

高松赤十字病院認知症ケアチームによる 不眠時指示薬の適正使用推進

高松赤十字病院 薬剤部¹⁾, 看護部²⁾, 脳神経内科³⁾, 精神科⁴⁾

杵保真奈美¹⁾, 石野あさ美¹⁾, 小畑 雅彦¹⁾, 長嶋真祐美²⁾, 大西 力²⁾,
藤田 文恵²⁾, 荒木みどり³⁾, 峯 秀樹³⁾, 井上 幸代⁴⁾, 黒川 幹夫¹⁾

要 旨

認知症患者などのせん妄ハイリスク患者へのベンゾジアゼピン系睡眠薬 (BZD) の投与は、せん妄発症の誘因となり、筋弛緩作用を有するため転倒転落リスクも高まる。当院ではクリニカルパスや入院時セット登録の不眠時指示に BZD が選択されているケースが散見された。認知症ケアチームとして、BZD および非 BZD よりもせん妄や転倒転落を誘発しにくいとされるオレキシン受容体拮抗薬 (ORB) を選択することを推奨し、BZD や非 BZD が含まれるクリニカルパスの見直しや医師および病棟スタッフ向けに説明会を実施した。

クリニカルパスの変更前後で BZD および非 BZD の不眠時指示の割合は 52% から 25% へ減少し、せん妄発症率は有意に低下した。また、睡眠薬別の転倒転落率では BZD および非 BZD 服用群が ORB 服用群と比較して有意に高かった。BZD と非 BZD の使用量削減はせん妄発症および転倒転落の予防に有効である可能性が示唆された。

キーワード

認知症ケアチーム, ベンゾジアゼピン系睡眠薬, クリニカルパス, せん妄, 転倒転落

はじめに

認知症患者はせん妄を発症しやすく、せん妄が中長期的予後を悪化させるという報告は多い¹⁾。せん妄を発症すると患者自身の苦痛のみならず、原疾患の治療の妨げとなり、家族や医療者の精神的疲弊、医療費増大など、さまざまなリスクが発生する。せん妄患者は非せん妄患者に比べて転倒のリスクが7倍と極めて高いことから²⁾、せん妄を未然に防ぐ対策が重要である。

せん妄の危険因子として、ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (以下、BZD) の服用が挙げられており、高齢者においては可能な限り使用を控えることが推奨されている³⁾。また、化学構造式としてベンゾジアゼピン骨格をもたない非 BZD も作用機序は同様であり、可能な限り使用を控えることが望ましい。以前不眠症治療薬は BZD が主流であったが、メラトニン受容体作動薬 (以下、MRA)

やオレキシン受容体拮抗薬 (以下、ORB) の登場により、高齢者に対して安全でせん妄予防に有用な睡眠薬の選択肢が増えた。

高松赤十字病院 (以下、当院) は、認知症ケアチームによる病棟ラウンド、院内デイケアなどに取り組んでいる。2021 年度は薬剤性せん妄対策として次に示す取り組みを実施した。① ORB であるレンボレキサントを院内採用し、不眠時指示薬として使用できるよう指示簿に登録し、各病棟の常置薬に配置した。② ORB の認知度向上のため、精神科医師は医局会で睡眠薬の選択と使用方法について講演し、病棟薬剤師は各病棟の看護師向けに説明会を実施した。③ 一部の診療科を除くクリニカルパスの不眠時指示に登録されている BZD および非 BZD を、レンボレキサントに変更するよう依頼し、2021 年 4 月 23 日に修正された。また、入院時セット登録での不眠時指示簿の見直しについても各診療科に依頼した。

今回、クリニカルパスの不眠時指示に含まれるBZDを変更したことを契機に、入院患者における不眠時指示薬の推移やせん妄発症に及ぼす影響、各種睡眠薬の転倒転落率について調査した。

対象・方法

1. 調査期間と対象患者

調査期間はクリニカルパスの変更前（2020年11月～2021年4月）と変更後（2021年5月～10月）の1年間とし、対象期間に入院した15歳以上の患者のうち、入院中に不眠時指示や睡眠薬の処方が入力されていた患者を対象とした。持参薬処方では正確な使用状況が把握できないため除外した。

2. 調査項目

調査期間中に入院した患者の不眠時指示薬および入院定期処方・退院時処方で使用された不眠症治療薬は、BZD（プロチゾラム、リルマザホン、フルニトラゼパム、ニトラゼパム）、非BZD（ゾルピデム、エスゾピクロン）、ORB（スポレキサント、レンボレキサント）、MRA（ラメルテオン）であった。せん妄の評価指標にはIntensive Care Delirium Screening Checklist（以下、ICDSC）を用い、4点以上の場合をせん妄発症の可能性ありとした。せん妄発症率（%）は、 $(\text{ICDSC 4点以上となった患者数}) / (\text{ICDSC テンプレート入力患者数}) \times 100$ で算出した。医療安全部門で集計された転倒転落患者について、転倒転落する直前または前夜に服用した睡眠薬の有無を電子カルテより後方視的に調査した。複数の睡眠薬を服用していた場合はそれぞれカウントした。転倒転落率（%）は、 $(\text{転倒転落人数}) / (\text{各睡眠薬処方人数}) \times 100$ で算出した。なお、対象期間内に同一患者で複数回調査項目に該当（ICDSC 4点以上または転倒転落）した場合は、重複を避けてカウントした。

3. 統計解析

統計学的解析は、Stat View 5.0 を用いて Student's t-test, Fisher's exact-test, χ^2 -test を行い、有意水準は危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

調査対象の患者背景を表1に示す。不眠時指

示が入っていた患者は、クリニカルパス変更前が3622名、変更後が3863名であった。当院では、入院時にせん妄スクリーニングを実施してせん妄ハイリスク患者であるか判定し、せん妄発症の評価にはICDSCテンプレートを用いている。ICDSCテンプレートを入力された患者は、変更前が3456名、変更後が3622名であり、年齢に有意差はなかった。また、転倒転落患者は変更前が200名、変更後が203名であり、年齢、性別、夜間（消灯後から起床時まで：21時～7時）の転倒転落人数、複数回転倒転落した人数、転倒転落した時点でICDSC4点以上の人数、認知症ケア対象人数いずれにおいても有意な差はなかった。転倒転落患者の年齢中央値は変更前80歳、変更後79歳と高齢者に多い傾向であった。転倒転落前に睡眠薬を服用した人数には有意差がなく、ORBは変更後に有意に増加し、MRAは有意に減少した。

2. クリニカルパス変更前後における不眠時指示薬の変動

対象期間の入院患者における不眠時指示薬の割合を図1に示す。クリニカルパス変更前のBZDおよび非BZDは51.7%、ORBは48.3%であったのに対し、変更後はBZDおよび非BZDは25.4%に減少し、ORBは74.6%に増加しており、有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

3. せん妄発症率

クリニカルパス変更前後のせん妄発症率を図2に示す。対象期間中に1回以上ICDSC 4点以上となりせん妄を発症した可能性がある患者数を比較したところ、変更前は262人でせん妄発症率は7.6%、変更後は222人でせん妄発症率は6.1%と有意に低下した（ $p = 0.0156$ ）。

4. 各種睡眠薬の転倒転落率

2020年11月から2021年10月（クリニカルパス変更前後1年間）における各種睡眠薬別の転倒転落率を表2に示す。BZDおよび非BZDは8.1%であったのに対し、ORBは5.3%と有意に低く（ $p = 0.0381$, vs BZDおよび非BZD）、MRAは12.0%と有意に高かった（ $p = 0.0339$, vs BZDおよび非BZD）。

表1 患者背景

	変更前	変更後	p 値
不眠時指示入力患者	3622	3863	—
ICDSC テンプレート入力患者	3456	3622	—
年齢 ^{a)}	73 (15-104)	73 (15-103)	0.5642 ^{b)}
転倒転落患者	200	203	—
年齢 ^{a)}	80 (27-102)	79 (28-101)	0.4521 ^{b)}
性別 (男/女)	114/79	112/82	0.8368 ^{c)}
夜間の転倒転落	89	101	0.3187 ^{c)}
同一患者の転倒転落回数			
1 回	179	182	1 ^{c)}
2 回以上	21	21	
ICDSC4 点以上	22	21	0.8728 ^{c)}
認知症ケア対象患者 ^{d)}	38	27	0.1368 ^{c)}
睡眠薬服用患者	70	75	0.7556 ^{c)}
BZD	6	14	0.0944 ^{c)}
非 BZD	8	12	0.4769 ^{c)}
ORB	18	32	0.0369 ^{c)}
MRA	42	29	0.0128 ^{c)}

a) 年齢中央値 (最小値 - 最大値)

b) Student's t-test

c) Fisher's exact-test

d) 認知症ケア対象患者は、65 歳以上の高齢患者のうち、次のいずれかに該当する者を対象とする。(1) 医師により認知症と診断された者、(2) 抗認知症薬を処方されている者、(3) 認知症症状を有する者、(4) JCS 0~20

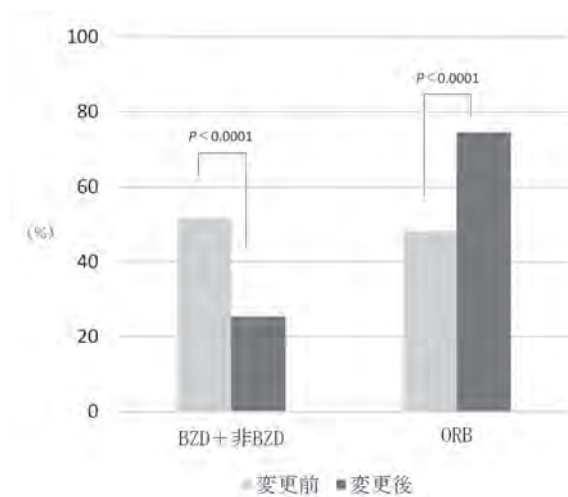


図1 クリニカルパス変更前後における不眠時指示薬の変動

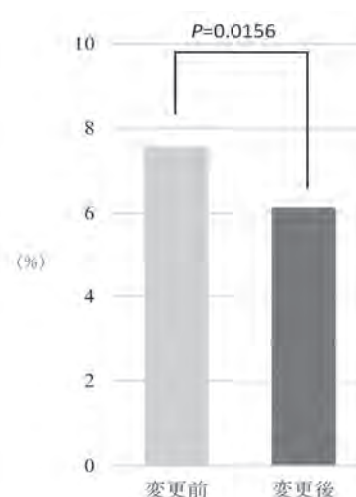


図2 せん妄発症率

考 察

BZD はせん妄ハイリスク患者への投与によりせん妄を惹起する可能性が高く、入院後の不眠時指示は BZD 以外の睡眠薬を選択することが望ましい⁴⁾。不眠時指示薬として BZD および非 BZD が選択されているクリニカルパスの見直し

を行った結果、対象期間に入院した患者に対する BZD および非 BZD の不眠時指示が有意に減少した (図1)。BZD の代替薬として、認知機能低下のリスクが少なく、入眠作用が早く頓用で使用できること、併用禁忌薬がないこと、錠剤粉砕・簡易懸濁が可能という理由からレンボレキサントを推奨したことにより、ORB の指示が有意に増加

表2 各種睡眠薬の転倒転落率

	BZD + 非 BZD	ORB	p 値 (BZD + 非 BZD vs ORB)	MRA	p 値 (BZD + 非 BZD vs MRA)
処方人数	495	952	—	592	—
転倒転落率 ^{a)}	8.1	5.3	0.0381 ^{b)}	12.0	0.0339 ^{b)}

a) %で表記, b) χ^2 -test

した。入院時に適切な睡眠薬を選択することにより、入院中のせん妄発症予防につながったかを評価するため、クリニカルパス変更前後のせん妄発症率を調査した。その結果、変更前と比較して変更後のせん妄発症率は有意に低下した。ORBおよびMRAはせん妄を誘発しにくいといわれている薬剤であり^{5), 6)}、既存の報告と同様にせん妄発症予防に有効である可能性が示された。

「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、BZDは認知機能低下、転倒・骨折、日中の倦怠感のリスクがあるため可能な限り使用は控え、特に長時間作用型は使用するべきではないと記載されている³⁾。また、非BZDも転倒・骨折のリスクになるため漫然と長期投与せず、慎重に使用することとなっている。一方で不眠症そのものが転倒のリスク因子となることが報告されており⁷⁾、不眠時にORBやMRAを推奨したクリニカルパス導入により転倒転落発生頻度が減少した報告もあることから⁸⁾、適切な睡眠薬選択が転倒転落予防につながると考えられる。各種睡眠薬別の転倒転落率の結果(表2)より、BZDおよび非BZD服用による転倒転落率は、ORB服用による転倒転落率と比較して有意に高かった。この結果からも、転倒転落リスクの高い高齢者や認知症患者、せん妄ハイリスク患者へのBZDおよび非BZD投与は控えることが望ましいと考える。一方で、クリニカルパス変更前後で転倒転落患者数は減っておらず、不眠時指示薬の変更による影響は認めなかった。転倒転落予防には薬剤だけでなく環境整備も重要であり、引き続き非薬物療法的介入についても認知症ケアチームで取り組んでいく必要がある。

MRAの転倒転落率が12.0%とBZDおよび非BZDを上回る高値であった。今回の結果では示していないが、MRA服用患者のうち53.2%は不眠時指示薬を2剤以上併用しており、併用薬の内訳はBZD併用群が7%、ORB併用群が21%、トラゾドン・リスペリドン・クエチアピン併用

群が71%であった。抗うつ薬であるトラゾドン、抗精神病薬のリスペリドンやクエチアピンは鎮静作用を有することから、実際の臨床ではせん妄による不眠時や不穏時に用いられる場合が少なくない。今回は併用薬の影響を調査項目に含んでいないため、どの程度影響を及ぼすのか検討することも今後必要と考えられる。

おわりに

当院認知症ケアチームによる不眠時指示薬の適正使用推進により、BZDおよび非BZDの不眠時指示が減少し、せん妄発症率が有意に低下していたことから、せん妄発症予防として一定の効果があつたと推察した。また、BZDおよび非BZD服用患者の転倒転落率はORBと比較して高いことがわかり、今後も睡眠薬の適正使用を呼びかけていくことが重要である。

●参考文献

- 1) 和田健：せん妄の予防法—この10年の進歩—。精神科治療学, 36:1373-1379, 2021.
- 2) 井上真一郎, 井上尚子, 江角悟, 他：せん妄がもたらすリスクを知る。薬局, Vol.73(2), 23-29, 2022.
- 3) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療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. 44-46, メジカルビュー社, 2015.
- 4) 村川公央：病棟でせん妄を疑ったときの対応は？。薬局, Vol.73(2), 61-66, 2022.
- 5) Shu Xu, Yuanyuan Cui, Jinhua Shen, et al: Suvorexant for the prevention of delirium: A meta-analysis. Medicine, 99: e21043, 2020.
- 6) Kay Khaing, Balakrishnan R Nair: Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res, 133: 181-190, 2021.
- 7) Alon Y Avidan, Brant E Fries, Mary L James,

et al: Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. J Am Geriatr Soc. 53 : 955-962, 2005.

- 8) 一瀬竜也：[薬剤師が取り組む転倒対策] 病院における取り組み－多職種連携とその効果. 薬事, Vol.63 (2), 79-82, 2021.