

緩和ケアの方法 ―その目標と戦略と戦術―

2024年5月

六甲病院緩和ケア内科 安保博文

(最終改訂：2024年5月23日)

目次

I. 緩和ケアの目標と方法.....	2
II. 痛みのコントロール.....	6
III. 消化器症状のコントロール.....	34
IV. 呼吸困難感のコントロール.....	52
V. 倦怠感の症状コントロール.....	64
VI. 精神神経症状のコントロール.....	67
VII. セデーション＝苦痛緩和のための鎮静について.....	81
VIII. 緩和ケアのためのコミュニケーション技術.....	89
IX. ホスピス・緩和ケア病棟の役割.....	94

I. 緩和ケアの目標と方法

1. 緩和ケアの目標

<病気の何が患者を苦しめるのかを考える>

- ①疾患による身体症状：痛み・息苦しさ・浮腫など
- ②病気に対する不安：知らないことに対する恐怖感
- ③薬の副作用： Any drug can do anything!
- ④看護師の副作用、医者、病院の副作用
- ⑤生活の変化、人間関係の悪化：役割の喪失、家族との溝など
- ⑥スピリチュアルペイン：生きる意味の消滅、死をめぐる悩み

☆これらの影響により普通の生活ができなくなることが大きな苦痛となる。

目標は「今日も生きていて良かった」と思える生活を送ることである。

<WHO 緩和ケアの定義(2002)>

緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、Quality of Life (QOL) を改善するアプローチである。

☆QOL とは：生活の質、人生の質。その人自身が「今日も生きていて良かった」と思える度合いのこと。生活の質の内容はその人の考えによって異なることに注意。

2. 面接のコツ：ストーリーの中で疾患をとらえる

患者のニーズに合った治療を行うには、患者がどのように病気と薬をこれまで理解し、病気と治療のために生活がどんな影響を受け、今後どのようにしていきたいと考えているかを、医療者側が患者の言葉で理解することが必要である。その患者のものがたりを理解すると、その患者と家族にとっての病気をめぐる問題の全体像が浮かび上がってくる。その上で、患者のものがたりの筋書き変更が無理なく行えるようにアプローチしていく。

病状について話す際には、全ての情報を伝えるのではなく、患者にとって必要な情報を的確に説明すること。特に、今起こっている症状の原因・理屈を医学用語抜きで話すこと。そして、話を聞いている患者の反応からさらに患者の考えやものがたりを理解すること。

☆話す前に聞く。話しながら見て感じて聞いて理解する。患者に説明して理解させるのではなく、こちらが患者のことをわかることが面接の第一目標である。

3. がん進行期の体調変化とその対策

がん進行期の体調変化に影響を与えるのは、以下の4つが主な原因である。

- ①がんの再発・進行
- ②薬剤（緩和医療の薬剤、抗がん剤 etc.）の副作用

③合併症（感染症・出血・高カルシウム血症 etc.）

④環境の影響（入院環境による便秘・不眠・食欲低下、転倒・せん妄、不安 etc.）

悪化要因と生命予後に応じて治療目標を少しずつ変更しながら治療を行い、患者や家族の希望を考慮して環境を調整することで、体調や日常生活レベルを一時的に改善することができる。そのことにより患者・家族ともその後病状が悪化しても「何とかなるかな」と受けとめることが可能となっていく。

また、症状悪化の原因がはっきりしない場合、医療者も家族もつい心理的な要素（例：癌を告知されたこと、仕事ができなくなったこと、家族の面会が少ないこと、もともとの性格 etc.）を取り上げたくなるが（Total pain！）、これは誤診へとつながる危険な道である。

心理的な要素はあくまでも誘因であって、身体症状の原因はあくまで身体に何かがあるはず、と信じてアプローチし、患者の身体状況全体を医学的に把握しようと努力することが重要である。薬物、臓器機能低下、合併症の3つが身体に及ぼす影響について総合的に評価を行う。

☆身体症状の対策をせずに心理面のアプローチを試みるのは無謀である。

4. 患者さんの物語にあわせて見立てを説明する：新しい物語

患者さんがわかる表現で症状の成り立ちと対処方法を説明する。“わけがわからないもので自分の体がどんどん傷つけられていく”イメージを多くの患者が持っている。症状の成り立ちを説明することで、病気の根治は困難でも医学的に対処可能なものである、何とかなる、というイメージを伝えることができる。

☆「あなたの病気には病院ではもう行う治療はありません」という意味のメッセージを受け続けてきた癌末期の患者さんとご家族はやむを得ず自分たちだけで病気に対する対処方法を考えてきている。もう一度、病気のことは病院の私たちが対処しますよ、私たちにまかせてください、という形で病気の重みを引き受けて、患者さんたちがもう一度自分たちの生活の中心を考えていくことができるようにしていく。

5. 実現可能な目標を設定する：希望の提示

病気の進行に伴って医学的な目標を断念し続けてきた患者さんに、もう一度達成可能な医学的目標を提示し希望を作り出す。

例) 「まずは痛みを今の半分以下に和らげて、夜眠れることを目標にしましょう」

☆無理な目標を立てると、薬の副作用による体調悪化や、不安・不満・絶望をもたらす。

6. まず、治療可能な病態に対してしっかりした医学的対策を検討する：基本的治療

進行したがんの大きさや数に圧倒されて対策をあきらめないこと。症状の成り立ちをしっかり把握し、治療可能な病態に対し、きちんとした医学的アプローチを行うことで多くの致命的な症状が改善される。

例) 感染症、胸水・心嚢液・腹水、高カルシウム血症の治療、薬の副作用対策、せん妄

☆がん進行期で重要なことは、患者の体にしっかり触れ、体に起きている変化を身を持って把

握し、そのことを患者・家族と共有した上で、検査結果など他の情報と合わせて病態を判断し、治療計画を立てることである。身体診察を行わずに検査結果のみで立てた治療計画は、しばしば的外れとなり症状や不安を悪化させる。

7. 残った症状に対し、症状コントロールのための治療を行う：対症療法

鎮痛剤、ステロイド、制吐剤、抗ヒスタミン剤、抗不安薬、抗精神病薬、などを用いて症状のコントロールを行う。

がんの進行はゆっくりした慢性的変化であり、その症状の多くは薬物によるアプローチによって改善できる。一方で、急性疾患に伴う急激な症状は対症療法のみではコントロール困難であり、病態そのものにたいする根本的な対策が症状緩和のために必要である。

8. 日々の生活の中で、喜びになることをひとつでも作り出せるように関わる

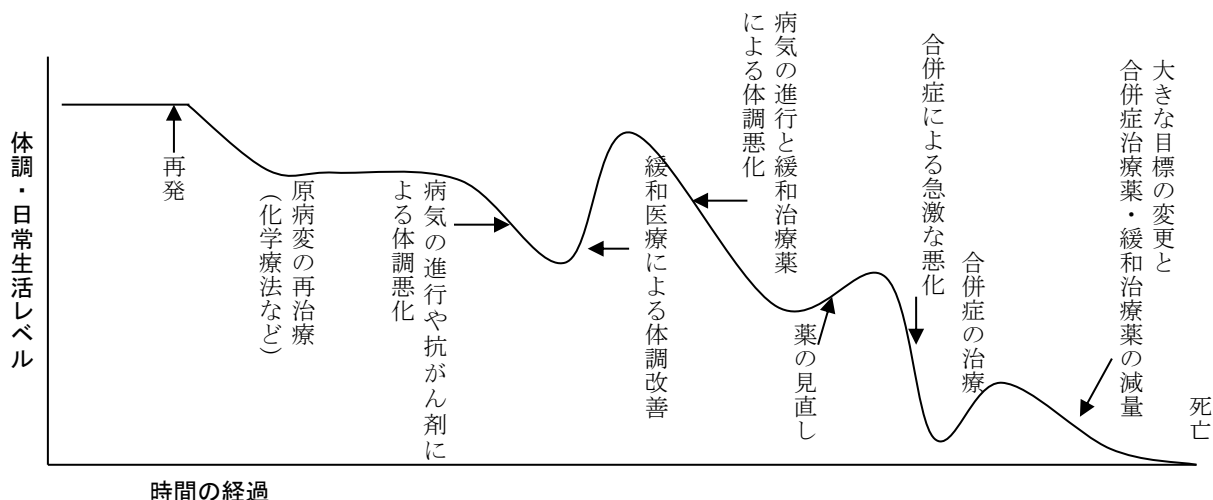
あいさつ、日常の会話、お茶、家族との時間、記念撮影、ペット、人生の振り返り など痛みや症状を緩和することは緩和ケアの「目標」ではなく「手段」にすぎない。

症状を緩和した結果、あるいは、症状が緩和しなくても、過去の人生や日々の生活に楽しみや喜びを見出すサポートを行うことこそが重要である。

9. 病状の進行に合わせて、本人・家族とともに目標の変更と治療の変更を行う

進行癌は、薬の影響や合併症によって山あり谷ありの変化をきたしながら、日常生活レベルを低下させ全身状態を悪化させていく。

常に本人に体調と希望を語ってもらい、医者は医学的な変化を把握して伝え、家族とともに話し合っ、目標をその都度設定し直しながら対策を行っていく。どの時点でも、常にコミュニケーションをとり続け、何らかの目標を本人・家族・医療者で共有することが大切である。



こうした話し合いの際に重要なことは、患者の目標、家族の目標、医師の目標、看護師の目標は必ずしも一致しないことを意識することである。一致させようと努力するのではなく、お互い

の考え方の違いがあることをしっかり認識できることがコミュニケーションの目標である。

それぞれの多様な考え方や感情を共有し、目標を一つに限定せずに共に歩むことが、ケアを行う側と受ける側双方の成長と癒しにつながる。

10. 心の葛藤をサポートする。

一人の患者、一人の家族の中の目標や感情も一つではない。

患者や家族には、病気の自然な経過や、変化していく人生への受容と反発の葛藤がある。

まずは、のびのびと葛藤できるように配慮することが望ましい。

医療スタッフにも、これはどうにもならないという理性的判断と、でもどうにかしてあげたいという情緒的姿勢の葛藤がある。

その葛藤を大切にしながらさらに工夫を重ねるところにターミナルケアの本質がある。

Ⅱ. 痛みのコントロール

1. 痛みのコントロールの目標と方法

痛みや他の身体症状をとることは、緩和ケアの必須条件である。まず痛みをとらなければ、精神的ケアもホスピスケアも始まらない。痛みの緩和はケアの基盤でありスタートラインである。

☆Dame Cicely Saunders の言葉

「もし私ががんの末期になって、強い痛みのために入院したとき、私がまず望むのは、牧師が来てくれて痛みが取れるように祈ってくれることでもなければ、経験深い精神科医が来てくれて、痛みのためにイライラしている私の悩みに耳を傾けてくれることでもありません。私がまず望むのは、私の痛みの原因をしっかりと診断し、痛みを軽減するための薬剤の種類、量、投与法を判断し、それを直ちに実行してくれる医師が私のもとに来てくれることです。」



1) 痛みの原因と患者の状態について評価を行い、計画を立てる

痛みのコントロールの最初のステップは、患者の評価と病態の把握である。

- 1) 詳細な病歴と生活歴を聴取しつつ心理状況の評価を行い、身体診察を行いながら痛みの部位・強さと全身状態を確認する。
- 2) 必要に応じて画像診断や血液検査を追加し、痛みの原因とその他の病態を把握する
- 3) 全身状態 (ADL、生命予後 etc.) を考慮し、可能であれば痛みの原因への対策 (放射線治療、ドレナージ、手術、神経ブロック etc.) を検討する。
- 4) 前医での治療、現在の肝機能・腎機能・精神状態 (せん妄・眠気・不安 etc.)、今後の生活などに関する患者の希望を踏まえて、薬物による痛みのコントロールを計画する

評価のプロセスは精神的ケアの一部である。痛みの評価が患者への配慮をもって行われ、治療計画のプロセスが患者の意向を重視しつつ進められたならば、痛みのコントロールの最初のステップは成功したことになる。

2) 痛みの治療目標を必ず設定する

第1目標：痛みを妨げられず夜眠れること

第2目標：安静時の痛みの消失

第3目標：体動時の痛みの消失 (必ずしも達成されない)

患者に痛みの原因と対策を説明し、痛みの治療の目標を明らかにする。目標を設定し、それが達成されることで安心感が生まれる。目標なしに生きていくのはむずかしい。

3) 鎮痛薬の使い方：薬は副作用というリスクを必ず伴うことに注意！

＜がん疼痛への鎮痛薬使用法：WHO ガイドライン 2018 年＞

(翻訳：WHO ガイドライン 成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント)

- ①可能な限り経口投与とする (by mouth)
- ②時刻を決めて規則正しく使用する (by the clock)

③患者ごとに薬剤と用量を決める (for the individual)

④その上で細かな配慮を (attention to detail)

※1996年までのWHOのマニュアルでは、右図の三段階ラダーによって、オピオイドはまずコデインなどの弱い作用のオピオイドから使用することが示されていた。近年、強いオピオイドを少量用いることで弱オピオイドの役割を代替できることが明らかとなり、2018年の改訂で原則からは削除され、三段階ラダーは参考資料となった。

図 WHO 三段階ラダー



WHO が提唱しているのは、地球上のどこでも生活しながらがんの痛みを和らげるための方法である。しかし、入院しなければならないほど体調が悪化した場合には、これらの原則にこだわりすぎないことも大切である。

<WHO 四原則の裏返し四原則>

①by mouth にこだわらない

衰弱等によって内服のリスクが高くなった場合（誤嚥、薬物代謝の低下 etc.）、早めに注射（オピオイドの持続皮下注、アセリオ点滴など）に切り替える。

②by the clock にこだわらない

内服時間にこだわりすぎると生活に支障をきたす。体調がひどく悪いのに同じペースの定期投与をつづけると生命に危機を及ぼす。

③individual の変化に注意

同じ患者でも時期と体調や誰が関わるかによって鎮痛剤の必要な量と副作用は異なる。

④God is in the details

細かな点にこそ生活の喜びや苦しみがある。鎮痛療法の中で detail のことが生活のなかでは重要なことだったりする。生活と医療のレベル差の問題を意識すること。

<痛みの原因に基づく鎮痛薬の併用>

WHO の鎮痛薬使用法は、強い痛みには有効用量に上限がなく強い鎮痛作用を持つオピオイドを使うことを主張するものである。

ただ、残念ながら強いオピオイドが強い痛みを必ず緩和するわけではなく、また多量のオピオイドは多くの副作用をもたらす、かえって患者の生活に障害をもたらすことも多い。

三段階ラダーにとらわれることなく、痛みの原因と他の症状に応じて種々の鎮痛薬を選択・併用することが重要である。

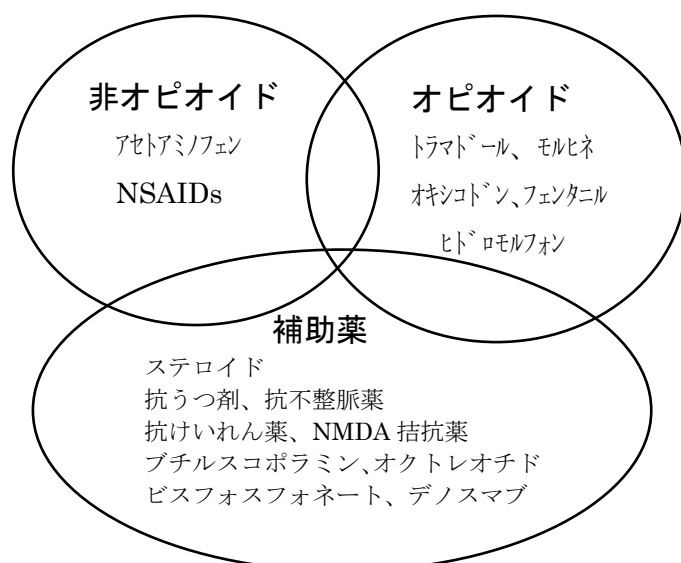


図 鎮痛薬の併用

☆六甲病院緩和ケア病棟の鎮痛剤の基本処方

第1段階 アセトアミノフェン 1200~2400mg/日分4 または NSAIDs (例: セレコキシブ 2錠/日分2)

※腎機能低下・浮腫・腹水や何らかの出血がある場合、アセトアミノフェンを選択する。

第2段階 ترامドール 50mg/日分4 (±第1段階の薬剤)

※トラマール OD 錠 (25mg) 1/2錠×4回内服で使用する。

第3段階 モルヒネ or オキシコドン or ヒドロモルフォン +ピコスルファート ±ノバミン®

またはフェントス®又はフェンタニルテープ®貼用 (±第1段階の薬剤)

※内服困難な場合や、フェンタニル貼付剤増量によっても鎮痛効果が不十分な場合は、オキシコドン・モルヒネ・ヒドロモルフォンのいずれかを持続皮下注入で使用する。

どの段階でも、神経障害性疼痛の残存が疑われる場合は鎮痛補助薬 (ベタメタゾン・プレガバリン・リドカインなど) の併用を検討する。また、消化管閉塞などによる管腔臓器の内圧上昇が疑われる場合には、ブチルスコポラミンの併用を試みる。

2. 非オピオイドの使い方: アセトアミノフェンと NSAIDs

非オピオイドに属する薬剤は、消炎作用のないアセトアミノフェンと各種の非ステロイド性抗炎症薬=NSAIDs (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) である。

1) アセトアミノフェン (カロナール®、アンヒバ®, アルピニー®など)

アセトアミノフェンは中枢神経に働いて解熱鎮痛作用を発揮する。NSAIDs のようなプロスタグランジン産生抑制による末梢性の抗炎症作用はないため、副作用が少なく小児科領域の解熱剤としてよく使われる薬である。一方、骨や軟部組織のがんの痛みを抑えるには NSAIDs のほうがすぐれている。

アセトアミノフェンは、肝臓で主にグルクロン酸抱合や硫酸抱合によって代謝される。一部はチトクローム P-450 代謝経路に入り、毒性をもつ N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンが生成されるが、この代謝物はさらにグルタチオンによって抱合されて無毒化される。しかし、大量摂取時にはグルタチオンが枯渇し、N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンによる肝障害が生じる。

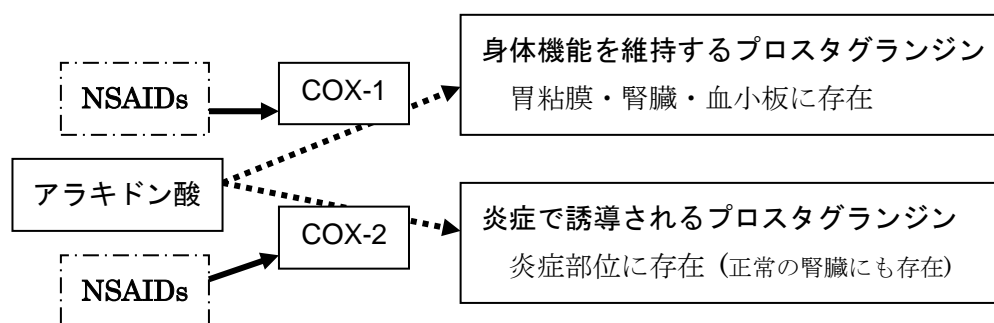
アセトアミノフェンを用いる場合、従来の日本の常用量 (1回 300~500mg、1日 900~1,500mg) では癌の鎮痛には不十分なことが多かった。このため 2011年2月に添付文書の改訂が行われ1回 300~1000mg、1日 4000mg まで、と変更された。しかし、アルコールの常用者、重篤な肝疾患のある患者、栄養状態が悪い患者では、N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンによる肝障害が現れやすいため、1日 2000mg までにとどめることが望ましい。

2) NSAIDs (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; 非ステロイド性抗炎症薬)

NSAIDs は、炎症の場の化学伝達物質であるプロスタグランジンが産生されるときに必要なシクロオキシゲナーゼ (COX) という酵素の働きを阻害することによって、主たる鎮痛効果を生じる。また、中枢神経に対してもオピオイドとは別の部位に作用して鎮痛効果を発揮するといわれている。

COX には 2 種類あり、COX-1 は身体機能を維持するもので、COX-2 は炎症部位で働くもの

である。正常の身体機能を維持するために必要な COX-1 が阻害されることで生じる症状が NSAIDs の副作用となる。COX-1 より COX-2 をより強く阻害する薬のほうが副作用が少ない。



一方、COX-2 阻害によって、抗血小板作用や血管拡張作用を持つプロスタグランジン I₂ (PGI₂) 生成が減少することが、血栓形成や血圧上昇による心血管イベント（心筋梗塞や脳卒中、心不全など）の増加につながるリスクが指摘されている。

高齢で進行癌を持つ患者においては、以下に記載したその他の副作用の発生リスクも高くなる。COX-2 選択性に関わらず、NSAIDs の使用は最低限にとどめることが望ましい。

<NSAIDs の副作用>

NSAIDs は大変副作用が多い薬であるにもかかわらず、消化器障害以外はあまり強く認識されていない。特に、体液貯留作用による浮腫・腹水増悪と血小板凝集阻害による出血に要注意！副作用が疑われたり予後が 1 週間以内と予測された場合は減量または中止すること。

(1)胃腸障害：胸焼け、食欲不振、胃十二指腸潰瘍、小腸潰瘍、直腸潰瘍、消化管穿孔

☆予防対策

①プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール、エソメプラゾールなど）かミソプロストール（サイトテック®）を併用する。

②選択的 COX-2 阻害薬のセレコキシブ（セレコックス®）か、エトドラク（ハイペン®）ナブメトン（レリフェン®）などを優先して使用する。

(2)血小板凝集阻害：血尿、病変部位からの出血など出血傾向

☆対策 NSAID を中止するか、選択的 COX-2 阻害薬に変更する。

(3)体液貯留：下肢浮腫、胸腹水の増加

☆対策

①NSAID を減量する（例：ロキソプロフェン 3 錠⇒ナプロキセン 300mg）か、中止する。

②利尿剤を併用する。（腎機能に注意）

(4)腎不全：血管内脱水（下痢嘔吐や出血、利尿剤）があるとき起こりやすい。特に高カリウム血症に注意が必要である。

☆対策 NSAID を中止し、輸液を行う。

<NSAIDs の選択>

セレコックス®(セレコキシブ)

COX-2 選択阻害薬。関節リウマチに対する鎮痛効果は他の NSAIDs と同等で、胃腸の副作用（胃潰瘍・小腸潰瘍・消化管出血）が少ないことが特徴である。また、血小板凝集抑制作用がなく出血時間に影響を与えない。肝臓で主として薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用を有する。

内服後効果発現までの時間は約 30 分、消失半減期は約 5～9 時間であり、100 - 200mg×2 回/日内服する。

ロキソニン®(ロキソプロフェン)

日本・ブラジル・インド・アルゼンチンで販売されており、日本国内で一番売れている鎮痛剤だが、アメリカ・EU 諸国では認可されていないため、臨床研究のデータが乏しい。

プロドラッグ（肝臓で活性体に変化してから薬効を発揮する薬剤）であり、鎮痛効果が強いわりに胃腸障害が少ないとされるが、日本国内の調査ではロキソプロフェン内服によって上部消化管出血が生じる危険性が 5.9 倍増加したとの報告がある。（ジクロフェナクでは 10.9 倍）

活性代謝物の最高血中濃度到達時間は内服 47 分後、消失半減期は 1.3 時間と早いため、レスキュー的な使用に適している。定時投与の場合は 1 錠（60mg）を 1 日 3 回内服する。

ボルタレン® ジクトルテープ® (ジクロフェナク)

COX-2 選択性が高く、海外での報告によると長期使用による消化管障害のリスクはセレコキシブと同等であるとされている。しかし内服の場合日本人では胃腸障害を生じやすい印象。海外・日本とも用量は 75 - 150mg/日。坐薬が使えるので内服が困難な場合に便利だが、坐薬にすることで胃腸障害のリスクが減少することはない。当科では直腸出血での死亡例がある。（坐薬は 12.5mg、25mg、50mg の 3 種類）

貼付剤としてジクトルテープ®（1 枚 75mg 含有、1 日 1 回、1 回 2 枚～3 枚貼付。適応症はがんの鎮痛）が利用できる。1 枚 75mg の体内吸収量はボルタレン 25mg1 錠とほぼ同等と考えられる。ちなみに、体内吸収が良好な NSAIDs の貼付剤としてロコアテープ®（エスフルルビプロフェン）があるが、適応症は変形性関節症のみである。

オステラック®・ハイペン®(エトドラク)

日本では 200mg×2 回/日、海外では 600 - 1000mg/日。COX-2 選択性が比較的高い薬剤であり、胃腸障害が少なく、血小板凝集抑制作用もほとんどない。

代謝は肝臓におけるグルクロン酸抱合および CYP2C9 による水酸化である。

ロピオン®注 (フルルビプロフェンアキセチル)

日本で使える唯一の静注 NSAID。効果は 15～30 分で現れ、3～12 時間つづく。

当科ではロピオン 1A を生食 20ml で希釈し、1 日 2 回静注で用いている。全身状態があまりよくない場合は 1/2 A を 1 日 2 回静注で用いるのが安全である。

ナイキサン®(ナプロキセン)

1 日 3～6 錠(300-600mg)。海外では 1 日 500-1000mg で使用されている。血小板凝集抑制作用を持つために、高用量では他の NSAIDs より出血性潰瘍などの重篤な消化管障害のリスクが高いと報告されている。半減期が長く腫瘍熱に使いやすい。肝臓で CYP1A2 と CYP2C8/9 によ

て代謝される。半減期は 12-15 時間と長く、1 日 1~2 回内服で使用する。

3. オピオイド鎮痛薬について

西アジアが原産地といわれるケシの未熟果実に傷をつけて滲み出る液を乾燥させたものをアヘン (Opium オピウム) と呼ぶ。紀元前のギリシャ時代には既にアヘンを医学的に用いていた記録があり、鎮静・催眠・鎮咳作用をもつこと、時に死を招く危険な薬であることが記載されている。このアヘンから 1804 年にドイツの薬剤師が有効成分を分離抽出してモルヒネと名付けた。モルヒネは 1861 年のアメリカ南北戦争でも負傷した兵士に対して広く使用されたが、その結果多くのモルヒネ耽溺中毒者を生み出すことになった。



その後モルヒネと同様の作用を持つ薬剤が発見または合成され、これらをオピオイド (=アヘン様物質) と呼ぶ。ちなみにオキシコドンの合成は 1916 年、フェンタニルは 1960 年に合成されているが、オピオイドがどこに作用して薬効を発揮するのかがわかり始めたのはその後の 1970 年代以降であり、オピオイドの薬理作用の詳細については現在でも研究が続いている。鎮痛に關与するオピオイドの受容体としてこれまで μ (ミュー)、 κ (カップパ)、 δ (デルタ) の 3 つが知られている。

薬理作用	μ オピオイド受容体	δ オピオイド受容体	κ オピオイド受容体
鎮痛作用	++	+	++
鎮静作用	++	+	++
消化管運動抑制	++	+	+
呼吸抑制	+	-	-
咳嗽反射抑制	+	- (悪化)	+
情動性	+	+	- (嫌悪感)
徐脈	+	- (頻脈)	+
利尿作用	- (抗利尿)	-	+

4. 弱オピオイドの使い方：コデインとトラマドール

弱オピオイドの代表薬はコデインであるが、コデインの鎮痛作用は肝代謝されてできるモルヒネが担っており、コデイン 100mg/日は、モルヒネ 10mg/日と同等の鎮痛効果とされている。しかし、コデインからモルヒネへの代謝酵素 CYP2D6 の活性が他の薬剤や先天的な遺伝子多型などの要因によって阻害されている場合はモルヒネが産生されないため鎮痛効果が期待できない。逆に、代謝酵素 CYP2D6 の活性が非常に高い遺伝子多型を持つ者では、コデインから想定以上のモルヒネが産生されて呼吸抑制などモルヒネ過量投与の症状が現れる場合があるため、注意が必要である。

なお、以前の WHO 方式の第 2 段階にコデインが記されていたのは、モルヒネの使用が困難な国々でも使いやすいオピオイドを記載する必要があったためといわれている。このため、モル

ヒネの使用に支障がなければコデインは使用せず、モルヒネ少量（例えば 10mg/日）を第 2 段階の鎮痛薬として用いて構わない。

他に弱オピオイドとして頻繁に使用されるのはトラマドールである。

トラマール® **トラムセット®**（トラマドール）

トラマドールは弱オピオイドに分類されるオピオイド鎮痛薬であるが、依存性が弱いため、麻薬には指定されていない。作用機序として、オピオイド受容体を介する鎮痛効果だけでなく、神経障害性疼痛の治療に用いられる抗うつ剤と同じ機序（セロトニン・ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用）による鎮痛効果も併せ持つ。

トラマール 25mg は経口モルヒネ 5mg と同等の鎮痛効果をもち、内服後約 30 分で鎮痛効果が現れ、効果持続時間は 5～7 時間である。主な副作用は他のオピオイドと同じく嘔気・嘔吐・めまい・眠気などであるが、消化管運動抑制作用が弱いため、モルヒネに比べて便秘の副作用が少ないことが特徴である。開始用量は添付文書では 25mg を 1 日 4 回内服であるが、この用量で開始する際には制吐剤（ノバミンなど）を併用することが望ましい。トラマール OD 25mg 錠の 1/2=12.5mg を 1 日 4 回内服で開始すれば制吐剤を併用しなくても嘔気を生じることはほとんどない。

トラムセット®（後発品トアラセット）はトラマドール 37.5mg とアセトアミノフェン 375mg の合剤である。1 錠中のトラマドール含有量はトラマール 25mg 錠より多くなっていることに注意する。

5. 強オピオイドの使い方

強オピオイドの代表薬であるモルヒネは、非オピオイドで緩和できない痛みの治療の基本薬であり、癌の痛みや呼吸困難を緩和するために鍵となる薬である。しかし、非常に副作用の多い薬剤であり、乱用による中毒の問題もある。「モルヒネを使いましょう」「モルヒネを増やしましょう」と言ったとき患者さんがどのような気持ちをもたれたかを推察し、その気持ちを受けとめながら説明をすること。また体調・精神状態の悪化が見られたとき、患者さんや家族に「薬のせいではないですか」と尋ねられることが多い。実際、モルヒネの副作用が体調悪化の一因になることは多く、そのときは減量や変更を検討することがたいせつである。

オキシコドン・フェンタニル・ヒドロモルフォン・メサドンなど各種のオピオイドが日本でも使えるようになり、モルヒネ代謝物体内貯留などによる副作用を防止するために薬剤のローテーション使用が行えるようになったが、様々な種類の内服製剤や坐薬・注射剤などが使用でき、呼吸困難緩和効果も確実なモルヒネがオピオイドの基本であることに変わりはない。

1) モルヒネ

基本となるのは、即効性のある塩酸モルヒネの内服である。持続型の MS コンチンやカディアンは効き始めるのが遅く、あとから血中濃度があがり副作用がしやすい。1 日の必要量が塩酸モルヒネで定まってから変更していくべき薬である。

<モルヒネの投与方法>

第1段階 塩酸モルヒネ 10mg 分4 で開始

1回 2.5mg を1日4回内服する。臥床・睡眠中でも痛む人や朝に痛みが強い人では、眠前の投与量を2倍にする。先にトラマドールを使っていたら、その1/5のmg数のモルヒネで開始する。レスキュードーズ（疼痛時頓用）は、1日の1/4～1/10を内服する。

第2段階 痛みが残るなら、モルヒネを3-5割ずつ増量する。

眠気などの副作用がひどくならない範囲で痛みがとれるまで増量していく。20mg以上になればMSコンチンやカディアンに変更可能。

第3段階 内服が困難になればモルヒネを持続皮下注射で用いる。

モルヒネを60mg/日内服していた人なら、その半量のモルヒネ30mg/日（=3.0ml/日）を持続皮下注で使う。このとき、せん妄や吐き気が出現する可能性があれば、モルヒネにセレネースを混ぜて併用する。（例；塩酸モルヒネ50mg+セレネース5mg）レスキューは、1日の1/6-1/24量を早送りして使う。

オピオイドは少量から始めるのがコツ

オピオイドの投与開始時期に吐き気を催す人は非常に多い。第一段階の鎮痛剤であるNSAIDやアセトアミノフェンで痛みがコントロールできなくなったとき、経口モルヒネ換算で10mg/日程度のオピオイドで開始することが嘔気を避けるコツである。

モルヒネを使用する場合、一回2.5mg×4回/日をノバミン®（プロクロルペラジン）5mg×3回/日と併用で始めるのがよい。

オキシドンの速効製剤であるオキノーム散も使いやすい。2.5mg×4回/日が添付文書上の開始量であるが、高齢者では慎重に2.5mg×2回/日で開始する場合もある。全身状態が良い場合は徐放剤のオキシコンチン5mg×2回/日で開始できる。徐放剤でもモルヒネ徐放剤のMSコンチンは効果がでるまで2時間以上かかるうえ、吐き気をきたしやすいので、患者の印象が大変悪い。

ヒドロモルフォンの徐放剤であるナルサスで開始する場合、添付文書通りの4mg/日で開始すると約4割の患者で嘔気・嘔吐を生じてしまうため、2mg/日で開始することが望ましい。

フェンタニル貼付剤については、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することとされているが、まずオキノーム・オプソ・ナルラピドを頓用で使用し、その後フェンタニル貼付剤最小用量のフェントス0.5mg（放出量12.5μg/h）から開始することもできる。

<モルヒネの使用量>

70%の患者では1日量120mg以下で痛みがコントロールされるが、時には1000mg以上の大量のモルヒネを必要とすることがある。モルヒネの最適量は「耐えられない副作用なしに、痛みを除去するために必要な量」であり、投与量の上限はない。適正使用量の幅が人によって100倍（10～1000mg）にもなる薬剤はめずらしいが、その原因は明らかでない。

<モルヒネの効果発現>

モルヒネは水溶性の薬剤であり、内服や注射で投与後血液中に入った後、脂肪に富む神経系に移行するのにやや時間を要する。モルヒネを内服後に効果が最大となるのは60分後以降であり、

皮下注では 50-90 分後、静脈注射で使用した場合でも最大効果が現れるのは約 20 分後となることに注意が必要である。効果が得られる前にレスキューを繰り返すと、1-2 時間後以降にモルヒネ過量による眠気や呼吸抑制などの副作用をきたすことになる。早く鎮痛効果を得たい場合には、モルヒネに加えて効果発現が早いフェンタニル点滴静注などを併用する。

	フェンタニル静注	モルヒネ静注	モルヒネ皮下注
効果発現	1.5分	2-3分	10-15分
最大効果	5分	10-20分	50-90分
効果持続	1時間	3-6時間	3-6時間

<モルヒネが効く痛みと効きにくい痛み>

(1) モルヒネによく反応する痛み

- ・肝臓腫大などの内臓痛、皮下などの軟部組織浸潤

(2) モルヒネにある程度反応する痛み

- ・炎症を伴う軟部組織や骨転移の痛み：NSAID を併用。
- ・末梢神経圧迫による痛み：ステロイドを併用。
- ・腕神経叢（パンコースト腫瘍）や骨盤神経叢の癌浸潤（直腸癌の骨盤内再発）による痛み：NSAID、ステロイドと抗けいれん薬などの鎮痛補助薬の併用が必要なことが多い。
- ・脊髄圧迫や頭蓋内圧亢進による痛み：高用量のステロイドや、他の鎮痛補助薬併用が必要。

(3) モルヒネが効かない痛み

- ・筋肉の痙攣、攣縮による痛みにはモルヒネは全く効果がない。セルシン・テルネリンなどの痙性麻痺用薬を用いる。

表 オピオイドが効きにくい痛み

- ・神経障害性の痛み
神経線維自体が傷害されて発生する雑音のような痛み。
抗うつ剤・抗けいれん剤などの鎮痛補助薬を用いる。
- ・骨転移による痛み
運動によって増悪する。
非オピオイド鎮痛薬が効果的。ステロイドの併用も行われる。
- ・筋肉の攣縮による痛み
脊髄障害によっておこる不随意性の筋肉の収縮など。
筋弛緩薬（テルネリン・セルシン）を用いる。
- ・腹部疝痛
腸管蠕動亢進によるさしこむような痛み。
鎮痙薬（ブスコパン）を用いる。

<モルヒネの代謝>

モルヒネは肝臓でグルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄されやすい物質に変化する。主として鎮痛効果のないモルヒネ-3-グルクロナイドに代謝されるが、約 1/6 はモルヒネより強い鎮痛効果や呼吸抑制効果をもつモルヒネ-6-グルクロナイドに代謝される。

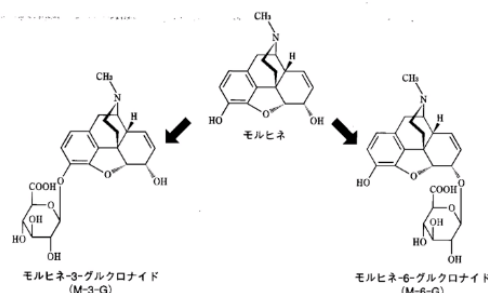


図1 モルヒネのグルクロン酸抱合による代謝

尿が減り、腎機能が悪くなったときは、モルヒネ-6-グルクロナイドが蓄積して呼吸抑制やせん妄・意識障害の原因となる。こうした場合は、モルヒネを減量し輸液を行って排泄を促進するか、代謝物に活性のないフェンタニルやヒドロモルフォン、あるいは活性代謝物がわずかしか産生されないオキシコドンに変更する必要がある。

<モルヒネ（オピオイド鎮痛薬）の副作用>

(1) 便秘：腸の分泌と蠕動運動を抑制するため、ほぼ全例（95%）に発症する。

☆対策

①大腸刺激性下剤（蠕動を亢進、水分吸収を阻害する）

ラキソベロン®、プルゼニド®、大黄

②浸透圧下剤（軟便剤）

カマグ（飲みにくさに注意）・マグラックス®、モニラック®・カロリーールゼリー®

③消化管運動促進剤

ガスマチン®（作用が穏やかで使いやすい）

④坐薬

テレミンソフト®（大腸を刺激する。作用は20分～1時間後）

レシカルボン®（炭酸ガスを発生し直腸を刺激する。作用は10～30分後）

(2) 嘔気嘔吐：嘔吐中枢の刺激や胃の運動抑制によって起こる。

☆対策

①投与初期に嘔吐中枢を刺激して起こる嘔気への対策

ノバミン®、セレネース®、ヒルナミン®、ジプレキサ®、ドラマミン®

この嘔気は2週間程度で耐性ができるので制吐剤の減量または中止が可能。

②投与継続中、心窩部膨満感を伴って起こる嘔気への対策

プリンペラン®3-12錠/日内服。ナウゼリン®の内服・坐薬

③嘔気が持続する時は、投与経路を変更するか、他のオピオイドに変更する。

※注意：制吐剤を使用する場合、副作用としてD2受容体拮抗作用による錐体外路症状（特にアカシジア）が現れることがある。このため、できるだけ少量・短期間の使用にとどめることが望ましい。

(3) 眠気：投与初期に起こりやすい。3-4日で消失することが多いが過剰投与の指標でもある。

☆対策

①眠気が強いときはモルヒネを減量する。

②投与経路を持続皮下注入に変更し、1日の総投与量を半分にする。

③他のオピオイドに変更する。

(4) 混乱・せん妄：モルヒネ単独で起こることは少ないが、末期では生じやすい症状である。

☆対策

①輸液を行ってモルヒネ代謝物の尿中への排泄を促す。モルヒネを減量するか、中止して他のオピオイドに変更する。

②他の身体的誘因を調べるとともに、併用薬をできるだけ中止・変更する。がん患者のせん妄の多くは診断可能な病態と変更可能な薬剤が影響している。

③ハロペリドール（1日 0.75mg～）・クエチアピン（1日 12.5mg～）などの抗精神病薬を併用する。夜間の睡眠を確保するためには、クエチアピンの内服が有用である。もし内服できない場合で興奮の鎮静や夜間の睡眠を得たい場合はハロペリドール+プロメタジンの注射を使用する。

せん妄は患者や家族をひどく悩ませる症状であり、総合的な対策が必要である。

<せん妄対策はまず原因対策から>

せん妄の原因を正しく診断し、モルヒネも含め薬の副作用や感染症、脱水、高Ca血症などの可逆的な原因の対策を迅速に行うこと。不安におびえているせん妄の患者とその家族に対して、気が狂ったのではないこと、症状が消える時があることを説明すること。

(5) 呼吸抑制：腎機能悪化や全身状態の悪化にもかかわらず投与量を減量しないときや、注射で鎮痛に必要な量以上に投与されたときにおこりやすい。

☆対策

①モルヒネを減量する。

②ナロキソン1A+生食 20ml に希釈し、呼吸が安定するまで1ml ずつ2分毎に静注する。

(6) 排尿障害・尿閉：男性に多い。

☆対策

①フリバス®・ハルナール®などの内服

②抗うつ剤、抗コリン剤（ブスコパン®・アキネトン®）など併用薬剤の減量

(7) ミオクローヌス：ウトウトしているときに現れやすい大きなふるえのような不随意運動で、家族やナースが“けいれん”と報告することが多い。モルヒネの代謝物であるモルヒネ-3-グルクロナイドの蓄積ともいわれている。

☆対策

①モルヒネの減量

②クロナゼパム（リボトリール®・ランドセン®）の内服

(8) 発汗：患者はあまり不快に感じないことも多いが、夜間寝衣が汗で濡れるために着替えを要して不眠の原因になる場合がある。

☆対策

薬物療法としては、タガメット®（当院ではファモチジンを使用）、ステロイド、NSAIDs、トリプタノール、抗コリン薬などが有効な場合がある。

(9) 痛覚過敏：オピオイドによりかえって痛みの程度や範囲が増悪する現象。せん妄や傾眠など

の精神症状を伴うことが多い。

☆対策

- ①投与中オピオイドの投与量を減量する（50%～25%まで）
- ②他のオピオイド（ブプレノルフィンを含む）への変更を行う
- ③他の系統の鎮痛薬（NSAIDs やプレガバリンなど）を併用する
- ④ケタミンを併用する

上記の対策で改善しない場合、低マグネシウム血症のチェックと補正、少量のナロキソン投与などを検討する。

<モルヒネの依存について>

薬物依存には、精神依存と身体依存がある。精神依存とは、欲求のあまり薬を求め歩いて入手に専念し、その効果の体験を嗜癖とする状態である。身体依存とは、長期に投与してきた薬剤を突然中止すると退薬症状が出現する状態である。

多くの臨床試験やラットの基礎実験で、モルヒネが疼痛の治療目的で短期間使用される場合には精神依存は形成されがたいことが明らかになっている。一方で、身体依存は疼痛のあるがん患者でも形成されるので、モルヒネを中断する場合は離脱症状が出現しないよう漸減していくことが必要である。

☆モルヒネの退薬症状

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 自律神経系：頻脈、高血圧、異常発汗、嘔気2. 中枢神経系：睡眠障害、不穏、いらいら3. 消化器系：腹痛（疝痛）、下痢 |
|---|

近年、北米ではオピオイドの依存・乱用が社会的な問題となっている。アメリカでは2015年に203万人がオピオイド依存症と診断され、オピオイドによる中毒死は3万3000人を超えた。この背景には、北米ではがん以外の疾患に頻繁にオピオイドが処方されていることがある。

2) フェンタニル

モルヒネと同じく強い作用のオピオイドに分類され、 μ オピオイド受容体に作動する。

注射薬はフェンタニル、貼付剤はデュロテップ・フェンタニル3日用テープ・ワンデュロ・フェントステープである。さらに、速効性のフェンタニル口腔粘膜吸収剤であるイーフェンバックル錠・アブストラル舌下錠が突出痛のレスキュー用として処方できる。

<適応>

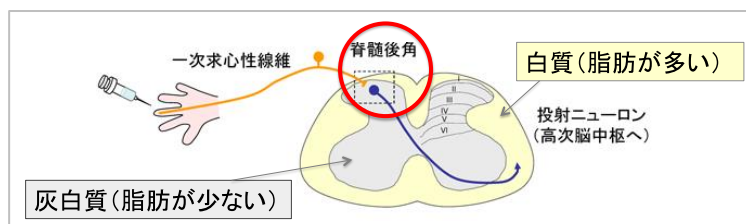
弱オピオイド+NSAIDs でコントロールできない痛みがあり、副作用などのためモルヒネが使いにくい患者が適応となる。

<鎮痛効果と体内動態>

注射薬のフェンタニルは、手術の際に麻酔薬として静脈注射で用いられる薬である。1回投与の注射で用いた場合、フェンタニル1A (2ml) =モルヒネ1A (1ml) の鎮痛作用を持ち、皮下

注射では数分で効果が発現、最大効果発現時間は 15～30 分後、有効作用時間は約 60 分と短い。排泄半減期は 4～5 時間なのに作用時間が短いのは、脂溶性に富むためすばやく血漿中から肺・骨格筋などに分布し、脂肪質に移行するためである。その後、それらの組織からゆっくり全身循環へ再分布する。

強い痛みに対して大量のフェンタニルを使用しても効果があがらない場合に、モルヒネに変更すると少量で良好なコントロールが得られる場合がある。これは、脊髄後角における痛覚伝達抑制もオピオイドの重要な作用機序であるが、フェンタニルは脂肪が多い白質に移行し灰白質である脊髄後角での作用が弱いためと考えられている。



持続皮下注でモルヒネからフェンタニルに切り替えるときは、鎮痛効果の比較 (1 : 100) と有効作用時間・代謝の差などを考慮し、一日の使用量をモルヒネ : フェンタニル = 50 ~ 75 : 1 で換算する。モルヒネ 12mg/日持続皮下注 (0.05ml/時) = フェンタニル 0.16 ~ 0.24mg/日 (0.15 ~ 0.20ml/時) である。

デュロテップ®MT パッチ **フェンタニルテープ 3 日用**

3 日毎に貼り替えるタイプのフェンタニル貼付剤である。パッチ貼付後、血液中のフェンタニルが有効濃度に達するのは 3～23 時間後であり、最初の 24 時間まではレスキューの薬物が必要と考えられる。血中濃度が一定になるのは 36～48 時間後である。パッチ除去後の半減期はおおよそ 24 時間である。鎮痛効果が 3 日間持続しない場合はパッチの強さを増量するが、患者によっては 2 日ごとにパッチを貼りかえることで良いコントロールを得ることがある。

4.2mg の MT パッチは 25 μg/時で皮膚から吸収されるとされており、吸収が良好ならフェンタニル持続皮下注の 6A/日 (流量) と同等の効果が得られるが、パッチは発汗や皮膚のしわなどによってはがれやすく、計算上より多くの用量が必要になることが多い。貼付時に 30 秒間しっかり押さえて皮膚に密着させること。

フェントス®テープ **ワンデュロ®パッチ**

1 日ごとに張り替えるタイプのフェンタニル貼付剤。薬物動態はデュロテップと変わらない。症状に応じて 24 時間ごとに用量調節が可能で、張り替え忘れが少ないことがメリット。デュロテップと規格の表記が違うので注意が必要。(フェントス 2mg、ワンデュロ 1.7mg がデュロテップ MT4.2mg と同じく、フェンタニル放出量が 25 μg/時である)

連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがあるため、増量後少なくとも 2 日間は増量を行わないこと。

<フェンタニルの副作用対策>

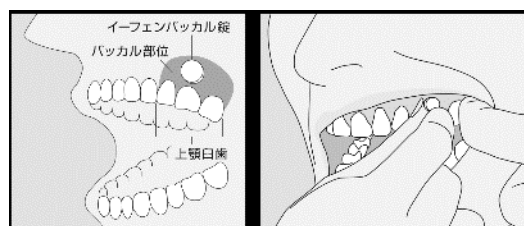
モルヒネと同じく、眠気・便秘・嘔気が主な副作用であり、その他前記のモルヒネと同じ副作用がみられる。モルヒネからフェンタニル製剤に変更した場合、緩下剤はいったん半分量にし、そのあと適宜調整する。

肝臓で代謝をうけ不活性となるので、腎機能が悪くても蓄積による副作用の増悪はみられない。フェンタニルの薬物動態は肝硬変の患者でも健常者と変わらないが、重度の肝不全では代謝が遅れると思われる。

オピオイド誘発性痛覚過敏については、モルヒネより頻度が高いと報告されており、用量を増量しても痛みが軽減しない場合や増悪する場合には痛覚過敏の発症を考慮して対処する。

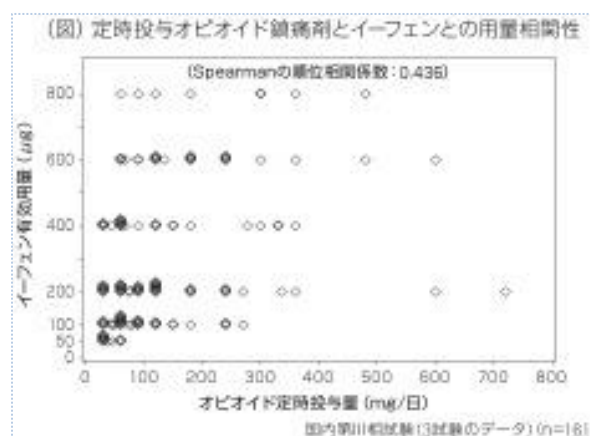
イーフェンバツカル錠

突出痛のレスキュー薬として使用する口腔粘膜吸収型のフェンタニルの錠剤である。錠剤を上顎臼歯の歯茎と頬との間で溶解させ、口腔粘膜からフェンタニルが吸収されて鎮痛効果を発揮する。



投与対象となるのは、強オピオイド鎮痛剤の定時投与（原則として経口モルヒネ換算 30mg/日以上）により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛（発生が急で持続時間が短い痛み）である。オピオイドを使用していない患者に使用すると重篤な呼吸抑制が現れる危険があるので使用できない。また、経口モルヒネ換算で 30mg/日未満の少量のオピオイドしか使用していない患者では、呼吸抑制や傾眠などの副作用の出現に十分注意して適応を判断する。

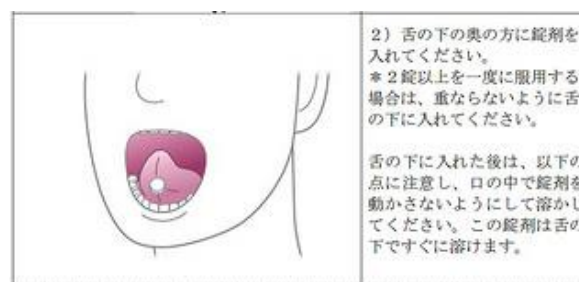
イーフェンには低用量から高用量までの 6 規格（50、100、200、400、600、800 μ g）があるが、最初に使用するときは、必ず 50 または 100 μ g を開始用量とし、個々の患者さん毎にタイトレーションを行い、至適用量を決定していく。これは、高用量のモルヒネを使っている人でも少ない量のイーフェン頓用で痛みが緩和することもあり、少量のモルヒネしか使っていない人でもレスキュー時には大量のイーフェンを必要とすることがあるためである（右図）。



主な副作用は、眠気・傾眠（17.1%）、悪心（8.3%）、嘔吐及び浮動性めまい（各 6.8%）などで、重大な副作用としては、依存性、呼吸抑制、意識障害、ショック、アナフィラキシー、痙攣などが認められている。

アブストラル舌下錠

アブストラル舌下錠は、狭心症治療薬のニトロペンと同じように舌の下で溶かして使用するフェンタニルの粘膜吸収型フェンタニル製剤である。ニトロペンの場合、狭心症発作に対して舌下投与すると



1-2分で効果が現れるが、アブストラルでは錠剤が2分以内に溶けるにもかかわらず、鎮痛効果発現まで約10分を要する。これは、錠剤が崩壊したあと薬物を含む粒子が口腔粘膜へ付着し、その後吸収されるためである。錠剤が溶けたあとは飲食を行ってもよい。

至適用量を決めるまでの期間は、突出痛を生じたときに100ugから投与を開始し、投与後30分で疼痛・副作用を評価する。もし鎮痛不足であれば、同量を1回だけ追加投与することが可能である。（2回使用しても痛みが残る場合は、他の即効性オピオイドを使用する。）レスキュー1回で効果が現れ、同じ投与量で2回続けて効果が確認された場合にその投与量を至適投与量とする。

至適用量決定後は、その用量で疼痛時にレスキューを行うが、次の使用まで投与間隔を2時間以上開ける必要がある。また、1日の最大投与回数は4回までに制限されている。

なお、イーフェンバツカル錠の場合、アブストラルと異なり用量決定後の投与間隔が4時間とされている。この違いは、同じ100µgを投与した場合、最高血中濃度がアブストラルでは $0.187\pm 0.061\text{ng/mL}$ 、イーフェンでは $0.45\pm 0.17\text{ng/mL}$ と倍以上の差がみられること、最大効果発現時間がアブストラルでは0.50(0.31-2.00)時間後、イーフェンでは1.5(0.50-3.00)時間後であることなどから設定されたものと思われる。

☆イーフェン・アブストラル使用上の注意点

- ・急速に吸収される薬剤であるため、過量投与によって呼吸抑制をきたす可能性がある。
- ・急速に血中濃度が上昇し、その後急速に低下する薬剤であるため、依存症をきたしやすい。
- ・効果が不十分であった場合、他の即効性オピオイドをレスキューとして追加する。
- ・1日4回以上の使用が必要となる場合は持続痛がコントロールされていないと考えられるので、定期的に使用している鎮痛薬を増量する。

3) オキシコドン

オキシコドンは、強い作用のオピオイドに分類される。モルヒネと同様に μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられている。しかし、ラットでの実験によれば、オキシコドンの鎮痛効果は μ オピオイド受容体の拮抗薬を投与しても減弱されず、 κ オピオイド受容体の拮抗薬によって鎮痛効果が阻害されたとする報告もあり、どの受容体への作用が主であるかはまだ議論があるところである。副作用はほぼモルヒネと同等である。

内服薬としては、即効性製剤のオキノーム®散と徐放性製剤のオキシコンチン®錠が使用されてきたが、即効性製剤の錠剤（オキシコドン錠）や、脱カプセルして胃瘻から投与可能な徐放性製剤のオキシコドン徐放カプセルなどの後発品も近年認可されている。注射薬としては先発品のオキファスト®注10mg/A・50mg/A、後発品のオキシコドン注射液が静注または皮下注で使用できる。

<適応>

弱オピオイド+NSAIDでコントロールできない痛みがあり、副作用などのためモルヒネが使いにくい患者が適応となる。特に腎機能障害のある患者や、一般的に腎機能の低下がみられる70

歳以上の高齢者では最初からモルヒネのかわりに選択してよい。

<鎮痛効果と体内動態>

オキシコドンの鎮痛効果は、注射ではモルヒネと同等かやや弱い程度（モルヒネ 10mg＝オキシコドン 10～13mg）だが、経口投与されたオキシコドンはモルヒネに比べ初回通過効果を受けにくく代謝されずに体循環に入る割合が高いため（bio-availability 75%）、経口投与ではモルヒネの 1.5 倍程度の鎮痛効果と考えられている。（MS コンチン 30mg＝オキシコンチン 20mg）

モルヒネと同様に有効限界はない。

オキシコドンは肝臓で代謝され、腎臓より排泄される。肝臓では、薬物代謝酵素 CYP3A4 によってノルオキシコドン（不活性代謝物）に、CYP2D6 によってオキシモルフォン（オキシコドンの約 14 倍の鎮痛効果を有する活性代謝物）に代謝される。これらの代謝物の血中濃度はきわめて低く、鎮痛作用は未変化体の作用が主と考えられている。

腎機能障害のある患者ではそれぞれの血中濃度が約 50%上昇するが代謝物のごくわずかなので、モルヒネのような活性代謝物の蓄積による影響はみられないという。

また機序は不明だが、女性では血中濃度が約 25%高くなるため、投与開始量を男性よりやや少なめに設定する。

<オキシコドン製剤の使い方>

オキシコンチン® オキノーム®

オキシコンチン®は、小腸内でオキシコドンが徐々に放出されて効果が 12 時間持続するように工夫されたオキシコドン徐放剤である。モルヒネの徐放剤である MS コンチン®は吸収開始まで 1 時間以上、鎮痛効果が見られるまで 2 時間以上かかる難点があるが、オキシコンチン®は吸収開始までの時間が 10-15 分程度と早く、1 時間後には鎮痛効果が現れるため、NSAID で効果が不十分な場合にオピオイドの開始薬として用いることもできる。ただし、痛み増悪時の臨時追加投与（レスキュー）は即効性のオキノーム散を用いる。

具体的な使い方を以下に示す。

①オピオイドの開始薬として使う場合

1 日 10mg＝オキシコンチン 5mg 錠×2 回またはオキノーム 2.5mg×4 回で開始する。70 歳以上の高齢者や衰弱が著しい患者では、より慎重にオキノーム 2.5mg×2 回/日で開始するのが良い。それまで使用していた非オピオイドと併用して内服することと、モルヒネと同じく便秘・嘔気の対策を同時に開始することが大切である。

痛みが残存する場合、1 日の内服量を 10→15→20mg と増やしていき痛みのコントロールを行う。眠気などの副作用が強く出てコントロールが難しい場合は、オキシコンチンを中止して他のオピオイドに変更し少量から漸増する。

②モルヒネ製剤から変更して使う場合

経口オキシコドンは経口モルヒネの 1.5 倍の効力を持つため、それまで使用していた経口モルヒネ 1 日量の 2/3 量のオキシコンチン®を処方し（経口モルヒネ 30mg/日→オキシコンチン 20mg/日）、その後効果を見ながら調整していく。

オキファスト®注

オキシコドンの注射製剤としてオキファスト®注（10mg/1ml、50mg/5ml、後発品オキシコドン注射液）が利用できる。モルヒネと同じく、皮下注・静注のいずれも可能である。

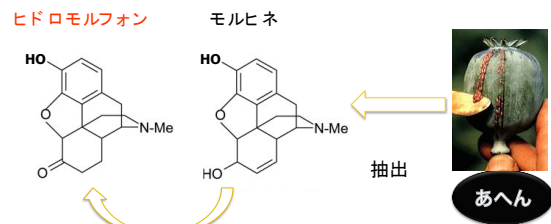
オピオイドとして初めて使用する場合、持続皮下注入での開始量はオキシコドンとして7.5～12.5mg/日とし、症状に応じて適宜調整していく。

オキシコンチンから切り替える場合、内服によるオキシコドンの生体利用率が約75%（60～87%）であるため、1日の注射量を1日内服量の75%とする。（例：オキシコンチン40mg/日→オキシコドン注30mg/日）

モルヒネ注とオキシコドン注の鎮痛効力比については様々な報告があるが、オキシコドン注の鎮痛効果はモルヒネ注と同等かやや弱いとするものが多い。オキファストの添付文書では、モルヒネ持続静注をオキファスト持続静注に変更する場合は、目安としてモルヒネの1.25倍のオキシコドンを使用することを推奨している。（モルヒネ注10mg/日→オキファスト12.5mg/日）

4) ヒドロモルフォン

ヒドロモルフォンはモルヒネから誘導された半合成オピオイドであり、1920年代にドイツで開発されて以来多くの国で使用されてきた μ オピオイド受容体作動薬である。その構造式はモルヒネと非常によく似ており薬理作用も類似することから、モルヒネの代替薬として鎮痛・鎮咳目的で使用されている。



ヒドロモルフォンは水に溶けやすく高濃度の注射製剤が使用できるため、強い痛みに対し高用量のオピオイドを持続皮下注射で使用する場合に良い適応となる。

<薬物動態>

ヒドロモルフォンは、主に小腸から吸収され、主として肝臓でグルクロン酸抱合を受けてほとんど鎮痛活性のないヒドロモルフォン-3-グルクロニド（H-3-G）となり、その後尿中に排泄される。モルヒネの活性代謝物M-6-Gに相当するH-6-Gは形成しないため、腎機能障害がある場合でも活性代謝物蓄積による傾眠や呼吸抑制をきたしにくいことは大きな利点である。しかし、H-3-Gは鎮痛活性はないもののM-3-Gの約2.5倍の神経刺激作用を持つとされ、大量使用時にはH-3-Gの蓄積によってミオクローヌス・せん妄・痙攣などをきたすことがある。

空腹時に内服した場合の生体利用率は約24%と添付文書に記載されているが、37-62%とする報告もある。個人差が大きいことを考慮し、少量から開始し効果をみながら用量調整を行うことが重要である。

また、腎機能障害・肝機能障害ではヒドロモルフォンの代謝が遅れるため血中濃度が2倍以上に上昇するとされており、これらの場合には開始用量を少なく設定する。

<鎮痛効果>

ヒドロモルフォンは、経口ではモルヒネと比べて約5倍の鎮痛効果（モルヒネ5mgとヒドロ

モルフォン 1mg が同等の鎮痛効果) を持つとされており、内服オピオイド換算表では経口モルヒネ 60mg ≒ 経口ヒドロモルフォン 12mg ≒ 経口オキシコドン 40mg となる。

ヒドロモルフォン内服を注射に変更する場合の換算比率 (内服 mg : 注射 mg) は各種文献によって 2 : 1 ~ 5 : 1 まで様々であり確立していない。日本で使用できるヒドロモルフォン注射薬であるナルベインの添付文書では 5 : 1 を採用しており、ヒドロモルフォン経口剤 1 日用量の 1/5 量をナルベインの 1 日用量の目安とすることとされている。(ヒドロモルフォン内服 10mg → 注射 2mg/日) 2017 年の M.D.アンダーソンがんセンターの報告では 2.5 : 1 を、Palliative Care Formulary 6th edition では 2 : 1 を提案している。臨床では、安全性を考慮して内服から注射に変更する場合には 5 : 1 を、注射から内服に変更する場合には 2 : 1 を目安として換算し、その後症状に応じて調整することが望ましい。

<ヒドロモルフォン製剤の使い方>

ナルラピド®

ナルラピド®はヒドロモルフォンの速放性製剤であり 1錠 1mg、2mg、4mg の製剤が利用できる。添付文書上の用法・用量は 1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与とされているが、一般臨床では徐放剤のレスキューとして使用されることが多い。

ナルラピド®内服後、約 20 分で効果が発現し、血漿中薬物濃度が最高となる時間 (T_{max}) は 30-60 分後、鎮痛効果がピークとなるのは 60-90 分後である。作用持続時間は少用量では約 5 時間であるが、4mg 以上では 12 時間以上に延長する。

ナルサス®

ナルサス®は徐放性製剤であり、2mg、6mg、12mg、24mg の錠剤が使用できる。用量・用法は 4~24mg を 1 日 1 回経口投与とされている。

徐放性製剤ではあるが、血中濃度の立ち上がりはスムーズであり内服 1 時間後には鎮痛効果が得られる。血漿中薬物濃度が最高となる時間 (T_{max}) は 3-5 時間、血中消失半減期 (T_{1/2}) は 9-17 時間であるが、鎮痛効果はほぼ 24 時間持続する。

国内臨床試験では、オピオイド未使用患者においてオキシコドン徐放錠 (5mg × 2 回/日内服で開始し適宜増量) とヒドロモルフォン徐放錠 (4mg × 1 回/日で開始し適宜増量) の二重盲検比較試験が行われている。その結果、両者の鎮痛効果は同等であったが、副作用の嘔吐がオキシコドン群 17% に対しヒドロモルフォン群では 36% と高率に出現した。全例でプロクロルペラジン予防内服が行われたにもかかわらずヒドロモルフォン群で高率に嘔吐を生じた原因として、ヒドロモルフォンは経口モルヒネ換算 20mg、オキシコドンは経口モルヒネ換算 15mg で開始したことなどが推測される。このため、内服開始時の副作用を回避するために、オピオイド未使用患者では開始時用量を添付文書の記載の半分である 2mg/日とすることが望ましい。

ナルベイン®

ヒドロモルフォンの注射製剤であるナルベインは、オキシコドンと同じく、皮下注・静注のいずれも可能であり、濃度の異なる 2 種類の製剤 (0.2% 製剤と 1.0% 製剤) が利用できる。通常は濃度の薄い 2mg/1ml の 0.2% 製剤を使用する。皮下注で高用量を使用する場合に、濃度の濃い

20mg/2ml の 1% 製剤を活用する。

鎮痛効果は、同一 mg ではモルヒネ注の 5 倍～8 倍（ナルベイン 2mg がモルヒネ 10～16mg ≒オキシコドン 12.5～20mg と同等）の効果を持つと報告されている。ナルベインの添付文書では 8 倍で換算するよう記載されており、この換算比ではナルベイン 2mg/1ml を使用するとオキシコドン 10mg/1ml の約 2 倍の鎮痛効果が得られることになる。このため、もしオピオイド未使用患者にオピオイドの導入薬として使用する場合には、2mg/1ml を生食で 4 倍に希釈（ヒドロモルフォン 2mg/1ml+生食 3ml=合計 4ml）し、1 日 0.6mg/1.2ml～1.2mg/2.4ml 程度の少量から開始するのが安全である。

ナルサス®内服から持続皮下注に変更する場合は、内服していた mg 数の 5 分の 1 の注射用量で開始し、その後調整を行う。逆に、ナルベイン持続皮下注からナルサス内服に変更する場合には、1 日注射 mg 数の 2 倍の mg 数を 1 日内服用量として開始するのが安全である。

ちなみに、アメリカではオキシコドンの注射薬が認可されていないため、モルヒネの代替薬としてヒドロモルフォン注射薬の使用頻度が高い。一方、イギリスでは、ヒドロモルフォン注射薬は 2016 年までは認可されておらず、高用量の鎮痛薬を皮下注射で使用する場合にはヘロイン（diamorphine）が用いられてきた。世界中で乱用が問題となっているヘロインを医療目的で認可している国はイギリスのみである。

5) ブプレノルフィン

ブプレノルフィンは、モルヒネと同じく μ オピオイド受容体に作動するオピオイド鎮痛薬であるが、受容体を活性化する程度が部分的なものにとどまる部分作動薬である。モルヒネと同時に使用するとブプレノルフィンがモルヒネを μ 受容体から追い出して結合し、その効果がモルヒネに比べ部分的なものとなるため鎮痛効果が弱まる可能性があるため、モルヒネに拮抗する拮抗性麻薬に分類されてきた。

ブプレノルフィンは、作用時間が約 8 時間と長く、モルヒネに比べて精神神経系の副作用及び便秘が少ないことなどの利点により WHO 方式がん疼痛治療法においてもモルヒネの代替薬の一つとして記載されている。さらに近年、ブプレノルフィンは他の μ 受容体作動薬との併用によって鎮痛効果の上乗せが得られること、ブプレノルフィンの呼吸抑制効果には天井効果（一定用量より増量しても作用が増強しない現象）がみられること、鎮痛効果では用量の天井効果が確認できないこと、腎不全患者においても安全に使用できること、などさらに多くの利点があることが評価され、がん疼痛および非がん疼痛の治療への適応が拡大されてきている。

代謝は肝臓での CYP3A4 およびグルクロン酸抱合による。

現在日本では注射薬（レペタン®注 0.2mg）と、坐薬（レペタン®坐薬 0.2mg・0.4mg）に加え、貼付剤（ノルspan®テープ 5mg・10mg・15mg）が使用できる。麻薬としての管理は必要ないが、貼付剤についてはインターネットを用いた講習システム（E ラーニング）を受講する必要がある。

レペタン®坐薬

NSAIDs で痛みがコントロール困難で、モルヒネが使いにくい場合に使用される。1 回 0.1mg (0.2mg 製剤の半分) を 1 日 2-3 回で開始し、適宜増量する。

ノルスパン®テープ

初回は 5mg から貼付し、7 日毎に貼り替えて使用する。効果発現は貼付後 18 - 24 時間後、最大効果となるのは貼付 3 日後である。

ノルスパンテープ 5mg のブプレノルフィン放出速度は 5 μ g/h であり、この鎮痛効果はモルヒネ内服 12mg/日 \equiv フェントステープ 0.5mg \equiv トラムセット 2 錠/日と同等として換算されるが、個人差が大きい。

国内での保険上の適応症は変形性関節症および腰痛症であり、がん性疼痛は適応外であるが、ヨーロッパではがん性疼痛に対して頻繁に使用されている。

レペタン®注

レペタン®坐薬が使用しづらい場合にはレペタン®注を持続皮下注入で使用する。開始量は 0.2 - 0.4mg/日で、鎮痛効果をみながら増減する。持続皮下注入が施行しづらい場合には、レペタン®注を舌下投与や内服で用いることも試みられている。

6) メサドン

メサペイン®

メサペイン®の添付文書では、「他の強オピオイド鎮痛剤の投与では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛の管理」に使用する薬剤とされている。つまり、WHO 第 3 段階の鎮痛薬 (強い痛みを用いるオピオイド) ではなく、第 3 段階の鎮痛薬によっても十分な疼痛緩和が得られない患者に対して使用する「第 4 段階」の位置に置かれる薬剤である。

具体的には下記のような場合にメサドンを使用する。

- 癌による疼痛で、モルヒネなど他の強オピオイド (±鎮痛補助薬・NSAIDs) によってコントロールが困難な場合
- モルヒネなど他のオピオイドの使用によって副作用 (せん妄・アロディニア・痛覚過敏・嘔気 etc.) が出現し、オピオイドの減量や他のオピオイドへの変更を行っても鎮痛効果と副作用のバランスがとれない場合
- 重症の腎不全があるが 2-3 週以上の余命が予測され、強い痛みに対してオピオイドによる継続的な鎮痛が必要な場合

<作用機序>

メサドンは、下記の 3 つの機序による鎮痛作用を持つ。

1. オピオイド受容体のミュー (μ) 受容体に強い親和力を持つオピオイドである。デルタ (δ) とカッパ (κ) 受容体にも弱く結合して作用する。
2. 疼痛の慢性化やオピオイドの耐性化に関与する NMDA 受容体の拮抗薬である。ケタミンよりも強く NMDA 受容体に結合し、慢性化した痛みを軽減しオピオイドの耐性を回復する。

3.セロトニンとノルエピネフリンの再取り込み阻害により、三環系抗うつ薬と同様に脊髄内の下行疼痛抑制系を活性化し、痛みを軽減する。

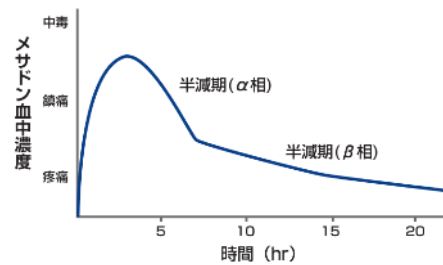
<薬物動態>

効果発現時間：内服後 30 分以内

血漿中半減期：30.4±16.3 時間（範囲：6.9～64.5 時間）。高齢者ではさらに長くなる。

効果持続時間：4 - 5 時間（半減期とは一致しない）

メサドンは非常に脂肪に溶けやすいため、投与後速やかに全身の組織（筋肉・内臓・脳など）に吸収され、その後ゆっくり血漿中に戻ってくる。また蛋白結合率も 60-90%とモルヒネの約 2 倍である。メサドンの投与を繰り返していくうちにこれらの貯蔵組織で飽和状態となると、その後の投与による血漿中濃度はより高く上昇し半減期も延長する。



なお、鎮痛効果は血漿中濃度とは比例せず、また呼吸抑制が鎮痛効果よりも遅れて発現することもある。

<モルヒネとの鎮痛効果比>

1 回のみ内服では、メサドン 10mg はモルヒネ 15mg と同等の鎮痛効果とされる。しかし、反復投与では数倍以上の効果となりしかも効果が長く持続する。

また、すでに多量のモルヒネを使用している場合などは、モルヒネへの耐性が多かれ少なかれ形成されており、交差耐性のないメサドンに置き換える場合、多量のモルヒネに対してかなり少ない量のメサドンで同等の効果を得ることができる。つまり、モルヒネ高用量ではメサドンへの換算比率はより小さくなる。

<使用方法>

日本の添付文書による使用方法では、経口モルヒネ換算量 60mg/日以上のおピオイド鎮痛剤を使用している患者のみがメサドン投与の対象とされており、投与開始時の用量は右表のように設定されている。

モルヒネ経口剤の1日投与量(mg)	メサドンの初回投与量
60～160mg	1回 5mg / 8時間毎投与
161～390mg	1回 10mg / 8時間毎投与
391～600mg	1回 15mg / 8時間毎投与

メサドン使用の原則は

「Start Low, Go Slow=少なく開始、ゆっくり増量」である。これは、メサドンの半減期が約 30 時間と長く、効果や副作用が安定するまでに約 5 - 10 日間を要することによる。このため、最初から高用量での処方を行うと、数日後に呼吸抑制や不整脈などの致命的な副作用が生じることがある。こうしたことを避けるため、メサドン開始後 7 日間は痛みのコントロールが安定しなくても増量は行わず、他のオピオイドによるレスキューで対応する。

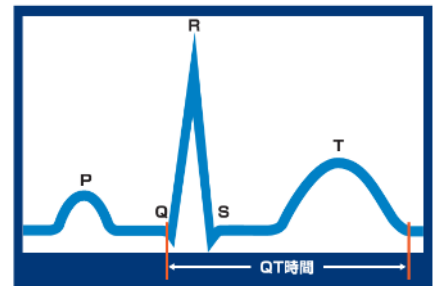
投与開始 7 日後に鎮痛効果と副作用の評価を行い、増量が必要な場合「1 日投与量の 50%」かつ「1 回あたり 5mg」を上限に増量を行う。

<副作用>

主な副作用は、傾眠（52.4%）、悪心（23.8%）、嘔吐（19.0%）、QT延長・せん妄・便秘（各9.5%）である。

メサドンの副作用の特性として、他のオピオイド鎮痛剤には見られにくい「QT延長/心室頻拍」があり、海外においては死亡に至る例が報告されている。無症候性のこともあり、症状発現後では手遅れとなる可能性もあるため、投与開始前、投与開始後1週間毎、投与量が安定した時点などで心電図検査及び電解質検査を行い、QT延長（心拍数で補正したQT時間=QTc間隔が薬剤投与後に25%以上延長するか500msec以上）が見られた場合には、メサドンを休薬するか減量を行う。同時に、低カリウム血症やQT延長を引き起こす薬剤など、心室頻拍のリスクとなる要因は可能な限り排除する。

QTc間隔が450msec以上500msec未満の場合、さらに悪化する可能性を考慮して週1回は心電図検査が必要であり、心室頻拍を生じる潜在的危険性とメサドン継続のメリットを再評価して患者と相談を行う。



<薬物相互作用>

メサドン濃度の上昇

メサドンを使用中の患者に対して、マクロライド系抗生物質（クラリス・エリスロシン）や抗真菌薬（ジフルカン、プロジフ、ブイフェンドなど）を併用すると、メサドンの代謝が遅れて血中濃度が異常に上昇し、呼吸抑制などの副作用が現れて死に至ることがある。

メサドン濃度の低下

メサドンでよい疼痛コントロールを得ていた患者に対して、フェノバルやアレビアチン・テグレトールなどのメサドンの代謝を促進する薬物を投与すると、強い痛みが出現したり、離脱症状を引き起こしたりすることがある。

オピオイドの切り替え（オピオイドローテーション）

オピオイドローテーションとは「オピオイドによる鎮痛効果と有害作用とのバランスの維持が困難な時、使用中のオピオイドを他のオピオイドに変更することによってそのバランスを回復すること」をいう。最近では、Opioid rotation に代わって、Opioid switching（交換）や Opioid substitution（置換）と記載されることが多くなった。

<オピオイドの切り替えを要する場合>

1. あるオピオイドを使用し疼痛のコントロールはついているものの、治療困難な副作用が出現して、それ以上そのオピオイドを続行することが出来ない場合。
2. 疼痛も副作用もコントロールできない場合。
3. そのオピオイドをいくら増量しても疼痛コントロールがつかない場合。

4. オピオイドの反復・長期使用によって発現した耐性を回復したい場合。
5. 患者の状態により投与経路の変更が必要になった場合。
6. 医療経済的な問題が発生した場合。

オピオイド換算比			
モルヒネ 経口 (mg/日)	15	30	60
オキシコドン 経口 (mg/日)	10	20	40
ヒドロモルフォン 経口 (mg/日)	3	6	12
トラマドール 経口 (mg/日)	75	150	300
タペンタドール 経口 (mg/日)	50	100	200
フェンタニル貼付:3日用 (mg/枚)	—	2.1	4.2
フェンタニル貼付:フェントス (mg/枚)	0.5	1	2
モルヒネ 坐剤 (mg/日)	10	20	40
ブプレノルフィン 坐剤 (mg/日)	0.3	0.6	1.2
モルヒネ 注 (mg/日)	7.5	15	30
オキシコドン 注 (mg/日)	7.5	15	30
ヒドロモルフォン注への変更 (mg/日)	0.6	1.2	2.4
ヒドロモルフォン注からの変更 (mg/日)	1.2	2.4	4.8
フェンタニル 注 (mg/日)	0.15	0.3	0.6
ブプレノルフィン 注 (mg/日)	0.3	0.6	1.2
硬膜外 モルヒネ (mg/日)	0.75	1.5	3.0
くも膜下 モルヒネ (mg/日)	0.075	0.15	0.3

<オピオイドの切り替えの手順>

- 1) 現在のオピオイドの1日使用量を求め、経口モルヒネ1日量に換算する。
- 2) 換算表に基づき、新たなオピオイドの1日投与量を概算する。
- 3) 切り替えの目的が副作用軽減である場合は、換算量より30-50%減量して開始する。
疼痛緩和が主目的である場合は、換算量を投与する。

<各オピオイドの特徴>

モルヒネは、内服・坐薬・注射と様々な投与方法が可能で、痛み以外にも呼吸困難感の治療にも有用であり、オピオイドの基本となる薬である。しかし、眠気や混乱、便秘など多くの副作用がみられ、特に腎機能がよくない患者では代謝物質の蓄積によって副作用の出現率が高くなるため、減量したり他のオピオイドに変更したりする必要がある。

一方、フェンタニル貼付剤（フェントス[®]、デュロテップ[®]）は、モルヒネに比べて眠気は少ないが、せん妄の出現率は変わらないとされている。また上記の換算で十分な鎮痛効果が得られないことがしばしばあり、貼付剤であるため増量が容易なことから大量投与になりやすいことが難点である。

両者の中間的な性質を持つオキシコドンが幅広く使用されているが、オキシコドンで呼吸困難のコントロールが難しい場合にはモルヒネに、オキシコドンでせん妄などが生じた場合にはヒドロモルフォンに変更することが多い。

5. 鎮痛補助薬の使い方

がんの末梢神経への浸潤や脊髄の圧迫により神経自体が障害されると、まるでアンテナ線が傷ついた時の雑音のような痛みが生じる。こうした痛みを**神経障害性疼痛**と呼ぶ。神経障害性疼痛の治療には鎮痛補助薬を NSAIDS やモルヒネと併用することが必要である。

<神経障害性疼痛の特徴>

下記のいずれかの性質が見られる。

- a. 痛む場所にあきらかな組織損傷がない。
- b. 灼けるよう、ひりひりする、しびれを伴うなどと表現され、持続的、ときに電撃的な痛みである。
- c. 疼痛部位に一致して知覚障害を認めることがある。
- d. 普通では痛みを起こさないような刺激（軽く触れるなど）によって痛みが発現する。
- e. モルヒネ内服換算 120mg/日以上のおピオイドを使用しても効果が十分得られない。
- f. キシロカイン 100mg を 15-30 分で点滴することで痛みが和らぐ。

神経障害性疼痛に対してはステロイド・抗けいれん薬・抗うつ薬・ケタミンなどの鎮痛補助薬を用いて治療する。

イギリスのガイドライン（NICE）では、神経障害性疼痛に対する第一選択薬としてアミトリプチリン・デュロキセチン・ガバペンチン・プレガバリンの何れかから開始し、それが有効でなかった場合、他の3つの薬剤に変更することを推奨している。

癌の場合には、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛が混在していることが多いこと、オピオイドが既に使用されていることが多いこと、腫瘍周辺の炎症性浮腫によって生じている神経圧迫をステロイドによって改善できる場合があること、などを考慮し、下記のような手順で治療薬を選択する。

<神経障害性疼痛に対する薬物療法マニュアル>

1. オピオイドをできるだけ増量する。
2. 十分量の NSAID（ロピオン®1A×2回/日など）を3-5日間オピオイドに併用する。
3. ベタメサゾンまたはデキサメサゾン 8mg/日を3-5日間投与して効果をみる。効果があればできるだけ減量して維持する。
4. プレガバリンを初日眠前 75mg、2日目 75mg×2回内服し、同量で数日鎮痛効果と副作用を見る。ふらつきなどの副作用が強くなければ数日後 150mg×2回/日に増量する。最大投与量は 300mg×2回/日。
4. 抗うつ剤（トリプタノール®またはサインバルタ®）を5日間投与して効果をみる。効果があれば、十分な効果が得られるまで増量する。

5. 抗うつ剤が使いづらい場合には、メサドン少量（5-10mg/日）を併用することを検討する。
6. ケタミン 12.5mg×4 回/日を内服するか、持続皮下注で 50-120mg/日を投与開始し、漸増する。
7. キシロカイン®100-150mg+生食 100ml を点滴投与する。

☆六甲病院では、神経障害性疼痛による発作的な痛みに対するレスキューとして、2%キシロカイン 100（～200mg）+生食 100ml の点滴、フェンタニル 1-2 アンプルの点滴静注、ロピオンの静注、モルヒネ+ケタラルールの同時内服などを用いている。

1) コルチコステロイド

腫瘍による神経圧迫、脊髄圧迫、軟部組織浸潤、骨転移、腫瘍周囲の浮腫・炎症による痛み

に有効。

副作用：口腔内カンジダ症、高血糖、浮腫、躁鬱や興奮・せん妄などの精神障害、骨粗鬆症、結核などの日和見感染症。近位筋（大腿の筋肉など）の筋力低下も重要な副作用である。

リンデロン® デカドロン®

- ・末梢神経の圧迫などの障害：4-8mg/日で開始、1 週間で漸減し 1-2mg/日で維持。
- ・脊髄圧迫：16mg/日で開始し 3 日間継続、その後放射線治療が終了するまで 8mg で維持し、照射終了後 2 週間かけて漸減し中止する。
- ・転移性脳腫瘍による脳浮腫：4-8mg/日（重症の場合 16mg/日）で開始、1 週間後から漸減し 2-4 週間後には中止するか症状が悪化しない用量で維持する。全脳照射を行った場合は放射線治療終了後 1 週間は同量で投与継続し、その後 2-4 週間かけて漸減する。
- ・食欲不振、全身倦怠：1 日 1-2mg 朝 1 回または朝・昼分 2 で内服。

☆当科ではステロイドの注射を行う場合には、リンデロン®注に代わり常温保存可能なリノロサル®注を、デキサメサゾン製剤ではデキサート®注を使用している。

2) 抗うつ薬

脳・脊髄神経には過剰な痛みを感じにくくするために下行性抑制系と呼ばれる疼痛抑制経路が備わっているが、抗うつ剤はこの下行性抑制系を活性化することで痛みを緩和するといわれている。鎮痛補助薬として使用される三環系抗うつ薬としては、アミトリプチリン（トリプタノール）が代表薬であるが、日本ではより副作用が少ないアモキサピン（アモキサシ）やノルトリプチリン（ノリトレン）が用いられることが多い。鎮痛効果発現までの期間は 4-7 日間と抗うつ効果より早く、また投与量もうつ病の治療よりも少ない量で鎮痛効果が得られる。

三環系抗うつ薬の主な薬理作用は、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用・セロトニン再取り込み阻害作用・ムスカリン性抗コリン受容体遮断作用（抗コリン作用）・ $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断作用・ヒスタミン(H1)受容体遮断作用（抗ヒスタミン作用）である。このうち、ノルアドレナリン系とセロトニン系神経への作用が下行性抑制系の鎮痛効果に関連していると考えられている。一方で、抗コリン作用による口渇・排尿困難・便秘・せん妄や、 $\alpha 1$ アドレナリン受容

体遮断作用による起立性低血圧・ふらつき・転倒、抗ヒスタミン作用による眠気・過剰鎮静などが副作用として問題となる。副作用のリスクを考慮し、少量から開始することが大事である。

近年では、三環系以外の抗うつ薬である選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) のデュロキセチン (サインバルタ®) が用いられることが多い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のパロキセチン (パキシル®) ・セルトラリン (ジェイゾロフト®) なども鎮痛補助薬として用いられているが、鎮痛効果は三環系抗うつ薬に劣る。

トリプタノール® (アミトリプチリン)

10—25mg 眠前で開始し 1 - 3 日毎に 10 - 25mg ずつ増量する。眠気が強い場合は 1 - 3 週間かけて増やす。平均 50mg (20 - 100mg) で効果がみられる。若年者で不眠 (特に早朝覚醒) を伴っている場合などが良い適応となる。高齢男性では副作用として尿閉をきたすリスクが高いため使用を避ける。

サインバルタ® (デュロキセチン)

20mg 朝 1 回より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 20mg ずつ増量する。通常の使用量は 1 日 40mg である。副作用として、セロトニン再取り込み阻害作用による悪心 (17%) がみられるほか、傾眠が約 20%、便秘が 10% で生じる可能性がある。代謝酵素 CYP2D6 を阻害するため、オキシコドンの効果を増強させる可能性がある。日本では糖尿病性神経障害性疼痛に保険適応となっている。

3) 抗けいれん薬

神経の障害によって引き起こされた神経の異常興奮を神経細胞膜の Na チャンネルに作用して抑制する。ランドセン・デパケン・テグレトール・ガバペン・リリカなどが用いられている。

ガバペン® (ガバペンチン)

ガバペンチンは、添付文書上「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法」を適応症とする抗けいれん薬であるが、米国などでは帯状疱疹後疼痛にも適応を有している。

ガバペンチンは、抑制性神経伝達物質の γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体であり、カルシウムの流入を抑制することでグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制し、神経の興奮を抑える働きを持つ。体内ではほとんど代謝されずに未変化体として尿中に排泄され、薬物代謝酵素を誘導・阻害しないことから、相互作用が起りにくく他剤と併用しやすい。

副作用として、傾眠、めまい、ふらつき、倦怠感などが見られる。モルヒネ内服との併用では、消化管運動が抑制されるため吸収が増加し血中濃度が上昇するという報告があるので、神経障害性疼痛にオピオイドと併用して使用する場合は、添付文書に記載された使用量より少量から始めてゆっくり増量することが必要である。初日眠前 300mg で開始、2 日目 300mg × 2 回、3 日目 300mg × 3 回内服し、同量で 2 - 3 日経過を見て、効果があるようなら、十分な効

果が得られるまで2-3日ごとに300mgずつ増量する。最大投与量は1800mg-2400mg/日である。

600mg未滿で鎮痛効果が得られることはまれであるが、睡眠補助効果を期待して処方されることもある。

リリカ® (プレガバリン)

ガバペンと同じ作用機序を持つ抗けいれん薬。末梢性神経障害性疼痛に対して保険適応が認められている。ガバペンでは、眠気のために十分な鎮痛効果を得るまで増量することが難しい場合が多いが、リリカはガバペンよりも少ない投与量で効果が得られることがメリットである。

初日75mg×1回/日で開始、2日目75mg×2回/日とし、効果を見て数日後に150mg×2回/日に増量。最大投与量は300mg×2回/日。衰弱した患者や腎機能障害がある患者では、1回25-50mgで開始する。25-75mgのような少量でも鎮痛効果が得られる場合がある。

リリカを持続する上で最も障害となる副作用は浮腫である。リリカによる浮腫の出現率は10-18%と報告されており、その機序は不明であるが、用量が多いほど浮腫の出現率も高くなる。多くの場合下腿の浮腫として現れるが、心不全を悪化させた事例も報告されており、注意が必要である。なお、ガバペンチンでも浮腫の副作用は報告されているが、リリカよりその発生率は低い。

タリージェ® (ミロガバリン)

初期用量5mg1日2回で開始し、1週間以上の間隔を開けて1回5mgずつ増量する。最大用量は15mg×2回/日。

ランドセン®・リボトリール® (クロナゼパム)

1回0.5mg1日1回眠前で開始、維持量は2-6mg/日分1-3分。レンドルミンなどと同じ系統の薬で使いやすい。副作用として、眠気・ふらつきがある。

4) 抗不整脈薬

抗けいれん薬と同様に、神経の障害によって引き起こされた異所性の電気活動を抑制することで鎮痛効果が出現する。

キシロカイン® (リドカイン)

発作的な痛みに対し、1-3mg/kg (50-150mg) を15-30分で点滴投与する。除痛効果は30-60分後に最大となる。

点滴で効果が見られた場合、0.5-2mg/kg/時 (480-2000mg/日) を持続静注で用いるが、眠気・せん妄などの副作用がしやすい。

メキシチール® (メキシレチン)

150mg分3で開始、300mgまで増量可能。吐き気が多い。食事中に内服すると軽減する。糖尿病性神経障害に保険適応が認められている。

5) NMDA 受容体拮抗薬

脊髄の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体は、末梢神経から送られる刺激に対する脊髄の反応性を調節する役割を担っており、この受容体が賦活化されると脊髄後角の 2 次細胞の興奮が高まり、その結果中枢神経の過敏化が起こる。

ケタラール® (ケタミン)

・持続皮下注で 100-200mg/日。筋注用ケタミン (50mg/ml) を使用。

・経口で 1 回 10-25mg を 1 日 4 回から開始し、少しずつ増量。最高 200mg×4 回/日。

副作用は、眠気、ふらつき、めまい、悪夢、混乱、刺入部発赤。精神症状に対してはセレネースやセルシンを併用する。

drug challenge test を行うときは、ケタミン 2.5mg を静注する。血圧上昇に注意。

6) その他

ヒルナミン® (レボメプロマジン)

鎮静作用の強い抗精神病薬。眠前に内服することで鎮痛効果と睡眠が得られる。ヒルナミン 25mg の鎮痛効果はモルヒネ 10mg に相当するとの報告がある。鎮静作用が強く出やすいので、終末期せん妄を伴うような痛みに対して少量 (4-5mg/日) から開始する。

6. 神経障害性の要素がある疼痛発作に対するレスキューの使い方

神経障害性疼痛に NSAIDs やオピオイドが効きづらいとはよく言われることであるが、癌に伴う神経障害性疼痛は純粋な神経障害に基づくものはまれであり、いくつかの要素が交じり合っていることが多い。また、純粋な神経障害性の痛みであっても用量を増やせば鎮痛効果が得られることもしばしば見られる。一方で、レスキューのために NSAIDs やオピオイドの使用量が増えると食欲不振・出血・眠気・せん妄・呼吸抑制などの副作用が増加する。

このため、神経障害性疼痛に対して鎮痛補助薬を使用中の患者で痛みの急性増悪があった場合のレスキューの用量は、それぞれの患者ごとに薬の反応を見ながら決めていく。入院中の患者では、静脈投与で使える薬を用いて急激に血中濃度を高めて治療効果を得る方法がうまくいくことが多い。

☆六甲病院緩和ケア病棟での神経障害性疼痛増悪時の鎮痛剤の基本処方

1) 静注用 2%キシロカイン 100~200mg+生食 100ml を 30 分で点滴静注

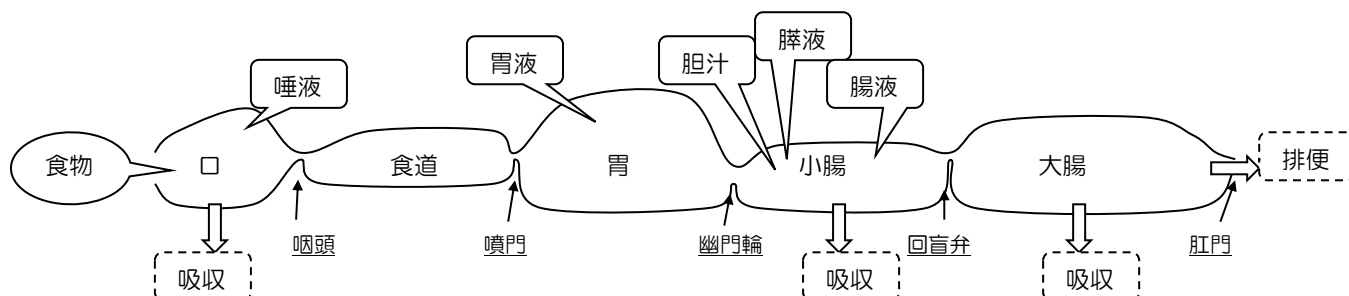
2) フェンタニル (またはオキシコドン) 1~2 アンブル+生食 100ml を 30 分で点滴静注

3) ロピオン®1 アンブル+生食 20ml 静注

※1) と 2) を合わせて行っても良い。

Ⅲ. 消化器症状のコントロール

1. 消化器の働きの概要



1) 口

食物を歯で噛み砕き、唾液（500～1500ml/日）と混ぜ、適当な大きさの食塊にして、咽頭へ送り込む。

その過程で、食物の味わいを感知する。

2) 咽頭

食塊が咽頭に入ると、軟口蓋が鼻腔への出口を閉鎖、舌根が口腔への出口を閉鎖、喉頭蓋が気管への入り口を閉鎖し、咽頭の筋肉が収縮して食塊を食道へ送り込む。

3) 食道

蠕動運動によって、食塊を胃に送り込む。普段は胃との境界の噴門が収縮しており、胃内容物の逆流を防止している。

4) 胃

分泌された胃液（1000～3000ml/日）と食塊が蠕動運動によって混和され、粥状の液体となって十二指腸に送り出される。

5) 小腸（十二指腸、空腸、回腸）

胃から小腸に入った食物の液体は、胆汁（200～500ml/日）、膵液（1000～1500ml/日）、腸液（1500～3000ml/日）と小腸運動によって混和され、吸収可能な栄養素に消化されて吸収される。小腸では、分泌された消化液（合計約 7000ml/日）と食物中の水分（約 2000ml）のうち、約 83%（約 7500ml）が吸収される。食物が小腸を通過するのに要する時間は 2 時間～6 時間である。

6) 大腸（盲腸、結腸、直腸）

半流動性となった内容物は小腸から大腸に送り込まれ、ここで水分と電解質の吸収を受けて次第に固形となる。腸内細菌（小腸・大腸に約 100 兆個、1kg 存在）は、消化吸収を助けるように働く。粘液にとんだ大腸液の分泌により、固形となった大腸内容物の移送が容易となる。大腸は食後に大きな蠕動を行い（胃 - 結腸反射. 特に大きな蠕動となるのは朝食時）、内容物は横行結腸から一気に直腸まで運ばれる。直腸壁が糞便によって伸展されると便意が起こり、排便反射

(S 状結腸と直腸の収縮と肛門括約筋の弛緩)によって便が排出される。通常大腸に入った消化内容物が肛門から排泄されるまでに要する時間は24-48時間である。

2. 口腔粘膜の障害のコントロール：口内乾燥、口内炎の対策

口腔粘膜は、1日1.5l分泌される唾液と100種以上の正常細菌叢によって保護されることで湿潤した正常の状態が維持されている。がん進行期の患者では、全身衰弱によるもの、治療に関連するもの、がん自体によるもの、感染症によるものなど、様々な原因により、唾液分泌・正常細菌叢が傷害され正常の粘膜が維持できなくなったり、直接の粘膜障害が生じたりする。

1) 口腔粘膜障害の原因

全身衰弱によるもの

食事時の咀嚼数低下による唾液分泌の減少、下半身の浮腫などによる上半身の脱水症、口呼吸による口腔粘膜の乾燥、ビタミンや微量元素などの栄養不足、合わなくなった義歯や残った歯による接触 など

治療に関連するもの

抗生物質による正常細菌叢の変化、ステロイドによる免疫能低下、オピオイドや向精神薬の抗コリン作用による唾液分泌減少、利尿剤による脱水からくる唾液分泌減少、放射線治療による唾液腺障害、がん化学療法による粘膜障害

がんによるもの

がんに関連した高カルシウム血症による脱水症、がんの口腔内病変、がんの唾液腺浸潤

感染症

カンジダ、単純ヘルペス

その他の原因

糖尿病による脱水、不安や抑うつによる唾液分泌減少

2) 口腔粘膜障害の診断

口内をよく観察し、粘膜全体の状態(乾燥など)と局所的な病変の原因(感染・機械的刺激の有無)を探る。白色の斑点はカンジダ症、水疱やごく小さな円形の潰瘍(水疱が破れた痕)は単純ヘルペス、歯の対側の粘膜病変は歯の突出や残渣による機械的障害が疑われる。

3) 口腔粘膜障害の治療

口内炎の治療は、まず口内の汚れを除去することから始まる。(汚れを取らずに消毒薬のうがいをしたり薬を塗ったりしてはいけない) 次に、原因は何か、カンジダやヘルペスの感染はないか、と考えること。(すぐにデキササルチン軟膏やケナログなどステロイドを使ってはいけない)

(1) 口内乾燥の対策

①原因への対処

- ・高カルシウム血症、糖尿病、利尿剤などによる脱水を補正する
- ・抗コリン作用を持つ薬(ブスコパン、抗うつ剤など)を減量する

②唾液分泌の促進

- ・重曹レモン水（重曹 10g + レモン果汁 10ml + 水 500ml）による含嗽
- ・エボザック®（シェーグレン症候群治療薬）の内服

③水分・保湿剤・人工唾液の補給

- ・頻繁な水分補給
- ・保湿剤（オーラルバランス®、オーラルウェット®、ウェットケアプラス®）
- ・人工唾液（サリベート®）

(2) 感染症の治療

①口腔内カンジダ症

- ・白苔や汚い粘液を除去した上で、フロリードゲル®を口内に塗る。
- ・難治性ならジフルカン®の内服を3-5日間行う。

②単純ヘルペス口内炎

- ・ゾビラックス®またはバルトレックス®の内服を行う。
- ・抗ウイルス薬軟膏の効果は限定的である。

(3) 痛みの対策

- ・感染によるものではないアフタなら、デキササルチン軟膏やケナログ軟膏を塗布する。
- ・潰瘍形成して食事時にひどく痛むなら、食事前にキシロカインビスカスまたは局麻用2%キシロカインとアルサルミン®液を混ぜたものを塗る。

3. 嘔気・嘔吐のコントロール

嘔気・嘔吐は痛みと同様に患者にとって非常に苦痛となる症状である。

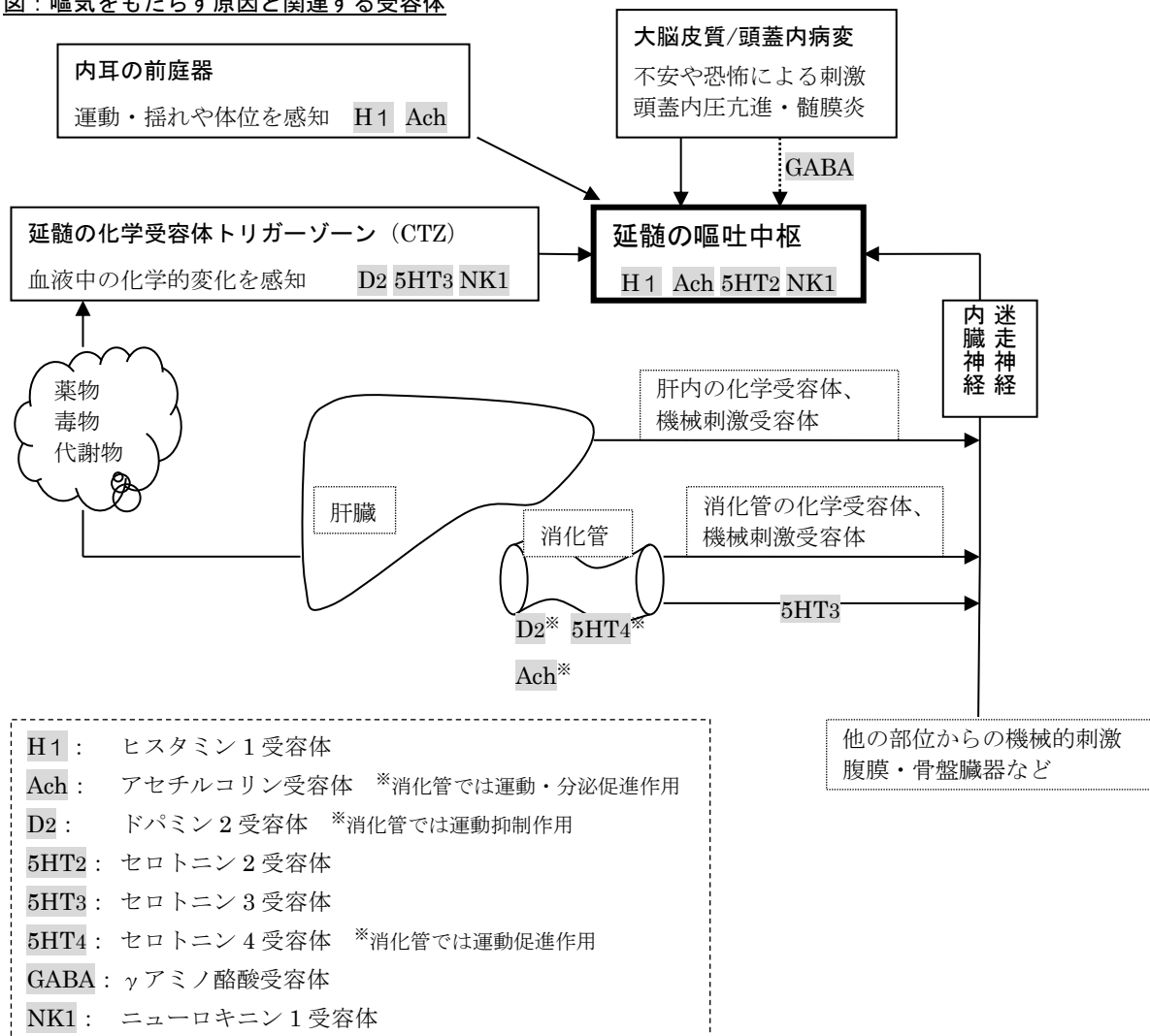
がんの患者における嘔気・嘔吐の原因はさまざまであり、一人の患者に複数の原因が存在していることが多い。たとえば、便秘は健康な人では嘔吐を誘発することはまれだが、がん患者では嘔気の増悪因子としてよくみられる。

がん患者で嘔気・嘔吐がみられたら、まずその原因が何と何なのかを診断し、できれば原因の改善を図る。原因が改善できない場合はそれが刺激する部位の受容体をブロックする薬を用いることで対策を行う。

嘔気・嘔吐は、延髄にある嘔吐中枢がつぎのいずれかによって刺激されておこる。

- A. 不安や恐怖などの心理的因子：大脳皮質から
- B. 揺れやめまい：内耳の前庭器官から延髄の前庭神経核を経て
- C. 血液中の薬や生化学的異常：血液から化学受容体トリガーゾーン(CTZ)を介して
- D. 胃や腸、肝臓の圧上昇：消化器の迷走神経から

図：嘔気をもたらし原因と関連する受容体



1) 嘔気・嘔吐の原因

薬物 (CTZ、胃粘膜の刺激)

オピオイド、抗がん剤、ジギタリス、アミノフィリン ⇒ CTZ から

鉄剤、NSAID、抗生物質 ⇒ 胃粘膜の刺激から迷走神経を介して

消化管の問題 (迷走神経から)

胃の蠕動低下、便秘、腸閉塞 (器質的または機能的)、胃炎・胃潰瘍、胃内の血液貯留、幽門狭窄、肝臓の腫大、大量の腹水、虫垂炎、腸穿孔、腹膜炎、腹部への放射線治療

生化学的異常 (CTZ から)

高カルシウム血症、低ナトリウム血症、腎不全、糖尿病性ケトアシドーシス (高血糖)

頭蓋内病変 (嘔吐中枢を直接刺激)

脳転移、脳腫瘍、脳血管障害、放射線治療

その他

ひどい不快感、ひどい不安感、いやな臭い（大脳皮質から）
激しい咳き込み、激しい痛み、口腔ケアの不足（迷走神経から）
めまい、乗り物酔い（前庭器-前庭神経から）

2) 診断

がん患者の嘔気嘔吐の原因として多いのは、オピオイド・臥床や薬による胃排出遅延・胃炎・便秘・高カルシウム血症・腸閉塞である。まずこれらを考えながら以下の手順で調べていく。

1. 腹部の視診・聴診・触診を行い、膨満・腫瘤・腸音・圧痛の有無をみる。
2. 嘔吐がある場合には吐物を見る。血液、不消化物、便汁、胆汁など、性状によって、嘔吐の原因が推定できることが多い。
2. 現在使用中の薬を確認し、嘔気の原因になりそうなものを調べる。
3. 血液検査で腎機能、電解質、カルシウム、血糖を調べる。
4. 以上の検索で原因が明らかでなければ、頭部CT・MRIで頭蓋内病変の有無を調べる。

3) 嘔気・嘔吐の治療

(1) 治療しうる原因の治療

- ・オピオイド 他のオピオイドに変更する（例：モルヒネからフェンタニルへ）か、投与経路を変更する（例：経口から持続皮下注へ）
- ・便秘 → 下剤
- ・咳による嘔吐 → 鎮咳剤
- ・嘔気の原因となりうる薬物の中止 → 鉄剤（フェロミア®）、テオドール®
- ・胃炎や胃潰瘍 → 制酸剤、H₂受容体拮抗薬（ガスター®）、PPI（オメプラール®）
- ・高カルシウム血症 → ビスフォスフォネート（アレディア®、ゾメタ®）
- ・脳圧亢進 → ステロイド、グリセオール®

(2) 薬以外の治療

環境 部屋の換気を良くしオーバーテーブルの上などを整理して、臭いなどの嘔気を誘発する因子を除去する。

食事 食べる時間、食べ物の種類を患者の希望を聞いて決める。

水分バランスの維持 なるべくこまめに水分を取るよう患者にすすめる。持続性の嘔吐がある場合は輸液が必要である。

体位 経管栄養中など胃内容物が食道へ逆流しやすい患者では半座位や座位をとる。

口腔ケア 口腔内の清潔性の維持が不十分だと嘔気を悪化させる。

(3) 制吐薬による治療

制吐薬は、嘔気の原因がどの部位を介して嘔吐中枢を刺激しているかを考え、目的部位の受容体に応じた薬剤を選択する。

表 主な制吐薬の嘔気に関連した受容体への親和性

薬剤名 (商品名)	D2 拮抗作用	H1 拮抗作用	Ach 拮抗作用	5HT2 拮抗作用	5HT3 拮抗作用	5HT4 作動作用	NK1 拮抗作用
メトクロプラミド (プリンペラン)	++*	0	0	0	+	++	0
ドンペリドン (ナウゼリン)	++*	0	0	0	0	0	0
オンダンセトロン グラニセトロン (ゾフラン、カトル)	0	0	0	0	+++	0	0
アプレピタント (イメンド)	0	0	0	0	0	0	+++
ジメンヒドリナート ジフェンヒドラミン (ドランシ、トバルミン)	0	+++	++	0	0	0	0
ヒドロキシジン (アタラックス)	0	++	++	0	0	0	0
プロメタジン (ピレチア・ヒパル)	+	++	++	0	0	0	0
スコポラミン臭化水素酸 (ハイスコ)	0	0	+++	0	0	0	0
プロクロルペラジン (ノバミン)	+++	++	+	+	0	0	0
ハロペリドール (セレネース)	+++	0	0	0	+/-	0	0
クロルプロマジン (コントミン)	+++	++	++	++	0	0	0
オランザピン (ジブレキサ)	++	+	++	++	+	0	0
レボメプロマジン (ヒルナミン)	++	+++	++	+++	0	0	0

*プリンペラン、ナウゼリンの D2 拮抗作用は消化管で強く、中枢では弱い。

① 第 1 段階の治療：原因に応じた制吐剤を選択

消化管の蠕動を促進する薬 D2 5HT4

胃炎、胃の蠕動低下、麻痺性（機能的）イレウスによる嘔気に対して使用

ドンペリドン（ナウゼリン®）は胃と小腸の D2 受容体を遮断することで、メトクロプラミド（プリンペラン®）は D2 受容体遮断に加え 5HT4 受容体を刺激することで、アセチルコリン遊離を増加させて消化管運動を促進させる。

消化管の攣縮を抑え、消化液の分泌を減らす薬 Ach

時折さしこむ痙攣や器質性イレウスに伴う嘔吐に対して使用

スコポラミン臭化水素酸＝ハイスコ®（中枢性抗コリン薬）やブチルスコポラミン＝ブスコパン®（末梢性抗コリン薬）を注射（静注、皮下注、持続皮下注）で使用する。（ブスコパンには嘔吐中枢への作用はない。）

化学受容体トリガーゾーンにはたらく薬 D2 5HT3

モルヒネ、高カルシウム血症、腎不全などによる嘔気に対して使用

D2 受容体遮断作用を持つセレネース®かノバミン®を内服や注射で使う。（プリンペラン®

とナウゼリン®の中枢性 D2 受容体遮断作用はセレネース®・ノバミン®より弱い。) 抗がん剤など強力な催吐作用がある薬物による嘔気に対しては、5HT3 受容体拮抗作用をもつカイトリル®・ゾフラン®・セロトーン®などを用いる

大脳皮質にはたらく薬 GABA

化学療法の予期嘔吐や不安などによる嘔気に対して使用

アルプラゾラム (ソラナックス®・コンスタン®)、ロラゼパム (ワイパックス®) などの GABA 受容体の機能を亢進させる働きを持つベンゾジアゼピン系抗不安薬を内服で使用する。

嘔吐中枢へ直接はたらく薬 H1 Ach 5HT2

脳圧亢進・器質的腸閉塞・乗り物酔いや、他の原因に対する薬剤が有効でない場合に使用

抗ヒスタミン剤のトラベルミン®、ドรามミン®、アタラックス P®・プロメタジン (ピレチア®・ヒベルナ®) や、中枢性抗コリン薬のハイスコ®などがある。

②第 2 段階の治療：広範囲の受容体に作用する制吐剤を選択

第 1 段階の薬剤で十分な効果が得られない場合、複数の要因による嘔気や消化管閉塞など器質的な要因による嘔気・嘔吐を考慮し、D2・Ach・5HT2 の各受容体の拮抗作用を併せ持つ レボメプロマジン (ヒルナミン®) 5-12.5mg を皮下注や内服で眠前に用いる。レボメプロマジンで日中の眠気が強くなる場合は、代わりに オランザピン (ジブレキサ®) を用いる。

③第 3 段階の治療

第 2 段階の薬に加え、オンダンセトロン (ゾフラン®) などの 5HT3 受容体拮抗薬の併用 が有効な場合があるが、高価である。また、嘔気の原因となっている炎症・浮腫を軽減するステロイド (リンデロン®など) の併用や、嘔気を増悪因子となる痛みや不安を軽減するための薬剤 (アセトアミノフェン、プレガバリン、クロナゼパムなど) の併用を考慮する。

4. 腸閉塞のコントロール

腸閉塞は、大腸がんや、卵巣がんなど他の部位のがんによるがん性腹膜炎などに伴って生じる合併症である。

1) 腸閉塞の発症機序

腸閉塞の原因は、①腸管内腔の病変によるもの ②腸管外の病変による圧迫 ③腸管の蠕動異常 の 3 つがあるが、がん進行期にみられる腸閉塞ではこれらが組み合わさって発症することが多い。

まず、腸管内外の病変による腸管内腔の狭窄があり、腸管壁への腫瘍浸潤や癒着による蠕動低下などが加わって内容物の停滞が起こる。そこに分泌された消化液が吸収されずに貯留し、部分的な腸管蠕動の亢進がおこり、腹部膨満感・疝痛が自覚される。腸管が拡張した結果腸液の分泌が亢進し、さらに腸管が拡張するという悪循環に陥る。伸展した腸管壁では血液の循環障害をき

たし、腸管浮腫・炎症を伴いさらに内腔は狭窄してやがて完全閉塞にいたる。

2) 腸閉塞の治療

腸閉塞の治療には、手術・ステント留置から、薬物療法・輸液まで幅広い選択の余地がある。根治が難しいがん進行期に生じた腸閉塞の場合、症状および生命予後と、患者の希望や価値観を考慮して治療方法を検討する。

- ◆ 手術の適応はあるか
- ◆ 消化管ステント留置の適応はあるか
- ◆ 経鼻胃管を挿入する必要があるか
- ◆ ドレナージ目的の胃瘻造設の適応はあるか
- ◆ 症状緩和のためにどのような薬を使用すべきか
- ◆ 輸液の投与経路、用量、カロリーはどうすべきか

(1) 経鼻胃管

胃管を挿入すると、胃の内腔が減圧されるので嘔気嘔吐が軽減する。チューブによる不快感を伴うため、症状により患者とよく話し合っただけで適応を決めること。薬物療法が有効であれば胃管は必要ない。なお、減圧目的で以前頻繁に使用されたイレウスチューブ（ロングチューブ）は必要性がほとんどないとされ、最近では使われない。

(2) 手術

腸閉塞の原因部位が1ヶ所の可能性が高く（画像上腸管の膨満が著しい時など）、イレウス発症前の全身状態が悪くない場合は、手術について患者と話し合った上で外科医にコンサルトする。コントロール困難な腹水や、触診上多数の腹部腫瘤がみられる場合はびまん性のがん性病変が考えられるため手術の適応はない。

(3) 内視鏡的消化管ステント留置

食道および胃、十二指腸、大腸における悪性消化管狭窄については、内視鏡的ステント留置が保険診療による治療法として認可されており、手術と比較して患者への負担が少なく、より早期に症状緩和が得られるとされている。しかし、いったんステントにて狭窄症状が改善した場合でも、食物による閉塞や、腫瘍浸潤によって再度の狭窄をきたす場合もしばしばみられ、再度の治療を行うこともある。

合併症として消化管穿孔・ステント逸脱などの可能性があること、がん性腹膜炎を伴っている場合や全身状態がよくない場合などはステントを留置しても症状が改善しないことなどを踏まえ、内視鏡担当医師にコンサルトして適応を判断する。

(4) 薬による治療

- ・ 痙痛がある場合はブスコパン®を使い痛みを緩和する。ブスコパンは消化液の分泌抑制作用もある。
- ・ 痙痛がなければまずプリンペラン®を用いて消化管の蠕動を亢進させ、嘔気の緩和と腸閉塞の再開通を図る。効果がなければプリンペランは中止し、嘔気に対してはセレネース®・ヒルナミン®・抗ヒスタミン剤などを用いる。

消化管が完全に閉塞していることが明らかな場合には、プリンペランは使用しない。

- ・胃液分泌を減少させることが小腸の拡張の軽減につながるため、ガスター®やザンタック®などの H2 ブロッカーを静注で使用する。
- ・嘔気・腹部膨満感を改善させるためサンドスタチン®を皮下注か持続皮下注で用いる。サンドスタチン®は消化液の分泌を減らし吸収を促進することで腸管内容物を減少させ、腸閉塞の症状を緩和する。副作用として口渇がみられること、100µg あたり約 3000 円と高価であることが問題であり、治療効果が得られない場合は中止する。

2008 年から 2012 年にかけてオーストラリアの 12 の緩和ケアサービスで行われた比較研究試験で、がん性腹膜炎に伴う腸閉塞でザンタック 200mg/日とデキサメサゾン 8mg/日を使用した場合には、サンドスタチン 600 µg/日を併用した群とプラセボ群で 3 日間の嘔吐回数減少効果に有意差がなかったことが報告されたため、その後サンドスタチンの効果に関して慎重に判断する傾向が高まっている。

- ・浸透圧下剤（カマグ・ラクツロースなど）は膨満を増悪させ、刺激性下剤（プルゼニド®・ラクソベロン®）は疝痛を悪化させるため、内服の下剤はいったん中止する。
- ・直腸～S 状結腸の宿便があるなら浣腸か坐薬を用いる。
- ・排便がみられ腸閉塞が改善したら、下剤を再開する。
- ・数日間の治療で改善しない時、局所の浮腫を軽減させる目的でステロイドを使用してイレウスを改善できる場合がある。ベタメサゾンまたはデキサメサゾン 8–16mg/日をまず 5 日間注射で使用する。改善すれば減量して内服で続行するか、中止する。効果がない場合は中止する。
- ・腸閉塞で腸管内圧が亢進すると、腸管壁からセロトニン（5HT）の分泌が高まり迷走神経を介して嘔気を生じる。これに対し 5HT3 受容体拮抗剤のカイトリル・ゾフランが効果を示すことがある。
- ・癌による持続的な痛みがある場合は、アセトアミノフェン坐薬や、フェンタニル持続皮下注・フェンタニル貼付剤などを使用する。フェンタニルでコントロールが困難な場合はオキファストかモルヒネの持続皮下注入を使用するが、嘔気や腸管の蠕動低下を増悪させる可能性があることに注意する。オピオイドを持続皮下注入で使用している場合、疝痛を含む腹痛増悪時のレスキューは 2 時間分～6 時間分の早送りで効果がみられることが多いが、軽減しない場合はブスコパン 5–10mg の注射を使用する。

3) 経口摂取と輸液

腸閉塞発症時の経口摂取と輸液は、患者の症状、経口摂取への意欲、腸閉塞以外の全身状態、患者や家族の考え方などを考慮して決めていく。

発症初期

- ・発症当初は嘔気や腹痛があるため経口摂取をいったん中止し、口渇を癒すための少量の水を頻繁にとるようにする。
- ・薬物などによる治療により腹痛・嘔気嘔吐が軽減して経口摂取の意欲が出てくれば、少し

多めのお茶やジュース、シャーベット、アイスクリームなどの摂取を試みる。腹痛や嘔気が最増悪する場合は、薬の投与量や投与方法を見直す。

- ・頻脈、血圧低下など脱水症状があり、経口摂取が不十分な場合、患者の希望を確認した上で輸液を行う。輸液による嘔気の増悪や、腹水・浮腫の増加、患者の気持ちの変化に注意をはらい、その日ごとに患者と相談しながら輸液量を決める。

慢性期

- ・腸閉塞が長期化して十分な経口摂取ができない場合、全身状態が良好ならば、患者の栄養や治療への考え方をよく聞きながら、高カロリー輸液も含め定期的な輸液を検討する。
- ・食べなければ死んでしまう、と考えて不安に陥っている患者では高カロリー輸液をすることで安心して生活できるようになる場合もある。
- ・食欲があり食べたい気持ちが強い患者では、間欠的な経鼻胃管挿入による吸引や、内視鏡的胃瘻増設を行って減圧しながら食事を行うことを検討する。

腸閉塞という名前から、最初から腸管が物理的に完全閉塞したために起こる症状と考えがちだが、発症初期は機能的な通過障害の状態であり、早期に治療を行うことで再開通することも多い。このため、複数の薬剤を組み合わせた再開通を目ざす積極的治療法も試みられている。

Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction

(癌性腸閉塞再開通のための積極的薬物療法)

J Pain Symptom Manage. 2004 Oct;28(4):412-6

悪性（癌性）腸閉塞に対し、早期に積極的な薬物療法を行うことは、単に吐き気などの消化器症状を緩和するだけでなく、腸の閉塞状態を改善し再開通することができる可能性がある。

今回、手術不能の腸閉塞症をきたした 15 人の連続した進行癌患者に対し、メトクロプラミド（プリンペラン®）・オクトレオチド（サンドスタチン®）・デキサメサゾン（デカドロン®）・およびアミドトリゾ酸（ガストログラフィン®）の組み合わせによる薬物治療を行った。15 人中 14 人の患者で 1～5 日以内に腸の通過の回復がみられた。治療の続行により 14 人の患者の生存中に腸閉塞症状の再発はみられなかった。

今回の経験より、蠕動亢進作用がある薬物と分泌抑制作用がある薬物とを組み合わせれば、薬剤の相乗効果的な作用によって不快な疝痛を引き起こさず早期に腸閉塞を再開通できることが示唆される。これは、癌性の腸閉塞のメカニズムは機能的なものであり、早期に治療を行えば閉塞を解除することが可能であることを示している。腸閉塞を解除するためには、宿便と腸自体の浮腫が進んで腸閉塞症が回復不可能となる前に積極的治療が開始されることが必要である。

<この論文での薬物投与量>

サンドスタチン® : 300 μ g/日（3 アンプル）

デカドロン® : 12mg/日

プリンペラン® : 60mg/日（6 アンプル）

以上を点滴静脈注射で投与

ガストログラフィン® : 50ml 一回内服

5. 腹水のコントロール

腹水は、門脈圧亢進症・低アルブミン血症・感染症・リンパ管の障害など様々な病態に伴ってみられる症状である。腹水のある患者の約 10%の原因が悪性腫瘍によるものである。

悪性腫瘍の患者に腹水が出現することは予後不良の徴候であり、腹水が認められてからの平均生存期間は約 5 ヶ月、1 年生存率は約 40%である。特に消化器がん（食道がん・胃がん・大腸がん・膵臓がん・胆嚢がん・肝臓がん）に伴って腹水が見られた場合はさらに予後は不良である。

1) 腹水が生じる機序

健康な状態では腹腔内の漿液産生と吸収は均等に保たれており、その結果存在する少量の腹水が潤滑や免疫の役割を果たしている。

癌に伴う腹水は、以下の機序によって腹腔内の漿液産生が高まるか吸収が低下するために生じる。

- 1) 腹膜に転移した癌の腫瘍やその周辺の浮腫による物理的な圧迫によって、リンパ管や静脈の還流が障害される。
- 2) 腹膜に転移した癌の影響で血管活動刺激物質の分泌が亢進し、毛細血管の透過性が亢進する。
- 3) 肝臓に転移した腫瘍によって肝内の血管系やリンパ系の圧迫が起こり、門脈圧亢進・リンパ管の圧亢進が起こる。
- 4) 癌による経口摂取の低下や、肝転移による肝機能低下のためにアルブミン産生が低下し、さらに癌による代謝の亢進のためにアルブミンが消費されることによって、低アルブミン血症をきたし、血漿膠質浸透圧（血漿蛋白質が水分を血管内に保とうとする力）が低下する。
- 5) 腹水貯留や浮腫により有効循環血漿量が減少するため、レニン-アルドステロン系が亢進し、腎臓でのナトリウムと水の再吸収が増加して、血管内の水分保持能力以上に体液が保持される。

2) 腹水試験穿刺による利尿剤有効性の予測

腹水試験穿刺を行って腹水の性状を把握することで、利尿剤の有効性を予測することができる。以下の二つの指標が用いられる。

腹水中蛋白濃度

2.5g/dl 未満：蛋白量が少なく薄い腹水(漏出性腹水)であり、利尿剤の効果が期待できる。

2.5g/dl 以上：蛋白量が多く濃い腹水(滲出性腹水)であり、利尿剤の効果が得がたい。

血漿 - 腹水アルブミン勾配

1.1g/dl 以上：血漿に比べ薄い腹水であり、利尿剤の効果が期待できる。

1.1g/dl 未満：血漿と同じくらい濃い腹水であり、利尿剤の効果が期待しがたい。

ただし、試験穿刺前に利尿剤が投与されている場合には、腹水が濃縮され本来漏出性腹水であ

るものが 2.5g/dl 以上の蛋白濃度を示す場合もあるので注意が必要である。

また、試験穿刺で得た腹水は白血球数算定と細菌培養にも提出して細菌性腹膜炎の合併を調べる。腹水がある患者で起こる特発性細菌性腹膜炎は、熱発や腹痛を伴わずに腹水の急な増加や肝性脳症の悪化のみが見られる場合も多い。抗生物質による治療が有効である。

3) 腹水の治療

(1) 原因に対する治療

抗がん剤

癌に対しての化学療法が十分行われていない場合、腹腔内への抗がん剤投与により腹水が減少する。特に、卵巣がんでは抗がん剤の全身投与・腹腔内投与によく反応する。

しかし、標準的な化学療法が十分行われたあと貯留した腹水に対しては、抗がん剤の効果は期待しがたい。

NSAIDs の中止と輸液の減量

NSAIDs は腎血流量を減らし体液を貯留させる。特に輸液を併用している場合は腹水や浮腫を増悪させやすい。輸液を減量し、NSAIDs をアセトアミノフェンやオピオイドに変更する。また、NSAIDs は利尿剤のアルダクトン® (スピロラクトン) と併用すると高カリウム血症をきたしやすくなる点でも注意が必要である。

(2) 利尿剤による治療

悪性腫瘍に伴う腹水に対して利尿剤の効果が得られるのは約 40%であると報告されている。しかし、いったん効果が得られても腫瘍の進行に伴って効果が減弱することが多く、電解質異常 (高カリウム血症・低ナトリウム血症) や腎不全などの副作用を避けるために全身状態の観察 (食欲・倦怠感など) と血液検査によって増量と中止の判断を行うことが重要である。

腹水の治療のカギとなるのは、十分量のアルダクトン®を投与できるかどうかである。腹水が著しく増悪するのは、腹水の増加→血中アルブミンの低下と循環血漿量の減少→レニン-アルドステロン系の亢進→体液貯留→腹水の増加→…という悪循環が形成されるためと考えられる。腹水の治療においては、抗アルドステロン作用を持つアルダクトン®を使用してこの悪循環をストップすることが重要である。

心不全の治療で多く用いられるラシックス® (フロセミド) は、利尿効果は強いが上記の悪循環をストップさせることはできないため、単独使用では腹水に対する効果は十分ではなく、脱水症状のみを増悪させることが多い。

アルダクトン® (スピロラクトン 1錠 25mg)

1日 25-100mg (1-4錠) 内服で投与を開始。副作用として高カリウム血症・肝性脳症の増悪・食欲低下に注意しながら、1日に体重が 0.5-1kg 減少することを目標に1日 300mg (12錠) までの範囲で投与量を調節する。ときに1日 400-600mg を必要とすることがある。

アルダクトンの効果は2-3日で現れるため、3-7日ごとに投与量を見直すこと。

ラシックス®（フロセミド 1錠 20mg・40mg）

アルダクトンを増量しても尿量の増加が得られない場合には、ラシックスを併用する。
1日 20-80mg を内服する。

サムスカ®（トリバプタン 1錠 7.5mg・15mg）

トリバプタンは腎臓の集合管にあるバソプレシン V2 受容体に拮抗的に作用し、バソプレシン（抗利尿ホルモン）による水の再吸収を阻害して、尿崩症と同じ状態をもたらす薬である。他の利尿薬と異なり、ナトリウムなどの電解質排泄に直接の影響を与えずに、水分のみを体外へ排出することが特徴である。

スピロラクトンとフロセミドを併用しても十分な利尿効果が得られない場合や、利尿薬や SIADH などによって低ナトリウム血症をきたした場合などに用いられる。急激な利尿をきたす場合があるため、入院の上で 1日 3.25mg から開始することが望ましい。血中半減期は 2.9~9.3 時間で、最大利尿までの時間は 2~24 時間である。

利尿剤による治療の目標は症状の軽減であって腹水の消失ではない。腹水による症状がコントロールできたら、脱水による副作用を防ぐため利尿剤を減量する。

食欲がなく経口摂取が少ない患者では、副作用（腎機能悪化・高カリウム血症・肝性脳症の増悪・血圧低下 etc.）のため利尿剤を使用できないか、使用しても十分量まで増量することができない場合が多い。こうした場合は、腹腔穿刺による腹水排液によって症状緩和を行う。

(3) 薬以外の治療

腹腔穿刺

利尿剤で十分な効果が得られず、腹部の緊満が続く場合に腹水穿刺排液を行う。1回に1-2リットルの排液を行うことで症状の緩和が得られる。

下肢に浮腫がなく血管内脱水の傾向が強い場合や、肝硬変の合併などによって血漿-腹水アルブミン勾配が 1.1g/dl 以上の場合には、急速な腹水排液後に血圧低下が起りやすいが、濃度が濃い滲出性腹水では腹水排液によって血圧低下が起こるリスクは稀である。

低アルブミン血症がある場合は、腹水穿刺排液によってさらにアルブミンが失われ、腹水が貯留しやすくなる。このため使用が可能ならば排液後にアルブミンの点滴投与を行う。アルブミンは副作用をきたすことはほとんどないが、高価であることからターミナル期の患者に使用することが制限される場合もある。

また、穿刺排液した腹水を濾過・濃縮して、アルブミン等の栄養分を点滴で再び体内にもどす治療法も行われている。（腹水濾過濃縮再静注法 = Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy、通称 CART = カート）

腹腔-静脈シャント

腹腔と内頸静脈を結ぶチューブを皮下に埋め込み、腹水を静脈に流し込む治療法である。

全身状態が良く比較的長い予後が予測されるにもかかわらず、頻繁に腹水穿刺を必要とする患者で選択される。DIC・敗血症などの合併症がしばしばみられる。

進行がんの患者に適応されることは少ない。

(4) 腹腔内ステロイド注入

頻回の腹腔穿刺-腹水排液を必要とする場合、腹腔内にステロイドを注入することで腹水貯留を減少させることができるとする報告があり、当院でも数例の有効例を経験している。ステロイドは、悪性腹水の貯留に大きな役割を果たしている腫瘍由来の VEGF (vascular endothelial growth factor) に作用して効果を発揮すると考えられている。

注入するステロイドとしては、持続的な薬効が得られるトリアムシノロン-アセトニド＝ケナコルト A 水懸注 (40mg/1mL) を用いる。通常、腹水排液後にケナコルト 10 mg/kg を腹腔内に注入する。

(5) 腹痛・腹部膨満感の症状緩和のための治療

腹水を減少させることができなくても、アセトアミノフェンやオピオイドによって痛みや緊満感を緩和することができる。

アセトアミノフェンを用いる場合、1回 500-600mg を1日 3-4回投与する。

アセトアミノフェンが有効ではない場合にはオピオイドを用いるが、消化管運動を低下させていくフェンタニル少量を持続皮下注入で使用するか、フェンタニル貼付剤を使用するのが安全である。他のオピオイドを内服で使用する場合、便秘や消化管閉塞に注意が必要である。

6. 便秘のコントロール

1) 排便の仕組み

食物は、唾液・胃液・胆汁・膵液などの消化液による化学的な消化と、咀嚼・蠕動などによる機械的な消化を受けて、小腸に送り込まれる。食物中の水分約 2L と消化液約 7L が混合された約 9L の半消化液は、小腸での分節運動等によりさらに消化され、約 7L の水分と栄養素が吸収されて 2L 程度が大腸に到達する。大腸では、残りの水分が吸収されるとともに、便を滑らかにする粘液が分泌され、ゆっくりとした蠕動によって S 状結腸まで運ばれて便を形成する。その後、起床時および朝食摂取後の胃結腸反射によって生じる大蠕動によって便は一気に直腸に運ばれる。便が直腸に入ることによって直腸内壁が伸展し、その刺激が骨盤神経を経て大脳に伝わり便意を生じる。排便の準備が整い、排便動作による努責を行うことによって、直腸内圧がたかまり、肛門括約筋が弛緩し蠕動運動が増加して便が肛門から排出される。

2) がん患者の便秘

進行がん患者では、食事摂取の減少、食事時間の不規則化、運動不足、オピオイドの影響（分節運動の増加と蠕動運動の低下、肛門括約筋の緊張増加、直腸感覚の低下、消化液分泌減少など）、抗コリン作用を持つ薬の影響などによって便秘が起きる。緩和ケアを受けている患者の約

40%、オピオイドによる治療を受けている患者の約 90%に便秘が認められ、食欲不振、悪心、嘔吐など別の症状の引き金となる。しかし、それまで便秘を経験したことがない多くの患者にとっては、オピオイド等によって生じた便秘は人生で初めて体験する出来事であり、それにどのように対処するのがよいかを適切に判断することが難しい。

がん進行期にはオピオイドの使用によってしばしば重篤な便秘に陥ることがあることを患者とケアチームの共通認識にすること、便の性状や回数を看護師か家族が患者とともに確認すること、患者の食欲や全身状態に応じて何日ごとの排便を目標とするかをケアチームと患者で話し合っ決めて決めること、内服薬で排便がない場合の処置方法を相談して決めておくこと、あらかじめ治療に必要な薬剤を医師が処方しておくこと、など、計画的な排便対策が必要である。

3) 便秘患者の診察と検査

便秘が疑われる場合、診察と検査によって便秘の程度と原因を評価する。

腹部の診察では、腹部全体の膨満、蠕動音、腸管拡張所見、腹部腫瘤、左下腹部の便塊の有無などを診る。蠕動音がキンキン・コンコンといった金属音を呈するときや腹壁から拡張した腸管が観察されるときは腸閉塞が疑われる。

直腸診では、肛門括約筋の緊張、直腸内の便の有無と硬さ、痔核、腫瘤性病変などを診る。

腹部単純 X 線写真は、腸閉塞の診断や便秘の程度の判断に有用であるほか、便の貯留像を患者に示すことで便秘対策について患者の納得を得ることにもつながる。

便秘を認めた場合、血液検査で高カルシウム血症・甲状腺機能低下症の有無を確認するとともに、腎機能や電解質バランスへの影響を評価する。

4) 便秘の対策

便秘の対策の基本は、できるだけ日常に近い食事や運動、排泄動作が行えるよう症状の緩和と援助を行うことである。トイレ移動の援助やポータブルトイレの配置、プライバシーと十分な排便時間の確保、看護師への遠慮への配慮などは特に重要である。緩下剤を使用する際には、大腸の蠕動運動が亢進するタイミング（起床時、朝食・昼食など）と薬効が生じる時間を考慮して自然な排便が生じることを目指す。

薬剤の使用にあたっては下記の事項を考慮する。

(1) 便秘の原因に応じた対策

オピオイド→ナルデメジン（スインプロイック®）

癌性腹膜炎：腸管狭窄→浸透圧下剤、蠕動低下→大建中湯 etc.

下半身麻痺→坐剤・浣腸・摘便

(2) 患者の状態に合わせた選択

長期予後が見込まれる場合、耐性が生じない薬を選択

腎機能低下がある場合、酸化マグネシウムは減量・中止

日中仕事なら朝に排便、入院・在宅介護なら日中排便に調整

衰弱・オピオイド多量などによる直腸感覚低下がある場合には坐剤・浣腸が必要

(3) 患者の好みに応じた選択

腹痛、便失禁、飲みやすさ・負担感

<便秘の治療薬>

種類	一般名	商品名
(1) 膨張性下剤	カルボキシメチルセルロース	バルコーゼ顆粒
(2) 浸透圧下剤		
a. 塩類下剤	酸化マグネシウム 水酸化マグネシウム	カマグ・マグミット ミルマグ
b. 糖類下剤	ラクツロース	モニラック
c. 浸潤性下剤	ジオクチルジウムスルファート	ビーマス・ベンコール
d. 高分子化合物	ポリエチレングリコール	モビコール
(3) 刺激性下剤		
a. アントラキノン系	センノシド センナ	プルゼニド アジャストA、アロゼン顆粒
b. ジフェニール系	ピコスルファート	コーラック・レミソフト坐薬 ラキソベロン
(4) 上皮機能変容薬		
a. クロライドチャネルキナーゼ阻害薬	ルビプロストン	アミティーザ
b. G _q アシル酸シラーゼ受容体7ゴニスト	リナクロチド	リンゼス
(5) 胆汁酸トランスポート阻害薬	エロピキシバット	ゲーフィス
(6) 消化管運動賦活薬	モサプリド	ガスマチン
(7) 漢方薬	大黃甘草湯、麻子仁丸、大建中湯	同左
(8) 末梢性μオピオイド受容体拮抗薬	ナルデメジン	スインプロイク

酸化マグネシウム・マグラックス・マグミット (塩類下剤)

腸で吸収されずに便の水分保持量を高めることで便を柔らかくするとともに、便の容積を大きくして腸を刺激することで排泄を促す。副作用としては、習慣性を生じない点がメリットであるが、重篤な腎機能障害がある患者では高マグネシウム血症が起こることがあり注意を要する。通常の作用発現時間は8-10時間後である。

センナ プルゼニド 大黃 (アントラキノン系誘導体)

薬効成分のセンノシドが大腸内の腸内細菌によって分解され、生成されたレインアンスロンが大腸壁のアウエルバッハ神経叢に作用して蠕動運動を促進する作用と、粘膜からの水分吸収を抑制する作用によって緩下作用を発揮する。作用発現時間は8-10時間後である。

ラキソベロン® (ピコスルファート)

腸内細菌叢により分解されて生成されたジフェニール体が腸粘膜を刺激して、蠕動運動を

亢進させるとともに水分吸収を阻害することで緩下作用を発揮する。高用量で水分吸収阻害作用が強くなるため、大腸内視鏡検査前処置としてピコスルファート内用液 20ml (=300 滴) を内服することが効能として認可されている。作用時間は 7~12 時間後である。

モニラック® ラグノスゼリー® (ラクツロース)

ラクツロースは高アンモニア血症の治療薬であるが、緩下剤としても用いることができる。ラクツロースは小腸で吸収されず、60 分~120 分で大腸へ到達し、浸透圧効果によって排便を促すとともに、大腸で分解され腸管内の pH の低下による腸蠕動の亢進をもたらす。ラクツロース内服後に排便が得られるまでの時間は 24~48 時間とされているが、他の刺激性下剤に加えて使用した場合、小腸での浸透圧効果によって内服後数時間以内に排便が得られることが多い。

ガスマチン® (クエン酸モサプリド)

ガスマチンは、消化管内在神経叢に存在する 5-HT₄ 受容体を刺激し、アセチルコリン遊離の増大を介して上部及び下部消化管運動促進作用を示す。保険適応病名は「慢性胃炎に伴う消化器症状」と「注腸 X 線造影検査前処置の補助」である。蠕動亢進による腹痛が少なく、プリンペランのような錐体外路症状も生じない。刺激性下剤と膨張性下剤を併用しても便秘が改善しない場合に追加投与するか、便秘や嘔気の予防のために最初からオピオイドとともに併用することが行われている。

アミティーザ® (ルビプロストン)

ルビプロストンは、小腸のクロライドチャンネルを活性化することで腸管内への腸液の分泌を高め、便の水分量を増やして排便を促進させる薬剤である。内服後平均で 13 時間後に排便がみられる。添付文書では用法は 1 カプセルを 1 日 2 回朝夕に内服とされているが、副作用として下痢 (30%) 悪心 (23%) が高率に報告されており、1 日 1 カプセル内服から開始するのが安全である。

大腸刺激性下剤のように耐性が生じることがないため、酸化マグネシウムと同様に慢性便秘症に使用しやすい。一方で、作用機序はオクトレオチドの逆の作用となるため、消化管閉塞が疑われる状態ではアミティーザの使用は禁忌である。

リンゼス® (リナクロチド)

腸管の管腔表面のグアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体を活性化させることにより、細胞内の cGMP 濃度を増加させ、腸管分泌促進作用、小腸輸送能促進作用、大腸痛覚過敏改善作用を示す薬である。元々は便秘型過敏性症候群の治療薬として開発された薬であり、便秘に伴う腹痛を緩和する作用があることが特徴である。腸管分泌増加作用はルビプロストンと似ているが、下痢 (12%) ・悪心 (1%未満) の副作用は少なく、また、身体に吸収されないためその他の副作用の発生も稀である。効果発現までの時間はゆっくりであり、内服後 24 時間以内に 73% で排便がみられたとされている。

グーフィス® (エロビキシバット)

肝臓で合成された胆汁酸は、胆汁の主成分として十二指腸に排出され食物脂肪の消化吸収に関与したあと、95% が小腸で再吸収される。再吸収されなかった胆汁酸は大腸へ到達するが、そ

の量が多くなると大腸管腔内へ水分が分泌されて消化管運動が促進される。エロピキシバットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸の再吸収に関わるトランスポーターを阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させ、便秘を改善する。

用法は、胆汁が排出されるまでに投与しておくことが望ましいため、1日1回食前に内服することとなっている。効果発現までの時間は約5時間である。

スインプロイク®（ナルデメジン）

ナルデメジンは、消化管の末梢性 μ オピオイド受容体に結合してオピオイド鎮痛薬と拮抗することにより、オピオイドによって生じた便秘を改善する。血液脳関門の透過性が低く、中枢神経の μ オピオイド受容体の作用は阻害しないため、鎮痛作用に影響しないとされている。内服後自発排便が見られるまでの時間（臨床試験での中央値）は約5時間である。

副作用は、下痢（14-22%）、腹痛（2-6%）などが見られる。消化管閉塞もしくはその疑いのある患者に使用した場合、急激な蠕動亢進および腸液分泌亢進によって消化管穿孔をきたす恐れがあるため注意が必要である。

オピオイドの開始と同時に併用して用いる施設もあるが、一般的には塩類下剤などの投与によってもオピオイドによる便秘が持続する場合に投与を開始する。

新レシカルボン坐剤（炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合坐剤）

直腸内で発生する炭酸ガスが腸管を直接刺激して排便を促進する。効果の発現は10~30分後である。

テレミンソフト坐薬（ビサコジル）

結腸・直腸粘膜の副交感神経末端に作用して蠕動運動を促進するとともに、水分吸収抑制によって便を柔らかくする効果がある。また、直腸粘膜への直接作用により排便反射を刺激する。作用発現時間は、早いと5分、遅くても2時間以内に効果が現れる。

グリセリン浣腸

50%グリセリン液を通常30~60mL程度使用する。直腸壁から水分を吸収する際に局所を刺激することによって腸管蠕動を亢進させるとともに、便を軟化・潤滑化して便を排泄させる。副作用として、直腸穿孔の発生、直腸損傷部位からのグリセリン吸収による溶血・腎障害などが報告されており、こうした合併症を防止するために、浣腸は左側臥位で行うこと、チューブ挿入は6cmまでにとどめること、が必要である。

IV. 呼吸困難感のコントロール

<なぜ呼吸困難がコントロールできないのか>

- ①がん患者の呼吸困難はコントロールできないとあきらめている
- ②がん患者の呼吸困難はすべてがん自体によるものと考えている
- ③モルヒネを使わない：「モルヒネは呼吸抑制がこわい」
- ④痛みがコントロールできていない：「痛みは大したことないです」
- ⑤患者の不安を取り除くことができない：「いつまでも同じ薬」「もう治療法はない」
- ⑥輸液過剰で痰分泌が増加している：「食欲がないから 1000ml/日輸液」

1. 呼吸困難の基本的な捉え方

1) 呼吸困難の定義

呼吸時の不快な感覚＝呼吸に伴う違和感・不快感・苦痛を感じる状態

- ✓ 急な呼吸困難の出現は、生命に危機を及ぼす病態によることが多い。
 - ✓ 慢性的な呼吸困難は、患者の身体機能を低下し、自立性を損ない、不安や孤立感・抑うつ感を引き起こし、しばしば希死念慮・自殺願望につながる。
- ◇ 呼吸困難に対しては、身体的な評価を迅速丁寧に行うことに加え、患者の感情・心理や社会的な側面（家族の支援、介護への負担感など）への配慮を含む全人的なアプローチを行うことが求められる。

2) 呼吸困難の原因となる疾患と病態

たとえ進行がんの患者でも、呼吸困難はいくつかの原因が重なって起こっていることが多い。その原因のうち少なくとも一つは部分的または全体的な改善が可能である。（特に痛みや不安が呼吸困難をひどく増悪させることに注意！）

関与している疾患・病態を判断するために、がんに関連した要因、治療に関連した要因、合併疾患に関連した要因、心理的な要因、に分類して考えていく。

(1) がんに関連した要因

肺内腫瘍の増大、腫瘍による気道狭窄、がん性リンパ管症、上大静脈閉塞（SVC 症候群）、横隔神経麻痺、癌性胸水、心嚢液、多量の腹水、胸壁の痛み、衰弱・倦怠感

(2) 治療に関連した要因

アナフィラキシー・薬剤アレルギー、薬剤性間質性肺炎（免疫チェックポイント阻害薬など）、放射線肺臓炎、処置に伴う気胸、胸水穿刺排液後の肺水腫、気管切開チューブの閉塞、手術、輸液や NSAIDs による体液貯留

(3) 合併疾患/併存疾患に関連した要因

肺炎などの感染症、COPD、頻脈性不整脈、心不全、貧血、代謝性アシドーシス

(4) 心理的な要因

不安、せん妄、恐れ

3) 呼吸困難の原因診断のためにまず行うこと

(1) 問診

病歴、これまでに受けた治療（手術・免疫チェックポイント阻害薬など）、現在内服中の薬（NSAIDs など）は必ず確認する。

患者が不安に陥っているかどうかを確かめる。不安のみが呼吸困難の原因であることは少ないが、増悪要因であることは極めて多い。

運動負荷で呼吸困難が増悪するなら、主原因は身体疾患である。運動負荷による影響を受けない呼吸困難なら、主原因は不安である。

呼吸困難が突然ないし急に起こったかどうかを聞く。入院中の患者に突然起こる呼吸困難の原因としては、**肺塞栓・気道の閉塞（誤嚥など）・不整脈・気胸・気管支攣縮（喘息・薬物アレルギー）**が重要である。肺塞栓はときどき繰り返しながら悪化していく場合もある。

(2) 診察（身体のチェック）

まずバイタルサインを取る。体温・脈拍（数・リズム・緊張）・呼吸（数・性状）・血圧（呼吸による変動にも注意）から、急いで対応が必要かどうかと同時におおよその診断がつくことも多い。パルスオキシメーターによる **SpO₂** 測定もいまや検査というより診察の中のバイタルサインに入れてよいかもしれない。ただ、SpO₂ だけでは原因の診断は全くできないので、診断のためには必ず従来のバイタルサインをとることが重要である。

呼吸音は、肺雑音の有無以外に呼吸音の左右差・上下差が重要である。

頸部では、頸静脈の怒張の有無を見る。（怒張していれば、心不全・心嚢液・上大静脈症候群などを疑う）

腹部では、腹水や肝腫大などによる腹部膨満の有無を見る。

四肢では、浮腫やチアノーゼの有無を見る。

(3) 検査

①SpO₂・胸部 X 線・CBC と生化学検査が基本的な検査である。

②感染症の可能性があるときは、採血の際に血液培養も同時に行う。

③その次に必要かもしれない検査は、エコー・CT・心電図である。

④肺塞栓を疑う場合には D-ダイマーの測定を行う。D-ダイマーが 500 ng/mL 未満の場合には肺塞栓を否定できる。がんに伴って上昇することも多いため陽性での意味は乏しい。

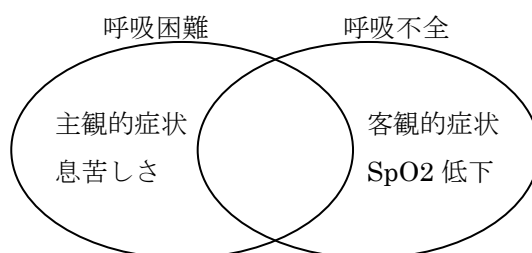
⑤動脈血液ガスが必要となることはがん進行期では稀である。

3) 呼吸困難はなぜ起こるか

酸素不足＝呼吸不全だけで呼吸困難が起こるのではない。酸素投与などによって SpO₂ が正常化しても呼吸困難は必ずしも改善しない。

逆に、SpO₂ 低下があるからといっていつも強い息苦しさを伴うわけではない。

息苦しさは主観的な症状であるが、呼吸困難を引き



起こす体の働きを理解することによって患者の状態をより深く理解し、冷静に対策を行うことができる。

(1) 呼吸努力の程度

体に必要として大脳から指示された呼吸の量が、苦痛なく行える呼吸量よりも増大したときに呼吸困難として自覚される。

- ・実際に体に必要とされる呼吸量が増大したとき（激しい運動のあと）
- ・実際には必要ないほどの呼吸量を大脳が求めたとき（過換気症候群）
- ・苦痛なく行える換気量が低下しているとき（肺気腫・大量の胸水）

(2) 体液の異常を感じ取る化学受容体の働き

・高 CO₂ 血症

延髄の呼吸中枢近くの中枢性化学受容器が脳脊髄液 pH（水素イオン濃度）をモニターし、血液中の CO₂ 上昇を受けて脊髄液の pH が低下すると呼吸運動が促進され、呼吸困難となる。慢性的な高 CO₂ 血症は代謝性に代償されていて、呼吸促進の刺激が起こらず呼吸困難を自覚しない。

・低 O₂ 血症

大動脈弓(Aorta)の大動脈体(Aortic body)と、頸動脈分岐部の頸動脈体(Carotid body) の 2 種類の化学受容器が酸素分圧低下を感知し、呼吸運動を促進する。

☆上記のうち、高 CO₂ 血症に対する反応が呼吸を促進するための基本的な刺激である。慢性的な高 CO₂ 血症のために CO₂ 上昇による呼吸刺激が起こらなくなっている患者では低 O₂ 血症に対する反応が補っている。低 O₂ 血症に対する反応は弱いものであり、O₂ 投与で少し SpO₂ が改善すると呼吸刺激が起こりにくくなる。（慢性呼吸不全の CO₂ ナルコーシス）

☆ただし、体にとっての緊急事態は高 CO₂ 血症ではなく低 O₂ 血症であり、急激な呼吸不全の患者に対する初期の O₂ 投与をためらってはならない。また、慢性肺疾患をもたない癌患者が呼吸困難を訴えた際に O₂ 投与をためらう理由はない。

(3) 機械・刺激受容体の影響

①上気道（口腔・鼻腔）の受容体

三叉神経領域（顔面・口腔・鼻腔）に分布している受容体が呼吸困難に影響している。

⇒窓からの風や扇風機の風によって呼吸困難が改善する。

⇒マスクをしたり、マウスピースなどをくわえたりするだけで息苦しくなる。

②肺内の受容体

肺伸展受容器

気道の平滑筋中に存在し、この受容体が肺の拡張によって刺激されると吸気が抑制され、呼吸必要命令は減弱し、呼吸困難感は軽減する。⇒深呼吸で息苦しさが和らぐ。

肺刺激受容器

気道の上皮細胞中に存在し、この受容体がガスや粉塵等の刺激によって興奮すると、咳や気管収縮を起こし、呼吸困難感を増悪させる。⇒吸入薬でかえって息苦しくなる。

C線維受容器

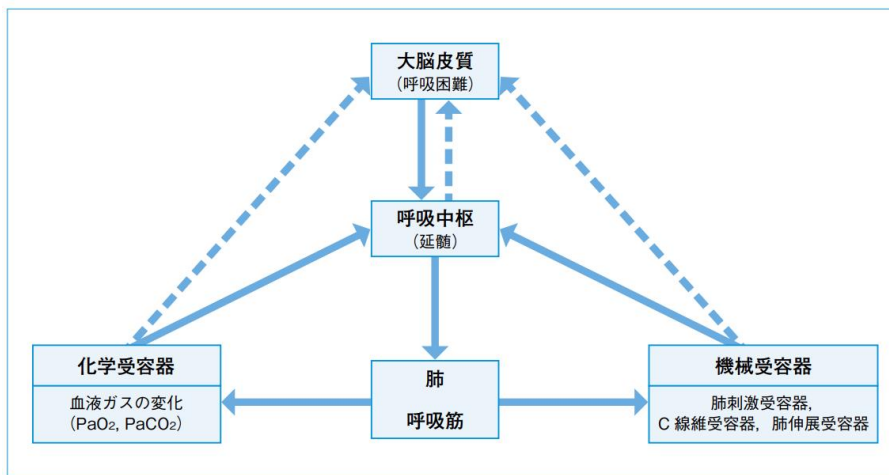
肺毛細血管近くのC線維末端の受容器はJ受容器とも呼ばれ、間質の組織間液の増加（肺うっ血、肺水腫など）で刺激され、浅くて速い呼吸を引き起こし呼吸困難感を増悪させる。

③胸壁の受容体

肋間筋の筋紡錘に受容体が存在する。息を吸い込むときに強く働く上部の肋間筋を伸展・振動させたり、吐き出すときに強く働く下部の肋間筋を伸展・振動させたりして刺激すると呼吸困難が軽減する。逆に休んでいるほうの筋肉を刺激すると呼吸困難が起きる。

⇒吸気時に上部の肋間筋を刺激するストレッチ、呼気時に下部の肋間筋を刺激するストレッチ体操を行うことで呼吸困難を緩和できる。

【呼吸調節機構の概念図】



[Bruera E, et al. Management of dyspnea. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002 ; p358 を引用, 一部改変]

2. 呼吸困難に対する治療

1) 一般的な対策

a. 姿勢

その患者にとって最も呼吸が楽な体位を見つけてその姿勢がとれるように援助する。

多くの場合、上半身をあげて座位をとることが呼吸を楽にする。

肺が片側だけ侵されている場合は、その側を下にした側臥位が楽なことが多い。（例：右側の大量胸水の場合は右側臥位をとる）まれに、健常側を下にする方が楽な場合があるが、これは下になった方の肺に多くの血液が流れるためである。

b. 酸素

SpO₂が低い場合に酸素を投与することで症状が軽減することは当然であるが、低くなくても酸素投与が呼吸困難感をやわらげることが多い。これは顔や上気道への気体の流れが呼吸困難感を軽減するためであり、酸素でなく空気の流れでも症状は緩和される。酸素は無料ではない（酸素 2L/分で 1 日 518 円～1,152 円+酸素チューブの費用）ため、低酸素血症を伴わない呼吸

困難では一時的な使用にとどめ、症状が軽減すれば中止することが望ましい。

SpO₂が低い場合にはためらわず酸素投与を行なう。一般的にマスクよりも鼻カニューラの方が装着による呼吸困難感をきたす可能性が少ない。とりあえず20分の酸素投与を行なうことは呼吸困難を呈する全ての患者に行なって良い。SpO₂の改善目標は安静時で92%以上である。酸素マスクによる顔面の違和感によりかえって息苦しさを感ずる患者では、**経鼻カニューレを装着したうえで外科用マスクを着用**することで、口腔+マスクと顔面の間が酸素のリザーバースペースとなり酸素濃度を保つことができる。

近年、非侵襲的陽圧換気（気管内挿管をせずマスクなどを介して気道に陽圧をかけ換気を補助する方法）や、高流量鼻カニューラ酸素療法（加温・加湿した一定濃度の酸素を高流量で経鼻的に投与する酸素療法）などががん患者の呼吸困難に対しても試みられている。

特に高流量鼻カニューラ酸素療法は、マスクと違い飲水・食事も可能な鼻カニューラでありながら、加温加湿酸素を高流量（30～60L/min）で流すことによって、周囲の空気を吸い込むことなく設定通りの濃度の酸素（21～100%）を肺に送り込むことができることで注目されている。高額（機器約70万円、回路6,000円）であることが課題である。



c. 部屋の環境

窓を開けるか、団扇や扇風機で風を送ると呼吸困難感がやわらぐ。室温は低め、湿度は高めが望ましい。

d. 不安の軽減

いま起こっている状況と治療の方法について説明し、息苦しさが軽減できることを保証し、不安を軽減する。

2) 原因に対する治療

まず、呼吸困難の原因となっている疾患・病態にあわせて治療可能なものの治療を行う。特に急性の原因に対する治療は劇的な効果をあげる。しかし急性の原因を見逃すと多くの患者は癌ではなくその急性疾患のために死亡する。進行がんの患者の直接死因の50%は感染症で、10%は肺塞栓といわれている。

- a. 肺炎・菌血症などの感染症：抗生物質、ドレナージ
- b. 胸水：胸腔穿刺排液、胸膜癒着術、NSAIDsの中止
- c. 心のう液：心のう穿刺、NSAIDsの中止、利尿剤
- d. 心不全・肺水腫：輸液の減量、NSAIDsの中止、利尿剤、亜硝酸薬（ニトロ製剤）
- e. 不整脈（心房細動・発作性上室性頻拍など）：抗不整脈薬、カーディオバージョン
- f. 気胸：胸腔ドレナージ
- g. 肺塞栓：抗凝固療法
- h. 喘息・気管支痙攣：ボスミン皮下注、ベネトリンなどの吸入、ネオフィリン点滴

その他、原因にあわせた治療を行う。進行がんのために慢性的に呼吸状態が良くない患者でも、

上記の合併症を治療することによって著明な改善を得ることが多い。

3) 呼吸困難感の治療に用いる薬

➤ モルヒネ

呼吸困難感・呼吸数・咳・気道分泌・不安感を抑制する。

塩酸モルヒネを1回2～5mg内服または2～3mg皮下注で開始し、必要に応じて25～50%ずつ増量する。定期使用する場合には10mg/日分4の内服か、持続皮下注入で6～12mg/日で開始して用量調整を行う。多くの場合、30mg/日以下である程度の症状緩和効果が得られる。全身状態が悪い患者ではモルヒネ開始後半日～1日で呼吸抑制を生じる場合もあるので注意が必要である。

➤ モルヒネ以外のオピオイド

モルヒネによる重大な副作用（せん妄など）が生じた場合や、腎機能障害があつてモルヒネが使用しづらい場合にはヒドロモルフォンやオキシコドンを選択してもよい。

オピオイドを初めて使用する場合には、トラマドールを使用する選択肢もある。

フェンタニルについては、一時的な呼吸困難の増悪に対して口腔粘膜吸収剤が有効であったとする報告はあるが、慢性的な呼吸困難の改善効果についての評価は不十分である。

➤ コルチコステロイド

腫瘍周辺の浮腫を軽減する効果が期待される。上大静脈症候群、腫瘍による気道閉塞、がん性リンパ管症や、肺内多発性転移による呼吸困難に対してベタメサゾンまたはデキサメサゾン2～12mgを内服・静注で使用する。

➤ フロセミド吸入

ラシックス注原液2mlを吸入器で吸入するか、生食5mlで希釈して超音波ネブライザーで吸入を行う。気管支喘息、COPDの症例などで有効性が報告されている。作用機序は肺伸展受容体活動の増加および肺刺激受容体活動の低下などによるものが考えられている。

➤ 鎮静剤

呼吸困難感・呼吸数の抑制。

ロラゼパム、アルプラゾラムなどを内服。

重症の時はミダゾラムを点滴や持続皮下注で使用。

➤ プロメタジン

10～25mgを眠前に内服または注射で使用する。呼吸困難感改善・喀痰減少効果が得られる場合がある。

➤ ブチルスコポラミン

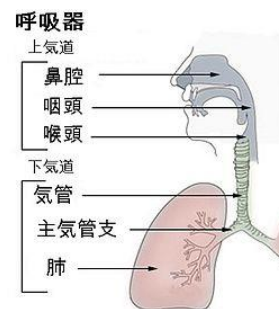
気道分泌の抑制。死前喘鳴に有効な場合がある。

➤ NSAIDsの中止

NSAIDsは腎血流量を減少させて体液を貯留させ、肺うっ血や胸水の増悪因子となるため中止する。代わりに鎮痛目的ではオピオイド、解熱目的ではアセトアミノフェンを使用する。

4) 終末期の気道分泌過多＝死前喘鳴について

死が差し迫った時期に、上気道～下気道に蓄積した気道分泌物の振動運動によって音が発生する状態を死前喘鳴（death rattle）という。このうち、死の直前に唾液が主に上気道に貯留して生じるものを真性死前喘鳴と呼び、腫瘍・感染症・体液貯留などによって下気道に分泌物が貯留した状態を偽性死前喘鳴という。偽性死前喘鳴では、多くの場合患者の意識は保たれているにも関わらず衰弱のために痰を喀出することが難しい状態にあり、患者はしばしば苦痛を訴える。一方で、



真性死前喘鳴は死の 48 時間以内に生じるもので、たいていの場合患者の意識レベルは低下しており、患者の苦痛の自覚は少ないが、付きそう家族や介護者が「苦しいのではないか、息が止まるのではないか」との不安を感じて医療者に対処を求めることが多い、

いずれの状態においても、気道分泌液の貯留は低換気から低酸素血症をきたして急な心停止呼吸停止につながることもあり、「苦痛のない最後」「穏やかな最期」を望む家族の強い悲嘆の要因ともなりうる。

臨死期の患者に気道分泌液貯留による喘鳴が生じた場合、腫瘍の存在部位や身体所見、さらに一時的な分泌液吸引の効果などによってその原因と回復可能性の有無を判断し、患者の希望と意識状態・家族の心理状態に配慮しながら面談と対策を行う。

a. 原因対策

- ・ 輸液による体液貯留傾向（浮腫・胸水など）に対して、輸液の減量と NSAIDs を中止することが基本的な対策である。
- ・ 余命数日以内の時期に合併した肺炎に対して、抗生物質を一時的に使用（例：セフトリアキソン 1 g を 1 回のみ点滴）することで死前喘鳴の発生を減少させたとの報告がある。
- ・ 肺内の腫瘍が著しい状態にある場合、コルチコステロイドの投与によって腫瘍からの分泌液を減少できる場合がある。
- ・ いわゆる去痰剤の使用は多くの場合無効であり、特にブロムヘキシン（ビソルボン®）やアンブロキシール（ムコソルバン®）などの漿液性分泌増加作用を持つ薬剤はかえって喘鳴を悪化させるため使用してはいけない。

b. 薬物療法

- ・ 抗コリン薬：スコポラミン（ハイスコ→ 2022 年製造中止）やブチルスコポラミン（ブスコパン）が経験的に用いられてきたが、偽性死前喘鳴の要素がある事例での効果は不確定でありエビデンスは確立していない。用いる場合にはその効果の評価をしっかりと行い、継続・中止を判断する。
- ・ 抗ヒスタミン薬：偽性死前喘鳴で息苦しきの自覚があり、夜間の不眠を生じている場合に睡眠確保と気道分泌減少の 2 つの目的で使用する。睡眠確保のためには、鎮静作用が強いプロメタジン（ヒベルナ®）が適しているが、過剰鎮静とにならないよう 1 アンプル（25mg）ではなく 0.3～0.5 アンプルから開始する。

c. 吸引処置

- ・ 咽頭に吸引チューブを挿入して分泌液の吸引を繰り返すことは、意識がある患者の苦痛となるばかりでなく付き添う家族にとっても辛いものである。
- ・ 口腔内～咽頭部の吸引を行っても死前喘鳴の改善にはつながらない。
- ・ 喘鳴を軽減させるためには、患者の意識が低下した状態で喉頭付近～気管内の貯留液を吸引する必要がある。
- ・ 薬物によって気道分泌を減少させるとともに、ミダゾラムやプロポフォールを使用して一時的に患者の意識を低下させて喉頭鏡下に気管内吸引を行うことで、死亡時まで喘鳴を消失させることができたという報告がある。

☆呼吸困難治療のポイント：痛みをとり、痰を減らし、夜間の睡眠を確保し、不安を緩和する

- ① 塩酸モルヒネ内服を 2.5～5 mg/回で開始し、症状に応じて漸増する。または、塩酸モルヒネ持続皮下注を 6～12mg/日で開始する。
高齢患者や腎機能低下がある患者ではオキシシドンかヒドロモルフォンを使用する。
- ② 痛みのコントロールをしっかりと行う。
- ③ 肺炎など感染症の合併を見逃さない。
- ④ プロメタジン（ピレチア®）・抗不安薬などで夜間の睡眠を確保する。
- ⑤ 輸液管理は dry side＝しぼり気味で。
- ⑥ 腫瘍による圧迫や周辺の炎症が強い病態ではステロイドを併用する。
- ⑦ COPD 合併例ではフロセミド（ラシックス®）の吸入を行う。
- ⑧ 最後は息苦しくないようにできることを保証する。
- ⑨ 患者や家族の細かい訴え・心配事に誠実に対応することで、不安を軽減する。

症例：64歳女性、乳癌手術後再発で著しい胸壁潰瘍と両側癌性胸水の患者。12月末から労作時呼吸困難が増悪し、1月8日外科へ入院。ラシックス内服・胸水穿刺排液など行うも呼吸苦は徐々に増悪、四肢の浮腫も著明となった。1月18日ホスピス転科時は、呼吸数32回/分、痰が多く喘鳴著明、酸素4L/分でSpO₂88%。かなり状態悪く、1～3日のうちにも死亡されるかもしれない状況である。対策は？

呼吸困難の治療のコツその1 全身状態が非常に悪い時は、気道分泌を減らすことと、呼吸数を調節すること

- ①塩酸モルヒネを内服（12mg/日から開始）。その後、持続皮下注に変更。
- ②NSAIDsを中止。
- ③リンデロン®8mg/日内服。
- ④ピレチア®25mg内服。
- ⑤眠前にブロチゾラムとアルプラゾラムを内服。

以上の対策により、当日夜はよく眠れ、翌日以降喘鳴軽減、3日目には四肢の浮腫が減少した。

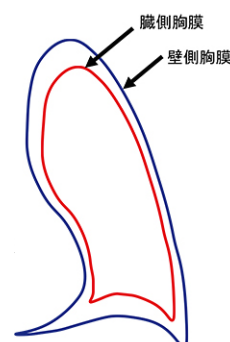
症例： 胃癌のため胃全摘術を受けたが縫合不全をおこし、縦隔内膿瘍+左膿胸を合併。絶食+胸腔ドレナージのうえ、抗生剤の使用にてようやく解熱傾向となったが、白色痰が非常に多く、夜間も咳と痰の喀出のため眠れない。対策は？ 背部痛も軽度あるが、ひどくはないと本人が言うため鎮痛薬は使用していない。輸液は抗生剤もふくめて2800ml/日。

呼吸困難の治療のコツその2 白色痰が多いときは輸液を減らす

夜間の輸液を中止し、1日の輸液量を1500mlにしぼった。痛みと呼吸困難に対しては眠前にモルヒネ坐薬5mgを使用。これらにより夜間良眠を得た。

3. 悪性胸水の治療

胸水は、肺の外側を覆っている2枚の胸膜である、壁側胸膜と臓側胸膜の間（＝胸膜腔）に貯まった液体である。正常でも10～20ml程度存在し、肺と胸壁の間の潤滑剤の役割を果たしている。胸水は壁側胸膜に分布する体循環系の毛細血管から胸膜腔に入り、主に壁側胸膜のリンパ管より吸収される。胸水は、液体の胸膜腔への流入が多すぎる場合、または、胸膜腔からの吸収が少なすぎる場合に蓄積する。



悪性胸水は、胸水の「産生過剰」（腫瘍細胞の浸潤による毛細血管新生や炎症による血管透過性の亢進によるもの）と、胸水の「吸収減少」（壁側胸膜へのがんの浸潤による胸膜のリンパ系の破壊や縦隔リンパ節転移に伴うリンパ流の障害など）により生じる。

1) 症状

悪性胸水の患者では、呼吸困難、胸痛、咳嗽などの症状をきたす。胸水が貯留し始めた時期に胸痛が生じることが多く、その後胸水が増加して肺が圧迫されると体動時の息切れ・呼吸困難が生じ、次第に悪化する。

2) マネジメント

(1) 胸腔穿刺による排液

超音波検査で安全に穿刺できる部位を確認し、細径カニューレを用いて胸腔穿刺を行って胸水を排液する。合併症として、気胸・血胸・再膨張性肺水腫などが生じる場合がある。再膨張性肺水腫を避けるために、1回の排液量を小柄な患者では700ml以下、大柄な患者でも1500ml以下にすることが望ましい。

頻繁に穿刺を要する患者では、小口径カテーテル（中心静脈カテーテルに側孔を空けたものなど）を胸腔内に留置して胸水のドレナージを行い、繰り返しの穿刺による苦痛や負担を軽減する方法もある。

(2) 胸膜癒着術

胸膜腔に癒着剤を注入して炎症を起こして、胸膜の線維化や腔の閉鎖を図る治療法である。胸腔チューブを挿入し、肺が完全に膨張した後に胸腔内に癒着剤を投与して、胸膜癒着を図る。

最近癒着剤としてよく用いられるタルク（滑石という鉱石を微粉碎した無機粉末）の胸水再貯留抑制効果は約80%である。主な副作用は、発熱、胸痛、肝機能障害、倦怠感などであるが、重大な副作用として急性呼吸窮迫症候群、ショック、アナフィラキシーなどが稀に生じることに注意が必要である。

その他の癒着剤として、50%ブドウ糖、ピシバニール、テトラサイクリン系抗菌薬、ブレオマイシン、ポピドンヨード（イソジン®）などが用いられることがある。

胸膜癒着術の適応となるのは、持続胸腔ドレナージや発熱などの副作用による負担を考慮し、全身状態が良好で月単位の生命予後が見込める患者とされている。

なお、ステロイドを投与している場合、癒着剤による炎症が抑制されて癒着術の成功率が下がるため、事前に減量しておくことが望ましい。

(3) 薬物療法

a. コルチコステロイド

ステロイドによる抗炎症作用によって壁側胸膜の血管透過性亢進が抑制され、胸水が減少することがある。プレドニゾロン 40mg/日（ベタメサゾン 4-6mg/日）程度を投与し、効果が得られた後に減量して維持することで胸水の増加を抑制できたとする報告がある。

b. 利尿薬

悪性胸水では、腹水の場合と異なり利尿薬の有効性は示されていないため、その使用は推奨されない。ただし、下肢に浮腫があり腹水も伴うなど全身の体液貯留傾向が認められる場合には、利尿薬によって胸水が減少することがある。

4. 咳嗽の治療

1) 促すべき咳と抑制すべき咳の区別

咳嗽は、本来気道内に貯留した分泌物や吸い込まれた異物を体外に排除するための生体防御反応である。このため、異物や分泌物による湿性咳嗽や喘鳴が生じている場合には、鎮咳剤を使用して咳を抑制するのではなく、異物や分泌液を喀出しやすいように援助することが必要である。例えば、体位ドレナージや口腔内吸引処置、去痰剤内服などを行いつつ、咳を促すことが行われる。

一方で、腫瘍による気道粘膜や胸膜の刺激から乾性咳嗽が生じている場合や、病状の進行や衰弱のために肺内に貯留した痰が有効に喀出できない場合には、咳嗽が続くことにメリットはなく、呼吸困難感・不眠・低酸素血症などの身体的負担を増加させる要因となる。こうした時に気道内の漿液性分泌を増加させる去痰剤を使用したり、看護師による吸引処置を繰り返したりすることは、かえって咳や呼吸状態を悪化させることになるため、避けなければならない。身体にとって無益な咳が繰り返されている場合は、咳を鎮める対策を選択するべきである。

鎮咳剤や去痰剤を使用する前に、まず咳嗽の原因を明らかにし、治療の目標を設定することが大切である。

2) 咳嗽の発生機序

咳の発生には3つの機序が知られている。

①反射的咳嗽：異物が気道に誤嚥されたときなどに脳幹の反射として惹起される咳。無意識状態（全身麻酔下）でも発生する。

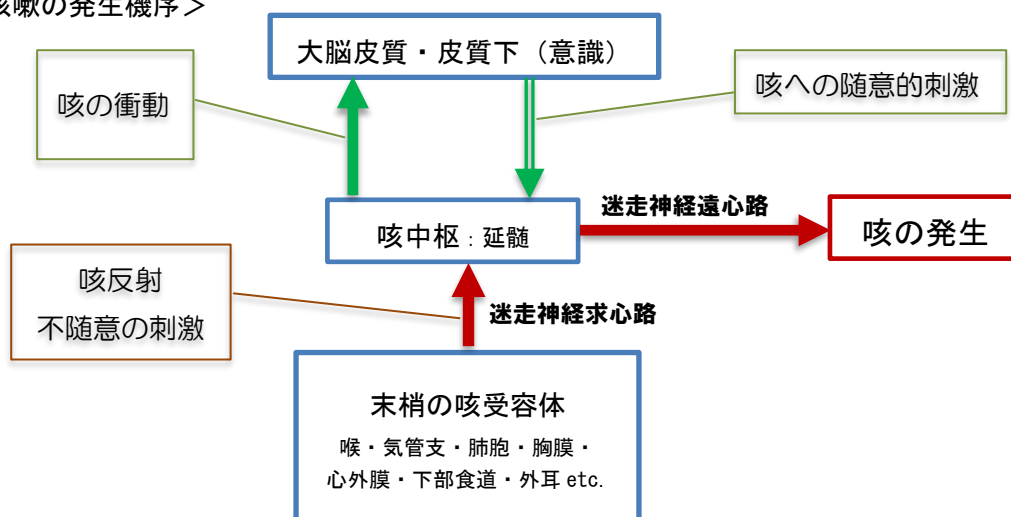
②気道への刺激から喉のイガイガ感が生じ、咳への衝動が発生して生じる咳嗽：咳への衝動は意図なく生じるが、咳の強さやタイミングは自分の意思によってある程度調節できる。

③随意的咳嗽：気道など末梢からの刺激なしに随意的に発生させる咳。意図的な咳払いや、ストレス等によって生じる心因性咳嗽などがこれにあたる。全身麻酔下では消失する。

がんの病変（肺内腫瘍、気管支病変、胸膜病変、癌性リンパ管症 etc.）や合併症（肺炎、食道気管支瘻 etc.）に由来する咳の多くは②の発生機序によって生じる。つまり、病的な刺激によって誘発されるが多分に随意的に制御されながら生じた反応としての咳嗽であることが多い。

（例：痰が絡んだ感じが続くために頑張って咳を繰り返す状態 etc.）

<咳嗽の発生機序>



咳嗽の治療を行う場合、まずは原因となっている末梢の咳受容体への刺激が何かを探り、その原因への対策（異物除去、抗菌薬、ステロイド、気管支拡張薬 etc.）や、咳受容体への刺激を軽減する対策（加湿、シロップ、トローチ、吸入薬、局所麻酔薬 etc.）を試みる。末梢での対策が有効ではない場合、中枢性の鎮咳剤を使用する。

3) 鎮咳剤の使用

鎮咳剤に関するエビデンスは十分ではない。特にがん患者に対する鎮咳剤の使用については経験的に行われているものが大部分であり、確実に咳嗽を消失させる薬物は存在しない。鎮咳剤の使用に際しては、咳以外の症状（不眠・痛み・痰の増加 etc.）と薬の使用に伴って起こりうる他の作用を考慮し、その薬による作用が咳以外の苦痛症状の緩和につながるもの（例：睡眠の改善、痛みの改善）を優先して選択し、たとえ咳が軽減しなくても全体的な QOL を維持・改善することを目指す。

モルヒネ

重篤な肺疾患がない慢性咳嗽を対象とした研究で、モルヒネ徐放剤 5mg×2 回/日の投与によ

りプラセボと比較して咳の程度が約 40%改善したとの報告がある。がん進行期では、咳嗽以外に痛みも同時に出現することも多く、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬が両方の症状緩和のためにより適応となる。なお、モルヒネ塩酸塩（原末、錠剤、注射）以外のモルヒネ製剤（オプソ、モルヒネ徐放剤）や他のオピオイド鎮痛薬では、添付文書上、鎮咳作用が適応症に含まれていないことに注意が必要である。

コデイン

コデインは全世界で古くから鎮咳剤として使用されており、多くの市販の咳止めにも含まれている。しかし、効果を実証する確固たるエビデンスはない。肝臓で代謝されて 10-20%がモルヒネとなることで鎮痛効果を発揮するが、鎮咳作用についてはコデインそのものが延髄の咳中枢を抑制して作用すると想定されている。ただし、コデインの鎮咳作用はモルヒネと比べて弱いとされており、モルヒネを使用している患者にコデインを併用するメリットはない。

メジコン® デキストロメトルファン

延髄の咳中枢に直接作用して鎮咳効果を発揮する中枢性鎮咳剤である。オピオイドの誘導体であるが、オピオイド受容体を介する鎮痛効果はなく、非麻薬性鎮咳薬に分類されている。コデイン同様に世界中で使用されており、コデインと比較して便秘などの副作用が少ないことが利点である。ケタミン類似の NMDA 受容体拮抗作用を持つため、高用量で幻覚・精神症状をきたす場合があり、海外では乱用防止のために規制薬剤となっている国もある。

ガバペン® ガバペンチン リリカ® プレガバリン

器質的疾患のない難治性慢性咳嗽患者を対象とした研究で、ガバペンチンがプラセボ群に比べ咳嗽の改善がみられたとの報告がある。難治性慢性咳嗽の発生機序は、神経障害性疼痛の神経過敏化の機序と類似しているといわれており、神経の過剰興奮を抑制するガバペンチンやプレガバリンが難治性咳嗽に対して効果を発揮するものと考えられている。また、これらの薬剤に伴う副作用の眠気が夜間の睡眠を改善し、夜間の咳を軽減する場合もある。

抗ヒスタミン剤

プロメタジンなどの抗ヒスタミン剤は、後鼻漏による咳嗽の治療に用いられている。その主作用は分泌液の産生を抑制することであり、副作用としては眠気を生じることがある。咳のために夜間の不眠を生じている場合には、抗ヒスタミン剤の副作用の眠気が睡眠の改善につながることを期待できる。また下気道からの分泌液も減少させるため、湿性咳嗽が持続する患者でよい効果が得られる場合がある。

咳止めシロップ製剤

市販されているシロップ状の咳止め製剤にはコデインや抗ヒスタミン剤が配合されているが、その含有量はかなり少量であり、シロップ製剤の主な薬効は甘み成分やトロミ成分が咽喉頭粘膜の末梢性の咳受容体の刺激性を低下させることで生じていると考えられている。なお、2016 年まで医療用医薬品として使用されていたプロチンシロップと濃厚プロチンコデイン配合シロップは、主成分の桜皮エキスの原材料である山桜原木の調達が困難となったため製造が中止された。

V. 倦怠感の症状コントロール

1. がん患者の倦怠感（がん関連倦怠感）の原因

患者が「だるい」「しんどい」「身の置き所がない」などと訴える症状を倦怠感という。倦怠感とは、身体的・精神的にエネルギーが減少したと感じる感覚であり、体だけでなく気持ちの症状でもある。進行がん患者の60-90%の患者が倦怠感を自覚すると報告されている。

表 倦怠感の原因

1. 精神・心理的要因

- ①精神疾患：不眠・抑うつ・せん妄など
- ②心理的要因：病気に関する不安・悲嘆・スピリチュアルペインなど

2. 身体的要因

- ①癌に伴う苦痛症状の悪化：痛み・熱発など
- ②代謝異常：高カルシウム血症・脱水・高血糖
- ③感染症の合併：肺炎・尿路感染・カテーテル感染・敗血症
- ④貧血
- ⑤低酸素血症
- ⑥臓器不全：腎不全・肝不全
- ⑦活動量・運動量の低下

3. 薬剤性

- ①オピオイド鎮痛薬や睡眠薬による眠気
- ②抗精神病薬・制吐剤によるアカシジア（静坐不能症：錐体外路症状の一つ）
- ③抗がん剤

4. 腫瘍による原発性倦怠感

- ①腫瘍による炎症性サイトカインの影響
- ②筋肉の減少と消耗
- ③中枢神経系の機能障害：概日リズムの変調、視床下部-下垂体系の機能障害、セロトニンの調節障害

倦怠感の原因は様々であり、多くの場合複数の要因が関係している。進行がんの患者が倦怠感を訴えても医療者側は単に「癌が進んだから」ととらえて症状の改善をあきらめがちであり、また患者自身も倦怠感は当然のことで治療法はないと思っていることも多い。

医師は患者に倦怠感の有無とその程度について問診を行い、倦怠感の原因・誘因を検討し、一つずつ対処することで症状の軽減をはかることが可能である。

2. 倦怠感の治療の基本方針

1) 患者から話を聞く

患者が倦怠感を訴えたときは、患者に「どんな具合なのですか」などと尋ね直して患者自身の言葉で体と気持ちの状態を詳しく話してもらおう。倦怠感とは身体面だけでなく心理面の問題も大きく影響する症状であり、患者の話を聞くときは、それが単に情報収集としての行為ではなく、治療行為であることも意識して行う。

ある薬を始めてから（薬剤性の可能性）・ある時から急に（感染症の可能性）など症状の出現のタイミングや、何もやる気がしない（抑うつ状態の可能性）・だるくてじっと横になってい

れない(アカシジアの可能性)など倦怠感の表現のしかたなどから原因の推測ができることも多い。

2) 身体診察と検査を行って治療可能な病態があれば治療する

全身の診察、アンモニア・血清カルシウム・腎機能・貧血の有無・炎症反応(CRP)・血液培養等の血液検査、胸部 X 線撮影などを行い、問診した情報とあわせて倦怠感をきたす要因を明らかにし、治療可能な病態があれば治療を行う。

3) 薬剤を見直し、眠気や倦怠感を催す薬を減量する

オピオイド鎮痛薬・睡眠導入薬・抗うつ剤などの眠気を催す薬や、抗がん剤・降圧剤などの薬剤、抗精神病薬・制吐剤によるアカシジアなどが倦怠感の原因となっていることも多い。症状によりできるだけ投与中の薬を減量・中止する。

4) 倦怠感を軽減するための薬剤を使用する

上記の対策で倦怠感が残る場合、コルチコステロイドなど倦怠感そのものに対してアプローチする薬を使用する。

3. 倦怠感に対する薬の使い方と副作用対策

倦怠感の原因となる特定の要因が明らかにならない場合、あるいは特定の要因に対する治療を行っても残る倦怠感に対し、薬物療法が試みられる。

コルチコステロイド

がんの患者ではいわゆるがん性悪液質(cachexia カヘキシー)が倦怠感に関係すると考えられている。悪液質に伴って生じる倦怠感には、コルチコステロイドが有効である。

リンデロン®1-4mg/日またはプレドニン®5-20mg/日を朝1回ないし朝・昼分2で投与する。効果は2-3日で得られ、しばしば著効を示す。有効であった場合、効果が維持できる最低限の量の投与を続けるが、治療効果は平均1ヶ月で減弱する。

生命予後が1週間未満となった場合には、ステロイドの効果はみられず、逆にせん妄・不眠などの精神症状を悪化させる場合が多くなるため、がんによる全身状態の悪化が日々単位となった時点でステロイドを減量・中止する。

リタリン®(メチルフェニデート)

中枢神経刺激薬のリタリンは、脳幹と大脳の運動・知覚・感覚系を刺激して脳の覚醒機能を活性化する働きを持つとされる、一種の覚醒剤である。ターミナルケアの現場では、主としてモルヒネなどオピオイド鎮痛薬による眠気・倦怠感を改善させる薬として利用されているが、その他の原因による全身倦怠感に対する効果も報告されている。

倦怠感に対する投与量は、通常5mg(リタリン®1/2錠)を朝と昼の2回内服で開始し、必要なら10mg×2回/日まで増量する。効果はしばしば即効性で、開始当日から自覚症状の改善が見られることが多い。

副作用は、脳の過刺激による不眠・せん妄などの精神症状のほか動悸・血圧上昇・口渇などが見られるが頻度は少ない。効果の持続時間は約5時間と短いため、副作用が問題となるような

ら投与量を減量すれば改善する。

日本では、ナルコレプシー（突然眠りこんでしまう発作をおこす病気）とうつ病の治療に認可されていたが、薬物濫用が問題となり 2007 年 10 月にうつ病の適応は削除され、ナルコレプシーの専門家のみが処方できることになっている。

4. 倦怠感に対する心理・社会的アプローチ

上記の対策を行っても、進行がんを持つ患者の倦怠感に対する不安をコントロールすることは困難である。身体的な倦怠感がありながらも精神的に安定して日常生活が送れるように、倦怠感に対して患者がセルフケアを行うことを援助することが重要である。

1) 運動・リハビリテーション、エネルギー温存療法

患者の全身状態に応じて適度な運動を行うことは倦怠感の軽減に有用である。しかし、患者はしばしば現在の身体機能以上の活動やリハビリテーションを求め、それが不可能であることに気づいて希望を失いがちである。身体機能を患者と医療者で共に評価して、患者が自分で行うことと、援助を得るべきことを区別したり、リハビリテーションの内容（例：歩行練習ではなく座位練習、自発運動ではなく他動運動）を検討することが重要である。

2) 気分転換・気晴らしとなる活動の援助

社交活動、音楽、読書、ゲームなどの気晴らしとなる活動が倦怠感の軽減につながると報告されている。当院の看護師によれば「ステロイドの処方を医師に相談する前に、患者とナースで散歩やお茶をすることの方が大切」であるという。

3) 認知行動療法

認知行動療法は、認知（ものの考え方や受け取り方）の偏りを修正することで心のストレスを軽くし、行動や気分を改善していく精神療法である。倦怠感に対する認知行動療法としては、睡眠に対する刺激制御（寝室を睡眠以外に使用しないようにする）・睡眠制限（あえて就寝時間を遅らせて布団に入ったらすぐ眠るようにする）や、必要な活動や決まった活動以外に楽しめる活動ややりがいのある活動を増やしていく行動活性化などの方法がある。

4) マインドフルネス ストレス軽減法

マインドフルネスとは、「今この瞬間に注意を集中し、今ここで起きていることをちゃんと感じ取るようにする瞑想」のことである。マインドフルネスでは、呼吸などの普段は意識をしないでやっていること（マインドレスな状態）に注意を向け、あえて意識する（マインドフルな状態）ことを行う。マインドフルネス瞑想を1日の生活の中に取り込むことによって、過去からの後悔や未来への不安などにとらわれず、今この瞬間に自分の体が行っているありのままの状態の中に安定と充実を見出すことが可能になるとされている。

VI. 精神神経症状のコントロール

1. 精神症状の治療に用いられる薬の概要

精神症状の治療のために用いられる薬は大きく分けて抗精神病薬・抗不安薬・抗うつ薬の3種類である。

表 精神症状の治療に用いられる薬の働き

薬剤	効果	車にたとえた働き	効果出現までの時間
・抗精神病薬	幻覚や妄想を抑える	アクセルをゆるめる働き	数時間～数日
・抗不安薬	不安を抑え睡眠をとりやすくする	ブレーキを踏む働き	1時間～1日以内
・抗うつ薬	脳全体の働きを調整し気分を改善させる	全体の調整を行う整備工場の働き	2週間以上（精神刺激薬は1日以内）

抗精神病薬は、メジャートランキライザーとも呼ばれる薬であり、主として脳内の**興奮性**の神経伝達物質であるドパミンの働きを抑えることによって脳の興奮を抑制して効果を発揮すると考えられている。この薬の適応となる幻覚・妄想状態は、脳内の興奮性物質の働きが部分的に高まりすぎて精神機能が暴走を始めた状態であるということが出来る。抗精神病薬は、車の操作にたとえると、アクセルをゆるめてエンジンの回転数を減らし、スピードをゆっくりにすることで暴走を改善させる働きを持つ。作用発現は比較的ゆっくりであり、抗幻覚効果が現れるまでには数日以上かかるが、投与してすぐに現れる鎮静効果によって早くに症状が緩和してみえることもある。抗精神病薬は一般的には統合失調症における幻覚・妄想状態を改善させるための治療薬であるが、ターミナルケアの領域ではせん妄・錯乱症状の治療に多く用いられる。代表的な薬剤はセレネース®（ハロペリドール）・セロクエル®（クエチアピン）・リスパダール®（リスペリドン）である。

抗不安薬は、一般的に精神安定剤・睡眠導入剤あるいはマイナートランキライザーと呼ばれる薬である。作用機序としては、脳内の**抑制系**の神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸（GABA）の受容体に結合することによって作用を発揮するとされている。つまり、脳の働きにブレーキをかけることにより精神安定作用や睡眠作用をもたらす薬とたとえることができる。車のブレーキがすぐにかかるように抗不安薬の効果は即効性である。不眠・不安・パニック障害の治療に用いられ、ターミナルケアにおいても処方されることが多い。代表的な薬剤はデパス®（エチゾラム）・ソラナックス®（アルプラゾラム）・ワイパックス®（ロラゼパム）などである。

抗うつ薬は、覚醒・気分・知覚・食欲などの様々な脳内機能の全体的な調節を行う神経伝達物質であるノルアドレナリンとセロトニンの働きを高めるとされている。うつ状態は脳全体のバランスがくずれて意欲や食欲が減退した状態であり、抗うつ剤は整備工場で車全体の整備を行うような働きをすることで抑うつ状態の治療効果を発揮すると考えられる。抗うつ薬の代表は三環系抗うつ薬と呼ばれるもので、トリプタノール®（アミトリプチリン）・アモキササン®（アモキサピン）などがある。しかし三環系抗うつ薬は抗うつ効果発現まで2週間以上かかることが多く、一方で副作用の口渇や便秘がすぐに現れやすいため、ターミナル期では使いづらい。副作

用が少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）のセルトラリン®（ジェイゾロフト）・レキサプロ®（エシタロプラム）や、睡眠改善および食欲増進効果が期待できるリフレックス®（ミルタザピン）、即効性が期待できる精神刺激薬のリタリン®（メチルフェニデート）がターミナル期では適応となる場合が多い。（☆現在日本国内ではうつ病へのリタリンの処方はい）

2.神経伝達物質の役割

ドーパミン：快楽のホルモン

ドーパミンは脳を覚醒させ、集中力を高めたり、ストレスの解消や楽しさ心地よさといった感情を生み出す働きをもつといわれている。

ドーパミンが不足すると、物事の関心が薄らぐなどの精神機能の低下、運動機能の低下、パーキンソン症候群などをもたらす。

ドーパミンが過剰になると、幻覚・妄想、過食などが起こる。

ノルアドレナリン：覚醒・怒りのホルモン

覚醒、集中、記憶、積極性を高め、痛みをなくするなどの働きがある。もともとは、敵に出会った時に交感神経を刺激して敵に対抗するために体と精神の活動性を高める役割を担う。

不足すると意欲の低下、無気力など、うつ病の原因となる。

過剰になると、躁状態をもたらす。

セロトニン：安定のホルモン

他の神経伝達物質の情報をコントロールし精神を安定させる作用がある。

不足すると感情の調節が困難となり、イライラ感・うつ状態やパニック状態を引き起こす。また、満腹感が得られなくなり食欲が亢進する。

セロトニンが過剰になると、食欲低下・嘔気をもたらすほか、セロトニン症候群（精神の錯乱、発汗・発熱などの自立神経症状、振戦・ミオクローヌスなどの神経筋症状）を引き起こすことがある。

3.不眠の対策

がん進行期では、がんに伴う身体症状が不眠の要因になるだけでなく、合併する抑うつやせん妄の初期症状として不眠が生じることも多い。また、不眠が持続することが精神疾患のさらなる悪化や希死念慮につながり、患者本人のみならずケアを行う家族や医療スタッフの疲弊をもたらすことになる。

不眠の評価を行い、その対策を行うことは緩和ケアの要点である。

1) 不眠の原因

ア.コントロールされていない身体症状

・痛み、息苦しさ、咳、下痢、頻尿、かゆみ など

イ.不安

- ・不十分な病状説明による不安
- ・睡眠中に死ぬかもしれないとの恐怖

ウ.精神疾患

- ・高齢者の夜間せん妄
- ・うつ状態による早朝覚醒
- ・肝性脳症など代謝性精神疾患

エ.薬物による不眠

- ・利尿薬
- ・副腎皮質ホルモン
- ・睡眠薬、安定剤の中止（離脱症状による不眠）
- ・カフェイン

2) 不眠の治療のコツ

(1) 不眠について患者・家族と話し合う

患者と家族の話から、どのように眠れないのか、なぜ眠れないのかを把握する。

（例：最初から寝つけない、途中で目がさめる、痛みで眠れない、咳で眠れない、何回もトイレに行くため眠れない、夜になると怒りっぽくなり眠ろうとしない、家族を起こし続ける、そのまま死ぬのではないかと不安で眠れない etc.）

不眠の原因が推定できれば、原因と対策について説明し相談する。睡眠薬の使用に不安をもつ人は多く、実際副作用の率も高いので、よく話し合うことが大切。

(2) 身体症状のコントロール

例えば、夜間の痛みのために眠れないときには、就寝時の塩酸モルヒネ投与量を日中より増やす。身体症状をコントロールすることによって、不安も軽減する。

(3) これまでの薬の処方内容を修正する

- ・利尿剤を減量するか、遅効性のアルダクトン・ダイアートをやめ、即効性のラシックスを朝に用いる。
- ・副腎皮質ホルモンは朝1回の投与とする。

(4) 睡眠剤・精神安定剤の処方

睡眠剤を使うとき注意しなければならない副作用は、翌日の眠気・ふらつき・転倒・精神的混乱 などである。初めて睡眠剤（睡眠導入剤・安定剤）を全身状態の良くない患者に処方するときは、翌日に効果を持ち越さないように排泄が早い短時間作用型の薬を1/2量で使う方がよい。これを用いて、朝早く目が覚めてしまうと訴える患者は、長時間作用型の薬に変更する。それでも睡眠時間が短いときは、睡眠の持続を改善する薬を併用する。

不眠に対して現在最も多く用いられる薬剤は、プロチゾラム（レンドルミン®）などのベンゾジアゼピン系睡眠剤と、ゾルピデム（マイスリー®）などの非ベンゾジアゼピン系睡眠剤であるが、がん進行期の患者では、他の症状（嘔気・抑うつ・せん妄など）を考慮して、抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、抗精神病薬などを睡眠目的で用いることが多い。

a.ベンゾジアゼピン系睡眠剤

ベンゾジアゼピン系薬剤は、脳内の**抑制系**の神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸 (GABA) の受容体に結合することにより、脳内の働きにブレーキをかける形で作用を発揮する薬剤であり、抗不安作用、睡眠作用、抗てんかん作用、筋弛緩作用を持つ。このうち、鎮静作用が強い薬剤が睡眠剤として用いられる。また、作用持続時間によって、超短時間作用型、短時間作用型、中時間作用型、長時間作用型に分類される。

ターミナル期の患者では、筋弛緩作用によるふらつきや、翌日への眠気の持ち越し、認知機能障害・せん妄などをきたしやすいため、長時間作用型の薬剤は避け、健常成人に使用する量の半分を目安に使用する。

エバミール® (ロルメタゼパム)

短時間作用型の薬剤であり、大半がグルクロン酸抱合によって不活化され、一部が代謝酵素によってロラゼパムとなったあとグルクロン酸抱合を受けて不活化される。代謝酵素による代謝に比べて、グルクロン酸抱合による薬物代謝は肝疾患を合併した患者や高齢者でも保たれやすく、薬理作用の延長が起こりにくい。

ワイパックス® (ロラゼパム)

ロラゼパムは、神経症・心身症に伴う不安・緊張・抑うつを適応症とする中時間作用型の抗不安薬である。北米・イギリスなどでは不眠症に対する効能も認められている。グルクロン酸抱合で不活化され、活性代謝物も生じないため、肝機能・腎機能が低下した場合でも効果が延長しにくい。不安を伴って不眠を訴える患者がよい適応である。

ロヒプノール® (フルニトラゼパム)

中時間作用型で睡眠作用も強い薬剤である。活性代謝物があり、筋弛緩作用も強いいため、高齢者やターミナル期の患者ではふらつき・転倒、薬理作用の延長をきたしやすく使用しづらい。

レンドルミン® (プロチゾラム)

短時間作用型で、フルニトラゼパムに比べ筋弛緩作用が軽度であり、ふらつきや翌日への持ち越し効果が比較的少ないとされている。国内で最も多く処方されているベンゾジアゼピン系睡眠剤である。

ハルシオン® (トリアゾラム)

超短時間作用型であり、翌日への持ち越し効果が少ないとされる。しかし、一過性健忘(例: 中途覚醒時のことを覚えていない) や、中止後の反跳性不眠が他の薬剤より多くみられる可能性があり注意が必要である。

ドルミカム® (ミダゾラム)

麻酔前投薬や処置時の鎮静などに用いられる注射薬である。ターミナル期に薬の内服ができない場合、睡眠確保目的で点滴や皮下注射で用いられる。鎮静睡眠効果は、静脈注射後 30 秒-2 分以内、皮下注射後 5-10 分以内に発現し、持続時間は 1-4 時間以内である。しかし、代謝酵素 CYP による代謝に依存し、さらに代謝物にも活性があるために、高用量を使用し

た場合や高齢者やターミナル期の患者では効果が遷延する。初回投与量は 1.25-2.5mg (0.3ml-0.5ml) とする。

b.非ベンゾジアゼピン系睡眠剤

マイスリー® (ゾルピデム) や **アモバン®** (ゾピクロン) などの薬剤であり、ベンゾジアゼピン系睡眠剤と同じく GABA 受容体に作用して効果を発揮するが、抗不安作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用はない。また、依存性や耐性をきたしにくく、ベンゾジアゼピン系睡眠剤と比べて安全性が高いとされている。しかし、認知機能の障害やせん妄などの副作用はベンゾジアゼピン系睡眠剤と同じくみられることに注意が必要である。特に高齢者ではゾルピデム 10mg による転倒転落事故が数多く発生しており、初回は 5mg からの内服とする。

ルネスタ® (エスゾピクロン) はアモバンの光学異性体 (S 体と R 体) のうち、活性がない R 体を除いて、S 体のみ (S-ゾピクロン) とした製剤である。ルネスタ 2mg はアモバン 7.5mg に相当するとされている。ゾルピデムに比べ、睡眠を維持する効果において優れている。高齢者向けに開発された低用量のルネスタ 1mg 錠は、転倒や持ち越し効果が少ない。

c.抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬は、抗アレルギー作用・制吐作用・鎮静作用を持つ薬剤であり、乗り物酔い・鼻炎などに用いられるほか、鎮静作用を強く持つ薬剤は不安や不眠に対する鎮静剤として使用される。がん進行期の患者では、嘔気のために睡眠障害が悪化している場合も多くみられるため、嘔気と不眠の両方に対する効果が期待できる抗ヒスタミン薬がしばしば使用される。

d.抗うつ薬

抗うつ薬のうち、鎮静作用がある薬剤を抗うつ作用が出現するよりも少量で使用して睡眠効果を得る場合がある。

レスリン®、デジレル® (トラゾドン)

抗うつ薬として開発された薬剤であるが、ヒスタミン受容体拮抗作用および α_1 アドレナリン受容体拮抗作用による鎮静作用があるために、近年は睡眠補助のために処方されることの方が多い。高齢者においても低用量であれば半減期が短いため、25-100mg を就寝時に内服することで、ふらつきや翌日への持ち越し効果なしに穏やかな睡眠効果を得ることができる。

リフレックス®、レメロン® (ミルタザピン)

ミルタザピンは、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬と呼ばれる薬剤で、神経終末での ノルアドレナリンとセロトニンの産生を高めるとともに、シナプス後神経におけるセロトニン受容体のうち、セロトニン2受容体とセロトニン3受容体を遮断してセロトニン1A受容体のみへの作用を高めた薬剤である。また、ヒスタミン受容体拮抗作用も合わせ持つとされている。

食欲が低下したがん患者で抑うつ傾向や早朝覚醒がみられる場合、ミルタザピンの使用によって睡眠障害の改善 (ヒスタミン受容体拮抗作用) とともに、吐き気の減少 (セロトニン3受容体遮断作用) や食欲の改善 (セロトニン2受容体遮断作用) を得られる場合がある。

e.抗精神病薬

認知障害やせん妄が疑われる患者では、抗精神病薬の投与が夜間の睡眠確保のために用いられる。しかし、ハロペリドールやリスペリドンなどの鎮静作用が弱い薬剤では、通常用量で睡眠を得ることが難しい。このため、睡眠を得るためには、幻覚を抑える作用（ドパミン 2 受容体拮抗作用）は弱い鎮静作用（ヒスタミン 1 受容体拮抗作用）が強いクエチアピンが第一選択となる。糖尿病合併患者ではクエチアピンを用いることができないため、リスペリドンやペロスピロンを先に内服して脳の興奮性を抑制しておき、その後に他の睡眠剤少量を内服することで対応する。内服が困難な場合は、ハロペリドールにヒドロキシジン（アタラックス P）やプロメタジン（ヒベルナ）を併用する。

（詳細は“せん妄の対策”の項を参照のこと）

f.メラトニン受容体作動薬

メラトニンは脳の松果体から分泌されるホルモンであり、脈拍、体温、血圧を低下させることによって、自然な眠りを誘う作用がある。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン（ロゼレム®）は、視交叉上核のメラトニン受容体を刺激し、睡眠覚醒サイクルを正常に調節する働きを持つ薬剤である。適応症は「不眠症における入眠困難の改善」である。副作用は、眠気・頭痛・倦怠感などであるがその頻度は少ない。また、ベンゾジアゼピン系睡眠剤でみられる筋弛緩作用はなく、依存性や耐性も形成しない。ラメルテオンは薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝されるため、CYP1A2 を強く阻害する抗うつ薬フルボキサミン（デプロメール®、ルボックス®）との併用は禁忌である。

メラトニンは加齢とともに低下すると言われており、高齢者の入眠困難や早朝覚醒の要因となっている。副作用が少ないメラトニン受容体作動薬は、特に高齢者の不眠に対しての効果が期待される。

g. オレキシン受容体拮抗薬

オレキシンは、視床下部の神経細胞で産生される神経伝達物質であり、感情の変動や強い動機を伴う行動によって分泌が刺激され、脳の覚醒を維持する作用を持つ。オレキシンの受容体への結合をブロックすることで、過剰な覚醒状態を抑制して脳を睡眠状態へと移行させるオレキシン受容体拮抗薬として、わが国ではスボレキサント（ベルソムラ®）とレンボレキサント（デエビゴ®）が保険収載されている。入眠効果に関してはレンボレキサントの方が若干優れていることが示されている。長期に服用すると依存性が問題になるベンゾジアゼピンに対し、オレキシン受容体拮抗薬は依存性を形成しづらく、服用を中止した際の反跳性不眠などの離脱症状のリスクは低い。

副作用としては、ベンゾジアゼピン系睡眠剤と比べて認知機能に影響を及ぼしにくく、ふらつき・転倒も少ないと報告されている。このため、中途覚醒や早朝覚醒が多い高齢者に用いやすい。一方で、悪夢の副作用報告が比較的多くみられること、翌日の日中に眠気を持ち越す可能性があることに注意が必要である。持ち越し効果は、半減期が比較的長いレンボレキサントでやや強くなる傾向がみられている。

4.せん妄の対策

せん妄とは、突然発症して良くなったり悪くなったり変動し、見当識障害、注意力と思考力の低下、意識レベルの変化を伴う認識障害である。

米国精神医学会の診断基準（DSM-IV）

- ◆ 意識障害（覚醒度・清明度の低下）があり、注意力の低下を伴う
- ◆ 認知機能の変化（記憶障害、見当識障害、幻覚など）の出現があり、それがすでに存在する認知症（痴呆症）ではうまく説明できない。
- ◆ その障害は短期間のうちに出現し（通常数時間から数日）、1日のうちで変動する傾向がある。
- ◆ 病歴・身体診察・検査により、身体疾患や薬物が精神障害の原因と考えられる所見がある

進行がん患者でのせん妄の発症率は報告によって異なるが20-88%と高い。そのうち回復するのは30-60%と報告されており、オピオイドなどの薬物や一時的な感染症に伴うせん妄は、原因を特定し回復を目指した治療を行うことが必要である。一方で、がんの進行による臓器不全からくるせん妄は回復困難であり、せん妄に伴う興奮や苦痛の軽減が治療目標となる。

1) せん妄の徴候に気づく

(1) 症状

- ・昼ぼんやりしていて夜は眠りづらい。
- ・つじつまの合わない話をする。
- ・日中医師と話をしていると異常はないのに、夜看護師が対応するとおかしい話をする。
- ・そこがどこで、今何をしているのかわからない。
- ・見えないはずの物が見えるという。 etc.

(2) 認知症（痴呆）と間違わないように注意

認知症では、

- ・意識は清明（はっきり目が覚めている状態）で周囲の状況に気付いている
- ・記憶障害がゆっくり進行
- ・話は内容に乏しく、本人の自覚はない
- ・せん妄におけるような症状の変動がない

ただし、認知症のある患者にせん妄を合併することもしばしばあることに注意。

2) せん妄の要因となる3つの因子

せん妄を引き起こす要因として、**準備因子**・**直接因子**・**誘発因子**の3つの因子が関与するといわれている。**準備因子**は、高齢・認知症・衰弱傾向などのその人があらかじめ持っている状態であり、修正することが困難なせん妄発症のベースとなる要因である。**直接因子**は、薬剤・身体疾

患・手術などのせん妄を発症する直接の引き金となった要因である。誘発因子は、入院による環境変化や睡眠リズムの乱れ、痛み・発熱・便秘・不安のような身体的・精神的苦痛など、せん妄を増悪させやすくする要因である。がん進行期にはこれら 3 つの要因すべてが存在することが多く、進行がん患者はせん妄のハイリスク状態にあるといえる。

3) せん妄の原因を探る

がん進行期にせん妄をきたした患者についてその原因＝直接因子を調査した結果、31%では一つの要因、69%では複数の要因が見出されたとの報告があり、平均 2.7 個の要因が関与しているといわれている。（例：脱水＋オピオイド＋経口摂取低下によるビタミン B1 欠乏）

(1) 薬物の副作用

低栄養・腎機能低下があるターミナル期では、薬の副作用が出現しやすい。

- a. オピオイド (モルヒネ・デュロテップ・オキシコンチン・ペンタジン・レペタンなど)
- b. 鎮静薬 (マイスリー・レンドルミン・ハルシオンなど)
- c. 抗うつ剤 (トリプタノール、アモキササンなど)
- d. 抗コリン薬 (ハイスコ、アキネトンなど)
- e. ステロイドホルモン (リンデロン、プレドニンなど)
- f. H2 拮抗薬 (ガスター、タガメットなど)
- g. アルダクトン
- h. 抗がん剤

その他多くの薬が精神的混乱の原因となりうる。

(2) 臓器不全

ショック状態、呼吸不全による低酸素血症、肝不全、腎不全など

(3) 生化学的異常

高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、高血糖

(4) 水分・栄養状態の異常

脱水症、ビタミン B1 欠乏症

(5) 感染症（敗血症）

ターミナル期でステロイドを使用していると、熱が出ない敗血症がしばしば見られる。ぐったりした様子、急な混乱、じっとり湿った皮膚、血圧低下をみたら、血液培養などの検査を行い抗生物質を点滴で使用する。

(6) 中枢神経の占拠性病変

癌の転移、硬膜下血腫など

(7) その他

尿閉・便秘など

癌の患者でせん妄が見られたら、上記の原因となりうる要素を念頭において調べること。

せん妄を疑ったら行うこと：1～3は必ず！

1. 全ての薬の見直し：最も怪しいのはオピオイド・鎮静薬
2. 全身診察：バイタルサイン・脱水の有無・皮膚の状態・感染源のチェックを忘れずに
3. 血液生化学検査：血糖・Ca・Na・腎機能・肝機能・CRP・CBC
4. 血液培養：ステロイド投与中には熱のない菌血症が多い
5. 頭部CT・MRI（必要とならないことが多い。脳転移があってもせん妄が起こることは少ない）

4) せん妄を治療する

せん妄の治療は、①**原因対策**＝直接因子への対策（身体疾患の治療および薬物の変更 etc.） ②**ケア**＝誘発因子への対策（コミュニケーション・身体症状や不眠の緩和・環境整備 etc.） ③**抗精神病薬による対症療法**（幻覚・興奮の抑制） の3つである。このうち重要なのは原因対策とケアである。

まず、せん妄の原因・誘因となった直接因子を正しく診断し、薬の副作用や感染症などの可逆的な原因の対策を迅速に行うことが最も重要である。

次に、痛み・発熱・便秘などの苦痛症状を軽減するとともに、不眠の対策を行って睡眠・覚醒のリズムを整えることが重要である。さらに、不安におびえているせん妄の患者とその家族に対して、気が狂ったのではないこと、症状が消える時があることなどを説明し、少しでも安心感をもってもらうこと、そして見当識を保てるように適度な刺激がある環境を整備することが、せん妄の症状改善のためにとっても大切である。

抗精神病薬は、患者と家族にとって苦痛となる幻覚や興奮をコントロールし、夜間の睡眠を確保するための対症療法として用いる。ハロペリドールやリスペリドン、クエチアピンはせん妄の「症状改善薬」であって根本的な「治療薬」ではない。軽度のせん妄では、ハロペリドールやリスペリドンの内服を行うとプラセボ内服を行う場合より改善率が劣るという研究報告もある。

(1) 原因対策

前項参照。最も多い原因は、薬・感染症・脱水である。

(2) 薬以外の一般的な対策：安心感が大切

＜患者への対応＞

- ・安全な環境を設定する。（転落・転倒の防止、危険物の排除など）
- ・患者が安心できるように家族の付き添いを促す。見張りをさせるためではない。
- ・ここがどこで、私が誰で、あなたがどういう状態で、今何をしているかを説明し、患者の話の中で訂正すべきことを訂正する。
- ・患者の幻覚体験とそのときの感情を聞き、感情に共感する。その上で、できれば家族と一緒に説明をする。「あなたが怖い思い（あるいは不安な思い）を体験したことは間違いないし、う

そだとは思いません」「ときどき、病気や薬の影響によって脳の一部が眠ったような状態になり、事実と違うことを脳がまるで事実のように認識してしまうことが起こります」「たぶん、今回のことも病気や薬の影響があると思います。今後こうしたことが起こらないように対策をしましょう」（「となりのトトロ」を参考に）

<家族への対応>

患者が少しでも精神的に安心して過ごせるようにすることが大切であることを説明し、家族や友人がそばにいるように働きかける。その上で、以下のことについて面談すること。

- ・患者とのコミュニケーションの障害と方法について
- ・精神的苦痛および肉体的苦痛を患者がどう感じているかについて
- ・せん妄からの回復の可能性について
- ・生命予後について
- ・意識状態が変動することについて
- ・せん妄に対するオピオイドや他の治療の影響について
- ・鎮静剤の影響と役割について
- ・治療とケアの目標について

(3) 薬による対策：まず薬を減らすこと、ドルミカム®やロヒプノール®を単独で用いないこと

① 処方中の薬の全てを点検し、精神障害の悪化につながっている疑いのあるものは中止ないし減量する。特に下記の薬に注意して薬の見直しを行う。

- ・過去1週間以内に開始した薬
- ・オピオイド、鎮静薬、中枢に働く抗コリン薬

② 最近の患者の経口摂取が少ないようであれば、脱水症の改善と薬物の尿中への排泄を促す目的で輸液を行う。長期間わずかの食物しか摂れていない場合には、ビタミン B 製剤を合わせて投与する。

③ せん妄による患者と家族の不安や苦痛を軽減するために、抗精神病薬・鎮静薬を使用する。抗精神病薬は、ドパミン受容体に拮抗して作用し「アクセルをゆるめる働き」によって効果をもたらす薬であり、ブレーキをかけるような即効性はない。投与即日の効果を期待するのではなく、一日ごとに改善傾向となることを目標にして使用する。

興奮や焦燥感がみられない低活動型せん妄では、抗精神病薬を使用することでより活動量の減少につながるが多いため抗精神病薬の使用は避けることが望ましいが、幻覚や知覚障害（視覚障害・聴覚障害など）を伴う場合にはハロペリドールをごく少量用いるか鎮静作用が弱いアリピプラゾール（エビリファイ®）が選択される。

興奮が強く夜間の不眠が続く活動型せん妄や混合型せん妄の場合には、ハロペリドールやクエチアピンなどを選択し、不眠の対策の項で示したように鎮静薬と併用して睡眠を確保する。

セレネース®（ハロペリドール）

せん妄対策の第1選択とされてきた薬。内服または皮下注・静注で不安興奮を軽減する。通常

の投与開始量は 0.75–2.5mg で、必要に応じ繰り返し使用する。幻覚を抑える効果が見られるまで 4–5 日かかることが多い。鎮静作用はすぐに出現するが、セレネース単独での鎮静効果は強くないため急いで興奮を鎮静させるためには 24 時間で 20–30mg を要することもある。鎮静効果が必要な場合は、ヒベルナ®（塩酸プロメタジン。抗パーキンソン効果をもつ抗ヒスタミン剤）などと併用するのがよい。錐体外路症状・悪性症候群などの副作用に注意が必要。2016 年のコクランレビュー（Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression.）でも、精神疾患による興奮の鎮静を行う際に、ハロペリドールにプロメタジンを併用して筋肉注射を行うことで、副作用の錐体外路症状が減少し、より速やかな鎮静状態を得ることができると報告されている。

リスパダール®（リスペリドン）

非定型抗精神病薬のうち SDA（セロトニン・ドーパミン拮抗薬）に分類される薬である。抗幻覚作用は強く、鎮静作用は弱いため、日中の幻覚や興奮を抑えるために選択されることが多く、夜間の睡眠を確保するためには適さない。半減期が長いため、高齢者では過鎮静となることも多いため注意が必要である。内服薬のみだが水薬がある。

セロクエル®（クエチアピン）

非定型抗精神病薬の一種。全ての抗精神病薬の中で最も錐体外路症状の発生が少ないといわれている。軽い鎮静作用もあり夕方以降の内服により睡眠状態の改善が期待できる。1 回 25mg で開始し、必要に応じて増量する。衰弱傾向が強い高齢者では翌日眠気が強く残る場合があるため 12.5mg から始めるのが安全である。幻覚を抑える作用をもたらすには 100mg 以上の投与が必要なことが多い。内服薬のみ。血糖上昇に注意が必要であり、日本では糖尿病合併例には投与禁忌とされている。

ジプレキサ®（オランザピン）

非定型抗精神病薬。ドーパミン受容体拮抗作用、セロトニン受容体拮抗作用に加え、ムスカリン（コリン）やヒスタミン、アドレナリンなどいろいろな神経伝達物質の受容体に拮抗的に作用することから、多受容体作動薬（MARTA）とも呼ばれる。ハイスコ®のような抗ムスカリン（コリン）作用、ポララミン®のような抗ヒスタミン作用、そしてノバミン®のような抗ドーパミン作用があることから、幅広い原因の吐き気に対する治療薬として使うことができる。一方で 70 歳以上の高齢者では有効性がやや低く、抗コリン作用によりかえってせん妄を悪化させる場合もある。血糖上昇にも注意が必要で、糖尿病患者には使用禁忌である。

ルーラン®（ペロスピロン）

非定型抗精神病薬でリスパダールと同じく SDA（セロトニン・ドーパミン拮抗薬）に分類される。リスパダールに比べて、セロトニン 2A 受容体およびドーパミン 2 受容体をブロックする作用が強くないため、全体的な効果としては弱めであり、副作用も少ない。また、半減期も短いため、高齢者に使用しやすい薬である。セロクエルが糖尿病のために使えないときに選択されることが多い。またルーランには、セロトニン 1A 受容体を部分的に刺激する作用があり、落ち込みや不安を改善させる効果も期待されている。

ヒルナミン® (レボメプロマジン)

鎮静効果が必要な時に用いる。投与開始量は通常 3–12.5mg で、必要なら患者の状態が落ちつくまで投与を繰り返す。内服ないし筋肉（皮下）注射で使用する。鎮痛作用・制吐作用を併せ持つため、余命数日以内などの終末期で痛み・嘔気とせん妄が併存する場合などにより適応となる。点滴静注は血圧低下をもたらすので行わないこと。

シクレスト® (アナセピン舌下錠)

舌下錠であり、内服が難しい場合に用いられる。アナセピンは、ドーパミン 2 受容体・セロトニン 2A 受容体・ヒスタミン 1 受容体の拮抗作用が強い一方で、ムスカリン（コリン）受容体の拮抗作用がほとんどないという特徴があり、副作用としての口渇・便秘や高血糖などの代謝障害が少ないため、糖尿病の合併がある患者にも使用できる。

ロナセン® (ブロナンセリン)

ブロナンセリンは D2 受容体とセロトニン 2A 受容体の強い拮抗作用を持つ一方で、ヒスタミン 1 受容体・ムスカリン（コリン）受容体への作用がほとんどなく、 $\alpha 1$ 受容体の拮抗作用も低いため、鎮静作用、口渇・便秘、体重増加、起立性低血圧が少ない。糖尿病合併例にも使用できる。テープ製剤があり、内服が困難な場合などに使用されている。鎮静作用が弱いため、夜間の睡眠確保目的には適していない。また、制吐作用も強くないため、制吐目的では選択しない。

<せん妄出現時に睡眠導入目的で使用する薬剤>

せん妄を生じた患者の睡眠確保のために薬物を使用する際には、下記の注意が必要である。

- ・せん妄を悪化させにくい薬物を優先すること
- ・日中に眠気を持ち越さないようにすること
- ・アカシジアを生じにくい薬物や用量を選択すること

レスリン®、デジレル® (トラゾドン)

認知症に伴う軽度のせん妄患者において、25–100mg を夕方～就寝時に内服することで穏やかな睡眠効果を得ることがある。

セロクエル® (クエチアピン)

ヒスタミン 1 受容体拮抗作用が強く、抗精神病薬の中では比較的鎮静睡眠作用が強い。また、75mg までの低用量では、アカシジアを生じるリスクが少ない薬剤である。夕方に 12.5mg–25mg を内服することで睡眠導入へのリズムを作り、必要に応じて眠前に追加用量の内服を行う。半減期が他の抗精神病薬に比べて短いため、翌日への持ち越し効果が少ない。

ヒベルナ® (プロメタジン)

抗ヒスタミン作用を持つ注射薬である。抗ヒスタミン薬の中では比較的鎮静作用が強い。せん妄によって不眠を生じている患者において、夕方から眠前にかけてハロペリドールと同時投与することでクエチアピンと同等の効果を得ることができる。内服できない場合や糖尿病がある場合にも使用できることが利点である。初回投与量は 0.3–0.5ml (7.5–12.5mg) とする。

ロゼレム® (ラメルテオン)

メラトニン受容体作動薬であり、睡眠リズムを整える効果がある。即効性はないが、定期使

用することによってせん妄発生率を減少させるとの報告があり、せん妄を悪化させるリスクは少ない。

ベルソムラ® (スボレキサント)

デエビゴ® (レンボレキサント)

脳の覚醒を促進するオレキシンの受容体を阻害することで、脳を睡眠状態へ移行させる薬である。せん妄患者において、ロゼレムと併用されることが多い。

ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン (ミダゾラム、ロラゼパム、エスゾピクロンなど)

この系統の薬は単独で使用するとせん妄を増悪させることが多い。特にいったん薬剤を中止したあと投与前より激しい混乱せん妄状態が現れることがある。

このため、あらかじめクエチアピンやハロペリドールなどの抗精神病薬を投与し、その後にベンゾジアゼピン系薬剤を低用量で使用するのが望ましい。

せん妄が軽く、睡眠確保目的に睡眠剤を使いたいときは、代謝が単純なワイパックス® (ロラゼパム) が推奨される。高齢者では、ふらつきが生じにくいルネスタ® (エスゾピクロン) が選択されることが多い。

内服が困難な場合や興奮が強い場合は、ミダゾラム (ドルミカム®) を点滴静注や持続皮下注で用いる。ミダゾラム 0.5-1mg の皮下注または点滴静注で開始し、ついで1時間あたり 0.5-2mg の持続投与を行う。全身状態が不安定な場合も、点滴で使えば鎮静効果のコントロールが行いやすい。

六甲病院におけるせん妄患者の睡眠確保の方法

<内服可能な場合>

1. クエチアピン 12.5~50mg を夕方に内服
糖尿病がある場合、トラゾドン 25-50mg を夕方に内服
2. クエチアピンのみで眠れない場合、トラゾドンまたはエスゾピクロンを眠前に内服。

<内服困難な場合>

1. ハロペリドール 1.5~2.5mg+プロメタジン 7.5~25mg を皮下注/筋注または生食 100ml で希釈し0.5~1時間で点滴投与。
2. 上記で眠れない場合、ミダゾラム 10mg+生食 100ml を眠れるまで点滴または 2-4mg 皮下注。

5) 抗精神病薬を使うとき、忘れてはいけない副作用 : アカシジアと悪性症候群

(1)アカシジア

アカシジアは、錐体外路症状の一種であり、脚をじっとさせていられずに動き回りたくなるような、非常に不快で落ち着かない感覚をきたす症状である。患者は落ち着かずイライラした様子で、立ったり座ったりを繰り返すのが特徴である。立ち上がる体力のない場合は、ベッド上で起こして欲しい、寝かせて欲しい、という訴えを繰り返すことになり、せん妄の悪化と誤診されやすい。

<治療法>

- 1.原因として疑わしい薬を中止または減量する。
- 2.抗精神病薬を続ける必要があるときは、副作用が少ないとされるセロクエル®などの非定型抗精神病薬を選択する。 制吐剤が必要なら、ドรามミン®・トラベルミン®・ポララミン®などを使う。
- 3.パーキンソニズムがない場合はインデラル®10mg を 1 回内服する。原因となった薬を続ける必要がある場合はインデラル 30-120mg/日の内服を併用する。インデラルが使いにくい場合はテトラミド® (抗うつ薬) 10-30mg/日の内服も有効である。
- 4.パーキンソニズムを伴う場合はアキネトン®2-4mg/日やアーテン®2mg/日を内服するかアキネトンの注射 (1 回 0.2-0.4ml=1-2mg) を行う。しかし、アキネトンは脳内抗コリン作用によって、せん妄を悪化させる可能性があることに注意。
- 5.パーキンソニズムの有無がはっきりしない場合 3 と 4 のどちらを選択するかは全身状態によって決める。

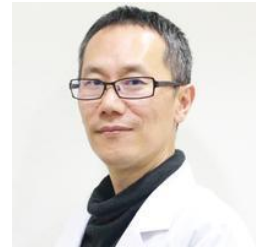
(2)悪性症候群

悪性症候群は、筋肉の緊張亢進から症状が始まり、やがて解熱剤に反応しない高熱をきたし、血圧の変動、頻脈、腎不全、意識レベル低下などが進行して死に至るといふ、抗精神病薬による重篤な副作用である。患者は錯乱状態ないし無言状態で、発熱しベッド上であまり動かない状態として観察される。検査では CPK の上昇が見られることが多いが、特異的なものはない。

悪性症候群の治療は、原因薬剤を直ちに中止し、輸液、高熱に対する冷却、心機能・腎機能の管理など、全身管理を行うことが重要である。治療薬としては、筋弛緩薬ダントロレンの静注や抗パーキンソン薬ブロモクリプチン (パーロデル®) の内服によって、筋肉の強い緊張亢進状態を緩和する対策が行われる。

Ⅶ. セデーション＝苦痛緩和のための鎮静について

これまでに日本緩和医療学会では、鎮静のうち倫理的にも実践上ももっとも配慮が必要な持続的な深い鎮静（苦痛を緩和するために意図的に患者の意識を深い鎮静状態にすること）を念頭に置いたガイドラインを作成してきた。一方、昨今、持続的な深い鎮静について定義を見直すべきであるとする意見やその是非についての議論が国内外にある。また、臨床現場においては持続的な深い鎮静の実施そののみが単独で判断を求められるのではなく、鎮静薬の投与は「治療抵抗性の苦痛に対してどのように対応するか」という文脈における選択のひとつにすぎない。すなわち、重要なことは、鎮静を行うか行わないかということではなく、「治療抵抗性の耐え難い苦痛が生じたとき、どのように患者や家族の価値観をふまえた上で対応するか」である。



森田達也，聖隷三方原病院

「治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 日本緩和医療学会 2018年」

1. 終末期がん患者に対する鎮静（Palliative Sedation）とは

定義 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

（日本緩和医療学会「治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版」）

がんによって生命予後が短いと予測される患者が著しい苦痛のために「もう眠らせて欲しい」と訴えたからといってすぐに鎮静しようということにはならない。苦痛症状に対して行うべきはその時代にその国で標準とされる治療であり、標準の治療を行ったにもかかわらず患者にとって耐えがたい苦痛（＝治療抵抗性の苦痛）が続くときに鎮静を検討することになる。

ちなみに安楽死とは「苦痛緩和を目的として患者の死を意図的に早めること」であるが、鎮静と安楽死はどう違うのか。

WHOによれば緩和ケアの目標は「患者とその家族にとってできるかぎり高いQOLを実現すること」である。安楽死で死んでしまえば患者のQOLはゼロである。鎮静は「できるかぎり高いQOLを実現する」ために症状緩和の治療として行う。鎮静前も鎮静中も悪化した病状の中でさらにQOLを高めるにはどうすればよいかを検討しつつ、患者の症状や家族の状況が変わった場合に鎮静を軽くしたり中止したりするべきことを常に念頭におくことがたいせつである。

もし、「できるかぎり」という努力を行わず一度鎮静したら鎮静しっ放しというのでは、一度死んだら生き返ることができない安楽死と何ら変わらないことになる。

鎮静を「安楽死」とは異なる「治療」にするのは、鎮静が始まったあとも毎日患者の状態を見ながら治療を見直し、後戻りできる可能性を探る努力を行いつつ、家族および患者とコミュニケーションをとり続けること、関係を深くする努力を続けることである。

2. セデーションの適応となる病状

残念ながら、標準的な緩和医療によっても終末期のがん患者の症状を緩和できない場合があ

る。①調査によれば、ホスピスケアを受けた患者のうち、5-30%が死ぬ直前1週間の痛みを「激痛」と答え、25%の患者がこの時期の呼吸困難感を「耐えがたい」と答えている。②死の前数日～数時間の間に患者の意識レベルは低下するが、このうち約80%の患者がせん妄を呈する。③身体的な苦痛以外に、これ以上家族に迷惑をかけたくない、生きている意味がない、など精神的・社会的、あるいはスピリチュアルな苦痛が解決困難となることがある。

具体的には、呼吸不全に伴う強度の呼吸困難・死亡直前の混乱/せん妄に伴う激しい興奮状態・麻酔科的処置にても緩和できない強度の疼痛などが治療によって改善しないとき、鎮静による症状緩和を検討する。

3. 鎮静を行う上で重要なこと

- ①鎮静の目的を明らかにする。標準的治療によって反応しない耐えがたい苦痛は何か、その原因は何か、を明確にし、苦痛に対する緩和手段が鎮静以外にないのかを多職種チームで検討する。
- ②これまでの病状変化、診察および施行された検査によって、問題となっている症状以外の身体状況と生命予後を評価する。身体状況と生命予後に余裕がある場合、症状緩和のために他の緩和医療専門医等への転医を含むコンサルテーションを再度検討する。
- ③患者に苦痛が耐えがたいものかどうかを尋ね、症状緩和の方法とその限界を説明する。その上で鎮静剤を使うことによる効果と影響について説明し、患者の希望を確認する。患者がせん妄状態などで意思表示がむずかしいと思われる場合も、必ず患者に説明し希望を聞こうと努力すること。
- ④家族と面談し、症状コントロールが意識を保ったままでは難しいことを説明し、鎮静について話し合う。このとき、家族の気持ち・感情の変化をしっかりと見つめながら面談する。決して「鎮静の承諾を得る」形にしないこと。
- ⑤その患者にとって安全域の広い鎮静剤を、苦痛緩和のために必要最小限の投与量・投与方法で開始し適宜増減して用いる。(=調節型鎮静)自然経過や他の治療の変更によって苦痛が緩和されたと考えられるときは鎮静剤を減量・中止する。
- ⑥鎮静導入後は下記の事項について評価を欠かさずに行う。
 - ・苦痛症状の程度：本人の言葉・表情・体動などから家族と共に評価する
 - ・意識水準：苦痛緩和が可能なレベルに調整を行う
 - ・有害事象：呼吸抑制、血圧低下などに注意が必要
 - ・鎮静以外の苦痛緩和の手段：他の症状コントロール方法を再度検討する
 - ・全身状態の変化：呼吸状態・血圧・尿量などから死期を予測する
 - ・家族の状況・希望：家族の負担をねぎらい、不安や希望を聞き取る
 - ・医療スタッフの状況：鎮静剤使用に伴う緊張、家族ケアへの戸惑い、情報交換の不足による不安、などを考慮し、鎮静施行前以上に声をかけあうことが大切である
- ⑦鎮静中の栄養・水分補給をどのように行うかは、症状緩和・QOLのためにはどうすべきかを重視し、患者・家族の希望を合わせて判断する。鎮静が2日以上になったとき、たいいていの家族

がこのことについて尋ねるものであり、その都度多職種チームで再検討を行う。

4. いつ鎮静についての話し合いをするか

- ①症状が悪化し、コントロール困難になることが予測される時期
- ②将来の症状悪化時の不安を患者が話題にした時
- ③患者がもう眠らせてほしいとか、死なせてほしいと口にしたとき

質問. 患者さんがもう死なせてほしいとか、ずっと眠ったままにしてほしいと繰り返し訴えられた時はどう対応すればよいのか。

参考資料：セント・オズワルド・ホスピス医療部長，DR.レナードの講演会より

学生：これからは、患者さんが自ら治療を選択できる医療を目指さなければならないと考えています。これは、患者参加による治療だと思いますが、この場合、レナード先生のお話の中の「誰が決めるのか」というところで、「まず患者さん」とありました。その患者さんが、痛みから解放されたいとして死を選ばれた場合、医師としてはどのようなアプローチをされるのでしょうか。医療従事者や家族が死を否定した場合は、患者さんの尊厳を否定していることになるのではないかと思うのです。

レナード：非常に重要な質問で、私たちが抱えている逆説だと思います。

私は先ほど、「患者さんには選ぶ権利がある」と話しました。患者さんが死を選んだ場合、自分の人生を短くするという結論になるわけですよ。こういう場合の問題の原則も、他の原則と変わらないと考えます。まず、患者さんがどうしてそうなったのかという原因を探らなければなりません。もしかしたら、痛みがあるからそう言ったのかもしれない。痛みが緩和されると死にたいという希望がなくなるということを、私たちは実際に経験して知っています。

非常に大きな痛みを抱えて私どものホスピスに来られた患者さんがいました。この患者さんは、「このまま生き続けたくないので、注射かなにかで自分の人生を終わらせてほしい」と言いました。私どもはその話を聞きながら、1週間2週間で疼痛緩和を続けました。ある日、患者さんが私を静かに呼ぶのです。「私が最初に言ったことを覚えていますか」。私が「注射かなにかと言ってましたね」と言うと、「先生、するんですか」。「いいえ」と応えると、「よかった。今は痛みはなくなっているんですが、最初にお願ひしたので、もしかしたらされるんじゃないかと心配していました」と。

さて、こういうはっきりした原因がある人と違って、問題は、苦痛もなく身体的にも特に症状があるわけではないのに、死にたいと言う人がいることです。QOL がよくない、自分が生きてると家族の負担になるし、お医者さんにも看護師さんにも負担をかけているだけなので、こういう形では生きていたくないと言う方もいます。このような患者さんの場合には、負担になるという感情が、重症の“うつ”の症状を示している可能性があると考えることも必要です。この状態が単独で現われることはなく、他の症状と合わさって起きます。気分が落ち込んだ状態が4週間以上も続くという場合には、「なかなか直らない」という表現で、誰が訪ねてきて

もなかなか気がまぎれない、お気に入りのテレビ番組を観ても気がまぎれない、機嫌がなかなかよくなれないといった状態のことを、言おうとしているのです。こういう状態が4週間以上続く、自分が誰かの負担になっていると思う、早朝に目がさめてしまう、一日のうちで気分が変わってもものすごく落ち込むことがある、こういった4つのことが重なった場合、重症のうつ状態と診断します。（中略）

しかし中には、重症のうつ状態の兆候もない人、疼痛のない人、元気そうに見えるのに自分のQOLが気に入らない人が、少数ですが、います。私が出会ったひとりの患者さんの話をしましょう。独身のキャリアウーマンでバリバリ仕事をしていた人で、進行性のがんになって重篤な状態になり、1週間ごと1日ごとに状況が変わっていき、余命がどんどん短くなっていました。彼女は、うつでもないし、精神的に落ち込んでいるわけでもないし、疼痛があるわけでもないのに、自分のQOLを受け入れることができないと言うのです。「こういう形では生きていくことができないので、注射か何かで殺してください」と言うのです。「先生がしてくれないなら、ロンドンにそういう医者があることを知っているのだからそこへ行く」とまで言いました。

そこで私たちは、彼女としっかり話し合いをしました。覚醒して起きている状態のときがつかなくてたいへんだということなので、夜の時間を長くしてはどうかと提案しますと、それを受け入れてくれました。そこで、ミダゾラム(ドルミカム®)を夜間18時間投与しました。彼女が起きているのは、友人が来る昼間の2～4時間だけでした。なお、みなさんにはここで、この患者さんは日々悪くなっている重篤な患者さんであり、余命が何カ月もありそうな患者さんとは違うということを、改めてよく承知しておいてください。

2日もすると、昼も起きているのがイヤだと言い出しました。友人にも家族にも別れを告げたので、なんとかしてほしいと言います。それなら、「常時眠っている状態にできるが、それでいいか」と聞きますと、それでいいということになり、24時間眠らせることにしました。細心の注意を払って、彼女が眠れるだけの投与量にしました。私たちは、彼女がこの状態であると2～3日しか生きられないだろうと予測していましたが、実際にはこのセデーションを行なった状態で1週間生きました。1週間後に、穏やかな死を迎えました。

セデーションが死を引き起こしたのではないかと、私たちがセデーションで彼女を殺したのではないかと思われるかもしれませんが、そうではないと私たちは考えています。3日間しか生きられないだろうという私たちの予想に反して、彼女は1週間生きました。ですから、セデーションが死に結びついたのではなく、セデーションを行なったことで身体がリラックスし、若い女性でしたので衰えてしまうまで時間がかかった、つまり生き延びたのです。

私たちは、彼女の願いをただちに受け入れたわけではなく、いろいろな代替案を提案して、その上で了承してもらったということです。

ただ私たちは、このセデーションは失敗だったと考えています。私としては、彼女のQOLが悪いということであれば、それをなんとかしたいという気持ちがありました。亡くなる瞬間まで覚醒状態にしておきたいという気持ちがありました。

痛みがひどい人、重症の呼吸困難の人、大きな恐怖心を抱いている人で、ほかに方法がない場合は、セデーションを行なうことが正しい選択になることもあるでしょうが、セデーションを始める場合はとくに、患者さん本人にはもちろん、ご家族、看護師、他の医師など、患者さんの周りにいる人たちには必ず確認をとることで。そうして得られた最終結論が、セデーションということになれば、必要なだけの量の鎮静剤を持続注入します。その量についても数日ごとに検討します。もし、それで疑問がでてきた場合は、持続注入の量を減らしていくのか、そのまま続けるのかを考えます。

なお患者さんの中には、恐怖心が強すぎてパニック状態になる方もいます。そういう場合には、24～48時間のセデーションを行なうと、目が覚めたときに状態がよくなっている人がいます。

どのような場合でも、QOLを高めるにはどうすればよいかを常に考えつづけること、そのことをあきらめない気持ちが大切である。

5. 患者・家族との話し合いのポイント

<患者本人との話し合い>

現状（病状がかなり難しいことなど）を説明し、できる治療が何かを話し、患者の自覚症状の程度と希望を尋ねる。その上で、鎮静が必要と判断するなら鎮静についての説明をする。

☆浅い鎮静を行う場合

「どうしても苦しさが続くときは、安定剤でウトウトできるようにすると少しは楽に過ごせるかもしれません。できるだけ浅い眠りにして周囲のことが分かるよう、また返事ができる程度にしていきたいと思います。ただ病状が悪くなると体調の悪化のためにお話ができなくなる場合もあります。逆にその間の治療で症状が楽になれば安定剤は中止しましょう。」

☆深い鎮静を行う場合

「少し眠りますか？昼間でも夜と同じように睡眠薬を使うことができます。でもお話はできなくなります。」

このように話したあと、患者の希望や不安を尋ねる。

<家族との話し合い>

- 1) 「状態が悪くなっていますが、ご家族からみられていかがですか」と尋ねて、まず家族が現状をどう認識されているかを理解する。
- 2) 家族の認識をふまえて、現在の病状・治療内容と今後の見通しを説明する。
- 3) 病状悪化に伴って睡眠と覚醒のリズムが乱れることを話し、治療目標として、これまでは「夜は眠れて、日中はしっかり起きて苦痛もない」という状態が目標だったが、今後は「日中ウトウトしても苦痛が最低限になる」というように目標を変えることになるかもしれない、と話す。
- 4) たいていの家族は、①モルヒネなど薬の影響で眠気や混乱が起こっているのではないかと、②今後さらに状態が悪化したらどこまで苦痛が強くなるのか、を心配している。それに対して、

①病状の進行に伴って自然に眠気がきたり昏睡になったりするため痛みの感覚も弱くなる場合が多いこと、②体調が悪化することで鎮痛剤などの影響による眠気が出やすくなること、③逆に混乱したり苦痛が続くときはこれまでの薬を一時的に増やしたり少しずつ鎮静剤を使ってウトウトするようにもできること、を家族の心配に合わせて話す。

5) 最後に必ず本人のこれまでのがんばりと家族の苦労とをねぎらい、家族にもう一度希望を尋ねること。

6. 薬剤の使用法

鎮静を行うことで緩和するべき症状、患者の全身状態(合併症・予後)、家族の様子などから、①鎮静の深さ(浅い・深い)、②持続期間(間欠的・持続的)、③導入の速さ(速い・ゆっくり)を判断する。その目的にあわせて薬剤の種類・投与法を選択する。

フェノバルビタール (フェノバル®注・ワゴビタール®坐薬)

少量の投与(100~400mg/日)では、呼名で覚醒し会話ができるレベルの浅い鎮静が得られる。深い鎮静を行う場合には、当初 200mg を投与し(100mg 皮下注×2回)、600mg~800mg/日で持続皮下注入を行って、状態によって適宜増減を行う。

※フェノバルビタールは半減期が長い「十分な効果が出るまで12~24時間かかる」と言われるが、これは深い鎮静を得るためのことであり、北里大学の発表によれば10~20mgの投与後1~2時間で自覚的な症状緩和が得られる場合があるという。

ミダゾラム (ドルミカム®)

急速又は間欠的な鎮静を行う場合はドルミカムの点滴を行う。ドルミカム1A+生食 100mlを15~30滴/分(1.5~3mg/時間)より開始し、症状が落ち着けば10滴/分前後で維持する。1~4mg/時間で持続皮下注を行う場合もある。

※効果は個人差が大きく、急速に投与すると呼吸抑制をきたすので注意が必要。持続投与では耐性ができやすい。

※半減期が2時間と短く、覚め際に興奮・混乱がみられることがあるので、セレネースをあらかじめ使っておく場合が多い。

ハロペリドール (セレネース®)

せん妄を伴っているときに、プロメタジンと併用して用いる。ハロペリドール 1.5~2.5mg+ヒベルナ 12.5~25mgを注射で使用する。

ブロマゼパム (セニラン®坐薬)

1回1/2~1個(3mg)を1日2~3回使用する。状態に応じて1日3~6個の定期的な投与で十分な鎮静が可能である。

7. セデーションを行う上で、しばしば問題となること

①原因となる症状は、本当に治療抵抗性か

セデーション(間欠的または持続的)を行いながら、鎮静以外の治療あるいは使用中の薬

物の減量・中止によって症状緩和や精神的安定が得られないかを検討する。

☆カギとなる症状 睡眠・せん妄・呼吸困難

どんな場合でも睡眠の確保が最重要である！

重要な薬：セレネース＋ヒベルナの注射、セロクエル内服、ステロイドの減量

ただし、アカシジアの除外もまた大切であることがややこしいところ。

②本人・家族・医師・看護師・その他のスタッフの意思は一致しているか

がんそのものの進行によって全身衰弱を伴って症状が悪化した場合は、誰の目にも限界が明らかであり、意見は一致しやすい。一方、合併症や薬の副作用などで急激に症状が悪化したときは意見が異なることが多くなる。

☆意見が一致しないときこそ関係を深めるチャンス！

患者と家族、医師と看護師の意見が異なるのは、経験してきたことも今感じていることも異なるのだから当然である。

そのときに、意見の相違を「意見の対立」としてとらえるのではなく、様々な考え方・座標軸として考えてみる。コミュニケーションを深めて様々な考え方を共有し、複数の座標軸によって状況を立体的にとらえていくことができれば、患者さんをめぐる関係がより深まり、困難な過程をともに分かち合いながら、そして分かち合っていると言うことを実感しながら過ごしていくことが可能となる。

セロリ 作詞：山崎まさよし

育ってきた環境が違うから 好き嫌いは否めない
夏がだめだったり セロリが好きだったりするのね
ましてや男と女だから すれちがいはいしょうがない
妥協してみたり 多くを求めたりなっちゃうね
何がきっかけで どんなタイミングで ふたりは出逢ったんだろう
やるせないときとか 心もとない夜 できるだけいっしょにいたいのが
Um がんばってみるよ やれるだけ がんばってみてよ 少しでも
なんだかんだ言っても つまりは 単純に 君のこと好きなのさ

☆まとめ：症状コントロールを成功させるために

- a.患者さんの訴えを信じることと、医学の力を信じること。
- b.症状がなかなか良くならなくてもあきらめずに、治療法の再検討をくり返すこと。
- c.薬を使うときは、のみやすさを優先し、なるべく単純な処方にする事。
- d.症状悪化の原因として、薬の副作用による可能性をいつでも考えること。
- e.すぐに使える参考書を手元に置いておくこと。電話やファクスで相談できる相手を作っておくこと。1人の知識は乏しいものである。
- f.カンファレンスを行うときは、生活歴や家族関係の紹介から行い、個人としての患者さんのイメージをしっかり持つこと。病歴紹介だけでは、パターン化された末期癌患者像ばかりが浮かび上がり、スタッフの元気がなくなる。緩和ケアの目標は病気によって障害された生活内容や人間関係の改善であって、症状コントロールは単にその手段である。
- e.患者さんや付き添っている家族のことを身近に感じたり、ちょっと好きになれたりする情報をスタッフでいつも共有化するように心がけること。ターミナル期の緩和ケアを行う原動力は倫理観ではなく、患者個人とスタッフの人間関係の力である。

Ⅷ. 緩和ケアのためのコミュニケーション技術

1. 緩和ケアの目標とコミュニケーション

WHO（世界保健機関）の緩和ケアの定義

緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）を改善するアプローチである。

2000年以降、緩和ケアの目指すべき目標を患者・家族の視点で考えなおすために、緩和ケアの対象となる患者と家族が重要と考えることは何かを把握するための研究（Good Death Study）が行われてきた。このうち、アメリカで行われた研究では、医師も患者も「疼痛がないこと」が重要と考えていることは同じであるが、「意識が明瞭であること」や「他人に負担をかけること」「他人の役に立つこと」など生活機能や関係性に関連した要素については患者と比較して医師は軽視しがちであることが明らかになり話題となった。

患者と家族のQOLを改善するためには、医療者が正しいと考えるケアを進めるのではなく、その人の考え方や希望に沿ったケアを計画することが必要であり、そのためのコミュニケーションが重要となる。

～ アメリカ退役軍人病院の調査～ 望ましい死を迎えるために重要なこと

対象 患者・遺族・医師・看護師・MSWなど1462名

	患者	医師
疼痛がないこと	93%	99%
病状についてよく知っていること	96%	88%
医師を信頼すること	94%	99%
良いケアを行うナースの存在	97%	91%
意識が明瞭であること	92%	65%
家族の負担にならないこと	89%	58%
他人の役に立つこと	88%	44%
できる治療は全て行うこと	48%	7%

Steinhauser KE. JAMA 2000; 284: 2476-2482¹⁰

2. ストーリーから患者の考え方や希望を理解する

生命に関わる疾患を患い、通常的生活をつづけることが難しくなった時期においては、自分の様々な希望を言葉にして医療者に冷静に伝えることはなかなか困難な作業である。まして、急速な身体症状の悪化によって本来の希望とは異なる形で緩和ケアが必要となったときに「今の希望は何ですか」と尋ねられても、とにかく今の症状を何とかしてほしい、いったん安心させてほしいと答えるしかないのが多くの患者の実情であろう。

その人の考え方や希望と葛藤の全体像を理解するためには、その人のストーリーをその人の語り方で聞くことから始めることが有効である。その人はこれまでどのような生活をしてきたのか。その生活は病気のためにどんな影響を受け、その中で、自分の病気とその治療をどのように考え理解し受けとめてきたのか。そして、厳しい現実を踏まえてその考えをどのように変えようとしているのか、あるいは変えることができずに悩んでいるのか。そうしたことを患者に語ってもらい、医療者と家族が患者の考え方を共に理解することができれば、緩和ケアはスタートラインについたことになる。そして、その後の症状の変化や病気の進行の中で患者の生活も考え方もさらに変わっていくが、その変化を言葉だけでないコミュニケ

ーションによって受けとめつつケアの変更を行っていくのが緩和ケアの中心となるプロセスである。

患者との出会いからその後の全ての過程において、その人の考え方や希望を重視したコミュニケーションを行うことが緩和ケアの基本である。

3. 感情を引き出し、感情に焦点をあてる

生命に関わる疾患を患った人は、大きな感情の波にもまれながら毎日過ごしている。病状が日々変化する状況のなかで、本当の意味で必死に生きている患者に感情を抑え冷静であることを求めることは酷なことである。

医療者は患者や家族との日々のコミュニケーションの中で、感情を引き出すような関わりを目指すことが望ましい。感情を引き出すためには、こちらから感情に関係するような表現を言語的にも非言語的にも行うことが有用である。それは普段の自分より少し豊かな表情であったり、気持ちにまつわる言葉をあえて口にすることであったりする。それに反応して患者が感情を表出した場合には、必ずそれに対応することが重要である。感情が共有され「わかってもらえた」と感じられた時、人は「いろいろなことがわかったきた」として成長するに至る。感情のやりとりは人を成長させる原動力である。

<映画やドラマの中の感情>

映画やドラマ、小説などのストーリーにおいては主人公の感情が大きな役割を果たす。すなわち、不安、とまどい、怒り、悲しみ、衝撃、喜び、そして穏やかな気持ちなどの感情がその後のストーリー展開を左右する分岐点である。さらに重要なことは、その感情が主人公一人の内部にとどまるものか、周囲に共有されるものかによって、その後の展開は大きく変化することである。感情がうまく表出されず、周囲の無理解や誤解を招いた場合、多くの主人公はその後間違った行動を起こし、それがさらなる誤解や無理解を生じるといった悪循環をきたすことになる。一方で、感情が周囲の人々に共有されたときには、主人公は新たな希望をもち周囲と協調した積極的な行動へ向かい大きく成長する。

感情のないドラマは考えられない。

緩和ケアに関わる医療者は普段通りの自分で患者や家族に対応するのではなく、舞台俳優のように感情豊かに、少しテンション高くふるまうことで、患者や家族が感情を表出することを援助することができる。感情は患者の中にすでに存在するものがそのままの形で引き出されるのではなく、患者とコミュニケーションする医療者との関係性のなかで新たに生み出される。

4. 直感のままに応答するのではなく、より深く関わられるよう計画的にアプローチする

患者や家族から感情が表出されたときや、感情を強く伴うような質問がでたとき、私達はそれに直感的に反応してしまうことがある。

例えば、「私の命はあとどれくらいですか」と患者がつらそうに話したとき、びっくりして思わず「まだ大丈夫ですよ、こんなに元気じゃないですか」などと励まそうとして言っ

しまうことがある。ところが、そのあと患者は「いや、そうではなくて、あと1ヶ月だとかはっきりわかればそれまでがんばろうと思えるのですが、まだまだ大丈夫だとか、わかりません、と言われるともうこれ以上がんばれないのです。」と話してくれるかもしれない。

あるいは、癌性腹水を抜いている時「奇跡が起きて、このまま癌が治ってしまわないですかね」と患者が話したとき、それが無理な望みであるために「うーん・・・」と沈黙してしまい、「そうですよね、奇跡なんか起きませんよね、変なこと言ってますみません」と患者を悲しませてしまうこともある。

緩和ケアにおけるコミュニケーションにおいては、相手の言葉や感情に対して直感的に反応するのではなく、その気持に共感を示す言葉をかけたり、さらに感情を表出できるように問いかけたりすることによって、より深く患者を理解し、ケアとしてのコミュニケーションが成立するよう計画的にアプローチすることが重要である。

<例1>「私の命はあとどれくらいですか」

→「ご自分の命のことが心配なのですね」（共感的な対応）

→「どんなことが心配なのですか？」（開かれた質問による対応）

<例2>「奇跡が起きて、癌が治ってしまわないですかね」

→「ほんとですよ、ほんとに奇跡がね（とうなずく）」（共感的な対応）

事実を伝えたり情報を交換したりすることのみがコミュニケーションの目的ではない。感情が共有され関係がより深まっていくこと、その中でお互いが成長していくことが緩和ケアにおけるコミュニケーションの最も重要な目標である。

5. ケアのための「抱え環境」を整える

コミュニケーションによるケアは、患者や家族を包む環境や関係＝抱え環境 に包まれる形で行われる。事前に環境を整えずにコミュニケーションを深めていくことは難しい。

抱え環境は以下のような要素によって成立する。

1) 本来の意味の環境

建築物、インテリア、組織（家族など）、自然環境、天候、

2) 医療者との関係性、医療者が送り出すイメージ

入院初日に作られる印象と関係性は特に重要である

医療者側の効率志向は関係づくりの妨害となる

3) 言葉文化

ケア対象者の言葉（普通の言葉）を使うこと。

業界用語をできるだけ使わないこと。（転移・予後・経過・炎症など）

4) 聴き入る姿勢

何を話してもいいことを保証し、妨げることなく聴き入る。

患者・家族の希望、対処方法、信念、支えとなっていることなどを尋ねる。

5) 普通の言葉による治療プラン・ケアプランの説明

実生活の言葉に翻訳して身体状況を説明し、普通の言葉で治療やケアの計画を説明することで、生活環境と医療がつながり、医療を抱え環境の一部にできる。

6. 言葉によるメッセージと、言葉以外のメッセージ

言語的メッセージ	非言語的メッセージ
<ul style="list-style-type: none"> ・挨拶、自己紹介、日常会話 ・体調や症状を尋ねること ・病状、病名、治療法などの説明 ・ケアについての説明 ・気持ちを支える言葉 <p>「それはつらかったですね」</p> <p><特質></p> <ul style="list-style-type: none"> ・理解、指示、説明、質問 ・焦点が明確であること、機会（タイミング）を正確に捉えていることが望ましい ・浅いとき逆効果 	<ul style="list-style-type: none"> ・身なり(だらしない、整った) ・歩き方、病室への入り方 ・表情、視線、姿勢 ・声の調子 ・沈黙、表情の変化 <p>うなずき、笑顔、悲しい表情</p> <ul style="list-style-type: none"> ・温かさ、受容、励まし ・広く全体的であることが望ましい ・深いとき危険

「ちゃんとわかってもらえた」と感じられるためには、抱え環境が育成され、非言語的メッセージで広く支え続ける中で、機会を捉えて正確に言語的メッセージが伝えられることが重要である。

7. コミュニケーション技術を向上させるために

1) 利他の本能を活性化すること：人が人を助けようとする際の基盤にある姿勢

医療や看護を学ぶ過程では、疾患や身体を言語化し客観的に捉えること、冷静に判断しトリアージュを行うこと、が求められ、本来人間が持つ「なんとかしてあげたい」という利他の本能を不活化していく。コミュニケーションの技術やスピリチュアルケアの理論を学ぶと、患者や家族の状況を言語で分析的に捉えてしまい、目の前で起きていることに思い入れをもって関わる姿勢が弱くなることがしばしば生じる。

猫は、瀕死の子猫を舐め続けてケアを行う。そこにあるのはただ本能としてのケアである。

ターミナルケアを行うには、「苦しむ人を助けたい」という天然の本能を再活性化することから始めなければならない。その天然の本能が活性化されていない人が行う処置や説明は、いかに外見がそれらしく見えてもケアではない。

言語や理論は人の感情を冷ましてしまう作用があることに注意が必要である。

2) 感じる能力を育てること

◇場の雰囲気を感じる、場の流れを感じる、場の中での自分の心身の流れを感じる

- ・五感のイメージで感じる：視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚
- ・実際に五感で感じ取りながらケアを行うこと
- ・医療者の心身の流れは、患者の心身の流れの反映である

3) 言葉以外で関わる技術、言葉以外で伝える技術を高めること

- ・日常生活でトレーニングする（犬、赤ちゃんなど）
- ・意識障害、認知症、せん妄のある患者さんへの対応の際、言葉以外を意識して関わる

4) 教えあう人間関係（医師—看護師関係、治療者—患者関係 etc.）

- ・互いに瞬間の師になったり、弟子になったりしあうような雰囲気の間人関係を保つことが望ましい。対等な関係を、と意識することは害にはならないがプラスにも作用しないことが多い。

5) 自分になじむ理論や考え方もつ師匠を見つけること

キューブラー・ロス、シシリー・ソンドース、ロバート・トワイクロス、柏木哲夫、山崎章郎、村田久行、沼野尚美、中井久夫、神田橋條治 etc.

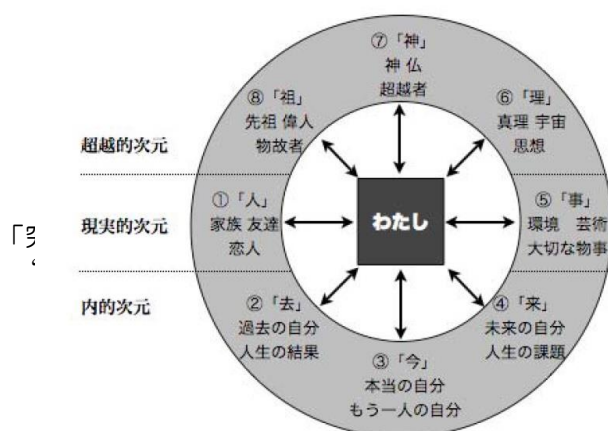
☆スピリチュアルケアとは

スピリチュアルケアにはいろんな定義があるが、医療現場で患者に直接治療やケアを行う際にはシシリー・ソンドースによる定義がわかりやすい。

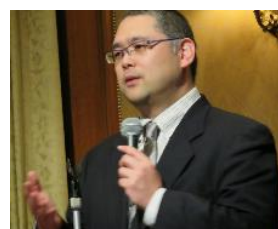
「その人が自分の存在の意味がつかめるように、その人が持っている価値観を尊重してケアすること」



一方で、医療の枠にとどまらないスピリチュアルケアを考える時には、谷山洋三東北大学教授によるスピリチュアルケアの構造図が多くの示唆を与えてくれる。



スピリチュアルケアの構造図(谷山洋三、2007)



Ⅷ. ホスピス・緩和ケア病棟の役割

死にいたる進行癌を患った人は、身体・心理・家族・社会・環境・宗教・生と死への考え方など、各方面でそれ以前にはなかった問題を生じ、生活が損なわれていく。

ホスピスでは、患者と家族の生活状況を全体的にとらえたうえで、実現可能な患者・家族の希望を引き出し、その希望の実現のために障害となっている問題を一つ一つ解決していくか希望や問題を別の形に置き換えるとともに、患者や家族の人間関係にスタッフが入り込んで感情豊かな人間関係を再構築することによって、がんによって損なわれた生活全体を改善することをめざしている。

痛みの緩和などの症状コントロールは「目的」ではなく、生活上の希望（あるいは死に関する希望）実現のための「手段」または「スタートライン」にすぎないのであって、症状コントロールを緩和ケア病棟の第一の役割と考えてしまうとうまくいかない。

生活や死に関する希望はしばしば一般的な医療・看護の枠を超えるものとなるため、その実現のためには患者・家族・医師・看護師・カウンセラー・ボランティア・宗教家などが協力することが必要となる。

1. 緩和ケア病棟では、入院日が手術日である。

緩和ケア病棟に入院する患者の時間は限られており、できるだけ効率的にその役割を果たすことが求められる。そのポイントとなるのは入院初日である。

入院初日に達成すべきことは以下の5項目である。

1. 医師・看護師・患者・家族の関係の構築（患者と家族の関係の再構築を含む）
2. 患者にとっての疾患をめぐるストーリーの再構築
3. 患者の身体的問題の把握とそのマネジメントの計画および開始
4. 患者の希望の表出と、その実現可能性の評価、現実的にアレンジしての提案
5. 家族の抱える問題の把握

癌に対し長い間自分たちのやり方で対峙してきた患者さんとその家族にとって、人間関係を変更し、それまでの考え方を変えたり、薬の使い方を大きく変更したりすることは大きな抵抗があるものだが、入院初日の状況は患者・家族に介入するための好条件が整っている。

- ・患者と家族と一緒に病院へ来られる
- ・患者は身体症状が悪化した状態にある
- ・前の病院の主治医や看護師の対策は手詰まりとなっている
- ・患者や家族自身の生き方や考え方も行き詰まっている
- ・さまざまなストレスにより、感情が変動しやすい状況にある

2. 入院時面談の行い方

1) 面談の前に

入院時に患者と家族を医師と看護師で迎えて病室に案内し、自己紹介した上で転院（または入

院)の苦勞をねぎらう。

患者の状態を観察し、症状を本人に尋ねて、すぐに行うべき治療やケアを検討する。

2) 面談の設定

最初の面談に同席するのは、患者・家族・医師・看護師である。

場所は患者や家族がプライベートな問題や感情を表出できるように配慮する。

医師・看護師は紹介状やそれまでの検査結果に目を通し、現在の病状と今後取るべき対策についてのおおよその見通しを立てておく。

3) 医師は指揮者の位置に、看護師は家族と同列の位置に

医師は患者の正面ではなく横に位置するようにベッドサイドに座る。ベッドの反対側には家族に座ってもらい、医師から患者と家族の様子の両方がわかり、また家族が医師に話しやすいようにする。

一方で、看護師は家族と同列に座り、家族と同じ立場をとることを示す。(例：家族が涙を見せられたときはすぐにティッシュを渡す)

4) 面談の開始

- ・もう一度、患者に体調を尋ね、今から面談を始めてもよいかを確認する。
- ・はじめに面談の目的を説明する。

「これまでの検査の結果や治療内容については前の病院の先生からの紹介状でおおよそわかっています。今からは、〇〇さんご自身がこれまでどんな体調で、どのように感じてこられたか、そしてこれからどのようにしていくのを希望されているかをお伺いして一緒に計画を考えていこうと思います。」

- ・患者の話は、病気の経過の説明、感情の表出、ライフレビューの3つが同時に進むように聞いていく。

「まづ子供の頃のご病気のことからお尋ねしてもいいですか。」「そのころはどちらにお住まいでした？」

「ではご病気されてからはお仕事のほうは?」「はっは一、なるほど。」「うーん、それはショックだったんじゃないですか」「奥さんもつらかったですね」「それはすごい」「普通、なかなかそこまではできないでしょう。」「でもホスピスに来るのは抵抗があったんじゃないですか?」「そうですね」

- ・できるだけ感情を引き出すように誘導し、話の中で感情が表れたら必ずそれに反応すること。
- ・大勢の前で病気に対する感情と姿勢を表出することは、患者自身がソリストのようにやや高揚した状態となり、たいてい普段より多弁となる。
- ・患者自身が病気の経過とその時々を考え方を感情を交えて話すことで、患者の考え方を家族・スタッフで共有することができる。こうした機会は患者にとっても家族にとっても稀である。
- ・最後に必ず今後の目標と希望を尋ねる。

「これから先、どのようにしていきたいとか、いついつまでは頑張りたいとか、何か目標や希望がありますか」

5) 全身の診察

- ・話を聞いたあと、つづけて診察を行う。
- ・いわゆる total physical examination（全身診察）に近い形で全身をみることが大切。末期がん患者の診察は前医ではしばしばおろそかにされている。
- ・バイタルサインをまずチェック。SpO₂も役に立つ。血圧測定では呼吸性変動（心嚢液貯留に伴う奇脈＝吸気時の血圧低下）に注意。
- ・頭（頭皮、骨の変形やしこり）、目（黄疸・貧血・結膜炎）、口腔の状態（口臭、乾燥やカンジダ症、義歯の状態、嚥下機能）、耳の状態（聴力、耳垢、褥瘡）、背部や臀部の皮膚（乾燥・痒み・褥瘡）、患者が気にしている体表面のしこり、肛門周囲、下肢の浮腫、挿入されているカテーテルの刺入部は必ずみる。診察しながら各部の問診も行う。
- ・胸部では、胸水と肺炎を意識して診察する。
- ・腹部では、肝腫大、腫瘍、腹水、腸蠕動、便秘に注意を払う。
- ・痛む場所は、その原因が臓器病変か、骨病変か、神経障害によるものか、機能的なものかなど、原因を探るように診察する。
- ・意識障害や運動障害が多少でもある場合は、神経学的な診察を行う。特にバレー徴候とバビンスキー反射は役に立つ。腱反射の判断は神経内科医以外には難しいことが多い。
- ・すぐにわかることはその場で診察しながら説明する。

6) 病状と今後の対策の説明

前医の情報、患者の話、診察所見を総合して、現在の状態と今後の治療方法と見通しについて説明する。

全ての情報を伝えるのではなく、患者が求める情報、患者にとって必要な情報を的確に説明する。特に、今起こっている症状の原因・理屈を医学用語抜きで話す。残された臓器の働きの良い面についても話す。さらに対処・治療方法を具体的に説明する。症状の原因を単に「がんのため」と言うてはいけない。医学的に把握可能で対処可能なものである、という視点を強調する。麻痺の改善など不可能なことは「難しいですね」といった言葉で話す。

予後の見通しを尋ねられた場合は、「月単位（週単位、日にち単位）で体調をみていく必要がありますね」などと話す。非常に厳しい状態のときは、「今のように体調が不安定なときは、肺炎などの合併症で急激に病状が悪化して、1-2日のうちにも十分お話ができない状態に進んでしまうことがあります。大切な話があれば、今のうちにしておかれることをお勧めします。」と踏み込んで説明する。

患者と家族にとっての病気に対する重荷を医療者が引き受けるイメージ、病状は厳しいかもしれないがこれなら生きていけるなというイメージを伝えるようにする。

7) 家族との面談

患者に「ご家族はご家族でたくさん心配事を抱えておられると思いますから、ご家族だけでも面談させてください」と話し、了解を得て別室で面談する。

面談室に入ったら、まず家族の苦労をねぎらうことが大切。そのあと、「ご家族からみておられるといかがですか」などとオープンな問いかけをして家族に心配な点や家族の希望を話してもらおう。前医でどのような説明を聞いておられるかを尋ね、実際の病状を見ての家族の思いとのずれを聞く。

そのあと、家族が病状と今後の見通しを現実的に把握し、過剰な不安に陥ることなく患者を支えることができるよう配慮して見通しをやや詳しく説明する。病状が厳しい場合は、遠方の息子さん娘さん・ご兄弟など呼び寄せるべき人がいないかどうかを確認する。

たいていの家族は、患者は癌そのもので死ぬと考えているが、多くの癌患者は体力が弱った時期に感染症などの合併症を起こして亡くなられることを説明し、症状を緩和し体調を維持することが楽に長く生きるうえで重要なことを話す。

☆悪い情報ばかりを並べたてて、患者や家族を打ちのめさないこと。たとえ癌末期であっても、ものごとには必ず悪い面と良い面があるものである。相手が悪い面ばかりみて悲観しすぎているようなら良い面を強調し、楽観しすぎているようなら悪い面を追加して、幅をもったイメージを伝えるようにする。

☆非常に状況が厳しい場合でも、最後まで痛みや苦しみが最低限になるよう治療することを伝え、たいていの家族は患者が予後不良状態にあることを受け入れることができる。

☆本人との面接は、0.5歩前に行く かんじで。（あとからついていかないように）

家族との面接は、1歩前に行く かんじで。（10歩も20歩も前をいかないように）

3. 病状悪化時の説明のポイント

- ・病状悪化時もまず本人の診察をして、本人・家族いっしょに状況が思わしくないことを説明する。そのあと、家族だけと面談する。
- ・本人には、「肺炎などの合併症のために急に話ができなくなることが起こりうるので大事な話はしっかり話ができるうちにさせていただくほうがいいと思います。」「点滴で治療を行いますが、以前ほど効果が上らず、むくみが強くなるなどかえって悪い面がでるかもしれません」などと状況が厳しい中で行うべきことや対応を説明する形で話し、本人に希望を尋ねる。
- ・家族には、「ご本人からひょっとすると“もうだめだと思う、これまでありがとう”といったお話がでるかもしれません。そのときは無理に励まさずに聞いてあげてください。」などと話す。
- ・かなり状態が悪いのに仕事が忙しいなどの理由で面会が少なかったり付き添いをされていないかかったりするときは、「否認」の防衛反応としてそうされている可能性がある。こうしたときは病状が悪いという説明を繰り返すのではなく、「人の命はわからないものですが、もし今週中に亡くなられるとしたら付き添いやお仕事はどうされますか」「亡くなられたあとに着せて上げられる服とかは考えておられますか」などとその人にとっての現実的な行動を考えてもらうような質問をして、徐々に現実をみることをできるよう促す。

- ・遠くから来た親戚の方があまりの病状悪化に戸惑っておられるときの面談も、まず遠くから来られたことをねぎらい、感情を引き出してから病状を説明する。

「今日はどちらから来られました?」「遠くからご苦労様です」「この前ご本人に会われたのはいつですか」「今日はびっくりされたんじゃないですか」「そうですね」「それにしてもこれまで奥さんは本当によくしてこられましたよね」

- ・家族に厳しい話をした場合、面談の最後はこれまでの良かったことなどを振り返って、少し明るい話題で終わるように心がける。

4. 今生きていることに意味があることを実感できるように援助する

- ・緩和ケアとは、死を意識することが基盤にある状況でのケアである。
- ・死を意識することで、死に対する不安が生じ、しばしば不安を抑圧するためのあまり適切でない対処行動が生じる。
- ・適切な援助により、患者は死の不安を乗り越えて、生を意識した人生を自律的に生きることができるようになる。
- ・適切な援助とは、今生きていることに意味があることを実感できるような関わり方である。
- ・通常の医療が以前の状態を取り戻すことを基本的な目標とするのに対し、緩和ケアでは変化する状況のなかでの自律的な成長を目標としている。

THE SERENITY PRAYER

O God, give us
serenity to accept what cannot be changed,
courage to change what should be changed,
and wisdom to distinguish the one from the other.

Reinhold Niebuhr

ニーバーの祈り

神よ、
変えることのできるものについて、
それを変えるだけの勇気をわれらに与えたまえ。
変えることのできないものについては、
それを受け入れるだけの冷静さを与えたまえ。
そして、
変えることのできるものと、変えることのできないものとを、
識別する知恵を与えたまえ。

ラインホルド・ニーバー（大木英夫 訳）

「時間がかかったが、私は無力感の持つ意味を学んだ。自分の人生の中でこれを経験し、自分の仕事の中で実感している。秘訣は、恐れないこと、そこから逃げないことだ。私たちは神様ではないので、死をどうすることもできないが、患者が私たちに求めていることは、私たちが決して見捨てずあきらめないでいることではないだろうか」

Sheila Cassidy、 Sharing the Darkness 1988

（シェイラ・キャシディ イギリスのホスピス医）

この資料の内容に関する感想、ご意見、ご質問などがありましたら、下記までメールをお寄せください。

kanwa@rokkouhp.com
六甲病院緩和ケア科
安保 博文（あぼ ひろふみ）