

■研究報告

せん妄およびせん妄ハイリスク患者への ベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用回避を目的とした 不眠時指示のシステム変更とその効果

山本 和央^{*.***} 鷹屋 直^{**} 村田 裕彦^{**}

抄録：2015年4月から筆頭筆者が、広島共立病院において、非常勤精神科医として勤務することになった。当初、せん妄患者に対するベンゾジアゼピン受容体作動薬 (benzodiazepine receptor agonists : BzRAs) の使用頻度が高く、改善が必要と考えられた。そのため、入院患者の不眠時指示が brotizolam 内服で統一されていた点を変更し、不眠を呈した患者に対して serial 7's による注意力の評価 (100から7を3回ひく) および時間の見当識 (朝・昼・夕・夜から選択させる) と場所の見当識 (ここはどこかを尋ねる) の確認を行い、異常のない場合は zolpidem を使用し、異常を認める場合は trazodone を使用することとした。この不眠時指示のシステム変更の効果を評価するため、精神科へ紹介されたせん妄患者を対象として、システム変更前後の各々19ヵ月間における BzRAs の使用状況を比較した。BzRAs 使用症例は、変更前20/58例 (34.5%) から、変更後11/64例 (17.2%) と、統計学的に有意に減少していた。今回、我々は、不眠時指示のシステムを変更することで、せん妄患者に対する BzRAs の使用を減らすことができた。この方法は、非常勤精神科医でも実行可能であり、効果的なせん妄対策の1つと考えられ、若干の考察を加えて報告する。

精神科治療学 34(11) ; 1317-1322, 2019

Key words : delirium, benzodiazepine receptor agonists, screening for delirium, serial 7's, trazodone

I. はじめに

近年、総合病院精神科の減少、衰退が指摘されている¹⁾。広島共立病院 (以下、当院) は、入院病床199床を有する地域の二次救急医療を担う医療機関である。長年、常勤精神科医は不在であり、

非常勤精神科医も不在の期間が少なくなかった。筆頭筆者は、2015年4月から、当院にて非常勤精神科医として週1日勤務することとなった。

せん妄は、一般病棟で約20%、高齢者が多い病棟で約30%の入院患者に合併するとされている¹³⁾。当院でも、精神科診療を開始した後に、多くの入院患者が、せん妄を発症して精神科へ紹介されて

2019年1月22日受稿, 2019年8月20日受理

The system change to prevent using benzodiazepine receptor agonists for delirium and delirium high-risk patients.

*広島医療生活協同組合広島共立病院精神科
〔〒731-0121 広島県広島市安佐南区中須2-20-20〕
Kazuhiro Yamamoto, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry, Hiroshima Kyoritsu Hospital. 2-20-20, Naka-

su, Asaminami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 731-0121 Japan.

**広島医療生活協同組合広島共立病院循環器内科
Sunao Takaya, M.D., Hirohiko Murata, M.D. : Department of Cardiology, Hiroshima Kyoritsu Hospital.

***恵愛会安佐病院
Kazuhiro Yamamoto, M.D., Ph.D. : Asa Hospital.

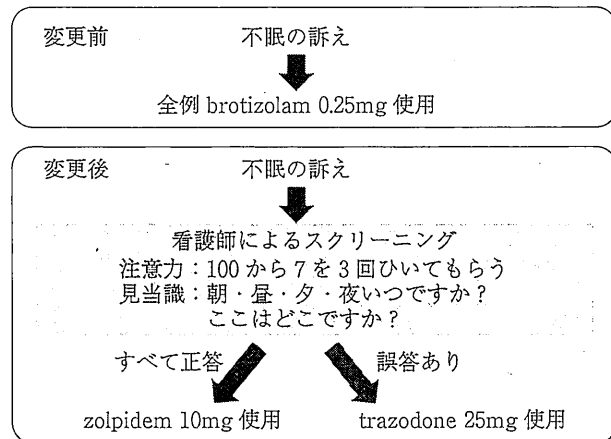


図1 不眠時指示への介入

いた。当初、せん妄を発症した患者に、せん妄の直接因子^{5,12,15)}とされるベンゾジアゼピン受容体作動薬 (benzodiazepine receptor agonists: BzRAs) が使用されている症例が多く、対策が必要と考えられた。以前、当院では、病院全体で統一した不眠時指示として、新たに不眠を生じた患者に対して brotizolam 0.25mg を使用することとしていた。この方法では、せん妄の部分症状として生じている睡眠障害に対して、せん妄の直接因子である BzRAs を使用し、せん妄を増悪させる危険性がある。そのため、非常勤精神科医、内科常勤医、看護師などで相談したうえで、不眠時指示のシステムを変更した (図1)。また、同時に、他科の常勤医に対して、BzRAs が、せん妄の直接因子であることの周知徹底を図った。

今回、せん妄患者に対する BzRAs の使用状況を後方視的に調査したところ、システムの変更後に BzRAs の使用が減少するなどの好ましい変化が確認されたため、若干の考察を加えて報告する。

II. 方 法

2016年11月1日から、せん妄の除外を目的とした看護師によるスクリーニングを導入した。不眠を訴える患者に対して、看護師が、serial 7's による注意力の評価 (100から7を3回ひく)・時間の見当識の評価 (朝・昼・夕・夜から選択させる)・場所の見当識の評価 (ここはどこかを尋ねる) を

行い、いずれも異常が確認できなかった場合は zolpidem 10mg を、いずれかの異常が確認された場合は trazodone 25mg を、当直医師の判断で使用することとした (図1)。この看護師による評価は、おおむね午後9時から午前2時の間の不眠時指示薬を使用する直前に施行することとした。

2015年4月1日～2018年5月31日までの3年2ヵ月間に、当院の精神科へ紹介された入院患者のうち、DSM-5のせん妄の診断基準を満たし、かつ、アルコール離脱せん妄を除いた122例〔男性73例、女性49例、初診時平均年齢 (標準偏差) 79.0 (8.6) 歳〕を対象とした。精神科初診日を基準として、これら122例を不眠時指示のシステムを変更した2016年11月1日の前後の2015年4月1日～2016年10月30日と2016年11月1日～2018年5月31日の2群 (各々19ヵ月間) に分けた。このシステム変更前後の2群で、精神科初診時の年齢、性別、精神科初診日の直前の7日間に BzRAs を使用していた症例数、同期間に使用された BzRAs の量 (diazepam 換算¹²⁾)、各種類の BzRAs を使用した症例数、紹介医が“せん妄”または“せん妄疑い”と精神科紹介前に診断している症例数 (院内紹介状の記載内容から判断)、紹介医がせん妄と診断済み (せん妄疑いを含む) だが BzRAs が使用されている症例数を、それぞれ比較した。初診時年齢の2群間の比較には、対応のない t 検定を用いた。また、BzRAs 使用量の比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。その他の項目の比較には、すべて χ^2 検定を用いた。すべての統計解析については、EZR⁷⁾ を使用し、両側検定にて危険率5%未満を統計学的に有意とみなした。

本研究は後ろ向き観察研究であり、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」の規定により、患者・家族への説明と同意は必ずしも要しないが、論文の作成にあたっては研究対象者の匿名性に十分配慮した。

III. 結 果

不眠時指示のシステム変更前の対象患者は58例〔男性35例、女性23例、初診時平均年齢 (標準偏差) 77.5 (8.8) 歳〕、変更後の対象患者は64例〔男

表1 不眠時指示のシステムを変更する前後のせん妄患者へのベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BzRAs) 使用状況の比較

	変更前 (n=58)	変更後 (n=64)	統計量	p 値
初診時年齢 [平均 (標準偏差)] : 歳	77.5 (8.8)	80.2 (8.2)	-1.8703	0.064
性別 (男/女) : 名	35/23	38/26	0.012	0.913
BzRA を使用していた患者 : %	34.5	17.2	4.802	0.0284*
紹介前7日間のBzRAs使用量 [平均 (標準偏差)] : mg	19.9 (2.8)	3.3 (1.1)	884	0.000**
紹介医がせん妄と診断済みの患者 : %	46.6	51.6	0.306	0.580
紹介医がせん妄と診断済みだが BzRAsを使用していた患者 : %	63.0	15.2	14.618	0.000**

初診時年齢 : 対応のないt検定によるt値, 紹介前7日間のBzRAs使用量 : Mann-Whitney U 検定によるU値, 上記以外の項目 : χ^2 検定による χ^2 値をそれぞれ示した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

性38例, 女性26例, 初診時平均年齢 (標準偏差) 80.2 (8.2) 歳] であった。変更前後で, 性別および初診時平均年齢に関して, 統計学的有意差はなかった (表1)。

精神科紹介前の7日間にBzRAsを使用していた患者は, 変更前20例 (34.5%), 変更後11例 (17.2%) で統計学的に有意に減少していた (表1)。また, 精神科紹介前7日間に使用されていたBzRAsの総量を diazepam 換算¹²⁾して比較したところ, 変更前の19.9 (2.8) mg から, 変更後は3.3 (1.1) mg と, 統計学的に有意に減少していた (カッコ内は標準偏差) (表1)。また, システム変更前に不眠時指示薬とされていた brotizolam の使用は, 変更前17例 (29.3%) から変更後0例 (0%) と統計学的に有意に減少した (表2)。システム変更後, 注意力障害および見当識障害が確認されない患者に使用することになった zolpidem も, 変更前9例 (15.5%), 変更後2例 (3.1%) で, 増加することなく, むしろ, 統計学的に有意に減少していた (表2)。

せん妄対策の一環として, 安易にBzRAsを使用できないシステムに変更したことで, 身体科担当医のせん妄に対する意識が高まり, せん妄の診断率が高まる可能性があると考えて, 精神科への紹介状で“せん妄”または“せん妄疑い”との記述のある症例数の比較も行った。身体科紹介医が, せん妄と診断済み (せん妄疑いを含む) であった

表2 不眠時指示のシステムを変更する前後のせん妄患者へのベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BzRAs) の種類別使用状況

	変更前 (n=58)	変更後 (n=64)	χ^2 値	P 値
brotizolam	17 (29.3)	0 (0)	21.796	0.000**
zolpidem	9 (15.5)	2 (3.1)	5.6958	0.017*
etizolam	7 (12.1)	3 (4.7)	2.2031	0.138
alprazolam	5 (8.6)	3 (4.7)	0.7682	0.381
diazepam	4 (6.9)	1 (1.6)	2.2026	0.138
flunitrazepam	3 (5.1)	1 (1.6)	1.2503	0.264
bromazepam	1 (1.7)	0 (0)	1.1126	0.292
clotiazepam	1 (1.7)	0 (0)	1.1126	0.292
estazolam	1 (1.7)	0 (0)	1.1126	0.292
lormetazepam	0 (0)	1 (1.6)	0.9137	0.339

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

症例は, 変更前27例 (46.6%), 変更後33例 (51.6%) で統計学的有意差はなかった (表1)。一方で, 身体科担当医がせん妄 (せん妄疑いを含む) と診断しているにもかかわらずBzRAsが使用されていた症例は, システム変更前17例 (63.0%) から, 変更後5例 (15.2%) と統計学的に有意に減少していた (表1)。

IV. 考 察

今回, 不眠を呈した患者に一律に brotizolam (BRO) を使用するという不眠時指示のシステムが, せん妄患者に対してBzRAsを使用する契機

になることに注目し、これを変更した(図1)。

せん妄のスクリーニングに用いられるスケールとして、The Confusion Assessment Method (CAM), Delirium Screening Tool (DST), NEECHAM Confusion Scale (NCS) などが知られている^{14,15)}。本邦でのNCSの使用に関する看護師への質問紙調査では、「スケール使用による業務負担が大きい」という者が76.7%、病棟でのスケール使用については、「今の忙しい病棟では望まないが、もう少し余裕のある状況であれば望む」が35.5%、「望まない」が38.7%であった⁹⁾。せん妄のスクリーニングスケールの施行は、看護師の業務負担となる側面がある。当院で、夜勤帯に不眠を訴えた患者に対して、前述のようなスケールを導入するには、①経時的に観察を続けなければ判断できない項目を含むこと、および、②評価に時間がかかることが問題となると考えられた。①を解決するためには、夜勤の看護師が日勤の看護師や患者の家族と電話等で連絡をとり、情報を収集する必要があるが、医療現場では現実的ではない。②に関しても、夜勤帯の看護師数が少ないことや重症身体疾患への対応などの優先順位が高い看護業務が他にあることを考えれば、せん妄スクリーニングに長い時間を割くことは難しい。近年、感度・特異度に優れ、2分未満で評価可能なスクリーニングスケールである4-ATが注目されている¹⁾。このスケールに関しても、②の問題は解決されるが、①の問題は解決しない。当院における臨床現場での様々な状況を勘案した結果、当院でのスクリーニングは、横断的な評価が可能で、おおむね1分未満の短時間で施行できるものとした(図1)。

当院では、せん妄スクリーニングのために、注意力を評価するための serial 7's (100から7を3回ひく)と時間と場所の見当識障害の有無の確認だけを施行した。Meagher らの報告によれば、せん妄における症状の出現頻度は、睡眠覚醒リズムの障害97%、注意力障害97%、見当識障害76%とされる¹⁰⁾。また、4-ATの評価項目別に感度・特異度を報告した研究では、せん妄の診断に関して、年齢・誕生日・場所(病院名)・西暦を質問し、1つでも誤答があれば96.6%の感度、英語でDecemberから月名の逆唱を施行して7つの月名を逆唱

できなければ93.1%の感度が、それぞれ得られることが示されている¹⁾。このような情報から、当院の簡易なスクリーニングでも、高い感度で、せん妄患者を見つけ出すことが可能と考えられる。一方で、注意力障害・見当識障害が確認された患者には、多くの認知症患者も含まれることになり、診断面での特異度は低い。しかしながら、せん妄の準備因子である認知症の患者に、せん妄の直接因子とされる BzRAs の使用を避ける^{4,14)}ことは適切な対応と考えられた。また、変更後の不眠時指示のシステムでは、せん妄患者のみならず、認知症患者の不眠に対しても trazodone を使用することになるが、同薬剤は認知症の不眠に対しても効果的であることが報告^{2,3,6)}されている。

当院における今後の課題として、スクリーニングをせん妄と認知症の鑑別が可能なものにすることが挙げられる。具体的には、夜間に簡易スクリーニングを施行して異常があれば、翌朝以降に、鑑別診断に必要な情報収集を追加することを検討している。前述した4-ATの項目別の感度・特異度を報告した研究によると、せん妄の診断に際して、急性発症もしくは注意力・認知機能・他の精神機能(妄想や幻覚など)の変動があれば94.2%の特異度があり、明らかに異常な眠気(話しかけたり、肩に触れたりしても覚醒させることが困難な場合など)が観察されれば96.1%の特異度があることが示されている¹⁾。これらの観点から、情報収集することで、効率的で適切な鑑別診断が行える可能性がある。

本邦における看護師に対する大規模な調査で、せん妄の患者に対して向精神薬を頓用で投与する際に、薬物療法の必要性の判断、具体的な薬剤の選択、投与量・速度の判断に関して、「やや難しい」、「とても難しい」との回答の合計が68.4%から79.5%を占めた⁹⁾。当院では、看護師が判断に迷わないように、スクリーニングで異常を認めた患者に対して、せん妄治療薬として使用される鎮静系抗うつ薬 trazodone¹⁹⁾ 25mg を使用することで統一した。

Zolpidem (ZOL) は、 $\omega 1$ 受容体選択性が高く筋弛緩作用がないため、安全性が高いと考えられている¹⁹⁾。Uchimura らは、ZOL 10mg と BRO 0.25

mgの効果比較を目的として、無作為化クロスオーバー比較試験を行い、ZOLは精神生理性不眠症患者の主観的な睡眠の質をBROと同程度に改善させ、BROに比べて翌朝への持ち越し効果が少なく徐波睡眠を増加させると報告している¹⁶⁾。当院では、安全性への配慮から、スクリーニングで異常を認めなかった患者に対して、BROではなくZOLを使用することとした。また、当院で不眠時にBRO 0.25mgを使用していた際、催眠作用が十分に得られない患者も散見されたため、催眠効果が弱くなり過ぎないようにZOLの使用量は、BRO 0.25mgと等力価とされる10mgに設定した^{12,16)}。しかし、薬剤の添付文書を遵守するという観点からは、ZOLは5mgから開始することが望ましい。今後、現場で与薬に関わる医師・看護師の意見を踏まえて、安全性を重視してZOL 5mgとするか、 $\omega 2$ 受容体を介した抗不安作用¹³⁾を期待してBRO 0.25mgに戻すか、などを検討する予定である。

不眠時指示のシステム変更後に、身体科担当医師が、せん妄と診断しているにもかかわらずBzRAsが使用されている症例は、統計学的に有意に減少していた(表1)。これは、身体科担当医師が、BzRAsがせん妄を惹起あるいは増悪させる危険性を認識した影響と考えられた。せん妄患者へBzRAsを使用すべきでないことを身体科担当医師が理解したことは、本研究で対象とした当院入院中の患者のみならず、対象とされなかった当院へ通院中・入院中のせん妄患者の薬物療法の適正化にも繋がった可能性が高い。

本研究でも示されたように、不眠時指示薬を設定することは、医師の処方行動や薬剤への考え方に影響を及ぼす。今回、せん妄対策という視点からは、好ましい影響を与えた。一方で、このような試みが、他科の医師による向精神薬の安易な処方に繋がる危険性もある。ZOLは、BzRAsに含まれ長期使用による身体依存形成の危険性が指摘されている薬剤である。同薬を不眠時指示薬として使用開始したことを契機に、不適切な連用に繋がらないよう、原則的に一時的な使用に留めるべきことを他科の医師に周知させることも必要である。

本研究の限界としては、対照群のない単一の病

院を対象とした前後比較デザインを用いた評価であり、バイアスや他の交絡要因の存在を否定できないことが挙げられる。今後、より多くの症例や多施設で不眠時指示に注目した介入と、その評価がなされることで、さらなる情報が蓄積されることが期待される。

V. おわりに

全国的に総合病院の精神科医が減少するなかで、非常勤精神科医が、如何にして、せん妄対策を行うかは、大きな課題であろう。せん妄対策のために、非常勤精神科医が、他科の医師や看護師を中心とした常勤の病院職員から理解を得て、一定の業務負担を依頼することは、必ずしも容易ではない。今回、我々は、不眠時指示のシステムを変更することで、せん妄患者に対するBzRAsの使用を減らすことができた。また、システムの変更に関連して、他科の医師に、BzRAsが、せん妄の直接因子であり、せん妄患者に使用すべきでないことを認識してもらうことができた。各々の総合病院で機能や役割などに違いがあるため、せん妄対策をどのように施行することが望ましいかは、病院によって異なるであろう。しかし、せん妄の部分症状として生じている不眠に、BzRAsが使用されてしまう症例は全国的にも、少なくないと思われる。そのため、不眠時指示に注目したせん妄対策は、多くの病院で効果的であろう。

COI: 本稿に関して開示すべき利益相反はない。また、本研究で使用した trazodone および zolpidem の製造・販売等に関与する製薬企業との利益相反がないことを明示する。

文 献

- 1) Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D.H. et al.: Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*, 43; 496-502, 2014.
- 2) Camargos, E.F., Pandolfi, M.B., Freitas, M.P. et al.: Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: An open-label, observational and review study. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 69; 44-49, 2011.
- 3) Camargos, E.F., Louzada L.L., Quintas, J.L. et al.:

- Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients : A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 22 ; 1565-1574, 2014.
- 4) 長谷川典子, 池田学: 認知症とせん妄. *日老医誌*, 51 ; 422-427, 2014.
 - 5) 八田耕太郎, 岸泰宏編: 病棟・ICUで出会うせん妄の診かた. 中外医学社, 東京, p.2-18, 2012.
 - 6) Jaffer, K.Y., Chang T., Vanle, B. et al. : Trazodone for insomnia : A systematic review. *Innov. Clin. Neurosci.*, 14 ; 24-34, 2017.
 - 7) Kanda, Y. : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48 ; 452-458, 2013.
 - 8) 松田謙一, 濱本洋子, 綿貫成明: せん妄患者への頓用向精神薬投与時の看護師の困難感に関連する要因の検討. *国立病院看護研究学会誌*, 13 ; 32-39, 2017.
 - 9) 松下年子: 日本語版NEECHAM混乱・錯乱状態スケールの術後せん妄対策としての導入可能性. *日看科誌*, 33 ; 63-66, 2013.
 - 10) Meagher, D.J., Moran, M., Raju, B. et al. : Phenomenology of delirium : Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br. J. Psychiatry*, 190 ; 135-141, 2007.
 - 11) 見野耕一, 中嶋義文: 無床総合病院精神科の危機と課題. *精神医学*, 52 ; 211-220, 2010.
 - 12) 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編: 臨床精神神経薬理学テキスト改訂第3版. 星和書店, 東京, p.290-298, p.490-491, 2014.
 - 13) 日本総合病院精神医学会薬物療法検討小委員会編: せん妄の治療指針. 星和書店, 東京, p.19-28, 2005.
 - 14) 日本総合病院精神医学会せん妄指針改訂班編: せん妄の臨床指針 (せん妄の治療指針第2版). 星和書店, 東京, p.4-9, 2015.
 - 15) 小川朝生: 自信がもてる! せん妄診療はじめの一步. 羊土社, 東京, p.14-41, 2014.
 - 16) Uchimura, N., Nakajima, T., Hayash, K. et al. : Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients : A randomized crossover comparative study with brotizolam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30 ; 22-29, 2006.