

## 心不全における緩和ケアについて

緩和ケアは、生命をおびやかす疾患に直面している患者とその家族に対し、身体症状だけでなく精神的、社会的などあらゆる問題を包括的にとらえ緩和することを目標とし、その対象は「がん」ではありません。

超高齢社会を迎え心不全患者数は急増しており、すべてのエビデンスに基づいた治療を駆使しても治癒させることができない、あるいはこれらの治療の対象とはならないような症例も年々増加しています。

しかし、循環器領域の緩和ケアについては確立した内容に乏しく、提供されるケアは施設や担当する医療従事者に委ねられているのが現状です。この課題の解決にむけて、日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドラインとして「循環器疾患における緩和ケアについての提言(2021年改訂版)」発表されました。

今回はその中から、末期心不全の主な症状である、呼吸困難、倦怠感、疼痛に対する薬剤の考え方についてとりあげました。

### 1. 心不全の終末期

心不全の最終段階における身体症状、精神症状はがんと同様に多岐にわたり(表1)、適切に治療を行っても、治療抵抗性の症状や耐えがたい苦痛が存在する場合は、オピオイドの追加薬物療法や、妥当性を判断したうえで鎮痛薬や鎮静薬の使用を検討することが選択肢となる。ただし、重症心不全患者では薬物動態は表2のように健康成人と異なり、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。

症状	心不全 (%)	がん (%)
呼吸困難	18~88	16~77
倦怠感	42~82	23~100
痛み	14~78	30~94
悪心・嘔吐	2~48	2~78
不眠	36~48	3~67
せん妄・認知機能障害	15~48	2~68
抑うつ	6~59	4~80
不安	2~49	3~74

(Moens K, et al. 2014 106) より作表)

表2 重症心不全患者の薬物動態

項目	状態	原因
吸収率	低下	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
分布容積	減少	臓器の虚血に伴う、薬物の組織移行性の低下
アルブミン	低下	肝うっ血、肝血流量低下により合成能が減少するため 蛋白結合率の高い薬剤は遊離形分率が増加
代謝	低下	肝血流量が低下するため 肝代謝薬剤は半減期が延長
腎排泄	低下	腎血流量、糸球体ろ過量が減少するため 腎排泄型薬剤は蓄積、有害事象に注意

### 2. 各症状に対する薬剤の考え方

#### ○呼吸困難

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り、心不全の通常治療が症状緩和につながるが、治療抵抗性の呼吸困難に対しては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と言われている。

モルヒネの投与量（腎障害時は半量より開始 高度腎障害時は1/4量も検討）

投与方法	標準的な初期投与量と投与例
経口	2.5～5mg/回 頓用または4時間毎
坐薬	2.5～5mg/回 頓用
静脈内持続点滴	5～10 mg/日 もしくはさらに少量から開始 モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL+生理食塩液 47mL で調製 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	5～10 mg/日 もしくはさらに少量から開始 モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL+生理食塩液 11mL で調製 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)

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ではモルヒネの活性代謝物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。ただし、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。オキシコドン及び、フェンタニルはいずれも心不全に対し保険適応外であるが、いずれも腎機能低下例でのモルヒネの代替薬となりうる可能性があり、慎重に検討する。呼吸困難に対するコデインリン酸塩の投与は適応外であるががん領域同様心不全領域でも有効であったとの報告がある。標準的導入量は1回10～20mg、4～6時間毎で投与する。

#### ○倦怠感

苦痛表現に統一性が無く不定愁訴様のこともあり緩和に苦慮する症状である。鎮静にて対処しているのが現状で、使用する場合は倫理的な妥当性も検討する必要がある。いずれも保険適応外であるが、デクスメドミジン、ミダゾラム、プロポフォールが使用される。

デクスメドミジンは呼吸抑制が少ないためNPPV（non-invasive positive pressure ventilation：非侵襲的陽圧換気）使用中などに有用であるが、過鎮静、徐脈及び血圧低下による尿量低下に留意する。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。またデクスメドミジンの添付文書には、初回負荷投与の記載があるが、使用症例の約2割に徐脈もしくは血圧低下を生じたとの報告がなされていることから、初回負荷投与を行うべきではなく、効果不十分の場合でも投与の早送りは行わないことが望ましい。ミダゾラム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就寝時のみの間欠的な投与も考慮する。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。投与中は傾眠傾向となりやすいため過鎮静、呼吸数低下、せん妄および筋弛緩作用の遷延による転倒に留意する。腎代謝のため腎障害患者に蓄積リスクがあることに留意する。プロポフォールは相対的に呼吸抑制、血圧低下を来たす可能性が高いため注意が必要である。

終末期のがん領域の倦怠感では有効と報告のあるステロイドの短期間投与は、心不全領域においては溢水の増悪やせん妄誘発の可能性があり、一般的には行われていない。

低ナトリウム血症によって倦怠感を引き起こすことがあるが、その場合はサイアザイド系利尿薬等の原因薬剤の減量および中止を、薬剤の有効性と副作用を勘案し考慮することも必要である。希釈性の低ナトリウム血症の場合は、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も有効と言われている。

## ○疼痛

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。非心原性疼痛には第一段階として非オピオイド鎮痛薬を、第二段階として弱オピオイドのコデインリン酸塩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。

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、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し1日総量1500mgを目安とする。1500mgを越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。

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が、腎機能低下例では血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなる恐れがある。投与開始時に眠気及びめまいが出現しやすいため、高齢者では1日1回眼前25mgから開始、数日かけて増量する。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。

### 当院採用薬一覧

分類	一般名	商品薬
オピオイド	モルヒネ	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg オプソ内服液 5mg アンペック坐剤 10mg
	オキシコドン	オキシコンチン TR 錠 5mg オキノーム散 2.5mg、5mg
	フェンタニル	フェンタニル注射液 0.1mg、0.5mg ワンデュロパッチ 0.84mg、1.7mg、3.4mg
弱オピオイド	コデインリン酸塩	コデインリン酸塩散 1%*
	トラマドール	トラムセット配合錠、トアラセット配合錠
非オピオイド	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン錠 200mg カロナール錠 500mg
神経障害性疼痛緩和薬	プレガバリン	プレガバリン OD 錠 25mg、75mg
鎮静薬	デクスメトミジン	デクスメトミジン静注液 200 $\mu$ g
全身麻酔薬	プロポフォール	プロポフォール静注 1%20mL 1%ディプリバン注キット
	ミダゾラム	ドルミカム注射液 10mg

\* 散1%は非麻薬に分類される

心不全の緩和ケアは徐々に診療の中に組み込まれつつありますが、循環器疾患全体に対して考慮されているとはいえ、多くの課題を抱えています。末期心不全を対象にした緩和ケアチーム医療に対する診療点数新設や、心不全療養指導士の認定が始まるなど、今後チームでの取り組みが期待されています。

### 参考資料

2021年改訂版循環器疾患における緩和ケアについての提言

日本病院薬剤師会作成 心不全緩和ケアの薬剤業務に関する進め方