

# 苦痛に対する緩和ケア

# 痛みに対する緩和ケア

# 1. 概 要 (表 1)

痛みが治療抵抗性となり鎮静を必要とすることはそれほど多くない。しかし、苦痛が臓器障害を反映している呼吸困難やせん妄に比べると、治療抵抗性の痛みは全身状態の良い患者でも生じうる。場合によっては経口摂取が十分できている患者の痛みが緩和困難となる場合も想定される。全身状態が良い患者に鎮静を実施すれば、患者の全身状態を大きく変化させたり、生命予後を短縮したりする可能性がある。したがって、痛みに対して鎮静を検討する場合は、痛みが「本当に治療抵抗性であるか」、すなわち鎮静以外に緩和する方法が本当にないのか特に慎重に検討する必要がある。

表1 痛みの治療の概要

	要点	主な具体的な対応例
原因の同定と治療	原因の同定	痛みに関する問診,痛みの場所の確認,触診による知 覚鈍麻などの身体的診察,画像検査を確認し,痛みの 原因を明らかにする
	痛みの原因に対する治療	抗がん治療,感染症に対する治療など痛みの原因に 対する治療を行えないかを検討する
	オピオイドによる痛覚過敏の 可能性の検討	オピオイドの減量や変更などを検討する
	非がん性の痛みに対する治療	非がん性の痛みに対して、オピオイド以外の鎮痛薬、 心理社会的要因に対するケア、神経ブロック、リハビ リテーションの介入を優先する
治療目標の設定	痛みの病態により, 治療目標 を設定	<ul><li>・痛みの病態を患者にわかりやすく説明し、現実的な治療目標を設定する</li><li>・意識状態やコミュニケーションできる程度と鎮痛のバランスを相談する</li></ul>
苦痛を悪化させて いる要因の改善と	身体的要因に対するケア	痛みが緩和できる動作・体位の工夫や環境調整(マットなど), 装具の利用などを行う
ケア	心理社会的要因に対するケア	不安, 恐怖, 怒り, 孤独感, 抑うつを緩和できるよう なケアを行う
医学的治療	薬物療法	・持続痛に対しては、効果があり意識に影響しない 範囲でオピオイドを増量する ・突出痛の対応を行う ・オピオイドの効果が不十分な場合、オピオイドの 投与経路の変更、オピオイドの種類の変更、鎮痛補 助薬の併用などを行う
	薬物療法以外の治療	・放射線治療を検討する ・神経ブロックを検討する

難治性の痛みに対して、最初に行うべきことは、痛みの病態を正確に把握することである。がん患者の痛みはすべてがんが原因であると医療者が思い込み、誤った病態の認識のもとにオピオイドを漫然と増量すると、鎮痛に効果がないばかりでなく、せん妄や意識障害を合併してさらに痛みの評価を難しくする悪循環に陥る。問診、身体的診察、画像検査などから痛みの原因を明らかにすることが重要である。原因が同定できれば、まず、痛みを生じている原因そのものに対する治療、すなわち、抗がん治療や、感染症に対する抗菌薬の使用などを行えないか検討する。オピオイド増量後に痛みがかえって増悪する場合には、オピオイドによる痛覚過敏が生じている可能性を考慮する。慢性疼痛、たとえばもともとある非がん性の腰痛などに対しては、オピオイド以外の鎮痛薬、心理社会的要因に対するケア、神経ブロック、リハビリテーションの介入を優先するのが原則である。

同定した原因からみて痛みが難治性になると判断される場合(がん自体が神経を巻き込んだ神経障害性疼痛や骨転移による体動時痛など)は、痛みを完全に消失させることはできない可能性が高いことを前提として患者と治療目標を相談する。痛みの病態を丁寧に説明し、選択肢となりうる治療(神経ブロックなども選択肢に含めるか)を共有し、治療目標を設定する。痛みの消失と、意識を維持することやコミュニケーションできることが両立できない場合は、患者自身が何を優先するかを相談しながら治療を行うことが重要である。

がんによる痛みの治療においては、痛みを悪化させる要因を取り除き(痛みが出にくいような動作で身の回りのことができるように環境調整を行うなど)、心理社会的なサポートも十分に行う。がん疼痛の薬物療法としては、持続痛に対して、効果があり意識に影響しない範囲で定期投与されているオピオイドを増量する。突出痛がある場合には突出痛への対応を行う(痛みがある時に即効性のある鎮痛薬を使用する)。あるオピオイドで効果がない場合は、オピオイドの投与経路の変更、オピオイドの種類の変更、鎮痛補助薬の併用などを行う。薬物療法と併行して、放射線治療や神経ブロックを検討する。

網羅するものではないが、難治性の痛みをみた場合に検討するべき具体的な内容を**表2** に示した。

# 2. 原因の同定と治療

痛みの原因や機序を評価し、原因・機序に基づいた鎮痛法を計画することが基本である。 痛みがあるからという理由だけでオピオイドを増量すると効果が得られないばかりか、か えってせん妄などの精神症状を生じて痛みの治療そのものが行えなくなる場合がある。

痛みの原因は、それまでに撮影された画像所見と、問診内容(痛みの場所、痛みの性質、体動時痛の有無)、身体的診察所見(痛む場所の知覚異常の有無など)によりおおむね明らかにできる。画像検査ができない環境では、問診や身体診察によって痛みの病態を可能な限り明らかにする。

#### ■ がん疼痛と、がん患者に併存する非がん性の痛みとの区別

がん患者に生じる痛みのすべてががんによるものとは限らない。廃用に伴う筋肉や関節の痛み,もともと存在していたがん治療に関連した痛み(遅延性術後痛,化学療法後の末梢神経障害による痛み,放射線治療の晩期障害など),もともと存在していたがんに関係な

#### 表 2 難治性の痛みをみた場合に検討するべき具体的な内容

#### 原因の同定と治療

- ・痛みの病態をできる限り正確に把握する
- ・痛みの原因そのものに対する治療、例えば、抗がん治療、感染症の治療などの方法があるかを検 試する
- ・オピオイドによる痛覚過敏の可能性を考慮する
- ・がん疼痛と、がん患者に併存している非がん性の痛み(慢性腰痛など)を区別する
- ・廃用に伴う筋肉や関節の痛みに対して、体位の工夫、マットの工夫、理学療法(筋肉の緊張をほぐす)、トリガーポイント注射などを行う

#### 治療目標の設定

- ・病態によっては、痛みの完全な消失は目標とできないことを患者と共有して、現実的な目標を設 定する
- ・痛みの消失と、意識を維持することやコミュニケーションできることが両立できない場合、患者 自身が何を優先するかをよく相談する

#### 苦痛を悪化させている要因の改善とケア

- ・痛みが緩和できる動作・体位の工夫や環境調整(電動ベッドやマット)、装具の利用などを行う
- ・不安、恐怖、怒り、孤独感、抑うつを緩和できるようなケアを行う

#### 医学的治療:薬物療法

- ・持続痛に対しては、効果があり、意識に影響しない範囲でオピオイドを増量する。増量過程で、 痛みの場所や強さなどに対する問診に的確な返答ができなくなった場合は、せん妄・軽度の意識 障害を疑い、それ以上のオピオイド増量を行うことが適切かを再評価する
- ・突出痛に対して効果がある量の即効性の鎮痛薬を使用できるようにする(痛い時にすぐに飲める環境整備,患者に説明,鎮痛できる十分な投与量,適切な投与間隔など)
- ・オピオイドの投与経路を変更する(経口・経皮投与を持続皮下・持続静脈内投与に変更)
- ・オピオイドの種類を変更する
- ・鎮痛補助薬を十分量使用する。単剤で効果がない場合には別の鎮痛補助薬に変更するか、副作用 に注意しながら作用機序の異なる鎮痛補助薬を併用することを検討する

#### 医学的治療:薬物療法以外の治療

- ・放射線治療を検討する
- ・痛みが限局している場合、神経ブロック(硬膜外ブロックなど)を検討する
- ・くも膜下鎮痛法(くも膜下腔にモルヒネなどを投与する方法)を検討する[注 1]

い慢性の痛み(慢性腰痛、変形性関節症、肩関節周囲炎、緊張型頭痛など)がある。

がん疼痛ではないその他の痛みが現在の「治療抵抗性の痛み」に関与していないかを検 討する。

廃用に伴う筋肉や関節の痛みであれば、オピオイドによる鎮痛よりも、体位の工夫、マットの工夫、理学療法(筋肉の緊張をほぐす)、トリガーポイント注射などでの対応を検討すべきである。鎮痛薬では非オピオイド鎮痛薬の内服や外用が有用な場合もある。

がんに関係ない慢性の痛みや、遅延性術後痛などのがん治療に伴う痛みはもともと難治性の痛みである場合が多く、治療目標は、完全な除痛ではなく、オピオイド以外の鎮痛薬による薬物療法の他に、神経ブロック、心理社会的サポート、リハビリテーションなどを取り入れて、日常生活動作(ADL)を維持することを目標とされる状態である。すなわち、これらの痛みは、がん疼痛に対する治療を定めたWHO方式除痛ラダーに沿ったオピオイド治療の適応ではなく、オピオイドが痛みの緩和手段として第一選択ではない。このような非がん性の痛みは、がんの終末期になると、筋力低下による生活活動動作の低下や心理社会的問題が増えるため、悪化することがある。このような場合には、心理社会的要因に対するサポートを強化するとともに、それでも痛みが緩和しない場合は、生命予後が月単位(2~3ヵ月)以下であればオピオイドによる症状緩和を高用量にならない範囲で考慮する。

#### 2 難治性になりやすい痛み

痛みのコントロールが難渋しやすい因子は若年者,神経障害性疼痛,突出痛を伴う痛み,痛みに対する心理社会的な要因がある(精神的な苦悩がある),過去に高用量のオピオイドを使用していたことがある、認知機能障害がある場合などである。

痛みの病態でみると,腫瘍による神経叢や脊髄の圧迫・浸潤(例えば,脊髄への浸潤,パンコースト腫瘍による腕神経叢浸潤,骨盤内腫瘍による仙骨神経叢浸潤など),膵臓がんの膵実質の破壊による痛み,広範な胸膜播種による痛み,多発骨転移(特に溶骨性の変化の強いもの),会陰部の痛みが難治性になりやすい(表3)。これらの痛みをオピオイドの増量を中心とした薬物療法では「完全に消失させる」ことは不可能な場合が少なくない。痛みを「完全に消失させる」まで鎮痛薬を増量すると,相対的な過量投与による精神症状を呈する場合がある。特に終末期がん患者の場合はせん妄が併発しやすい。せん妄が出現すると認知機能障害からさらに痛みの治療は困難になる。これらの難治性になりやすい痛みに対しては,鎮痛薬を増量するだけでなく,他の鎮痛手段が十分に行えているかを検討する。

#### 表3 難治性になりやすいがん疼痛

- ・脊髄への浸潤
- ・パンコースト腫瘍による腕神経叢浸潤
- ・骨盤内腫瘍による仙骨神経叢浸潤
- ・膵臓がんの膵実質の破壊による痛み
- ・広範な胸膜播種による胸部痛
- ・多発骨転移の体動時痛(特に溶骨性の変化の強いもの)
- ・会陰部の痛み

#### 3 原因の治療

がんが痛みの原因となっている場合、痛みの原因である腫瘍に対する治療が可能かを考える。腫瘍縮小効果が望める治療があれば、全身状態とバランスをとりながら抗がん治療を行うことを検討する。感染症の合併で痛みが悪化することも多いため、その場合は感染症の治療を検討する。管腔臓器の狭窄や閉塞に対しては、胃ろう、人工肛門の造設、バイパス手術による狭窄/閉塞部周囲の管腔内圧の減圧や、ステント留置による通過障害の改善により痛みを軽減できる可能性がある。このように、痛みの原因を治療するという考え方が重要である。胆嚢炎や虫垂炎などは抗菌薬の使用や、手術適応を検討し、肩関節や股関節の変形による痛みは観血的修復術などの適応がないか整形外科に相談する。

いずれも全身状態や予測される生命予後, 患者や家族の希望, 治療によるメリットとデメリットを総合的に検討する。

# 3. 治療目標の設定

難治性の痛みが存在することを前提として、患者と鎮痛の目標を共有することが重要である。痛みの緩和と、意識を維持することやコミュニケーションできることが両立できないことがある。眠気が増えても痛みが減ることを優先するか、痛みは完全に消失しなくても眠気がなく意識がしっかりしていることを優先するかは患者によっても異なる。一般的

には、完全に痛みが消失しなくても、夜は眠れる、日中は時々痛むが鎮痛薬を日に数回使 用すれば治まる。といった目標が望まれる場合が多い。

目標設定では、痛みの原因を丁寧に説明する。漠然と「がんによる痛みです」と説明するより、痛みの病態をわかりやすく説明する(「○○に再発した腫瘍が、この手や足の神経に触って痛くなっている」など)。これによって、なぜ痛みが難治性なのかの理由を共有して、痛みの治療目標について相談する。なかなか緩和しない痛みの原因を患者自身がより詳しく理解することで、(たとえ痛みが残ったとしても)説明を受ける前より安心する場合は少なくない。痛みの原因を丁寧に説明することそのものが、疼痛緩和が困難となる因子である精神的な苦悩の一部を緩和することにつながる可能性がある。痛みが多少残ってもさまざまな方法で継続的に最大限サポートし、治療者は最後まで見放さないことを伝える。

# 4. 苦痛を悪化させている要因の改善とケア

#### 身体的要因

痛みが緩和できる生活の工夫や環境調整を行う。

例えば、骨転移では、患部の保護、骨変形の軽減、支持性の補強を行い骨折による強い痛みを軽減する目的で装具を使用する。整形外科へのコンサルテーションにより、骨転移の状態の判定、特に力学的強度の判定や神経学的診断を行い、免荷や装具の必要性について検討する。骨転移痛のうち、持続痛は、定期的な鎮痛薬の投与により緩和されることが多いが、体動時痛はレスキュー薬を予防的に使用するなど工夫をしても薬物療法だけではコントロールが難しい。よって、理学療法士・作業療法士などによるリハビリテーションの導入により、痛みがより緩和されるような動作の工夫、痛みが増強する動きを回避できるような環境作り、装具の活用方法などを調整し、薬物療法と組み合わせて痛みの軽減を図る必要がある。

### 2 心理社会的要因

がん患者においては、痛みが難治化する場合、心理社会的因子が関与していることが少なくない。また、精神的な苦悩の存在は痛みのコントロールが難渋しやすい因子の一つである。看護師やソーシャルワーカー、精神科医、心理士など多職種で検討する。

痛みが長く続く患者では、痛みを反復して認識し、痛みを拡大視することで救いようのなさを感じる(痛みの破局的思考)ようになり、不安、恐怖、怒り、孤独感、抑うつなどの不快な情動が生じ、痛みの認知を修飾する(痛みが悪化する)。このような悪循環は痛みの遷延化を引き起こす。よって、患者の身体的因子だけではなく、心理社会的因子を含むさまざまな側面からアセスメントを行い、不安、恐怖、怒り、孤独感、抑うつなどを軽減することができれば、痛みを緩和できる可能性がある。

特に、疼痛時に使用するために処方されたオピオイドを、精神的な問題(不安、焦燥感など)や痛み以外の身体症状(不眠、倦怠感など)を緩和する目的に使用している場合がある。このような場合では、患者がオピオイドを使用している痛み以外の理由、すなわち、精神的問題や、痛み以外の身体的苦痛症状に対してできることを十分にアセスメントし対応する必要がある。

# 5. 医学的治療

がん疼痛に対する医学的治療を記載する。

### 1 薬物療法

薬物療法では、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬を適切に組み合わせる。患者の痛みが、持続痛なのか、突出痛なのかを区別することが重要である。

#### 「オピオイドの増量」

持続痛に対してオピオイドの定時投与は有効であり、痛みの悪化に応じて増量することで鎮痛効果が得られることが多い。患者の意識が明瞭で、増量に対して有効であると明確に回答できる範囲で、オピオイドの投与量に上限はない。

一方、オピオイドは増量するとしばしば副作用により使用が制限される。特に、オピオイドの投与量の制約になる副作用として、中枢神経症状、すなわち、眠気、意識障害、せん妄がある。オピオイドの増量過程で、もともと意識障害のない患者が、痛みの場所や強さなどに対する問診に(返答は可能でも)的確な返答ができなくなった場合は、せん妄(軽度の意識障害)の出現を疑う。痛みの評価が十分にできない時に、オピオイドをさらに増量すると増量後の痛みの評価ができなくなり、せん妄が生じる可能性を増大させることになる。眠気が許容できる範囲でオピオイドを増量することはありうるが、それ以上のオピオイド増量を行うことが適切かは、患者の希望に沿っているのか、オピオイドは増量しただけの鎮痛効果があるのか、オピオイドによる神経毒性(せん妄、ミオクローヌスなど)が生じていないのかといった点から再評価することが重要である「注2」。

オピオイドによるせん妄が出現した際は、オピオイドの増量は見合わせるか慎重に減量し、オピオイドの投与経路の変更、オピオイドの種類の変更、鎮痛補助薬の併用で対応する。せん妄を悪化させている可能性があるが鎮痛には有効と考えられる場合、オピオイドの増量と抗精神病薬などのせん妄の治療を並行して行う場合がある。

オピオイドを増量しているにもかかわらず患者の痛みの訴えが増加する場合は、オピオイド誘発性痛覚過敏(opioid-induced hyperalgesia;OIH)の可能性がある。この場合、オピオイドの減量や変更により痛みが改善するかを評価する必要がある。

#### [オピオイドの投与経路の変更]

経口的・経皮的にオピオイドを投与して十分な鎮痛が得られなかった場合,静脈内投与, 皮下投与でオピオイドを投与する。例えば,経口的に投与されているモルヒネやオキシコ ドンを持続皮下投与に変える方法がこれにあたる。

#### [オピオイドの種類の変更]

1種類のオピオイドを十分増量しても効果が十分でない場合は、オピオイドの種類を変更する。状況によっては、強オピオイドを同時に2種類使用する場合がある。特に、大量のオピオイドの一部を他のオピオイドに変更していく過程で、鎮痛効果が改善し、副作用が軽減するような良いバランスが得られた場合は、2種類のオピオイドの使用を継続することになる場合がある。例えば、フェンタニル貼付剤で効果がない場合に、モルヒネやオキシコドンの持続皮下注射に切り替えたり、もともと投与されていたフェンタニル貼付剤

の一部をモルヒネやオキシコドンの持続皮下注射に変更する。

メサドンは、 $\mu$ オピオイド受容体への作用以外の作用機序をあわせもつオピオイドであるため、神経障害性疼痛の場合は、 $\mu$ オピオイド受容体への作用が主となるオピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)からの種類変更により痛みが緩和する可能性がある。

#### [鎮痛補助薬の使用]

神経障害性疼痛は治療抵抗性の痛みの約 1/3 を占め、オピオイドだけで十分な痛みの緩和はできないことが多い。鎮痛補助薬には多くの種類があるが、どのような痛みに対してどの薬剤が最も有効かはわかっていない。したがって、1 つの鎮痛補助薬で効果が十分でなかった場合、異なる作用機序をもつ鎮痛補助薬を(原則的に単剤ずつ、順番に) 投与し、効果があるかを評価する。鎮痛補助薬の効果がないと判断するためには、副作用(眠気など)の許容できる範囲で最大投与量まで増量することが必要で、少量の鎮痛補助薬を投与して効果がなかったと判断することは適切ではない。先行して使用した鎮痛補助薬がある程度有効な場合には、他の鎮痛補助薬を追加するが、鎮痛補助薬の併用は、効果よりも副作用の問題が増える可能性があるので注意する。

経口薬ではプレガバリン,デュロキセチン,アミトリプチリンなどが使用される。非経口薬では、選択肢が限られるが、ケタミン、リドカインが使用される。神経圧迫など抗浮腫効果が期待される場合には、鎮痛補助薬としてステロイドが使用される。

# [突出痛の対応]

突出痛については、持続痛が軽減したあとも1日数回の痛みの増悪は残る場合が多いという認識が重要である。患者に対しては、痛い時にすぐに飲める環境を整備し、痛みの誘発因子が明らかな場合には痛みがひどくなる前に使用するように説明する。その場合、不安や痛みへの恐怖、痛み以外の身体症状に対して使用していないかの評価が必要である。

鎮痛できる十分な投与量、適切な投与間隔などに注意する。

薬物療法としては、まず、鎮痛できる十分な投与量が必要である。一般的には、疼痛時に使用する経口のレスキュー薬の投与量は1日オピオイド量の1/6程度、持続皮下・静脈内投与の早送りでは1日オピオイド量の1時間量程度であるが、効果が不十分で有害事象もない場合は増量を検討する。

適切な投与間隔も重要である。一般的に経口オピオイドのレスキュー薬は最高血中濃度 到達時間 (T<sub>max</sub>) や半減期からは1時間の投与間隔,持続皮下・静脈内投与の早送りでは 15~30分が妥当な場合が多い。

骨転移痛など痛みのピークが来るのが早い場合は、持続注射への変更や口腔粘膜吸収性フェンタニルの使用を考慮する。口腔粘膜吸収性フェンタニルの1回量は、1日量からの換算ではなく、個別に必要量をタイトレーションする。

#### 2 薬物療法以外の治療

#### [放射線治療]

骨転移による痛みの原因療法であり、効果が得られれば鎮痛薬の減量や中止が期待できる。特に進行がん患者では骨転移の存在を念頭に置き、骨転移による痛みを疑う場合はで

きる限り画像診断を行い. 放射線治療の適応を検討する。

緩和的放射線治療に関しては、日本放射線腫瘍学会が発行・公表している『放射線治療計画ガイドライン 2016』の「10. 緩和」の項にしたがう。(https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/2016/10palliative\_care.pdf)。

#### 「神経ブロック]

痛みの部位が限定されている場合、その部位だけに作用するような神経ブロックで鎮痛が得られる可能性がある。硬膜外ブロックや、末梢神経ブロックでは、局所麻酔薬の単回投与により一時的な鎮痛効果が得られた場合、その後、ターゲットとする部位にカテーテルを留置し持続的に局所麻酔薬(およびオピオイド)を投与することによる持続的な鎮痛法を検討することができる。神経ブロックの種類によっては、神経破壊薬(フェノールグリセリンなど)、高周波熱凝固を用いて神経を破壊することにより、比較的長期間の鎮痛効果を得ることができる。痛みの場所と、痛みの原因に対する主な神経ブロックの方法を表4にまとめた。

オピオイドの投与量が高用量になり、ミオクローヌス、意識障害などが生じる場合には、

表 4 神経ブロック

痛みの場所	痛みの原因	ブロック方法
上肢	・パンコースト腫瘍,リンパ節腫大などに よる腕神経叢障害 ・頸椎,上腕骨,肩関節のがんによる神経浸 潤,および病的骨折	<ul><li>・硬膜外ブロック</li><li>くも膜下鎮痛法</li><li>・神経根ブロック</li><li>・腕神経叢ブロック</li></ul>
腰下肢	・小骨盤内臓腫瘍,リンパ節腫大などによる腰仙骨神経叢障害,悪性大腰筋症候群 ・腰椎,仙椎,骨盤骨,大腿骨のがんによる神経浸潤,および病的骨折	・硬膜外ブロック ・くも膜下鎮痛法 ・神経根ブロック ・大腿神経ブロック・坐骨神経ブロック
腰背部	・筋・筋膜疼痛(筋肉のこり)	・トリガーポイント注射
胸部	・胸椎, 肋骨転移による神経浸潤, および病 的骨折 ・胸膜・胸壁浸潤(限局しているもの)	・硬膜外ブロック ・くも膜下鎮痛法 ・くも膜下フェノールブロック ・神経根ブロック ・肋間神経ブロック
上腹部	・肝臓がんの被膜進展 ・膵臓がんの膵実質の破壊 ・腸間膜浸潤,大動脈周囲リンパ節腫大 ・腹壁への転移	・硬膜外ブロック ・腹腔神経叢ブロック
下腹部	・結腸,直腸,膀胱,子宮,卵巣のがんによる内臓痛 ・腹壁への転移	・硬膜外ブロック ・下腸間膜動脈神経叢ブロック
骨盤部	・直腸, 前立腺, 膀胱, 子宮, 膣円蓋のがん による内臓痛	・上下腹神経叢ブロック
肛門・ 会陰部痛	・直腸切断術後の旧肛門部痛,直腸がん再 発による肛門・会陰部への浸潤	<ul><li>・不対神経節ブロック</li><li>くも膜下フェノールブロック(フェノールグリセリンによるサドルブロック)</li></ul>

〔日本ペインクリニック学会編. 第Ⅱ章 部位別のインターベンショナル治療. がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン, 真興交易医書出版部, 2014 を参照して作成〕

経口投与・静脈内投与・皮下投与から、硬膜外投与またはくも膜下投与に変更を検討する。 硬膜外投与では静脈内投与・皮下投与の 1/10, くも膜下投与では 1/100 のオピオイドの量 で同等の効果が得られるとされている。長期間カテーテル管理が必要な場合には、リザー バーの埋め込みを行うことがある。

神経ブロックの一般的な禁忌は、施行部位・針刺入経路にがんが広がっている、もしくは感染巣があること、全身性の感染症、出血・凝固機能障害である。

神経ブロックは、全身状態が比較的保たれている時に施行するほうが合併症の危険を少なく実施できる。よって、オピオイドの投与量にかかわらず、対象となりうる痛みがあれば神経ブロックの適応があるかどうか早めに相談することが望ましい。

がん疼痛の診療経験の豊富な麻酔科医・ペインクリニック医にアクセスが可能な場合はより専門的な多くのブロックを検討できるが、すべての施設ですべてのブロック手技が実施できるとは限らない。しかし、治療環境で実施可能な方法を探す努力は重要である。例えば、硬膜外ブロックは、麻酔科領域で広く施行されている神経ブロックであり、多くの施設で実施可能である。腕神経叢ブロック、大腿神経ブロック、坐骨神経ブロックなどの末梢神経ブロックも手術麻酔で行うことが多くなっている。麻酔科医にアクセスできるならば、まずはこのような比較的一般的な神経ブロックが実施可能か相談する。実施可能であれば専門的な神経ブロックを受けられる施設に紹介するまでの一時的な鎮痛法(架橋的鎮痛法)となる。

# 6. 未解決の課題

治療抵抗性の痛みを考えるうえで注意するべき未解決の課題として主なものとして3つを挙げておく(**表**5)。

1つめは、薬物療法について、「どれくらいの鎮痛治療をすれば治療抵抗性と判断してよいのか」の基準があいまいなことである。例えば、以下のことについて回答できるエビデンスはいまだ存在しない:①あるオピオイドを増量する時にそれ以上オピオイドを投与するべきではないとする判断の基準は何か、②あるオピオイドが無効な場合に何種類のオピオイドに変更すれば治療が無効と判断できるのか(それ以上さらにオピオイドを変更しても効果がないとみなせるのか)、③オピオイドの種類を変更するのと投与経路を変更するのと神経ブロックを追加するのとではどれを優先して行い、どれが無効なら治療抵抗性であると判断できるのか、④神経障害性疼痛に対してある鎮痛補助薬が無効な場合にどの鎮痛補助薬に変更・追加すれば無効と判断できるのか(それ以上さらに鎮痛補助薬を変更・追加しても効果がないとみなせるのか)。今後、治療抵抗性の痛みと診断するための(逆にいえば、本来は治療抵抗性ではない痛みを治療抵抗性と判断してしまわないための)より客観的な基準を設定する臨床研究が必要である。現状においては、難治性の痛みにも多くの痛み治療の選択肢があることを認識し、患者が治療を受けている環境で実施可能な方法を探求することが重要である。

2つめは、がん疼痛に対して有効な可能性のある神経ブロックをできる医師にアクセスできる環境に、地域や施設による差が大きいと考えられることである。場合によっては、疼痛部位が限局した痛みでは局所の神経ブロック(硬膜外ブロックなど)を行うことによって、また、広範囲に及ぶ痛みでオピオイドが大量投与となった患者ではくも膜下鎮痛法を

行うことによって、鎮痛が改善する可能性がある。実践上の問題は「どのようにして実施可能な医師にアクセスするか」である。本手引きでは当初「どこまで実施すれば最大限の治療を行ったといえるか」を明記するように検討したが、地域リソースの差が大きい現状では、全国で統一した基準を設けることはできないことで一致した。したがって、本手引きに記載した神経ブロックは地域や施設によっては実際上利用できないものも含まれている。今後、がん疼痛に対して神経ブロックをできる医師に全国でアクセス可能な体制を整備していく必要がある。現状では、地域で利用可能な神経ブロックについての情報を知ったうえで、患者と相談することが重要である。

3つめは、患者の痛みがもともとあった非がん性の痛みである場合、もともと、痛みを完全に消失させることは難しい。その場合、終末期に「痛みがゼロになること」を目標とすることが妥当なのかの視点である。非がん性の痛みの多くは、終末期でなければその治療目的は必ずしも「痛みがゼロになること」ではなく、「痛みがありながらも、生活できること」である。しかし、終末期において相応性の観点から、治療の目標が変わることはあると思われる。この点については、医学的な問題というよりは、価値観に関わる問題であり、社会的なコンセンサス構築が重要である。

#### 表 5 難治性の痛みに関する未解決の課題

- ・どれくらいの治療をしたら治療抵抗性の痛みであるといえるのかの明確な基準がない
- ・がん疼痛に対して神経ブロックをできる医師へのアクセスに地域差・施設差がある
- ・(もともと痛みがなくなるわけではないことの多い)非がん性の痛みを治療抵抗性の苦痛としてよいかのコンセンサスがない

#### [注]-

- 1) くも膜下鎮痛法は神経ブロック手技を使用することから、「薬物療法以外の治療」のなかに記載した。
- 2) オピオイドの増量で意識障害がみられていてもなお痛みが残っている場合にオピオイドを増量することについては、「副次的鎮静」と呼ばれる場合があった。しかし、オピオイドは鎮静薬ではないため、意識の低下を目的としてオピオイドを増量することは不適切であるとの観点から、本手引きでは副次的鎮静という概念を用いないこととした。

患者が増量の効果を適切に回答できて眠気が許容できるまでオピオイドを増量することは適切である。一方、患者に強い眠気や意識障害が生じて痛みを適切に表現できなくなってからもさらに(患者の断片的な表現や表情、姿勢などから痛みがあるだろうという認識のもとに)オピオイドを増量することは慎重にするべきである。眠気のより少ない鎮痛手段を希望する患者の意思に反して、オピオイドの種類や投与経路の変更を検討せずに「痛いより眠いほうがましだろう」と一方的に考えることは慎むべきである。オピオイドによる神経毒性(せん妄、ミオクローヌスなど)がみられる場合には、患者の意識を低下させることを前提としてオピオイドを増量するべきではない。

(馬場美華)

# 2 せん妄に対する緩和ケア

# 1. 概 要 (表 1)

終末期のせん妄に対して確立された予防法はないため、早期にせん妄をみつけて重篤化する前に対応することが重要である。ほとんどの患者に注意力の障害(話しかけてもぼうっとしていて適切な返答がないなど)と睡眠覚醒リズムの障害(夜眠れず、日中うとうとしてしまう)がみられることに留意して患者を観察する。日付や場所などの見当識障害の有無(「ここがどこだかわかりますか」など)をせん妄のスクリーニングに代用していることがよくあるが、見当識障害の出現頻度は3/4程度であり、配慮なく見当識について尋ねることは患者を傷つけうるため安易に行うべきではない。

せん妄であると判断されたら、せん妄の原因を把握する。回復が可能か否かをもとに治療目標を設定する。せん妄の原因は、せん妄が治療抵抗性となりやすい終末期では、薬剤(オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗コリン薬)、臓器障害(低酸素脳症、肝不全、腎不全)、高カルシウム血症、頭蓋内病変、脱水、感染症などが多い。原因の治療が可能な場合には原因の治療を行う。

せん妄の原因や全身状態から、せん妄治療の目標を設定することが重要である。すなわち、回復を目標とするか、一部の症状の緩和を目標とするかを判断する。完全な回復が見込めない場合では、夜間の睡眠と興奮・焦燥の緩和(夜に眠れて、興奮・焦燥がない)が

表 1 せん妄の治療の概要

	要点	主な具体的な対応例
原因の同定と治療	原因の想定	薬歴・脳画像検査を確認し、酸素飽和度、血液検査を行う
	治療可能な原因の治療	例えば, 高カルシウム血症に対してビスホスホネートを 投与する
	原因薬剤の減量・中止	オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗コリン薬を減量・変更する
治療目標の設定	回復を目標とするか, 部 分的な症状の緩和を目標 とするかを設定する	・臓器障害が原因のせん妄では、回復は目標にできないため、夜間睡眠の確保、焦燥・興奮の緩和が目標となることが多い ・意識状態やコミュニケーションできる程度と苦痛緩和のバランスを考慮する
苦痛を悪化させて いる要因の改善と	不快な身体症状の緩和	痛み, 呼吸困難, 発熱に対応し, 宿便, 尿閉がないかを確認する
ケア	体動制限の最小化	持続点滴の中止を考慮し,ルート・ドレーン類を整理する
	感覚遮断への対応	眼鏡, 補聴器の使用, 照明の調整(夜間の薄明かりなど), 日付・時間の手がかり(カレンダー, 時計を置くなど), 親しみやすい環境の提供(家族の面会, 対応する医療者を 同じにする) などを行う
医学的治療	薬物療法	・定型抗精神病薬(ハロペリドールなど),非定型抗精神 病薬(リスペリドン,クエチアピンなど)を投与する ・就眠できない場合,ベンゾジアゼピン系薬剤などを併 用する

#### 表 2 難治性のせん妄をみた場合に検討するべき具体的な内容

#### 原因の同定と治療

- ・原因の想定を行い、回復できる原因があるかを見直す
- ・治療可能な原因(例えば、高カルシウム血症、感染症、脱水)がないかを確認して、治療する
- ・オピオイドがせん妄の悪化に関与していると考えられる場合、鎮痛方法を見直す(P24, VI章-2-1 痛みに対する緩和ケア参照)
- ・ステロイド, ベンゾジアゼピン系薬剤, 抗コリン薬が必要かを見直して, 必要でなければ減量・ 中止する

#### 治療目標の設定

- ・現実的に可能な治療の目標を相談する。夜間の就眠、興奮・焦燥の緩和をまず目的とする 苦痛を悪化させている要因の改善とケア
  - ・せん妄を悪化させている身体的苦痛(痛み、呼吸困難、発熱、宿便、尿閉)に対応する
  - ・体動制限を来す処置(24 時間点滴、ルート・ドレーン類)を見直す
  - ・見当識への支援や環境整備を行う

#### 医学的治療

- ・抗精神病薬の投与を行う。効果がない場合は他の抗精神病薬に変更する
  - ・夜間や、日中の興奮・焦燥の強い時など就眠できない場合には、ベンゾジアゼピン系薬剤などを 併用する

目標となることが多い。意識を低下させる作用のある薬剤を使用することが多いため、常に、患者の意識状態やコミュニケーションできる程度と苦痛緩和のバランスを考慮することが重要である。

治療では、せん妄を悪化させている誘発因子である、不快な身体症状、体動制限、感覚 遮断への対応を行う。薬物療法は抗精神病薬が中心であり、効果がない時は他の抗精神病 薬に変更する。就眠できない場合には、ベンゾジアゼピン系薬剤など(内服可能な場合は オレキシン受容体拮抗薬も含む)と併用する。

網羅するものではないが、難治性のせん妄をみた場合に検討するべき具体的な内容を**表2**に示した。

# 2. 原因の同定と治療

### 1 原因の同定

せん妄の発生要因は,直接原因,誘発因子(直接原因ではないが,発症を促進,重篤化・ 遷延化する要因),もともと存在する準備因子(せん妄の本態である脳機能の低下を起こし やすい状態)とに分けて考えることができる(**表3**)。直接原因や誘発因子は治療の対象と なるので,可能な限りせん妄の原因や悪化させている要因を同定することは重要である。

進行がんでは多くの場合複数の原因があり、通常 2~3 つの要因がせん妄発現に関与する。頻度が高いものは、薬剤(オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗コリン薬)、臓器障害(低酸素脳症、肝不全、腎不全)、高カルシウム血症、頭蓋内病変(脳転移・がん性髄膜炎)、脱水、感染症、低ナトリウム血症、貧血などである。したがって、頻度の高い原因は、薬歴、身体所見、血液検査、酸素飽和度、脳の画像検査の見直しを行うことで判断できる。血液検査の項目は、一般の血液・生化学検査項目で頻度の高い原因のスクリーニングはできる。もし他に原因が見あたらない場合は、必要に応じて VitB 群、甲状腺機能などを含めるようにする。

異常な所見はそれがあるからといって、せん妄の原因になっているとはいえない。せん

直接原因	頻度が高い	・薬剤(オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗コリン薬) ・臓器障害(呼吸不全、肝不全、腎不全) ・高カルシウム血症 ・頭蓋内病変(脳転移・がん性髄膜炎) ・脱水 ・感染症(肺炎、敗血症など) ・低ナトリウム血症 ・貧血
	その他	・ウエルニッケ脳症(ビタミン B1 欠乏) ・甲状腺機能障害 ・アルコール・ニコチンの離脱症候群 ・腫瘍随伴症候群(脳炎など)
誘発因子		・不快な身体症状(痛み,呼吸困難,発熱,宿便,尿閉) ・体動制限を来す処置(持続点滴,ルート・ドレーン類,身体拘束) ・睡眠・覚醒リズムの障害(夜間の処置,点滴による頻尿) ・感覚遮断(視力・聴力障害,夜間の暗闇,知らない医療者)
準備因子		・高齢(70歳以上) ・脳の器質的病変(脳血管障害,認知症)

表3 進行がん患者のせん妄の主な直接原因. 誘発因子. 準備因子

妄症状の発現の前後で所見が悪化している場合や,原因薬剤の投与が開始されていたり増量されている際には,それが原因である可能性がある。せん妄発現に時間的に先立ってその原因が存在し(時間的先行性),その要因が強まる経過でせん妄がさらに悪化していれば原因である可能性が高い(用量反応依存性)。例えば,Na値が131 mmol/Lである時は意識は正常であったが,せん妄が出現した時に122 mmol/Lであり,その後の経過でNaが正常化するに従いせん妄が改善していれば低ナトリウム血症が原因と判断できる。しかし,臨床的には他の要因も同時に変化していたり,臨床検査に含まれている項目以外の要因の関与などの可能性もあり,縦断的な経過をみても明確に原因かどうかの判断は実際上つけにくいことが多い。したがって,可能性のあるものはすべて原因の可能性がある病態として挙げておくことが実践的である。

原因をどこまで調べるかは、その原因の治療可能性に依存する。原因を同定することで 患者の希望する原因治療を行うことに通じるならば、原因の同定を進めるべきである。一 方、疾患の進行に伴う原因が明確で、患者の治療目標とも一致しないならば、個々の原因 検索を網羅的に行うことは通常必要ない。例えば、顕性黄疸がある場合に、閉塞性黄疸が 想定されて患者が減黄術を行う意思があるならば検索を進めることが重要である一方、多 発肝転移による肝不全が想定されて患者の検査や治療の希望もない場合には、原因は新た に検査を行わなくても臨床経過から推測できればよい。

#### 2 原因の治療

せん妄の原因のうち、原因の治療によって回復する可能性が比較的高いものは、薬剤、高カルシウム血症、感染症、脱水である。一方、当然ではあるが、がんそのものの進行によってもたらされた臓器不全(呼吸不全、肝不全、腎不全)、頭蓋内病変は原因の根本的な治療が有効ではない場合が多い。すなわち、原因が臓器不全であるかどうかによって、回復する可能性をある程度判断できる。

薬剤としてせん妄の原因となりやすいものは、オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗コリン薬である。詳細な評価を行わずに痛みの完全な消失を意図してオピオイドの増量を行った際にせん妄が明らかとなった場合には、オピオイドの増量以外の鎮痛治療を検討する (P24, IV章-2-1 痛みに対する緩和ケア参照)。せん妄では抑制が欠如することが多く、意識が清明な際よりも痛みを強く訴えることがある。痛みの訴えに一貫性がない場合や、痛みに関して尋ねると、痛みの場所を明確に返答できず常に「痛い」と不明瞭に肯定するなどの際には、鎮痛治療の再評価が必要である。

ステロイドは終末期の倦怠感にしばしば使用されるが、効果がないにもかかわらず評価を十分に行うことなく増量するとせん妄を生じる原因となる。ステロイドの効果がない場合には、中止するか、投与期間が長期にわたる場合には副腎不全を生じない程度に減量する。抗コリン薬に関しては、可能な場合は減量あるいは中止を考慮する。睡眠に対して用いられているベンゾジアゼピン系薬剤に関しては、せん妄の主たる原因であることが疑われる場合には、抗精神病薬であるクエチアピン、鎮静系抗うつ薬(トラゾドン、ミアンセリン)、または、せん妄を発現する頻度が低いオレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体アゴニストに変更する。ベンゾジアゼピン系薬剤が使用されているがせん妄の原因が他にもある場合には、終末期ではかえって中止することで患者の不眠を悪化させることもある。そのような場合には、抗精神病薬を併用してベンゾジアゼピン系薬剤を減量しつつ継続することも多い。

高カルシウム血症に対してはビスホスホネートを用い、感染症に対しては適切な抗菌薬 を、脱水に対しては胸水や腹水が増えないことを確認しながら輸液を行う。

このような原因の治療をどこまで行うかは患者個々の治療目標によって異なる。可能な限り多職種で相談して決める。例えば、感染症が原因と推定される際、残された時間が限られている場合、どこまで感染症を診断するための検査を行うか、起炎菌の同定を行うか、抗菌薬を使用するか、ドレナージを行うかなどには一定の明確な正解があるものでもないため、個別的な判断が求められる。

# 3. 治療目標の設定

せん妄の原因が臓器障害による場合や、患者の全身状態が悪い場合には、せん妄が完全に回復することは困難なことが多い。患者が死亡直前の場合は、意識の混濁は死に向かう自然経過の一部であるともいえる。その場合には、患者ごとに個別的に治療目標を設定することが重要となる。

具体的には、緩和する対象となるせん妄の症状を明確にし、目標を設定する。臨床的に問題となることが多いのは、興奮・焦燥、夜間の睡眠障害、幻覚・妄想である。これらに対して、例えば、ベッド上で安静に過ごせる程度に興奮・焦燥を改善させる、夜間のみは睡眠がとれるようにする、軽度の患者にとって苦痛でない幻視に関しては治療目標としない、といったように個別に目標を設定する。

一般的に、せん妄に対する薬物療法は多かれ少なかれ鎮静作用のある薬物を使用することになるため、治療の結果として、患者が家族と話をするといったコミュニケーション機能と症状を緩和することを両立させることが難しい場合がある。したがって、症状(興奮・焦燥や不眠)を緩和することと、治療によるデメリット(患者が家族と話をすることがで

きなくなるなど)とのバランスをとりながら、治療目標を設定していく。興奮・焦燥、夜間の睡眠障害、幻覚・妄想すべてがみられる典型的な難治性の過活動型せん妄の場合、まずは夜間の睡眠確保を目指し、次に興奮・焦燥を緩和し、そして最後に幻覚・妄想を治療するといった順で目標設定を行うことが多い。

# 4. 苦痛を悪化させている要因の改善とケア

#### 1 身体的要因

特に進行がん患者では、患者の体験している身体的な不快がせん妄を悪化させ、身の置き所のない状態を悪化させていることがある。痛みや呼吸困難といった苦痛に対応することに加えて、特に注意すべきなのが発熱、宿便と尿閉である。発熱に対しては、解熱剤の投与やクーリングを行う。宿便と尿閉に対しては、患者の様子を観察して排尿や排便ができないことを示唆するしぐさがないか観察する。超音波を用いたり、下腹部が恥骨よりも不自然にせり出していないかを確認することによって尿閉がないかを確認する。必要なら、直腸診を行って、宿便がないことを確認する。

体動制限を来す処置もせん妄を悪化させる要因として大きい。夜間に目的があいまいなまま行われている持続点滴は、それ自体が患者の動きを抑制してせん妄の発現を促進するし、輸液による頻尿や、点滴の差し替えのために睡眠が障害される。したがって、輸液が必要な場合には日中に行うなどの対応が望ましい。ルート・ドレーン類をなるべく少なくすることも有用である。

#### 2 環境的・心理社会的要因

せん妄の治療において、環境の整備は重要である。特に中程度までのせん妄に対して、 抗精神病薬を使用することによって症状が改善しないばかりでなく生命予後が短縮する可 能性も示唆されており、「抗精神病薬を投与するだけで、環境整備を行わない」対応は適切 ではない。

環境整備の一般的目標は、せん妄発現の促進因子を可能な限り軽減、除去することにある。感覚遮断への対応として、親しみやすさと適切なレベルの環境刺激や眼鏡、補聴器の使用などにより感覚刺激を改善する。周囲のオリエンテーションがつくよう夜間も薄明かりをつける、時間の感覚を保つことができるようカレンダーや時計を目に触れやすい場所に置く、親しみやすい環境を整えるために家庭で使い慣れたものを置く、などが挙げられる。家族や慣れ親しんだ医療スタッフとの接触を頻回にすることで安心感を与えることも有用である。

# 5. 医学的治療

#### 1 薬物療法

抗精神病薬を使用し、就眠できない場合には鎮静作用を有する薬剤を必要に応じて併用することが基本である[注1]。注射薬が使用できる環境を前提として記載したが、注射薬が使用できない場合は代替となる坐薬によって対応することを検討する。

#### 1) 抗精神病薬の単剤投与

まず行う薬物療法としては、抗精神病薬を単剤で投与して1~3日程度で効果を評価する。

#### [経口投与ができない時]

最も一般的に用いられるのはハロペリドール  $1.25\sim5$  mg/日程度の点滴静注や皮下注射である。 $1.25\sim5$  mg/回を 1 日  $1\sim3$  回投与し,不穏時には追加で使用する。ハロペリドールを  $15\sim20$  mg/日以上使用した場合にさらに効果があるかは明確な指針はなく,実際上はまれに有効な症例がみられる程度である。副作用として,アカシジア,ジストニアなどの錐体外路症状は不快感が極めて強く,投与開始  $1\sim2$  週後に発現することが多いので継続的に注意して観察をする [注 2]。

終末期など夜間の就眠を目的とすることが優先される場合には、ハロペリドールにヒドロキシジン、または、プロメタジンを併用して使用することもある。例えば、ハロペリドール 2.5 mg とヒドロキシジン 12.5~25 mg(または、ハロペリドール 2.5 mg とプロメタジン12.5~25 mg)を併用して点滴静注や皮下注射で用いる。これらの薬剤は、抗ヒスタミン作用による鎮静作用があるためハロペリドール単剤に比較して就眠しやすくなるが、抗コリン作用も同時に存在するためそれ自体がせん妄の原因になる可能性がある。したがって、可能であれば投与期間は短くするべきであり、投与によってせん妄が悪化する場合には中止する。

ヒドロキシジンやプロメタジンの併用よりもさらに確実に就眠を得る必要がある場合は、ベンゾジアゼピン系薬剤、例えば、フルニトラゼパムを併用する。例えば、ハロペリドールを定期的に使用したうえで、フルニトラゼパムの点滴を用いる、または、ハロペリドール2.5~5 mgとフルニトラゼパム 0.5~1 mgを生食100 mL に溶解して就眠にあわせて呼吸状態に注意しながら点滴投与する。フルニトラゼパムもせん妄を悪化する原因となるため、可能であれば投与期間は短くするべきであり、投与によってせん妄が悪化する場合には中止する。

#### 「経口投与が可能な時〕

一般的に用いられるのは少量のクエチアピン( $10\sim50 \text{ mg/H}$ ),リスペリドン( $0.5\sim2.0 \text{ mg/H}$ )である。増量の過程で副作用がなければ各々  $100\sim200 \text{ mg/H}$ , $3\sim5 \text{ mg/H}$ 程度まで増量する場合がある。オランザピン  $2.5\sim10 \text{ mg/H}$ も使用できる。

#### 2) 抗精神病薬を主とした治療で効果がない時の薬物療法

最初に投与した抗精神病薬で効果がない(眠れない、興奮・焦燥が改善しない)時は、 異なる薬理作用で鎮静作用を有する薬物を併用する。すなわち、抗精神病薬に加えてベン ゾジアゼピン系薬剤を併用するか、または、より鎮静作用の強い抗精神病薬に変更する。

#### [経口投与ができない時]

最も一般的な方法は、ハロペリドールを効果が得られている最低用量に設定したうえで (例えば、ハロペリドール 2.5 mg/日で部分的な効果が得られたあとに 10 mg/日まで増量 しても変化がなかった場合は 2.5 mg/日まで減量する)、加えて薬理作用が異なる鎮静作用 を有する薬剤としてフルニトラゼパムまたはミダゾラムを併用する。フルニトラゼパムやミダゾラムを点滴や皮下注射として、夜間を中心として、日中でもせん妄症状が強い時に限って時間を区切って就眠目的に使用する[注3]。多くのせん妄では、ハロペリドールの一定量に加えて、フルニトラゼパムまたはミダゾラムの間欠的投与を行うことによって夜間の就眠と日中の興奮・焦燥を緩和することが可能である。しかし、これらの点滴で就眠はいったんできるが覚醒すると再びせん妄となることを反復するような状況では、持続的な鎮静を検討する対象となる[注4]。

他の選択肢としては、クロルプロマジンの点滴静注や持続皮下注射がある。クロルプロマジンはハロペリドールに比して抗コリン作用が強いため、せん妄治療として使われることはハロペリドールに比べると一般的ではない。しかし、鎮静効果があるために、ハロペリドールで十分な効果が得られない場合や、錐体外路性の副作用でハロペリドールでの治療が困難な場合などに使用される。その場合、クロルプロマジン5~10 mg/日程度の少量投与から開始する。

クロルプロマジンの他に注射投与が可能な薬剤にレボメプロマジンがある。抗コリン作用が強くせん妄を悪化させる可能性や血圧低下作用があるものの、せん妄の治療薬としても鎮静薬としても使用されることがある。

#### 「経口投与が可能な時」

内服ができる場合は、抗精神病薬を変更または併用にする。あるいは、抗精神病薬と、 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、オレキシン受容体拮抗薬、メ ラトニン受容体アゴニストを併用する。鎮静作用があり抗コリン作用の少ない鎮静系抗う つ薬 (トラゾドン、ミアンセリン) も用いられる。

# 6. 未解決の課題

難治性のせん妄に関して、現時点で未解決の課題のうち本手引きに関係する点を3点述べる(**表 4**)。

最も大きな課題は、そもそも、せん妄のある患者はどれくらいの苦痛を体験しているのかが明らかになっていない点である。せん妄状態とは意識が障害されている状態であるため、意識が混濁している患者の主観的な(患者にしかわからないはずの、患者自身に苦痛の程度を尋ねなければわからないはずの)苦痛をどのように判断するかの具体的な方法がない。この点は、「治療目標の設定」に大きな影響を与える。

例えば、過活動型せん妄で治療を行う場合、睡眠が確保されて、興奮・焦燥の症状もコントロールできた際、軽度から中程度の幻視が残っていたり、見当識や思考までもは回復しなかった場合、「まだ患者は苦痛なはずだ」という前提に立ってさらに意識の低下を許容するのか、「苦痛ではないはずだ」という前提に立って薬物療法はそれ以上行わないとするのかの判断は難しい。また、低活動型せん妄も過活動型のせん妄と同様に患者にとっては苦痛があるというせん妄から回復した患者を対象とした知見が存在する。低活動型せん妄を体験している患者が「ぼうっとして思考がまとまらないこと自体がつらい」という訴えがあり、有効であると考えられる治療がない場合、鎮静の適応とするかのコンセンサスはない。

#### 表 4 難治性のせん妄に関する未解決の課題

- ・せん妄状態にある患者がどれくらいの苦痛を感じているのかを知る方法がない (どの程度までせん妄症状がコントロールされれば患者は苦しくないのか, 低活動性せん妄は苦しくないのか)
- ・患者にとっての苦痛が評価できないなかで、家族が苦しそうだという認識の時に鎮静を行うことは 妥当なのかわからない
- ・薬物療法の適切な投与量・投与方法のエビデンスが不足している

本手引きでは、意識障害のある患者の苦痛を定量する方法が確立していないという限界と、国内の現状をふまえて、夜間の睡眠と興奮・焦燥がある程度コントロールされていれば、一般的には治療目標は達成されているとみなすことを提案する。つまり、多くの場合において、夜間の睡眠の確保、日中の興奮・焦燥がなくなることを治療の目標とすることはおおむね妥当とみなされると考える。

一方、患者の価値観によっては、せん妄症状の緩和をさらに求める場合はあると考えられる。患者がどのような苦痛を終末期せん妄で体験しているのかは未知であるという前提のもと、睡眠と興奮・焦燥はコントロールされているが、患者にとっては苦痛かもしれないという理由で鎮静薬を持続投与することも場合によってはありうる。

次に、せん妄では患者の意識が不明確なために、家族の苦痛の認識が判断の根拠となり やすいことも問題を生じやすい。例えば、患者の苦痛がそれほどでもないと医療者にはみ えたとしても、家族が鎮静を求める場合にどのような対応が求められるのかを明確にして いくことも課題である。

もう1点は、せん妄に対する薬物療法などの治療法は現在ほとんど標準化されておらず、 エビデンスも一貫していないことである。本手引きでは、緩和されない苦痛を目の前にする医療者の参考になりやすいように、投与薬物の種類と量をなるべく具体的に記載することとしたが、エビデンスは不十分で検証されたものではない。科学的裏付けが不十分な具体的な投与量を記載することについては、手引きの作成中にも賛否があった。本手引きでは、使用者が個々の患者の状態や施設で利用可能な方法を総合的に考慮して投与薬を選択することを前程としており、記載の通りに行えばよいことを保証するものではないことを十分に考慮していただきたい。

#### [注]-

- 1) 「鎮静作用を有する」という記載の意味は一般的な鎮静作用のことであり、本手引きで 定義した苦痛緩和のための鎮静に使用するという意味ではない。
- 2) 高用量の抗精神病薬を使用することを「鎮静」と呼ぶか否かは国際的にも明確な指針がなく、異なる意見がある。本手引きでは抗精神病薬は鎮静薬に含めていないので、抗精神病薬を使用しても苦痛緩和のための鎮静には該当しない。一方で、ハロペリドール5 mg/日なら「鎮静ではない」が、20 mg/日は「鎮静である」という意見はありうる。本手引きではこのような「何を鎮静と呼ぶか」の議論は本質的ではなく、患者にとっての利益が少ないと考え、「鎮静か鎮静ではないか」の議論は保留する。ここでは、高用量の抗精神病薬を使用する行為を鎮静と呼ぶのか否かはさておき、ハロペリドールを患者の症状をみながら少量ずつ増量し、(通常はそれ以下の投与量であるが) 少数例の患者で

は 15~20 mg/日使用する行為は、難治性のせん妄に対する対応としては妥当であるということを述べている。

3) 日中にせん妄による苦痛を改善するために患者を就眠させることは、せん妄を治療抵抗性の苦痛と考えれば間欠的鎮静(時間を限定した鎮静薬の投与)に該当する。せん妄がまだ治療抵抗性ではないと考えれば、せん妄の治療の一環ともいえる。

本手引きでは、フルニトラゼパムやミダゾラムを用いて間欠的に就眠を得ることを鎮静と呼ぶかどうかを判断するのではなく、抗精神病薬を使用しても緩和しないせん妄による不眠や興奮・焦燥に対して、フルニトラゼパムやミダゾラムを間欠的に投与して就眠を得ることは適切であることを述べた。

4) 治療抵抗性のせん妄では、このように最初に抗精神病薬の投与を行い、不眠、興奮・ 焦燥が緩和しない場合に、より鎮静作用のある薬剤の使用や間欠的鎮静が行われる。こ れらの効果がない場合には、持続的鎮静を検討する。

(明智龍男)

# 3 呼吸困難に対する緩和ケア

# 1. 概 要(表1)

呼吸困難はせん妄と並んで治療抵抗性の苦痛の多くを占める。治療抵抗性の苦痛という 点では(体動時呼吸困難ではなく)安静時呼吸困難を意味し、多くの場合低酸素血症を伴 う。

呼吸困難を来している原因によっては、原因に応じた治療が呼吸困難の軽減につながる最も有効な手段となる可能性がある。したがって、呼吸困難を治療抵抗性と判断するには、呼吸困難の原因を評価することが必要である。比較的頻度が高いと考えられる原因は、原発性・転移性肺腫瘍の増大・がん性リンパ管症、胸水、肺炎、腹水や肝腫大による横隔膜の運動制限、心不全などである。その他の原因としては、気道の狭窄、上大静脈症候群、心嚢水、肺塞栓、横隔神経麻痺、気胸、貧血、代謝性アシドーシス、胸膜播種・胸壁浸潤による胸郭の運動障害などがある。また、局所的な原因がなくても全身の衰弱による呼吸筋の疲労による呼吸困難が生じる。進行がん患者では、複数の原因が重なって治療抵抗性の呼吸困難を生じている場合も多い。原因は病歴とそれまでの画像所見に加えて、理学所見から判断できることが多いが、患者の希望や状態によっては原因を確定するための検査を検討する。

終末期の呼吸困難は、臓器不全としての低酸素血症を伴うことが多く、完全な症状緩和が困難なことが多い。患者の意識状態やコミュニケーションできる程度と苦痛緩和のバランスを相談し、患者の個々にあった治療目標を設定する。

ケアでは、風を顔に当てる、苦しくない体位をとれるようにするなどの非薬物療法を行

呼吸困難の治療の概要

	要点	主な具体的な対応例	
原因の同定と治療	原因の同定	・病歴とそれまでの画像所見,身体所見から呼吸困難の原 因を判断する	
	治療可能な原因の治療	・原因に対する治療が可能な病態として,胸水,腹水,心不 全,気道の狭窄,上大静脈症候群,心囊水などに注意する	
治療目標の設定	治療目標を設定する	・終末期の呼吸困難では、苦痛を完全に消失させるのは難しい場合があることを患者と共有し、現実的な治療目標を設定する。 ・意識状態やコミュニケーションできる程度と苦痛緩和のパランスを相談する	
苦痛を悪化させて いる要因の改善と ケア	身体的要因に対するケ ア	・呼吸困難が緩和される体位の工夫や環境調整 (室温・風 ど) などを行う ・過剰な輸液は減量を検討する	
	心理社会的要因に対す るケア	・精神的な支援,特に不安に対する対応を行う ・夜間の就眠を確保する	
医学的治療	薬物療法	・オピオイドの持続投与を行う ・抗不安薬(ミダゾラムを含む)の併用を行う	
	薬物療法以外の治療	・低酸素血症に対して酸素を投与する	

#### 表 2 難治性の呼吸困難をみた場合に検討するべき具体的な内容

#### 原因の同定と治療

- ・原因の想定を行い、治療可能な原因があるかを見直す
- ・胸水, 腹水, 心不全, 気道の狭窄, 上大静脈症候群, 心嚢水など原因治療によって転帰が変わる 可能性がある原因に注意する
- ・原発性・転移性肺腫瘍の増大・がん性リンパ管症, 気道の狭窄, 上大静脈症候群ではステロイド の投与を検討する

#### 治療目標の設定

- ・呼吸困難の完全な消失を目標にすることは難しいことを患者と共有して、現実的な目標を設定する
- ・呼吸困難の緩和と、意識を維持することやコミュニケーションできることの両立が困難な場合、 患者自身が何を優先するかをよく相談する

#### 苦痛を悪化させている要因の改善とケア

- ・呼吸困難が緩和される体位、環境調整(低めの室温、顔に風を当てる)などを行う
- ・輸液が過剰な場合、減量を検討する
- ・精神的支援、特に不安への対応を行う
- ・夜間の就眠を確保する

#### 医学的治療

- ・オピオイド(主にモルヒネ/オキシコドン)を使用する。経口投与ができない場合は持続皮下注射で投与できる
- ・高用量のフェンタニル貼付剤を鎮痛で使用している患者にモルヒネ/オキシコドンの持続注射を追加した場合は、呼吸困難時のレスキュー投与量は、追加したモルヒネ/オキシコドンの持続注射による投与量の 1 時間量では不足する可能性があるため注意する。逆に、フェンタニル貼付剤と追加したモルヒネ/オキシコドンの合計量に基づいたレスキュー量を設定するとレスキュー投与量が多くなりすぎる可能性もあるため注意する
- ・少量のオピオイドで効果が十分でない時は、①眠気が出ない範囲でオピオイドをさらに増量する、②他のオピオイドに変更する(例えばオキシコドンをモルヒネに変更する)、③少量のベンゾジアゼピン系抗不安薬(ミダゾラム)を症状の緩和を目的としてモルヒネ/オキシコドンに併用する、の3つの方法がある
- ・オピオイドの神経毒性(せん妄、ミオクローヌスなど)がみられた場合は、オピオイドは増量しない
- ・低酸素血症がある場合には酸素を投与する

う。薬物療法としては、オピオイドが主である。経口投与ができない場合には持続皮下注射で投与できる。オピオイドは少量で有効なことも多いが、少量で効果が不十分な場合、①副作用がない範囲でオピオイドを増量する、②他のオピオイドに変更する(例えば、フェンタニルやオキシコドンをモルヒネに変更する)、③オピオイドに加えて少量のミダゾラムを併用するといった選択がある。いずれも、患者の苦痛にあわせて、患者と設定した目標が達成されるように投与量の調節を行う。

網羅するものではないが、難治性の呼吸困難において検討するべき具体的な内容を**表2** に示した。

# 2. 原因の同定と治療

#### 1 原因の同定

呼吸困難は進行期のがん患者において比較的頻度の高い症状である。治療抵抗性の症状という点では安静時呼吸困難を意味し、低酸素血症を伴うことが一般的である。呼吸困難を来している原因によっては、原因に応じた治療が呼吸困難の軽減につながる最も有効な手段となる可能性がある。つまり、呼吸困難を治療抵抗性と判断するには、呼吸困難の原因を評価することが必要である。

	原因	原因に応じた対応
比較的頻度	原発性・転移性肺腫瘍の増大	ステロイド
の高いもの	がん性リンパ管症	ステロイド
	胸水	胸水の排液
	肺炎	抗菌薬投与
	腹水による横隔膜の運動制限	腹水の排液
	肝腫大による横隔膜の運動制限	
	心不全	心不全の治療(利尿薬など)
	全身の衰弱による呼吸筋の疲労	
その他	気道(気管・気管支)の狭窄	ステロイド,ステント,放射線治療
	上大静脈症候群	ステロイド,ステント,放射線治療
	心囊水	心嚢水の排液
	肺塞栓	抗凝固療法
	横隔神経麻痺	
	気胸	胸腔内の脱気
	貧血	赤血球輸血
	代謝性アシドーシス	
	胸膜播種・胸壁浸潤による胸郭の運動障害	
	もともとある呼吸器疾患(COPD, 気管支喘息)の増悪	気管支拡張薬など

表3 がん患者における主な呼吸困難の原因と原因に応じた対応

原因は、がんと直接関連するものと関係しないもの、胸腔内に原因が存在するものと胸腔外に原因が存在するものとがある(**表3**)。さらには、胸腔内・胸腔外に局所病変がなくても、全身の衰弱による呼吸筋の疲労によって呼吸困難を生じる場合がある。特に終末期のがん患者では、複数の原因が重複して呼吸困難の原因となっていることが少なくない。

原因はこれまでの病歴と画像所見に加えて、呼吸困難時の理学所見によっておおむね判 断することができる。例えば、原発性・転移性腫瘍の増大・がん性リンパ管症は、それま での画像検査と徐々に進行する呼吸困難で原因が想定できる(他の要因が加わっている可 能性はある)。胸水は、聴診で(通常は)片側の呼吸音が低下・消失しており、超音波検査 などで確定することができる。肺炎は、感染に伴う喀痰の増加や発熱などの症状と、聴診 所見や血液検査から判断できる。腹水・肝腫大による圧迫は身体診察で腹水や腫大した肝 臓を触れることで確認できる。心不全は心不全の病歴、聴診所見(crackles)、心拡大を示 す画像所見、浮腫の悪化などから判断できる。気道の狭窄は、それまでの画像検査で狭窄 を生じそうな病変があることと、気道狭窄音が悪化することで判断できる。上大静脈症候 群は、それまでの画像検査で上大静脈の圧迫を生じそうな病変があることと、上肢や顔の 浮腫が悪化することで判断できる。心嚢水はそれまでの病歴や画像検査でわかる場合もあ るが、他に原因がない場合に心臓超音波検査で確定する。肺寒栓は急激な呼吸困難と低酸 素血症を生じた場合に疑う。両側の横隔神経麻痺は頸髄の横断麻痺で生じるが、頻度は低 い。気胸は聴診で(通常は)片側の呼吸音が低下・消失しており、画像検査で確定するこ とができる。貧血は血液検査で確定する。代謝性アシドーシスによる呼吸困難とは、腎不 全などに伴うアシドーシスの代償による頻呼吸(呼吸運動の要求増加)が本態である。胸 膜播種・胸壁浸潤による胸郭の運動障害はそれまでの画像所見と視診で明らかとなる。

以上のように、呼吸困難の原因は臨床経過からある程度想定することができるが、途中で新しい呼吸困難の病態を生じたかの判断は難しいことが多い(がん性リンパ管症は悪化しているだろうが、胸水も増えているかもしれない、など)。原因をどこまで調べるかは、

想定している呼吸困難の原因に対する治療が存在するか、患者の希望はあるか、患者の全身状態が検査や治療を行う負担に耐えられるか、などを十分に考慮したうえで検討する。

# 2 原因に対する治療

呼吸困難のいくつかの原因に対しては、病態に応じた治療が存在する(**表 3**)。当然のことながら、抗がん治療の効果が見込めるならば抗がん治療の適応を検討する。治療の患者に与える侵襲はまちまちであり、このような原因の治療をどこまで行うかは患者個々の治療目標によって異なる。可能な限り多職種で相談し、患者がその治療を望むかどうかに関しても十分に話し合ったうえで、患者の生命予後や全身状態に照らし合わせて、治療によって期待できるメリット(治療効果が得られる時間的な余裕があるか、治療の負担に耐えられるか)を十分に考慮するようにする。

それぞれの原因に対する治療を行った際には、治療によって期待した効果が得られたかを十分評価したうえで、効果がない場合に漫然と治療を継続したり繰り返したりしないことを心掛ける。

比較的患者への侵襲が少なくて効果が見込まれる治療としては、ステロイドの投与(原発性・転移性腫瘍の増大・がん性リンパ管症、気道の狭窄、上大静脈症候群)、胸水の排液(胸水)、腹水の排液(腹水)、利尿薬(心不全)などがある。難治性の呼吸困難に対しては、ステロイドは中等量以上を投与して効果を確認する(例えば、ベタメタゾン 4~8 mg/日を 3~7 日投与して効果を評価する)。ステロイドはせん妄などの有害事象を誘発する可能性があるため効果がなければ減量・中止(長期投与の場合は副腎不全を起こさないよう慎重に漸減)する。

# 3. 治療目標の設定

特に低酸素血症を伴う場合、体動時を含めて呼吸困難を完全に消失させることが難しい場合が多い。「息苦しい感じ」が完全になくなることはないことを前提として、患者と緩和治療の目標を共有することが重要である。オピオイドやベンゾジアゼピン系薬剤などの薬物の投与は(意図している/いないにかかわらず)眠気をもたらす可能性があるため、これらの薬剤を使用した苦痛緩和は思考力やコミュニケーションできることと両立しない場合がある。眠気が増えても呼吸困難が減ることを優先するか、呼吸困難はあっても眠気がなく意識がしっかりしていることを優先するかは患者の考え方によっても異なる。どの程度の眠気を許容するか、呼吸困難の緩和と意識の保持のどちらを優先するか(例えば、「夜は呼吸困難を感じずに眠れる程度がよいが、日中は少し呼吸困難を感じていても話ができる程度起きていたい」や「呼吸困難が和らぐのであれば、多少眠気が強くても仕方がない」など)に関しての治療目標を具体的に患者と相談していくことが重要である。

特に、苦痛緩和のための鎮静の対象となりうる終末期においては、眠気の原因は必ずしも薬剤(オピオイドやベンゾジアゼピン系薬剤)の影響とは限らず、死亡前の自然経過による意識の低下である可能性もある。医療者は患者が経過のどの位置にあるかということも意識しながら治療目標を設定する必要がある。

# 4. 苦痛を悪化させている要因の改善とケア

#### 1 身体的要因

患者が呼吸困難を感じない体位になれるように姿勢を工夫する。一般的に、完全に仰臥 位にするよりは左右どちらかを下にしているほうが呼吸困難を感じにくく、多少頭部を上 げていること(起坐位)を好む患者が多い。

呼吸困難のある患者では、一般的に、室温は低いほうが苦しさを感じにくい。気温は患者の好みにもよるが、通常そばにいるとやや寒いくらいの室温のほうが呼吸困難が和らぐことがある。また、風が通るような(風が顔に当たるような)工夫として、扇風機で直接顔に風を当てたり、室内に空気が循環するようにすると呼吸困難が和らぐことがある。

体動は呼吸困難を悪化させる。日常生活で動きが少なくすむように環境整備を行う。腹 式呼吸や口すぼめ呼吸、徒手的な呼吸介助など、可能であれば呼吸の仕方の工夫を行う。

過剰な輸液が喀痰や気道の分泌を増やしたり、肺水腫や胸水など呼吸困難を悪化させていることがあるため、輸液を減量する。オピオイドの持続投与を行う経路を確保する目的で持続点滴が行われている場合には、持続皮下投与に変更することで輸液量を減量できる。

#### 2 心理社会的要因

不安は呼吸困難と密接に結びついている。不安が強くなると呼吸困難が悪化し、呼吸困難そのものが不安をさらに悪化する。精神的支援、特に患者の不安が少しでも軽減するような対応を行う。身体要因よりも不安が呼吸困難の発生・増強に関わっていると判断される場合は、不安軽減を目的とした抗不安薬の投与も検討される。

また、不安が増強しやすい夜間の就眠を確保するようにすることは非常に重要である。

# 5. 医学的治療

#### 1 薬物療法

呼吸困難の緩和を目的とした薬物療法としては、モルヒネをはじめとしたオピオイドと、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が主に用いられる。

呼吸困難の薬物療法については、鎮静薬でもあるミダゾラムが呼吸困難そのものに対しても効果がある可能性があるという知見から、「通常の緩和治療」と「苦痛緩和のための鎮静」との境界があいまいになる。「痛みの治療としてミダゾラムを持続的に投与する」「せん妄の治療としてミダゾラムを持続的に投与する」という考えは一般的ではないが、「呼吸困難の緩和として、(意図的に意識を低下させるのではなく)少量のミダゾラムの持続投与を併用する」という考えはありうるためである[注1]。

#### 1) 呼吸困難に対するオピオイドの開始

呼吸困難に対する薬物療法の標準治療薬はモルヒネであり、複数の臨床試験やメタアナリシスで効果が示されている。モルヒネ以外のオピオイドについては、エビデンスは乏しいものの臨床経験と薬理作用からオキシコドンについては一定の効果があると考えられる。フェンタニルは一般的には使用されない。

また、投与経路については、経口投与が可能であれば経口で投与するが、本手引きの対

象となる難治性の呼吸困難のある患者では全身状態が不良なため経口投与ができない場合が多い。したがって、投与経路は持続皮下投与が主体となる。静脈経路がすでにある場合には持続静脈内投与でもよいが、持続静脈内投与の場合、持続皮下投与と比較して輸液量が必然的に多くなってしまう。輸液量が多いと胸水や肺水腫の悪化につながる可能性があるため、持続皮下投与のほうが投与経路として望ましい。

以上より、呼吸困難の薬物療法として使用するオピオイドは、モルヒネ/オキシコドンの 持続皮下注射を使用するのが主である。

#### (1)オピオイドを投与されていない患者への対応

オピオイドを使用していない患者において、呼吸困難に対してオピオイドを開始する場合、選択するオピオイドの種類としてはモルヒネを選択することを基本とする。腎機能障害の合併など患者の状態を考慮してオキシコドンを選択する場合もある。開始時の投与量に関しては、痛みに使用するよりも低用量から開始する。具体的には、持続皮下投与であればモルヒネ/オキシコドン6~12 mg/日より開始する。

#### ②すでにオピオイドを投与されている患者への対応

すでに疼痛緩和のためにオピオイドを使用している患者に関しては、どの種類のオピオイドを使用しているかにより対応が異なる。

痛みに対してモルヒネが定期投与されている患者では、定期投与しているモルヒネ投与量を25~50%程度増量する。痛みに対してオキシコドンを定期投与している患者では、定期投与で使用しているオキシコドン投与量を25~50%程度増量するか、または、オキシコドンからモルヒネへ変更する。

痛みに対してフェンタニル貼付剤を使用している患者では、基本的には、モルヒネ/オキシコドンに変更する。ただし、中用量以上のフェンタニル貼付剤(例えば  $50~\mu g$ /時間以上)を使用している場合、フェンタニルを一度にすべてモルヒネ/オキシコドンへ変更することで生じうる全身状態の変化を避けるために、使用しているフェンタニルの $1/3\sim1/2$ だけ部分的にモルヒネ/オキシコドンへ置き換える場合も多い[注2]。部分的に置き換えたあとに効果・副作用を評価し、必要に応じて残りのフェンタニルもモルヒネ/オキシコドンへ変更することを検討する。

場合によって、フェンタニル貼付剤はそのまま据え置き、モルヒネ/オキシコドンの持続皮下注射を併用(上乗せ)して開始することがある。これは、呼吸困難が急速に進行しているなど全身状態の不良な患者ではオピオイドを別のオピオイドへ切り替えることで全身状態に影響を与える可能性があるためである。併用する場合、通常呼吸困難時のレスキュー薬はモルヒネ/オキシコドンの皮下注射で投与される。レスキュー薬の投与量に関しては、フェンタニル貼付剤の投与量を合計オピオイド量に含めて計算する必要があるため、レスキュー投与量が少なくなりすぎたり、逆に多くなりすぎないように注意する「注3」。

#### 2) 少量のモルヒネ/オキシコドンで呼吸困難に効果のない場合の対応

モルヒネ/オキシコドンが少量で効果があった場合は、その投与量を継続する。少量で効果がなかった場合に、どの程度までモルヒネ/オキシコドンを増量するかは明確な基準がない。基本的には、痛みに対してオピオイドを投与した場合と同様に、「息苦しさに対して

効果がある」と患者自身が表現し、さらに、眠気が出ない範囲で呼吸困難が緩和できる用量まで数段階の増量を行う。呼吸困難が緩和された場合には、その量を維持する[注4]。

数段階モルヒネ/オキシコドンを増量しても十分な効果が得られない場合,治療上の選択肢は,①モルヒネ/オキシコドンを副作用のない範囲でさらに増量する,②オピオイドを変更する(オキシコドンを使用している場合モルヒネへ変更する),③オピオイドは無効と判断してベンゾジアゼピン系抗不安薬(非経口投与の場合はミダゾラム)をモルヒネ/オキシコドンに併用する,の3つである。

#### ①オピオイドの増量

モルヒネ/オキシコドンをさらに増量することが適切かは、増量した際に効果が確認できるか、オピオイドによる神経毒性(傾眠やせん妄など)や呼吸抑制が生じていないのか、といった点から総合的に評価する。

モルヒネ/オキシコドンの増量中にせん妄などの神経毒性がみられた場合は、さらに増量することは適切ではない。神経毒性があるにもかかわらずオピオイドを増量すると、苦痛緩和が得られないばかりか、過量投与に伴う呼吸抑制や神経毒性の悪化・神経過敏症状(ミオクローヌス、オピオイド誘発性痛覚過敏、けいれんなど)を来す可能性が高い。鎮静を目的としたモルヒネの増量を各国のガイドラインでも認めていない理由の一つである。この場合は、オピオイドを減量して、せん妄に対する治療をあわせて行う(P34、IV章-2-2せん妄に対する緩和ケア参照)。

# ②オピオイドの変更

呼吸困難に対してオキシコドンを使用している患者でオキシコドン増量後も効果が不十分と判断される場合は、モルヒネに変更することを検討する。モルヒネからオキシコドンへは通常変更しない。

#### ③ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用

呼吸困難に対してベンゾジアゼピン系抗不安薬を単独で投与する場合,呼吸困難の増悪 因子としての不安を標的として投与される。実際,これまでの臨床研究の結果からは呼吸 困難そのものに対するベンゾジアゼピン系薬剤の単独投与の有効性は証明できていない。

一方で、オピオイドとベンゾジアゼピン系薬剤の併用でがん患者の呼吸困難の緩和が得られる可能性に関して複数の報告があり、臨床現場においてもしばしば少量のベンゾジアゼピン系薬剤がオピオイドと併用で用いられることがある。具体的には、経口可能であれば、ロラゼパムやアルプラゾラムが用いられる。経口投与ができない場合には、主にミダゾラムが用いられる。

呼吸困難の緩和のためにベンゾジアゼピン系抗不安薬としてミダゾラムをオピオイドと併用で投与する場合、通常、眠気が強くなる可能性が少ない 2.5~5 mg/日よりミダゾラムを開始して、苦痛の程度に応じて投与量を調節する[注5]。ただし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬はもともと鎮静作用をもつ薬剤であり、投与量が多くなると意識を低下させる可能性が高まる。特に、10 mg/日を超えるミダゾラムの投与は鎮静作用が強くなり、意識を保ったまま呼吸困難の緩和効果を期待することが難しくなると考えられるため、投与量は10 mg/日以下で使用するのが一般的である。

#### 2 薬物療法以外の治療

低酸素血症がある場合には酸素の投与を行う。

一方,低酸素血症を伴わない場合には酸素は必ずしも有効ではないが,治療抵抗性の呼吸困難で他に有効な可能性のある方法がないのであれば実際に酸素を投与し,効果を評価してもよい。この場合,効果が明らかな場合は継続するが,効果が明らかでない場合や有害事象(酸素チューブによる拘束感それ自体が患者の不快であったり,拘束感がせん妄の悪化要因になるなど)がみられる場合は酸素投与の中止を検討する。

# 6. 未解決の課題

難治性の呼吸困難に関する課題について表4にまとめた。

1つめは、痛みやせん妄と同様に、難治性の呼吸困難に対する治療が標準化されていないということである。特に、モルヒネが薬剤として効果がある(薬効がある)ことは示されているものの、どれくらいの量を使用して効果がない場合に無効とみなすのか(逆にいえば、どれくらいの量のモルヒネを最低でも使わなければ治療抵抗性とはいえないのか)、モルヒネの効果が不十分であったとした場合に他のオピオイドに変更することは効果があるのか、少量のベンゾジアゼピン系抗不安薬(ミダゾラムを含む)を併用することはモルヒネ単剤で治療する場合より効果や意識に与える影響に差があるのか、が十分に明らかになっていない。今後、難治性の呼吸困難についての治療の標準化が必要である。現状としては、(副作用の許容される範囲での)オピオイドの増量、他のオピオイドへの変更、ベンゾジアゼピン系抗不安薬(非経口投与ではミダゾラム)の併用については、どれか一つの方法が優先して勧められるものではなく、総合的な臨床的な判断で選択せざるを得ない。2つめは、ミダゾラムの少量投与をオピオイドと併用することが呼吸困難に症状緩和と

2つめは、ミダゾラムの少量投与をオピオイドと併用することが呼吸困難に症状緩和として有効であったとした場合の鎮静の概念との整合性である。仮に、ミダゾラムを併用してもオピオイド単剤に比べて意識の低下を生じずに呼吸困難が緩和されることが実証研究で明らかにされたならば、この場合のミダゾラム少量投与は「意図的に意識を低下させる」と定義する鎮静には含まれないことになる。現状としては、この課題は結論づけられるだけの根拠がないため、「呼吸困難の緩和のために使用されたミダゾラムは鎮静か?」の議論は、現時点では保留することが望ましいと考える。ミダゾラムの持続投与が鎮静と呼ばれるか呼ばれないかは別にして、オピオイドで治療抵抗性の呼吸困難に対して、苦痛を指標にして少量のミダゾラムを使用することそのものは現状では妥当だと考えられる。

#### 表 4 難治性の呼吸困難に関する未解決の課題

- ・どれくらいの治療をしたら治療抵抗性の呼吸困難であるといえるのかの明確な基準がない
- ・呼吸困難の緩和を目的としたミダゾラムの持続投与は鎮静に含まれるのかがあいまいである

#### [注]-

1) あいまいになる理由は、苦痛緩和のための鎮静の定義に含まれる「治療抵抗性の苦痛」が明示されていないからである。治療抵抗性の呼吸困難をオピオイドで緩和されない呼吸困難と定義すれば、ミダゾラムの持続投与は苦痛緩和のための鎮静に該当しうる。一方、治療抵抗性の呼吸困難とは、オピオイドと少量のミダゾラムの併用でも緩和しない

ものだと定義すれば、少量のミダゾラムの投与までは苦痛緩和のための鎮静ではなく、一般的な緩和治療となる。本手引きでは、こういった「どこまでが鎮静か」の問題を検討するのではなく、難治性の呼吸困難に対してどのような緩和治療が適切かを示すという立場から意見をまとめている。

- 2) フェンタニルの中用量を意味する投与量について具体的な表記を試みたが、国際的に も統一した見解がない。表記は目安である。
- 3) 例えば、フェンタニル貼付剤でモルヒネ経口換算 120 mg/日 (静脈・皮下投与換算 40~60 mg/日) を鎮痛の目的で使用していた患者にモルヒネ持続皮下注射 12 mg/日を 追加で開始した場合、呼吸困難時や疼痛時のレスキュー使用量をモルヒネ持続皮下注射 の 1 時間分と規定すると、1 回あたりの使用量は 0.5 mg (皮下投与) になる。しかし、これらの患者では通常それまでに疼痛時のレスキューとしてモルヒネ 10~20 mg 相当 のオピオイド内服(皮下投与だとモルヒネ 5~10 mg 相当)を使用していることが多い。 疼痛時と呼吸困難時に使用するべきレスキュー薬の投与量がどの程度一致するかの根拠 はないが、レスキュー薬が追加(併用)されたモルヒネ持続皮下注射の 1 時間量では少なくなりすぎる可能性はある。一方で、呼吸困難に対してモルヒネはフェンタニルよりも効果が高いということが想定されるため、併用しているオピオイド全体の総投与量から呼吸困難に対するレスキュー量を算出して、その投与量をモルヒネ皮下注射で投与すると呼吸困難に対しては過量となってしまう可能性もある。したがって、現在使用しているオピオイド全体の投与量やこれまでに使用しているレスキュー薬の効果から、患者の全身状態にあった量を調整する必要がある。
- 4) 投与量についてさらに具体的な表記を試みたが、国際的にも統一した見解がない領域であるため、委員会として幅のある表記にとどめることが妥当であるとの結論に達した。増量についても「数段階」とあえてあいまいな表現とした。
- 5) オピオイドで緩和できない呼吸困難に対して、苦痛緩和を指標としてミダゾラムを併用することは、オピオイドで緩和できない呼吸困難を治療抵抗性の苦痛と考えれば、本手引きでは調節型鎮静に含まれうる。一方、ミダゾラム自体が呼吸困難に対して、「(意識を低下させずに)効果がある」という立場からはミダゾラムを併用することは「鎮静ではない」という意見もありうる。しかしこの場合でも、ミダゾラムを持続投与して結果的に意識がなくなった場合には「鎮静である」とする解釈もありうる。本手引きではこのような「何を鎮静と呼ぶか」の議論は本質的ではなく患者にとっての利益が少ないと考え、「鎮静か鎮静ではないか」の議論は保留する。ここでは、オピオイドで緩和されない呼吸困難に対してミダゾラムを投与する行為を鎮静とみなすのか否かはさておき、モルヒネ/オキシコドンを患者の症状をみながら少量ずつ増量したが効果がない場合に、呼吸困難が和らぐかを指標にして、ミダゾラムを少量(10 mg/日以下)投与するという行為は難治性の呼吸困難に対する対応としては妥当であるということを述べている。

(山口 崇)