

## 25. せん妄を起こす薬剤

せん妄（delirium）は、軽度～中等度までの意識水準の低下に、妄想、錯覚、幻覚、見当識障害、精神運動興奮、不穏、睡眠覚醒リズムの障害などが加わり、ときに支離滅裂な独り言や行動が見られる急性の異常な精神状態である。高齢者の精神疾患として頻度の高い病態のひとつで、認知症と間違えられることも多いが、早期に診断し、適切な処置をとれば予後は良好であり、的確な診断、治療が極めて重要である。

### 〔せん妄の発現状況〕

せん妄は突然に発現し、持続期間は1週間以内から2ヶ月以上と報告されている。典型例では10～12日程度で消退するが、1ヶ月以上も持続する例が15%に達する。せん妄の回復は、発現後2週間目までは比較的良好だが、それ以後になると10%に低下し、認知症へと移行する例もある。

せん妄は外来患者でも見られるが、問題となるのは入院患者で、全ての診療科で発現する可能性があり、特にICU（集中治療室）で多く見られる。点滴ラインやドレーンの自己抜去、不穏興奮などの問題行動により、原疾患の治療に多大な支障を来たす。

せん妄を発現した高齢者が、その入院期間中に死亡する率は22～76%と推定され、せん妄はその背景にある身体疾患の悪化を示唆する警鐘現象でもあり、迅速な診断や治療を受けなければ予後は不良である。身体疾患患者がせん妄を合併する割合は極めて高く、① 入院患者全体の10～30%，② 高齢入院患者の30～40%，③ 術後患者の51%，④ 入院中がん患者の25%，および終末期がん患者の88%，などの報告がある。

### 〔せん妄の原因〕

せん妄の原因是多岐にわたり、複数の要因が組み合わさって発現する（表1）。なかでも薬剤によるものは頻度が高く、せん妄全体の約10～20%である。せん妄が起これば、常に薬剤の影響を疑うことが重要である。

表1 せん妄の原因

直接因子	脳自体の病変（脳血管性病変、脳腫瘍、脳梗塞、脳炎、てんかんなど）、代謝性要因（血糖値異常、肝・腎障害、電解質異常、低酸素血症、内分泌障害、ビタミン欠乏症など）、重症感染症（敗血症、エイズなど）、中毒（治療薬剤、アルコール、覚せい剤など） アルコールおよび薬物の離脱などで、意識障害の直接の原因となる。
誘発因子	入院による環境変化（身体拘束、慢性疼痛）、心理ストレスなどが睡眠妨害を介して意識変容を誘発する外的要因となる。
準備因子	脳血管障害慢性期、アルツハイマー型認知症などの脳機能の脆弱性を示す。 加齢（60歳以上）により、せん妄が発現しやすくなる。

### 〔せん妄の病態と臨床症状〕

せん妄は、意識混濁（単純な意識障害）と意識変容（意識混濁に幻覚、錯覚などの質的变化が加わった状態）が共存するような脳内機序が働いていると考えられる。つまり一方では、覚醒系の機能低下があり、また一方では、多彩な精神症状に関与する辺縁系の過剰興奮が存在する。睡眠や覚醒を調節する神経機構には、アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニンなどの多くの神経伝達物質が関与している。

臨床症状として、毛布や衣服の裾を盛んにまさぐる等の行為に始まり、錯覚、幻覚、見当識障害、多動、妄想等が見られる。

#### ・幻覚

現実には存在しないものが見える、聞こえる、感じる。内臓が虫に食われる、絵が動き出すなど。統合失調症は幻聴が主であるのとは異なり、幻視、幻触が多い。

・見当識障害

時間や場所、人物の認識ができない、病院にいることを理解しない言動、徘徊など。

・錯覚

実際にあるものを誤って解釈。

壁のシミが虫や人の顔に見える、点滴ラインが蛇に見えるなど。

・妄想

認識や経験を誤ったまま信じる。

入り口に○○さんが迎えに来ているから出かけてくるなど。

**[せん妄と認知症の鑑別]**

もともと存在していた認知症に意識障害やせん妄が加わった場合は鑑別が困難であるが、認知症と比較した場合の主な特徴として下記の点が挙げられる（表2）。

表2 せん妄と認知症の違い

せん妄	認知症
急に発症（分単位で生じることもある）	緩徐に発症
経過は変動性で日内変動が見られる (特に夕方、夜間に症状が増悪)	経過は緩徐で進行性
可逆的な可能性がある (一過性で短期間、通常は数時間～数日以内)	可逆的でなく、持続性
注意力が高度に侵される	記憶が高度に侵される
焦点的な認知障害	全般的な認知障害
通常は全身性の内科疾患または薬剤が原因	通常はアルツハイマー型認知症または脳血管疾患 (多発脳梗塞性痴呆)が原因
直ちに医学的評価と治療を要する	医学的評価と治療を要するが、緊急的ではない

**[せん妄を起こす薬剤]**

薬剤によるせん妄は、比較的に短期間服用した時に起こることが多く、原因薬剤は多岐にわたる（表3）。高齢者では、薬物の吸収が遅延し代謝排泄が低下しているため、体内に蓄積しやすく、また血液脳関門が障害されていることが多い。特に抗パーキンソン病薬、抗コリン薬、H<sub>2</sub>受容体遮断薬、抗不安薬、睡眠薬での報告が多く、中枢神経系に作用する薬剤には注意が必要である。

表3 せん妄を起こす主な薬剤

薬効分類	備考
催眠薬	バルビタール系薬 中毒せん妄はそれほど見られず、急性中毒による昏睡の前後でせん妄が起こる。アルコールや抗コリン薬の併用で危険性が増加する。依存形成後の離脱せん妄はしばしば起こる。短時間作用型（ペントバルビタールなど）で最も起こりやすい。 その他、ベンゾジアゼピン系薬、抱水クロラール、トリクロホス、プロムワレリル尿素などでも報告がある。
抗不安薬	ベンゾジアゼピン系薬 中毒せん妄はまれで、高用量からの離脱症状として起こることがある。
抗てんかん薬	カルバマゼピン、クロナゼパム、フェニトインなど
解熱鎮痛消炎薬	アスピリンの急性・慢性中毒によりせん妄が起こる。 イブプロフェン、インドメタシン、スリンダク、チアプロフェン酸、ナプロキセンなどで報告があるが、インドメタシンが起こりやすい。

薬効分類	備 考
抗パーキンソン病薬	<p>抗コリン薬（トリヘキシフェニジル、ビペリデンなど）</p> <p>抗精神病薬の副作用（錐体外路症状）の予防に抗コリン薬を併用すると、両方の中権性抗コリン作用が重複し、せん妄を起こすことがある。服用開始後1～3日で発現し、減量・中止で消退する。高齢の認知症患者に起こりやすい。</p> <p>レボドパ製剤（レボドパなど）</p> <p>他の抗パーキンソン病薬よりも起こりやすく、用量依存性に増加する。投与中止後2～3日で消退する。</p> <p>その他、ドパミン放出促進薬（アマンタジンなど）、ドパミン受容体刺激薬（カベルゴリン、プロモクリップチンなど）でも起こる。</p>
抗コリン薬	アトロピンなど
抗うつ薬	<p>特に三環系抗うつ薬</p> <p>アミトリプチリン、アモキサピン、イミプラミン、クロミプラミンなどは抗コリン作用が強く、アミトリプチリンが最も強力で起こりやすい。</p>
抗精神病薬	<p>特にフェノチアジン系薬（クロルプロマジン、チオリダジンなど）</p> <p>50歳以上、認知症を含む器質性脳障害、高い初期用量、他の抗コリン薬との併用で起こりやすい。</p> <p>ブチロフェノン系薬（ハロペリドールなど）では起こりにくく、むしろせん妄の治療薬として使われる。ただし悪性症候群が起これば、その半数にせん妄を伴う。</p>
躁病治療薬	<p>炭酸リチウム</p> <p>血中濃度が治療域内でも起こるが、2mEq/Lを超える中毒量で起こりやすい。治療開始の最初の1週間で重篤な神経毒性が起こりやすく、一度せん妄が起こると、投与中止後も2週間まで持続しやすい。</p>
抗不整脈薬	すべての抗不整脈薬で、用量依存性に中毒などで起こる。 リドカインでは血中濃度が5μg/mL以上で起こりやすい（有効血中濃度1.2～5μg/mL）。
強心配糖体	ジギタリス中毒で見られるが、治療量でも起こる。
降圧薬 利尿薬 狭心症治療薬	β受容体遮断薬（脂溶性が高く血液脳関門を通過しやすいもの、特にプロプラノロール）、中枢性α <sub>2</sub> 受容体刺激薬（クロニジン）、カルシウム拮抗薬（ベラパミル）、利尿薬（アセタゾラミド、スピロノラクトン）などでまれに起こる。
キサンチン系薬	テオフィリンは血中濃度が20μg/mLを超えると、頭痛、嘔気とともにせん妄が起こる。カフェインは大量投与で起こる。
H <sub>2</sub> 受容体遮断薬	シメチジン、ニザチジン、ファモチジン、ラニチジンなど シメチジンが最も中枢神経系に移行しやすい。大量投与、静注、重篤な肝・腎障害、高齢者・小児などで起こりやすい。治療開始2時間～3日後に起こり（2日と1週間前後が発現のピークとも言われる），投与中止後2～3日で消退する。
抗悪性腫瘍薬	<p>神経系への直接的な作用は比較的まれで、他臓器の障害による間接的な影響によるものが多い。神経毒性の発現時期は、数日～1年以上と幅があり、投与中止後に起こることもある。</p> <p>代謝拮抗薬（カルモフル、テガフル、メトトレキサートなど）</p> <p>カルモフルは脂溶性のため、連続投与で脳に蓄積されやすく、白質脳症の経過中のせん妄が多くみられる。</p> <p>アルキル化薬</p> <p>プロカルバジンは血液脳関門を通過しやすい。</p> <p>アルカロイド</p> <p>ビンクリスチンはADH（抗利尿ホルモン）の過剰分泌により低ナトリウム・せん妄を起こす。神経毒性は用量と頻度に依存する。ビンブラスチンやビンデシンの神経毒性は比較的弱い。</p>

薬効分類	備考
副腎皮質ステロイド	プレドニゾロンよりコルチゾン、デキサメタゾン、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）で起こりやすい。服用開始後30～60日で発現し（2週間以内の報告もある）、中止後2～3週間で消退することが多いが、長期投与例では非可逆的なこともある。高用量（60mg/日以上）、急激な增量や中止、女性、長期投与などで起こりやすい。
抗生物質	アジスロマイシン、イミペネム、クラリスロマイシン、ゲンタマイシン、セファゾリン、トブラマイシン、メロペネムなど
合成抗菌薬	オフロキサシン、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、メシル酸パズフロキサシン、リネゾリドなど
抗真菌薬	アムホテリシンB、イトラコナゾール、グリセオフルビン、フルコナゾールなど
抗結核薬	イソニアジド、エタンブトール、サイクロセリンなど
サルファ剤	コ・トリモキサゾール（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）
抗原虫薬	キニーネ
抗ヒスタミン薬	クレマスチン、ジフェンヒドラミン、プロメタジンなど
インターフェロン製剤	用量依存性と考えられ、投与中止により数日～2週間で消退するが、1ヶ月以上遷延することもある。
抗ウイルス薬	アシクロビル、オセルタミビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、リバビリンなど
麻薬	モルヒネ等の鎮痛薬は投与初期、增量時、離脱時に起こる。
点眼薬	緑内障治療薬のチモロール、抗コリン薬のアトロピンなどは、局所投与でも小児、高齢者などで起こる可能性がある。
その他	全身麻酔薬（プロポフォール、ケタミンなど）、筋弛緩薬（バクロフェン）、鎮咳薬（エフェドリンなど）、X線造影剤（イオパミドールなど）、エルゴタミン製剤、PL <sup>TM</sup> 顆粒、ジスルフィラム、ヨードホルムなど

#### 〔主な原因薬剤と発現機序〕

##### 1. 抗パーキンソン病薬・抗コリン薬

(レボドパ)

パーキンソン病の病態との区別は容易ではないが、発現機序としてはレボドパによるドパミン系やセロトニン（5-HT）系の機能異常が示唆されている。レボドパの投与により、中脳-前頭葉皮質系や中脳-辺縁系にもドパミンが作用し精神症状が起こる（最も頻度の高いものは幻視を主とする幻覚）。またセロトニンは睡眠、生態リズム、認知・記憶等の機能調節に影響を及ぼすため、レボドパの投与によりセロトニン系の代謝亢進が起こり、セロトニン受容体の過剰刺激により睡眠覚醒リズムの障害、精神症状が起こることが示唆されている。

(抗コリン薬)

アセチルコリンの中枢における機能として、REM睡眠の誘発維持や学習・記憶などがあるが、中枢性の抗コリン作用によりせん妄が起こる。危険因子として、加齢によるコリン作動性神経の機能低下、種々の合併症に対する抗コリン作用を有する薬剤の併用が重なって、さらに起こりやすくなる。

抗パーキンソン病薬によるせん妄では、急激な減量により悪性症候群等の危険があり注意を要する。多剤併用時には、抗コリン薬から減量を開始する。抗コリン薬は高齢者や認知症を伴う患者で、よりせん妄が起こりやすい。

##### 2. 抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン系薬）

臨床的にせん妄の原因となることが多いのは、薬剤投与中止による離脱症状である。離脱症状は、血中濃度半減期が短い薬剤で起こりやすい。

ベンゾジアゼピン系薬が慢性的に投与されると、GABA（ $\gamma$ -アミノ酪酸）受容体の密度・感受性の低下が生じ、GABAにより抑制されている神経伝達物質の感受性が亢進する。そこにベンゾジアゼピン系薬を急に中断すると、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリンなどの神経伝達物質の過活動を生じ、精神症状が発現する。

原因薬剤の中止により消退するが、症状が消失した後、再投与が必要な場合は、短時間作用型でグルクロン酸抱合のみで代謝されるロラゼパム、オキサゼパムを選択する（加齢や肝機能障害の影響を受けにくい）。

離脱によるせん妄の場合は、ベンゾジアゼピン系薬の再投与が奏効する。効果不十分の場合は、抗精神病薬の併用も考慮するが、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させて痙攣を誘発する可能性が高い。

### 3. H<sub>2</sub>受容体遮断薬

ヒスタミンは中枢神経系における睡眠覚醒アミンであり、ヒスタミン受容体の遮断は覚醒レベルの低下、つまり意識障害、せん妄などの病態を来たす可能性がある。H<sub>2</sub>受容体遮断薬は血液脳関門を通過する場合があり、中枢神経系のH<sub>2</sub>受容体の遮断作用による錯乱、せん妄などの精神症状が起こることがある。

#### 〔薬剤性せん妄への対応〕

- ① 患者の服薬歴を一般用医薬品も含めて正確に把握し、相互作用なども検討する。
- ② 原因薬剤を減量または中止する。多剤併用の場合は相互作用なども念頭におき、必要な薬剤を最小限投与する。せん妄が発現する前に追加された薬剤を優先して中止する。
- ③ 他の要因（基礎疾患等）がある場合は、それに対する適切な対応をする。
- ④ 薬剤以外による症状の改善を図る。

心因性として不安や恐怖が背景にある場合は、患者に安心感を与え、情緒を安定させるよう努める（身近な人が頻回に訪れる、病室に患者が日常慣れ親しんだ物を置く等）。またカレンダーを置く、日中のテレビ、ラジオ等の活用は認知障害や見当識障害の軽減に効果がある。昼夜リズムを保つために照明を工夫し、モニター音などの不快な刺激を軽減する。

- ⑤ 薬剤による治療（下記）。

せん妄の症状は夕方～夜間にかけて増悪することが多いので、夜間に比重を置いた投薬が合理的であるが、翌日に持ち越すこともあるので、午後3～4時頃あるいは夕食時に服用を早めることで良好な結果が得られることがある。

#### 〔薬剤による治療〕

薬剤による治療はやむを得ない場合に行い、原因薬剤の減量または中止が第1である。通常は薬剤の投与中止により、数日から1週間以内に改善する。その後も症状が改善しない場合、治療には下記の薬剤が使われる。現在、わが国でせん妄（脳梗塞後遺症に伴うせん妄の改善）の保険適応があるのは、チアブリド（グラマリールTM等）25～75mg/日、3×のみである。しかし夜間の不眠や精神運動興奮が強い場合は、抗精神病薬を使用することが多い。

#### （定型抗精神病薬）

抗ドパミン作用により、精神運動興奮、不穏、幻覚、妄想、恐怖などに有効性が高く、ベンゾジアゼピン系薬に比べて意識レベルが低下せずに鎮静できる。

ブチロフェノン系薬のハロペリドール（セレネースTM等）が第1選択薬で、他の抗精神病薬に比較して抗コリン作用が弱い。経口1～2mg/日または点滴静注1.25～2.5mg/日を開始し、1時間程度の観察でも落ち着かなければ2.5～5mgの点滴静注を追加するが、連日3mg/日を超えると錐体外路症状が起ることがある。また抗 $\alpha$ アドレナリン作用が弱く、心血管・循環器系への影響が少ないので、高齢者や心血管系の疾患有する人にも使いやすいが、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）に注意する。QTc間隔が延長したら中止する（450msec以上、あるいは投与前の心電図より25%以上）。

エイズ患者のせん妄における無作為化二重盲検試験において、ハロペリドールやクロルプロマジンの単

独投与により、投与2日で改善した報告がある。

ハロペリドールよりも鎮静作用が強く、半減期が短いブチロフェノン系薬のドロペリドールは、副作用も少なく、ハロペリドールよりも早く効果が得られた報告がある（わが国の保険適応は麻酔前投薬等）。

#### (非定型抗精神病薬)

定型抗精神病薬と同等の症状改善効果を有し、錐体外路症状などの副作用は少ない。糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が発現する可能性があるので、臨床症状の観察と血糖値の評価を行う。

リスペリドン（リスペダール<sup>TM</sup>）0.5～1mg/日、オランザピン（ジプレキサ<sup>TM</sup>）2.5～5mg/日以下、クエチアピン（セロクエル<sup>TM</sup>）25～50mg/日以下、ペロスピロン（ルーラン<sup>TM</sup>）4～8mg/日、いずれも1×寝る前または2×夕食後と寝る前の投与が高齢者に用いられるが、少量から開始して增量し、症状改善後は漸減して中止する。

#### (ベンゾジアゼピン系薬)

単独投与は無効で、アルコール離脱せん妄などを除いてむしろ悪化させることが多いが、速やかな鎮静効果があり、ハロペリドールとの併用では有用である。ジアゼパム、ロラゼパム等を投与し、投与時は呼吸管理に注意する。

エイズ患者のせん妄における無作為化二重盲検試験において、ハロペリドールやクロルプロマジン単独投与と比較して、ロラゼパムの単独投与では症状が悪化した報告がある。

#### (抗うつ薬)

内服可能で興奮を伴わない場合、セロトニン受容体拮抗作用を有する抗うつ薬のミアンセリン（テトラミド<sup>TM</sup>）10～60mg/日、1×寝る前、トラゾドン（デジレル<sup>TM</sup>、レスリン<sup>TM</sup>）25～100mg/日、2×夕食後と寝る前の投与により著明に改善した報告がある。

#### [文献]

- 忽滑谷和孝ら：臨床と研究 82(4) : 586, 2005.
- 寺本恵波ら：ibid. 82(11) : 1799, 2005.
- 町田いづみ：医学のあゆみ 211(9) : 895, 2004.
- 山口 徹ら編：今日の治療指針 2007年版、医学書院, 2007.
- 中川敦夫：診断と治療 95(12) : 2194, 2007.
- 和田 健：ibid. 91(8) : 1323, 2003.
- 樋山光教：薬局 56(3) : 1577, 2005.
- 中村 満ら：ibid. 56(3) : 1568, 2005.
- メルクマニュアル 第18版 日本語版、日経BP社, 2006.
- 丹羽真一ら：CLINICIAN No.522 : 9, 2003.
- 北林百合之介ら：老年精神医学雑誌 9(11) : 1316, 1998.
- 上田慶二監：高齢者ケア薬剤管理マニュアル、薬事日報社, 1999.
- 津田 司：在宅医療Q&A、医薬ジャーナル社, 1995.
- 恒藤 曜：最新医学 53(10) : 2273, 1998.
- American Psychiatric Association-Medical Specialty Society : Practice guideline for the treatment of patients with delirium 1999.
- Breitbart W et al. : Am J Psychiatry 153(2) : 231, 1996.
- Thomas H Jr et al. : Ann Emerg Med. 21(4) : 407, 1992.