

本章では、治療抵抗性の苦痛に対して鎮静薬を投与すること（いわゆる苦痛緩和のための鎮静）に関する文献的な検討を行った。検討の目的は治療Aと治療Bの効果を計量的に比較するメタアナリシスを行うといった目的ではないため、鎮静に関する概要を把握することのできるような分析方法を採用した。研究方法・文献は、CQ1～CQ9、CQ10に分けて章末に示す。

臨床疑問

- [CQ1] 鎮静はどのように定義されているか
- [CQ2] 鎮静はどのくらいの頻度で行われているか
- [CQ3] 鎮静は治療場所によって頻度が異なるか
- [CQ4] 鎮静の対象となる苦痛は何か
- [CQ5] 鎮静にはどのような薬剤がどのくらいの投与量で用いられるか
- [CQ6] 鎮静の効果はどうか
- [CQ7] 鎮静の安全性はどうか
- [CQ8] 患者・家族は意思決定にどのように参加しているか
- [CQ9] 鎮静は生命予後を短くするのか
- [CQ10] 鎮静に関して家族はどのような体験をしているのか

※各CQの図表は主要なものを抜粋して掲載し、その他はWebサイトに掲載した。
詳細は以下を確認されたい。

金原出版ホームページ

https://www.kanehara-shuppan.co.jp/_data/books/10225/



CQ1 鎮静はどのように定義されているか

各研究で用いられている鎮静の定義を表1 (Web) に示す。54 研究中、3 件で鎮静に関する定義の記載がなく、37 件で定義は著者の規定によるものであった（記載にあいまいさがあるので、数値は概数、以下も同じ）。11 件では先行研究の定義が用いられていたが、同一の研究チームが自らが過去に規定した定義を用いていることが多かった。用いられていた定義は、Morita の定義（3 件）、Mercadante の定義、Chenry の定義（各 2 件）、Broeckeaert の定義、Bilsen の定義、ヨーロッパ緩和医療学会の定義、イタリア緩和医療学会の定義（各 1 件）であった。

著者の規定による定義はさまざまであったが、大きく分けて、鎮静に関する定義を文章で表現したもの（25 件）、鎮静薬を使用した場合に鎮静としたもの（5 件）、簡略に continuous deep sedation などと記載したもの（4 件）、鎮静薬の投与プロトコルで規定したもの（3 件）があった。

定義の記載では、治療抵抗性の苦痛に対して行う（23 件）、意図的に患者の意識を低下させる（24 件）といった記載が比較的多く、さらに、苦痛の緩和を目的とする（11 件）、死亡直前であること（9 件）がしばしば記載されていた。意識の低下の程度は、記載がないもの、苦痛がとれる程度である（proportional）と記載しているもの、患者を就眠状態にする・深い鎮静状態にする・反応がない状態にする（sleep, total loss of consciousness, unresponsiveness）などと記載しているものがあり、多様であった。

鎮静薬を使用することによって鎮静とみなすものとしては、薬剤と投与量で規定するもの（ハロペリドール 20 mg/日、レボメプロマジン 25 mg/日、ミダゾラム 10 mg/日以上）、薬剤と投与方法で規定するもの（経静脈的なベンゾジアゼピン、内服以外の鎮静薬すべてなど）などであった。

暫定的な類型 (P166, 表9参照) としては、持続的深い鎮静 (continuous deep sedation, CDS) が 11 件、CDS に限らない持続鎮静が 14 件、特定薬物の投与が 3 件、これ以外の鎮静（間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静）が 26 件と分類された。

解釈

苦痛緩和のための鎮静の定義については、「治療抵抗性の苦痛に対して、苦痛の緩和を目的として意図的に患者の意識を低下させること」とする定義が比較的多いものの、意図を含まない鎮静薬の使用で定義する場合もあるなど国際的に統一されていないと考えられた。すなわち、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りうる。現状では（それを鎮静と呼ぶか呼ばないかではなく）、苦痛を緩和するために鎮静薬を投与することの意義や患者にとっての益と害について具体的に論じるほうがよいと考えた。

▶ 以下の図表は Web サイトに掲載 (P136 参照)

表 1 苦痛緩和のための鎮静に関する研究

CQ2 鎮静はどのくらいの頻度で行われているか

間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静, CDSに限らない持続鎮静, CDSの頻度を図1に示す。鎮静の頻度は, 研究間における差が大きかったが, 順に, 18% (18-19), 11% (10-11), 16% (15-17)であった。症例数の多い単施設研究を除外した場合には, それぞれ, 2~3%ほど頻度が上昇し, 20% (20-21), 12% (12-13), 19% (18-20)であった。

多施設前向き研究だけに限ると, 研究間のばらつきは小さくなり, 順に, 22% (20-23), 26% (23-29), 17% (16-18)であった。

解釈

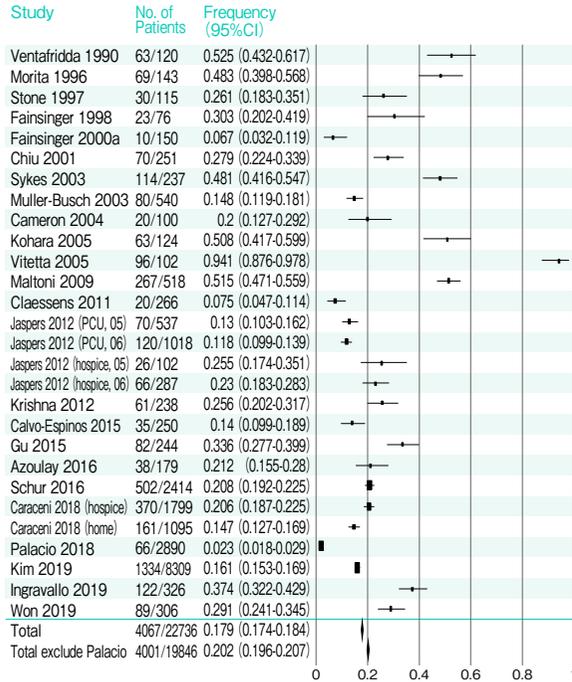
鎮静は全体として20%ほどで行われており, 持続的鎮静に限っても頻度は20%前後とみなされる。多施設前向き研究でない場合(単施設研究, 後ろ向き研究)には研究間の差が大きく, 1つの研究から結論に至ることは難しい。一般化可能性のある知見を得るためには, 多施設前向き研究からの知見が必要である。

注意すべきこととして, 定義がまちまちであることが挙げられる。例えば, 最も高い鎮静の施行率を報告しているのはVitetta (2005, オーストラリア)の94%であるが, 記述内容から考えて苦痛緩和のための鎮静薬の使用すべてを含んでいる可能性がある。St. Christopher's ホスピスのSykesの報告では, 投与量から鎮静とみなされた頻度は48%であったが, ミダゾラムの投与を受けた患者は82%であった(Sykes, 2003)。すなわち, 鎮静薬を投与しても, 意識の低下を意図しているか症状緩和とみなすかによって鎮静の頻度は異なる可能性がある。したがって, 鎮静の頻度に関して研究間の比較や頻度そのものの議論は臨床的な意義が乏しいと考えられる。現状の知見からは, 最大限の緩和治療を行ったとしても, 苦痛を緩和するために鎮静薬を必要とする患者が一定数いると考えられる, とするのが妥当な結論である。

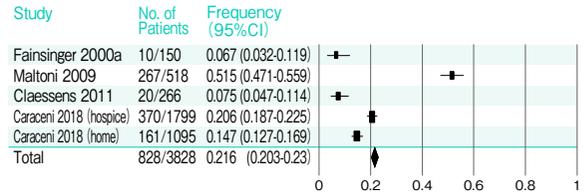
図1 鎮静の頻度

① 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静

● すべての研究での鎮静の頻度

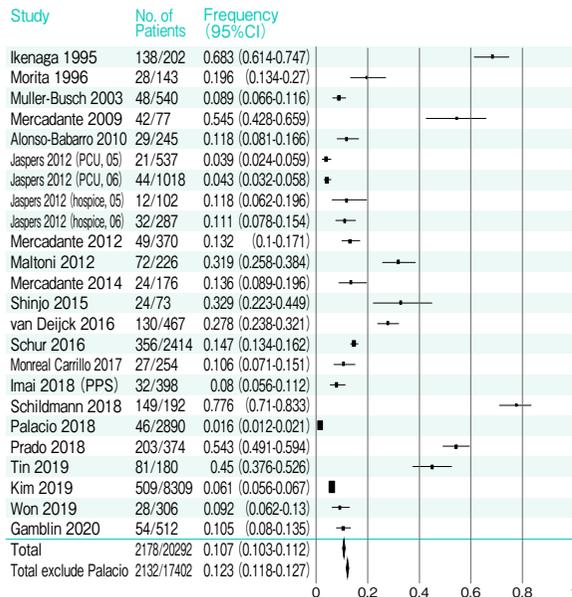


● 多施設前向き研究だけの鎮静の頻度



② 持続的深い鎮静 (CDS) に限らない持続鎮静

● すべての研究での鎮静の頻度



● 多施設前向き研究だけの鎮静の頻度

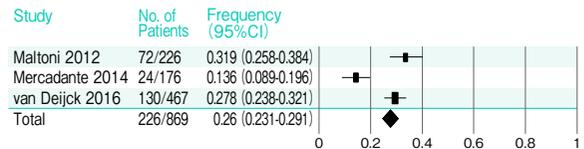
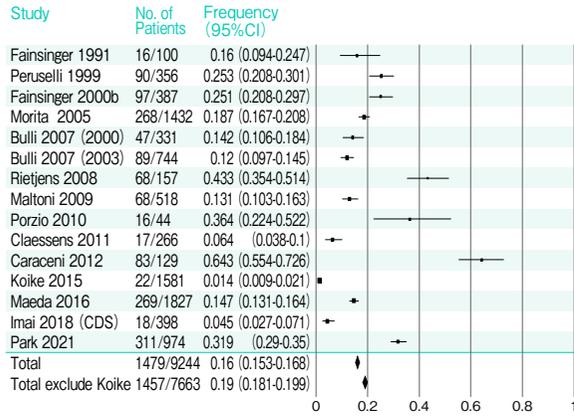


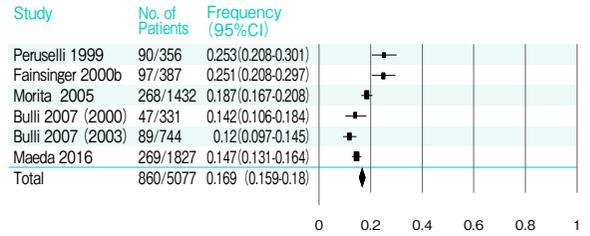
図 1 (つづき)

③ 持続的深い鎮静 (CDS)

● すべての研究での鎮静の頻度



● 多施設前向き研究だけの鎮静の頻度



〔①左図, ②左図, ③の図は, 森田達也. 続 終末期の苦痛がなくなるしない時, 何が選択できるのか? 医学書院, 2022; pp85-6 (データ提供: 日本緩和医療学会) より作成〕

CQ3 鎮静は治療場所によって頻度が異なるか

治療場所ごとの鎮静の頻度を図 2A, 2B に示す。

ホスピス・緩和ケア病棟、在宅での鎮静の頻度は、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静および CDS に限らない持続鎮静がホスピス・緩和ケア病棟では 20% (19-21)、在宅では 14% (13-16) であり、CDS がホスピス・緩和ケア病棟では 15% (14-16)、在宅では 14% (12-16) であった (図 2A)。

緩和ケアチーム、一般病棟での研究は少なかったが、CDS 以外の鎮静の頻度は緩和ケアチームでは 22% (17-27)、一般病棟では 17% (17-18) であった (図 2B, Web)。

解釈

鎮静を必要とする苦痛が生じる頻度は、ホスピス・緩和ケア病棟では 15~20%、在宅では 14% 程度と想定される。緩和ケアチーム、一般病棟では報告が少なく、はっきりとしたことはいえない。

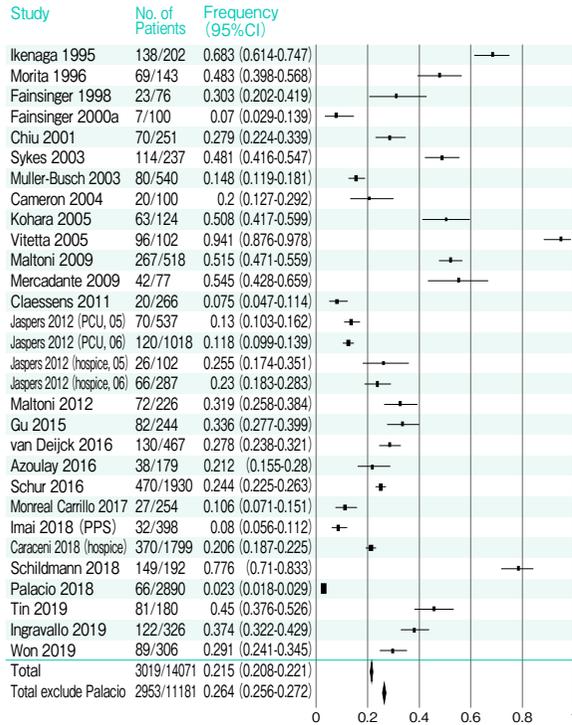
注意すべきこととして、対象の背景が異なるため鎮静の頻度の単純な比較はできない。例えば、緩和ケアチームで CDS の頻度が 64% であったとした Caraceni の報告では、苦痛の緩和できた患者は在宅に移行するため、緩和ケアチームで死亡まで継続して診療した患者はもともと苦痛が強かったと考えられる、としている (Caraceni, 2012)。また、報告のない国や地域における全国的な治療場所による鎮静の実施状況については明確にはわからない。

現状としては、治療場所にかかわらず、苦痛の強い患者集団を対象とした場合には治療抵抗性の苦痛が生じると解釈するのが妥当である。

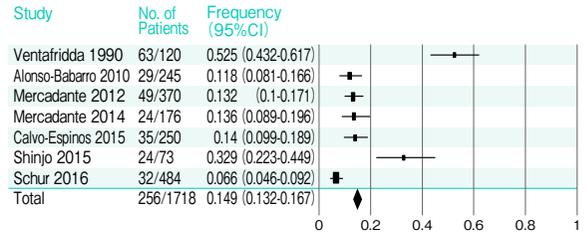
図 2A 鎮静の頻度：治療場所別（ホスピス・緩和ケア病棟/在宅）

① 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静

● ホスピス・緩和ケア病棟

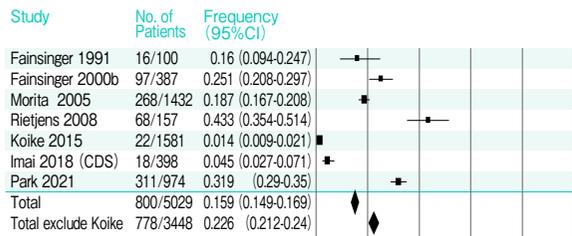


● 在宅

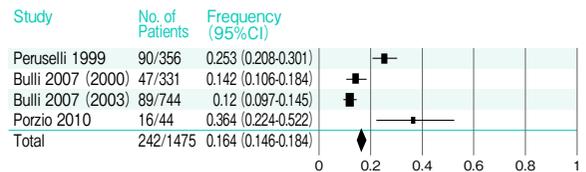


② 持続的深い鎮静 (CDS)

● ホスピス・緩和ケア病棟



● 在宅



▶ 以下の図表は Web サイトに掲載 (P136 参照)

図 2B 鎮静の頻度：治療場所別（緩和ケアチーム/一般病棟）

CQ4 鎮静の対象となる苦痛は何か

鎮静の対象となる苦痛の頻度を、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静またはCDSに限らない持続鎮静（以下、鎮静）、CDSに分けて算出したものを図3A~Dに示す。鎮静の主たる対象となった苦痛は、せん妄と呼吸困難であった。せん妄は鎮静の46%（44-47）、CDSの55%（51-59）を占め、呼吸困難は鎮静の32%（31-33）、CDSの27%（24-31）を占めていた。痛みは、これよりは少ないが、鎮静の21%（20-22）、CDSの20%（17-23）を占めていた（図3A）。

この他の頻度の少ない身体的苦痛としては、悪心・嘔吐が鎮静の5.2%（4.3-6.2）、CDSの2.1%（1.2-3.5）、けいれんが鎮静の1.6%（1.1-2.3）、CDSの0.5%（0.1-1.3）、出血・窒息が鎮静の1.7%（1.2-2.3）、CDSの1.4%（0.6-2.6）、死前喘鳴が鎮静の0.5%（0.2-0.9）、CDSの3.6%（2.3-5.3）、と報告されていた（図3B, Web）。

精神的苦痛は、鎮静の21%（20-22）、CDSの5.9%（4.3-7.8）を占めていたが、精神的苦痛が単独で鎮静の適応となったのは鎮静の3.7%（2.8-4.7）、CDSの0.6%（0.1-2.2）と稀であった（図3C, Web）。

研究によって記載されていたり記載されていない身体的苦痛として、倦怠感、restlessnessがあった（図3D, Web）。倦怠感は鎮静の7.0%（6.0-8.2）、CDSの8.0%（6.0-10）、restlessnessは鎮静の5.0%（4.0-6.0）、CDSの2.0%（1.0-3.3）と報告されていた。

解釈

本レビューの結果、鎮静の対象となる主な症状はせん妄と呼吸困難であり、それぞれ、50%、30%程度を占めると考えられる。痛みはこれより少ないが20%程度で鎮静の対象症状の一つとなる。精神的苦痛は身体的苦痛と併存して鎮静の適応症状となることがしばしばある。5%程度かそれ以下にみられる身体症状として、悪心・嘔吐、けいれん、出血・窒息、死前喘鳴がある。これらの知見は2012年のMaltoniの系統的レビューとはほぼ同じ結果であった（せん妄54%、呼吸困難30%、痛み17%、精神的苦痛19%）。したがって、鎮静の適応となる主たる苦痛は、せん妄、呼吸困難、痛みであるといえる。対象症状として最も多いせん妄については、せん妄だけが生じているのではなく、難治性の痛みや呼吸困難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があり、鎮静の対象としているせん妄の背景に難治性の痛みや呼吸困難があると考えられる。

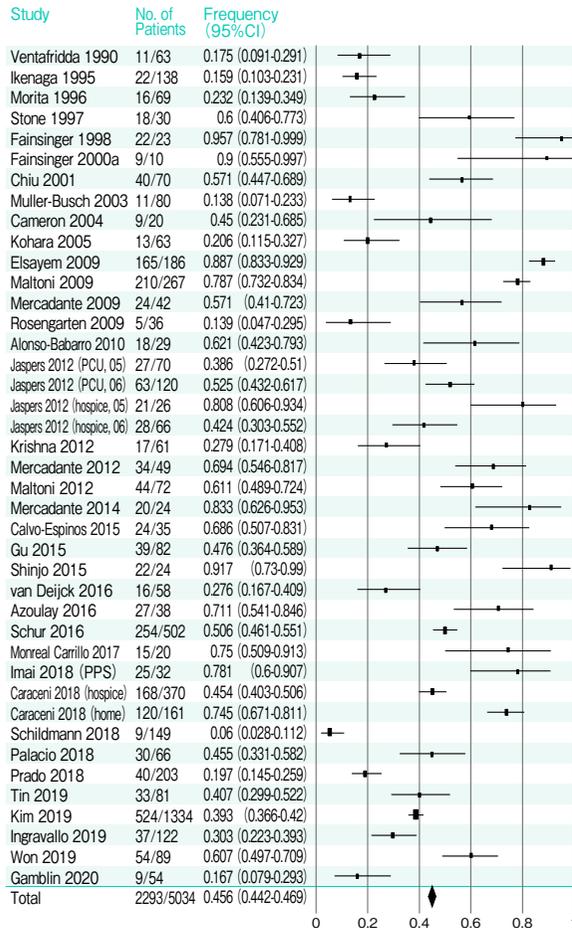
一方、精神的苦痛は、身体的苦痛と併存していてもCDSの適応症状となることは6%程度であり、さらに、精神的苦痛単独で鎮静の適応となるのはCDS以外の鎮静で5%以下、CDSで0.6%程度と見積もられた。精神的苦痛に対して鎮静を行うことは慎重に検討されていることを反映していると考えられる。

注意すべき点として、「鎮静の適応となった苦痛」として挙げられている苦痛が、鎮静の適応となった主な苦痛1つだけを挙げている場合と、併存していた苦痛すべてを挙げている場合とがある。したがって、頻度は目安であり、具体的な数値の詳細な議論はあまり意味がない。また、研究によっては苦痛の組み合わせ（せん妄+痛み+精神的苦痛、呼吸困難+不安など）を記載しているものがあるが、今回、苦痛の並存数は解析対象としなかった。さらに、終末期のいわゆる身の置き所のなさは、せん妄、agitation、restlessness、profound fatigue（倦怠感）などとさまざまに呼ばれていることが想定され、研究間で同

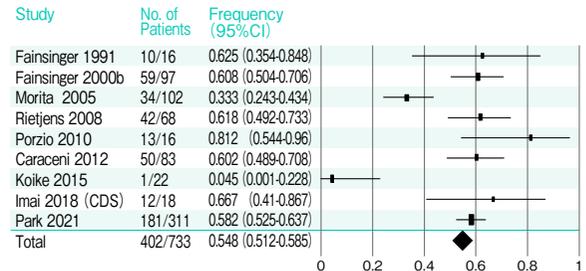
図 3A 鎮静の対象症状 (1) 頻度の高い身体的苦痛

① せん妄

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない持続鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)



じ苦痛を同じように呼称しているとは限らない。

[参考：鎮静の対象となる苦痛はどのくらいの頻度で生じるか]

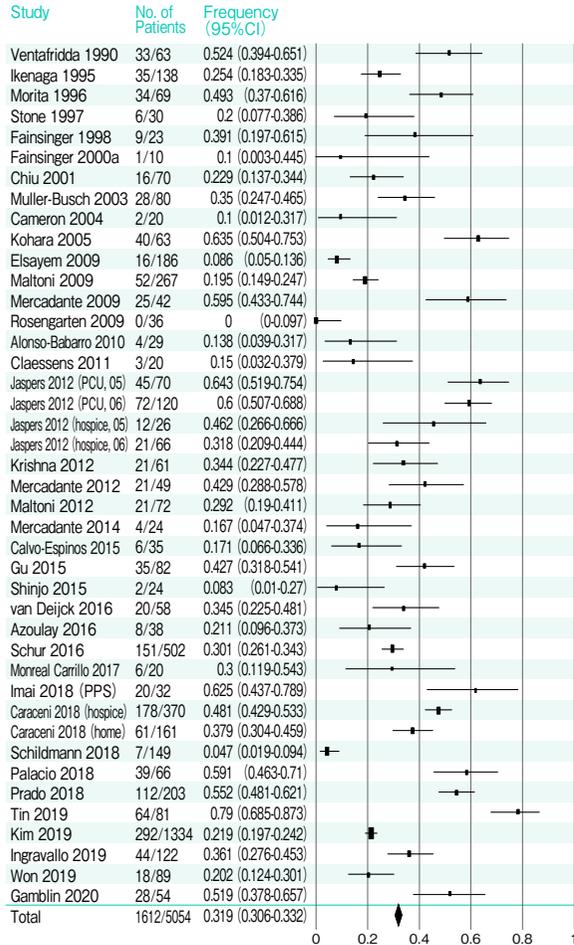
鎮静の対象となる患者ではなくもとの患者を母集団とした場合の、鎮静を必要としたせん妄、呼吸困難、痛みの頻度は、表 2 および図 4A, 4B の通りであった。

がん患者全体でみた場合は、治療抵抗性のせん妄、呼吸困難、痛みは、それぞれ、9~10%、6~7%、3~4%で生じると考えられる。

図 3A (つづき)

2 呼吸困難

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない持続鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)

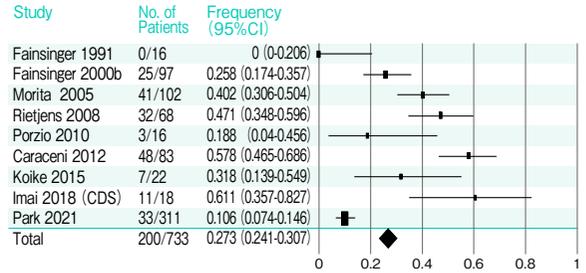
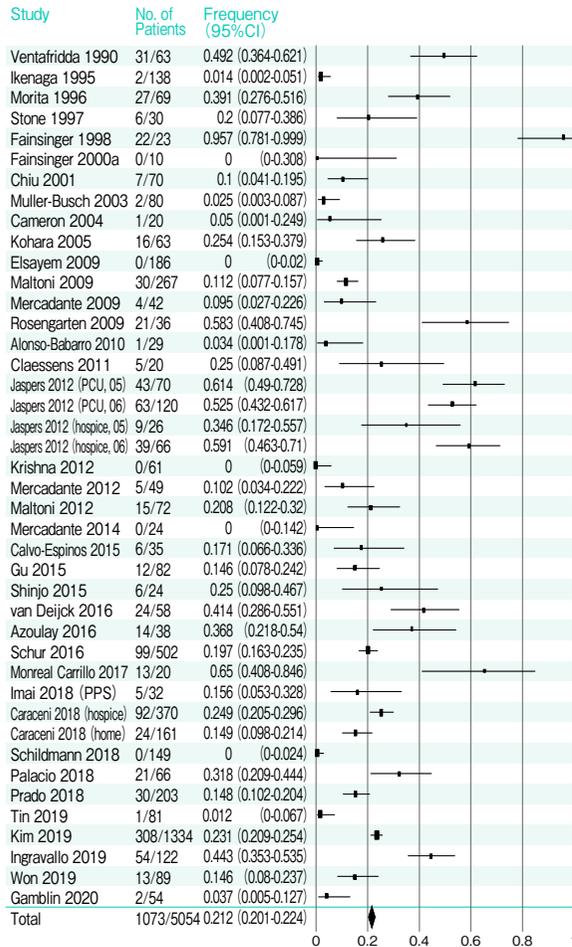


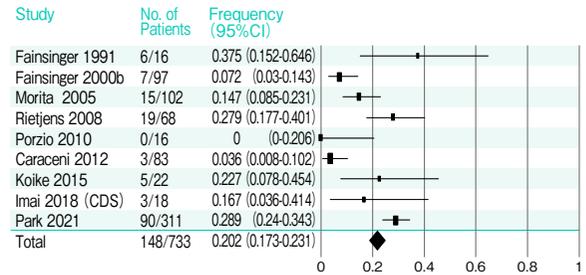
図 3A (つづき)

③ 痛み

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない持続鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)



▶ 以下の図表は Web サイトに掲載 (P136 参照)

- 図 3B 鎮静の対象症状 (2) 頻度の少ない身体的苦痛
- 図 3C 鎮静の対象症状 (3) 精神的苦痛
- 図 3D 鎮静の対象症状 (4) 研究によって扱いが異なる身体的苦痛

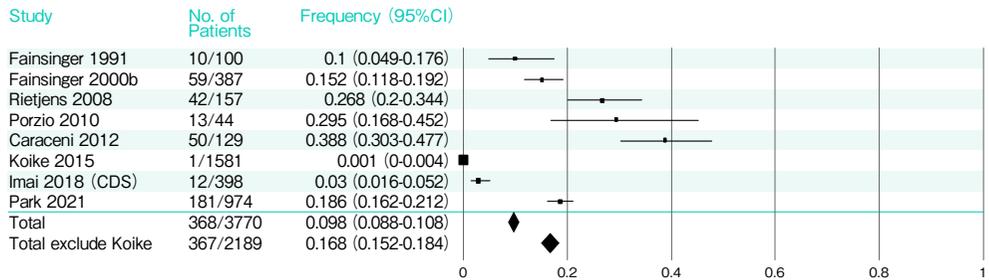
表 2 治療抵抗性のせん妄、呼吸困難、痛みの頻度の推定

	間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静または CDS に限らない持続鎮静	持続的深い鎮静 (CDS)
せん妄	8.5% (8.2-8.8)	9.8% (8.8-10.8)
呼吸困難	5.9% (5.7-6.2)	6.9% (5.9-8.1)
痛み	3.9% (3.7-4.2)	3.5% (3.0-4.2)

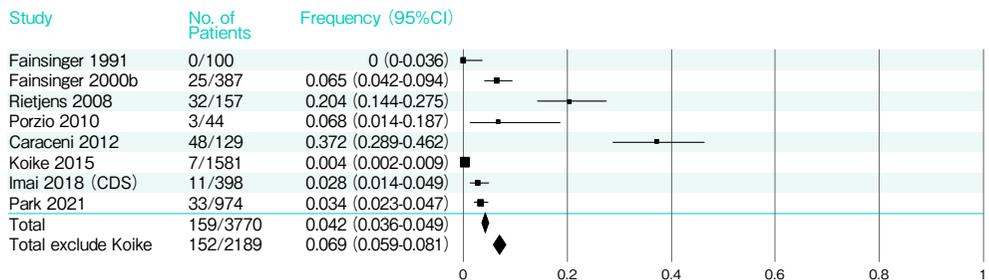
括弧内は 95%信頼区間

図 4A 治療抵抗性のせん妄、呼吸困難、痛みの頻度の推定 [持続的深い鎮静 (CDS)]

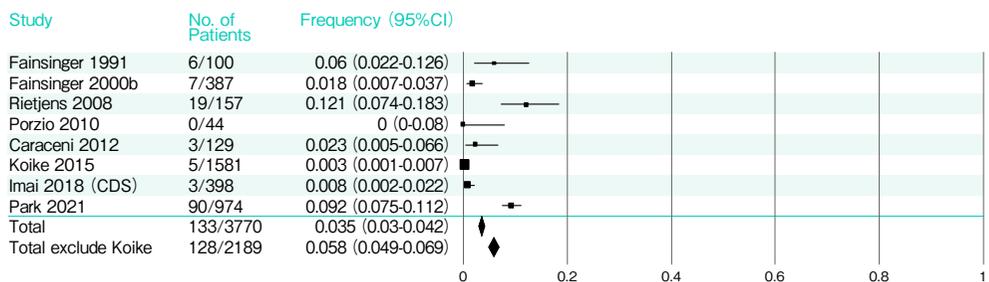
① せん妄



② 呼吸困難



③ 痛み



▶ 以下の図表は Web サイトに掲載 (P136 参照)

図 4B 治療抵抗性のせん妄、呼吸困難、痛みの頻度の推定
[間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静または CDS に限らない持続鎮静]

CQ5 鎮静にはどのような薬剤がどのくらいの投与量で用いられるか

【薬剤の選択】

鎮静で用いられた薬剤の頻度を、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静またはCDSに限らない持続鎮静、CDSに分けて算出したものを図5A, 5Bに示す。CDS以外の鎮静では、ミダゾラムが58% (57-60)、ミダゾラム以外のベンゾジアゼピンが32% (30-34)、クロルプロマジンが24% (21-26)、レボメプロマジンが3.4% (2.2-5.0)、バルビツールが12% (10-15)に用いられていた。CDSでは、ミダゾラムが76% (73-80)に用いられており、それ以外の薬剤は16%以下であった。

【投与量】

鎮静薬の使用量について、開始量、維持量、最大投与量を一覧としたものを表3, 表4に示す。

ミダゾラムの投与量は、開始量：13~84 mg/日、維持量：3.6~53 mg/日、最大投与量：5~100 mg/日であった。研究間の中央値は、開始量：27 mg/日、維持量：23 mg/日、最大投与量：36 mg/日であった。

ハロペリドールの投与量は、開始量：2.8~10 mg/日、維持量：3.6~10 mg/日、最大投与量：4~7.5 mg/日であった。クロルプロマジンの投与量は、開始量：34~100 mg/日、維持量：56~225 mg/日、最大投与量：48~59 mg/日であった。レボメプロマジンの投与量は、維持量：19 mg/日、最大投与量：50~125 mg/日であった。フェノバルビタールの投与量は、開始量：480 mg/日、最大投与量：530 mg/日であった。

解釈

鎮静にはミダゾラムが主に使用される。CDS以外の鎮静では、ミダゾラム以外のベンゾジアゼピンやクロルプロマジンも用いられる。ハロペリドールも鎮静に使用されている頻度は高い (CQ1:表1参照)。

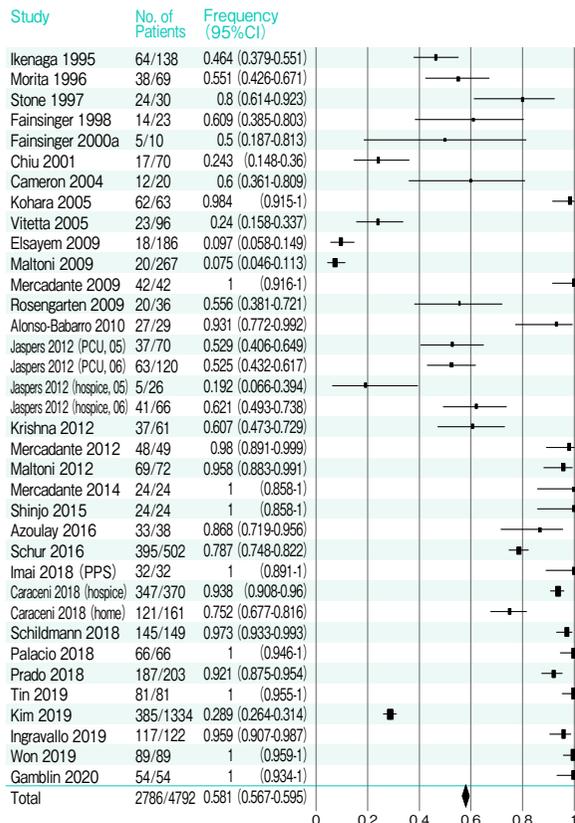
鎮静に使用される薬剤の使用量には研究間、個人間での差が大きく、患者の全身状態や個人差の影響に加えて、施設によって投与方法に差異がある可能性がある。しかし、全体的には、最大投与量の中央値はミダゾラムで36 mg/日程度であり、比較的少量から中程度までの投与量で苦痛緩和が得られると考えられる。これは、鎮静は比較的少量の鎮静薬を苦痛にあわせて投与した結果ともいえると考えられる。

注意すべき点としては、使用している鎮静薬がすべて記載されているとは限らないこと、併用があること、中央値と平均値を区別せずに集計したこと、「/時間」を「/日」に置き換えて換算したことがある。また、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められている場合がある。

鎮静薬の種類や投与量が妥当であるかを結論づけるには、投与方法を規定した実証研究が必要であり、今回の集計結果は参考程度にすることが望ましい。

図 5A 鎮静で用いられる薬剤：ミダゾラム

● 持続的深い鎮静 (CDS) 以外の鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)

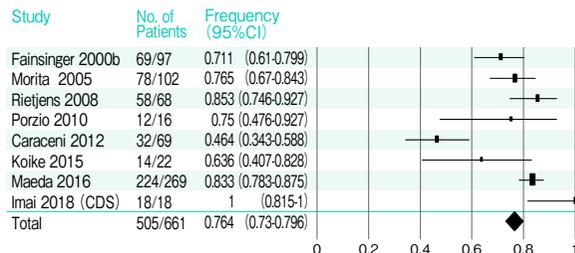
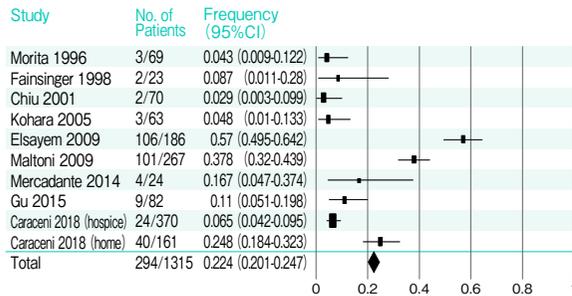


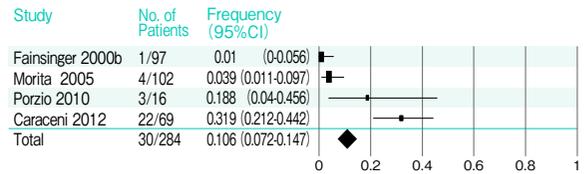
図 5B 鎮静で用いられる薬剤：その他の薬剤

① クロルプロマジン

● 持続的深い鎮静 (CDS) 以外の鎮静

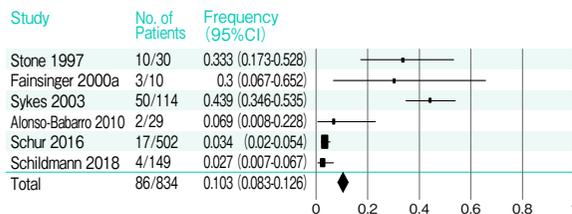


● 持続的深い鎮静 (CDS)

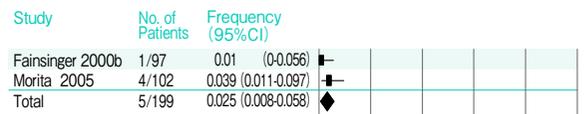


② レボメプロマジン

● 持続的深い鎮静 (CDS) 以外の鎮静

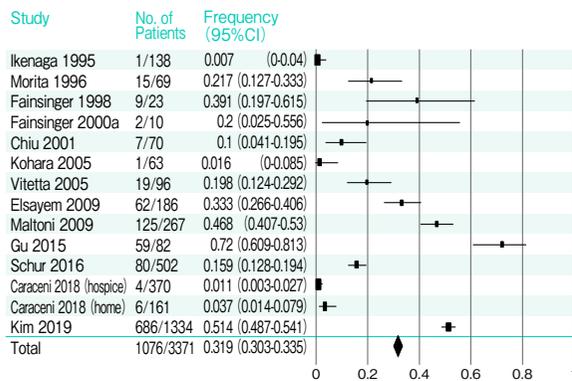


● 持続的深い鎮静 (CDS)

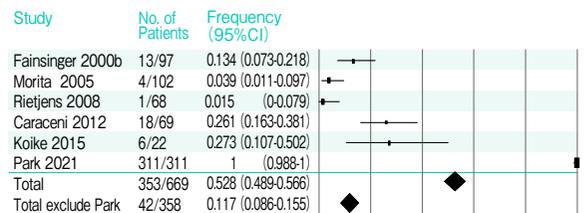


③ ミダゾラム以外のベンゾジアゼピン

● 持続的深い鎮静 (CDS) 以外の鎮静

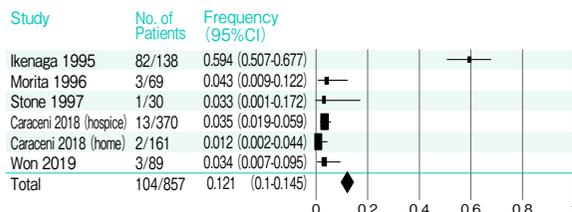


● 持続的深い鎮静 (CDS)



④ バルビツール

● 持続的深い鎮静 (CDS) 以外の鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)

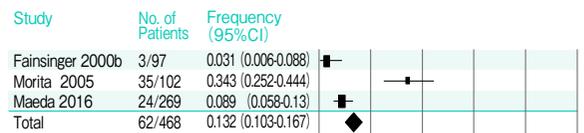


表3 ミダゾラムの投与量

	文献	開始量 (mg/日)	維持量 (mg/日)	最大投与量 (mg/日)
間欠鎮静も含む/ 広い意味での鎮静	Stone (1997)			22 (—)*
	Fainsinger (1998)		30 (15~60)	
	Fainsinger (2000)		43* (24~120)	
	Sykes (2003)			23 (—)
	Cameron (2004)		19* (7.5~40)	
	Kohara (2005)			31 (68)
	Vitetta (2005)	13* (2.2)		18* (2.6)
	Elsayem (2009)			72 (24~288)
	Maltoni (2009)		42* (2.5~110)	
	Rosengarten (2009)		— (12~144)	
	Krishna (2012)			5 (1~24)
	Calvo-Espinos (2015)			40* (—)
	Schur (2016)	15 (—)		24 (—)
	Palacio (2018)	48* (8~384)		100* (0~480)
	Ingravallo (2019)	60 (5~160)		
Won (2019)		48 (24~96)		
CDSに限らない 持続鎮静	Mercadante (2009)	35* (15)		62* (47)
	Babarro (2010)			74* (—)
	Mercadante (2012)	28* (—)		22* (13)
	Mercadante (2014)	27* (3.9)		
	Maltoni (2012)			60 (15~450)
	新城 (2015)	13* (4.8~30)		12* (2.6~30)
	Imai (2018)	19* (9.6)		50* (38)
	Schildmann (2018)		11* (1~157)	
	Prado (2018)	18 (14~36)		36 (22~72)
	Tin (2019)		10* (5~45)	
CDS	Gamblin (2020)		3.6* (36)	86* (106)
	Fainsinger (2000)		15 (5~60) 15 (5~135) 23 (10~45) 53 (15~180) (国別のデータ)	
	Morita (2005)	36 (6~480)		36 (1.8~330)
	Porzio (2010)		33* (24~48)	
	Caraceni (2012)		18 (5~75)	
	Koike (2015)		23* (5~100)	
Imai (2018)	84* (70)		65* (101)	

*：平均値 (印のないものは中央値), 括弧内は範囲 (最小~最大) または標準偏差, —：記載のないもの, CDS：持続的深い鎮静

表 4 抗精神病薬・フェノバルビタールの投与量

	文献	開始量 (mg/日)	維持量 (mg/日)	最大投与量 (mg/日)
ハロペリドール				
間欠鎮静も含む/ 広い意味での鎮静	Stone (1997)			5* (—)
	Cameron (2004)		8* (5~10)	
	Kohara (2005)			7.5* (—)
	Vitetta (2005)	5.0* (0.5)		6.1* (0.9)
	Maltoni (2009)		3.6* (0.5~10)	
	Rosengarten(2009)		— (48~360)	
	Krishna (2012)			4 (1~19)
	Ingravallo (2019)	5 (2~20)		
CDS に限らない 持続鎮静	Mercadante(2012)	2.8* (—)		
	Mercadante(2014)	9.4* (3.6)		
CDS	Morita (2005)	10 (0.96~120)		5.0 (0.4~35)
	Caraceni (2012)		4 (1.5~24)	
	Koike (2015)		10* (—)	
クロルプロマジン				
間欠鎮静も含む/ 広い意味での鎮静	Maltoni (2009)		56* (2.5~350)	
	Ingravallo (2019)	100 (5~100)		
CDS に限らない 持続鎮静	Mercadante(2014)		225* (163)	
	Prado (2018)	34 (24~72)		48 (24~96)
CDS	Morita (2005)	84 (48~600)		59 (36~96)
	Porzio (2010)		90* (72~144)	
	Caraceni (2012)		68 (25~375)	
特定薬物の投与	Mclver (1994)		75 (39~150)	
レボメプロマジン				
間欠鎮静も含む/ 広い意味での鎮静	Stone (1997)			64* (—)
	Sykes (2003)			50 (—)
	Fainsinger (2000)		19 (13~25)	
	Calvo-Espinos (2015)			70* (—)
CDS に限らない 持続鎮静	Babarro (2010)			125* (—)
CDS	Morita (2005)	24 (20~31)		25 (20~30)
フェノバルビタール				
CDS	Morita (2005)	480 (120~1,920)		530 (120~1,920)

* : 平均値 (印のないものは中央値), 括弧内は範囲 (最小~最大) または標準偏差, — : 記載のないもの, CDS : 持続的深い鎮静

CQ6 鎮静の効果はどうか

鎮静の効果については、いろいろな方法で評価されていた。

定義はまちまちであるが、苦痛が改善したことを有効とした場合の有効率の頻度を、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静または CDS に限らない持続鎮静、CDS に分けて算出したものを **図 6** に示す。CDS の有効率を提示している研究は 1 件のみであり、83% (75-90) であった。CDS 以外の鎮静では、有効率は、86% (84-88) であった。これらでは効果を評価する方法として以下のような方法が用いられていた。

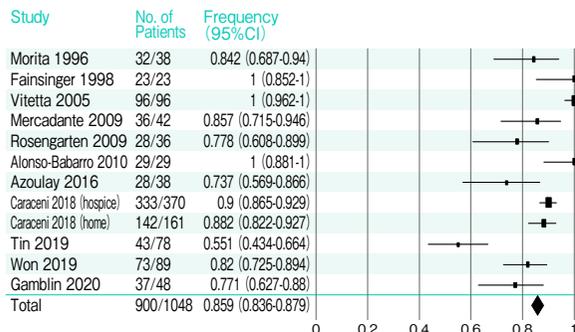
- ① 全般的に苦痛が緩和したかどうかのみを簡便な方法で評価する (complete/partial/none, McIver, 1994 ; poor/fair/good, Fainsinger, 1998 ; very good/good/moderate, Lundström, 2005 ; marked/good/slight/no improvement, Rosengarten, 2009 ; complete relief, Caraceni, 2018 ; relieved/partially/unrelieved, Gamblin, 2020)
- ② 最初に使用した薬剤以外の鎮静薬を併用する必要があったかで評価する (Morita, 1996 ; Porzio, 2010 ; Won, 2019)
- ③ 何らかの評価指標を用いる (鎮静薬投与後 4 時間で 1 時間のうち 15 分以上の耐えがたい苦痛の有無, Morita, 2005 ; 調節型鎮静では苦痛緩和 (STAS ≤ 2 かつ RASS ≤ 0), 深い鎮静では意識の低下 (RASS ≤ -4), Imai, 2018 ; 毎日の 80% 以上の時間で苦痛がコントロール, Tin, 2019)
- ④ 「苦痛緩和が得られた」とのみ記載している (Vitetta, 2005 ; Alonso-Babarro, 2010 ; Azoulay, 2016)
- ⑤ 家族に苦痛緩和が得られたかを研究者が質問する (Mercadante, 2009)

頻度の記述がないため図に含められなかった、効果を評価したその他の研究としては以下のものがあつた。

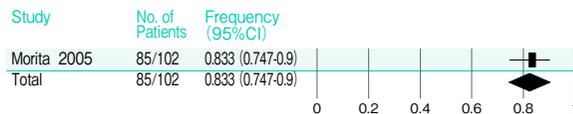
評価指標を用いた研究では、Agitation Distress Scale (0~18) が 7.1 から 1.9, 9.7 から 2.4 に減少した (Morita, 2005 ; Mercadante, 2014), Discomfort Scale (0~17) が 12 から 7.8 に低下した (van Deijck, 2016), STAS item2 (0~4) が調節型鎮静で 3.8 から 0.8, 深い鎮静で 3.7 から 0.3 に低下した (Imai, 2018)。

図 6 鎮静の有効率

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)



症状ごとの評価では、鎮静薬の投与後の4時間後で1時間のうち15分以上の耐えがたい苦痛が倦怠感では46%から3.1%に、呼吸困難では39%から9.2%に、痛みでは20%から2.0%に、中程度以上の不穏が36%から7.1%に減少した (Morita, 2005), 過活動型せん妄 (0~3) が1.5から0.03に低下した (Mercadante, 2009), 10段階の代理評価で呼吸困難が2.9から0.7, せん妄が5.9から1.4に低下した (Mercadante, 2014)。

家族の満足度もしばしば取得されており、満足/fairが87% (Chiu, 2001), goodが100% (Mercadante, 2012), optimal/goodが96% (Mercadante, 2014)と報告されている。

鎮静薬の投与後の意識の変化については、以下のように報告されている。

- ①臨床評価では、コミュニケーションができたものが50%, 15%, 41%であった (Muller-Bush, 2003; Morita, 2005; Lundström, 2005)。「眠っているが容易に覚醒する」~「眠っていて容易に覚醒しない」であった (McIver, 1994)
- ②複数項目の指標を用いたものでは、Communication Capacity Scale (0~17) が8.3から15, 12から16に上昇した (Morita, 2005; Mercadante, 2014)
- ③単一項目の指標を用いたものでは、RASS, Ramsey sedation scale がしばしば用いられていた。52%でRASSが-5になったが42%はそれより浅い鎮静で苦痛緩和が得られた (Maltoni, 2012), RASSが調節型鎮静では+1.2から-1.7, 深い鎮静では+1.4から-3.7になった (Imai, 2018), 76%でRASS=-3であった (Won, 2019)。Ramsay sedation scaleで5以上 (聴覚刺激に弱い反応~昏睡) になった (Alonso-Babarro, 2010), Ramsey sedation scaleで1以上/BISモニターで60以上で覚醒しているとみなされる患者が4時間後に70%から31%, 95%から56%であった (Monreal-Carrillo, 2017), Ramsey sedation scale=1/2が69%から3%に低下した (Palacio, 2018)。Communication Capacity Scaleのitem1 (0:清明~5:覚醒しない) が1から4に悪化した (Mercadante, 2009), Glasgow Coma Scaleで3になった (Claessens, 2011)。

解釈

鎮静は総合的には80%前後で効果があるとみなされている。本手引きで概念化されている鎮静方法の効果のみた研究では、鎮静開始4時間後の有効率は、調節型鎮静で69%, 深い鎮静で83%である (Imai, 2018)。

注意すべきこととして、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ことがある。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。鎮静後の意識の変化についても、平均すれば意識は低下する傾向にあるものの、鎮静薬の使用法や苦痛の程度によってはコミュニケーションが可能な状態も維持されているが、評価方法は統一されていない。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が、代理評価の信頼性や妥当性は十分に確認されていない。鎮静の効果に関しては今後さらに研究が必要である。

CQ7 鎮静の安全性はどうか

鎮静の有害事象の頻度を、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静または CDS に限らない持続鎮静、CDS に分けて算出したものを図 7 に示す。心肺停止の頻度は、CDS 以外の鎮静で 1.4% (0.5-2.9)、CDS で 3.3% (0.9-8.3) であった。呼吸循環抑制の頻度は、CDS 以外の鎮静で 11% (6.5-16)、CDS で 18% (12-26)、奇異性反応の頻度は、CDS 以外の鎮静で 7.0% (3.5-12)、CDS で 2.9% (0.6-8.4) であった。

解釈

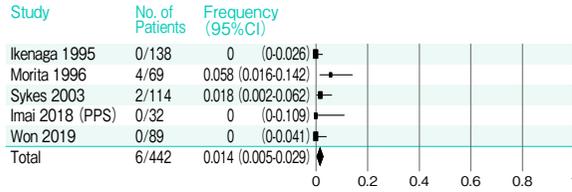
鎮静薬によって生じうる有害事象について、鎮静をしていない患者群を対照群として比較した研究や、鎮静薬の投与方法によって有害事象の頻度を比較した研究はない。鎮静を受けた患者を対象とした単アームの研究では、治療抵抗性の苦痛のある死亡直前の終末期患者に対して鎮静薬を使用した場合には、1~3%程度の頻度で鎮静薬の使用と関連する可能性のある心停止を生じる場合があることが示唆されている。一時的な呼吸・循環抑制はこれより頻度が高く、CDS 以外の鎮静で 11%程度、CDS で 18%程度と見積られる。

注意すべきこととして、これらは対照群が設定されていないため、臨床的に「鎮静薬の使用との関連が否定できない」と臨床的に担当医が考えた基準を用いており、過大または過小評価している可能性がある。実際、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。鎮静薬が生命予後に与える影響を詳細に検討した St. Christopher's ホスピスの研究では、鎮静薬が生命予後を明らかに短縮したと考えられるのは 1.8% (0.2-6.2) にすぎなかったとしている (Sykes, 2003)。また、集団を対象として生命予後を比較した複数の報告で、鎮静を受けた患者と受けなかった患者とで生命予後への効果は認められていないため、少なくとも鎮静が平均的に生命予後を短縮するといった重篤な安全性に及ぼす影響はないと想定される (CQ9 参照)。個々の患者における鎮静の安全性については、対照群をおいた、または、客観的な基準を明確にした研究が必要である。

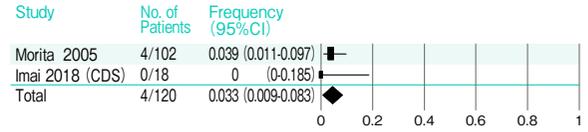
図7 鎮静の有害事象

① 心肺停止

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静

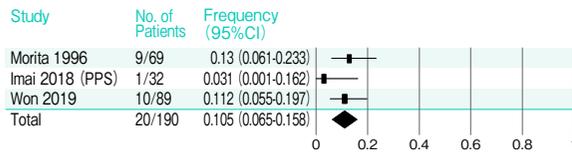


● 持続的深い鎮静 (CDS)

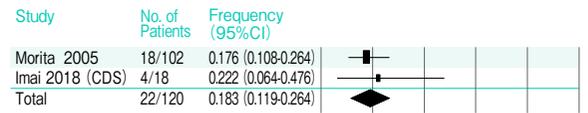


② 呼吸循環抑制

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静

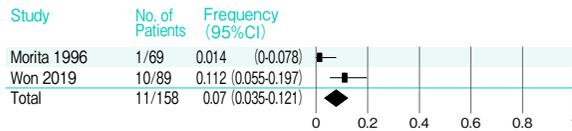


● 持続的深い鎮静 (CDS)

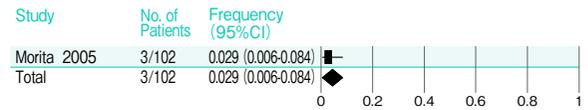


③ 奇異性反応

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)



CQ8 患者・家族は意思決定にどのように参加しているか

患者・家族が鎮静に同意した頻度を、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静またはCDSに限らない持続鎮静、CDSに分けて算出したものを図8に示す。患者が同意している頻度は、それぞれ、32% (30-35)、59% (53-65)であり、家族が同意している頻度は、それぞれ、93% (92-95)、94% (90-97)であった。患者に同意を取得していない理由は、認知障害(せん妄)、患者の全身状態が極端に悪いこと(too serious)が主であった(CQ1:表1参照)。

解釈

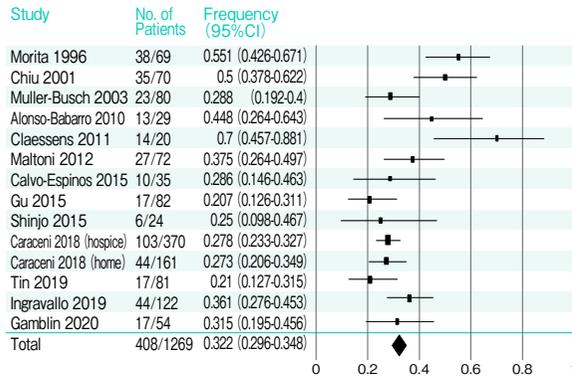
鎮静を行う場合には患者の半数程度から同意が取得されており、家族からはほとんどの場合で同意が得られている。鎮静が行われる状況では、患者はせん妄状態であることが多く、意思決定能力がない場合が多いことから、患者への同意の取得が半数程度であるのは説明できる。このなかには、「患者が病状を受け入れられる状態になるのを待っていたら、説明する機会がないまま病状が悪化してせん妄となった」「治療抵抗性の苦痛を生じたらどうするかをあらかじめ話し合っておいたほうがよいと周囲は考えていたが、患者に話を切り出すタイミングを先延ばしにしてきたまません妄になった」状況も考えられる。一方、「患者の全身状態が極端に悪いこと」は、患者にとって鎮静の説明を明確にすることが善であると臨床的に考えなかった場合(患者の不安が強い、それまでの病状に気持ちが追い付いていない、病状の詳細の説明を希望しないなど)があると想定されるが、詳細は明確ではない。患者自身と鎮静について説明できた患者では、鎮静の実施率が高かったとの研究があり、それまでの病状の受け入れと鎮静の実施との関係が示唆される(Ingravallo, 2019)。

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。

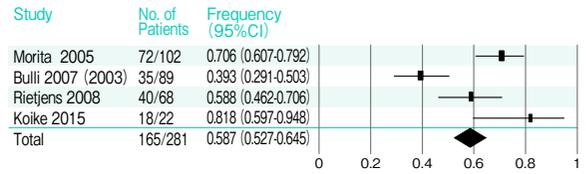
図8 鎮静についての患者・家族の同意

① 患者の同意

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静

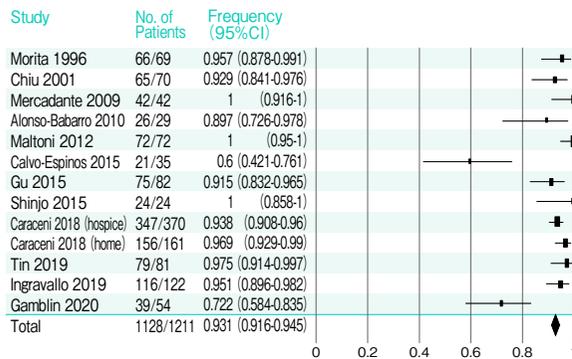


● 持続的深い鎮静 (CDS)

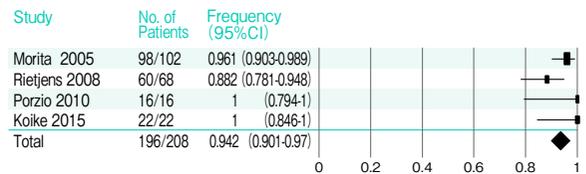


② 家族の同意

● 間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静
または CDS に限らない鎮静



● 持続的深い鎮静 (CDS)



CQ9 鎮静は生命予後を短くするのか

鎮静を受けた患者と受けなかった患者とでの生命予後を比較した研究を一覧として表5 (Web) に示す。生命予後の計算の起点はすべての研究で、緩和ケアサービスの開始（入院または在宅サービスの開始）であった。比較をしている研究25件のうち、21件で生命予後に有意差はなかった。4件では生命予後に有意差があったが、いずれも鎮静を受けた群のほうが長かった（6 vs. 4日, 34 vs. 16日, 24 vs. 17日, 14 vs. 12日；Schildmann, 2018；Prado, 2018；Bulli, 2007；Park, 2021）。

患者背景を一致させて比較した研究では、イタリアの matched cohort 研究では、間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静が有る群（n=267）と鎮静なしの群（n=251）とで、生命予後に有意差はなかった（図9A；Maltoni 2009）。日本の傾向スコアマッチングを用いた研究でも、CDSを受けた患者群（n=269）と鎮静なしの群（n=1,558）とで、生命予後に有意差はなかった（図9B；Maeda 2016）。

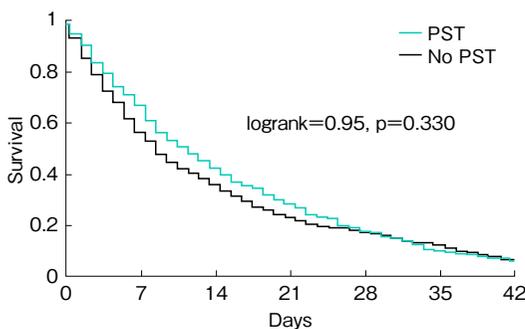
すべての研究から中央値、平均値の加重平均を求めてみたところ、鎮静を受けた患者の生命予後と受けなかった患者の生命予後は、中央値：14.3 vs. 13.6日、平均値：25.9 vs. 26.1（n=2,918, 8,301）。間欠鎮静を含む/広い意味での鎮静では、中央値：13.3 vs. 11.0日、平均値：20.5 vs. 20.6（n=1,421, 3,711）；CDSに限らない持続鎮静では、中央値：7.8 vs. 7.5日、平均値：32.8 vs. 33.5（n=713 vs. 1,341）；CDSでは、中央値：23.3 vs. 22.7日、平均値：24.3 vs. 24.1（n=784, 3,249）であり、両群に明確な差を認めなかった。

解釈

鎮静が生命予後に影響を与えるかという臨床疑問を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、比較群では鎮静薬を使用しない状態で比較を行

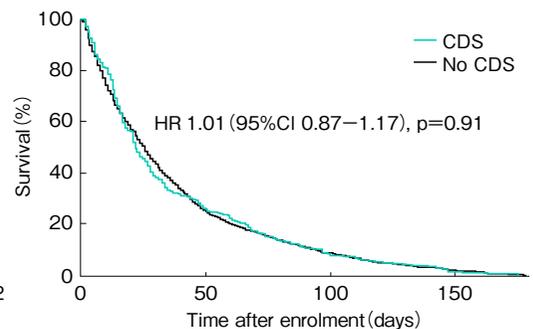
図9 鎮静を受けた患者と受けなかった患者の生命予後を背景を一致させて比較した研究

A：Maltoni (2009)



No. pts at risk	0	7	14	21	28	35	42
PST	267	189	120	79	50	27	18
No PST	251	154	95	60	44	32	17

B：Maeda (2016)



PST: palliative sedation therapy, CDS: continuous deep sedation

[AはMaltoni M, et al. Ann Oncol 2009; 20: 1163-9より, BはMaeda I, et al. Lancet Oncol 2016; 17: 115-22より, それぞれ引用改変]

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困難であると考えられるためである。

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。観察研究の結果からは、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死亡までの期間に差があるという知見はない。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、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ないと想定される。

注意すべき点として、観察研究にはさまざまな限界がある。すなわち、①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、②対象集団の背景の違いや実施された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）、③多く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おり、鎮静の対象となる苦痛が生じてからの生存期間を直接比較していない（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）。

▶以下の図表は Web サイトに掲載（P136 参照）

表 5 鎮静を受けた患者と受けなかった患者の生命予後を比較した研究

CQ10 鎮静に関して家族はどのような体験をしているのか

鎮静を受けた患者の家族の体験に関する原著論文8件を表6 (Web) に示す。国内外の内訳は、国外文献（ベルギー、オランダ、スイス、イギリス、イスラエル、韓国）6件、国内2件であり、研究デザインは、質的研究3件、量的研究5件であった。セッティングは在宅および施設（病院、ホスピス・緩和ケア病棟など）であった。鎮静を受けた家族の体験が調査された時期は、鎮静前1件、鎮静中と死別後を含む1件、死別後6件であった。表7 (Web) は、文献レビュー論文2件を示す。

各文献における家族の定義は、主に親戚とされており、親戚には家族や重要他者（親しい友人など）が含まれていたが、すべての文献で明確な記載がなかった。一部の研究では、患者自身が最も近い家族であると指名した人物、診療記録に記載されていた人物、もしくは医療者が患者に最も近いと特定した人物であると定義されていた。また、患者との続柄の多くは、配偶者もしくは子供であった。

鎮静を受けた家族の体験を概観すると、鎮静に対する家族の満足度、家族の評価、家族の懸念、その他の体験に分類され、以下はその分類ごとに記述する。

鎮静に対して家族は78~93%で満足し、鎮静が患者の良い死（good death）に貢献したと信じていた（Bruinsma, 2014）。一方で、鎮静に対する強い苦痛を25%の家族が感じていたこと（Morita, 2004）、また個人的な困難感を家族が抱えていたことが報告されていた（Vayne-Bossert, 2013）。

家族による鎮静の評価において、鎮静開始の時期が適切であると70%、74~62%^{*}、77%の家族が評価した（Vayne-Bossert, 2013；Tursunov, 2016；Morita, 2004）。一方、鎮静の時期が早すぎる/多分早すぎる9.2%（Morita, 2004）、遅すぎる/多分遅すぎる9.7%、12~21%^{*}と評価した家族もあった（Morita, 2004；Tursunov, 2016）。鎮静前に家族が患者の苦痛が強いと評価した割合は69%、94~71%^{*}と高く（Morita, 2004；Tursunov, 2016）、鎮静後に患者の苦痛が解決したことを60%、鎮静が役立ったことを88%の家族が評価していた（Morita, 2004）。つまりこれは、患者の苦痛が鎮静によって減少したことを示唆した。

また、多数の家族が鎮静を肯定的に捉えていたものの、鎮静に対する懸念も表明されていた。Morita (2004) の家族の懸念に関する質問項目では、家族の回答の割合の高い順に、鎮静によって「話ができなくなることがつらい」50%、「病状の変化に気持ちがついていかない」34%、「自分にまだできることがあると思った」28%であった。そして、他の文献と共通して「決める責任を負うことが重荷だった」25%、50%（Morita, 2004；Vayne-Bossert, 2013）、「寿命が短くなったと思った」24%、32~21%^{*}、50%（Morita, 2004；Tursunov, 2016；Vayne-Bossert, 2013）であり、これらの懸念は、質的研究においても同様に報告されていた（Bruinsma, 2014）。

上記の家族の懸念と満足度との関連については、満足度が低いほど「鎮静後の症状緩和の不十分さ」「情報提供の不十分さ」「患者の寿命を縮める可能性がある」などの懸念があり、家族の苦痛の決定要因は、「症状の緩和の不十分さ」「決定に対する責任を負うことの重荷」「病状の変化に気持ちがついていかない」などであった（Morita, 2004）。

さらに Bruinsma (2016) は、鎮静を受けた家族と受けなかった家族で、患者の死にゆく段階での家族の体験や死別後の健康に影響があったかどうかを比較した。その結果、家

族の体験に有意差はなく、家族は鎮静について概ね満足しており、死別後の家族の悲嘆や健康に悪影響がなかったことが明らかとなった。

その他にも多様な家族の体験が報告され、それらは情報提供とコミュニケーション、患者との別れの会話、医療者の対応、倫理的な意味、安楽死の問題に集約された。特に、情報提供とコミュニケーションに関しては、医療者から鎮静に対する情報を受け取ったことを75%、60~100%、90%の家族が示し（Morita, 2004；Bruinsma, 2012；Vayne-Bossert, 2013）、質的研究においても段階的に終末期の問題として話し合っていたことが報告されていた（Bruinsma, 2014）。しかしながら、Tursunov（2016）は、鎮静の説明がその開始日に行われ、家族は心の準備ができず、医師と話し合う機会を増やしたいと感じていたことを報告していた。また、患者との別れの会話に関して、横道（2020）は、患者と意味ある会話ができなくなる期間は、鎮静あり、なしで中央値が13.5日、12日であり、鎮静開始の時期には自然と患者が会話できなくなることで、患者と家族が「伝えたいことを伝えることができた」ことに有意差がないことを明らかにした。

Eun（2017）は、鎮静を受けた家族の体験のみでなく、鎮静を受ける可能性がある終末期がん患者（予後3カ月未満）とその家族にインタビュー調査を実施し、患者および家族が、最期の時期に延命の希望と平穏な死への願いを同時に抱き、苦痛が増強する前に鎮静に関する決定が下されることを期待していること、家族間で死に関する話し合いが困難な場合は鎮静に関する知識と情報が不十分になることを報告した。

※鎮静中～死別後の割合を示す

解 釈

治療抵抗性の苦痛に対して実施された持続的な鎮静について、多数の家族は満足感を示していた。また、鎮静を開始した時期は適切であり、患者の苦痛が緩和されたと評価していた。さらに、鎮静を行ったことが家族の悲嘆や死別後の健康に悪影響を与えていないようだった。しかしながら、その一方で家族は鎮静に関して、「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けない」「決める責任を負うことの重荷」「患者の寿命を縮める可能性がある」などの懸念を抱えており、これらは、家族の体験が一様ではなく、個別の体験であることを示唆する。

上記の家族の懸念は、ケアの課題として捉える必要があり、特に、医療者の情報提供とコミュニケーションについては、改善すべき点がある。まず、鎮静に関する情報提供については、家族が鎮静の説明を受ける際に、気持ちの準備ができないという体験をしている者もいるため、医療者はそのような家族の気持ちに配慮すること、できるだけ鎮静開始までの遅すぎない時期に患者・家族と医療者間の話し合いを促進することが求められる。次に、家族は、医療者とコミュニケーションの機会が増えることを期待している可能性があるため、医療者から家族が話しやすくなるよう声をかけ、家族の懸念を聞き取る必要がある。そして、鎮静によって患者と会話ができなくなるという懸念に対しては、横道（2020）の報告にあるように、鎮静の有無にかかわらず、この時期は自然とコミュニケーションができなくなり、大切な会話の機会が失われることがないようだという、家族の葛藤が少なくなるような説明を行うことができる。また、家族が決める責任を負うことの重荷に対しては、医療者と決定の責任を共有すること、寿命が縮まるという懸念に対しては、鎮静が生命の短縮を意図したものでなく、個々の患者の状態に応じた見通しを伝える

ことが重要である（P86, V章参照）。

鎮静を受ける家族へのケアの特徴として、Bruinsma（2016）の報告では、「ケア提供者は患者の死までの期間を家族が耐えられるように何かすることができたかもしれない」とあるように、鎮静開始の時期にある家族は、患者の苦痛を目の当たりにし、数日内に大切な人を亡くすという悲嘆を体験している。その時期を家族が乗り越えられるように、具体的な家族への介入方法についての研究が必要である。そして、鎮静を受ける個々の家族に対して、鎮静によって患者の最期の苦痛が緩和され、安楽であることが保証されること、家族が患者の死に備え、良い死の体験となるようなケアを提供することが課題である。

▶以下の図表は Web サイトに掲載（P136 参照）

表 6 鎮静前後の家族の体験に関する原著論文

表 7 鎮静を受けた家族の体験に関するレビュー論文