

[短 報]

少量ミダゾラムによる調節型鎮静にて 治療抵抗性の苦痛を軽減し退院が可能となった1例

加藤あゆみ^{*1,*2} 岡村由美子^{*1} 鈴木 規仁^{*1} 伊勢 雄也^{*2}^{*1} 日本医科大学付属病院緩和ケアチーム^{*2} 日本医科大学付属病院薬剤部

(2021年6月16日受理)

【要旨】 疼痛や倦怠感に治療抵抗性を示し、鎮静を希望した患者に対しミダゾラムの投与を少量から開始したところ、睡眠と覚醒のバランスを保ち症状が緩和され、全く選択肢として挙げられなかった退院に繋げることができた。患者に余力がある時期に調節型鎮静を開始することは、体力を温存して症状を緩和し、Quality of Lifeを確保するために有意義であることが示唆される。

キーワード：ミダゾラム, 調節型鎮静, Quality of Life

緒 言

末期のがん患者に対して緩和薬物療法を行う中で、治療に抵抗性を示し、患者だけでなく見守る家族にとっても辛い時間を与えてしまうことがある。その場合、治療抵抗性の苦痛を緩和することを目的に鎮静剤を投与するケースがある¹⁾が、今回調節型の鎮静を開始したところ熟眠が得られ、覚醒時には倦怠感や身の置き所のなさが激減し、患者のQuality of Life (以下QOL)を確保し、全く選択肢として挙げられなかった自宅退院が実現した症例を経験したので報告する。

なお、本症例を報告するにあたり患者本人とご家族の同意を得、個人情報保護法に従って対応した。

症 例

50歳代、男性。

1. 入院までの経過

前医で多発食道がん T3N3M0 cStage IIIと診断され、開胸開腹食道亜全摘3領域リンパ節廓清、胸骨後経路頸部食道胃管吻合、胃瘻造設術施行後、術後化学療法を施行した。6カ月後に多発肺転移、多発リンパ節転移、左副腎転移を認め1st lineの化学療法を実施したが腰背部痛を発症し、MRIにてL1骨転移と病的骨折、腰椎に変形性変化、脊柱管狭窄と椎間孔の狭小化を認めた。ここで腰背部痛に対して、オキシコドン (Oxycodone, 以下OXY) 徐放錠による疼痛管理を開始した。前医より、疼痛管理と放射線照射目的で当院へ紹介された。

2. 入院後の経過

腰背部痛と腹部痛が強く、予定入院日前に緊急入院となった。入院時は総ビリルビンが11.75 mg/dL、直接ビリルビンが9.63 mg/dLと共に高値であり黄疸が著明であったが、腫瘍により減黄術施行不能であり、腹部転移、L1骨転移に対して緩和的放射線照射を実施することになった。入院時、予想以上に病勢が進行しており、家族に病状を伝えたが受け入れが困難な状況であった。

背部や腹部の疼痛に対して、入院時にOXY徐放錠1日60mg (レスキュー薬にOXY散を5mg)と、ロキソプロフェンNa錠1日180mgを内服するが激しい疼痛を訴えており、主科がOXY徐放錠を1日80mgに増量した (図1)。また、家族に二次心肺蘇生措置を希望しない意向を確認した。

入院2日目、院内緩和ケアチーム (以下、緩和ケアチーム)に介入依頼があった。初回面談時には、L1骨転移による病的骨折、腰椎転移による変形などが原因と考えられる腰背部痛、減黄目的の穿刺が不可能であるほど充満した腫瘍が原因と考えられる腹部痛があった。強い倦怠感も伴い、疼痛部位ごとの疼痛の強度を確認することは困難であったが、すべての痛みを総合して安静時はNumeric Rating Scale (以下NRS) = 8、レスキュー薬の使用 (以下、レスキュー)後はNRS = 5であり、患者はより強いレスキュー効果を希望した (図2)。会話中に数回の眼球上転があり、面談の中で入院前は睡眠導入剤の代用としてOXY散を内服していた、飲酒後にOXY散を内服していた、緊急入院の前日まで飲酒をしていた、などの事実が判明し、アルコール依存症も視野に入れてベースアップは慎重に行う方針²⁻⁴⁾とした。緊急入院4日前に友人らが揃う土地へ転居し、壁の塗り替え等の作業を行っていたという

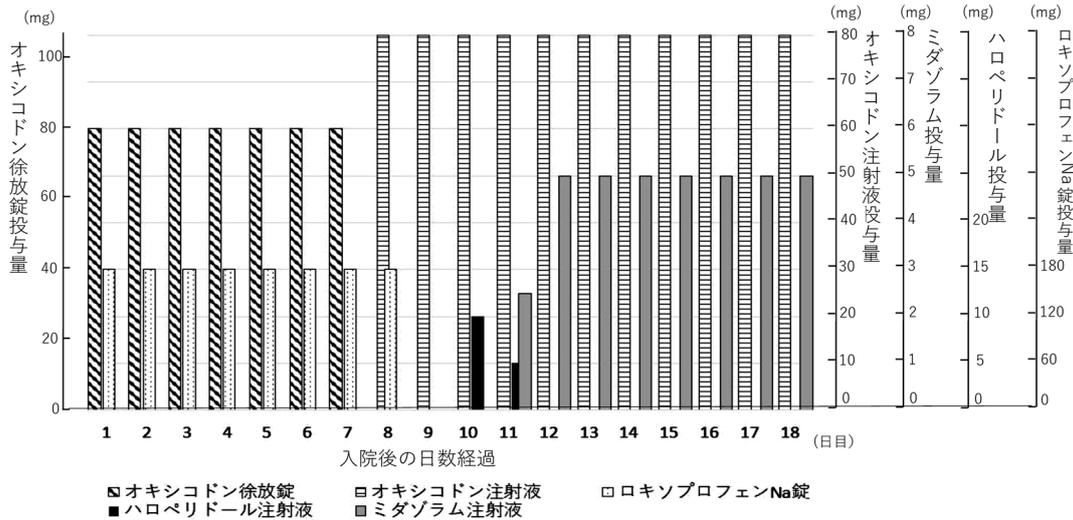


図1 疼痛その他の対応、鎮静に用いた薬剤の使用状況。オキシコドンの力価は徐放錠：注射剤=0.75：1とした。初日のオキシコドン徐放錠投与量は入院時増量後の80 mg/日を提示した。

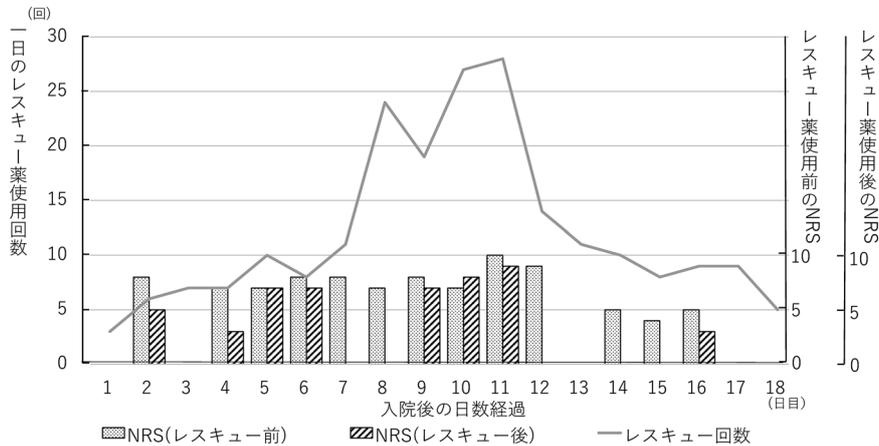


図2 レスキュー薬の使用状況と効果。レスキューは、入院8日目まではオキシコドン散内服15mg/回、入院9日目からはオキシコドン持続静注1時間量ボラス投与で実施している。

聴取内容により、急激に腰背部痛、腹部痛、倦怠感などが増強して緊急入院に繋がったことがうかがえた。この時点での Performance Status (PS) は3, Palliative Prognostic Scale (PPS) は40, Palliative Prognostic Index (PPI) は5だった。レスキューの効果感が薄かったため、前医から1回5mgで処方されていたOXY散によるレスキューを1回5mgから15mgに増量したが、レスキューの使用回数は低下しなかった(図2)。

入院3日目、Mg製剤を定時に投与したが強固な便秘が継続していたため、ナルデメジン錠1日0.2mgの内服を開始³⁾し、翌日に大量の排便があった(表1)。

入院8日目、レスキューの回数は24回と上昇したため(図2)、ベースアップするとともに、タイトレーション完了までの期間短縮を目的にOXYを内服80mgから持続静脈注射(以下、持続静注)80mgに変更しレスキューは

OXY注射液1時間量ボラス投与としたが、レスキューの回数はさらに増加傾向になった。

入院10日目、鎮痛薬による対応では苦痛の改善に繋がらず、痛みに対する辛さというより、強い倦怠感のために身の置き所がないといった状況でレスキューを要求している可能性を疑い、屯用でハロペリドール注射液(Haloperidol, 以下HPD)を導入し、5mg/回のHPDを2回、11日目は5mg/回のHPDを1回投与した。傾眠時には落ち着いた時間がもてたが、覚醒時には常にレスキュー前後でNRS=7~10の疼痛を訴え(図2)、減黄未処置のビリルビン値は総ビリルビン20.72mg/dL、直接ビリルビン16.42mg/dLと上昇して倦怠感が増強し、PS=4, PPS=10, PPI=7.5で予後予測は21日以下の可能性が高かった。患者からは「もう少し眠りたい」との発言があった。患者の、鎮静を望む意思が推定され、緩和ケアチーム

表1 入院後の食事、排便、in-out バランス、浮腫、消化器症状、呼吸困難感、倦怠感の状況

	入院1日目	入院2日目	入院3日目	入院4日目	入院5日目	入院6日目	入院7日目	入院8日目	入院9日目
食事(主食/副食) (注1)	5/5	3/3	3/5	2/3	6/5	2/3	0/0	0/2	0/0
排便(回)(注2)	0	0	0	1: 普多	1: 普中	1: 普少	1: 普少	1: 普中	1: 普少
便秘対応(注3)	M 990 mg S 2錠	M 990 mg P 10滴	M 990 mg P 15滴 N 1錠	M 990 mg B 2個 N 1錠	M 990 mg P 15滴 N 1錠	M 990 mg S 2錠 N 1錠	M 990 mg N 1錠	M 990 mg N 1錠	内服困難 にて内服の 下剤中止
in-out バランス (mL)	600	1,200	500	1,500	472	- 800	- 1,596	- 1,100	- 246
浮腫	なし	下肢に出現	注4	注4	下肢増悪	全身に拡大	注4	注4	注4
悪心嘔吐	未検または 記載なし	あり	なし	なし	なし	あり	あり	あり	あり
腹部膨満感	未検または 記載なし	あり	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4
腸蠕動音	未検または 記載なし	微弱	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4
呼吸困難感	未検または 記載なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	あり	あり
倦怠感	未検または 記載なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり

	入院10日目	入院11日目	入院12日目	入院13日目	入院14日目	入院15日目	入院16日目	入院17日目	入院18日目
食事(主食/副食) (注1)	禁飲食	禁飲食	禁飲食	禁飲食	禁飲食	禁飲食	3/4	1/2	なし
排便(回)(注2)	0	0	0	3	0	2: 普少	0	0	1: 普多
便秘対応(注3)	未検	未検	未検	B 2個	P 30滴	注4	注4	S 2錠	未検
in-out バランス (mL)	- 538	151	- 1,250	- 574	550	- 424	- 300	26	121
浮腫	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4
悪心嘔吐	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
腹部膨満感	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4
腸蠕動音	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4	注4
呼吸困難感	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
倦怠感	あり	あり	あり	注4	注4	注4	注4	注4	注4

注1 単位(割), 朝昼夕の平均値。

注2 普: 普通の性状の便, 少: 少量の排便, 中: 中等量の排便, 多: 多量の排便。

注3 M: Mg 製剤, S: センソシド, P: ピコスルファート, B: ビサコジル坐剤 10mg, N: ナルデメジン。

注4 未検または症状継続にて特にカルテ記載なし。

のメンバーである医師, 薬剤師, 看護師と, 主治医, 病棟スタッフでミダゾラム注射液 (Midazolam, 以下 MDZ) の使用について協議した。予後予測と患者の希望により, 持続的な深い鎮静ではなく声掛けに目覚める程度の調節型鎮静¹⁾ が適切だと判断し, 患者と家族に MDZ 投与による調節型鎮静の導入を提案したところ, 患者, 家族ともに同意し, 鎮静の開始を決定した。

入院11日目, MDZ の投与を, 肝機能の低下などを考慮して 5mg/日^{1, 5-10)} で開始(初日は約 2.5mg/0.5 日を投与)し, 苦痛なく休息がとれた。

入院12日目, 夜間は睡眠が確保され日中は声掛けに反応する程度の傾眠状態であり, 緩和ケア用 Richmond Agitation Sedation-Scale 日本語版(以下 RASS) は -2, Support Team Assessment 日本語版 症状版(以下 STAS) は 3, 心拍数 80 回/分, 収縮期血圧 122 mmHg, 拡張期血圧 64 mmHg, 呼吸回数 12 回/分, 酸素飽和度 96% だっ

た(表2)。不穏な様子は改善され, 調節型鎮静の導入以前と比較し, 覚醒時にはより明確な会話が可能となり, 入院13日目には, 患者の希望により一時的に MDZ の投与を中止してシャワー浴の実施が可能なほど Activities of Daily Living (以下 ADL) が回復し, 食欲も出てきた。治療抵抗性の疼痛, 身の置き所のなさ, 倦怠感により調節型鎮静を導入したが覚醒時には QOL が確保され, 入院15日目, 退院を目的とする患者と家族の覚悟が固まり退院支援を開始した。

入院18日目, 日常的にチームと連携を重ねている在宅支援施設の協力のもと, OXY 注射液と MDZ の持続投与を継続し, Patient Controlled Analgesia (以下 PCA) ポンプを2台使用しての自宅退院となった。患者と家族に, 疼痛時のレスキューは OXY 注射液をボーラス投与するよう指導し, MDZ はボーラス投与を行わないよう指導するとともにセルフレスキュー用のボタンをテープで覆うこと

表2 MDZ 注射液投与開始前後の鎮静度と苦痛の評価, バイタルサイン, 呼吸回数, 酸素飽和度

	入院10日目 HPD2 回投与 MDZ 投与前	入院11日目 HPD1 回投与 MDZ 投与 1日目	入院12日目 MDZ 投与 2日目	入院13日目 MDZ 投与 3日目	入院14日目 MDZ 投与 4日目	入院15日目 MDZ 投与 5日目	入院16日目 MDZ 投与 6日目	入院17日目 MDZ 投与 7日目	入院18日目 MDZ 投与 8日目
鎮静度の評価 (RASS) 注1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1
鎮静度の評価 (看護記録)			注3	注4		注5	注6		
苦痛の評価 (STAS) 注2	4	4	3	2	2	2	2	2	1
心拍数 (回/分)	90	89	80	84	89	82	92	97	67
収縮期血圧 (mmHg)	112	122	122	124	120	110	110	102	104
拡張期血圧 (mmHg)	64	68	64	69	70	62	66	64	59
体温 (°C)	36.6	36.7	36.3	36.7	36.8	36.7	36.7	36.6	36.5
呼吸回数 (回/分)	15	18	12	13	14	16	16	14	20
酸素飽和度 (%)	96	97	96	99	99	99	96	未検	未検

注1 RASS: Richmond Agitation Scale 日本語版.

注2 STAS: Support Team Assessment 日本語版 症状版 (覚醒時の評価).

注3 覚醒時には苦痛を訴えるが表情は穏やか.

注4 苦痛の消失はないが立位でし尿便を使用し, シャワー浴を実施した.

注5 覚醒時の ADL は上昇し食欲が出てきた.

注6 覚醒時に食事摂取可能で一般粥食再開.

で使用を不可能にし, MDZ ボーラス投与の危険を回避した. HPD から MDZ の使用に切り替えた後にせん妄の発症はなく, 覚醒時の PS は 2~3 であり, PCA ポンプの使用方法を理解したうえで正しく使用することが可能であった. MDZ 投与開始以降退院までの RASS は -2 を維持, STAS は 4 から 1 へ変化し, 心拍数 67~97 回, 収縮期血圧 102~124 mmHg, 拡張期血圧 59~70 mmHg, 呼吸回数 12~20 回/分, 酸素飽和度 96~99% だった (表 2).

退院後は状況に応じて適宜 OXY 注射液のベースアップを実施したものの, 1 日数回のレスキューで疼痛コントロールは良好を維持し, MDZ は 5mg/日 で増量なく継続したこと, 退院から 1 週間後にせん妄が発症し, さらに 1 週間後に死亡したが, 死亡直前まで家族や仲間たちと会話が可能であったことなどが, 在宅支援施設の医師から情報提供された.

考 察

本症例では, 患者に余力が潜在する比較的早い時期に調節型鎮静を導入したことで, 鎮静による十分な休息を得た後, 覚醒時には倦怠感の軽減や疼痛閾値の上昇を来し, 全身状態の改善に寄与したものと考えられる. また, 時間を決めて覚醒させる間欠的鎮静ではなく, 覚醒時の苦痛緩和を目的に少量の MDZ を用いた調節型鎮静を開始し, 声掛けに反応した際に患者が希望すれば覚醒度を上げ, 覚醒したタイミングで食事やシャワー浴など患者が望む行為を実施した後, 苦痛が再燃する前に鎮静を再開するといった形式をとることで, 患者の QOL が確保できたと考える.

鎮静薬の使用を検討するに至った主な理由は, 治療に抵抗性を示す疼痛と倦怠感の存在であるが, 先行研究された

国内の大学病院における持続的鎮静の施行状況⁵⁾と相違ない. また, 鎮静の倫理的妥当性を示す相応性, 医療者の意図, 患者・家族の意思, チームによる判断の 4 条件¹⁾を満たしている.

鎮静の導入時期としては, PPI = 7.5 であり生命予後が 21 日以内である可能性が高く, 持続的鎮静の開始を考慮する時期として適切であったと考える¹¹⁾.

鎮静の導入を検討する過程では, 疼痛, その他の苦痛への対応を行っている¹⁾. 鎮痛において治療抵抗性を示した際にスイッチングを検討したが, モルヒネによるせん妄の惹起¹²⁾, フェンタニルでは鎮痛耐性を生じる可能性¹³⁻¹⁵⁾などが懸念されオキシコドンの使用を継続した. 入院時からの便秘は, 入院 3 日目にナルデメジン錠の内服を開始して改善した. 全身倦怠感に対してはステロイドの使用も検討したが, 減黄が困難であることによる耐えがたい苦痛などによりせん妄の発症を招く可能性を考慮し, 使用を見送った. 夜間の入眠目的に HPD を使用したが効果が乏しく苦痛が残存し, 患者と家族から鎮静を望む発言があったため, MDZ の使用を決定したこと, MDZ の使用開始に当たって覚醒時には STAS = 4 の苦痛があり間欠的鎮静では患者の苦痛を緩和することが困難だと判断し, 調節型鎮静を開始したことは妥当だと考える.

治療に抵抗性を示す苦痛緩和を目的に鎮静薬を投与する場合 MDZ は第一選択薬として広く用いられており¹⁾, 本症例でも MDZ を採用した.

投与量の決定について, MDZ 開始時に汎用される投与量としてガイドラインやその他の先行研究^{1, 5-7)}には 0.5~1 mg/時間が示されるが, 患者の肝機能低下が顕著であることを考慮し 5 mg/日 で開始した⁸⁾. 安全性を重視するために効果が不十分となる可能性もある¹⁾ことに留意のうえ

効果を評価したところ、適切な効果が得られ、かつ、RASS, STAS, バイタルサインなどから安全性も確保できていたと考える。また、鎮静薬の投与開始量は個々の患者で細かく調節することが重要である、苦痛が緩和される必要最小限の投与量に調節するといった推奨¹⁾に相違なく、5 mg/日 で投与を開始し、継続したことは適切であったと考える。調節型鎮静により RASS = -2, 呼びかけにより覚醒した際は STAS = 2 で安定したが、患者の QOL を確保し、患者が希望する疎通可能な意識レベルを維持する目的においては、Morita らが提示する家族とのコミュニケーションを可能にする MDZ の投与量 2.5 ~ 10 mg/日^{9, 10)}と一致するものであり、本症例の MDZ 開始量として 5 mg/日 と決定したことは妥当だと考える。

結 語

治療抵抗性の苦痛を生じた患者に対して、余力が残る比較的早期に MDZ を用いて調節型鎮静を開始することは苦痛を緩和し、QOL を確保するために有用だと考える。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

謝 辞

本論文使用への承諾とご協力をいただいた患者様、患者ご家族、各医療スタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編. 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. 金原出版. 東京.
- 2) 日本ペインクリニック学会非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編. 非癌性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 2012 年版. 2012. 真興交易. 東京.
- 3) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2020 年版. 2020. 東京.
- 4) 大木雄太. 飲酒量低減薬ナルフェメンの薬理学的特徴—アルコール依存症とオピオイド受容体—. 日薬理誌 2020; 155: 145-148.
- 5) 野澤孝子, 岡本禎晃, 恒藤 暁, 他. 大学病院における終末期がん患者に対する持続的鎮静の施行状況. 日緩和医療薬誌 2012; 5: 83-90.
- 6) Cherny NI, ESMO Guideline Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann. Oncol. 2014; 25: 143-152.
- 7) Cherny NI and Radbruch L. Board of the European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliat. Med. 2009; 23: 581-593.
- 8) Macgilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. J. Gut 1986; 27: 190-195.
- 9) 児玉智之. セデーションの実際. 薬局 2009; 60: 3127-3133.
- 10) Morita T, Inoue S, and Chihara S. Sedation for symptom control in Japan: The importance of intermittent use and communication with family members. J. Pain Symptom Manage. 1996; 12: 32-38.
- 11) 厚生労働省「がん医療における緩和医療及び精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班. 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン. 2005.
- 12) 永井純子, 沢 芳広, 加賀谷肇. わが国の医薬品副作用データベースに基づく強オピオイドによる副作用の特徴解析—モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンによる副作用の発現傾向と特徴—. Palliat. Care Res. 2015; 10: 113-119.
- 13) 日本緩和医療学会編集. 緩和医療薬学. 2013. 南江堂. 東京.
- 14) 高田正史, 北条美能留, 上園保仁, 他. 少量のモルヒネ追加により疼痛が軽減したフェンタニル耐性のがん性腹膜炎による腹痛の2症例. ペインクリニック 2008; 15: 160-164.
- 15) 成田 年, 濱田祐輔. μ オピオイド受容体の多機能性と μ オピオイドの分子薬理学的分類. ペインクリニック 2013; 34: 1241-1251.

A Case in Which Treatment-Resistant Pain Was Alleviated and Discharge Was Possible by Proportional Sedation with a Small Amount of Midazolam

Ayumi KATO,^{*1,*2} Yumiko OKAMURA,^{*1} Norihito SUZUKI,^{*1}
Shunsuke INAGE,^{*2} and Yuya ISE^{*2}

^{*1} Palliative Care Team, Nippon Medical School Hospital
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Nippon Medical School Hospital
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan

Abstract: A patient with refractory pain and malaise requested sedation. When administration of midazolam was initiated at a low dose, a balance between sleep and wakefulness was established and symptoms were relieved. Discharge seemed to be an unlikely option initially, but the aforementioned treatment strategy ultimately led to the patient's discharge. This case suggests that initiating proportional sedation with a sedative while a patient still has functional capacity is crucial to conserving energy, relieving symptoms, and preserving quality of life.

Key words: midazolam, proportional, sedation, Quality Of Life