.25 点未満かつ 4.5 点以上低下を改善と定義)。	オランザピン群の 16名 (32.7%) において有害事象を認めた (傾眠: 10名, 振戦: 3名, 筋固縮: 2名, QTc 延長: 1名)。 ハロペリドール群の 13名 (26.5%) において有害事象を認めた (傾眠: 9名, 振戦: 2名, 筋固縮: 1名, めまい: 1名)。
Okuyama, et al. 2019	前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中または緩和ケアチームにコンサルテーションされた低活動型せん妄を有する進行がん患者 218名	抗精神病薬 (ハロペリドール: 37%, クエチアピン: 23%, クロロプロマジン: 12%, リスペリドン: 9%, アリピプラゾール: 3%, ペロスピロン: 1%), トラゾドン (5%) を, 経口投与 (48%), 静脈内投与 (29%), 皮下注射 (17%), 筋肉内注射 (6%) のいずれか, 218名 (解析対象は抗精神病薬投与の 213名)	なし	投与開始後 3日目, 7日目の DRS-R-98 スコア	3日目において, 全患者に有意な変化を認めなかった。抗精神病薬を投与された患者のみでも同様の結果であった。	3日目において, 全患者のうち 19名に鎮静, 3名に転落, 2名に誤嚥性肺炎を認めた。抗精神病薬, トラゾドンに関連した死亡例は認めなかった。
Hui, et al. 2017	無作為化比較試験 (本臨床疑問ではプラセボ群のデータを観察研究として使用)	緩和ケア病棟に入院中で, せん妄に対して直近 24時間でハロペリドール 1~8 mg の定期投与を受けたが改善を認めない進行がん患者 90名	ハロペリドール静脈内投与 (2時間毎に 4 mg + 必要に応じて 1時間毎に 2 mg) にロラゼパム 3 mg 静脈内投与を併用, 47名 (解析対象: 29名)	プラセボ群 (ハロペリドール静脈内投与にプラセボを併用), 43名 (解析対象 29名)	投与後 8時間の RASS スコアの変化	プラセボ群では RASS スコアが平均 2.3 単位低下したが, ロラゼパム併用群では平均 4.1 単位低下しており, プラセボ群に比較して有意な低下を認めた。	プラセボ群の 7名に有害事象を認めた (躁動: 4名, 多動: 2名, アカシジア: 1名)。 ロラゼパム併用群の 7名に有害事象を認めた (躁動: 3名, 多動: 1名, アカシジア: 3名)。

(つづく)

表 5 臨床疑問 5：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	方法				結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率・改善/悪化率	その他	
竹内ら、2017	後ろ向き観察研究	緩和ケア病棟に入院中のがん患者 108 名	クエチアピン坐剤（開始時平均投与量：28.8 mg/日、最大投与量：48.5 mg/日）108 名うち 54 例は他の向精神薬を併用	なし	投与直前とクエチアピン坐剤投与後 72 時間の ADS スコアの変化	108 名中、前後比較可能であった 80 名で 72 時間後において ADS スコアの改善を認めた。	108 例中 16 例で有害事象（傾眠 9 例、黒色便 4 例、呼吸抑制 1 例、高血糖 1 例、低血糖 1 例）を認めた。	
Matsuda, et al. 2016	前向き観察研究	精神科または緩和ケアチームにコンサルテーションされた、せん妄を有する進行がん患者 15 名	リスペリドン経口投与（0.5 mg/日または 1.0 mg/日）15 名	なし	投与開始後 7 日目の DRS-R-98 スコア	7 日後において、67% の患者でせん妄の寛解（DRS-R-98 \leq 15）に至った。	すべての患者で明らか有害事象を認めなかった。	
Tanimukai, et al. 2016	前向き観察研究	せん妄を有するがん患者 27 名	ハロペリドール（平均 7.1 mg/日）7 名 リスペリドン（平均 1.0 mg/日）6 名 オランザピン（平均 5 mg/日）3 名 クエチアピン（平均 25.0 mg/日）11 名 ハロペリドールのみ非経口投与	なし	投与開始後 3 日目、7 日目の MDAS スコア	3 日後において、すべての患者で MDAS スコアの改善を認めた。 7 日後においては、Short T _{1/2} 群（クエチアピン）および MARTA 群（オランザピン、クエチアピン）で MDAS スコアの改善を認めた。	すべての患者で明らか有害事象を認めなかった。	
Kishi, et al. 2012	前向き観察研究	精神科にコンサルテーションされたせん妄を有するがん患者 29 名	リスペリドン経口投与（平均投与量：1.4 mg/日）	なし	投与開始後 7 日目の DRS-R-98 スコア	7 日後において、79.3% の患者で DRS-R-98 スコアの改善を認め、そのうち 37.9% が寛解（DRS-R-98 \leq 10）に至った。	すべての患者で錐体外路症状を認めなかった。 1 名の患者で軽度の鎮静を認めた。	

（つづく）

表 5 臨床疑問 5：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の発症率・改善/悪化率	その他
渡邊ら, 2011	後ろ向き観察研究	緩和ケアチームにコンサルテーションされたせん妄を有するがん患者 21 名	クエチアピン経口投与（開始時平均投与量：50 mg/日，平均総投与量：147.3 mg/日）	なし	DRS-R-98 スコアの変化	すべての患者で DRS-R-98 スコアが 50% 以上改善した（投与期間の制限なし）。	軽度の傾眠とめまいを各 1 名で認めた。
Eisayem, et al. 2010	前向き観察研究	10 mg/日以上ハロペリドールの非経口投与に反応しない、せん妄を有する進行がん患者 24 名	オランザピン筋注用製剤 5 mg を、3 日間 8 時間毎に皮下注射（平均総投与量 40.0 mg）	なし	RASS スコアの変化	投与終了時（最長 3 日後）において、37.5% の患者で RAASS スコアの改善を認めた。	注射部位の毒性はすべての患者で認めなかった。 4 名の患者で有害事象（重篤な低血圧、興奮状態、尿崩症、全身性けいれん各 1 名）を認めた。
Lin, et al. 2008	非対称試験	精神科リエゾンチームにコンサルテーションされた、緩和ケア病棟もしくはホスピス入院中のせん妄を有するがん患者 30 名	オランザピン経口投与群 16 名 ハロペリドール経口投与群 14 名	なし	投与開始後 48 時間、7 日目の DRS-c スコア	オランザピン群で、7 日後において DRS-c スコアの改善を認めた。ハロペリドール群で、24 時間後、48 時間後、7 日後において DRS-c スコアの改善を認めた。改善率において、各群間に有意差を認めなかった。	すべての患者で明らか有害事象を認めなかった。
Breitbart, et al. 2002	前向き観察研究	せん妄を有するがん患者 79 名	オランザピン経口投与（7 日目あるいは観察終了時の平均投与量：6.3 mg/日）	なし	投与開始後 2～3 日目、4～7 日目の MDAS スコア	7 日後において MDAS スコアの改善を認めた。	30% の患者において鎮静を認めしたが、投与中断は必要としなかった。

臨床疑問 6

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、トラゾド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、せん妄の症状軽減を目的として、トラゾドンを単独で投与することを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、がん患者を対象とした観察研究*が1件あった。非がん患者を対象とした研究についてもレビューを行ったが、システマティックレビュー・メタアナリシス、無作為化比較試験は同定できなかった。

Maeda ら¹⁾は、緩和ケアを受けていてせん妄を有するがん患者818名のうちトラゾドンが投与された患者38名（過活動型せん妄14名、低活動型せん妄12名、混合型4名、分類不能8名）を対象に、トラゾドンの投与3日後においてせん妄が改善するかを多施設の前向き観察研究の二次解析によって検討した。トラゾドンが投与された患者のうち5名はベンゾジアゼピン系薬、10名はラメルテオンが併用投与されていた。その結果、トラゾドン（投与量中央値37.5 mg/日）投与3日後のDRS-R-98の合計スコアが有意に改善した。また、下位スケールでは、睡眠覚醒サイクル、情動の変容、運動性焦燥で有意な改善がみられた。安全性については、トラゾドン投与後7日間に11名で計16件の有害事象（眠気9名、転倒・転落2名、誤嚥性肺炎2名など）が報告されたが、トラゾドンとの因果関係が疑われる有害事象は、眠気が4名、誤嚥性肺炎、血小板減少、めまいが各1名であった。

【解 説】

上記記載のように、がん患者のせん妄に対するトラゾドン投与については、1件の観察研究で有効性や安全性が報告されているのみであった。

一方、非がん患者も対象に含めた観察研究において、せん妄に対するトラゾドンの有効性や安全性、臨床現場での使用状況について、以下のような報告を認めた。

Okamoto ら^{a)}は、せん妄を有する入院患者7名（うち、がん患者2名）（過活動型せん妄5名、混合型せん妄2名）を対象に、せん妄に対するトラゾドンの有効性を検討した。2名は既に投与されていたベンゾジアゼピン系薬にトラゾドンが追加投与され、

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

5名は抗精神病薬からの変更でトラゾドン+ベンゾジアゼピン系薬が併用投与された。その結果、統計学的な検討はされていないが、いずれの患者においてもトラゾドン（範囲：12.5~200mg/日）投与後1~3日以内にDRSの合計スコア（重症度に関する7項目）の低下を認めた。有害事象は報告されなかった。

Ishiiら^{b)}は、がん患者を含むせん妄を有する患者442名のうち、トラゾドンが単独投与もしくはトラゾドン+ラメルテオンが併用投与された92名の患者を対象に、トラゾドン単独投与およびトラゾドン+ラメルテオン併用投与が3~7日後においてせん妄を改善するかを単施設の後ろ向き観察研究によって検討した。その結果、トラゾドンが単独投与された33名（うち、がん患者12名）（平均投与量：トラゾドン35.6mg/日）、トラゾドン+ラメルテオンが併用投与された59名（うち、がん患者24名）（平均投与量：トラゾドン32.6mg/日、ラメルテオン7.8mg/日）の両群において、DRS-R-98の合計スコアが有意に改善した。また、安全性については、トラゾドン単独投与群ではせん妄の悪化が2名で報告され、トラゾドン+ラメルテオン併用投与群では眠気が2名、せん妄の悪化が1名で報告された。

Wadaら^{c)}は、せん妄を有する入院患者194名（がん患者が含まれるかは記載がなく不明）（うち、低活動型せん妄10名）を対象に、せん妄に対して投与された第一選択薬および第二選択薬、その有効性や安全性を単施設の後ろ向き観察研究によって検討した。その結果、第一選択薬としてはトラゾドンが最も多く使用されており（平均投与量80.3mg/日、範囲25~200mg/日）、第一選択薬としてトラゾドンが投与された群（100名）、クエチアピンが投与された群（57名）の比較では、中等度のせん妄に対してはトラゾドン、最重度のせん妄に対してはクエチアピンが選択されており、せん妄の持続期間、抗精神病薬の頓用を使用した割合、有害事象により第二選択薬へ変更となった割合は両群間に有意差を認めなかった。

また、非がん患者において、せん妄発症の原因としてトラゾドン投与が疑われた複数の症例報告が存在する^{d-f)}。

以上より、がん患者を対象とした1件の観察研究¹⁾において、せん妄に対するトラゾドンの有効性が示唆されているが、質の高い研究ではなく、共介入である他の薬剤や非薬物療法の影響を除外できないことから、トラゾドンの単独投与がせん妄症状を軽減する十分な根拠とはいえない。また、非がん患者も対象に含む2件の観察研究^{b,c)}においても、せん妄に対するトラゾドンの有効性が示唆されているが、これらも同様に質の高い研究ではなく、共介入の影響を除外できず、がん患者への一般化については検討を有する。安全性としては、少数例で眠気、せん妄の悪化などが報告されているが、せん妄を有する患者に対するトラゾドンの投与が傾眠や転倒・転落のリスクの有意な上昇と関連するかどうかは明らかでない。

一方で、わが国の臨床現場では、特に低活動型せん妄を有する患者の治療薬としてトラゾドンが既に使用されていることが報告されている。Okumuraら^{g)}は、わが国の総合病院の精神科医136名を対象として（回答率27.5%）、せん妄治療の第一選択薬の推奨をせん妄の病型、患者の年齢、腎機能、糖尿病の有無、投与経路のカテゴリー別に調査した。その結果、経口剤では、過活動型せん妄に対しては精神科医の大半が抗

精神病薬を第一選択薬として推奨していたが、低活動型せん妄に対しては、患者の年齢、腎機能、糖尿病の有無によらず、3割以上の精神科医がトラゾドンを第一選択薬として推奨していた。

以上より、せん妄に対するトラゾドンの単独投与の有効性に関する根拠の確実性は非常に弱いものの、想定される益（せん妄の症状を軽減する可能性）が不利益（有害事象の報告はあるが重篤な有害事象のリスク上昇は明らかではない、患者の負担や費用は少ない）をその差は小さいものの上回っていると、委員会の合意として判断した。

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、せん妄の症状軽減を目的としてトラゾドンを単独で投与することを提案する。ただし、そのエビデンスの確実性（強さ）はDである。本ガイドラインにおける抗精神病薬の投与のエビデンスの確実性（強さ）はCであることを参考に、せん妄の活動性、有害事象のリスク、患者の全身状態などに鑑みて、状況に応じて適切な薬剤選択を行うことが望ましい。抗精神病薬の投与に関しては臨床疑問5で詳説する。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P37）参照

（原島沙季，和田佐保）

■ 文 献

- 1) Maeda I, Inoue S, Uemura K, et al; Phase-R Delirium Study Group. Low-dose trazodone for delirium in patients with cancer who received specialist palliative care: a multicenter prospective study. *J Palliat Med* 2021; 24: 914-8

■ 参考文献

- a) Okamoto Y, Matsuoka Y, Sasaki T, et al. Trazodone in the treatment of delirium. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 280-2
- b) Ishii T, Morimoto T, Shiraishi M, et al. Retrospective study of trazodone monotherapy compared with ramelteon and trazodone combination therapy for the management of delirium. *J Psychiatry* 2018; 21: 444
- c) Wada K, Morita Y, Iwamoto T, et al. First- and second-line pharmacological treatment for delirium in general hospital setting-retrospective analysis. *Asian J Psychiatr* 2018; 32: 50-3
- d) Pereira AT, Mota D, Ribeiro L, et al. Trazodone-induced delirium: case report. *Rev Colomb Psiquiatr* 2020; 49: 199-201
- e) Lennkh C, Fischer P, Küfferle B, et al. Occurrence of trazodone-induced delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 225-8
- f) Damlouji NF, Ferguson JM. Trazodone-induced delirium in bulimic patients. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 434-5
- g) Okumura Y, Hatta K, Wada K, et al; DELIRIA-J Group. Expert opinions on the first-line pharmacological treatment for delirium in Japan: a conjoint analysis. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 1041-50

表 6 臨床疑問 6：採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	方法			結果	
			介入	対照	せん妄アウトカム	せん妄の改善	その他
Maeda, et al. 2021	前向き観察研究	緩和ケアを受けていてせん妄を有するがん患者 818名のうちトラゾドンが投与された患者 38名	トラゾドン経口投与（投与量中央値 37.5 mg/日）うち 5名はベンゾジアゼピン系薬、10名はラメルテオンを併用投与	なし	投与開始後3日目のDRS-R-98スコア	DRS-R-98の合計スコアの平均値が 11.6(登録時)から 8.7(治療3日後)に有意に低下した。 また、DRS-R-98の下位スケールでは、睡眠覚醒サイクル、情動の変容、運動性焦燥のスコアが有意に低下した。	トラゾドン投与後7日間に11名で計16件の有害事象(眠気9名、転倒・転落2名、誤嚥性肺炎2名など)が報告された。トラゾドンとの因果関係が疑われる有害事象としては、眠気が4名、誤嚥性肺炎、血小板減少、めまいが各1名であった。

臨床疑問 7

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、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、せん妄の症状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）

■ エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）

【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、システマティックレビュー・メタアナリシス、無作為化比較試験は同定できなかった。

【解 説】

初版以後も、本臨床疑問に関連する新規研究は同定されなかった。そのため、ヒドロキシジンががん患者のせん妄の症状を軽減する根拠はない。

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、せん妄の症状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。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P37）参照

（和田佐保，原島沙季）

臨床疑問 8

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、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、せん妄の症状軽減を目的として、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）

■ エビデンスの確実性（強さ）：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研究のレビューを行ったところ、システマティックレビューが3件あった。

Finucane ら¹⁾は、終末期患者のせん妄の症状軽減を目的とした薬物療法の効果と安全性をシステマティックレビューによって検討した。その結果、4件の無作為化比較試験が包含されたものの、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与した無作為化試験は1件のみであり、プラセボ/無治療と比較した無作為化試験ではなかった。Breitbart ら^{a)}は、せん妄を有する入院中の AIDS 患者を対象として、ハロペリドール、クロルプロマジン、ベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）のいずれがせん妄治療として有効かを二重盲検無作為化比較試験によって検討した。その結果、ロラゼパム群に含まれた6名全員にせん妄の増悪、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。

Li ら²⁾は、集中治療室以外で治療を受けているせん妄を有する患者に対するベンゾジアゼピン系薬の効果と安全性をシステマティックレビューによって検討した。その結果、2件の無作為化比較試験が包含されたものの、先述の Breitbart ら^{a)}の研究の他にはベンゾジアゼピン系薬の単独投与に関する無作為化比較試験は存在しなかった。

Wu ら³⁾は、成人患者を対象に、薬物療法を行うことが、せん妄の発症予防やせん妄の症状軽減に有効かどうかをシステマティックレビューおよびネットワークメタアナリシスによって検討した。システマティックレビューの結果、治療に関しては20件の無作為化比較試験が包含された。ネットワークメタアナリシスの結果、せん妄の治療反応率に関して、ロラゼパムの単独投与はプラセボに対する優越性が示されないことを報告した〔オッズ比 5.34, 95% 信頼区間 (CI) 0.28-101.95〕。ただし、本研究では、システマティックレビューで同定された対象患者やアウトカム（せん妄の治療反応の定義）が異質な無作為化比較試験を包含してネットワークメタアナリシスが行われていた。

【解説】

上記のように、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症状軽減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。

Gaudreau ら^{b)}は、腫瘍科・内科病棟に入院したがん患者 261 名を対象に、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発症リスクを検討した。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、せん妄発症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, 95%CI 1.05-3.97）。

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に、ベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム 3 mg 静注）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、せん妄の症状軽減を目的として、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（抗精神病薬の投与に関しては臨床疑問 5 で、終末期患者へのアプローチについては臨床疑問 11 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苦痛緩和のための鎮静（palliative sedation）を否定する根拠を示したものではない。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P37）参照

（長谷川貴昭，岡本禎晃）

■文献

- 1) Finucane AM, Jones L, Leurent B, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD004770
- 2) Li Y, Ma J, Jin Y, et al. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2: CD012670
- 3) Wu YC, Tseng PT, Tu YK, et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 526-35

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

表7 臨床疑問8：採用文献の概要

著者	研究デザイン	方法					結果	
		含まれた研究	対象	介入	対照	せん妄アウトカム	システムティックレビューやメタアナリシスの結果	その他
Finucane, et al. 2020	システムティックレビュー	無作為化比較試験4件	18歳以上のせん妄を有する終末期患者	薬物療法	他の薬物療法、非薬物療法、プラセボ、通常ケア、待機リスト	せん妄の重症度、興奮、有害事象など	ベンゾジアゼピン系薬と無治療やプラセボを比較した無作為化比較試験は同定できなかった。	ロラゼパムと他の抗精神病薬の投与を比較した研究では、ロラゼパム群に含まれた6名全員にせん妄の増悪、過鎮静などの有害事象が生じた。
Li, et al. 2020	システムティックレビュー	無作為化比較試験2件	集中治療室以外で治療を受けているせん妄を有する患者	ベンゾジアゼピン系薬	他の薬物療法、プラセボ	せん妄の持続期間、重症度、有害事象など	ベンゾジアゼピン系薬がせん妄を改善することを示唆する十分なエビデンスは認められなかった。	同上
Wu, et al. 2019	システムティックレビュー ネットワークメタアナリシス	無作為化比較試験58件(うち、せん妄の治療に関するものは20件)	せん妄を有する患者	薬物療法	他の薬物療法、プラセボ	せん妄治療の反応率(さまざまな定義)	ロラゼパムの単独投与はプラセボと比較して優越性が示されなかった(オッズ比5.34, 95%CI 0.28-101.95)。	システムティックレビューで同定された対象患者やアウトカム(せん妄の治療反応の定義)が異質な無作為化比較試験を包含してネットワークメタアナリシスが行われていた。すべての薬剤について、全死亡率を上昇させる傾向は認められなかった。

臨床疑問 9

せん妄を有するオピオイド投与中のがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、オピオイドスイッチングを行うことは推奨されるか？

▶ 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、せん妄の症状軽減を目的として、オピオイドスイッチングを行うことを提案する。

■推奨の強さ：2（弱い）

■エビデンスの確実性（強さ）：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、観察研究*が7件（うち、1件は後ろ向き観察研究）あった。なお、初版以後、本臨床疑問に関連する新規研究は同定されなかった。

瀧川ら¹⁾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名を対象に、モルヒネ注射剤の使用量を80%に減量し、20%を複方オキシコドン注射剤にスイッチングすることがせん妄を改善するかどうかを、前向き観察研究によって検討した。その結果、スイッチングから3日後、解析から除外した5名を除いたDSM-IVにより診断された27名におけるMDASスコアおよび眠気（STAS-Jによる評価）は有意に改善し、痛み（Faces Pain Scale）には有意な改善を認めなかった。

Moritaら（2005）²⁾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症した患者20名を対象に、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前向き観察研究によって検討した。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時と比較して3日目、7日目と有意に改善し、また痛みに関してはCategorical verbal scaleおよびSTAS-Jの平均値が有意に改善した。

Morylら³⁾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名を対象に、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（すべて注射剤）をメサドン（注射剤、日本未承認）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前向き観察研究によって検討した。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。

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

Benitez-Rosario ら⁴⁾は、フェンタニル貼付剤からメサドン経口剤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、フェンタニル貼付剤を使用し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名を対象に、プロトコルに沿ってフェンタニル貼付剤からメサドン経口剤へスイッチングすることの効果と安全性を前向き観察研究で検討した。その結果、参加者のうち5名がDSM-IV診断基準でせん妄状態にあり、6日後に4名の患者において、正常な精神運動活動、注意力の改善（ability recovery in attention tests）およびMMSEスコア24点以上のすべてを満たしたため、せん妄から改善したことを報告した。なお、せん妄状態にあった5名のうち過活動型せん妄を認めていた3名では、メサドンは皮下注射（日本未承認）で導入され、その後メサドン経口剤に切り替えられた。

Gagnon ら⁵⁾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に、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前向き観察研究によって検討した。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。ただし、せん妄の診断や改善の判断においては明確な基準を用いられていなかった。

Maddocks ら⁶⁾は、モルヒネによってDSM-IVの診断基準でせん妄を発症したホスピス入院中のがん患者13名を対象に、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前向き観察研究によって検討した（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名が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%）がせん妄の診断基準を満たさなくなった。

Morita ら（2003）⁷⁾は、2000年から2001年間の入院患者120名を対象に、死亡前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年間の入院患者164名と比較して、せん妄の頻度が異なつたかを後ろ向き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。

【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ときや、鎮痛効果が不十分なときに、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。たとえば、腎機能低下患者におけるモルヒネの活性代謝物であるM6Gの蓄積によるせん妄の場合は、モルヒネ以外へオピオイドスイッチングを行う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、経口剤や貼付剤でのせん妄は注射剤

に変更することで血中濃度が安定し、せん妄が改善することがある。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。なお、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 2020 年版』⁹⁾では、薬物の変更のみをオピオイドスイッチングと定義している。

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。効果の大きさや交絡因子などのエビデンスの確実性(質)を評価した結果、エビデンスの確実性(強さ)を引き上げる要素は認められなかった。

対照群のない観察研究 6 件でオピオイドスイッチングを報告しているが、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。そのなかで、メサドンへのスイッチングに関する研究が 2 件あり、患者の個別性を考慮しながら検討可能な選択肢と思われた。ただし、メサドンへのスイッチング前に高用量のオピオイドが使用されていたこと、メサドンが日本では経口剤でしか投与できないものの当該研究では注射剤を用いて導入がされていたことなど、解釈には注意を要する。また、共介入として抗精神病薬を投与されている研究が多く、せん妄の改善がオピオイドスイッチングの効果であったかは判断できない。なお、今回得られた研究のなかで、オピオイドスイッチングの有害事象である痛みの増悪を報告する研究は認められなかった。

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、せん妄の症状軽減を目的として、オピオイド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るべきかについては、それを比較した研究がないため言及できない。

⇒臨床の手引き (P130) 参照

(岡本禎晃, 長谷川貴昭)

II 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Benítez-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
- 5) 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
- 6) 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

- 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 2020 年版. 東京, 金原出版, 2020
<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2020/index.php>

表 8 臨床疑問 9：採用文献の概要

著者/研究デザイン	方法					結果	
	対象	せん妄の原因	介入	共介入の調整	評価	せん妄の改善	その他 (痛み, 特記事項など)
瀧川ら, 2009/前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中でモルヒネ静脈内投与中にせん妄 (DSM-IVの診断基準) を併発した患者 32 名 (80 歳未満)	モルヒネの投与中のせん妄で, 他のせん妄の原因が明らかではない	静脈内投与しているモルヒネ注射剤の一部を複方オキシコドン注射剤へスイッチング (モルヒネを 80% に減量, 20% は複方オキシコドン注射剤を導入)	就寝時にハロペリドール 0.3 mg の静脈内投与を開始し, 必要な場合には同量を追加投与。輸液は継続投与した。	せん妄: MDAS スコア 10 点以下をせん妄からの改善と定義 痛み: Faces Pain Scale	MDAS の平均値は 16.2 (治療前) から 9.2 (治療 3 日後) に有意に低下した。	Faces Pain Scale の平均値は 2.2 (治療前) から 1.7 (治療 3 日後) に低下したが, 有意ではなかった。 鎮痛治療の変更が必要 (NSAIDs や鎮痛補助薬などの追加投与, 1 日 4 回以上のレスキューを使用した場合) になった患者 5 名は解析から除外した。
Morita, et al. 2005/前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中でモルヒネによるせん妄を発生したが患者 20 名 (予後 1 カ月以上, 80 歳以下)	モルヒネの導入や増量とせん妄に明らかでない時間関係があり, 他のせん妄の原因が明らかではない	モルヒネからフェンタニル皮下注もしくは貼付剤へのスイッチング	看護介入は推奨され, 脱水には輸液を実施, 不要薬物は中止。抗精神病薬の頓用使用は許容され, 鎮痛補助薬は基本的には維持したが, 調整は可能。	せん妄: MDAS スコア 痛み: Categorical verbal scale および STAS-J	MDAS スコアの平均値が 14 (登録時) から, 6.4 (3 日目), 3.6 (7 日目) と有意に減少した。	痛みは, Categorical verbal scale の平均値が 2.2 (登録時) から 1.3 (3 日目), 1.1 (7 日目) と有意に減少, STAS-J の平均値が 2.6 (登録時) から 1.6 (3 日目), 1.3 (7 日目) と有意に減少した。
Moryl, et al. 2005/前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中で難治性の痛み (Numeric Analog Scale ≥ 5) と終末期せん妄 (MDAS スコア ≥ 10) のある進行がん患者 20 名	記載なし	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 (すべて注射剤) をメサドン (注射剤) にスイッチング	記載なし	せん妄: MDAS スコア 痛み: Numeric Analog Scale	MDAS スコアの平均値が 23.6 (登録時) から, 10.6 (3 日目) と減少した (統計学的な検討なし)。	痛みは, Numeric Analog Scale の平均値が 8.2 (登録時) から, 2.5 (3 日目) に減少した (統計学的な検討なし)。

(つづく)

表 8 臨床疑問9：採用文献の概要（つづき）

著者/研究デザイン	方法					結果	
	対象	せん妄の原因	介入	共介入の調整	評価	せん妄の改善	その他（痛み、特記事項など）
Benitez-Rosario, et al. 2004/前向き観察研究	強い痛み（フェンタニル貼付剤 $\geq 300 \mu\text{g}/\text{時}$ 、もしくは10日間で3回以上用量調節をして $\geq 125 \mu\text{g}/\text{時}$ を使用後も重度の痛みあり）か、オピオイドによる神経毒性（ミオクロヌス、幻覚、せん妄）のあるがん患者17名のうち、DSM-IV診断基準でせん妄を有したがん患者5名	他のせん妄の原因が明らかではなく、フェンタニル貼付剤によるせん妄と考えられる	フェンタニル貼付剤からメサドンへのスイッチング（過活動型せん妄を認めていた3名では、メサドンは皮下注射、その後メサドン経口剤にスイッチング）	抗精神病薬や鎮痛補助薬を含むその他の薬物療法は同じ用量で継続	せん妄の改善：正常な精神運動活動、注意力の改善 (ability recovery in attention tests) およびMMSE スコア24点以上で定義 痛み：4段階 (none, mild, moderate, or severe)	5名のうち、6日後に4名の患者で改善した。	せん妄のあった患者のみの鎮痛効果に関する記載はないが、痛みのあった15名の患者の中央値は3 (severe) であり、1日目には2 (moderate)、4日目には1 (mild)、7日目には0 (none) になった (4日目と7日目は有意)。
Gagnon, et al. 1999/前向き観察研究	がん痛みに対する鎮痛のために増量したオピオイドで副作用が出現し、オピオイドを変更する必要があると判断された患者63名のうち、せん妄による変更であった38名	オピオイドスイッチングが必要と判断された、オピオイドの増量過程におきたせん妄	モルヒネ皮下注射やヒドロコドン皮下注射からオキシコドン皮下注射へのスイッチング	記載なし	せん妄：臨床診断 (基準の記載なし) 痛み：VAS	13名で改善した (せん妄の改善の判断の基準が不明)	せん妄のあった患者のみの鎮痛効果に関する記載はないが、全体の63名のうちオピオイドの換算比を検討した19名の患者のVASの平均値は、有意な改善はなかった。
Maddocks, et al. 1996/前向き観察研究	ホスピスに入院中でモルヒネによるせん妄を発症したがん患者13名	モルヒネによるせん妄と記載があるが、詳細は不明	モルヒネからオキシコドン皮下注射へのスイッチング	抗精神病薬や鎮痛補助薬を含むその他の薬物療法は継続	せん妄：DSM-IV 痛み：VAS	6日後に9名 (69%) で改善した。	CYP2D6の poor metabolizer の1名を除く12名の痛みに関してVASの平均値は登録時の30から16.2 (6日目) に低下したが、有意ではなかった。

(つづく)

表 8 臨床疑問 9：採用文献の概要（つづき）

著者/研究 デザイン	方法					結果	
	対象	せん妄の原因	介入	共介入の調整	評価	せん妄の改善	その他（痛み、特記事項など）
Morita, et al. 2003/ 後ろ向き観察研究	単施設ホスピス病棟に入院した患者 120 名	記載なし	モルヒネを高用量に要する場合には、部分的にフェンタニル静脈注射にスイッチングすること（および輸液投与量の変更）	記載なし	せん妄：MDASスコアの一部（興奮に関する項目など）やADS, CCS, Fainsinger's consciousness score 痛み：記載なし	ADS（最期の 1 週間）の平均値が 1.7 (2000～2001 年) と 1.4 (1996～1997 年) と差がなかった。MDAS の 1 項目, CCS, Fainsinger's consciousness score など差がなかった。	痛みに関する記載なし 後ろ向きチャートレビューにより、モルヒネを部分的にフェンタニルにスイッチングすることおよび輸液投与量の変更を行っている期間 (2000～2001 年) の入院患者 120 名と、そのような取り組みを行っていない期間 (1996～1997 年) の入院患者 164 名におけるせん妄の重症度の比較

臨床疑問（背景疑問）10

せん妄を有するがん患者に対して、せん妄の症状軽減を目的として、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、せん妄の症状軽減を目的とする特定の非薬物療法を推奨する根拠には乏しいが、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、身体活動（理学療法）、睡眠覚醒リズムの調整、家族教育などを総合的に提供することが有効である可能性がある。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、がん患者を対象とした観察研究*が1件、非がん患者を対象としたシステマティックレビューが6件あった。

Tatsumatsu ら¹⁾は、緩和ケアチームに依頼となった48名のがん患者を対象に、エクササイズの実施の有無による抗精神病薬の使用量の違いを後ろ向き観察研究によって検討した。エクササイズは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、エクササイズを実施した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。ただし、対象となった患者にはせん妄発症前よりエクササイズを導入していたものも含まれていた。

非がん患者を対象とした研究では、Bannon ら²⁾は、何らかの疾患がある患者を対象に、非薬物療法がせん妄の予防あるいは治療に有効かをシステマティックレビューおよびメタアナリシスによって検討した。その結果、治療については3件の無作為化比較試験が包含された。そのうち、理学療法による介入を行った Schweickert ら^{a)}、Morris ら^{b)}2件の研究を用い、せん妄の持続期間についてメタアナリシスを実施したが、有意差を認めなかった。また、エビデンスの質は低く、研究により介入内容や結果指標が異なるため、結果の統合が困難であることを指摘している。有害事象については、498回の治療セッションで酸素飽和度が80%まで低下したエピソードが1回、橈骨動脈ラインの抜去が1回みられた。また、人工呼吸器の非同期性が原因で治療が中止されたケースが4%あった。ただし有害事象は介入群と対照群と同様であった。また、メタアナリシスを行わなかった研究では、介入群では自己抜去の割合が有意に増加したものの、再挿入を必要とする数には有意差を認めなかった。

Haley ら³⁾は、身体活動がせん妄の予防や治療に有効かを検証するためシステマティックレビューによって検討した。7件の研究が該当し、治療をアウトカムにしたものは Pitkälä ら^{c)}の研究1件のみであったため、メタアナリシスが実施できなかった。Pitkälä らの研究は、身体活動（理学療法）が含まれた複合的介入で、MDASで重症度

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

評価を実施したところ、せん妄の症状の有意な改善と維持がみられた。有害事象については記載されていなかった。

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

Britton ら⁵⁾は、慢性認知機能障害がありかつ入院後にせん妄を発症した患者を対象に、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、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。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。

Hosie ら⁶⁾は、緩和ケアを必要とする入院中の患者に対するせん妄予防と治療における介入内容や実施者、評価項目などについてシステマティックレビューによって検討した。29件の研究が該当し、治療については3件の研究が該当した。Cole ら^{d,e)}の研究では無作為化比較試験で複合的介入（精神科医による診察と治療の提案、看護師の連日訪問と環境調整）を行い、Chong ら^{f)}の研究は、前後比較試験で複合的介入を行っている。治療的介入の共通項は認知的な活動、身体活動、聴覚/視覚の調整、睡眠覚醒リズムを整える、環境調整であった。効果評価についての分析は未実施であった。なお、Chong ら^{f)}の研究では有害事象についても言及しており、介入群では身体拘束、褥瘡、感染症が有意に減少した。

Milisen ら⁷⁾は、60歳以上の入院患者を対象に、複合的介入によるせん妄予防と治療が有効かをシステマティックレビューによって検討した。7件の研究が該当し、治療的介入は3件の研究が該当した。Cole ら^{d,e)}の研究では無作為化比較試験で複合的介入（精神科医による診察と治療の提案、看護師の連日訪問と環境調整）を実施し、Milisen ら^{g)}は前後比較試験（NEECHAM で評価し、該当した場合は看護師がせん妄の原因を評価・必要時コンサルテーション）を実施した。Cole ら（1994）^{d)}の研究では認知機能の改善を報告したが、Cole ら（2002）^{e)}の研究では有意差を認めなかった。Milisen ら^{g)}はせん妄の持続期間、重症度の改善を報告している。有害事象については記載されていなかった。

【解 説】

非薬物療法における治療的介入については、がん患者を対象とした臨床研究は観察研究1件のみであり、評価についても抗精神病薬の使用量という間接的なものにとどまっていた。非がん患者を対象とした臨床研究については、6件のシステマティックレビューが該当したものの、研究によって有効とするもの、無効とするもの、効果評

価値自体が困難であるものが混在しており、研究数も十分でないことから、現段階では明確なせん妄改善効果は示されていない。一方で、非薬物療法を行うことのデメリットについては、有害事象の報告も限られていたが、介入によって有害事象が減る可能性も示唆されており、デメリットは少ないと考えられる。

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、せん妄の症状軽減を目的とする特定の非薬物療法を推奨する根拠には乏しいが、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、身体活動（理学療法）、睡眠覚醒リズムの調整、家族教育などを総合的に提供することが有効である可能性がある。非薬物療法は、医師のみならず看護師、薬剤師、リハビリテーションスタッフ、心理職といった職種、さらには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。これらの介入の有効性を十分に裏付けするような、非薬物療法に関する質の高い研究が望まれる。

⇒臨床の手引き (P130)、総論 (P39) 参照

(堂谷知香子, 平山貴敏)

■ 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) Bannon L, McGaughey J, Verghis R, et al. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1-12
- 3) Haley MN, Casey P, Kane RY, et al. Delirium management: Let's get physical? A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing* 2019; 38: 231-41
- 4) 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 series. *PLoS One* 2015; 10: e0123090
- 5) Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD000395
- 6) Hosie A, Siddiqi N, Featherstone I, et al. Inclusion, characteristics and outcomes of people requiring palliative care in studies of non-pharmacological interventions for delirium: a systematic review. *Palliat Med* 2019; 33: 878-99
- 7) Milisen K, Lemiengre J, Braes T, et al. Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people: systematic review. *J Adv Nurs* 2005; 52: 79-90

■ 参考文献

- a) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874-82
- b) Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2694-702
- c) Pitkälä KH, Laurila JV, Strandberg TE, et al. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 176-81
- d) Cole MG, Primeau FJ, Bailey RF, et al. Systematic intervention for elderly inpatients with delirium: a randomized trial. *CMAJ* 1994; 151: 965-70

- e) Cole MG, McCusker J, Bellavance F, et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002; 167: 753-9
- f) Chong MS, Chan M, Tay L, et al. Outcomes of an innovative model of acute delirium care: the Geriatric Monitoring Unit (GMU). *Clin Interv Aging* 2014; 9: 603-12
- g) Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, et al. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 523-32

表9 臨床疑問10：採用文献の概要

◆がん患者

著者	研究デザイン	対象	介入群	比較群	評価	結果
Tatematsu, et al. 2011	後ろ向き観察研究	がん患者	エクササイズ (17名)	非実施 (31名)	抗精神病薬の使用量	用量が有意に減少 [エクササイズ群 2.198 mg/日, 非実施群 5.533 mg/日 (ハロペリドール換算)]

◆非がん患者

著者	研究デザイン	含まれた研究	方法			結果		
			対象	介入群	比較群	評価	せん妄の改善	その他
Bannon, et al. 2019	システマティックレビュー・メタアナリシス	無作為化比較試験15件 (本臨床疑問では治療に関する3件のみを使用)	何らかの疾患がある患者	非薬物療法 (メタアナリシス実施研究では199名)	通常ケア (メタアナリシス実施研究では205名)	せん妄の発症, 持続期間, 集中治療室や病院での死亡率, 睡眠の質, 認知機能, 有害事象, QOL	持続期間は有意差なし (Pooled MD = -0.65, 99% CI -2.73-1.44, P=0.42)	メタアナリシスが実施できたのは持続期間のみ
Haley, et al. 2019	システマティックレビュー・メタアナリシス	無作為化比較試験7件 (本臨床疑問では治療に関する1件のみを使用)	非がん患者	身体活動 (理学療法) が含まれた複合的介入	非実施	せん妄の発症, 持続期間, 重症度 (MDAS), 入院期間, 退院先, 死亡率	メタアナリシスは実施せず	治療的介入の研究ではせん妄症状の改善と維持が報告 (P=0.01)
Abraham, et al. 2015	システマティックレビュー・メタアナリシス	無作為化比較試験4件	60歳以上の患者	非薬物療法	非実施	認知機能, 入院期間, 死亡率, 転院, 重症度	メタアナリシスは実施せず	介入内容, 評価方法が研究によって異なる
Britton, et al. 2004	システマティックレビュー・メタアナリシス	無作為化比較試験1件	慢性認知機能障害のある入院患者	多職種チームによる介入	通常ケア	せん妄の持続期間, 入院期間, 感染症, けが, 患者家族の苦痛, 死亡, 転院, 認知機能	メタアナリシスは実施せず	
Hosie, et al. 2019	システマティックレビュー	無作為化比較試験10件, 前後比較試験11件, その他8件 (本臨床疑問では治療に関する無作為化比較試験2件, 前後比較試験1件のみを使用)	緩和ケアを必要とする入院患者	複合的介入	非実施	入院期間, 認知機能など	効果評価の分析は実施せず	前後比較試験において, 介入群では有害事象 (身体拘束, 褥瘡, 感染症) が有意に減少

(つづく)

表9 臨床疑問10：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	含まれた研究	方法				結果	
			対象	介入群	比較群	評価	せん妄の改善	その他
Milisen, et al. 2005	システムティックレビュー	無作為化比較試験3件, 前後比較試験1件, その他3件 (本臨床疑問では治療に関する無作為化比較試験2件, 前後比較試験1件のみを使用)	60歳以上の入院患者	複合的介入	非実施	認知機能, せん妄の持続期間, 重症度	せん妄の改善	無作為化比較試験では認知機能が改善した研究が1件, 有意差がみられなかった研究が1件 前後比較試験では持続期間と重症度が改善

臨床疑問（背景疑問）11

がん患者の終末期のせん妄に対して、せん妄の症状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、せん妄の症状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、終末期においてもせん妄の原因の同定と除去を行うべきであり、脱水が原因と考えられた場合には輸液を、オピオイドが原因と考えられた場合にはオピオイドスイッチングを検討する。

【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がん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3件、観察研究が2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観察研究が3件、神経遮断腹腔神経叢ブロックについては観察研究が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5～8で詳述しているが、ここでは、そのうち、終末期のがん患者を対象とした研究のみをレビューした。

Huiら¹⁾は、緩和ケア病棟入院中の興奮を伴う難治性せん妄に対して、直近24時間でハロペリドール1～8mgの定期投与または最低4mgの頓用を受けるも改善を認めない患者68名を3群に分け、ハロペリドール増量、クロルプロマジンへの変更、ハロペリドール＋クロルプロマジンの併用（いずれも静脈内投与）のどの方法がせん妄を改善させるかを無作為化比較試験によって検討した。その結果、30分以内にすべての群でRASSスコアが有意に低下し、その低下は24時間保たれた。各群間に有意差は認めなかった。また、ハロペリドール増量群で6名、クロルプロマジンへの変更群で5名、

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

併用群で3名において血圧低下を認めた。抗精神病薬に関連した死亡例はなかった。

Agarら²⁾は、緩和ケア病棟やホスピス11施設に入院中のせん妄を有する進行性かつ予後不良の患者249名（がん患者は88.3%、生存期間中央値が16～26日）を対象に、リスペリドン経口投与（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）が、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討した。その結果、リスペリドン群およびハロペリドール群では、72時間後において、プラセボ群と比較して、せん妄の評価尺度（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ール群では、プラセボ群と比較して錐体外路症状の出現が有意に多かった。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³⁾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興奮を伴うせん妄を有する患者90名を対象に、ハロペリドール静脈内投与にロラゼパム静注を追加することがせん妄を改善させるかを、プラセボ群（ハロペリドール静脈内投与にプラセボ静脈内投与を併用）と比較した無作為化比較試験によって検討した。その結果、ロラゼパム併用群の方がプラセボ群に比較して有意に大きくRASSスコアを低下させたが、プラセボ群でも有意なRASSスコアの低下を認めた。プラセボ群の有害事象は寡動4名、多動2名、アカシジア1名であり、ロラゼパム併用群の有害事象は寡動3名、多動1名、アカシジア3名であった。

Elsayemら⁴⁾は、10mg/日以上ハロペリドール非経口投与に反応しないせん妄を有する進行がん患者24名を対象に、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が全身および局所にどのような影響を与えるか、前向き観察研究によって検討した。この研究の目的は安全性の検討であったが、37.5%の患者でRASSスコアの改善を認めた。注射部位における毒性は認めなかったが、全身性の有害事象を4名（重篤な血圧低下、奇異性の興奮状態、尿崩症、全身性けいれん各1名）で認めた。

竹内ら⁵⁾は、緩和ケア病棟に入院中に何らかの理由にて内服不可能となったせん妄を有するがん患者108名を対象に、クエチアピン坐剤（25mg）がせん妄を改善させるかを、後ろ向き観察研究によって検討した。解析の対象となった80名のうち、クエチアピン坐剤単独で対応した症例は34名、クエチアピン坐剤開始後に他剤を併用した症例は46名で、いずれの群においてもADSスコアの有意な低下を認めた。ADSの6項目すべてにおいて改善がみられたことも報告している。また、16名で有害事象（傾眠9名、黒色便4名、呼吸抑制1名、高血糖1名、低血糖1名）を認めた。

2) 輸液

Brueraら⁶⁾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・ミオクローヌスのいずれか2つ、予測予後1週間以上、MDAS13以下のがん患者129名

を対象に、輸液（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輸液群で有意に少なかったが、その他の評価では両群間に有意差を認めなかった。

Cerchiettiら⁷⁾は、口渇、嘔気、せん妄の少なくとも1つを有する終末期がん患者42例を対象に、1L/日の皮下輸液（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時間後とも両群間に有意差を認めなかった。

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9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⁸⁻¹⁰⁾。詳細は臨床疑問9を参照されたい。

4) 神経遮断腹腔神経叢ブロック

Araiら¹¹⁾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疼痛コントロールを行うことが、せん妄の発症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名ではせん妄の発症率が低く（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の確実性（質）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4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10で扱った非薬物療法、臨床疑問12で扱った家族の望むせん妄ケアなどを行う。

1) 薬物療法

薬物療法に関して、Agar ら²⁾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、軽症から中等症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）、研究デザインにも検討の余地があること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^{1,3)}の研究、および Elsayem ら⁴⁾の研究は、いずれ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2020年の報告¹⁾では、ハロペリドールでコントロールできなかった終末期の難治性せん妄に対して、ハロペリドールの増量、クロルプロマジンへの変更、またはハロペリドールとクロルプロマジンの併用により効果が得られることが示された。ただし、プラセボ群との比較がないため、本研究で観察された RASS スコアの低下が薬理学的効果によるものなのか、あるいはせん妄の変動性によるものや非薬理学的要素によるものなのかは考察できない。一方で、本研究では、有害事象として血圧低下がみられた症例はあったものの、抗精神病薬に関連した死亡は認めず、終末期がん患者の難治性せん妄に対して抗精神病薬を用いても生命予後に影響がないことが示された。

竹内ら⁵⁾の研究は後ろ向き診療録調査であること、Elsayem ら⁴⁾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、エビデンスの確実性（質）はとても弱く、推奨には採用しなかった。

これらを踏まえて、がん患者の終末期におけるせん妄に対する抗精神病薬の使用には慎重であるべきと考えられるが、上述の Agar ら²⁾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、重度のせん妄や難治性のせん妄の患者は Agar ら²⁾の研究で十分な知見が得られなかったこと、Hui ら¹⁾の研究では難治性のせん妄にハロペリドールの増量、クロルプロマジンへの変更、またはハロペリドールとクロルプロマジンの併用により効果が得られることが示されたこと、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³⁾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8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剤で使用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。

いずれにしても、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。

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。

2) 輸液

対象となった2つの無作為化比較試験^{6,7)}は、いずれもせん妄を結果指標として含んでいるものの、介入開始時点で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として実施されたものではない。他方、臨床疑問4で触れたように、脱水はがん患者のせん妄の原因となりうる可能性が示唆されている。これらを考えあわせ、終末期のせん妄に対して安易な輸液は推奨できないが、せん妄の主たる原因が脱水と考えられる場合は、せん妄以外の患者の状態も考慮したうえで輸液を行うことも検討する。

3) 神経遮断腹腔神経叢ブロック

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、せん妄の症状軽減を目的として、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、積極的に抗精神病薬を投与しないことを提案する。
2. せん妄が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、輸液の適応、オピオイドスイッチングの適応を検討する。

なお、解説文内せん妄の重症度評価方法については、臨床疑問3を参照されたい。

⇒臨床の手引き (P130)、総論 (P43) 参照

(竹内麻理, 角甲 純)

■ 文 献

- 1) Hui D, De La Rosa A, Wilson A, et al. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 989-98
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 竹内愛, 高峰美, 田村敦子, 他. がん患者のせん妄に対する, 院内製剤クエチアピン坐剤の使用経験. *Palliat Care Res* 2017; 12: 717-22
 - 6) Bruera E, Hui D, Dalal S, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multi-center, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 111-8
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003; 6: 557-63
 - 11) 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

表 10 臨床疑問 11：採用文献の概要

著者	研究デザイン	対象	方法			結果
			介入	対照	せん妄アウトカム	
◆薬物療法						
Hui, et al. 2020	無作為化比較試験	緩和ケア病棟入院中で、興奮を伴うせん妄に対して直近 24 時間でハロペリドール 1~8 mg の定期投与、または最低 4 mg の頓用を受けたが改善を認めない患者 68 名	増量群：ハロペリドールを 4 時間毎に 2 mg ずつ増量, 23 名 (解析対象：15 名) 変更群：クロロプロマジン 25 mg を 4 時間毎に投与, 22 名 (解析対象：16 名) 併用群：ハロペリドール 1 mg + クロロプロマジン 12.5 mg を併用し 4 時間毎に投与, 23 名 (解析対象：14 名)	三群比較 (プラセボはなし)	RASS スコアの変化	30 分以内にすべての群で RASS スコアが有意に低下し, その低下は 24 時間保たれた。群間に有意差は認めなかった。60~75% の患者に対して, 介護者や看護師が苦痛の緩和ができていと評価した。抗精神病薬に関連した死亡例は認めなかった。
Ager, et al. 2017	無作為化比較試験	緩和ケア病棟やホスピス 11 施設に入院中のせん妄を有する進行性かつ予後不良の患者 249 名 (がん患者 88.3%)	リスベリドン群：経口投与 (65 歳以上の平均投与量：約 0.9 mg/日, 65 歳未満の平均投与量約 1.5 mg/日), 82 名 (全例解析対象) ハロペリドール群：経口投与 (65 歳以上の平均投与量：約 0.8 mg/日, 65 歳未満の平均投与量約 1.8 mg/日), 81 名 (全例解析対象)	プラセボ群 86 名 (解析対象 84 名)	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 3 項目の合計点 (Delirium Symptom Score) の変化	リスベ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 3 項目の合計点有意に高かった。またリスベ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, et al. 2017	無作為化比較試験	緩和ケア病棟に入院中で, せん妄に対して直近 24 時間でハロペリドール 1~8 mg の定期投与を受けたが改善を認めない進行がん患者 90 名	ハロペリドール静脈内投与 (2 時間毎に 4 mg + 必要に応じて 1 時間毎に 2 mg) にロラゼパム 3 mg 静注を併用, 47 名 (解析対象：29 名)	プラセボ群 (ハロペリドール静脈内投与にプラセボを併用) 43 名 (解析対象 29 名)	投与後 8 時間の RASS スコアの変化	プラセボ群の 7 名に有害事象を認めた (暴動：4 名, 多動：2 名, アカシジア：1 名)。 ロラゼパム併用群の 7 名に有害事象を認めた (暴動：3 名, 多動：1 名, アカシジア：3 名)。

(つづく)

表 10 臨床疑問 11：採用文献の概要 (つづき)

著者	研究デザイン	対象	方法			結果
			介入	対照	せん妄アウトカム	
Elsavem, et al. 2010	前向き観察研究	10 mg/日以上ハロペリドール非経口投与に反応しない、せん妄を有する進行がん患者 24 名	オランザピン筋注用製剤 5 mg を、3 日間 8 時間毎に皮下注射 (平均総投与量 40.0 mg)	なし	せん妄: RASS スコア 有害事象: 90/50 mmHg 以下への血圧低下, NCI CTCAE Grade 2 以上の毒疹 and/or CTCAE Grade 3 以上の注射部位の反応	試験終了時 (最長 3 日後) において、37.5% の患者で RASS スコアの改善を認めた。注射部位の毒性はすべての患者で認めなかった。 4 名の患者で有害事象 (重篤な血圧低下、奇異性の興奮状態、尿崩症、全身性けいれん各 1 名) を認めた。
竹内ら. 2017	後ろ向き観察研究	緩和ケア病棟に入院中のせん妄を有するがん患者 108 名	クエチアピンの坐剤投与 (開始時平均投与量: 28.8 mg/日, 最大投与量: 48.5 mg/日), 108 名 うち 54 例は他の向精神薬を併用	なし	投与前とクエチアピンの坐剤投与後 72 時間の ADS の変化	108 名中、前後比較可能であった 80 名で 72 時間後において ADS スコアの改善を認めた。 16 名で有害事象 (傾眠 9 名, 黒色便 4 名, 呼吸抑制 1 名, 高血糖 1 名, 低血糖 1 名) を認めた。
◆輸液						
Bruera, et al. 2013	無作為化比較試験	脱水症状があり、幻覚・鎮静・ミオクローヌスのいずれかが 2 つ、予測予後 1 週間以上、MDAS 13 以下のがん患者 129 名	1 L/日の輸液, 63 名 (解析対象: 49 名)	100 mL/日の輸液群, 66 名 (解析対象: 53 名)	介入 4 日後, 7 日後の RASS, MDAS, Nu-DESC	介入 4 日後の夜間の Nu-DESC の悪化は 1 L 輸液群で有意に少なかったが、その他の評価では両群間に有意差はなかった。
Cerchi-etti, et al. 2000	無作為化比較試験	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	1 L/日の輸液, 20 名 (全例解析対象)	非輸液群, 22 名 (全例解析対象)	MMSE の変化	輸液群でせん妄と診断されたのは 7 名、非輸液群でせん妄と診断されたのは 8 名であり、MMSE の変化は両群間に有意差はなかった。 (つづく)

表 10 臨床疑問 11：採用文献の概要（つづき）

著者	研究デザイン	対象	方法			結果
			介入	対照	せん妄アウトカム	
◆オピオイドスイッチング						
瀧川ら、2009	前向き観察研究	緩和ケア病棟入院中でモルヒネ静脈内投与中にせん妄 (DSM-IVの診断基準) を併発した患者 32 名 (80 歳未満)	静脈内投与しているモルヒネの一部を複方オキコドン静注へスイッチング(モルヒネを 80% に減量, 20% は複方オキコドン注を導入) する。 共介入：就寝時にハロペリドール 0.3 mg の静脈内投与を開始し、必要な場合には同量の追加投与を行った。輸液は継続投与した。	なし	せん妄：MDAS スコア 10 点以下をせん妄からの改善と定義 痛み：Faces Pain Scale	MDAS の平均値は 16.2 (治療前) から 9.2 (治療 3 日後) に有意に低下した。 Faces Pain Scale の平均値は 2.2 (治療前) から 1.7 (治療 3 日後) に低下したが、有意ではなかった。
Moryl, et al. 2005	前向き観察研究	緩和ケア病棟に入院中で難治性の痛み (NAS \geq 5) と終末期せん妄 (MDAS スコア \geq 10) のある進行がん患者 20 名	オピオイド(モルヒネ 10 名, フェンタニル 5 名, ヒドロモルフォン 2 名, フェンタニルとモルヒネの併用 2 名, フェンタニルとヒドロモルフォンの併用 1 名) をメサドンへスイッチング。	なし	せん妄：MDAS スコア 痛み：NAS	MDAS スコアの平均値が 23.6 (登録時) から、10.6 (3 日目) と減少した (統計学的な検討なし)。 痛みに関しては、NAS の平均値が 8.2 (登録時) から、2.5 (3 日目) に減少した (統計学的な検討なし)。
Morita, et al. 2003	後ろ向き観察研究	単施設ホスピス病棟に入院した患者 120 名	モルヒネを高用量に要する場合には、部分的にフェンタニル注にスイッチング (および輸液投与量の変更)。 (オピオイドスイッチングを行ったのは 49 名)	1996~1997 年間の入院患者 164 名	せん妄：MDAS スコアの一部 (興奮に関する項目など) や ADS, CCS, Fainsinger's consciousness score 痛み：記載なし	ADS (最期の 1 週間) の平均値が 1.7 (2000~2001 年) と 1.4 (1996~1997 年) と差がなかった。MDAS の項目, CCS, Fainsinger's consciousness score など差がなかった。
◆神経遮断腹腔神経叢ブロック						
Arai, et al. 2013	前向き観察研究	せん妄を有し、痛みに対してオピオイドを使用している終末期がん患者 38 名	神経遮断腹腔神経叢ブロック 19 名	診療記録から情報を得た歴史的対照群 17 名	DOS を用いたせん妄の発症率, 持続時間	神経遮断腹腔神経叢ブロック施行後はせん妄の発症率が低く、せん妄の持続時間が短かった。 神経遮断腹腔神経叢ブロック群のうち 6 名に軽度の一過性の血圧低下を認めた。

臨床疑問（背景疑問）12

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サポート、の3要素がある。

【採用文献の概要】

本臨床疑問に関する主にごん患者の家族を対象とした臨床研究としては、観察研究*が1件あった。なお、初版以後、本臨床疑問に関連する新規研究は同定されなかった。

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、面接調査による横断的観察研究を実施した。内容分析の結果、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サポート、の3要素が同定された。

*本ガイドラインでは、横断的観察研究、後ろ向き観察研究、前向き観察研究、非対照試験（無作為化比較試験の単アーム利用も含む）を観察研究と定義した。

ただし本研究結果は1件の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、ニーズに応じてケアを組み合わせて行っていく必要がある。

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。今後、家族を対象としたさらなる研究が望まれる。

なお情報提供による家族へのサポートについて、Otaniら^{a)}は緩和ケアを受けていてせん妄を有する患者の家族に対して、パンフレット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。

⇒臨床の手引き（P130）、総論（P13）参照

（角甲 純，竹内麻理）

■ 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

表 11 臨床疑問 12：採用文献の概要

著者	試験デザイン	対象	介入	対照	アウトカム	結果
Namba, et al. 2007	横断的観察研究	1999年1月～2000年12月の期間に、国内1施設のホスピスで亡くなったがん患者のうち、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	なし	なし	せん妄に関連する体験や家族が望むケアについて内容分析	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サポート、が得られた。