

総合病院におけるせん妄の概要

京都第二赤十字病院 こころの医療科

前林 佳朗

要旨：せん妄は、急性期の治療を行う総合病院において非常に多くみられる精神疾患である。その症状は身体疾患治療の支障となり、医療従事者を疲弊させ、患者自身および患者家族たちに大きな苦痛をもたらす。せん妄の発症には準備因子、誘発因子、直接因子の3つ原因が関与しており、脳においては様々な病態が生じていると考えられる。せん妄は予防が重要である。また類似した症状を呈する精神疾患が複数存在するため、その鑑別を行い適切な治療を行わねばならない。アルコール離脱によるせん妄は振戦せん妄と呼ばれ、総合病院では多くみられ、時に致死的となる重篤な疾患である。通常のせん妄および振戦せん妄について、その病態、病因および鑑別疾患、について解説し、予防と薬物療法、非薬物療法など治療について紹介した。

Key words：せん妄、病態、予防、治療

はじめに

せん妄とは、身体疾患の急性期治療を行う総合病院においては、非常に多くみられる精神疾患である。その病態は軽度の意識障害であり、意識混濁および意識変容に基づいて認知機能障害、睡眠覚醒リズム障害、活動性低下、情動の不安定、精神運動興奮、幻覚妄想など様々な精神症状を呈する。このような精神状態は転倒・骨折のリスクを増大させ、本来の入院目的の身体疾患治療に支障にもなり、入院治療に携わる医療従事者の疲弊の原因となる。また、せん妄を生じた患者自身だけでなくその様子を見守る患者家族にも大きな苦痛をもたらすものである。このため、総合病院においてせん妄の発症の予防や早期発見による介入は重要な課題となっている。

せん妄の病態

せん妄とは、アメリカ精神医学会編の「精神疾患の診断・統計マニュアル第5版」(DSM-5, 2013)の診断基準では、症状として注意の障害、意識の障害、認知機能障害などが短期間で出現し、その症状の強さが1日の経過中で変動し、他の既存の神経認知障害では説明できない精神の障害とされている(表1)。他に、より簡便なスクリーニングとして Confusion Assessment Method (CAM)¹⁾(表2)があり日常の臨床現場で使用しやすいが、感度や特異度が検査者に影響されやすい点が指摘されている。

せん妄は意識障害の一型であるため、その脳波所見では徐波化がみられる。α波の周波数の低下やθ波、δ波の混入などであり、このような所見はせん妄の改善によりみられなくなる。このためせん妄の診断に脳波検査は非常に有用であるが、不穏興奮などの激しい精神症状のため検査の施行自体が困難な場合も多い。同様に脳画像も薬物療法などを受ける前段階での検査は困難なため研究は多くないが、SPECTにおいて前頭葉や頭頂葉の脳血流の低下を指摘するものがある²⁾。

せん妄には過活動型、低活動型、混合型と3つの異なる病状を呈する型があり³⁾、臨床症状もそれぞれで大きく異なっている。過活動型では活動性が増加し、自己の制御を喪失して不穏を呈し、夜間不眠や徘徊を生じる。低活動型では活動量や行動の速度が低下し、会話量が減少し無気力状態となり、覚醒

表 1

A. 注意の障害（すなわち、注意の方向づけ、集中、維持、転換する能力の低下）および意識の障害（環境に対する見当識の低下）
B. その障害は短期間のうちに出現し（通常数時間～数日）、もととなる注意および意識水準からの変化を示し、さらに1日の経過中で重症度が変動する傾向がある。
C. さらに認知の障害を伴う（例：記憶欠損、失見当識、言語、視空間認知、知覚）。
D. 基準 A および C に示す障害は、他の既存の、確定した、または進行中の神経認知障害ではうまく説明されないし、昏睡のような覚醒水準の著しい低下という状況下で起こるものではない。
E. 病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が他の医学的疾患、物質中毒または離脱（すなわち、乱用薬物や医療品によるもの）、または毒物への曝露、または複数の病因による直接的な生理学的結果により引き起こされたという証拠がある。

表 2

<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性の発症と変動性の経過 2. 注意力散漫 3. 支離滅裂な思考 4. 意識レベルの変化 <p>1と2が必須で、3または4があればせん妄と診断</p>

表 3

過活動型 (24時間以内に下記の2項目以上の症状がある)	低活動型 (24時間以内に下記の2項目以上の症状がある)	混合型 (24時間以内に下記の症状がある)
運動、活動の量的な増加 活動の制御喪失 不穏状態 徘徊	活動性の低下 行動速度の低下 状況認識能力の低下 会話量の減少 会話速度の低下 無気力 覚醒の低下 引きこもり	過活動型および低活動型両方の症状

の低下した状態となる。混合型では前2者の症状が1日のうちで混合した状態となる（表3）。このように全く異なる病状を呈することがあるため、せん妄といっても患者各々の異なった症状に応じて様々な病態が生じていることが推測される。意識障害がせん妄に共通する機序であるが、そこに異なる機序が重なることにより個別の病態が生じていると考えられる。せん妄の発症については、Maldonadoの提唱する仮説⁴⁾があり、神経炎症、加齢、酸化ストレス、神経伝達物質、神経内分泌、概日リズム調節障害、神経ネットワーク障害の7つの観点での病態について述べられている。神経炎症仮説とは、感染や手術、外傷などにより炎症反応が起こり、それがせん妄の発症に関連しているというものである。末梢における免疫応答の賦活により末梢性サイトカインが放出され、中枢神経系でもミクログリアの活性化により脳内の炎症性サイトカインの上昇が起こる⁵⁾。それらの結果、神経炎症が海馬や大脳皮質で生じてせん妄が誘発されるというものである。加齢については、年齢を経ることで様々な脳変化が起こるが、それによってせん妄発症のリスクが増大する。加齢により神経細胞の喪失や神経伝達物質の変化が生じ、脳血流や代謝も低下して微小血管の梗塞を生じる。こうした脳実質の変化はせん妄発症の準備因子となる。酸化ストレスは手術による侵襲や外傷などの組織損傷、低酸素血症、感染症などによって生じるが、これが神経機能を可逆的ではあるが障害することでせん妄を誘発する。神経伝達物質仮説は、

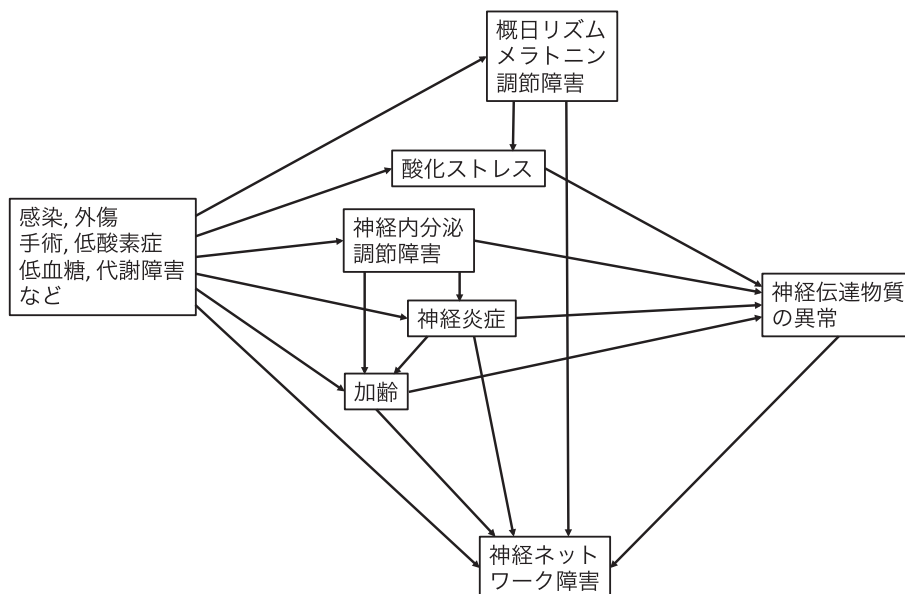


図1 (文献4より改変引用)

抗コリン作用をもつ薬剤がせん妄を誘発すること⁶⁾や、血漿中の抗コリン活性がせん妄患者において優位に高いこと⁷⁾などから、脳内アセチルコリン活性の低下が発症に関連するのではないかというものである。他にもドパミン、ノルアドレナリン、グルタミン酸については機能亢進が、セロトニン、ヒスタミン、 γ アミノ酪酸 (GABA) は状態依存性に機能亢進と低下の両方⁹⁾などが知られており、せん妄発症に関与する可能性がある。神経内分泌仮説は、急性ストレスによって過剰に分泌されたグルココルチコイドが脳内広範囲に有害な影響を及ぼし、脳機能障害を引き起こすというものである⁸⁾。概日リズム障害仮説は、概日周期の障害や睡眠障害がせん妄を誘発するというものである。概日リズムの維持に重要な役割を果たす松果体ホルモンのメラトニンは環境暴露で正常な分泌を維持されている。しかしそれは、ICUなど昼夜の変化のない環境が継続することで異常をきたし、その結果として概日リズム調節障害が引き起こされる。神経ネットワーク障害仮説は、コリン作動性神経やGABA作動性神経など特定の神経系が障害され、それぞれ起因して過活動型や低活動型など様々なせん妄症状を生じるというものである⁹⁾。それぞれの仮説に述べられている因子が互いに関連し影響し合った結果、せん妄が引き起こされることになる (図1)。

せん妄の鑑別疾患

総合病院において、せん妄は非常に多くみられる精神疾患であるが、類似した病状を呈し鑑別を要する疾患もいくつかある。一見して意識障害が疑われ落ち着きない状態を呈するものや、反応が乏しく低活動状態のような症状を示す疾患が該当する。その代表的なものを以下に示す。

非けいれん性てんかん重積状態 (non-convulsive status epilepticus: NCSE) : てんかん発作には、けいれん状態を呈するものとそうでないものがある。このけいれんを伴わない非けいれん性のてんかん発作が持続した場合をNCSEと呼ぶ。てんかんの発症率は小児期と50歳以降の二峰性のピークがあり、てんかんの既往のない高齢者に生じることは珍しくなく、また症状は複雑部分発作が多いという報告がある¹⁰⁾。意識障害と行動の変容を示す状態が続くため、客観的にはせん妄との鑑別は難しい。NCSEに特異的といえる症状がないため、診断的には脳波検査でてんかん性の異常波を確認することが重要となる。脳波の異常は短時間では特定できず持続測定が必要となることが多く、また異常波形のパターンも多岐にわたる。治療は抗てんかん薬の注射あるいは内服投与である。

睡眠時随伴症：せん妄患者は特に夜間に異常行動を呈することが多く、同様に睡眠に入る前、睡眠中、睡眠から覚醒に至る際に異常行動を呈する睡眠時随伴症との鑑別を要する場合がある。睡眠時随伴症は、レム睡眠に関連したものとノンレム睡眠から覚醒に関連したものとに分けられる¹¹⁾。前者はレム睡眠時に寝言や手足の動きを示すもので、時に起き上がって行動するような重症のものまでみられ、診断には「筋緊張の消失を伴わないレム睡眠」の出現をポリソムノグラフィー（PSG）で確認することが必要である。後者は睡眠からの不完全な覚醒に関連したもので、一過性の失見当識や錯乱状態、夢遊行動などがみられ、多くが徐波睡眠時に生じる。どちらも夜間に奇異な言動や体動がみられることから活動性せん妄の発症と間違われる可能性が大きい。せん妄との違いは、睡眠時随伴症は睡眠に関連する症状であり睡眠中に一時的に生じるものであるため、覚醒によって症状が終了することである。せん妄のように、日内変動はあっても意識障害が一日中遷延するようなものではなく、起床時や日中、就寝前には特に異常は認められない。

うつ病性昏迷：昏迷とは刺激や声かけなどへの反応が極端に乏しくなり、自発的な身体的・精神的表出のない状態である。うつ病患者は思考制止や意欲低下などの症状が極端に強まり、結果としてこのような状態を呈することがある。うつ病性昏迷は意識障害は伴っていないとされているため、せん妄との鑑別には脳波検査が有用で、また患者のうつ病のそれまでの病歴や家族歴を確認することも重要である。昏迷状態にはベンゾジアゼピン受容体（以下 BZ）作動薬の経口または非経口投与が有効とされており、昏迷状態を脱した後は抑うつ気分など残存する症状に対する治療を継続する¹²⁾。

解離性障害群：解離性障害とは、正常状態では統合されている心理機能が破綻あるいは不連続となる状態で、しばしば身体的・精神的ストレス因に続いて生じる。たとえば悪性腫瘍など重篤な疾患に罹患することで発症するなど医療現場ではしばしば見受けられる精神症状である。離人感・現実感消失症は知覚が変化し、時間感覚がゆがみ、人や物が非現実のように感じられるといった状態を呈する。解離性健忘では限定された期間や患者自身の生活史など容易に想起できるはずの情報に関する記憶の欠落がみられる。そうした状態が軽度の意識障害と類似しているため、せん妄との鑑別を要する。また解離性同一性障害は2つまたはそれ以上、他とはっきり区別されるパーソナリティ状態によって特徴づけられた同一性の破綻であり、周囲の人からはこれまでの周囲の認識とは異なった「全く別人のような振り舞い」が観察される。この人の変わったような言動のため、せん妄が疑われる場合がある。うつ病性昏迷の場合と同様に、せん妄との鑑別には意識障害の有無が重要なため脳波検査が有用である。虐待の有無などの心的外傷に関連するような生育歴や精神科病歴の有無の聴取も重要であり、治療は精神療法が中心となる。向精神薬による薬物療法が行われることもあるが、あくまで対症療法に留まる。

認知症の随伴症状とせん妄

高齢で認知症の入院患者がせん妄を生じることは多い。認知症は、それ自体の随伴症状として行動異常を呈する可能性があるが、せん妄はそこには含まれず独立した病態として扱われる。例えば、日中にみられる行動異常に対してそれが認知症の随伴症状であれば向精神薬による治療が有効だが、せん妄によるものであれば意識障害を悪化させる恐れがある。このようにそれぞれへの適切な対応が異なる場合があるなど、両者の鑑別は治療選択の上で重要である。しかし、認知症とせん妄それぞれの診断基準に従って鑑別しようとしても判断に迷うことは多い。例えば、せん妄は意識障害があるため行動異常時の記憶が認められないことが多いが認知症はそれ自体に健忘症状があり、患者の訴えが結果的に同じとなるなどである。患者の症状や行動、対人反応などを注意深く観察し、意識障害があるのか、覚醒の度合いが変化しているのかなどを確認する必要がある。せん妄を生じることで認知症の高齢者の精神や身体には大きな負荷がかかるため、認知症、身体疾患どちらもその病状を悪化・進行させる危険性がある。せん妄に早期に対応することは、状態悪化を最小限にとどめるという意味で非常に重要である。

緩和ケアにおけるせん妄

緩和ケアとは、末期のがんをはじめとして生命を脅かす疾患による問題に直面している患者やその家族に対して、その苦痛緩和を行うものである。苦痛には、その疾患自体の症状である痛みや嘔気、倦怠感など様々な身体症状の他に、精神的な症状、心理社会的な問題やスピリチュアルな問題なども含まれる。

せん妄は不安・抑うつと並び、癌の治療経過の中で多くみられる精神症状であり、治療に悪影響を及ぼすことが知られている。せん妄自体が患者自身や家族にとって苦痛であることは言うまでもないが、その他にも転倒や転落、ルート類の自己抜去など事故の原因にもなり得る。また、コミュニケーションが困難となることで患者が疼痛や身体的不快感をうまく伝えられなくなるため主観的な症状評価が障害される上に、治療の意思決定ができなくなる。こうしたことから、患者だけでなく家族や医療スタッフも疲弊することになる。術後や感染症、外傷などの経過中に生じるせん妄は、その原因となる身体的な要因の改善に伴い一過性の状態として改善することが少なくない。しかし緩和医療におけるせん妄はがんの進行に伴う様々な要因によって生じており、それらはしばしば不可逆的なため回復が困難で遷延する場合が多い。

せん妄の予防

せん妄は様々な原因で誘発されるが、一旦発症してしまうとその対応に難渋することが多いため、そもそも発症させないための予防することが重要である。

せん妄発症には、脳の機能低下を起こしやすくする準備因子、直接の原因ではないが発症を誘発し、重篤化や遷延化させるような誘発因子、発症のきっかけとなる直接因子の3つの要因が関与している(図2)(表4)。

準備因子に該当するものは、例えば高齢、認知症などの認知機能障害や脳血管障害、脳腫瘍、アルコール多飲などである。在宅から病院へ入院することや入院中の転室、転ベッドなどの環境変化、ICUなどの昼夜の区別がない状況、疼痛や呼吸苦など身体的な苦痛症状など患者がおかれた状況は誘発因子に該当する。準備因子、環境因子があるところに直接因子が加わることによりせん妄が発症する。直接因子は感染症、術後の炎症、脱水、代謝異常、低酸素状態、薬剤などである。

せん妄の予防としてまず考えられるものは、発症の直接因子となる可能性のある薬剤への対処である。まずリスクの高い薬剤を特定し、その減量や中止を行う。せん妄を誘発する恐れのある代表的な薬剤で頻用されるものでは、抗コリン薬、オピオイド、ステロイド、BZ作動薬など多数の薬剤がある(表5)。とりわけBZ作動薬は諸外国に比較して本邦では数倍の処方量といわれており¹³⁾、常用している高齢者は多い。BZ作動薬はせん妄の原因薬剤として問題視されているだけでなく、服用することで

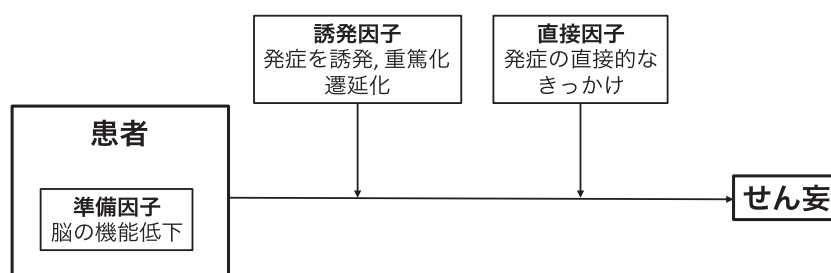


図 2

表 4

準備因子 (せん妄を起こしやすくする因子)	誘発因子 (せん妄の直接の原因にはならないが、誘発、重篤化に関わる因子)	直接因子 (せん妄発症に直接関わる因子)
高齢 認知機能障害 脳梗塞など頭部疾患の既往 せん妄の既往 アルコール多飲 など	環境変化 (入院, 転室, 明るさ, 騒音など) 睡眠障害 (不眠, 睡眠覚醒リズム障害など) 身体的要因 (脱水, 疼痛, ドレーンなどの留置, 身体的拘束など) 精神的要因 (抑うつ, 不安など)	全身性疾患 (感染症, 血糖異常, 電解質異常, 代謝性疾患, 内分泌疾患, 循環器疾患, 呼吸器疾患, 血液疾患, 外傷, 熱傷, 悪性腫瘍など) 中枢神経疾患 (脳血管障害, 頭部外傷, 脳腫瘍など) 薬物摂取 依存性薬物からの離脱

表 5

<ul style="list-style-type: none"> ・抗コリン作用のある薬剤 <ul style="list-style-type: none"> 抗コリン薬 (ビペリデン, アトロピン等) 抗ヒスタミン薬 (抗アレルギー薬, H₂ ブロッカー等) 抗うつ薬 (主に三環系), 抗精神病薬 (主にフェノチアジン系) 頻尿治療薬等 ・ベンゾジアゼピン系受容体作動薬 (トリアゾラム, エチゾラム等) ・気分安定薬 (炭酸リチウム) ・抗てんかん薬 (フェニトイン, カルバマゼピン, バルプロ酸等) ・抗パーキンソン薬 (レボドパ, アマンタジン等) ・鎮痛薬 (非ステロイド性抗炎症薬, 麻薬性鎮痛薬等) ・循環器系治療薬 (降圧薬, 抗不整脈薬等) ・副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン, デキサメタゾン等) ・気管支拡張薬 (テオフィリン, アミノフィリン) ・免疫抑制薬 ・抗菌薬 ・抗ウイルス薬 (アシクロビル, インターフェロン) ・抗がん剤 ・その他

認知機能低下や転倒・骨折のリスクが大きく高まる¹⁴⁾ことから「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の中で高齢者の使用に対して警鐘が鳴らされている。不眠症治療薬として BZ 作動薬を服用している場合、このような発症誘発系から抑制系の薬剤への切り替えがせん妄の予防的対策となる。BZ 作動薬を長期間連用している高齢患者への入院治療の予定があらかじめわかっている場合であれば、外来の段階からラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサントなどの新規睡眠薬や、トラゾドン、ミアンセリンなどの鎮静系抗うつ薬へ置換しておくことが望ましい。ラメルテオン、スボレキサントに関しては、せん妄の予防効果が期待できるという報告がある^{15~17)}。ただし、BZ 作動薬から他剤への移行は慎重に行われねばならない。なぜなら、BZ 作動薬を長期連用していた患者が不用意に断薬すると、急激な離脱のため著しい反跳性の不眠症状を生じてしまうリスクがあるからである。また BZ 作動薬は GABA 受容体にアゴニストとして作用しているが、GABA 神経系は脳内の広い範囲で抑制系の神経伝達機能を有しているため、BZ 作動薬のいきなりの抜薬は GABA 系の急激な機能低下を引き起こし、このために離脱せん妄を生じる可能性がある。また高齢の BZ 作動薬長期連用患者はその効果に満足していることが多いため、外来担当医が BZ 作動薬のデメリットを説明し切り替えを提案しても受け入れられない場合が多い。また新規睡眠薬等を処方しても前薬の方が効いたと不満を示し、結局「以前の薬

に戻したい」と求められる。このような患者の抵抗のため、なかなか思うようには置換が進まないことが多い。薬剤変更によって患者が感じる効果の違いが出来るだけ小さなものになるよう注意しつつ、鎮静系抗うつ薬、新規睡眠薬を導入し、睡眠の状況についての患者が不満の憶えないよう BZ 作動薬の減量には少量ずつ時間をかけて行うなど、患者が脱落しないように努めなければならない。

薬剤調整によるせん妄予防は発症の直接因子への対処であるが、それとは別に可能な範囲での誘発因子への対応も重要である。無機質な入院環境は患者の不安を惹起し、強い心理的負荷を与えてしまう。患者にとって親しみやすい病室を整え、できるだけ日光を取り入れるなど概日リズムが維持できるように努め、家族との面会をサポートすることなどは、せん妄に対する予防になるだけでなく発症後の治療にもつながる働きかけである。

せん妄の治療

患者のせん妄発症に気がついたら、まずはその原因を検索する。前述したが、せん妄の発生要因は準備因子、誘発因子、直接因子の3つに分類でき、それらが同定できれば調整や治療が可能かどうかを検討し対処していく。この発症の原因に対する働きかけがせん妄治療の本質である。ただし、感染症や外傷などが直接因子であると同定できたとして、そもそもそうした身体疾患は入院の主な治療対象であるため、既に最善と考えられる治療が行われているものであり、せん妄治療のため新たに何らかの対応を行うことは難しいことが多い。原因として何らかの薬剤が疑われた場合は、それを中止・変更を検討する。しかし、たとえばがんで強い痛みを訴える患者にオピオイドが使用されていたとして、経過よりせん妄の原因としてその薬剤が疑われても、痛みのコントロールという観点から減量が難しいといったケースも考えられる。このように発症要因が対処可能かどうか、対処するとしても、治療全体のリスクとベネフィットのバランスを考えて総合的に対処内容を考えていくことが要求される。

非薬物療法：環境調整や心理面での支持的な介入はせん妄予防の点で重要であるが、発症後であっても発症要因の軽減や除去をすることは治療となり得る。患者の不安を軽減し、安心できるような環境を提供することや、環境刺激についても昼夜のリズムを掴みやすい状況を整えることで、せん妄の遷延化を防ぎ改善を促進することができる。患者にとって馴染みのない入院環境は孤独や不安感などを増大させてしまうため、可能な限りの家族との面会環境を整え、親しみを伴う会話や外界との関わりを持てるようにする。日中は積極的に太陽光を取り入れて部屋を明るくし、眼鏡や補聴器を使用し感覚遮断を減らし、覚醒した状態を保てるように働きかける。夜間はできるだけ照明を落とし暗くする。見当識を保持・補正ができるように、時計やカレンダーを目につく場所に設置する。患者に話しかける際にも、その会話の中に日付や曜日、時間帯などを盛り込むなどは見当識の保持・補正に有効である。見当識の乱れを指摘されることで患者の自尊心に傷がつき自信を失うことにつながる恐れもあるため、日付など患者に質問する形ではなく「おはようございます。今日は○月○日ですね」など、さりげなくこちらから伝える形にする。また見当識の乱れに気がついた際には「入院していると曜日の感覚がなくなるなど、よくありますよね」など、患者の負担が軽減されるような表現を用いて働きかけると良い。また、患者とコミュニケーションをとる際には表情や口調、声の大きさ等にも注意が必要である。笑顔で、視線の高さを合わせ、圧迫感を与えないように適度な距離をとり、大きすぎない声で話しかける。一度に多くの情報を与えると患者は混乱をきたすため、簡潔に話をするように心がける。患者の負担にならない程度の頻度で、このように適切な形で会話を持ちかけることは、低活動性せん妄の場合など概日リズムを維持するための良い刺激となる。以上のような誘発因子への対策では、せん妄への多因子介入プログラムとして The Hospital Elder Life Program (HELP)¹⁸⁾や NICE のガイドライン¹⁹⁾が知られている。

薬物療法：発症要因への対処がせん妄治療の本質とすれば、それに並行して行われる薬物療法は対症療法的なものという位置づけである。夜間の不眠や不穏興奮、幻覚妄想などを呈し入院治療に支障を生じ

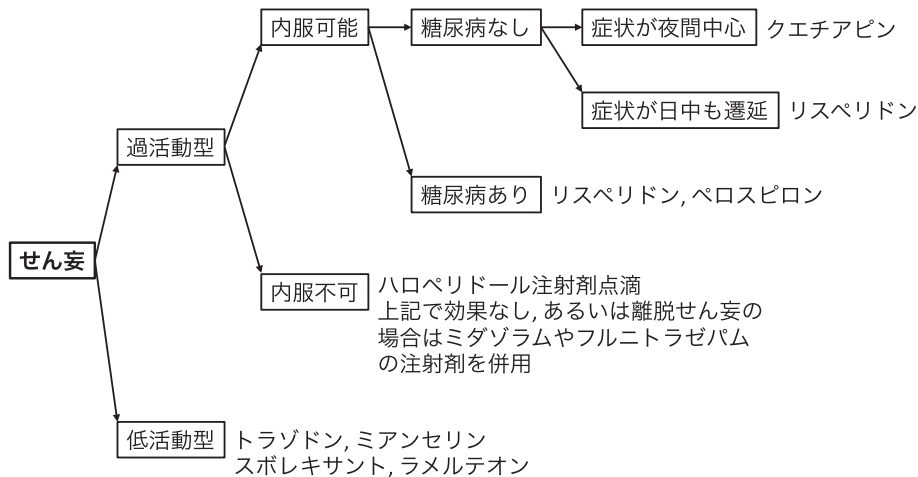


図 3

ている患者に対して向精神薬を中心とした投薬を行うことで症状を鎮静することが薬物療法の主な目的となる。せん妄の薬物療法では抗精神病薬が主に使用される。BZ 作動性の睡眠導入薬や抗不安薬はせん妄の原因となるものであり、かえって症状を悪化させるリスクがあるため、原則として単剤で用いられるべきではない。一方で抗精神病薬は、せん妄の増悪因子となり得る抗コリン作用の少ない薬剤を選択すべきではあるが、その効果が実証されている薬剤である。ただし、現状として抗精神病薬はせん妄治療に広く使用されているが、実際には保険適用がないことに注意が必要である。こうした現状をふまえ、2011年9月に厚生労働省よりハロペリドール、クエチアピン、ペロスピロン、リスペリドンについては「器質疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めるという通知が出されたため、せん妄の保険病名を登録することでこれらの薬剤については使用が可能となっている。薬剤の選択については、活動性か低活動性かなどの病型、重症度、症状が夜間のみか日中もみられるかなど時間帯、糖尿病の有無、経口投与が可能か否かなど、いくつかの要素を検討して行う(図3)。経口内服ができない場合には、現状で選択できる抗精神病薬はハロペリドールの注射剤のみである。主に経静脈ルートによる点滴あるいは筋肉内注射によって投与する。添付文書上に記載がない手段ではあるけれど皮下投与も可能であるため、静脈ルートが確保できなくなった場合でもなんとか投与することは可能である。内服が可能であれば、できるだけ錐体外路症状が少なく、かつ効果が遷延しすぎないという理由からクエチアピンが最も用いられている薬剤である。ただし、著しい高血糖を生じて糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等を生じるリスクがあるため糖尿病を合併する患者では禁忌とされているため、患者の既往歴に糖尿病があるかどうかを投与前にきちんと把握することが必要である。糖尿病がある場合はリスペリドンやペロスピロンを選択することになる。活動型せん妄の症状が日中にも持続する場合は、半減期の長い薬剤を用いることで、夜間だけでなく翌日の昼間の症状への効果が期待できる。このため糖尿病を合併していなくとも、このような場合にはリスペリドンが選択肢となり得る。軽症～中等症までの過活動型せん妄、あるいは低活動型せん妄であれば、トラゾドン²⁰⁾やミアンセリン²¹⁾など鎮静系の抗うつ薬も用いられる。これらは、低用量の抗精神病薬でも過鎮静となる場合や、低活動性せん妄の患者の昼夜リズム確立のための選択肢として有用である。BZ 作動性の睡眠導入薬はせん妄の原因となるリスクがあり、発症後での使用であってもかえって症状を悪化させる危険性があるため使用は避けるべきである。しかし不眠症に対して長期間にわたって慢性的に常用していた患者の場合、急な断薬で離脱症状や反跳性不眠を生じる恐れがあるため注意を要する。ミダゾラムやフルニトラゼパムなどの BZ 作動性の注射薬は、ハロペリドールの点滴で効果が乏しい重症のせん妄や BZ 系睡眠導入薬の離脱せん妄に対して静脈内投与で使用される場合がある。一般的なせん妄に対してはハロペリドールの点滴が有効な場合が多いが、重症例では繰り返し投与しても過活動の症状

が持続することがある。また離脱せん妄にも効果が乏しく、症状のコントロールが困難となり重症化してしまう危険性がある。ハロペリドールの使用後に重ねてフルニトラゼパム点滴静注を使用し、ようやく鎮静が得られるということが実際の臨床場面ではしばしば見られる。しかしこのような使用方法においてフルニトラゼパムの使用量は調整が難しく、容易に過鎮静となり誤嚥性肺炎や呼吸抑制を生じてしまう危険性をはらんでいるため、必要最小限の使用にとどめるべきである。ラメルテオンやスボレキサントなどの新規睡眠薬は、予防的な投与を行うことでせん妄の発症を抑制できるかもしれない。65歳～89歳の高齢者の入院患者を対象とした RCT があり^{15,17)}、ラメルテオン、スボレキサントともにプラセボ投与群と比較してせん妄出現頻度が低かったという結果となっている。新規睡眠薬として新たにレンボレキサントが登場しており、同様の効果が得られることが期待される。

アルコール離脱せん妄

2013年に行われた疫学調査によると、全国には習慣的な大量飲酒を行っておりアルコール依存症が疑われる患者が108万人いると推定されている。大量の飲酒習慣は様々な身体疾患の原因となり、また酩酊による転倒、転落など外傷を生じる場合も多いため、そうした患者が救急入院に至る場合は少なくない。そして患者は急激にアルコール使用を中断されることになり離脱症状を生じる。アルコール離脱によって生じるせん妄は振戦せん妄と呼ばれ、その症状は身体的治療の重大な障害となり、場合によっては致命的な状況となり得るため、その予防や発症後のマネジメントは非常に重要である。習慣的な大量飲酒を行っている者が急激にアルコール使用を中止あるいは減量すると、離脱症状はその2～3日後生じる場合が多い。アルコール離脱では、身体症状としてまず発汗、頻脈、発熱などの自律神経系のもものや振戦を生じ、精神症状としては不安、イライラ、不眠などがみられる。重篤な場合には更に意識障害、幻視、幻聴などを生じて振戦せん妄となり、激しい精神運動興奮を呈する場合もある。離脱せん妄は、その多くが数日で、長くとも1週間程度で消失するが、まれに軽度の意識障害が1ヶ月以上にわたって遷延することもある。振戦せん妄と同様にアルコールに関連して幻覚を生じる病態にアルコール幻覚症があるが、せん妄において認められる意識障害や意識状態の日内変動などがなく意識がはっきりした状態でみられる幻覚症状であることが鑑別のポイントである。

脳内でのアルコール作用部位は GABA 受容体、グルタミン酸 (N-methyl-D-aspartate: NMDA) 受容体、G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel (GIRK チャンネル) などであり、アルコール離脱せん妄の発症にはこれらの神経機能異常が関係していると考えられる。GABA は抑制系の神経伝達物質であるが、長期間アルコールを使用することで GABA_A 受容体がダウンレギュレーションを起こし、受容対数が減少し感受性も低下した状態を生じる。そこに突然のアルコール使用の中止が起こると GABA の神経抑制が弱まり、興奮性神経の活動性が上昇する。また一方で、アルコールは NMDA 受容体への拮抗作用を持つため、長期間の使用でこちらにはアップレギュレーションが起こり、受容体数の増加を生じる。このように、アルコールの急な中止で GABA 神経系とグルタミン酸神経系のバランスが崩れることで神経の過剰興奮が生じ、アルコール離脱せん妄が発症するのではないかと考えられている^{22, 23)}。

どのような患者にアルコール離脱せん妄が起こりやすいかを把握しておくことは、離脱を管理する上で非常に重要である。離脱せん妄や離脱けいれんの既往歴、高齢、身体合併症、飲酒量が多いことなどが、リスクファクターとして挙げられる。Maldonado らによる10問からなるアルコール離脱重症度予測評価スケールがあるが、4点以上でアルコール離脱せん妄重症化などのリスクが高いとされている(表6)²⁴⁾。

アルコール離脱せん妄に対する薬物療法で第一選択は BZ 作動薬である。これは、アルコールと BZ 作動薬の主な作用部位が共に GABA 受容体であるため、交叉耐性により離脱症状の軽減を図ることが

表 6

A パート：前提基準	
1. 最近の 30 日間にどのような量であってもアルコールを摂取したことがあるか？ あるいは入院時の血中アルコール濃度は陽性か。 どちらかの回答が「はい」ならばテストへ進む。	(1 点)
B パート：患者から聞き取り	
2. 今までにアルコール離脱のエピソードを経験したことがあるか。	(各 1 点)
3. 今までにアルコール離脱けいれん発作を経験したことがあるか。	
4. 今までに振戦せん妄を経験したことがあるか。	
5. 今までにアルコールリハビリテーションプログラムを受けたことがあるか。 (例：入院あるいは外来の治療プログラムや AA への参加)	
6. 今までにブラックアウトを経験したことがあるか。	
7. 最近の 90 日間に、アルコールと他の鎮静剤（ベンゾジアゼピンやバルビツレートなど） を併用したことがあるか。	
8. 最近の 90 日間に、アルコールと他の乱用薬物を併用したことがあるか。	
C パート：臨床的な証拠に基づいて	
9. 来院時の血中アルコール濃度が 200 mg/dl 以上。	
10. 自律神経興奮の証拠がある。 (例：脈拍 120/min 以上、振戦、発汗、イライラ、嘔気)	
	総得点
最高得点は 10 点。陽性の項目が多いほどアルコール離脱進展のリスクが大きい。4 点以上で中等度から 重度のアルコール離脱症候群ハイリスク。	

できるからである。BZ 作動薬の中で、どの薬剤が最もアルコール離脱せん妄に有効かということに関して、特定の薬剤の優位性を示すようなエビデンスはない²⁵⁾。ジアゼパムとロラゼパムの比較研究²⁶⁾があるが、ジアゼパムは脂溶性が高く血液脳関門を通過しやすいため最大効果発現までの時間が短いこと、ジアゼパムの半減期が長いいため薬剤の代謝が緩やかであり離脱が容易であること、そしてジアゼパムでけいれん発作が少ない、という結果であった。ジアゼパムは本邦においては注射薬があり、静脈内投与ができるというメリットもある。筋肉内注射は吸収が遅いため推奨されない。一方で、ロラゼパムのような比較的半減期の短い薬剤は過鎮静の問題が比較的起きにくいというメリットがある。またロラゼパムは肝代謝ではないため、肝不全合併例で使用しやすい。抗てんかん薬のアルコール離脱への有効性の報告がある^{23, 27)}。カルバマゼピンやバルプロ酸ナトリウムは、脳内で GABA の放出を増加しグルタミン酸の放出を減少させるという作用を持ち、これが有効性を発揮している可能性がある。他にガバペンチンがアルコール離脱に対して有効という報告がある²⁸⁾。また、トピラマートはアルコール依存の再発に対して有効とされているが、正確な作用機序はわかっていない。抑制系の GABA 神経伝達を増強することで作用を示すのではないかと考えられている。しかし、抗てんかん薬全般としては、アルコール離脱せん妄への効果についての研究はまだほとんどない。抗精神病薬については、アルコール離脱せん妄に対して有効であるというエビデンスに乏しく、単剤での使用は推奨されない。またクロルプロマジンなど低力価の定型抗精神病薬では、けいれん閾値の低下や QT 延長、低血圧などのリスクもあるため使用は避けた方がよい。抗精神病薬は、BZ 作動薬では効果の乏しい興奮などの症状へ追加薬としての使用とすべきである²⁹⁾。バルビツール酸は GABA 受容体に作用するためアルコール離脱に対して有効である。呼吸抑制や過鎮静のリスクが大きい薬剤ではあるが、ICU 等の高度な身体管理のできる環境下では BZ 作動薬のみで効果不十分な重症の離脱症状に対して使用可能と考えられる³⁰⁾。同様にプロポフォールも GABA 受容体の促進作用と NMDA 受容体の阻害作用があるため、離脱症状への治療効果が期待できる³¹⁾。以上のように、アルコール離脱せん妄に有効な薬剤は複数あるが、治療の第一

選択はやはり BZ 作動薬であり，他剤は BZ 作動薬の補完的な役割と考えられている。

お わ り に

本論文では，急性期治療を行う総合病院における，せん妄についての概要を述べた。前述した通り従来より，せん妄は総合病院において日常的に遭遇する精神疾患であるが，2019年に発生した COVID-19 の感染が世界中で拡大して以降，更に増加している可能性がある。実際に，当院においても救急入院患者のせん妄発症率が約 3 倍に増加したというデータがあるが³²⁾，この原因として病院が COVID-19 感染予防のために患者家族等の面会制限を行わざるを得なかったことが大きいと思われる。面会制限によって，入院環境下での患者の精神的な負担が大きく増し，結果としてせん妄発症の大幅な増加に至ったのではないか。このことは患者の入院環境の整備や精神面へのケアがいかに重要であることを示している。COVID-19 の流行が鎮静化したとしても，人口の高齢化は年々進んでおり，同時にせん妄発症のリスクを持った患者も増加していくことは確実である。より適切な予防的介入や治療的アプローチについて考え，取り組んでいくことは，急性期総合病院における重要課題の一つといえる。

本論文に開示すべき利益相反はありません。

引 用 文 献

- 1) Inoue SK, van Dycy CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion : the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990 ; **113** : 941-948.
- 2) Alsup DC, Fearing MA, Johnson K, et al. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 ; **61** : 1287-1293.
- 3) Lipowski ZJ. *Delirium - Acute confusional state*. New York : Oxford University Press. 1990.
- 4) Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium : review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013 ; **21** : 1190-1222.
- 5) 千葉茂. せん妄の神経生理学的側面. *老年精神医学* 1998 ; **9** : 1294-1303.
- 6) Han I, McSkler J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001 ; **161** : 1099-1105.
- 7) Mussi C, Ferrari R, Ascari S, et al. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 ; **12** : 82-86.
- 8) Elie M, Cole MG, Primeau FJ, et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients with delirium. 1998 ; **13** : 204-212.
- 9) Sarter M, Bruno JP. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming : differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience* 2000 ; **95** : 933-952.
- 10) Hauser WA. Seizure disorders : the change with age. *Epilepsia* 1992 ; **33** : S 6-S 14.
- 11) American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition*. Darien : American Academy of Sleep Medicine. 2014.
- 12) Park SC, Lee HY, Sakong JK, et al. Distinctive Clinical Correlates of Psychotic Major Depression : The CRESCEND Study. *Psychiatry Investig* 2014 ; **11** : 281-289.
- 13) International Narcotics Control Board. *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs : Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*. New York : United Nations. 2010.
- 14) 日本老年精神医学会. 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物療法の安全性に関する研究研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会 2015.
- 15) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium : a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014 ; **71** : 397-403.

- 16) Hatta K, Kishi Y, Wada K. Ramelteon for delirium in hospitalized patients. *JAMA* 2015 ; **314** : 1071-1072.
- 17) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive Effects of Suvorexant on Delirium : A Randomized Placebo-controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2017 ; **78** : e 970-e 979.
- 18) Inoue SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 2006 ; **354** : 1157-1165.
- 19) The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2010. Delirium : Diagnosis, prevention and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103> [accessed 2021. 8. 20]
- 20) WADA K, Morita Y, Iwamoto T, et al. First-and Second-line pharmacological treatment for delirium in general hospital setting-Retrospective analysis. *Asian J Psychiatry* 2018 ; **32** : 50-53.
- 21) Uchiyama M, Tanaka K, Isse K, et al. Efficacy of mianserin on symptoms for delirium in aged : an open trial study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996 ; **20** : 651-656.
- 22) Mainerova B, Prasko J, Latalova K, et al. Alcohol withdrawal delirium-diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Crech Repub* 2015 ; **159** : 44-52.
- 23) Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015 ; **75** : 353-365.
- 24) Maldonado JR, Sher Y, Ashouri JF, et al. The "Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale" (PAWSS) : systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* 2014 ; **48** : 375-390.
- 25) Amato L, Minozzi S, Vecchi S, et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; CD005063.
- 26) Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs* 2017 ; **31** : 87-95.
- 27) Barrons R, Rovers N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2010 ; **35** : 153-167.
- 28) Voris J, Smith NL, Rao SM, et al. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abuse* 2003 ; **24** : 129-132.
- 29) Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004 ; **164** : 1405-1412.
- 30) Mo Y, Thomas MC, Karras GE, et al. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome : A systematic review of clinical trials. *J Crit Care* 2016 ; **32** : 101-107.
- 31) McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol : a case series. *Crit Care Med* 2000 ; **28** : 1781-1784.
- 32) Kandori K, Yohei O, Wataru I, et al. Association between visitation restriction during COVID-19 pandemic and delirium incidence among emergency admission patients : a single-center retrospective observational cohort study in Japan. *J Intensive Care* 2020 ; **8** : 90.

An overview of delirium in general hospitals

Department of Psychiatry, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Yoshiro Maebayashi

Abstract

Delirium is a very common psychiatric disorder in general hospitals that treat acute-phase patients. The symptom interferes with the treatment of physical illness, exhausts the medical staff, and causes great distress to the patients themselves and to their families. Three causes, a preparatory factor, an inducing factor, and a direct factor, are involved in the onset of delirium, and it is thought that various pathological conditions occur in the brain. The prevention of delirium is important. In addition, since there are multiple psychiatric disorders with similar symptoms, they must be differentiated and treated appropriately. Delirium due to alcohol withdrawal is called delirium tremens and is a serious illness that is common in general hospitals and which is sometimes fatal. Regarding delirium and delirium tremens, the pathophysiology, pathogenesis, and differential diseases are explained, and prevention and treatments such as drug therapy and non-drug therapy are introduced.

Key words : delirium, pathology, prevention, treatment