

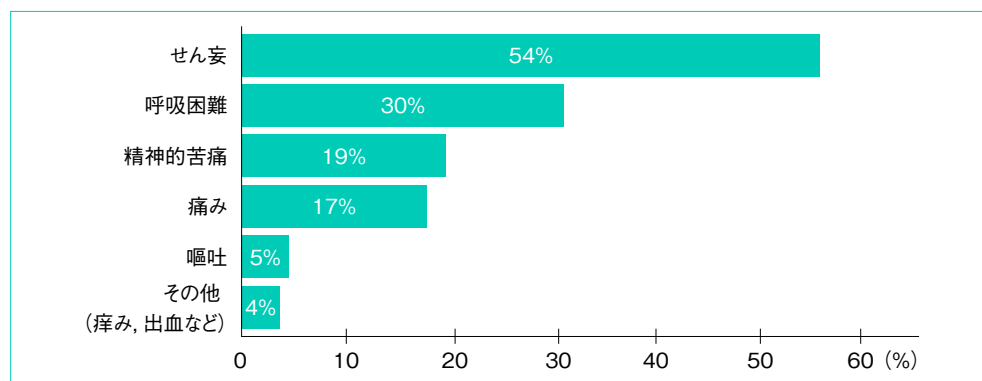
VIII章 背景知識

本章では、苦痛緩和のための鎮静の概要を理解するうえでの背景知識をまとめる。鎮静については、国際的にも定義や評価法が明確になっていないことから、結果の量的な統合（メタアナリシスなど）を用いることができない。したがって、本手引きのための系統的レビューは行わずに、既存の系統的レビューを利用して概要を示すことを基本的な方針とした。あわせて、苦痛緩和のための鎮静に関する主な研究の一覧を資料として作成した（P122 参照）。

1. 治療抵抗性の苦痛はどのような苦痛か？

11 論文を対象とした系統的レビューにおける鎮静の対象症状を図 1 に示した¹⁾。鎮静の対象となる主要な対象症状がせん妄と呼吸困難であることは他の報告でも見解が一致している。他に、痛み、精神的苦痛、嘔吐、その他の症状（かゆみ、出血など）が対象となる。

図 1 鎮静の対象となる治療抵抗性の苦痛（10 論文，774 例）



〔Maltoni M, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 1378-83¹⁾より引用改変〕

【解 釈】

鎮静の対象となる主要な苦痛は、せん妄と呼吸困難である。痛みそのものは鎮静の対象症状としては頻度が高くないが、難治性の痛みに対してオピオイドを増量した結果生じたせん妄に鎮静が行われている可能性を否定できない（鎮静の対象としているせん妄の背景に難治性の痛みがある可能性がある）。精神的苦痛がしばしば鎮静の対象症状とされているが、治療抵抗性の身体的苦痛と併存して報告されているため精神的苦痛が単独で鎮静の対象症状となることは少ない。

（関本 剛）

2. 鎮静はどれくらいの頻度で行われているか？

表 1 に 1990 年以降の鎮静に関する研究で 100 例以上を対象としたものを示す²⁻³³⁾。対象はがん患者が 95% 以上を占め、療養場所は自宅、緩和ケア病棟、病院などさまざまであった。

表 1 鎮静の定義と頻度

著者/発表年/国	定義（英字は原文）	症例数（例）	頻度（％）
Ventafridda/1990/ イタリア ²⁾	腫瘍の進行や不可逆的な臓器障害による耐えがたい症状を緩和するために、オピオイドと向精神薬（ジアゼパム、クロルプロマジン、ハロペリドール）をそれぞれ単独かあわせて増量すること [opiates (morphine, methadone) or strong tranquilizers (diazepam, chlorpromazine, haloperidol), either singly or in combination, were increased to control unendurable symptoms due to tumor progression or irreversible acute organic phenomena.]	120	53
Fainsinger/1991/ カナダ ³⁾	患者の意識をなくすことによって身体的・精神的な苦痛を緩和するために向精神薬を投与すること (prescription of psychotropic agents to control physical and psychological symptoms by making the patient unconscious.)	100	16
池永/1995/日本 ⁴⁾	死亡直前の緩和困難な苦痛から解放するために、薬物の投与で治療者が意識的に患者の意識レベルを持続的に下げること	202	68
Morita/1996/日本 ⁵⁾	意図的に患者の意識を不明瞭にすることで症状緩和を目指す医学的処置 (medical procedure to palliative patients' symptoms by intentionally making their consciousness unclear.)	143	48
Stone/1997/ イギリス ⁶⁾	苦痛の緩和の手段の一つとして、意識レベルを低下させる鎮静薬を投与すること (prescription of sedative drugs where reducing the level of consciousness was part of a treatment strategy with the aim of relieving distress.)	115	26
Peruselli/1999/ イタリア ⁷⁾	完全に意識をなくすために薬物を投与すること (administration of drugs to obtain total loss of consciousness.)	356	25
Fainsinger/2000/ カナダ ⁸⁾	患者の意識を低下させる鎮静薬の使用 (use of sedation to diminish a patient's level of consciousness.)	150	6.7
Fainsinger/2000/ イスラエル ⁹⁾	定義なし（施設ごとに異なる）	100	15
Fainsinger/2000/ スペイン ⁹⁾	定義なし（施設ごとに異なる）	100	22
Chiu/2001/台湾 ¹⁰⁾	意図的に患者の意識を不明瞭にすることで症状緩和を目指す医学的処置 (medical procedure to palliative patients' symptoms by intentionally making their consciousness unclear.)	251	28
Menten/2003/ ベルギー ¹¹⁾	深い眠りを維持することを意図 (terminal palliative patient and his physician intend to obtain a deep sleep.)	PCT : 750 PCU : 511	PCT : 0.1 PCU : 3
Sykes/2003/ イギリス ¹²⁾	明らかな鎮静を生じるであろう投与量を超えた鎮静薬の使用 (the dose threshold for each drug beyond which significant sedation was likely to have resulted.)	237	48
Muller-Busch/ 2003/ドイツ ¹³⁾	治癒不可能な疾病のため 48 時間以内に死亡すると予測される患者に対して、苦痛緩和が十分得られるくらいに意識を低下させるため、持続的もしくは間欠的に鎮静薬を注射で投与すること (continuous or intermittent infusion of sedatives to reduce the level of consciousness sufficiently deep to provide comfort for the patients with incurable disease—If death can be expected within the next 48 hrs.)	548	15
Cameron/2004/ 南アフリカ ¹⁴⁾	定義なし	100	20

PCT : 緩和ケアチーム, PCU : 緩和ケア病棟

(つづく)

表 1 鎮静の定義と頻度 (つづき)

著者/発表年/国	定義 (英字は原文)	症例数 (例)	頻度 (%)
Morita/2005/ 日本 ^{15,16)}	治療抵抗性の耐えがたい苦痛を緩和することを目的として、患者が死亡するまで、ほとんどまたは完全に意識がない状態に鎮静薬を持続的に使用すること (continuous use of sedative medications to relieve intolerable and refractory distress by achieving almost or complete unconsciousness until death.)	1,432	19
Kohara/2005/ 日本 ¹⁷⁾	治療抵抗性の症状を緩和するために、患者の意識を意図的に低下させる医学的処置 (a medical procedure to palliate patient symptoms refractory to standard treatment by intentionally dimming their consciousness.)	124	50.3
Vitetta/2005/ オーストラリア ¹⁸⁾	苦痛が十分緩和されるくらいに患者の意識を低下させる鎮静薬を死亡まで経静脈的/経皮的に投与すること。通常鎮静薬はベンゾジアゼピンで、抗精神病薬とオピオイドと併用する [use of sedative drugs (usually benzodiazepines, with or without neuroleptic agents and complementary opioids, given intravenously or subcutaneously) to reduce consciousness sufficient to provide comfort for the patient until death occurs.]	102	67
Cowan/2006/ アメリカ ¹⁹⁾	日単位以下の生命予後の患者に対して、耐えがたい治療抵抗性の症状を緩和するため、オピオイド以外の鎮静薬を投与すること [use a nonopioid sedative drug to control acute or refractory symptoms that have not responded to conventional symptom management or have a severity and/or trajectory of illness that requires prompt intervention to relieve distress in patients who are actively dying (death expected in hours or days) with advanced and incurable disease.]	1,200	2.3
Bulli/2007/ イタリア (在宅) ²⁰⁾	終末期における症状を緩和するため、患者が死亡するまで、薬物によって意識のない状態を持続させること (pharmacologically induced state of continuous coma lasting up until the moment of death, aimed at controlling the symptomatic state of the patient during the terminal stages of his life.)	1,075	13
Rietjers/2008/ オランダ ²¹⁾	医療記録に「持続的な深い鎮静」という記載があること (there was an annotation in the medical records of the use of “continuous deep sedation”.)	157	43
Maltoni/2009/ イタリア ²²⁾	治療抵抗性の症状による耐えがたい苦痛を患者の意識を低下させて緩和するために、鎮静薬を使用すること (use of sedative medications to relieve intolerable suffering from refractory symptoms by a reduction in patient consciousness.)	518	25
Elsayem/2009/ アメリカ ²³⁾	緩和困難で耐えがたい症状に対して、クロルプロマジン、ロラゼパム、ミダゾラムのいずれかを非経口的・持続的に使用すること (patients who received at least one drug which was used for the purpose of palliation of intractable and refractory symptoms.)	352	41
Rosengarten/ 2009/ イスラエル (在宅) ²⁴⁾	患者の意識を低下させ、治療抵抗性の耐えがたい苦痛を緩和するために、鎮静薬を使用すること (use of sedative medications to intolerable and refractory distress by the reduction in patient consciousness.)	720	5
Alonso-Babarro/ 2010/ スペイン (在宅) ²⁵⁾	患者の意識を低下させ、治療抵抗性の症状による耐えがたい苦痛を緩和するために、特定の鎮静薬を使用すること (use of specific sedatives to relieve intolerable suffering from refractory symptoms by reducing a patient’s level of consciousness.)	245	12

PCT: 緩和ケアチーム, PCU: 緩和ケア病棟

(つづく)

表 1 鎮静の定義と頻度（つづき）

著者/発表年/国	定義（英字は原文）	症例数（例）	頻度（％）
Claessens/2011/ ベルギー ²⁶⁾	治療抵抗性の症状を緩和するのに必要な意識を低下させる投与量や組み合わせでの鎮静薬の意図的な使用 (intentional administration of sedative drugs in dosages and combinations required to reduce the consciousness of a terminal patient as much as necessary to adequately relieve one or more refractory symptoms.)	266	7.5
Jaspers/2012/ ドイツ ²⁷⁾	症状の緩和を意図して、鎮静薬を手段として使用し、結果として苦痛が緩和されること [alleviation of symptoms (intention), use of sedatives (means), and relief from suffering (result).]	1,944	18
Maltoni/2012/ イタリア ²⁸⁾	意識を低下させることで治療抵抗性の症状による耐えがたい苦痛を緩和するために鎮静薬を使用すること (use of sedative medications to relieve intolerable suffering from refractory symptoms by a reduction in patient consciousness.)	226	31.9
Caraceni/2012/ イタリア ²⁹⁾	終末期に治療抵抗性の症状を緩和するために、薬物を用いて意識を低下させること (reduction of consciousness, produced by pharmacological means, to control symptoms that are refractory to ordinary palliative care approaches at the end of life.)	129	64
Koike/2015/日本 ³⁰⁾	終末期患者において、治療抵抗性の症状を緩和するのに十分な意識の低下を意図して、鎮静薬や鎮静薬を組み合わせ使用すること (intentional administration of sedative drugs and combinations required to reduce the consciousness of a terminal patient as much as necessary to adequately relieve one or more refractory symptoms until death.)	1,581	1.4
Mercadante/2014/ イタリア ³¹⁾	治療抵抗性の耐えがたい苦痛の緩和を目的として、オピオイド以外の鎮静薬を用いて意識を低下させること (specific sedatives to relieve intolerable suffering from refractory symptoms by reducing a patient's level of consciousness with nonopioid sedative medication in the last days of life.)	176	14
Calvo-Espinos/ 2015/スペイン ³²⁾	治療困難な苦痛を緩和するために、患者、家族、医療専門職からみて倫理的に許容できる方法で、意識が低下した状態とすることを目的として薬剤を調節しながら使用すること (the controlled use of medicinal products intended to induce a state of decreased or absent awareness in order to relieve suffering that is untreatable in an ethically acceptable way for patients, families, and health professionals.)	250	14
Maeda/2016/ 日本 ³³⁾	治療抵抗性の耐えがたい苦痛の緩和を目的として、患者が死亡するまで、鎮静薬を完全に意識がなくなるまで使用すること (continuous use of sedatives to relieve intolerable and refractory symptoms by the total loss of a patient's consciousness until death.)	1,827	15

PCT：緩和ケアチーム、PCU：緩和ケア病棟

鎮静の施行率は1%以下から60%以上まで大きな差があった。

これらの研究で用いられた鎮静の定義はさまざまであった。すなわち、意識の低下を意図して薬剤を投与することとするもの、鎮静薬を使用した場合に鎮静とするもの、一定の投与量を超えて鎮静薬を使用した場合に鎮静とするもの、医療記録に鎮静の記載があることを基準とするものなどがあり、明確な鎮静の定義が示されていないものもあった。

【解 釈】

鎮静の実施率には大きな差があるが、そもそも、研究者や報告によって鎮静の定義が異なるため、同じ薬剤を同じ量で使用していても、ある報告では鎮静に分類され、別の報告では鎮静とみなされないことになる。鎮静の定義が異なる研究で頻度を比較する意義は乏しく、現状では（それを鎮静と呼ぶか呼ばないかは別として）、苦痛を緩和するために鎮静薬の投与が必要とされる患者が一定数存在するといえると考えられる。

（関本 剛）

3. 鎮静にはどのような薬剤がどれくらい用いられるか？

鎮静に用いられた薬剤について、3件の系統的レビューから検討した^{1,34,35)}。

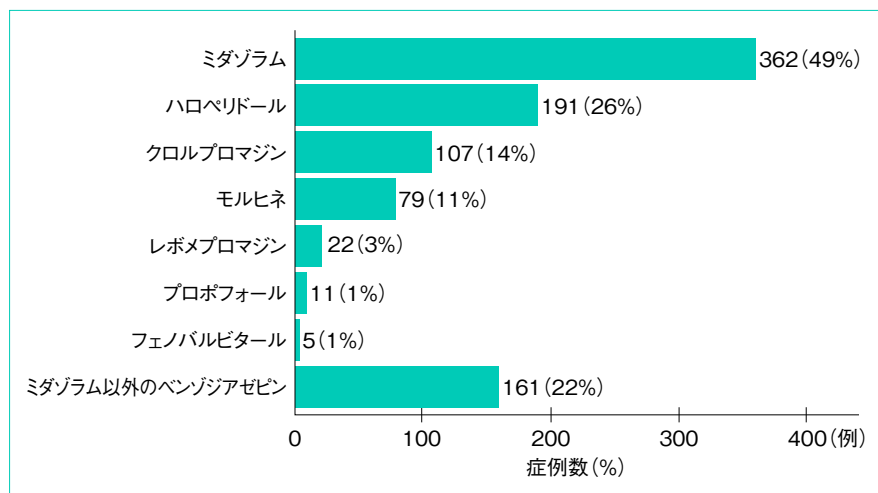
2015年のコクランレビューは、14論文に記述された4,167例を対象として検討した³⁴⁾。1,137例（27%）が苦痛緩和のための鎮静を施行されていた。最も頻繁に使用された薬剤は、10論文でミダゾラムであった。その他、2論文ではハロペリドール、1論文ではロラゼパム、1論文ではベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム・ジアゼパム）と抗精神病薬（ハロペリドール・クロルプロマジン）とオピオイドの併用であった。

2012年の系統的レビューは11論文を対象として検討した（図2）¹⁾。投与薬物の記載のある9論文に記述された745例に投与された鎮静薬は、ミダゾラムが49%で最も高頻度で使用されていた。その他、ハロペリドール、ミダゾラム以外のベンゾジアゼピン系薬剤、クロルプロマジンであった。

2008年の37論文を対象とした系統的レビューのうち、12論文で投与された鎮静薬について記載されていた³⁵⁾。そのうち9論文（75%）でミダゾラムが最も高頻度で使用されていた。ミダゾラムと併用、または単独で使用された薬剤は、ハロペリドール、フェノバルビタール、オピオイドであった。

ミダゾラムの投与量については開始量の中央値は0.5～1.7 mg/時間であり、維持量の中

図2 鎮静に用いられた薬剤（9論文、745例）



〔Maltoni M, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 1378-83¹⁾より引用〕

表2 ミダゾラムの投与量・投与速度

	中央値	範囲
開始量	0.5～1.7 mg/時間	0.25～20 mg/時間
維持量	18～62 mg/日	2～450 mg/日

中央値は18～62 mg/日、範囲は2～450 mg/日であった（表2、資料）。

【解 釈】

鎮静に用いられている最も主要な薬剤はミダゾラムである。ハロペリドール、クロルプロマジン、モルヒネも鎮静に用いられているが、これらの研究では、せん妄に対する緩和治療として投与されたハロペリドールやクロルプロマジン、痛みや呼吸困難に対する緩和治療として投与されたモルヒネも、それぞれの研究での鎮静の定義に従って鎮静薬として含まれている場合がある。すなわち、鎮静の定義によって鎮静薬として使用される薬剤の頻度が異なる。

ミダゾラムの開始量、維持量には大きな幅があり、患者の全身状態や個人差の影響に加えて、施設によって投与方法に差異がある可能性がある。

（今井堅吾，永山 淳）

4. 鎮静の効果はどうか？

鎮静薬の効果に関して、コクランレビューでは薬剤間で比較した無作為化比較試験はなく、鎮静薬として最も用いられているミダゾラムが他の薬剤よりもより優れているかについてのエビデンスはないとしている³⁴⁾。

鎮静中に何らかの評価指標を用いて鎮静の効果を評価した観察研究について、表3にまとめて示す^{7,9,10,15,16,19,26,28,31,36-38)}。

指標として用いられているものはさまざまである。苦痛の強さは、痛みや呼吸困難を評価する Numerical Rating Scale (NRS)、苦痛全般を評価する Support Team Assessment Schedule (STAS)、過活動型せん妄の不穏を評価する Agitation Distress Scale (ADS)、身の置き所のなさを評価する Degree of restlessness の他、研究のために作成されたものが用いられている。意識水準やコミュニケーションの程度は、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)、Glasgow Coma Scale (GCS)、Communication Capacity Scale (CCS) の他、研究のために ad-hoc に作成されたものが用いられている。

鎮静の効果は、医療者の主観的评价をみたものでは十分な効果が69～89%、部分的な効果が11～30%にみられ、全般としては効果が高かったと報告されている。本手引きで概念化されている鎮静方法の効果をみた研究では、鎮静開始4時間後の有効率は、proportional sedation で69%、deep sedation で83%であった³⁸⁾。

意識水準に関しては、達成された意識水準や、達成に要する時間は報告でのばらつきが大きい。例えば、Maltoni らは、鎮静直後より RASS がマイナスとなり、42%では RASS-5 よりも浅い意識水準で苦痛が緩和したと述べている²⁸⁾。一方、Mercadante らは、鎮静開

表 3 鎮静の効果を評価した研究

著者	発表年	効果の測定に用いた指標	主要な結果	限界
Mclver ³⁶⁾	1994	意識水準 Patient's level of arousal : 1 = awake, 2 = asleep but easily arousable, 3 = asleep but difficult to arouse, 4 = unresponsive	鎮静開始後 中央値 2 (自宅) ~ 3 (入院)	効果は観察者の主観的な判断による
		身の置き所のなさ Degree of restlessness : 1 = none, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe	記載なし	
		全般的効果 Effectiveness : 1 = none, 2 = partial, 3 = complete	鎮静開始後 3 = 70%, 2 = 30% 死亡前 3 = 90%, 2 = 10%	
Peruselli ⁷⁾	1999	包括的評価 Support Team Assessment Schedule (STAS) : 0 (none) to 4 (worst)	死亡前 1 週間の値を記録 痛み : 0 = 38%, 1 = 24%, 2 = 19%, 3 = 12%, 4 = 7% 痛み以外の身体症状 : 0 = 17%, 1 = 20%, 2 = 26%, 3 = 28%, 4 = 9%	結果は鎮静の効果を直接測定したのではなく、最期の 1 週間の症状の評価
Fainsinger ⁹⁾	2000	全般的評価 Adequacy of symptom control : Good, Fair, Poor	死亡 6 日前 Good = 53 ~ 75%, Fair = 18 ~ 35%, Poor = 2 ~ 16% 死亡日 Good = 74 ~ 89%, Fair = 11 ~ 19%, Poor = 0 ~ 5%	観察者の主観による評価。鎮静を施行した患者のみの結果ではない
		意識水準 Level of consciousness : Alert, Drowsy, Unresponsive	死亡 6 日前 Alert = 69 ~ 82%, Drowsy = 16 ~ 31%, Unresponsive = 0 ~ 1% 死亡日 Alert = 3 ~ 12%, Drowsy = 18 ~ 29%, Unresponsive = 60 ~ 73%	
Chiu ¹⁰⁾	2001	Pain score 0 ~ 10 医療者による客観評価	死亡 2 日前の平均値 鎮静群 2.5 vs. 非鎮静群 2.1	鎮静群の値は、鎮静中か鎮静を行っていない状態の値かは不明
		Dyspnea score 0 ~ 10 医療者による客観評価	死亡 2 日前の平均値 鎮静群 3.0 vs. 非鎮静群 2.9	
		Delirium score 0 ~ 3 医療者による客観評価	死亡 2 日前の平均値 鎮静群 1.8 vs. 非鎮静群 1.1	
Morita ^{15,16)}	2005	苦痛の程度 symptom severity scale : 0 = なし ~ 4 = 耐えがたい苦痛が前 1 時間のうち 15 分以上	3, 4 の患者割合 鎮静前 46%, 4 時間後 3%, 24 時間後 0%	Ad-hoc な指標。観察者の主観的評価
		呼吸困難	3, 4 の患者割合 鎮静前 39%, 4 時間後 8%, 24 時間後 2%	
		痛み	3, 4 の患者割合 鎮静前 18%, 4 時間後 2%, 24 時間後 1%	
		不穏 Agitation Distress Scale : 6 項目, 合計 0 (best) to 18 (worst)	平均値 (標準偏差) 鎮静前 7 (4), 4 時間後 2 (3), 24 時間後 1 (2)	

(つづく)

表3 鎮静の効果を評価した研究（つづき）

著者	発表年	効果の測定に用いた指標	主要な結果	限界
Morita ^{15,16)}	2005	気道分泌過多 Back severity scale : 0 = 聴取しない～3 = 部屋の入口で聴取	Back 2, 3 鎮静前 25%, 4 時間後 18%, 24 時間後 17%	苦痛の直接の指標ではない
		コミュニケーション Communication Capacity Scale : 5 項目, 合計 0 (best) to 17 (worst)	平均値 (標準偏差) 鎮静前 8.3 (5), 4 時間後 15 (3), 24 時間後 15 (3)	
Cowan ¹⁹⁾	2006	症状コントロール Controlled : 8 時間鎮静薬投与量が安定し苦痛がない Improved : 症状による不快が軽減したが, controlled ではない Uncontrolled : 上記以外	全体 : controlled 82%, improved 18%, uncontrolled 0% ミダゾラム : controlled 86%, improved 14%, uncontrolled 0% クロルプロマジン : controlled 81%, improved 19%, uncontrolled 0%	Ad-hoc な指標。 観察者の主観的評価
Mercadante ³⁷⁾	2009	意識水準 Communication Capacity Scale, item 1 : 0 = 覚醒しており眠気はない, 1 = 眠気がある, 2 = 起きているために努力が必要, 3 = 言語的な刺激により覚醒, 4 = 身体的な刺激により覚醒, 5 = 身体的な刺激でも覚醒しない	平均値 (標準偏差) 鎮静開始前 1 (1.1), 6 時間後 4 (0.9), 死亡直前 4.5 (0.6)	
		興奮 Agitated Delirium : 0 = not at all, 1 = slight, 2 = a lot, 3 = awful	平均値 (標準偏差) 鎮静開始前 1.5 (1.1), 6 時間後 0.03 (0.2), 死亡直前 0.1 (0.3)	Ad-hoc な指標
Claessens ²⁶⁾	2011	意識水準 Glasgow Coma Scale	記載なし	評価に痛み刺激が必要
Maltoni ²⁸⁾	2012	意識水準 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	直後に RASS はマイナスになった 58% では RASS -5, 42% ではそれよりも浅い鎮静レベルで苦痛緩和された	RASS -5 になった患者の割合のみ示されている
Mercadante ³¹⁾	2014	コミュニケーション Communication Capacity Scale : 5 項目, 合計 0 (best) to 17 (worst)	平均値 (標準偏差) 鎮静開始前 12 (3) 24 時間後 16 (1)	
		Agitation Distress Scale : 6 項目, 合計 0 (best) to 18 (worst)	平均値 (標準偏差) 鎮静開始前 10 (5) 24 時間後 2 (3)	
		症状の強さ NRS 患者が答えられない場合, 家族の代理評価	平均値 (標準偏差) 痛み 評価できず せん妄 開始前 6 (3) 24 時間後 1 (2) 呼吸困難 開始前 3 (4) 24 時間後 1 (2)	家族の代理評価が含まれる
Imai ³⁸⁾	2018	苦痛の程度 STAS : 0 (best) to 4 (worst)	平均値 (95%信頼区間) Proportional sedation : 鎮静前 3.8 (3.6～3.9), 4 時間後 0.8 (0.5～1.2), 24 時間後 0.8 (0.5～1.1) Deep sedation : 鎮静前 3.7 (3.5～4.0), 4 時間後 0.3 (－4.7～－2.8), 24 時間後 0.3 (0～0.6)	観察者の主観による評価

(つづき)

表 3 鎮静の効果を評価した研究（つづき）

著者	発表年	効果の測定に用いた指標	主要な結果	限界
Imai ³⁸⁾	2018	不穏・意識水準 緩和ケア用 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	平均値（95%信頼区間） Proportional sedation : 鎮静前 +1.2（+0.6～+1.6）、4 時間後 -1.7（-2.5～-0.9）、24 時間後 -2.0 （-3.1～-0.9） Deep sedation : 鎮静前 +1.4（+0.3～+2.2）、4 時間後 -3.7（-4.7～-2.8）、24 時間後 -4.5 （-4.9～-4.0）	

始 6 時間後には身体的刺激でようやく覚醒する程度の意識水準であるが、死亡直前はさらに深い意識水準になったと報告している³⁷⁾。RASS を用いて前向きに評価した研究では、4 時間後、24 時間後に、proportional sedation では鎮静前の +1.2 から -1.7、-2.0 に低下した一方、deep sedation では +1.4 から -3.7、-4.5 に低下した³⁸⁾。

自宅では浅い意識水準で、入院では深い意識水準であったとの報告がある³⁶⁾。

[解 釈]

鎮静は総合的には 70% 以上で効果があるとみなされている。ただし、効果を評価するための指標として何が適切に関するコンセンサスは得られておらず、研究ごとに、さまざまな指標が用いられている。そのため、効果の研究間の比較や薬剤間の比較が困難である。さらに、痛みや呼吸困難などの身体的苦痛がどの程度緩和されたかは、鎮静下で患者の自己評価が困難となることから、医療者や家族による代理評価とならざるを得ない。代理評価の信頼性や妥当性は十分に確認されていない。一方、興奮や意識水準に関しては RASS や ADS、CCS などが信頼性・妥当性も示された方法として用いられている。

総じていえば、鎮静は多くの場合で有効であると考えられるが、評価方法はまだ確立していないといえる。

（今井堅吾、永山 淳）

5. 鎮静の安全性はどうか？

有害事象については記載されていない研究がほとんどであり、明確な記載があるのは 5 件の観察研究にとどまる（表 4）^{10-12,15,16,38)}。

イギリスの単施設のホスピス（St. Christphers）の研究では、死亡した患者 237 例のうち 114 例（48%）が一定量以上の鎮静薬の投与（ミダゾラム 10 mg/日、またはレボメプラジン 25 mg/日、またはハロペリドール 20 mg/日以上）を受けていた¹²⁾。大幅な鎮静薬増量（marked increase of sedative drug dose：死亡前 48 時間で 50% 以上の鎮静薬増量、あるいはミダゾラム 20 mg 以上・メトリメプラジン（＝レボメプロマジン）50 mg 以上の増量）により生命予後が短縮した可能性があるのは、臨床的な判断で 2 例（1.8%）であるとした。

表 4 鎮静による有害事象の報告

著者	発表年	安全性の測定に用いた指標	主な結果	限界
Chiu ¹⁰⁾	2001	記載なし	70 例中 4 例 (5.7%) で鎮静薬によるせん妄を認めた	鎮静薬が原因である判定の根拠について記載なし
Sykes ¹²⁾	2003	大幅な鎮静薬増量 (marked increase of sedative drug dose) を、「死亡前 48 時間で 50% 以上の鎮静薬増量, あるいはミダゾラム 20 mg 以上またはメトリメプラジン 50 mg 以上の増量」と定義	114 例中 2 例 (1.8%) で鎮静薬の投与によると考えられる死亡が生じた	「大幅な鎮静薬増量」に該当した場合に、鎮静薬の投与により生命予後が短縮した可能性があると判断した
Menten ¹¹⁾	2003	記載なし	26 例中 1 例 (3.8%) で鎮静薬の投与によると考えられる死亡が生じた	因果関係の判断は医師の臨床的判断による
Morita ^{15,16)}	2005	鎮静薬が原因の、呼吸抑制 (呼吸回数 8 回/分以下または 50% 以上の低下と定義)、循環抑制 (収縮期血圧 60 mmHg 以下または 50% 以上の低下と定義)、心停止、誤嚥性肺炎、奇異性反応について記録	合併症 22% 呼吸・循環停止 3.9% (4 例), 呼吸・循環抑制 17.6% (18 例), 奇異性反応・興奮 2.9% (3 例), 誤嚥・誤嚥性肺炎 2.0% (2 例)	因果関係の判断は医師の臨床的判断による
Imai ³⁸⁾	2018	鎮静薬が原因とおそらく (probably) または明確に (definitely) 判断された有害事象: CTCAE Grade 3 以上	proportional sedation の 32 例中 1 例 (3.8%), deep sedation の 18 例中 4 例 (22.2%) に無呼吸。致死的な有害事象は認めなかった	因果関係の判断は医師の臨床的判断による

台湾の単施設の緩和ケア病棟の研究では、死亡した患者 251 例のうち 70 例 (27.9%) が鎮静を受け、そのうち 5.7% (4/70) で鎮静薬が原因と考えられるせん妄 (drug-induced delirium) を認めたが、呼吸抑制は認めなかったと報告している¹⁰⁾。

1997～2002 年に単施設の緩和ケアチームと緩和ケア病棟で実施された研究では、患者 801 例のうち 26 例 (3.2%) にミダゾラムの持続的投与による鎮静を行った¹¹⁾。鎮静を行った患者のうち 1 例 (3.8%) に重篤な有害事象が起こったとしている。身の置き所のなさに対してミダゾラムが合計 90 mg 静脈内投与されたが、苦痛は緩和せず、投与開始後 1 時間以内に死亡した。

日本の 21 の緩和ケア病棟において持続的深い鎮静を受けた 102 例の患者を対象とした研究では、22 例 (22%) に鎮静薬と関連した可能性がある臨床的に判断した重篤な有害事象が認められ、4 例 (3.9%) は呼吸停止または心停止であった^{15,16)}。重篤な有害事象とは、呼吸抑制 (呼吸数 8 回/分以下または前値に比べ 50% 以上の減少)、呼吸停止、循環抑制 (収縮期血圧 60 mmHg 以下または前値に比べ 50% 以上の低下)、心停止、誤嚥、誤嚥による肺炎、興奮と定義された。重篤な有害事象の予測因子として、せん妄が鎮静の対象症状である、不穏が強い、Palliative Performance Scale が良い、鎮静開始前の呼吸数が少ないことが挙げられた。

本手引きで概念化されている鎮静方法の効果をみた 50 例を対象とした 1 施設の研究では、鎮静薬と関連した可能性がある臨床的に判断された有害事象の頻度は、proportional

sedation で 3.8% (1/32), deep sedation で 22.2% (4/18) に無呼吸を認めた³⁸⁾。致死的な有害事象は認めなかった。

[解 釈]

鎮静薬によって生じうる有害事象について、鎮静をしていない患者群を対照群として比較した研究や、鎮静薬の投与方法によって有害事象の頻度を比較した研究はない。

鎮静を行った患者を対象にした観察研究で有害事象を報告しているものは少ない。理由として、鎮静は死亡直前に用いられることが多いため、血圧の低下や呼吸数の減少が生じたとしても、鎮静薬の投与と因果関係があるかどうかを判断することが困難であるためと考えられる。実際、有害事象として報告されているものもすべて臨床医の判断に基づいて鎮静薬が関与した有害事象かの判断が行われており、主観的なバイアスが存在する。

限られた情報では、持続的深い鎮静を受けた患者の 2～4% で鎮静薬の投与が原因となり死亡を来した可能性があり、20% 程度で呼吸数の低下などの合併症が生じうる。特に、過活動性せん妄があり、呼吸数が少ない患者は、重篤な有害事象を来すリスクが高い可能性がある。数値は過大評価、過小評価されているいずれの可能性もあり、対照群を設けた比較研究が行われなければ結論できない。

(今井堅吾, 永山 淳)

6. 患者・家族は意思決定にどのように参加しているか？

鎮静の意思決定過程に患者、家族がどのように関わっていたかについて、医療者の評価による観察研究、遺族に対する質問紙調査などで調べられている (表 5)^{10,15,16,35,39-42)}。

表 5 鎮静の意思決定に患者・家族が関わる程度

	前向き多施設観察研究 (102 例, 緩和ケア 病棟 21 施設, 日本)	前向き調査研究 (251 例, 大学病 院の緩和ケア病 棟 1 施設, 台湾)	後ろ向き研究 (61 例, 医療者 への質問紙調 査, イギリス)	遺族調査 (185 例, 緩和ケア病 棟 7 施設, 日本)
患者の参加 鎮静直前の同意 反復した同意 あらかじめの説明 表示できない理由	66% 40% NA 意識障害・判断力低下 認知障害: 82%	43% NA NA 認知障害: 50%	50% NA NA	55% NA 75%
家族の参加 同意 説明内容	96%	93%	96%	89% 治療の目的が苦痛緩和 である: 89% 可能なコミュニケーションの程度: 67% 予測される経過: 68% 鎮静しなかった場合の 経過: 60%

NA: データ収集なし

表 6-1 鎮静に関する説明の希望：鎮静についてどの程度知りたいか

	明確に知りたい	それとなく聞きたい	聞きたくない
鎮静によって意識が低下すること	85%	8%	7%
話ができる最後の機会になる可能性	86%	8%	6%

[Morita T, et al. J Palliat Med 2002; 5: 375-85⁴³⁾ より引用]

表 6-2 鎮静に関する説明の希望：鎮静についてあらかじめいつ知りたいか

病状を受け止められるようになってから早めに説明してほしい	52%
病状を受け入れていなくてもあらかじめ説明してほしい	40%
あらかじめの説明は必要ない	7%

[Morita T, et al. J Palliat Med 2002; 5: 375-85⁴³⁾ より引用]

鎮静前に患者の同意があったのは 43～66%である。患者本人の意思が確認できなかった場合の多くの理由は、せん妄や意識障害を含む認知機能障害であった。40%では反復した同意があり、75%ではあらかじめの説明があった。

一方、家族は、90%以上が意思決定に参加している。

鎮静に関する説明をいつどのように聞きたいかの希望については、日本人の一般市民(457 例)を対象とした調査研究がある⁴³⁾。鎮静によって意識が低下することや話ができる最後の機会になる可能性については、鎮静を受ける前に説明を受けたいと多くが希望している(表 6-1, 6-2)。しかし、説明を聞くタイミングについては、「病状を受け止められるようになってから説明してほしい」と「病状を受け入れていなくてもあらかじめ説明してほしい」に意見が分かれている。

[解 釈]

鎮静は患者へ与える影響が大きいため、患者の希望を確認することは非常に重要である。しかし、実際には、鎮静を検討する前後で患者の意思を確認できるのは半数に限られている。その理由は、「鎮静を希望するか確認する前に意識障害やせん妄になった」「患者が病状を受け入れられる状態になるのを待っていたら、説明する機会がないまま病状が悪化した」「認知症・脳転移でもともと意思決定能力がなかった」のが主であると考えられる。「治療抵抗性の苦痛を生じたらどうするかをあらかじめ話し合っておいたほうがよい」と周囲は考えていたが、患者に話を切り出すタイミングを先延ばしにしてきた」状況も考えられる。

患者が意思表示できない場合には、家族から患者の推定意思を得て、意思決定の妥当性を担保する方法は 90%以上で行われていると考えられる。

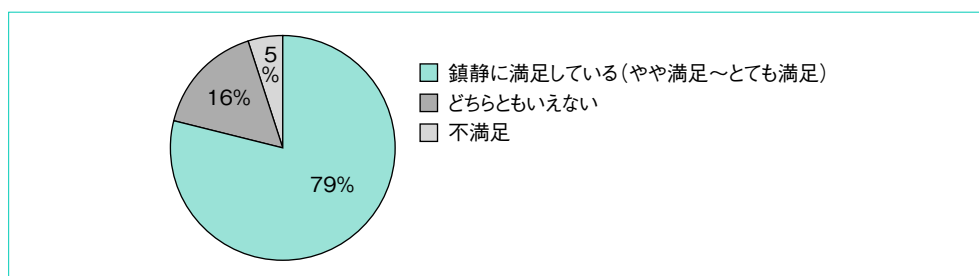
(久山幸恵, 林あり子)

7. 鎮静を受けた家族はどのような体験をしているか？

鎮静を受けた患者の家族の体験は、主に遺族調査で調べられている^{35,39,40,44)}。

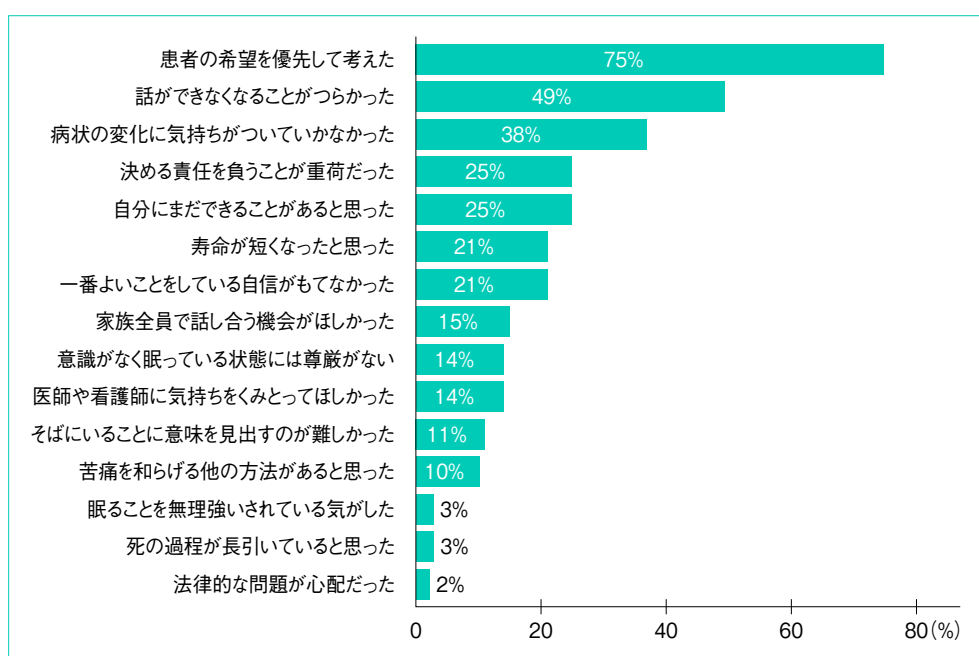
国内外の研究において、多数の家族はおおむね鎮静を受けたことに満足している。日本

図3 国内の鎮静を受けた遺族の鎮静の満足度（185例、緩和ケア病棟7施設、日本）



〔Morita T, et al. J Pain Symptom Manage 2004; 28: 557-65⁴⁰⁾より作成〕

図4 鎮静を受けた患者の家族の体験（185例、緩和ケア病棟7施設、日本）



〔Morita T, et al. J Pain Symptom Manage 2004; 28: 557-65⁴⁰⁾より作成〕

の調査では、家族の79%は鎮静にある程度満足していると回答し、16%がどちらともいえない、5%が不満足と回答した（図3）⁴⁰⁾。鎮静を行った時期についても、77%は適切であったと回答し、7.0%/7.6%がそれぞれ遅すぎた/早すぎたと回答した。海外の研究では、鎮静を受けた患者と受けなかった患者の遺族とでは、抑うつや死に至る過程の質の評価に差がなかったとしている⁴⁴⁾。

一方、鎮静は苦痛緩和とひきかえに患者との会話をするができなくなる行為である点から、少なからず家族が精神的な葛藤を経験する。例えば、「話ができなくなることがつらい」「病状の変化に気持ちがついていかなかった」「決める責任を負うことが重荷だった」「自分にまだできることがあると思った」「寿命が短くなったと思った」といった気持ちになりやすいことが示されている（図4）⁴⁰⁾。

鎮静を受けた患者の家族の気持ちのつらさとケアに対する満足度に関連することとし

て、①鎮静後も実際に苦痛が緩和されなかったこと、②説明が不十分だったこと、③鎮静のために寿命が短くなると思ったこと、④苦痛を緩和する他の方法があると思ったこと、⑤意思決定をする責任を担うことが負担だったこと、⑥気持ちがついていかなかったこと、⑦つらい気持ちをくみとってもらえなかったこと、が挙げられている⁴⁰⁾。

【解 釈】

治療抵抗性の苦痛に対して実施された鎮静については家族の多くは満足し、実施した時期が適切だったと評価している。また、鎮静を行ったことが家族の悲嘆に悪い影響を与えているエビデンスはない。

その一方で、これでよかったのだろうか、他にできることはなかったのだろうかという気持ちをもつ家族もいる。家族の苦痛を和らげるためには、精神的サポートや情報提供を十分に行うことが重要である。特に、手を尽くしたが苦痛を緩和する他の方法がないことを丁寧に伝える；鎮静のために寿命が短くなるかの見通しを具体的に伝える；意思決定をする際には「家族に決めてほしい」と決定を任せるのではなく、患者の推定意思を考える役割を依頼する；鎮静を実際に開始した場合には経過をしっかりと評価して目的とした苦痛緩和が得られるように投与量の調節を行うことが重要であることが示唆される。

(林あり子、久山幸恵)

8. 鎮静は生命予後を短くするのか？

鎮静が生命予後に与える影響は医学的に大きい関心事項であり、比較的多くの研究が行われている。Maltoni らの系統的レビュー、Beller らのコクランレビューに加えて、今回ハンドサーチにより得られた2件の論文を検討した^{1,33,34,45)}。

18論文に報告された合計6,281例が対象となった。鎮静実施率は12～67%であった(表7)。鎮静の形式としては、持続的鎮静を対象としているものが多いが、間欠的鎮静を含んでいるもの、持続的深い鎮静のみに限定しているものなどさまざまであった。実施場所は、ホスピス・緩和ケア病棟11論文、在宅4論文、病院2論文、複数にまたがるもの1論文であった。生存期間の定義は、すべての研究で、入院や在宅サービスの開始が観察の起点となっていた。

ホスピス・緩和ケア病棟の入院・在宅サービスの開始後を起点とした生存期間は、鎮静を受けた患者で7～64日、鎮静を受けなかった患者で6～63日であった。鎮静を受けた患者のほうが生存期間の長かったとした1論文を除いて、すべての研究で生存期間に有意差を認めなかった。ほとんどが生存期間を単純に比較したものであるが、患者背景を揃えたマッチドコホートや傾向スコアマッチングによる方法でも生存期間に差はなかった^{1,33)}。

【解 釈】

鎮静が生命予後に影響を与えるかという臨床疑問は完全に明らかにすることは理論上難しい。なぜなら、この疑問を検証するには、緩和困難な苦痛のある患者に鎮静を実施するか実施しないかをランダム割り付けして比較試験を行う必要があるが、このような臨床試験を行うことは倫理的にも実施上も不可能と考えられるためである。

表 7 鎮静と生存期間の関係を検討した研究

著者/発表年/国	治療場所	症例数/ 鎮静実施率	鎮静の定義	形式	鎮静を受けた患者 の生存期間* (日)	鎮静を受けなかつた患者の 生存期間* (日)	p 値
Ventafridda/ 1990/イタリア ²⁾	在宅	120/52.5%	持続的鎮静	中央値	25	23	0.57
Stone/1997/ イギリス ⁶⁾	緩和ケア病棟	115/26.0%	持続的鎮静	平均値	18.6	19.1	>0.2
Fainsinger/1998/ 南アフリカ ⁴⁶⁾	緩和ケア病棟	76/30.3%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	9	6	0.09
Chiu/2001/ 台湾 ¹⁰⁾	緩和ケア病棟	251/27.9%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	28.5	24.7	0.43
Muller-Busch/ 2003/ドイツ ¹³⁾	病院	548/14.6%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	21.5	21.1	NS
Sykes/2003/ イギリス ¹²⁾	緩和ケア病棟	237/48.0%	持続的鎮静	平均値	14.3	14.2	0.23
Kohara/2005/ 日本 ¹⁷⁾	病院	124/50.3%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	28.9	39.5	0.10
Vitetta/2005/ オーストラリア ¹⁸⁾	緩和ケア病棟	102/66.7%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	36.5	17.0	0.12
Bulli/2007/ イタリア ²⁰⁾	在宅	331/14%	持続的深い 鎮静	中央値	23	23	NS
Bulli/2007/ イタリア ²⁰⁾	在宅	744/12%	持続的深い 鎮静	中央値	24	17	NA
Rietjens/2008/ オランダ ²¹⁾	緩和ケア病棟	157/43.0%	持続的深い 鎮静	中央値	8	7	0.12
Maltoni/2009/ イタリア ²²⁾	ホスピス	518/25.1%	すべて	中央値	12	9	0.330
Mercadante/ 2009/イタリア ³⁷⁾	緩和ケア病棟	77/54.5%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	6.6	3.3	0.003
Alonso-Babarro/ 2010/スペイン ²⁵⁾	在宅	245/12%	詳細不明	平均値	64	63	0.963
Maltoni/2012/ イタリア ²⁸⁾	緩和ケア病棟	327/22%	記載なし	平均値	11	9	0.51
Radha Krishna/ 2012/ シンガポール ⁴⁷⁾	緩和ケア病棟	238/25%	詳細不明	中央値	8	8	0.78
Gu/2015/中国 ⁴⁵⁾	緩和ケア病棟	244/34%	間欠的鎮静, 持続的鎮静	平均値	27	22	0.066
Maeda/2016/ 日本 ³³⁾	病院, 緩和ケ ア病棟, 在宅	1,827/15%	持続的深い 鎮静	中央値	27	26	0.20

*生存期間は入院や在宅サービスの開始を観察の起点としている（鎮静期間は数日以下）。

NS：有意差なし，NA：not available

次善策として、観察研究のデータを用いてこの疑問が検討されてきた。観察研究には、さまざまな限界がある。すなわち、①入院や在宅サービスの開始が観察の起点となっており、鎮静の対象となる苦痛が生じてからの生存期間が比較されない（鎮静を受けていない群で「緩和困難な苦痛が生じてから」に相当する時期を特定できないため）、②定義があいまいなため間欠的鎮静、持続的鎮静、鎮静の深さなど複数の鎮静方法が混在している、③対象集団の背景の違いや実施された治療・共治療の違いなどさまざまな交絡因子の影響が調整されていないものが多い（補正したとしても、測定されていない要因は補正できない）、④単施設での検討が多い、という限界がある。

現状明らかになっていることとして、集団の平均として、鎮静を受けた患者と受けなかった患者とで、観察が開始されてから（入院や在宅サービスの開始から）死亡までの期間に差があるという研究知見はない。したがって、もともと鎮静薬の投与を受ける患者の全身状態が不良である（鎮静薬の投与を受けなかったとしても生命予後が限られている）ことを考えれば、苦痛緩和のための鎮静は、臓器障害を伴う生命予後が日の単位と考えられる患者に実施する限りにおいては、生命予後を極端に短くすることは少ないように思われる。一方、全身状態がそれほど不良ではない患者に実施された場合（臓器障害を伴わない患者の精神的苦痛や痛みなど）に生命予後を短縮することは医学的に想定できる。

（前田一石）

9. 在宅において治療抵抗性の苦痛は生じるか？

在宅における治療抵抗性の苦痛と鎮静の実態については、2011年の系統的レビューが1件あり、2010年までに出版された鎮静についての6件の研究をまとめている⁴⁸⁾。今回、これに加えて、2011年から2017年6月までの研究についてPubMedで検索したものとハンドサーチから、在宅での治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する4論文を追加した合計10論文について検討した^{31,32,49,50)}。

概要を表8にまとめた。イタリアの研究がほとんどであり、イタリア、イスラエル、スペイン、日本以外の国・地域からの報告はなかった。鎮静の定義は「緩和困難な症状による耐えがたい苦痛を緩和するために、鎮静薬を使用し患者の意識を下げること」としているものが多かった。「薬物の投与で、完全に意識を消失させること」としているものや、定義をしていないものもあった。

鎮静の頻度は5～53%と各研究間での差が大きかった。累計すると3,429例中502例（15%；95%信頼区間13～16%）に鎮静が実施されていた。鎮静の適応となる主要な症状は、せん妄、呼吸困難、痛みであり、鎮静期間は7日未満のものがほとんどであった。

鎮静に用いられた薬剤はほとんどがミダゾラムであり、投与量は12～144 mg/日であった。レボメプロマジン、フェノバルビタール、オピオイドも使用されていた。日本では、フェノバルビタール坐薬、プロマゼパム坐薬も使われていた。オピオイドは単独投与されることも、ミダゾラムと併用されることもあった。

治療効果は、確立した尺度がないことから、患者・家族または医療者・介護者による苦痛の評価（NRS）や、家族の満足度などが報告されていた。「治療効果は数時間以内に得られた」と記載があるのみや、治療効果についての記載がないものもあった。坐薬の効果を

表 8 在宅療養中のがん患者に対する鎮静に関する研究

著者/発表年/国	研究デザイン	患者背景	全患者数 (鎮静を受けた患者割合)	主な薬剤と投与量 (mg/日)	主な症状	鎮静期間
Ventafriidda/ 1990/イタリア ²⁾	前向き・単施設	年齢 全患者 (154 例) 平均 65.5 歳 (20~89) 対象 がん患者のみ	63/120 (52%)	モルヒネ, メサドン, ジアゼパム, クロロプロマジン, ハロペリドール	呼吸困難, 痛み	平均 49.2 時間 (SD 65.7)
Peruselli/1999/ イタリア ⁷⁾	前向き・多施設	年齢 全患者 (401 例) 平均 70 歳 (23~94) 対象 がん患者のみ	90/356 (25%)	NA	NA	NA
Bulli/2007/ イタリア ²⁰⁾	前向き・多施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 68.4 歳 (2000 年), 67.5 歳 (2003~2004 年) 対象 すべての終末期患者	136/1,075 (13%) (がんではない患者 3 例を含む)	抗精神病薬, ミダゾラム, オピオイド	NA	最頻値 1 日 (1, 2~4, 5~10 日に 3 区分して頻度が記載されている)
Rosengarten/ 2009/ イスラエル ²⁴⁾	後ろ向き・単施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 65 歳 (33~92) 対象 がん患者 35 例, ALS 1 例	36/720 (5%)	モルヒネ (12~240), ミダゾラム (12~144)	痛み, せん妄	中央値 3 日 (4 時間~13 日)
Porzio/2010/ イタリア ⁵¹⁾	後ろ向き・単施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 70 歳 対象 すべてがん患者	16/44 (36%)	ミダゾラム (24~48)	せん妄, 呼吸困難	平均 3.6 日 (2~7)
Alonso-Babarro/ 2010/ スペイン ²⁵⁾	後ろ向き・単施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 57.6 歳 対象 すべてがん患者	29/245 (12%)	ミダゾラム (58~97)	せん妄, 呼吸困難	平均 2.6 日 (1~10)
Mercadante/ 2012/ イタリア ⁴⁹⁾	後ろ向き・多施設	年齢 全患者の平均 72.3 歳 (SD 12) 対象 すべてがん患者	49/370 (13.2%)	ミダゾラム (平均 28.1) + モルヒネ (平均 25.4)	せん妄, 呼吸困難	平均 86 時間 (SD 242)
Mercadante/ 2014/ イタリア ³¹⁾	前向き・多施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 67 歳 (SD 19) 対象 すべてがん患者	24/176 (13.6%)	ミダゾラム (23~58)	せん妄, 呼吸困難	平均 42.2 時間 (SD 30.4)
Calvo-Espinos/ 2015/ スペイン ³²⁾	後ろ向き・単施設	年齢 鎮静を受けた患者平均 70 歳 対象 すべてがん患者	35/250 (14%)	ミダゾラム (平均 40) またはレボメプロマジン (平均 70)	せん妄	平均 3 日
新城/2015/ 日本 ⁵⁰⁾	後ろ向き・単施設	年齢 全患者平均 71 歳 (SD 13)	24/73 (33%)	ミダゾラム (平均 12)	せん妄	平均 4.4 日 (SD 6)

NA : not available (論文中にデータなし), SD : 標準偏差

検証した研究はなかった。

[解 釈]

在宅療養中のがん患者にも治療抵抗性の苦痛は生じる。

限界としては、治療環境のほとんどが専門緩和ケアサービスであり、国や地域の単位で代表性のある在宅患者における鎮静の頻度や実態は不明である。また、イタリア、スペイン、日本以外の国における実態も不明である。さらに、在宅における研究に限ったことではないが、鎮静の定義そのものが統一していないこと、効果を評価する指標がないことから、個々の研究の結果が何を意味しているのかの解釈は慎重に行う必要がある。

(新城拓也)

10. 資料

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態 (Performance Status)	疾患	鎮静頻度 (例数)	鎮静対象となった症状 の割合 (例数)
Ventafridda 1990 イタリア ²⁾	前向き観察研究 単施設のホームケア プログラム	中央値 65.5 歳 (範囲 20~89) ECOG PS 中央値 3	全例がん 肺 33% (21 例), 上部消化管 14% (9 例), 頭頸部 13% (8 例), 大 腸 11% (7 例)	53% (63/120)	呼吸困難 52% (33), 痛み 49% (31), せん 妄 17% (11), 嘔吐 6% (4)
Mclver 1994 アメリカ ³⁶⁾	前向き観察研究 単施設の緩和ケア プログラム (入院, 在宅両方)	中央値 66 歳 (範囲 16~81)	がん 95% (19 例, 肺 6 例, 血液 6 例, 乳房 2 例, 不明 2 例, 腎 1 例, 膵 1 例, 子 宮頸 1 例) AIDS 5% (1 例)	24% (20/82) 入院 (10), 在宅 (10)	呼吸困難 50% (10), Restlessness (身の置 き所のなさ) 50% (10)
Peruselli 1999 イタリア ⁷⁾	前向き観察研究 56 施設の PCU と 2 施設のホスピス (入院・在宅両方)	中央値 70 歳 (範囲 23~94) 鎮静施行しなかつ た患者も含む	全例がん	全体 25% (90/ 356) 入院 32%, 在宅 23%	記載なし
Fainsinger 2000 カナダ ⁸⁾	前向き観察研究 1 施設の PCT, 1 施設の急性期 PCU, 3 施設の入 院ホスピス	PCT 平均 71 歳 (標準偏差 12) 急性期 PCU 62 歳 (13) 入院ホスピス 73 歳 (11)	全例がん	PCT 6% (3) PCU 10% (5) 入院ホスピス 4% (2)	すべての施設をあわせて せん妄 90% (9), 呼 吸困難 10% (1)

PCT: 緩和ケアチーム, PCU: 緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：オピオイド，向精神病薬いずれか，または両方の増量 投与量：記載なし 期間：平均 49 時間（標準偏差 66） （耐えられない症状が出現してから死亡までの期間）	指標：症状コントロール 意識水準，眠るまで薬剤を増量 尺度：記載なし 効果：記載なし	記載なし
薬剤：クロルプロマジン 投与量：静注，開始時の 1 回投与量中央値 12.5 mg（範囲 6.5～25），4 時間毎投与 坐薬，開始時の 1 回投与量中央値 25 mg（範囲 6～50），8～12 時間毎投与 期間：中央値 1 日（範囲 1～5）	指標：意識水準 尺度：Patient's level of arousal；1=awake，2=asleep but easily arousable，3=asleep but difficult to arouse，4=unresponsive 効果：鎮静開始後 中央値 2（自宅）～3（入院） 指標：身の置き所のなさ 尺度：Degree of restlessness；1=none，2=mild，3=moderate，4=severe 効果：記載なし 指標：全般的効果 尺度：Effectiveness；1=none，2=partial，3=complete 効果：鎮静開始後初回評価 3=70%，2=30% 死亡前 3=90%，2=10%	記載なし
記載なし	指標：包括的評価 尺度：Support Team Assessment Schedule（STAS）；0（none）to 4（worst） 効果：死亡前 1 週間（鎮静なしの患者も含む） 痛み 0=38%，1=24%，2=19%，3=12%，4=7% 痛み以外の身体症状 0=17%，1=20%，2=26%，3=28%，4=9%	記載なし
薬剤：ミダゾラム 50%（5 例） 投与量：4 例 1 mg/時間，1 例 4～6 mg/時間 薬剤：レボメプロマジン 30%（3 例） 投与量：12.5～25 mg/日 薬剤：ジアゼパム 10%（1 例） 投与量：10～30 mg/日 薬剤：ロラゼパム 10%（1 例） 投与量：2～3 mg/日 期間：すべての施設，すべての薬剤投与をあわせて中央値 2 日（範囲 1～5）	指標：症状コントロール 尺度：症状コントロール（good，average，poor，missing） 効果：記載なし 指標：意識水準 尺度：alert，sleepy/drowsy，not responding，missing 効果：記載なし	記載なし

（つづく）

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究（つづき）

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態（Performance Status）	疾患	鎮静頻度（例数）	鎮静対象となった症状 の割合（例数）
Fainsinger 2000 イスラエル, 南アフリカ, スペイン ⁹⁾	前向き観察研究 4施設の入 院PCUまたは入院 ホスピス	4施設それぞれの 平均:59歳(標準 偏差19), 61歳 (14), 66歳(13), 67歳(14) 鎮静施行しなかつ た患者も含む	がん96% (362/ 387例) AIDS 3% (10/ 387例) その他1% (5/ 387例)	全施設:25% (97/ 387) 施設ごとの数値: 15% (15/100), 22% (22/100), 29% (27/94), 36% (33/93)	せん妄61% (59), 呼 吸困難26% (25)
Chiu 2001 台湾 ¹⁰⁾	前向き観察研究 単施設のPCU	35歳以下6.8% (19/276) 36歳～50歳 13.0% (36例) 51～64歳29.1% (80例) 65歳以上51.1% (141例)	全例がん 肺21% (57例), 肝20% (56例), 大腸10% (27例), 耳鼻咽喉6% (16 例), 脾5% (13 例), 胃5% (13 例) 転移がある患者の 割合は82% (227 例)	28% (70/251)	せん妄57% (40/70), 呼吸困難23% (16), 痛み10% (7), 不眠 7% (5)
Sykes 2003 イギリス ¹²⁾	後ろ向き観察研究 単施設のPCU	平均69.7歳 鎮静施行しなかつ た患者も含む	がん 消化管28%, 肺 22%, 乳房11%, 原発不明7%, 泌 尿生殖器6%, 頭 頸部3%, その他 (非がんも含まれ るか不明) 23%	48% (114/237)	記載なし

PCT: 緩和ケアチーム, PCU: 緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：ミダゾラム 71% (69/97) 投与量：施設ごと 中央値 15～53 mg/日 薬剤：ハロペリドール 9% (9/97) 薬剤：ロラゼパム 9% (8/97) 期間：施設ごとの中央値 1～3 日	指標：全般的評価 尺度：Adequacy of symptom control : Good, Fair, Poor 効果：死亡 6 日前 Good=53～75%, Fair=18～35%, Poor=2～16% 死亡日 Good=74～89%, Fair=11～19%, Poor=0～5% 指標：意識水準 尺度：Level of consciousness : Alert, Drowsy, Unresponsive 効果：死 亡 6 日 前 Alert=69～82%, Drowsy=16～31%, Unresponsive=0～1% 死 亡 日 Alert=3～12%, Drowsy=18～29%, Unresponsive=60～73%	記載なし
薬剤：ハロペリドール 50% (35 例) ミダゾラム 24% (17 例) モルヒネ増量 13% (9 例) 投与量：記載なし 期間：中央値 5 日	指標：痛み 尺度：Pain score 0～10 (医療者による客観評価) 効果：死亡 2 日前の平均値 鎮静群 2.5 vs. 非鎮静群 2.1 指標：呼吸困難 尺度：Dyspnea score 0～10 (医療者による客観評価) 効果：死亡 2 日前の平均値 鎮静群 3.0 vs. 非鎮静群 2.9 指標：せん妄 尺度：Delirium score 0～3 (医療者による客観評価) 効果：死亡 2 日前の平均値 鎮静群 1.8 vs. 非鎮静群 1.1	記載なし
薬剤：ミダゾラム 投与量：死亡日中央値 23 mg/日で死亡日前日中央値 10 mg/日よりも有意に増加 (7 日以上ミダゾラム投与を受けている患者を除いた値) 薬剤：メトトリメプラジン 投与量：中央値 50 mg/日で、投与日による有意差はなし 期間：13% (15 例) は最期の 7 日間鎮静を行った 56% (64 例) は最期の 48 時間以内の鎮静期間だったが、このうち 36 例は 24 時間以内だった	指標：鎮静薬投与期間と生存期間 尺度：記載なし 効果：48 時間未満の鎮静グループ (14.2 日) と、鎮静を受けなかったグループ (14.3 日) は、鎮静を 7 日以上受けたグループ (36.6 日) と比べて入院から死亡までの期間が短かった	1.8% (2/114 例) で鎮静薬の使用によると考えられる死亡を来した

(つづく)

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究（つづき）

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態（Performance Status）	疾患	鎮静頻度（例数）	鎮静対象となった症状 の割合（例数）
Menten 2003 ベルギー ¹¹⁾	前向き観察研究 同一施設内の、1 つの PCT と 1 つ の PCU	平均 59 歳	全例がん	全体 2% (26/1,261) PCT 0.1% (10/750) PCU 3% (16/511)	実存的苦痛 50% (13/ 26), 不安と身の置き 所のなさ 23% (6), 精神的苦痛 19% (5), 痛み 15% (4)
Cameron 2004 南アフリカ ¹⁴⁾	前向き観察研究 単施設の入院ホス ピス	平均 68 歳	全例進行がん	20% (20/100)	けいれん 65% (13), 活動性せん妄 45% (9), 嘔吐 25% (5), 呼吸困難 10% (2), 痛み 5% (1)
Morita 2005 日本 ^{15,16)}	前向き観察研究 21 施設の PCU	平均 63 歳 (標準偏差 13)	全例がん 肺 22% (23 例), 胃 15% (16 例), 泌尿器 8.8% (9 例), 結腸 6.9% (7 例), 卵巣・子 宮 6.9% (7 例), 膵 5.9% (6 例), 食道 5.9% (6 例), 肝 4.9% (5 例)	平均 19% (268/ 1,432, 268 例中, 各施設 7 例を上限 とした 102 例につ いて解析) 各施設の中央値 11% (範囲 0~ 76%)	倦怠感 43% (44), 呼 吸困難 40% (41), セ ン妄 33% (34), 気道 分泌過多 23% (24), 痛み 14% (15)

PCT：緩和ケアチーム，PCU：緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：ミダゾラム 投与量：7.5～15 mg 皮下单回投与で開始，範囲 15～450 mg/日 期間：中央値 2 日（範囲 1～10）	指標：症状コントロール 尺度：記載なし 効果：48 時間後 92%（24/26）で完全な症状コントロール達成	3.8%（1/26 例）で鎮静薬の使用によると考えられる死亡を投与開始後 1 時間以内に来した
薬剤：ミダゾラム 投与量：平均 18.5 mg/日（範囲 7.5～40 mg） 薬剤：ハロペリドール 投与量：平均 8 mg/日（範囲 5～10 mg） 期間：平均 92 時間（範囲 6～369 時間）	指標：症状コントロール 尺度：記載なし 効果：記載なし	記載なし
薬剤：ミダゾラム 78 例 投与量：開始時の中央値 1.5 mg/時間（範囲 0.25～20），最大投与量の中央値 36 mg/日（範囲 1.8～330） 薬剤：フェノバルビタール 35 例 投与量：開始時の中央値 20 mg/時間（範囲 5～80），最大投与量の中央値 530 mg/日（範囲 20～1,920） 期間（全例）：中央値 48 時間（範囲 0.1～408）	指標：全体の苦痛の程度 尺度：symptom severity scale（SS scale）；0＝なし～4＝耐えがたい苦痛が前 1 時間のうち 15 分以上 効果：SS scale 3，4 の患者割合は，鎮静前 46%，4 時間後 3%，24 時間後 0% 指標：呼吸困難 尺度：SS scale 効果：3，4 の患者割合は，鎮静前 39%，4 時間後 8%，24 時間後 2% 指標：痛み 尺度：SS scale 効果：3，4 の患者割合は，鎮静前 18%，4 時間後 2%，24 時間後 1% 指標：Agitation Distress Scale；6 項目，合計 0（best）～18（worst） 効果：平均値（標準偏差）は，鎮静前 7（4），4 時間後 2（3），24 時間後 1（2） 指標：気道分泌過多 尺度：Back severity scale；0＝聴取しない～3＝部屋の入口で聴取 効果：2，3 は鎮静前 25%，4 時間後 18%，24 時間後 17% 指標：コミュニケーション 尺度：Communication Capacity Scale；5 項目，合計 0（best）to 17（worst） 効果：平均値（標準偏差）は，鎮静前 8.3（5），4 時間後 15（3），24 時間後 15（3）	合併症 22% 呼吸・循環停止 3.9%（4 例），呼吸・循環抑制 18 例，奇異性反応・興奮 3 例，誤嚥・誤嚥性肺炎 2 例

（つづく）

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究（つづき）

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態（Performance Status）	疾患	鎮静頻度（例数）	鎮静対象となった症状 の割合（例数）
Lundström 2005 スウェーデン ⁵²⁾	前向き観察研究 単施設の PCU	中央値 54 歳（範囲 28～84） 2 例は症状軽減で 鎮静中止し，1 例 は退院，1 例は転 院した	全例がん	(22) 1995 年から 2004 年までにプロポ フォールを使用し た患者数は 22 例 であるが，母数不 明のため鎮静頻度 は不明	不安/不穏 41% (9)， 痛み+不安 41% (9)， 実存的苦痛 18% (4)
Cowan 2006 アメリカ ¹⁹⁾	前向き観察研究 単施設の PCT（入 院・在宅両方）	中央値 70 歳（範囲 45～89） 入院 86% (24 例)， 在宅 14% (4 例) ECOG PS4 82% (23 例)，PS 3 18% (5 例)	がん 57% (16 例)， 肺疾患（非がん） 21% (6 例)，心 血管疾患 14% (4 例)，神経疾患 7% (2 例)	全患者の 2.3% (28/1,200) PCT 介入中患者の 6% (28/456)	痛み 39% (11)，呼吸 困難 18% (5)，痛み+ 呼吸困難 14% (4)， 不穏 7% (2)，ミオク ローヌ 7% (2)，け いれん 7% (2)
Elsayem 2009 アメリカ ²³⁾	後ろ向き観察研究 単施設のがんセン ター PCU	中央値 58 歳（範囲 20～84）	全例がん 186 例 肺 33% (61 例)， 血液 15% (28 例)， 消化管 15% (27 例)，頭頸部 9% (17 例)，泌尿生 殖器 8% (15 例)， 婦人科系 6% (12 例)	生存退院含めた全 患者の 15% (186/ 1,207) PCU 死亡患者の 41% (143/352)	せん妄単独 82% (153)，呼吸困難単独 6% (11)，出血 4% (7)，せん妄とけいれ ん 4% (7)，せん妄と 呼吸困難 3% (5)

PCT：緩和ケアチーム，PCU：緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：プロポフォール 100% 投与量：開始中央値 1.0 mg/kg/時間（範囲 0.6～2.0） 維持量平均 0.90～2.13 mg/kg/時間（範囲 0.5～6.0） 期間：中央値 3.5 日 薬剤：ミダゾラム（プロポフォール使用に先行してミダゾラムが 82%（18 例）で投与されていた） 投与量：中央値 37.5 mg/日（範囲 5～200） 薬剤：ジアゼパム 73%（16 例） 投与量：中央値 20 mg/日（範囲 5～50）	指標：症状コントロール 尺度：Scales for symptoms（0～10） 効果：記載なし 指標：全般的な効果 尺度：Overall effect（poor, inadequate, good, excellent）、医師、看護師による総合評価 効果：excellent 59%（13 例）、good 32%（7 例）、inadequate 9%（2 例） 指標：意識水準 尺度：記載なし 効果：41%（9 例）では conscious sedation が可能であった	記載なし
薬剤：クロルプロマジン 75%（21 例） 投与量：開始中央値 2 mg/時間（範囲 2～4）、維持中央値 4 mg/時間（範囲 2～10） 期間：中央値 3 日（範囲 0～6） 薬剤：ミダゾラム 25%（7 例） 投与量：開始中央値 0.5 mg/時間（範囲 0.2～1.0）、維持中央値 2.4 mg/時間（範囲 0.9～15） 期間：中央値 8 日（範囲 3～24） クロルプロマジンとミダゾラム全体での期間は、中央値 3 日（範囲 0～249）	指標：症状コントロール 尺度：controlled（8 時間の鎮静薬投与量が安定し苦痛がない）、improved（症状による不快が軽減したが、controlled ではない）、uncontrolled（上記以外） 効果：全体では、controlled 82%、improved 18%、uncontrolled 0% クロルプロマジンでは、controlled 81%、improved 19%、uncontrolled 0% ミダゾラムでは、controlled 86%、improved 14%、uncontrolled 0%	記載なし
薬剤：クロルプロマジン 57%（106 例） ロラゼパム 33%（62 例） ミダゾラム 10%（18 例） 投与量：記載なし 期間：記載なし	指標：症状コントロール 尺度：Edmonton Symptom Assessment System（ESAS） 効果：記載なし 指標：使用薬物別死亡退院の割合 効果：クロルプロマジン 76%（81 例）、ロラゼパム 71%（44 例）、ミダゾラム 100%（18 例）	記載なし

（つづく）

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究（つづき）

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態（Performance Status）	疾患	鎮静頻度（例数）	鎮静対象となった症状 の割合（例数）
Maltoni 2009 イタリア ²²⁾	前向き観察研究 鎮静有無の2群コ ホート研究 （鎮静あり267 例、鎮静なし251 例） 4施設のホスピス	中央値70歳（範 囲22～100）	全例がん267例 肺26%（68例）、 大腸16%（42例）、 胃9%（25例）、 膵8%（21例）、 乳房8%（21例）	25.1%（267/ 1,064）	せん妄・興奮79% （210）、呼吸困難 20%（52）、痛み11% （30）、精神的と身体 的苦痛19%（50）、精 神的苦痛のみ6% （16）
Mercadante 2009 イタリア ³⁷⁾	前向き観察研究 単施設のPCU	平均61歳（標準 偏差13） Kernofsky Perfor- mance Status：全 例20以下	全例がん	55%（42/77）	呼吸困難60%（25）、 せん妄57%（24）、精 神的苦痛12%（5）、 痛み10%（4）
Claessens 2011 ベルギー ²⁶⁾	前向き観察研究 8施設のPCU	中央値70歳 Palliative Perfor- mance Scale 中 央値20	全例がん20例 乳房25%（5例）、 腸管20%（4例）、 肺20%（4例）	7.5%（20/266）	治療抵抗性症状 痛み25%（5）、well- beingの喪失25%（5）、 不安20%（4）、倦怠 感15%（3）、呼吸困 難15%（3）、悪心5% （1）、抑うつ5%（1）、 眠気5%（1）、食欲低 下5%（1）
Maltoni 2012 イタリア ²⁸⁾	前向き観察研究 2施設のホスピス	中央値68歳（範 囲18～100） Kernofsky Perfor- mance Status 94%は10～20	全例がん	31.9%（72/226）	治療抵抗性症状 せん妄61%、実存的 苦痛38%、呼吸困難 29%、痛み21%

PCT：緩和ケアチーム、PCU：緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：ロラゼパム 38%（101 例） 投与量：平均 4.9 mg/日（標準偏差 3.8） 薬剤：クロロプロマジン 33%（101 例） 投与量：平均 56 mg/日（50） 薬剤：モルヒネ 26%（68 例） 投与量：平均 41 mg/日（40） 薬剤：プロメタジン 24%（63 例） 投与量：平均 49 mg/日（52） 薬剤：ハロペリドール 23%（61 例） 投与量：平均 4 mg/日（2） 薬剤：ジアゼパム 9%（24 例） 投与量：26 mg/日 薬剤：ミダゾラム 8%（20 例） 投与量：平均 42 mg/日（25） 期間：各薬剤をあわせた全体の中央値 2 日（範囲 0～43） 鎮静薬 1 種 49%，2 種 33%，3 種 17% Proportional sedation 88% Sudden sedation 12%	指標：生存期間 効果：鎮静有無で生存期間に有意差なし 指標：意識水準 尺度：記載なし 効果：浅い鎮静（mild sedation）と深い鎮静（deep sedation）の割合はおおよそ 2：1	記載なし
薬剤：ミダゾラム 投与量：30～40 mg/日で開始 平均 62 mg/日（標準偏差 47） 期間：中央値 22 時間（範囲 2～160）	指標：意識水準 尺度：Communication Capacity Scale, item 1 0＝覚醒しており眠気はない，1＝眠気がある，2＝ 起きているために努力が必要，3＝言語的な刺激により覚醒，4＝身体的な刺激により覚醒，5＝身体的な刺激でも覚醒しない 効果：平均値（標準偏差）は，鎮静開始前 1（1.1），6 時間後 4（0.9），死亡直前 4.5（0.6） 指標：興奮 尺度：Agitated Delirium；0＝not at all，1＝slight，2＝a lot，3＝awful 効果：平均値（標準偏差）は，鎮静開始前 1.5（1.1），6 時間後 0.03（0.2），死亡直前 0.1（0.3）	記載なし
鎮静薬：記載なし 期間：平均 2.5 日 40%が浅い持続鎮静，40%が深い持続鎮静で開始し，死亡日には 85%が深い持続鎮静	指標：意識水準 尺度：Glasgow Coma Scale 効果：記載なし	記載なし
薬剤：ミダゾラム 96% 投与量：中央値 60 mg/日（範囲 15～450） Proportional Sedation 99% Sudden Sedation 1% 期間：平均 32 時間（範囲 2.5～253）	指標：意識水準 尺度：Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS） 効果：RASS がマイナスになるまで 6 時間毎，それ以降は 24 時間毎に測定したところ，開始直後に RASS はマイナスとなった 苦痛緩和するために 58%では RASS－5，42%ではそれよりも浅い鎮静水準で苦痛緩和された	記載なし

（つづく）

資料 苦痛緩和のための鎮静に関する観察研究（つづき）

著者 発表年 国	研究デザイン セッティング	年齢 全身状態（Performance Status）	疾患	鎮静頻度（例数）	鎮静対象となった症状 の割合（例数）
Caraceni 2012 イタリア ²⁹⁾	後ろ向き観察研究 （カルテレビュー） 単施設のがんセンター PCT	中央値 58 歳（範囲 48～69） 鎮静を施行しなかった患者も含む Palliative Prognostic Score（PaP score）：鎮静施行者は全例 17.5 以上	全例がん 129 例 乳房 23%（30 例）、肉腫 20%（25 例）、消化管 13%（17 例）、泌尿生殖器 9%（12 例）、肺 8%（10 例）、血液 7%（9 例）、頭頸部 7%（9 例） 鎮静を施行しなかった患者も含む	64%（83/129） PCT が介入した 2,033 例中、160 例が死亡しそのうち 129 例を解析した	呼吸困難とせん妄 31%（26）、呼吸困難 23%（19）、せん妄（精神運動性興奮を伴う）17%（14）、精神運動性興奮 16%（13）
Mercadante 2014 イタリア ³¹⁾	前向き観察研究 2 施設 の 在 宅 PCU	平均 67 歳	全例がん	14%（24/176）	せん妄 83%（20）、呼吸困難 17%（4）
Imai 2018 日本 ³⁸⁾	前向きデータの後ろ向き解析 単施設の PCU	平均（標準偏差） Proportional sedation 68 歳（11.9） Deep sedation 70 歳（10.5）	全例がん 大腸 10 例、肺 9 例、食道 6 例、胃 6 例、胆管胆嚢 5 例、子宮卵巣 5 例、膵 5 例、軟部組織 2 例、その他 2 例	12.6%（50/398）	せん妄 74%（37）、呼吸困難 62%（31）、痛み 16%（8）、悪心・嘔吐 10%（5）、心理実存的苦痛のみ 0%（0）

PCT：緩和ケアチーム、PCU：緩和ケア病棟

薬剤 投与量 投与期間	効果指標 評価尺度 主な効果	重篤な有害事象
薬剤：ミダゾラム 46% (32 例) 投与量：中央値 17.5 mg/日 (範囲 5~75) 薬剤：ハロペリドール 35% (24 例) 投与量：中央値 4 mg/日 (範囲 1.5~24) 薬剤：クロルプロマジン 32% (22 例) 投与量：68 mg/日 (範囲 50~100) 期間：中央値 18 時間 (範囲 4~216)	指標：症状コントロール 尺度：症状の有無を評価 (眠気, 興奮, 混乱, 消化器症状, 呼吸困難, 痛み, 精神的苦痛) 効果：記載なし 指標：全般的な効果 尺度：記載なし 効果：83% (69/83 例) で鎮静は有効であった 無効であった 17% (14 例) は, 4 例は終末期急性 症状 (呼吸困難 3 例, 出血 1 例) を認め, 3 例は 病棟スタッフが鎮静を実施せず, 7 例は評価できな かった	記載なし
薬剤：ミダゾラム 100% で使用 投与量：投与開始平均 27 mg/日 (標準偏差 4), 最大値 58 mg/日 (36) 期間：平均 42 時間 (30) 薬剤：ハロペリドール 46% で使用 投与量：投与開始平均 9 mg/日 (4), 最大値 13 mg/日 (4) 薬剤：クロルプロマジン開始時 200 mg/日 1 例 で使用, 48 時間後 225 mg/日 (163) 4 例で使用	指標：コミュニケーション 尺度：Communication Capacity Scale : 5-item, total 0 (best) to 17 (worst) 効果：平均 (標準偏差) は, 鎮静開始前 12 (3), 24 時 間後 16 (1) 指標：不穏 尺度：Agitation Distress Scale : 6 項目, 合計 0 (best) to 18 (worst) 効果：平均 (標準偏差) は, 鎮静開始前 10 (5), 24 時 間後 2 (3) 指標：症状の強さ 尺度：NRS, 患者が答えられない場合, 家族の代理評価 効果：平均 (標準偏差) は, 痛みは評価できなかった せん妄は, 開始前 6 (3), 24 時間後 1 (2) 呼吸困難は, 開始前 3 (4), 24 時間後 1 (2)	記載なし
薬剤：全例ミダゾラムを使用 Proportional sedation 投与量：投与開始平均 0.8 mg/時間 (標準偏差 0.4), 最大値 2.1 mg/時間 (1.6) 期間：中央値 75.5 時間 (範囲 10~444) Deep sedation 投与量：投与開始平均 3.5 mg/時間 (標準偏差 2.9), 最大値 4.2 mg/時間 (2.7) 期間：中央値 42.5 時間 (範囲 1~269)	指標：苦痛の程度 尺度：STAS item 2 効果：平均値 (95%信頼区間) Proportional sedation 鎮静前 3.8 (3.6~3.9), 4 時間後 0.8 (0.5~1.2), 24 時 間後 0.8 (0.5~1.1) Deep sedation 鎮静前 3.7 (3.5~4.0), 4 時間後 0.3 (0~0.7), 24 時 間後 0.3 (0~0.6) 指標：意識水準と不穏の程度 尺度：緩和ケア用 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 効果：平均値 (95%信頼区間) Proportional sedation 鎮静前 +1.2 (+0.6~+1.6), 4 時間後 -1.7 (-2.5~ -0.9), 24 時間後 -2.0 (-3.1~-0.9) Deep sedation 鎮静前 +1.4 (+0.3~+2.2), 4 時間後 -3.7 (-4.7~ -2.8), 24 時間後 -4.5 (-4.9~-4.0)	Proportional sedation の 3.8% (1/32 例), deep sedation の 22.2% (4/18 例) に無呼吸を 認めた 致命的な重篤な 有害事象は認め なかった

(今井堅吾, 永山 淳)

【文 献】

- 1) Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1378-83
- 2) Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, et al. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 1990; 6: 7-11
- 3) Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care* 1991; 7: 5-11
- 4) 池永昌之, 恒藤暁, 前野宏, 他. 死亡直前における末期癌患者の耐え難い苦痛にいかに対処するか? —鎮静の必要性—, 死の臨床 1995; 18: 48-53
- 5) Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 32-8
- 6) Stone P, Phillips C, Spruyt O, et al. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med* 1997; 11: 140-4
- 7) Peruselli C, Di Giulio P, Toscani F, et al. Home palliative care for terminal cancer patients: a survey on the final week of life. *Palliat Med* 1999; 13: 233-41
- 8) Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, et al. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 2000; 16: 5-10
- 9) Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000; 14: 257-65
- 10) Chiu TY, Hu WY, Lue BH, et al. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 467-72
- 11) Menten J. Palliative sedation for refractory symptoms in terminal palliative cancer patients: Procedure and results in UH Leuven. Cancer pain: Interdisciplinary and comprehensive management. Doctoral dissertation. Catholic University of Leuven, Belgium, 2003
- 12) Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 2003; 163: 341-4
- 13) Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care— a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care* 2003; 2: 2
- 14) Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *S Afr Med J* 2004; 94: 445-9
- 15) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al. Japan Pain, Palliative Medicine, Rehabilitation, and Psycho-Oncology Study Group. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 320-8
- 16) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al. Japan Pain, Palliative Medicine, Rehabilitation, and Psycho-Oncology Study Group. Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 308-19
- 17) Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, et al. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med* 2005; 8: 20-5
- 18) Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 465-73
- 19) Cowan JD, Clemens L, Palmer T. Palliative sedation in a southern Appalachian community. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23: 360-8
- 20) Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, et al. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva Anestesiol* 2007; 73: 291-8
- 21) Rietjens JA, van Zuylen L, van Veluw H. Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 228-34
- 22) Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1163-9
- 23) Elsayem A, Curry Iii E, Boohene J, et al. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the palliative care unit of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2009; 17: 53-9
- 24) Rosengarten O, Lamed Y, Zisling T, et al. Palliative sedation at home. *J Palliat Care* 2009; 25: 5-11
- 25) Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, et al. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliat Med* 2010; 24: 486-92
- 26) Claessens P, Menten J, Schotsmans P, et al. Palsed Consortium. Palliative sedation, not slow euthanasia: a prospective, longitudinal study of sedation in Flemish palliative care units. *J Pain Symptom*

- Manage 2011; 41: 14-24
- 27) Jaspers B, Nauck F, Lindena G, et al. Palliative sedation in Germany: how much do we know? A prospective survey. *J Palliat Med* 2012; 15: 672-80
- 28) Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2829-36
- 29) Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1299-307
- 30) Koike K, Terui T, Takahashi Y, et al. Effectiveness of multidisciplinary team conference on decision-making surrounding the application of continuous deep sedation for terminally ill cancer patients. *Palliat Support Care* 2015; 13: 157-64
- 31) Mercadante S, Porzio G, Valle A, et al.: Home Care-Italy Group. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 860-6
- 32) Calvo-Espinos C, Ruiz de Gaona E, Gonzalez C, et al. Palliative sedation for cancer patients included in a home care program: a retrospective study. *Palliat Support Care* 2015; 13: 619-24
- 33) Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 115-22
- 34) Beller E, van Driel M, McGreror L, et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010206
- 35) Claessens P, Menten J, Schotsmans P, et al. Palliative sedation: a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 310-33
- 36) McIver B, Walsh D, Nelson K. The use of chlorpromazine for symptom control in dying cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 341-5
- 37) Mercadante S, Intravaia G, Villari P, et al. Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 771-9
- 38) Imai K, Morita T, Yokomichi N, et al. Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. *Support Care Cancer* 2018; 26: 1763-71
- 39) Bruinsma SM, Rietjens JA, Seymour JE, et al. The experiences of relatives with the practice of palliative sedation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 431-45
- 40) Morita T, Ikenaga M, Adachi I, et al.: Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology Study Group. Family experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 557-65
- 41) Chater S, Viola R, Paterson J, et al. Sedation for intractable distress in the dying—a survey of experts. *Palliat Med* 1998; 12: 255-69
- 42) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The decision-making process in sedation for symptom control in Japan. *Palliat Med* 1999; 13: 262-4
- 43) Morita T, Hirai K, Okazaki Y. Preferences for palliative sedation therapy in the Japanese general population. *J Palliat Med* 2002; 5: 375-85
- 44) Bruinsma SM, van der Heide A, van der Lee ML, et al. No negative impact of palliative sedation on relatives' experience of the dying phase and their wellbeing after the patient's death: an observational study. *PLoS One* 2016; 11: e0149250
- 45) Gu X, Cheng W, Chen M, et al. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *BMC Palliat Care* 2015; 14: 5
- 46) Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, et al. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 145-52
- 47) Radha Krishna LK, Poulse VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore Med J* 2012; 53: 62-6
- 48) Mercadante S, Porzio G, Valle A, et al.: Home Care Italy Group. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 754-60
- 49) Mercadante S, Porzio G, Valle A, et al.: Home Care-Italy Group (HOCAL). Palliative sedation in advanced cancer patients followed at home: a retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 1126-30
- 50) 新城拓也, 石川朗宏, 五島正裕. 在宅療養中の終末期がん患者に対する鎮静についての後方視的カルテ調査. *Palliat Care Res* 2015; 10: 141-6
- 51) Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: a retrospective, single-institution study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 77-81
- 52) Lundström S, Zachrisson U, Fürst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 570-7