

図9 せん妄の予防と診断(NICEのガイドラインより)

### 3) 発症予防

一般病院におけるせん妄に関しては、症例の30～40%程度では予防が可能であると見積もられ、発症の予防策を講じることが、せん妄の発生を最低限度に抑え有害事象の発生を防ぐうえでもっとも重要である。

せん妄の原因が多要因に渡ることから、予防的介入も複合的なパッケージになる。代表的な介入研究にHELP(the Hospital elder Life Program)がある。HELP studyは、見当識のサポートや栄養アセスメント、感覚障害のアセスメントと支援、睡眠の評価、脱水の予防、入所中の行動を促す介入からなる複合的な介入を行った研究で、usual-care群でせん妄の発症が15%であったものを、9.9%まで減らすことができた<sup>30)</sup>。

一般的に以下のような複合的な介入が、せん妄の発症の予防になると考えられている<sup>30-33)</sup>。

#### ・全般

##### ➤ アセスメント

- ◇入院後早期に(24時間以内)せん妄のリスクを評価する。
- ◇ケアは複数の内容を、個人個人のリスクに応じて組み合わせる。

##### ➤ ケアは多職種で提供する。

##### ➤ せん妄のリスクが高いと判断した場合

- ◇ケアを担当する者は頻回に変えずにできるだけ固定する。
- ◇患者の不必要な部屋替え、移動は避ける。

#### ・認知機能への予防的介入

- 適度な照明とわかりやすい表示を用意する(時計やカレンダー)
- 見当識をつけるための声かけ、働きかけをする。
- 認知を促す働きかけをする(少し前のことを思い出させる)
- 家族の付き添い・見舞いを促す。

#### ・脱水の予防

- 水分の摂取を勧める。必要であれば補液(輸液、皮下輸液)を行う。
- 心疾患や腎疾患などの合併症がある場合には、水分管理に関して専門家の助言を求める。

- 感染の予防
  - ✓ 施設の感染防止のルールを徹底する。
  - ✓ 不必要なルートは外す。
  - ✓ 感染を疑う徴候があれば、感染源を探索し治療を行う。
- 疼痛への予防的介入
  - ✓ 疼痛のアセスメントを必ず行う。
  - ✓ 疼痛がある、あるいは疑われる場合には、疼痛マネジメントを適切に実施する。
  - ✓ 認知症・認知機能障害がある場合には、言語的に疼痛を訴えることができない場合があるため、言語以外の疼痛の客観的な症状(顔をしかめる、血圧が上がる・頻脈・冷汗などの自律神経症状がある、特定の体位を避けるなど)がないか評価する。
- 睡眠リズムの維持
  - ✓ 夜間の不快な音を減らす。
  - ✓ 睡眠中の処置は避ける。
  - ✓ 睡眠を妨げるような投薬パターン(就寝中の内服、夜間の頻尿を促すような連続輸液など)を避ける。
- 薬剤の把握
  - ✓ 投与されている薬剤の種類・投薬量をすべて把握する。
  - ✓ 相互作用に注意する。
  - ✓ せん妄のリスクとなる薬剤については、増悪因子になっていないかどうかアセスメントをする。
- 行動への予防的介入
  - ✓ 術後の早期離床を促す。
  - ✓ 入院中の歩行を促す。
  - ✓ 歩行困難な患者を含め、患者に ROM(Range of Motion)運動を勧める。

予防的な薬剤の使用の効果に関しては、非定型抗精神病薬の無作為化試験がいくつか報告されるようになった。ハロペリドールやオランザピン、クエチアピンを中心に手術前後に予防的に投与を検討した報告があり、発症率を低下させた報告が多いが、重症化や遷延化の予防に関しては一致した見解がない<sup>24-25)</sup>。鎮痛補助薬(gabapentin)やコリンエステラーゼ阻害薬の予防的使用に関しても検討がなされているが、まとまった見解は未だない。

#### 4) 治療的介入

##### ①薬物療法以外の介入

重症度に関わらず、せん妄に対する治療的介入で検討されなければならないのは、非薬物療法的介入である。非薬物療法的介入の効果に関して検討した研究は数が少なく知見は限られているが、臨床経験から、また介入に関して明らかな有害事象が認められていないことからすべての患者に対して提供することがガイドラインでも推奨されている。

i) 支持的介入：見当識障害や注意力障害に対して、見当識を強化しわかりやすい提示を行う。介護者ははっきりとしてわかりやすく提示を行い、患者の理解を確認しつつ説明し行動を促す。知覚障害がある場合には、補助具(めがねや補聴器)を用いて、その障害が最小限になるように調整する。

ii) 環境調整：促進因子への介入を中心に、患者の環境(身体内外を含む環境)を調整し、症状の増悪を予防する。照明を生理的リズムに合わせて夜間落としたり不快な音を消す、バルーンなどによる身体拘束を避けたり夜間頻尿を促すような24時間点滴を避ける、疼痛コントロールを

的確に実施する。

## ②薬物療法

通常、非薬物療法的な介入(環境調整と支持的対応)単独で、せん妄の症状がコントロールされることは少なく、大半の症例では、薬物療法を同時に行う。薬物療法の有効性に関しては、症例報告や臨床経験、小規模な比較試験に基づくところが多い。せん妄は多要因が交錯し身体治療の内容とも絡むため、背景因子を整えることが難しく臨床試験が組みにくい実情がある。近年では、非定型抗精神病薬を用いた予防的介入を試みた無作為化比較試験により、非定型抗精神病薬のせん妄予防効果が報告されつつある。

薬物療法は高力価の抗精神病薬が用いられ、定型抗精神病薬(ハロペリドール)と新規抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン)で有効性には差はないと考えられている。ハロペリドールは抗幻覚・妄想作用が強いこと、循環器への影響が少ないこと、錠剤のほかに注射製剤があり投与経路の自由度が高いといった特徴をもつ。しかし、有害事象である錐体外路症状の発現頻度が定型抗精神病薬で約10%と高いことから、最近では内服可能であれば新規抗精神病薬を用いることが多い。がん終末期においては経口投薬が難しい場面もあり、その場合でも使用できる数少ない薬剤としてハロペリドールの注射薬は頻用されている。

抗精神病薬はせん妄に対する有効性はどの薬剤でもほぼ同等である。薬剤を選択するにあたっては、その薬剤の持つ鎮静作用の強弱、有害事象のプロフィール、作用時間を考慮して決定する。

用量に関してはどの薬剤も過量に使えば過鎮静を生じる可能性があるため、最小量から滴定法を用いて漸増する。とくにハロペリドールの注射製剤の場合、IAが5mgと大きい規格であること、血中濃度の半減期が短いことから、投薬を繰り返すうちに過量投与に陥りがちであるので注意をする。

抗精神病薬は、その認知改善作用が発現するまでには数日の時間を要する。せん妄症状が改善しても数日から1週間程度はその用量を維持し、症状が再燃しないことを確認した後に約3分の1ずつ漸減をすすめていく(表16)。

抗精神病薬以外にも、コリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル塩酸塩)やセロトニン受容体阻害薬(トラゾドン)も臨床では軽度のせん妄に対して用いられることがある。コリンエステラーゼ阻害薬の有効性に関しては、症例報告やオープンラベルでの有効性は報告されているが、質の高い比較試験はまだ行われていない。

せん妄は興奮が強いためにしばしば鎮静を目的にベンゾジアゼピン系薬剤が使用されるが、単独でせん妄症状の改善は期待できない。抗ヒスタミン薬に関しても同様であり、せん妄時の使用は推奨されない。

低活動性せん妄においても、患者はせん妄により苦痛を軽減していると考えられ、同様に薬物療法を試みる必要性が指摘されている。低活動性せん妄に対して抗精神病薬を使用する場合は、薬剤性の過鎮静に注意をする。コリンエステラーゼ阻害薬や精神刺激薬の併用が行われているが、定まった知見は未だ得られていない。

高齢者に対する抗精神病薬の使用に際しては注意が必要である。認知症に伴う行動障害と精神症状(BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)に対して抗精神病薬を使用した際に、死亡率が高まることが報告されている。一方、当然のことではあるがせん妄を治療せずに経過を追うことは、患者の意向を治療に反映することができないだけでなく、患者・家族の

表 16 抗精神病薬のプロフィール

一般名	定型抗精神病薬		非定型抗精神病薬			
	haloperidol	chlorpromazine	risperidone	quetiapine	olanzapine	aripiprazole
商品名	セレネース	コントミン	リスパタール	セロクエル	ゾアレキサ	エビリファイ
投与経路	経口、静脈、筋肉、皮下	経口、静脈、筋肉、皮下	経口	経口	経口	経口
初回投与量	0.75-5 mg	10-25 mg	0.5-1 mg	25-50 mg	2.5-5 mg	3-6 mg
常用量	0.75-10 mg	10-50 mg	0.5-4 mg	25-100 mg	2.5-10 mg	12-24 mg
半減期	10-24 hr	10-59 hr	4-15 hr	3-6 hr	21-54 hr	40-80 hr
代謝	肝	肝	肝	肝	肝	肝
代謝酵素	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6	CYP3A4, CYP2D6
活性代謝産物	-	+	+	-	-	+
作用特性						
鎮静作用	低	高	低	高	高	ほとんどない
抗コリン作用	低	高	低	低	低	低
降圧作用	低	高	低	低	低	低
錐体外路症状	高	低	低	低	低	低
その他	標準的薬物 投与経路が広い	治療効果に対するエビデンスは同等	活性代謝産物の排泄が腎のため腎機能障害時には減量して使用	パーキンソン病のせん妄に対する第一選択薬	口腔内崩壊錠がある	鎮静作用がほとんどない

苦痛を増し、予後にも悪影響を及ぼす。臨床においては、抗精神病薬の使用に際して、有害事象の発現に注意を払い、治療のベネフィット、治療のゴールを確認しながら進めることが必要である。

### 5. 終末期せん妄

せん妄の主要な要因が器質因子(脳転移やがん性髄膜炎)など治療が困難であったり、対処が困難な身体因子(肝不全による代謝性障害など)が関係しているために、せん妄の完全な回復を期待することが困難な場合がある。多くは死の過程に重なり、臨床終末期せん妄と総称することがある。

終末期せん妄であっても、患者にとり苦痛を伴う体験であり、適切な対応が求められる。しかし、抗精神病薬を使用すると薬効よりも鎮静作用が前面に出てしまう場合がある。そのような場合には、包括的なアセスメントをチームで行い、治療の目標を再設定し、患者・家族の苦痛の最大限の除去と実現可能な症状緩和とのすりあわせを行う。

#### 参考文献

- 1) Breitbart W, Gibson C, Tremblay A : The delirium experience—delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. Psychosomatics,

- 2002 ; 43(3) : 183-194.
- 2) Lichter I, Hunt E : The last 48 hours of life. *J Palliat Care*, 1990 ; 6(4) : 7-15.
  - 3) Bruera E, et al : The assessment of pain intensity in patients with cognitive failure—a preliminary report. *J Pain Symptom Manage*, 1992 ; 7(5) : 267-270.
  - 4) Gagnon B, et al : The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2001 ; 22(4) : 825-833.
  - 5) Lipowski Z J : Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry*, 1983 ; 140(11) : 1426-1436.
  - 6) Massie M J, Holland J, Glass E : Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*, 1983 ; 140(8) : 1048-1050.
  - 7) Pereira J, Hanson J, Bruera E : The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer*, 1997 ; 79(4) : 835-842.
  - 8) Ross C A, et al : Delirium—phenomenologic and etiologic subtypes. *Int Psychogeriatr*, 1991 ; 3(2) : 135-147.
  - 9) Tune L E : Postoperative delirium. *Int Psychogeriatr*, 1991 ; 3(2) : 325-332.
  - 10) de Rooij S E, et al : Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice—a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005 ; 20(7) : 609-615.
  - 11) Peterson J F, et al : Delirium and its motoric subtypes—a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*, 2006 ; 54(3) : 479-484.
  - 12) Inouye S K, et al : Clarifying confusion—the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 1990 ; 113(12) : 941-948.
  - 13) Wei L A, et al : The Confusion Assessment Method—a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*, 2008 ; 56(5) : 823-830.
  - 14) Ely E W, et al : Delirium in mechanically ventilated patients—validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit(CAM-ICU). *JAMA*, 2001 ; 286(21) : 2703-2710.
  - 15) Ely E W, et al : Evaluation of delirium in critically ill patients—validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit(CAM-ICU). *Crit Care Med*, 2001 ; 29(7) : 1370-1379.
  - 16) Trzepacz P T : Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2000 ; 5(2) : 132-148.
  - 17) Kato M, et al : Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98(DRS-R98-J)—reliability and validity. *Psychosomatics*, 2010 ; 51(5) : 425-431.
  - 18) Neelon V J, et al : The NEECHAM Confusion Scale—construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res*, 1996 ; 45(6) : 324-330.
  - 19) Bergeron N, et al : Intensive Care Delirium Screening Checklist—evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 2001 ; 27(5) : 859-864.
  - 20) Matsuoka Y, et al : Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry*, 2001 ; 23(1) : 36-40.
  - 21) Gaudreau J D, et al : Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients : the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*, 2005 ; 29(4) : 368-375.
  - 22) Morita T, et al : Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients—a validation study. *Palliat Med*, 2001 ; 15(3) : 197-206.
  - 23) Ross C A : CNS arousal systems : possible role in delirium. *Int Psychogeriatr*, 1991 ; 3(2) : 353-371.
  - 24) Fong T G, et al : Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006 ; 61(12) : 1294-1299.
  - 25) Jalan R, et al : Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. *Metab Brain Dis*, 2003 ; 18(1) : 37-49.
  - 26) Strauss G I, et al : Regional cerebral blood flow during mechanical hyperventilation in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology*, 1999 ; 30(6) : 1368-1373.
  - 27) Yazgan Y, et al : Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and

- subclinical hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003 ; 18(10) : 1162-1167.
- 28) Fong T G, Tulebaev S R, Inouye S K : Delirium in elderly adults—diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009 ; 5(4) : 210-220.
  - 29) Lawlor P G, et al : Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer—Assessing delirium in advanced cancer. *Cancer*, 2000 ; 88(12) : 2859-2867.
  - 30) Inouye S K, et al : A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*, 1999 ; 340(9) : 669-676.
  - 31) Gustafson Y, et al : Underdiagnosis and poor documentation of acute confusional states in elderly hip fracture patients. *J Am Geriatr Soc*, 1991 ; 39(8) : 760-765.
  - 32) Harari P M, et al : The 2007 Inaugural ASTRO/ASCO/AHNS Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007 ; 69(2 Suppl) : S1-3.
  - 33) Landefeld C S, AUCOTT J : Improving primary care in academic medical centers. The role of firm systems. *Med Care*, 1995 ; 33(3) : 311-314.
  - 34) Kim S W, et al : Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol*, 2010 ; 25(4) : 298-302.
  - 35) Larsen K A, et al : Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients—a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*, 2010 ; 51(5) : 409-418.
  - 36) Devlin J W, et al : Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium—a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*, 2010 ; 38(2) : 419-427.
  - 37) Tahir T A, et al : A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*, 2010 ; 69(5) : 485-490.
  - 38) Schrader S L, et al : Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at-risk elderly patients. *Neurologist*, 2008 ; 14(2) : 134-137.

(小川朝生)

## B がん に 並 存 す る 問 題

### I 認 知 症

わが国において、2009年に65歳以上の老年人口は2,900万人となり、全人口の22.7%を占め超高齢化社会を迎えている<sup>1)</sup>。

認知症は、高齢者の合併疾患の1つとして重要である。2006年において、認知症患者は200万人を超え、2020年には300万人を超えるとも予想される。認知症自体がセルフケアの障害を通してリスク因子になるのみならず、せん妄や抑うつ状態など精神医学的対応が必要となり、適応力の低下から社会的機能不全を呈することもある。介護の負担から家族の精神的健康にも影響する。

高齢者の治療を実施するにあたっては、がんの診断のみならず、身体機能評価、精神機能評価、社会的機能評価をふまえて対応にあたることが重要である。

#### 1. 認 知 症 と は

認知症とは、正常に発達した認知機能が、後天的な器質性障害(神経変性など)により持続性に低下し、日常生活や社会生活に支障を来すようになった状態である。認知症の定義はいくつか提唱されているが、代表的なものにDSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)がある(表17)<sup>2)</sup>。認知症の罹患率は地域を問わずほぼ一定であり、65歳以上の人口の約6%が認知症を有している<sup>3)</sup>。高齢になると有病率はさらに増加し、85歳以上では10~15%と見積もられている。わが国では高齢化に伴い認知症患者も増加し、2006年でおよそ200万人が認知症に罹患していると考えられる。

また、認知症には病型があり、最も有病率の高いアルツハイマー病が50~70%を占め、続いて15~25%の血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭葉型認知症と続く。この4つの病型を総称し

表17 認知症の定義

- A. 多彩な認知欠損の発現で、それは以下の両方により明らかにされる。
- (1) 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
  - (2) 以下の認知障害の1つ(またはそれ以上):
    - (a) 失語(言語の障害)
    - (b) 失行(運動機能が損なわれていないにもかかわらず動作を遂行する能力の障害)
    - (c) 失認(感覚機能が損なわれていないにもかかわらず対象を認識または同定できないこと)
    - (d) 実行機能(すなわち、計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する)の障害
- B. 基準A1およびA2の認知欠損は、そのおのおのが、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す。

(DSM-IV-TRより引用、一部改変)

表 18 4大認知症

	発症のメカニズム	障害部位	中核症状	周辺症状	ケアのポイント
アルツハイマー病	アミロイドβ蛋白の脳内沈着が原因となり、神経原線維変化が生じ、神経細胞死に至る	側頭葉・頭頂葉を中心とした症状から始まり、次第に全般的な機能低下にいたる	記憶障害：最近の出来事が思い出せない、思い出せない・忘れたこと自体に気づくことが難しい 見当識障害：時間や場所、人物の認識が難しくなる。最初は昼と夜を間違え、夜中に戸を開けたりすることで気づかれる。次第に道に迷うようになる。 実行機能障害：物事の段取りを組むことが難しくなる。仕事を効率よくこなせなくなる。女性では、切る・焼く・炒めるなどのそれぞれの動作はできるものの、一つの料理を完成させることができなくなる	抑うつ、意欲の低下：実行機能の低下に伴って、作業の負荷が大きくなるなどの環境要因と神経細胞の脱落という器質的な要素がからむ 妄想：物盗られ妄想が多い(物をどこかにしまい、しまった場所がわからなくなる。そうすると、身近な介護者が盗んだと確信して責める) 徘徊 失禁	認知症の進行を遅らせるドネペジル塩酸塩の使用 周辺症状(意欲の低下、妄想、徘徊、失禁)などの行動障害が出現するメカニズムを発見し、その対処をする
血管性認知症	脳血管障害に関連して出現した認知症を総称する	梗塞・出血を生じた部位に関連して機能障害が生じる	情動の変動：気分の変化(怒りっぽくなる、ちょっとしたことで泣く)が生じやすい 覚醒レベルの変動：1日や数日の中で覚醒レベルの変動があり、せん妄を生じやすい 記憶障害：最近の出来事が思い出せない、思い出せない・忘れたこと自体に気づくことが難しい 実行機能障害：物事の段取りを組むことが難しくなる。仕事を効率よくこなせなくなる。女性では、切る・焼く・炒めるなどのそれぞれの動作はできるものの、一つの料理を完成させることができなくなる	意欲の低下、抑うつ：梗塞・出血に関連した脳機能の低下 人格の先鋭化：人格の特徴がより強く出てくる。慎重な性格が頑固で融通の利かない人格へ、マイペースな性格が自己中心的な人格に、気さくな性格が、無遠慮で横柄な人格になる。	梗塞・出血に関連した神経症状への対応(嚔下困難、片麻痺など) 安定した環境の提供 せん妄の予防と対処
レビー小体病	αシヌクレインが蓄積し、レビー小体となり、神経細胞死を誘導する	後頭葉を中心とした症状(幻視)から始まり、次第に全般的な機能低下にいたる	覚醒レベルの変動：1日の中で覚醒レベルの変動があり、注意力の障害が出る。せん妄を生じやすい 幻視：鮮明でありありとした幻視が出やすい パーキンソン症状：前傾姿勢やすり足歩行、姿勢反射障害、固縮などが出やすい 抗精神薬への過敏性：少量でもパーキンソン症状や過鎮静が生じやすい	抑うつ・不安：病初期には記憶障害や幻視に先行して、意欲の低下や抑うつ気分、不安焦燥感で受診する場合がある パーキンソン症状：突進歩行、転倒	抑うつ・不安への対応：環境調整や薬物療法を行う 幻視に対しては、ドネペジル塩酸塩を使用 せん妄に対しては、パーキンソン症状の出現しにくい非定型抗精神薬を少量使用する
前頭側頭葉変性症	3リピータウの蓄積が関係	前頭葉から側頭葉にかけての機能障害	常同行動：同じ言動を日課のようにくり返す 脱抑制：欲求のコントロールが難しくなり、周囲への配慮に欠ける言動が増える 注意力障害：注意の転導性亢進、意中維持が難しくなる。ちょっとした周囲の刺激に反応してしまい、作業を続けることが難しくなる	被影響性の亢進：外界からの刺激に影響されて、相手の動作をまねたり、同じ言動を繰り返す(オウム返し) 自覚性の低下、感情の平板化：進行すると無関心が目立ちはじめ、最終的には意欲も低下する	常同行動による時刻表的な生活をうまく利用する。外界からの刺激をすくなくなるように調整して、同じ時間に同じ機関が同じ対応を取るようにする



て4大認知症と呼ぶ(表18)。

認知症はがん患者の診断・治療にさまざまな障害をもたらす。認知症自体がセルフケアの障害を通してリスク因子になるのみならず、認知症に伴い環境への適応能力が落ち、せん妄や抑うつ状態など精神医学的対応が必要となる。介護の負担も増し、家族の精神的健康にも影響する。

## 2. 診断

アメリカ精神医学会の診断基準であるDSM-IVでは、記憶障害を中心に、認知機能障害を1つ以上満たす場合に診断する(表17)<sup>2)</sup>。

認知症を疑う場合、適切な治療法を選択し治療計画を立てるためには、認知機能障害がどのような原因で生じているかを判断する必要がある。認知機能障害を生じる疾患には、本項で取り上げるような神経変性疾患のみならず、脳腫瘍(原発性、転移性)、てんかん、正常圧水頭症などの脳器質的な疾患や甲状腺機能低下症などの内分泌疾患、ビタミン欠乏などの低栄養で生じる場合がある。このなかには治療可能な認知機能障害(treatable dementia)が含まれるため、見落とさないことが重要である。

また、悪性腫瘍などの治療中の場合には、原疾患や治療に伴う身体負荷がせん妄を誘導する。せん妄と認知症は混同されることが多いため、その鑑別に注意が必要である。さらに認知機能障害は老年期うつ病と重なる症状もあり、その鑑別には注意をしたい(表19)。

## 3. 症状

認知症への対応を考えていく上で、認知症に伴う症状を的確に判断することが求められる。

認知症=「もの忘れ」の印象が強いが、認知症の症状は記憶障害に留まらない。認知症に対して包括的なケアを提供するためには、その障害の全体像を把握する必要がある。

認知症の中核症状は認知機能障害であり、その中には記憶障害に見当識障害、実行機能障害などが含まれる。加えて、認知症の患者はこのような中核症状の障害から、周囲の環境や対人関係に合わせて調整をすることが困難となり、周囲との不適応から幻覚や妄想、徘徊などの症状を呈することが多い。これらの症状は認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)と総称される。認知症のケアでとくに重要になるのは、BPSDへの対応である。BPSDは患者自身に苦痛を強いるのみならず、介護者の精神的負担にもなる。BPSDは環境調整や働きかけなどの非薬物療法により症状が改善することが明らかになっており、適切な

表19 認知症の鑑別診断

	せん妄	アルツハイマー病	老年期うつ病
発症	数時間から数日	数か月から数年	数週から数か月
主な症状	注意力障害、睡眠覚醒リズムの障害	記憶障害	抑うつ気分、興味の喪失
記憶	記憶力障害	近時記憶の障害	部分的
記憶力低下の訴え	なし	通常ないことが多い	訴えが多い
気分	不安定	ニュートラル	抑うつ
経過	数日から数週の間で徐々に回復	進行	無治療の場合数か月持続

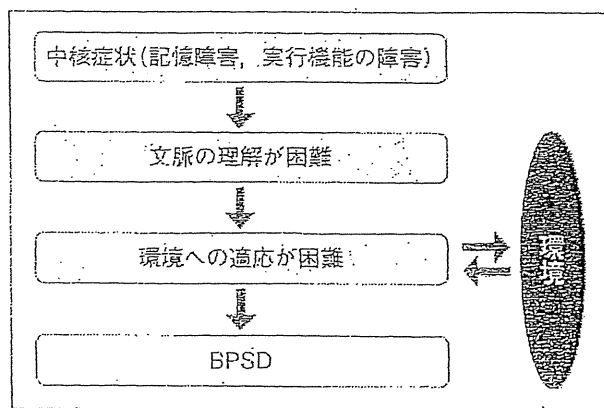


図 10 認知症の症状

対応が求められる(図 10).

#### 4. 症状評価

認知症の中核症状および周辺症状、BPSD の重症度を標準化されたツールを用いて評価することは、治療や介護の方針を立てるために必要なステップである。

認知機能障害に関しては、臨床上簡便に用いられる Mini-Mental State Examination 日本語版 (MMSE) や、長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) が利用しやすい。

重症度の評価には、客観的な臨床症状評価である臨床認知症評価尺度 CDR がある。

#### 5. 治療とケア

認知症に対する治療は、薬物療法と生活機能を維持・拡大することを目的とした非薬物療法からなる。

##### 1) 対応の流れ

①状態像を正確に検討する。認知障害を引き起こす可逆的な因子があれば、積極的に対応を進める。

②適切なサポート(家族支援、介護保険の利用の有無)があるか確認する。

③理解力が不十分でありインフォームド・コンセントに支障がある場合には、担当医に伝えて対応を相談する。家族に情報を伝え、対応を相談する。

④症状管理を行う。

##### i) 薬物療法：

中核症状に対しては、抗認知症薬の適応を考える。抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル塩酸塩がある。

行動障害に対しては、①中核症状の改善を通して BPSD の改善を図る方法、②発動性の低下や睡眠障害など生体アミン系の障害による症状には生体アミン系の改善を通して症状改善を図る方法、③対症療法としての向精神薬の使用、がある。重要な点は、薬物療法を行うに際しては、その目標を明確にすることである。

##### ii) 介護保険を含め、患者・家族への支援体制を構築する。

iii) 介護者への支援・教育を行う。とくに、抗がん治療に関連するセルフケアについては、担当医との連携を密に取る。

## 2) 認知症への心理的介入・リハビリテーション

### ①認知リハビリテーション

認知障害を少しでも改善したいとの思いは患者・家族のみならず、医療者からも大きい。認知機能障害そのものをターゲットとしたリハビリテーションであり、見当識の回復を目指した現実見当識訓練(reality orientation)や記憶の改善を目指した介入方法がある。しかし残念ながら、現在までのところ認知リハビリテーションの効果は限定的であり、有効性の示された介入方法はない<sup>4)</sup>。逆に認知症の人は、日常生活の失敗・不安から意欲を喪失していることも多い。リハビリテーションが「できない体験」に直面化させることにつながり、自尊心を傷つけられ、医原性のBPSDを生じる可能性もある。

### ②認知刺激療法

認知症の疫学的要因の調査から、余暇活動や身体活動の多い人ほど認知機能が維持できている報告から、身体活動や趣味をリハビリテーションとして取り入れることがある。自信や意欲を回復させ、残存能力を使うことを目的に行われる。

### ③回想法

専門家の共感的な姿勢とともに過去を肯定的に振り返りながら再評価を促し、自信や意欲を回復させることを目的にしている。自信を取り戻すことで安定を図ることを目的に行われるが、認知機能の向上は期待できない。

#### i) がんの臨床で注意しなければならない点

認知症はがん患者の診断・治療にさまざまな障害をもたらす(表20)。認知症があることにより、まず症状の自覚が遅れ、病状変化の発見が遅れる。またセルフケアの障害を通してリスク因子になるのみならず、せん妄や抑うつ状態など精神医学的対応が必要となったり、適応力の低下から社会的機能不全を呈することもある。

抗がん治療が実施されている場合、安全性の評価の上で認知機能の評価は重要である。例えば、外来の場においては、

- ①経口抗がん剤の服薬を間違える
- ②化学療法に伴うセルフケアができない
- ③治療方針が理解できない、決定できない
- ④オピオイドの内服を間違える

などの問題が生じる危険性がある。

治療と関連して、認知症を合併したがん患者は、進行がんの比率が高く、stagingが不明の患者が多い<sup>5)</sup>。また、認知症の既往は予後にも影響する。乳がんや前立腺がん、大腸がんを対象としたアメリカの後方視的研究では<sup>6)</sup>、非認知症のがん患者の6か月以内の死亡率が8.5%だったのに対して、認知症を合併した場合には33%に上った<sup>6)</sup>。認知症を合併したがん患者では、stageが不明の症例が多く、死亡率上昇の13.6%(結腸・直腸がん)から16.4%(乳がん)は、がんが進行期であることで説明ができた<sup>6)</sup>。一方、前立腺がんにおいては、病期を調整すると、認知症はがん関連死にはほとんど影響しないと見積もられている。また、認知症患者では、診断病期の予後への影

表 20 認知症の影響

<p>1. 抗がん治療の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診断が遅れる(進行期での発見が多い)</li> <li>・ 意思決定が困難になる</li> <li>・ セルフケアが困難になる(有害事象の発見が遅れる)</li> <li>・ 合併症の増加</li> </ul> <p>2. 精神症状の問題</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ せん妄のリスク因子</li> <li>・ 抑うつ状態のリスク因子</li> </ul> <p>3. 家族の介護負担</p>
--

響は非認知症患者よりも小さいことも明らかになった。これは認知症患者には治療に伴う合併症の影響が相対的に大きいことを示していた。認知症に関しては、前向き研究による詳細な検討が必要であるが、認知症を合併した場合に病期の影響が小さいことは、早期発見のためのスクリーニングの有効性も認知症の有無で異なることが考えられる。

参考文献

- 1) 財団法人日本統計協会：国民衛生の動向 2010/2011 年，2010.
- 2) American Psychiatric Association：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Revision, 2000[高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸(訳)：DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル, 新訂版, 医学書院, 2004]
- 3) Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al：Prevalence of dementia and major subtypes in Europe—A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000；54(11 Suppl 5)：S4-9
- 4) Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al：Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev, 2003；(4)：CD003260.
- 5) Gupta SK, Lamont EB：Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. J Am Geriatr Soc, 2004；52：1681-1687.
- 6) Raji MA, Kuo Y, Freeman JL, et al：Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer. Arch Intern Med, 2008；168：2033-2040.

(小川朝生)



統合失調症

統合失調症は多様な精神症状とともに、自分が病気であるという意識(病識)や現実を把握し判断する機能(現実検討能力)が乏しくなる精神疾患であるがゆえに、がんと併存した際に臨床現場でさまざまな問題を生じることが多い。そこで、まず統合失調症の基本的症状を理解するために、その特徴について挙げた上で、とくに患者の意思をどのように把握するのか、また、どのような治療環境が用意できるのかについて説明し、さらに将来的にはどのような緩和医療を行いうるかという観点から、必要になる課題について検討したい<sup>1)</sup>。

12) ネット・H・カセム(編著), 黒澤尚, 保坂隆(監訳): MGH 総合病院精神医学マニュアル, MEDSI, 1999

(野口 海・松島英介)



## 発達障害

発達障害とは、生来的な脳機能の障害に伴い知的な障害を合併した病態を総称する。生来の脳機能障害を分けて考えることの利便性は、一般的に後天的にある時点から発症することがある程度明らかになっており、寛解と再発を繰り返す精神疾患とは区別して考えたほうが利点があるからである。

発達障害の患者は、新しい情報や複雑な情報を理解したり、新しい技術を習得することに困難を抱えており、環境に適応することに障害を生じたり、自立した生活を送ることが困難になる。そのため生涯にわたり社会的、心理的適応に強い影響を及ぼし続ける。全人口の約3%が何らかの発達障害の診断がつくと考えられており、その中には自閉症や広汎性発達障害、精神遅滞が含まれる。

コンサルテーション精神医学や緩和ケアの領域においては、患者とコミュニケーションを図る上での配慮や疾患に対する理解度の評価、セルフケアを考える上で発達障害を知ることは重要である。

### 1. 概念

発達障害の概念は、歴史的に変遷がある。発達障害という概念がまとまって登場したのは、DSM-IIIからである。その後DSM-III-Rで、初めて発達障害(developmental disorder)という項目が診断基準に登場した。DSM-IVにおいては、ICD-10の影響もあり、「通常、幼児期、小児期、または青年期に初めて診断される障害」という項目になりII軸に位置づけられている<sup>1,2)</sup>。

一方、ICD-10では、精神遅滞と心理的発達の障害の2項目となり、精神遅滞は「精神の発達停止あるいは発達不全の状態であり、発達期に明らかになる全体的な知能水準に寄与する能力、例えば認知、言語、運動および社会的能力の障害によって特徴付けられる」とされた。「心理的発達の障害」は「①発症は常に乳幼児期あるいは小児期であること、②中枢神経系の生物学的成熟に深く関係した機能発達の障害あるいは遅滞であること、③精神障害の多くを特徴付けている寛解や再発がみられない固定した経過であること」と記載されている。

#### 1) 精神遅滞(mental retardation)

精神遅滞は、一定水準以下の知能障害と適応行動の障害があり、それが発達期には発現しているものである。福祉領域では知的障害(intellectual disability)と呼ばれるものとおおよそ重なる<sup>3)</sup>(表22)。

疫学的には、IQが70以下のものは理論的には2%程度となる。疫学調査では約1%とみられている(表23)。

表 22 精神遅滞の定義

精神遅滞は、知的機能および適応行動(概念的、社会的および実用的なスキルで表される)の双方の明らかな制約によって特徴付けられる能力障害である。この能力障害は18歳までに生じる。以下の5つの前提は、この定義の適用には不可欠である。

1. 現在の機能制約は、その人と同年齢の仲間や文化に典型的な地域社会の状況の中で考えなければならない。
2. 妥当な評価は、コミュニケーション、感覚、運動および行動の要因の差異はもちろんのこと、文化および言語的な多様性を考慮しなければならない。
3. 個人の中には、制約がしばしば強さと共存している。
4. 制約を記述することの重要な目的は、必要とされる支援のプロフィールを作り出すことである。
5. 長時間にわたる適切な個別的支持によって、知的障害を有する人の生活機能は全般的に改善するであろう。

(Mental Retardation Definition, Classification and Systems of Support, 10th ed. Washington DC : American Association on Mental Retardation : 2002 より)

表 23 精神遅滞の重症度とIQ、頻度との関係

	IQ	%
軽度 mild	50~70	85
中等度 moderate	49~35	10
重度 severe	34 以下	3~4
最重度 profound	20 以下	1~2

### ①精神医学的問題

精神遅滞に加えて、何らかの精神医学的問題を合併する率は一般人口よりも高く、およそ半数は何らかの問題を抱えていると言われている。背景には脳機能に脆弱性があること、ストレス状況下での問題解決能力が低いこと、その結果行動化が生じやすいことがあげられる。概して入院という環境の変化に適応することが苦手で、パニックや強迫行動などを生じて、対応を依頼されることがある。一部は広汎性発達障害や注意欠陥多動性障害と関連が考えられる場合もある。環境調整を図りつつ、コミュニケーションの取り方を考える。単に問題行動としてとらえるだけではなく、誘発する状況や病棟スタッフとの関係などの環境要因を検討することも必要になる。病棟スタッフとコミュニケーションがとれるだけで落ち着く場合も多く、具体的で実行しやすい支援方法を提示することが重要である。

### 2) 広汎性発達障害

広汎性発達障害は自閉症や Asperger 症候群とその近縁疾患を含む疾患を想定した概念で、国際的診断基準が採用したものである<sup>2)</sup>。

自閉症は Kanner が提唱した「極端な孤立と同一性への固執」を特徴として記述した疾患である。また Asperger らが記述した小児の疾患は、「関わりの奇妙さ」という観点から社会性の障害を記述した。おのおのの概念はその後拡張し、Asperger 症候群は自閉症と連続したものと捉えられるようになり、自閉症スペクトラムとして、社会性、社会的コミュニケーション、社会的イメージの3領域の障害をもつ疾患として位置づけられるようになった。広汎性発達障害

表 24 自閉性障害の診断基準(DSM-IV-TR)

<p>A. 下記の(1), (2)そして(3)から6項目(以上)が該当し, 少なくとも(1)から2項目, (2)と(3)からそれぞれ1項目以上が該当すること.</p> <p>(1) 以下のうち少なくとも2項目によって明らかになる社会的相互交流の質的な障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 目と目を合わせること, 顔の表情, 体の姿勢, 身振りなど, 社会的交流を調節する複数の領域の非言語的行動の使用に明らかな障害がある.</li> <li>(b) 発達水準に相応した仲間関係を作ることが困難</li> <li>(c) 楽しみ, 興味, 達成感を他者と分かち合うことを自発的に求めることが乏しい(例: 他の人達に興味のある物を見せる, もってくる, 指差すなどが少ない).</li> <li>(d) 対人的または情緒的相互性が乏しい.</li> </ul> <p>(2) 以下のうち少なくとも1項目によって明らかになるコミュニケーションの質的障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 話し言葉の発達の遅れ, あるいは完全な欠如(ジェスチャーや身振りのような代替えの様式による手段によって補おうとしない)</li> <li>(b) 十分な発話のある人については, 他の人との会話を開始すること, あるいは会話を継続することの明らかな障害</li> <li>(c) 常同的で反復的な方法で言語を使用する, あるいは特異な言語を使用する.</li> <li>(d) 発達水準に相応した多様で自発的なごっこ遊びや社会的な模倣遊びの乏しさ</li> </ul> <p>(3) 行動, 興味および活動の幅が狭く反復的である, あるいは常同的なパターンをとる. これは次のうち少なくとも1項目があてはまることで示される.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 強度あるいは狭隘さのどちらかが異常な程度に, 常同的で限定された1つあるいはそれ以上に興味の対象に熱中すること</li> <li>(b) 特定の機能的でない習慣や儀式に対する頑なに執着することが明らか</li> <li>(c) 常同的で反復的な衝動的運動(例: 手や指を羽のようにばたばたさせたり, ねじ曲げる, または複雑な全身の動き)</li> <li>(d) 物体の一部に持続的に熱中する.</li> </ul> <p>B. 3歳以前に始まる, 以下のうち少なくとも1つの領域の機能が遅れているか, 異常である.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 社会的交流, (2) 社会的コミュニケーションの場における言語の使用,</li> <li>(3) 象徴的あるいは創造的遊び</li> </ul> <p>C. レット障害あるいは小児期崩壊性障害による説明のほうがこの障害による説明よりもよく適合することはない.</p>
---

はこの自閉症(自閉性障害)と Asperger 症候群(アスペルガー障害)を中心に近縁疾患を含む疾患を想定している。診断基準<sup>2)</sup>は表 24, 25 を参照。

## 2. 精神腫瘍学における問題点と対応

精神腫瘍学のようなコンサルテーション精神医学領域に対応が困難ということで紹介になるケースには、成人期になって初めて問題と気付かれた比較的軽度の発達障害のケースがある。発達障害が成人になって問題となる場合では、発達障害に特徴的な症状がそのまま現れることは比較的稀で、さまざまな精神症状や社会的問題によって修飾される。

発達障害を疑われる状況には、不注意や衝動性、社会性の問題などがあるが、それらの症状は、不安や抑うつ症状、自殺企図や医師-患者関係の問題(治療拒否、理解力、コミュニケーションの問題)として顕在化する。

子どもの時から発達障害と気付かれて対応をされてきた症例では、教育や医療的支援のもと、青年期の就学の問題や発達課題、成人に入っては就労支援を受けてきているが、はじめて気づかれる症例では、悪性腫瘍に罹患したり、治療に関する問題に対応することに困難をきたし不適応を起こしたものである。一見、性格の問題として対応されていることも、精神医学的に評価をし

表 25 アスペルガー障害の診断基準(DSM-IV-TR)

- A. 以下のうち少なくとも2つにより示される対人的相互反応の質的な障害
- (1) 目と目を合わせる事、顔の表情、体の姿勢、身振りなど、社会的交流を調節する複数の領域の非言語的行動の使用に明らかな障害がある。
  - (2) 発達の水準に相応した仲間関係を作ることが困難
  - (3) 楽しみ、興味、達成感を他者と分かち合うことを自発的に求めることが乏しい(例：他の人達に興味のある物を見せる、もってくる、指差すなどが少ない)。
  - (4) 対人的または情緒的相互性が乏しい。
- B. 行動、興味および活動の、限局的、反復的、常同的な様式で、以下の少なくとも1つによって明らかになる。
- (1) 強度あるいは狭隘さのどちらかが異常な程度に、常同的で限定された1つあるいはそれ以上に興味の対象に熱中すること。
  - (2) 特定の機能的でない習慣や儀式に対する頑なに執着することが明らか。
  - (3) 常同的で反復的な奇异的運動(例：手や指を羽のようにばたばたさせたり、ねじ曲げる、または複雑な全身の動き)
  - (4) 物体の一部に持続的に熱中する。
- C. この障害は社会的、職業的、または他の重要な領域において、臨床的に明らかな障害を引き起こしている。
- D. 臨床的に明らかな全般的な言語発達の遅れがない(例：2歳までに単語を用い、3歳までにコミュニケーション的な句を用いる)。
- E. 認知発達、年齢に相応した身辺自立能力、(社会的交流以外の)適応行動、および小児期における環境への好奇心について臨床的に明らかな遅れはない。
- F. 他の特定の広汎性発達障害または統合失調症の基準を満たさない。

直すことで発達障害であったことが明らかになり、精神医学的対応をすることで問題を整理し、理解力の評価や理解を進めるための介入、コミュニケーションの支援を通して本人の意向に沿った対応をすることも可能になる。

しかし、まだこの領域は一般には十分に認知されていない。精神腫瘍学が今後大きく貢献することができる領域である。

海外においては、イギリスの緩和ケア専門家を対象にアンケート調査を実施した報告がある<sup>11)</sup>。その報告では、発達障害に対するトレーニングを受けた経験がある医療者は、医師、看護師とも約4割に留まっていた。緩和ケアの専門家が発達障害のケアで困難を感じることは、症状コントロール(症状の理解、セルフケア)の問題(71%)や家族の支援(28%)、心理的サポートの対応(24%)などの場面が挙げられており、ケアを提供する上での問題点として、疾患が十分に理解されていないことや、コミュニケーションをとる方法の難しさ、身体症状評価が困難であることが報告されている。

## 1) 対応

重要なことは、精神症状を丁寧に評価をすること、コミュニケーションの問題や精神症状を評価する際に発達障害の可能性のあることを常に念頭に置くことである。

発達障害に対して、発達障害は治療のしようがないので診断をつけても意味がないとの誤解がある。発達障害に対して、コンサルテーション精神医学がしなければならないことは、的確な診断をして、発達障害に独特の認知障害を踏まえた支援、ケアを提供することにある。発達障害の問題を明らかにすることで、一見困難な患者としてパーソナリティの問題として対応されていた



ことが、発達障害の特徴に応じた説明や対応が可能となる。

緩和ケアにおいては、医療者が一般に望ましいと思うケアと、発達障害の患者が好むケアとが異なることが多い。なかには、医療者の臨機応変のケアが、発達障害の患者にとっては、予測の立たない介入として写り、パニックや激しい拒否を引き起こすことがある<sup>5-8)</sup>。その結果、医療者もどのように対応してよいかわからず、疲弊をすることも起こる。

発達障害への介入は、患者とその家族のQOLを高め、ケアをする医療者の負担を軽減するために、医療者を中心に働きかけ、発達障害に伴う認知の障害を伝えるとともに、発達障害に合わせた支援の方法、支援の必要性を伝えることにある。伝え方は具体的に示すことが望ましい。ともすれば、医療者は患者に対して、むやみに声をかけがちである。大事なことは患者が何を負担に感じるのかを示すとともに、認知の特性に即して視覚に訴える働きかけをし、静かで見通しの立ちやすい環境を用意することである。

#### 参考文献

- 1) APA[高橋三郎, 大野裕, 築谷俊幸(訳)]: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 2002.
- 2) Organization WH: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders—Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva, WHO, 1992.
- 3) AAoM Retardation: Mental Retardation Definition, Classification and Systems of Support. 10th. Washington DC. 2002.
- 4) Tuffrey-Wijne J. et al: Palliative care provision for people with intellectual disabilities—interviews with specialist palliative care professionals in London. Palliat Med. 2007; 21(6): 493-499.
- 5) Ahmed N, et al: Systematic review of the problems and issues of accessing specialist palliative care by patients, carers and health and social care professionals. Palliat Med. 2004; 18(6): 525-542.
- 6) Crawley L, et al: Palliative and end-of-life care in the African American community. JAMA. 2000; 284(19): 2518-2521.
- 7) Kessler D, et al: Social class and access to specialist palliative care services. Palliat Med. 2005; 19(2): 105-110.
- 8) O'Neill J and Marconi K: Access to palliative care in the USA—why emphasize vulnerable populations? J R Soc Med. 2001; 94(9): 452-454; discussion 456-457.

(小川朝生)

## IV 物質依存

精神腫瘍学の領域において、アルコールやたばこなどの依存性物質に関する知識は重要である。いずれもがんとの高い関連性が指摘されており、例えば食道がんの入院患者が実はアルコール依存症者であり、その問題行動や離脱症状のため本来のがん治療に難渋するケースを経験することもある。さらに、喫煙習慣のある肺がんの入院患者に対して、適切な禁煙指導を行うことは予後改善の観点からも大切である。

本項では、アルコールとたばこのそれぞれについて、がんとの関連性や依存が形成された入院患者へのアプローチについて概説する。

- 版社, 2004.
- 5) White JR, Walczak TS, Marino SE, et al : Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events : A case-control study. *Neurology*, 2010 ; 75 : 513-518.
  - 6) 上島国利(編著) : 抗不安薬活用マニュアル. 先端医学社, 2005.
  - 7) 中尾智博 : 不安障害の薬物療法. 樋口輝彦, 小山司(監修) : 臨床精神薬理ハンドブック. 第2版, pp262-279, 医学書院, 2009.
  - 8) Sheehan D, Raj A : Benzodiazepines. Shatzberg AF, Nemeroff CB (eds) : *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Fourth Edition. pp465-486, American Psychiatric Publishing Inc. Washington D C and London U K, 2009.
  - 9) 山田了士 : 不安・抑うつ. 大西秀樹(編) : 専門医のための精神科臨床リユミエール 24, サイコオンコロジー. pp49-58, 中山書店, 2010.
  - 10) 和田知未 : 薬物療法. 大西秀樹(編) : 専門医のための精神科臨床リユミエール 24, サイコオンコロジー. pp99-110, 中山書店, 2010.
  - 11) Aranda Aguilar E, Constenla Figueiras M, Cortes-Funes H, et al : Clinical practice guidelines on antiemetics in oncology. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005 ; 5 : 963-972.
  - 12) National comprehensive cancer network : Antiemesis ver 2.2010, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
  - 13) Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al : Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1
  - 14) 厚生労働省厚生科学研究「がん医療における緩和医療及び精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班. 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会 : 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン. 日本緩和医療学会理事会. 2005.
  - 15) Claessens P, Menten J, Schoisnans P, et al : Palliative sedation : a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage*. 2008 ; 36 : 310-333.
  - 16) 井上雄一 : 睡眠障害の薬物療法. 樋口輝彦, 小山司(監修) : 臨床精神薬理ハンドブック. 第2版, pp291-306, 医学書院, 2009.
  - 17) 高橋正, 新井平伊 : 認知症の薬物療法. 樋口輝彦, 小山司(監修) : 臨床精神薬理ハンドブック. 第2版, pp343-363, 医学書院, 2009.
  - 18) Overshott R, Karim S, Burns A : Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 ; Issue 1.
  - 19) Bruera E, El Osta B, Valero V, et al : Donepezil for cancer fatigue—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 : 3475-3481.

(山田了士)



## 薬物間相互作用

精神腫瘍学の領域において薬物療法を考慮するにあたり, 抗悪性腫瘍薬(抗がん剤)の特徴に関して理解し, 注意をしつつ使用する必要がある。

一般的に薬物は投薬量が増加すれば, 薬物により生じる生体反応も増強する関係にある。生体反応には, 治療効果および有害事象があり, それぞれに用量反応曲線がある。両者の間が(すなわち治療効果が高まり, 一方有害事象は低い)その薬物の治療域となる。

一般の治療薬と比較して, 抗悪性腫瘍薬は治療域が狭く, 有害事象が生じると極めて重篤な事態となる。したがって, 抗悪性腫瘍薬は, 用量反応関係とその個体差を考慮して, 各患者の状態を薬理的に考察し, 投与を行う必要がある。

本項では向精神薬を中心に, がん患者に対して薬物療法を考える場合に考慮すべき要点を概説

する。

## 1. 悪性腫瘍の治療中に考慮すべき薬物の体内動態

### 1) 吸収

血管外に投与された薬物は、投与部位から吸収されて循環血液に達し、全身に分布する。その通過する臓器や組織で薬物の一部は消失する。このように血管外に投与された薬物が全身循環血に到達する過程は生体内利用率(bioavailability)であらわされる。この生体内利用率は、吸収そのものの問題と、初回通過効果の問題からなる。

吸収はさまざまな要因が絡む。経口投薬の場合には、患者のアドヒアランスの問題の他に食事内容、食事と服薬との時間、胃内 pH、消化管手術、通過障害、消化管運動に影響する薬剤の併用に注意が必要である。例えば、オピオイドを使用している場合に、オピオイドによる抗コリン作用により消化管運動が抑制される結果、吸収が阻害される可能性がある。また、脱水傾向の強い場合やサンドスタチンで消化管分泌を抑制している場合には、腸内環境が変化し、徐放性剤からの放出が抑制される可能性がある。

### 2) 分布

薬剤はその作用を発揮するために、受容体が存在する組織に移行する必要がある。薬剤が組織に移行する際には、アルブミンなどの蛋白に結合した状態では分子量が大きすぎるために移行できない。移行するためには遊離型で存在する必要がある。薬物動態で重要なのは遊離型薬物濃度になる。

一般に遊離型薬物濃度が低くなると、蛋白と結合していた薬物が遊離して組織に移行していく。一方、悪性腫瘍を取り巻く血管は概して血液透過性が充進しており、結合したままでも組織に移行する場合も考えられる。

### 3) 代謝

薬物は生体内で代謝を受け構造が変化する。薬物により代謝を受けて薬理活性が消失したり、逆に高まる場合もある。薬物は一般に複数の代謝経路をもつ。その場合は主たる代謝経路が阻害されても、他の経路をバイパスする。一方、単一経路の場合は阻害されることで薬物血中濃度が上昇し、有害事象を生じる。

### 4) 排泄

薬物の排泄は、尿中排泄と胆汁排泄が主である。尿中排泄には、腎臓糸球体濾過や尿細管分泌、尿細管再吸収が関連する。胆汁排泄は、肝臓で代謝されたあとに、P糖蛋白やMRP2などの膜輸送蛋白が重要な役割を果たす。

## 2. 悪性腫瘍治療中の向精神薬の使用

悪性腫瘍の治療と併せて、精神科薬物療法を実施する場合には、

- ①悪性腫瘍に伴う全身状態の変化
- ②抗悪性腫瘍薬と向精神薬との相互作用

③抗悪性腫瘍薬と向精神薬のそれぞれの有害事象の重畳

④向精神薬使用に伴う抗悪性腫瘍薬に対する生体反応の変化

を考慮しなければならない。

とくに薬物相互作用に限ると、抗悪性腫瘍薬は一般に複数の抗悪性腫瘍薬を併用したり、有害事象対策として制吐薬など数種を併せて用いることが多い。またがん患者は概して高齢者に多く、合併症に対する薬物療法も行われていることが一般的である。

複数の薬剤が併用される場合が多いので、薬物動態および相互反応に細心の注意が必要である。例えば、メソトレキセートは腎排泄であるが、がん患者の疼痛に頻用されるNSAIDsは尿管管分泌で競合し、メソトレキセート血中濃度が上昇することが知られている。また代謝や排泄の阻害だけではなく、酵素誘導により薬物濃度が低下し、効果が減弱することがある。例えば、フェノバルビタールやフェニトイン、カルバマゼピンは酵素誘導を生じ、パクリタキセルやエトポシド、ビンクリスチン、イリノテカンのクリアランスが上昇し薬物濃度が低下する<sup>1-4)</sup>。また、代替療法として抑うつ症状に用いられるSt. John's wortは、CYP3A4を誘導し、薬物効果を減弱させる。グレープフルーツジュースもCYP3A4を阻害し、経口投薬の血中濃度を上昇させることがある。

### 3. Cytochrome P-450

薬剤間の相互作用はいろいろな部位で生じると想定されるが、薬力学的に問題となる相互作用は肝臓での代謝段階が問題と考えられている。

CYPは20以上の同位酵素からなる。150種以上の薬剤が、1つ以上のCYPにより代謝される。とくに薬物代謝で重要なものは、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4である。CYP3A4は肝臓の全CYP同位酵素の40%以上を占め、薬物間相互作用の中で最も重要と考えられる。

### 4. ホルモン療法とSSRI

生活スタイルの欧米化に伴い、日本において乳がんは増加しつつある。乳がんの特徴は、がんの増殖にホルモンが関係している点である。乳がん治療は外科手術に薬物療法(抗悪性腫瘍薬)、放射線治療を基本とするが、それに加えて、腫瘍がエストロゲンやプロゲステロンレセプターを発現している場合には、エストロゲンのantagonistであるタモキシフェンを用いたり、aromatase inhibitorを用いて脂肪細胞から合成されるエストロゲンの産生を抑制することにより乳がん再発のリスクを抑える試みがなされる。大規模研究では、5年間タモキシフェンを内服することにより、進行乳がん患者の再発リスクを50%軽減できるとの報告があり、標準治療となっている。

タモキシフェンはエストロゲンレセプターの部分作動薬であり、閉経前後を通してエストロゲンレセプター陽性の早期・進行期乳がん患者に対して治療効果が示されている。タモキシフェンは、CYP2D6により代謝され活性代謝物になることを通じて作用を発現する。そのため、CYP2D6を阻害する薬剤(表10)があると、タモキシフェンの活性化が阻害され、その作用が減弱する可能性がある。パロキセチンは、CYP2D6に対する強力な阻害作用があり、タモキシフェンの効果を減弱させ死亡率を上昇させる報告がなされ、添付文書にても注意が喚起されている<sup>5-7)</sup>。