

第 109 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

せん妄の診立てと治療

八田 耕太郎 (順天堂大学医学部付属練馬病院メンタルクリニック科)

せん妄は頻発する精神症状・病態であり、身体疾患の疾病状況を増悪させ、このために医療費を上昇させて社会資源への負担を増大させる。それにもかかわらず適応薬剤がないという、精神医学のみならず医学全般の立ち遅れた課題である。本稿ではその原因・機序・予測、診断、予防と治療について概説する。特に、せん妄の予測、および薬物療法による予防に関する方向性、医療安全の視点からの抗精神病薬の評価、それらを踏まえた治療アルゴリズム案について提示する。

<索引用語：せん妄，機序，DSM-5，抗精神病薬，予防>

はじめに

20 世紀前半の意識障害の一型である意識変容に包含されていたせん妄は、「全般的な認知機能が一過性に障害される意識障害で、総合病院入院患者の 20% が経験する」といった 1980 年の Lipowski の研究以降に概念が拡大し、症候群として ICD, DSM で 1 項目を占めるようになった。せん妄は頻発する精神症状・病態であり、身体疾患の疾病状況を増悪させ、このために医療費を上昇させて社会資源への負担を増大させる。それにもかかわらず適応薬剤がないという、精神医学のみならず医学全般の立ち遅れた課題である。

本稿ではその機序、予測、診断、予防、治療について概説する。

I. せん妄の機序と危険因子

せん妄は、脳器質疾患、全身疾患、および薬物・薬剤因子によって惹起される。頭蓋内疾患としては脳卒中、原発/転移性脳腫瘍、脳炎、脳膿瘍

などが挙げられる。せん妄が脳腫瘍や脳炎・脳膿瘍の初発症状であることは珍しくない。特に脳膿瘍は、頻度は低いが見逃されやすい。全身疾患としては電解質異常、脱水、感染症、内分泌疾患、ビタミン欠乏などの栄養障害、傍腫瘍症候群、肝不全、腎不全、心不全、呼吸不全、急激な貧血、低酸素血症、悪性腫瘍などが挙げられる。感染症や悪性腫瘍ではサイトカインなどの炎症反応物質の関与が推定されている。肝不全や腎不全ではそれぞれ血清アンモニアや BUN の上昇が指標であるが、それらがそれほど高くなくても意識水準の動揺やせん妄が出現することはあり、それぞれの機能不全による未知の脳毒性物質の関与も推察される。

せん妄惹起物質としては、アルコールや覚せい剤など、薬剤としては、オピオイド、抗コリン薬、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピンなどが挙げられる。癌患者における薬剤別のせん妄出現を比較した報告では、ベンゾジアゼピン系薬剤、コ

第 109 回日本精神神経学会学術総会=会期：2013 年 5 月 23~25 日，会場=福岡国際会議場・福岡サンパレスホテル & ホール

総会基本テーマ：世界に誇れる精神医学・医療を築こう：5 疾病に位置づけられて

教育講演：せん妄の診立てと治療 座長：内村 直尚 (久留米大学医学部神経精神医学講座)

ルチコステロイドのいずれもせん妄出現群と非出現群との間の投与患者割合に差は認められなかったが、オピオイド投与患者割合は31% (208/667例) に対して21% (243/1,156例) と有意にせん妄出現群に多かったという⁴⁾。

実臨床では、前述のように明瞭な原因を特定できるせん妄患者もいるが、いくつかの因子が複合的に作用しているのだろうと推定せざるをえない症例も少なくない。病前には異常に気付かれなくても、頭部MRIで加齢性変化が明瞭に存在する症例にしばしば遭遇する。関連して、最も知られた危険因子は、せん妄の既往 (オッズ比4.1)、70歳以上の高齢 (オッズ比3.2)、術前に存在した認知機能障害 (オッズ比2.2) である¹⁰⁾。この他、せん妄リスクを増大させる背景・素因、入院中に発生する直接的な誘因、増強因としての環境因子といった視点から種々の危険因子が特定されている¹³⁾。

臨床場面でのせん妄の原因・誘因を神経科学のレベルでみると、神経伝達物質の異常、酸化代謝の減少、信号変換異常、血液脳関門の透過性変化、内分泌異常、炎症反応の亢進といったことが推定され、検討が続いている。最終経路としてコリン作動系の抑制方向への異常が推定されているが、せん妄予防のランダム化臨床試験 (RCT) でコリンエステラーゼ阻害薬がごとく無効であったことから、予防的観点で機序に迫るには別の視点で探る必要があるだろうと考えている。

加齢や血管周囲腔の増加とともに血液脳関門の透過性が変化することは脳画像において捉えられており、炎症反応亢進の機序と併せて興味深い。様々なサイトカインはせん妄予測のバイオマーカーとして関心を集めてきたが、結果は一致しない。Insulin-like growth factor 1も同様である。最も一致した結果が出ているのは血清CRP高値とせん妄発生との関連で、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコア高値とCRP低値がせん妄からの回復に関連したといった報告¹¹⁾や、人工呼吸下ではprocalcitoninとCRP高値がせん妄や昏睡の遷延に関連したといった報告¹²⁾などが

ある。術前のnatural killer (NK) 細胞活性と術後せん妄との関連はかつて否定されたが¹⁴⁾、最近のわれわれの研究では、入院翌朝と翌々日朝との間のNK細胞活性の変化がその後のせん妄発生の予測指標となることを報告している⁶⁾。これは、炎症反応物質の推移が上向きか否かが、せん妄発生のバイオマーカーとして有用である可能性を示唆している。

II. せん妄の診断

確定診断にはDSMないしICDを使うのが一般的であろう。DSM-IVからDSM-5への移行に際しては、診断項目の筆頭に挙げてきたconsciousness (意識) の障害を、attention (注意) およびawareness (認識すること、意識) の障害に置き換えている。日本の精神科医が軽度の意識障害と認識する状態を指していると考えられるが、この「意識障害」は繊細な意識水準をあまり気にしない他科の医師との会話の中で噛み合わないことがある点を鑑みれば、概念の曖昧さを排した今回の変更は理解できるようにも思われる。意識水準の動揺を認知や知覚の障害と入れ替えて次項目に挙げたのも今回の変更の際に目を惹く。DSM-5草案の段階ではこの変更はなかったことから、その後の現場からの意見がこの順序の変更を促したのではないかと推測している。いずれにしてもこれまでの日本の臨床現場の精神科医のせん妄に対する理解・概念に大きな変更を迫るようなものではない。

III. せん妄の予防

認知障害の発見と治療のための認知機能とせん妄のスクリーニング、良質の睡眠の確保のための非薬物療法的な睡眠の促進、騒音の低減、低照度の照明の使用、常時照明の回避、正常な睡眠覚醒サイクルの維持、薬の副作用を最小化するための薬の総数 (種類) の制限、鎮静剤・ベンゾジアゼピン系薬剤・抗コリン薬・オピオイドの回避あるいは慎重投与、電解質異常・脱水防止のための水分出納の管理、生化学スクリーニング、コミュニ

ケーション・見当識の改善のための定期的な言語的意思疎通, 感覚入力 of 過小・過剰の改善, 視聴覚障害のスクリーニングと対策, 適切な照明, 昼夜リズムのわかりにくい部屋の回避, 低栄養・ビタミン欠乏の回避, アルコール依存者のビタミン B 欠乏対策, アルコール離脱予防のためのアルコール依存のスクリーニング, 身体拘束の不使用を推進するための身体拘束に関する手順整備, 不働化の回避, 床上安静の害の教育, カテーテルや静脈ラインの使用制限, 早期離床の手順整備, 理学療法士による教育, セルフケアや日常生活活動の実行, スタッフ教育など治療システムへの介入, 適切なスタッフ配置, 家族の協力といった非薬物療法的な予防アプローチは, これまでに網羅されている観がある¹³⁾.

一方, 薬剤による予防でプラセボ比較の有意性を示したのは抗精神病薬, gabapentin, および melatonin¹⁾である. 前二者は副作用の可能性を勘案すると, 危険因子が揃っていても実際に予防投与は躊躇すると思われる. 一方, melatonin のような重篤な副作用リスクを伴わないものは, せん妄発生が強く予測される症例にはその投与が許容される, さらに推奨される方向になると推測している. 最近のわれわれのプラセボ対照の多施設共同 RCT では, melatonin アゴニストの ramelteon が melatonin よりさらに良い成績を示した⁸⁾.

IV. せん妄の治療

せん妄の治療は, 適応をもつ薬剤がないことから, 長年, 現場の医師の経験に基づく裁量で行われてきた. ようやく 1996 年にせん妄の治療に関する最初の RCT が実施され, 抗精神病薬の有効性が実証された. その唯一のエビデンスとその他の観察研究などをもとに, 1999 年に初めて米国精神医学会からせん妄の治療ガイドラインが示された²⁾. わが国でも 2005 年に日本総合病院精神医学会からせん妄の治療指針が出され¹⁷⁾, 2006 年にはカナダとオーストラリア, 2010 年には英国からガイドライン¹⁶⁾が提示された. しかし, 治療の項目は実質的には抗精神病薬の短期間使用が控えめに

推奨されているにとどまり, 現場の医療者のニーズとは程遠い観がある.

このような状況は, 2005 年に米国食品医薬品局 (FDA) から「非定型抗精神病薬を高齢の認知症患者の行動障害の治療に用いることはその死亡率の増加につながる」という警告が出されて萎縮ムードになったことと無縁ではない.

幸い, せん妄治療の最初の RCT から時を経て 2004 年に 2 つ目の RCT が報告されて以来, 少しずつ質の高い研究報告が発表されるようになっていく. 2010 年には, Devlin らおよび Tahir らによって相次いでプラセボ対照の RCT で quetiapine の有効性が報告された^{3,15)}. 初めて抗精神病薬がせん妄の治療に貢献していることが高い水準で実証されたわけである. このような知見の蓄積の中で, 2011 年 9 月, 厚生労働省から, quetiapine, haloperidol, perospirone, risperidone の適応外使用について「処方審査上認める」という通知が出された. 現実的判断である一方, 製薬会社の適応拡大のための治験意欲を削ぐ面もある.

現場では実際何が使われているか. 2011 年 10 月から 2012 年 9 月の 1 年間, 全国 33 の総合病院でせん妄に対する抗精神病薬投与の実態を前向きに検証した⁷⁾. その結果, 2,453 例のうち, risperidone を投与された症例が 34% で首位であったが, quetiapine は 32% とそれに迫る勢いであった. Haloperidol は, 内服できない場合の唯一の手段であるため, 20% と第 3 位に位置していた (図 1). この研究の第一の目的は, 総合病院における精神科医管理下では, せん妄に対する抗精神病薬のリスクはそれほど高くないのではないかという仮説検証であった. 22 例 (0.9%) に重篤な有害事象が発生したが, その多くを占めた嚥下性肺炎 (17 例) のうち 8 例以外は副作用の可能性が低く, 2 番目に多かった心血管イベント (4 例) のうちの 1 例は再投与でその有害事象が再現されず副作用を否定されている (図 2). 副作用に限定すれば 0.4% という結果であった. それに対して効果面では, Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) スコアの平均が 2.02 (SD 1.09) と著明な

改善の水準で、54%の症例が1週間以内にせん妄収束できていた。このように、適切な管理下では、抗精神病薬はせん妄に対して著明な効果を示し、リスクは非常に小さい実態が明らかになった。

一方、mianserin や trazodone といった抗うつ薬をせん妄の治療に用いることは日本ではよくみられるが、国際的には一般的でない。それぞれ日本からの観察研究水準の報告が1報ずつあるのみである。総合病院のように即日の収束を期待される現場で、これらの薬剤が典型的なせん妄に奏効した経験は、著者にはない。典型的なせん妄の治療の主役は抗精神病薬以外にないと思うのが国際的な標準である。

前述のとおり、抗精神病薬はプラセボより優り、現場での成績も良いため、せん妄の治療に推奨できる。その使い分けについては、厳密には今

後の RCT の成果の積み上げから生み出されることになるが、本稿では現時点でのアルゴリズム案を提示する（図3）。液剤のある risperidone や口腔内崩壊錠のある olanzapine は服用させやすいことが実務上有利である。最近報告されたこの2剤を直接比較した RCT の結果によると、70歳以上では risperidone より olanzapine の方が優れたとのことである⁹⁾。しかし解析された対象患者数が少ないことなどから結論的ではない。この2剤とも、半減期が長いため、睡眠覚醒リズムの面からは高齢者に不利になることがある。したがって、quetiapine や perospirone といった半減期の短い抗精神病薬を選択するのが理にかなっているように思われる。これら4剤は、薬力学的特徴や半減期の差異が明瞭であり、現場での経験上もそれらを実感できる。現時点ではこの4剤の使い分けが

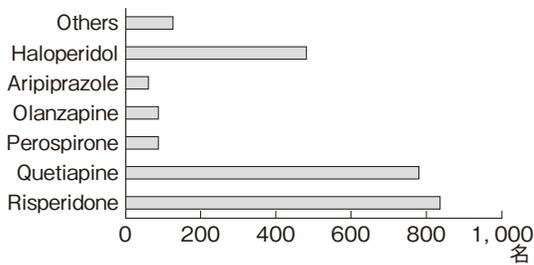


図1 2011年10月から2012年9月の1年間、全国33の総合病院でせん妄に対して抗精神病薬を投与された2,453例の実態（文献7から改変引用）

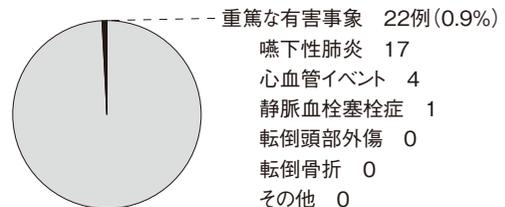


図2 せん妄に対して抗精神病薬を投与された2,453例における重篤な有害事象の出現率（文献7から改変引用）
このうち副作用と考えられたのは11例（0.4%）であった。

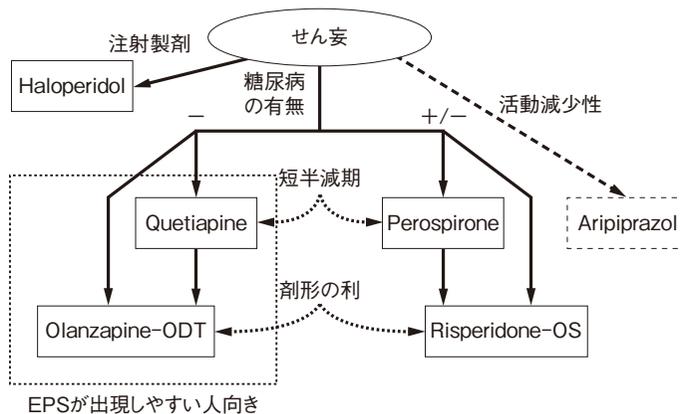


図3 せん妄に対する薬物療法アルゴリズム案（文献5から引用）

できれば他科からの期待に相応に答えられると思われる。Haloperidolの注射製剤はいまだに必須であるが、錐体外路症状 (EPS) の出現のしやすさは嚥下性肺炎の危険性を上げたり、抗コリン薬の併用を必要としてかえってせん妄が増悪したりする可能性をはらむ。したがって、内服可能となり次第 haloperidol から切り替えようとするのが現場的標準と思われる。

V. せん妄診療の注意点

せん妄診療においては特に、他科との連携や患者・家族への説明が重要になってくる。他科との連携を醸成する唯一の方法は、すぐ現場に足を運ぶことである。そしてたいていの症例は1日で治めることである。さらに、その後も毎日の診察で観察を継続し、副作用をモニターする。これは、いくらチーム医療といっても、抗精神病薬の効果も副作用も十分にわかっている精神科医にしかできない。この単純な作業が、他科や病棟スタッフとの信頼関係の基本である。

毎日夕方まで外来に追われて病棟回診はできないという現場もあろう。しかし、せん妄は在院日数を延長するため、せん妄に対する適切な対処はそれを防ぐ意味で病院経営にも貢献する。この点を病院管理者に繰り返し強調して、精神科医が毎日病棟の患者を十分診察できる時間を確保することが重要である。

患者への説明は、本人の意識が比較的清明な時に試みるが、家族の理解が重要である。せん妄の臨床像と、特に高齢者では頻繁に起こる精神症状であること、原因・誘因となっている器質因子、薬物・薬剤因子、環境因子について説明する。

家族には、楽観的なことは言わないようにする。特に認知症が背景に存在すると、治療に難渋することは珍しくないこと、入院中のせん妄の出現はしばしば生命予後不良の兆候であること¹³⁾も必要に応じて説明する。

治療法については、身体疾患が原因ならその治療を、薬物・薬剤が原因となっているならその中止をするのが本質的であるが、そうしたからと

いって即座に症状が消褪するわけではない。また、原因が不明瞭の場合も多く、原因薬剤を中止できない状況も少なくない。したがって、せん妄全般に効果が実証されている抗精神病薬による治療が薦められることを説明する。

在宅の場合、特に家族に対しては、高齢者では嚥下性肺炎などに関連して若干死亡リスクが上昇することが指摘されている旨を説明し、せん妄が消褪しない場合の暴力や事故のリスクを勘案して、家族が耐えうるかどうかも含めて薬物療法を実施するか選択してもらう。入院中のせん妄発症例では、他患への危害や迷惑といった問題も加わるため、その点も家族に十分説明して薬物療法への理解を得る。理解が得られない場合、家族に患者と泊まってもらい、実際に経験してもらうのが効果的である。家族が脇にいることで安心して症状が増幅されないこともあり、その場合は使用する薬剤が少なく済む利点も生じる。

おわりに

医学全般の立ち遅れた課題であるせん妄に対して、症状の捉え方や治療の主役である抗精神病薬の扱い方に精通している精神科医がリーダーシップをとって臨床や教育を進めることで、研究も含めた適切な方向への進展が期待できるものと思われる。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Al-Aama, T., Brymer, C., Gutmanis, I., et al.: Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26: 687-694, 2011
- 2) American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Delirium. American Psychiatric Association, Washington D. C., 1999 (日本精神神経学会監訳: 米国精神医学会治療ガイドライン—せん妄. 医学書院, 東京, 2000)
- 3) Devlin, J. W., Roberts, R. J., Fong, J. J., et al.: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients

with delirium : A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*, 38 : 419-427, 2010

4) Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Roy, M. A., et al. : Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer*, 109 ; 2365-2373, 2007

5) 八田耕太郎：せん妄の原因，診断，治療の原則. *精神科治療学*, 28 ; 985-990, 2013

6) Hatta, K., Kishi, Y., Takeuchi, T., et al. : The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press)

7) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., et al. : Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2,453 inpatients : a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013 doi : 10.1002/gps. 3999. [Epub ahead of print]

8) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., et al. : Preventive effects of ramelteon on delirium : a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* (in press)

9) Kim, S., Yoo, J., Lee, S., et al. : Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 25 : 298-302, 2010

10) Litaker, D., Locala, J., Franco, K., et al. : Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*, 23 : 84-89, 2001

11) Macdonald, A., Adamis, D., Treloar, A., et al. : C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*, 36 ; 222-225, 2007

12) McGrane, S., Girard, T. D., Thompson, J. L., et al. : Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*, 15 ; R78, 2011

13) Michaud, L., Bqlac, C., Berneyet, A., et al. : Delirium : Guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res*, 62 : 371-383, 2007

14) Nakamura, J., Yoshimura, R., Okuno, T., et al. : Association of plasma free-3-methoxy-4-hydroxyphenyl (ethylene) glycol, natural killer cell activity and delirium in postoperative patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 16 ; 339-343, 2001

15) Tahir, T. A., Eeles, E., Karapareddy, V., et al. : A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*, 69 ; 485-490, 2010

16) The National Institute for Health and Clinical Excellence : DELIRIUM : Diagnosis, Prevention and Management. The National Clinical Guideline Centre, London, 2010

17) 薬物療法検討小委員会：せん妄の治療指針，日本総合病院精神医学会治療指針1. 星和書店，東京，2005

The Diagnosis and Treatment of Delirium

Kotaro HATTA

Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital

Delirium is a common condition, and is associated with adverse outcomes, including increased morbidity, increased mortality, and increased health services utilization. However, no medications against delirium have yet been approved. Thus, delirium is still unexplored not only in the psychiatric field, but also in all medical services. In the review, delirium etiologies, prediction, diagnosis, prevention, and treatment are outlined. Especially, future strategies of prediction and prevention, and the evaluation of antipsychotics from a safety perspective, are presented. On the basis of such points, a treatment algorithm is proposed.

< Author's abstract >

< **Keywords** : delirium, etiology, DSM-5, antipsychotics, prevention >
