

## 2 苦痛に対する緩和ケア

### 1 トータルペインの概念

がん患者の苦痛は、身体的要因、精神的要因、社会的要因、スピリチュアルな要因といった多面的なものである。患者にみられる苦痛を、身体的苦痛のみとして一面的に捉えるのではなく、精神的苦痛や社会的苦痛、スピリチュアルペインも含めて総体として捉える必要がある。トータルペイン（全人的苦痛）とは、このように、患者の苦痛を身体的要因、精神的要因、社会的要因、スピリチュアルな要因が、相互に関連し合っているものとして捉える概念<sup>[注 1]</sup>である。

医療者はそのアプローチと治療において、これらを別々に取り扱うことはできない。また、患者に包括的、かつ全人的なケアを提供することが必要とされる。治療抵抗性の苦痛を検討する場合には、難治性の痛みのある患者において、「身体の痛み」だけを取り出して緩和しようとするのではなく、痛みがとれないことによって生じている、または、痛みを難治性にさせている精神的要因、社会的要因、スピリチュアルな要因を同時にケアすることが重要である。

身体と精神は互いに影響し合っており、治療抵抗性の身体的苦痛に精神的な要因が加わるとさらに身体的苦痛が強くなる。逆に、精神的苦痛やスピリチュアルペインを軽減することができるならば、身体的苦痛の程度そのものは変わらなくても（わずかしかな軽減しなくても）、苦痛に耐えられるような人生の意味を見出すことができるようになる場合もある。医療者には苦痛をトータルペインとして理解し、ケアすることが求められる。

終末期には難治性の身体症状や精神的苦痛が強まるため、難治性症状の緩和や精神的ケア、スピリチュアルペインへの対応をチームで丁寧に行うことで、トータルペインが軽減するよう努めることが重要である。

#### [注]

- 1) Cicely Saunders は、1966年に臨床概念としてトータルペイン（全人的苦痛）を唱え、1984年に発行された「末期悪性疾患のマネジメント」(The Management of Terminal Malignant Disease) の書籍のなかで、終末期患者との関わりを通して患者が経験している複雑な苦痛・苦悩の捉え方としてトータルペインという概念を提唱した。

## 2 痛みに対する緩和ケア

本項では、治療抵抗性が疑われる難治性の痛みに対して、持続的な鎮静薬の投与を行う前に実施すべき対応について述べる。治癒を見込むことができない成人がん患者を対象とし、苦痛緩和のための鎮静の対象という点からは、生命予後がより限られた患者を実際的な対象とする。

### 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ことも想定される。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

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、痛みの部位・範囲・経過、身体所見(知覚異常など)、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、合併する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
	非がん性疼痛に対する治療	非がん性疼痛に対して、原因に対する治療、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 style="list-style-type: none"> <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苦痛緩和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を目的としたケア	身体的要因に対するケア	痛みが緩和できる動作・体位の工夫や環境整備(マットなど)、装具の利用などを行う
	心理社会的要因に対するケア	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不安、恐怖、怒り、孤独感、抑うつ、スピリチュアルペインを緩和できるようなケアを行う</li> <li>・夜間の就眠を確保する</li> </ul>
医学的治療	薬物療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・突出痛への対応を行う</li> <li>・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、オピオイドスイッチング、非オピオイド鎮痛薬(NSAIDs・アセトアミノフェン)の使用・増量、鎮痛補助薬の併用などを行う</li> </ul>
	薬物療法以外の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・放射線治療を検討する</li> <li>・IVR(interventional radiology)を検討する</li> <li>・神経ブロックを検討する</li> </ul>

方法が本当になのかを慎重に検討する必要がある。

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、身体所見、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、合併する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悪化する場合には、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。

痛みのケアにおいては、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整備を行うなど）、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時投与と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（痛みがある時にレスキュー薬を使用する）。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、オピオイドスイッチング、非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）の併用・増量、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IVR（interventional radiology）、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。新しく発生した痛みについては別の病態が起こっている可能性が高く慎重な評価を要する。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（痛みの部位・範囲、痛みの経過、痛みの性質、突出痛の有無など）、身体所見（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、問診や身体所見によって痛みの病態を可能な限り明らかにする。

表2 難治性の痛みをみた場合に検討すべき具体的な内容

<p><b>原因の同定と治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 痛みの病態をできる限り正確に把握する</li> <li>・ 痛みの原因そのものに対する治療 例えば、抗がん治療、合併する感染症の治療などの方法があるかを検討する</li> <li>・ オピオイドによる痛覚過敏の可能性を考慮する</li> <li>・ がん疼痛と、がん患者に併存している非がん性疼痛（慢性腰痛など）を区別する</li> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>治療目標の設定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>苦痛を悪化させている要因の改善とケア</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 痛みが緩和できる動作・体位の工夫や環境整備（電動ベッドやマット）、装具の利用などを行う</li> <li>・ 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</li> <li>・ 夜間の就眠を確保する</li> </ul> <p><b>医学的治療：がん疼痛の薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 突発痛に対して効果がある量のレスキュー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、患者への説明、鎮痛できる十分な投与量、適切な投与間隔など）</li> <li>・ 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投与・持続静脈内投与に変更）</li> <li>・ オピオイドスイッチング</li> <li>・ 非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）の使用・増量を副作用に注意しながら行う</li> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>医学的治療：薬物療法以外の治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 放射線治療を検討する</li> <li>・ IVR（interventional radiology）を検討する</li> <li>・ 神経ブロック（硬膜外ブロックなど）を検討する</li> <li>・ 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]</li> </ul>
--

### ① がん疼痛と、がん患者に併存する非がん性疼痛との区別

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（遷延性術後痛、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）、がんと直接関係のない非がん性疼痛（胆嚢炎や虫垂炎などの急性痛、慢性腰痛・変形性関節症・肩関節周囲炎・緊張型頭痛などの慢性疼痛など）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。

胆嚢炎や虫垂炎などによる痛みには抗菌薬の使用や、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医に相談する。

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。

がんと直接関係のない慢性疼痛や、遷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）を維持することである。これらの痛みは、がん疼痛に対する治療を定めた WHO 方式がん疼痛治療法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。非がん性疼痛は、がんの終末期になると、筋力低下による ADL の低下や心理社会的要因が増えるため、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 カ月）以下でオピオイドの効果がある病態であれば慢性疼痛の使用法に基づく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<sup>[注 2]</sup>。

## 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には若年者、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要因がある、過去に高用量のオピオイドを使用していたことがある、物質依存症（アルコール依存症など）の既往がある、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、パングースト腫瘍による腕神経叢浸潤、骨盤内腫瘍や腰仙部転移による腰仙部神経叢浸潤・悪性腸腰筋症候群など）、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）。これらの痛みは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。

## 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、胃瘻、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

表 3 難治性になりやすいがん疼痛の例

- ・脊髄への浸潤
- ・パングースト腫瘍による腕神経叢浸潤
- ・骨盤内腫瘍や腰仙部転移による腰仙部神経叢浸潤・悪性腸腰筋症候群
- ・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

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。

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、患者と治療の目標を共有することが重要である。夜間眠ることができる、安静時の痛みが緩和されている、体動時の痛みが緩和されているといった目標を患者と相談しながら段階的に立てていく。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。

目標設定の際は、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（「〇〇に再発した腫瘍が、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、痛みの緩和が困難となる因子である心理社会的要因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、医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を目的とした治療・ケア

#### ① 身体的要因

痛みが緩和できる生活の工夫や環境整備を行う。

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。整形外科医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。

悪性腸腰筋症候群は下肢の屈曲位をとることで痛みが緩和される。神経障害性疼痛に対しては温罨法や痛みが出にくい体位や動作の工夫、服が擦れると痛いといったアロディニアへの対策を行う。

## ② 心理社会的要因

がん患者においては、痛みが難治性となる場合、心理社会的要因が関与していることが少なくない。看護師や医療ソーシャルワーカー、精神科医・心療内科医、心理職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無力感を感じる（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、患者の身体的要因だけではなく、心理社会的要因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、スピリチュアルペイン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。不安や抑うつに対しては必要に応じて抗不安薬や抗うつ薬とケアを組み合わせることも考慮し、不眠に対しては夜間の就眠を確保できるようにする。

患者が、疼痛時に使用するために処方されたオピオイドを、心理社会的要因（不安、焦燥感、不眠など）や痛み以外の身体症状（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、心理社会的要因や、痛み以外の身体的苦痛症状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し、難治性の痛みに対する治療のアルゴリズムを図1に示す。

### ① 薬物療法

薬物療法では、非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）、オピオイド、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。

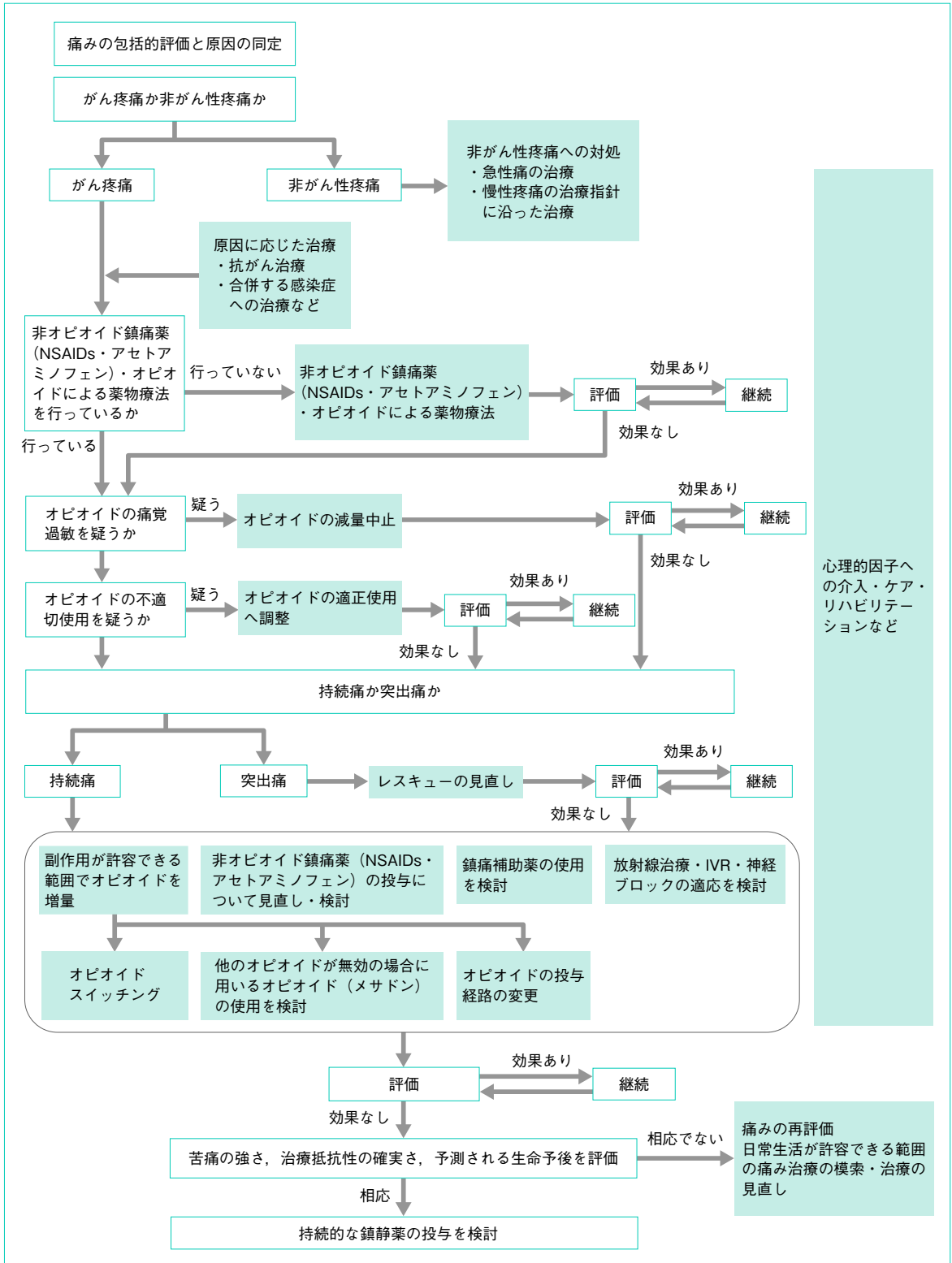
#### [オピオイドの増量]

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。

強い痛みが存在する場合、より早く鎮痛するためにオピオイドを持続皮下投与・持続静脈内投与してタイトレーションを行うことも考慮する。患者の状態や希望に応じて投与経路を選択する。

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、せん妄などの意識障害がある。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、痛みの部位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もできなくなり、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の増量

図1 難治性の痛みに対する治療のアルゴリズム





を行うことが適切かは、患者の希望に沿っているか、オピオイドは増量しただけの鎮痛効果があるか、オピオイドによる神経毒性（傾眠、せん妄、ミオクローヌスなど）が生じていないかといった点から再評価することが重要である【注3】。

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、鎮痛補助薬の併用などで対応する。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、持続皮下投与・持続静脈内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、貼付剤で投与されているフェンタニルを持続皮下投与・持続静脈内投与に変える方法がこれにあたる。消化管や皮膚で吸収障害が生じている場合には、持続皮下投与・持続静脈内投与へ変更することで、オピオイドの吸収を安定させ副作用を軽減できる可能性がある。

### [オピオイドスイッチング]

オピオイドスイッチングとは、オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できない時や、鎮痛効果が不十分な時に、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをいう。

1種類のオピオイドを十分増量しても効果が乏しい場合は、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。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、痛みが改善し、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もある。例えば、フェンタニル貼付剤で効果がない場合に、モルヒネの持続皮下投与に切り替えたり、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の持続皮下投与に変更したりする。

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、ヒドロモルフォン、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。

### [非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）の使用]

NSAIDs・アセトアミノフェンは軽度のがん疼痛に対して使用される薬剤であるが、オピオイド単剤で適切な鎮痛が得られていない場合には併用を検討する。すでにNSAIDs・アセトアミノフェンが使用されている場合には副作用に注意しながら増量する。漫然と投与するのは避け、1週間程度で評価を行い、効果がなければ中止する。

### [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、オピオイドだけでは十分な痛みの緩和が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、ミロガバリン、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。神経圧迫などに対する抗浮腫効果が期待される場合には、鎮痛補助薬としてコルチコステロイドが使用される。鎮痛補助薬に分類するか否かは議論の余地があるが、骨転移痛に対しては、ビスホスホネート、デノスマブなどの bone-modifying agent (BMA) の使用も考慮する。

### [突出痛への対応]

突出痛については、持続痛が軽減したあとも 1 日数回の痛みの増強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、痛い時にレスキュー薬をすぐに使用できる環境を整備し、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レスキュー薬を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。

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、持続皮下投与・持続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 ( $T_{max}$ ) や半減期からは 1 時間の投与間隔、持続皮下投与・持続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に達するのが早い場合は、持続皮下投与・持続静脈内投与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、個別に必要な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]

有痛性骨転移には放射線治療の適応がある。侵害受容性疼痛だけでなく、神経障害性疼痛にも有効であり、難治性の痛みの改善、骨転移に多くみられる体動時の突出痛の軽減、鎮痛薬の減量などが期待できる。骨転移による痛みと診断された場合には放射線治療を積極的に考慮する。

放射線治療の 8 Gy の単回照射と、30 Gy/10 回などの分割照射の痛みの緩和効果は同等とされており、患者の全身状態や照射部位、皮膚障害などの副作用のリスクを考慮して選

択する。

脊髄圧迫による痛みや麻痺が出現した場合には緊急照射の適応となる。

その他にも、腫瘍の腕神経叢浸潤による痛みに対する腕神経叢への照射や、腹腔神経叢浸潤による痛みに対する腹腔神経叢への照射、悪性腸腰筋症候群に対する腸腰筋への照射なども行われており、痛みの緩和のための放射線治療は骨転移のみならず各臓器への適応についても放射線科医に相談する。

放射線治療を行う際には、治療効果が出現する期間と患者の予後とを考慮する必要がある。一般的には効果が出現するのは3～4週間とされており、予後が2週間以内と見込まれる患者では効果が得られにくいため、別の鎮痛法を検討する。

#### [IVR (interventional radiology)]

画像診断装置を用いて透視下にデバイスを挿入して行う治療の総称であり、難治性の痛みに対しての効果が期待できるものがある。管腔臓器に対してのステント治療や、有痛性骨転移における経皮的セメント注入術などがこれにあたる。主な緩和IVRの例を表4にまとめた。

緩和医療の領域におけるIVRの認知度はまだ低いが、施行できれば短期間で鎮痛を得ることのできる有効な方法である。患者の全身状態や予後の評価を行ったうえで施行を検討する。IVR手技の種類によって、放射線科医や消化器内視鏡専門医などへ相談するが、自施設での施行が難しい場合には、日本IVR学会のHP (<https://www.jsir.or.jp/hospital/>) のIVR手技病院検索などを参照に、専門家へのアクセスを検討する。

#### [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。また広い部位に痛みがある場合でも、神経ブロックにより部分的な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、局所麻酔薬

表4 緩和IVR

痛みの病態	治療
消化管狭窄・閉塞による痛み	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステント治療</li> <li>・吻合形成</li> <li>・PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy：経皮内視鏡的胃瘻造設術)</li> <li>・PTEG (percutaneous trans-esophageal gastro-tubing：経皮経食道胃管挿入術)</li> </ul>
上大静脈症候群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステント治療</li> </ul>
難治性上腹部痛	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹腔神経叢ブロック</li> </ul>
難治性腹水による痛み	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デンプーシャント術</li> </ul>
圧迫骨折	<ul style="list-style-type: none"> <li>・経皮的セメント注入術</li> </ul>
有痛性骨転移 難治性有痛性腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラジオ波凝固療法</li> <li>・凍結療法</li> <li>・動脈塞栓術</li> </ul>

[日本放射線腫瘍学会、Newsletter vol.131 を参照して作成]

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）や、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。痛みの部位と、痛みの原因に対する主な神経ブロックの方法を表5にまとめた。

オピオイドの投与量が高用量になり、ミオクロヌス、意識障害などが生じる場合には、経口投与・持続皮下投与・持続静脈内投与から、硬膜外投与またはくも膜下投与に変更を検討する。硬膜外投与では持続皮下投与・持続静脈内投与の約1/10、くも膜下投与では約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

表5 神経ブロック

痛みの場所	痛みの原因	ブロック方法
頭頸部	・顔面や口腔内のがんによる神経浸潤	・三叉神経ブロック
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	・硬膜外ブロック ・くも膜下鎮痛法 ・神経根ブロック ・腕神経叢ブロック
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	・筋肉の緊張による痛み	・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	・不对神経節ブロック ・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）

〔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, 真興交医書出版部, 2014を参照して作成〕

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となる。腹腔神経叢ブロックに関しては、麻酔科医・ペインクリニック医のみならず放射線科医・消化器内視鏡専門医が施行できる場合がある。

## 6 治療抵抗性と判断する目安

以下のような対応をすべて行う、または、行うことができるかを十分検討しても痛みの緩和が得られない場合に治療抵抗性と判断する。

- 痛みの原因を同定し、対応可能な原因に対する治療を十分に行っている
- オピオイドの痛覚過敏について除外している
- 非がん性疼痛についての対応を十分に行っている
- 痛みを悪化させている身体的・心理社会的要因の改善とケアを十分に行っている
- オピオイドの不適切使用（不安、焦燥感、不眠などの心理社会的要因や、倦怠感などの他の身体症状での使用）について除外または十分に対応している
- オピオイドを有害事象が出ない範囲で増量している
- オピオイドスイッチングを行い、有害事象が出ない範囲で増量している
- オピオイドの投与経路の変更（持続皮下投与・持続静脈内投与）を行い、有害事象が出ない範囲で増量している
- 非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）の使用・増量を検討している
- 鎮痛補助薬の使用について検討している
- メサドンの使用について検討している
- 放射線治療の適応について検討している
- IVRの適応について検討している
- 神経ブロックの適応について検討している
- 基盤になるケア（苦痛に対する閾値をあげ人生に意味を見出すための精神的ケア）を十分に行っている

## 7 未解決の課題

治療抵抗性の痛みを考えるうえで注意すべき未解決の課題として、以下の主要な4点を挙げておく（表6）。

- 1 つめはオピオイドの有害事象などで意識障害が発生した場合の痛みの評価方向が未確

表6 難治性の痛みに関する未解決の課題

- |  |
|--|
| <p>①オピオイドの有害事象などで意識障害が発生した場合の痛みの評価方法が未確立である</p> <p>②薬物療法をどこまで行えば治療抵抗性と判断してよいのかの基準が明確ではない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・オピオイドをこれ以上増量しても効果がないと判断する基準が明確ではない</li> <li>・オピオイドの種類・投与経路の変更をどこまで行えば治療抵抗性と判断してよいのかの基準がない</li> <li>・オピオイドの種類・投与経路の変更と薬物療法以外の治療の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明確ではない</li> <li>・鎮痛補助薬の使用をどこまで行えば治療抵抗性と判断してよいのかの基準がない</li> </ul> <p>③放射線治療、IVR、神経ブロックを施行できる医師へのアクセスに地域差・施設差がある</p> <p>④(もともと痛みがなくなるわけではないことの多い)非がん性疼痛を治療抵抗性の苦痛としてよいかのコンセンサスがな</p> |
|--|

立であることである。オピオイドを増量していく際に、眠気、せん妄などの意識障害が発生した場合には、痛みの訴えが少なくなることがあり、実際に痛みが軽減しているのかどうかの判断が難しい。また、全身状態が悪く他の臓器障害などが原因でせん妄が発生した場合にも、患者の痛みがどの状態にあるのか評価が難しい状態となる。例えばせん妄であれば夜中にだけ痛い訴える患者の症状を痛みとして捉えるか、せん妄として捉えるか、どちらの対処を先に行うかなどについては現場の判断にゆだねられている現状がある。

2つめは、「どれくらいの痛み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その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オピオイドスイッチングと投与経路を変更すると放射線治療やIVR、神経ブロックを追加するの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。

3つめは、がん疼痛に対して有効な可能性のある放射線治療、IVR、神経ブロックを施行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な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放射線治療、IVR、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、がん疼痛に対して放射線治療、IVR、神経ブロックが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。

る。現状では、地域で利用可能なリソースを知ったうえで、患者と相談することが重要である。

4つめは、患者の痛みがもともとあった非がん性疼痛である場合、痛みを完全に消失させることが難しいことである。非がん性疼痛の多くの治療目標は必ずしも「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、治療の目標を変え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。

#### [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) 終末期の非がん性疼痛に対してのオピオイドの使用期間に関するエビデンスは確立していない。一方で本邦の非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、終末期でない非がん性慢性疼痛に対しての強オピオイドの使用について3カ月以内にとどめることが望ましいとされている。手引きを使用する医療者に終末期の非がん性疼痛についてもオピオイドを使用する際の期間の目安を示したほうがよいという意見があり、委員で安全かつ妥当性があると考えられる期間について議論し、2〜3カ月とした。
- 3) 痛みの緩和のためにオピオイドを増量し、結果として意識の低下が起こることを「副次的鎮静」と呼ぶ場合があった。しかし、オピオイドは鎮静薬ではないことと、意識の低下を目的としてのオピオイドの増量は行わないとの観点から、本手引きでは副次的鎮静という用語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べきである。眠気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（傾眠、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。

#### 【参考文献】

- 1) 日本緩和医療学会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版, 東京, 金原出版, 2020
- 2) Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4) : iv166-91
- 3) 日本ペインクリニック学会 編. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第2版, 東京, 真興交易医書出版部, 2017
- 4) 日本放射線腫瘍学会 編. 放射線治療計画ガイドライン 2020年版, 東京, 金原出版, 2020
- 5) 日本ペインクリニック学会 編. 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, 東京, 真興交易医書出版部, 2014

### 3 難治性せん妄に対する緩和ケア

本項では、治療抵抗性が疑われる難治性のせん妄に対して、持続的な鎮静薬の投与を行う前に実施すべき対応について述べる。治癒を見込むことができない成人がん患者を対象とし、苦痛緩和のための鎮静の対象という点からは、生命予後がより限られた患者を実際の対象とする。

#### 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（会話中に他のことに気を取られてしまうなど）と睡眠覚醒リズムの障害（夜眠れず、日中うとうととしてしまう）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確認（「ここがどこかわかりますか」など）でせん妄のスクリーニングに代用している状況を

表1 せん妄の治療の概要

	要点	主な具体的な対応例
原因（直接因子）の同定と治療	原因の同定	薬剤使用歴・頭部画像検査を確認し、経皮的酸素飽和度測定、血液検査を行う
	治療可能な原因の治療	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・変更	オピオイド・コルチコステロイド・ベンゾジアゼピン受容体作動薬 <sup>[注1]</sup> ・抗コリン薬を減量・中止・変更する
治療目標の設定	回復を目標とするか、一部の症状（主に不眠・焦燥・興奮）の緩和を目標とするかを設定する	<ul style="list-style-type: none"> <li>臓器障害が原因のせん妄では、回復を目標にすることが困難であるため、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</li> <li>コミュニケーションできる意識レベルと苦痛緩和のバランスを考慮する</li> </ul>
苦痛を悪化させている要因（促進因子）の治療とケア	不快な身体症状の緩和	痛み、呼吸困難、発熱、宿便、尿閉がないかを確認し、あれば対応する。
	可動制限の最小化	持続点滴の中止を考慮し、ルート・カテーテル・ドレナージチューブ類を整理する
	感覚遮断への対応 見当識への支援と環境整備	眼鏡、補聴器の使用、照明の調整（夜間の薄明かりなど） 日付・時間の手がかりの提供（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	<ul style="list-style-type: none"> <li>内服可能時 <ul style="list-style-type: none"> <li>抗精神病薬を投与する</li> <li>抗精神病薬の代わりに鎮静系抗うつ薬を投与することもある</li> <li>夜間就眠ができない場合、興奮・焦燥が強い場合 <ol style="list-style-type: none"> <li>抗精神病薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬を併用する</li> <li>抗精神病薬とオレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬を併用する</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>内服不可能時 <ul style="list-style-type: none"> <li>鎮静作用の弱い抗精神病薬であるハロペリドールを投与する</li> <li>静脈・皮下ルートが確保困難な場合アセナピン舌下錠も選択肢になる</li> <li>夜間就寝ができない場合、興奮・焦燥が強い場合 <ol style="list-style-type: none"> <li>ハロペリドールとベンゾジアゼピン系薬を併用する</li> <li>ハロペリドールと抗ヒスタミン薬を併用する</li> <li>ハロペリドールを鎮静作用の強い抗精神病薬（±ベンゾジアゼピン系薬）に変更する</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>



よく目にするが、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。失見当識の有無について確認する場合には、「体調が悪かったり大きな手術の後には、みなさん一時的に日にちや場所を混乱することがあるので……」と一般化し、あなただけに聞いているわけではないというニュアンスを伝える。そのうえで、「今日が何月何日か、パッと出てきますか?」と尋ねるなど、うまく答えられない場合でも「なかなかすぐには出てこない方がほとんどです」とフォローできるような工夫をしておくことが望ましい。

せん妄であると判断されたら、せん妄の原因(直接因子)を調べる。原因によって回復可能性が異なるため治療目標を設定するうえでの判断材料になりうる。原因としては、薬剤(オピオイド、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、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、脱水、感染症などが多い。原因の治療が可能な場合には直接因子の治療を行う。

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(主に不眠・興奮・焦燥)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には、夜間の就眠と興奮・焦燥の緩和(夜に眠れて、興奮・焦燥がない)が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、つねに、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要因(促進因子)である、不快な身体症状、可動制限、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か、夜間就眠できない場合や興奮・焦燥が強い場合にはベンゾジアゼピン受容体作動薬、もしくは抗ヒスタミン薬(ヒドロキシジン、プロメタジン)、オレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント、レンボレキサント)、メラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)などを併用する。せん妄に効果が示唆されている鎮静系抗うつ薬(トラゾドン、ミアンセリン)が抗精神病薬の代わりに使用されることもある。

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

せん妄の発症原因は、直接因子(せん妄の直接の原因)、促進因子(直接因子ではないが、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)。直接因子や促進因子は治療の対象となるので、可能な限りそれら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直接因子があり、通常2~3つの要因がせん妄発症に関与する。頻度が高い直接因子は、薬剤(オピオイド、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、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、低ナトリウム血症、貧血などである。したがって、頻度の高い直接因子は、薬剤使用歴と頭部の画像検査を見直し、

表2 難治性のせん妄をみた場合に検討すべき具体的な内容

<p><b>原因の同定と治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原因の同定を行い、回復できる原因があるかを見直す</li> <li>・治療可能な原因（例えば、高カルシウム血症、感染症）がないかを確認して、治療する</li> <li>・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（P31, IV章-2-2「痛みに対する緩和ケア」参照）、可能ならオピオイドの減量、中止やオピオイドスイッチング（P38参照）を検討する</li> <li>・コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗コリン薬が必要かを見直して、必要であれば減量・中止する</li> </ul> <p><b>治療目標の設定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p><b>苦痛を悪化させている要因の治療とケア</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・体動制限を来す処置（24時間点滴、ルート・カテーテル・ドレナージチューブ類）を見直す</li> <li>・見当識への支援や環境整備を行う</li> </ul> <p><b>医学的治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗精神病薬の単独投与を行う。経口投与可能な場合にはクエチアピン、リスペリドン、オランザピンを投与する。経口投与ができない時は、ハロペリドールを投与する。静脈・皮下ルートが困難な場合にはアセナピン舌下錠も選択肢に挙がる</li> <li>・経口投与可能な場合には抗精神病薬の代わりに鎮静系抗うつ薬を投与することもある</li> <li>・抗精神病薬の単独投与で効果がない時には他の抗精神病薬への変更や他の薬剤との併用を行う。経口投与が可能な場合には、他の抗精神病薬への変更、抗精神病薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬の併用を行う。経口投与ができない時は、抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬もしくは抗ヒスタミン薬との併用、鎮静作用の強い抗精神病薬（土ベンゾジアゼピン系薬）への変更を行う</li> </ul>
---

表3 緩和ケアの対象となるがん患者のせん妄の主な準備因子、直接因子、促進因子

準備因子		<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢（70歳以上）</li> <li>・脳の器質的病変（脳血管障害、認知症）</li> </ul>
直接因子	頻度が高い	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤（オピオイド、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗コリン薬）</li> <li>・臓器障害（呼吸不全、肝不全、腎不全）</li> <li>・高カルシウム血症</li> <li>・頭蓋内病変（脳転移、がん性髄膜炎）</li> <li>・脱水</li> <li>・感染症（肺炎、敗血症など）</li> <li>・低ナトリウム血症</li> <li>・貧血</li> </ul>
	頻度が比較的低い	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ウエルニッケ脳症（ビタミンB1欠乏）</li> <li>・甲状腺機能障害</li> <li>・アルコール・ニコチンの離脱症候群</li> <li>・腫瘍随伴症候群（脳炎など）</li> <li>・低マグネシウム血症</li> <li>・葉酸欠乏</li> <li>・ビタミンB12欠乏</li> <li>・化学療法、免疫療法、脳に対する放射線治療</li> </ul>
促進因子		<ul style="list-style-type: none"> <li>・不快な身体症状（痛み、呼吸困難、発熱、宿便、尿閉）</li> <li>・可動制限（持続点滴、ルート・カテーテル・ドレナージチューブ類、身体拘束）</li> <li>・睡眠・覚醒リズムの障害（夜間の処置、点滴による頻尿）</li> <li>・感覚遮断（視力・聴力障害、夜間の暗闇）</li> </ul>

経皮酸素飽和度測定と血液検査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直接因子のスクリーニングはできる。もし他に直接因子が見当たらない場合は、必要に応じてビタミンB群、甲状腺機能、マグネシウムなどを含むようにする。

異常な所見はそれがあるからといって、せん妄の直接因子になっているとはいえない。せん妄発症の前後で悪化している病態や症状、開始もしくは増量されている薬剤は直接因子である可能性がある。せん妄発症に時間的に先立ってその要因が存在し（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せん妄の直接因子である可能性が高い（用量反応依存性）。例えば、血清ナトリウム値が135 mmol/Lである時は意識が正常であったが、せん妄が発症した時に122 mmol/Lであり、その後の経過で血清ナトリウム値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が関与している可能性もあり、縦断的な経過をみても明確に原因かどうかの判断が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直接因子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。

直接因子をどこまで調べるかは、その直接因子に対する治療が可能であるかどうかの見込みが重要である。直接因子が同定された場合に患者がその直接因子の治療を希望するのであれば、その同定を進めるべきである。一方、直接因子が疾患の進行に伴う病態であることが明確で、患者がその直接因子の治療を希望しないのであれば、個々の直接因子の検索を網羅的に行うことは通常必要ないと考えられる。例えば、せん妄発症時に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が検査や治療を希望していない場合には新たに検査を行わなくても臨床経過から直接因子を推測できればよい。

## 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あるものは、薬剤、高カルシウム血症、感染症、非終末期の脱水である。一方、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、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗コリン薬である。特に、痛みを完全な消失を意図して（詳細な評価を行わずに）オピオイドの増量を行った際にせん妄が出現した場合には、オピオイドの増量以外の鎮痛治療が行えるかどうかを検討する（P31, IV章-2-2「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、意識が清明な時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常に「痛い」と不明瞭に肯定する場合には、鎮痛治療の再評価が必要である。また、オピオイドスイッチングも検討する（P38参照）。コルチコステロイドは終末期の倦怠感や食欲不振にしばしば使用されるが、せん妄を生じる原因となることがある。コルチコ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。ベンゾジアゼピン受容体作動薬や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。不眠に対してベンゾジアゼピン受容体作動薬が用いられている場合は、抗精神病薬であるクエチアピン、せん妄に効果が示唆されている鎮静系抗うつ薬（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（スボレキサント、レンボレキサント）、メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）に変更する。

高カルシウム血症に対してはビスホスホネート、経静脈的補液を用い、感染症に対しては適切な抗菌薬を投与し、非終末期の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補液を行う。

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。可能であれば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場合に、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。そのような場合には、患者ごとに個別に治療目標を設定することが重要となる。

具体的には、せん妄のどの症状を緩和していくのかを明確にし、目標を設定する。臨床的に問題となることが多いのは、夜間の不眠、興奮・焦燥、幻覚・妄想である。これらに対して、例えば、夜間のみは睡眠がとれるようにする、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、患者にとって苦痛でない軽度の幻視に関しては治療対象としない、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のトレードオフが生じることが多い。したがって、治療によるメリット（不眠や興奮・焦燥が改善されることなど）とデメリット（患者が家族と話ができなくなることなど）とのバランスをとりながら、治療目標を設定していく。夜間の不眠、興奮・焦燥、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・妄想を緩和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不快感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、解熱剤やクーリングを行う。宿便については排便状況を確認するとともに、腹部の触診、必要なら直腸診を行って宿便がないことを確認する。尿閉については、排尿状況を確認するとともに、

腹部の視診で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。また、宿便・尿閉の非侵襲的な診断方法として超音波検査も利用可能である。

治療のために体の動きを制限されることもせん妄を悪化させる要因として大きい。夜間に行われる持続点滴は、それ自体が患者の動きを抑制してせん妄を出現しやすくするし、輸液による頻尿や、点滴の交換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・カテーテル・ドレナージチューブ類をなるべく少なくすることも患者の体の動きを制限しないことに有用である。

## ② 環境的・心理社会的要因

せん妄の治療において、環境整備は重要である。特に軽度から中等度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」治療方針は適切ではない。

環境整備の目標は、せん妄の促進因子を可能な限り軽減、除去することにある。感覚遮断に対して、眼鏡、補聴器を使用してもらう、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といった対応を行う。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。入院などの環境変化がせん妄の促進因子になりうることから、親しみやすい環境を整えるために病室内に家庭で使い慣れたものを置く、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。また、睡眠覚醒リズムを保つために日中は可能な範囲で日光に当たってもらう、昼寝をしないように刺激を与える、夜間は静かな部屋を選択するといった対応を行う。ただし予後が日・週単位であれば日中の傾眠傾向を許容して無理に刺激を与えないこともある。

## 5 医学的治療

終末期せん妄に対する医学的治療を記載し、薬物療法アルゴリズムを図 1, 2 に示す。

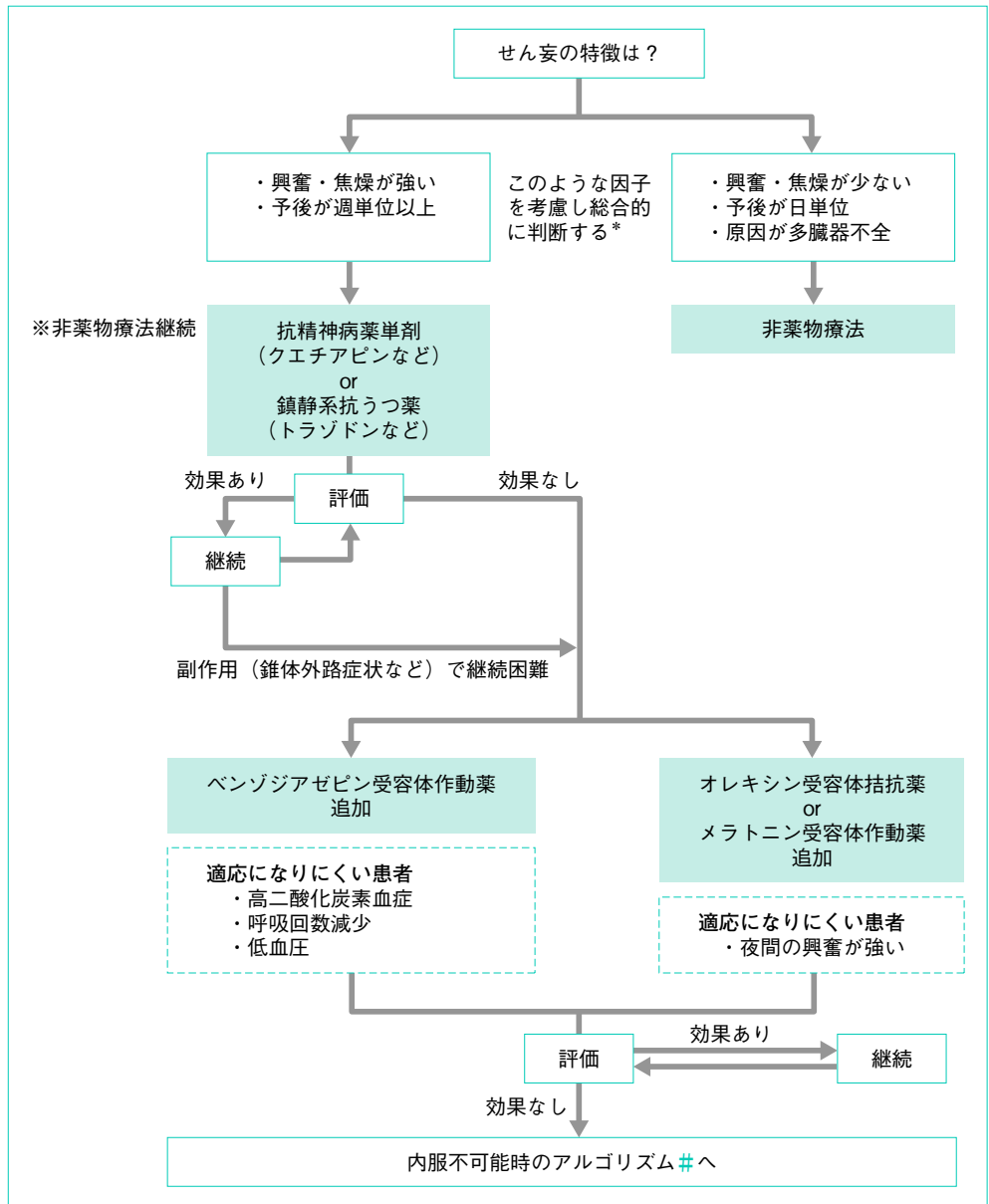
### ① 薬物療法

抗精神病薬（もしくは鎮静系抗うつ薬）に加えて、必要に応じて鎮静作用を有するベンゾジアゼピン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬、抗ヒスタミン薬を併用することが基本である。現状では、これらの使用方法に関して質の高いエビデンスがほとんど存在しない。下記には、日本において臨床実践として行われている方法を紹介した。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。なお、薬物療法については原因の治療、非薬物療法を十分に行っても、興奮・焦燥が強い場合に考慮する治療であること、あくまでせん妄の症状緩和の目的で行われることに留意しておく必要がある。

#### 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（もしくは鎮静系抗うつ薬）を単剤で投与して1～3日程度で効果を評価する。なお、抗精神病薬の使用については過活動型せん妄を想定しており、終末期の低活動型せん妄においては特に予後が短い患者、せん妄の直接因子

図1 終末期せん妄に対する薬物療法のアルゴリズム（内服可能）



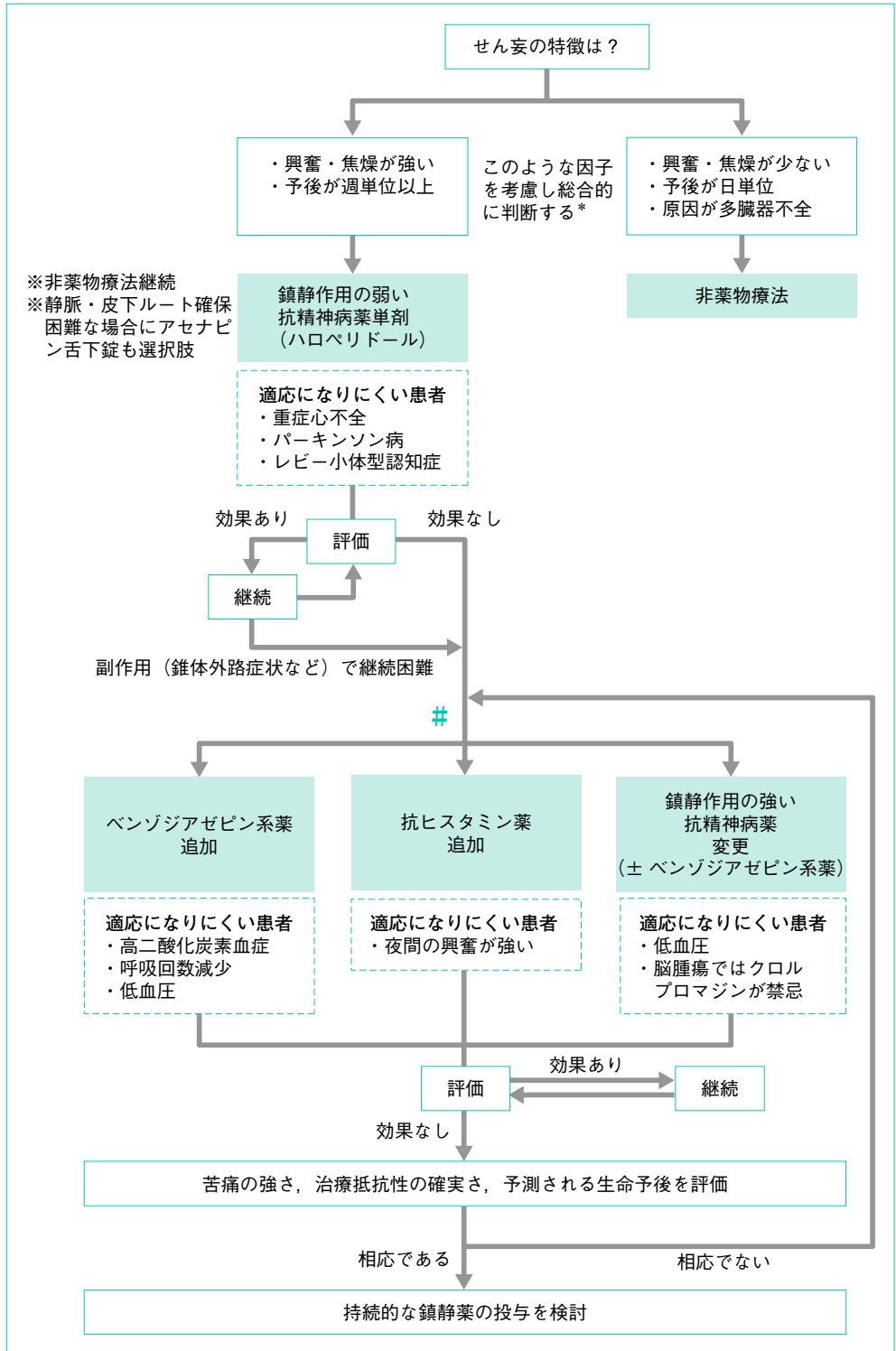
\*例えば、予後が日単位であっても興奮・焦燥が強い場合には非薬物療法に加え薬物療法を行うことがある

が臓器不全である患者では抗精神病薬の使用はせん妄を悪化させる可能性があるため基本的には用いない。

#### [経口投与が可能な時]

一般的に用いられるのはクエチアピン（12.5～50 mg/日）、リスペリドン（0.5～2.0 mg/日）、オランザピン（2.5～5 mg）である。効果不十分かつ増量の過程で副作用がなければ

図2 終末期せん妄に対する薬物療法のアルゴリズム (内服不可能または内服無効)



\*例えば、予後が日単位であっても興奮・焦燥が強い場合には非薬物療法に加え薬物療法を行うことがある

各々 100 mg/日, 4 mg/日, 10 mg/日程度まで増量することができる。クエチアピン, オランザピンは糖尿病患者には禁忌であるため使用できないことに注意が必要である。鎮静系抗うつ薬であるトラゾドン (12.5~25 mg/日), ミアンセリン (5~10 mg) が用いられることもある。効果不十分かつ増量の過程で副作用がなければ各々 100 mg/日, 30 mg/日程度まで増量することができる。

#### [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 1.25~5 mg/日程度の点滴静注や皮下注射である。1.25~5 mg/回を頓用もしくは1日1回定期投与で開始し, 不穏時には追加で使用する。効果不十分かつ増量の過程で副作用がなければ10 mg/日程度まで増量することができる。静脈・皮下ルート確保が困難な場合にはアセナピン舌下錠が用いられることもある。抗精神病薬の副作用のなかでも, 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1~2週後に発現することが多いので継続的にモニタリングする。また, 嚥下機能障害, QT延長についても注意が必要である。抗精神病薬を上述した最大量以上に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, 実際上は時に有効な症例がみられる程度であり, 一般的にはこの程度を上限と考えてよい<sup>[注2]</sup>。

#### 2) 抗精神病薬の単剤投与で効果がない時の薬物療法

抗精神病薬の単剤投与で効果がない時は, 異なる薬理作用で鎮静作用を有するベンゾジアゼピン受容体作動薬, オレキシン受容体拮抗薬, メラトニン受容体作動薬, 抗ヒスタミン薬を併用する。経口投与ができない場合にはハロペリドールを鎮静作用の強い抗精神病薬に変更することもある。

#### [経口投与が可能な時]

内服ができる場合は, 抗精神病薬を変更する。あるいは, 抗精神病薬と, ベンゾジアゼピン受容体作動薬, オレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント, レンボレキサント), メラトニン受容体作動薬 (ラメルテオン) を併用する。

#### [経口投与ができない時]

ハロペリドールに加えてベンゾジアゼピン系薬としてフルニトラゼパムまたはミダゾラムを併用する。例えば, ハロペリドールを定期的使用したうえで, 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 mg とフルニトラゼパム 1 mg を生理食塩液 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。フルニトラゼパムやミダゾラムもせん妄が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, 投与したにもかかわらずせん妄が悪化する場合には中止する。フルニトラゼパムやミダゾラムの投与は夜間を中心とするが, 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こともある。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対応は可能である。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。

呼吸抑制や低血圧などのためにベンゾジアゼピン系薬が使用しにくい場合には, ハロペ



リドールに抗ヒスタミン薬であるヒドロキシジン、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 25 mg（または、ハロペリドール 2.5 mg とプロメタジン 12.5 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、投与したにもかかわらずせん妄が悪化する場合には中止する。

ハロペリドールを鎮静作用の強い抗精神病薬であるクロルプロマジンの点滴静注や持続皮下注射に変更する方法もある。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、鎮静効果が強いために、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、パーキンソン病・重症心不全・レビー小体型認知症などハロペリドールの使用が禁忌となる疾患を併存している場合などに使用される。その場合、クロルプロマジン 12.5 mg/日程度の投与から開始する。例えば、クロルプロマジン 12.5 mg を生理食塩液 50 mL に溶解して 60 分で頓用もしくは定期で点滴静注する。クロルプロマジンの単独でも十分な効果が得られない場合にはベンゾジアゼピン系薬と併用することもある。クロルプロマジンを使用する際には、用法や病名などの適応外使用について、患者・家族に十分説明をすることが求められる。また、添付文書上の禁忌に脳腫瘍が含まれていることに注意が必要である。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り、諸外国では鎮静薬として使用されることもある。鎮静作用は強いが、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り使用には注意が必要である。

## 6 治療抵抗性と判断する目安

以下のような対応をすべて行う、または、行うことができるかを十分検討しても興奮・焦燥、幻覚・妄想といった症状のコントロールができない場合に治療抵抗性と判断する。

- 基盤になるケア（苦痛に対する閾値をあげ人生に意味を見出すための精神的ケア）を十分に行っている
- 対応可能な直接因子に対する対応を十分に行っている
- 促進因子となっている対応可能な身体症状に対する対応を十分に行っている
- 促進因子となっている環境的・心理社会的要因に対する対応を十分に行っている
- 過活動型せん妄については、抗精神病薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬（もしくは抗ヒスタミン薬）の併用まで行っている

## 7 未解決の課題（表 4）

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。

1 つめの課題は、そもそもせん妄のある患者はどの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、

表 4 難治性せん妄に関する未解決の課題

- |   |
|---|
| <p>①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く（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、低活動型せん妄は苦しくないのか）、苦痛緩和と意識レベルのバランスを考慮した理想的なせん妄のコントロール目標が定まっていない</p> <p>②せん妄の緩和を目的としたベンゾジアゼピン受容体作動薬投与、レボメプロマジンやクロルプロマジンといった鎮静作用の強い抗精神病薬の投与が鎮静に含まれるのかあいまいである</p> <p>③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</p> |
|---|

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、就眠の確保が図れて、興奮・焦燥の症状もコントロールできたとして、軽度から中等度の幻視が残っていたり、見当識や思考までは正常に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。同様に、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辛い」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、鎮静の適応としてよいのかについての判断は難しい。

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、夜間の就眠と興奮・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。

一方、患者や家族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。その場合は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、治療目標を個別に決定することもありうる。例えば、現在の状況は就眠と興奮・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前提に立って鎮静薬を持続投与することも場合によってはありうる。逆にせん妄になる前の患者の意向や家族の希望によっては、家族とのコミュニケーション機会を保つために傾眠を来さないような薬物療法を行うこともありうるだろう。

2つめの課題は、せん妄に対して抗精神病薬に併用するベンゾジアゼピン受容体作動薬が鎮静に該当するかという点である。本手引きで鎮静を「治療抵抗性の苦痛を緩和することを目的として、鎮静薬を投与すること」と定義している一方で、治療抵抗性と判断する目安の一つに「抗精神病薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用まで行っている」ことが挙げられている。実臨床では、せん妄に対する通常の症状緩和治療として抗精神病薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用を開始し、効果が不十分な時にはベンゾジアゼピン受容体作動薬の用量を増加し、持続鎮静に移行することがある。この過程でどこからが鎮静であるかは定義することは困難であり、患者の苦痛緩和の観点からは定義することの意義は乏しい。そのため、「せん妄の緩和のために使用されたベンゾジアゼピン受容体作動薬は鎮静か？」の議論は、現時点では保留にすることが望ましいと考える。

また、レボメプロマジンやクロルプロマジンといった鎮静作用の強い抗精神病薬については、鎮静薬に含めないと定義したが、レボメプロマジンはヨーロッパにおいて治療抵抗

性のせん妄に対して鎮静を行う時に使用頻度が比較的高く、国内でも一定の頻度で使用されている。クロロプロマジンが苦痛緩和のための鎮静に用いられる薬剤に含められる場合もしばしばある。このため、これらの使用を鎮静とするかは結論が出ておらず、現時点では保留としている。

以上より、レボメプロマジンやクロロプロマジンといった鎮静作用の高い抗精神病薬の投与や、抗精神病薬に併用するベンゾジアゼピン受容体作動薬が鎮静と呼ばれるか呼ばれないかは別にして、抗精神病薬の効果が不十分なせん妄に対するこれらの治療は現状では妥当だと考えられる。

3つめの課題は、せん妄に対する薬物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。また、臨床研究で設定されたアウトカムがせん妄治療の理想的な目標かどうかという問題点もある。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、想定される利用対象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期待しており、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) ベンゾジアゼピン受容体作動薬とは、ベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして作用する薬剤を指し、ベンゾジアゼピン系薬とともにゾルピデムやエスゾピクロンといった Z-drug と呼ばれる薬剤も含まれる。
- 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。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。

#### 【参考文献】

- 1) 日本サイコオンコロジー学会, 日本がんサポーターティブケア学会 編. がん患者におけるせん妄ガイドライン 2022 年版, 東京, 金原出版, 2022
- 2) Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv143-65
- 3) Hui D, De La Rosa A, Wilson A, et al. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 989-98
- 4) Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (phase-R). *Oncologist* 2019; 24: e574-82

## 4 呼吸困難に対する緩和ケア

本項では、治療抵抗性が疑われる難治性の呼吸困難に対して、持続的な鎮静薬の投与を行う前に実施すべき対応について述べる。治癒を見込むことができない成人がん患者を対象とし、苦痛緩和のための鎮静の対象という点からは、生命予後がより限られた患者を実際の対象とする。

### 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

表1 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、心嚢水などに注意する
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バランスを相談する
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整備（室温・風など）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 ・ベンゾジアゼピン系薬の併用を行う
	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

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有害事象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もルヒネに変更する）、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べき具体的な内容を表2に示した。

表2 難治性の呼吸困難をみた場合に検討すべき具体的な内容

<p><b>原因の同定と治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原因の想定を行い、治療可能な原因があるかを見直す</li> <li>・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</li> <li>・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コルチコステロイドの投与を検討する</li> </ul> <p><b>治療目標の設定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p><b>苦痛を悪化させている要因の改善とケア</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸困難が緩和される体位、環境整備（低めの室温、顔に風を当てる）などを行う</li> <li>・輸液が過剰な場合、減量を検討する</li> <li>・精神的支援、特に不安への対応を行う</li> <li>・夜間の就眠を確保する</li> </ul> <p><b>医学的治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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注射で投与できる</li> <li>・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てレスキュー投与量を設定すると、1時間量が多くなりすぎる可能性もあるため注意する</li> <li>・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もルヒネに変更する）、③少量のベンゾジアゼピン系薬（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</li> <li>・オピオイドの神経毒性（傾眠、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</li> <li>・低酸素血症がある場合には酸素を投与する</li> </ul>
--

## 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に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（Ⅲ音、Ⅳ音、肺水腫の時の 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

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	原因に応じた対応
比較的頻度の高いもの	原発性・転移性肺腫瘍の増大 がん性リンパ管症 胸水 肺炎 腹水による横隔膜の運動制限 肝腫大による横隔膜の運動制限 心不全/肺水腫 全身の衰弱による呼吸筋の疲労（がん悪液質症候群など）	コルチコステロイド コルチコステロイド 胸水の排液 抗菌薬投与 腹水の排液 心不全の治療（利尿薬など）
その他	気道（気管・気管支）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 もともとある呼吸器疾患（COPD、気管支喘息）の増悪	コルチコステロイド、ステント、放射線治療 コルチコステロイド、ステント、放射線治療 心嚢水の排液 抗凝固療法 胸腔内の脱気 赤血球輸血 気管支拡張薬など

原因に応じた対応として特定のものがある場合は、原因と同じ行の右列に記載

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。肺塞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がける。

比較的患者への侵襲が少なく効果が見込まれる治療としては、コルチコステロイドの投与（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、コルチコ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）。コルチコ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」が完全にはなくなら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コミュニケーションがとれる状態をしっかりと保つ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、呼吸困難はあつ

で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に起きていたい」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）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、完全に腹部臓器が横隔膜を押し上げる仰臥位にするよりは左右どちらかを下にして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。食事、排便、入浴、散歩などの活動だけでなく、会話も呼吸困難を増悪させる。日常生活で動きが少なくすむように環境整備とケアを行う（呼吸が楽にできるような排便方法や緩下薬の調節、簡潔な会話や回答する際にうなずいてもらうなど）。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させる。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（不安や恐れを傾聴する、そばに付き添う、手を握る、体をさするなど）。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。

患者だけでなく、付き添う家族も不安を抱えることが多い。呼吸困難の原因や対応を家族にも説明するとともに、家族の不安や気持ちのつらさを傾聴し、家族の意向も尊重しながら呼吸困難への対応を行い、家族自身が患者に対してできることを医療者が一緒に考え



るといった家族ケアも、患者の呼吸困難軽減につながる可能性がある。

## 5 医学的治療

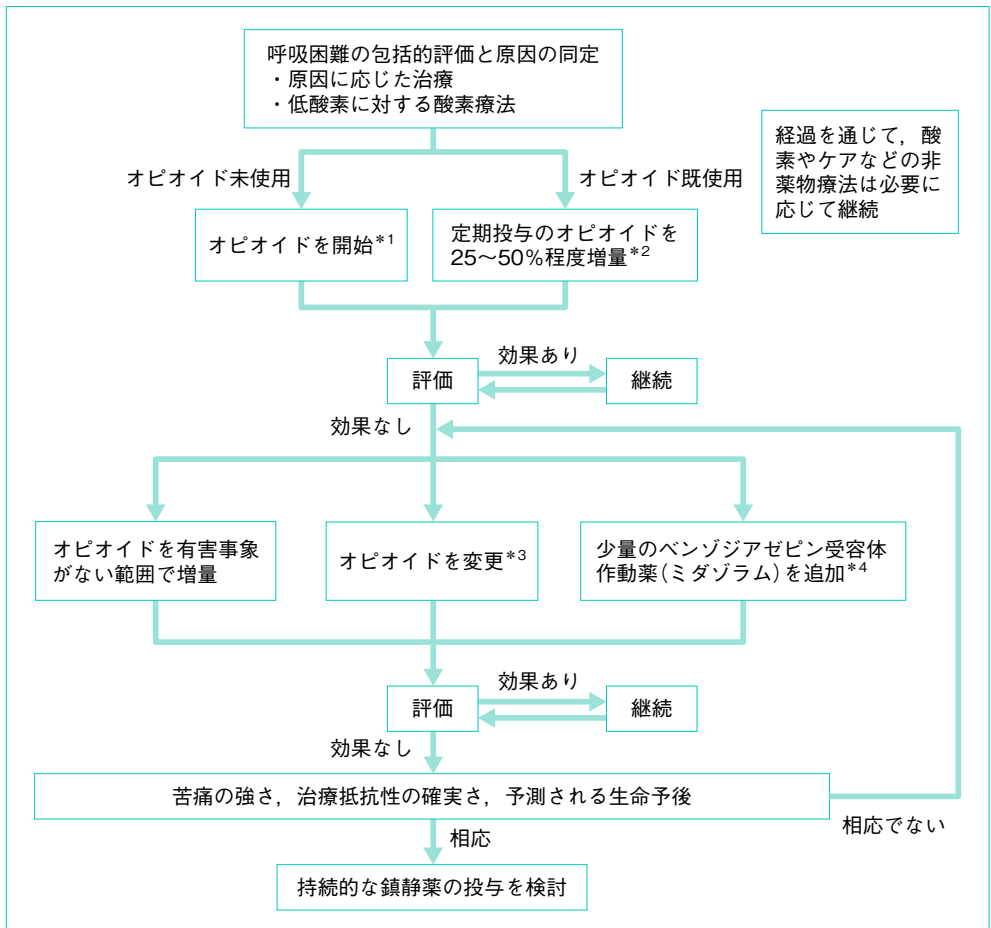
呼吸困難に対する医学的治療を記載し、薬物療法アルゴリズムを図1に示す。

### 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

図1 呼吸困難に対する薬物療法のアルゴリズム



\*1 主にモルヒネ/オキシコドン持続注射を6~12 mg/日で開始。

\*2 モルヒネ/オキシコドンの場合は増量。フェンタニルの場合はモルヒネ/オキシコドンへ変更（全部または一部）、またはモルヒネ/オキシコドンを上乗せ。

\*3 モルヒネ以外のオピオイドからモルヒネへ変更。

\*4 通常はミダゾラム10 mg/日以下。ただし、せん妄が発症している患者に対してミダゾラム少量投与を行う場合は、せん妄症状が悪化する可能性があるため、効果と安全性を慎重に評価する。

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単独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<sup>[注1]</sup>。

### 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。ヒドロモルフォンやフェンタニルは一般的には使用されないが、突出的な呼吸困難に対する緩和が得られる可能性が予備的な研究から得られており、今後さらなる知見が待たれる。

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、投与経路は持続注射が主体となる。投与経路は持続静脈内投与でも持続皮下投与でもよいが、後者のほうが簡便である。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。静脈内投与の場合は、レスキュー薬の投与により突出的な呼吸困難に対する迅速な対応が可能になる一方、静脈路閉塞予防のために輸液をする場合は胸水や肺水腫の悪化につながらないように輸液量を少なめで調節することに留意する必要がある。

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、持続注射であればモルヒネ/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~

1/2 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<sup>[注2]</sup>。部分的に置き換えたあとに効果・有害事象を評価し、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注射を併用（上乘せ）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<sup>[注3]</sup>。

## 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（国内の調査研究によると、緩和ケア医の約 1/3 が増量の上限があると考えており、オピオイドを新規に投与された患者ではおよそ 20~40 mg/日、オピオイドをすでに投与されていた患者ではベースラインの 50~100% 増量した時点を上限の目安と考えていた）。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<sup>[注4]</sup>。

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/オキシコドンを有害事象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、せん妄、ミオクローヌスなど）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（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（P45, IV章-2-3「難治性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（重度の腎機能障害がないな

ドモルヒネが使用可能な場合)。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薬の併用

呼吸困難に対してベンゾジアゼピン系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や呼吸困難に伴う重度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、経口投与が可能であれば、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<sup>[注5]</sup>。ただし、ベンゾジアゼピン系薬はもとも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。ただし、せん妄が発症している患者に対してミダゾラム少量投与を行う場合は、せん妄症状が悪化する可能性があるため、効果と安全性を慎重に評価する。

## 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。高流量鼻カニューラ酸素療法（high flow nasal cannula oxygen；HFNC）や非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive pressure ventilation；NPPV）に関しては、適応があり、ケアの目標に一致する場合に限り、メリットとデメリットを十分に検討したうえで使用を検討する。HFNCは、呼吸不全があり、血中酸素濃度を保つことで呼吸困難の改善が得られる場合が適応になる。NPPVの適応としては、急性呼吸不全と高二酸化炭素血症のある患者である。両者とも、適切なモニタリングが可能で機器管理に習熟した医療者のいる体制が整っていることが必要になる。ただし、終末期患者の呼吸困難を緩和するうえで酸素投与量はどこまで増やすか、どの投与デバイスが有効かについては十分検証されていない。

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 治療抵抗性と判断する目安

以下のような対応をすべて行っても呼吸困難の緩和が得られない場合に治療抵抗性と判断する。

- 呼吸困難の原因を同定し、対応可能な原因に対する治療を十分に行っている
- 呼吸困難を悪化させている身体的・心理社会的要因の改善とケアを十分に行っている
- オピオイド（モルヒネやオキシコドン）を有害事象が出ない範囲で増量している
- モルヒネ以外のオピオイドを投与していた場合は、モルヒネに変更している、あるいはモルヒネを併用している（重度の腎機能障害がない場合など）
- オピオイドに加え、少量のベンゾジアゼピン系薬を併用している（ミダゾラム 10 mg/日以下など）
- 非薬物療法を十分に行っている（送風、環境整備、低酸素血症を伴う場合の酸素療法など）
- 基盤になるケア（苦痛に対する閾値をあげ人生に意味を見出すための精神的ケア）を十分に行っている

## 7 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、（有害事象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。

表4 難治性の呼吸困難に関する未解決の課題

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>① 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</li> <li>② 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</li> <li>③ 意識レベルが低下してきた時の呼吸困難の評価方法が未確立である</li> <li>④ 予後数週間～数日のがん患者における難治性の呼吸困難に対する薬物療法・非薬物療法の有効性・安全性が未確立である</li> <li>⑤ 痛みと呼吸困難両者を有する患者が少なくないが、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が実証されていない</li> <li>⑥ 呼吸困難の程度とコミュニケーションがとれる程度のトレードオフに関して、患者ごとの目標を評価する方法と、目標に応じた薬物療法の選択・調節の方法が未確立である</li> <li>⑦ 難治性の呼吸困難を緩和しうる新規薬剤が開発されていない</li> <li>⑧ 難治性の呼吸困難に対する最適かつ複合的な治療・ケアパスウェイが未確立である</li> </ul> |
|--|

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を通常症状緩和治療とみなせば、鎮静の対象である「治療抵抗性の苦痛」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。

その他、終末期の難治性の呼吸困難に対する未解決の課題は多く、今後さらなる知見の蓄積が求められる。

#### [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する。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されないものと定義すれば、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投与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投与量を算出して、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に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。

#### 【参考文献】

- 1) 日本緩和医療学会 編. がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版, 東京, 金原出版, 2016
- 2) Hui D, Maddocks M, Johnson MJ, et al. Management of breathlessness in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open 2020; 5: e001038
- 3) Hui D, Bohlke K, Bao T, et al. Management of dyspnea in advanced cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021; 39: 1389-411
- 4) Mori M, Yamaguchi T, Matsuda Y, et al. Unanswered questions and future direction in the management of terminal breathlessness in patients with cancer. ESMO Open 2020; 5 (Suppl 1): e000603