

**文 献**

- 1) Morita T et al: Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care: a population-based survey in Japan. *J Pain Symptom Manage* 31: 306-316, 2006
- 2) Morita T et al: Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 21: 282-289, 2001
- 3) Portenoy R et al: Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. *J Pain Symptom Manage* 32: 532-540, 2006
- 4) Reid CM, Goberman-Hill R, Hanks GW: Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol* 19: 44-48, 2007

CASE

13

## オピオイドを処方した後、 次はどうする？

**CASE**  
肺がん・骨転移の外来患者さんにオピオイドが処方されましたが、鎮痛が悪く、予定の外来日より早く受診してきました。外来看護師が患者さんに確認したところ、薬が増えたわりに痛みが減らないこと、逆に眠気の不快さがあり便秘にもなっていることが分かりました。患者さんからは、「麻薬は効果がないわりに副作用が強い」、「こんなに眠くちゃ仕事ができない」という不安げな言葉が聞かれました。次回外来まで2週間ありますが、鎮痛のサポートをどうしたら良いでしょうか？



Q

### あなたならどうする？

- Ⓐ 患者・家族の心配ごとを確認したうえで、継続的に電話モニタリングを行い、必要に応じて患者・家族からの電話相談を受ける。
- Ⓑ 困ったときには、保険薬局に電話相談してもらうよう、患者・家族に伝える。
- Ⓒ どうしても痛みが我慢できないときは、外来や救急を受診してもらうように伝える。

### このケースを解くためのエビデンス

がん患者を対象とした疼痛マネジメントについて患者教育に関連したいくつかの無作為化比較試験がある。それによると、がん疼痛のある患者に、**個々の患者に応じた教育やフォローアップを行うこと**で、痛みは緩和することが分かった。たとえば、がん患者を対象とした痛み緩和プログラムとして、Miaskowskiのプログラム (PRO-SELP) (KEY ARTICLE)がある。このプログラムは、骨転移のあるがん患者174例を対象に、トレーニングを受けた看護師が第1週目に訪問し、①冊子を用いた鎮痛薬の誤解の相談、②ピルボックスを使用した内服薬の整理、③痛み日記を用いた疼痛評価の方法、④痛みが緩和しないときの医師とのコミュニケーション方法などについて、患者の個別性に合わせた面接を行った。その後、フォローアップとして第2・4・5週目に電話で痛みの強さと鎮痛薬の使用方法について確認し、第3・6週目に患者の自宅を訪問した。結果は、介入群では対照群に比較して、6週目

までの痛みのNRS (numerical rating scale) が有意に減少した ( $p < 0.0001$ )。また、介入群では、定時使用薬と頓用薬の合計使用量がより増加していた (図1)。これは、がん疼痛マネジメントに患者教育が有効であること、疼痛マネジメントの教育は、その患者が実際に心配していることを明らかにし、患者個別に継続して行うことが有効であることを示唆している。

がん疼痛マネジメントの患者教育の内容について、具体的な方法と方法を比較した質の高い臨床試験はない。「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版」(日本緩和医療学会：編)<sup>1)</sup>では、実施されていた介入プログラムに共通する内容や方法を推奨し、①痛みとオピオイドに対する正しい知識、②痛みの治療と計画と具体的な鎮痛薬の使用方法、③医療者への痛みの伝え方、非薬物療法と生活の工夫、⑤セルフコントロール、と示している。

## KEY ARTICLE

---Miaskowski C et al: Randomized clinical trail of the effective of a self-care intervention to improve cancer pain management. J Clin Oncol **22**: 1713-1720, 2004

**対象** 外来通院中のがん患者

**方法** 無作為化比較試験

**介入** 看護師による定期的な電話でのフォローアップ

**測定** 疼痛NRS

**結果** 看護師によるサポートを受けた群では有意に鎮痛された (図1)。また、看護師によるサポートを受けた群では定時内服量が増え、適切なタイトレーションになることが分かった。さらに、看護師によるサポートを受けた群では処方されたオピオイドの合計量は変わらないが、実際に患者に使用したオピオイド量が増加した (図2)。

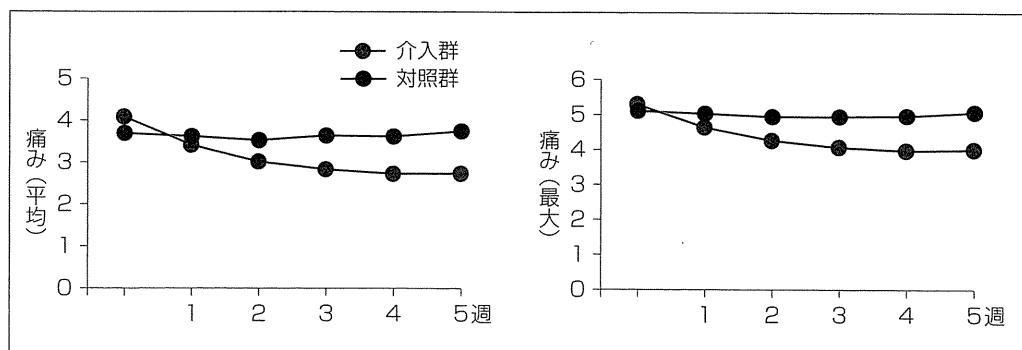


図1 介入による鎮痛の程度

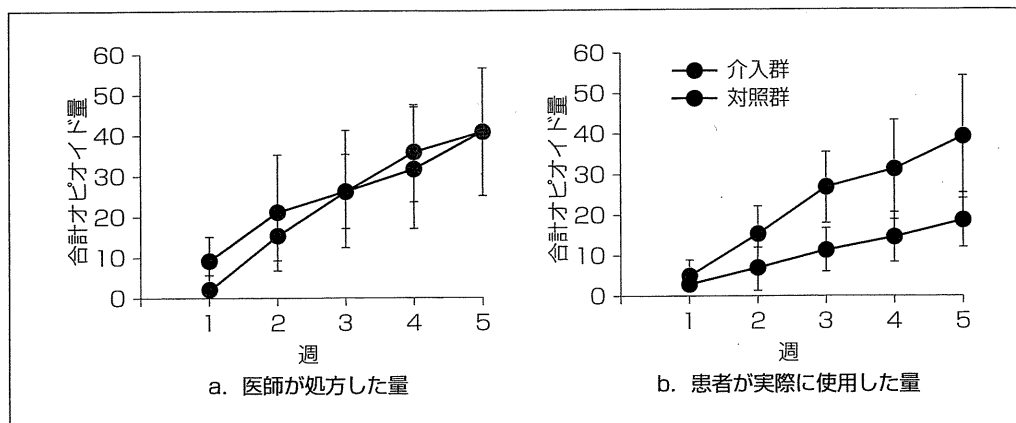


図2 介入によるオピオイドの処方量と使用量

### EVIDENCE SUMMARY

- ・看護師による定期的な訪問や電話相談などのサポートを受けた患者は、痛みが改善する。患者が実際に心配していることを把握し、個別性と継続性をもって対応することが重要である。
- ・教育内容は、①痛みとオピオイドに対する正しい知識、②痛みの治療と計画と具体的な鎮痛薬の使用方法、③医療者への痛みの伝え方、④非薬物療法と生活の工夫、⑤セルフコントロール、である。

## エビデンスを臨床に生かすコツ

外来で痛みのある患者をサポートする場合、自宅訪問などがむずかしくても、外来受診時や在宅での電話モニタリングは可能だろう。ただ、実際に患者サポートを外来で行うにあたって留意しなければならないことがいくつかある。

まず、患者・家族との信頼関係がないのにサポートするといってもうまくいかない場合がある。なるべく、カルテや主治医・外来の看護師などから、患者・家族の情報(治療経過や病状認識)を得ておこう。たとえば、再発や治療中止といった悪い知らせの後など、患者・家族の心理に影響を及ぼしているできごとがなかったか確認しておく。とくに初回は患者・家族のニーズと個別性を踏まえた介入が信頼関係の構築や継続性に影響するので十分に留意して関わらなければならない。

次に、サポート内容としては、①痛みとオピオイドに対する正しい知識、②痛みの治療と計画と具体的な鎮痛薬の使用方法、③医療者への痛みの伝え方、④非薬物療法と生活の工夫、⑤セルフコントロール、などを参考にすると良い。





## PRACTICE

### ①痛みとオピオイドに対する正しい知識

「麻薬は中毒になりません」、「寿命が縮まることはありません」とだけ伝えても、患者自身がすぐに抵抗なくオピオイドを使うことはあまりない。事実だけを伝えてもまずは患者の認識や体験を確認することからはじめることが重要である。「(医療用麻薬が)はじまってから心配なことはありますか」や「実際に薬を飲んでみて日常生活に困るようなことはなかったですか」など、患者の個々の不安と日常生活を把握したうえでのサポートを行う。

### ②痛みの治療と計画と具体的な鎮痛薬の使用方法

痛みの原因検索や疼痛治療の目標、定時鎮痛薬とレスキュードーズの使用方法、副作用の対策である。実際にオピオイドが処方されたときには、定時鎮痛薬やレスキュードーズの使用方法・副作用の対策などは説明されている。しかし、自宅に戻ると説明されたことを忘れていたり、解釈を間違っていたりすることもある。このような場合には、「定時鎮痛薬と頓用薬の使い方についてどのように説明されていますか」、「急に痛くなったりすることはありますか」などと事実を確認し、「頓用薬は突発的に痛くなったときに使ってください」など実際の場面を確認して対応を伝えると良い。副作用についても、「薬がはじまってから嘔気や便秘で困っていませんか」と事実を確認し、「嘔気や便秘が起きてからではつらいので予防的に使しましょう」など対策を説明する。

### ③医療者への痛みの伝え方

「痛みを数字で伝えるのはむずかしいかもしれませんが、血圧の値のように伝えてもらうと痛みの評価に繋がります。たとえば、痛みがまったくないときが0で、我慢ができないような強い痛みを10とすると、いくつぐらいになりますか？」のようにNRSなどを確認する。「5以上の痛みが続くようであれば、外来に連絡してください」などと伝えると、患者・家族が医療者に伝える際の目安になる。

### ④非薬物療法と生活の工夫

患者・家族が行っている薬物療法以外の工夫を確認し、強化する。「ご自身で痛みに対して日常生活の工夫などしていることはありますか」と確認し、痛みが悪化・軽快する要因を観察し、生活に取り入れるようにする。たとえば、冷やしたり温めたり、移動時に工夫したりなどである。

### ⑤セルフコントロール

患者が自分で痛みを観察したり、レスキュードーズ使用のタイミングなどについて患者の意向を取り入れたりする。たとえば、痛み日記を使用したり、その内容を看護師と確認し、「うまく頓用薬を使えていますね」など患者の体験を支持し、自己効力感を高めるようにする。

その他には、看護師がモニタリングした結果を経時的に同じ方法で記載しておくことが望ましい。たとえば、疼痛の評価シート(CASE 2参照)や電子カルテであれば疼痛テンプレートを作成し、看護師間で情報共有しておく。なぜならば、同じ看護師がいつもモニタリングできるとはかぎらないし、チームでの情報共有や疼痛評価をする場合にも比較しやすいからだ。また、疼痛指示を運用できるようにあらかじめ主治医や緩和ケア医に相談しておくこと

や、病態や全身状態の変化が症状と重なる場合の医師への連絡方法（主治医なのか緩和ケア医なのか）などを明確化しておくが良い。

## では、このケースではどうするか？

### • ④を選んだ→80点 *Good!*

患者・家族のニーズを確認するとともに、継続的に外来の看護師がモニタリングしている。また、患者・家族が困ったときの窓口も準備されている。合格！

### • ⑤を選んだ→50点

保険薬局との連携できていれば、良い方法である。ただし、保険薬局では患者の情報が少ないので、外来看護師と保険薬局が「顔の見える関係」になっておくことが必要である。外来看護師は保険薬局が患者の情報をもったうえで、患者の相談に乗れるように調整する。また、あらかじめ患者に、保険薬局に口頭や文章などで患者情報が伝わることについて了解を取っておく必要がある。

### • ③を選んだ→20点

必要なアドバイスではあるが、患者・家族のニーズを捉えていない。これでは患者の痛みは改善しにくいだろう。

## このケースの解説

このケースでは、外来患者にオピオイドが開始になったが痛みが治まらず、副作用が出現している。患者の言動から仕事への影響などの不安が表れており、オピオイドへの抵抗も推察できる。実際、このような患者・家族に関わる時に、「痛みで困ったら連絡してください」、「痛ければ受診してください」とだけでは、良好な疼痛マネジメントは得られにくい。なぜならば、**一般的な情報や対応だけでは患者・家族個々に沿ったモニタリングができにくい**からである。前堀<sup>2)</sup>らによると、外来通院中の患者の80%が、鎮痛・副作用管理が不十分ではあるが、病院には行っていないと報告している。

オピオイドが投与された後のモニタリングにより、**個々の患者・家族の心配ごとを聞き、その事実と背景を把握したうえで知識や技術を提供**することができる。痛みや鎮痛薬についての理解は一度で得られるものではないし、レスキュードーズ使用のタイミングなども分かるので、継続的なモニタリングは必要だ。また、患者窓口では、困ったときに患者が主体的に相談できたり、医療者に痛みの変化や連絡すべき症状を伝えたりすることができる。

## 文献

- 1) 日本緩和医療学会(編)：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版，金原出版，東京，p178-182，2010
- 2) 前堀直美ほか：保険薬局薬剤師の電話モニタリングによる症状緩和の評価：OPTIM 浜松。第15回日本緩和医療学会学術学会プログラム・抄録集，p159，2010

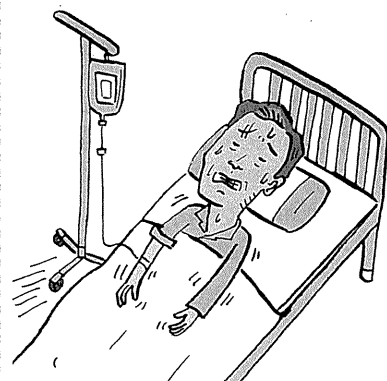
CASE

14

## しびれる痛みに対応する

## CASE

肺がんの頸部リンパ節転移が腕神経叢に浸潤し、放射線治療を終了したPS (performance status) 2の患者さん。上肢全体に重だるい痛みと、C7～8支配領域にジンジンするしびれ痛みや触れると異常に不快になる感覚があります。オキシコドン徐放剤40 mgを12時間ごとに1日2回と、アセトアミノフェン1 gを起床時・昼・夕・寝前の1日4回定時に使っています。重だるい痛みはNRS (numerical rating scale)で2～3/10ですが、しびれる痛みはNRSで7～8/10です。レスキュードーズのオキシコドンは20 mg/回で用意しています。レスキュードーズはしびれる痛みには効かず、強い眠気を誘うので、患者さんは使いたがりません。このようなしびれる痛みに対して、どのように対処すれば良いでしょうか？



Q

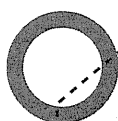
## あなたならどうする？

- Ⓐ ガバペンチン 300～600 mg/日をオキシコドン徐放剤と併用し、副作用を観察しながら増量する。
- Ⓑ オキシコドン徐放剤を120 mg/日に増量する。
- Ⓒ アセトアミノフェンを6 g/日に増量する。

## このケースを解くためのエビデンス

がん疼痛対策の基本はオピオイドの投与だ。だが、**神経障害性疼痛があるとオピオイド一辺倒では眠気だけが強くなり、痛みはうまく楽にならないことがある。**神経の支配領域に焼けるような痛み、電気が走るような痛み、少しでも触れると異常な痛みや不快な感覚があるときは、神経障害性疼痛を疑ってみよう。神経障害性疼痛は、乳がん、肺がん、直腸がんが神経叢や特定の神経への浸潤・圧迫したときに多くみられる。ガバペンチンは、そのような神経障害性疼痛に対して効果があるとされている鎮痛補助薬である。鎮痛補助薬とは、それ自体には鎮痛作用や適応はないが、鎮痛薬と一緒に使うと、この「しびれる痛み」のような病態に対して効果を発揮できる薬物のことだ。

ここで、1つのエビデンスを紹介しよう。Caraceniらは、がんによる神経障害性疼痛をもつ患者に対し、ガバペンチンを600 mgから開始し、1,800 mgまでを上限にオピオイドと併用し、痛みの軽減と異常感覚に対する効果をプラセボと比較した。数日で平均疼痛強度と知覚不全に有意な差を認めたが、電撃痛や灼熱痛に差は認められなかった(KEY ARTICLE)。副作用には眠気やめまいがあるので注意が必要だ。さらに、ベンゾジアゼピン系薬や高用量オピオイドを服用している患者、全身状態の悪い患者では、強い鎮静や呼吸抑制が生じたため投与中止となった。リスクを予測して、投与適応の判断と増量は慎重な管理の下で行うべきである。



## KEY ARTICLE

--Caraceni A et al: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* **22**: 2909-2917, 2004

**対象** がんによる神経障害性疼痛を有し、オピオイドで治療している患者

**方法** 無作為化二重盲検比較試験。ガバペンチンをオピオイドに併用する。

**結果** ガバペンチンをオピオイドに併用することで神経障害性疼痛は中程度緩和する(表1)。

**表1** 平均疼痛強度と副次効果

	疼痛強度	電撃痛	灼熱痛	知覚不全	電撃痛の回数
ガバペンチン					
平均	4.6	3.76	2.17	4.28	4.91
SE	0.25	0.33	0.40	0.26	0.87
プラセボ					
平均	5.45	4.31	2.32	5.24	4.92
SE	0.32	0.41	0.43	0.32	1.07
<i>p</i>	0.025	0.20	0.68	0.0077	0.99

## EVIDENCE SUMMARY

- ・がんによる神経性障害性疼痛には、オピオイドにガバペンチンを加えることが有効な場合がある。
- ・患者の全身状態の把握と、オピオイドにガバペンチンを加える場合は眠気・ふらつきなどの副作用には注意・観察が必要。

## エビデンスを臨床に生かすコツ

### ①ガバペンチンを臨床的に使おう！

Caraceniらの報告どおりに、600 mgを朝昼夕の1日3回で開始すると、「眠くて、眠くて、日中の

活動ができない、ぼーっとして考えることができない」ことを患者は体験する。そこで、眠気の副作用を利用し、夕食後か就寝時に100 mgまたは200 mgから開始し、「**夜間痛みなく眠れること**」を目標にすると安全だ。その後、3日くらいのめどで、1日3回にするか、もっとも効果のほしい時間帯で増量する。耐えられるようであれば、3,600 mgくらいまで増量している報告もあるけれども、ここまで増やす前に鎮痛補助薬をよく知っている緩和チームや医師にコンサルトしたほうが良いだろう。高齢者や衰弱した患者には、少量から開始してもふらつくことがあるので、転倒に注意しておきたい。多種類・多量の投薬をしている場合には、ガバペンチンの追加投与で思わぬ副作用の落とし穴に陥ることがあるので、服薬状況も十分に把握しておこう。とくに、睡眠薬との併用や、オピオイドによって呼吸回数が異常に減少したことがある患者には、「**呼吸に影響するかもしれない**」という目を持ち、ぬかりない観察をしよう！



## PRACTICE

### ①痛みの性質や画像所見から神経障害性疼痛を診断する

- ・神経障害性疼痛の性質は「しびれる、焼ける、ジンジンする」といった表現が特徴的だ。局在神経の感覚の異常や脱失の所見も確認を忘れずに！

### ②全身状態の評価

- ・患者の衰弱の程度：日常活動、歩行状況、日常的に眠くないか、すでにめまいはないかなど。

### ③抗がん治療の適応と同時に現在の痛みを安全に軽減できる方法を考える

- ・化学療法・放射線治療など集学的に検討する。
- ・オピオイドは有効か？オピオイドの副作用はないか？を確認する。
- ・他剤の服薬状況を確認する。
- ・ガバペンチンの開始は少量から行い、増量は慎重に！眠気・ふらつき・呼吸状態のモニタリングが必要。

例

カバペン<sup>®</sup>100 mg/回、就寝時、経口で開始。眠気、効果を観察し、3日後に300 mg/回。

- ・看護師や薬剤師との協力関係を構築する。



## では、このケースではどうするか？

- ・ **A**を選んだ→70点 *Good!*

しびれ、異常な感覚があり神経障害性疼痛と考えられる。オピオイドの副作用で困っているし、効果が得られていないと予想できる。ガバペンチンを考慮するのは合格！

- ・ **B**を選んだ→40点

オピオイドの増量は基本戦略であるが、患者が困っていることに対応する工夫を考えたい。

・◎を選んだ→0点

投与されているアセトアミノフェンは最大量であり、増量は肝機能障害のリスクが高くなる。そもそも、アセトアミノフェンは神経障害性疼痛に有効な薬剤とはされていない……。

## このケースの解説

このケースでは、がん性の神経障害性疼痛に対応することを必要としている。神経障害性疼痛はオピオイドを十分に投与しても効果が得られないことが多い。ガバペンチンなどの鎮痛補助薬は**オピオイドと併用することで有効となる<sup>1)</sup>**ので、回答◎が無難な選択だろう。

鎮痛補助薬にはそれぞれの特性がある。代表的な鎮痛補助薬はガバペンチン<sup>2)</sup>だが、他に抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA型受容体拮抗薬や、神経周囲の浮腫を軽減する目的でのコルチコステロイドなども挙げられる。慢性非がん性の神経障害性疼痛には、これらの薬剤が第1選択薬として使われているが、がん疼痛においては、**オピオイドの単独では効果が十分ではなく、オピオイドとの併用で効果が期待される<sup>3)</sup>**。そのため、それぞれの特徴や副作用を知り、もっとも適切な鎮痛補助薬を選択していきたい。患者背景にうつ症状があれば抗うつ薬を、痙攣の既往があれば抗痙攣薬を、オピオイド耐性の懸念があるときにはNMDA型受容体拮抗薬を、食欲不振を伴っていればコルチコステロイドを選択する工夫もある。三環系抗うつ薬には、口渇・排尿障害・心血管系への影響、NMDA型受容体拮抗薬であるケタミンは眠気・せん妄・脳圧亢進、コルチコステロイドは高血糖・消化性潰瘍などの副作用があるので、患者の併存症もよく知っておくことが大切だ。オピオイドとの併用になるので併用リスクを考慮し、効果があればオピオイド減量も考える。目標はもちろん痛みを軽減することだが、開始量と増量時の反応には注意が必要だ。鎮痛補助薬の副作用が懸念されたり、副作用が生じてしまったり、有効性が確認されない場合は使用を控えるか、変更を考えよう。

オピオイドによる眠気などの副作用が強い場合には、オピオイドローテーションや神経ブロックの適応も考えるが、鎮痛マネジメントに困難を感じたときは、早めに専門家に相談するのが安全だ。

## 文献

- 1) Keskinbora K et al: Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 34: 183-189, 2007
- 2) Wiffen PJ et al: Gabapentin for acute and chronic pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev*: CD005452, 2005
- 3) Lussier D et al: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 9: 571-591, 2004





# CHAPTER 2

## CHAPTER 2

### 疼痛以外の身体症状



CASE  
15

## 呼吸困難にモルヒネ？

## CASE

あなたは、ある患者さんの「呼吸困難」に関する症状緩和を目的とした院内緩和ケアコンサルテーションを担当しています。患者さんは50歳代女性、大腸がん術後再発、多発肺転移・肝転移・骨転移があり、1年近くにわたって抗がん剤治療を受けてきましたが、この1ヵ月くらいで息苦しさが強くなってきたため、2日前に精査目的での入院となりました。

骨転移による体動時の痛みのためPS(performance status)は3ですが、モルヒネ経口徐放剤(カディアン<sup>®</sup>)60mgの1日2回、12時間おきの投与により、安静時の痛みは落ち着いているようです。意識は清明で、呼吸困難と軽度の食欲低下・倦怠感を認めますが、それ以外の明らかな自覚症状はありません。日中の呼吸困難の程度はVAS(visual analogue scale: 0~10)は4~5で持続性であり、夜間はときおり息苦しさのため目が覚めるとのことです。昨日のCTでは、肺野に大小の多発性・腫瘤状の転移巣を認め、いずれも最近増大傾向にあります。がん性リンパ管症はなさそうです。酸素飽和度は96%(room air)で、動脈血ガス検査ではPaO<sub>2</sub>・PaCO<sub>2</sub>ともに正常範囲内です。貧血もごく軽度で、肝腎機能は正常範囲内です。予後は短めの月単位といったところでしょうか。さて、今後どのような治療を行いますか？



## あなたならどうする？

- Ⓐ 酸素を経鼻カニューラ3L/分にて開始する。
- Ⓑ ミダゾラム(ドルミカム<sup>®</sup>)注を2mg/時にて持続皮下投与を開始する。
- Ⓒ モルヒネ経口徐放剤を90mg/日へ増量する。

## このケースを解くためのエビデンス

がん患者の呼吸困難に対する症状緩和のための薬物療法としては、一般的にモルヒネ、抗不安薬、ステロイド、酸素などが挙げられるが、臨床研究によってその有用性が明確に実証されているものは、実はモルヒネだけだ。モルヒネは、その作用機序は明らかではないが、血中濃度変化にはほぼ一致して呼吸困難の程度を緩和することが臨床研究により報告されている(KEY ARTICLE)。ただし、その



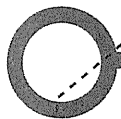
モルヒネのエビデンスも、厳密には「終末期がん患者」に限っての話であって、現状では何でもかんでも「がん患者の呼吸困難＝モルヒネ投与」とはいえない。だから少なくとも、より呼吸困難の原因に近い病態での対応ができないかどうかを、同時並行で考えていこう。

呼吸困難に対するモルヒネの投与量は、臨床研究ではモルヒネ未使用の患者で5 mg/回を、モルヒネ既使用の患者で定時投与分の50%増量したものを投与してみると有効だったと報告されている(KEY ARTICLE)。また、その増量幅は、25%増量と50%増量での比較試験で2群に明らかな効果の差はなかったとの報告がある<sup>1)</sup>。

抗不安薬については、モルヒネに併用する際の有用性が報告されている<sup>2)</sup>が、単独投与についてはまだ議論があるところだ。

ステロイドについては、病態によって有効な場合があるが、現状ではその適応についての明確なコンセンサスは存在しない。

酸素投与については、低酸素血症を認める場合と、そうでない場合に分けて対応する必要があるのではないかという議論がある。低酸素血症がない場合には、酸素を投与するのも、単なる空気を投与するのも効果に差はないことが報告されており<sup>3)</sup>、酸素投与によるデメリット(管に縛られてしまうこと、費用の問題)も考慮する必要があるだろう。



## KEY ARTICLE

Mazzocato C et al: 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

試験デザイン 二重盲検無作為化比較試験

対象 呼吸困難を伴うがん患者9名:呼吸不全はない, 生存期間の中央値は30日(6~362日)。

介入 無作為に2群に割り付け, 翌日クロスオーバー投与を行った。

- ・オピオイド未使用の患者: 9名中7名(モルヒネ5 mg皮下注 v.s. プラセボ投与)
- ・オピオイド使用中の患者: 9名中2名(モルヒネ50%分を増量 v.s. プラセボ投与)

結果 モルヒネを投与後45分でVAS値は低下したが, プラセボではほとんど変化がなかった(表1, 図1)。

表1 投与後45分での呼吸困難のVAS

	投与前		45分後	差
モルヒネ群	57.8 ± 16	→	32.8 ± 15	-25.0 ± 10
プラセボ群	50.6 ± 18	→	51.1 ± 15	0.6 ± 7.7

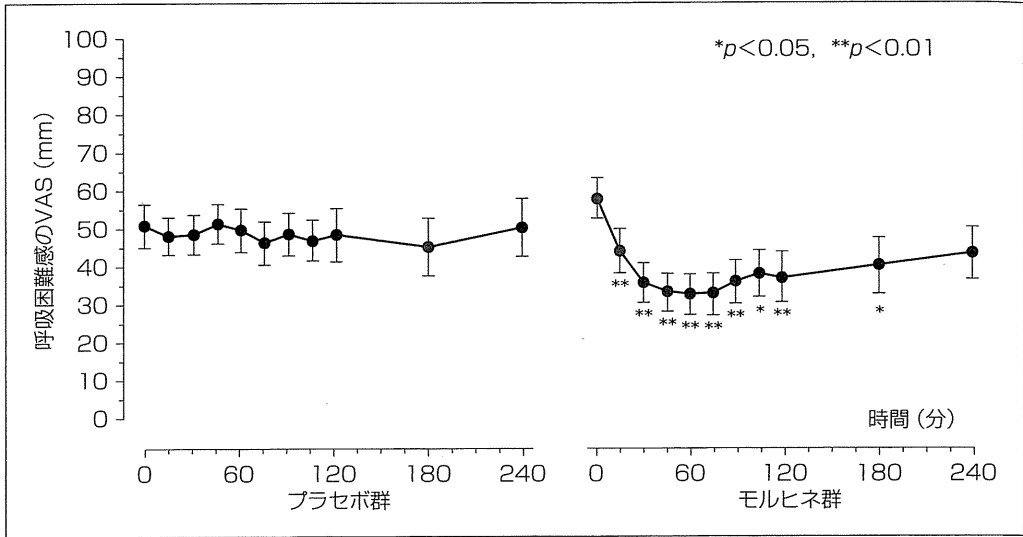


図1 モルヒネあるいはプラセボ投与における呼吸困難の強度

EVIDENCE SUMMARY

・モルヒネは呼吸困難に有効で、その効果はモルヒネの血中濃度と相関がある。

エビデンスを臨床に生かすコツ

余命が短めの月単位で、呼吸困難の原因自体の改善がむずかしい患者に対する対応として、低酸素血症がなければ、エビデンスに基づくとやはりモルヒネ投与がもっとも妥当ということになるだろう。後は、モルヒネを具体的にどのように投与するのだが、モルヒネをすでに使用している場合にはまずレスキュードーズ投与による反応をみてみよう。レスキュードーズの効果を見て、持続性の呼吸困難であれば、モルヒネ徐放剤のベースの増量を行うことを検討する。だが、経口投与でのモルヒネレスキューの効果発現を待てられない場合や、効果判定が明確でない場合もある。そういうときは、即効性を期待してモルヒネ皮下注にて投与して反応をみるのも手だ。この際の投与量も、がん疼痛治療の注射によるレスキュードーズだと、「注射換算での1日投与量」の1/24~1/12相当(=1~2時間分)が通常のイメージだが、臨床研究では「注射換算での1日投与量」の1/6(=4時間相当分：対象患者は、定時のモルヒネが4時間おきに皮下注にて投与されているため)をさらに50%増量した量(=6時間相当分)で効果判定を行っていて、このような比較的多めと感じられる量でも安全に投与できたと報告されている。慎重な観察が可能ならば、このような量での間欠的皮下注投与を試みるのもありだろう。

一方、呼吸困難の対応でむずかしいのは、いわゆるがん疼痛治療とは異なり、病態によっては急速に呼吸困難の程度が強くなっていくケースが結構あるということだ。この場合には、モルヒネの増量だけでは対応がむずかしいことが多く、ミダゾラムのような鎮静作用のある薬剤の併用について、その倫理的妥当性も含めて考えていく必要があるだろう。いわゆる終末期セデーション(鎮静)の適応判

断が求められることになる。呼吸困難の病態とその対処法をできるかぎり適確に踏まえたうえで、生命予後の推定判断に基づいた臨床的対応が求められる。



呼吸困難の程度と、症状の変化の速さを考えて対応すること。



では、このケースではどうするか？

• **A**を選んだ→50点

酸素投与による日常生活動作 (ADL) 制限を考えると、低酸素血症がない場合の効果  
を裏付ける根拠は弱いことを知っておこう。

• **B**を選んだ→0点

安易に持続的な深い鎮静を開始することは、倫理的観点から非常に危険な選択だ。

• **C**を選んだ→80点 *good!*

余命の限られたがん患者の呼吸困難に対して、呼吸困難の原因への対応を同時に考  
慮しながらの対症的なモルヒネの導入・調整は、適切な対応だろう。

## このケースの解説

このケースでは、余命の限られた患者の呼吸困難に対する対症療法として色々な選択肢がある中  
で、個々の患者の状況に応じた優先順位を考えてもらいたい。

呼吸困難を緩和する目的でモルヒネを積極的に使用するという感覚は、一般臨床医からするとまだ  
まだ抵抗があり、つい無難そうな酸素投与を安易に選択しがちだ。ここでは、呼吸困難に対する酸素  
投与による症状緩和効果を疑問視する臨床研究が存在することを知っておいてほしい。欧米では、低  
酸素血症を明らかに伴わないがん患者の呼吸困難に対する酸素投与について、費用対効果が悪いこと  
や行動制限に繋がることなどのデメリットも考慮すべきで、もしかすると医療者側の自己満足だけ  
かもしれない？ という議論まで真剣になされている。もちろん、エビデンスを踏まえたうえで目の  
前の患者への対応を個々に考えるべきで、臨床の現場では低酸素血症がなくとも酸素投与が症状緩和  
に役に立ったと感じることは決して少なくないだろう。このケースの場合、今後の症状悪化や在宅へ  
の移行に備えて、この時点から経鼻での酸素導入を提案することは妥当な選択の1つといえる。

回答 **B** のように、ミダゾラムを 2 mg/時で持続投与する選択は、いわゆる「深い鎮静」を目指すた  
めの方法である。最初にこの選択をするという感覚は非常に要注意だ。鎮静の適応については、その  
意図が苦痛緩和を目的としており、かつ「自律性の原則」と「二重効果の原則」に基づいて、鎮静が相対  
的に最善と評価される場合（「相応性の原則」）にのみ、倫理的に妥当と判断される。これについての

## 70 CHAPTER 2 疼痛以外の身体症状

詳細は「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版」(日本緩和医療学会：編)をぜひ熟読してほしい。

モルヒネ増量の具体的な方法については、このケースの場合のように最初から定時投与量を増量することが妥当かどうかについては議論があるところだ。既存の臨床研究のやり方に厳密に従うと、このケースの患者の「短時間作用型モルヒネ経口剤60 mg/日＝モルヒネ注30 mg/日」に相当し、これを4時間おき投与とすると、5 mg/回のモルヒネ注を1日6回皮下投与することになる。すなわち、このケースでの呼吸困難に対する1回のモルヒネ皮下注投与量としては、「4時間ごとの定時投与モルヒネ注の50%増量分＝7.5 mg」が相当する計算になる。この投与量による呼吸困難に対する反応をみたのちに、定時投与量の増量について患者と相談していく方法もあるかもしれない。

### 文 献

- 1) Allard P et al: How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 17: 256-265, 1999
- 2) Navigante AH et al: Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 31: 38-47, 2006
- 3) Bruera E et al: A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 17: 659-663, 2003

CASE

16

## 腹水の処置、どうしよう？

スキルズ胃がん+腹膜播種の患者さんで、抗がん剤治療は1ヵ月ほど前に終了しています。なんとか自宅で過ごしていたのですが、がん性腹膜炎になり大量の腹水が貯留してきて、ご飯が食べられなくなって入院となりました。PS (performance status) は3以上で食事はほとんど摂れず、家族が作ったスープなどをスプーンで数口する程度です。主治医であるあなたは予後を週単位と予測しています。食事が摂れていませんが、家族と話し合った結果、腹水を減らすことを目的に輸液は500 mL/日くらいに減らすことにしました。しかし、腹部は相変わらずパンパンで腹部膨満感を強く訴えています。腸蠕動は低下しているのですが腸閉塞には至っておらず、がん性腹膜炎による悪性腹水が症状の原因と考えています。この腹水のコントロールをどうすれば良いのでしょうか？



Q

### あなたならどうする？

- Ⓐ 腹腔内に留置カテーテルを挿入して苦しいときに症状が楽になるまで排液する。
- Ⓑ アルブミン製剤を投与し、血管内脱水を改善したうえで、利尿薬を投与する。
- Ⓒ 「腹水を抜くと癖になるし、寿命が縮むので、できるだけ抜かない方が良い」と説明して水分とナトリウム制限を行う。

### このケースを解くためのエビデンス

腹水に伴う症状で臨床的に困る経験は誰にでもあるにも関わらず、質の高い臨床研究がないのが現状であり、まずそこを理解しておこう。2006年にドイツで報告された悪性腹水に関する系統的レビューによれば、悪性腹水による腹腔内圧上昇に伴う症状を緩和する手段として、効果は持続しないものの、やはり**腹水穿刺が一番確実に症状緩和に繋がる**ようである。利尿薬もその簡便性から悪性腹水に苦しむすべての患者に検討されるべきではあるが、有効性については議論が分かれており、患者の個別性に合わせる必要があると結論している。

では実際に腹水穿刺を行う際に、現場で疑問に思うのは、「腹水をどれだけの早さで、どれくら

いの量を抜いたら良いのか?」, 「腹水を抜くときはルートをキープして補液をしないとイケないのか?」, 「アルブミン製剤の投与が必要なのか?」といったことだろう。

悪性腹水に対する処置(腹水穿刺・利尿薬)を比較した無作為化比較試験は行われていないが, 数L (0.8~15 L, 平均5.3 L, 中央値4.9 L)の穿刺排液で平均94%に症状緩和が認められ, 5Lまでの排液であれば, 排液スピードに関わらず, 輸液による水分補給を行わなくても大きな合併症を認めなかったと報告されている。つまり, 点滴による水分補給を行わなくても, 5L程度までなら腹水を抜いてもまず大丈夫ということだろう。

一方, 利尿薬の投与では, 平均43%の症例にしか効果がないようである。また, 利尿薬として何を選択するべきか, 用量としてどれくらい使用すべきかが分かっていないのが現状である。

## KEY ARTICLE

Becker G et al: Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* **42**: 589-597, 2006

**対象** 悪性腹水に関する文献報告

**方法** 系統的レビュー

**結果** 32の文献のうち, 26は症例報告で, 無作為化比較試験はなかった。限られた結果より, 現時点での悪性腹水に関する見解を表1にまとめた。

**表1** 進行がんによる悪性腹水の管理のガイドライン

- ①腹腔穿刺術は大部分の患者で一時的に有用(グレードD)
- ②5Lまでの腹水排液の場合, 静脈内補液は通常必要ない(グレードD)
- ③静脈水分補給として唯一調査されたのは, 5%ブドウ糖の注入であり, アルブミン補充のエビデンスはない(グレードD)
- ④反復穿刺を回避するため, 腹膜静脈シャント術は考慮される(グレードD)
- ⑤利尿薬の有用性については論争的である(グレードD)
- ⑥どの利尿薬を選択するかについて評価されていない(グレードD)
- ⑦利尿薬の用法・用量は確立されていない(グレードD)

### EVIDENCE SUMMARY

- ・腹水穿刺は効果が一時的ではあるものの, 大部分の症例において有益性を示す。
- ・5Lまでの腹水穿刺では, 補液は必要なさそうである。
- ・悪性腹水に対する利尿薬の有効性はまだ証明されていない。

## エビデンスを臨床に生かすコツ

このようにエビデンス・根拠が乏しい中で日々の事例に向き合う場合には, その症状を緩和したら

患者のその後の「暮らし」がどう変わるのか? ということを意識してほしい。腹水を抜いて症状が緩和されても寝たきりのままの暮らしなのか, 腹水の症状がもう少し緩和されたら自宅で暮らし続けられて入院しなくてすむのか, 患者の今の「暮らし」と症状緩和の先の「暮らし」を意識することで, 腹水に対する処置として取るべき方法は異なってくるだろう。



## PRACTICE

### ①腹水穿刺

94%に症状緩和の効果がある。1日に数Lを排液する範囲なら点滴による水分補給を必要としない。補液を行うにしても5%ブドウ糖液などで十分であり、アルブミン製剤を特別に必要としない。合併症は腹膜炎・肺塞栓・血圧低下などが観察されている。

### ②利尿薬

43%に症状緩和の効果がある。血中レニン活性が高値の場合や、SAAG(血清腹水アルブミン較差)が1.1 g/dL以上の場合は有効である可能性がある。とくに腹膜播種や乳び腹水の場合には効果が期待できないようだ。

### ③腹腔静脈シャント

78%に症状緩和の効果があるが、血性腹水の場合や、4.5 g/L以上の蛋白質濃度の腹水の場合は、シャントが閉塞しやすい。播種性血管内凝固症候群(DIC)・肺水腫・肺塞栓など合併症も高率である。適応となる症例の選択においては、少なくとも3ヵ月以上の予後が期待できる症例で検討すべきだ。



## では、このケースではどうするか?

### • **A**を選んだ→80点 *good!*

腹水に伴う症状だけでなく、頻回に行わなければならない穿刺手技のリスクや苦痛についても考慮されている。合格!

### • **B**を選んだ→30点

試みる価値はあるだろうが、利尿薬の有用性は今のところ証明されていない。予後の短さを勘案すると、ここは積極的に症状緩和に繋がる処置を行いたい。少なくともアルブミン投与については、有効性を疑問視する見解が多いので減点。

### • **C**を選んだ→0点

今ある症状を緩和することで、その先の「暮らし」が良くなる可能性を考慮しておきたい。抜かない理由は「迷信」に近く、エビデンスを考慮する点からは論外だ。大きく減点!

## このケースの解説

悪性腹水に対する治療・処置についてエビデンスが乏しいことは前に述べたが、これは悪性腹水の病態生理が単純な仕組みではなく、さまざまな要素が交絡しているからであり、画一的な治療方針を立てるのがむずかしいからかもしれない。

今回のケースの場合、**予後は短いと予想されている**ので、利尿薬よりも**症状緩和の確実性が高いと考えられる腹水穿刺**を選択すべきだろう。そして実際に腹水穿刺を行う場合、苦しいときに単回穿刺を行うのか、穿刺に伴う苦痛・合併症を減らす目的で留置ドレナージを選択するのは、むずかしい選択である。2008年にMercadanteらが、留置ドレナージは侵襲が少なく効果も単回穿刺に遜色ないと報告している<sup>1)</sup>。しかし、単回穿刺には、処置後にチューブが残らず、体動が制限されないという大きなメリットがある。ここでも腹水を抜いた後の患者の「暮らし」がどうなるのか？という視点で考えよう。今回のケースではPSと予後が悪く、腹水を排液して症状が楽になってもADLは残念ながら変わらないかもしれない。そこで、チューブがなくなって動きやすいというメリットよりも、何回にもわたる穿刺の苦痛や合併症のリスクを伴うというデメリットを考慮して、単回穿刺ではなくチューブを持続的に留置しておこうというように考えることができる。他にも、今回の選択肢には挙げなかったが、腹水の処置として腹腔静脈シャント造設術や腹水濾過濃縮再静注法なども考えられる。このあたりは、予後との兼ね合いで適応を判断することになるわけだが、その処置を選択することで、その後の「暮らし」がどう変わるかを考えておきたい。

このように、これからエビデンスが蓄積されていく領域で、「暮らし」を考えて治療方針を決定するとはどういうことだろうか？文献に書いてあるエビデンスを評価するときに、その文献が何をアウトカムとしているかに注目してみよう。腹水に対してある処置(介入)を行った結果、得られることは何だろう？腹囲が小さくなることなのか？体重が減ることなのか？呼吸回数の変化なのか？血清アルブミン値の変化なのか？ここでいう「暮らし」を考えることというのは、「病態」の改善を目標にするのではなく、生活の質(QOL)の指標を高く評価することである。たとえば、「呼吸回数」ではなく「呼吸困難」を、「腹囲」や「体重」ではなく「腹部膨満感」を、より重要な指標として捉えるべきだろう。他にも、「不眠」の程度に変化があるのか、「生活行動の範囲」が広がるのか、「他人の介助」が必要なくなるのかなど、このような**「暮らし」に直結するQOLの指標**をより重く受け止めて、論文のエビデンスを評価する必要がある。それが、患者の「暮らし」を見据えるということなのだ。

### 文 献

- 1) Mercadante S et al: Peritoneal catheter for continuous drainage of ascites in advanced cancer patients. Support Care Cancer 16: 975-978, 2008