

第 14 回緩和ケアチーム抄読会

2009 年 7 月 17 日

担当：竹内 麻理

Underlying Pathologies and Their Associations with Clinical Features in Terminal Delirium of Cancer Patients.

Morita Tetsuya et al.

Journal of Pain and Symptom Management 2001; 22:997-1006

< 背景・目的 >

緩和ケア病棟に入院するがん患者のうち 28～44%の患者がせん妄の症状を呈しており、死の直前には 68～88%にせん妄が見られるという報告がある。焦燥感の強いせん妄は本人にも家族にも強い苦痛を与えるものであり、そのために死にゆく患者のうちの 7～29%に鎮静を必要としたという報告もある。せん妄の原因を同定して取り除くことがせん妄の治療には重要であるが、終末期患者のせん妄の誘因を明らかにすることは困難である。Bruera らの報告によると、がん終末期患者のせん妄の原因を明らかにできたケースは 44%にすぎず、過去の研究でも終末期患者のせん妄は複数の要因が関与していることが多いことが言われている。また、せん妄のサブタイプを知ることは、それぞれの患者に合ったケアを計画する上で重要であるが、せん妄の特徴（例えば焦燥感が強いタイプなど）を決定づける要因を明らかにした研究はされていない。

この研究では、終末期がん患者のせん妄を惹起する要因を明らかにし、それらがせん妄の特徴とどう関連しているかを明らかにすることが目的である。

< 対象 >

1998 年 2 月～2000 年 4 月に聖隷ホスピスに入院した患者
(主治医により予後 6 ヶ月以内と診断)

< 方法 >

せん妄の発症

主治医は患者の入院時から退院あるいは死亡まで、注意欠損、失見当識、幻覚、妄想などのせん妄を示唆するような症状の有無をモニターした。せん妄のスクリーニング検査は行わなかったが、主治医が 1 日 2 回以上患者を診察し、研究実施責任者が週 1 回以上診察を行ってチェックした。

せん妄の診断

DSM- (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) に基づいて行った。せん妄の重症度については、せん妄と診断されてから 24 時間以内に MDAS(Memorial Delirium Assessment Scale)と DRS(Delirium Rating Scale) を用いて診断した。患者の負担をさけるため、MDAS については 10 項目のうち 3 項目だけを用いて診断した。

せん妄の原因

血液検査 (血清 Ca 値、アンモニア値、浸透圧を含む)、酸素飽和度は日常検査の一貫として行った。ECG、Xp (胸部・腹部) は臨床的に必要と判断される場合に行った。頭部 CT や MRI はせん妄の原因が他に認められない場合や身体所見から頭蓋内病変が疑われる場合に行った。患者や家族が検査を望まない場合は行わなかった。医者間の診断を標準化するために、原因を診断するには せん妄を誘発したと思われる原因が特定できること 原因と考えられる身体症状とせん妄の発症時期が相関していること、を満たしていることを基準とした。

効果判定

せん妄に対しては、改善できる身体的病因については治療を行い、精神症状に対して薬物治療が必要な場合はハロペリドール、ミアンセリン、クロルプロマジン を第一選択薬として用いた。それでも改善せず鎮静が必要な場合はベンゾジアゼピンもしくはバルビツールを用いた。せん妄の治療効果は主治医が判定した。せん妄の症状がすべて消失し、意識状態と認知力が正常になった状態が 3 日続いた場合をせん妄の寛快と判断した。

< 結果 >

- ・研究期間に亡くなった患者 237 名のうち、213 名 245 件のせん妄のエピソードが認められた。92 件のエピソードについては検査は行わなかった。
- ・入院から死亡までの中間値は 25 日間であった。患者一人あたりのせん妄エピソードの回数を見ると、1 回が 130 人、2 回が 19 人、3 回が 4 人であった。せん妄が起こってから死亡までの平均日数は 19 ± 29 日 (中間値 10 日) であった。
- ・55 件のエピソードについては第一選択の薬剤 (ハロペリドール、ミアンセリン、クロルプロマジン) で治療を行った。63 件については向精神薬の使用は必要なかった。症状緩和のために鎮静が行われたのは 35 件であり、ベンゾジアゼピンを用いたのは 33 件、バルビツレートを用いたのは 2 件であった。間欠的な鎮静は 26 名、持続鎮静は 9 名で行われた。向精神薬は診断がついてから一日後に使用され

た。43名でハロペリドールの注射剤の使用 6.2 ± 5.7 mg/day、11名がジアゼパムの経直腸的投与 7.1 ± 9 mg/day、5名がミアンセリンの経直腸投与 42 ± 16 mg/day、4名がミダゾラム注射剤 51 ± 37 mg/day の投与を行った。

・せん妄の要因が特定できたのは142件、不明は11件であった (Table.3) 患者一人あたり、せん妄の原因は 1.8 ± 1.1 個特定され、最大6個の原因が認められた患者もいた。

- ・オピオイドは65%の患者で処方されていたが、オピオイドが原因となってせん妄を併発した患者は21%であった。せん妄の症状が出現した時のオピオイドの使用量は経口モルヒネ換算で平均431 mg/日、最大量は2800 mg/日であった。
- ・せん妄のサブタイプに関係する要因に関しては、性別、腫瘍の部位、低酸素血症、頭蓋内病変は因果関係は認められなかった。過活動型せん妄になりやすい要因として薬剤、低活動型せん妄になりやすい要因として腎前性高窒素血症、高浸透圧血症が関係している可能性が示唆された。

< 考察 >

- ・先行研究では、終末期せん妄の26%は、症状コントロールにベンゾジアゼピン系の薬剤による鎮静が必要であったと報告されているが、この研究では41%の患者は薬物療法は必要なく、36%はハロペリドールを主とした薬物療法のみで効果が得られた。また、23%の患者に鎮静を行ったが、持続的な鎮静を必要としたのは5.9%のみであった。つまり、せん妄の症状緩和のために鎮静を必要とするケースはごくわずかと考えられた。
- ・せん妄の原因と可逆性については、がんそのものの進行による代謝性の異常によるせん妄の発症は意外に少なく、また、高カルシウム血症や薬剤によるせん妄は可逆的で改善可能なせん妄と考えられた。
- ・この研究では、25%の患者に薬剤性のせん妄を認め、その多くがモルヒネと関連があると同定された。モルヒネの代謝物の蓄積が焦燥感を誘発するという研究結果もあり、オピオイドがせん妄の原因と考えられた場合は、オピオイドローテーションをおこなうことで改善できることもあるので、積極的に行っていくべきである。
- ・ステロイドは鎮静が必要となる単独の理由になりうることを示唆された。末期がん患者にとってステロイドは食欲不振、倦怠感、痛み、嘔気などに用いる重要な

薬剤であるが、終末期においては、症状緩和にあまり意味がなくなっているような場合には減量を考える必要がある。

- ・脱水は焦燥感の強いタイプのせん妄とは相関していなかった。脱水そのものが末期がん患者に苦痛を与えることはまれであり、むしろ意識低下を経て苦痛の少ない死と向かえることが多い。しかし、Lawlorらは脱水はせん妄の可逆的な原因の一つであることを先行研究で述べており、これらの結果より、急性の脱水症状に対する補液はせん妄に対して効果があるが、慢性の脱水症状に対して過剰に水分負荷をかけることはむしろ浮腫や気管支分泌物を増やして苦痛を与えることになりえることを念頭に置き、患者にとってせん妄を改善することとどちらがメリットがあるかを考慮する必要がある。
- ・一方で、脱水はオピオイドの代謝物が蓄積する要因になり、焦燥感の強いせん妄を引き起こすことがあることにも注意を払うべきである。

< 結論 >

せん妄は終末期患者にはしばしば観察される精神症状である。終末期せん妄の原因をひとつにしばることは困難であるが、重症度や臨床経過に関与しているような因子を推定することは可能であり、可逆的なせん妄かどうかを判断し、個々の患者に合った治療計画をたてる上で大切なことである。