

心不全緩和ケアの薬剤業務に関する進め方

一般社団法人 日本病院薬剤師会

令和3年4月

目 次

1	はじめに	1
2	心不全緩和ケアの現状と方向性	4
3	心不全緩和ケアにおける多職種チーム医療の必要性	7
4	心不全緩和ケアにおける薬剤師の役割	10
5	心不全緩和ケアの主な症状に対する薬剤の考え方・使い方	13
5-1	重症心不全患者における薬物動態	13
5-2	呼吸困難	14
5-3	倦怠感	20
5-4	食欲不振	27
5-5	抑うつ・不安・不眠	31
5-6	せん妄	38
5-7	疼痛	47
6	心不全緩和ケアにおける地域連携の必要性	54
7	終末期の段階における心不全薬の考え方	56
8	おわりに	58

執筆者

令和元年度 日本病院薬剤師会 学術第4小委員会

委員長 高井 靖 (医療法人 三重ハートセンター)

委員 芦川 直也 (医療法人 澄心会 豊橋ハートセンター)

佐藤 幸人 (医師) (兵庫県立尼崎総合医療センター)

志方 敏幸 (兵庫医科大学ささやま医療センター)

寺崎 展幸 (兵庫県立姫路循環器病センター)

土岐 真路 (聖マリアンナ医科大学病院)

前田 朱香 (一般財団法人 平成紫川会 小倉記念病院)

執筆協力者

飯田 真之 (神戸大学医学部附属病院)

櫻下 弘志 (広島大学病院)

吉国 健司 (独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 九州病院)

外部評価者

日本循環器学会

- 安齊 俊久（北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 教授）
志賀 剛（東京慈恵会医科大学 臨床薬理学講座 教授）
坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科内科学講座 循環器内科学 教授）
岡田 佳築（大阪大学大学院医学系研究科内科学講座 循環器内科学）
濱谷 康弘（京都医療センター 循環器内科）

日本心不全学会

（理事長）

- 筒井 裕之（九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授）

（緩和ケア推進委員会 委員長）

- 木原 康樹（神戸市立医療センター中央市民病院 院長）

（緩和ケア推進委員会 委員）

- 安齊 俊久（北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学 教授）
福本 義弘（久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授）
真茅みゆき（北里大学 看護学部 看護システム学 准教授）
猪又 孝元（北里大学北里研究所病院 循環器内科 部長）
佐藤 幸人（兵庫県立尼崎総合医療センター 循環器内科 科長）
肥後 太基（九州大学病院 循環器内科 診療講師）
弓野 大（医療法人社団ゆみの 理事長）
池亀 俊美（公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院副院長
・主任看護部長）
柴田 龍宏（久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 助教）
高田弥寿子（国立循環器病研究センター 看護部 CCU 副看護師長）
坂下 明大（神戸大学医学部附属病院 緩和支援治療科 緩和ケアチーム）
柏木 秀行（飯塚病院 緩和ケア科）
大石 醒悟（兵庫県立姫路循環器病センター 循環器内科）
北川 知郎（広島大学病院 循環器内科 助教）

「上記の内容は、査読時点（令和2年9月）のものです。」

1. はじめに

超高齢社会を迎え心疾患の中でも心不全患者数は増加している。心不全の予防と治療には種々のガイドラインで推奨される薬剤が使用される。しかし、終末期に緩和ケアが全体のケアの中で大きな比重を占めうる段階でのこれら薬剤使用のエビデンスは乏しく、具体的な記載がなされていなかった。一方で世界保健機構（WHO）は、終末期に緩和ケアを必要とする症例数は心血管疾患において最も多いと報告している。また、日本循環器学会/日本心不全学会合同 2017 年改訂版急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、ステージ C（心不全ステージ）の心不全患者の治療目標の一つに緩和ケア、ステージ D（治療抵抗性心不全ステージ）では治療目標の一つに終末期ケアが明記された。さらに、厚生労働省「がん等における緩和ケアの更なる推進に関する検討会」では、非がん領域疾患に対してがんと同様の緩和ケアを施す必要性が明記され、2018 年に末期心不全患者に対する緩和ケア診療報酬も症例により償還が承認されるようになった。

2018 年の厚生労働省「循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方について」では、がん患者の緩和ケアにおいて使用される薬物療法を、心不全患者に対して使用する際には、適切な投与量の違い、また有効ではない薬物療法も存在するなどの相違点に留意し、相違点に対する科学的知見を集積する必要がある、と記載されている。

しかし、心不全緩和ケアにおいて薬剤師は何をすべきなのか、指針となるものがなく、各施設が試行錯誤を重ねながら取り組んでいるのが現状である。そのため、日本病院薬剤師会では、2019 年に第 4 小委員会を立ち上げ、心不全の緩和ケアに対する薬剤師の関り方について、その具体的な業務内容を議論した。今回、心不全多職種チーム医療が活動する指針として、「心不全緩和ケアの薬剤業務に関する進め方」を示す。心不全緩和ケアに関する論文が数少ないため、エビデンスレベルとしては専門家の意見となる。Q&A は実際の臨床で疑問となる課題を取り上げた。本指針が、心不全多職種チームの日常業務の参考になれば幸いである。

尚、本指針の作成にあたって、日本循環器学会と日本心不全学会から多大なるご助言をいただきました。ここに感謝の意を表します。

注釈) ステージ C とは、器質的心疾患を有し、心不全症候を有する患者（既往も含む）と定義する。

ステージ D とは、おおむね年間 2 回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療ないしは治療が考慮されたにもかかわらずニューヨーク心臓協会（New York Heart Association; NYHA）心機能

分類Ⅲ度より改善しない患者と定義する。

薬剤の適用外使用の考え方について

心不全緩和ケアに使用されるモルヒネをはじめとする各種薬剤の使用法には、添付文書にない保険適用外使用も含まれている。本指針の各項目で相当する箇所には「適用外使用」と明記する。

保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生労働大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量によることとされているが、「昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知」いわゆる「55年通知」によれば、有効性及び安全性の確認された医薬品が薬理作用に基づき処方された場合には、個々の症例ごとに個別に保険適用の可否を判断することとされている。

一方で薬剤を適用外使用する際に生じる倫理的課題は各病院によって整備する必要がある。厚生労働省の「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」などを参考に、患者にとっての最善の方針をとることを基本とし、時間の経過、心身の状態の変化、医学的評価の変更等に応じて、患者・家族の意思、医療・ケアチームの方針、生活や薬剤の調整などについて、十分な話し合いを繰り返し行う。話し合った内容については、文書にまとめたり、診療録に記載したりするなど、患者とその家族等と医療・ケアチームとの間で共有しておくことが、患者にとっての最善の医療・ケアの提供のために重要である。また、急激なバイタルサインの変化を生じることのない投与量を考えることも重要である。医療現場のチームで意見の統一が得られない場合は院内の倫理委員会での意見調整を試みることを検討する。

本指針の使い方について

本指針は、各医療機関で心不全緩和ケアを実施する際に、主に薬剤師にとって必要となる事項から構成されている。それぞれの章の冒頭に Point を記載し、要点をわかりやすくまとめた。特に、本指針で参考にしていきたいのは、心不全緩和ケアの主な症状に対する薬剤の考え方・使い方についてである。症状別に6つの領域に分けて、その領域で使用される薬剤について記載した（1.呼吸困難 2.倦怠感 3.食欲不振 4.抑うつ・不安・不眠 5.せん妄 6.疼痛）。各領域において、薬剤師の関わり方、使用する薬剤ごとの特徴と注意事項およびモニタリング項

目、Q&Aとして、どこからでも参考となるように調べやすくした。各医療機関においては、本指針の特徴である薬剤の考え方・使い方を十分に活用し、薬剤師だけでなく多職種で共有して緩和ケアを実施していただきたい。

2. 心不全緩和ケアの現状と方向性

Point

- 緩和ケアとは患者とその家族のニーズに応じて患者の Quality of Life (QOL) を損なっている問題点の整理を行い、症状や社会的問題、精神心理的問題などに対する多職種サポートや、必要な意思決定支援・Advance Care Planning(ACP)についての話し合いを行っていくことである。
- 心不全は超高齢社会を迎え増加しているが、入退院を繰り返し死に至る疾患である。
- 心不全に対するガイドライン推奨の薬物治療・非薬物治療の検討を緩和ケアと並行して行う。

心不全緩和ケアとは

緩和ケアとは患者とその家族のニーズに応じて患者の QOL を損なっている問題点の整理を行い、症状や社会的問題、精神心理的問題などに対する多職種サポートや、必要な意思決定支援・ACP についての話し合いを行っていくことである。緩和医療と終末期医療は同義ではなく、緩和ケアは終末期から始まるものではない。心不全患者はその疾患経過の中で多くの身体的・精神的な苦痛症状や社会的問題、複雑で困難な意思決定を要する場面などに直面しており、理想的には緩和ケアは症候性になった早期の段階から導入し、病態が進行するにつれてその比重を増していく形での実践が望ましい。心不全はがんとは異なる病みの軌跡をたどり、急性増悪による入退院を繰り返しながら、最期は比較的急速に悪化するため、終末期の判断がしばしば困難であることから医療従事者の多くは終末期になるまで緩和ケア的アプローチの開始を引き延ばしにしがちであり、患者自身が最期までどのように生きたいか、医療者や家族と共有されないまま、気付いた時には緩和ケアの恩恵を受けられずに最期を迎えていることも多い。

心不全は超高齢社会を迎え増加しているが、入退院を繰り返し死に至る疾患である。心不全罹患患者の平均年齢は 80 才を超え、がん、認知症、腎不全などの併存症も多く、社会的・家庭的にも多くの問題点を抱えるケースが多い。このような背景から、2016 年には日本脳卒中学会、日本循環器学会などの 21 学会が連名で「脳卒中と循環器病克服 5 ヶ年計画」を発表した¹⁾。その中で心不全は脳卒中、血管病とともに重要 3 疾病とされ、医療体制の問題点の一つとして、「死

を看取る医療の充実」という記載がなされた。さらに2016年、日本心不全学会ガイドライン委員会は「高齢心不全患者の治療に関するステートメント」を發表し、「心不全は根治が望めない進行性かつ致死性の疾患である」とし、その中の「終末期医療の指針」において、ACPと緩和ケアについての提唱を行った²⁾。2017年度版の日本循環器学会/日本心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドラインでも緩和ケアの記述が加わった³⁾。2018年からの診療報酬改定では、緩和ケアの対象疾患に末期心不全が追加され、2018年12月には「脳卒中・循環器病対策基本法案」が国会を通過し成立した。

がんの緩和ケアとの違い

緩和ケア自体は患者とその家族の、苦痛を予防し和らげるアプローチで、直接生命予後の改善を目的とするものではない。しかし、がんの領域では適切な緩和ケアは症状を改善し、Activities of Daily Living (ADL) や QOL を低下させる不要な侵襲的処置を減らすことにより、結果として症例によっては数日間であっても生存期間を延長させる可能性もある。一方で心不全の緩和ケアは社会的に重要な課題であるにもかかわらず、具体的な方法論の記述が困難な領域となっていた。

がん緩和ケアと心不全緩和ケアの違いについてまず挙げられることは、がんでは、状態は比較的直線的に悪くなるのに対して、個々の心不全患者の予後予測は非常に困難である。その理由は、重症心不全患者の可逆性を事前に評価できないからである。また、がんの場合、手術や化学療法などの積極的治療は終末期には中止される。しかし、心不全の治療の多くはうっ血と組織低灌流を改善するという症状緩和の方向にも働くことから、最後までガイドライン推奨の薬物治療・非薬物治療の検討を並行して行う(図1)³⁾。ただし、心不全の治療自体が苦痛を伴う場合は、中止や差し控えも考慮される。

さらに緩和ケアを必要とする症状もがんと心不全では異なる。がんでは痛みが上位であるが、2016年に日本循環器学会指定の循環器専門医研修施設(約1,000施設)を対象に行った心不全緩和ケアに対するアンケート調査によると、呼吸困難が最も多い症状で、91%であった。次いで不安(71%)、抑うつ(61%)、全身倦怠感(57%)が挙げられた⁴⁾。日本循環器学会/日本心不全学会の「急性・慢性心不全診療ガイドライン」では、心不全緩和ケアについてACPの実施、心不全や合併症に対する治療の継続と症状の緩和、多職種チームによる身体的、心理的、精神的な要求に対する頻回の評価を推奨している³⁾。

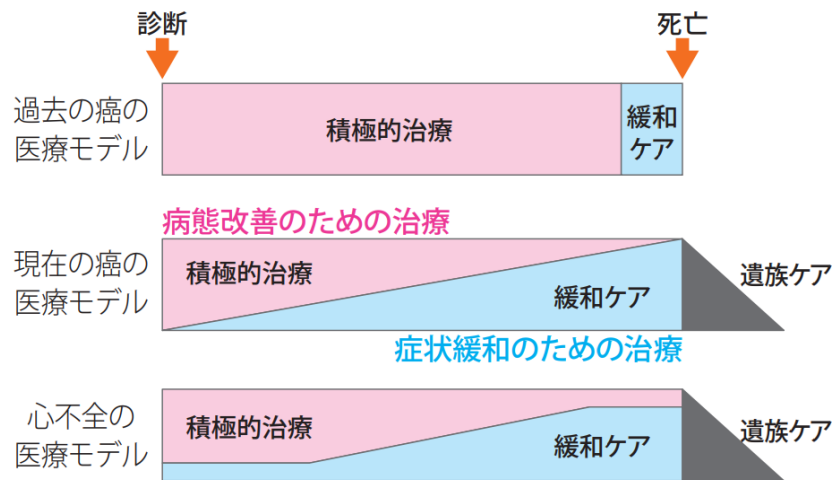


図 1

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）より転載

Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Gibbs JS, McCoy AS, Gibbs LM, Rogers AE, Addington-Hall JM. Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart*. 88(Suppl 2):ii36-ii39 (2002).

参考文献

- 1) 日本脳卒中学会・日本循環器学会 脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画
http://www.j-circ.or.jp/five_year/files/five_year_plan.pdf
- 2) 日本心不全学会ガイドライン委員会 高齢心不全患者の治療に関するステートメント
http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailure1.pdf
- 3) 日本循環器学会・日本心不全学会, 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）. JCS2017_tsutsui_h.pdf (j-circ.or.jp), 2019年8月参照
- 4) T Kuragaichi, Y Kurozumi, S Ohishi, Y Sugano, A Sakashita, N Kotooka, M Suzuki, T Higo, D Yumino, Y Takada, S Maeda, S Yamabe, K Washida, T Takahashi, T Ohtani, Y Sakata, Y Sato : Nationwide Survey of Palliative Care for Patients With Heart Failure in Japan, *Circ J*, **82**, 1336-1343 (2018).

3. 心不全緩和ケアにおける多職種チーム医療の必要性

Point

- 臨床倫理や厚生労働省の「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」に基づき医療・ケアチームで心不全緩和ケアを行う。
- 多職種それぞれの専門分野を生かしながら複数のアウトカムに対処する。

心不全緩和ケアの方針

臨床倫理では、個別の患者の治療やケアの選択にかかわる諸問題を扱い、患者に何ができるかを探求し、現実的な解決策を見いだすことを目的とする。臨床倫理において適切なことは、医学における適切さとは異なることがあるが、妥当な理由で支えられ、可能な限り普遍性の高い判断がより適切とされる。臨床倫理の原則として、1) 自律性尊重（本人の自由意思による決定の尊重）、2) 無危害（患者に危害を加えない）、3) 善行（患者のために最善を尽くす）、4) 正義（患者を対等に扱い、専門知識に基づき、医療資源の配分を正しく行う）といった生命倫理4原則を考える。

倫理的ジレンマに直面した場面では、臨床倫理の原則をそれぞれの事例に適用して、具体的な判断を検討する必要がある。1) 医学的適応、2) 患者の意向、3) QOL、4) 周囲の状況といった臨床倫理の4分割表を用いる。

厚生労働省の「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」では、終末期医療及びケアの方針の決定手続きについて、患者の意思が確認できる場合、確認できない場合、家族の意思などに分けて記載している。また、医師単独で行うのではなく、医療・ケアチームで行うことを求めている^{1,2)}。現場のチームでの意見調整ができない場合は、複数の専門家からなる委員会（医療行為の倫理委員会など）を設置し助言を求めることも記載されている。

すべての疾患においてACPを行うことも国の方針として推奨されているが、これも多職種で行うことが望ましい¹⁾。最近では、独居や老々介護など、十分な家族支援が得られない患者も増加しており、多職種での調整が必要となる。日本心不全学会のホームページでは、厚生労働科学研究「地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究」の資料を公開し、心不全

患者における ACP の啓発を行っている³⁾。

多職種それぞれの視点

緩和ケアを必要とする患者の苦痛には、身体的・精神的苦痛以外に、ソーシャルペインとスピリチュアルペインなどにも注意が必要である。ソーシャルペインとは、日常生活における家庭内、仕事、金銭問題などを指し、スピリチュアルペインは、死んだらどうなるのかといった、自己の存在の意味や価値に関わる痛みとされる。身体的苦痛や精神的苦痛は薬剤投与などでもある程度は対応可能だが、ソーシャルペインやスピリチュアルペインは多職種チームによる、社会的な調整や傾聴などが欠かせない。また、在宅看取りを希望するような場合はソーシャルワーカーの関与が欠かせない。ここに緩和ケアを医師単独ではなく多職種で行う意義がある。我が国の心不全緩和ケアに対するアンケート調査では心不全緩和ケアチームがある場合は、循環器専門医（92%）、看護師（97%）、薬剤師（58%）、管理栄養士（47%）、理学療法士（57%）、医療ソーシャルワーカー（40%）などで構成されており、それぞれの職種が各専門分野で活躍していることが示唆された⁴⁾。心不全緩和ケアの効果として、身体的および精神的な症状緩和が最も多く挙げられたが、患者の希望した場所での看取りや、尊厳をもった最期など多職種がかかわってこそ、達成可能な効果も多く認められた⁴⁾。サブ解析としてこれらの効果を説明する因子として職種について多変量解析を行うと、身体的緩和には理学療法士、精神的緩和には管理栄養士、尊厳をもった最期には薬剤師、希望した場所で過ごすことにはソーシャルワーカーなどのオッズ比が高いことも判明した⁵⁾。このことから、多くの効果を達成するためには多くの職種が参加する必要があると考えられる。

また、地域の医療・介護・福祉の視点に立った連携も重要で、患者が病院から在宅へ場を移しても多職種で支える必要がある。どのように体制を構築して、社会資源を使うかという議論も必要である。病院薬剤師と、地域の訪問薬剤指導を行う薬局薬剤師との連携などについては、4. 心不全緩和ケアにおける薬剤師の役割、6. 心不全緩和ケアにおける地域連携の必要性を参照。

参考文献

- 1) 厚生労働省「自らが望む人生の最終段階の医療・ケア」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/saisyuu_iryuu/index.html
- 2) 日本循環器学会・日本心不全学会、急性・慢性心不全診療ガイドライン

- (2017年改訂版) . JCS2017_tsutsui_h.pdf (j-circ.or.jp), 2019年8月参照
- 3) 厚生労働省「地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究」 <https://plaza.umin.ac.jp/isobegroup/download/>
 - 4) T Kuragaichi, Y Kurozumi, S Ohishi, Y Sugano, A Sakashita, N Kotooka, M Suzuki, T Higo, D Yumino, Y Takada, S Maeda, S Yamabe, K Washida, T Takahashi, T Ohtani, Y Sakata, Y Sato : Nationwide Survey of Palliative Care for Patients With Heart Failure in Japan, *Circ J*, **82**, 1336-1343 (2018).
 - 5) Y Kurozumi, S Oishi, Y Sugano, A Sakashita, N Kotooka, M Suzuki, T Higo, D Yumino, Y Takada, S Maeda, S Yamabe, K Washida, T Takahashi, T Ohtani, Y Sakata, Y Sato : Possible associations between palliative care conferences and positive outcomes when performing palliative care for patients with end-stage heart failure: a nationwide cross-sectional questionnaire survey, *Heart Vessels*, **34**, 452-461 (2019).

4. 心不全緩和ケアにおける薬剤師の役割

Point

- 患者の訴えや状態に応じてきめ細やかな薬剤の調整を行う。
- 多職種からなるチームが同じ認識で投与する薬剤について関われるよう、投与目的、評価方法、副作用等の薬剤の特徴をチームへ講義を行う。
- 在宅緩和ケアに向けた地域連携への取り組みを行う。（6. 心不全緩和ケアにおける地域連携の必要性の項参照）

緩和ケアにおける薬剤師の役割

厚生労働省の「循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ」における報告書¹⁾、「医師・看護師・薬剤師等を中心とした心不全多職種緩和ケアチームとして緩和ケアを行い、多職種カンファレンス等を持って問題点を討議し解決を図ることが必要である」と記載されているように、心不全の緩和ケアにおいて薬剤師への期待は大きい。緩和ケアについて平成18年6月に公布された、がん対策基本法にその方針が示されているが、日本緩和医療薬学会は、その中で薬剤師が主に関わるべきこととして、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療の早期からの実施、居宅におけるがん患者に対するがん医療の提供のための連携協力体制の確保、医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の向上に関する研修会の機会の確保などを講じること」であると述べている²⁾。

心不全領域においても同様の取り組みが求められる。特に、症状緩和で使用する薬剤は心不全治療では通常使用しない薬剤が多く、薬剤師が中心となり薬剤の調整や多職種へ講義などを行う必要がある。在宅医療においても同様であり、シームレスな在宅緩和ケアを取り組むためにも薬剤師自身が地域連携に取り組んでいく必要がある。病院薬剤師は在宅患者に対して、必要に応じて、薬剤管理サマリー^{注釈1)}を発行し、緩和ケアが滞りなく移行できるよう配慮する。また、在宅訪問薬剤師は、薬剤管理サマリーの返書やトレーシングレポート^{注釈2)}を用いて患者の状態や訴えをかかりつけ医や訪問看護師など地域の多職種や病院薬剤師にも報告することで、患者個々の状態に合わせたシームレスな緩和ケアに貢献できる。在宅訪問薬剤師は、患者の病態によっては文書による連絡では即効性が期待できないため、直接かかりつけ医や訪問看護師に連絡を取る体制を整えておくことも必要である。

注釈 1) 薬剤管理サマリー

薬剤管理サマリーとは、退院後の薬学的ケアを地域で継続するための情報連携ツールである。内容は、退院時処方に加え入院時持参薬及び薬学的ケアの実践に必要な腎機能等の検査値、薬物療法を継続する上で服薬方法や投与間隔、投与方法等に留意が必要な薬剤などが記載される。

注釈 2) トレーシングレポート

トレーシングレポートとは、保険薬局で患者から聞き取った服薬に関連する情報（アドヒアランス、残薬の有無、複数病院受診、OTCや健康食品の服用）などを医師へフィードバックする服薬情報提供書のことである。

症状緩和に向けた薬剤の調整

がん領域の緩和ケアチーム 活動の手引き（日本緩和医療学会）において、緩和ケアにおける薬剤師の役割は「患者の症状や治療計画を薬学的視点からアセスメントし立案すること」と記載されている³⁾。心不全の緩和ケアにおいても呼吸困難、倦怠感、うつ、せん妄等の症状緩和目的で使用する薬剤は、患者の訴えに応じた用量調整、腎機能や肝機能に応じた用量調整、副作用への対応、相互作用の注意等、最適な症状緩和に向けて様々な視点から調整が必要となる。

緩和ケアの治療計画は患者の訴えなどが中心となる。そのため、患者とその家族に対する薬剤管理指導業務として使用する薬剤の情報を伝え、同じ目標に向かって患者とともに取り組む必要があり、緩和ケアを進めていくうえで薬剤師は重要な役割を担っている。

また、緩和ケアにおいては症状緩和を目的とした薬剤を多数併用することによりポリファーマシーに陥りやすい状況である。ポリファーマシーによる不適切な処方、薬物間相互作用、有害事象発現、医療費増加、服薬アドヒアランス低下等の様々な問題を有する。特に高齢者ではポリファーマシーの観点や、すでに薬剤を摂取できていない可能性も踏まえて、医師に減薬、投与量の減量、薬物間相互作用回避のための処方提案が必要である。（7.終末期心不全の段階における心不全薬の考え方 参照）

多職種への情報提供

がん領域の緩和では、チームを組織し専門家が協力する体制を作り緩和ケアを提供することとされている⁴⁾。心不全においても同様に多職種カンファレンス等を行い、問題点を討議し解決を図ることが必要であるとされている¹⁾。緩和ケアでは患者の訴え、しぐさ等、患者の状況を正確に把握する必要がある。そのためには薬剤師単独で取り組むのではなく、医師・看護師・管理栄養士・理学療法士等の多職種で取り組み議論することで、多角的に得た情報から患者状態を的確に判断でき、最適な緩和ケアを進めることができる。この多職種がチームとし

て同一目線で取り組むためにも、投与の目的、評価方法、副作用等の薬剤の情報を薬剤師が多職種へ情報提供することが重要である。また、薬剤を投与終了後に薬剤師が中心となり診療データを収集し多職種にフィードバックし、次回以降の投与に向けて議論していくことも大切である。心不全の緩和ケアをより適切なものとするためにも薬剤を投与した結果やそれに関わる薬剤師の取組みを積極的に学会や論文等で報告し、広く情報を共有していく必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ報告書 (平成 30 年 4 月 26 日公表)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204784.pdf>
- 2) 日本緩和医療薬学会設立趣意書 (<http://jpps.umin.jp/about/prospectus.html>)
- 3) 日本緩和医療学会, :がん領域の緩和ケアチーム 活動の手引き (第 2 版)
http://www.jspm.ne.jp/active/pdf/active_guidelines.pdf
- 4) 「がん診療連携拠点病院等の整備について」 (平成 26 年 1 月 10 日付け 健発 0110 第 7 号厚生労働省健康局長通知)
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000155799.pdf>

5. 心不全緩和ケアの主な症状に対する薬剤の考え方・使い方

5-1 重症心不全患者における薬物動態

Point

- 重症心不全患者の薬物動態は、健康成人と異なっている。
- 経口薬の吸収率の低下、分布容積の減少、低アルブミン血症による遊離形分率の増加、肝代謝の減少、腎排泄の低下がみられる。
- 重症心不全患者では医薬品の持つ性質を考慮した、薬剤の選択、投与量の調整や副作用モニタリングを行う必要がある。

重症心不全患者では、低心拍出量とうっ血をきたし薬物動態が健康成人とは異なっている。①吸収率は、低拍出から生じる腸管虚血による消化管粘膜の障害や蠕動運動の低下、消化管うっ血による腸管浮腫等により低下する¹⁾。このため経口薬の吸収は低下する。②分布容積は、臓器の虚血に伴い、薬物の組織移行性が低下するため減少する²⁾。③アルブミンは、肝うっ血、肝血流量低下によりアルブミン合成能が減少するため低下する。このためワルファリン等の蛋白結合率の高い薬剤は遊離形分率が増加する。④代謝は、肝血流量が低下するため減少する²⁾。このためトラマドール等主に肝臓で代謝を受ける薬剤は半減期が延長する（トラマール OD 錠添付文書，ファイザー株式会社，2020年6月改訂）。⑤腎排泄は、腎血流量、糸球体ろ過量が減少するため低下する³⁾。このため腎機能低下症例ではモルヒネの活性代謝物が蓄積し、呼吸抑制やせん妄等の有害事象に注意が必要である⁴⁾。このように心不全患者では医薬品の持つ性質を考慮した薬剤の選択、投与量の調整や副作用モニタリングを行う必要がある。

項 目	薬 品 名
肝機能低下時に注意が必要な主な薬剤	ミダゾラム、リスペリドン、コデイン、トラマドール、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン
腎機能低下時に注意が必要な主な薬剤	モルヒネ、ミダゾラム、リスペリドン、トラマドール、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、プレガバリン

1) D Berkowitz, M Corll, W Likoff: Malabsorption as a complication of congestive heart failure, *Am. J. Cardiol*, **11**, 43-47 (1963).

- 2) N Benowitz, W Meister : Pharmacokinetics in patients with cardiac failure, *Clin. Pharmacokinet*, **1**, 389-405 (1976).
- 3) P Cannon : The kidney in heart failure, *N.Engl. J. Med*, **296**, 26-32 (1977).
- 4) FE Murtagh, MO Chai, P Donohoe, PM Edmonds, IJ Higginson : The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, **21**, 5-16 (2007).

5-2 呼吸困難

Point

- 終末期心不全においてもっとも頻度の高い症状の一つである。
- 呼吸困難は肺うっ血から生じるため、心不全の治療が症状緩和につながる。
- 終末期心不全の治療抵抗性の呼吸困難に対して、モルヒネの有効性ならびに安全性が報告されている。
- 呼吸困難に対するモルヒネの投与は疼痛コントロールに比べ少量で有効性が報告されている。

使用薬剤

- ・モルヒネ・オキシコドン（適用外使用）
- ・鎮静薬（5-2 倦怠感の項参照）

末期心不全患者の 88%に呼吸困難の症状が見られた¹⁾と報告があるように、呼吸困難は末期心不全において最も一般的な症状である。心不全では、左心不全による肺静脈圧上昇のため肺うっ血を生じ呼吸困難を発症する。そのため、呼吸困難の改善には利尿薬、血管拡張薬、場合により強心薬を投与する。しかし、末期心不全では、心機能が著しく低下しており、除水を進めると低血圧・腎機能低下・倦怠感の増強等が見られ、症状緩和に難渋することが多い。このような末期心不全症例の呼吸困難に対してモルヒネの有効性が報告されており、その効果は疼痛コントロールに比べ少量で認めている^{2~4)}。モルヒネ等のオピオイドによる呼吸困難改善の作用機序は十分には解明されていないが、中枢神経系の知覚の低下、延髄呼吸中枢の二酸化炭素に対する感受性の低下等が報告されている。また、がん領域においてモルヒネは、治療用量では酸素飽和度の低下、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) の上昇、呼吸抑制は来さないこと⁵⁾、終末期の投与は生命予後とは関連しないこと⁶⁾が報告されている。モルヒネの主な有害事象は

便秘、悪心・嘔吐、傾眠等があるが、末期心不全症例に多く見られる腎機能低下例（目安としてクレアチニンクリアランス 30mL/分未満）ではモルヒネの活性代謝物であるモルヒネ-3-グルクロニド（M3G）、6-グルクロニド（M6G）が蓄積することによる過鎮静、せん妄、呼吸抑制等にも注意が必要である^{7,8)}。なお、モルヒネは鎮咳に対する保険適用はあるが、呼吸困難や心不全に対する保険適用はなく留意が必要である。

オキシコドンはがん領域において呼吸困難に対する有用性が報告されており⁹⁾、腎機能低下例（目安としてクレアチニンクリアランス 10mL/分以上）でも比較的 safely 使用できるため、モルヒネの全身投与が困難な症例に対して投与を行うことができる¹⁰⁾。心不全領域においても腎機能低下症例に対しオキシコドンが安全に投与でき症状が改善した報告が増えてきている^{11~13)}。そのため、せん妄を発症した腎機能低下症例など、モルヒネが使用しにくい場合の代替薬としてオキシコドンの投与を慎重に検討する。ただし、オキシコドンの適応はがん性疼痛のみであり、心不全患者への投与は適用外使用となることに留意が必要である。

呼吸困難の評価尺度として主観的な量を測定する Numerical Rating Scale（NRS）、Visual Analogue Scale（VAS）があるが、オピオイドには倦怠感の改善効果はなく、呼吸困難が改善されても強い倦怠感のため正確な評価が困難な場合も多い。そのため、患者の QOL の改善状況を評価項目として活用している施設もある。患者とその家族がオピオイドの投与を希望しない症例では、患者状態を確認しながらオピオイドの投与について繰り返し確認していく。

薬剤師の関わり方

呼吸困難が見られたら、薬剤師は多職種で協議し、除水や循環動態の改善等、心不全治療の見直しが可能か検討する。対応困難症例には、オピオイドもしくは鎮静薬の投与を検討する。オピオイドは通常モルヒネを使用するが、腎機能低下症例等モルヒネが使用しにくい症例はオキシコドンの投与も検討する。オピオイドを投与する際には患者とその家族の同意と多職種チームの意見の一致が必要である。オピオイドを投与するにあたり、投与経路、投与量、増量を行う判断基準と増加量、副作用モニタリングの項目、効果の指標と確認するタイミング等について多職種で協議し対応を決めておく。投与中は患者状態を確認し、用量調節や副作用対策について対応していく。効果不良例や患者状態悪化症例には必要に応じて、鎮静薬の併用や切り替えを検討していく。症例によっては、当初から鎮静薬の投与を検討することもある。

オピオイド使用時の主なチェック項目

チェック項目	副作用発生時の対応
眠気	オピオイドの減量や変更
排便（便秘）	下剤の検討
悪心・嘔吐	制吐剤の検討
せん妄	オピオイドの減量や変更、抗精神病薬の検討、鎮静薬の検討
呼吸抑制	酸素投与、オピオイドの減量や変更、オピオイド拮抗薬の検討

各論

モルヒネ・オキシコドン

モルヒネの投与量

投与方法	標準的な初期投与量と投与例
経口	投与量：2.5～5mg/回 屯用または4時間毎
坐薬	投与量：2.5～5mg/回 屯用
静脈内持続点滴	投与量：5～10mg/日 もしくはさらに少量から開始 組成：モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL＋生理食塩液 47mL 投与量：1～2mL/時 増悪時：1時間分早送り（15～30分開けて反復可）
持続皮下注射	投与量：5～10mg/日 もしくはさらに少量から開始 組成：モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL＋生理食塩液 11mL 投与量：0.25～0.5mL/時 増悪時：1時間分早送り（15～30分開けて反復可）

がん領域における呼吸困難に対する標準的なモルヒネ注の導入量は2～3mg 屯用または5～10mg/日の持続静注または皮下注である⁹⁾。心不全領域は用量についてエビデンスがなく統一した見解が示されていないが、モルヒネ錠5mg 1日4回投与（モルヒネ注換算10mg/日）で症状緩和したことが報告されている²⁾。そのため、心不全においてもがん領域に準じて5～10mg/日、もしくはさらに少量から持続静注または皮下注で導入されている報告が多い。末期心不全症例は腎機能が低下していることが多く、少量から開始し患者状態を見ながら徐々に増量しながら投与していくことが多い。

主な注意事項とモニタリング項目

末期心不全症例は便秘を訴える患者が多く、オピオイドの投与で悪化しやすい。そのため、排便状況を見ながらナルデメジントシル酸塩、センノシド、ピコスルファートナトリウム等の末梢性オピオイド受容体拮抗薬やその他の下剤の投与を検討する。酸化マグネシウムの投与は高マグネシウム血症に注意する。

オピオイド投与開始初期や増量時は悪心・嘔吐の症状が出やすいが数日以内に耐性を生じ、症状が治まることが多く原則予防投薬は行わない。ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ジプロフィリン錠等の抗ヒスタミン薬やプロクロルペラジン等の抗ドパミン薬が用いられる。ただし抗ドパミン薬は錐体外路症状に注意が必要なため、漫然と投与しないよう注意する。

その他、傾眠、せん妄および呼吸抑制の発生の有無を確認する。特に腎機能低下例ではモルヒネの活性代謝物蓄積による過鎮静、せん妄、呼吸抑制等に注意が必要である。呼吸回数については10回/分未満を目安に減量もしくは中止している報告がある。

Q&A

Q モルヒネ導入のタイミングについて

A 十分に心不全治療を行っても呼吸困難を訴える末期心不全症例にモルヒネの導入を検討する。終末期だけではなく、カテコラミン離脱困難症例、入院を繰り返す症例へ投与を行っている報告もあり、今後より早期からの導入について検討していく可能性がある。

Q モルヒネによる症状改善効果について

A がん領域においてモルヒネ投与により呼吸困難が有意に改善した報告^{14,15)}があり、がん領域のガイドラインにおいて呼吸困難に対してモルヒネの投与が推奨されている⁹⁾。心不全領域においてもモルヒネにより呼吸困難が有意に改善した報告²⁾がある。しかし、いずれもプラセボ群と比較して症状は有意に改善するものの、症状が消失することはなかった。そのため、モルヒネの呼吸困難に対する効果は、あくまで症状緩和が目標となるが、心不全患者の呼吸苦の症状は非常に強いため、患者のQOL改善に有用である。

Q オキシコドン導入について

A がん領域における呼吸困難に対する標準的なオキシコドン注の導入量は2～3mg 屯用または5～10mg/日の持続静注または皮下注である⁹⁾。心不全領域では、4.8～10mg/日持続静注または皮下注で改善報告があり、高度腎障害症例にも安全に投与できた報告もある^{11～13)}。質の高い研究ではないが、オキ

シコドンはモルヒネが使用しにくい症例に代替えとして有用である可能性が示唆される。そのため十分に心不全治療を行っても呼吸困難を訴える末期心不全症例のうち高度腎障害症例等モルヒネを投与しにくい症例にオキシコドンの導入を検討する。

Q コデイン導入について

A コデインは肝臓で代謝され約 20%がモルヒネに変換され薬理効果を発揮するため、モルヒネより効果が弱いと考えられている。がん領域における呼吸困難に対するコデインの投与は、オキシコドンと同程度に使用できるとしており、標準的な導入量は 10~20mg を 4~6 時間毎に投与する⁹⁾。心不全領域においてもコデインが呼吸困難に有効であった報告がある¹⁶⁾。コデインは鎮咳に対する適用はあるが、呼吸困難に対する投与は適用外となることに留意が必要である。経口投与が可能な薬剤であるため、在宅管理やオピオイド導入時の使用に有用である可能性が示唆される。そのため十分に心不全治療を行っても呼吸困難を訴える末期心不全症例のうち、在宅管理を行う場合等に導入を検討する。

Q ヒドロモルフォン導入について

A ヒドロモルフォンは選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である。その構造がモルヒネに類似していることから呼吸困難の緩和への有効性が期待されており、欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、がんによる呼吸困難の治療薬としてモルヒネとヒドロモルフォンが挙げられている¹⁷⁾。近年がん領域において日本でもその有効性を示す報告が増えてきている。ヒドロモルフォンの代謝物はモルヒネのような活性を持つ代謝物を形成しない。そのため呼吸困難に対する投与は適応外となることに留意が必要であるが、腎機能障害を持つ症例等、モルヒネを投与しにくい症例にヒドロモルフォンの導入を検討する。ただし、腎機能低下時に AUC が増大するため注意は必要である。

Q フェンタニル導入について

A フェンタニルはがん領域のガイドラインにおいて呼吸困難に対する有効性を示す確実なデータが不足していることから、呼吸困難に対して全身投与を行わないことが推奨されている⁹⁾。一方でフェンタニルが呼吸困難に対する有効性を示す報告もある¹⁸⁾。フェンタニルは主に肝臓で代謝され、その代謝物は非活性体であるため腎機能低下時でも用量の調節が必要ない。そのためフェンタニルについては今後の報告を確認していく必要があるが、腎機能障害を持つ症例等、モルヒネを投与しにくい症例に対してモルヒネの代替薬となりうる可能性がある。

参考文献

- 1) L Nordgren, S Sörensen : Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure, *Eur J Cardiovasc Nurs*, **2**, 213-217 (2003).
- 2) MJ Johnson, TA McDonagh, A Harkness, SE McKay, HJ Dargie : Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study, *Eur J Heart Fail*, **4**, 753-756 (2002).
- 3) S G Williams, D J Wright, P Marshall, A Reese, B-H Tzeng, A J S Coats, L-B Tan : Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure, *Heart*, **89**, 1085-1086 (2003).
- 4) J Kawaguchi, Y Hamatani, A Hirayama, K Nishimura, E Nakai, E Nakamura, M Miyata, Y Kawano, Y Takada, Y Anchi, S Funabashi, K Kuroda, M Azechi, H Takahama, T Anzai, S Yasuda, H Kitaoka, C Izumi : Experience of morphine therapy for refractory dyspnea as palliative care in advanced heart failure patients, *J Cardiol*, **75**, 682-688 (2020).
- 5) KE Clemens, E Klaschik : Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients, *J Pain Symptom Manage*, **33**, 473-481 (2007).
- 6) D Azoulay, JM Jacobs, R Cialic, EE Mor, J Stessman : Opioids, survival, and advanced cancer in the hospice setting, *J Am Med Dir Assoc*, **12**, 129-134 (2011).
- 7) FE Murtagh, MO Chai, P Donohoe, PM Edmonds, IJ Higginson : The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, **21**, 5-16 (2007).
- 8) T Shinjo, M Okada : Efficacy of controlled-release oxycodone for dyspnea in cancer patients--three case series, *Gan To Kagaku Ryoho*, **33**, 529-532 (2006).
- 9) 日本緩和医療学会 : “がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016 年版”. 金原出版, 東京, 2016.
- 10) SG Oxberry, JM Bland, AL Clark, JG Cleland, MJ Johnson : Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough, *J Palliat Med*, **16**, 250-255 (2013).
- 11) M Tanaka , H Maeba, T Senoo , J Iwasaka , A Ohkita ,H Kita , K Uchitani and Y Hirota : Efficacy of Oxycodone for Dyspnea in End-stage Heart Failure with Renal Insufficiency, *Intern Med*, **57**, 53-57 (2018).
- 12) 石井浩二, 松尾久美, 大野麻紀, 武藤成紀, 森下 暁, 永石恵美, 宗像千恵, 池田津奈子, 中嶋由紀子, 木下裕久, 龍 恵美, 北條美能留, 原 哲也 : オキシコドン注射剤により末期心不全患者の呼吸困難を良好にコントロールできた症例, *Palliat Care Res*, **11**, 529-533 (2016).

- 13) S Futami , J Ishikawa , Y Arima, Y Mogami, Y Nemoto, J Tanaka, E Saito and Kazumasa : Harada.Effect of subcutaneous oxycodone for end-stage heart failure due to severe aortic stenosis - A case report, *Journal of Cardiology Cases*, **17**, 187-189 (2018).
- 14) E Bruera, T MacEachern, C Ripamonti, J Hanson. : Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients, *Ann Intern Med*, **119**, 906-907 (1993).
- 15) C Mazzocato, T Buclin, CH Rapin : The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial, *Ann Oncol*, **10**, 1511-1514 (1999).
- 16) TP Chua, D Harrington, P Ponikowski, K Webb-Peploe, PA Poole-Wilson, AJ Coats : Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure, *J Am Coll Cardiol*, **29**, 147-152 (1997).
- 17) M Kloke, N Cherny, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Treatment of dyspnea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*, **26**, 169-173 (2015).
- 18) S T Simon, P Köskeroglu, J Gaertner, R Voltz : Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review, *J Pain Symptom Manage*, **46**, 874-86 (2013).

5-3 倦怠感

Point

- 苦痛の表現形が曖昧であり、不定愁訴様のこともある。
- モルヒネ投与による呼吸困難軽減後に顕在化することがある。
- 倦怠感の原因は、低心拍出による低還流、体液貯留、貧血、サルコペニア、抑うつなど複合的である。
- 倦怠感への対処の第一歩は、心不全に対する標準的治療の継続である。
- 症状のコントロールに難渋することが多く、鎮静により対処しているのが現状である。

使用薬剤

- ・デクスメデトミジン
- ・ミダゾラム

デクスメデトミジンおよびミダゾラムの倦怠感の軽減を目的とした鎮静につ

いては、保険適用外の使用法である。

倦怠感とはステージ D の心不全症例においてよく経験する症状であるが、患者によって苦痛の表現が様々であり、不定愁訴ともとられるが故に十分な認識および評価がなされておらず、結果として十分な対処がなされていないことが多い¹⁾。また、モルヒネの投与により呼吸困難が軽減したにもかかわらず、患者が苦痛の訴えを続けることがあり、これが倦怠感に基づくものであることも経験する。

心不全における倦怠感の原因は、低心拍出による低還流、体液貯留、貧血、サルコペニア、抑うつなど複合的である²⁾。これらに起因した症状を緩和するための薬物療法については、心不全領域における報告はない。また、単施設からの報告ではあるが、終末期に静注薬を用いて鎮静を行った症例の約半数の理由が倦怠感に基づいたものであった³⁾としており、緩和に苦慮する症状であることを反映している。

現状における倦怠感への対処法としては、心不全の診療ガイドラインに基づいた治療を施行した上で、低心拍出量に由来する症状に対してはドブタミン等の強心薬の投与⁴⁾を行うこと、および併存する抑うつ、甲状腺機能低下症、貧血、脱水、電解質異常、感染症、睡眠時無呼吸等の改善を図ることである⁵⁾。また、呼吸困難、不眠および抑うつについては、倦怠感を有する症例の約半数で認められるとの報告⁶⁾もあることから、倦怠感の軽減を図るためには、これらの要因が複合的に影響していることをふまえて対処する必要がある。さまざまな対応にもかかわらず、症状の緩和が不十分で耐えがたい苦痛を有する患者に対しては、個々の患者の価値観と状況の相応性を踏まえ、倫理的妥当性について多職種でカンファレンスを行なった上で、苦痛が緩和されるだけの、直ちにバイタルサインに影響を及ぼさない最小限の鎮静薬投与を考慮する。

薬剤師の関わり方

倦怠感の症状緩和に対する特効薬は存在しないことから、心不全治療ガイドラインに基づいた標準的治療を可能な限り行った上で、併存する要因により倦怠感を生じさせない、もしくは重症化させない対応が必要であり、特に薬剤に起因するものについては解決方法を模索する必要がある。例えば、脱水および電解質異常については、利尿薬および輸液等が適切かを評価し、悪影響を及ぼしているようであれば投与量の調整および処方変更を検討する。感染症の予防については、ドブタミンを末梢静脈から投与すると静脈炎を生じやすく、これが感染源となり得ることから、長期使用が予見される症例では PICC カテーテル (peripherally inserted central catheter : PICC) もしくは中心静脈カテーテルからの

投与に移行することを考慮する。症状緩和が困難な場合に鎮静を施行する場合は、患者とその家族および多職種チームとコミュニケーションを密にし、患者および家族の要望に沿った鎮静深度を設定する必要がある。

各論

デクスメデトミジン

薬剤の特徴

中枢性 α_2 受容体作動薬であり、呼吸抑制および傾眠傾向は来しにくい、血圧低下を生じることがあり、ミダゾラムと比較して徐脈を生じやすい⁷⁾。

主な注意事項とモニタリング項目

過鎮静、徐脈および血圧低下による尿量低下に留意する。投与により倦怠感が軽減しているかを確認し（不安が症状に強く影響している症例では無効なことがある）、増量しても効果不十分であればミダゾラムへの変更もしくは併用を検討する。また、デクスメデトミジンの添付文書には、初回負荷投与について記載されているが、約2割の症例が徐脈もしくは血圧低下を生じ、約1割の症例では血圧上昇を来したとの報告⁸⁾がなされていることから、血行動態への影響を考慮し、初回負荷投与を行うべきではなく、たとえ薬効が不十分と考えられる場合でも、投与の早送りは行わないことが望ましい。なお、心不全症例の症状緩和に対する投与についての報告³⁾では、平均初期投与量 $0.17\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、最大投与量 $0.51\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ であり、初期負荷投与を行った症例はごく少数であった。

ミダゾラム

薬剤の特徴

ベンゾジアゼピン系薬であり、抗不安作用とともに催眠作用を有するため、鎮静深度を深く調節できる。また、呼吸抑制を来しやすく、デクスメデトミジンと比較してせん妄を生じやすい¹⁰⁾。

主な注意事項とモニタリング項目

過鎮静、呼吸数低下（オピオイド併用時は要注意）、せん妄および筋弛緩作用の遷延による転倒に留意する。投与中は傾眠傾向となりやすいため、日中の覚醒

を患者が希望するようであれば、就寝時のみの間欠的な投与も考慮する。また、長期間の持続投与による蓄積（腎機能低下例では要注意）に関連した過鎮静および呼吸抑制にも注意し、状況に応じて減量を検討する。なお、心不全症例の症状緩和に対する投与についての報告³⁾では、平均初期投与量 0.017mg/kg/時、平均最大投与量 0.05mg/kg/時であり、添付文書よりも低用量にて開始および継続することを考慮する。また、症状緩和が得られない場合は 0.5～1mg の投与の早送り（1分程度かけて緩徐に）を行うことができ、持続皮下注による投与も選択可能（早送りおよび持続皮下注の投与法は保険適用外）である⁹⁾。

Q&A

Q 倦怠感は、どのように表現されるか？

A 必ずしも「だるい」と表現されるわけではない。欧州緩和ケア学会における倦怠感の定義¹⁾では、「疲労、脱力もしくは精力の無さを感じる」とされており、患者個々において様々な表現がなされる。具体的には、モルヒネにより呼吸数を低下させ、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）も 90%台を保っているにもかかわらず苦痛を訴える場合、この症状に倦怠感が関与していることがある。

Q 倦怠感の評価指標は存在するか？

A がん領域においては、倦怠感評価指標 Brief Fatigue Inventory（BFI）¹⁰⁾が開発されており、日本語版も作成されている¹¹⁾。BFIは倦怠感の有無および、3つの重症度と6つの生活への支障度を0～10（10が最も重症、支障が大きい）で評価する設問により構成され、合計9項目の評価数値の平均で重症度を分類する（1～3を軽症、4～6を中等症、7～10を重症）。

Q 鎮静の深度評価は？

A 鎮静の深度については、Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）¹²⁾が一般的に使用されており、緩和ケア用に改変したもの¹³⁾も作成されている（表1）。使用方法としては、まず患者を観察し、視診のみによりスコア0～+4を判定する。意識が清明で無い場合は、患者の名前を呼び、目をあけてこちらを見るように言う。その際にアイコンタクトが可能かを評価し、スコア-1～-3を判定する。最後に、呼びかけ刺激に反応がないときは、肩をゆすることで身体的に刺激してスコア-4か-5を判定する。なお、心不全症例の症状緩和に対する投与についての報告¹⁾では、デクスメデトミジン投与例においてRASS中央値-1、ミダゾラム投与例においてはRASS中央値-2と浅い鎮静深度（言語的・非言語的コミュニケーションができる程度の、軽度の意識の低下をもたらす鎮静）で管理されていた。

表 1. 緩和ケア用 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 日本語版

スコア	用語	説明
+4	好戦的	明らかに好戦的，暴力的でスタッフに危険が迫っている
+3	非常に興奮している	チューブやカテーテルを引っ張ったり抜く：攻撃的
+2	興奮している	頻繁に目的のない動きがある
+1	落ち着きが無い	不安そうだが，動きは攻撃的でも活発でもない 完全に意識清明ではない患者で，頻繁に動き，攻撃的でない
0	意識清明で落ち着いている	
-1	傾眠	完全に意識清明ではないが，呼びかけに覚醒状態 開眼，アイコンタクトが続く（≧10 秒）
-2	浅い鎮静	呼びかけに短時間覚醒し，アイコンタクトがある（<10 秒）
-3	中等度鎮静	呼びかけに動きか開眼で反応するが，アイコンタクトはない
-4	深い鎮静	呼びかけに反応はないが，身体刺激に動きか開眼がある
-5	覚醒不可能	呼びかけにも身体刺激にも反応がない

文献 13 より引用

Q コルチコステロイドの投与は倦怠感の改善に有効か？

A がん領域においては、メチルプレドニゾロンおよびデキサメタゾンの終末期における 1～2 週間程度の短期間投与が、倦怠感の緩和に有用との意見¹⁾がある一方、食欲の増加および ADL の改善には有効であったが、倦怠感の改善しなかったとの報告¹⁴⁾もある。心不全領域においては、コルチコステロイドの投与を推奨するエビデンスは確立しておらず、長期投与によりインスリン抵抗性増大に伴う悪液質の悪化、筋力低下に伴う筋肉痛の発現、サイトカイン活性抑制に伴う感染リスクの増大に加えて、ナトリウム貯留に伴う心不全症状増悪も懸念されることから、一般的には行われていない。

Q 倦怠感の原因となる電解質異常とその対策は？

A 倦怠感を引き起こす電解質異常としてよく遭遇するものは低ナトリウム血症である。対策としては、低ナトリウム血症を引き起こす薬剤（サイアザイド系利尿薬等）の減量および中止をまず考慮するが、薬剤の有効性と副作用のバランスを考慮する必要がある。また、多くの場合はノルエピネフリンおよびアンギオテンシン II の分泌亢進に伴う遠位尿細管へのナトリウム到達量の低下およびバソプレシンの分泌亢進に伴う集合管における水の再吸収増大に起因した希釈性の低ナトリウム血症であることから、可能な限り高用量の ACE 阻害薬/ARB を投与した上で、緩徐な水分摂取制限、輸液の組成および投与速度の見直しを行うことも有効と考えられる⁴⁾。

- Q 鎮静薬は持続投与すべきか？それとも間欠的に投与すべきか？
- A がん患者の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⁹⁾では、「治療抵抗性の苦痛に対する持続的な鎮静薬の投与を行う前に考えるべきこと」の項目の1つとして、間欠的鎮静が挙げられている。実際、心不全症例の症状緩和に対する投与についての報告³⁾においても、約3割の症例が鎮静薬を間欠的に投与していたことから、患者および家族の要望と薬剤の有効性をふまえて、特にミダゾラムのような傾眠傾向となりやすい薬剤については数時間から一晩程度の間欠的な投与も考慮する必要がある。そして、患者の意思と相応性から持続的な鎮静薬投与が妥当と考えられる際は、原則的に鎮静薬を少量から増量し、患者の症状が緩和される最小の用量を投与する調節型鎮静を施行し、それでも症状が緩和されなければ持続的な深い鎮静を考慮する⁸⁾⁹⁾。

参考文献

- 1) L Radbruch, F Strasser, F Elsner, JF Gonçalves, J Løge, S Kaasa, F Nauck, P Stone : Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach, *Palliative Medicine*, **22**, 13-32 (2008).
- 2) PZ Sobanski, B Alt-Epping, DC Currow, SJ Goodlin, T Grodzicki, K Hogg, DJA Janssen, MJ Johnson, M Krajnik, C Leget, M Martínez-Sellés, M Moroni, PS Mueller, M Ryder, ST Simon, E Stowe, PJ Larkin : Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement, *Cardiovasc Res*, **116**, 12-27 (2020).
- 3) Y Hamatani, E Nakai, E Nakamura, M Miyata, Y Kawano, Y Takada, Y Anchi, S Funabashi, A Hirayama, K Kuroda, M Amano, Y Sugano, T Anzai, C Izumi : Survey of Palliative Sedation at End of Life in Terminally Ill Heart Failure Patients — A Single-Center Experience of 5-Year Follow-up —, *Circ J*, **83**, 1607-1611 (2019).
- 4) CW Yancy, M Jessup, B Bozkurt, J Butler, DE Jr Casey, MH Drazner, GC Fonarow SA Geraci, T Horwich, JL Januzzi, MR Johnson, EK Kasper, WC Levy, FA Masoudi, PE McBride, JJ McMurray, JE Mitchell, PN Peterson, B Riegel, F Sam, LW Stevenson, WH Tang, EJ Tsai, BL Wilkoff : 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, **128**, e240-e327 (2013).
- 5) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition Edited by DP Zipes, P Libby, RO Bonow, DL Mann, GF Tomaselli,

- Elsevier Inc, Philadelphia, 2019, pp998-1006.
- 6) T Okuyama, T Akechi, A Kugaya, H Okamura, S Imoto, T Nakano, I Mikami, T Hosaka, Y Uchitomi : Factors Correlated With Fatigue in Disease-Free Breast Cancer Patients: Application of the Cancer Fatigue Scale, *Support Care Cancer*, **8**, 215-222 (2000).
 - 7) RR Riker, Y Shehabi, PM Bokesch, D Ceraso, W Wisemandle, F Koura, P Whitten, BD Margolis, DW Byrne, EW Ely, MG Rocha : Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial, *JAMA*, **301**, 489-499 (2009).
 - 8) RM Venn, CJ Bradshaw, R Spencer, D Brealey, E Caudwell, C Naughton, A Vedio, M Singer, R Feneck, D Treacher, SM Willatts, RM Grounds : Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit, *Anaesthesia*, **54**, 1136-1142 (1999).
 - 9) 日本緩和医療学会 : がん患者の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, 2018年9月25日.
<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/2018/pdf/sedation2018.pdf>, 2021年1月14日参照
 - 10) TR Mendoza, XS Wang, CS Cleeland, M Morrissey, BA Johnson, JK Wendt, SL Huber : The Rapid Assessment of Fatigue Severity in Cancer Patients: Use of the Brief Fatigue Inventory, *Cancer*, **85**, 1186-1196 (1999).
 - 11) T Okuyama, XS Wang, T Akechi, TR Mendoza, T Hosaka, CS Cleeland, Y Uchitomi : Validation Study of the Japanese Version of the Brief Fatigue Inventory, *J Pain Symptom Manage*, **25**, 106-117 (2003).
 - 12) CN Sessler, MS Gosnell, MJ Grap, GM Brophy, PV O'Neal, KA Keane, EP Tesoro , PK Elswick : The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients, *Am J Respir Crit Care Med*, **166**, 1338-1344 (2002).
 - 13) 今井堅吾, 森田達也, 森雅紀, 横道直佑, 福田かおり : 緩和ケア用 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 日本語版の作成と言語的妥当性の検討, *Palliat Care Res*, **11**, 331-336 (2016).
 - 14) E Bruera, E Roca, L Cedaro, S Carraro, R Chacon: Action of Oral Methylprednisolone in Terminal Cancer Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study, *Cancer Treat Rep*, **69**, 751-754 (1985).

5-4 食欲不振

Point

- 心不全では食欲不振を招く因子が、消化管の血流低下やうつ血、液性因子の変化、薬剤性、減塩、精神的要因など複数重なることが多い。
- 心臓悪液質（カヘキシー）患者は予後不良である。
- 過度な減塩が予後の悪化と関連するという報告もある。
- 心不全終末期の食事摂取量低下時に、一律な輸液は推奨されない。

使用薬剤

- ・なし

心不全緩和ケアに対するアンケート調査によると、緩和ケアが必要な症状として食欲不振も挙げられた¹⁾。心不全患者は、消化管の血流低下、腸管浮腫による消化管吸収障害により食欲不振となる。また、炎症性サイトカインの産生が、脳に直接作用することで食欲不振につながることや、グレリン、レプチンなどの食欲に関連するホルモンの分泌異常と抵抗性によることもある^{2,3)}。その他、減塩による食欲不振、薬剤性の味覚障害による食欲不振⁴⁾、うつによる精神的・心理的要因により食欲不振を生じることもある⁴⁾。

心不全が進行していくと、患者の骨格筋量の減少、脂肪量の減少、骨量の減少、そして食欲不振により栄養状態が悪化し悪液質（カヘキシー）という全身消耗性の病態に陥ることがある^{5,6)}。ただし、浮腫により骨格筋の減少に気付かれるのが遅れやすい。慢性心不全で体重減少を含む心臓カヘキシーがある場合では、心臓カヘキシーがない場合に比べて生存率が有意に低かったという報告があり⁷⁾、食欲不振に対応して心臓カヘキシー対策を講じることが必要である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬には体重減少を抑制し、体脂肪を増加させ、心臓カヘキシーを改善する報告もある^{8,9)}。したがって心臓カヘキシーの改善のためには、循環動態を改善させるための心不全治療が原因治療として重要といえる。また、栄養補助が有用である可能性も示されている¹⁰⁾。

日本の「急性・慢性心不全診療ガイドライン」だけではなく¹¹⁾、米国や欧州のガイドラインでは食塩は6~7g未満の塩分制限が記載されているが^{12,13)}、この値に明確なエビデンスはない。心不全終末期には、食事摂取量は減少するため、実際に摂取した食塩量も少なくなっている。また、過度な減塩は予後の悪化と関連することを示唆した報告もある^{14,15)}。心不全終末期には、減塩食から普通食にすることによって、味に好ましい変化が生じて食事摂取量が増加することもあ

る。なお、心不全終末期における食事摂取量の低下に対して行う輸液を一律に行うことは、呼吸困難や浮腫などのうっ血を悪化させることがあるため、勧められない¹⁶⁾。

薬剤師の関わり方

食欲不振が認められた場合は、薬剤師は、薬剤性の食欲不振について鑑別を行う。亜鉛とキレート作用を示す薬剤の有無を確認、味覚障害を招く亜鉛欠乏症の可能性について確認し、薬剤性の食欲不振について鑑別する¹⁷⁾。亜鉛欠乏を疑う場合は血液検査による亜鉛測定の実施を検討する。血清亜鉛の値が60 μ g/dL未満以下であった場合は亜鉛欠乏症と評価されるため、対応薬剤として酢酸亜鉛水和物製剤の投与を検討する¹⁸⁾。また、心不全患者ではジゴキシンを投与されることがあるが、ジゴキシン中毒の症状として食欲不振が現れることがあり、定期的に血中濃度をモニタリングすることが必要である。その他の食欲不振の原因が明らかになれば、多職種で対策を検討する。また、対処法、特に食べやすい食材の聞き取り等には薬剤師も積極的に関わり対応していく。

各論

- ・直接、食欲不振を改善させる該当薬剤無し

Q&A

Q コルチコステロイドは、心不全患者の食欲不振を改善させるか？

A がん患者を対象にコルチコステロイドの食欲改善を評価した臨床研究は、日本を含め多くの報告がある^{19,20)}。複数の無作為化比較試験が存在することから、コルチコステロイドの投与は、がん患者の食欲不振を緩和させるとされ、実際に、臨床現場ではがん患者に頻用されている²¹⁾。「がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン（2017年版）」においては²²⁾、「化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、コルチコステロイドの投与を行うことを推奨する。」としている。その一方で、心不全患者の食欲不振に対する臨床試験は行われていない。さらに、ステロイドの浮腫による体液貯留・心不全増悪のリスクがあるため使用しにくい。したがって、現時点で心不全患者に対して食欲改善を目的としてコルチコステロイドを投与することは、一般的には行われていない。

Q 消化管運動改善薬は、心不全患者の食欲不振を改善させるか？

A 消化管運動改善薬としてメトクロプラミドを用いてがん患者に対して行っ

た臨床研究がある。Bruera らの報告では、食欲不振とその他の消化器症状の有意な改善はなかったとされているが²³⁾、Nelson らの報告では、食欲が改善したとされており²⁴⁾、研究結果は一致していない。この結果をうけて、「がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン (2017 年版)」においては²²⁾、食欲不振に対する治療効果の根拠は不十分であるが、食欲不振に対する治療効果は有害事象を上回っていることから、「化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、消化管運動改善薬 (メトクロプラミド) の投与を行うことを提案するとしている。ただし、がんに関連する悪心、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐のあるときに投与する。」と弱く推奨している。その一方で、心不全患者の食欲不振に対する臨床試験は行われていない。したがって、現時点で心不全患者に対して食欲改善を目的として投与することは、経験的に行われているが、エビデンスはない。

参考文献

- 1) T Kuragaichi, Y Kurozumi, S Ohishi, Y Sugano, A Sakashita, N Kotooka, M Suzuki, T Higo, D Yumino, Y Takada, S Maeda, S Yamabe, K Washida, T Takahashi, T Ohtani, Y Sakata, Y Sato : Nationwide Survey of Palliative Care for Patients With Heart Failure in Japan, *Circ J*, **82**, 1336-1343 (2018).
- 2) S von Haehling, W Doehner, SD Anker : Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure, *Cardiovasc Res*, **73**, 298-309 (2007).
- 3) S von Haehling, N Ebner, MR Dos Santos, J Springer, SD Anker : Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies, *Nat Rev Cardiol*, **14**, 323-341 (2017).
- 4) M Saitoh, M Rodrigues Dos Santos, S von Haehling : Muscle wasting in heart failure : The role of nutrition, *Wien Klin Wochenschr*, **128**, 455-465 (2016).
- 5) S von Haehling, SD Anker : Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **5**, 261-263 (2014).
- 6) S von Haehling, M Lainscak, J Springer, SD Anker : Cardiac cachexia: a systematic overview, *Pharmacol Ther*, **121**, 227-252 (2009).
- 7) SD Anker, P Ponikowski, S Varney, TP Chua, AL Clark, KM Webb-Peploe, D Harrington, WJ Kox, PA Poole-Wilson, AJ Coats : Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure, *Lancet*, **349**, 1050-1053 (1997).
- 8) AL Clark, AJS Coats, H Krum, HA Katus, P Mohacsi, D Salekin, MK Schultz, M Packer, SD Anker : Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia

- in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **8**, 549-556 (2017).
- 9) M Lainscak, I Keber, SD Anker : Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study, *Int J Cardiol*, **106**, 319-322 (2006).
 - 10) P Rozentryt, S von Haehling, M Lainscak, JU Nowak, K Kalantar-Zadeh, L Polonski, SD Anker : The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **1**, 35-42 (2010).
 - 11) 日本循環器学会・日本心不全学会, 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版) . JCS2017_tsutsui_h.pdf (j-circ.or.jp), 2019年8月参照
 - 12) Writing Committee Members : 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, *Circulation*, **128**, e240-327 (2013).
 - 13) P Ponikowski, AA Voors, SD Anker, H Bueno, JGF Cleland, AJS Coats, V Falk, JR González-Juanatey, VP Harjola, EA Jankowska, M Jessup, C Linde, P Nihoyannopoulos, JT Parissis, B Pieske, JP Riley, GMC Rosano, LM Ruilope, F Ruschitzka, FH Rutten, P van der Meer; ESC Scientific Document Group : 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J*, **37**, 2129-2200 (2016).
 - 14) R Doukky, E Avery, A Mangla, FM Collado, Z Ibrahim, MF Poulin, D Richardson, LH Powell : Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC Heart Fail*, **4**, 24-35 (2016).
 - 15) M Abshire, J Xu, D Baptiste, JR Almansa, J Xu, A Cummings, MJ Andrews, C Dennison Himmelfarb : Nutritional interventions in heart failure: a systematic review of the literature, *J Card Fail*, **21**, 989-999 (2015).
 - 16) 日本心不全学会ガイドライン委員会 : 第VII章 高齢心不全 患者に対する終末期医療の指針. 高齢心不全患者の治療に関するステートメント, 2016. p.51-55. http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailurel.pdf, 2018年3月参照
 - 17) D Mozaffarian : Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes,

- and obesity: a comprehensive review, *Circulation*, 133, 187–225 (2016).
- 18) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 佐々木雅也, 山東勤 弥, 篁 俊成, 布瀬養善, 細井孝之, 吉田 博 : 亜鉛欠乏症の診療指針. 日臨栄会誌, 38, 104-148 (2016).
 - 19) O Paulsen, P Klepstad, JH Rosland, N Aass, E Albert, P Fayers, S Kaasa : Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*, 32, 3221-3228 (2014).
 - 20) E Bruera, JR Moyano, R Sala, MA Rico, S Bosnjak, M Bertolino, J Willey, F Strasser, JL Palmer : Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial, *J Pain Symptom Manage*, 28, 381-388 (2004).
 - 21) N Matsuo, T Morita, S Iwase : Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: a nationwide survey, *J Palliat Med*, 15, 1011-6 (2012). quiz 117-118.
 - 22) 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン (2017年版) .
<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/gastro/2017/index.php>
 - 23) E Bruera, M Belzile, C Neumann, Z Harsanyi, N Babul, A Darke : A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer, *J Pain Symptom Manage*, 19, 427-435 (2000).
 - 24) KA Nelson, RD Walsh : Metoclopramide in anorexia caused by cancer-associated dyspepsia syndrome (CADS), *J Palliat Care*, 9, 14-18 (1993).

5-5 抑うつ・不安・不眠

Point

- 心不全への抑うつ合併は予後悪化因子であるが、これに対し選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) やノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬 (NaSSA) などの抗うつ薬の導入は必ずしも予後を改善しないとされ、使用に関しては精神科コンサルトのもと慎重に検討が必要である。
- 抑うつや不安に対し運動療法、多職種チームによる包括プログラムとしての心臓リハビリテーションや専門家によるカウンセリングなどの非薬物療法が有用である。

○ベンゾジアゼピン系薬・非ベンゾジアゼピン系薬はせん妄や認知症進行、転倒・骨折リスクのため長期の漫然とした投与は好ましくなく、特に高齢心不全患者にはベンゾジアゼピン系薬を控える必要がある。

使用薬剤

- ・非ベンゾジアゼピン系薬
- ・ベンゾジアゼピン系薬
- ・メラトニン受容体作動薬
- ・オレキシン受容体阻害薬

心不全患者における抑うつ合併はリスクが高く、その有病率は 20～40%と推測され、予後悪化因子の一つとされる¹⁾。うつ薬の薬物治療には SSRI および NaSSA のミルタザピンなどが用いられる¹⁾が、心不全患者に最適な抗うつ薬は明らかになっていないことと必ずしも予後を改善しないことに留意が必要である²⁾。本提言は積極的な抗うつ薬の使用を推奨するものではない。また昨今、SSRI と β 遮断薬との併用により予後悪化の可能性が指摘されており³⁾、精神科へのコンサルトの下で使用を検討する必要がある。

不安は治療しているにもかかわらず進行する身体機能の低下に起因することが多い⁴⁾とされ、薬物治療には抗不安薬が用いられることが多い。一方で、ベンゾジアゼピン系薬・非ベンゾジアゼピン系薬はせん妄や認知症進行、転倒・骨折リスクのため長期の漫然とした投与は好ましくなく、特に高齢心不全患者にはベンゾジアゼピン系薬を控える必要がある。抑うつや不安に対し運動療法、多職種チームによる包括プログラムとしての心臓リハビリテーションや専門家によるカウンセリングなどの非薬物療法も有用である²⁾。

心不全患者の不眠の管理は、単に睡眠導入剤の使用を推奨するものではなく、心不全治療の最適化と閉塞性睡眠時無呼吸などの治療にも焦点を当てる必要がある。また、不眠がせん妄やうつ病などの前駆症状であったり、それらの精神症状の一部である場合もあるため、睡眠状況だけでなく精神症状やせん妄を誘発する薬剤や、その他せん妄のリスクファクター、さらに意欲の低下や気分の落ち込みがないかなどをスクリーニングする必要がある。非侵襲的陽圧換気を使用している場合は呼吸器の設定やマスクのフィッティングにも注意すべきである。

睡眠薬の選択に関しては、不眠の症状により作用時間の違う睡眠薬を選択することが推奨されるが⁵⁾、長期使用や高齢心不全患者での使用は耐性やふらつき・転倒、せん妄のリスクとなるため漫然とした投与を防ぐ努力が必要である。せん妄リスクの高い患者ではベンゾジアゼピン系薬・非ベンゾジアゼピン系薬

よりも、後述するメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンやオレキシン受容体阻害薬であるスボレキサントの使用が有用な可能性がある⁶⁾。これらの薬剤は心血管系の副作用が少ないものの⁷⁾、高齢者や心不全患者での有効性や安全性に関してはさらなるデータの蓄積が望まれる。

しかし一方で、予後がわずかと考えられる患者の抵抗性の不眠や不安・うつに対して、一律ベンゾジアゼピンを控える必要があるかどうか懸念の残る症例もある。エビデンスのない領域であるが、残された時間とのバランスを考えつつ、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体阻害薬に抵抗性の不眠や、SSRIの治療効果が出るまでの時間を待つ余裕がない不安などに対し、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用に対して柔軟な姿勢を示すことも必要な場合もあると思われる。

薬剤師の関わり方

抑うつや不安、不眠の症状を医師や看護師、その他の病棟スタッフと連携をとることでスクリーニングする。精神科がない施設もあるが、ある施設ではコンサルトを行う。そのうえで新規に抗うつ薬を開始する場合にはCa拮抗薬や抗凝固薬など当該患者の服用薬剤との相互作用の有無を注意深く確認する必要がある。血行動態への影響や不整脈イベントが起きないことをモニタリングするとともに、抗不整脈薬など他にQT延長をきたす薬剤の新規導入や増量に注意する。抗不安薬や睡眠薬に関しては、効果とともに使用頻度の確認を行う。

長期服用患者ではせん妄などを予防する。眠気、ふらつき、注意力障害、抗うつ薬での口渇、食欲増加といった副作用をチェックし、転倒などの二次的な有害事象を防ぐため看護師や理学療法士へも情報提供しながら協働して治療モニタリングを行う。漫然と継続されないよう患者の症状を鑑み減量や中止も必要に応じて検討する。

各論

心不全患者の抑うつに対して積極的な抗うつ薬の推奨を支持するデータは少ないため、本項での抗うつ薬の詳細は割愛する。

ベンゾジアゼピン系薬

非ベンゾジアゼピン系薬

表 1. 代表的な非ベンゾジアゼピン系薬とベンゾジアゼピン系薬

分類	一般名	作用時間分類	半減期 (時間)	通常用量 (mg)
非ベンゾジアゼピン系薬	ゾルピデム	超短時間作用型	2	5-10
	ゾピクロン		4	7.5-10
	エスゾピクロン		5-6	1-3
ベンゾジアゼピン系薬	トリアゾラム	短時間作用型	2-4	0.125-0.5
	エチゾラム		6	1-3
	プロチゾラム		7	0.25-0.5
	リルマザホン	10	1-2	
	ロルメタゼパム	10	1-2	
	ロラゼパム	中間作用型	12	1-3
	フルニトラゼパム		24	0.5-2
	エスタゾラム		24	1-4
	ニトラゼパム		28	5-10
	クアゼパム	長時間作用型	36	15-30

薬剤の特徴

ベンゾジアゼピン系薬は、GABA タイプ A 受容体に作用し鎮静、催眠、抗不安、抗けいれん、筋弛緩作用などを示す。作用持続時間により超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、長時間作用型と分類され不眠や抗不安薬として使われる。非ベンゾジアゼピン系薬はベンゾジアゼピン系薬に比べ抗不安作用や抗けいれん作用・筋弛緩作用が少ないとされ、睡眠導入薬として使用される。

主な注意事項とモニタリング項目

急性閉塞隅角緑内障患者、重症筋無力症患者は禁忌である。

ベンゾジアゼピン系薬と非ベンゾジアゼピン系薬に共通する一般的な副作用には過鎮静、認知機能低下、せん妄、転倒・骨折、運動機能の低下などがあり、特に高齢者心不全ではそのリスクが高まるため特に長時間作用型の使用は避けることが望ましく、短時間作用型や非ベンゾジアゼピン系薬であっても漫然とした長期投与は好ましくない。呼吸抑制作用もあるため閉塞性睡眠時無呼吸症候群または低換気を悪化させるリスクがあることに留意する。

メラトニン受容体作動薬：ラメルテオン

薬剤の特徴

メラトニンとはメラトニン受容体に作用し入眠のリズムを調節するホルモンである。ラメルテオンはメラトニン受容体アゴニストで、不眠症における入眠困難の改善に使用される。一般に非ベンゾジアゼピン系薬またはベンゾジアゼピン系薬よりも副作用が少ない⁷⁾。

主な注意事項とモニタリング項目

副作用としてめまいや傾眠などの中枢神経症状、不眠症の悪化のほか吐き気、疲労感、頭痛に注意が必要である。プロラクチン上昇があらわれることがあり、月経異常、乳汁漏出、性欲減退などが認められた場合には投与の中止を検討する必要がある。入眠障害には効果不十分な可能性がある。導入時には効果発現に時間を要する可能性があることを事前に説明する。主に CYP1A2 で代謝され、抗うつ薬のフルボキサミンとは併用禁忌である。

オレキシン受容体阻害薬：スボレキサント、レンボレキサント

薬剤の特徴

スボレキサントやレンボレキサントはオレキシン受容体阻害薬で、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシン A、B の作用を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発する。不眠症に適応があるが、二次性不眠症に対しては有効性、安全性は確立されていない。

主な注意事項とモニタリング項目

一般的な副作用は、日中の傾眠、疲労、異常な夢、および頭痛があり⁸⁾これらは用量依存的であるため、高齢者では低用量での導入が推奨されている。これら二剤は CYP3A により代謝され、P 糖タンパク阻害作用もあるため併用薬剤に注意する。特にスボレキサントは CYP3A を強く阻害する薬剤とは併用禁忌である。中等度の CYP3A 阻害作用のあるジルチアゼムやベラパミルを服用する場合は、10mg への減量を検討する。ジゴキシンやワルファリンと併用する場合、ジゴキシン血中濃度や PT-INR をモニタリングする必要がある。

Q&A

Q 抗うつ薬は心不全患者の血行動態と薬物治療に悪影響を及ぼすか？

A SSRI および NaSSA は、心不全患者にとって最も安全な抗うつ薬と考えられているがエビデンスは限られており¹⁾、モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同様に、血圧上昇を引き起こす可能性が知られている⁹⁾。三環系抗うつ薬(TCA)は起立性低血圧や心不全増悪、不整脈誘発の副作用があるため、心不全では避けるべきである^{1,9)}。TCA およびいくつかの SSRI(エスシタロプラムなど)とミルタザピンでは QT 延長の副作用に注意が必要である⁹⁾。

さらに SSRI では CYP での肝代謝を介した薬物間相互作用が問題となることがあるため、その都度確認が必要である。新規に導入される状況は多くはないと考えられるが、元々服用している場合や、精神科コンサルトの下で開始する場合には心血管系副作用へのモニタリングが必要である。

Q 不眠に対し、ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系薬睡眠剤はどのように使い分けるべきか。

A 心不全患者においても一般的な使い分けと同様である。睡眠障害の対応と治療ガイドラインでは、不眠の症状(入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒)に応じて薬剤の作用時間の長さを目安に使い分けることを推奨している⁵⁾。寝つきが悪い入眠障害の場合には、超短時間作用型や短時間作用型の薬剤が用いられ、中途覚醒・早朝覚醒の場合には中時間型、長時間型の薬剤が使用される(表2)。

また、一般に非ベンゾジアゼピン系薬は GABA タイプ A 受容体に選択的に作用するため、ベンゾジアゼピン系薬に比べ抗不安作用や抗けいれん作用・筋弛緩作用が少ないとされている。その薬理学的な違いから、神経学的傾向が弱い場合、脱力・ふらつきが出やすい場合には非ベンゾジアゼピン系薬の使用が推奨される(表2)⁵⁾。

ベンゾジアゼピン系薬でも代謝物が活性を持たないロルメタゼパムやロラゼパムは、腎機能・肝機能障害が合併する場合に使用しやすい⁵⁾。

一方で高齢者の安全な薬物療法ガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系薬の睡眠薬・抗不安薬は、認知機能低下や、筋弛緩作用による転倒・骨折リスク、日中の倦怠感、せん妄を増加させるため、可能な限り使用は控え、長時間作用型は用いるべきではないとしている¹⁰⁾。さらに非ベンゾジアゼピン系薬にも同様のリスクがあるため、一般的には漫然と長期投与せず、少量の投与にとどめ、慎重に使用する必要がある。

表 2. 不眠症のタイプによる睡眠薬・抗不安薬の選び方⁵⁾

	入眠障害 (超短時間型、短時間型)	中途覚醒、早朝覚醒 (中時間型、長時間型)
神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用・筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム など	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム など
神経症的傾向が弱い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用・筋弛緩作用を持つ薬剤)	ゾルピデム ゾピクロン	クアゼパム
腎機能障害、肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム

参考文献

- 1) M Sullivan, WC Levy, JE Russo, JA Spertus : Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care, *J Card Fail*, **10**, 390-396 (2004).
- 2) 日本循環器学会・日本心不全学会, 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). JCS2017_tsutsui_h.pdf (j-circ.or.jp), 2019年8月参照
- 3) EL Fosbøl, GH Gislason, HE Poulsen, et al. Prognosis in heart failure and the value of β -blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used, *Circ Heart Fail*, **2**, 582-590 (2009).
- 4) SA Eisenberg, BJ Shen, ER Schwarz, S Mallon : Avoidant coping moderates the association between anxiety and patient-rated physical functioning in heart failure patients, *J Behav Med*, **35**, 253-261 (2012).
- 5) 内山 真, 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, 第3版, じほう
- 6) G Mayer, S Wang-Weigand, B Roth-Schechter, R Lehmann, C Staner, M Partinen : Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia, *Sleep*, **32**, 351-360 (2009).
- 7) RR Griffiths, MW Johnson : Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds, *J Clin Psychiatry*. **66**, 31-41 (2005).
- 8) A Kuriyama, H Tabata : Suvorexant for the treatment of primary insomnia: A systematic review and meta-analysis, *Sleep Med Rev*, **35**, 1-7 (2017).

- 9) RK Ghosh, S Ball, V Prasad, A Gupta : Depression in heart failure: intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies, *Int J Cardiol*, **224**, 170-177 (2016).
- 10) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015

5-6 せん妄

Point

- せん妄は、その原因や促進因子を除去することが治療につながる。抗精神病薬の使用は対症療法である。
- 使用中の薬剤にせん妄の一因になっている薬剤がないか確認する。
- 抗精神病薬の使用前には禁忌がないことを各症例で確認する。
- せん妄の症状が改善した段階で、せん妄の治療薬の減量や中止を検討する。

使用薬剤

- ・リスペリドン
- ・ペロスピロン
- ・クエチアピン
- ・オランザピン
- ・トラゾドン
- ・ハロペリドール

せん妄の薬物療法の一つとして抗精神病薬が使用される^{1~3)}ことがあるが、その投与量は統合失調症の治療量よりも低用量で開始することが多い³⁾。そのため、副作用の頻度も低い可能性はあるが、QT延長や起立性低血圧など³⁾、心不全患者には他の患者よりも発症リスクの高い副作用も報告されているため、使用時には十分なモニタリングが必要である。また、抗精神病薬の中には糖尿病やパーキンソン病などに禁忌の薬剤も存在するため、使用前には既往歴を確認する。

せん妄症状の改善には患者背景によって異なるが、治療開始後約1~2週間かかるという報告がある³⁾。また、がん患者に発症したせん妄に対する薬物治療を行った場合、その評価は3~7日間で適宜行うこととされている⁴⁾。薬物療法中は、適宜副作用のモニタリングだけでなく、効果の評価を行うことも必要である。

せん妄症状の改善傾向が見られた場合には速やかに薬剤の減量や中止を検討する。

なお、上記にあげた使用薬剤はすべて適用外使用となる。しかし、リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、ハロペリドールの4剤に関しては厚生労働省より、原則として、器質的疾患に伴うせん妄に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認めると通達がある⁵⁾。

薬剤師の関わり方

せん妄は睡眠障害や精神症状を伴い、その症状は可逆的であることが多く、予防が重要である^{6,7)}。せん妄の発症には直接因子、促進因子、準備因子の3つの因子が関係していると言われている(表1)^{8,9)}。また早期に介入することで、せん妄の発症をある程度予防できるとの報告もされている^{9,10)}。さらにせん妄発症のリスク因子は表1のように多岐にわたるため、医師や看護師など多職種で介入することが重要である。

表1 せん妄発症のリスク因子

直接因子	脳血管疾患（脳梗塞など） 感染症 水・電解質異常 栄養障害 循環器疾患（心不全、心筋梗塞、不整脈など） 血液疾患（貧血、DICなど） 悪性腫瘍 薬剤、薬物離脱症状
促進因子	環境の変化（入院など） 睡眠障害 心理的ストレス（不安など） 身体的ストレス（疼痛、かゆみなど） 身体拘束
準備因子	高齢 認知症 せん妄の既往

心不全患者は高齢者が多く、心不全の主な症状である呼吸困難感や倦怠感、不眠などの苦痛症状はせん妄発症の促進因子となり、リスクにもなる。促進因子への働きかけを行うことでせん妄を抑制できるとの報告もあるため⁸⁾、症状緩和へ

の早期介入は、せん妄の予防にもつながる。

せん妄発症の直接因子の一つとして薬剤使用がある^{1,11)}。以下にせん妄発症リスクのある薬剤の一覧を示す(表2)¹⁾。特に、ベンゾジアゼピン系薬内服中にせん妄を発症し、中止により症状が改善した症例を経験することがある。せん妄発症リスクのある薬剤を使用している場合、代替薬への変更や可能であれば中止を医師へ提案する。また、使用薬剤が多いこともせん妄発症リスクの上昇につながる可能性があるため¹⁾、不要な薬剤の中止や配合剤への変更を提案することはせん妄の予防につながる。

せん妄発症のリスク因子の除去が困難な場合は、対症療法的ではあるが抗精神病薬などを用いた薬物療法を行う。

表2 せん妄発症リスクのある薬剤

ベンゾジアゼピン系薬
非ベンゾジアゼピン系薬
オピオイド
抗パーキンソン病薬
フェノチアジン系抗精神病薬
バルビツレート
三環系抗うつ薬
抗ヒスタミン薬 (特に鎮静作用のある第一世代)
抗コリン薬
抗けいれん薬
H ₂ 受容体拮抗薬
アルコール
抗不整脈薬
ステロイド
ジギタリス製剤
抗ウイルス薬
抗菌薬
β遮断薬
利尿剤
免疫抑制薬
鎮痛薬

各論

リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピン、トラゾドン、ハロペリドール

リスペリドン

薬剤の特徴

鎮静作用はやや弱いが、活性代謝物は腎排泄型薬剤であり半減期が長い。0.5～1mg から開始するが、特に高齢者や腎機能低下患者に使用する場合は少量からの開始を検討する。

主な注意事項とモニタリング項目

腎機能低下患者に使用する場合は効果が遷延する可能性あるため、過鎮静による傾眠傾向に注意する。過鎮静になった場合、眠前から夕食後などの用法の変更や、半減期の短い薬剤への変更も考慮する。また、特に投与初期や増量時には血圧低下に注意が必要である。

錐体外路症状（よだれがでる、動きが鈍くなった、手足がこわばる、手が震えるなどの症状）¹²⁾や、アカシジア（錐体外路症状の一つ。強い不安焦燥感、手足がじっとしてられない、落ち着きがないなどの症状）¹³⁾が発現していないか確認する。また、嚥下障害によって誤嚥性肺炎を引き起こすこともあるため、嚥下機能の低下にも注意する。

ペロスピロン

薬剤の特徴

鎮静作用は弱く、過鎮静になった場合に変更可能な薬剤である。半減期が短い薬剤であり、2～4mg から開始する。高齢者や腎機能低下患者に使用しやすい薬剤である。

主な注意事項とモニタリング項目

空腹時の服用で吸収が低下するため、用法に注意が必要である。

クエチアピン

薬剤の特徴

他の薬剤に比べ鎮静作用は強いが半減期が短いため、翌日への持ち越し効果が少ない。そのため、徘徊や暴言・暴力などの興奮が顕著な場合に用いると有効である。12.5～25mg から開始する。錐体外路症状は少ない。

主な注意事項とモニタリング項目

糖尿病の既往がある患者は禁忌のため使用しない。鎮静作用の強さから、過鎮静による傾眠傾向やふらつきによる転倒に注意する。過鎮静になった場合、眠前から夕食後などの用法の変更や、鎮静作用の弱い薬剤への変更も考慮する。

オランザピン

薬剤の特徴

鎮静作用が強く半減期が長い薬剤であるため、夜間だけでなく、日中もせん妄を発症している場合に用いると有効である。口腔内崩壊錠が可能なため、内服困難な患者に対して使用が可能である。2.5～5mg から開始する。錐体外路症状は少ない。

主な注意事項とモニタリング項目

糖尿病の既往がある患者は禁忌のため使用しない。抗コリン作用があるため、口渇や便秘の症状に注意する。

トラゾドン

薬剤の特徴

適度な鎮静作用があり、半減期は短い。興奮が少なく、ベッド上で落ち着きがない、会話のまとまりがないなどの状態の時に服用すると効果的な薬剤である。また、せん妄のリスクがある患者の不眠時の使用は有効である。25mg から開始する。

主な注意事項とモニタリング項目

鎮静作用があるため、過鎮静による傾眠傾向やふらつきによる転倒に注意が

必要である。過鎮静になった場合、眠前から夕食後などの用法の変更や、鎮静作用の弱い薬剤への変更も考慮する。特に心不全患者の場合は、血圧が低い患者が多いため、起立性低血圧に注意が必要である。

ハロペリドール

薬剤の特徴

鎮静作用は弱いですが、経口投与だけでなく静脈内注射や筋肉内注射による投与が可能であり、他の薬剤に比べると投与経路が豊富である。肝代謝型薬剤であるため、腎機能低下患者にも使用しやすい。注射薬を使用する場合、1回 1.25～5mg を投与する。鎮静作用が弱いため、増量しても十分な効果が得られない場合がある。

主な注意事項

がん患者など、心不全以外で内服困難な患者がせん妄を発症した場合、ハロペリドール注が第一に使用される症例は多い。がん患者の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では、内服困難ながん患者がせん妄を発症した場合の治療薬はハロペリドール注が一般的であると記載されている¹⁴⁾。しかしながら、添付文書上、パーキンソン病やレビー小体型認知症の既往がある患者や重篤な心不全の既往がある患者への使用は禁忌である。重篤な心不全患者への禁忌の理由は、心筋に対する障害作用（培養細胞による実験）及び動物実験や臨床で血圧降下作用が報告されているためである¹⁵⁾。一方で、米国食品医薬品局（FDA）では、ハロペリドール注は重篤な心不全患者への使用は禁忌ではないが、QT 延長や Torsades de Pointes（TdP）などの不整脈を誘発するリスクがあるため、投与の際には心電図モニターの装着を推奨している。また、ハロペリドール注の累積投与量として 2mg 以下と少量であれば、QT 延長や TdP などの不整脈は起こさないのではないかとの報告もある¹⁶⁾。

重篤な心不全でせん妄を発症した患者が内服困難な場合、ハロペリドール注の使用については、血圧低下や QT 延長などのリスクについても検討する。

Q&A

- Q せん妄発症リスクのある患者に対する睡眠障害への薬剤師の介入は？
- A せん妄は、夕方から夜間にかけて増悪することが多く、夜間の不眠につながることも多い。睡眠障害の改善には、せん妄予防効果があると報告されている¹⁰⁾スボレキサントやラメルテオンの開始を提案する。これらの薬剤は、心

血管系に与える影響も少ないため、比較的安全に使用可能である。特にベンゾジアゼピン系薬はせん妄発症リスクを上昇させるため、上記薬剤への変更を提案することでせん妄が予防できることがある。ベンゾジアゼピン系薬を中止する場合、離脱症状に注意が必要である。また、せん妄を発症した患者で、スボレキサントやラメルテオンの内服で改善がない場合、クエチアピンなどのせん妄治療薬を夕～眠前に内服することで、せん妄や不眠の症状が改善する症例がある。あるいは、トラゾドンやミアンセリンなどの少量の抗うつ薬を使用することもある。せん妄の症状は夕方から夜間にかけて悪化することが多い⁴⁾ため、せん妄治療薬や抗うつ薬を夕～眠前に内服することは有効である。薬剤（特に鎮静作用のある薬剤）次第では翌日に効果が遷延する可能性もあるため、薬剤の服用時間の調節が必要な場合もある。

Q 終末期の心不全患者におけるせん妄治療は？

A 終末期の心不全患者に特化した明確な報告はないが、終末期のがん患者や集中治療室の患者におけるせん妄の治療についての報告はいくつかある。終末期のがん患者におけるせん妄は、発症因子の改善が期待できる場合（可逆性）がある一方で、脳転移や肝不全など臓器不全に伴う改善困難（不可逆性）な場合もあることが報告されている¹⁴⁾。終末期の心不全患者にも同様のせん妄発症リスクは存在する。可逆性のせん妄の場合は、発症因子を同定し除去することが重要であるが、不可逆性のせん妄の治療は、患者の夜間の不眠や興奮、焦燥感など苦痛症状の緩和に努めることが第一となる。

がん患者において、せん妄の治療にハロペリドール注では効果不十分な場合、適用外使用にはなるが、ベンゾジアゼピン系薬であるフルニトラゼパム注やミダゾラムを併用することで夜間の不眠や日中の興奮や不穏症状の緩和が可能といわれている¹⁴⁾。また、内服困難で、在宅医療など静脈注射や皮下注射ができない時にベンゾジアゼピン系薬を使用する場合、適用外使用になるが、ジアゼパム坐薬やブロマゼパム坐薬が使用可能である⁸⁾。これらの薬剤は呼吸抑制をきたす可能性があるため、使用の際には呼吸回数を適宜確認する。ベンゾジアゼピン系薬はせん妄リスクのある薬剤であるが、終末期において、患者がベンゾジアゼピン系薬使用中に発症したせん妄の原因が他にある場合に、ベンゾジアゼピン系薬の中止により不眠を悪化させることもある¹⁴⁾。

また、集中治療室における成人患者の痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動、睡眠障害の予防および管理のための臨床ガイドラインでは、人工呼吸管理中の成人患者で不穏のために抜管できない場合、せん妄に対しデクスメトミジンの使用を提案している^{17,18)}。心不全患者においても、終末期の興奮や不穏症状が強い患者に、適用外使用になるが、ミダゾラムやデクスメトミジン

のような鎮静作用のある薬剤の投与が苦痛症状の緩和につながることもある。ただし、これらの薬剤を使用の際には、患者とのコミュニケーションが図りにくい状況になることについて、家族の理解が必要である。鎮静作用のある薬剤の使用方法や注意点については倦怠感の項目を参照。

Q オピオイド投与中にせん妄を発症した場合の薬剤師の介入は？

A せん妄発症時、オピオイド以外の薬剤の要因がないかを確認後、オピオイドの投与がせん妄発症の要因になっている可能性があれば、減量または中止を検討する。不可能であればせん妄の薬物療法を行う。

また、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン¹⁹⁾では、オピオイドの投与によりせん妄が発症した場合、一つの対策としてオピオイドの変更を考慮するよう推奨している。したがって、オピオイドの変更もせん妄の改善につながる可能性がある。

参考文献

- 1) ER Marcantonio : Delirium in Hospitalized Older Adults, *N Engl J Med*, **377**, 1456-1466 (2017).
- 2) RP Thom, CK Mock, P Teslyar : Delirium in Hospitalized Patients: Risks and Benefits of Antipsychotics, *Cleve Clin J Med*, **84**, 616-622 (2017).
- 3) K Hatta, Y Kishi, K Wada, T Odawara, T Takeuchi, T Shiganami, K Tsuchida, Y Oshima, N Uchimura, R Akaho, A Watanabe, T Taira, K Nishimura, N Hashimoto, C Usui, H Nakamura : Antipsychotics for Delirium in the General Hospital Setting in Consecutive 2453 Inpatients: A Prospective Observational Study, *Int J Geriatr Psychiatry*, **29**, 253-262 (2014).
- 4) 日本医師会：新版 がん緩和ケアガイドブック, 2017年3月。
http://dl.med.or.jp/dl-med/etc/cancer/cancer_care_kaitei.pdf.
- 5) 厚生労働省：厚生労働省保健局医療課長,保医発 0928 第1号.社会保険診療報酬支払基金,第9次審査情報提供。
https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20110928_01.pdf
- 6) TT Hshieh, J Yue, E Oh, M Puelle, S Dowal, T Trivison, SK Inouye : Effectiveness of multi-component non-pharmacologic delirium interventions : A Meta-analysis, *JAMA Intern Med*, **175**, 512-520 (2015).
- 7) J Young, L Murthy, M Westby, A Akunne, R O'Mahony; Guideline Development Group : Diagnosis, Prevention, and Management of Delirium : Summary of NICE Guidance, *BMJ*, **341**, c3704 (2010).
- 8) 一般財団法人 日本サイコオンコロジー学会, 一般財団法人 日本がんサポ

- 一ティブケア学会：がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019 年版
- 9) N Siddiqi, JK Harrison, A Clegg, EA Teale, J Young, J Taylor, SA Simpkins : Interventions for Preventing Delirium in Hospitalised non-ICU Patients, *Cochrane Database Syst Rev*, CD005563 (2016).
 - 10) SK Inouye, ST Bogardus Jr, PA Charpentier, L Leo-Summers, D Acampora, TR Holford, LM Cooney Jr : A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients, *N Engl J Med*, **340**, 669-676 (1999).
 - 11) K Hatta, Y Kishi, K Wada, T Takeuchi, N Hashimoto, K Suda, T Taira, K Tsuchida, T Ohmori, N Akizuki, Y Nishio, Y Nakanishi, C Usui, A Kurata, N Horikawa, H Eguchi, S Ito, H Muto, H Nakamura, N Uchimura : Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors, *J Clin Psychiatry*. **81** (2019).
 - 12) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，薬剤性パーキンソニズム，平成 18 年 11 月． <https://www.pmda.go.jp/files/000145644.pdf>
 - 13) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，アカシジア，2010 年 11 月．<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09.pdf>
 - 14) 日本緩和医療学会：がん患者の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．
<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/2018/pdf/sedation2018.pdf>
 - 15) 栗岡 良幸.向精神薬剤の心臓に対する影響:臨床薬理, **6**, 111-123 (1975).
 - 16) C Meyer-Masseti, CM Cheng, BA Sharpe, CR Meier, BJ Guglielmo : The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond?, *J Hosp Med*, **5**, E8-16 (2010).
 - 17) 集中治療室における成人の痛み、不穏/鎮静、せん妄、不動、睡眠障害の予防および管理のための臨床ガイドライン 2018 年版．
<https://www.sccm.org/getattachment/Research/Guidelines/Guidelines/Guidelines-for-the-Prevention-and-Management-of-Pa/PADIS-Guidelines-Japanese-2019.pdf?lang=en-US>
 - 18) SM Jakob, E Ruokonen, RM Grounds, T Sarapohja, C Garratt, SJ Pocock, JR Bratty, J Takala: Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials, *JAMA*, **307**, 1151-1160 (2012).
 - 19) 日本緩和医療学会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版

5-7 疼痛

Point

- 患者ごとに詳細な評価を行い鎮痛薬の選択を行う。
- 体液貯留や心拍出量の低下といった心不全に伴う変化そのものが身体的苦痛の原因ともなり得るため、心不全患者の身体的苦痛に対する緩和ケアには、非オピオイド鎮痛薬やオピオイドならびに鎮痛補助薬による疼痛コントロールに加え、心不全に対し使用される利尿薬、血管拡張薬、強心薬などの薬物療法や認知行動療法などの非薬物療法が含まれる。
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪のリスクがあるため心不全患者での使用を控える。心不全患者における非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンを第一選択薬とする。

使用薬剤

- ・アセトアミノフェン
- ・コデイン
- ・トラマドール（アセトアミノフェン配合製剤を含む）
- ・モルヒネ
- ・オキシコドン
- ・フェンタニル
- ・プレガバリン

疼痛は心不全患者の終末期において 41～77%と高頻度に認められ、NYHA 心機能分類が重症なほど出現頻度が高いことが報告されている^{1,2)}。しかしながら、疼痛の原因を特定することが難しい場合も多く、「痛みの部位」「強さ」「性質」「発症・持続時間・リズム・様式」「増悪因子」「軽快因子」などを考慮した包括的なアセスメントが重要となる。

心不全患者の疼痛は大きく心原性と非心原性疼痛の 2 つに分類され、非心原性疼痛が一般的である。狭心症由来の心原性疼痛であれば、経皮的冠動脈形成術（PCI）、冠動脈バイパス術（CABG）や狭心症治療薬などでコントロールを行う。モルヒネは心筋梗塞の急性疼痛だけではなく、慢性疼痛に対しても有効とされているが、日本では末期心不全患者へのモルヒネに対する患者選択、種類と投与経路、用量などの報告が少ないため、十分な観察が必要である。非心原性疼痛の軽度な痛みには第一段階として非オピオイド鎮痛薬を使用し、十分な鎮痛効果が得られない場合は第二段階として弱オピオイドのコデインや

トラマドールを使用する。さらに強い痛みに対しては第三段階として強オピオイドであるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを用いる。なお、非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬の併用ならびに中止は全ての段階で考慮する。

日本における心不全患者の緩和ケアに関する全国調査では、回答した 531 施設のうち 403 施設において鎮痛薬もしくは鎮静薬が使用されており、最も多く使用されている鎮痛薬はモルヒネ（351 施設：87%）であり、次いでフェンタニル（112 施設：28%）、アセトアミノフェン（99 施設：25%）、NSAIDs（88 施設：22%）、コデイン（40 施設：10%）の順である³⁾。

薬剤師の関わり方

心不全患者は腎機能が低下していることが多いため、薬剤の開始時には、腎機能に応じて各薬剤の投与量が適切に調整されているかを確認する。また、各薬剤は低用量から開始し、患者の痛みの程度、副作用を確認しながら増量を提案する。特に QT 延長や浮腫を引き起こす可能性がある薬剤については、心不全の増悪に繋がるため心電図や体重の変動などに注意する。

オピオイドが投与される前には各薬剤との相互作用の有無を確認する。投与後は悪心・嘔吐、せん妄、便秘などの副作用をモニタリングし、必要に応じて制吐薬や抗精神病薬、便秘薬などの処方提案を行う。また、腎機能が低下した患者では、ごく少量から開始するとともに、モルヒネと比較し代謝物による副作用が少ないオキシコドンもしくはフェンタニルを提案する。

各論

モルヒネ・オキシコドンについては 5 章 2 呼吸困難を参照。

アセトアミノフェン

薬剤の特徴

中枢神経系における COX 阻害によるプロスタグランジン合成阻害により鎮痛作用を示すと考えられており、末梢における COX 阻害作用はほとんどないことから腎虚血作用がなく、安全性が高いとされている。鎮痛効果は用量依存的に得られるが、過量投与による肝障害発現後に心機能が悪化する可能性があるため⁵⁾、心不全患者では 1 日総量として 1,500mg 程度を目安とし、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

主な注意事項とモニタリング項目

1 日総量 1,500mg を超す高用量を長期間投与する場合には重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与する必要がある。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与となるおそれがあることから、これらの薬剤との併用に注意する。

腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）では、経口投与で AUC_{8-24h} が約 1.4 倍増加するため低用量から開始する。注射剤は体重により投与量を調整する必要があるが、投与量にかかわらず 15 分間かけて点滴静注する。なお、腎機能低下時には用量の減量や投与間隔を延長するなど同様に注意が必要である。

コデイン

薬剤の特徴

鎮痛力価はモルヒネの 1/6 とされ、120mg/日に増量しても効果が不十分な場合は、強オピオイドへの変更を検討する。CYP2D6 によりモルヒネに代謝されるが、日本人の約 20%は CYP2D6 活性が低く（intermediate metabolizer）コデインからモルヒネに効率よく代謝できない集団が存在する。

主な注意事項とモニタリング項目

モルヒネに代謝されることで鎮痛作用を発現するため、腎機能又は肝機能低下時はモルヒネに類似した副作用が現れやすいため注意する。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長し、特に高度な腎機能障害を有する患者では使用しないことが望ましい。抗コリン作用を有する薬剤やクマリン系抗凝血剤（ワルファリン）の作用を増強させるため注意が必要である。

トラマドール

薬剤の特徴

鎮痛力価はモルヒネの 1/5 であり、CYP2D6 により活性体となり CYP3A4 で不活性化される。トラムセット®配合錠は 1 錠中にトラマドール 37.5mg とアセトアミノフェン 325mg を含有する。

主な注意事項とモニタリング項目

腎障害又は肝障害のある患者では高い血中濃度が持続し、作用及びセロトニン症候群などの副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与する。投与初期は悪心や食思不振が現れやすいため制吐薬を併用し、特に 75 歳以上の高齢者ではトラマドールとして 150mg/日以下で投与することが望ましい。オピオイド鎮痛薬を投与中の患者では、痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。また、クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）やジゴキシン、キニジンとの相互作用に注意する。

フェンタニル

薬剤の特徴

鎮痛効果は経口モルヒネの約 100 倍、経口オキシコドンの約 67 倍である。ほとんど肝臓で代謝されるため、モルヒネに比べ腎機能が低下した症例に対して使用しやすく、便秘、悪心・嘔吐などの副作用も少ない。

持続静注・持続皮下注は経皮吸収型製剤と比較してより安定した鎮痛効果が得られるが、持続静注の維持量は個人差が大きいことが知られている。経口モルヒネから本剤の持続静注・持続皮下注入への換算量は、経口モルヒネ 30mg/日 \div フェンタニル持続静注・持続皮下注入 0.3mg/日、経皮吸収型製剤への換算量は、経口モルヒネ 30mg/日 \div フェンタニル推定吸収量 0.3mg/日である。

主な注意事項とモニタリング項目

CYP3A4 の阻害もしくは誘導作用のある薬剤により影響を受けるため、投与開始前には併用薬について確認を行う。投与開始後は眠気、悪心・嘔吐、せん妄の有無や呼吸回数をモニタリングする。モルヒネと比較し鎮痛耐性を起こしやすいため、鎮痛効果が得られにくい場合は、それが耐性によるものか、症状の進行によるものなのかを評価し対応する必要がある。

フェンタニルの持続静注・持続皮下注入は適用外使用となるが、経皮吸収型製剤は所定の e-learning を受講することで慢性疼痛に対して使用可能である。初回貼付後および増量後少なくとも 2 日間は増量を行わず、同製剤の鎮痛効果は貼付面積に相関するため、剥がれていないか定期的に観察する。なお、貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になるため注意が必要である。

プレガバリン

薬剤の特徴

神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛に対して用いられる。ほとんど代謝されず腎臓から排泄される。

主な注意事項とモニタリング項目

主として未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。腎機能別の用法用量は以下の通りである。

クレアチニン クリアランス (mL/分)	60以上	30以上～60未満	15以上～30未満	15未満
投与量(mg/日)	150～600	75～300	25～150	25～75
投与回数	1日2回	1日2回	1日1～2回	1日1回～ 2日に1回

投与開始時に眠気およびめまいが出現しやすいため、高齢者では眠前に1日1回25mgから開始し数日かけて増量する。眠気が出現しやすいため、特に痛みで眠れない患者に対して有効なことがある。なお、中止する場合も1週間かけ徐々に減量を行う。血管浮腫を引き起こす薬剤や末梢性浮腫を引き起こす薬剤との併用により、血管浮腫、末梢性浮腫、体重増加、体液貯留などを引き起こすことがあり、これらの副作用が認められた場合には薬剤の中止を考慮する。

Q&A

- Q 心不全患者の疼痛管理において第一選択薬は何が適しているか？
- A まず非オピオイド鎮痛薬を用いるが、NSAIDsはナトリウム・水分貯留作用、利尿薬効果への鈍化作用、体血管抵抗の増強作用などを有し、単独で腎機能障害と関連することが報告されているため⁶⁾、心不全患者では基本的に避けることが望ましい。また、心不全で使用されるアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)またはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、利尿薬とNSAIDsの3剤併用療法は、急性腎不全のリスクを増大することが報告されている⁷⁾。このため、豪州ADRAC(Adverse Drug Reactions Advisory Committee: 医薬

品副作用諮問委員会)では、「ARB・ACE阻害薬、利尿薬およびNSAIDs (COX-2阻害薬を含む)の組み合わせをできる限り避け、高齢者や腎機能障害のある患者についてARB・ACE阻害薬とNSAIDsを使用する場合は細心の注意を払うべき」とされている。欧州4カ国において心不全による入院例92,163件を特定し、入院歴のない824万人と比較した試験では、本邦で未承認の薬剤も多く含まれるが、2週間以内のNSAIDsの服用は、過去(184日以上前)に服用していた場合と比較し、心不全による入院リスクが19%高くなることが報告されている⁸⁾。

アセトアミノフェンはNSAIDsと異なり、末梢におけるCOX阻害作用はほとんどないことから腎虚血作用がなく、安全性が高いとされている。

心不全症例では腎機能低下を合併していることが多く、腎機能低下はもっとも重要な予後規定因子とされている⁹⁾。これらのことから心不全患者では、NSAIDsは基本的に避け、アセトアミノフェンを第一選択薬とすることが望ましい。

Q 心不全患者の疼痛管理における鎮痛補助薬の注意点は？

A 神経障害性疼痛に対しては、プレガバリンが相対的に安全とされている。しかしながら、有痛性糖尿病性神経障害患者を対象にプレガバリン150～600mg/日を52週間投与した国内第Ⅲ相臨床試験における浮腫の発生頻度は15.4%であり¹⁰⁾、システマティックレビューにおいてもプレガバリン服用患者で浮腫の発現頻度が4.6倍増加することが報告されている¹¹⁾。このため体重の変動には特に注意が必要である。なお、鎮痛補助薬を使用する場合においても腎機能に応じた投与量の調整が必要である。

Q 在宅で不要となった麻薬はどのように扱えばよいか？

A 家族には予め、飲み残しや不要となった麻薬および使用済みまたは未使用で不要となった持続注入器は、当該麻薬の交付を受けた医療機関または薬局に持参するように説明しておく。なお、受け取った医療機関または薬局が遠方である場合は、医療用麻薬を取り扱う最寄りの医療機関や薬局に持ち込むことも可能である。在宅の患者が死亡し遺族等から医療用麻薬を引き取った場合は、麻薬管理者または麻薬小売業者が、他の職員の立会いの下に回収が困難な方法で廃棄し、廃棄後30日以内に都道府県知事に「調剤済麻薬廃棄届」を提出する。なお、返却された持続注入器は使用の有無にかかわらず、施用残として取り扱う。

参考文献

- 1) JP Solano, B Gomes, IJ Higginson : A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and

- renal disease, *J Pain Symptom Manage*, **31**, 58-69 (2006).
- 2) LS Evangelista, E Sackett, K Dracup : Pain and heart failure: unrecognized and untreated, *Eur J Cardiovasc Nurs*, **8**, 169-173 (2009).
 - 3) T Kuragaichi, Y Kurozumi, S Ohishi, Y Sugano, A Sakashita, N Kotooka, M Suzuki, T Higo, D Yumino, Y Takada, S Maeda, S Yamabe, K Washida, T Takahashi, T Ohtani, Y Sakata, Y Sato : Nationwide Survey of Palliative Care for Patients With Heart Failure in Japan, *Circ J*, **82**, 1336-1343 (2018).
 - 4) WS Chung, CL Lin : Increased risk of congestive heart failure in patients with acetaminophen poisoning: A nationwide cohort study, *J Appl Toxicol*, **38**, 766-772 (2018).
 - 5) X Zhang, PT Donnan, S Bell, B Guthrie : Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis, *BMC Nephrol*, **18**, 256 (2017).
 - 6) F Lapi, L Azoulay, H Yin, SJ Nessim, S Suissa : Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study, *BMJ*, **8**, 346:e8525 (2013).
 - 7) A Arfè, L Scotti, C Varas-Lorenzo, F Nicotra, A Zambon, B Kollhorst, T Schink, E Garbe, R Herings, H Straatman, R Schade, M Villa, S Lucchi, V Valkhoff, S Romio, F Thiessard, M Schuemie, A Pariente, M Sturkenboom, G Corrao; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study, *BMJ*, **28**, 354:i4857 (2016).
 - 8) K Damman, MA Valente, AA Voors, CM O'Connor, DJ van Veldhuisen, HL Hillege : Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis, *Eur Heart J*, **35**, 455-469 (2014).
 - 9) J Satoh, S Yagihashi, M Baba, M Suzuki, A Arakawa, T Yoshiyama : Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial, *J Diabetes Investig*, **2**, 457-463 (2011).
 - 10) G Zaccara, P Gangemi, P Perucca, L Specchio : The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Epilepsia*, **52**, 826-836 (2011).

6. 心不全緩和ケアにおける地域連携の必要性

Point

○心不全患者を地域全体で支えるため、医療・介護・福祉（医療機関、介護支援センター）が連携することが重要である。

厚生労働省の「循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ」における報告書では¹⁾、心不全が、すべての心疾患に共通した終末期的な病態であり、患者数の増加が予想されることから、緩和ケアの対象の主な循環器疾患として心不全を想定している。心不全患者における苦痛は、多面的・複合的であることから、医療機関における多職種による対応（全人的なケア）が必要であるとし、具体的には、医師、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養士、医療ソーシャルワーカー等の連携が重要である。

また循環器疾患は、急性期病院だけでなく中小病院や診療所等の地域の医療機関も主体となって診療を行っていることから、緩和ケアの提供においては、病院内だけでなく地域も中心的な役割を担う可能性があるとしている。このため地域の基幹病院は、心不全患者の緩和ケアが適切に提供されるよう、かかりつけ医と連携することが重要であるとしている。このようなことから、心不全患者を地域全体で支えるため、医療・介護・福祉（医療機関、介護支援センター）、が連携する仕組みを構築しなければならない（図参照）。

心不全に対する疾病管理において、多職種によるチームアプローチを用いた介入は「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」で推奨されている（推奨クラスⅠ、エビデンスレベルA）²⁾。入院中、心不全多職種チームによる医療を提供することが推奨されており、緩和ケアはその一環として行われるが、退院後は地域を含めた対応が求められる。医療機関のチームと地域の医療機関（かかりつけ医等）が地域の実情や患者の意向等に応じた連携をすることで、心不全患者とその家族に対して緩和ケアを提供することが想定される。ただし、現在はそこまで社会体制が整っておらず、個々の症例で試行錯誤しながら対応している段階である。

循環器疾患、特に心不全における緩和医療を必要とする患者の多くは、多種類の薬剤を使用していることが多い。そのため、ポリファーマシー（潜在的不適切処方）、服薬アドヒアランス、薬物間相互作用、慢性心不全の標準な治療の有無（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬、利尿薬等の治療薬）、などをチェックすることが必要であ

る。さらに患者ごとの病態を重要視する必要があるため、患者個々の服薬歴、副作用歴、アレルギー歴のほか、投与時間、投与方法など緩和ケアにおける薬物療法にかかる情報共有は必要不可欠である。服薬指導は、病棟・外来・薬局などで実施される必要があるが、近年の医療の在宅医療へのシフトをふまえると、外来時における服薬指導（薬剤師外来など）や保険薬局における訪問薬剤管理指導や緊急時対応などが、今後ますます求められるようになるものと考えられる。今後の取り組みとして、病院薬剤師は緩和ケアにおける在宅患者には、必要に応じて、薬剤サマリーを発行し、緩和ケアが滞りなく移行できるよう配慮する。そして、保険薬局もトレーシングレポートにより患者の状態や訴えを病院に報告することで、患者個々の状態に合わせたシームレスな緩和ケアに貢献できると考えられる。

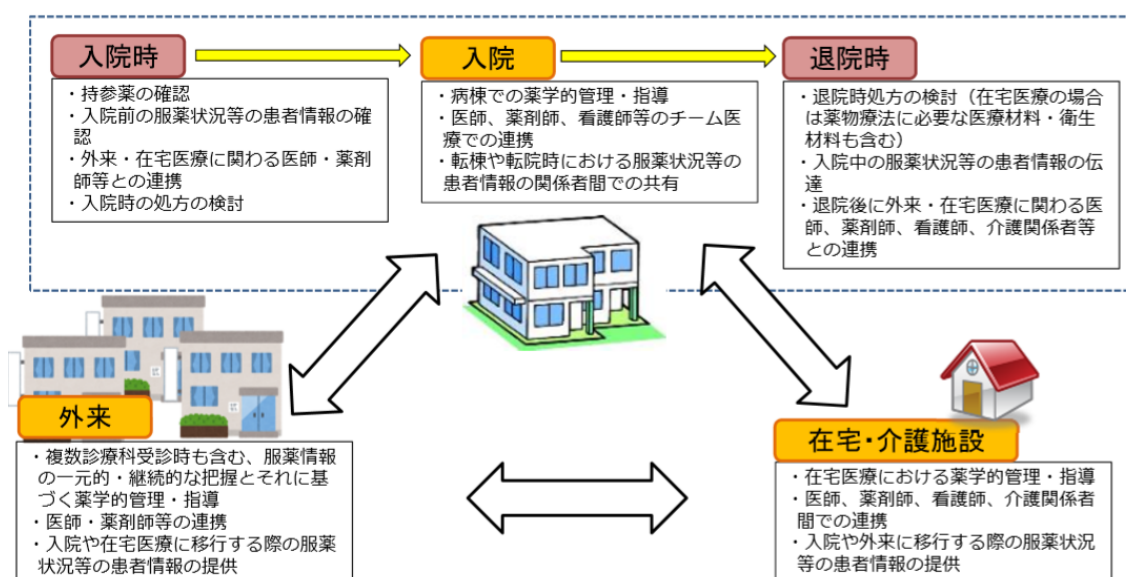


図. (『薬局・薬剤師のあり方、医薬分業のあり方 (その1)』第7回 医薬品医療機器制度部会 資料2 平成30年10月18日) より抜粋

参考文献

- 1) 厚生労働省. 循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ報告書 (平成30年4月26日公表)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204784.pdf>
- 2) 日本循環器学会・日本心不全学会, 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). JCS2017_tsutsui_h.pdf (j-circ.or.jp), 2019年8月参照

7. 終末期心不全の段階における心不全薬の考え方

Point

- 終末期心不全の段階では治療の目的が生存率の改善から QOL, ADL の維持になることを考慮して、患者の症状や ACP の視点に応じた治療内容の調整が必要である。
- カテコラミンの间歇・持続点滴は緩和ケアの一環として使用されることがある。

心不全薬の考え方

終末期心不全の段階では治療の目的が生存率の改善から QOL, ADL の維持になることを考慮して、患者の症状や ACP の視点に応じた治療内容の調整が必要である。終末期心不全の段階においては、心不全の悪化に伴い、腎機能悪化、血圧低下、食欲低下など多くの問題が生じてくる。収縮能が低下した心不全の生存率改善を期待して投与が開始される ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は、特に忍容性がこの時期では低下しやすい。しかし、たとえ人生の最終段階であっても心不全治療自体が症状緩和につながるため、減薬を考えるにあたっては、特にキードラッグである ACE 阻害薬・ARB や β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬はできる限り継続することが望ましい。一方で、腎機能の悪化や血圧低下など、全身状態への影響が深刻になった場合には、減量や中止が検討されることもある¹⁾。注意点として減量や中止も一気に行うと明らかに状態が悪化する可能性もあるため、様子を見ながら行うことが望ましい。また、これらの事項は、多職種での事前情報共有がなければ実際の治療現場で混乱をきたすことになるので注意する。

利尿薬は慢性心不全、急性心不全において、利尿を得てうっ血を改善するために広く使用されている薬剤であるが、心不全が悪化するにつれてますます臓器うっ血、水分貯留状態の傾向は強くなるため、終末期心不全の段階でも、利尿薬は継続されることが多い。ただし、脱水により症状が悪化している場合は、減量・中止も考慮するなど、臨機応変の対応が求められる。

カテコラミンの间歇点滴

心不全患者の末期はカテコラミン依存的になることが多いが、末期心不全患

者に対して、外来などで間歇的にカテコラミンを投与し、QOL の改善と入院回避を期待するという方法が報告されている²⁾。しかし、カテコラミンの点滴投与は、本来の入院下での使用方法ではないため、安全管理や点滴ルート、緊急時の対応や保険請求の可否について、今後の検討課題である。

参考文献

- 1) A Gadoud, SM Jenkins, KJ Hogg : Palliative care for people with heart failure:summary of current evidence and future direction, *Palliat Med*, **27**, 822-828 (2013).
- 2) K Nishi, Y Sato, T Miyamoto, M Toma, R Taniguchi, R Fukuhara, S Saijo, H Fujiwara, Y Takatsu : Intermittent infusions of carperitide or inotropes in out-patients with advanced heart failure, *J Cardiol*, **59**, 366-373 (2012).

8. おわりに

緩和ケア自体は呼吸困難や痛みの改善、または QOL や ADL の改善に主体が置かれ、直接生命予後の改善を目的とするものではない。しかし、がんの領域では適切な緩和ケアは症状を改善し、ADL や QOL を低下させる不要な侵襲的処置を減らすことにより、転移性肺がん患者では、むしろ症状を改善し生存曲線も改善させることが報告されている¹⁾。また、ミダゾラムなどを使用した深い鎮静は予後を悪化させる懸念が最も大きい緩和ケアの方法であるが、進行がんの患者における深い鎮静は、適切に行えば人工呼吸器の使用頻度にも生命予後にも影響を与えないことが報告されている²⁾。

一方、最近になって、緩和ケアを行った心不全患者では心不全入院が減少することや QOL が保たれること、生命予後も悪化させないことなどが報告されるようになった³⁾⁴⁾。実際に、適切な薬剤を低用量で使用することにより全身状態が落ち着き、多少なりとも生存日数が延長したと感じる心不全症例も少なからず経験する。心不全緩和ケアは、本人にとって最善と思われることを医療・ケアチームで共有し、適切な薬剤使用により、QOL, ADL を保ちながら、生命予後も短縮させない方向を模索すべきである。

参考文献

- 1) JS Temel, JA Greer, A Muzikansky, ER Gallagher, S Admane, VA Jackson, CM Dahlin, CD Blinderman, J Jacobsen, WF Pirl, JA Billings, TJ Lynch. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **363**, 733-42 (2010).
- 2) I Maeda, T Morita, T Yamaguchi, S Inoue, M Ikenaga, Y Matsumoto, R Sekine, T Yamaguchi, T Hirohashi, T Tajima, R Tatara, H Watanabe, H Otani, C Takigawa, Y Matsuda, H Nagaoka, M Mori, Y Tei, A Kikuchi, M Baba, H Kinoshita. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, **17**, 115-22 (2016).
- 3) N Sahlollbey, CKS Lee, A Shirin, P Joseph. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. doi: 10.1002/ejhf. 1783 (2020)..

- 4) MS Diop, GS Bowen, L Jiang, WC Wu, PY Cornell, P Gozalo, JL Rudolph. Palliative Care Consultation Reduces Heart Failure Transitions: A Matched Analysis. *J Am Heart Assoc*, **9** : e013989 (2020).