

せん妄がもたらす認知症やその他の転帰への影響について ——せん妄という概念の変遷について——

Impact of Delirium on Subsequent Dementia and Other Outcomes :
The Evolution of the Concept of Delirium

南 博也, 西澤 由貴, 西田 圭一郎, 金沢 徹文[✉]

Hironari Minami, Yoshitaka Nishizawa, Keiichiro Nishida, Tetsufumi Kanazawa[✉]

せん妄と認知症は、今や精神科領域のみならず、内科や外科も含めた高齢者医療の臨床現場で最も頻繁に遭遇する精神医学に関連する疾患である。従来、せん妄は一過性で可逆的な意識障害と捉えられてきたが、近年の研究により、せん妄は脳の急性機能不全であり、認知機能に対して深刻かつ持続的な影響を及ぼす神経学的傷害イベントとして理解すべきという考えが知られるようになってきている。また、せん妄と認知症は互いのリスクを高め合い、認知症がせん妄の最大の危険因子である一方で、せん妄自体も認知症の新規発症の強力な独立した危険因子であり、既存の認知症の進行を加速させることが示されている。この関連の背景には、神経炎症、神経伝達物質の不均衡、シナプス機能障害といった共通の病態生理が存在する。本稿では、せん妄と認知症の複雑な関係性を最新の知見に基づき体系的に概観し、せん妄がもたらす長期的なアウトカムを定量的に示し、両者を結ぶ共通の病態生理とエビデンスに基づく臨床的アプローチについて論じる。せん妄の影響は臨床上決して無視できるものではなく、長期的な認知機能低下のみならず死亡リスクおよび施設入所リスクを有意に増加させる。本稿が示す最も重要な臨床的メッセージは、せん妄対策が「治療」から「予防」へとシフトすべきという点にある。せん妄の少なくとも30~40%は予防可能であり、Hospital Elder Life Program (HELP) に代表される多因子非薬物療法的介入は、せん妄の発生率を有意に減少させることが証明されている。対照的に、確立したせん妄に対する抗精神病薬による薬物治療は、主要な臨床アウトカムを改善せず、むしろ有害事象のリスクを伴う。せん妄を予防し管理することは、患者の認知機能を守り、生命予後を改善するための最も重要な介入の1つである。

索引用語

せん妄, 認知症, 認知症合併せん妄, 神経炎症, 予防的介入

著者所属：大阪医科薬科大学神経精神医学教室, Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University

✉ E mail : tk@ompu.ac.jp

受付日：2025年12月4日

受理日：2026年4月7日

doi : 10.57369/pnj.26-108

はじめに

高齢化が急速に進展する現代社会において、せん妄と認知症は臨床現場で頻繁に遭遇する精神医学に関連する疾患である。従来、せん妄は一過性で可逆的な意識障害と捉えられ、その急性期の管理に主眼がおかれてきた。しかし、近年の精力的な研究、特に長期的な追跡調査により、この古典的な見方は徐々に見直されつつある。せん妄は単なる一過性の混乱状態ではなく、脳の急性機能不全であり、患者のその後の生命予後、特に認知機能に対して深刻かつ持続的な影響を及ぼす重大な神経学的傷害イベントであることが明らかになってきた⁵⁾。

1. せん妄という概念の変遷

このせん妄という概念の変遷は、単なる用語の変更にとどまらず、臨床的視点の変化の必要性を意味する。せん妄を他の重要臓器の急性不全、例えば急性腎不全や急性心不全と同等に捉えるこの考え方は、急性期を乗り越えた後も脳に永続的な構造的・機能的損傷が残存する可能性を示唆する。もしせん妄が真に一過性で完全に可逆的な現象であれば、その長期的な影響は無視できるはずである。このせん妄という概念の変遷こそが、せん妄を単に管理すべき症状としてではなく、認知症の進行を抑制し、高齢者の機能的自立を維持するための介入可能なターゲットとして捉える必要性を示している。

特に注目されているのが、せん妄と認知症の間の複雑かつ双方向的な関係である⁴⁵⁾。認知症がせん妄発症の最大の危険因子であることは古くから知られているが、近年では、せん妄自体が認知症の新規発症の独立した危険因子であり⁸⁾、さらに既存の認知症の進行を加速させることが数多くのエビデンスによって示されている^{4,12)}。本稿では、このような背景をふまえ最新の知見に基づき、せん妄と認知症の複雑な関係性を体系的に概観する。せん妄が認知機能、機能的予後、施設入所、死亡率といった長期的なアウトカムに与える影響を定量的に示し、両者を結びつける共通の病態生理学的機序を整理する。さらに、エビデンスに基づいた予防的介入や治療的アプローチの現状と課題について論じ、臨床実践における指針を提示する。

II. せん妄と認知症の定義と鑑別

1. 定義と診断基準

せん妄と認知症は臨床的特徴が一部重複するが、その定義と診断基準は明確に区別される。せん妄は注意および覚醒の障害を中核症状とし、数時間から数日という短期間に出現し、一般的に一日のなかで重症度が変動する傾向がある。さらに記憶や見当識といった認知領域における追加の障害を伴う。重要なのは、これらの症状が既存の神経認知障害ではうまく説明できず、身体疾患や物質中毒など複数の要因の直接的な生理学的結果であるというエビデンスが存在することである²⁴⁾。一方で認知症は1つ以上の認知領域における以前の能力水準からの有意な認知機能低下を特徴とする。その発症はせん妄とは異なり通常慢性かつ潜行性であり、数ヵ月から数年にわたって徐々に進行する。

1) 認知症合併せん妄

臨床的に非常に重要かつ複雑なのが認知症合併せん妄 (delirium superimposed on dementia : DSD) である。これは、既存の認知症を有する患者がせん妄を発症した状態を指す。DSD はきわめて高頻度に認められ、入院中または地域在住の認知症高齢者における有病率は22%から89%にも及ぶと複数のシステマティックレビューで報告されている^{10,15,22)}。このDSDの診断が見逃されることは単なる診断上の誤りにとどまらない。それは、せん妄の背景にある治療可能な身体的原因 (例：感染症、脱水、薬剤の副作用) の探索を怠ることにつながり、結果として患者に深刻な長期的不利益をもたらす。したがって、認知症患者の精神状態に少しでも急性の変化が認められた場合、常にDSDを疑い、体系的な評価を行うことが予後改善の第一歩となる。

2. 鑑別診断の課題

鑑別診断において最も信頼性の高いツールの1つが、Confusion Assessment Method (CAM) である。CAMは、精神科医でない臨床家でも迅速かつ正確にせん妄を診断できるよう設計されたエビデンスに基づくツールであり、(i) 急性の発症と変動性の経過、(ii) 注意障害、(iii) 思考の減裂、(iv) 意識レベルの低下、という4つの特徴に基づいて評価する⁴⁶⁾。

診断には、特徴(i)と(ii)の両方が存在し、かつ特徴(iii)または(iv)のいずれかが存在することが必要である。適切に訓練された者が使用した場合、CAMは感度

表 1 セン妄と認知症の鑑別診断

特徴	せん妄	認知症
発症	急性（時間～日単位）	潜行性（月～年単位）
経過	変動性	進行性
期間	通常は一過性（数日～数週間）	慢性的
注意	著しく障害され変動する	重症化するまで比較的保たれる
意識	しばしば障害され、変動する	後期まで保たれる
精神運動活動	過活動、低活動、または混合型	通常は正常、進行すると変化がみられる

（文献 47 より引用改変）

94%，特異度 89%という高い診断精度を示すことが示されている^{27,30)}。ベースラインの認知機能からの「急性の変化」を捉えることがきわめて重要であり、そのためには家族や介護者からの詳細な情報収集が不可欠となる。表 1 にせん妄と認知症の典型的な鑑別点をまとめる。

III. セン妄と認知症の有害な相互作用

せん妄と認知症の関係は一方的なものではなく、互いのリスクを高め合い、患者の認知機能を低下させる有害な相互作用を示すことが広く知られるようになりつつある。

1. 認知症——せん妄の最大の準備因子——

数多くの研究が、既存の認知症がせん妄発症における最大の準備因子であることを一貫して示しているが、その根底には脳の脆弱性、あるいは生理学的予備能の低下という概念がある。アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）などの神経変性疾患によって、脳の神経細胞やシナプスが慢性的に損なわれている状態では、健康な脳であれば容易に耐えうるような軽微な身体的ストレス（例：軽度の感染症、新規薬剤の追加）に対しても、脳内の恒常性を維持する能力が著しく低下している。このため、わずかな直接因子や促進因子が引き金となり、容易に脳機能の破綻、すなわちせん妄をきたしてしまうと提唱されている²⁸⁾。

2. セン妄——認知症の独立した危険因子——

かつては認知症がせん妄のリスクを高めるという関係性が主に認識されていたが、現在ではその逆、すなわち、せん妄が将来の認知症発症の強力な危険因子であることがほぼ確立されている。この知見は、せん妄を認知症の進行における重大な転換点として位置づけるものであり、大規模なメタアナリシスやコホート研究によって、そのリスクが

示されている。2025 年に発表された 23 の研究を統合した最新のメタアナリシスでは、せん妄を一度でも経験した高齢者は、経験しなかった高齢者と比較して、その後に認知症と診断されるオッズが 5.37 倍（95%信頼区間（CI）：3.24～8.91）に達することが示された⁴³⁾。さらに、集団ベースのコホート研究では、せん妄が新規の認知症発症リスクを 8.7 倍（95%CI：2.1～35）も増加させたと報告されている⁸⁾。加えてわれわれが行った単一施設における後方視的観察研究では、せん妄を発症した群は発症しなかった群と比較して、その後の認知症発症におけるハザード比が 5.29（95%CI：1.35～20.75）まで高まることが示された³²⁾。これらの関連は、年齢、教育歴、併存疾患といった他の認知症リスク因子を調整した後でも有意であり、せん妄が認知症発症の独立した危険因子であることを強く示唆している。また、最近の研究ではせん妄後の認知機能低下に関してはエビデネティックな観点からも報告がなされている³⁴⁾。

3. セン妄による既存認知症の進行加速

DSD がもたらす最も深刻な帰結の 1 つは、既存の認知症の進行を加速させることである。せん妄エピソードを経験した患者は、せん妄回復後にもととの認知機能レベルに完全に戻るわけではなく、しばしば永続的な認知機能の低下を残してしまう。

この認知機能低下の加速は、定量的なデータによって裏付けられている。AD 患者を対象とした長期追跡研究では、入院中にせん妄を発症した患者群は、発症しなかった患者群と比較して、退院後の認知機能低下の速度が著しく速まることが示された。具体的には、せん妄発症後 1 年間の認知機能低下率は、非せん妄群の 2 倍以上に達した¹⁴⁾。この結果はせん妄を単なる認知症の合併症ではなく、疾患の進行を積極的に悪化させるイベントとして捉える必要性を示

している。

IV. 共通の病態生理学的基盤 ——せん妄と認知症を結ぶメカニズム——

せん妄と認知症の有害な相互作用の背景には、共通の病態生理学的機序が存在すると考えられている。特に、神経炎症、神経伝達物質の不均衡、そしてシナプス機能障害が、両者を結ぶ鍵として注目されている。これらの機序は独立しているのではなく、相互に作用し合い、「炎症を介したシナプス機能不全」という中心的なプロセスを形成している可能性が高い⁵⁾。

1. 神経炎症仮説——中心的統一機序——

神経炎症は、せん妄と認知症の共通病態を説明する最も有力な仮説である。手術、外傷、重症感染症といった末梢での急性の炎症反応が、せん妄の直接的な引き金となる。末梢で産生されたインターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) や腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) などの炎症性サイトカインは、複数の経路を通じて中枢神経系に影響を及ぼす。これらのサイトカインは、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の機能を障害して脳内への侵入を許容させたり、迷走神経などを介して末梢の炎症シグナルを脳に伝達したりする。脳内に侵入または産生された炎症性サイトカインは、脳の免疫担当細胞であるミクログリアやアストロサイトを活性化させる。せん妄で死亡した患者の死後脳を解析した研究では、対照群と比較して、ミクログリア活性化マーカー (human leukocyte antigen-DR : HLA-DR) とアストロサイト活性化マーカー (glial fibrillary acid protein : GFAP)、そして IL-6 の発現が有意に亢進していることが報告されており、ヒトの脳における直接的な証拠となっている^{5,40)}。

この急性の神経炎症イベントは、AD の脳で起きている慢性の神経炎症と共鳴する。AD の脳では、アミロイド β (amyloid β : A β) プラークの周囲でミクログリアが慢性的に活性化し感作された状態にある。このような素地に、せん妄による急性の炎症刺激が加わることで、過剰で制御不能な炎症反応が引き起こされ、神経細胞に対してより大きなダメージを与え、神経変性プロセスを加速させると考えられている⁵⁾。

2. 神経伝達物質の不均衡とシナプス機能障害

上記の神経炎症仮説は、より古典的な神経伝達物質仮説と密接に関連している。せん妄の病態として、アセチルコリン作動性の低下とドパミン作動性の相対的亢進が古くから提唱されてきた。炎症性サイトカインがアセチルコリンの放出を直接的に抑制することが示されており、炎症が神経伝達物質の不均衡を引き起こすメカニズムの一端を説明している^{20,44)}。

さらに重要なのが、シナプスレベルでの機能障害である。現代の神経科学では、せん妄と認知症はともにシナプス機能と脳ネットワークの連結性の障害として捉えられている³⁷⁾。AD の病理の中核をなす可溶性の A β オリゴマーは、シナプスの機能を障害することが知られており、また AD における認知機能低下の程度と最も強く相関するのは、A β プラークの量ではなく、シナプスの密度である^{6,38,42)}。AD 患者の脳では臨床症状が現れる前からシナプスはこのような脆弱な状態におかれており、せん妄における急性の代謝ストレスや神経炎症は、すでに機能が障害されているシナプスに対してさらに大きなダメージを与え、結果としてシナプスの脱落を加速させ、長期的な認知機能悪化の直接的原因となりうる。

3. アルツハイマー病病理との直接的関連

せん妄と AD 病理との関連を示唆するより直接的な証拠も報告されている。人工膝関節置換術あるいは人工股関節置換術のために入院した認知症の既往がない高齢患者を対象とした研究では、術後にせん妄を発症した群は、発症しなかった群と比較して、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 中の A β 42 濃度が有意に低く、総タウ蛋白質濃度が有意に高いことが示された¹¹⁾。この CSF バイオマーカーのパターン (低 A β 42、高タウ) は AD に典型的な所見であり、脳内に AD 病理が蓄積していることを示唆する³¹⁾。これらの知見は、せん妄はすでに進行しつつあった AD 病理が、身体的ストレスという引き金によって臨床症状として初めて表面化したものである可能性を示している。

V. せん妄がもたらす長期的な アウトカムの定量化

せん妄は単なる急性期の混乱状態にとどまらず、患者のその後の人生を決定的に変えてしまうほどの深刻なアウトカムをもたらす。その影響は認知機能のみならず、身体機

能、生活の場、そして生命そのものにまで及ぶ。近年の大規模なメタアナリシスは、これらのリスクを明確に数値化しており、せん妄がもたらす脅威の大きさを浮き彫りにしている。

1. 長期的な認知機能低下

せん妄が長期的な認知機能低下と独立して関連することは複数のメタアナリシスによって確立されている。Goldberg, T. E. らによる23の研究を統合した解析では、せん妄は長期的な認知機能低下と中等度の効果量 (Hedges' $g = 0.45$, 95%CI: 0.34~0.57) で関連していた¹³⁾。これは、せん妄を経験した患者群が、せん妄エピソードから3ヵ月以上経過した後も、経験しなかった群と比較して統計的に有意に低い認知機能レベルにあることを意味する。一方で、これまでの研究の多くは観察研究であり、どうしても残余交絡や選択バイアスなど、研究デザイン上の限界は存在する。このメタアナリシスの回帰分析の結果は、せん妄が認知機能低下の強力なリスク因子であることを示唆している一方で、せん妄の認知機能低下に対する真の因果効果の大きさや機序にはなお不確実性は残り、今後さらなる検証を必要とする。

2. 機能低下、施設入所、死亡率

せん妄の影響は、認知機能スコアという操作的な指標を超えて、患者の日常生活動作 (ADL) や生命予後に直接的な影響を与える。近年行われた大規模メタアナリシスでは、その影響を定量化したうえで深刻な現実を示している⁴³⁾。

表2で示すように、せん妄を経験した高齢者は、そうでない高齢者と比較して死亡するリスクが2.5倍以上、介護施設などに入所するリスクが2.8倍以上に跳ね上がる。これらのリスクの大きさは、喫煙と肺がん、あるいは未治療の高血圧と心血管イベントといった、確立された主要な医学的リスク因子に匹敵するものである。しかし、これらが大規模な公衆衛生キャンペーンの対象であるのに対し、せん妄は病院内で発生する単なる合併症として見過ごされがちである。このデータは、せん妄は個々の患者の問題にとどまらず、見過ごされてきた公衆衛生上の課題であることを示唆している。

表2 せん妄がもたらす長期アウトカムのメタアナリシス結果

アウトカム	効果指標	値 (95%信頼区間)
新規認知症発症	オッズ比	5.37 (3.24~8.91)
死亡率	オッズ比	2.55 (2.12~3.07)
施設入所	オッズ比	2.80 (2.20~3.56)
病院再入院	オッズ比	1.70 (1.43~2.02)
長期認知機能低下	Hedges' g	0.45 (0.34~0.57)

(文献13, 43より引用改変)

VI. 予後改善に向けた臨床的アプローチ

せん妄対策に関して近年のエビデンスは、治療よりも予防に重点をおくことの重要性を示している。

1. 予防の優位性——多因子非薬物療法的介入——

最も重要な知見は、せん妄の少なくとも30~40%は予防可能であるということである²⁵⁾。せん妄の予防は、単一の特効薬によってではなく、複数のリスク因子に同時に介入する、多因子的で非薬物的なアプローチによって最も効果的に達成される。その代表例が、Hospital Elder Life Program (HELP) に代表される多因子介入プログラムである²¹⁾。HELPの最大の特徴は、医師や看護師などの専門職だけでなく、特別な訓練を受けたボランティアも介入の担い手として重要な役割を果たす点にある。医師、看護師、理学療法士、ボランティア、コーディネーターなどが多職種チームを組み、入院中の高齢者に対して以下のような標準化された介入を行う。

- ・認知刺激・見当識付け：頻繁な声かけ、時計やカレンダーの利用。
- ・早期離床・運動：可能な範囲での歩行を促す。
- ・睡眠覚醒サイクルの正常化：日中の活動を促し、夜間の睡眠環境を整える。
- ・視聴覚の補助：眼鏡や補聴器を適切に使用させる。
- ・脱水の予防：十分な水分摂取を促す。

このような多因子からなる非薬物的介入の効果は、複数のメタアナリシスによって証明されている。Cochraneレビューでは、これらのプログラムがせん妄の発生率を対照群と比較して約30%減少させることが示された³⁹⁾。HELPに特化したメタアナリシスでは、せん妄発症のオッズ比が53%も低下したと報告されている²²⁾。さらに、これらの介

入は転倒リスクの有意な低下とも関連している。

2. 薬物療法の限定的な役割——抗精神病薬使用の是非——

せん妄、特に興奮や攻撃性を伴う過活動型せん妄の管理において、抗精神病薬は臨床現場で広く使用されてきた。しかし、その使用を支持するエビデンスは乏しく、むしろその有害性が懸念されている。

近年の複数の大規模なシステマティックレビュー〔アメリカ医療研究品質局（Agency for Healthcare Research and Quality：AHRQ）やCochrane レビューを含む〕は、ハロペリドールや第二世代抗精神病薬が、せん妄の持続期間、重症度、入院期間、死亡率といった主要な臨床アウトカムをプラセボと比較して改善しないことを一貫して示している^{3,33,36}。

一方で、抗精神病薬の使用は、特に認知症を有する高齢者において、錐体外路症状、過鎮静、転倒のリスクに加え、脳血管イベントや死亡率の増加といった重大なリスクを伴う³³。これらのエビデンスに基づき、抗精神病薬の使用は、非薬物療法が効果なく、患者本人または他者への安全性が脅かされるような重度の精神運動興奮や苦痛を伴う精神病症状に限定されるべきである。その場合でも、可能な限り低用量で、必要最小限の期間にとどめ、定期的に必要性を再評価することが推奨される。

このように、せん妄治療における抗精神病薬の使用には慎重な姿勢をとるべきだが、その一方で、これまでせん妄発症のリスクになると提唱されてきた抗ヒスタミン薬のせん妄治療への有効性を示唆する研究もある。2025年のKubo, K. らの後ろ向き研究では、抗ヒスタミン薬であるヒドロキシジン静注のほうが、ハロペリドール静注と比較してせん妄の改善率が有意に高かったと報告しており²⁶、他施設で行われた後ろ向き観察研究においてもこれら2剤の間でせん妄の増悪を有意に示すことができなかった¹⁹。これはせん妄のメカニズムの複雑さ、例えば鎮静や抗不安作用がせん妄改善に寄与する可能性を示唆しており興味深いものではあるが、現状ではまだ限定的な新知見である。ヒドロキシジンのせん妄治療薬としての有効性については今後さらに無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）などによる検証が必要だが、少なくともせん妄のリスクとなるエビデンスは否定されつつある。

3. 新規作用機序睡眠導入剤はどこまで期待できるのか？

歴史的に不眠に対して長らく使用されてきたベンゾジア

ゼピン（benzodiazepine：BZD）系薬物、およびその類縁化合物・非BZD系睡眠薬（Z-drugs）は、その使用自体がせん妄の独立した医源性リスクとなることが知られるようになった。一方で、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンや、オレキシン受容体拮抗薬（Dual Orexin Receptor Antagonists：DORAs）といった新規作用機序睡眠導入剤が、近年精神科のみならず、内科や外科の臨床現場においてもせん妄予防薬として広く使用されるようになっていく。

1) メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）の理論とエビデンス

ラメルテオンは視交叉上核（suprachiasmatic nucleus：SCN）に高密度に存在するメラトニン受容体（melatonin receptor, MT1/MT2）に選択的に作用し、内因性メラトニンの作用を補強することで乱れたサーカディアンリズムを再同調させる¹⁶。せん妄の誘因となる全身性炎症は、トリプトファン代謝をセロトニン・メラトニン経路からキヌレニン経路へとシフトさせ、内因性メラトニンの生合成を低下させることが知られており¹⁶、ラメルテオンによる補充は理論的妥当性をもつだろう。その有効性に関して、2023年にYu, C. L. らが発表した8件のRCTを対象としたメタアナリシスでは、ラメルテオン群がプラセボ群と比較してせん妄の発生オッズを有意に低減させた結論づけており、また、この効果は高齢者サブグループで特に顕著であったとしている⁴⁹。

その一方で、大規模な試験を含めた別のメタアナリシスでは、ラメルテオン使用の有無とせん妄の発生には統計的有意差は認められなかった⁷。また、ICU患者に限定したメタアナリシスや個別のRCTでも、せん妄発生率の有意な減少は示されてはいない^{1,23}。加えて、Henmi, R. らによる2024年の大規模後ろ向き研究では、DORAsがせん妄に対して有意な予防効果を示したのに対し、ラメルテオンはせん妄発症と有意な関連を認めなかった¹⁸。

2) オレキシン受容体拮抗薬（DORAs）の理論とエビデンス

スボレキサントやレンボレキサントに代表されるDORAsは、BZD系薬物やラメルテオンとは全く異なる作用機序を有する。覚醒の維持に中心的な役割を果たすオレキシン神経系は、せん妄の病態、特に過活動型せん妄における「覚醒期の過活動」に寄与すると考えられており、DORAsはオレキシン受容体（orexin receptor, OX1R/OX2R）を遮断することで、この過剰な覚醒状態を抑制し

表3 せん妄理解における考え方の変遷

観点	これまでの考え方	近年の考え方
定義と概念	一過性で可逆的な意識障害	脳の急性機能不全であり重大な神経学的傷害イベント
予後への影響	急性期を乗り越えれば完全に可逆的であり、長期的な影響は無視できる	認知機能に対し深刻かつ持続的な影響を及ぼし、死亡率や施設入所率も増加させる
認知症との関係	認知症はせん妄の準備因子である	せん妄自体が認知症の新規発症の独立した危険因子となりうる
臨床的アプローチの焦点	せん妄発症後の「急性期管理」と「治療」	せん妄発症を未然に防ぐ「予防」
主な介入戦略	抗精神病薬による薬物治療	Hospital Elder Life Program に代表される多因子非薬物療法的介入

(著者作成)

生理的な睡眠導入と維持を促進する⁵⁰⁾。近年、ダリドレキサントやボルノレキサントといった新しい DORAs が次々に登場しつつあるが、ここではスボレキサントとレンボレキサントについて述べることにする。

(1) スボレキサント

スボレキサントは、上述の Henmi らの後ろ向き研究では、その使用がせん妄発症リスクを有意に低減させることが報告されている¹⁸⁾。また、食道がん術後や冠動脈バイパス術後の患者において、術後せん妄を減少させたとする観察研究も存在する^{29,41)}。一方で、2024 年に Hatta, K. らが『JAMA Network Open』に発表した日本の第Ⅲ相 RCT (50 施設, n=203) は、せん妄ハイリスク（軽度認知障害やせん妄既往歴あり）の高齢入院患者（65～90 歳）という最も予防介入が求められる集団を対象としているが、主要評価項目であるせん妄の発生率は、プラセボ群とスボレキサント群では統計的有意差の閾値には達しなかった (95%CI: -20.1～2.6; $P=0.13$)。この RCT での統計的有意差なしという結果は、スボレキサントのせん妄予防薬としての確立に課題を残し、本剤を標準的予防薬と推奨するには現時点では根拠が不十分であることを示している¹⁷⁾。

(2) レンボレキサント

レンボレキサントに関しては、スボレキサントのようなせん妄予防に特化した大規模 RCT は、著者らが知る限り現時点で報告されていない。ある単施設の後ろ向き研究では、レンボレキサントをベースとした睡眠薬処方フォーミュラリーを導入した病院において、BZD の使用量が 61% 減少し、せん妄の月間発生件数および夜間転倒が有意

に減少したことが報告された²⁾。その他、術前から BZD を漸減する際にレンボレキサントを併用することで、離脱せん妄や術後せん妄を回避し得たとする症例報告や⁴⁸⁾、内視鏡処置後の不眠に対してもせん妄リスクを増加させることなく安全に使用できたとの報告もある³⁵⁾。

Henmi らの 2024 年の後ろ向き研究では、レンボレキサント、スボレキサント、ラメルテオン、および BZD、Z-drugs を含む多変量解析が行われた結果、レンボレキサントがせん妄発症リスクと最も大きな負の関連を示した¹⁸⁾。ただ、このようなレンボレキサントに関する好意的なデータのほとんどは、単施設での報告や後ろ向き観察研究に依存しており、「せん妄リスクの低い患者にレンボレキサントが選択された」という選択バイアスや、未知の交絡因子の影響を完全に排除することはできず、今後の大規模直接比較 RCT の結果を待つ必要があるだろう。

最後に、上記 3 剤（ラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサント）に関して 2025 年のシステマティックレビューでは、クラス全体としてせん妄リスクを 40～46% 減少させる可能性を示唆しながらも、そのエビデンスの確実性は「低」であると厳しく評価している⁹⁾。このように、新規作用機序睡眠導入剤による薬物療法は、その有用性は期待されるものではあるが、現時点ではせん妄予防のあくまで補助的手段に位置付けるべきである。これらの薬剤に過度な期待を寄せるべきではなく、まずは早期離床や環境調整といった非薬物的介入を優先すべきであろう。

おわりに

本稿では、せん妄が単なる一過性の意識障害ではなく、認知症の進行加速や死亡率の増加を含む、深刻かつ長期的な不利益をもたらす疾患であることを、最新の知見に基づき論じた。本稿が示す最も重要なメッセージは、せん妄対策の主戦場が「治療」から「予防」へとシフトすべきエビデンスが揃いつつあるという点にある。表3にこれまで述べた内容をまとめる。

今後の展望として、せん妄を認知症の修正可能な危険因子として位置づけ、せん妄予防が長期的な認知症発症を抑制しうるか、あるいは認知症の進行を遅らせるかを検証する大規模な介入研究が期待される。また、せん妄のリスクが高い患者を早期に同定するためのバイオマーカーの開発や、遷延するせん妄に対する効果的な治療法の確立も重要な研究課題である。高齢者医療に携わる臨床家にとって、目の前の高齢患者のせん妄を認識し、予防し、そして丁寧に管理することは単なる対症療法ではない。それは患者の認知機能低下のリスクを減少させ、機能的自立を維持し、そして生命予後を改善するための最も重要かつ効果的な介入の1つと言えるだろう。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

本稿の執筆において、文章の推敲および校正を補助する目的で、生成AI (Google Gemini Deep Research) を使用した。

文献

- 1) Aiello, G., Cuocina, M., La Via, L., et al. : Melatonin or ramelteon for delirium prevention in the intensive care unit : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*, 12 (2) ; 435, 2023
- 2) Aoki, S., Takada, K., Sugama, T., et al. : Effect of lemborexant-based sleep medication formulary on benzodiazepine reduction and clinical outcomes : a single-center retrospective study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 45 (3) ; e70054, 2025
- 3) Burry, L., Mehta, S., Perreault, M. M., et al. : Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 6 (6) ; CD005594, 2018
- 4) Burry, L., Shehabi, Y. : When there's smoke, look for the fire : the complex interplay between delirium and dementia. *Am J Respir Crit Care Med*, 211 (7) ; 1128-1129, 2025
- 5) Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., et al. : The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*, 119 (6) ; 737-754, 2010
- 6) Chen, M. K., Mecca, A. P., Naganawa, M., et al. : Assessing synaptic density in Alzheimer disease with synaptic vesicle glycoprotein 2A positron emission tomographic imaging. *JAMA Neurol*, 75 (10) ; 1215-1224, 2018
- 7) Dang, V., Mansukhani, M. P., Wang, Z., et al. : Prophylactic use of ramelteon for delirium in hospitalized patients : a systematic review and meta-analyses. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 64 (1) ; 65-72, 2023
- 8) Davis, D. H. J., Muniz Terrera, G., Keage, H., et al. : Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old : a population-based cohort study. *Brain*, 135 (Pt 9) ; 2809-2816, 2012
- 9) de Oliveira, H. M., Gallo Ruelas, M., Zamora, F. V., et al. : Efficacy of ramelteon, suvorexant, and lemborexant for delirium prevention in hospitalized patients : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 53 (9) ; e1781-e1789, 2025
- 10) Fick, D. M., Agostini, J. V., Inouye, S. K. : Delirium superimposed on dementia : a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 50 (10) ; 1723-1732, 2002
- 11) Fong, T. G., Vasunilashorn, S. M., Gou, Y., et al. : Association of CSF Alzheimer's disease biomarkers with postoperative delirium in older adults. *Alzheimers Dement (NY)*, 7 (1) ; e12125, 2021
- 12) Fong, T. G., Inouye, S. K. : The inter-relationship between delirium and dementia : the importance of delirium prevention. *Nat Rev Neurol*, 18 (10) ; 579-596, 2022
- 13) Goldberg, T. E., Chen, C., Wang, Y., et al. : Association of delirium with long-term cognitive decline : a meta-analysis. *JAMA Neurol*, 77 (11) ; 1373-1381, 2020
- 14) Gross, A. L., Jones, R. N., Habtemariam, D. A., et al. : Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Arch Intern Med*, 172 (17) ; 1324-1331, 2012
- 15) Han, Q. Y. C., Rodrigues, N. G., Klainin-Yobas, P., et al. : Prevalence, risk factors, and impact of delirium on hospitalized older adults with dementia : a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 23 (1) ; 23-32, e27, 2022
- 16) Hatta, K. : Prevention of delirium via melatonin and orexin neurotransmission. *Juntendo Iji Zasshi*, 68 (1) ; 12-16, 2022
- 17) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., et al. : Suvorexant for reduction of delirium in older adults after hospitalization : a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 7 (8) ; e2427691, 2024
- 18) Henmi, R., Nakamura, T., Mashimoto, M., et al. : Preventive effects of ramelteon, suvorexant, and lemborexant on delirium in hospitalized patients with physical disease : a retrospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol*, 44 (4) ; 369-377, 2024
- 19) Hirayama, T., Igarashi, E., Wada, S., et al. : Concomitant use of hydroxyzine and haloperidol did not worsen delirium in patients with cancer : a multicenter, retrospective, observational study. *Palliat Support Care*, 22 (6) ; 1817-1824, 2024
- 20) Hsieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., et al. : Cholinergic deficiency hypothesis in delirium : a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63 (7) ; 764-772, 2008
- 21) Hsieh, T. T., Yue, J., Oh, E., et al. : Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions : a meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 175 (4) ; 512-520, 2015

- 22) Hsieh, T. T., Yang, T., Gartaganis, S. L., et al. : Hospital elder life program : systematic review and meta-analysis of effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry*, 26 (10) ; 1015-1033, 2018
- 23) Jaiswal, S. J., Vyas, A. D., Heisel, A. J., et al. : Ramelteon for prevention of postoperative delirium : a randomized controlled trial in patients undergoing elective pulmonary thromboendarterectomy. *Crit Care Med*, 47 (12) ; 1751-1758, 2019
- 24) Kalish, V. B., Gillham, J. E., Unwin, B. K. : Delirium in older persons : evaluation and management. *Am Fam Physician*, 90 (3) ; 150-158, 2014
- 25) Krzych, Ł. J., Rachfalska, N., Putowski, Z. : Delirium superimposed on dementia in perioperative period and intensive care. *J Clin Med*, 9 (10) ; 3279, 2020
- 26) Kubo, K., Takehara, M., Hirata, M., et al. : Effects of intravenous hydroxyzine versus haloperidol monotherapy for delirium : a retrospective study. *J Clin Psychiatry*, 86 (1) ; 24m15569, 2025
- 27) Llisterri-Sánchez, P., Benlloch, M., Pérez-Ros, P. : The confusion assessment method could be more accurate than the memorial delirium assessment scale for diagnosing delirium in older cancer patients : an exploratory study. *Curr Oncol*, 30 (9) ; 8245-8254, 2023
- 28) Maldonado, J. R. : Delirium pathophysiology : an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33 (11) ; 1428-1457, 2018
- 29) Mayanagi, S., Haneda, R., Inoue, M., et al. : Ramelteon and suvorexant for postoperative delirium in elderly patients with esophageal cancer. *Esophagus*, 20 (4) ; 635-642, 2023
- 30) Maybrier, H. R., Mickle, A. M., Escallier, K. E., et al. : Reliability and accuracy of delirium assessments among investigators at multiple international centres. *BMJ Open*, 8 (11) ; e023137, 2018
- 31) McGrowder, D. A., Miller, F., Vaz, K., et al. : Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease : current evidence and future perspectives. *Brain Sci*, 11 (2) ; 215, 2021
- 32) Minami, H., Toyoda, K., Hata, T., et al. : How much risk does delirium represent for the development of dementia? : Retrospective cohort study from over 260,000 patients record in a solitary institution. *Front Psychiatry*, 15 ; 1387615, 2024
- 33) Nikooie, R., Neufeld, K. J., Oh, E. S., et al. : Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults : a systematic review. *Ann Intern Med*, 171 (7) ; 485-495, 2019
- 34) Nishizawa, Y., Yamanashi, T., Qureshi, S. S., et al. : Genome-wide DNA methylation profiles of long-term cognitive decline after delirium in intensive care unit patients. *Anesth Analg*, 142 (3) ; 570-577, 2026
- 35) Ogura, T., Ueno, S., Okuda, A., et al. : Can lemborexant for insomnia prevent delirium in high-risk patients with pancreatobiliary disease after endoscopic procedures under deep sedation? *J Clin Med*, 12 (1) ; 297, 2022
- 36) Oh, E. S., Needham, D. M., Nikooie, R., et al. : Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults : a systematic review. *Ann Intern Med*, 171 (7) ; 474-484, 2019
- 37) Piel, J. H. A., Bargemann, L., Leypoldt, F., et al. : Serum NFL and tau, but not serum UCHL-1 and GFAP or CSF SNAP-25, NPTX2, or sTREM2, correlate with delirium in a 3-year retrospective analysis. *Front Neurol*, 15 ; 1356575, 2024
- 38) Ribarič, S. : Detecting early cognitive decline in Alzheimer's disease with brain synaptic structural and functional evaluation. *Biomedicines*, 11 (2) ; 355, 2023
- 39) Siddiqi, N., Harrison, J. K., Clegg, A., et al. : Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (3) ; CD005563, 2016
- 40) Simone, M. J., Tan, Z. S. : The role of inflammation in the pathogenesis of delirium and dementia in older adults : a review. *CNS Neurosci Ther*, 17 (5) ; 506-513, 2011
- 41) Tamura, K., Maruyama, T., Sakurai, S. : Preventive effect of suvorexant for postoperative delirium after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 25 (1) ; 26-31, 2019
- 42) Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., et al. : Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease : synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 30 (4) ; 572-580, 1991
- 43) Tesfaye, Y., Davis, C. R., Hull, M. J., et al. : Long-term clinical outcomes of delirium after hospital discharge : a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 54 (7) ; afaf188, 2025
- 44) Trzepacz, P. T. : Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5 (2) ; 132-148, 2000
- 45) Umoh, M. E., Fitzgerald, D., Vasunilashorn, S. M., et al. : The relationship between delirium and dementia. *Semin Neurol*, 44 (6) ; 732-751, 2024
- 46) Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., et al. : The confusion assessment method : a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*, 56 (5) ; 823-830, 2008
- 47) World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992
- 48) Yamaguchi, J., Sadahiro, R., Wada, S., et al. : Potential effectiveness of yokukansan and lemborexant as alternative candidates to benzodiazepines to prevent benzodiazepine withdrawal delirium in the cancer perioperative period : a case report and literature review. *Neuropsychopharmacol Rep*, 45 (4) ; e70062, 2025
- 49) Yu, C. L., Carvalho, A. F., Thompson, T., et al. : Ramelteon for delirium prevention in hospitalized patients : an updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Pineal Res*, 74 (3) ; e12857, 2023
- 50) Żelabowski, K., Petrov, W., Wojtysiak, K., et al. : Targeting the orexin system in the pharmacological management of insomnia and other diseases : suvorexant, lemborexant, daridorexant, and novel experimental agents. *Int J Mol Sci*, 26 (17) ; 8700, 2025

Impact of Delirium on Subsequent Dementia and Other Outcomes :

The Evolution of the Concept of Delirium

Hironari MINAMI, Yoshitaka NISHIZAWA, Keiichiro NISHIDA, Tetsufumi KANAZAWA

Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University

Delirium and dementia are the most frequently encountered psychiatric syndromes in geriatric clinical practice, extending beyond psychiatry to internal medicine and surgical settings. Although delirium has traditionally been viewed as a transient and reversible disturbance of consciousness, recent research has increasingly recognized it as a state of acute brain dysfunction. This neurological injury can have profound and lasting detrimental effects on cognitive function.

Delirium and dementia have a bidirectional relationship, with each increasing the risk of the other. Although dementia remains the strongest predictor of delirium, delirium itself serves as an independent risk factor for the new onset of dementia and has been shown to markedly accelerate existing cognitive decline. This relationship is underpinned by shared pathophysiological mechanisms, including neuroinflammation, neurotransmitter imbalances, and synaptic dysfunction.

This review systematically examines the latest evidence on the complex interplay between delirium and dementia. We quantitatively outline the long-term consequences of delirium, including substantially increased risks of cognitive decline, mortality, and institutionalization, and examine the shared pathways linking the two, alongside evidence-based clinical approaches.

A central clinical implication of this review is that delirium management must shift from a focus on treatment to prevention, as evidence suggests that at least 30–40% of delirium cases are preventable. Multicomponent nonpharmacological interventions, epitomized by the Hospital Elder Life Program (HELP), have been shown to substantially reduce the incidence of delirium. In contrast, pharmacological treatment of established delirium with antipsychotics fails to improve primary clinical outcomes and carries the risk of potential adverse events. Preventing and managing delirium represents one of the most critical opportunities to preserve cognitive function and improve prognosis in elderly patients.

Authors' abstract

Keywords

Delirium, Dementia, Delirium Superimposed on Dementia, Neuroinflammation, Preventive interventions