

[原著論文]

オピオイド導入後の意識障害に影響を及ぼすリスク因子の検討

枝廣 茂樹 松波 寿雄 大川 浩子

金沢赤十字病院薬剤部

(2018年1月23日受理)

【要旨】 緩和ケアの対象患者は、疼痛、全身倦怠感、呼吸苦などの症状に加え、意識障害などの精神症状を併発することも少なくない。また、症状緩和のためにオピオイドが導入され、意識レベルの低下をきたす症例も少なくない。本検討では、オピオイド導入後の意識レベルに影響を及ぼすリスク因子を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を用い、後方視的に検討を行った。緩和ケアの対象患者71名に対し解析を行った結果、導入前後で、意識レベルの低下が29.6%に認められた ($p < 0.0001$)。また、多変量解析の結果、年齢 (≥ 75 歳) [odds ratio (OR) 11.83, 95% confidence interval (CI) 2.14-109.87, $p = 0.003$]、骨転移 (OR 7.62, 95%CI 1.37-55.96, $p = 0.02$)、傾眠 (OR 4.71, 95%CI 1.08-25.21, $p = 0.039$)、多剤併用 (≥ 8 剤, ≥ 75 歳) (OR 10.14, 95%CI 2.20-61.75, $p = 0.002$)、アルブミン (Alb) 低値 (OR 6.05, 95%CI 1.40-42.30, $p = 0.014$) は意識障害の独立したリスク因子となった。一方で、抗がん薬併用 (OR 0.16, 95%CI 0.02-0.87, $p = 0.033$) は、意識障害を軽減させる因子であった。以上より、オピオイド導入の際、年齢、骨転移の有無、Alb 値の把握を行うことは重要であり、特に多剤併用の高齢者では、意識障害のリスクが上昇するため、注意深い副作用モニタリングを行い、多角的な視点で薬学的管理およびケアを行う必要がある。

キーワード：オピオイド導入、意識障害、せん妄、緩和ケア、多剤併用

緒言

緩和ケアの対象患者は、疼痛、全身倦怠感、呼吸困難などの症状を伴うことが多く、意識障害などの精神症状を併発することはよく知られている。意識障害の一つであるせん妄の有病率は20～45%で、全身状態の悪化に伴い増加するとされている^{1,2)}。せん妄は、最も高頻度に認められる精神症状であり、がん診断時から終末期まであらゆる時期に出現する。

症状緩和の際せん妄を合併すると、身体症状の発見の遅れやコントロール不良にもつながり、治療の妨げとなることがある。また、緩和ケアでは、諸症状の緩和を目的としたさまざまな薬剤が投与されるため、多剤併用も懸念されている³⁾。特に、疼痛緩和のためにオピオイドを導入した際、薬剤を含めた多種の要因により意識レベルの低下を経験することは少なくない。近年では、オピオイド導入前後の薬剤師による副作用モニタリングが行われるようになっており⁴⁻⁶⁾、意識レベルに影響を与える因子を事前に把握することは、適切な薬学的管理を行ううえで有用と考える。また、せん妄の予防、早期発見につながり、適切な緩和ケアを提供するうえでも重要なポイントとなる。

がん終末期において、せん妄の発症と関連した要因を調査した報告は多数あるものの^{7,8)}、オピオイド導入後の意

識障害に対するリスク因子を検討した報告は少ない。本研究では、緩和ケアの対象患者において、オピオイド導入1週間後の意識レベルに影響を与える因子を明らかにするため、後方視的に調査することを目的とした。

対象・方法

1. 対象患者

2014年4月から2016年10月に緩和ケア目的で金沢赤十字病院の消化器科に通院、入院したオピオイド投与患者181名を対象とした。除外基準として、非がん患者、オピオイド導入時の詳細不明、他院にてオピオイド導入済み、精神疾患の既往あり、臨床検査なし、コデインリン酸塩のみ投薬、レスキュードーズのみ投薬、オピオイド導入後1週間以内に死亡・転院、を設定した。

2. 調査方法

対象期間中のオピオイド投与患者について、電子カルテから情報を抽出した。患者背景 [年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、Performance Status (PS)]、身体症状 (疼痛、骨転移、便秘、倦怠感、傾眠、不眠、低酸素) の有無、併用薬剤数、併用薬剤 [ベンゾジアゼピン系薬、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)、抗うつ薬、抗精神病薬、降圧薬、 H_2 受容体拮抗薬、Proton pump inhibitors (PPIs)、抗がん薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、緩下剤 (酸化マグネシウム:酸化Mg)]、血液検査値 [C-reactive protein, albumin (Alb), sodium, potassium, calcium (Ca), glutamic oxaloacetic transami-

nase, creatinine, hemoglobin] について調査した。なお、身体症状として肝性脳症、感染、吐き気、神経障害性疼痛の有無などについても調査を行ったが、解析不可となり、除外項目として解析対象から除外した。身体症状、薬剤、血液検査値は、オピオイド導入1週間後のデータを抽出した。

また、オピオイド導入前後における GCS (Glasgow Coma Scale) の評価は導入前日に行い、導入後は、導入初期 (4~5日) の傾眠症状を除外するため、1週間後に意識レベルの評価を行った。なお、GCS の評価は、医師、看護師、薬剤師が随時行ったものを用い、導入前後で GCS に低下がみられた患者を意識障害ありと判断した。これらの患者情報の抽出時期と身体症状の定義について示した (表 1)。本研究では、専門医によるせん妄の評価を行っていないため、意識障害として評価を行った。

3. 統計解析

3-1. オピオイド導入前後における意識レベルの比較

オピオイド導入前後における意識レベルの変化を確認するため、2群間の比較を行った。最初に正規性を確認し、2群間に正規性があれば等分散の検定を行った。等分散であれば、Student の t 検定を、等分散でなければ、Welch の t 検定を行った。正規性を示さない場合は、ノンパラメトリック検定である Wilcoxon の符号順位検定を用いて2群間の比較を行った。なお、有意水準は5%未満に設定した。

3-2. 意識レベルに影響を与えるリスク因子の探索

意識レベルに影響を与えるリスク因子を探索するため、多変量ロジスティック回帰分析により検討を行った。まず、GCS を用いて意識障害の有無を分類し、それらに

ついて単変量解析を行い、2群間の各因子を評価した。多変量解析は、単変量解析の結果から $p < 0.20$ の項目を選択し、解析を行った。危険率5%未満を有意水準とし、統計解析には JMP[®] 11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、臨床研究に関する倫理指針に従い、金沢赤十字病院倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号: 2017-106号)。個人情報保護のため、個人が特定できないよう匿名化を行い、データを解析した。

表 1 患者情報の抽出時期と症状の定義

患者情報の抽出時期	
身体症状	導入1週間後
薬剤	導入1週間後
血液検査値	導入1週間後
GCS の評価	導入前: 1日前 導入後: 1週間後
GCS の評価者	医師, 看護師, 薬剤師
身体症状の定義	
疼痛あり	NRS ≥ 4 または, FS ≥ 3
骨転移あり	CT, 骨シンチグラフィなどで評価
便秘あり	3日以上排便なし
倦怠感あり	患者の訴え (医療者による評価)
傾眠あり	患者の訴え (医療者による評価)
不眠あり	患者の訴え (医療者による評価)
低酸素あり	SPO ₂ ≤ 95
医療者による評価は、CTCAE ver4.0を用いた (あり: all grade). GCS: Glasgow Coma Scale, NRS: numerical rating scale, FS: face scale, CT: computed tomography, SPO ₂ : oxygen saturation of peripheral artery.	

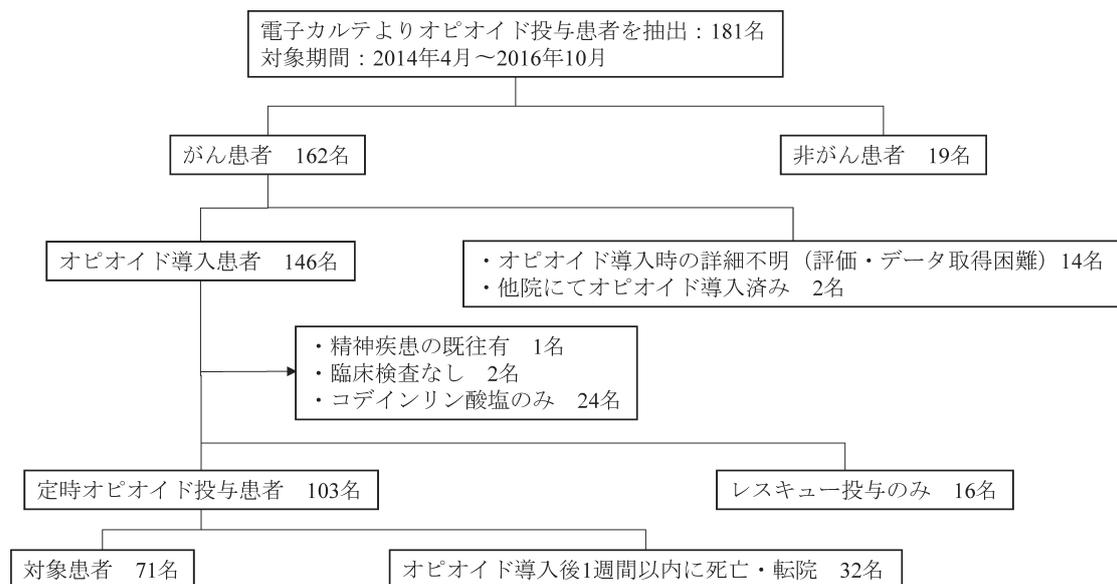


図 1 解析対象患者のフローチャート。

結 果

1. 患者背景

対象期間中に、オピオイドが導入された患者は181名であった。そのうち、除外基準により71名〔男性35名/女性36名、年齢（平均±標準偏差）72.8 ± 12.6歳〕が解析の対象となった（図1）。他の患者背景は、BMI（平均±標準偏差）21.0 ± 4.2 kg/m²、PS（0: 8.5%, 1: 32.4%, 2: 29.6%, 3: 29.6%）であった。臨床所見は、疼痛あり

（NRS ≥ 4 or FS ≥ 3）：29.6%，骨転移あり：21.1%，便秘あり：33.8%，倦怠感あり：67.6%，傾眠あり：46.5%，不眠あり：18.3%，低酸素あり（SPO₂ ≤ 95）：21.1%であった（表2）。

2. 併用薬剤

併用薬剤数は、9.1 ± 4.1（平均±標準偏差）剤であった。年齢別薬剤数の割合は、全年齢で84.5%（≥ 6剤）、62.0%（≥ 8剤）を占めており、75歳以上では78.1%（≥ 6剤）、62.5%（≥ 8剤）であった（表2）。併用薬剤は、

表2 患者背景

		n (%), mean ± SD n = 71
年齢 (歳)		72.8 ± 12.6
性別	中央値 (範囲)	68 (44-95)
	男性	35 (49.3)
	女性	36 (50.7)
BMI (kg/m ²)		21.0 ± 4.2
PS	0	6 (8.5)
	1	23 (32.4)
	2	21 (29.6)
	3	21 (29.6)
主症状	疼痛あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	21 (29.6)
	骨転移あり	15 (21.1)
	便秘あり	24 (33.8)
	倦怠感あり	48 (67.6)
	傾眠あり	33 (46.5)
	不眠あり	13 (18.3)
	低酸素あり (SPO ₂ ≤ 95)	15 (21.1)
薬剤 オピオイド	オキシコドン (錠, 注)	50 (70.4)
	モルヒネ (錠, 注)	10 (14.1)
	フェンタニル (貼付剤)	11 (15.5)
併用薬剤	薬剤数 (剤)	9.1 ± 4.1
	多剤併用 (≥ 6剤), (≥ 6剤 & ≥ 75歳)	60 (84.5), 25 (78.1)
	多剤併用 (≥ 8剤), (≥ 8剤 & ≥ 75歳)	44 (62.0), 20 (62.5)
	BZP	17 (23.9)
	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	50 (70.4)
	抗うつ薬	5 (7.0)
	抗精神病薬	32 (45.1)
	降圧薬	33 (46.5)
	H ₂ 受容体拮抗薬	6 (8.5)
	PPIs	51 (71.8)
	抗がん薬	21 (29.6)
	抗ヒスタミン薬	3 (4.2)
	ステロイド薬	26 (36.6)
	緩下剤 (酸化 Mg)	53 (74.6)
血液検査値	CRP (mg/dL)	5.8 ± 5.5
	Alb (g/dL)	2.9 ± 0.8
	Na (mEq/L)	134.6 ± 4.8
	K (mEq/L)	4.6 ± 0.7
	Ca (mEq/L)	9.6 ± 0.7
	GOT (IU/L)	60.9 ± 101.9
	Cre (mg/dL)	1.3 ± 1.8
	Hb (g/dL)	9.9 ± 2.2

BMI: body mass index, PS: performance status, NRS: numerical rating scale, FS: face scale, SPO₂: oxygen saturation of peripheral artery, BZP: benzodiazepine, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs: proton pump inhibitors, CRP: c-reactive protein, Alb: albumin, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, Cre: creatinine, Hb: hemoglobin.

表 3 意識障害に与えるリスク因子 (単変量解析)

		意識障害あり (n = 21)	意識障害なし (n = 50)	オッズ比	95% 信頼区間	p 値																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		n	n																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
年齢 (歳)	≥ 75	16	18	5.689	1.786-18.118	0.002																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	< 75	5	32				性別	男性	9	26	0.692	0.248-1.933	0.481		女性	12	24	BMI (kg/m ²)	≥ 25	2	8	0.553	0.107-2.853	0.460		< 25	19	42	PS	≥ 2	18	24	6.5	1.698-24.880	0.002		< 2	3	26	主症状 疼痛	あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	10	11	3.223	1.087-9.556	0.034		なし	11	39	骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113		なし	14	42	便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647	
性別	男性	9	26	0.692	0.248-1.933	0.481																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	女性	12	24				BMI (kg/m ²)	≥ 25	2	8	0.553	0.107-2.853	0.460		< 25	19	42	PS	≥ 2	18	24	6.5	1.698-24.880	0.002		< 2	3	26	主症状 疼痛	あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	10	11	3.223	1.087-9.556	0.034		なし	11	39	骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113		なし	14	42	便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23								
BMI (kg/m ²)	≥ 25	2	8	0.553	0.107-2.853	0.460																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	< 25	19	42				PS	≥ 2	18	24	6.5	1.698-24.880	0.002		< 2	3	26	主症状 疼痛	あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	10	11	3.223	1.087-9.556	0.034		なし	11	39	骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113		なし	14	42	便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																			
PS	≥ 2	18	24	6.5	1.698-24.880	0.002																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	< 2	3	26				主症状 疼痛	あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	10	11	3.223	1.087-9.556	0.034		なし	11	39	骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113		なし	14	42	便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																														
主症状 疼痛	あり (NRS ≥ 4 or FS ≥ 3)	10	11	3.223	1.087-9.556	0.034																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	11	39				骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113		なし	14	42	便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																									
骨転移	あり	7	8	2.625	0.806-8.551	0.113																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	14	42				便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957		なし	14	33	倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																				
便秘	あり	7	17	0.971	0.330-2.857	0.957																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	14	33				倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027		なし	3	20	傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																															
倦怠感	あり	18	30	4	1.040-15.381	0.027																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	3	20				傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000		なし	4	34	不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																										
傾眠	あり	17	16	9.031	2.612-31.231	0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	4	34				不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917		なし	17	41	低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																					
不眠	あり	4	9	1.072	0.290-3.959	0.917																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	17	41				低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005		なし	12	44	薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																
低酸素	あり (SPO ₂ ≤ 95)	9	6	5.5	1.633-18.523	0.005																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	12	44				薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081		なし	12	39	併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																											
薬剤 多剤併用	あり (≥ 8 剤 and ≥ 75 歳)	9	11	2.659	0.891-7.933	0.081																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	12	39				併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986		なし	16	38	NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																						
併用薬剤 BZP	あり	5	12	0.99	0.299-3.271	0.986																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	16	38				NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485		なし	5	16	抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																	
NSAIDs (アセトアミノフェンを含む)	あり	16	34	1.506	0.469-4.837	0.485																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	5	16				抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614		なし	20	46	抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																												
抗うつ薬	あり	1	4	0.575	0.060-5.474	0.614																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	20	46				抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442		なし	13	26	降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																							
抗精神病薬	あり	8	24	0.667	0.235-1.888	0.442																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	13	26				降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691		なし	12	26	H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																		
降圧薬	あり	9	24	0.812	0.291-2.269	0.691																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	12	26				H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272		なし	18	47	PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																													
H ₂ 受容体拮抗薬	あり	3	3	2.611	0.482-14.151	0.272																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	18	47				PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081		なし	9	11	抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																								
PPIs	あり	12	39	0.376	0.126-1.122	0.081																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	9	11				抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010		なし	19	31	抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																			
抗がん薬	あり	2	19	0.172	0.036-0.821	0.010																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	19	31				抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175		なし	19	49	ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																														
抗ヒスタミン薬	あり	2	1	5.158	0.441-60.264	0.175																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	19	49				ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021		なし	9	36	緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																									
ステロイド薬	あり	12	14	3.429	1.185-9.917	0.021																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	9	36				緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007		なし	10	8	血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																				
緩下剤 (酸化 Mg)	あり	11	42	0.21	0.067-0.657	0.007																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	なし	10	8				血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356		low	3	13	Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																															
血液検査値 CRP (mg/dL)	high > 1.0	16	37	1.874	0.469-7.490	0.356																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	low	3	13				Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014		high	4	26	Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																										
Alb (g/dL)	low < 3.0	15	23	4.239	1.230-14.611	0.014																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	high	4	26				Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		high	16	46	K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																					
Na (mEq/L)	low < 130	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	high	16	46				K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173		low	16	46	Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																
K (mEq/L)	high > 5.5	4	4	2.875	0.643-12.861	0.173																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	low	16	46				Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136		low	13	42	GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Ca (mEq/L)	high > 10.1	4	4	3.231	0.707-14.759	0.136																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	low	13	42				GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761		low	17	41	Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
GOT (IU/L)	high > 90	3	9	0.804	0.194-3.338	0.761																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	low	17	41				Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914		low	17	43	Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Cre (mg/dL)	high > 1.61 : M, > 1.19 : F	3	7	1.084	0.251-4.689	0.914																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	low	17	43				Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647		high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Hb (g/dL)	low < 10	12	27	1.278	0.446-3.664	0.647																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	high	8	23																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										

血液検査値の基準値は、日本臨床検査標準協議会を参照し独自に設定した。BMI: body mass index, PS: performance status, NRS: numerical rating scale, FS: face scale, SPO₂: oxygen saturation of peripheral artery, BZP: benzodiazepine, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs: proton pump inhibitors, CRP: c-reactive protein, Alb: albumin, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, Cre: creatinine, Hb: hemoglobin.

表 4 意識障害に与えるリスク因子 (多変量解析)

		オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢	≥ 75	11.830	2.141-109.870	0.003
PS	≥ 2	1.576	0.262-10.962	0.621
疼痛	NRS ≥ 4 or FS ≥ 3	2.603	0.420-22.266	0.310
骨転移	あり	7.616	1.370-55.957	0.020
倦怠感	あり	2.481	0.478-16.148	0.285
傾眠	あり	4.708	1.077-25.212	0.039
低酸素	SPO ₂ ≤ 95%	3.733	0.684-23.100	0.129
多剤併用	≥ 6 剤	0.298	0.033-2.728	0.278
	≥ 8 剤 and ≥ 75 歳	10.140	2.202-61.749	0.002
併用薬剤	PPIs	0.439	0.090-2.080	0.294
	抗がん薬	0.160	0.018-0.873	0.033
	抗ヒスタミン薬	1.527	0.057-72.769	0.811
	ステロイド薬	2.566	0.695-10.243	0.158
	緩下剤 (酸化 Mg)	0.269	0.034-1.904	0.187
血液検査値				
Alb	< 3.0 g/dL	6.049	1.403-42.296	0.014
Na	< 130 mEq/L	1.771	0.221-13.068	0.572
K	> 5.5 mEq/L	1.119	0.093-9.739	0.923
Ca	> 10.1 mg/dL	1.866	0.303-10.704	0.485

PS: performance status, NRS: numerical rating scale, FS: face scale, SPO₂: oxygen saturation of peripheral artery, PPIs: proton pump inhibitors, Alb: albumin.

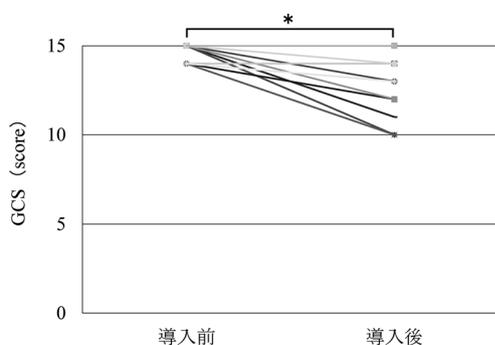


図 2 オピオイド導入前後における意識障害の変化。開眼機能、最良言語反応、最良運動反応の合計を GCS として用い、オピオイド導入前後で変化を確認した。GCS: Glasgow Coma Scale, * $p < 0.0001$ ($n = 71$, Wilcoxon signed-rank test).

緩下剤 (74.6 %), PPIs (71.8 %), NSAIDs (70.4 %), 降圧薬 (46.5 %), 抗精神病薬 (45.1 %) の順で多かった (表 2)。

3. オピオイド導入前後における意識レベルの比較

オピオイド導入前後で、意識レベルの変化を比較した結果、29.6%に GCS の低下を認めた ($p < 0.0001$) (図 2)。なお、導入されたオピオイドは、オキシコドン (70.4%),

塩酸モルヒネ (14.1%), フェンタニル (15.5%) であった。

4. 意識レベルに影響を与えるリスク因子の探索

意識障害の有無に分類し、単変量解析を行った結果、年齢 ($p = 0.002$), PS ($p = 0.002$), 疼痛 ($p = 0.034$), 倦怠感 ($p = 0.027$), 傾眠 ($p = 0.0001$), 低酸素 ($p = 0.005$), 抗がん薬 ($p = 0.010$), ステロイド薬 ($p = 0.021$), 緩下剤 (酸化 Mg) ($p = 0.007$), Alb 低値 ($p = 0.014$) で有意差を認め、意識障害と関連するリスク因子であった (表 3)。

また、多変量解析の結果、年齢 (≥ 75 歳) [odds ratio (OR) 11.83, 95% confidence interval (CI) 2.14-109.87, $p = 0.003$], 骨転移 (OR 7.62, 95%CI 1.37-55.96, $p = 0.02$), 傾眠 (OR 4.71, 95%CI 1.08-25.21, $p = 0.039$), 多剤併用 (≥ 8 剤, ≥ 75 歳) (OR 10.14, 95%CI 2.20-61.75, $p = 0.002$), 抗がん薬併用 (OR 0.16, 95%CI 0.02-0.87, $p = 0.033$), Alb 低値 (OR 6.05, 95%CI 1.40-42.30, $p = 0.014$) で有意差を認め、意識障害と関連するリスク因子であった (表 4)。

考 察

本検討では、オピオイド導入後の意識レベルに影響を与

える因子を明らかにした。オピオイドを導入した緩和ケア対象患者の29.6%に意識障害の発現、または意識レベルの悪化が認められた。また、多変量解析の結果、年齢(≥75歳)、骨転移、傾眠、多剤併用(≥8剤、≥75歳)、Alb低値は意識障害の独立したリスク因子となった。一方で、抗がん薬併用は、意識障害を軽減させる因子であった。

意識障害とは一般に意識レベルの低下をいうが、その中には、意識の幅の低下である、傾眠・昏睡・失神などの症状と、質的变化を認めるせん妄・朦朧などの症状がある。オピオイド投与時に発生する意識障害には、せん妄が多いことが知られている。一般に意識障害の評価ツールであるGCSは、救急医療でせん妄をチェックする場合、感度(67%)・特異度(85%)も高いことが報告されている⁹⁾。緩和ケアにおいてGCSを用いた有用な報告はないが、本研究ではGCSを用いて、意識レベルの変化を確認することを試みた。

オピオイド導入の際、種類、投与量については詳細を検討していないが、適正投与量、副作用、症状など薬学的管理を行って確認した。導入に伴う意識障害の発現率は29.6%であり、Tanakaら¹⁰⁾の報告よりやや高い結果となった。この理由として、本対象患者では、PSが高いこと、多剤併用による薬剤の影響、評価方法の違いなどが考えられる。

緩和医療では、疼痛緩和に対してオピオイドが使用されることが多いため、それに関連した意識障害の発生頻度は高いことが知られている。Gaudreauら¹¹⁾は、がん患者を対象とした研究で、オピオイドがせん妄に与える影響は、ステロイド薬やベンゾジアゼピン系薬より有意に高いことを報告している。特にモルヒネは、代謝産物であるモルヒネ-3-グルクロニドならびにモルヒネ-6-グルクロニドが蓄積し、せん妄が発症しやすくなるため、腎機能低下時などには注意を要することを指摘している。また、Tanakaら¹⁰⁾は、オピオイド導入によりせん妄のリスクを高める報告を行っている。彼らは、オピオイドによるせん妄の発生率を調査した結果、モルヒネ群で28.9%、オキシコドン群で19.5%、フェンタニル群で8.6%であったことを報告し、フェンタニルはせん妄リスクの観点から、有用なオピオイドであることを指摘している。本研究の対象患者では、オピオイド導入の際、70.4%にオキシコドンが投与されており、意識障害の発現率が上昇した可能性も示唆された。以上より、彼らの報告以外にも、オピオイドとせん妄発症との関連は多数検討されているため、本研究ではオピオイド以外のリスク因子について検討を行った。

がん終末期におけるせん妄は、睡眠障害との関連性が指摘されている¹²⁾。特に、不眠を伴う過活動せん妄では、オピオイドがせん妄発症のリスク因子になることが報告され

ている¹³⁾。しかし、傾眠傾向となる低活動性せん妄もあり、見逃されることが多い。睡眠障害は不眠症と同義に考えられることが多いが、過眠のほか、睡眠時随伴型も睡眠障害に含まれるとされており、傾眠もせん妄の誘発因子となることが報告されている¹⁴⁾。さらにSlatkinら¹⁵⁾は、オピオイドによる低活動せん妄発症に関する症例報告を行っており、関連性を指摘している。本研究では、オピオイド導入時に一過性に発生する傾眠が、1週間後も持続しており、本要因が独立したリスク因子となった。この背景には、オピオイドの投与量過多の可能性、昼夜逆転による睡眠の質の低下、せん妄を回避するために適切な併用薬の管理ができていなかった可能性が考えられる。そのため睡眠の質向上に、生活環境の整備、併用薬による影響を把握し、睡眠状況を評価して、睡眠薬の適正使用を推進していくことが重要であると考えられる。

高齢者は、代謝、排泄機能の低下により、オピオイドの血中濃度が高くなる可能性がある。また、多剤併用傾向にあり、症状緩和のために薬剤が追加されることが多く、併用薬の影響を受けることも少なくない。本結果より、75歳以上の高齢者において、62.5%が多剤併用(8剤以上)を行っており、意識障害のリスク因子となることが示された。

Kiernerら³⁾は、がん終末期における多剤併用を問題視している。終末期医療では多剤併用となるケースが多いため、必要かどうかを判断するとともに、中止、減量の必要性を考慮することが必要であると指摘している。さらに、生活の質(quality of life)、薬物相互作用、および有害事象に焦点を置くべきであると指摘している。同様にHeinら¹⁶⁾は、入院中の高齢者で多剤併用とせん妄の関係を調査した結果、多剤併用療法を受けている高齢者の割合は58.5%であり、せん妄に対する独立したリスク因子であることを報告している。オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、NSAIDs、抗うつ薬、抗精神病薬、降圧薬、H₂受容体拮抗薬、PPIs、抗がん薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬などの併用薬剤はせん妄発症のリスク因子であることが、多くの研究で報告されている¹⁷⁾。しかしながら、本研究でも、意識レベルに影響を与えやすい薬剤について検討を行った結果、単変量解析では影響を与える薬剤はみられたが、多変量解析では影響を与える薬剤はみられなかった。また、オピオイド投与時は、便秘対策として酸化Mgが投与されることが多い。そのため、定期的な血清Mg濃度の測定による確認が必要となるが、測定が行われる頻度は少なく十分でないことを、中島らは報告している¹⁸⁾。さらに高Mg血症は、重度では傾眠、意識障害を伴うこともあり、特に腎機能低下時、脱水などがある場合は定期的なモニタリングが必要であることを指摘している。中島らの報告同様、われわれの施設でも血清Mg濃度の測定頻度は

少ない傾向であり、併用薬剤の影響を確認する際に酸化Mgを説明変数として解析を行ったが、リスク因子とはならなかった。

骨転移は、疼痛コントロールを不良とすることも少なくない。Caraceniら¹⁹⁾の報告では、骨転移を伴う疼痛とせん妄との関連性を指摘している。同様に他の文献でも、せん妄発症と骨転移との関連性が報告されている²⁰⁾。本研究においても、骨転移は意識障害のリスク因子となったが、血中Ca濃度の平均は 9.6 ± 0.7 mEq/Lで、明らかに高値な患者は存在せず、骨溶解も確認できなかった。

緩和ケア導入後、特にかん終末期では、栄養状態の悪化に伴って低Alb血症を認める場合がしばしばある。本結果から、平均血清Alb値は 2.9 ± 0.8 g/dLであり、Alb値の低下は意識障害発症のリスク因子となった。

Alb低下時は、オピオイドの蛋白結合率を考慮する必要がある。オピオイドの蛋白結合率は、フェンタニル (80～86%) > オキシコドン (45%) > モルヒネ (20～36%) の順であり、低Alb血症時には、血中遊離型オピオイドの濃度増加に伴うオピオイドの血中濃度上昇による副作用の影響も、視野に入れる必要がある。また岡澤らは、血清Alb値が低下しているがん患者は正常者に比べて、フェンタニルによる疼痛コントロールが不良になりやすいことも報告している²¹⁾。本研究では、70.4%の患者にオキシコドンが使用されており、蛋白結合率の影響は高くないことが予測されるため、他の要因が影響を与えているものと推察される。これらのことから、Alb値を把握することは勿論のこと、オピオイドのPharmacokinetics/Pharmacodynamics理論を理解したうえで薬学的管理を行う必要があると考えられる。

抗がん薬は、せん妄発症に与える影響が大きいことが報告されている^{22, 23)}。松岡ら²²⁾は、血液脳関門を通過する抗がん薬はせん妄のリスクを有意に高めることを報告している。さらにYiら²³⁾は、大腸がん治療に使用される5-フルオロウラシルにより高アンモニア血症を発症することを報告しており、脳症による意識障害との関連を示唆している。しかし、本研究では、意識障害を軽減させる因子となる結果を得た。この理由として、対象者に高齢者が少ないこと、抗がん薬併用患者のPSが低いことが要因としてあげられるが、詳細な解析については今後の検討課題とする。

以上のことから、オピオイド導入の際、年齢、骨転移の有無、Alb値による栄養状態の把握を行うことは重要であり、特に多剤併用を行っている高齢者の場合は意識障害のリスクが上昇するため、注意深いモニタリングが必要であると考えられる。また意識障害は、複合的な要因が重なって発症するため、高齢者では、多角的な視点から薬学的管理およびケアを行う必要がある。さらに、緩和ケアにおけ

るGCSを用いた意識レベルの評価、オピオイド投与量や種類、がん種などの交絡を解析に含めない単施設の後方的研究であるため、これらについては今後の検討課題となる。せん妄を含む意識障害を早期予防するために本要因を把握して緩和医療に携わることは、病院薬剤師だけでなく、在宅を担う薬局薬剤師においても有用な情報になりうるものと考えられる。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Lawlor PG, Fainsinger RL, and Bruera ED. Delirium at the end of life: Critical issues in clinical practice and research. *JAMA* 2000; 284: 2427-2429.
- 2) Gagnon P, Allard P, Mâsse B, et al. Delirium in terminal cancer: A prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J. Pain Symptom. Manage.* 2000; 19: 412-426.
- 3) Kierner KA, Weixler D, Masel EK, et al. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support. Care Cancer* 2016; 24: 2067-2074.
- 4) 奥田泰考, 中澤寛仁, 須藤俊明. 外来化学療法患者の疼痛管理における薬剤師介入とその評価. *医療薬学* 2012; 38: 130-136.
- 5) 柴田賢三, 青山美善, 宇野達也. 在宅緩和ケアに対する保険薬局の関わり. *Palliat. Care Res.* 2013; 8: 346-350.
- 6) Ise Y, Morita T, Katayama S, et al. The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: A nationwide survey in Japan. *J. Pain Symptom. Manage.* 2014; 47: 588-593.
- 7) Şenel G, Uysal N, Oguz G, et al. Delirium frequency and risk factors among patients with cancer in palliative care unit. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2016; 34: 282-286.
- 8) Moyer DD. Review Article: Terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* 2011; 28: 44-51.
- 9) Frisch A, Miller T, Haag A, et al. Diagnostic accuracy of a rapid checklist to identify delirium in older patients transported by EMS. *Prehosp. Emerg. Care* 2013; 17: 230-234.
- 10) Tanaka R, Ishikawa H, Sato T, et al. Incidence of delirium among patients having cancer injected with different opioids for the first time. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2016; 1-5.
- 11) Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, et al. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 109: 2365-2373.
- 12) Hugel H, Ellershaw JE, Cook L, et al. The prevalence, key causes and management of insomnia in palliative care patients. *J. Pain Symptom. Manage.* 2004; 27: 316-321.
- 13) Slatore CG, Goy ER, Hearn DJO, et al. Sleep quality and its association with delirium among veterans enrolled in hospice. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2013; 20: 317-326.
- 14) Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, et al. Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. *Psychosomatics* 2004; 45: 107-113.
- 15) Slatkin N and Rhiner M. Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: A case report. *J. Pain Symptom. Manage.* 2004; 27: 268-273.
- 16) Hein C, Forgues A, Piau A, et al. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15: 850.e11-5
- 17) Tuma R and DeAngelis LM. Altered mental status in

- patients with cancer. Arch. Neurol. 2000; 57: 1727-1731.
- 18) 中島 誠, 佐藤穂波, 高橋武士, 他. プロトコールによる血清マグネシウム濃度測定と高マグネシウム血症発現因子の検討. 日緩和医療誌 2016; 9: 99-105.
- 19) Caraceni A and Simonetti F. Palliating delirium in patients with cancer. Lancet Oncol. 2009; 10: 164-172.
- 20) Bush SH and Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. Oncologist 2009; 14: 1039-1049.
- 21) 岡澤美貴子, 折井孝男. フェンタニルパッチ投与における血清アルブミン値モニタリングの有用性. 日緩和医療誌 2008; 1: 53-58.
- 22) Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, et al. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients. Palliat. Support. Care 2015; 13: 859-864.
- 23) Yi HJ, Hong KS, Moon N, et al. Acute hyperammonemic encephalopathy after 5-fluorouracil based chemotherapy. Ann. Surg. Treat. Res. 2016; 90: 179-182.

Investigation of Risk Factors Influencing Disturbance of Consciousness after Opioid Dosage in the Terminal Stage of Cancer

Shigeki EDAHIRO, Toshio MATSUNAMI, and Hiroko OKAWA

Department of Pharmacy, Kanazawa Red Cross Hospital,
2-251, Minma, Kanazawa 921-8162, Japan

Abstract: The terminal stage of cancer is often accompanied by both physical symptoms including pain, general malaise, and respiratory distress, as well as mental symptoms, such as consciousness disorder. We use opioids to relieve these symptoms; however, in many cases, the patient experiences a decline in consciousness level. To clarify the risk factors for the level of consciousness after opioid introduction, we retrospectively examined patient records using a multivariate logistic regression analysis. Of 71 patients with palliative care, reduction of consciousness level was found in 29.6% after opioid introduction ($p < 0.0001$). A multivariate analysis showed that age (≥ 75) [odds ratio (OR) 11.83, 95% confidence interval (CI) 2.14-109.87, $p = 0.003$], bone metastasis (OR 7.62, 95%CI 1.37-55.96, $p = 0.02$), somnolence (OR 4.71, 95%CI 1.08-25.21, $p = 0.039$), polypharmacy (≥ 8 drugs, ≥ 75 age) (OR 10.14, 95%CI 2.20-61.75, $p = 0.002$), and low albumin (OR 6.05, 95%CI 1.40-42.30, $p = 0.014$) were independent risk factors for consciousness disorder, but the combination of anticancer drugs (OR 0.16, 95%CI 0.02-0.87, $p = 0.033$) was not a risk factor. Therefore, when introducing opioids, it is important to consider age, presence or absence of bone metastasis, and serum albumin of patients. We should carefully monitor for consciousness disorder and conduct pharmaceutical management and care from a multifaceted viewpoint, especially for elderly patients with polypharmacy.

Key words: opioids introduction, consciousness disorder, delirium, palliative care, polypharmacy