

Psychoactive Medications and Risk of Delirium in Hospitalized Cancer Patients

Jan-David Gaudreau, Pierr Gagnon, Francois Harel, Marc-Andre Roy, and Annie Tremblay

Journal of Clinical Oncology vol 23, Number 27, 2005

背景・目的

がん患者の 18%～85%にせん妄が起こるという報告があり、精神・神経に作用する薬剤はせん妄のリスクファクターになることが知られている。最近のメタ解析では 61 のリスクファクターが抽出され、その中で薬剤関連性のものは 26 因子あった。中枢神経でのドーパミンが過剰になること、コリン作用が不足することはせん妄の誘因となることが分かっている。また、その他の経路として、GABA 経路が関連しているとも言われている。しかし、これらの神経作動薬とせん妄との発生頻度や関連性についての詳細な報告は少なく、本研究では抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、ステロイド、オピオイドについて、せん妄のリスクをコホート研究で調査を行った。

方法

対象

Quebec Hospital の Hotel-Dieu の血液腫瘍あるいは内科に 2001 年 1 月～2003 年 8 月に入院したがん患者を対象とした。認知症を有する患者はほとんど入院してこないため、特に除外せずに対象とした。

調査方法

入院中、せん妄については Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) を用いてベッドサイドで看護師が調査を行った。Nu-DESC は 2001 年 11 月から看護師のルーチンの観察項目として使用しており、筆者らのグループが DSM-IV のせん妄の診断基準をもとに作成した 5 項目のスケールである。各項目について 0 (なし)、1 (軽度)、2 (重度) で点数化し、合計点 0～10 点で評価する。入院 4 週間以内を観察期間とし、Nu-DESC で 2 点以上、かつ入院 24 時間以降に起こったせん妄を評価対象とした。なお、調査は患者の処方内容について知らされていない看護師が行った。

精神・神経作動薬

抗コリン薬 (atropine、benztropine)

ベンゾジアゼピン (diazepam、oxazepam、lorazepam)

コルチコステロイド (prednisone、hydrocortisone、cortisone、prednisolone、methylprednisolone、dexamethasone)

オピオイド (morphine、codeine、oxycodone、hydromorphone、methadone、meperidine、fentanyl、sufentanil)

※ベンゾジアゼピンは内服の lorazepam、ステロイドは内服の dexamethasone、オピオイドは皮下投与の morphine を基準として等価換算して解析した。

解析

交絡因子、結果に影響を与える可能性のある因子として以下の項目についても調査し、統計解析を行った。

※患者の性別、年齢、病状（原発巣の部位、転移巣の有無と部位）、認知症の有無、過去の入院でのせん妄の既往の有無、検査所見（血清 Na 値、K 値、Ca 値、AST/ALT 値、BUN/Cr 値）

結果

対象者 (Table.1)

262 名（男性 147 名、女性 114 名）

平均年齢：59.6 歳±14.3 歳

平均追跡期間：8.6±7.7 日

せん妄発症者

43 名（男性 26 名、女性 17 名）

入院 7 日までの累積せん妄発症率は 13.9%、入院 14 日までの累積せん妄発症率は 25.3% であった。

解析結果

・単変量解析の結果、せん妄の既往と肝転移がせん妄のリスクを増加させる要因として挙げられたため、これらの因子を調整して多変量解析を行った。

・本研究の結果では、ベンゾジアゼピン系薬剤、ステロイド、オピオイドはがん患者のせん妄のリスクを増加させる原因となっていた。抗コリン薬の使用はせん妄の発症とは相関していなかった。

・以下の投与量はせん妄のリスクを増加させることが示唆された。

ベンゾジアゼピン : lorazepam 2mg/日以上 (HR : 2.04)

ステロイド : dexamethasone 15mg/日以上 (HR : 2.67)

オピオイド morphine 90mg/日以上 (HR : 2.12)

考察

- ・がん患者におけるせん妄発症頻度は 16.5%と高い値であった。
- ・入院生活の初期（最初の 2 週間）はせん妄の発症のリスクが高いことが示唆された。
- ・患者の臨床所見とせん妄との関連性をみると、肝転移があること、過去にせん妄の既往があることは、入院中のせん妄の発症と相関していた。
- ・薬剤誘因性せん妄の発生機序：ベンゾジアゼピンは皮質での GABA システムを過剰に刺激することにより皮質線条体のグルタミン酸作動刺激を減らし、最終的に視床の刺激をフィルターにかける作用を妨げることにより、せん妄を誘発すると言われている。ステロイドは、腹側被蓋野 (VTA) のドーパミン作動神経からのドーパミンの放出を促進する作用があるため、精神症状を引き起こすことが知られている。オピオイドは VTA にある GABA 作動神経に存在する μ 受容体を介して、VTA のドーパミン作動神経の活動を増強することによりせん妄を引き起こすと言われている。
- ・本研究の限界としては、他の薬剤については調査しておらず、相互作用や、複数の薬剤による影響については検討していないこと、認知症を有する患者が調査対象者におらず、一般的ながん患者のグループとはその点で異なることである。
- ・本研究では、せん妄を誘発する薬剤として、ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイド、ステロイドが挙げられたが、今後 RCT によりこれらの薬剤とせん妄の因果関係をさらに詳細に調べるのが可能となるだろう。