

せん妄への対策

～薬物療法の観点から～

入院患者の高齢化に伴い、認知症合併患者の増加も相まってせん妄への適切な対応がますます大きな問題となっています。これに対し、今回は①薬剤性せん妄の予防②せん妄リスク患者の不眠への対応③高齢者せん妄の薬物療法についてまとめました(文中、赤字表記は当院採用品)。

せん妄とは

せん妄とは、身体疾患や薬剤、手術などが原因となり、軽度から中等度の意識障害を来した病態。具体的には、目線が泳ぐ、落ち着きがない、話題がコロコロ変わるなどの注意障害、時間や場所が分からなくなる見当識障害、睡眠覚醒のリズム障害、感情の障害など、多彩な症状が短期間のうちに出現し、夕方から夜間にかけて憎悪する。このうち、せん妄を疑う最初の症状は「注意障害」で、また極めて頻度が高い症状が「睡眠覚醒のリズム障害」である。

① 薬剤性せん妄の予防

医療や介護、看護を受ける高齢者で、薬物有害事象として頻度の高い症候の一つに薬剤起因性老年症候群があり、その症状の一つにせん妄がある。薬物有害事象は服用剤数が多ければ発現率が増加する事が知られており、薬剤性せん妄の予防では、服用薬を整理すること、常用薬にせん妄ハイリスク薬があればその減量・中止を検討することが重要と考えられる。代表的なせん妄ハイリスク薬を表1. に示す。

高齢者への適正な薬剤選択については、「高齢者薬物療法ガイドライン」や「高齢者の医薬品適正使用指針（総論編）」を参照ください。

表1. 代表的なせん妄ハイリスク薬

種類		代表的な薬剤
抗コリン作用のある薬剤	抗コリン薬	アトロピン、ブチルスコポラミンなど
	抗ヒスタミン薬 (H2受容体遮断薬を含む)	ジフェンヒダミン、クロルフェニラミン、ファモチジン、ラフチジンなど
	抗うつ薬 (特に三環系抗うつ薬)	アミトリプチン、イミプラミン、パロキセチン、ミルタザピンなど
	抗精神薬 (特にフェノチアジン系)	クロルプロマジン、プロピペリデンなど
	頻尿治療薬	オキシブチン、プロピベリンなど
ベンゾジアゼピン受容体作動薬		トリアゾラム、プロチゾラム、エチゾラム、ゾルピデム、ゾピクロンなど
抗パーキンソン病薬		レボドパ、ドパミンアゴニスト、アマンタジンなど
抗てんかん薬		フェニトン、カルバマゼピン、ゾニサミドバルプロ酸など

種類	代表的な薬剤
循環器系薬（降圧薬、抗不整脈薬など）	ジゴキシン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、プロプラノロールなど
鎮痛薬（麻薬性および非麻薬性）	ナプロキセン、オピオイド（トラマドール、モルヒネ、オキシコドンなど）
副腎皮質ステロイド	プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン
気管支拡張薬	テオフィリン、アミノフィリン
免疫抑制薬	メトトレキサートなど
抗菌薬	セフェピム、メトロニダゾールなど
抗ウィルス薬	アシクロビル、インターフェロン
抗がん薬	フルオロウラシルなど

② せん妄リスク患者の不眠への対応

ベンゾジアゼピン受容体作動薬及び非ベンゾジアゼピン系薬剤はせん妄を惹起する可能性があることから、リスクのある患者に使用することは避ける。睡眠薬では、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン（ロゼレム錠[®]）、オレキシン受容体拮抗薬スボレキサント（ベルソムラ錠[®]）が選択されることが増えている。

ラメルテオンは ICU に入室するような急性疾患の患者や認知症あるいは軽度認知機能障害の患者に対してもせん妄予防効果を示す報告がある。また、ラメルテオン/スボレキサントは、せん妄予防効果を前向きに実臨床で大規模に検証した結果、両剤のいずれかが投与された患者では、投与されなかった患者に比べてせん妄の発現が少なかったと報告されている。これらの結果から、ラメルテオン、スボレキサントはせん妄リスク患者の不眠に対する第一選択薬として望ましいと考えられる。

ラメルテオンは、夜間多く分泌され良眠を促すメラトニンの受容体に作用するため、鈍化した睡眠覚醒サイクルを再構築することが期待される。そのため、服用は定時内服で、前述の大規模の検証では 21 時服用よりも 19 時服用の方がせん妄の出現は少なかったとの報告もあり、夕食後で服用される症例もある。スボレキサントの併用禁忌薬剤には、体内の代謝酵素（CYP3A4）に関与する薬剤が挙げられるが、2020 年 7 月に薬価収載された新しいオレキシン受容体拮抗薬レンボレキサント（デエピコ錠[®]）は、併用薬剤によって用量調節が必要なものの、併用禁忌となる薬剤はない。

その他、せん妄治療にもしばしば用いられてきたトラゾドン（レスリン錠[®]、デジレル錠[®]）、米国で多用されているミルタザピン（リフレックス錠[®]）は、5-HT₃ 受容体拮抗により睡眠を深くすることが期待でき、第二選択の一つになる。

例外として、アルコール離脱の場合で離脱せん妄が出現する可能性が高いと判断された症例では、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用が必須である。ジアゼパム（ジアゼパム錠[®]）15mg/日などを投与し、眠前にも睡眠導入剤を投与する。

③ 高齢者のせん妄に対する薬物治療

<治療の概要>

1) 興奮が目立ち、内服できない場合

① ハロペリドール（セレネース注[®]）の静脈内投与

0.5 管～1 管(2.5mg～5mg)を持続点滴に混ぜるか、生食に希釈して側管から投与。無効の場合はさらに同量の追加投与を繰り返す。心電図のモニター装着が望ましい。

- ② 上記が無効な場合には、フルニトラセパム（サイレース注[®]）あるいはミダゾラム（ドルミカム注[®]）を希釈して点滴投与
呼吸抑制の危険があり、酸素飽和度の観察が望ましい。

2) 内服可能で興奮が目立つ場合

リスペリドン*（リスペリドン OD 錠[®]）；0.25～1mg で開始。

無効の場合には同量程度を繰り返す。夕方以降に内服する。

翌日の投与量は、前日の投与量・効果・副作用を見て決定

ペロスピロン*（ルーラン錠[®]）；2～8mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

クエチアピン*（セロクエル錠[®]）；12.5～50mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

オランザピン（ジプレキサ錠・液・細粒[®]）；1.25～2.5mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

3) 内服可能で興奮が軽度～ほぼない場合

チアプリド（グラマリール錠[®]）；25～50mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

トラゾドン（レスリン錠[®]、デジレル錠[®]）；25～50mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

ミアンセリン（テトラミド錠[®]）；10～20mg で開始（以降はリスペリドンと同様）

*「せん妄」に対し適応外使用が認められている。

厚労省通医（平成 23 年 9 月 28 日保医発 0928 第 1 号）

その他、有望な薬剤として抑肝散（ツムラ抑肝散[®]）を夕食後から寝前に、あるいはラメルテオン 4～8 mg も選択肢となる。両剤とも激しい興奮に対する効果は乏しいとされ、ごく軽い段階での使用が望まれる。せん妄による睡眠覚醒のリズム障害は日中を通して覚醒度の低下がみられるが、抗精神薬の鎮静の副作用の場合はよほどの過鎮静でない限り、午前中のみが生じる特徴的がある。また、使用される抗精神病薬で最も頻度が高い副作用に薬剤性パーキンソニズムがあり、スルピリド（スルピリド錠[®]）、ハロペリドール（セレネース注、錠[®]、液[®]）、クロルプロマジン（ウィンタミン細粒[®]、コントミン筋注・錠[®]）で 20%程度、リスペリドン、オランザピン、クエチアピンで 10%程度出現するとされる。高齢者への投与はなるべく少量から開始し、毎日経過を観察することが重要である。薬剤の基本情報として、クエチアピンは糖尿病患者へは禁忌である。

漫然とした抗精神薬の投与は、薬剤性パーキンソニズム、過鎮静、廃用性の筋力低下、食事量の低下、誤嚥性肺炎の増加、それらの複合的要因によって死亡率の上昇となることがある。そのため、興奮や幻覚妄想などの精神症状が消失し、睡眠覚醒リズムが改善、または患者の認知機能が回復すれば、薬剤の減量・中止を考慮する。減量・中止は抗精神病薬から行うのがよいとされる。

以上、せん妄について薬剤の観点からまとめましたが、薬剤はせん妄誘発の一つの因子に過ぎません。また、せん妄への特効薬は存在せず、せん妄の予防及び治療を目的とした薬剤療法は第一選択として推奨されていません。せん妄は、患者側の素因による準備因子、身体や精神苦痛、環境変化が素因となる促進因子、身体疾患や手術、アルコール、薬剤が素因となる直接因子といった、複数の要因が関わるため、対策には多職種で取り組むことが重要と考えられます。

日々の業務の参考としてください。

参考資料

月刊薬事 2020 年 6 月号

日本老年医学会雑誌 2014；51：428-435