

「新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム（第2R：認知症と精神科医療）」とりまとめでは、認知症の身体合併症の入院治療について、(1)急性疾患の治療は、精神科を持つ総合病院や精神科病院と連携している一般医療機関などの確保が必要、(2)慢性疾患に対しては、精神科病院で身体管理を行える体制の構築が必要、(3)精神科病院に他の専門診療科の医師が対診を行ったり、一般医療機関に他の精神科の医師が対診を行うなどの連携のあり方の検討が必要、としている。

2012（平成24）年度診療報酬改定において、「精神科リエゾンチーム加算」が新設され、一般病棟に入院する患者に対して精神科医、専門性の高い看護師、精神保健福祉士、作業療法士等が多職種で連携し、より質の高い精神科医療を提供した場合に評価されることとなった。

「今後の認知症施策の方向性について」においては、一般病院で身体疾患を合併した認知症の人の受け入れを推進するために、一般病院の医師、看護師等に対する認知症に関わる研修を行ったり、「身近型認知症疾患医療センター」の医師が、一般病院に訪問して、BPSD等に対する専門的な医療を提供することなどが提言された。

「オレンジプラン」においては、2017（平成29）年度末までに、一般医療機関に勤務する医師や看護師等の医療従事者87,000人が認知症対応力向上研修を受講することが目標として提示された。

かかりつけ医の 認知症対応力向上

「2015年の高齢者介護」において、かかりつけ医は、認知症の早期発見から終末期に至る地

域生活全般において幅広い役割を担う存在として位置づけられ、認知症および地域ケアに関するかかりつけ医の知識と理解を高めるため、研修等の仕組みを構築する必要性を提言した。

国は2005（平成17）年度から、地域における認知症に関する地域医療体制構築の中核的な役割を担う認知症サポート医を養成する事業を開始した。都道府県・指定都市の長が都道府県・指定都市医師会と相談のうえ、地域において認知症の診療に携わっている医師、または後述する認知症サポート医の役割を適切に担える医師として認めた医師を対象として、独立行政法人国立長寿医療研究センターに委託し、年に5回、全国で研修が行われている。認知症サポート医は地域における連携の推進役としての役割を期待されており、具体的には、(1)かかりつけ医認知症対応力向上研修の企画・立案・講師、(2)かかりつけ医の認知症診断等に関する相談役・アドバイザーとなること、および他の認知症サポート医との連携体制の構築、(3)各地域医師会と地域包括支援センターとの連携づくりへの協力が求められている。

この認知症サポート医の協力のもと、2006（平成18）年度から、都道府県・指定都市は都道府県・指定都市医師会や郡市医師会等と連携し、地域のかかりつけ医を対象とした「かかりつけ医認知症対応力向上研修」を行っている。地域のかかりつけ医には、この研修を通じて、(1)早期段階での発見・気づき、(2)日常的な身体疾患対応・健康管理、(3)家族の介護負担・不安への理解、(4)専門医療機関への受診誘導、(5)地域の認知症介護サービス諸機関との連携、といった役割を担うことが求められている（図3）。2005（平成17）年度から2012（平成24）年度までに養成された認知症サポート医は2,680名であり、2006（平成18）年度から2011（平成23）年度までに認知症対応力向上研修を

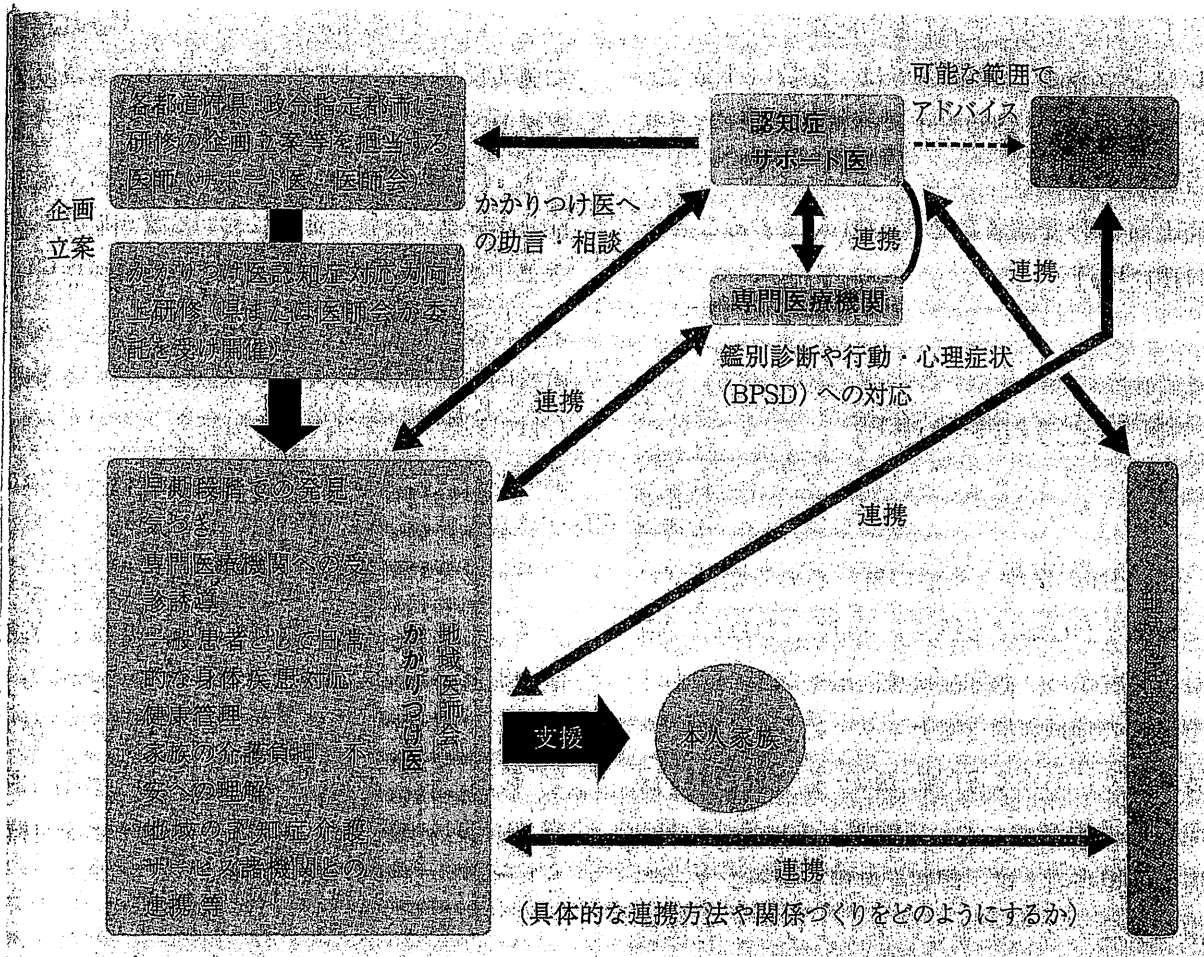


図3 かかりつけ医・認知症サポート医・専門医療機関等が参画した認知症地域支援体制

かかりつけ医、認知症サポート医、専門医療機関および介護関連諸機関等が相互に連携し、各地域において、認知症の発症初期から状況に応じて、医療と介護が一体となった認知症の人への支援体制が構築されていくことが期待されている。

BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)

(平成23年度老人保健健康増進等事業「認知症サポート医の活動支援のあり方と養成および継続研修事業に関する調査研究」委員会、認知症サポート医養成研修テキスト、2012より)

受けた地域のかかりつけ医は32,407名となっている⁸⁾。

「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」報告書において、かかりつけ医の認知症対応能力向上のための研修を推進することが提言され、認知症サポート医が地域における医療と介護の連携のためのキーパーソンの一人として位置づけられた。

これまで認知症の外来診療は時間と労力の割に診療報酬上の評価がされていないとの認識から、かかりつけ医が認知症診療に積極的に関わ

りにくいとの指摘があったが、2012(平成24)年度診療報酬改定において「認知症療養指導料」が新設され、専門医療機関で認知症と診断された人について、かかりつけ医が専門医療機関と連携し、その後の管理を行った場合の評価が行われることとなった。

「今後の認知症施策の方向性について」においても、かかりつけ医には、認知症の早期発見とその状態の変化の把握、認知症の人への日常的な診療や家族への助言を行うことが期待されており、「かかりつけ医認知症対応力向上研修」

修了者数は不足しているとの認識を示した。「オレンジプラン」においては、2017（平成29）年度末までに、認知症サポート医養成研修受講者数を4,000人に、かかりつけ医認知症対応力向上研修の受講者数を50,000人にすることを目標に掲げている。

医療と介護の連携

「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」における提言を受けて、2009（平成21）年度から、認知症疾患医療センターのある市町村の地域包括支援センターに、認知症の介護や医療における専門的知識を有する者を「認知症連携担当者」として配置している。「認知症連携担当者」は、認知症疾患医療センターや権利擁護の専門家等とのネットワークを構築し、相談・連絡体制を確立するとともに、近隣地域の地域包括支援センターへの専門的見地からの相談・援助を行うこととなった。しかし、市町村に複数の地域包括支援センターがある場合の配置場所選定困難、ペアとなるべき認知症疾患医療センター指定の遅れ等の理由もあって、「認知症連携担当者」の配置は進まなかった。そこで2011（平成23）年度から「認知症連携担当者」を配置する「認知症対策連携強化事業」は、認知症疾患医療センターの指定がない市町村であっても配置が可能で、地域包括支援センターに限らず、市町村本庁であっても配置が可能な「認知症地域支援推進員」を中心に実施する「市町村認知症施策総合推進事業」へと再編された。

「認知症地域支援推進員」に求められる役割

としては、(1) 認知症の人に対し、状態に応じた適切なサービスが提供されるよう、地域包括支援センター、認知症疾患医療センター等の認知症専門医療機関、介護サービス従事者や認知症サポーターなど、地域において認知症の人を支援する関係者の連携を図る、(2) 認知症地域支援推進員を中心に、地域の実情に応じて各市町村内の認知症の人やその家族を支援する事業（地域資源マップの作成や研修会、交流会の開催など）を実施する、といったものがあげられている。

「今後の認知症施策の方向性について」においても、この「認知症地域支援推進員」の設置の推進が提言されており、「オレンジプラン」では、「認知症地域支援推進員」の配置を2012（平成24）年度末の175人（見込）から2017（平成29）年度末までに、700人にすることを目標としている。

おわりに

本項では、認知症施策と認知症医療のこれまでの流れと今後の展望について概説した。サービス資源の整備や認知症への対応力に関しては地域差が大きく、本項で示したような施策が有効であるとしても、わが国全体に普及するまでには一定の時間を要することは間違いない。しかし、認知症の人とその家族の支援に関わる者が、これらの施策の背景と内容を知り、その地域で活用できる資源と連携しつつ、認知症の初期から終末期に至るまで継続的に支え続ける意識を持って活動することで「認知症の人が住み慣れた地域で安心して生活できる」という共通の目標の達成に近づけることを期待する。

（武田章敬，堀部賢太郎）

[引用文献]

1. 厚生労働省. 認知症高齢者数について, 2012. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002iaul-att/2r9852000002iavi.pdf>
2. 厚生省痴呆性老人対策推進本部. 痴呆性老人対策推進本部報告, 1987. <http://www.ipss.go.jp/publication/j/shiryou/no.13/data/shiryou/syakaifukushi/322.pdf>
3. 高齢者介護研究会. 2015年の高齢者介護—高齢者の尊厳を支えるケアの確立に向けて, 2003. <http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/kentou/15kourei/3.html>
4. 厚生労働省. 「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」報告書, 2008. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/07/dl/h0710-1a.pdf>
5. 新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム. 新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム(第2R:認知症と精神科医療)とりまとめ, 2011. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001xah3-att/2r9852000001xal3.pdf>
6. 厚生労働省認知症施策検討プロジェクトチーム. 今後の認知症施策の方向性について, 2012. <http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/dementia/dl/houkousei-02.pdf>
7. 厚生労働省. 認知症施策推進5か年計画(オレンジプラン), 2012. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002j8dh-att/2r9852000002j8ey.pdf>
8. 厚生労働省. 全国介護保険・高齢者保健福祉担当課長会議資料, 2013. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002xhcw-att/2r9852000002xhlq.pdf>

入院患者の うつ病・認知症 こんなときどうする？

編集／小田原俊成



・特集にあたって	2382
【入院患者のうつ病】	
1. この症状は「うつ」なのでしょうか？ ～診断と治療の基本	2384
2. 抑うつ状態の患者さんへの接し方を 教えてください	2390
3. 抑うつ状態にはどう対処すればよいですか？	2396
4. 入院中の抑うつを防ぐために、 できることはありますか	2404
【入院患者の認知症】	
5. 認知症を疑ったら～所見の取り方と鑑別の進め方	2411
6. 認知症患者の入院中の管理のポイントと 注意点を教えてください	2418
7. 抗認知症薬とその使い分け	2424
8. BPSDにはどのように対応すればよいですか？	2431
【コラム】	
9. 社会資源を活用しよう	2435
10. 抑うつとがん	2440
11. うつ病と認知症	2444

特集にあたって

小田原俊成

1 わが国の精神疾患に関する現状

わが国では、認知症高齢者四百数十万人、うつ病を含む気分障害患者百万人をはじめとする近年の精神障害者数の増加により、精神疾患が国民にかかわる疾患として、がん・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病につぐ五大疾病として医療計画に追加されました。高齢者人口の増加、各種身体疾患におけるうつ病や認知症の高い有病率からみて、一般病棟で抑うつ症状や認知機能障害を有する入院患者の診療は日常的に行われていると考えられます。うつ病や認知症の合併は、原疾患の予後や治療方針にも影響を及ぼすことから、専門性にかかわらず、うつ病や認知症に関する正しい知識と対応の基本を身につけておくことは臨床医として診療の幅を広げることに役立つでしょう。

2 うつ病は精神科だけの病気？

うつ病では多彩な身体症状がみられるため、患者さんはまず精神科以外の診療科を受療することが少なくありません。不眠が代表的な症状ですが、そのほかにも頭痛や肩こり、食思不振、関節痛、発汗、息切れ、下痢や便秘などさまざまな症状を主訴として受診するので、抑うつ気分などの精神症状が見逃され、睡眠薬や鎮痛薬、胃薬などが漫然と投与されているケースがしばしばみられます。また、慢性疾患を有する患者さんはうつ病の罹患率が高く、身体疾患の重症度が増すほど合併率が高くなることも知っておきましょう。うつ病の見逃しや放置により、身体疾患の予後が悪くなり、入院期間が延長することが報告されているので、一般病棟入院患者におけるうつ病の発見・治療は身体疾患の治療のためにも重要となってきます。さらに、うつ病の見逃しは自殺企図といった医療事故につながる可能性もあるので、安全管理上の観点からも適切な対応が求められています。「病気で入院しているのだから、元気がないのは当たり前」という思いこみは禁物で、うつ病を疑って診察をすすめる姿勢が必要です。また、抑うつ症状はうつ病に限らず適応障害や認知症にもみられるので、鑑別診断も重要です。

認知症の診断はなぜ重要なのか？

今年、国の調査で65歳以上の高齢者の15%が認知症に罹患し、また13%が軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment : MCI, 健常と認知症の中間の状態) であるというデータが示されました。また、近年医療機関を受療する認知症高齢者の増加や入院患者の高齢化が報告されており、一般病棟の入院患者で認知症やMCIを併存する方は少なくないと考えられます。適切なインフォームドコンセント、検査や治療法 (薬剤) の選択、入院中の事故 (点滴抜去や転倒など) やせん妄の対策、さらには退院後の生活支援 (介護、権利擁護など) といったさまざまな観点から、認知症や認知機能の低下の有無をあらかじめ把握しておくことはきわめて重要です。

家族・介護者の理解

うつ病や認知症の方の療養を考えるうえで、家族・介護者の病気に対する理解は欠かせません。家族・介護者のいる患者さんの場合は、入院中に退院後の治療方針や療養環境について家族・介護者ときちんと確認しておきましょう。その際、精神科医やメディカルスタッフとの連携を活用してください。

おわりに

現在、アメリカの医学教育では、高齢者にきちんとした対応を行うための最低限の到達目標 (minimum geriatric competencies) が設定されており、そのなかでせん妄を含む3D (せん妄 : delirium, うつ病 : depression, 認知症 : dementia の頭文字) の臨床的理解と鑑別が重要事項として取り上げられています。高齢者診療において、抑うつと認知症は日常的に出会う病態であるといえます。本特集はベッドサイドで抑うつ症状のみられる患者さんや認知症のある患者さんを診察する際に感じる臨床上の疑問に対し、実践的な対応法を提供できるような構成にしました。筆者の先生方は、いずれもうつ病や認知症に関する臨床研究のエキスパートであると同時に優れた臨床医であり、本特集が読者の皆さんが患者さんと接する際の心構えや診察のコツについて理解を深める一助となれば幸いです。

Profile	
	横浜市立大学附属市民総合医療センター精神医療センター
小田原俊成	専門 : 老年精神医学 (認知症), リエゾン精神医学, 精神科救急
Toshinari	精神科救急病棟を有する総合 (大学) 病院で、シニアレジデントや初期研修医の皆さんと働いています。病棟、物忘れ外来、リエゾンチームの活動を通じて、せん妄・うつ病・認知症などの研修をしたい方、大歓迎いたします。
Odawara	

⑤ 認知症に伴うせん妄 症例 A

症例

82歳 男性

診断：介護うつへの休養・治療目的で入院後、せん妄を呈し、その後認知症であることが判明した症例

【入院時診断】うつ病

【退院時確定診断】F05.1 せん妄，アルツハイマー型認知症に重なったもの

【既往症，合併症】60歳：高血圧症，82歳：胃潰瘍

【生活歴】高校卒業後，主として工作機械製造や自動車整備業に従事し，70歳で定年退職した。以後，自宅で認知症の妻の介護をしていたが，X-1年9月に妻が老人保健施設に入所後は1人暮らしをしていた。近在の長女が定期的に様子を見ていた。

【受診に至るまでの経緯】X-24年（58歳），子会社へ出向時，一時的に気分の落ち込みを呈したエピソードがあるが，自然軽快している。その後も仕事上のトラブルがあった際にしばしば気分の落ち込みが認められた。X-13年に定年退職後，人生の目標を失いかけたが，運動を日課とすることで気持ちの張りを保っていた。X-5年，妻が胃癌で入退院を繰り返すなかで，次第に妻の認知機能障害が明らかとなり，介護や家事の負担が増えていった。X-1年，妻の認知症は進行し，在宅介護が困難な状況となったが，家族の説得に応じず2人暮らしを続けていた。9月，ようやく妻が老人

保健施設に入所したが，その後虚脱状態となり，趣味の植木や金魚の世話に関心が薄れ，不眠や食思不振が目立つようになった。「自分がふがいないから妻が入所した」「自分は負けたんだ」と自責的になり，近医精神科クリニックを受診し，うつ病と診断され薬物療法を開始した。一時は食欲や睡眠は改善したものの，X年1月，悲哀感，不安感，意欲低下，食思不振，不眠の悪化により当院精神科病棟に入院となった。

【初診時の診察】身長160cm，体重53kg，血圧148/82mmHg，脈拍80回/分，不整なし。意識レベル（Glasgow Coma Scale）E4・V4（やや会話混乱）・M6で，ほぼ清明。年齢相応の外見の老年男性。整容は保たれ，丁寧に答えようとする姿勢はみられるが，質問に押し黙って考え込む場面が目立つ。憂うつ感に加え，不安感や焦燥感があり，「何もわからない」「頭がごちゃごちゃして何でも忘れてしまう」「1人になるのが寂しい。妻と一緒にいたい」と流涙し，頭を抱える。また，食欲低下，入眠困難，意欲低下，興味関心の喪失が認められる。

【検査所見】一般内科学的に特記すべき所見は認められない。神経学的には，軽度の両下肢筋力低下があるが，運動麻痺，深部腱反射異常，病的反射，感覚障害，関節痛は認められない。眼球運動障害，構音障害，協調運動障害，自律神経症状もなし。

血液検査でHb 10.2と軽度貧血を認めるほか，一般生化学検査では異常なし。甲状腺機能は正常範囲。胸部X-P，心電図所見異常なし。頭部MRI検査では，年齢相応の脳萎縮および前頭葉皮質下深部白質と側脳室周囲の慢性虚血性変化が認められた。改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）は15点と認知機能低下が示唆されたが，うつによる集中困難があるため，認知症の判断は保留とした。

【鑑別診断】うつ病，認知症

【経過】多床室に入院後，「トイレの場所がわからない」「せっかく入院させてもらったのに，申し訳ない」と自責感強く，食事は半分程度しか摂取できなかった。処方内容は，外来処方踏襲し，amlodipine besilate 2.5mg，sulpiride 150mg，zopiclone 7.5mgから投与を開始した。入院第1病日夜

は、断眠がちでトイレ覚醒を繰り返したが、スタッフの誘導で6時間就寝できた。第2病日朝、笑顔でラジオ体操に参加し、治療意欲を口にしてラジオを聴くなど、日中の不安・焦燥感は多少軽減した様子であった。しかし、同日夜1時過ぎ、ベッド柵を乗り越え、転倒。そのままベッドサイドで放尿後、病室内をおぼつかない足取りで歩き回り、「もうだめだ。クビにしてください。資格がありません」と合掌して病棟スタッフに懇願した。入院中であることを説明するが、ここが以前勤めていた自動車整備会社で、スタッフは会社の人事職であると主張した。せん妄と判断し、そのまま個室に誘導して mianserin 10mg 投与後、室内灯点灯下でコールマットを設置し、頻回の巡回で朝まで対応した。第3病日朝、臀部の痛みを訴えるも、転倒した事実および病室が変わった経緯は覚えていなかった。日中は家族面会のもと、デイルームへ誘導し落ちついて過ごせていたが、家族が帰宅した夕方より再びソワソワと落ち着きがなくなり、スタッフの働きかけを増やして対応した。就前薬は mianserin 20mg に増量して早めに内服を行った。同日夜は2回トイレ覚醒したが、スタッフによる誘導で再入眠可能であった。第4病日以降も家族帰宅後の夕刻の落ち着きなさは続いたが、入院10日ほどで夜間の継続的な睡眠がとれるようになった。入院2週間経過後、憂うつ気分や不安感は徐々に改善し、検査に取り組む姿勢が出てきたため、HDS-Rを施行したところ18点で、遅延再生障害、時間的・地誌的見当識障害、計算障害、言語流暢性の障害が認められた。脳血流シンチグラフィを施行し、後部帯状回、楔前部、頭頂葉の血流低下が確認され、アルツハイマー型認知症と診断し、donepezilの投与を開始した。その後の入院生活中で明らかな支障はなかったが、意欲障害は持続していた。独居生活は困難と判断し、本人・家族と相談のうえ、施設入所を前提としてケースワークを行い、入院1カ月半後に一時自宅退院となった。



Q11 認知症があるのかどのように把握すればよいのでしょうか？

A 認知症は、記憶障害のほかに、他の領域の認知機能障害(失語・失行・失認または実行機能の障害)があり、その結果として職業的・社会的機能に支障をきたした状態と定義されます。「認知機能障害がせん妄の経過中にのみに現れるものでない」ことが認知症の診断要件となるので、認知症の臨床診断を下すためには、せん妄を否定した状態で診察を行う必要があります。認知症は加齢が最大の危険因子であり、わが国の65歳以上高齢者の4~6%、85歳以上の高齢者では4人に1人が認知症に罹患していると考えられています。さらに、糖尿病、高血圧症や脂質異常症などの生活習慣病により、認知症罹患率が高まることが明らかになっています。特に高齢者糖尿病患者では、健常高齢者に比べ、1.5~2倍認知症に罹患しやすいことが報告されています。したがって、外来通院中の高齢者に対しては、普段からMini-Mental State Examination (MMSE) やHDS-Rなど簡便な知能評価スケールを利用した定期的な認知機能の評価をお勧めします。また、同伴者がいる場合は、物の置き忘れやしまい忘れ、日課をしなくなった、水道やガス栓の閉め忘れなど、生活面になんらかの支障が生じていないか確認しておくことも重要です。同じ食材を何度も購入したり、道に迷うといったことで気づかれることもあります。服薬コンプライアンスの低下による薬の飲み残しや症状の悪化は、しばしばかかりつけ医が認知症を疑うきっかけとなります。また、診察場面で同じ話の繰り返しが目立ったり、話がかみ合わない、受診日や検査日を間違えるといったエピソードも認知症を示唆する症状です。その他、物事に取り組む意欲や根気がなくなった、疑い深くなった、怒りっぽくなった、財布を盗まれたといった精神面の変化で気づかれることもあります。後述するように、認知症はせん妄を合併しやすい要因(背景因子)なので、せん妄発現予防のためにも、できるだけ早い段階で認知症の有無を確認しておくことが望まれ

ます。高齢の入院患者では、入院時にせん妄が否定される状態でMMSEやHDS-Rを施行し、認知症のスクリーニングをしておくとういでしょう。カットオフ値（MMSEは23点、HDS-Rは20点）以下の方は認知症を疑い、血液検査では通常の検査項目に加え、甲状腺機能やビタミンB₁₂を測定し、さらに神経画像検査（頭部CT、MRI検査、必要に応じて脳血流シンチグラフィなど）を施行します。甲状腺機能低下症やビタミンB₁₂欠乏症、うつ病などの機能的障害を除外しつつ、画像検査で脳血管障害の有無や脳萎縮の部位・程度の評価を行い認知症の鑑別診断を勧めますが、本症例のように認知症とうつ病の鑑別が困難な症例は多いので、注意が必要です。特に、認知症の初期にはうつ症状が高頻度に認められ、7～8割に出現するという報告もあります。また、軽度認知機能障害（mild cognitive impairment; MCI、健常と認知症の中間の状態、一部は認知症移行のハイリスク群）では、うつ状態・うつ病は認知症の危険因子（うつがない群に比べて3倍高くなる）と考えられ、うつ病と認知症の脳の病態の共通性が指摘されています。最近では、反復性うつ病や躁うつ病患者の認知症罹患率が高いことも注目されています。次に、一般的な認知症とうつの鑑別点を列挙します。物忘れの訴え方は、うつ病では自覚症状が強く強調する傾向が認められますが、認知症では自覚がないかあっても困り感が少ない特徴があります。質問に対する答え方は、うつ病では「わからない」と否定的な返答が多く、認知症ではつじつまをあわせたり、作話や取り繕いが目立つ傾向があります。思考の内容は、うつ病では自責的になりやすく、認知症では被害的などらえ方をしやすくなります。記憶障害や見当識障害は、うつ病では軽い割に生活機能（ADL）の障害が目立ちますが、認知症ではADLに一致した低下がみられます。また、うつ病では睡眠障害や気分障害（憂うつ気分、非哀感）が目立ちますが、認知症では基本的に睡眠障害や気分障害は目立たず、アパシー（無関心、自発性低下）が前景に出やすい傾向があります。しかし、1～2回の診察ではうつ病か認知症か鑑別困難な症例も多いので、継続的な観察が望まれます。うつ病による注意集中困難や思考抑制によりHDS-RやMMSEの点数は下

がりますが、うつ症状の軽快により点数が改善することで鑑別の一助となります。うつ症状軽快後も認知機能障害が残存する場合は、認知症が疑われます。カットオフ値以上の方でも、認知機能障害の存在（MCI）が示唆される場合は、半年から1年ごとの継続的なモニタリングをお勧めします。

Q2 認知症とせん妄はどのように鑑別するのでしょうか？

A1 せん妄の基本的特徴は、先行または進行中の認知症ではうまく説明することのできない認知の変化を伴う意識の障害です。その障害は、短期間のうちに、通常数時間から数日の間で発症し、1日のなかで変動する傾向があります。認知症にみられる認知機能障害は緩徐進行性で日内変動に乏しいのに対して、せん妄による認知の障害の発症様式は急激であり、夜間や夕刻に悪化するパターンがよくみられます。初発症状としては、アルツハイマー型認知症（Alzheimer type dementia: ATD）では物忘れ（記憶障害）が多く、発症時期がはっきりしないのに対して、せん妄では幻覚（特に幻視）や錯覚、妄想や興奮など精神症状で気づかれることが多い点も鑑別点となります。しかし、レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）のように、認知機能の動揺性や幻視が症状の中核をなす疾患では、せん妄との鑑別がしばしば困難なケースがあります。幻視の対象が人や小動物など鮮明で、詳細に説明可能で持続的なものであれば、せん妄ではなくDLBの中核症状として判断できます。その他、DLBでは寡動、筋強剛などパーキンソニズムが合併しやすいので、神経学的所見や神経画像検査を参考に鑑別を進めてください。また、低活動型のせん妄では、行動変容をきたしにくく、茫洋として表情や反応に乏しい、無気力、日中寝ていることが多いといった症状を呈するため、アパシーやうつ病との鑑別がつきにくく、認知症の方では気づかれにくいことが報告されており、見逃さないよう注意が必要です。認知症では、注意障害、覚醒レベル低下、睡眠覚醒リズム障害は基本的に初期には認められませんが、せん妄ではいずれも障害されるのが特徴です。言語については、認知症では

言語流暢性の障害が目立つのに対し、せん妄ではまとまりのなさが目立ちます。しかし、あらかじめ認知機能評価が行われていない場合、せん妄と認知症の鑑別は必ずしも容易ではありません。例として、せん妄の診断に汎用されている日本語版せん妄評価尺度 98 年改訂版 (DRS-R-98) を取り上げてみます。ここでは詳細は省きますが、DRS-R-98 は、13 の重症度項目と 3 つの診断項目の計 16 項目から構成され、重症度項目は程度に応じてそれぞれ 0~3 点、診断項目は 0~2 点に点数化されます。重症度項目には注意、言語、見当識、短期記憶、長期記憶、視空間能力といった認知機能の評価項目が含まれるので、認知症が重症化するに従い、せん妄がなくても重症度スコアおよび総得点が高くなります。一般的なせん妄診断には総得点のカットオフ値として 17 点前後が用いられますが、認知症に伴うせん妄の診断にはこのカットオフ値は不適であることに留意してください。DRS-R-98 の原著では、3 つの診断項目 (短期間での症状発症、症状重症度の変動性、身体の障害) の変化点が、認知症とせん妄の鑑別に有用な可能性が指摘されています。したがって、DSD の診断は認知機能障害の存在の有無にとらわれず、認知機能、感情、行動、知覚、睡眠・覚醒サイクルの障害の発症様式と重症度の変動性、直接原因となりうる身体疾患の有無に注目して総合的に判断してください。

Q3 認知症にせん妄は合併しやすいのでしょうか？

A 認知症に伴うせん妄は、外国では認知症に重畳するせん妄 (delirium superimposed on dementia: DSD) という表現が用いられます。これは認知症の診断にせん妄の除外が要件となっているため、階層的構造を意識した用語と思われる。DSD は、65 歳以上の認知症高齢者の 22~89% に出現すると報告されています。特に、総合病院に入院した認知症高齢者では 66~89% と高頻度に認められ、また、DSD 出現後 1 年以内に約半数が死の転帰をとるという報告もあります。また、DSD (特に低活動性せん妄) は医療従事者に看過されやすいことが指摘され、DSD の治療的介入は認知症を伴わない高齢者せん妄に比し、さらなる困難を伴います。

DSD が改善しない場合、入院期間やリハビリの長期化および早期の施設入所を促進し、患者の身体・認知機能の低下を加速するのみならず、社会保障費を増大することが報告されており、総合病院において DSD への対応はきわめて重要な課題といえます。せん妄の病態生理については、脳内アセチルコリンの欠乏およびドーパミンの過剰のほか、その他の神経伝達物質の関与や、炎症性サイトカインの活性化および細胞性免疫低下が関係すると推測されています。いまのところ、DSD 特有の発現機序は報告されていませんが、認知症ではアセチルコリンをはじめとした神経伝達物質のインバランスが先行していることから、認知症はせん妄の準備因子として理解しておくことが重要です。特に入院を要する認知症高齢者は、身体合併症や内服薬、身体拘束などの直接原因や、低活動性、環境の変化 (入院) といった促進因子など、複数のせん妄の危険因子を伴いやすいことから、入院当初から DSD 予防を意識した取り組みを行うべきと思われます。

Q4 認知症の患者にせん妄が合併しやすいのはどんなときですか？ また、予防の際の注意点を教えてください

A これまでに DSD の危険因子として、高齢・重度の認知機能障害・疼痛・脱水・低い身体機能・内服薬数の多さ・発熱・尿路感染症・肺炎・脳血管障害・外科手術などが報告されていますが、エビデンスレベルの高い研究は乏しく、高齢者全般にみられるせん妄と共通するものがほとんどです。予防的対応としては、通常、危険因子を標的とした介入が行われます。認知症高齢者は、治療コンプライアンスの低下や自覚症状表出の困難さから基礎疾患が重症化しやすいため、日常的に、感染症や発熱・疼痛の有無の確認、栄養状態・処方内容のチェックを行い、デイサービスなどを利用した感覚刺激の提供や身体機能低下防止を目的とした関与を継続することが DSD 予防の対策といえます。特に、1 人暮らしの認知症高齢者では、観察が疎かになりやすいので、注意が必要です。また、高齢者は複数の身体疾患をもっており、内服薬の種類・量が多くなりやすいため、かかりつけ医に定期的に処方薬の見直しを行ってもらいましょう。また、向精神薬や抗コリン薬は認知機能の低下やせん妄をきたしやすいので、認知症

の周辺症状やパーキンソニズムに対して同種薬を処方されている方は、できる限り処方の最小化を心がけてください。入院環境では、せん妄の直接原因の除去（治療）・軽減を行い、身体状態の改善を図ることが重要です。入院前の生活状況が十分に把握できない場合は、脱水や感染症の有無、ADL評価を早期に行いましょう。また、促進因子となる睡眠障害や感覚遮断への対応も並行して行う必要があります。特に認知症高齢者は、記憶障害や見当識障害の存在により環境の変化に適応しにくく、入院そのものがストレスとなることを理解しておく必要があります。病室内のカレンダーや時計の配置、家族の面会、デイルームへの誘導、スタッフの声掛けを多くするといった配慮を行ってください。身体疾患の治療において必要なルートやバルーンの確保に、認知症高齢者では身体拘束を行わざるを得ない場面もありますが、これもせん妄の直接原因となりうるので、必要最低限にとどめるよう心がけてください。さらに、高齢、認知症はせん妄の準備因子となるので、認知症に対する治療方針も確認しておきましょう。コリンエステラーゼ阻害薬など抗認知症薬の新規投与または中止は、脳内神経伝達物質のインバランスを惹起する可能性があることも念頭に置いて対応してください。認知症とせん妄は、どちらも認知的予備力が低下した状態という考え方に基づいて、運動や認知機能刺激による非薬物的アプローチも行われています。いまだその効果は実証されていませんが、リハビリテーションなどの関わりもせん妄予防に有効な可能性があります。不動態に対する対策は重要ですが、入院前から寝たきり状態の高齢者は深部静脈血栓症（DVT）を合併している可能性があるため、Dダイマーで線溶系の亢進がないか確認しておくのがよいでしょう。DVTがある場合、性急なリハビリテーションの導入は、肺塞栓の危険を高めます。せん妄発現の予防を目的とした薬物療法としては、高齢者を対象としたRCTにおいて、ベンゾジアゼピン系薬剤、risperidone、gabapentin、メラトニンの予防効果が海外で報告されています。しかし、認知機能および身体機能が低下した認知症高齢者に対する向精神薬の予防的投与は現時点では積極的に勧められません。

Q5 認知症に伴うせん妄治療で配慮すべき問題は何ですか？

A: 認知症高齢者では、せん妄治療を含む個々の医療行為に対する治療同意能力の有無を確認しておく必要があります。一般的に、認知症が軽度の場合は本人同意で、認知症が高度となり、ご家族がいる場合は家族同意で、身寄りのない方は施設長や自治体長などの代諾同意で入院治療が行われているものと思われます。DSDは必ず起こるわけではありませんが、高率に出現する可能性があるため、入院時点でDSDが起こった時に行動制限や安定剤を使用する場合がある旨説明し、同意を取っておくことが望まれます。また、高齢者のせん妄状態で起こりうる患者側の事故として、転倒・転落による外傷や誤嚥、自殺行動（せん妄による異常行動）といった事例が報告されているので、そうした危険性についても説明しておくことが推奨されます。通常、入院時にチェックリストを用いた転倒・転落リスク評価が行われますが、認知症高齢者やせん妄の既往がある方では転倒・転落のハイリスク群となるので、できれば書面での説明・同意取得が望まれます。また、DSDではせん妄を伴わない認知症と比較し、暴力、興奮、幻覚妄想、自傷行為が多いとする報告があり、DSDが疑われるケースでは医療者側の事故防止の観点から、できる限り複数のスタッフで対応することが望まれます。一度暴力事故が起きてしまうと、患者に対する陰性感情により患者が治療を受ける権利を奪われたり、被害スタッフが身体的・心理的ダメージを負うことによって管理主義的な治療構造への変化や患者の過剰な行動制限につながりかねません。日頃から患者・医療者双方の安全に配慮した組織的な取り組みが必要であり、あらかじめ事故発生時の対応について検討しておくとうよいでしょう。

〈小田原俊成〉

Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study

Kotaro Hatta¹, Yasuhiro Kishi², Ken Wada³, Toshinari Odawara⁴, Takashi Takeuchi⁵, Takafumi Shiganami⁶, Kazuo Tsuchida⁷, Yoshio Oshima⁸, Naohisa Uchimura⁹, Rie Akaho¹⁰, Akira Watanabe¹¹, Toshihiro Taira¹², Katsuji Nishimura¹³, Naoko Hashimoto¹⁴, Chie Usui¹ and Hiroyuki Nakamura¹⁵

¹Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo, Japan

²Department of Psychiatry, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, Kawasaki, Japan

³Department of Psychiatry, Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japan

⁴Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

⁵Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

⁶Department of Psychiatry, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan

⁷Department of Psychiatry, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Japan

⁸Psycho-Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

⁹Department of Psychiatry, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

¹⁰Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Tokyo, Japan

¹¹Department of Psychiatry, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan

¹²Department of Psychiatry, Fukuyama City Hospital, Fukuyama, Japan

¹³Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

¹⁴Department of Psychiatry, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

¹⁵Department of Environmental and Preventive Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan

Correspondence to: K. Hatta, MD, PhD, E-mail: khatta@juntendo.ac.jp

Objective: Attention to risk of antipsychotics for older patients with delirium has been paid. A clinical question was whether risk of antipsychotics for older patients with delirium would exceed efficacy of those even in the general hospital setting.

Methods: A prospective observational study proceeded over a 1-year period at 33 general hospitals, where at least one psychiatrist worked full time. Subjects were patients who developed delirium during their admission due to acute somatic diseases or surgery, and who received antipsychotics for delirium. The primary outcome was rates and kinds of serious adverse events.

Results: Among 2834 patients who developed delirium, 2453 patients received antipsychotics, such as risperidone (34%), quetiapine (32%), and parenteral haloperidol (20%), for delirium. Out of 2453 patients, 22 serious adverse events (0.9%) were reported. Aspiration pneumonia was the most frequent (17 patients, 0.7%), followed by cardiovascular events (4 patients, 0.2%) and venous thromboembolism (1 patient, 0.0%). There was no patient with a fracture or intracranial injury due to a fall. No one died because of antipsychotic side effects. The mean Clinical Global Impressions—Improvement Scale score was 2.02 (SD 1.09). Delirium was resolved within 1 week in more than half of the patients (54%).

Conclusions: In the general hospital setting under management including fine dosage adjustment and early detection of side effects, risk of antipsychotics for older patients with delirium might be low, in contrast to antipsychotics for dementia in the nursing home or outpatient settings. A point may be not how to avoid using antipsychotics but how to monitor their risk. © 2013 The Authors. Geriatric Psychiatry published by John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: delirium; antipsychotic; adverse event; risperidone; quetiapine; perospirone; olanzapine; aripiprazole; haloperidol; aspiration pneumonia

History: Received 22 March 2013; Accepted 31 May 2013; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/gps.3999

Introduction

Delirium is an acute change in cognition with altered consciousness and impaired attention that fluctuates over time (American Psychiatric Association, 2000). Reportedly, its prevalence ranges from 11% to 33% on admission, and its incidence during the hospital stay ranges between 3% and 56% (Michaud *et al.*, 2007). With an increasingly aging population, delirium will increase further in the general hospital setting. However, there is no approved medication for delirium. In clinical practice, antipsychotics are widely used for treatment according to clinical guidelines (American Psychiatric Association, 1999). In 2005, the Food and Drug Administration warned that the treatment of behavioral disorders in older patients with dementia with antipsychotic medications was associated with increased mortality, analyzing a total of 17 placebo-controlled trials (US Food and Drug Administration, 2005). Although the background data of the warning were not disclosed, a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials on atypical antipsychotic drug treatment for dementia supported it just after the warning came out (Schneider *et al.*, 2005). Therefore, the data source of the meta-analysis and those of the warning may have been almost the same. Thus, we can see the basis of the warning through the content of the meta-analysis. Remarkably, the randomized placebo-controlled trials analyzed in the meta-analysis were performed in nursing homes and outpatients where medical management may have been inferior to that of a general hospital setting. Nevertheless, we have had hesitation in prescribing antipsychotics for delirium even in a hospital setting because the warning came out. We therefore prospectively examined whether antipsychotics for delirium would cause serious outcomes even in the general hospital setting under management by psychiatrists and whether risk of antipsychotics for older patients with delirium would exceed their efficacy even in such a clinical setting.

Methods

Design

This prospective observational study proceeded over a 12-month period (1 October 2011 to 30 September 2012) in 33 general hospitals where at least one psychiatrist worked full time. All study protocols were approved by the institutional review board of Juntendo University School of Medicine. The approved protocol

did not require informed consent from patients because the design was not experimental but naturalistic and because the data in this observational study remained anonymous and were analyzed in the aggregate.

Subjects

Any sudden change in mental state of patients during their admission due to acute somatic diseases or surgery has resulted in immediate referral to psychiatrists participating in the study, who were all specialists of consultation and liaison psychiatry. Among such patients, the subjects of this study were patients who developed delirium and who received antipsychotics for delirium. The diagnosis of delirium was made by the psychiatrists according to the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Delirium assessments were undertaken serially until discharge. Whether a patient was treated with an antipsychotic drug or not was determined by the psychiatrists according to clinical requirement. Although antipsychotic use was psychiatrists' discretion, needless administration of antipsychotics did not seem to happen because of the priority of non-pharmacological management for delirium. Non-pharmacological management of delirium includes treatment of all potential underlying causes and the provision of supportive care including minimize drug side effects, correct electrolytic disturbances and dehydration, improve communication and orientation, limit sensory underload or overload, involve and inform significant others, and favor mobilization. Antipsychotic treatment was managed by the psychiatrists until it was not needed. Data collection was consecutive.

Outcome measure

With respect to serious adverse events, we referred to the FDA MEDWATCH criteria (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>) and focused on aspiration pneumonia, cardiovascular events, fractures due to falls, intracranial injuries due to falls, and venous thromboembolism, which concerned psychiatrists in clinical practice in situations of antipsychotic use for delirium. Also, we planned to record other serious adverse events related to death, life-threatening diseases, prolonged hospitalization, disability, or permanent damage during antipsychotic medication. The primary outcome was the rate of such serious adverse events.

Psychiatrists, primary treating physicians, and bedside nurses noted the adverse events and discussed

whether the events were antipsychotic side effects considering baseline preexisting conditions as a comparison.

Other information collected includes the following: (1) demographic characteristics such as age and gender; (2) kinds of antipsychotics prescribed and their maximum dose (mg/day); (3) the most contributory factor for etiology of delirium; (4) comorbidity of dementia; (5) opioid prescribing; (6) motor variant of delirium according to the Data-based Definition of Motor Subtypes (Meagher *et al.*, 2008); (7) the Clinical Global Impressions—Improvement Scale (CGI-I: 1, very much improved; 2, much improved; 3, minimally improved; 4, no change; 5, minimally worse; 6, much worse; and 7, very much worse) (Guy, 1976) for evaluating the effects of antipsychotics on delirium; (8) the number of patients with extrapyramidal symptoms after receiving antipsychotics, and their severity according to the Drug-induced Extrapyramidal Symptom Scale (DIEPSS), which includes parkinsonism, akathisia, dystonia, and dyskinesia, and is a five-point measure of intensity (0 = no symptom to 4 = severe) (Inada, 1996); (9) psychotropic drugs combined with antipsychotics; (10) duration of delirium; (11) clinical course; and (12) the reason for death to patients applicable.

From our experience, we expected that most antipsychotic medication for delirium would last a short period, and rescue doses of the same antipsychotics would be often added. Therefore, we expected that it would be difficult to determine modal doses in quite a few patients, and that, in such a situation, maximal doses would be more reliable than modal doses.

Psychiatrists who were experts on consultation-liaison psychiatry determined the most contributory factor of delirium for each patient essentially according to the Delirium Etiology Rating Checklist (Trzepacz, 1999).

Delirium resolution was determined by no longer demonstrating signs of delirium defined in the DSM-IV-TR. Psychiatrists at each site attended patients with delirium daily until their discharge or more than 2 weeks after delirium resolution. Therefore, delirium duration in the present study may be reliable.

Statistics

Data were analyzed using SPSS 20-J software (IBM Japan, Tokyo, Japan). All the results were based on the kind of antipsychotics used. Differences between categorical variables were calculated using chi-square test. Differences among groups in demographic and clinical characteristics were calculated with Kruskal–Wallis test, and post

hoc Dunn's multiple comparisons test was used. *p*-value of less than 0.05 was regarded as statistically significant.

Results

Demography and clinical characteristics

A total of 2834 patients developed delirium during the study period. Among them, non-pharmacological management alone was indicated to 381 patients because delirium lasted only a few hours or one night, or was less severe. The other 2453 patients received antipsychotics for delirium (Table 1). Risperidone was the most frequently prescribed among them (835 patients, 34%), and quetiapine was the second (779 patients, 32%). The third frequent prescription was haloperidol (480 patients, 20%), which was all administered parenterally. The fourth was perospirone (88 patients, 3.6%), followed by olanzapine (87 patients, 3.5%) and aripiprazole (61 patients, 2.5%).

The mean age of 2453 patients with antipsychotics was 73.5 (SD 12.5) years. Kruskal–Wallis test revealed a significant difference in age between the groups ($p < 0.0001$). Post hoc Dunn's multiple comparisons test showed that there was no significant difference in age only between patients with olanzapine and patients with aripiprazole. The rate of men among them was 63%. The rate of men in patients with aripiprazole was significantly lower than other patients (48% vs. 64%, $p = 0.014$).

The most contributory factor for etiology of delirium was listed in Table 2. Postoperative factor was the most frequent (20%), followed by neoplasm (systemic) (11%) and infection (systemic) (10%).

The rate of comorbid dementia was 30%. The rate was significantly higher in patients with perospirone than in other patients (42% vs. 30%, $p = 0.019$), whereas the rates in patients with haloperidol and in patients with olanzapine were significantly lower than the rate in other patients, respectively (20% vs. 33%, $p < 0.0001$; 20% vs. 31%, $p = 0.033$).

The rate of opioid prescription was 18%. The rates in patients with olanzapine and in patients with haloperidol were significantly higher than the rate in other patients, respectively (32% vs. 18%, $p = 0.0011$; 27% vs. 16%, $p < 0.0001$).

The rate of hypoactive delirium was 7.5%. The rate was significantly higher in patients with aripiprazole than in other patients (33% vs. 6.9%, $p < 0.0001$).

The mean maximum dose of quetiapine (71.8 mg/day, SD 87.5) was smaller than that of risperidone (1.35 mg/day, SD 0.96), considering

Table 1 Baseline characteristics of patients with antipsychotic medication for delirium

	Total	Risperidone	Quetiapine	Perospirone	Olanzapine	Aripiprazole	Haloperidol	Others
Number of patients (%)	2453	835 (34)	779 (32)	88 (3.6)	87 (3.5)	61 (2.5)	480 (20)	123 (5.0)
Age, years ^a	73.5 (12.5)	73.5 (12.5)	74.4 (12.5)	77.2 (10.4)	66.6 (15.1)	70.2 (11.8)	71.9 (12.4)	77.0 (9.7)
Men, n (%) ^b	1554 (63)	544 (65)	475 (61)	54 (61)	53 (61)	29 (48)	322 (67)	77 (63)
Asian, n (%)	2453 (100)	835 (100)	779 (100)	88 (100)	87 (100)	61 (100)	480 (100)	123 (100)
Dementia, n (%) ^c	741 (30)	259 (31)	261 (34)	37 (42)	17 (20)	15 (25)	95 (20)	57 (46)
Opioid prescription, n (%) ^d	449 (18)	121 (14)	128 (16)	13 (15)	28 (32)	13 (21)	129 (27)	17 (14)
Hypoaffective delirium, n (%) ^e	185 (7.5)	70 (8.4)	46 (5.9)	7 (8.0)	7 (8.0)	20 (33)	29 (6.0)	6 (4.9)

Data represent mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated.

^aKruskal-Wallis test revealed significant difference in age between the groups ($p < 0.0001$).

^bThe rate of men in patients with aripiprazole was significantly lower than other patients ($p = 0.014$).

^cThe rate was significantly higher in patients with perospirone than in other patients ($p = 0.019$), whereas the rates in patients with haloperidol and in patients with olanzapine were significantly lower than the rate in other patients, respectively ($p < 0.0001$; $p = 0.033$).

^dThe rates in patients with olanzapine and in patients with haloperidol were significantly higher than the rate in other patients, respectively ($p = 0.0011$; $p < 0.0001$).

^eThe rate was significantly higher in patients with aripiprazole than in other patients ($p < 0.0001$).

Table 2 The most contributory factor for etiology of delirium

Drug intoxication	141 (5.7)
Alcohol withdrawal	47 (1.9)
Drug withdrawal	16 (0.7)
Metabolic/endocrine disturbance	56 (2.3)
Traumatic brain injury	39 (1.6)
Seizures	4 (0.2)
Infection (intracranial)	14 (0.6)
Infection (systemic)	246 (10)
Neoplasm (intracranial)	71 (2.9)
Neoplasm (systemic)	262 (11)
Cerebrovascular	143 (5.8)
Heart failure	172 (7.0)
Respiratory failure	126 (5.1)
Liver failure	65 (2.6)
Renal failure	65 (2.6)
Parkinson's disease	14 (0.6)
Other central nervous system disease	56 (2.3)
Radiation	7 (0.3)
Fracture	101 (4.1)
Postoperative	480 (20)
Connective tissue disease	17 (0.7)
Environmental change	164 (6.7)
Other	147 (6.0)

The most contributory factor for each patient was listed.

dose equivalency (Gardner *et al.*, 2010) (Table 3). The mean maximum doses of olanzapine (10.2 mg/day, SD 11.1) and haloperidol (6.40 mg/day, SD 5.05) were larger than that of risperidone, considering dose equivalency.

The rate of antipsychotic monotherapy without any psychotropic drugs was 66%. The rate was significantly higher in patients with perospirone than in other patients (48% vs. 34%, $p = 0.011$). Table 4 shows the psychotropic concomitant with antipsychotic medication for delirium.

The numbers of patients who switched from another antipsychotic drug that was prescribed first because of insufficient efficacy or side effects were as follows: risperidone, 63 (7.5%); quetiapine, 45 (5.8%); perospirone, 7 (8.0%); olanzapine, 8 (9.2%); and aripiprazole, 3 (4.9%). There was no significant difference in the rate between the groups.

As to clinical course, 51% of patients returned home (Table 3). The rate was significantly higher in patients with risperidone than in other patients (55% vs. 49%, $p = 0.0097$). Meanwhile, 16% of patients died. The rate was significantly higher in patients with haloperidol than in other patients (29% vs. 13%, $p < 0.0001$). All of 386 (16%) patients died of original diseases, most of which were cancer, as evidenced by a total of 449 (18%) patients with opioid prescribed as shown in Table 1. Basically, antipsychotics were discontinued as soon as delirium disappeared. Therefore, most patients received antipsychotic medication for a short period except terminal cases of cancer, in which delirium often lasted just before death.

Table 3 Outcomes of patients with antipsychotic medication for delirium

	Total (n=2453)	Risperidone (n=835)	Quetiapine (n=779)	Perospirone (n=88)	Olanzapine (n=87)	Aripiprazole (n=61)	Haloperidol (n=480)	Others (n=123)
Maximum dose, mg/day		1.35 (0.96)	71.8 (87.5)	8.09 (5.27)	10.2 (11.1)	7.23 (7.03)	6.40 (5.05)	2.02 (1.09)
CGI-I ^a	2.02 (1.09)	2.13 (1.10)	1.74 (0.96)	1.85 (0.89)	1.93 (1.05)	2.16 (1.33)	2.32 (1.16)	2.02 (1.09)
Duration of delirium, n (%)								
≤1 week ^b	1332 (54)	411 (49)	471 (60)	49 (56)	58 (67)	26 (43)	249 (52)	68 (55)
≤2 weeks	520 (21)	210 (25)	147 (19)	17 (19)	15 (17)	15 (25)	92 (19)	24 (20)
>2 weeks	601 (25)	214 (26)	161 (21)	22 (25)	14 (16)	20 (33)	139 (29)	31 (25)
Course, n (%)								
Return home ^c	1249 (51)	456 (55)	405 (52)	39 (44)	39 (45)	26 (43)	227 (47)	57 (46)
Institutionalization	695 (28)	222 (27)	261 (34)	31 (35)	25 (29)	18 (30)	95 (20)	43 (35)
Death ^d	386 (16)	108 (13)	79 (10)	12 (14)	21 (24)	11 (18)	139 (29)	16 (13)
In hospital	123 (5.0)	49 (5.9)	34 (4.4)	6 (6.8)	2 (2.3)	6 (9.8)	19 (4.0)	7 (5.7)

Data represent mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated. CGI-I, Clinical Global Impressions—Improvement Scale.

^aKruskal–Wallis test revealed significant difference in age between the groups ($p < 0.0001$).

^bThe rate of delirium within one week was significantly higher in patients with olanzapine than in other patients ($p = 0.025$).

^cThe rate was significantly higher in patients with risperidone than in other patients ($p = 0.0097$).

^dAll death were related to aggravation of previous physical condition. The rate was significantly higher in patients with haloperidol than in other patients ($p < 0.0001$).

Table 4 Psychotropic concomitant with antipsychotic medication for delirium

	Total (n=2453)	Risperidone (n=835)	Quetiapine (n=779)	Perospirone (n=88)	Olanzapine (n=87)	Aripiprazole (n=61)	Haloperidol (n=480)	Others (n=123)
Any psychotropic, n (%) ^a	846 (34)	338 (40)	217 (28)	42 (48)	20 (23)	10 (16)	180 (38)	39 (31)
Intermediate-acting hypnotic	194 (7.9)	76 (9.1)	48 (6.2)	3 (3.4)	6 (6.9)	1 (1.6)	53 (11)	7 (5.7)
Ultra-short-acting hypnotic	134 (5.5)	53 (6.3)	36 (4.6)	9 (10)	2 (2.3)	0	22 (4.6)	12 (9.8)
Short-acting hypnotic	112 (4.6)	45 (5.4)	35 (4.5)	7 (8.0)	4 (4.6)	1 (1.6)	18 (3.8)	2 (1.6)
Tetracyclic antidepressant	89 (3.6)	43 (5.1)	24 (3.1)	6 (6.8)	1 (1.1)	2 (3.3)	9 (1.9)	4 (3.3)
Anxiolytic	61 (2.5)	26 (3.1)	9 (1.2)	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.6)	17 (3.5)	3 (2.4)
Anticonvulsant	31 (1.3)	14 (1.7)	7 (0.9)	3 (3.4)	2 (2.3)	0	5 (1.0)	0
Miltazapine	19 (0.8)	3 (0.4)	10 (1.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.6)	3 (0.6)	0
Other	206 (8.4)	78 (9.3)	48 (6.2)	10 (11)	2 (2.3)	4 (6.6)	53 (11)	11 (8.9)

Data represent mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated.

^aThe rate was significantly higher in patients with perospirone than in other patients ($p = 0.011$).

Table 5 Serious adverse events and extrapyramidal symptoms during antipsychotic medication for delirium

	Total (<i>n</i> = 2453)	Risperidone (<i>n</i> = 835)	Quetiapine (<i>n</i> = 779)	Perospirone (<i>n</i> = 88)	Olanzapine (<i>n</i> = 87)	Aripiprazole (<i>n</i> = 61)	Haloperidol (<i>n</i> = 480)	Others (<i>n</i> = 123)
Serious adverse event, <i>n</i> (%) ^a	22 (0.9)	8 (1.0)	5 (0.6)	0 (0)	2 (2.3)	0 (0)	5 (1.0)	3 (2.4)
Aspiration pneumonia	17 (0.7)	7 (0.8)	4 (0.5)	0	2 (2.3)	0	3 (0.6)	1 (0.8)
Cardiovascular event	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (1.6)
Fractures due to falls	0	0	0	0	0	0	0	0
Intracranial injury due to falls	0	0	0	0	0	0	0	0
Venous thromboembolism	1 (0.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Others	0	0	0	0	0	0	0	0
Extrapyramidal symptoms								
Rate, <i>n</i> (%) ^b	137 (5.6)	53 (6.3)	34 (4.4)	8 (9.1)	4 (4.6)	2 (3.3)	30 (6.3)	6 (4.9)
Severity (DIEPSS), median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Data represent mean (SD) or *n* (%), unless otherwise indicated. DIEPSS, Drug-induced Extrapyramidal Symptom Scale.

^aThere was no significant difference in the rate between the groups ($p = 0.40$).

^bThere was no significant difference in the rate between the groups ($p = 0.22$).

Psychiatrists determined whether each death was associated with antipsychotics from close observation. As a result, deaths of patients in the present study did not include antipsychotic side effects.

Serious adverse events

A total of 22 serious adverse events (0.9%) were reported among 2453 patients with antipsychotics (Table 5). There was no significant difference in the rate between the groups ($p = 0.40$). Aspiration pneumonia was the most frequent (17 patients, 0.7%), followed by cardiovascular events (4 patients, 0.2%) and venous thromboembolism (1 patient, 0.0%). There was no patient with a fracture or intracranial injury due to a fall. No one died because of antipsychotic side effects.

Only nine out of 22 patients with serious adverse events (41%) were given doses above mean maximal dose for each antipsychotic drug in the present study. Furthermore, the doses above mean maximal dose were less than one standard deviation except one patient. Thus, serious adverse events might not have been associated with maximal doses of antipsychotics.

Among 17 patients who developed aspiration pneumonia during antipsychotic medication, three of them were considered to have a causal relation with antipsychotic use by the physician in charge and a psychiatrist of each site. Also, other five cases were likely to have a causal relation with antipsychotic use, as extrapyramidal

symptoms appeared simultaneously. In the rest nine cases, however, it was unclear whether they had a causal relation with antipsychotic use, as they had neither extrapyramidal symptoms nor signs of excessive sedation. Thus, eight cases of aspiration pneumonia during antipsychotic medication may have been side effects of antipsychotic, whereas the other nine cases might have been related to aggravation of previous physical condition.

Details about four patients with cardiovascular events were as follows: rapid decline of systolic blood pressure, two patients with quetiapine; bradycardia, one patient with blonanserin; and ventricular tachycardia, one patient with tiapride. In the last case, the physician in charge and a cardiologist did not consider close relationship between the ventricular tachycardia and administration of tiapride because ventricular tachycardia did not appear when tiapride was given again. Thus, among four cardiovascular events, three events were considered to be antipsychotic side effects, whereas one event was not.

Extrapyramidal symptoms

The rate of extrapyramidal symptoms among 2453 patients with antipsychotics was 5.6% (Table 5). Perospirone was the most frequent (9.1%), followed by risperidone (6.3%) and haloperidol (6.3%). However, there was no significant difference in the rate

between the groups ($p = 0.22$). As the mean maximum dose of haloperidol was higher than that of risperidone considering dose equivalency, it is remarkable that there was no difference in the rate of extrapyramidal symptoms between haloperidol and risperidone. Reportedly, extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol may be less frequent than those with oral haloperidol (Menza *et al.*, 1987). As all haloperidol administrations were intravenous in the present study, the occurrence of extrapyramidal symptoms might have been as low as the occurrence of those with risperidone. The rate of extrapyramidal symptoms in patients with olanzapine was low (4.6%), although the mean maximum dose of olanzapine was higher than that of risperidone. With respect to the severity of extrapyramidal symptoms, the median score of the DIEPSS was 0.0 in any group.

Effects of antipsychotics on delirium

The mean CGI-I score of 2453 patients with antipsychotics was 2.02 (SD 1.09) (Table 3). Kruskal–Wallis test revealed significant difference in CGI-I between the groups ($p < 0.0001$). Post hoc Dunn's multiple comparisons test showed that there was no significant difference only between patients with olanzapine and patients with perospirone. Even the worst mean score in patients with haloperidol was 2.32 (SD 1.16), suggesting high effects of antipsychotics on delirium.

With respect to the duration of delirium, 54% of patients were within 1 week, whereas 25% of patients were more than 2 weeks. The rate of delirium within 1 week was significantly higher in patients with olanzapine than in other patients (67% vs. 54%, $p = 0.025$).

The differences between patients whose delirium was resolved within 1 week and patients whose delirium lasted more than 1 week

Twelve out of 1332 patients (0.9%) in which delirium was resolved within 1 week had serious adverse events, whereas 10 out of 1121 patients (0.9%) in which delirium lasted more than 1 week had them (relative risk = 1.01, $p = 0.98$). Unexpectedly, thus, we could not find an association between the duration of delirium and the occurrence of serious adverse events.

Patients whose delirium lasted more than 1 week were slightly older, were less improved, and had higher rates of opioid prescription, hypoactive delirium, extrapyramidal symptoms, and death related to aggravation of previous physical condition than patients whose delirium was resolved within 1 week (Table 6).

Discussion

The present study showed that the incidence of serious adverse events during antipsychotic treatment for delirium in the general hospital setting under management by psychiatrists was 0.9% among 2453 patients. Most of them were aspiration pneumonia (0.7%), and cardiovascular events were only 0.2% (four patients). Because one of the four cardiovascular events was not likely caused by antipsychotic medication, and because nine cases of aspiration pneumonia might have been related to aggravation of previous physical condition as mentioned in the Results section, the incidence of serious side effects might have been less than 0.9%. The association between use of antipsychotics in older people and risk of pneumonia has also been reported previously (Knol *et al.*, 2008). Remarkably, there was no patient who died because of antipsychotic side effects. High

Table 6. The differences between patients whose delirium was resolved within 1 week and patients whose delirium lasted more than 1 week

Duration of delirium	Within 1 week ($n = 1332$)	More than 1 week ($n = 1121$)	p
Age, years	73.4 (12.4)	73.5 (12.2)	0.038
Men, n (%)	835 (63)	719 (64)	0.48
Dementia, n (%)	412 (31)	329 (29)	0.42
Opioid prescription, n (%)	200 (15)	249 (22)	<0.0001
Hypoactive delirium, n (%)	71 (5)	114 (10)	<0.0001
CGI-I	1.65 (0.93)	2.48 (1.11)	<0.0001
Serious adverse event, n (%)	12 (0.9)	10 (0.9)	0.98
Extrapyramidal symptoms, n (%)	45 (3.4)	92 (8.2)	<0.0001
Death, n (%) ^a	149 (11)	237 (21)	<0.0001

Data represent mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated. CGI-I, Clinical Global Impressions—Improvement Scale.

^aAll deaths were related to aggravation of previous physical condition.

quality clinical observation by psychiatrists in the general hospital setting, including fine dosage adjustment in individual patients and early detection of side effects, may have contributed in avoiding bad clinical course. So far, to our knowledge, there has no prospective observational study on the incidence of serious adverse events during antipsychotic treatment for delirium enrolling such a large number of patients in the general hospital setting under management by psychiatrists.

Although there is a retrospective cohort study utilizing insurance data sources (Wang *et al.*, 2005), causal relation between serious adverse events and antipsychotic treatment could not be specified from such data without close observation. In a meta-analysis of 15 randomized placebo-controlled clinical trials of atypical antipsychotic drugs to treat patients with Alzheimer disease or dementia, 118 deaths in the atypical antipsychotic drug groups and 40 in the placebo groups were summed up, which was a simple pooled incidence of 3.5% and 2.3% per trial, respectively (Schneider *et al.*, 2005). The locations in which the trials were performed were nursing homes (11 trials) or outpatient settings (4 trials), where high quality close observation by specialists could not have been expected. In such settings, relatively high incidence of death during antipsychotic treatment for older patients may have happened. Another explanation for the difference in outcome between the retrospective cohort study and the present study may be the length of antipsychotic treatment. In the former study, the administration of antipsychotics may have lasted for a long period because the target was behavioral symptoms with dementia. In contrast, the length of antipsychotic treatment in the present study was short, as delirium was resolved within 1 week in more than half of the patients. In a recent cohort study providing evidence of the risk of using antipsychotics in older residents in nursing homes, the rates of delirium were only 5.7–8.8% among psychiatric morbidity (Huybrechts *et al.*, 2012). In discussing the use of antipsychotics for older people, delirium that is expected to last shortly should be separated from other behavioral and psychological symptoms with dementia.

In another retrospective study including 326 older hospitalized patients with delirium at an acute care community hospital, administration of antipsychotics has been reported not to be associated with increased risk of mortality (Elie *et al.*, 2009). In the present study, which included a much larger number of patients, no patient died because of antipsychotic administration. In the general hospital setting under management by psychiatrists, antipsychotics for

delirium would not necessarily cause serious outcome as long as antipsychotic medication lasts only a short period.

There were significant differences in mean age, rate of men, rate of dementia, rate of opioid prescription, rate of hypoactive delirium, and mean maximum dose among the various antipsychotics, suggesting some practice pattern differences for use among the various antipsychotics. Haloperidol was parenterally administered to patients who could not take medicine orally, suggesting that such patients may have been severer in somatic conditions than those with other antipsychotics. The results of higher rate of opioid prescription, higher mean maximum dose, and the worst mean CGI-I score than those of other antipsychotic groups may support that. In patients with olanzapine, higher rate of opioid prescription, higher mean maximum dose, younger age, and lower rate of dementia were observed than others. A long plasma half-life of olanzapine compared with other antipsychotics may have resulted in the choice for such younger patients with severer somatic conditions. In patients with aripiprazole, a higher rate of hypoactive delirium was observed than others. Less sedative property of aripiprazole compared with other antipsychotics may have resulted in the choice for hypoactive delirium (Marder *et al.* 2003). In patients with perospirone, older age and higher rate of dementia were observed than others. A short plasma half-life of perospirone as well as quetiapine compared with other antipsychotics may have resulted in the choice for older demented patients with concerns about the prolongation of a plasma half-life and subsequent disturbance of sleep–wake cycles (Ma *et al.* 2007). In patients with quetiapine, lower mean maximum dose and the best mean CGI-I score than others were characteristic, suggesting that quetiapine may have been given patients with simple delirium.

The present study showed that the mean CGI-I score was the level of “much improved”, suggesting that effects of antipsychotics on delirium were apparent. So far, effectiveness of antipsychotics on delirium has been reported in some systematic reviews based on experimental studies including a small number of patients (Lacasse *et al.*, 2006; Lonergan *et al.*, 2007). More recently, efficacy and safety of quetiapine for delirium was demonstrated in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies, although the numbers of patients in those studies were relatively small (Devlin *et al.*, 2010; Tahir *et al.*, 2010). Thus, evidence about efficacy and safety of antipsychotics in patients with delirium has been accumulating. Our findings of the very low incidence of serious side effects during antipsychotic treatment for delirium in real clinical practice