



活用しよう！緩和ケアの新しい薬剤

新しい向精神薬を活用する

—ジェイゾロフト®・ロゼレム®・エビリファイ®—

The Clinical Usage of New Psychotropic Agents for Cancer Patients

小川朝生*

Asao Ogawa

Key words : 抗精神病薬, 精神腫瘍学, 緩和ケア

● 緩和ケア 21 : 606-610, 2011 ●

A. ジェイゾロフト® (セルトラリン)

薬剤の特徴—ここが新しい！

Point

- ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) に分類される新しい抗うつ薬。
- ・ 副作用 (悪心、眠気、便秘) が少ない穏やかな抗うつ薬。
- ・ ホルモン療法中のホットフラッシュにも有効性が報告。

ジェイゾロフト (セルトラリン) (以下、斜体文字は商品名) は、海外では約 20 年前から使用されており、米国では一番頻用されている抗うつ薬である。日本でも 2006 年に導入され、一般診療において頻用されている。

ジェイゾロフトは、臨床的には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (以下、SSRI) に分類される。一般的に SSRI は投与開始時や増量時に、悪

心・嘔吐などセロトニン性消化器系有害事象が出現する頻度が高いが、ジェイゾロフトはほかの SSRI に比べてこの消化器症状の出現率が低い。

一般のうつ病患者を対象とした抗うつ薬の比較試験 117 件をレビューしたメタアナリシスによれば、ジェイゾロフトはリフレックス (ミルタザピン) やレクサプロ (エスシタロプラム)、ベンラファキシン (本邦未発売) と並んで他剤よりも有効性が高く、しかもレクサプロ (エスシタロプラム) と並んで不快感が低く忍容性が高い¹⁾。この結果を見ても、ジェイゾロフトはリフレックスと同様に、悪心・嘔吐の副作用が少なく、がん医療では導入のしやすい抗うつ薬として位置づけられる。

投薬の対象は、うつ病に加えてパニック障害や不安障害がある。更年期障害に多いホットフラッシュに対する有効性も報告があり、適応外ではあるがホットフラッシュを軽減する目的で使用す

*国立がん研究センター 東病院 臨床開発センター 精神腫瘍学開発部 : Psycho-Oncology Division, Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East (〒277-8577 柏市柏の葉 6-5-1) 0917-0359/11/〒400/論文/COPY

ことがある。

薬物相互作用は弱いので、多剤併用の多いがん治療でも使いやすい。たとえば、パキシル（塩酸パロキセチン水和物）やデプロメール（マレイン酸フルボキサミン）はCYP2D6の強い阻害作用があり、タモキシフェン（ノルバデックス）の活性化を阻害して治療効果を減弱させる危険が指摘されている。ジェイゾロフトはCYP2D6阻害作用も弱いため、ホルモン療法中でも安全に用いることができる。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

乳がんの女性。外来にてホルモン療法を継続しているが、この1カ月ほど不眠や食欲不振、胸部不快感、動悸・呼吸困難感、全身倦怠感、意欲の低下が出てきたため、精神腫瘍科へ紹介となった。診断はうつ病であった。自律神経症状が強くパニック発作も伴っていた。患者より「食べられないとがんに負けてしまう」との発言があり、食事へのこだわりが強いことがうかがわれたため、消化器系の有害事象の少ないリフレックスを開始した。

リフレックスを開始したところ、吐き気はないものの午前中いっぱい残る眠気・倦怠感を伴ったため、「飲み始めて眠気が強い。家事にも支障が出るので何とかしてほしい」と連絡がきた。再度受診をしていただき、眠気の副作用の少ない抗うつ薬としてSSRIがあること、SSRIには飲み始めにむかつきが数日出る人が1~2割いるが、吐

き気止めを併せて使うことで軽減できることを説明した。本人より「吐き気がひどくないならば」との了解を得て、ジェイゾロフトを開始し、最初の2週間はプリンペラン5mg（メトクロプラミド）1錠を併用することとした。

1週間後には、「症状は変わらないものの吐き気がなくてほっとした」とまずまず受け入れていただいたため、50mgに増量した。2週間を経た頃より夜間の睡眠が安定しだし、食事も以前よりは摂れるようになってきた。3週目に75mgに増量し経過をみたところ、パニック発作や胸部不快感も消失し、5週目には買い物や家事にも意欲をもてるようになった。

2. 処方例

- ・ジェイゾロフト 25mg, 1錠 1日1回〔夕食後〕
（1錠で開始し、1~2週間隔で25mgずつ増量、効果が出るまで100mgまで増量する）
- ・プリンペラン 5mg, 1錠 1日1回〔夕食後〕

3. 解説

身体合併症を伴ううつ病に対する薬物療法の第1選択薬は、SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）である。これらの新しい抗うつ薬は、三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬など、従来の抗うつ薬で問題になっていた心毒性や抗コリン作用（せん妄の発症リスク、便秘、口渇）が少なく、がん患者に対して比較的安心して用いることができる。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆パニック発作を伴ううつ病など、不安や焦燥感（落ち着かない、いらいらする）の強いうつ病に合いやすい。
- ◆投与開始・増量時に生じやすい悪心・嘔吐対策が続けられるかどうかはジェイゾロフト使用の鍵である。どの抗うつ薬も同じだが、効果が出るよりも前に副作用が先行して現れる。筆者は投薬する場合には、副作用が先に出て一見調子が悪くなるように感じることを、続けることで効果が現れてくるので、合わないと思って中止をせずに続けてほしいことをあらかじめ説明する。ま

た、投与2, 3日後に診察あるいは電話で状況を確認するようにしている。初期のこまめな軌道修正が、最終的にはアドヒアランスの向上につながる。

◆副作用の悪心・嘔吐が心配な場合には、最初の1, 2週間は制吐剤を併用する。

◆ジェイゾロフトは25 mgから開始する。増量は1, 2週間のペースで25 mg → 50 mg → 75 mg → 100 mgと増量する。日本では1日1回投与、最大100 mg/日まで認可されている。がん患者でも初期投与量を減量する必要はほとんどない。

B. ロゼレム[®] (ラメルテオン)

薬剤の特徴—ここが新しい!

▶ Point

- ・メラトニン受容体に作用する。
- ・入眠困難(寝付きが悪い)を改善する作用がある。
- ・せん妄を誘発する危険性がない。
- ・筋弛緩作用がない。呼吸抑制・転倒のリスクがある高齢者や、閉塞性肺疾患などの合併症がある場合にも使いやすい。
- ・効果には個体差がある。睡眠リズムの改善に時間がかかる。

ロゼレム(ラメルテオン)は、催眠作用や体内時計の調節をつかさどるメラトニン系神経に作用し、脳の睡眠中枢を優位に導くことを通して、自然に近い睡眠を誘発する。ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬のように、脳皮質を抑制することがなく、せん妄を誘発する危険がないため、高齢者や認知症の患者の入眠困難に対して使用できる。

最大の特徴は、一般的な睡眠導入薬であるベンゾジアゼピン系薬剤にみられる筋弛緩効果がないことである。転倒や呼吸抑制のリスクがなく、高齢者や閉塞性肺疾患など、従来の睡眠導入薬が使えにくかった症例の不眠に対しても使用することができる。処方の対象は、入眠困難のある不眠症である。投与を開始して2週間を目安に有効性を評価する。

一方で、ベンゾジアゼピン系薬剤による不眠症の治療歴のある場合や、うつ病に合併した不眠に対しては、有効性が示されていない。また、デブロメール、ルボックス(マレイン酸フルボキサミン)とは相互作用があり、併用することで効果が増強する危険があるため、併用は禁忌である。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

膀胱がん、経尿道的膀胱腫瘍切除目的で入院した男性。入院前より不眠があり、「不眠をなんとかしてほしい」と強く望まれていた。不眠には不安や抑うつ状態、飲酒は特に絡んではいなかった。不眠に対してマイスリー5 mg(酒石酸ゾルピデム)を使用したところ、筋弛緩作用が強く出て、持ち越し効果も著しく、翌日の午前中いっぱいふらついている状態であった。2.5 mgに減量すると効果はなかった。そこで、デジレル25 mg(塩酸トラゾドン)に代えると立ちくらみや眠気が残り、続けることができなかった。

そのため、ロゼレム8 mg(ラメルテオン)1錠を開始したところ、初日は寝つきにやや時間がかかったものの、数日のうちに入眠のリズムが回復した。翌朝の持ち越し効果、筋弛緩作用の問題もなく、順調に手術に望むことができた。

2. 処方例

- ・ロゼレム8 mg, 1錠 1日1回(寝る前)

3. 解説

不眠に対しては、マイスリーなど超短時間型睡眠導入薬は安全性が高いと一般的にいられている。しかし、高齢者や身体疾患合併例ではせん妄や転倒を誘発するリスクが高い。このような場合の入眠困難に対して、従来の睡眠導入薬よりも安

全性が高く、使いやすい利点がある。しかし、ベンゾジアゼピン系に比べて、その効果は弱い。マイスリーやデパス（エチゾラム）を使用した経験、すなわち「飲んですぐ効く」体験を期待できるような効果はない。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆ シンプルな不眠に対して用いる（作用は弱めであり、疼痛や不安、抑うつ、飲酒の問題の絡む不眠には効果はない）。
- ◆ 連続して使用し、評価をする。頓用では用いない（2週間を目安に評価する）。
- ◆ 上記の点を考えると、療養型や長期入院のような環境での不眠に対して用いる方法が一番合っている。

C. エビリファイ®（アリピプラゾール）

薬剤の特徴—ここが新しい！

Point

- ・ 鎮静作用のない抗精神病薬。
- ・ 低活動性せん妄や鎮静をできるだけ避けたい症例によいだろう。

エビリファイ（アリピプラゾール）は、ドーパミン受容体の部分アゴニストである。理論的にいうと、ドーパミンの濃度が高い場合（統合失調症の幻覚や妄想が著しい状態、せん妄でいえば過活動性せん妄）にはドーパミン神経の出力を止めるように働く。一方、ドーパミン濃度の低い場合（統合失調症の陰性症状〈意欲や自発性の乏しい状態〉、せん妄でいえば低活動性せん妄）にはドーパミン神経の出力を上げるように働き、認知機能の改善と意欲・自発性の改善に働く。このように、ドーパミン神経が関係するといわれる認知症状だけではなく感情症状にも有効である点が従来の定型抗精神病薬（セレンেস〈ハロペリドール〉）や非定型抗精神病薬（リスパダール〈リスベリドン〉）と異なる。

エビリファイの最大の特徴は、ほかのどの抗精神病薬よりも鎮静作用が少ない点である。せん妄の認知機能障害（妄想や幻視、精神運動興奮〈いわゆる不穏〉）に対する治療効果は、どの抗精神病薬もほぼ同等の治療効果をもつ。しかし、抗精神病薬の鎮静作用には相当な開きがある。たとえば、ジプレキサ（オランザピン）は鎮静作用が強力であり、興奮の強いせん妄に対して効果的に作用する一方、過鎮静のために増量ができない場合も多い。その点、エビリファイは鎮静効果がほとんどないことから、鎮静作用の望ましくない低活動性せん妄や高齢者で転倒のリスクの高い場合に、ほかの抗精神病薬よりも優れていると経験的にいられている。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

摩がんの高齢男性、緩和ケアへ移行し外来で経過観察をしていたところ、家で傾眠がちとなり、会話が成立しなくなった。そのため、症状改善目的で入院した。全身検索を行ったところ、軽度の感染と脱水が直接要因と考えられた。全身は比較

的良好であり、せん妄も回復の可能性は十分に高いと判断した。抗生剤を開始し、脱水の補正をかけたつ、せん妄の治療を開始した。

当初リスパダール内用液 1 mg を 1 日 1 回寝る前で開始したが、翌朝に過鎮静となり傾眠がちとなった。やむをえず半量の 0.5 mg にしたが傾眠傾向に変わりはなく、声をかけないとうつらうつらし続けていた。見当識もまとまらず、会話は 1, 2 分続けることも困難な状態であった。

リスパダールでも鎮静作用が強いと判断し、より鎮静作用の少ないエビリファイ 6 mg に切り替えることとした。投与初日は大きな変化はなかったが、2 日目より夜間に目を開いている様子が減るとともに、日中開眼している時間が延びるようになった。4 日目あたりには、日中に短いながら

もまとまった話ができるようになり、食事も自発的に摂れるようになった。7 日目には注意力も維持できるようになり、睡眠・食事のリズムも回復するに至った。

2. 処方例

・エビリファイ 6 mg, 1 錠 1 日 1 回〔夕食後〕

3. 解説

せん妄に対する抗精神病薬の治療効果は、ほぼ同等であるが、薬剤のプロフィールはさまざまである。低活動性せん妄では、鎮静作用はすべて逆に働くために、鎮静作用は限りなく小さく、賦活作用が強い薬剤が望まれる。従来はリスパダールやセレネースが用いられてきたが、より鎮静作用の少ない薬剤としてエビリファイは治療の幅を広げる選択肢になる。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆低活動性せん妄など、鎮静をできるだけ避けたい場面で用いる。
- ◆ほかの抗精神病薬と比べてアカシジアが出やすいので注意する。落ち着かない様子になった場合には、せん妄が悪化したのかアカシジアが出たのかを鑑別する。アカシジアの場合には使用を中止して他剤に切り替える。
- ◆エビリファイは 1 日 6 mg から開始する。増量は 6 → 12 → 18 → 24 mg となるが、12 mg くらいまでで使うことが多い。
- ◆液剤もある。低活動で嚥下が悪い場合に、錠剤よりも使いやすい。

文献

- 1) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G. et al : Comparative efficacy and acceptability of 12

new-generation antidepressants : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373 : 746-758, 2009

がん患者における医療用麻薬および向精神薬の実態調査

鈴木真也*¹, 川澄賢司¹, 市田泰彦¹, 藤澤大介², 小川朝生²,
渡邊好造¹, 遠藤一司³, 内富庸介², 和泉啓司郎¹

国立がん研究センター東病院薬剤部¹, 精神腫瘍科², 明治薬科大学医薬品安全管理学³

Survey on Opioid and Psychotic Use by Cancer Patients

Shinya Suzuki*¹, Kenji Kawasumi¹, Yasuhiko Ichida¹, Daisuke Fujisawa²,
Asao Ogawa², Koza Watanabe¹, Kazushi Endo³,
Yousuke Uchitomi² and Keishiro Izumi¹

Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East¹,
Division of Psycho-Oncology National Cancer Center Hospital East²,
Drug Safety Management, Meiji Pharmaceutical University³

[Received December 14, 2010]
[Accepted May 9, 2011]

Few studies have been done on the use of opioids or psychotropic drugs by cancer patients in Japan. In view of this, we investigated patient records for a total of 2,044 patients, brought by themselves to our pharmacy between September 2009 and March 2010. Their median age was 67 (range 16–93) yrs, and there were 1,402 males (68.5%). The median number of prescriptions they brought with them was 4 (range: 0–23, median number of maintenance drugs=3, median number of temporary acute therapy drugs=0). One hundred and eighty seven patients (9.1%) had narcotic analgesic drugs other than codeine phosphate hydrate, and their median morphine-equivalent daily dose was 25mg (range 3.8–265). Six hundred and thirty four patients (31.0%) had psychotropic drugs. Among these drugs, hypnotics accounted for 17.6% (359/2044), anxiolytics 11.0% (224/2044), antipsychotics 7.4% (151/2044), antiepileptics 3.0% (61/2044), and antidepressants 2.3% (47/2044).

Our survey revealed that approximately 10% of cancer patients brought in narcotic analgesic drugs and approximately 30% of them had several psychotropics to be used as supportive medication in cancer treatment.

Key words — brought-in prescriptions, narcotic analgesic drugs, psychotropic drugs, cancer patients, patient adherence

緒言

近年、がん治療を始めとする各分野で治療の合併症、有害事象を減らす医療の最適化の試みが進められている。そのためには患者を合併症の評価や多剤併用の把握等の複数の視点から評価する包括的アセスメントが必要とされており、中でも入院患者の持参薬管理は薬剤師が関与する有用性が報告^{1,2)}され、求められている役割である。塩谷らの報告³⁾では、入院患者の8割が持参薬を有していた中の半分で何らかの問題点があったと指摘し、松原らは薬剤師が持参薬をチェックしたことで4.3%の問題が回避できたことを報告⁴⁾している。そのことから特になん治療を行う患者の併用薬の把握は、ブレアボイド(薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的患者ケアを実践して副作用、相互作用、治療効果不十分等の患者の不利益を回

避あるいは軽減すること)への貢献はもちろん、潜在的な薬物有害事象、薬物間相互作用、服薬アドヒアランス、医療経済等の観点から重要である^{2,5-7)}。

がん専門病院において担がん患者で精神科的対応が必要な患者が20–40%とされ、向精神薬による治療が必要とされており、薬剤師による併用薬の把握は、服薬アドヒアランスの向上、薬剤性せん妄等の有害事象のリスク評価、相互作用の問題がある薬剤の事前抽出等に大きく貢献する可能性がある。特に持参薬業務の利点は早期にチェックができるという点であるとされている²⁾。がん医療は抗がん剤や多くのハイリスク薬、医療用麻薬、向精神薬等を用いる頻度が高いため、特に緩和ケアの分野でどのような薬剤が使用され、何に気をつけるべきかについて事前に把握する必要がある。また、使用される薬剤がどのような変遷をしているかについての情報を把握することは、状況に合わせた薬剤業務を実施するために重要

* 千葉県柏市柏の薬6-5-1

であると考え、しかし、日本においては今までがん患者における医療用麻薬、向精神薬の使用状況のデータが示されていない。そのため、日本においてそれら薬剤の使用量に関する目安が存在しないのが現状である。国立がん研究センター東病院(以下、当院と略す)はがん治療を専門とすることから年間に入院するがん患者数が多い。また、当院はがん専門病院であるために循環器疾患、内分泌疾患、精神疾患等の疾患を継続して治療している患者は他の医療機関から処方された薬を併用することが多い。これらの理由からがん治療を行うにあたり、患者の併用している薬の把握は重要であるため、当院薬剤部は入院患者の持参薬を入院ごとに確認している。本研究は患者の持参薬を調査したが、これは患者が使用している薬剤は当院からの処方のみではなく、他院処方も含まれるため、患者の使用薬を把握するためには持参薬が最適な調査対象であることによる。今回、われわれはがん患者における医療用麻薬と向精神薬の使用状況を把握するために入院した患者の持参薬のデータを用いて調査を行った。

方 法

1. 対象

国立がん研究センター東病院に2009年10月1日から2010年3月31日までに入院した患者を対象とした。複数回入院している場合は、はじめに確認した内容を集計の対象とした。なお本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、国立がんセンターの倫理審査の手続きに従い、許可されたものであり、研究の倫理性は確保されている(研究課題番号【21-185】)。

2. 持参薬

本調査において、持参薬とは他の診療機関から処方された薬剤のみでなく、当院から処方された薬剤を含んだ患者が所持していたすべての薬剤を意味する。

3. 調査方法

当院は調剤室の窓口において入院時の患者の持参薬を確認し、電子カルテへ記録している。本研究は診療録および薬剤部の入院時持参薬確認資料を用いて後述する調査項目について後方視的に調査を行った。期間中に重複して入院した症例についてははじめに持参薬を確認した時点を持参薬として集計を実施した。なお、薬剤は常時内服の薬剤、頓服の薬剤に分けて数えた。

4. 調査項目

I. 期間内入院患者のうち、医療用麻薬を処方されている患者の割合および処方内容の内訳、II. 期間内入院患者のうち、向精神薬(睡眠導入薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、認知改善薬、気分安定薬)

を処方されている患者の割合および処方内容の内訳。

なお、当院では10%リン酸コデインを使用しており、医療用麻薬に該当するために調査対象に含めている。以下、リン酸コデインとは医療用麻薬に含まれる10%のものを指す。

結 果

1. 患者背景(表1)

調査期間中に当院薬剤部は入院予定であり持参薬を確認する予定であった3754件のうち2886件(76.9%)の持参薬を確認した。持参薬を確認できなかった理由としては、入院予定であったが入院日が変更となった場合、または入院時に使用していた薬剤がなかったために持参薬の確認が必要なかった場合が挙げられる。また、複数回入院している症例が多く、2回目以降の薬剤については患者が薬剤部窓口を経由せずに確認していない場合もあるために、今回は全件数の76.9%を調査するに至っている。

薬剤部が持参薬を確認した2886件は重複している患者も含まれているため、本研究では複数回入院している患者ははじめの持参薬を数えた。その結果、本研究における対象患者数は2044例となった。2044例の主な入院目的の内訳は手術1016例(49.7%)、化学療法668例(32.6%)、検査182例(8.9%)、緩和治療52例(2.5%)、放射線治療40例(1.9%)、その他86例(4.2%)であった。対象の年齢中央値は67歳(範囲：16-93歳)であり、頓服薬も含めた持参薬の中央値は4薬剤(範囲：0-23薬剤)であった(表1)。

2. 医療用麻薬(表2、図1)

医療用麻薬を持参していた症例は211例(10.3%)おり、リン酸コデインを除くとベース(常時内服する医療用麻薬)を持参していた症例は187例(9.1%)、レスキュー(頓服で内服する医療用麻薬)のみ持参している症例は88例(4.3%)

表1. 患者背景

患者数 N=2044	n	
性別	男性	1402
	女性	642
年齢	中央値	67
	範囲 [最小・最大]	[16-93]
入院目的	手術	1016
	化学療法	668
	検査	182
	緩和治療	52
	放射線	40
	その他	86
持参薬剤数	中央値	4
	範囲 [最小・最大]	[0-23]
常時使用薬剤数	中央値	3
	範囲 [最小・最大]	[0-17]
頓服薬剤数	中央値	0
	範囲 [最小・最大]	[0-12]

であった。医療用麻薬の内訳としてレスキューはモルヒネ製剤(3.8%)、オキシコドン製剤(4.3%)と差はみられなかったが、ベースにおいてオキシコドン製剤(4.5%)はモルヒネ製剤(1.0%)に比較して高頻度に持参されていた。これは当院採用のオキシコドン製剤がオキシコンチン錠[®](塩野義製薬(株))、モルヒネ製剤がモルバス細粒[®](藤本製薬(株))と錠剤と粉薬の剤形の相違が大きく影響を与えているものと考えられる。

3. 向精神薬(表2, 図1)

向精神薬を持参していた症例は634例(31.0%)おり、その内訳は、睡眠導入薬359例(17.6%)、抗不安薬224例(11.0%)、抗精神病薬151例(7.4%)、抗てんかん薬61例(3.0%)、抗うつ薬47例(2.7%)、認知改善薬11例(0.5%)、気分安定薬2例(0.1%)であった。

睡眠導入薬は、非ベンゾジアゼピン系の薬剤であるゾピクロン(5.0%)およびゾルピデム(3.6%)が高頻度に処方されていたが、ベンゾジアゼピン系の薬剤であるプロチゾラム(4.4%)、トリアゾラム(2.0%)の持参頻度も高かった。抗不安薬はエチゾラム(4.7%)およびアルプラゾラム(3.0%)が主であり、抗精神病薬はがん治療におけるせん妄治療や睡眠薬として使用される非定型抗精神病薬のクエチアピン(1.2%)やリスペリドン(0.4%)、オランザピン(0.4%)に比較して、主に制吐薬として使用されているプロクロルペラジン(4.6%)が最も多かった。抗てんかん薬としては鎮痛補助薬としてのガバペンチン(1.3%)と、脳転移による癲癇性てんかんに対するバルプロ酸(0.9%)が多かった。抗うつ薬としてはパロキセチン(0.6%)やフルボキサミン(0.4%)等の選択的セロトニン再取り込み阻害薬が主に持参されていたが、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン(0.3%)やアモキサピン(0.3%)が次に多く持参され、セルトラリン(0.1%)やミルナシプラミン(0.1%)、ミルタザピン(0.1%)などの比較的新しい薬剤に関する持参量は少ない傾向にあった。

考 察

がん治療においては医療用麻薬および向精神薬が頻用されている印象があるが、その実態はいままで明らかではなかった。本調査は、日本のがん専門施設において初めて医療用麻薬および向精神薬の持参状況を把握した。自宅での疼痛管理に医療用麻薬を使用していた症例は全体の1割。医療用麻薬の持参量のモルヒネ換算中央値は25mgであり、比較的少ない値であった。この理由としては、患者背景で示したように、対象患者の9割が手術、化学療法、検査もしくは放射線治療目的で入院しており、終末期の緩和的治療を受けている症例の比率が調査対象の中で少ないことが挙げられる。

本調査において、医療用麻薬の内訳はモルヒネ製剤およびオキシコドン製剤で構成されており、フェンタニルパッチの持参頻度が低かった。これは今回の対象患者に緩和的治療の患者が多くなかったことやフェンタニルパッチは初期の痛みのタイトレーションに使用するには困難であることを反映していると考えられる。

向精神薬に関しては、睡眠導入薬をはじめとして3割の患者が持参していた。薬剤アドヒアランスを高めるには薬物治療に対する適切な支援が必要であり、薬剤師は薬物治療の評価と治療の調整を行う職務⁹⁾であるため、その能力をがん治療においてさらに発揮することができる可能性がある。一般にがん患者の40%の人はなんらかの精神科診断がつき、精神医学的な専門的対応が必要といわれる。今回薬剤がこれだけ処方されていたことは、うつ病、適応障害、不眠症、せん妄等の治療がなされている症例が比較的多いことを確認したが、治療薬としての抗うつ薬等を持参している患者がわずか3%と少なかったことから、潜在的にはまだまだ見落とされている可能性がある。抗うつ薬について、本調査においては選択的セロトニン再取り込み阻害薬等の安全性の高い薬剤が多く処方されている傾向にあったが、田島らの報告¹⁰⁾のように、アミトリプチリン等の三環系抗うつ薬が依然、うつ病の治療目的もしくは鎮痛補助薬として使用されていることから、その有害事象のモニタリングを怠ってはならず、薬剤師の介入が求められる。

今回の調査において向精神薬は医療用麻薬の1割に比較して3割とより多く処方されていた。内容は患者教育やアドヒアランスの向上に注意が必要な薬剤¹⁰⁾である抗精神病薬、睡眠導入薬、抗不安薬が主であった。抗精神病薬はプロクロルペラジンが制吐薬として頻用されていることから、当院においても抗精神病薬と意識されずに処方されている傾向がある可能性が示唆される。睡眠導入薬が向精神薬の中で大部分の比率を占めていることも注目すべきであり、薬剤師は睡眠障害等の副作用により介入し、睡眠導入剤の適正使用を推進しなくてはならない。このように持参薬の内訳を検証すると薬剤師はがん治療のみならず、併用薬や支持療法で使われる可能性の

表2. 医療用麻薬および向精神薬の内訳

患者数 n=2044	n	(%)
医療用麻薬持参患者数	211	(10.3)
コデイン除く医療用麻薬 使用患者数	187	(9.1)
レスキュー使用のみ の患者数	88	(4.3)
モルヒネ換算 mg	中央値 25	
	範囲 [最小・最大]	[3.8-265]
向精神薬持参患者数	634	(31.0)
睡眠導入薬	359	(17.6)
抗不安薬	224	(11.0)
抗精神病薬	151	(7.4)
抗てんかん薬	61	(3.0)
抗うつ薬	47	(2.3)
認知改善薬(ドネペジル)	11	(0.5)
気分安定薬(リチウム)	2	(0.1)

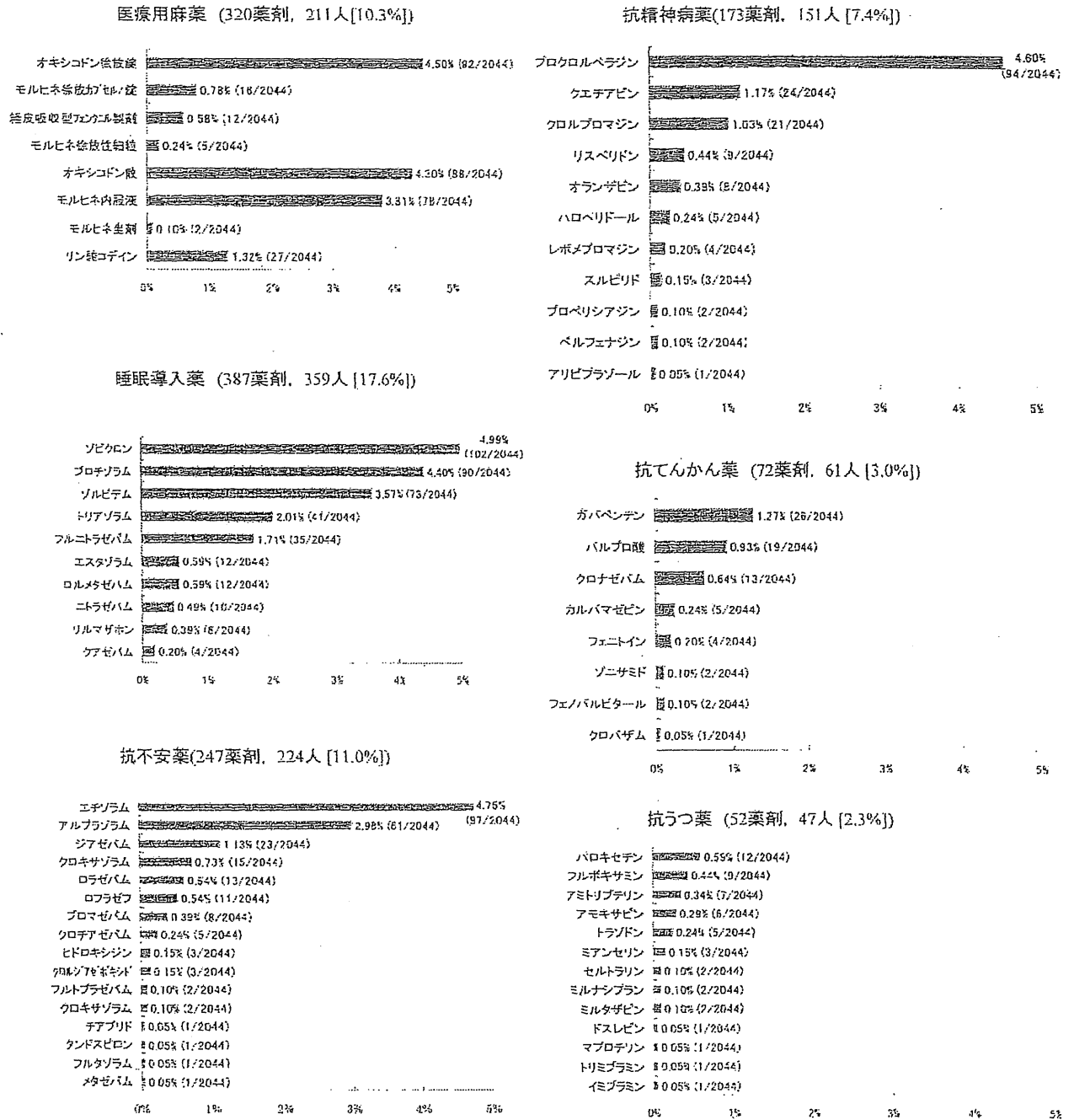


図1. 医療用麻薬および向精神薬の内訳理由の割合

ある向精神薬の有害事象に関してチーム医療の中で適正使用のための説明、薬物相互作用の確認、そしてアドヒアランス向上のための介入等で貢献し¹¹⁾、教育的な指導や啓蒙活動を行う必要性が示唆される。特に、制吐薬としてのプロクロルペラジンが処方されていることから錐体外路障害やアカシジア等の副作用に注意しなければならない。また、せん妄は高齢者入院患者の3割で発症し、医療用麻薬および向精神薬の使用はリスク因子とされており¹²⁾、その使用状況の確認は、入院中のリスク管

理上重要である。Akazawaらの報告では、6628例の症例のうち2889例の薬剤不適正使用があり、その内訳の中でH₂受容体阻害薬について多かったものがベンゾジアゼピン系薬であり、その頻度が11.4%と高かった¹³⁾ことから、当院においても主に睡眠導入薬もしくは抗不安薬として使用されるベンゾジアゼピン薬の適正使用を確認する必要があり、高齢者が多いがん治療の中で入院中の転倒、転落等による骨折等のリスク¹⁴⁾を回避することはがん治療を完遂するうえで重要なことである。また、ベン

ゾジアゼピン系の薬剤を使用している患者では入院期間が延長しているという Nakao らの報告¹³⁾があることからベンゾジアゼピン系をはじめとした向精神薬を漫然と使用している患者の薬剤適正使用および処方の方当性を評価することは有用なことである。この他にも、持参薬のチェックは患者が持つ多種多様な薬剤についてせん妄リスクをはじめとして、薬物間相互作用、患者の服薬アドヒアランス等を把握でき、薬剤師の専門性を活かすことでチーム医療に貢献できるものと考えられる。

今回のような実態を把握したことから、持参薬確認を通して、薬剤師は緩和ケアのチーム医療に貢献でき、その結果、医療安全や患者のQOLの向上にも寄与する可能性が示唆されたことから、今後、薬剤師はチーム医療の一員として薬剤を通して医療に貢献していくことができると考えられる。本調査は日本の施設において初めて緩和ケアの薬剤関連の持参状況を把握したが、この情報を活用するためには、今後、緩和ケアに携わる薬剤師は処方されている薬剤に対する実地的な介入のための知識や技能を高める必要がある。現状の問題点としては、緩和・精神医療は明確なエンドポイントが示しにくく、エビデンスが蓄積しないところにある。そのため、実臨床でのレベルの底上げとともに、これら医療用麻薬もしくは向精神薬についてのエビデンスの構築が求められる。

本調査は2000例をこえる患者が自宅で使用し、医療機関へ持参した向精神薬と医療用麻薬に関して明らかにしたのは初めての報告であるが、対象患者に偏りがあり、主に手術や化学療法患者の使用薬剤を反映した結果であると解釈すべきである。今後は緩和的治療を受けている症例に関する使用薬の内訳を調査することによる薬剤管理に関する問題点の把握が求められる。また、本調査は単施設の半年間のデータの結果であることも忘れてはならない。

一般にアドヒアランスを保つのは3薬剤までとされ、持参薬数はそれを上回っていた。本調査は、向精神薬や医療用麻薬を明らかにしたが、これらは省くことのできる薬剤ではなく、ほとんどが支持療法として重要な役割を担う薬剤であるため、薬剤数を減らすことを目的とするのではなく、それらの適正使用とアドヒアランスの向上を目指すことが重要である。特にがん患者は抗がん剤への副作用への支持療法薬が複数処方されるため、薬剤師は薬剤適正使用を確認していかなければならない。それにより、さらに薬剤の効果が期待でき、有害事象を未然に防ぐことができると考える。

引用文献

- 1) 原千恵子, 小枝正吉, 山下恭範, 藤丸サヤカ, 大滝康一, 森田真由美, 小野尚志, 山田武宏, 板垣健太郎, 須野あづみ, 利岡景美, 石王広知, 村上知子, 朴紘慶, 須野学, 栗屋敏雄, 小川聡, 高橋賢尚, 山本久仁子, 坂垣祐一, 千葉薫, 三好敏之, 笠原直邦, 藤田育志, 田崎嘉一, 早勢伸正, 松原和夫, 入院日持参薬チェックは医療の安全性に寄与する, 持参薬チェック管理薬剤師の役割, 医療薬学, 31, 360-366 (2005).
- 2) 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, 持参薬の薬学的管理の必要性, 日本病院薬剤師会雑誌, 40, 1115-1117 (2004).
- 3) 塩谷明子, 高橋信子, 篠原由貴, 木村知行, 橋本肇, 門林宗男, 薬剤管理指導業務における持参薬チェックの必要性, 日本病院薬剤師会雑誌, 41, 1135-1137 (2005).
- 4) 松原和夫, 小枝正吉, 原千恵子, 千葉薫, 田崎嘉一, 入院日持参薬の安全管理に向けて, 旭川医科大学病院の取り組み, ベッドサイドで行う持参薬チェックは医療の安全に寄与する, 薬事, 48, 833-839 (2006).
- 5) 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, 持参薬に関連したプレアボイド報告の解析, 日本病院薬剤師会雑誌, 42, 334-337 (2006).
- 6) 山下梨沙子, 井門敬子, 岡井彰男, 森岡淳子, 浦本さやか, 池川嘉郎, 末丸克矢, 荒木博陽, 薬剤師による入院時初回面談業務の現状と持参薬管理の重要性, 日本病院薬剤師会雑誌, 43, 520-523 (2007).
- 7) 斎藤真一郎, 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, プレアボイド広場, 持参薬の確認とTDMの実施が発見の発端となった重篤化回避事例, 日本病院薬剤師会雑誌, 45, 907-910 (2009).
- 8) 吉尾隆, 服薬アドヒアランスを重視した治療, アドヒアランスを高めるための薬剤師の役割, 医師との連携を中心に, Schizophrenia Frontier, 7, 177-182 (2006).
- 9) 田島治, 気分障害の治療ガイドライン, 治療法の解説, うつ病性障害の薬物療法, 精神科治療学, 17, 175-182 (2002).
- 10) 加藤大慈, 河西千秋, 平安良雄, プライマリ・ケアのためのうつ, 不安障害の診かた, 治療, うつ病の薬物療法の原因, 治療, 87, 559-566 (2005).
- 11) 吉尾隆, もっと知りたい薬の基礎講座, チーム医療と薬物療法, 地域における連携, 精神科看護, 33, 54-57 (2006).
- 12) 平安良雄, “精神科レジデントマニュアル”, 中外医学社, 東京, 2009, pp1-254.
- 13) M. Akazawa, H. Imai, A. Igarashi, K. Tsutani, Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients, *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 8, 146-160 (2010).
- 14) P. S. Wang, R. L. Bohn, R. J. Glynn, H. Mogun, J. Avorn, Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture, *Am. J. Psychiatry.*, 158, 892-898 (2001).
- 15) M. Nakao, M. Sato, K. Nomura, E. Yano, Benzodiazepine prescription and length of hospital stay at a Japanese university hospital, *Biopsychosoc. Med.*, 3, 10 (2009).

ガイドラインの分かりやすい解説

■ 推奨の解説

本ガイドラインでは、オピオイドが投与されている患者においてせん妄が発現した場合の対応方法について、①まずせん妄の原因を評価すること、②その評価を行った結果オピオイドが原因と判断した場合に、抗精神病薬の投与やオピオイドローテーション、オピオイドの投与経路の変更を考慮する、③以上の対応をしても効果が不十分な場合には、神経ブロックなどによりオピオイドの減量・中止ができるか検討する、とまとめている¹⁾。

■ がん患者におけるせん妄

せん妄は中枢神経系の機能障害に伴う精神神経症状の総称である。せん妄は術後や救命救急に搬送された患者、高齢入院患者にも高頻度に発現し、入院患者に一般的に認められる合併症である。がん患者にも高頻度にせん妄が発現する。しかし、一般のせん妄に比して、概してがん患者のせん妄への対応は難しいといわれる。

その背景には、①がん患者のせん妄は複数の要因が関与して発現していることが多いこと、②せん妄の原因にオピオイドや鎮痛補助薬（抗うつ薬や抗てんかん薬）などの症状緩和に必須の薬剤が絡んでいること、が挙げられる。そのため、がん臨床の現場では、①まずせん妄をできるだけ早期に発見すること、②せん妄の原因を明らかにすること、③せん妄に対する適切な対応を選択するこ

と、の3つのハードルが課せられる²⁾。

■ せん妄の対応

1. 原因検討

せん妄の発現を認めた場合に、まず原因を検討する。がん患者のせん妄は多要因が絡むことが多いため、脳転移や脳梗塞の中枢神経系病変から薬剤（オピオイドやベンゾジアゼピン系薬剤、ステロイド、抗コリン薬）、電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症）、脱水、感染、低酸素血症などをもれなく検索する²⁾。

本ガイドラインでは推奨する検査は示していないが、一般には血液生化学検査や胸部X線など全身検査と同時に、せん妄発現前後に投与した薬剤の種類や投与量の確認も行う。脳転移や脳梗塞など中枢神経障害が疑われる場合には、頭部MRI（造影）や頭部CT（造影）を加える。

2. 治療

原因が明らかになれば、まずその原因を除去するための治療を行う。

その要因としてオピオイドが疑われる場合には、抗精神病薬の投与やオピオイドローテーション、オピオイドの投与経路の変更を検討するとしている（図7-4）。それぞれの対応方法には、抗精神病薬を用いて脳の機能障害に対する治療を加える意図、オピオイドローテーションすることにより抗コリン作用の弱い薬剤に切り替えるあるいは

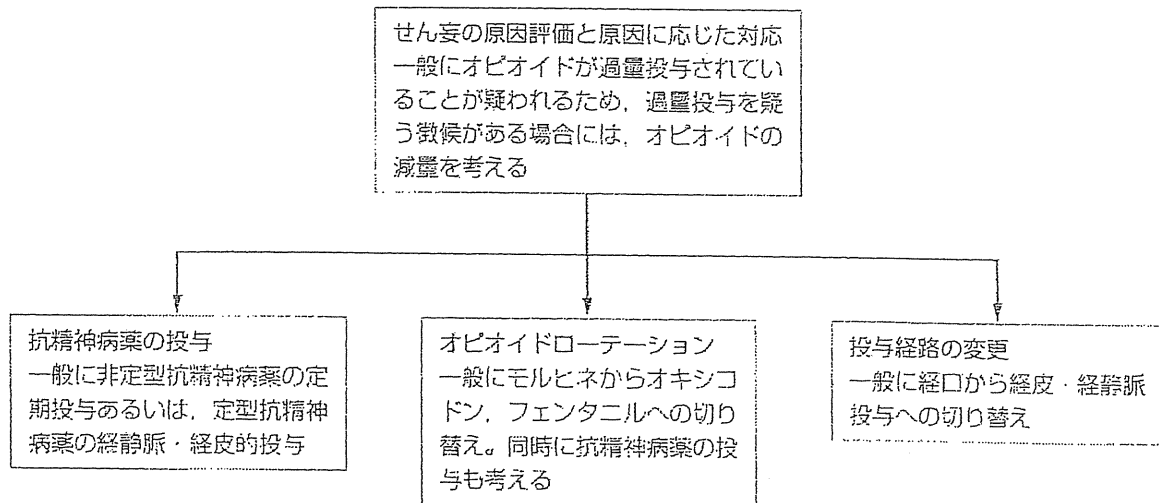


図 7-4 せん妄への対応

代謝産物の蓄積を避ける意図、オピオイドの投与経路の変更により初回通過効果を避け代謝産物の発生を避ける意図がある。

3. ガイドラインの推奨

しかし、対応方法の選択基準や優先順位は示していない。選択基準を示すことができない背景には、①オピオイドを原因とするせん妄に対する抗精神病薬の有効性の検証がなされていないこと、②オピオイドをローテートすることでせん妄の改善がどれくらい図れるのかその検証が十分になされていないこと、が挙げられる。

検証が十分に進んでいない原因には、がん患者のせん妄の発症には複数の要因が絡んでいること、せん妄発症下での疼痛評価が難しいためオピオイドが適切な量か否かの判定に経験を要すること（オピオイドが不足しているために疼痛コントロールが悪くせん妄が増悪しているのか、あるいはオピオイドが相対的に過量となってせん妄が増悪しているのか）、せん妄の病態が正確にはまだ明らかではないことも挙げられる。

今後の課題

オピオイド使用時にせん妄が発症することは、疼痛コントロールの不良やアドヒアランスの低下、QOLの低下に直結するため、確実な対応方法を明らかにすることが必要である。

今後、①抗精神病薬の選択基準、最適な投与方法を明らかにする、②オピオイドローテーション単独で十分な効果が得られるかを明らかにする、ことが望まれる。

文献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン、2010年版、p.171-177、金原出版、2010
- 2) 日本サイコオンコロジー学会教育委員会 監、小川朝生、内富庸介 編：精神腫瘍学ティックリファレンス、p.88-101、創造出版、2009

小川朝生*

*国立がん研究センター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部

臨床への適用

本ガイドラインの推奨をふまえて、オピオイド使用時のせん妄への対応方法を考えていきたい。

せん妄一般への対応に関しては、海外ではNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) が、国内では日本総合病院精神医学会がガイドラインを提唱している。

オピオイド使用時のせん妄への対応方法は、せん妄の原因全般をふまえて、オピオイドが原因に関与しているか否かを判断しなければならない。しかし、オピオイドが原因であると正確に判定する方法が明らかになっていないため、過去の経験、エキスパートのコンセンサスをもとに対処していくことを考える。

私の使い方

筆者の経験からは、せん妄への対応で重要と感じていることは、①せん妄はまず発現させないこと、②できるだけ早期に発見すること、である。

というのも、医原性（オピオイドや抗不安薬など）の要因でせん妄の病態が複雑化することを防ぎ、できるだけシンプルな状態に対応する方が方針も立てやすく、効果も確実に判定できるからである。ある意味、せん妄は火事と同じであり、燃え上がってしまったら（過活動性せん妄になり点滴抜去や興奮を生じたら）、原因はともあれ消す（事故防止や安全の観点から鎮静作用の強い抗精神病薬を使うか、ベンゾジアゼピン系薬剤を併用して一時的に鎮静を考える）しかなくなってしまうため、病態の検討も難しくなってしまう。

1. 原因検索

せん妄を早期に発見することはかなり大変なことであるが、発現を認めた場合にはまず原因の検索を進めていかなければならない。せん妄の原因検索は、原因を3つ（器質因子、促進因子、直接因子）に分けて検討するとその後の対策が立てやすい。

①器質因子は、脳自身の脆弱性であり、脳転移やがん性髄膜炎の有無、認知症の合併や過去に脳梗塞の既往があるか、どうかを検討する。

次に、②促進因子を検討し、環境要因や疼痛などの症状コントロールの良否を判断する。

最後に、③直接因子（薬剤、脱水、感染症、代謝障害など）を検討する。特に薬剤に関しては、オピオイド以外にもベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠導入薬（特に超短時間型）、抗てんかん薬（ガバペンチン、プレギャバリン）、抗うつ薬などの抗コリン薬（アミトリプチリン、アモキサピン）、ステロイドの影響は丁寧に検討する。

2. オピオイドの減量

そのうえでオピオイドが関係することが疑われる場合には、疼痛を再評価する。明らかに疼痛がなく過量投与が疑われる場合には減量の判断ができるが、骨転移などによる体動時痛の場合には、安静時に疼痛がなければオピオイドの減量をしつつ、NSAIDs やアセトアミノフェンの併用・増量を考える。モルヒネを使用しており脱水の併発が疑われる場合には、まず補液をするだけでも改善が図れることも多いので減量する前に試みる。

せん妄が軽度であり、睡眠覚醒リズムも昼夜逆転など大きな乱れがなければ、オピオイドの減量を考えてもよい。

表 7-3 処方例

1. 経口投与が可能な場合
①セロクエル [®] (25mg) 1錠 1日1回寝る前 せん妄増悪時にはセロクエル [®] (25mg) 1錠 内服、1時間後再評価、改善なければ再度施行
②リスパダール [®] (1mg) 1錠 1日1回寝る前 せん妄増悪時にはリスパダール [®] (1mg) 1錠 内服、1時間後再評価、改善なければ再度施行
③ジプレキサ [®] (2.5mg) 1錠 1日1回寝る前 せん妄増悪時にはジプレキサ [®] (2.5mg) 1錠 内服、1時間後再評価、改善なければ再度施行
2. 経口投与が困難な場合 (通常)
セレネース [®] (5mg) 1A+生食 50mL 30分 かけて点滴静注 せん妄増悪時には再度施行
3. 経口投与が困難な場合 (興奮が強い場合)
コントミン [®] (10mg) 1A+生食 100mL 1時間 かけて点滴静注 せん妄増悪時には再度施行

3. オピオイドローテーション

せん妄が発現したらなんでもすぐにオピオイドローテーションをしなければならぬと思われがちであるが、ローテーションをすることが必ずしも優れているわけではない。

消化管腫瘍の場合、痙攣が混じったり腹腔神経浸潤による疼痛が混じる場合があり、フェンタニルよりもモルヒネの方がコントロールが図りやすい場合がある。

また、今後呼吸困難感の出現が予想される場合は、モルヒネを継続した方が症状管理の見通しが立ちやすいこともある。相当量のオピオイドを要する疼痛の場合は、フェンタニルパッチでは対応しきれない場合もあり、皮下注というそれなりの量を確実に投与できるモルヒネの利点は捨てがたい面もある。フェンタニルを使うことの有益性が見込める場合にローテーションを考える。

4. 抗精神病薬

睡眠覚醒リズムが崩れ夜間の不眠が出現してい

る場合、精神運動興奮が強かったり不安・焦燥感が強い場合には、最初から抗精神病薬の投与を行う方がせん妄のコントロールは早くつく。

経口投与が可能な場合には、非定型抗精神病薬を選択する。非定型抗精神病薬間のせん妄に対する有効性にはほとんど差はないと考えられるが、各薬剤での鎮静作用にはずいぶんと差がある。一般に、昼夜逆転など夜間不眠が重なる場合には、クエチアピンやオランザピンなどの鎮静作用のある薬剤を用いる方が、リズムをつけやすいメリットがある。糖尿病があるなどMARTAを使いづらい場合にはリスパドンを基本にする(表7-3)。

経口投与が困難な場合は、定型抗精神病薬を用いざるをえない。第1選択はハロペリドール(点滴静注あるいは皮下注)だが、精神運動興奮が強い場合にはクロルプロマジン(点滴静注あるいは皮下注)を用いるとコントロールがつけやすい(表7-3)。

5. 投与経路

せん妄に対して投与経路を変更することで改善する印象はない。

せん妄患者での投与経路変更は嘔気・嘔吐によりオピオイド内服が不確実である場合、あるいはイレウスなど吸収が不安定なためにオピオイドの効果が安定しない場合には、皮下注へ切り替えることにより疼痛コントロールが図れ、結果としてせん妄の増悪因子を除去する方向に働く。

投与経路を変更するかは、疼痛コントロールの良否で判断する。

小川朝生*

*国立がん研究センター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部

特集にあたって

小川朝生

1 たかが不眠，されど不眠

不眠は入院患者の約50%が入院中の何らかの時期に訴える症状で、倦怠感と並んで頻度の高い症状です。不眠といえば、「一晩くらい寝なくても大丈夫」とか「眠れないくらいで死なないから」などと扱うにも足らない不定愁訴として済まされてしまいがち、「眠れないってうるさいから睡眠薬でも適当に出しておけ」とあまりアセスメントもしつかりされずに処方がなされがちな印象があります。しかし、患者からの要望を調査した研究によると、疼痛への対応と不眠への対応には同等に医療的な専門的対応を患者は望んでいることが明らかになっています。不眠は患者の生活の質（quality of life：QOL）に直結してまいります。不眠を医療者は軽く考えがちですが、患者は不眠への対応を強く望んでいるのです。

2 背景となる身体・精神疾患に目を配る必要

不眠はさまざまな疾患に随伴する症状でもあります。単に「不眠」という症状だけを扱うのではなく、背景に潜む身体疾患・精神疾患を想定し、精査を加え、治療にあたらなければなりません。

例えば、発熱や咳嗽、下痢によっても不眠は生じますし、高齢男性では前立腺肥大による夜間頻尿はよく遭遇する事象です。

また、不眠は精神症状とも強く関係します。例えば、うつ病を例にあげると、不眠は食欲不振、倦怠感とならぶ代表的な身体症状です。医師はうつ病をイメージすると、「気分が落ち込む」とか「楽しめなくなった」などの気分に関する問題を患者は訴えるものと考えがちです。これは精神科クリニックではその通りでしょう。しかし、身体治療中の患者の訴えは異なり、不眠や食欲不振などの身体症状の訴えから気づかれることが多いのです。その背景には、患者自身身体の変化に注意が向きがちで気分の変化に気づきにくいこと、何か変化があれば治療や疾患に関係があると患者も医療者も考えがちであることが指摘さ

れています。隠れた疾患に気づく、病態を全身をふまえて評価できる視点の重要性に気づいてください。

③ 医原性のせん妄を起こさないために薬の使い方を知る

不眠は今回のもう1つの特集で組まれていますせん妄と密接な関係があります。せん妄は身体負荷から生じる意識障害の一群ですが、その原因に薬剤の不適切な使用が絡んでいます。

せん妄は入院患者の約30%に出現します。その前駆症状は睡眠リズムの障害なのですが、その前駆症状を単に不眠と扱い、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与したことでせん妄が顕在化・重症化する場面によく出会います。さらに問題なことは、投薬した薬剤によってせん妄が増悪していることに気づかない（知識がない）医療者が多いことです。せん妄を知ること、せん妄を生じさせない薬物の投与方法を熟知したいものです。

④ 大事な患者教育

不眠に睡眠薬を投与しておしまい、ではありません。不眠の背景にはさまざまな心理的な問題・不適切な生活習慣も絡みます。「眠れないので酒を飲む」のはあなたでしょうか？「睡眠導入薬よりも酒の方が安全」という誤った対処をしている患者・医療者がいるのが現状です。寝酒はアルコール依存や肝疾患、生活習慣病、ひいては悪性腫瘍の入り口にもなります。適切な指導と心理的サポートが重要であること、その道のプロの技を堪能してください。

さいごに

不眠もせん妄も半数以上が見落とされ不適切な対応がなされていることが明らかになっています。その原因の大半は、上にあげました基本的な問題によっています。心身両面に関係する重要な症候群である不眠について、ごくごく当たり前にあなたの病棟で遭遇する問題に対してどのように対応するのがよいのか、即実践に応用できることを目的に本特集は企画されました。気楽に読んでいただき、あなたの病棟から不眠・せん妄が減り、あなたの睡眠時間の確保にも役立つことができれば幸いです。

Profile

小川朝生
Asao
Ogawa

独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学
開発部

専門：精神腫瘍学、精神医学、緩和ケア

がん患者の精神的ケアを行う部門で働いています。精神医学という統合
失調症のイメージが強いですが、総合病院で身体治療中の患者さんの精神
症状への対応（コンサルテーション精神医学）のニーズも高まってきてい
ます。身体と心と両面を診る医師になりたい方、ぜひ遊びに来てください。

入院患者の不眠とせん妄を鑑別するポイントを教えてください

小川朝生

- ① 入院患者の約2人に1人に不眠がある
- ② 一方、入院患者の約30%にせん妄が合併しているせん妄の発症の背景にはせん妄の見落としと不適切な薬剤使用（とくにベンゾジアゼピン系薬剤）がある
- ③ 「眠らない」からすべて不眠で片づけない。「みんな眠らせればいい」という乱暴な考えは捨てよう
- ④ 「不眠」にひそむ「せん妄」と「うつ病」を鑑別する目を鍛えよう

症例

66歳男性、肺腺がんに対する化学療法中の方が発熱と食欲不振のために入院となった。入院してから、「外が暗くなってくると怖くなる」という、受け持ち看護師からも「日中はよく休んでいるけれども、夜になると不安になるようでそわそわとしている。眠れないようだから、何か睡眠薬でも出してもらえないだろうか」と相談があったので、とりあえずゾルピデム（マイスリー[®]）10mg 1日1回（就寝前）を出して様子を見ることにした。

その晩、病棟から「患者さんが落ち着かない。立ち上がっては転倒し、点滴を抜いて興奮しているので何とかしてほしい」とコールが入った。

入院中の不眠をどのように考えるか

入院患者の「不眠」に対応をしたはずなのに、なぜか患者は寝ずに興奮している、転倒している、このような経験はないでしょうか。

入院患者だからといって、「不眠症」が外来と異なることはありません。しかし、入院患者の「不眠」の訴え、あるいは病棟スタッフから「不眠」の対応を求められた場合に注意

をしなければならないことは、夜眠らないからすぐにそのまま不眠だと考えてはいけないという点です。

典型例をあげると、まず疼痛管理が確実になされているかどうかがあります。がん疼痛治療のまずめざすべき目標が夜間の除痛（要は痛みを感じずに安心して休めるようにすること）であるように、疼痛コントロールが不十分である場合があります。この場合は、疼痛の原因を含めマネジメントをし直す必要があります。

次にあげられるのが薬剤性の不眠です。薬剤性の不眠には、中枢性覚醒作用による不眠（ステロイドによる覚醒作用、中枢神経刺激薬による覚醒作用）のほか、効果の不適切な時間での発現（夜間頻尿）も問題となります。中枢覚醒作用による場合であれば、内服を午前中にまとめることが重要ですし、輸液も可能であれば日中にまとめるだけでも改善します¹⁾。ポイントを図と表1にまとめました。

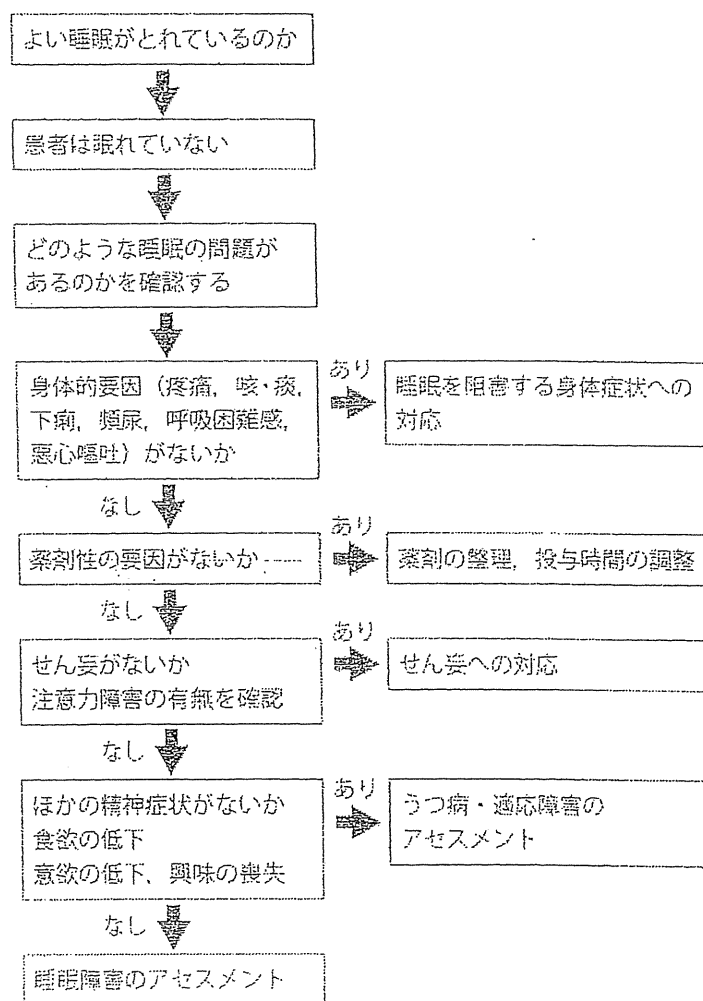


図1 不眠の原因へのアプローチ

2 せん妄の見落としに注意

入院患者の不眠への対応を考えるうえで最も問題となるのは、せん妄の見落としによる不適切な睡眠導入薬の使用です。

今回特集で一緒に取り上げられたように、不眠とせん妄は身体治療の場面では表と裏のように常について回ります。どちらも患者のQOLを著しく落とすために確実な対応が必要です。

せん妄は、脳の器質的な脆弱性のうえに、脱水や感染、薬物などの身体負荷が加わったために、脳活動が破綻した状態です。

せん妄の診断基準

- A 注意を集中し、維持し、転動する能力の低下を伴う意識の障害
- B 認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに先行し、確定された、または進行中の認知症ではうまく説明されない知覚障害の出現
- C その障害は短期間のうちに出現し（通常数時間から数日）、1日のうちで変動する傾向がある

（米國精神医学会診断基準 DSM-IV-TRより）

せん妄が生じると、点滴抜去や転倒・転落など医療安全上の問題がよく取り上げられますが、一番の問題は、患者とコミュニケーションがとれなくなることです。その結果、

- ① 患者の意向に沿った治療ができなくなる
- ② 患者の自覚症状が得られなくなり、病状変化の早期発見・早期対応が困難になり転帰が悪化する

といったことが生じます。

不眠のアセスメントのポイント

<p>身体症状（特に疼痛）を患者は我儘していないか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛：痛くて眠れない、疼痛で寝返りをうつたびに起きることに気づいていない患者・医療者がいる ・頻尿：前立腺肥大 ・癢痒感：肝不全 ・呼吸困難感・咳
<p>薬剤性の不眠はないか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド ・中枢神経刺激薬：メチルフェニデート、ペモリン ・ベンゾジアゼピン系薬剤・バルビツール系薬剤の退薬症状（典型的には超短時間作用薬であるトリアゾラムの中断による反跳性不眠がある） ・利尿薬：夜間の排尿回数増加による ・24時間点滴による利尿作用 ・ぜんそく薬：フェニレフリン、エフェドリン、テオフィリン ・抗うつ薬：アモキサピン、イミプラミン
<p>精神疾患の存在</p> <ul style="list-style-type: none"> ・せん妄：昼夜逆転と注意力障害（会話のつじつまがあわなくなるなど）がある場合 ・うつ病：不眠とともに食欲不振、意欲の低下、気分の落ち込みがある場合 ・アルコール乱用・依存

せん妄というと、レジデントの先生は術後せん妄を思い浮かべるかもしれませんが、たしかに術後患者の50%にせん妄が出現します。しかし、一般病棟においても入院患者の約30%にせん妄が合併しています。そのうちの60%が見落とされているといわれています。せん妄がどうして見落とされるのかというと、せん妄の中核症状である睡眠覚醒リズムの障害（いわゆる昼夜逆転）と注意力障害が見落とされるからです。

せん妄のイメージとして幻視や妄想、興奮といった目に見える症状はわかりやすいし、「おかしい」と気づきやすいかもしれませんが、そのような目につく症状の出現頻度はいずれも50%程度しかありません²⁾（表2）。その結果、昼夜の区別なく注意力の低下した低活動性せん妄が見落とされてしまいます（あなたの病棟にも、昼もカーテンを引いて寝ている高齢者はいないでしょうか？）

確実にせん妄を見つけ対応するためには、せん妄の中核症状である睡眠覚醒リズムの障害と注意力障害に注意をしなければなりません（表3）³⁾。

表2 せん妄の症候と出現頻度

精神神経症状	(%)	認知症状	(%)
睡眠覚醒リズムの障害	97	見当識障害	76
幻視・知覚障害	50	注意力障害	97
妄想	31	記憶障害（短期）	88
気分の障害	53	記憶障害（長期）	89
言語障害	57	空間認知障害	87
思考障害	54		
焦燥	62		
制止	62		

文献3より。

表3 不眠とせん妄の比較

	不眠	せん妄
睡眠覚醒リズムの障害		昼夜逆転
症状の動揺	なし	あり (1日のなかでも症状のひどいとき、軽いときがある。一般に夜になると増悪する)
注意力障害	なし	あり (臨床では会話に突然脈絡のない話題が入る。会話が迂遠になりまとまりが悪くなることで気づかれる)
見当識障害	なし	あり (日付や場所、時間がわからなくなる)
記憶障害	なし	あり (数分前のことを覚えていない)
知覚障害	なし	幻視・錯覚
感情の障害	なし	抑うつ状態や躁状態を呈することがある
意欲・行動の障害	なし	あり (亢進して激しく動いたり、逆に発動性が低下することがある)