千葉大学病院

2022年度　第120回　薬剤師卒後教育研修講座
（主催：千葉大学 大学院薬学研究院・医学部附属病院薬剤部・薬友会、千葉県病院薬剤師会）

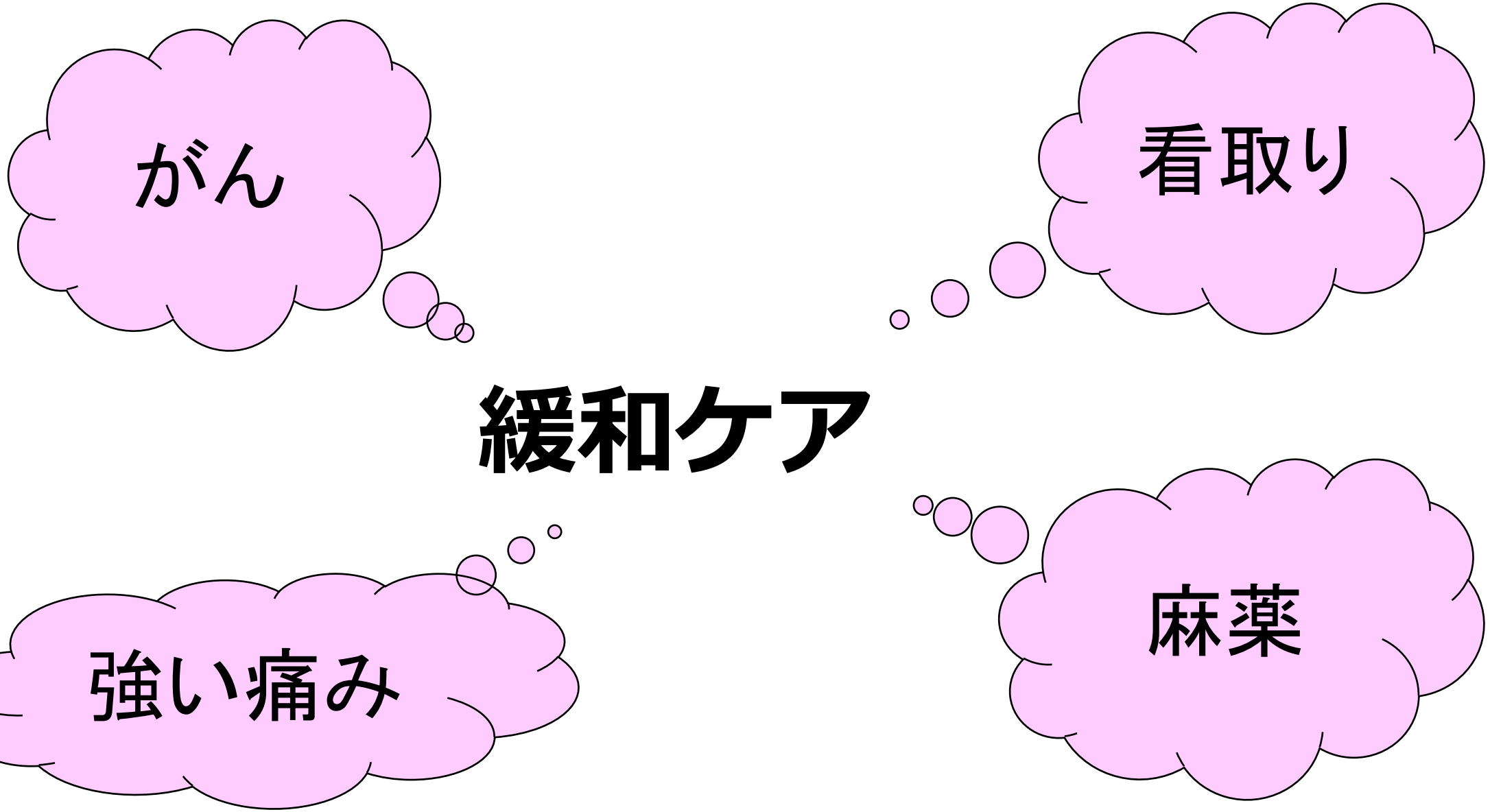
「　薬物治療・緩和医療に強くなる」

心不全の緩和ケアにおける薬剤師の役割

千葉大学医学部附属病院 薬剤部
内海 尊雄

2022年5月14日
オンライン開催

Copyright by Chiba University Hospital.



Copyright by Chiba University Hospital.

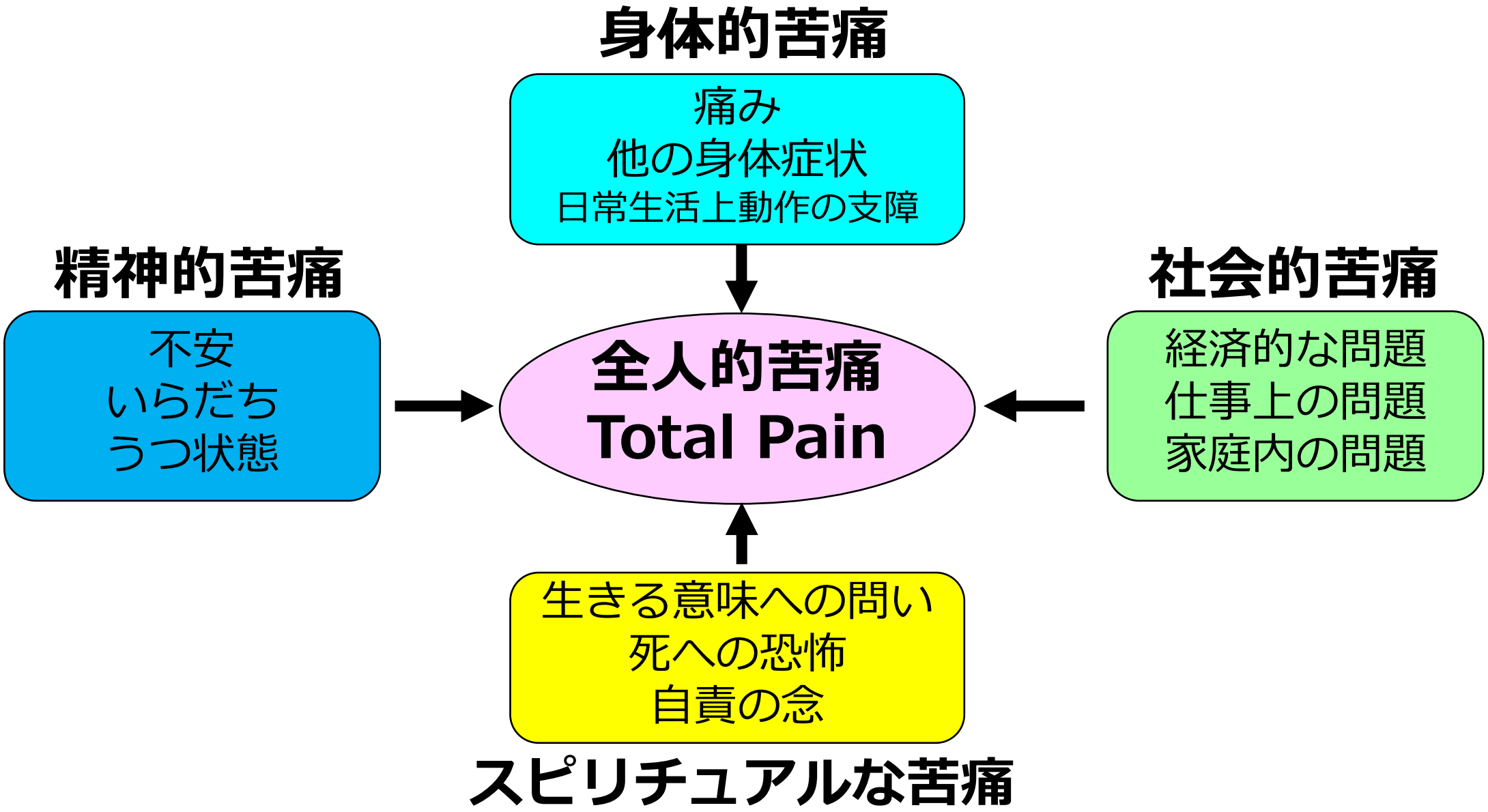
緩和ケアの定義

緩和ケアとは、生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族のQOLを、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである。

2002年世界保健機関

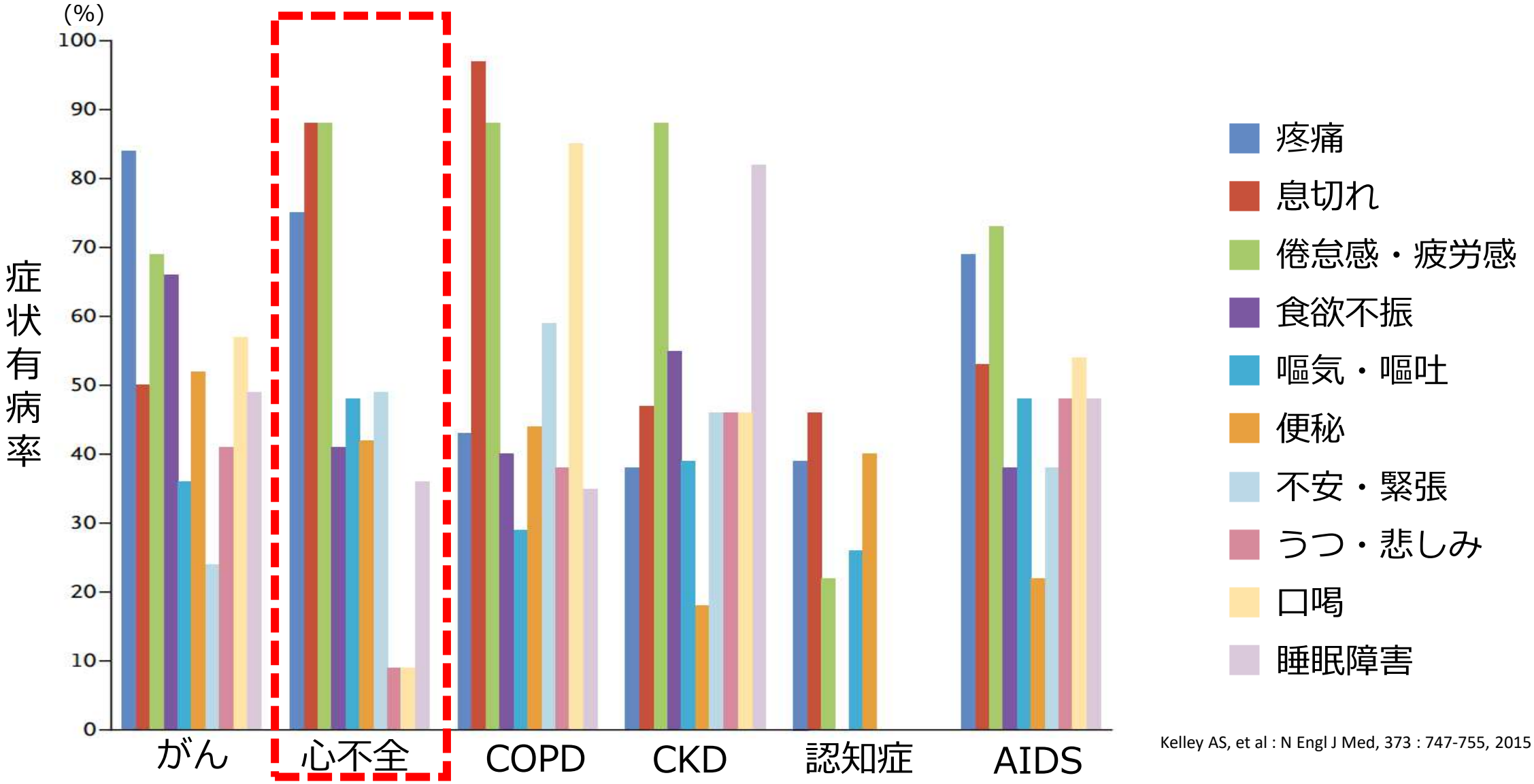
緩和ケアはがん以外にも提供されるべきである

Copyright by Chiba University Hospital.



Copyright by Chiba University Hospital.

緩和ケアの対象となる代表疾患と症状有病率

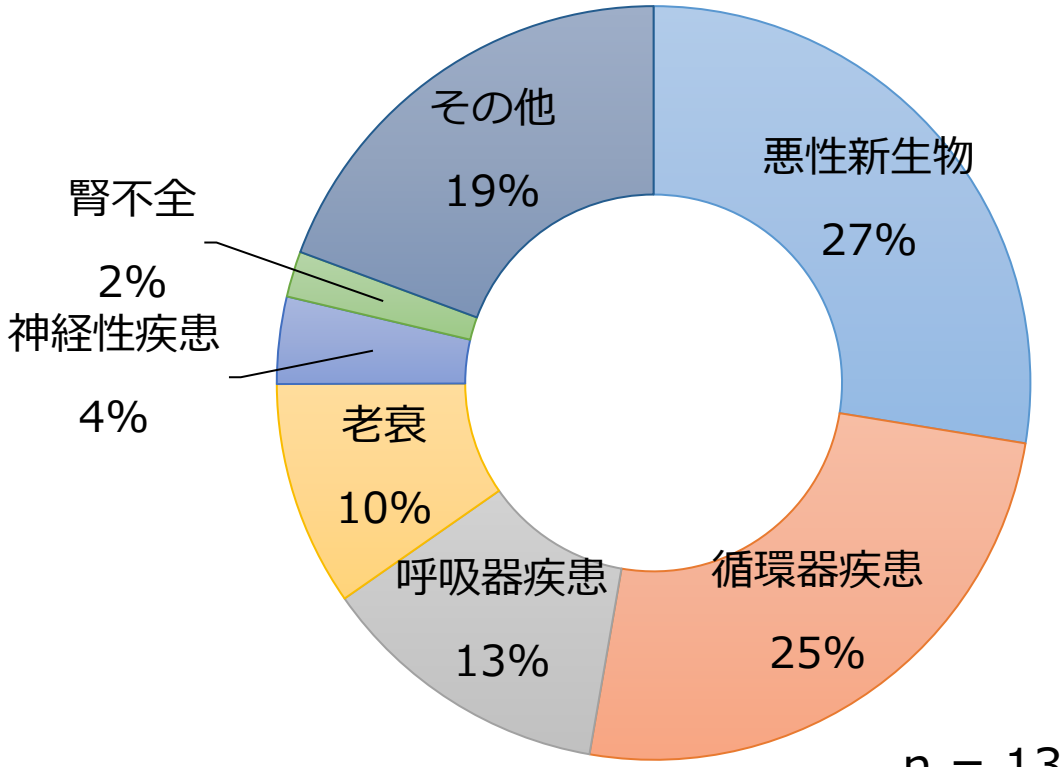


Kelley AS, et al : N Engl J Med, 373 : 747-755, 2015 より改変

Copyright by Chiba University Hospital.

日本人の死因と緩和ケアチームの介入状況

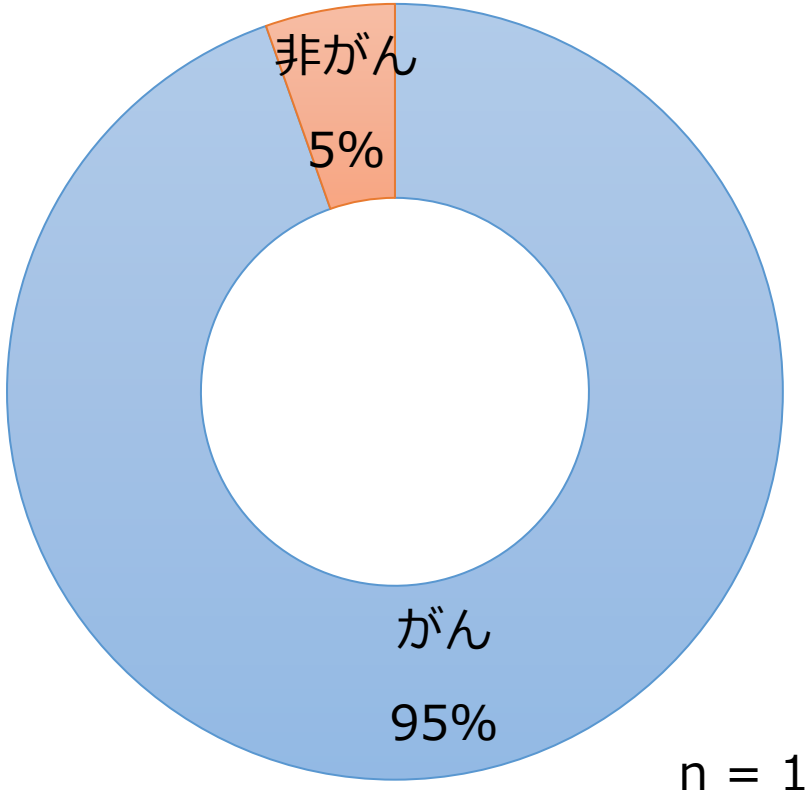
主な死因の構成割合



n = 137万2648人

厚生労働省：2020年人口動態調査　第6表 死亡数・死亡率，死因簡単分類別 より作成

全国の緩和ケアチームの介入患者

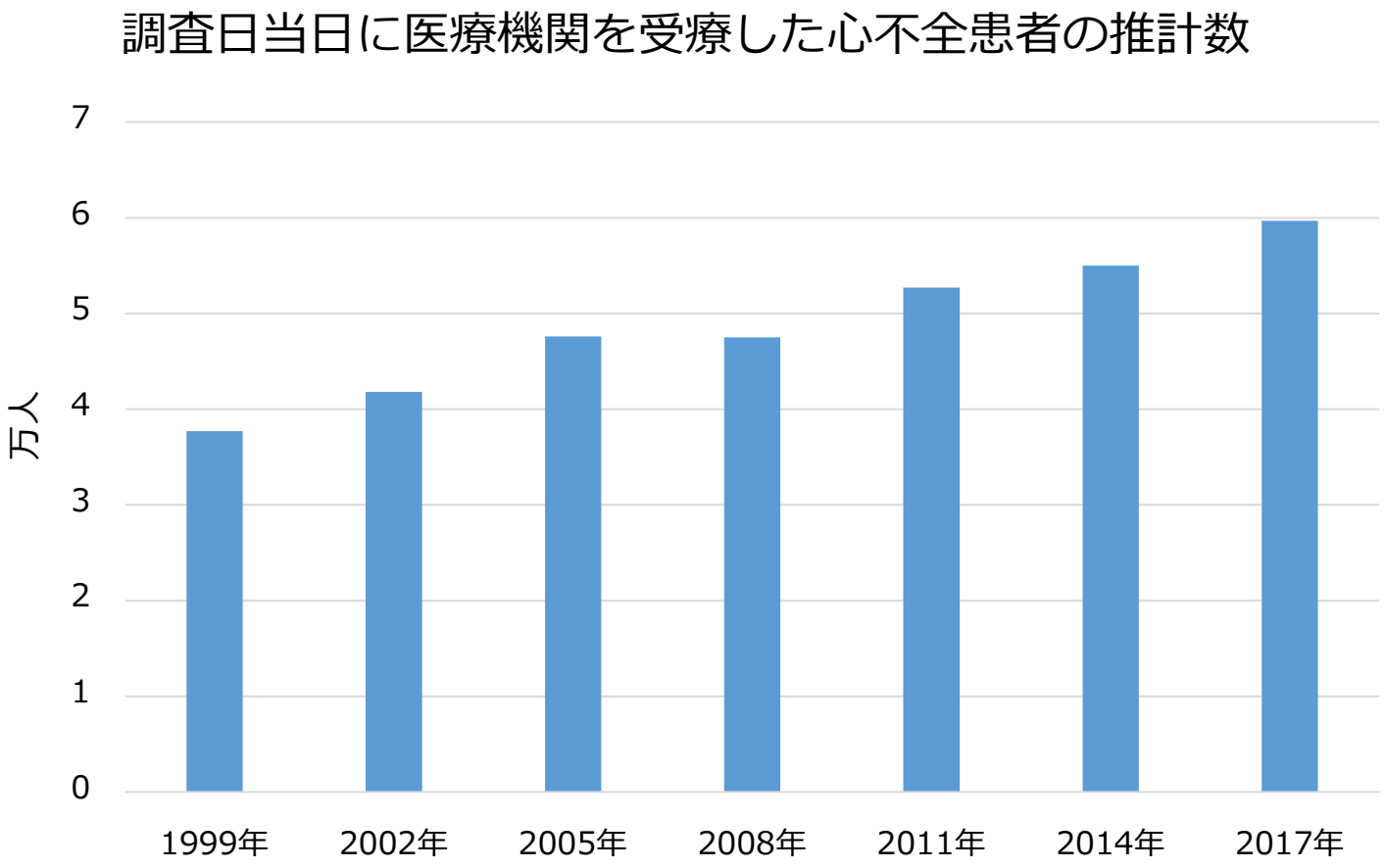


n = 10万4331人

日本緩和医療学会：2020年度緩和ケアチーム登録 より作成

Copyright by Chiba University Hospital.

日本における心不全の患者数



2020年　NHK健康チャンネル
https://www.nhk.or.jp/kenko/atc_614.html

厚生労働省：平成29年患者調査（傷病分類編）より作成

Copyright by Chiba University Hospital.

心不全緩和ケアの診療報酬

- 2018年の診療報酬改定では、緩和ケア診療加算の対象疾患の一つに末期心不全が追加となった。
- 2020年には外来や在宅など入院以外の末期心不全患者も外来緩和ケア管理料の対象となった。

心不全緩和ケアへの関心が高まっている

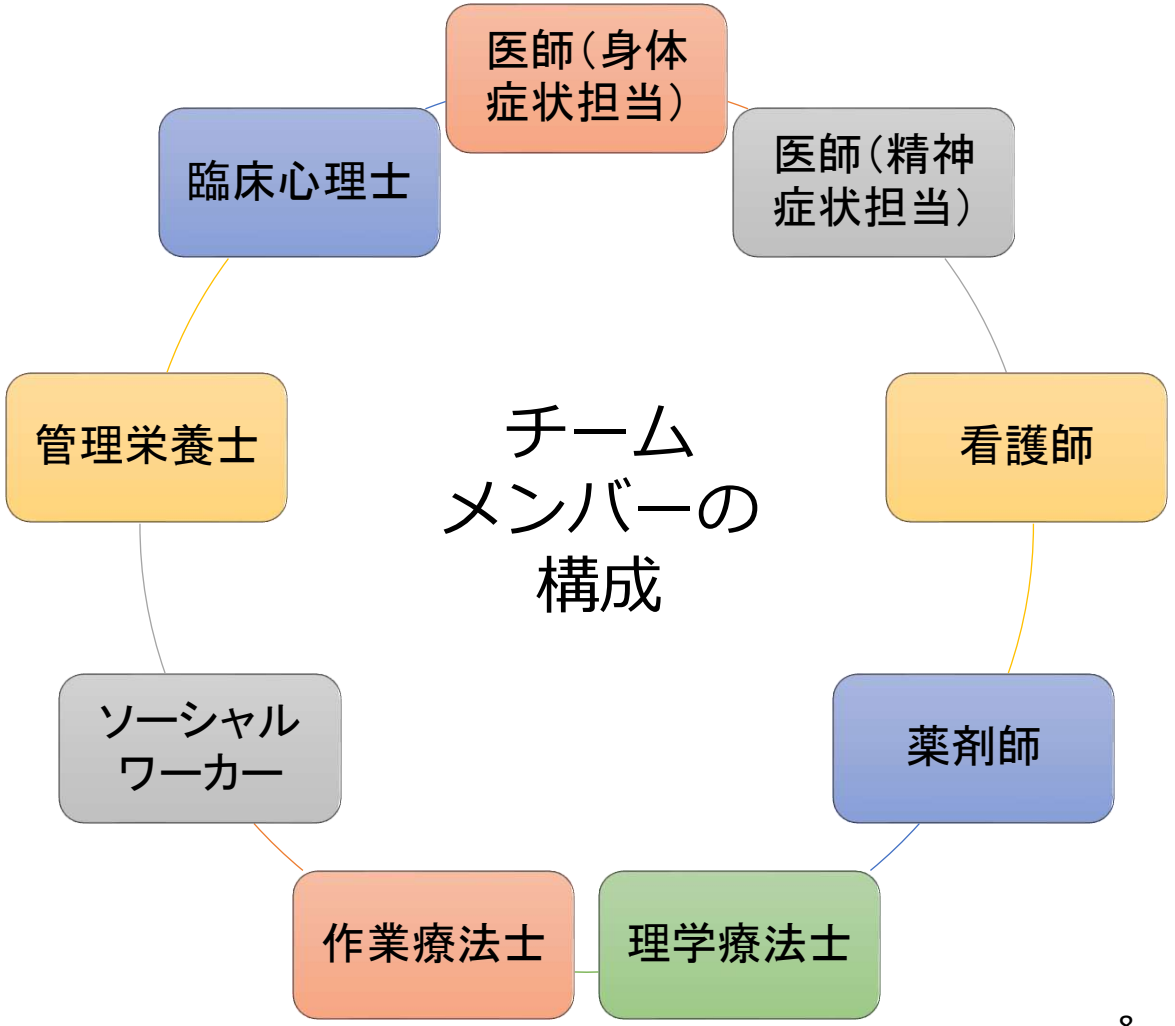
Copyright by Chiba University Hospital.

緩和ケア支援チームの役割

主治医
（プライマリー
チーム）

依頼

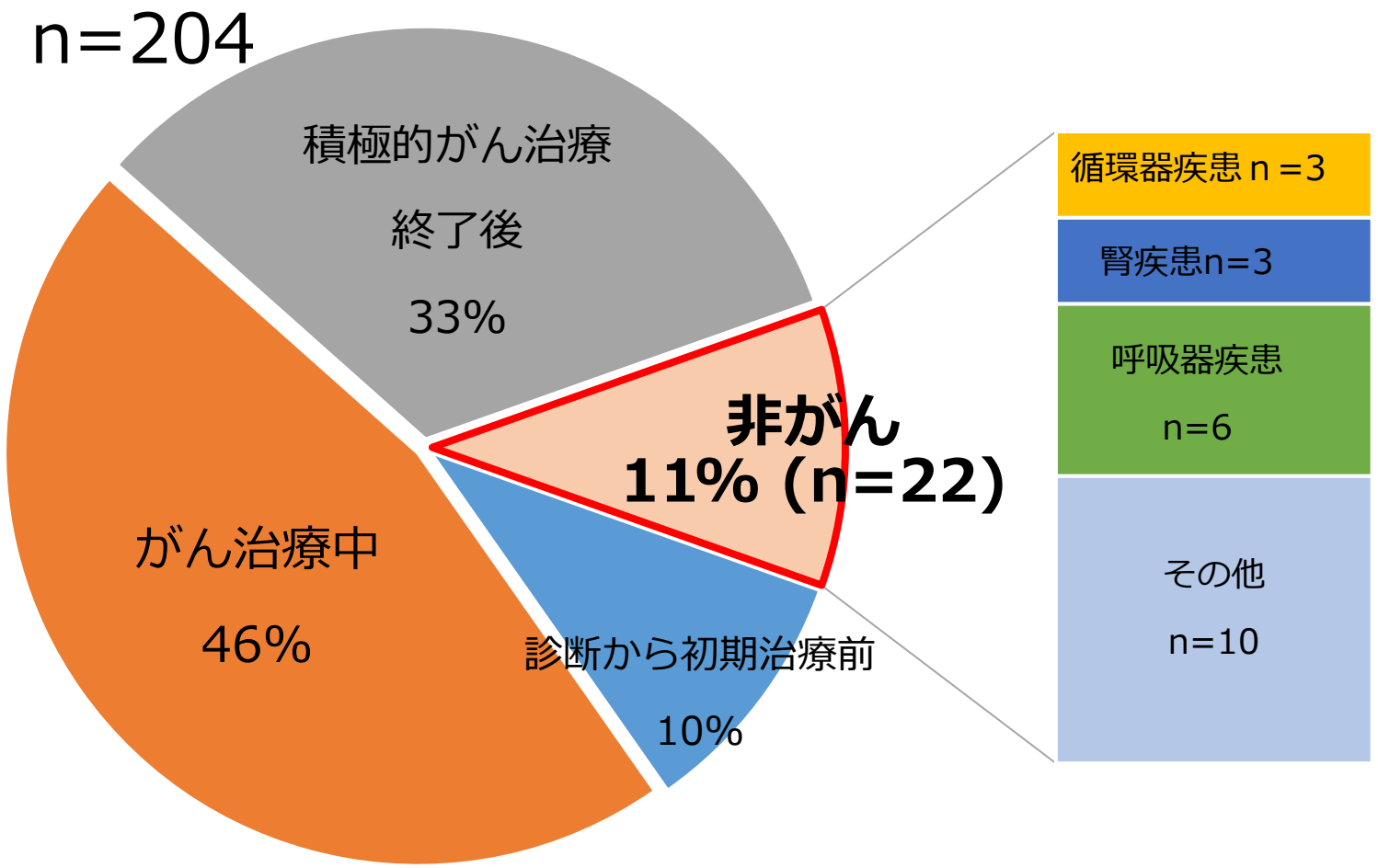
緩和ケア
支援チーム

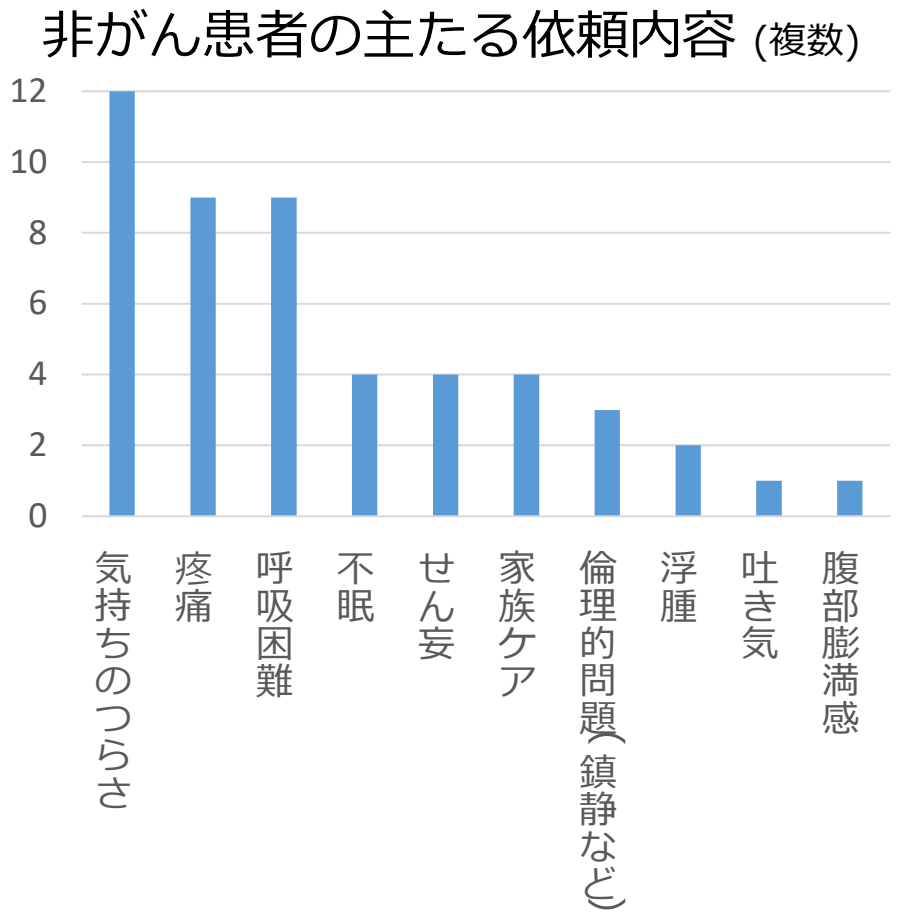


依頼内容
- 難渋している身体症状、精神症状
- 複雑な心理・社会的、倫理的問題
- 意思決定支援
- 多職種連携（右図）

Copyright by Chiba University Hospital.

当院緩和ケア支援チームへの依頼状況（2021年度）





Copyright by Chiba University Hospital.

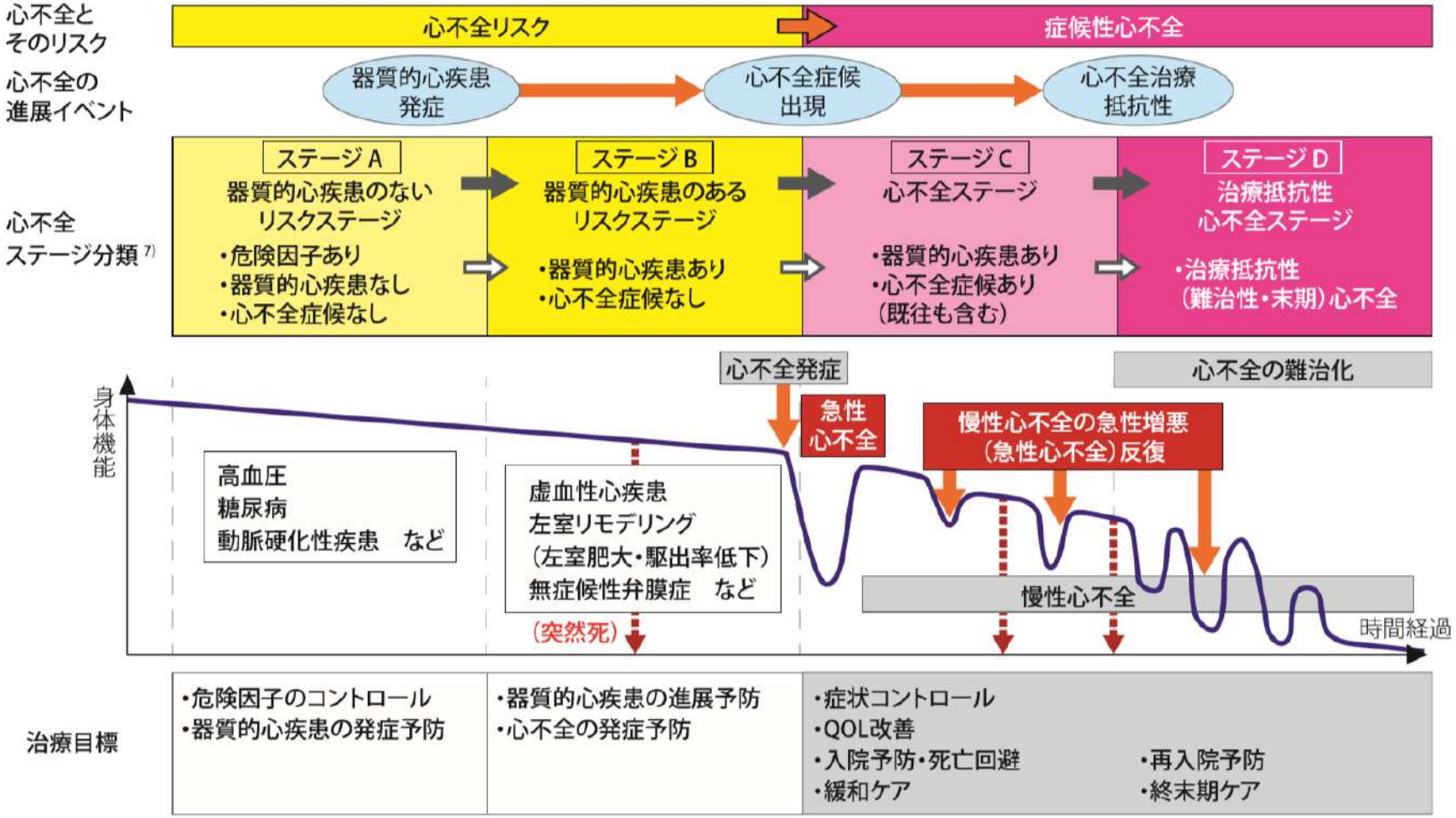
心不全の定義

ガイドラインとしての定義	「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」
一般向けの定義	「心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です。」

急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版より

Copyright by Chiba University Hospital.

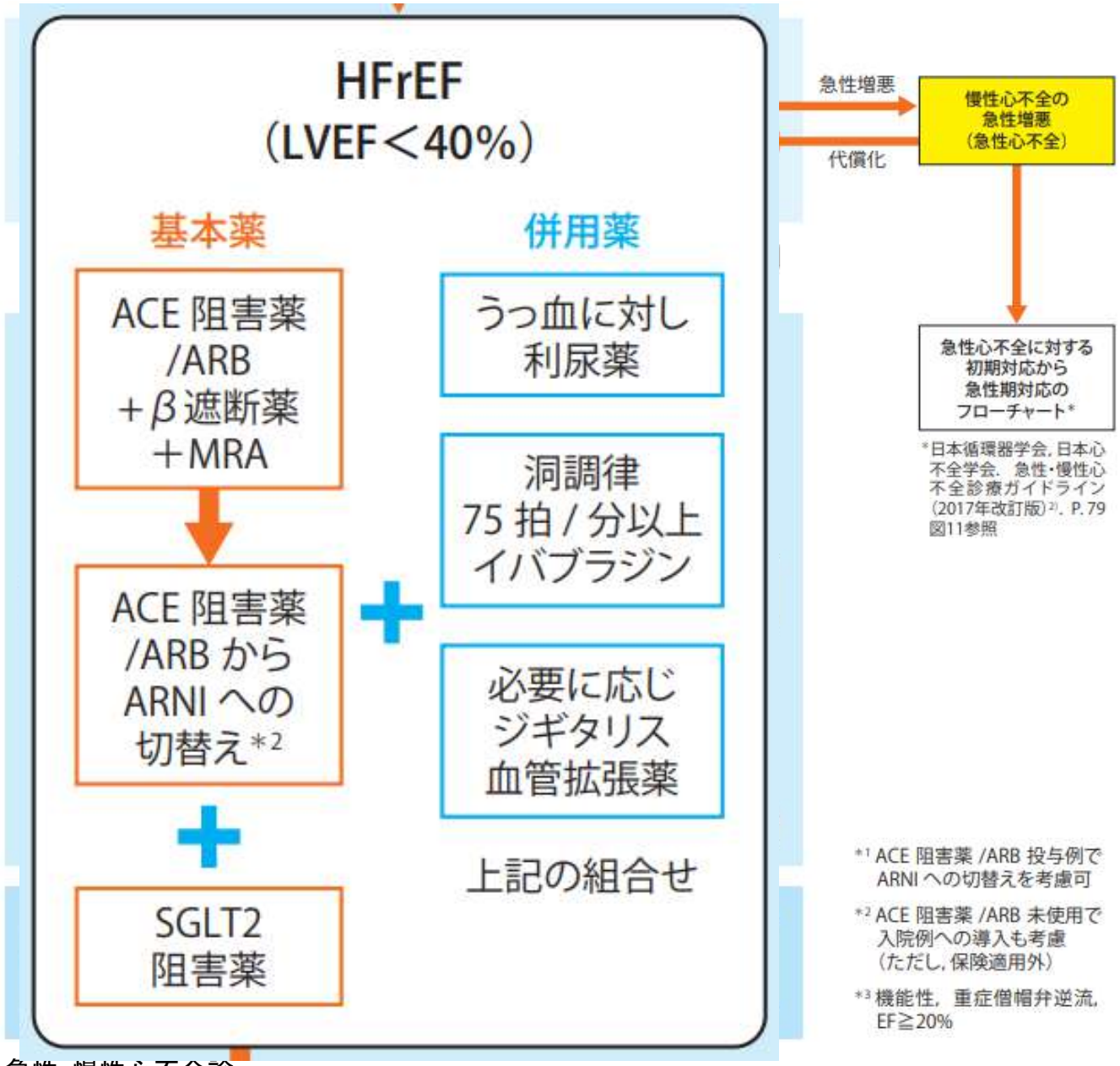
心不全とそのリスクの進展ステージ



急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版より

Copyright by Chiba University Hospital.

心不全治療アルゴリズム



2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版　急性・慢性心不全診

Copyright by Chiba University Hospital.

心不全患者の特徴（私見）

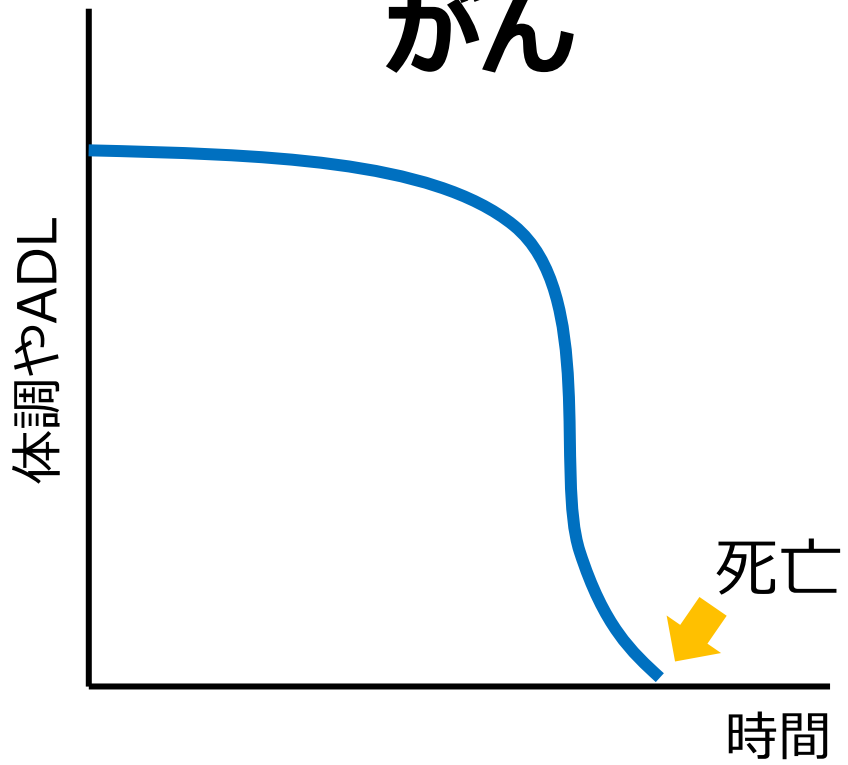
- ✓ 薬剤が多種類でハイリスク
- ✓ 薬剤変更が多い
- ✓ 合併症が多い
- ✓ 緊急入院が多い
- ✓ 高齢者が多い

心不全への薬剤師の関わりは重要である

Copyright by Chiba University Hospital.

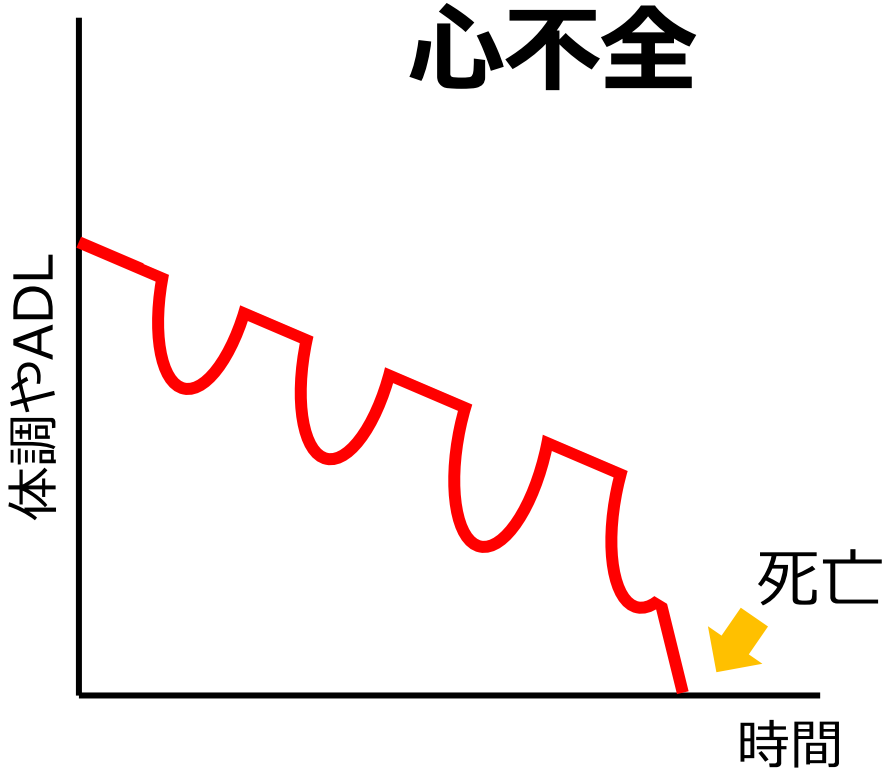
がんと心不全の病の軌跡

がん



- 全身機能は保たれた期間が続く
- 死亡1-2か月前で急速に状態が悪化する
- 予後の予測が比較的容易

心不全

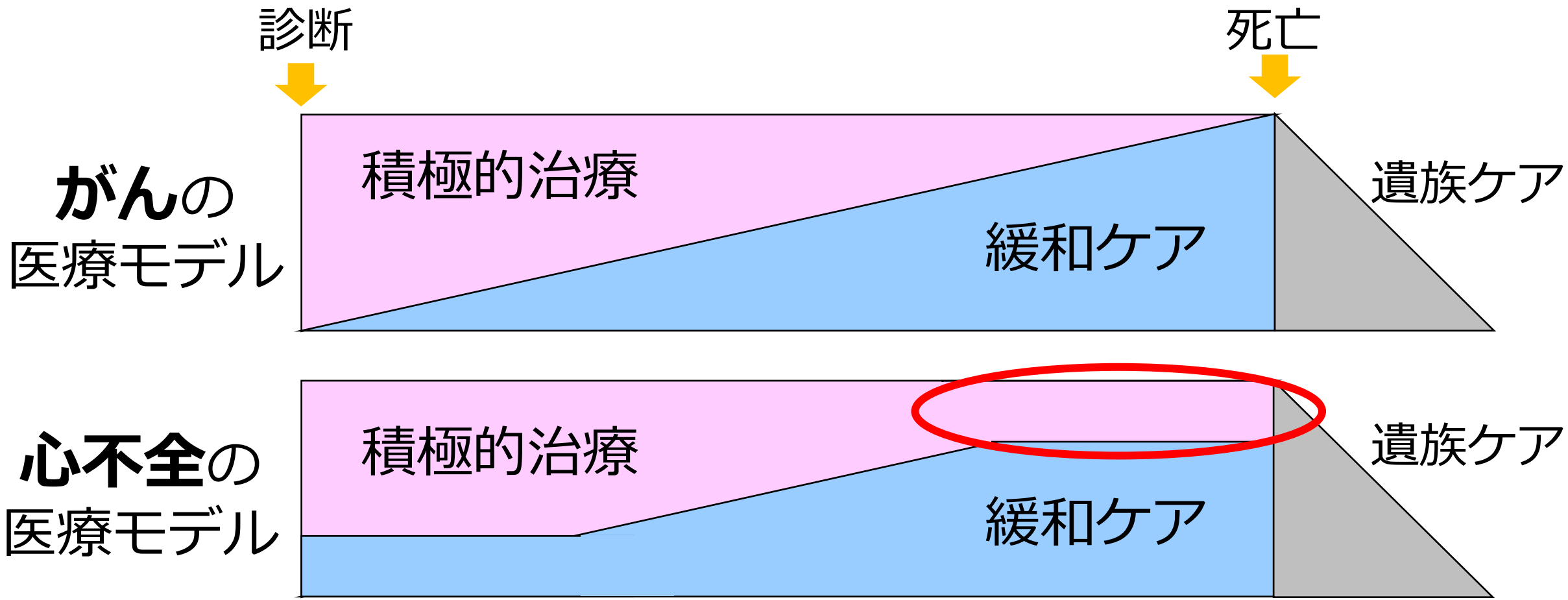


- 急激な悪化と改善を繰り返しながら徐々に機能が低下する
- 予後の予測が難しい

急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版より引用改変

Copyright by Chiba University Hospital.

心不全の緩和ケアの特徴



Gibbs JS, et al： Heart 2002; 88 Suppl: ii36-ii39. より引用、改変

最後まで心不全治療が継続される。

Copyright by Chiba University Hospital.

人生の最終段階の身体・精神症状

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

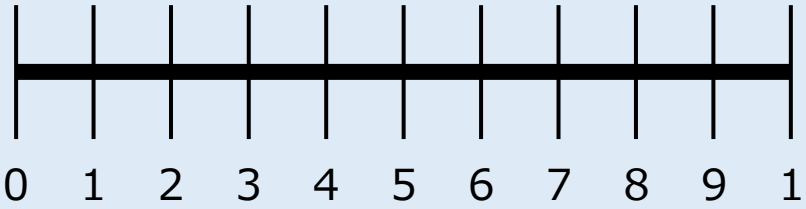
Moens K, et al. J Pain Symptom Manage 2014; 48: 660-677. より改変

Copyright by Chiba University Hospital.

呼吸困難

・心不全患者でもっとも多く認められる症状。
・心不全の病態増悪に伴うものが主体だが包括的な評価が必要。
・病態に合わせて利尿薬、血管拡張薬、強心薬を使用する。
・治療抵抗性の呼吸困難に対して、オピオイドの使用を検討する。

呼吸困難の症状の評価



（例）数値評価スケール（NRS）

NRS等で評価困難な場合には、QOLの改善を指標として活用する

非薬物療法では、
顔への送風、体位変換、
心理ケア等があります

Copyright by Chiba University Hospital.

心不全患者へのオピオイドの投与方法

一般名	用量	備考
コデインリン酸塩	1回10mg　頓用 もしくは1日3回使用	処方量によっては麻薬扱い
経口塩酸モルヒネ	1回2.5mg　頓用 もしくは1日4回使用	腎障害時は半量より開始
塩酸モルヒネ注	5～10mg/日 持続静注/皮下注投与	腎障害時は半量より開始 高度腎障害時は1/4量も検討

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より引用改変

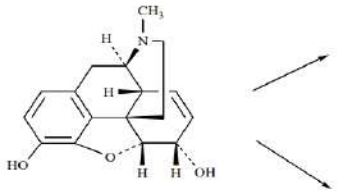
低用量で開始し、徐々に増量していくことが多い

Copyright by Chiba University Hospital.

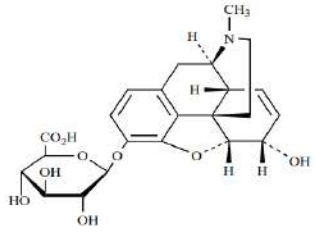
心不全患者における薬物動態への影響

- 腸管浮腫 → 経口薬の吸収低下
- 臓器虚血 → 分布容積減少
- うっ血肝や肝血流低下 → 肝臓での薬物代謝の低下
- 低灌流 → 腎機能障害

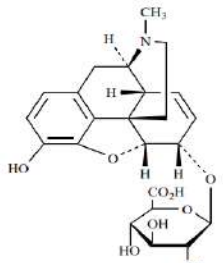
モルヒネの代謝経路



モルヒネ



モルヒネ-3-グルクロナイド（M-3-G）



モルヒネ-6-グルクロナイド（M-6-G）

腎機能障害時には
M-6-Gの蓄積による過鎮静、
呼吸抑制に注意

モルヒネ塩酸塩注射液10mg・50mg「シオノギ」
インタビューフォームより引用改変

Copyright by Chiba University Hospital.

オピオイドの副作用

症状	発現時期	原因	処方例	観察のポイント	心不全患者における注意点
悪心・嘔吐	投与初期、増量時	①化学受容器引き金帯（CTZ）への刺激	プロクロルペラジン オランザピン ハロペリドール	・悪心出現時期 持続する場合→① 体動時に悪化する場合→② 食後の場合→③	アドレナリン投与中の患者ではα遮断作用のある抗精神病薬とは併用禁忌
		②前庭神経系への刺激	ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン配合錠		
		③消化管への刺激	メトクロプラミド		
便秘	全時期	腸の運動低下、腸管分泌抑制による便の硬化	酸化マグネシウム センノシド ナルデメジン	・耐性形成は起こらないため継続したフォローが必要 ・排便回数や便の性状	オピオイド以外の要因も多い（水分制限、利尿剤）
眠気	投与初期、増量時	中枢神経系抑制作用	ー	・不快な眠気かどうかをたずねる ・呼吸回数(10回/分以下は要注意)	腎機能低下患者ではM-6-Gの蓄積による傾眠、呼吸抑制が起こりやすい
呼吸抑制	投与初期、増量時	呼吸中枢抑制	（重篤な場合） ナロキソン	・呼吸抑制の前には眠気が生じる ・呼吸回数(10回/分以下は要注意) ・酸素飽和度 ・意識レベル ・胸郭の動き	

Copyright by Chiba University Hospital.

オピオイドに対する患者さんのイメージ

患者

麻薬中毒になる？

寿命を縮める？

例えば「アルコール中毒」という言葉がありますが、アルコールの量が少なければ毎晩のように晩酌してもアルコール中毒にはなりません。モルヒネも体が必要としている一定量を飲むのであれば、中毒にはなりません。

がんの患者さんの場合ですが、呼吸を楽にするために麻薬を使っても寿命は短くならないという報告があります。心不全で使う麻薬はがんよりも少量なので、安心してください。

薬剤師

説明のポイント

★気がかりをたずねて、誤解は訂正して正しい情報を伝える

★症状が改善すればより充実した生活を送ることができると伝える

Copyright by Chiba University Hospital.

症例1 ～外来でのモルヒネ使用例～

70歳代の男性

現病歴：X-3年　拡張型心筋症の診断。
訪問看護のフォローもあり、外来通院を継続中
既往歴：COPD、肺がん

X月X日 内服薬		
エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg	1回1錠	1日1回
スピロノラクトン錠25mg	1回2錠	1日1回
アゾセミド錠30mg	1回1錠	1日1回
トルバプタン錠15mg	1回1錠	1日1回
アピキサバン錠2.5mg	1回1錠	1日2回
フェブキソスタット錠10mg	1回1錠	1日1回
エソメプラゾールカプセル20mg	1回1カプセル	1日1回
ビソプロロール錠0.625mg	1回1錠	1日1回
カルボシステイン錠250m	1回1錠	1日3回
ルビプロストンカプセル24μg	1回1カプセル	1日2回

X年X月X日　息切れ増強。循環器内科から緩和ケア科に相談があり、
モルヒネの説明がなされた。

Copyright by Chiba University Hospital.

経過

x+14日の腎機能
Cr : 1.58 mg/dL
⇒ eGFR 32 mL/min/body

X+14日　コデイン、モルヒネ開始
X+28日　「モルヒネを始めて楽になった」ベースをモルヒネへ変更。便秘あり。
X+34日　呼吸困難で予約外受診。
X+42日　NRS 6-7/10。モルヒネ増量。
X+52日　呼吸困難、倦怠感悪化で緊急入院

【ベース】

コデインリン酸塩錠20mg 1回1錠　1日3回
↓
モルヒネ塩酸塩水和物　1回3mg 1日3回
↓
1回4mg 1日4回

【レスキュー】

モルヒネ塩酸塩水和物 1回3mg 必要時
↓
1回4mg 必要時

Copyright by Chiba University Hospital.

症例2 ～入院でのモルヒネ使用例～

80歳代の男性

現病歴：X-10年　僧帽弁閉鎖不全症に対して外科手術施行
X年X-2月 心不全で入院歴あり

X月X-3日　発熱、咳嗽
X月X日　肺炎、心不全により緊急入院

X月X日 内服薬（持参薬）

テルミサルタン錠40mg	1回2錠	1日1回
アムロジピン錠2.5mg	1回2錠	1日1回
フロセミド錠40mg	1回1錠	1日1回
トリクロルメチアジド錠1mg	1回1錠	1日1回
トルバプタン錠7.5mg	1回1.5錠	1日1回
エドキサバン錠30mg	1回1錠	1日1回
フェブキソスタット錠10mg	1回1錠	1日1回
酸化マグネシウム錠250mg	1回1錠	1日1回
ブロチゾラム錠0.25mg	1回1錠	1日1回
ファモチジン錠20mg	1回1錠	1日1回

Copyright by Chiba University Hospital.

入院後経過

X+1日	肺炎増悪でICUへ。挿管開始
X+3日	希死念慮出現
X+5日	せん妄出現
X+6日	緩和チームへ介入依頼
X+9日	抜管し一般病床へ。
X+10日	内服整理を提案
X+10日夜	前胸部をかきむしる呼吸苦の訴えあり。 モルヒネ持続皮下注4.8mg/day開始

モルヒネ開始時の腎機能
Cr：1.61 mg/dL ⇒ eGFR 32 mL/min/body

X+9日時点　内服薬

	エドキサバン錠30mg	1回1錠	1日1回
	ランソプラゾール錠15mg	1回1錠	1日1回
中止	~~フェブキソスタット錠10mg~~	~~1回1錠~~	~~1日1回~~
中止	~~ツムラ大建中湯エキス顆粒2.5g/包~~	~~1回3包~~	~~1日3回~~
中止	~~モサプリドクエン酸塩散10mg/g~~	~~1回5mg~~	~~1日3回~~
	メトクロプラミド細粒20mg/g	1回5mg	1日3回
	クエチアピン細粒100mg/g	1回25mg	不穏時
	ピコスルファートNa内用液7.5mg		便秘時

X+9日時点　注射薬

ノルアドレナリン注	0.1γ
フロセミド注	3mg/hr

Copyright by Chiba University Hospital.

モルヒネ注4.8mg/day

(=経口モルヒネ換算11.5mg/day)

モルヒネの減量や中止を相談するも同量継続

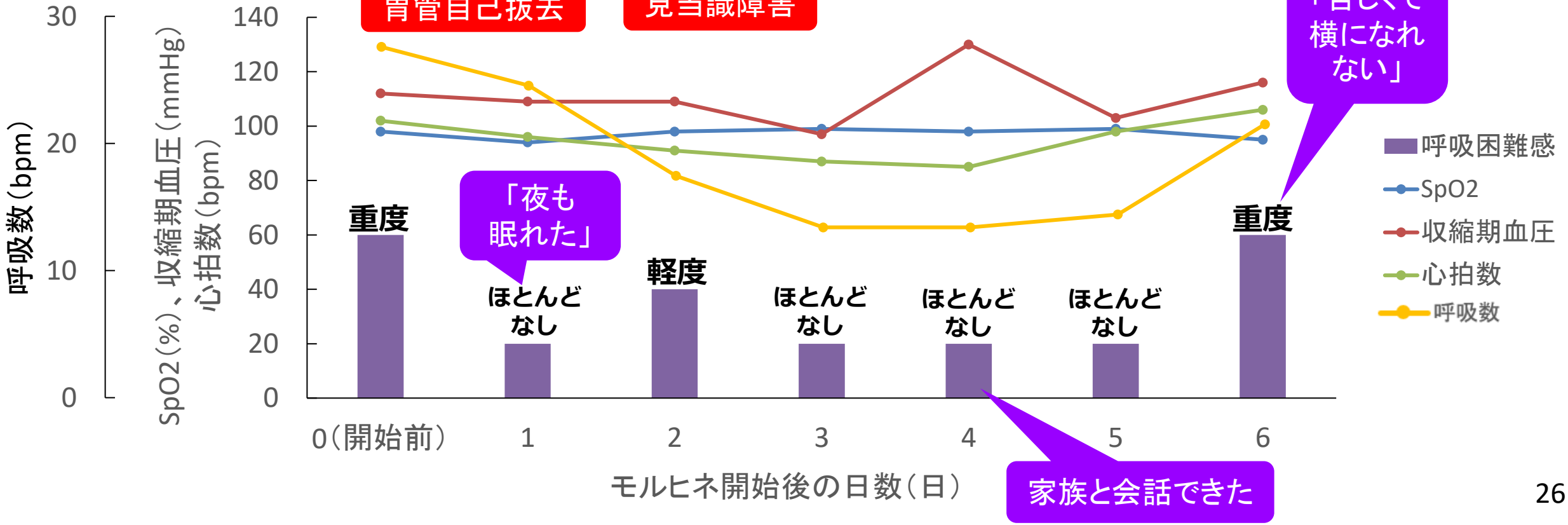
せん妄

胃管自己抜去

見当識障害

「苦しくて横になれない」

「夜も眠れた」



家族と会話できた

Copyright by Chiba University Hospital.

第 31 回日本医療薬学会年会　伝承と挑戦・進化　～未来志向で医療薬学を俯瞰する～

一般演題（ポスター）29

がん薬物療法（緩和ケア）

P29-35　がん及び非がん患者における呼吸困難感に対するモルヒネの有効性と安全性に関する調査

内海　尊雄[1,2]、大久保　正人[1,2]、須藤　知子[1,2]、中村　貴子[2]、鈴木　貴明[2]、田口　奈津子[1,3]、
石井　伊都子[2]

[1]千葉大学医学部附属病院緩和ケア支援チーム、[2]千葉大学医学部附属病院薬剤部、
[3]千葉大学医学部附属病院麻酔・疼痛・緩和医療科

【目的】

千葉大学医学部附属病院（当院）で呼吸困難感に対してモルヒネが処方されたがん患者と非がん患者を対象としてカルテ調査を行い、有効性と安全性についての評価を行う。

Copyright by Chiba University Hospital.

【方法】

●対象患者

2018年1月～2020年12月の3年間に当院緩和ケア支援チームで介入した、呼吸困難感の緩和を目的としてモルヒネを使用した患者。

●調査方法

対象患者を以下の群に分け、各々以下の期間について電子カルテより後方視的に調査した。

- C群（がん患者） 2020年1月～12月
- H群（心不全患者） 2018年1月～2020年12月

●調査項目

①患者背景	年齢、性別、クレアチニン、eGFR、先行オピオイドの有無および使用量、モルヒネの投与経路、モルヒネの開始用量および最終用量、モルヒネ開始後死亡するまでの日数、併用薬
②有効性および安全性評価	モルヒネ開始直前および開始後6, 12, 24, 48, 72, 120時間における呼吸困難感の症状、バイタルサイン（呼吸数、SpO_2、血圧、脈拍）、その他有害事象の発現状況

●本研究は、千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：4204）

Copyright by Chiba University Hospital.

【結果】表1 患者背景

	C群（がん患者）	H群（心不全患者）	P値
患者数	23	13	
年齢	68.0 (54.0, 73.5)	62.0 (56.0, 81.0)	0.51[a)]
性別（男/女）	16/7	10/3	0.47[b)]
Cre(mg/dL)	1.1 (0.8, 1.6)	1.6 (1.1, 1.8)	0.20[a)]
eGFR(mL/min/1.73m^2)	45.6 (33.1, 75.1)	32.9 (22.8, 59.8)	0.20[a)]
先行オピオイドなし（ナイーブ）の患者数	7	13	<0.001＊＊[b)]
先行オピオイドありの患者数	16	0	
モルヒネ開始直前3日間における先行オピオイドの投与量の中央値（経口モルヒネ換算(mg/日)）	54.7 (21.6, 123.0)	-	
モルヒネの投与経路			0.36[b)]
静脈注射または皮下注射	23	12	
経口投与	0	1	
モルヒネの用量（経口換算）			
開始用量（mg/day）	28.8 (28.8, 57.6)	11.5 (11.5, 28.8)	0.0012＊＊[a)]
最終用量（mg/day）	57.6 (34.6, 132.5)	23.0 (11.5, 40.3)	0.0021＊＊[a)]
モルヒネ開始後死亡するまでの日数（日）	8.0 (2.5, 15.0)	3.0 (1.0, 9.0)	0.31[a)]

連続変数は中央値（四分位範囲）で表記。a) Mann-Whitney's U test, b) Fisher's exact test, c) χ2 test。 ＊; P<0.05, ＊＊; P<0.01

H群はC群よりもモルヒネの使用量が有意に少なかった。

Copyright by Chiba University Hospital.

【結果】

図1　C群における呼吸困難感の推移

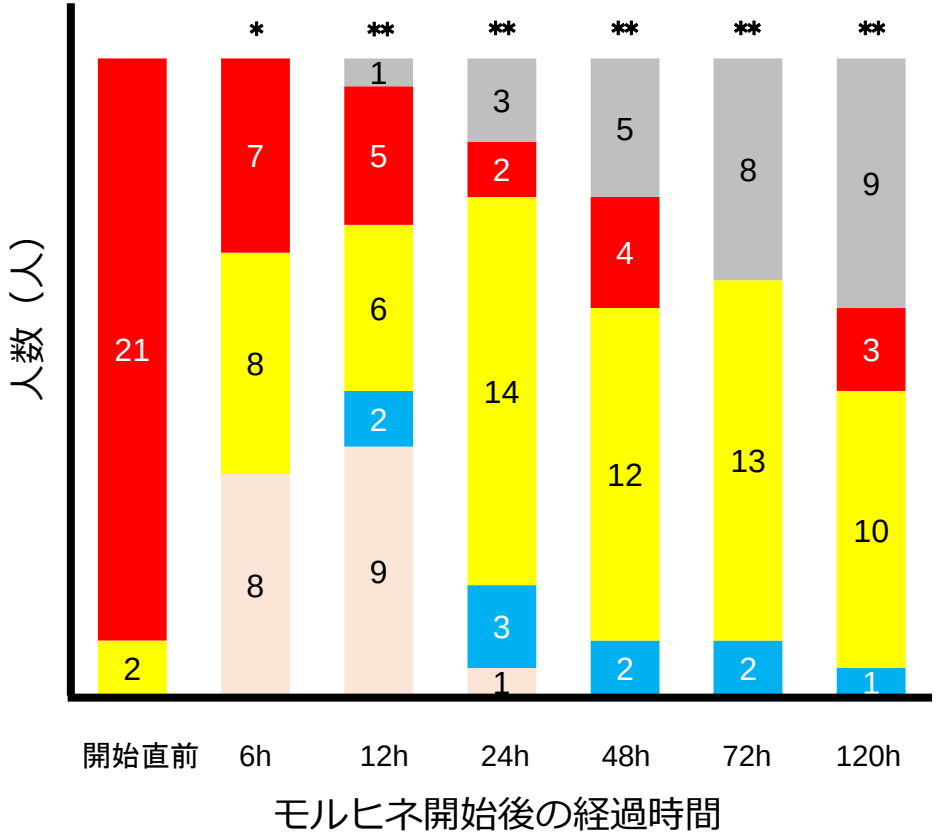
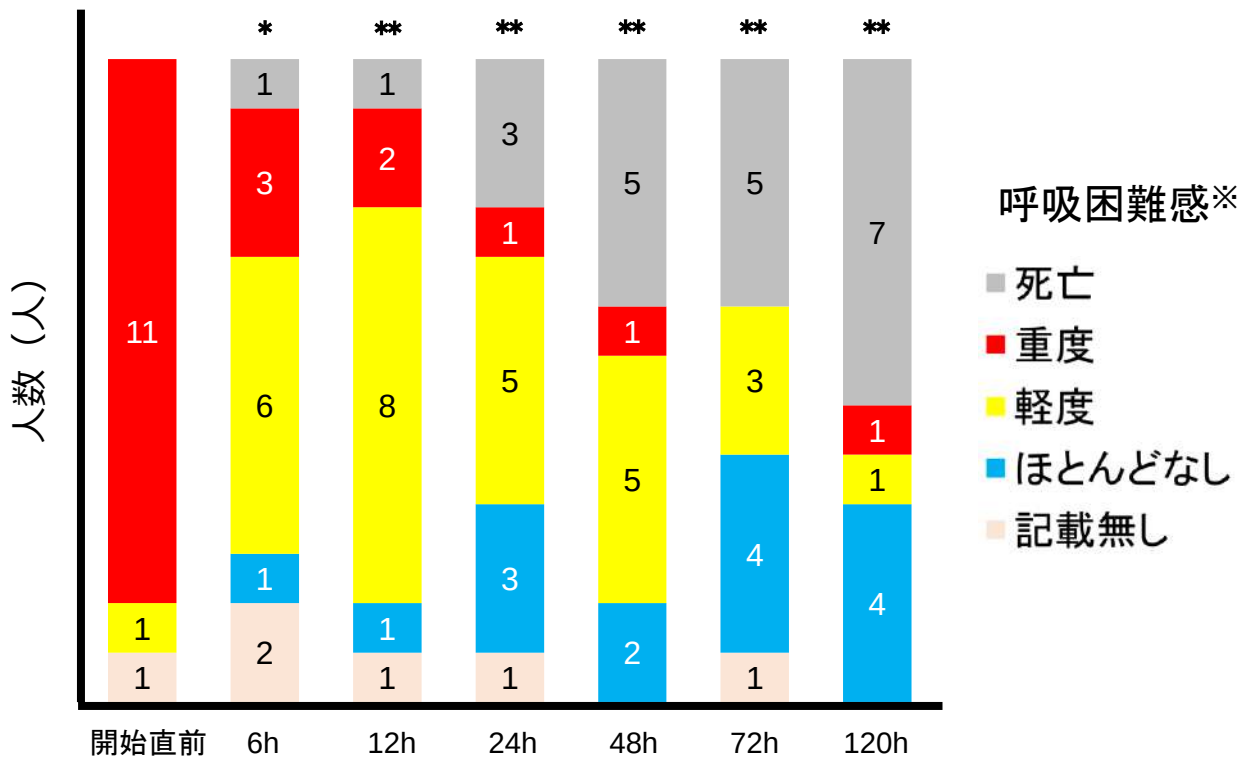


図2　H群における呼吸困難感の推移



Steel's test　＊; P<0.05, ＊＊; P<0.01　vs 開始直前

※呼吸困難感の程度は以下のように定義し、カルテの記載より判断した。
重度：呼吸困難感があり本人が許容できない
軽度：呼吸困難感はあるが本人が許容できる
ほとんどなし：呼吸困難感がほとんどない

C群、H群ともにモルヒネ開始後6時間以降で有意に呼吸困難感が改善した。

Copyright by Chiba University Hospital.

【結果】

図3　C群、H群における呼吸数

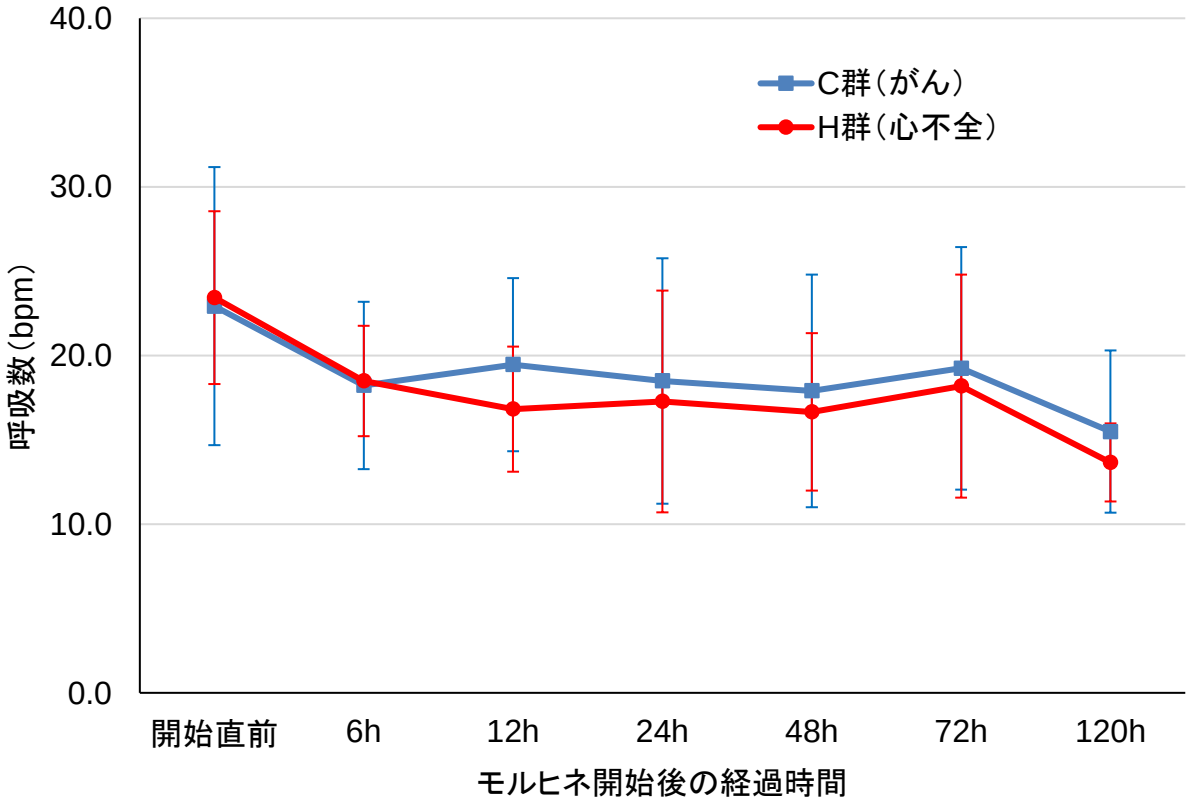
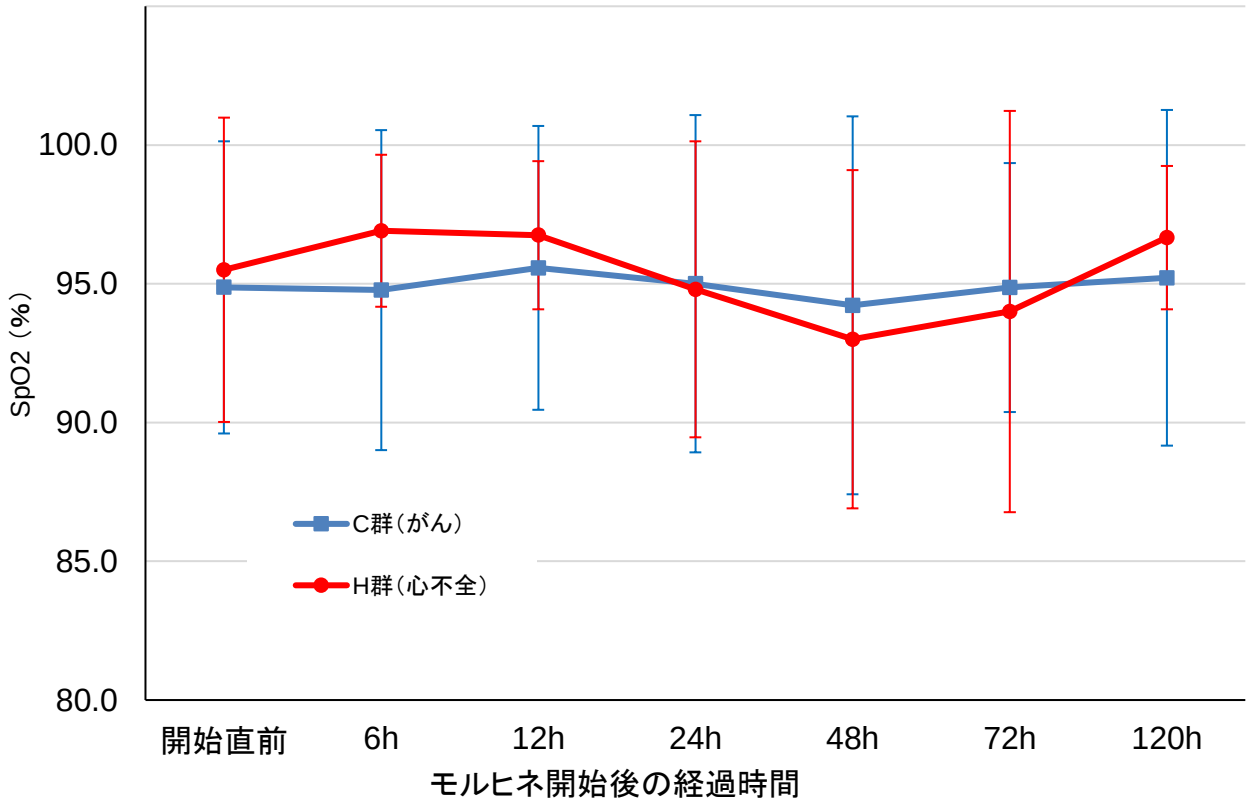


図4　C群、H群におけるSpO_2



C群、H群：Steel’s test　vs 開始直前

C群、H群の呼吸数は同程度に低下したがモルヒネ開始直前と各経過時間の間に有意な変化はなく、また呼吸数が正常範囲に近づき症状緩和につながったと考えられる。

SpO_2、血圧、脈拍数に関しても、C群、H群いずれにおいても有意な変化は見られなかった。

Copyright by Chiba University Hospital.

【考察】

◆ がん、心不全患者いずれにおいてもモルヒネは呼吸困難感の緩和に有効であった。またバイタルサインも大きく崩れることはなく、モルヒネは比較的安全に使用できると考えられた。

◆ 心不全患者ではがん患者に比べ死亡直前での投与開始が多く見られた。開始直前の呼吸困難感が重度の症例も多いため、心不全患者はより早期からモルヒネを使用することでさらにQOL改善が得られる可能性がある。

◆ 心不全患者はがん患者よりもモルヒネの使用量が少ないにも関わらず呼吸困難感が緩和された。症状緩和に必要なモルヒネの用量は疾患によって差がある可能性があり、今後症例数を増やして検討を行う必要がある。

Copyright by Chiba University Hospital.

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

Copyright by Chiba University Hospital.

本日のまとめ

- 緩和ケアは心不全をはじめとする非がんにも提供されるべきである
- 緩和ケアには多職種によるチーム医療が重要
- 心不全緩和ケアにおける薬剤師の役割
  ①症状緩和に用いる薬剤の調整
  ②患者や家族、他職種への薬剤の情報提供

Copyright by Chiba University Hospital.

千葉大学病院

Copyright by Chiba University Hospital.