



第14回 がん薬物療法勉強会

自治医科大学附属さいたま医療センター主催

ココがポイント！

せん妄の対策と具体的な注意事項

自治医科大学附属さいたま医療センター薬剤部

齋藤 大輔



論文未発表のデータおよび学会発表データが一部含まれています。また、国内未承認・適応外の情報を含みますが、適応外使用を推奨するものではありません。
各薬剤の「効能・効果」、「用法・用量」につきましては、最新の添付文書をご確認ください。

COI 開示

発表者名： 齋藤 大輔

**演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある
企業などはありません。**

論文未発表のデータおよび学会発表データが一部含まれています。
また、国内未承認・適応外の情報を含みますが、適応外使用を推奨するものではありません。
各薬剤の「効能・効果」、「用法・用量」につきましては、最新の添付文書をご確認ください。

せん妄の対策と具体的な注意事項

自治医科大学附属さいたま医療センター
薬剤部 齋藤大輔

せん妄とは

身体的異常や薬物の使用などを原因として急性に発症する意識障害（意識変容）を本態とし、失見当識などの認知機能障害や幻覚妄想、気分変動などのさまざまな精神症状を呈する病態。



こんなことがあったらせん妄かも...？

- 注意障害**・・・服装がだらしなくなった、ぼんやり、声をかけてもすぐに返事をしない など
- 不眠、昼夜逆転
- 見当識障害・・・日にちや時間、場所の感覚が分かりにくくなる
- 幻視
- 興奮・易怒性
- 急性発症・日内変動(夕方から夜にかけて悪化する)

せん妄の症状の出現頻度

せん妄の症状	割合(%)	せん妄の症状	割合(%)
注意障害	97	多動	62
睡眠覚醒リズム障害	97	幻覚	50
記憶障害	89	妄想	31
見当識障害	76		

MEAGHER DJ ET AL : PHENOMENOLOGY OF DELIRIUM. ASSESSMENT OF 100 ADULT CASES USING STANDARDISED MEASURES. BR J PSYCHIATRY, 190 : 135-141, 2007

見当識の確認はしやすいが、意外にも見当識障害の出現頻度は約76%とこれだけでは確認が不十分な場合がある。

せん妄と認知症の鑑別

	せん妄	認知症
発症	急性	緩やか*1
病態	意識の障害	記憶の障害
経過	症状・重症度は変動性	ゆっくり進行*2
可逆性	可逆性*3	不可逆性

*1→プリオン病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症では急性の発症あり

*2→アルツハイマー型認知症にみられる日没症候群、レビー小体型認知症では症状の変動がみられる

*3→せん妄で持続した認知機能障害はまれではない。せん妄から認知症への移行はまれではない。

せん妄のサブタイプ

過活動型せん妄	24 時間以内に以下のうち 2 項目以上の症状（せん妄発症前より認める症状ではない）が認められた場合 ・運動活動性の量的増加 ・活動性の制御喪失 ・不穏 ・徘徊
低活動型せん妄	24 時間以内に以下のうち 2 項目以上の症状（せん妄発症前より認める症状ではない）が認められた場合（活動量の低下または行動速度の低下は必須） ・活動量の低下 ・行動速度の低下 ・状況認識の低下 ・会話量の低下 ・会話速度の低下 ・無気力 ・覚醒の低下/引きこもり
混合型	24 時間以内に、過活動型ならびに低活動型両方の症状が認められた場合

せん妄の要因

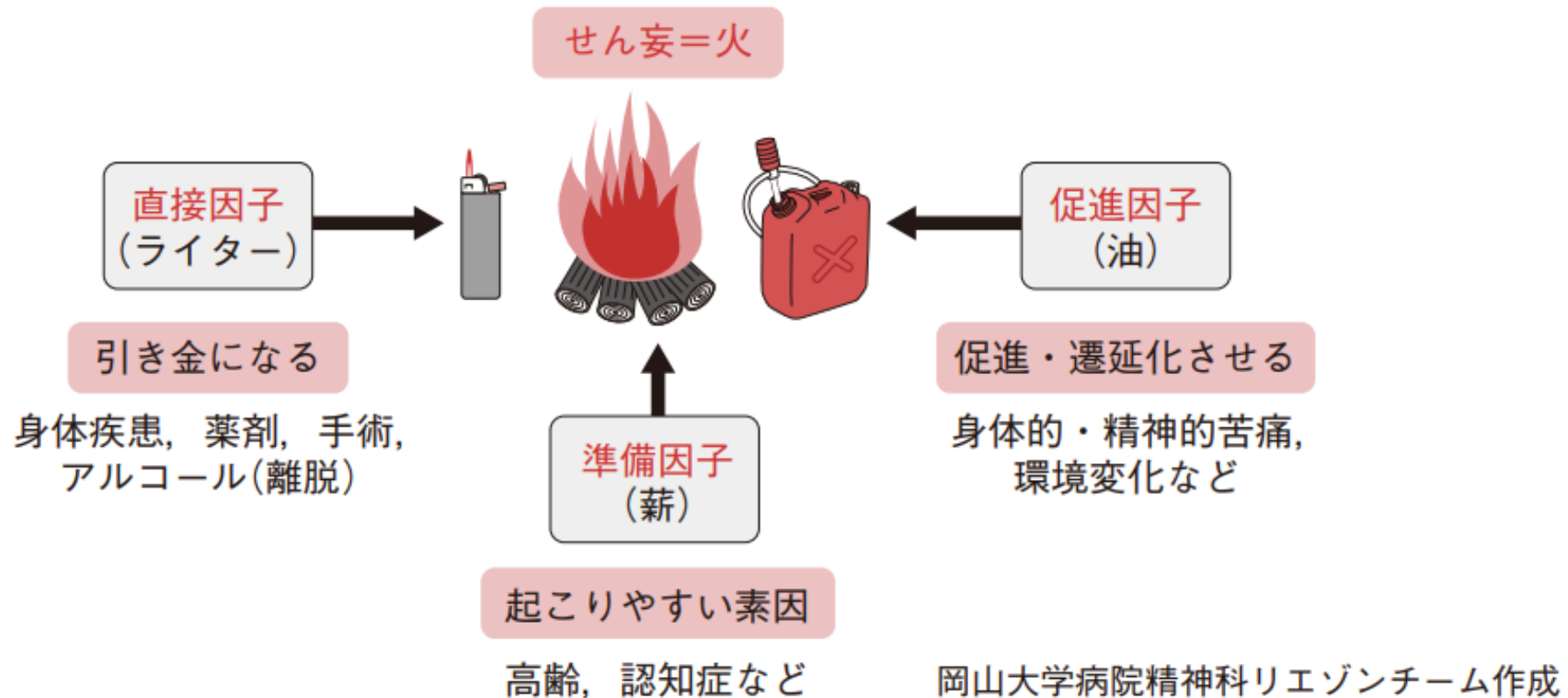


図1 たき火とせん妄の3因子

せん妄の病態生理

色々な原因（低酸素、代謝異常、薬剤による影響など）が絡み合って
神経伝達物質の異常を起こし、行動・認知機能障害が起こるとされているが、
未だ不明である。

- ・アセチルコリンの欠乏
- ・ドーパミン・グルタミン酸・ノルアドレナリンの過剰

せん妄を起こすリスクのある主な薬剤

分類	例
オピオイド	
H1ブロッカー	プロメタジン、ジフェンヒドラミン
H2ブロッカー	シメチジン、ラニチジン
頻尿/過活動膀胱治療薬	オキシブチニン
三環系抗うつ薬	特に第 I 世代
パーキンソン病治療薬	トリヘキシフェニジル、ビペリデン
GABA _A 受容体作動薬	ベンゾジアゼピン系 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

せん妄の予防・治療について

予防や治療を目的として、

第一選択として薬剤を使用することは推奨されていない

（第一選択は非薬物療法．．．）

高齢者に対してはなるべく少量から開始する

せん妄の薬物療法による予防

せん妄の発症予防としての薬物療法

→「不眠」に対するアプローチが主体

せん妄の予防に有効とされている薬剤

ラメルテオン¹⁾

スボレキサント²⁾

レンボレキサント

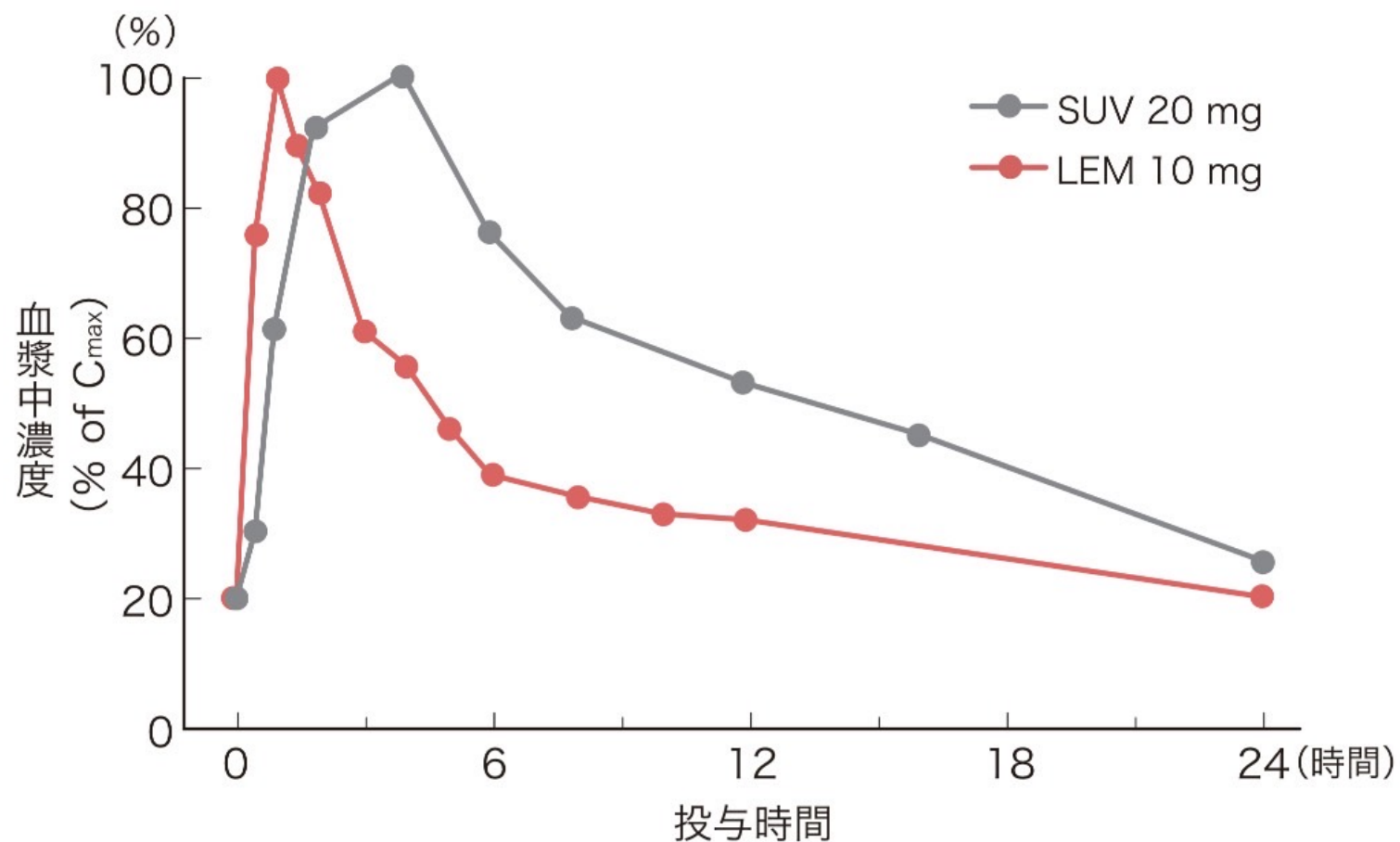
ダリドレキサント？

1) Hatta K, et al : Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry, 71 : 397-403, 2014

2) Hatta K, et al : Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. J Clin Psychiatry, 78 : e970-e979, 2017

	開始用量	最大用量	特徴
トラゾドン	25～50mg	150mg	□抗うつ作用は弱く、適度な鎮静作用。 □用量幅が広く、調整しやすい。 □半減期短く(6-7h)、持ち越しが少ない。 □筋弛緩作用弱く、転倒が少ない。
ミアンセリン	10～20mg	60mg	□ 抗うつ作用は弱く、適度な鎮静作用。 □ 用量幅が広く、調整しやすい。 □ トラゾドンより半減期が長い(18h)。

	開始用量	最大用量	特徴
エスゾピクロン	1～2mg	3mg (高齢者、高度肝・腎機能障害者は2mg)	□ せん妄リスクは比較的少ない。 □ 用量幅は狭い。 □ 抗不安作用あり。 □ 起床時に苦みが出ることもあり。
スボレキサント	10～20mg (原則15mg)	20mg (高齢者は15mg)	□ RCTでせん妄予防効果を認める。 □ 用量幅は狭い。 □ 併用禁忌に注意(CYP3A) □ 一部のCYP3A阻害薬併用時は10mgへ □ 簡易懸濁・粉砕は不可 □ 一包化不可
レンボレキサント	2.5～5mg (原則5mg)	10mg	□ 効果発現が早く、頓服でも使用可。 □ 用量幅は広い。 □ 一部のCYP3A阻害薬併用時は2.5mgへ □ 簡易懸濁・粉砕はOK □ 一包化OK □ 重度肝障害に禁忌



C_{max} : 最高血漿中濃度, SUV : スボレキサント, LEM : レンボレキサント
(SUV は 003 試験, LEM は 003 試験の結果を重ねて作図)

スボレキサントとレンボレキサントの血中濃度の推移

せん妄に使用可能な薬剤

チアプリド

- 日本で唯一、せん妄の保険適応がある薬剤
- 「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」
- 腎排泄型のため、腎機能に注意



せん妄に使用可能な薬剤

保険適応はないが、社会保険診療報酬支払基金が公表している審査情報提供事例において、せん妄に対する処方が認められている薬剤

抗精神病薬
ハロペリドール リスペリドン
クエチアピン ペロスピロン

『原則として、「フマル酸クエチアピン【内服薬】」を「器質的疾患に伴うせん妄・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。』

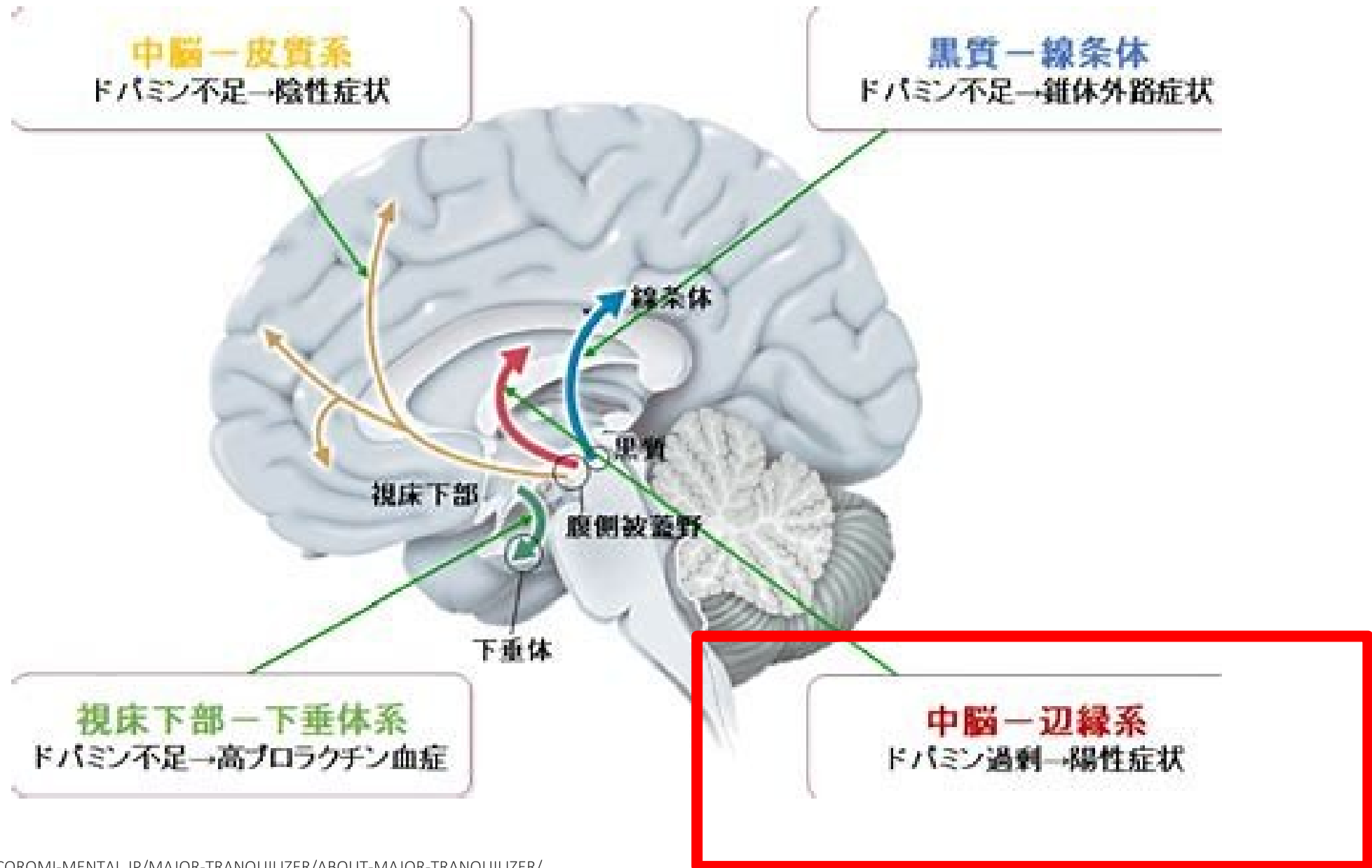
注意を要する患者

- パーキンソン病、レビー小体型認知症
- 糖尿病
- 腎機能障害

パーキンソン病・レビー小体型認知症患者のせん妄

錐体外路性副作用の少ない**クエチアピン**が選択肢

ハロペリドール、リスペリドンなど抗精神病薬のほとんどは
抗ドパミン作用によりパーキンソン症状を悪化させるリスクがある



アカシジアに注意

向精神薬や制吐剤投与による錐体外路症状の一つ。中高年に多い。

座ったままでじっとしていられず、イライラし、そわそわと動き回るという特徴がある。

→せん妄との区別が困難な場合がある。



アカシジア患者の意識は清明であり、認知機能は保たれている。

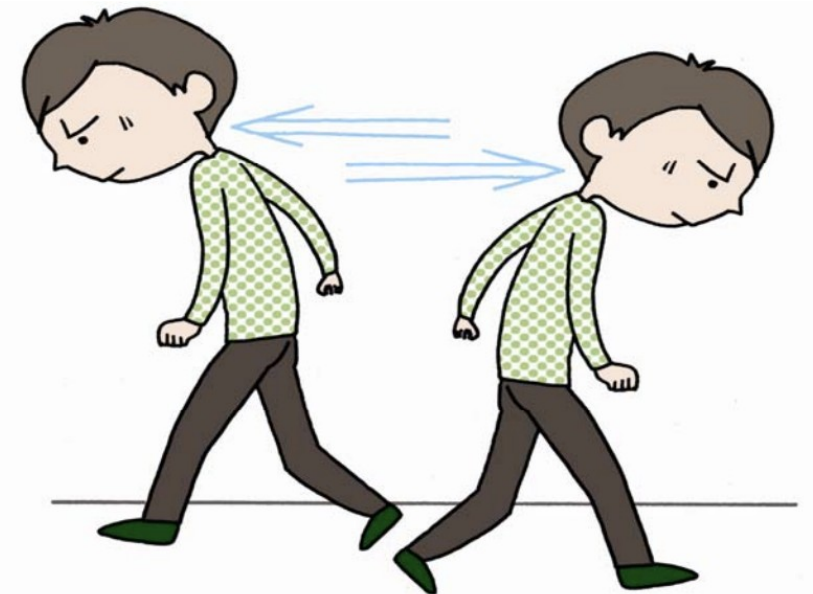


表 28 アカシジアの原因になりうる薬剤²⁰⁾

種類	代表的な薬剤と商品名
抗精神病薬	・ハロペリドール（セレネース） ・プロクロルペラジン（ノバミン） ・クロルプロマジン（コントミン／ウインタミン） ・レボメプロマジン（ヒルナミン） ・リスペリドン（リスパダール） ・アリピプラゾール（エビリファイ） ・ペロスピロン（ルーラン） ・オランザピン（ジプレキサ） ・クエチアピン（セロクエル） ・スルピリド（ドグマチール） ・チアプリド（グラマリール） など
抗うつ薬	・アミトリプチリン（トリプタノール） ・アモキサピン（アモキサン） ・イミプラミン（トフラニール） ・クロミプラミン（アナフラニール） ・マプロチリン（ルジオミール） ・ミアンセリン（テトラミド） ・スルピリド（ドグマチール） ・トラゾドン（レスリン／デジレル） ・ミルタザピン（リフレックス／レメロン） ・フルボキサミン（ルボックス／デプロメール） ・パロキセチン（パキシル） ・セルトラリン（ジェイゾロフト） ・エスシタロプラム（レクサプロ） ・ミルナシبران（トレドミン） など

井上真一郎,せん妄診療実践マニュアル 改訂新版,羊土社,2019

抗てんかん薬 ・気分安定薬	・バルプロ酸（デパケン） など
抗不安薬	・タンドスピロン（セディール）
抗認知症薬	・ドネペジル（アリセプト） など
消化性潰瘍 治療薬	・ラニチジン（ザンタック） ・ファモチジン（ガスター） ・スルピリド（ドグマチール）
消化器用薬	・メトクロプラミド（プリンペラン） ・ドンペリドン（ナウゼリン） ・イトブリド（ガナトン） ・オンダンセトロン（オンダンセトロン） ・モサプリド（ガスモチン）
抗アレルギー薬	・オキサトミド（オキサトミド）
降圧薬	・マニジピン（カルスロット） ・ジルチアゼム（ヘルベッサー） ・レセルピン（アポブロン） ・メチルドパ（アルドメット）
抗がん剤	・イホスファミド（イホマイド） ・カペシタビン（ゼローダ） ・テガフル（フトラフル） ・フルオロウラシル（5-FU）
その他	・フェンタニル（デュロテップMT パッチ, フェントステー ブ, ワンデュロパッチ, アブストラル, フェンタニル） ・インターフェロン など

糖尿病患者のせん妄

クエチアピンは糖尿病患者に禁忌。

統合失調症の患者に使用した際には、糖尿病がない患者での血糖上昇も報告されているため血糖のモニタリングが求められている

No. 02-05

緊急安全性情報

抗精神病剤
セロクエル25mg錠、同100mg錠（フマル酸クエチアピン）投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について

2001年2月の発売以降、これまでに本剤との関連性が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が13例（うち死亡例1例）報告されております（推定使用患者数：約13万人（2002年9月現在））。

高血糖については本年7月に「使用上の注意」に記載し注意を喚起しておりますが、その後重篤例が報告されたため、このたび「禁忌」、「使用上の注意」を改訂するとともに「警告」を追加することといたしました。

本剤の投与にあたっては下記の点に十分にご注意下さいますようお願い申し上げます。

これらの副作用が認められた場合には、販売元である藤沢薬品工業株式会社の医薬情報担当者にご連絡下さい。

製造元：アストラゼネカ株式会社、販売元：藤沢薬品工業株式会社

1.糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと。

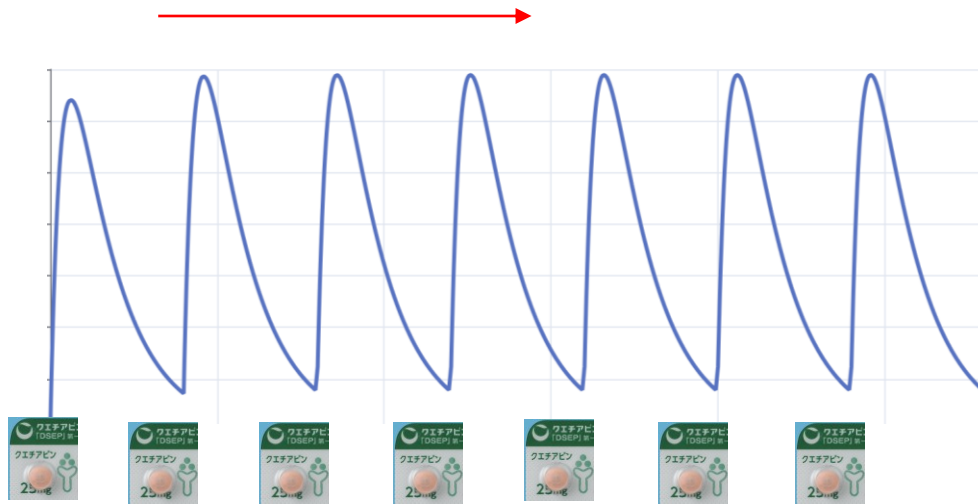
糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがありますので、これらの患者には本剤を投与しないでください。

2.本剤投与中は血糖値の測定等の観察を十分に行う

腎機能障害患者のせん妄

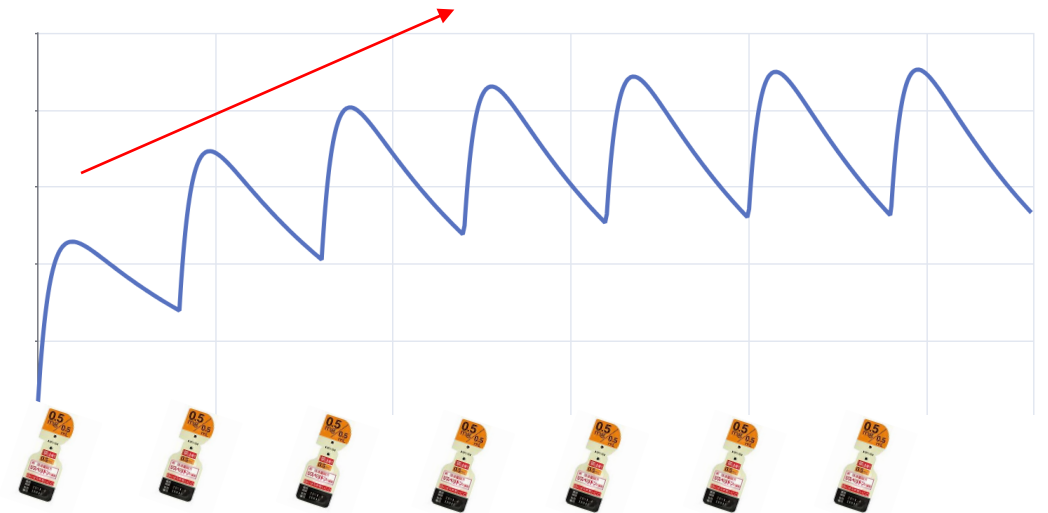
リスペリドン は 連日投与すると薬が体に蓄積していく

クエチアピン 毎日投与すると



濃度はほとんど**変わらない**

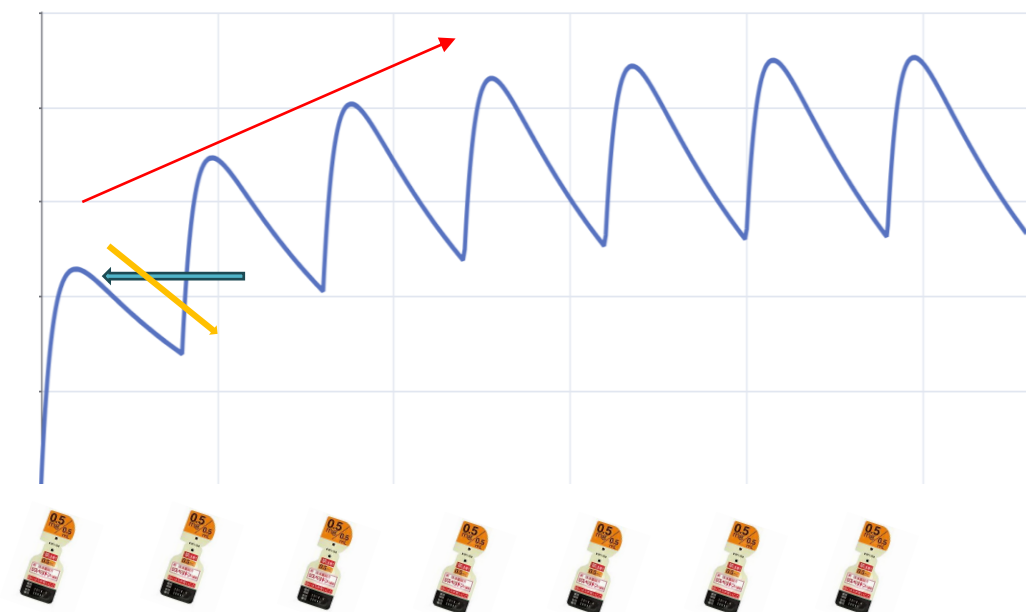
リスペリドン 毎日投与すると



濃度は4日間で**2倍**程度に

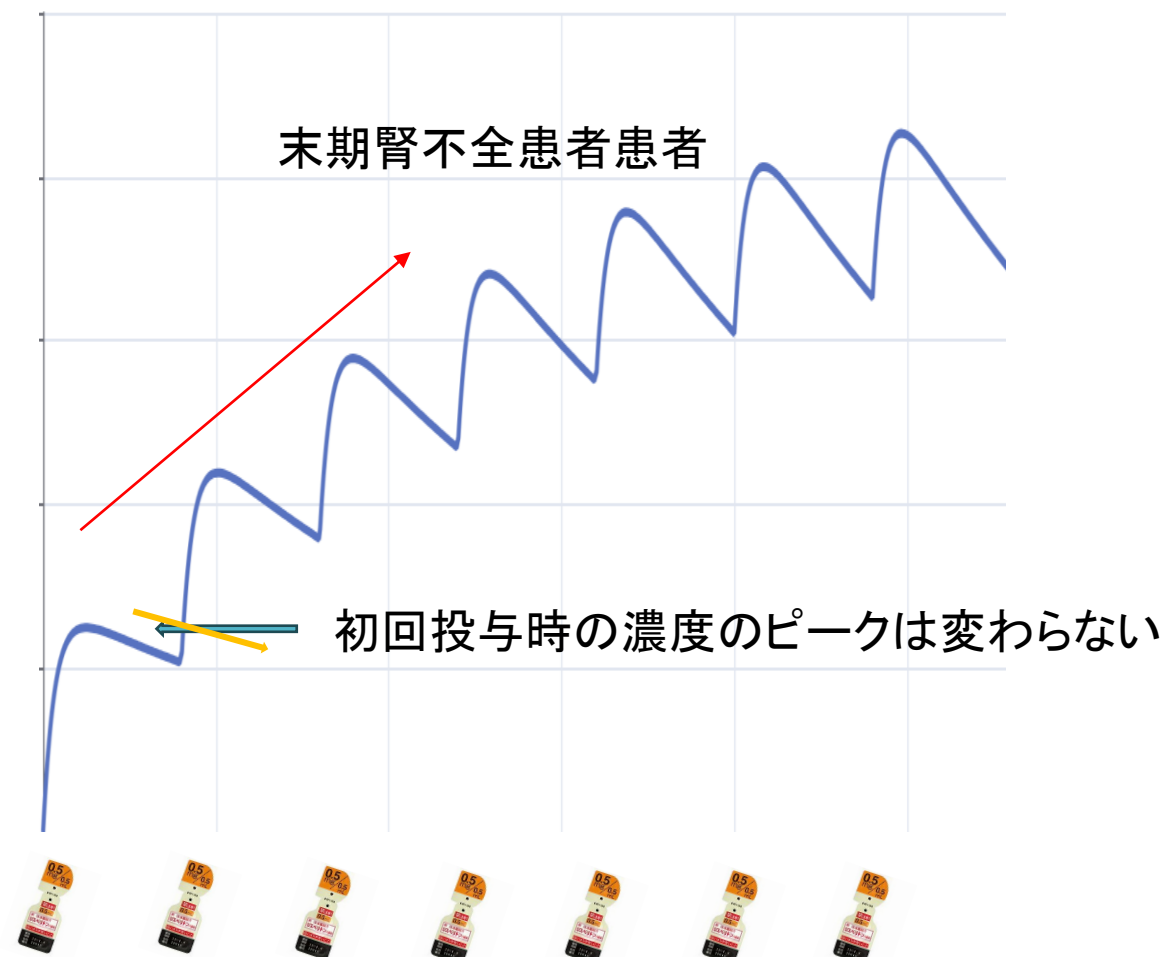
腎機能障害患者にリスペリドンを連日投与すると

腎機能正常患者



濃度上昇は**2倍**

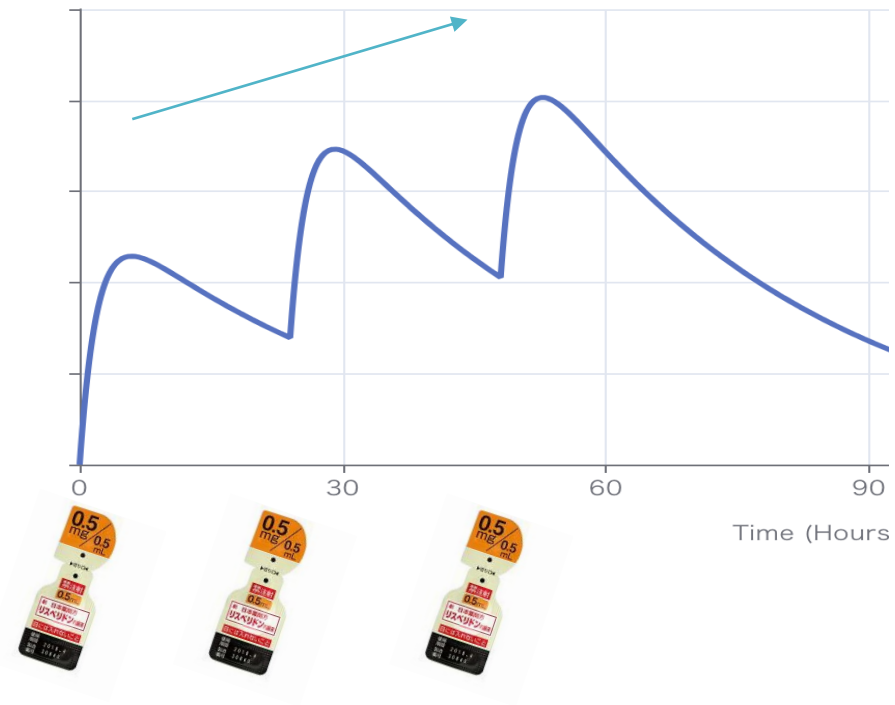
末期腎不全患者患者



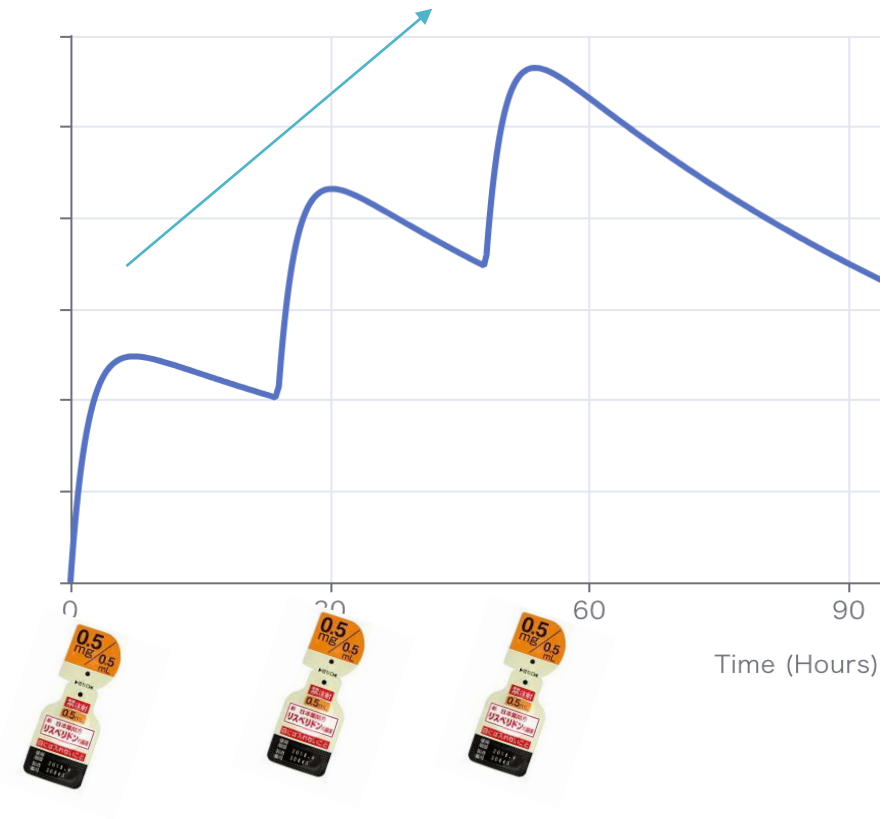
初回投与時の濃度のピークは変わらない

濃度上昇は**4倍**

リスペリドンの連日投与



腎機能正常患者



末期腎不全患者

【興奮の少ない過活動型せん妄】

①トラゾドン

- 抗うつ・抗コリン作用弱く、適度な鎮静作用あり
- 半減期短く(6-7h)、持ち越しが少ない
- 筋弛緩作用弱く、転倒リスクも少ない
- 用量幅が広く(25-150mg/日)、単剤で調整しやすい
- 鎮静作用は強くないので**不穏には向かない**



中途覚醒などや早期覚醒が見られるなら...

②ミアンセリン

- トラゾドンより半減期が少し長く(18h)、鎮静作用もやや強い



【興奮の強い過活動型せん妄】

①クエチアピン

- 抗幻覚作用はないが、強力な鎮静作用あり
- 半減期短く(3h)、持ち越しが少ない
- パーキンソン症状が極めて少ない



②リスペリドン（錠剤よりも内用液が有用）

- 口腔内でも一部が吸収されて効果発現が速い
- 錠剤の服用が難しい患者にも投与可能
- 茶葉抽出飲料やコーラに混ぜると効果減弱する
(水やジュース(コーラ以外)、汁物に混ぜるのはOK)
- パーキンソン病患者や腎機能低下患者に注意



【興奮の強い過活動せん妄】

③ペロスピロン

- 糖尿病があり、重度の腎機能障害を認めるケースでも使用可
- 抗幻覚作用は強いが、鎮静作用はやや弱い
- 半減期短く(6h)、持ち越しが少ない



抗精神病薬の等価換算表

一般名	代表的な商品名	
クロルプロマジン	コントミン、ウインタミン	100 (基準)
レボメプロマジン	ヒルナミン	100
クエチアピン	セロクエル	66
リスベリドン	リスバダール	1
ペロスピロン	ルーラン	8
オランザピン	ジブレキサ	2.5
アセナピン	シクレスト	2.5
ブロナンセリン	ロナセン	4
ブロナンセリンテープ	ロナセンテープ	20
アリピプラゾール	エビリファイ	4
チアブリド	グラマリール	100
ハロペリドール	セレネース	2

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

内服中のベンゾジアゼピン受容体作動薬についての
確認事項

確認項目	減量・中止のしやすさ	
	しやすい ←	→ しにくい
①半減期	長い	短い
②内服量	少ない	多い
③内服期間	短い	長い
④内服頻度	ときどき	毎日
⑤処方診療科	非精神科医	精神科医

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

もし減量・中止する場合は

「6ヶ月以上」「定期内服」を判断基準に。

(投与期間が6ヶ月から1年以上になると約80%で離脱症状が出現するという報告がある)

離脱症状(反跳性不眠、不安・焦燥、自律神経症状、せん妄など)

- 半減期が短い薬剤→出現は12～24時間以内、24～72時間後にピーク
- 半減期が長い薬剤ではそれぞれ延長する

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の等価換算表

一般名	商品名	
ジアゼパム	セルシン, ホリゾン	5 (基準)
アルプラゾラム	ソラナックス, コンスタン	0.8
エスゾピクロン	ルネスタ	2.5
エスタゾラム	ユーロジン	2
エチゾラム	デパス	1.5
オキサゾラム	セレナール	20
クアゼパム	ドラル	15
クロキサゾラム	セパゾン	1.5
クロチアゼパム	リーゼ	10
クロナゼパム	ランドセン, リボトリール	0.25
クロラゼブ	メンドン	7.5
クロルジアゼポ キシド	コントロール, バランス	10
クロバザム	マイスタン	10
ゾピクロン	アモバン	7.5
ゾルピデム	マイスリー	10
トフィソパム	グランダキシ	125

一般名	商品名	
トリアゾラム	ハルシオン	0.25
ニトラゼパム	ベンザリン, ネルボン	5
ハロキサゾラム	ソメリン	5
フルジアゼパム	エリスパン	0.5
フルタゾラム	コレミナール	15
フルトブラゼパム	レスタス	1.67
フルニトラゼパム	サイレース	1
フルラゼパム	ダルメート	15
プロチゾラム	レンドルミン	0.25
プロマゼパム	レキソタン プロマゼパム	2.5
メキサゾラム	メレックス	1.67
メダゼパム	レスミット	10
リルマザホン	リスミー	2
ロフラゼブ酸エ チル	メイラックス	1.67
ロラゼパム	ワイパックス	1.2
ロルメタゼパム	エバミール, ロラメット	1

例

2年前から

アルプラゾラム0.4mg 2錠分2朝夕食後＋
ゾルピデム10mg眠前
を服用していた患者が内服が一時的に
出来なくなった場合



アルプラゾラム0.8≒ジアゼパム5mg
ゾルピデム≒ジアゼパム5mg

ジアゼパム換算10mgのため、
ダイアップ坐剤10mgへの変更を提案
※小児用であり、成人に対しては保険適応外

ベンゾジアゼピン離脱症候群の一症例

【症例】 65歳 男性

【既往歴】#感染性心内膜炎 #発作性心房細動 #気管支喘息 #バセドウ病

【常用薬】 一部抜粋、下記を6ヶ月を超えて服用

ブロチゾラム0.25mg/日, ニトラゼパム5mg/日, リフレックス15mg/日

(ジアゼパム換算10mg/日)

【経過】

10年前から妻の介護疲れから疲労感、不眠に対し上記薬剤を精神科より処方。3ヶ月前に感染性心内膜炎として前医に入院し、抗菌薬治療が開始された。外科治療目的で2ヶ月前に当院に転院しリフレックス15mg, ブロチゾラム0.25mg, ニトラゼパム5mgを終了しラメルテオン8mgを開始。転院+3日目の夜間に不安感からの過呼吸、振戦ありベンゾジアゼピン離脱症が疑われた。一度落ち着いたがその後、ベッドから転倒しているのを発見され、意識不明瞭であり夜間せん妄と診断。ジアゼパム注5mg I.Vが施行されブロチゾラム0.25mgが再開された。

せん妄を起こしにくくするために、、、

- 「不眠」に対してアプローチする。
- せん妄のリスクとなるものを可能な限り排除する。

せん妄が起きてしまったら、、、

- 薬物療法では少量から始める。
- パーキンソン・レビ-小体型認知症、糖尿病患者や腎機能に注意する。
- せん妄の直接因子を探し、排除する。