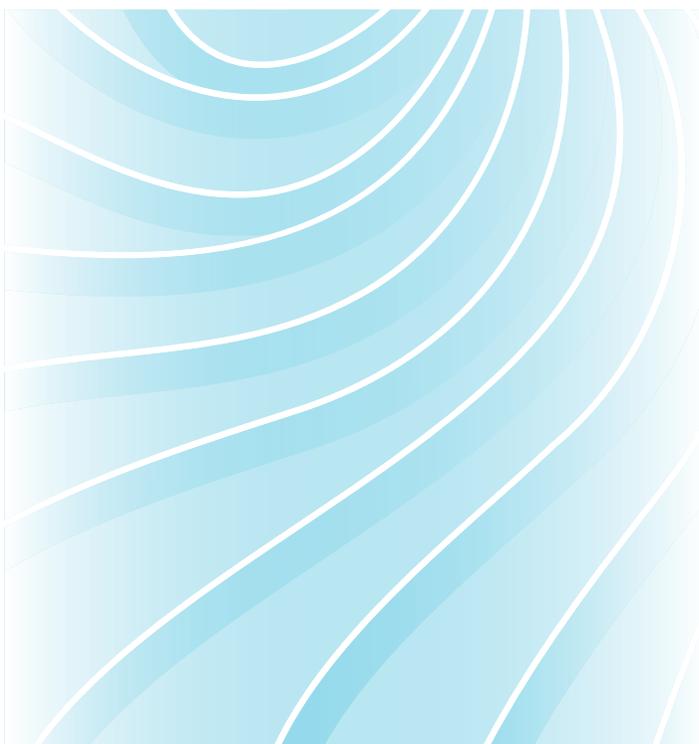


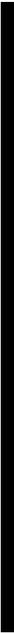
がん患者の呼吸器症状の緩和に関する ガイドライン

2011年版

編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 *JSPM*
緩和医療ガイドライン作成委員会



金原出版株式会社



Clinical Guidelines for Respiratory Symptoms in Cancer Patients

edited by

Japanese Society for Palliative Medicine

©2011

All right reserved.

KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan

Printed in Japan

緩和医療ガイドライン作成委員会

委員長	的場 元弘	国立がん研究センター中央病院緩和医療科（2010年8月より）
	志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科（2010年8月まで、前任）
担当委員	池永 昌之	淀川キリスト教病院ホスピス
	新城 拓也	社会保険神戸中央病院内科緩和ケア病棟
	田中 桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
	山本 亮	佐久総合病院総合診療科・緩和ケアチーム
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科

呼吸器症状ガイドライン作業部会

部会長	田中 桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
副部会長	新城 拓也	社会保険神戸中央病院内科緩和ケア病棟
委員	安部 能成	千葉県立保健医療大学健康科学部リハビリテーション学科
	今井 堅吾	聖隷三方原病院ホスピス科
	大坂 巖	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
	奥山 徹	名古屋市立大学病院緩和ケア部
	片岡 智美	名古屋大学医学部附属病院薬剤部
	儀賀 理暁	埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科・緩和ケアチーム
	国兼 浩嗣	横浜市立市民病院緩和ケア内科
	栗原 幸江	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
	神津 玲	長崎大学病院リハビリテーション部
	小迫富美恵	横浜市立市民病院看護部
	小林 剛	国立病院機構西群馬病院緩和ケア科
	小原 弘之	広島県立広島病院緩和ケア科
	篠 道弘	静岡県立静岡がんセンター薬剤部
	下妻晃二郎	立命館大学総合理工学院生命科学部生命医科学科
	平 成人	岡山大学病院乳腺・内分泌外科
	高橋 秀徳	セレンクリニック（前 新逗子クリニック、癌研有明病院研究員）
	高橋美賀子	聖路加国際病院オンコロジーセンター
	茅根 義和	東芝病院緩和ケア科
	中島 信久	東札幌病院緩和ケア科
	南木 伸基	三豊総合病院内科
	長谷川久巳	虎の門病院看護部
	畑 千秋	横浜市立大学附属病院看護部
	久永 貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
	八戸 すす	順天堂大学附属順天堂医院呼吸器内科/がん治療センター
	山岸 暁美	厚生労働省医政局指導課（前 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室）
	山口 崇	手稲溪仁会病院総合内科
	山田 祐司	愛和病院
	山本 亮	佐久総合病院総合診療科・緩和ケアチーム
	渡邊 絃章	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科

評価委員	井沢 知子	京都大学医学部附属病院看護部
	大江裕一郎	国立がん研究センター東病院呼吸器腫瘍科〔外部委員〕
	岡本 禎晃	市立芦屋病院
	岡元るみ子	がん・感染症センター都立駒込病院化学療法科
	黒澤 一	東北大学環境・安全推進センター〔外部委員〕
	小山 弘	国立病院機構京都医療センター総合内科〔外部委員〕
	小山富美子	近畿大学医学部附属病院がんセンター看護部
	四方 哲	蘇生会総合病院外科〔外部委員〕
	志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
	田墨 恵子	大阪大学医学部附属病院看護部
	奈良林 至	埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター緩和医療科
	橋爪 隆弘	市立秋田総合病院外科
	森田 達也	聖隷三方原病院緩和支援治療科
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科

発刊にあたって

日本緩和医療学会は1996年に創設され16年目を迎えています。「がんやその他の治癒困難な病気の全過程において、人々のQOLの向上を目指し、緩和医療を発展させるための学際的かつ学術的研究を促進し、その実践と教育を通して社会に貢献する」ことを目的として、さまざまな活動をしてきました。これまでに「がん疼痛」「鎮静」「輸液」「補完代替医療」のガイドラインの刊行、「EPEC-O（Education for Palliative Care and End of Life Care-Oncology）トレーナーズワークショップ」「緩和ケア指導者研修会・緩和ケア研修会」「ELNEC-J（End-of-Life Nursing Education Consortium Japan）指導者養成プログラム」の開催、専門医・暫定指導医・認定研修施設の認定などに取り組んできました。これらの活動は、多くの会員の方々の献身的な働きによって進められ、緩和医療は普及・啓発の観点から飛躍的な成長を遂げました。今後、緩和医療の普及・啓発だけでなく、緩和医療の専門性を深めることと緩和医療の研究を推進することを目指し、新たな活動を展開していきます。

この度、緩和医療の実践において重要な課題の一つである呼吸器症状と消化器症状の緩和について、適切な診療が行われることを目的として、『がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版』と『がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版』を作成し、ここに同時に刊行する運びとなりました。両ガイドラインは、緩和医療ガイドライン作成委員会呼吸器症状、消化器症状ガイドライン作業部会が「診療ガイドラインの作成の手順」に準じて作成しました。エビデンスレベルと推奨の強さに関しては、日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』と同様の手順で行い、AGREE評価法（Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation instrument）に従って評価しています。本ガイドラインが、緩和医療に携わる医療従事者の診療に役立ち、患者・家族のQOLの向上につながることを願っています。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました、緩和医療ガイドライン作成委員会および呼吸器症状、消化器症状ガイドライン作業部会のお一人おひとりをはじめ、関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

2011年6月

特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
理事長 恒藤 暁

目次

I 章 はじめに	
1 ガイドライン作成の経緯	2
2 ガイドラインの使用上の注意	3
1. 使用上の注意	3
2. 構成とインストラクション	4
3. 他の教育プログラムとの関係	4
4. 本ガイドラインの限界と今後の検討課題、 定期的な再検討の必要性	5
3 推奨の強さとエビデンスレベル	6
1. エビデンスレベル	6
2. 推奨の強さ	7
3. 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味	8
4 用語の定義と概念	10
II 章 背景知識	
1 呼吸困難のメカニズム	14
1. 呼吸の調節機構	14
2. 呼吸困難の発生	14
① 呼吸困難の発生に関与する受容器	14
② 呼吸困難の発生のメカニズム	16
3. 呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズム	16
2 呼吸不全の病態生理	18
1. 呼吸不全	18
① 肺胞低換気	18
② 換気血流比不均等	19
③ 拡散障害	19
④ シャント（右左シャント）	20
2. 換気障害	20
① 閉塞性換気障害	20
② 拘束性換気障害	21
③ 混合性換気障害	21
3 呼吸困難の原因	22
1. 呼吸困難の原因	22
① がんに関連した原因	22
② がん治療に関連した原因	22
③ がんとは関連しない原因	22
4 呼吸困難の評価	24
1. 使用が推奨されている評価尺度	24
① 呼吸困難の量的評価尺度	24
② 呼吸困難の質的評価尺度	26
③ 呼吸困難に伴う機能評価尺度	26
2. 医療者による呼吸困難の評価	28
3. まとめ	29
5 身体所見と検査	32
1. 問診	32
① 現病歴	32
② 既往歴・生活歴	32
③ 増悪因子・軽快因子	32
2. 身体所見	33
① 視診	33
② 触診	33
③ 打診	33
④ 聴診	34
3. 検査所見	34
① 動脈血ガス分析／経皮的酸素飽和度	34
② 血液検査	35
③ 画像検査	35
6 薬剤の解説	37
1. オピオイド	37
① モルヒネ	37
② コデイン	37
2. コルチコステロイド	37
3. ベンゾジアゼピン系薬	37
4. 気管支拡張薬	38
① β （受容体）刺激薬	38
② 吸入コルチコステロイド薬	38
③ 抗コリン薬	38
④ 吸入抗コリン薬	39

Ⅲ章 推奨

● 推奨の概要	44
1 酸素療法	47
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素吸入は有効か？	47
2 薬物療法	52
1 モルヒネ	52
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネは有効か？	52
2 モルヒネ以外のオピオイド	57
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネ以外のオピオイド(コデイン、オキシコドン、フェンタニル)は有効か？	57
3 コルチコステロイド	61
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、コルチコステロイドの全身投与は有効か？	61
4 ベンゾジアゼピン系薬	63
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、ベンゾジアゼピン系薬は有効か？	63
5 フロセミド吸入	67
● 呼吸困難を訴えているがん患者に、フロセミドの吸入投与は有効か？	67

Ⅳ章 関連する特定の病態の治療と非薬物療法

1 特定の病態に対する治療	70
1 悪性胸水	70
1. 定義	70
2. 疫学	70
3. 原因	70
4. 治療	70
① 胸腔穿刺	70
② 持続排液	70
③ 胸膜癒着術	71
④ 胸腔腹腔シャント	71
5. 治療選択の考え方	72
2 咳嗽	74
1. 定義	74
2. 疫学	74
3. 他症状との関連, 合併症	74

4. 原因と分類	74
① 原因による分類	74
② 性状による分類	74
5. 治療	75
① 原因に対する治療	75
② 抗がん治療	76
③ 原因薬物の中止, 誘因の回避	76
④ 非薬物療法	76
⑤ 対症療法(鎮咳薬)	76
6. まとめ	77
3 死前喘鳴	79
1. 定義	79
2. 疫学	79
3. 原因と分類	79
4. 薬物療法	79
5. 非薬物療法・看護ケア	80
6. 輸液の調整	80
7. まとめ	80
2 非薬物療法	82
1 看護ケア	82
1. 呼吸法のトレーニング	82
2. 送風	83
3. 看護師によるフォローアッププログラム	83
4. 身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントプログラム	84
5. ケアマネジメント	85
6. 音楽を聴きながらの歩行やエクササイズ: DAS (distractive auditory stimuli)	86
7. まとめ	87
2 呼吸リハビリテーション	89
1. 呼吸リハビリテーションの目的	89
2. 対象	89
3. 呼吸リハビリテーションの構成要素	89
4. がん患者に対する呼吸リハビリテーション	90
① 呼吸リハビリテーションの考え方	90
② 運動療法	90
③ 呼吸理学療法	91
3 精神療法	93
1. 呼吸困難に対する精神療法	93
2. まとめ	93

4 リラクゼーション	95		
1. リラクゼーション法を含む複合的介入方法	95		
2. 単独介入としてのリラクゼーション法	95		
① イメージ療法	96		
② 漸進的筋弛緩法	96		
3. まとめ	97		
5 補完代替医療	98		
1. リフレクソロジー	98		
2. 鍼灸	98		
3. 指圧	99		
4. 補完代替医療の位置づけ	99		
5. まとめ	99		
V章 資料			
1 作成過程	102		
① 概要	102		
② 臨床疑問の設定	102		
③ 系統的文献検索	102		
④ ガイドラインと教科書	103		
⑤ 妥当性の検証	104		
⑥ 日本緩和医療学会の承認	105		
2 文献検索式	106		
3 海外他機関によるガイドラインの要約	109		
1. NCCNの緩和ケアに関するガイドライン (2009, NCCN)	109		
		2. 緩和ケア：エビデンスに基づいたACCPの 臨床ガイドライン (2003, Chest)	110
		3. 肺がんの緩和ケア：エビデンスに基づいた ACCPの臨床ガイドライン(2007, Chest)	112
		4. 肺がんに伴う慢性咳嗽：エビデンスに基づ いたACCPの臨床ガイドライン (2006, Chest)	113
		5. 終末期患者の緩和ケア：エビデンスに基づ いたACPの臨床ガイドライン (2008)	113
		6. がん患者の倦怠感, 食欲不振, うつ, 呼吸困難 に対するエビデンスに基づく推奨 (2008, JCO)	114
		7. がんによる呼吸困難に対するエビデンスに 基づいた対処法 (2007, ONS)	114
		ガイドラインプールリスト	115
4 今後の検討課題	116		
① 今回のガイドラインでは, 対応しなかった こと	116		
② 用語の定義, 背景知識	116		
③ 今後の検討や, 新たな研究の必要なこと	116		
		索引	118

臨床疑問一覧

1 酸素療法

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素吸入は有効か？ ————— 47
- 【臨床疑問 1】 低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ(空気吸入)と比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 47
- 【臨床疑問 2】 低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ(空気吸入)と比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 49

2 薬物療法

1 モルヒネ

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネは有効か？ ————— 52
- 【臨床疑問 3】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 52
- 【臨床疑問 4】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 54

2 モルヒネ以外のオピオイド

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネ以外のオピオイド(コデイン, オキシコドン, フェンタニル)は有効か？ ——— 57
- 【臨床疑問 5】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 57
- 【臨床疑問 6】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 58
- 【臨床疑問 7】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 59

3 コルチコステロイド

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、コルチコステロイドの全身投与は有効か？ ————— 61
- 【臨床疑問 8】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 61

4 ベンゾジアゼピン系薬

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、ベンゾジアゼピン系薬は有効か？ ————— 63
- 【臨床疑問 9】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 63
- 【臨床疑問 10】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 64

5 フロセミド吸入

- 呼吸困難を訴えているがん患者に、フロセミドの吸入投与は有効か？ ————— 67
- 【臨床疑問 11】 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？ ————— 67

I 章

はじめに

- 1 ガイドライン作成の経緯
- 2 ガイドラインの使用上の注意
- 3 推奨の強さとエビデンスレベル
- 4 用語の定義と概念

ガイドライン作成の経緯

呼吸器症状には、呼吸困難のほか、咳嗽、喀痰の増加、去痰困難、頻呼吸、無呼吸など、さまざまな症状があり、「呼吸器症状のガイドライン」である以上は、苦痛となるすべての呼吸器症状に関する対処や治療法が求められる。

一方、本ガイドラインでは、症状緩和の普及が最も急がれる呼吸困難を中心に呼吸器症状を捉え、原因病態の治療と症状緩和の観点から一つのガイドラインとしてまとめた。そのため、呼吸困難の直接的あるいは間接的な原因となる悪性胸水や咳嗽、死前喘鳴などは関連する特定の病態として取り扱った。このような整理方法にはさまざまな意見があり、実際に本ガイドラインの作業段階でも症状の提示のあり方について議論が繰り返された。作業部会では、がん医療に携わる医師や看護師、薬剤師など幅広い利用者にとって、現場にあった治療や学習がしやすいガイドラインとしての構造を検討し、多くの呼吸器症状が悪化する過程で呼吸困難を生じていくという観点から、呼吸困難の解説に多くの努力を割いた。

呼吸困難は、がん患者の半数程度に生じるとされているが、苦痛度も極めて高く、終末期患者における症状緩和治療の大きな課題でもある。呼吸困難の原因は、肺や胸郭内の腫瘍の増大、気道狭窄、がん性リンパ管症、胸水、肺炎、咳嗽などの呼吸器系の問題ばかりでなく、心不全、貧血、発熱、腹部膨満などの身体的な原因に加えて、不安など心の問題の多彩な要因が混在していることがほとんどであろう。

どのような病態の呼吸困難に対して、どのような治療が効果的なのかは現段階では十分に解明されておらず、がん患者の呼吸困難に対する標準的治療法は確立していない。現段階での呼吸困難の緩和ケアは、科学的手法に基づく十分なエビデンスの蓄積がなく、経験論として行われてきたものがほとんどである。さらに、呼吸困難の評価方法や治療法に関する臨床研究も、軽度の呼吸困難のデータに基づくものが多く、臨床現場で直ちにかつ十分な対応を迫られる、「パニック」を伴うような高度の呼吸困難にいかに対応するか、という臨床疑問に対しての取り組みは今後の課題である。

ガイドライン作成作業は、その分野の科学的な検証の量と質を確認しながら進められるのが本来のかたちである。今回の作業もその手法に従ったが、その結果は次の改訂、あるいはその次の改訂に向けて科学的に検証していかななくてはならない多くの課題が明らかにされた。研究者がさらに努力すべきことは明白であるが、臨床医にも蓄積された臨床結果を振り返り、新たな治療開発のための臨床研究への参加を求めたい。

本ガイドラインの作成にあたって、前ガイドライン委員長の志真泰夫先生や執筆を担当していただいた先生方、またデルファイ作業や評価に携わってくださった多くの方々のご協力に深謝したい。多くの原稿をガイドラインとして取りまとめる作業には、通常の出版物以上に慎重な確認作業が不可欠である。この膨大な作業を無事に終えることができたのは、呼吸器症状ガイドライン作業部会長の田中桂子先生と副部会長の新城拓也先生の二人の自己犠牲を惜しまない努力によるところが大きい。この場を借りて感謝したい。また、大変な短期間での編集作業を綿密なスケジュールを組んで対応していただいた金原出版株式会社編集部の吉田真美子さん、編集部長の小林一枝さんに改めて感謝したい。

(的場 元弘)

2

ガイドラインの使用上の注意

1 使用上の注意

(1) 適用

本ガイドラインでは、がん患者の呼吸器症状に対する「薬物療法」を中心に扱っている。しかし、これらの症状については、化学療法・外科治療・放射線治療などを含む集学的治療、さらに多職種専門家チームによるケアが重要であることはいうまでもない。症状の原因が、併存する呼吸器疾患によるものである場合は、それらの成書を参照されたい。また、終末期がん患者の難治性の呼吸器症状に対して、苦痛緩和のための鎮静を検討する場合には、日本緩和医療学会編『苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版』を参照されたい。

(2) 対象患者

がんによるまたはがん治療に伴う呼吸器症状のある患者を対象とする。

(3) 効果の指標

本ガイドラインでは、呼吸器の苦痛症状と生活の質 quality of life (QOL) を効果の指標とする。何が生活と生命の質を決定するかは患者・家族の価値観によって異なるため、画一的には決定できない。呼吸器の苦痛症状に対する治療を行う場合でも、それらの症状以外に患者にとって重要なこと（例えば、眠気が少ない、生活に不便でない治療であるなど）が満たされるような方法を考えることが重要である。

(4) 使用者

対象患者を診療する医師、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を使用者とする。

(5) 個別性の尊重

本ガイドラインは、ガイドラインに従った画一的な治療・ケアを勧めるものではない。ガイドラインは臨床的、科学的に満たすべき一般的な水準を示しているが、個々の患者への適用は、対象となる患者の個別性に十分配慮し、医療チームが責任をもって決定すべきものである。

(6) 対象とする薬剤

本ガイドラインでは、原則的に本邦で使用可能な薬剤を評価対象として推奨文で取り扱った。しかし、海外の文献を解説する部分では、本邦で使用不可能な薬剤も記載している。その場合は英語表記とし、本邦で使用できる薬剤（カタカナ・漢字表記）と区別した。また、使用可能であっても保険診療で認められていない使用法を含むため、使用にあたっては注意されたい。

(7) 責任

本ガイドラインの内容については日本緩和医療学会が責任をもつが、個々の患者への適用や対応に関しては、患者を直接担当する医療従事者が責任をもつ。

(8) 利益相反

本ガイドラインの作成にかかる事務・運営費用は、日本緩和医療学会より拠出された。ガイドライン作成に関わる委員の活動・作業はすべて無報酬で行われ、委員全員の利益相反に関する開示が行われ、日本緩和医療学会で承認された。本ガイドライン作成のどの段階においても、ガイドラインで扱われている内容から利害関係を生じうる団体からの資金提供は受けていない。

2 構成とインストラクション

本ガイドラインでは、がん患者の呼吸器症状として呼吸困難を主に取り上げた。本ガイドラインの構成は以下のとおりである。

まず、「I章はじめに」では、「ガイドライン作成の経緯」を簡単にまとめ、「ガイドラインの使用上の注意」として、本ガイドラインの対象とする状況や使用上の注意を説明した。重要であるので使用前に一読されたい。「推奨の強さとエビデンスレベル」では、本ガイドラインで使用されている推奨の強さとエビデンスレベルを決定する過程を記載した。「用語の定義と概念」では、本ガイドラインで使用する用語の定義を明示した。

次に、「II章背景知識」では、呼吸器症状の緩和ケアを行ううえでの基礎知識をまとめた。「病態生理」「原因」「評価」「身体所見と検査」の項では、呼吸器症状の病態生理、原因、評価方法を述べた。「薬剤の解説」では、本ガイドラインで言及した薬剤について薬理作用、標準的な投与量や投与方法について概説した。

ガイドラインの主要部分は「推奨」であり、III章で臨床疑問、関連する臨床疑問、推奨文、解説、既存のガイドラインの要約を述べた。推奨では、薬剤の投与量、投与方法については詳細を示さず、背景知識に記載することとした。また、構造化抄録はガイドラインには掲載しなかったが、推奨のなかの解説において個々の論文の概要がわかるように配慮して記載した。

さらに、「IV章関連する特定の病態の治療と非薬物療法」では、対症療法の前に検討すべき特定の病態として悪性胸水・咳嗽・死前喘鳴を取り上げ、その治療法を概説した。非薬物療法としては、看護ケア、呼吸リハビリテーション、精神療法、リラクゼーション、補完代替医療を取り上げ、多職種による対症的アプローチ方法をまとめた。本ガイドラインでは、概要についてのコンセンサスを示すにとどめ、詳細なガイドラインの作成は次回に行うこととした。

最後に「V章資料」では、「作成過程」としてガイドラインを開発した経緯を述べ、各臨床疑問で使用した「文献検索式」を掲載した。海外（英語圏）のガイドラインの主要部分を要約したものを「海外他機関によるガイドラインの要約」として示した。最後に、今回のガイドラインでは十分に検討できなかった課題を「今後の検討課題」としてまとめ、今後の改訂、研究計画に役立てるようにした。

3 他の教育プログラムとの関係

本ガイドラインでは、作成作業段階で得られた最新の知見をもとに、専門家の合意を得るためのコンセンサス法（P102、V章-1作成過程参照）を用いた。そのため、本ガイドライン作成前に作成された教育資料、「症状の評価とマネジメントを中心とした緩和ケアのための医師の継続教育プログラム」（PEACE: Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education）とは、いくつかの点において相違が認められる。それらの教育資料との整合性については、随時、日本緩和医療学会ホームページなどで情報を提供する。

4 本ガイドラインの限界と今後の検討課題，定期的な再検討の必要性

(1) 本ガイドラインの限界と今後の課題

本ガイドラインで対応できなかった点，今後の検討が必要な点については，「V章-4 今後の検討課題」（P116 参照）に述べた。

(2) 定期的な改訂の必要性

ガイドラインは，医療の進歩に遅れることなく一定期間で再検討し改訂する必要がある。本ガイドラインは，3年後をめぐり，内容の再検討および改訂を行うこととする。改訂責任者は日本緩和医療学会理事長とする。

（田中桂子，新城拓也）

3

推奨の強さとエビデンスレベル

本ガイドラインは、すでに発表された日本緩和医療学会「緩和医療ガイドライン作成委員会」編集による、『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』で用いたエビデンスレベル、推奨の強さに基づいて作成された。エビデンスレベルと推奨の強さは、臨床疑問ごとに本ガイドライン委員が全員の意見が一致するまで討議を行い決定した。

1 エビデンスレベル

本ガイドラインでは、「エビデンスレベル」を「治療による影響がどれくらいかを推定した時の確実さの程度」と定義した。エビデンスレベルは、委員会の合意に基づき、研究デザイン、研究の質、結果が一致しているか（consistency）、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近い（directness）から総合的に臨床疑問ごとに判断した。エビデンスレベルは、A～Cに分けられており、それぞれ、「結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない」「結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す（表1）。

研究デザインは、エビデンスレベルを決定するための出発点として使用し、表2の区別をした。

研究の質は、割り付けのコンシールメント（秘匿）、盲検化、フォローアップ期間など研究そのものの質を指す。

結果が一致しているか（consistency）は、複数の研究がある場合に、研究結果が一致しているかを指す。

研究の対象・介入・アウトカムが想定している状況に近い（directness）は、本ガイドラインの根拠となる研究を評価する際には特に問題となった。すなわち、対象（がん患者を対象としていない、症状の種類が異なるなど）、介入（同じ種類の

表1 エビデンスレベル

A（高い）	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない
B（低い）	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C（とても低い）	結果を支持する質の高い研究がない

表2 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験；無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験；質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験；非無作為化比較試験*1；多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究*2
C	少数の前後比較試験や観察研究；症例報告；専門家の意見

*1 クロスオーバー比較試験を含む

*2 無作為化比較試験の治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

薬物での試験はあるが同じ薬物での試験はない、投与量が国内で使用される投与量と異なるなど）、アウトカム（症状の改善以外がアウトカムの研究結果を症状緩和の根拠としてよいか）の点について、結果を推奨の直接の根拠とすることができない場合が多かった。特に、対象については、緩和ケアの領域では、呼吸困難の原因や病態による分類が確立していないため、均一の病態を対象とした研究は非常に限られていた。これらの研究をすべて除外して検討する選択もあるが、本ガイドラインでは、より適切な推奨を行うためには、類似のまたは均一ではない対象から得られた結果を問題に適用できるかを個々に検討することが望ましいと考えた。

例えば、対象に関しては、がん患者の呼吸困難を対象としてベンゾジアゼピン系薬とモルヒネを併用することにより呼吸困難を緩和させる無作為化比較試験がある（エビデンスレベル A）が、この知見は対象症例が生命予後 1 週以内の終末期に限られており、研究結果をすべての患者に対して普遍的にあてはめられるかは不明であるため、エビデンスレベルは B とした。慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）、慢性心不全患者といった非がん患者の呼吸困難に対してジヒドロコデインとモルヒネが有効であるとのメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が、がん患者には必ずしもあてはまるわけではないと考え、コデインの全身投与のエビデンスレベルは C とした。

以上のように、本ガイドラインでは、エビデンスレベルを研究デザインだけでなく、研究の質、結果が一致しているか、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いかを含めて総合的に判断した。

2 推奨の強さ

本ガイドラインでは、「推奨の強さ」を、「推奨に従って治療を行った場合に患者の受ける利益が害や負担を上回ると考えられる確実さの程度」と定義した。推奨は、エビデンスレベルや臨床経験をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した。治療によって生じる「負担」には、全国のすべての施設で容易に利用可能かどうか（利用可能性、availability）も含めて検討した。

デルファイの過程において、ガイドライン委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについての集計後、不一致が生じた際には討議を行った。推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。しかし、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、ガイドライン委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられることを指す（表 3）。この場合、医師は、患者の多くが推奨された治療を希望することを想定し、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、推奨された治療を行うことが望ましい。

「弱い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさが不確実であるか、または、治療によって生じ

表3 推奨の強さ

1：強い推奨 (recommend)	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられる
2：弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

る害や負担と利益とが拮抗していると考えられることを指す（表3）。この場合、医師は、推奨された治療を行うかどうか、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、患者とよく相談する必要がある。

例えば、「低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行う」ことは、エビデンスレベルとしては、適格する患者のみを対象とした臨床試験はほとんどないが、適格する患者を含む無作為化比較試験が複数ある。「治療によって得られる利益」として、酸素投与を受けることで呼吸困難の緩和が得られるという結果は不一致である。一方、「治療によって生じうる害や負担」としては、わずらわしさ、行動制限、気道の乾燥といった軽度の負担であることから、患者の価値観や好みに応じて、低酸素血症がなく呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう（推奨度「2」：行う、弱い推奨）と結論した。

また、「呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入や、フロセミドの吸入を行う」ことは、それぞれ少数の無作為化比較試験を含む結果に効果が認められなかったこと、複数の系統的レビューで効果がないと一致した結果であったことから、「治療によって得られる利益」は不確定である。一方、「治療によって生じうる害や負担」として、モルヒネの吸入の実施可能性が低いこともあることから、本ガイドラインでは、推奨度を「2」とした（行わない、弱い推奨）。

3 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味

本ガイドラインでは、「行う」推奨と「行わない」推奨に対して、それぞれ「強い推奨」と「弱い推奨」を組み合わせた。さらに英語圏では、強い推奨を「recommend；推奨する」、弱い推奨を「suggest；提案する」と表現するが、日本語翻訳により本質的な意味が損なわれる可能性がある。したがって、推奨文の表記を本ガイドライン委員会で討論後決定した文言を、外部のガイドライン作成の方法論の専門家に評価を依頼し、さらに評価をふまえて再度ガイドライン委員会で討論した後に確定した。

すなわち、「行う」強い推奨を「（介入を）行うことを推奨する」、弱い推奨を「（介入を）行うとよいだろう」とした。「行わない」強い推奨を「（介入を）行わないことを推奨する」、弱い推奨を「（介入を）行わないほうがよいだろう」と表記した。

推奨の強さとエビデンスレベルから、表4に示すような組み合わせの推奨文がある。それぞれの推奨文の臨床的解釈についても表5にまとめた。

（新城拓也）

表 4 推奨度，記号，表現の対応

推奨度	記号	表現
強い推奨 (recommend)	1	「実施する」 行うことを推奨する 「実施しない」 行わないことを推奨する
弱い推奨 (suggest)	2	「実施する」 行うとよいだろう 「実施しない」 行わないほうがよいだろう

表 5 推奨度とエビデンスレベルによる臨床的意味

	臨床的意味
1A	根拠のレベルが高く，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い（B），または，とても低い（C）が，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，根拠が十分ではないことを理解したうえで，推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
2A 2B 2C	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である，または，治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる。根拠のレベルは，高い（A），低い（B），とても低い（C） したがって，医師は，治療を選択肢として呈示し，患者と治療を行う（または行わない）か相談することが勧められる

【参考文献】

- 1) Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133(6 Suppl) : 123S-31S (Erratum in: Chest 2008 ; 134 : 473)
- 2) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 ; 336(7650) : 924-6
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版, 東京, 金原出版, 2010

4 用語の定義と概念

はじめに

この項では、本ガイドラインのケア、治療を考えるうえで、整理しておくべき用語の定義について本文から抜粋してまとめた。特に、国際的に定義が定まっていないものや、学会により異なる定義を採用しているものについて取り上げた。定義や日本語訳が概ね定まっているものは取り上げていないため、本文中のすべての用語の定義を抜粋したわけではない。用語の定義は MeSH (medical subject headings)、関連学会の定義に準じ、本ガイドライン委員会ですべて再検討した。

ここに挙げた用語（日本語訳）や定義は、今後、日本緩和医療学会のみならず関連団体を含めて、用語の統一を行っていく過程で変更される可能性がある。

呼吸困難

呼吸時の不快な感覚。dyspnea

呼吸不全

呼吸機能障害のため動脈血ガス（特に O_2 と CO_2 ）が異常値を示し、そのために正常な機能を営むことができない状態。急性呼吸不全と慢性呼吸不全がある。respiratory insufficiency

悪性胸水

胸膜播種や腫瘍の浸潤など、がん、悪性腫瘍が原因となって胸腔内に液体が貯留した状態。
malignant pleural effusion

胸膜癒着術

胸腔に薬剤などを注入し、胸水や気胸の増悪を防ぐ目的に壁側胸膜と臓側胸膜を癒着させること。
pleurodesis

咳 嗽

短い吸気に引き続いて、声門が部分的に閉鎖し、胸腔内圧が上昇して、強制的な呼気とともに気道内容が押し出される状態をさす。cough

死前喘鳴（しぜんぜんめい）

死期が迫った患者において聞かれる、呼吸に伴う不快な音。呼吸とともに意図しない発音がみられる呻吟（しんげん）とは異なる。death rattle

精神療法

精神科医、心療内科医、臨床心理士といった精神保健の専門家が、患者との相互交流を通して精神・心理的問題に対する支援を行う専門的治療。がん患者の場合、精神疾患や情緒障害に対してではなく、精神的苦痛の緩和を目的とする。psychotherapy

リラクゼーション

緊張や不安、疼痛を軽減させるための方法。
relaxation therapy

[注]本ガイドラインでは、National Cancer Institute（米国）の定義を引用した。

看護ケア

健康の保持増進、回復に関するケアを意味する。
nursing care

[注]本ガイドラインでは、非薬物療法のうち看護師が関わる可能性がある介入を看護ケアとした。

補完代替医療

現段階では通常医療の一部であると考えられていないさまざまな医学、健康管理システム、施術、生成物質などの一群。complementary and alternative medicine (CAM)

〔注〕本ガイドラインでは、NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine: 米国の国立補完代替医療センター) の定義を翻訳引用した。

呼吸リハビリテーション

呼吸器の病気によって生じた障害をもつ患者に対して、可能な限り機能を回復、あるいは維持させ、これにより患者自身が自立できるように継続的に支援していくための医療。pulmonary rehabilitation

〔注〕本ガイドラインでは、日本呼吸管理学会/日本呼吸器学会、「呼吸リハビリテーションに関するステートメント」の定義を引用した。

呼吸理学療法

呼吸障害に対する理学療法の呼称および略称さらには総称であり、呼吸障害の予防と治療のために適用される理学療法的手段。respiratory physiotherapy

〔注〕肺理学療法あるいは胸部理学療法は欧米での chest physiotherapy に相当する用語である。Chest physiotherapy は通常、伝統的な気道クリアランス法、特に体位ドレナージとそれに付随する排痰手技（特に軽打、振動）に代表される気道管理に関する理学療法手技のみを意味するものである。呼吸理学療法と、肺あるいは胸部理学療法は、しばしば混同されているが明確な相違がある。

オピオイド

麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称。opioid

〔注〕本ガイドラインでは、日本緩和医療学会「緩和医療ガイドライン作成委員会がん疼痛ガイドライン作業部会」の定義を引用した。

(新城拓也)

II章

背景知識

- 1 呼吸困難のメカニズム
- 2 呼吸不全の病態生理
- 3 呼吸困難の原因
- 4 呼吸困難の評価
- 5 身体所見と検査
- 6 薬剤の解説

1

呼吸困難のメカニズム

呼吸困難とは、呼吸時の不快な感覚である。呼吸困難を一つの感覚として捉えた場合、他の感覚と同様に外的刺激が感覚受容器→求心性神経路→大脳皮質の特定領域という経路で伝えられ、呼吸困難という特異的な感覚が発生するものと考えられる。このような呼吸困難の発生には呼吸調節機構が密接に関連している。呼吸調節機構は、呼吸中枢を中心として生体の恒常性を保持するために働いている仕組みである。呼吸困難は、呼吸調節機構の恒常性維持機能に異常が生じた場合に、危険信号として働く役割を担っていると考えられる。呼吸調節機構内の異常は通常、呼吸調節系内に存在するさまざまな神経受容器によって感知され、その受容器からの信号は恒常性維持に不可欠なものとなっている。同時に、受容器からの信号は呼吸困難の発生に最も本質的な役割を果たしている。

1 呼吸の調節機構

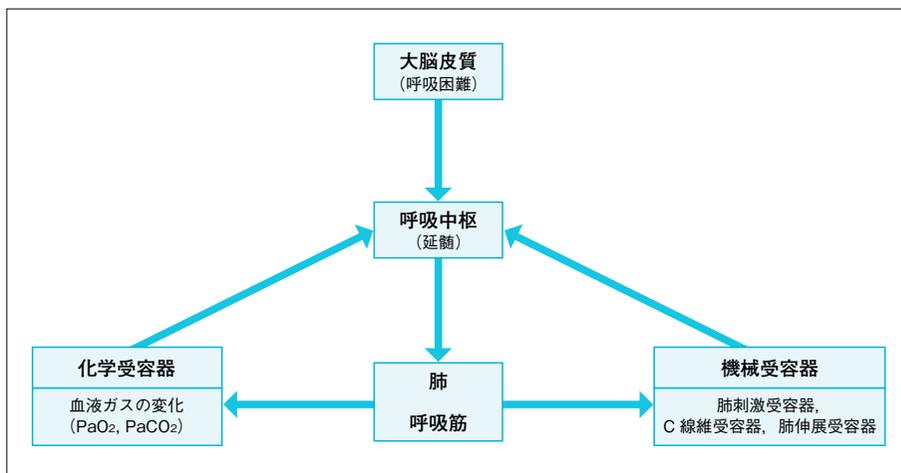
呼吸の調節機構を図1に示す。呼吸調節は、延髄を中心とする脳幹部の呼吸中枢で行われ、脊髄を介して横隔膜や肋間筋などの呼吸筋に情報が伝わり、呼吸運動を引き起こす。呼吸中枢は、呼吸運動の結果としての PaCO_2 、 PaO_2 、 pH を感知する中枢と末梢の化学受容器と、呼吸運動を感知する気道、肺、胸壁の機械受容器から情報を受け取り、その結果として呼吸中枢からの出力を呼吸筋に伝え、呼吸運動を引き起こす。さらに大脳皮質から呼吸中枢に対する随意調節も加わり、複雑な呼吸調節が営まれている。

2 呼吸困難の発生

1 呼吸困難の発生に関与する受容器

呼吸困難は感覚であり、感覚受容器の刺激で発生する。以下の受容器が呼吸困難

図1 呼吸調節機構



(Bruera E, et al. Management of dyspnea. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002 ; p358 を引用, 一部改変)

の発生に関与すると考えられている。

1) 迷走神経受容器

気道や肺には呼吸に影響するさまざまな受容器が存在し、その多くは肺迷走神経に支配されている。肺刺激受容器 (irritant receptor)*¹、C線維受容器*²、肺伸展受容器 (stretch receptor)*³などが代表的なものである。

肺刺激受容器やC線維受容器は、機械的刺激以外には、ヒスタミン、ブラジキニン、プロスタグランジンなどの物質で刺激されて、しばしば咳嗽や気管支収縮などを発生させ、呼吸困難の発生に最も関連する受容器と考えられている。一方、肺伸展受容器は肺伸展時（深呼吸時）などに強く興奮する受容器であり、その興奮は気管支拡張を起し、呼吸困難の発生に抑制的な役割を果たしていると考えられている。また、この受容器の活動の低下や抑制は、呼吸困難の発生に寄与すると考えられる。このように迷走神経受容器には呼吸困難の発生や増悪に関与する受容器と、逆にその緩和に関与する受容器の2つの性質の異なる受容器が混在している。

2) 化学受容器

化学受容器は、中枢化学受容器と末梢化学受容器の2つに分類されている。このうち延髄に存在する中枢化学受容器は、主にPaCO₂の上昇によって刺激される。また、中枢化学受容器の興奮は呼吸中枢を刺激し、その結果として呼吸が亢進する。末梢化学受容器は総頸動脈分岐部に位置する頸動脈体 (carotid body) と、大動脈弓に存在する大動脈体 (aortic body) の存在が知られているが、大動脈体の役割は小さくあまり問題にされない。末梢化学受容器も中枢化学受容器と同様に動脈血液中のPaCO₂の上昇によって刺激されるが、PaCO₂による刺激効果は弱く、主にPaO₂の低下によって強く刺激される。化学受容器の刺激が呼吸中枢活動亢進を介して間接的に呼吸困難の発生に関与することは明らかになっているが、化学受容器の刺激が直接的に呼吸困難を発生させるか否かについての議論がある。

3) 胸壁（筋、腱）受容器

ガス交換器である肺は胸壁によって覆われており、胸壁には呼吸筋、腱、肋骨が含まれ、これらの組織の中にも機械受容器は存在する。特に、肋間筋に密に存在する筋紡錘*⁴という機械受容器の存在が知られており、これらの受容器が呼吸困難の発生に関与する可能性がある。

4) 上気道受容器

鼻腔から喉頭に至る上気道には、圧、気流、機械的あるいは化学的刺激を感受することのできる受容器が存在する。呼吸・気道系に何らかの変化が生じた場合、これらの受容器活動の変化が呼吸困難の発生に関与する可能性がある。

5) 呼吸運動出力を感知する中枢受容器

近年、呼吸困難の程度が呼吸中枢から呼吸筋への運動出力の程度に相関することが明らかになった。これによって、呼吸中枢活動の変化を感受する中枢受容器の存在が想定されている。このような受容器 (central corollary discharge receptors) は、

*1：肺刺激受容器 (irritant receptor)

気管や中枢気管支の気道上皮内に存在し、主に咳嗽反射に関わる受容器である。呼吸困難の増悪に関与し、さまざまな機械的刺激や化学的刺激（刺激性のガスやヒスタミンなどの化学物質など）で興奮するほか、肺の急激な収縮や膨張（早い深呼吸や気胸発症時）、肺コンプライアンスの低下でも興奮が起こる。

*2：C線維受容器

迷走神経無髄C線維はその末端が受容器になっており、肺毛細血管近傍や気道や咽頭の粘膜に存在する。間質のうっ血や肺水腫のような機械的刺激ならびにブラジキニンやセロトニンといった化学的刺激により興奮し、呼吸促進と呼吸困難を引き起こす。

*3：肺伸展受容器 (stretch receptor)

気道の平滑筋内に存在し、気道の圧変化を感知する受容器である。主に中心の太い気道に存在し、肺容量の増加に反応する。吸息とともに活動が増強し、吸息活動の抑制によって呼息への切り替えを促進する (Hering-Breuerの吸息抑制反射)。この受容器の興奮は、呼吸困難の発生を抑制すると考えられている。

*4：筋紡錘

呼吸筋の筋線維間にある筋紡錘は、呼吸以外にも骨格筋の運動を調節する器官であるが、肋間筋に密に存在し、呼吸運動が妨げられた時などに反射的に呼吸筋を収縮して運動を高める。ストレッチングやバイプレッション刺激によく反応する。

気道抵抗上昇や二酸化炭素負荷によって呼吸中枢活動が上昇した場合や意識的に呼吸中枢活動を上昇させた場合、この呼吸中枢活動の上昇を感知し、その情報を大脳皮質の感覚野に伝えることで呼吸困難の発生に関与するものと考えられている。

2 呼吸困難の発生のメカニズム

呼吸困難の発生のメカニズムに関しては、これまでも化学受容器関与説、気道内受容器説、呼吸筋長さ-張力不均衡説など、数多くの仮説が提唱されてきたが、いずれの仮説も呼吸困難の発生のメカニズムを説明するには不十分であった。仮説の一つは、中枢-末梢ミスマッチ説、あるいは出力-再入力ミスマッチ説と呼ばれている説であり、これは呼吸中枢から呼吸筋への運動指令（出力）と受容器から入ってくる求心性の情報（入力）との間に、解離あるいはミスマッチが存在する場合に呼吸困難が発生するという説である。つまり、呼吸困難はある一定量の換気を起こすのに、予想以上の大きい呼吸筋の活動が必要とされる時に生じるというものである。

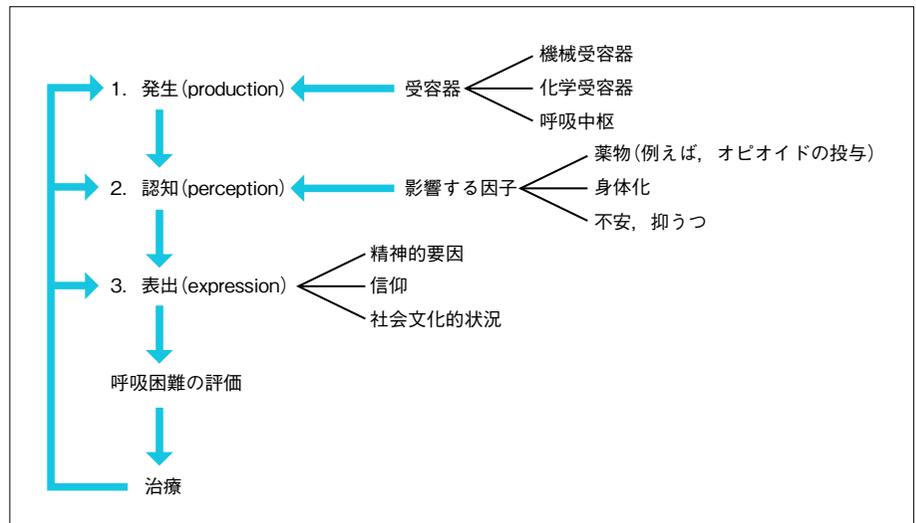
3 呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズム

Bruera らによる呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズムを図 2 に示す。呼吸困難は、身体的・生化学的異常によって発生する。認知は、薬物（例えば、オピオイドの投与）、不安・抑うつ、身体化（somatization）*によって影響される。これらの影響因子は、大脳皮質レベルで認知する症状の強さを増大、あるいは減少させる。すなわち、同じように呼吸困難が発生しても、多くの因子により認知のされ方が異なる。そして、精神的要因、信仰、社会文化的状況は、さらに患者の呼吸困難の強さの表出の程度に影響する。このように呼吸困難の発生も認知も評価することができないため、患者の表出に基づき呼吸困難を評価する。

（小林 剛）

*：身体化（somatization）
人が心の不安や心理社会的ストレスを身体症状のかたちで訴えること。

図 2 呼吸困難の発生、認知、表出のメカニズム（Bruera ら）



〔Bruera E, et al. Management of Dyspnea. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002 ; pp357-71 より引用〕

【参考文献】

- 1) Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1547-53
- 2) Nishino T. Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. *Jpn J Physiol* 2000 ; 50 : 3-14
- 3) Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG eds. *Handbook of Physiology, Sec 3 : The Respiratory System, Vol. II : Control of Breathing, Part 2*, Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986 : pp395-429
- 4) Dyspnea. Mechanism, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 321-40
- 5) Sant'Ambrogio G. Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. *Physiol Rev* 1982 ; 62 : 531-69
- 6) Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, Campbell EJM. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. *J Appl Physiol* 1984 ; 57 : 686-91
- 7) Meakins JM. The cause and treatment of dyspnea in cardiovascular diseases. *BMJ* 1923 ; 1 : 1043
- 8) Guz A, Noble MIM, Eisele JH, Trenchard D. Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. Porter R ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*, London, J & A Churchill, 1970 : pp315-36
- 9) Campbell EJM, Freedman S, Clark TJH, et al. The effect of muscular paralysis induced by tubocurarine on the duration and sensation of breath-holding. *Clin Sci* 1967 ; 32 : 425-32
- 10) Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, et al. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990 ; 168 : 185-99
- 11) Bruera E, et al. Management of dyspnea. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH eds. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : pp357-71
- 12) Ripamonti C, Bruera E. Dyspnea: pathophysiology and assessment. *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 13 : 220-32
- 13) Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004
- 14) 西野 卓. 呼吸困難の生理. *日臨麻会誌* 2009 ; 29 : 341-50
- 15) 呼吸困難. 工藤翔二, 中田絃一郎, 永井厚志, 大田 健 編, 呼吸器専門医テキスト, 東京, 南江堂, 2007 ; pp40-2
- 16) 異常呼吸. 工藤翔二, 中田絃一郎, 永井厚志, 大田 健 編, 呼吸器専門医テキスト, 東京, 南江堂, 2007 ; pp58-60
- 17) 呼吸調節. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編, 臨床呼吸機能検査, 第7版, 東京, メディカルレビュー社, 2008 ; pp122-9
- 18) 呼吸困難の評価. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編, 臨床呼吸機能検査, 第7版, 東京, メディカルレビュー社, 2008 ; pp198-204

2

呼吸不全の病態生理

呼吸とは、酸素 (O_2) を外気から摂取し細胞内に移送するとともに、細胞内で産生された二酸化炭素 (CO_2) を外気に排出することである。外気と血液間の O_2 - CO_2 交換を外呼吸、血液と細胞間の O_2 - CO_2 交換を内呼吸と呼ぶ。

肺は、外呼吸の主要器官で、換気、ガスの肺内分布、拡散、肺血流の4つの過程があり、そのうちのどの過程において障害が起こっても血液中に取り込まれる酸素は不足する。これらの異常のために細胞レベルでの O_2 供給、 CO_2 除去 (内呼吸) に障害を来し、生体が正常な機能を営むことができない状態が呼吸不全である。

1 呼吸不全

*1: 呼吸不全の基準

- ・室内空気呼吸時の PaO_2 が 60 Torr 以下となる呼吸器系の機能障害、またはそれに相当する異常状態を呼吸不全とする。
- ・加えて $PaCO_2$ が 45 Torr 以下を I 型呼吸不全、45 Torr を超えるものを II 型呼吸不全に分類する。
- ・慢性呼吸不全とは、呼吸不全の状態が少なくとも 1 カ月以上続くものをいう。
- ・呼吸不全の状態には至らないが、室内空気呼吸時の PaO_2 が 60 Torr 以上で 70 Torr 以下のものを準呼吸不全とする。

*2: 肺胞気-動脈血酸素分圧較差 ($A-aDO_2$)

肺胞気酸素分圧 (PAO_2) と動脈血酸素分圧 (PaO_2) の差、すなわち $A-aDO_2 = PAO_2 - PaO_2$ として表される。室内気吸入時 (1 気圧、ガス交換率 0.8) の PAO_2 は、 $PAO_2 = 150 - PaCO_2 / 0.8$ で求められる。健常者でも換気血流不均等が存在するため、 $A-aDO_2$ は 0 ではない。室内気吸入下の $A-aDO_2$ は 10 Torr 以下が正常範囲、10~20 Torr を境界値、20 Torr 以上を異常値とする。

呼吸不全*1は、「呼吸機能障害のため動脈血ガス (特に O_2 と CO_2) が異常値を示し、そのために正常な機能を営むことができない状態」と定義される。

低酸素血症 (PaO_2 60 Torr 以下) の病態生理学的機序としては、①肺胞低換気、②換気血流比不均等、③拡散障害、④シャント (右左シャント)、⑤吸入気酸素分圧の低下がある。通常平地で問題となるのは、①~④で説明され、実際はこれらが混在した状態で呼吸不全を引き起こす。⑤も低酸素血症の原因となるが、その一般的な状況は高地での吸入気酸素分圧の低下である。高地では気圧が低いために大気中の酸素含量が少なく、低酸素血症を引き起こす。

I 型呼吸不全 (ガス交換不全) では、肺胞気-動脈血酸素分圧較差 ($A-aDO_2$)*2 は開大する。 $A-aDO_2$ が異常高値を呈する病態としては、換気血流比不均等、拡散障害、シャント (右左シャント) がある (表 1)。また、I 型呼吸不全は重症化、長期化すれば II 型呼吸不全を呈することもある。

II 型呼吸不全 (換気不全) では高炭酸ガス血症を呈し、肺胞低換気を伴う。純粋な肺胞低換気の場合のみは、 $A-aDO_2$ は正常範囲である (表 1)。

表 1 低酸素血症の分類

肺胞低換気	II 型呼吸不全	$PaCO_2 > 45$ Torr	$A-aDO_2$ 正常
換気血流比不均等	I 型呼吸不全	$PaCO_2 \leq 45$ Torr	$A-aDO_2$ 開大
拡散障害			
シャント (右左シャント)			

1 肺胞低換気

換気は、吸気と呼気を繰り返し、外気と肺の空気の入りを行う過程である。これは呼吸中枢を介する横隔膜、肋間筋などの呼吸筋の興奮・収縮によってなされている。何らかの原因により個体に必要な換気、特にガス交換に直接関与する肺胞換気量が低下した場合、肺胞内および血液中の O_2 は不足し、逆に CO_2 は蓄積される。これを肺胞低換気と呼び、低酸素血症および高炭酸ガス血症を呈する。肺胞低換気は肺胞気酸素分圧 (PAO_2) の低下を招き、低酸素血症を呈するため、純粋な肺胞低換気では $A-aDO_2$ は開大しない。肺胞低換気の原因を表 2 に示す。

表2 低酸素血症の病態と原因

	病 態	原 因
肺泡低換気	十分なガス交換が行えるだけの肺泡換気量が得られていない状態	中枢からの換気ドライブの減少（ベンゾジアゼピン系薬などの抗不安薬やモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による呼吸中枢の抑制，呼吸中枢に影響する脳血管障害など），神経筋疾患（重症筋無力症など），肺・胸郭の異常（慢性的な肺疾患，肥満，後側彎症など）など
換気血流比不均等	肺泡換気量と血流比の均衡が崩れている状態	気道疾患，間質性肺疾患，肺泡疾患，肺循環障害など，気道肺胞系・肺血管系に異常を来すすべての疾患
拡散障害	肺泡気から赤血球までの酸素の拡散過程に何らかの障害が生じる状態	肺胞膜の障害・肥厚（間質性肺炎，放射線肺臓炎，薬剤性肺臓炎），肺胞面積の減少（広範な無気肺，肺切除，COPD），肺毛細血管血液量の減少（多発性肺血栓塞栓症，肺門部腫瘍による肺動脈の狭窄・閉塞），血液のHb濃度の低下（貧血）など
シャント（右左シャント）	右室から拍出された血液が肺泡気に接触せず，酸素化されずに左心系に流入する状態	肺内血管シャント（肺動静脈瘻，肺血管腫），心内右左シャント，肺胞内の充満（無気肺，肺炎），肺胞の虚脱（無気肺），肺内毛細血管の拡張（肝肺症候群）など

2 換気血流比不均等

肺動脈血は，肺毛細血管網を通過する過程で O_2 と CO_2 の交換が行われ，動脈血化される。このガス交換が十分に行われるためには，肺泡換気量と肺血流量が正常に保たれているのみでは不十分であり，肺内各領域で換気量と血流量のマッチング，すなわち換気血流比が適切であることが重要である。健常肺でも血流は重力の影響で下肺に多く分布するので，肺内の換気血流比は一様ではなく，その値は不均等に分布している。疾患肺では，血流が非常に少ない肺泡や，換気が非常に少ない肺泡が出現して，健常肺よりもさらに不均等分布が増大する。その結果として低酸素血症を呈するが，動脈血二酸化炭素分圧（ $PaCO_2$ ）に対する換気応答が維持されていれば $PaCO_2$ は上昇しない。 $A-aDO_2$ は開大するが，酸素吸入で動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）は改善する。換気血流比不均等の原因を表2に示す。

3 拡散障害

肺泡気 O_2 が，肺胞腔から毛細血管内赤血球内ヘモグロビン（Hb）までの肺胞上皮細胞，間質，毛細血管内皮細胞，血漿を通過する物理的プロセスを拡散という。拡散障害は，この肺泡気から赤血球までの酸素の拡散過程に何らかの障害が生じることをいう。 $A-aDO_2$ は開大し，低酸素血症を呈する病態となる。拡散障害がよほど高度にならない限り，安静時では低酸素血症にならないが，運動時では赤血球が肺胞を通過する時間が短くなるため低酸素血症の原因になる。 CO_2 は O_2 に比べ約20倍速く拡散するため，拡散障害があっても肺泡低換気がない限り $PaCO_2$ は上昇しない。拡散障害の原因を表2に示す。

4 シヤント (右左シヤント)

右室から拍出された血液が肺胞気に接触せず、酸素化されずに左心系に流入する病態である。A-aDO₂は開大し、酸素吸入を行っても、このシヤント血は全く影響を受けないので、シヤント率が高度の患者では、PaO₂が上昇しにくいことがこの病態の特徴である。生理的シヤントと病的シヤントがあり、正常肺では、気管支静脈の肺静脈への流入と、左心室の小静脈が左心室へ流入する生理的シヤントが存在する。病的シヤントには先天性疾患による右左シヤント、換気されていない部分の肺循環があり、シヤントが高度になると低酸素血症を呈する。シヤントの原因を表2に示す。

2 換気障害

*1: 肺活量 (vital capacity ; VC)

緩徐な呼吸をした際に測定される最大呼気位と最大吸気位との間の肺気量変化をVCと呼ぶ。VCが正常予測値の80%未満である時に拘束性換気障害と診断する。

(参考) 努力肺活量 (forced vital capacity ; FVC)

通常のVCが緩徐な呼吸で測定したものであるのに対し、最大吸気位から最大努力の呼出をして得られるVCをFVCと呼ぶ。健常者では、測定値はVCとほぼ同じ値をとる。

*2: 1秒量 (FEV_{1.0})

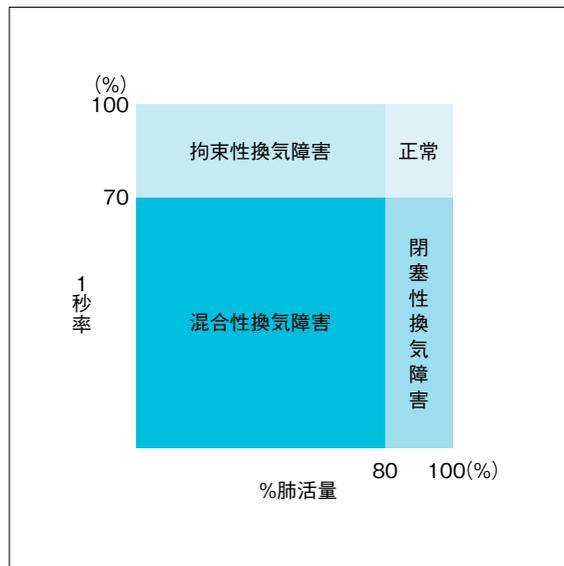
最大努力呼出の開始後1秒間に呼出される量をいう。気道抵抗の上昇や気道閉塞で低下するが、呼吸筋の障害や肺弾性の低下でも低下する。

*3: 1秒率 (FEV_{1.0}%)

最大努力呼出の開始後1秒間に呼出される量の努力肺活量(FVC)に対する百分率をいう。すなわちFEV_{1.0}/FVCのこと。Gaenslerの1秒率ともいい、FEV_{1.0}% (G)とも表される。また、FEV_{1.0}% (F)はTiffeneauの1秒率で、FEV_{1.0}/VCのこと。FEV_{1.0}%が70%未満の時に閉塞性換気障害と診断する。

スパイロメトリーは最も基本的な呼吸機能検査で、肺活量 (VC) *¹、1秒量 (FEV_{1.0}) *²、1秒率 (FEV_{1.0}%) *³などを測定する。FEV_{1.0}%は70%、VCは正常予測値の80%を正常限界とし、FEV_{1.0}%が70%未満である場合は閉塞性換気障害、VCが正常予測値の80%未満である場合は拘束性換気障害、両者をあわせもつものを混合性換気障害と分類する (図1)。

図1 換気障害の分類



1 閉塞性換気障害

閉塞性換気障害は気道の狭窄による通過障害であり、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%の低下が特徴である。スパイログラムでFEV_{1.0}%が70%未満の時に、閉塞性換気障害と診断する。FEV_{1.0}%は肺気量の影響が除かれているので、気流制限の有無の判定に用いる。がんに伴う閉塞性換気障害の代表的疾患を表3に示す。

表3 がんに伴う換気障害を来す代表的疾患

障害のパターン	病 態		がんに伴う代表的疾患
閉塞性換気障害		上気道	口腔内腫瘍, 咽頭・喉頭腫瘍
		下気道	気管腫瘍, 縦隔リンパ節腫大に伴う気管狭窄
拘束性換気障害	肺の弾性の低下		放射線肺臓炎, 薬剤性肺臓炎, がん性リンパ管症
	肺容量の減少		肺切除手術後, 原発性・転移性肺腫瘍, 無気肺
	胸郭, 胸膜病変		胸水, 胸膜癒着後, 胸膜浸潤・肥厚, 胸膜中皮腫
	高度の胸郭の変形		横隔神経麻痺
	浮 腫		肺水腫, 心不全
	その他		腹水貯留に伴う腹部膨満
混合性換気障害	上記の合併など		

2 拘束性換気障害

拘束性換気障害は肺の容積が縮小する異常であり、VCの減少が特徴的である。スパイログラムでVCが予測値の80%未満の時に、拘束性換気障害と診断する。VCの減少のほか、各肺気量分画の減少、肺拡散能の低下、静肺コンプライアンスの低下などを伴う。がんに伴う拘束性換気障害の代表的疾患を表3に示す。

3 混合性換気障害

混合性換気障害には、次の3つの場合がある。①閉塞性換気障害と拘束性換気障害を同時に来す疾患の場合（肺結核後遺症、じん肺）、②閉塞性換気障害と拘束性換気障害を来す疾患を合併した場合（COPDと間質性肺炎など）、③みかけ上の拘束性換気障害を来す疾患の場合（高度に進行したCOPD）がある。

（小林 剛）

【参考文献】

- 1) 呼吸不全の定義, 診断基準. 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班 編. 「呼吸不全」診断と治療のためのガイドライン, 東京, メディカルレビュー社, 1996; pp10-3
- 2) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力, 東京, メディカルレビュー社, 2004
- 3) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 呼吸機能検査ガイドラインⅡ—血液ガス, パルスオキシメーター, 東京, メディカルレビュー社, 2006
- 4) スパイロメトリーと肺気量. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 臨床呼吸機能検査, 第7版, 東京, メディカルレビュー社, 2008; pp9-23
- 5) 呼吸不全. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会, 日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン作成委員会 編. 酸素療法ガイドライン, 東京, メディカルレビュー社, 2006; pp6-9
- 6) 呼吸不全. 高久史磨, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄 監. 新臨床内科学, 第9版, 東京, 医学書院, 2009; pp101-6
- 7) 呼吸不全. 杉本恒明, 小俣政男 総編. 内科学, 第6版, 東京, 朝倉書店, 1995; pp294-7
- 8) 呼吸生理. 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健 編. 呼吸器専門医テキスト, 東京, 南江堂, 2007; pp12-7
- 9) 呼吸機能検査法. 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健 編. 呼吸器専門医テキスト, 東京, 南江堂, 2007; pp126-8

3 呼吸困難の原因

1 呼吸困難の原因

がん患者において呼吸困難の発生する頻度は46～59%と報告されている。肺がんの患者だけに限るとその頻度は増加し、75～87%となる。

がん患者における呼吸困難の原因は多様である。原因の分類として、①局所（心肺）における原因、②全身状態による原因に分ける考え方と、①がんに関連した原因、②がん治療に関連した原因、③がんとは関連しない原因に分ける考え方がある。これらを表1にまとめた。

1 がんに関連した原因

がんに関連した原因のなかで、局所（心肺）における原因の主なものは、①胸水、②胸壁腫瘍、③心嚢水、④上大静脈の圧迫（superior vena cava obstruction；SVC0）、⑤主たる気管支の圧迫（major airway obstruction；MAO）、⑥肺塞栓、⑦がん性リンパ管症、⑧感染症、⑨その他の種々の症候群が挙げられる。

また、全身状態による原因の主なものには、①貧血、②腹水、③肝腫大、④全身衰弱に伴う呼吸筋疲労、⑤発熱、⑥不安、抑うつ、精神的ストレスが挙げられる。

2 がん治療に関連した原因

がん治療に関連した原因では、放射線治療によるものとして急性呼吸促進症候群（acute respiratory distress syndrome；ARDS）、放射線性肺臓炎がある。化学療法に伴うものとしてはシクロホスファミド、ブレオマイシン、ゲムシタピンなどによる間質性肺炎がある。ゲムシタピンでは投与直後にみられる気管支けいれんによる呼吸困難とゲムシタピンによる肺障害（gemcitabine induced severe pulmonary toxicity；GISPT）が起こり、ゲフィチニブではびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage；DAD）が起こる。

3 がんとは関連しない原因

がんとは関連しない原因では、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）が最も多い。

（茅根義和）

【参考文献】

- 1) Chan K-S, et al. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010；pp1112-3
- 2) Loganathan RS, Stover DE, Shi W, et al. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest 2006；129：1305-12

表1 呼吸困難の原因（緩和ケアの立場からの分類）

	局所における原因	全身状態による原因
がんに 関連した原因	<ul style="list-style-type: none"> ・肺実質への浸潤 肺がん, 肺転移 ・胸壁への浸潤 胸壁の腫瘍, 中皮腫 胸水 ・心 囊 心嚢水 ・主たる気管支の圧迫 (MAO) 気管の圧迫 上気道 (咽頭, 喉頭, 鼻腔, 口腔) での圧迫 ・血管性 上大静脈の圧迫 (SVCO) 肺塞栓, 腫瘍塞栓 肺静脈の閉塞 ・リンパ管性 がん性リンパ管症 ・横隔神経麻痺 ・気 胸 ・血 胸 ・肺 炎 誤嚥性肺炎 気管食道瘻による肺炎 日和見感染 ・肺塞栓 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身衰弱に伴う呼吸筋疲労 がん悪液質症候群 腫瘍随伴症候群 ステロイドミオパチー (筋症) 電解質異常 代謝性異常 ・血 液 貧 血 過粘稠症候群 ・横隔膜の挙上 横隔膜麻痺 腹 水 肝腫大 ・代謝性アシドーシス 腎不全 ・発 熱 ・不安, 抑うつ, 精神的ストレス
がん治療に 関連した原因	<ul style="list-style-type: none"> ・外科治療 片肺切除 肺葉切除 ・化学療法 肺毒性 心毒性 ・放射線治療 ARDS 放射線性肺臓炎 放射線性心膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・化学療法に伴う骨髄抑制 ・貧血 ・感染 ・間質性肺炎 ・化学療法に伴う肺障害
がんとは 関連しない原因	<ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性肺疾患 COPD 気管支喘息 ・拘束性肺疾患 ・間質性肺疾患 ・胸壁の変形・奇形 ・肺血管性疾患 肺動静脈奇形 ・心疾患 うっ血性心不全 虚血性心疾患 不整脈 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸骨後甲状腺腫 ・神経筋 (異常) 疾患 ・肝肺症候群 ・パニック発作 ・過換気症候群 ・肥 満

4

呼吸困難の評価

歴史的に、呼吸困難の評価尺度や手法の開発は、主に慢性閉塞性肺疾患(COPD)、あるいは慢性心不全患者などの比較的全身状態の安定した慢性疾患患者を対象として発展してきた。このため、評価の主眼は呼吸困難が身体・機能面に及ぼす影響におかれている。一方、緩和ケアにおける介入は、呼吸困難の根本的な原因の除去を主たる目的とせず、自覚的な症状の改善を主たる目的としている。このため評価では、痛みなどと同様に患者の主観性が重視されている (patient-based measurement)。また、呼吸困難の自覚は、身体機能的側面のみならず患者の精神性や心理社会性、あるいは周囲の支援環境と密接に関連していると考えられているため、呼吸困難に関連する多領域を包括した評価尺度も開発されている (multidimensional scale)。

Bausewein, Dorman らは、緩和ケアにおける呼吸困難の評価尺度の詳細な系統的レビューを報告している。彼らは詳細なレビューの結果、現在のところ妥当性と信頼性が十分に検証された評価尺度はないとしている。しかし同時に、現時点で推奨しうるいくつかの尺度を取り上げており、以下にこれらを解説する。Bausewein らは尺度を、①呼吸困難の量を測定する尺度 (呼吸困難の量的評価尺度: scales to measure the severity of breathlessness)、②呼吸困難の質を測定する尺度 (呼吸困難の質的评价尺度: scales to describe the quality of breathlessness)、③呼吸困難による機能的な影響を測定する尺度 (呼吸困難に伴う機能評価尺度: scales to measure functional impairment caused by breathlessness) に分類することを提唱している。

本項では、呼吸困難の主観的評価方法を中心に解説する。呼吸不全に伴う身体症状の客観的評価 [Hugh-Jones の分類, MRC (Medical Research Council) dyspnea scale] に関しては別項を参照のこと (P32, II章-5 身体所見と検査参照)。

1 使用が推奨されている評価尺度 (表 1, P28)

1 呼吸困難の量的評価尺度

呼吸困難の主観的な量 (程度, 強度) を測定する単領域性の尺度であり、代表的な尺度として Numerical Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale (VAS), modified Borg Scale (mBS) などがある (図 1)。これらの尺度は簡便であるため、小児や全身状態の不良な対象者など広く使用が可能である。また、同一対象内における呼吸困難の相対的な経時的推移を測定するのに適している。一方、測定値は対象者の主観性に大きく左右されるため、異なる群間での比較には限界があるとされている。

1) Numerical Rating Scale (NRS)

0と10を最端とし、間に数値によるアンカーポイントが記載されている。VASに比べ少ないサンプルサイズでの変化の検出が可能である。また電話や口頭による調査が可能なことも、VASに比し有利な点である。COPD、がん患者を対象とした妥当性と信頼性の検証がなされている。

2) Visual Analogue Scale (VAS)

呼吸困難の量的尺度として広く用いられている。通常、水平あるいは垂直に引かれた 100 mm の直線上で、その両端に両極端の状態を記載し（例えば「息苦しさはない」「想像しうる最もひどい息苦しさ」など）、患者は自分の状態が最もあてはまる線上にマークする。COPD を対象とした妥当性と信頼性の検証は多くなされているが、がん患者を対象とした検証は十分でない。

3) modified Borg Scale (mBS)

Borg (1982) は医学の領域あるいは社会生活の見地から、人間の身体活動性を評価する必要性を論じ、カテゴリ尺度による身体活動能力の評価を提唱した。現在、呼吸困難の評価に使用されている modified Borg Scale では、垂直に引かれた線上を 0 から 10 まで分類し（1 段階ずつの分類で通常 0.5 を含むため 12 段階に分類される）、アンカーとなるポイントには、その状態を示す用語が記載されている。modified Borg Scale は、リッカート尺度^{*1}に代表される順序カテゴリ尺度と異なり、各ポイント間は等間隔性を有すると考えられている。このため、ポイント 4 は 2 の倍、ポイント 8 は 4 の倍の強度といった評価が可能であり、同一対象者内における経時的变化の検出に優れている。modified Borg Scale は簡便かつ短時間で調査可能であり、また COPD における運動中の身体機能評価としては確立された指標である。一方、がん患者を対象とした研究報告は少なく、反応性^{*2}や test-retest 信頼性^{*3}のさらなる検証が必要とされている。本邦では広く使用されている尺度であるが、日本語版の妥当性を検証した報告はない。

*1：リッカート尺度

順序カテゴリ尺度で、1 段階ごとにスコアが上がる。例えば、EORTC QLQ-C30 の項目は、「全くない」「少しある」「多い」「非常に多い」という 4 段階の分類カテゴリをもつが、これらを順にスコア化する形式をリッカート尺度と呼ぶ。各段階の差が等しいという根拠（等間隔性）はないが、対象の平均を測定するような場合には、意味ある有益な要約を提供するといわれている。

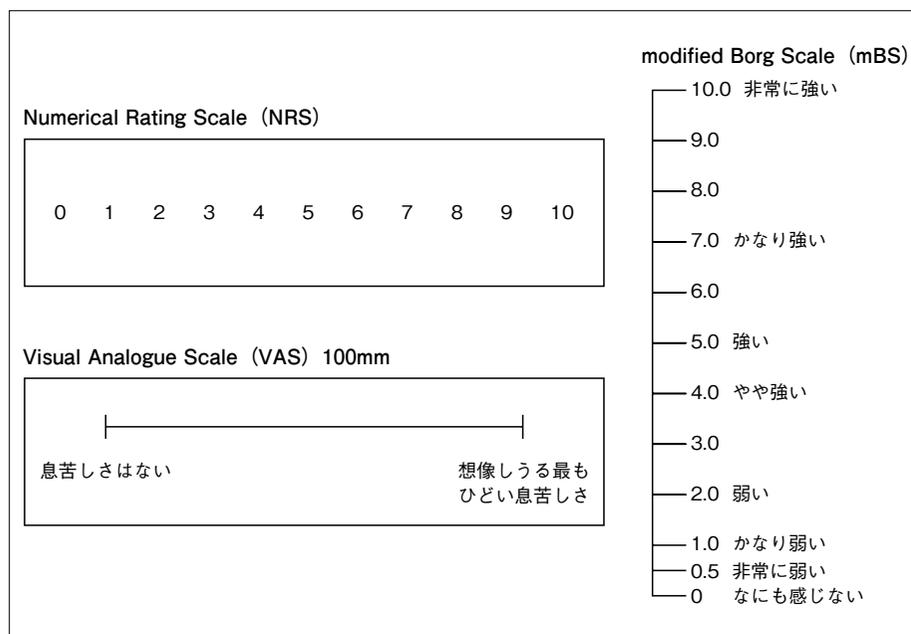
*2：反応性 (responsiveness)

尺度の信頼性と深い関連のある特性の一つで、変化を検出する能力である。例えば、患者の健康状態が経時的に変化する場合、その測定尺度がその変化を検出できるかということである。信頼性と関連のあるもう一つの特性は感度 (sensitivity) であり、これは群間の差を検出する能力のことである。

*3：test-retest 信頼性 (test-retest reliability)

尺度に求められる信頼性とは、変化や差の検出する特性（感度・反応性）を有するとともに、その尺度が再現可能で一貫した結果をもたらすことである（再現性）。再現性は、反復測定によって得られた値の相関分析に基づき検証される。test-retest 信頼性とは、経時的な反復測定の手法により検証される特性である。もし患者の状態が安定しているならば、ある測定尺度をその患者に繰り返し用いた時、繰り返し可能な再現性のある結果が得られるはずである。

図 1 呼吸困難の主観的な量的評価尺度



2 呼吸困難の質的評価尺度

呼吸困難を自覚する感覚は、原因となる疾患や呼吸困難を来すメカニズムにより、質的に大きく異なることが知られている。すなわち自覚される呼吸困難を感覚的に描写する場合、その特徴は、例えば努力感（呼吸を行うことに労力を感じる、空気飢餓感など）、絞扼感（胸が締めつけられる感覚）、窒息感（息が詰まる感覚）といった、いくつかのカテゴリーに分類することが可能である。これら呼吸困難の質的な評価を目的に開発された尺度として、Dyspnea Descriptor Questionnaires (DDQ) や Cancer Dyspnea Scale (CDS) が開発されている。

1) Dyspnea Descriptor Questionnaires (DDQ)

Simon らは、呼吸困難を説明する 16 の描写（例えば「私は呼吸をするのに努力を要する」など）と、各々の描写に相当するキーワード（「努力」「絞扼」など）により呼吸困難の質的な分類が可能であることを報告した。

Parshall らはこれらを基本として、呼吸困難の質的な評価を行う尺度 Dyspnea Descriptor Questionnaires (DDQ) を開発した。DDQ は心不全および COPD を対象として、尺度の信頼性と妥当性の検証がなされており、呼吸困難の質的評価には有用である。しかし、呼吸困難に対する介入の効果を評価する尺度としての意義は不明であり、また内容的妥当性と反応性は検証されていない。がん患者を対象とした妥当性検証はなされておらず、日本語版も作成されていない。

2) Cancer Dyspnea Scale (CDS)

本邦で開発されたがん患者の呼吸困難調査票であり、Tanaka らにより開発された自己記入式調査票である（図 2）。進行がん患者を対象として、内容的妥当性と test-retest 信頼性が検証されている。CDS は呼吸努力感に関する 5 項目の質問、呼吸不快感に関する 3 項目、呼吸不安感に関する 4 項目の合計 12 項目の質問からなる。各質問に対し、1 から 5 までの 5 段階の回答が記されており（1：いいえ、2：少し、3：まあまあ、4：かなり、5：とても）、患者は自分の状態にあった番号にマークする。調査に要する時間はおよそ 2 分と簡便であり、さまざまな状態の対象に広く使用可能である。

CDS は呼吸困難の質的評価尺度として有望であるが、今後反応性の検証が必要とされている。英語版が翻訳されているが、英語版の妥当性と信頼性の検証は十分にされておらず、CDS が世界共通の尺度として普及するには、異なる言語圏での尺度の検証が必要である。CDS の使用にあたっては著作者の許諾を必要としない。

3 呼吸困難に伴う機能評価尺度

呼吸困難が主に身体機能面に及ぼす影響の評価を目的とした尺度である。従来、COPD 患者の機能評価では、さまざまな程度の運動負荷（歩行テスト、腕の羽ばたき運動など）と、それにより自覚される呼吸困難とを評価する手法が開発されてきた。しかし、全身倦怠、痛み、四肢筋力の低下などを伴う状態が悪化した時期では、運動負荷を課す機能評価手法は適さないとされている。

図2 Cancer Dyspnea Scale (CDS)

あなたの息切れ感、息苦しさについておたずねします。
この数日間に感じられた息苦しさの状態にもっともあてはまる番号に
各々一つだけ○をつけてください。感じのまま第一印象でお答えください。

	いいえ	少し	まあまあ	かなり	とても
1 らくに息を吸い込めますか？	1	2	3	4	5
2 らくに息をはき出せますか？	1	2	3	4	5
3 ゆっくり呼吸ができますか？	1	2	3	4	5
4 息切れを感じますか？	1	2	3	4	5
5 ドキドキして汗が出るような 息苦しさを感じますか？	1	2	3	4	5
6 「はあはあ」する感じがしますか？	1	2	3	4	5
7 身のおきどころのないような 息苦しさを感じますか？	1	2	3	4	5
8 呼吸が浅い感じがしますか？	1	2	3	4	5
9 息が止まってしまうような 感じがしますか？	1	2	3	4	5
10 空気の通り道がせまくなったような 感じがしますか？	1	2	3	4	5
11 おぼれるような感じがしますか？	1	2	3	4	5
12 空気の通り道に、何かひっかかっ ているような感じがしますか？	1	2	3	4	5

1) Chronic Respiratory Questionnaire-Dyspnea subscale (CRQ-D)

COPD 患者を対象とした健康関連 quality of life (QOL) の評価尺度であり、Guyatt ら (1987) により臨床試験での使用を目的に作成された。患者の主観性に基づいた面接式の調査票であり、患者へのインタビューから重要と認識された4つの領域(呼吸困難、倦怠感、情緒、自己コントロール感)から構成されている。このうち呼吸困難に関する調査項目では、患者は26の日常生活動作から、自分にとって最も重要な5つの動作を選択し、その動作を行うことにより自覚する呼吸困難を7段階に評価する。CRQ-DはCOPD、心不全などさまざまな病態での妥当性が検証されており、臨床的に意味をもつ最小の差は7段階のリッカート尺度で0.5とされている。

がん患者を対象とした妥当性検証はなされていない。欠点として、調査項目がやや多く、調査票すべての記入には通常15~25分を要する(呼吸困難に関する項目のみに要する調査時間は不明である)。このため、切迫した呼吸困難症状のない対象において、機能評価を行うのに適した尺度とされている。日本語版が作成されており、日本人のCOPD患者における妥当性が検証されている。使用にあたっては、著作者の許諾が必要である。

2) Motor Neurone disease-Dyspnea Rating Scale (MDRS)

神経筋疾患患者の呼吸困難と身体活動性の評価を目的として Dougan らにより開発された。CRQ-D の呼吸困難に関する調査項目を基本としており、患者は13の日常生活動作から、自分にとって最も重要な5つの動作を選択し、その動作を行うことにより自覚される呼吸困難を5段階に評価する。本来、四肢の筋力低下のために運動の制限された患者を対象に開発されているため、状態が悪化した時期の評価尺度としても有用である可能性は高い。

CRQ-D, MDRS の特徴は、いずれも患者自身が重要と考える活動事項において、主観的な機能評価を行う点であり、患者の主観性を重視した機能評価尺度として優れている。尺度から得られた結果は直接的に臨床的重要度を示しており、CRQ-D, MDRS はさまざまな介入の効果判定尺度として有用である可能性が示唆される。

表1 使用が推奨されている呼吸困難の評価尺度

分類	尺度名	妥当性の検証された疾患	日本語版の有無	特徴
量的尺度	Visual Analogue Scale (VAS)	COPD, 喘息, 人工呼吸器装着者	—	単領域の量的尺度で簡便で汎用性がある。同一対象内の経時的推移の測定に適する。異なる群間での比較には限界がある。
	Numerical Rating Scale (NRS)	COPD, がん	—	
	modified Borg Scale (mBS)	COPD, 喘息, 拘束型肺疾患	—	
質的尺度	Dyspnea Descriptor Questionnaires (DDQ)	COPD, 心不全	なし	CDS は本邦で開発された多領域性、自己記入式調査票。簡便で妥当性と信頼性が検証済みで質的尺度として最適。英語版の妥当性検証が課題。
	Cancer Dyspnea Scale (CDS)	がん	あり	
機能評価尺度	Chronic Respiratory Questionnaire-Dyspnea subscale (CRQ-D)	COPD, 間質性肺疾患, 嚢胞性線維症, α -アンチトリプシン欠損症, 神経筋変性疾患	あり	主観性を重視した機能評価尺度で、医療介入の効果の評価尺度として有用。CRQ-D は日本語版が開発されており、妥当性と信頼性が検証されている。使用には著作者の許諾が必要。
	Motor Neurone disease-Dyspnea Rating Scale(MDRS)	神経筋変性疾患	なし	

2 医療者による呼吸困難の評価

呼吸困難の評価では患者自身による評価が重視されているが、自己評価が困難な状況では、第三者による代理評価が必要となる。その評価法を紹介する。

Support Team Assessment Schedule (STAS) はホスピス・緩和ケアにおける評価尺度の1つである。主要項目として、「痛みのコントロール」「症状が患者に及ぼす影響」「患者の不安」「家族の不安」「患者の病状認識」「家族の病状認識」「患者と家族のコミュニケーション」「医療専門職間のコミュニケーション」「患者・家族に

対する医療専門職とのコミュニケーション」の9項目からなる5段階のリッカート尺度である。本尺度は医師、看護師など医療専門職による「他者評価」という方法をとるため、患者に負担を与えることなく症状の評価ができるという利点がある。患者の主観的評価とは、ある程度の相関性が報告されており、また日本語版(STAS-J)の信頼性と妥当性が検証されている。

STAS-Jの項目2「症状が患者に及ぼす影響」は、さまざまな症状にあてはめることが可能であるため(図3)、「呼吸困難」を含む20の症状(その他を含め21項目)を評価するSTAS-J症状版が本邦独自に開発されている。ただし、本調査票を用いた、医療者による呼吸困難評価の妥当性と信頼性は報告されておらず、今後期待される。

また、医療者による評価の実用的なツールとして、呼吸困難に関連する項目と治療に対する反応を包括的に評価するシートを挙げる(図4)。初診時や治療経過とともに使用することで、呼吸困難とそれに関連する項目を一通り網羅して評価することができ、実用的である。なお、このシートの妥当性は検証されていない。

図3 STAS-J項目2の「症状が患者に及ぼす影響」の評価項目

- | |
|--|
| <p>0=なし
 1=時折の、または断続的な単一または複数の症状があるが、日常生活を普通に送っており、患者が今以上の治療を必要としない症状である。
 2=中等度の症状。時に調子の悪い日もある。病状からみると、可能なはずの日常生活動作に支障を来すことがある。
 3=たびたび強い症状がある。症状によって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障を来す。
 4=持続的な耐えられない激しい症状。他のことを考えることができない。</p> |
|--|

3 まとめ

Bausewein, Dormanらは尺度開発の今後に関し、これまでも多くの呼吸困難評価尺度が開発されており、新たな尺度開発よりも、有用性が示唆されている既存の尺度を用いた信頼性と妥当性の検証に労力を注ぐべきと述べている。また、現時点で臨床研究や実臨床において評価を行う場合には、個々の尺度の特性を十分に理解し、評価の対象と目的に適した尺度の選択を行う必要があり、状況に応じて異なる種類の尺度を複数選択する方法も可能であるとも述べている。

(平 成人, 下妻晃二郎)

【参考文献】

- 1) Bausewein C, Farquhar M, Booth S, et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 2007 ; 101 : 399-410
- 2) Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007 ; 21 : 177-91
- 3) Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci(Lond)* 1989 ; 76 : 277-82
- 4) Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs* 1989 ; 14 : 323-5
- 5) Wilcock A, Crosby V, Clarke D, Tattersfield A. Repeatability of breathlessness measurements in cancer patients. *Thorax* 1999 ; 54 : 375
- 6) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982 ; 14 : 377-81
- 7) Borg G ed. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, Human Kinetics Publishers, 1998
- 8) Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 1009-14
- 9) Parshall MB, Welsh JD, Brockopp DY, et al. Reliability and validity of dyspnea sensory quality descriptors in heart failure patients treated in an emergency department. *Heart Lung* 2001 ; 30 : 57-65
- 10) Parshall MB. Psychometric characteristics of dyspnea descriptor ratings in emergency department patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Res Nurs Health* 2002 ; 25 : 331-44
- 11) Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Development and validation of the Cancer Dyspnoea Scale: a multidimensional, brief, self-rating scale. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 800-5
- 12) Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987 ; 42 : 773-8
- 13) Guyatt GH, Townsend M, Keller J, et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respir Med* 1989 ; 83 : 293-7
- 14) Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989 ; 10 : 407-15
- 15) Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 785-90
- 16) Dougan CF, Connell CO, Thornton E, Young CA. Development of a patient-specific dyspnoea questionnaire in motor neurone disease(MND): the MND dyspnoea rating scale(MDRS). *J Neurol Sci* 2000 ; 180 : 86-93
- 17) Higginson IJ, McCarthy M. Validity of the support team assessment schedule: do staffs' ratings reflect those made by patients or their families? *Palliat Med* 1993 ; 7 : 219-28
- 18) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and Validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule(STAS-J). *Palliat Support Care* 2004 ; 2 : 379-84

5

身体所見と検査

呼吸困難の原因は、呼吸器系疾患、循環器系疾患、神経筋疾患、精神疾患と多岐にわたる。呼吸困難の原因については別項を参照されたい（P22, II章-3呼吸困難の原因参照）。呼吸困難の原因が何であるかを判断するために以下の身体所見を確認し、必要な検査を行う。

1 問診

1 現病歴

呼吸困難の発症の仕方を確認する。突然発症した呼吸困難は、気道閉塞、気胸、肺塞栓などを示唆する。通常、呼吸困難は徐々に出現する。

呼吸困難の持続の仕方を確認する。間欠的に出現する時には、体位、日内変動などとの関連について聞く。例えば、臥位で増悪し起座呼吸となる呼吸困難は心不全を、明け方に増悪する呼吸困難は気管支喘息を示唆する。

不安も呼吸困難と密接に関係しており、不安の強い患者は器質的疾患による呼吸困難とは異なった臨床像を示すことが多く、「深く息を吸うことができない」とか、「十分な空気を吸うことができずに息がつかまってしまいそうだ」と表現することもある。呼吸困難の訴え方にも注意を払う必要がある。

呼吸不全の程度を示す Hugh-Jones の分類（=Fletcher scale）（表1）で、指標としている労作について可能かどうか確認すると、呼吸困難による生活の障害の程度もあわせて評価できる。類似したものに MRC (Medical Research Council) dyspnea scale*がある。

* : MRC (Medical Research Council) dyspnea scale

呼吸困難による支障の程度を評価する尺度であり、Grade 1「強い労作をしない限り呼吸困難を感じない」から Grade 5「呼吸困難のために外出できない、着脱衣でも呼吸困難がある」までの5段階からなる。

表1 Hugh-Jones の分類

I度	同年齢の健康者と同様の労作ができ、歩行、階段の昇降も健康者並にできる
II度	同年齢の健康者と同様に歩行できるが、坂、階段の昇降は健康者並にはできない
III度	平地でさえ健康者並には歩けないが、自分のペースなら 1.6 km 以上歩ける
IV度	休みながらでなければ 50 m 以上歩けない
V度	会話、着物の着脱にも息切れがする。息切れのため外出できない

2 既往歴・生活歴

気管支喘息や COPD、心不全の既往を確認する。また、職業歴（粉塵曝露の有無など）、喫煙歴についても確認する。

3 増悪因子・軽快因子

どのようにすると呼吸困難が増悪するか、軽快するかをたずねる（具体的な項目については、P30, II章-4呼吸困難の評価「図4呼吸困難の評価シートの例」を参照）。

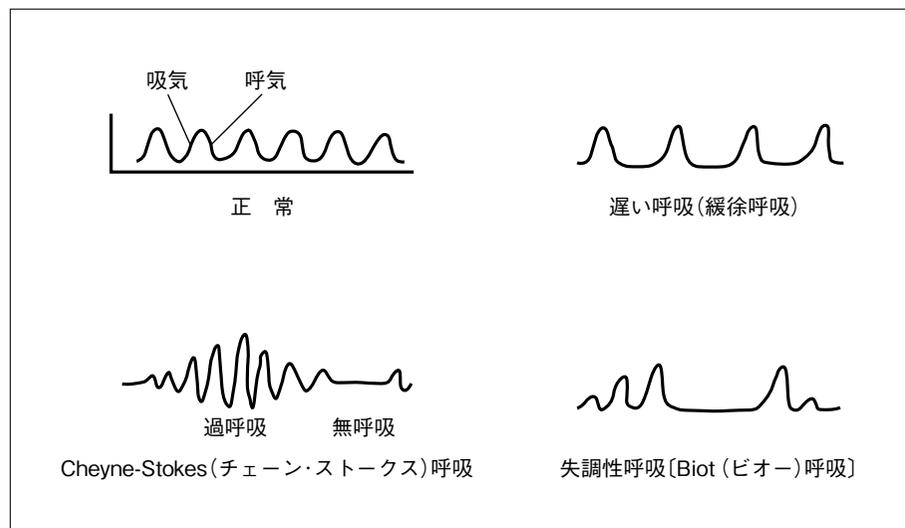
2 身体所見

1 視診

視診では、呼吸数と深さ、呼吸のリズムに注意する。正常時には呼吸は静かで整であり、呼吸数は1分間に14~20回である。通常、呼吸のリズムは規則的であるが、さまざまな状態の変化に応じて呼吸のリズムが変化する。代表的な呼吸のリズムの異常には、周期的な異常であるチェーン・ストークス呼吸、不規則な異常であるあえぎ呼吸（下顎呼吸）、失調性呼吸〔Biot（ビオー）呼吸〕、奇異呼吸などがある。チェーン・ストークス呼吸は中枢神経系の異常、心不全、尿毒症、オピオイド過量投与、各疾患の終末期などでみられることがある。不規則な異常呼吸は中枢神経系（特に橋や延髄レベル）の障害により生じる。奇異呼吸は、吸気時に腹部が陥没し、呼気時に突出する自然な呼吸とは逆のパターンとなる呼吸であり、呼吸筋^{*1}疲労時や上気道閉塞で起こることがある（図1）。

さらに呼吸不全の評価のために、チアノーゼの有無、胸鎖乳突筋や他の呼吸補助筋^{*2}の収縮を観察する。右心不全の場合には、頸静脈の怒張や下肢の浮腫が認められることがある。

図1 代表的な呼吸パターン



[Bickely LS. ベイツ診察法（日本語版監修・福井次夫，他），メディカル・サイエンス・インターナショナル，2008，p120より引用，一部改変]

*1：呼吸筋

呼吸をする時に働く筋群。安静時吸気では主に横隔膜や肋間筋が収縮して胸郭が拡大し、安静時呼気は受動的に行われる。

*2：呼吸補助筋

努力呼吸時や深呼吸では、主作動筋以外の呼吸筋も補助的に働く。主なものに胸鎖乳突筋、斜角筋、大胸筋、腹直筋がある。慢性呼吸不全患者で呼吸筋の機能が低下した場合などにも働く。

2 触診

胸水貯留や気胸の場合には、声音震盪の低下がみられることがある。胸壁腫瘍がある場合には異常な隆起として触れることがある。

3 打診

胸水や腫瘍などにより、正常では空気を含んでいる肺や胸膜腔の含気が低下する

と、打診にて濁音となる。また気胸の場合には、正常音よりも打診音が大きくなる(過共鳴音)。

4 聴診

胸部の聴診では、正常呼吸音の聴取範囲と副雑音に注意する。Stridorは吸気時のハイピッチの連続性の副雑音で、これが聴取される時には上気道の閉塞の可能性を考える。Wheezeは口笛様の連続性副雑音で、喘息、COPDなど下気道の狭窄や心不全などの時に聴取される。肺炎や心不全では、「ボコボコ」と表現される断続的な粗い破裂様の副雑音である coarse crackle (水泡音) が聴取されることがある。

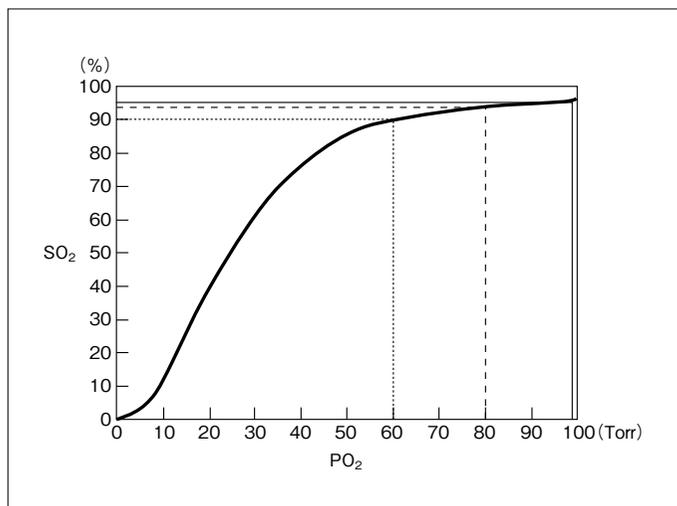
死期が迫った時においては、咽頭喉頭部あるいは気管に気道分泌物が蓄積することにより、下咽頭でゴロゴロとした音が呼気時・吸気時の両方で聴取されることがあり、これを死前喘鳴という。

3 検査所見

1 動脈血ガス分析/経皮的酸素飽和度

動脈血ガス分析を行うことで、呼吸不全の有無を評価する。患者の状況、病状により動脈血ガス分析を行わない場合には、パルスオキシメーターを用い経皮的酸素飽和度を測定することで酸素分圧を推定することができる。酸素飽和度と酸素分圧には相関がみられ、その関係を示したものがヘモグロビン酸素解離曲線である(図2)。この曲線は、体温の上昇、pH低下、 PCO_2 の増加、2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)濃度の増加で右に移動し、逆に、体温の低下、pH上昇、 PCO_2 の低下、2,3-DPG濃度の低下で左に移動する。このように、酸素飽和度と酸素分圧の関係はさまざまな因子により変動するため、 SpO_2 から予測する PaO_2 はあくまでも参考である

図2 ヘモグロビン酸素解離曲線



pH 7.40, $\text{PaCO}_2=40$ Torr, 体温 37°C , Hb 15g/dL の条件による。

[日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 呼吸機能検査ガイドラインⅡ, メディカルレビュー社, 2006; p34 より引用]

ことを認識しておく必要があるが、SpO₂が90%の時にPaO₂は概ね60 Torrとなるため、SpO₂が90%未満であれば呼吸不全の存在を念頭に置く必要がある。

2 血液検査

貧血は呼吸困難の原因となるので、貧血の有無について確認する。肺炎などによる呼吸困難では、炎症反応の評価としての赤沈やCRP、白血球数（好中球数）の増加の有無について確認する。心不全では、BNP（brain natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド）が上昇し、その程度により重症度の判定も可能である。

3 画像検査

呼吸困難の原因を鑑別するために胸部単純X線検査を行う。肺野の主な異常所見としては、肺炎などの肺実質性陰影で見られるコンソリデーション(consolidation)、エア・ブロンコグラム（air bronchogram sign）や間質性陰影で見られるカーリー線（Kerley's line）、蜂巢肺を確認する。

胸部単純X線では肺野の評価だけでなく、心拡大、胸水貯留、気胸の有無についても確認する。また、気管透亮像を注意深く追い、気管狭窄が認められないかも評価する。横隔膜の挙上は肝腫大、肺の虚脱、肥満の可能性がある。横隔神経麻痺がある場合には、横隔膜の位置異常が認められる。胸壁腫瘍がある場合には、胸膜外徴候（extrapleural sign）が見られる。なお、本項に記載された用語についての詳細は、参考文献15を参照のこと。

胸部CT検査は、単純X線検査では描出できない病変の検出に役立つため、必要に応じて施行する。特に、少量の胸水や心陰影と重なる部分の肺野所見、胸壁の腫瘍の描出はCT検査が有用となる。細かな間質性陰影の描出はHRCT（high resolution CT）が有効である。がん性リンパ管症では、典型的にはCTにて胸膜直下の結節影や気管支血管束の肥厚などが見られる。肺塞栓では、胸部単純X線検査では肺血管影の狭小化が見られることもあるが、確定診断は困難なので、疑わしい場合には造影CT検査（可能であればマルチスライスCTが望ましい）で肺動脈内の血栓の有無を評価する。

超音波検査は、肺実質の評価には適さないが、胸水・心嚢水貯留の有無や心機能の評価を行うことができる。

（山本 亮，茅根義和）

【参考文献】

- 1) 日本臨床検査医学会 編. 臨床検査のガイドライン 2005/2006—症候編・疾患編・検査編, 2005; pp24-8
- 2) Bickley LS. ベイツ診察法 (Bates' Guide to Physical Examination and History Taking, 9th ed), 福井次矢, 井部俊子 日本語版監修, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008; pp241-77
- 3) ハリソン内科学, 福井次矢, 黒川 清 日本語版監修, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006; pp207-9
- 4) 上田秀雄, 他 編. 内科学, 第5版, 東京, 朝倉書店, 1991; pp140-4
- 5) マクギーの身体診断学 (Evidence-Based Physical Diagnosis), 柴田寿彦 監訳, 東京, エルゼビア・ジャパン, 2004; pp190-223
- 6) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー, フ

- ローボリューム曲線, 肺拡散能力, メディカルレビュー社, 2004 ; pp2-23
- 7) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 呼吸機能検査ガイドラインⅡ—血液ガス, パルスオキシメータ, メディカルレビュー社, 2006
 - 8) 肺機能検査—呼吸生理から臨床応用まで, 福地義之助 監訳, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2001 ; pp3-24
 - 9) 日本呼吸器学会酸素療法ガイドライン作成委員会 編. 日本呼吸器学会酸素療法ガイドライン, メディカルレビュー社, 2006 ; pp72-81
 - 10) 肺機能検査—呼吸生理から臨床応用まで, 福地義之助 監訳, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2001 ; pp71-89
 - 11) スパイロメトリーと肺気量. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 臨床呼吸機能検査, 第7版, メディカルレビュー社, 2008 ; pp9-23
 - 12) 努力呼出曲線, フロー・ボリューム曲線, ピークフロー. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 臨床呼吸機能検査, 第7版, メディカルレビュー社, 2008 ; pp24-33
 - 13) 血液ガス. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 臨床呼吸機能検査, 第7版, メディカルレビュー社, 2008 ; pp97-106
 - 14) パルスオキシメータと臨床応用. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編. 臨床呼吸機能検査, 第7版, メディカルレビュー社, 2008 ; pp107-11
 - 15) 主要な異常所見の読影. 日本医師会 編, 片山 仁, 大澤 忠, 大場 覚 監, 胸部 X 線写真の ABC, 東京, 医学書院, 1990 ; pp115-228

6 薬剤の解説

がん患者の呼吸困難を緩和させる目的で使用される薬剤のうち、本ガイドラインで推奨されている薬剤について、オピオイド、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン系薬、鎮咳薬、去痰薬、抗コリン薬、 β 刺激薬に分類して薬理作用や副作用などについて概説した。それぞれの標準的な処方例は表2を参照のこと（P40～41）。

1 オピオイド

1 モルヒネ

モルヒネは、 μ オピオイド受容体および δ オピオイド受容体を活性化し、興奮性グルタミン酸系の促進効果を抑制することにより、1回換気量と呼吸数を減少させると考えられている。その結果、高炭酸ガス血症、低酸素血症、運動に対する換気反応が低下し、努力呼吸と呼吸困難の緩和をもたらすとされている。また、延髄の咳嗽中枢を抑制することにより鎮咳作用を表すことも知られている。

副作用として、便秘、嘔気・嘔吐、眠気、せん妄などが挙げられる。通常、便秘には下剤が併用され、嘔気・嘔吐に対しては、必要に応じて制吐薬を用いて対応する。

2 コデイン

延髄の孤束核などの咳嗽中枢に直接作用して、求心性インパルスに対する閾値を上昇させ、咳嗽反射を抑制する。喉頭部の機械的な刺激による咳嗽に有効とされる。 $A\delta$ 線維を介する刺激に対して抑制作用を示す。なお、鎮咳作用はモルヒネより弱い。

コデインは気管支腺分泌を抑制し、痰の粘稠度を増すので閉塞性肺疾患には適用しない。また、ヒスタミン遊離や気管支収縮作用を有するため、気管支喘息には禁忌である。副作用ならびにその対策については、モルヒネに準ずる。なお、コデインは肝臓でCYP2D6による代謝を受け、約10%が脱メチル化されてモルヒネとなる。

2 コルチコステロイド

コルチコステロイドの抗炎症作用、抗アレルギー作用、腫瘍周囲の浮腫軽減作用や免疫抑制作用を期待して用いられている。いずれの成分も強力な抗炎症効果を示すが、なかでも、鉱質コルチコイド作用が少なく作用持続時間の長いデキサメタゾンやベタメタゾンが使用されることが多い。

コルチコステロイドは抗炎症作用により呼吸困難を軽減すると考えられ、がん性リンパ管症、上大静脈症候群、気管狭窄、気管支攣縮、化学療法・放射線治療による肺障害の場合に呼吸困難の緩和作用を期待しうる。

3 ベンゾジアゼピン系薬（表1）

GABA受容体機構におけるGABAの抑制性作用を助長する。大脳辺縁系と視床下部の一部に作用し、抗不安作用を示す。ベンゾジアゼピン系薬の機序については不明な点も多いが、抗不安作用そのものが呼吸困難を軽減するとも考えられる。脊

表1 ベンゾジアゼピン系薬の薬物動態

抗不安作用の強さ	一般名	最高血中濃度到達時間 (h)	半減期 (h)
中間	ジアゼパム	1.0	20~70 (反復投与で延長)
	アルプラゾラム	2.0	14.0
強い	ロラゼパム	2.0	12.0
	エチゾラム	3.3	6.3

髄の多シナプス反射抑制により筋弛緩作用を示し、副作用として眠気、ふらつきが発現しやすい。その他、一過性の記憶・学習障害が発現することもある。また、弱い抗コリン作用を示すことがあり、急性狭隅角緑内障を合併する患者には禁忌である。

4 気管支拡張薬

気管支拡張薬は、 β (受容体) 刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬に分類される。

1 β (受容体) 刺激薬

テルブタリン、サルブタモール、プロカテロールなど。気管平滑筋弛緩作用である β_2 受容体選択性が高く、作用持続時間の長い薬剤が開発されている。 β_2 受容体を介する副作用として振戦がある。また、血中濃度が高くなれば β_1 作用も発現することがあり、頻脈や不整脈を起し、突然死に至ることもある。

2 吸入コルチコステロイド薬

ベタロメタゾン、フルチカゾンなどのコルチコステロイドは多様な作用を有するが、気道炎症に対して抗炎症作用を示すことにより、種々の細胞におけるサイトカイン産生の抑制、血管透過性亢進抑制作用や粘液分泌抑制作用が認められる。なお、吸入後の含嗽は、口腔・咽頭カンジダ、嗄声、咽頭刺激による咳嗽などの局所的副作用の予防にも有効であるため、コルチコステロイド吸入後は必ず含嗽を行うように指導する。

3 抗コリン薬

アトロピン、スコポラミン臭化水素酸塩、ブチルスコポラミン臭化物などのアトロピン誘導体があり、気道の分泌抑制を目的として用いられる。気道壁には副交感神経に支配されているムスカリン受容体が存在し、M1、M2 および M3 のサブタイプが気道に関連していることが知られている。特に、M3 受容体に対するアセチルコリンの結合阻害により気管支収縮を抑制し、M1 および M3 への結合阻害により気道分泌抑制作用を示す。そのため、アトロピン誘導体では気道分泌抑制作用があり、死前喘鳴に有効とされている。なお、抗コリン薬は緑内障や前立腺肥大による排尿障害などを合併する患者には禁忌である。

4 吸入抗コリン薬

イプラトロピウム，チオトロピウムなどがある。コリン作動性神経（迷走神経）から遊離されるアセチルコリンが気道平滑筋のムスカリン受容体（M3）に作用すると気道平滑筋が収縮する。抗コリン薬はアセチルコリンの M3 受容体刺激を阻害することにより気管支拡張作用を示す。イプラトロピウムに比べてチオトロピウムは M3 受容体からの解離が非常に遅いため，気管支拡張作用が 24 時間以上持続する。なお，吸入抗コリン薬についても緑内障および前立腺肥大による排尿障害などを合併する患者には禁忌である。

（篠 道弘，片岡智美）

【参考文献】

- 1) 加瀬佳年. 臨床薬理学大系 第6巻, 東京, 中山書店, 1969; p292
- 2) 宮田 健. 咳・痰と気道クリアランスの薬理基盤構築—新しい視点からの治療薬開発と治療法改善へのアプローチ. 薬学雑誌 2003; 123: 987-1006
- 3) Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2008; 16: 329-37
- 4) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. J Clin Oncol 2008; 26: 3886-95
- 5) Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. Lancet Oncol 2002; 3: 223-8
- 6) Chung KF. Effective antitussives for the cough patient: an unmet need. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20: 438-45
- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1. 2009)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 8) 植松俊彦, 野村隆英 編. シンプル薬理学, 第2版, 東京, 南江堂, 1999
- 9) Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 124-33
- 10) 中原保裕. やさしい薬理のメカニズム, 東京, 学習研究社, 2005
- 11) Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 38-47
- 12) Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. J Pain Symptom Manage 2010; 39: 820-30

表2 標準的な薬剤の投与量と剤形

分類	一般名	標準的な処方例	剤形
オピオイド	モルヒネ	【経口】 ・オピオイドが開始されていない患者：10～20 mg/日で開始。または呼吸困難時に5～10 mgを単回投与 ・すでに鎮痛目的で投与されている場合には、25%増量 【注射】 ・オピオイドが開始されていない患者：5～10 mg/日で開始。または呼吸困難時に2～3 mgを単回皮下注	錠剤、細粒、散剤、カプセル剤、内用液剤、坐剤、注射剤
	コデイン	1回10～20 mgを4～6時間毎に経口投与 120 mg/日まで増量したら、モルヒネ20 mg/日へ変更	錠剤、散剤
	ジヒドロコデイン	1回10 mgを1日3回経口投与	散剤
ステロイド	ベタメタゾン	0.5～8 mg/日を適宜増減	錠剤、散剤、シロップ剤、坐剤、注射剤
	デキサメタゾン	0.5～8 mg/日を適宜増減	錠剤、エリキシル剤、注射剤
ベンゾジアゼピン系薬	ジアゼパム	【経口】1回2～5 mgを1日2～4回経口投与 【坐剤】1回4 mgを1日1～3回投与	錠剤、細粒、散剤、シロップ剤、坐剤、注射剤
	アルプラゾラム	1回0.2～0.4 mgを1日3回経口投与	錠剤
	ロラゼパム	1回0.5～1.5 mgを1日1～3回経口投与	錠剤
	エチゾラム	1回0.5 mg～1.5 mgを1日1～3回経口投与	錠剤、細粒
	ミダゾラム	【持続静注・皮下注】2.5 mg/日から開始。眠気を許容できる範囲で5 mg/日まで増量	注射剤
	プロマゼパム	【経口】1日量3～15 mgを1日2～3回に分けて経口投与 【坐剤】3 mg坐剤を1回0.5～1個、定時の場合には1～3個を分1～3	錠剤、細粒、坐剤
鎮咳薬	チベピジン	1回20～40 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤、ドライシロップ
	デキストロメトルファン	1回15～30 mgを1日1～4回経口投与	錠剤、散剤
	ジメモルファン	1回10～20 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤
	エブラジノン	1回20～30 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒
	ペントキシベリン	60～120 mg/日を1日2～3回に分割経口投与	カプセル剤
	クロベラスチン	1回10～20 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤
去痰薬	ブロムヘキシシ	【経口】1回4 mgを1日3回経口投与 【吸入】1回4 mgを生理食塩液などで約2.5倍に希釈し、1日3回吸入 【注射】1回4～8 mgを1日1～2回筋肉内または静脈内に注射	錠剤、細粒、シロップ剤、吸入液剤、注射剤
	アンブロキシール	1回15 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒、カプセル剤、シロップ剤、内用液剤、ドライシロップ
	アセチルシステイン	1～4 mLを気管内に直接注入または噴霧吸入	吸入液剤
	メチルシステイン	1回100 mgを1日3回経口投与	錠剤
	エチルシステイン	1回100 mgを1日3回経口投与	錠剤
	カルボシステイン	1回500 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒、シロップ剤、ドライシロップ
	フドステイン	1回400 mgを1日3回経口投与	錠剤、内用液剤

(つづく)

表2 標準的な薬剤の投与量と剤形（つづき）

分類	一般名	標準的な処方例	剤形
抗コリン薬	スコポラミン 臭化水素酸塩	【舌下】0.15～0.25 mgを1日1～4回投与 【注射】0.5 mg/日持続静注・皮下注で開始 頻脈・口内乾燥・眠気の許容できる範囲で、1日毎に1 mg/日→1.5 mg/日→2.5 mg/日→3 mg/日まで増量	注射剤
	ブチルスコポラミン 臭化物	20 mg/日持続静注・皮下注で開始 頻脈・口内乾燥の許容できる範囲で、1日毎に40 mg/日→60 mg/日→80 mg/日→120 mg/日まで増量	注射剤
	アトロピン	1回0.5 mgを皮下注、筋注または静注で投与	注射剤
	イプラトロピウム	1回20～40 μgを1日3～4回吸入	エアゾール剤
	チオトロピウム	【吸入用カプセル】1回1カプセルを1日1回専用の吸入用器具（ハンディヘラー）を用いて吸入 【噴霧式吸入器】1回2吸入を1日1回吸入	吸入用カプセル剤、 噴霧式吸入器
β刺激薬	サルブタモール	【経口】1回4～8 mgを1日3回経口投与 【吸入】1回0.3～0.5 mLを深呼吸しながら吸入器を用いて吸入	錠剤、シロップ剤、 吸入液剤、エアゾール剤
	テルブタリン	【経口】1回4 mgを1日3回経口投与 【注射】1回0.2 mgを皮下注射	錠剤、シロップ剤、 注射剤
	ツロブテロール	【経口】1回1 mgを1日2回経口投与 【貼付剤】1回2 mgを1日1回貼付	錠剤、ドライシロップ、 貼付剤
	プロカテロール	【経口】1回50 μgを1日1～2回経口投与 【吸入（吸入液）】1回30～50 μgを深呼吸しながらネブライザーを用いて吸入 【吸入（エア―、クリックヘラー）】1回20 μgを吸入	錠剤、顆粒剤、シロップ剤、 ドライシロップ、吸入液剤、 エア―、クリックヘラー

III章

推奨

● 推奨の概要

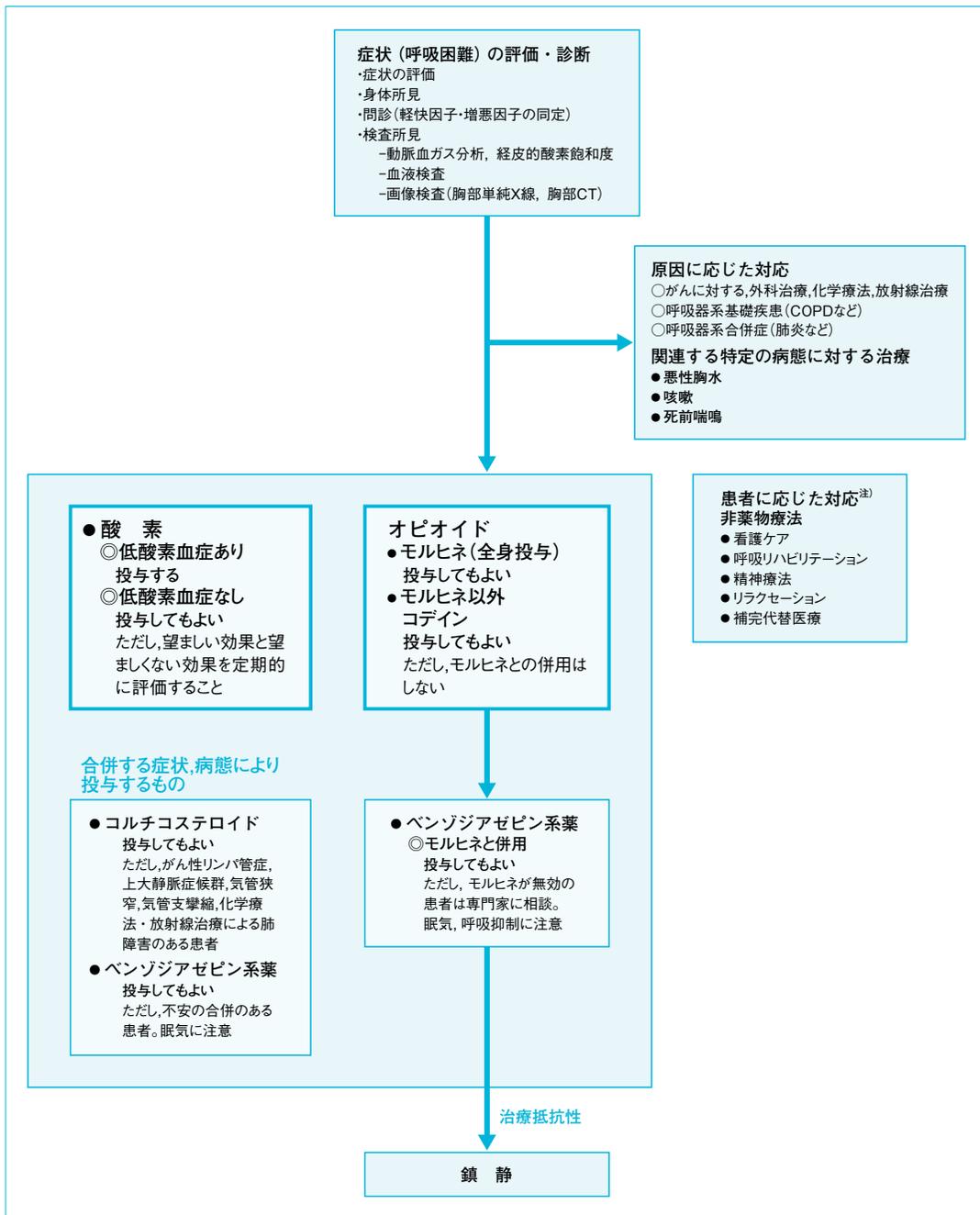
1 酸素療法

2 薬物療法

- 1 モルヒネ
- 2 モルヒネ以外のオピオイド
- 3 コルチコステロイド
- 4 ベンゾジアゼピン系薬
- 5 フロセミド吸入

● 推奨の概要 ●

OVERVIEW



注：それぞれの施設で，リソースに応じて提供可能な非薬物療法を実施する。

1 呼吸困難の評価・診断と原因・病態に応じた対応

1) 呼吸困難の評価・診断

呼吸困難の症状を訴える患者には、まず身体所見を確認し、症状の評価を行う。また問診で、軽快因子、増悪因子を患者、家族に尋ねて同定する。さらに必要に応じて、動脈血ガス分析や経皮的酸素飽和度、血液検査、画像検査を行い、呼吸困難の原因となりうる病態を総合的に診断する。

2) 原因・病態に応じた対応

治療はまず、呼吸困難の原因に応じた対応を行う。最初に、がんに対する外科治療、化学療法、放射線治療の適応を集学的に検討する。また、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease；COPD）などの呼吸器の疾患、肺炎などの呼吸器合併症に対する治療も検討する。基礎疾患、合併症の治療に応じて専門家に相談し、呼吸困難の原因が悪性胸水、咳嗽、死前喘鳴など特定の病態であれば、その病態に応じた治療を行う（P70、IV章-1 特定の病態に対する治療参照）。

2 呼吸困難に対する治療

1) 酸素、オピオイドの全身投与

呼吸困難の原因に応じた対応と、関連する特定の病態に応じた対応を行ったうえで、症状がある場合には、酸素、オピオイドの全身投与を検討する。酸素は、低酸素血症がある場合には投与する（「行う」、強い推奨）。低酸素血症がない場合には、投与してもよい（「行う」、弱い推奨）。酸素投与を開始後は、望ましい効果と望ましくない効果を定期的に評価することが必要である（P47、臨床疑問1、2酸素療法参照）。

オピオイドの全身投与はモルヒネを開始、または痛みに対してモルヒネがすでに投与されている場合はモルヒネを増量してもよい（「行う」、弱い推奨）。また、コデインを投与してもよい（「行う」、弱い推奨）。しかし、モルヒネとコデインは薬理作用が類似するため併用しない。痛みに対してオキシコドン、フェンタニルなどモルヒネ以外のオピオイドがすでに投与されており、かつモルヒネの投与が困難な場合には、専門家と相談したうえで投与中のオピオイドを増量するか、モルヒネを併用することを検討する（P52、臨床疑問3モルヒネの全身投与、P57、臨床疑問5～7モルヒネ以外のオピオイド参照）。

急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、死期が迫っていると考えられる患者に対してモルヒネが有効かつ安全であるかは、現時点では結論できない。さらに、どのような病態、病因の患者にモルヒネの全身投与が呼吸困難を緩和させるのかは、まだ結論が出ていない。したがって、モルヒネ投与開始後の副作用発現に関して慎重かつ定期的に観察することが必要である。一方、比較的前後が期待できる患者に対しては、呼吸困難の原因に応じた対応、関連する特定の病態に対する治療をまず検討する。しかし、それらの治療を行ってもなお呼吸困難

を訴える患者に対しては、モルヒネの全身投与を慎重に開始する。

2) コルチコステロイドの投与

原因・病態が、がん性リンパ管症、上大静脈症候群、気管狭窄、気管支攣縮、化学療法・放射線治療による肺障害の場合は、コルチコステロイドを投与してもよい（「行う」、弱い推奨）（P61、臨床疑問8コルチコステロイド参照）。

3) ベンゾジアゼピン系薬の投与

不安を合併する、呼吸困難を訴える患者には、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与してもよい（「行う」、弱い推奨）。しかし、副作用である眠気には注意することが必要である。さらに、がん患者の呼吸困難に対してモルヒネを投与しても十分に緩和されていない場合、専門家に相談のうえベンゾジアゼピン系薬をモルヒネに追加併用してもよい（「行う」、弱い推奨）（P63、臨床疑問9、10ベンゾジアゼピン系薬参照）。

4) モルヒネ吸入、フロセミド吸入

モルヒネ吸入やフロセミド吸入は、プラセボに比較して副作用はないが、呼吸困難を緩和させる明確な根拠はないことから、行わないほうがよいだろう（「行わない」、弱い推奨）（P54、臨床疑問4モルヒネ吸入、P67、臨床疑問11フロセミド吸入参照）。

5) 患者に応じた対応、非薬物療法

酸素療法、薬物療法とあわせて、患者の病態や好みに応じて、非薬物療法を検討する。患者の症状評価、軽快因子、増悪因子、好み、全身状態、予後の見通しを総合的に判断し、看護ケア、呼吸リハビリテーション、精神療法、リラクゼーション、補完代替医療から、それぞれの施設のリソースに応じて提供可能な非薬物療法の実施を検討する（P82、Ⅳ章-2非薬物療法参照）。

6) 治療抵抗性の呼吸困難への対応

①すべての治療が無効である、あるいは、②患者の希望と全身状態から考えて、予測される生命予後までに有効で、かつ、合併症の危険性と侵襲を許容できる治療手段がないと考えられる場合、苦痛を治療抵抗性と評価する。評価は医療チームで判断する。医療チームが治療抵抗性の呼吸困難と評価した場合は、苦痛緩和を目的とした鎮静の適応を検討する。鎮静の開始には、専門家へのコンサルテーション、患者、家族の希望の確認が必要である。

（新城拓也）

1

酸素療法

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素吸入は有効か？

関連する臨床疑問

- 1 低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

- 1 低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。**1B**（「行う」、強い推奨）
- 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）

臨床疑問 1

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。**1B**（「行う」、強い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が3件ある。

Ben-Aharonら¹⁾による系統的レビューでは、酸素吸入は低酸素血症がある患者に対して症状を緩和させる可能性がある、しかしながら、酸素の投与は高価で行動範囲を制限することから、患者の quality of life (QOL) を低下させる可能性があるとして述べている。

一方で、Cranstonら²⁾による系統的レビューでは、酸素吸入が空気吸入より呼吸困難を緩和させるという根拠を示せないとして述べている。

Brueraら³⁾による、大気呼吸下で酸素飽和度が90%未満の低酸素血症がある14例のがん患者を対象とした無作為化比較試験では、酸素吸入は空気吸入と比べて、呼吸困難VAS* (0~100) を20.5 (95%信頼区間:13.5~27.6)と、有意に改善していた (p<0.001)。酸素飽和度は8.6% (95%信頼区間:7.0~10.3) 改善し (p<0.001),

* : VAS (visual analogue scale)

100 mmの線の左端を「息苦しさなし」、右端を「最もひどい息苦しさ」とした場合、患者の呼吸困難の程度を表すところに印を付けてもらうもの。P25参照。

呼吸回数は4.0/分（95%信頼区間：2.7～5.3）減少（ $p < 0.001$ ），呼吸努力指数（1～6）も1.2（95%信頼区間：0.8～1.6）改善と、いずれも統計学的有意差を認めた。14例中12例が空気より酸素を有効と評価した（ $p < 0.001$ ）。低酸素血症があるがん患者に限定した試験はこの1件のみであり、酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されている。

Phillipら⁴⁾による、安静時にVAS（0～100）30以上の呼吸困難がある、51例の進行がん患者を対象とした、酸素吸入と空気吸入をクロスオーバーした無作為化比較試験では、吸入前後のVAS変化の平均値は空気吸入時に-8.7 mm、酸素吸入時に-10.5 mmで、両者のVASの変化に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.622$ ）。また、VASと酸素飽和度には相関はなかった。患者がどちらの吸入をより有効と感じたかの問いに対しては、酸素41%、空気29%、差がない29%との結果で、統計学的有意差はなかった（ $p = 0.357$ ）。

この試験では、低酸素血症がある17例のサブグループにおける結果が報告されており、吸入前後のVAS変化の平均値は空気吸入時に-15.4 mm、酸素吸入時に-13.3 mmで、両者のVASの変化に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.812$ ）。

Boothら（1996）⁵⁾による、安静時呼吸困難を訴え、酸素飽和度80～99%と、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した38例の進行がん患者を対象とした無作為化比較試験では、吸入前の平均呼吸困難VAS（0～100）が59 mmであったのに対し、空気吸入後48 mm（ $p < 0.001$ ）、酸素吸入後45 mm（ $p < 0.001$ ）で、両者とも有意にスコアが改善した。しかし、空気と酸素の吸入による呼吸困難の軽減に統計学的有意差は認められなかった。modified Borg Scaleでも吸入前3.4、空気吸入後3.1（ $p < 0.01$ ）、酸素吸入後2.9（ $p < 0.001$ ）で両者の効果に統計学的有意差はなく、VASの変化と同様の傾向であった。酸素飽和度が90%以下の低酸素血症がある6例のサブグループにおいて、酸素吸入前後のVASは、各々 52 ± 28 、 40 ± 22 mmであった（p値の記載なし）。

この試験では、低酸素血症がある患者での空気吸入前後のVAS値の記載はないが、吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後のVASの変化には相関は認められなかったと報告されている（ $r = 0.13$ ）。したがって患者全体の結果と同様に、低酸素血症がある患者についても酸素吸入が空気吸入と比較して、呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。

これらのいずれの報告においても酸素吸入による有害事象の報告はなかった。

＊ ＊

以上より、低酸素血症があるがん患者に限定した1件の試験において酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示された。また、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した2件の試験においては、低酸素患者サブグループで酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されなかった。いずれの試験においても、吸入なしの介入前との前後比較では、酸素吸入後にVASの改善が認められた。これらの臨床試験では、がんと関連した呼吸困難があり、意識障害や認知機能障害のない、急性の呼吸不全がない患者が適格条件であった。

したがって専門家の合意として、患者群が限定され交絡因子の少ない試験の結果をより重視し、エビデンスレベルをBとした。また、吸入なしの介入前との前後比較で、酸素吸入により呼吸困難が改善したとの報告が多いこと、酸素吸入に関する

有害事象が限定的であることから、本ガイドラインでは低酸素血症があり呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する（「行う」、強い推奨）。ただし、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、生命予後が短く死期が迫っていると考えられる患者の呼吸困難に対して酸素が有効であるかは、現時点では結論できない。

臨床疑問 2

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が3件ある。

Cranston ら²⁾による系統的レビューでは、酸素吸入が空気吸入より呼吸困難を緩和させるという根拠を示せない述べている。

Bruera ら⁶⁾による、安静時もしくは軽度の体動時の呼吸困難を有し、安静時酸素飽和度 90%未満の患者が除外された 33 例の進行がん患者を対象とした酸素吸入と空気吸入の無作為化比較試験では、3 分間歩行後の呼吸困難 NRS* (0~10) は酸素吸入時に 3.7 ± 2.1 、空気吸入時に 3.8 ± 2.2 で、両群間に統計学的有意差はなく ($p = 0.78$)、6 分間歩行後の呼吸困難 NRS についても酸素吸入時に 4.5 ± 2.2 、空気吸入時に 4.9 ± 2.7 で、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.52$)。酸素吸入が空気吸入より有用と答えた患者は 19 例で、空気吸入がより有用と答えた 11 例より有意に多かった。

この試験では、酸素飽和度が 97% を超える 18 例のサブグループにおける結果が p 値のみ記載されており、3 分間歩行後、6 分間歩行後のいずれにおいても酸素吸入と空気吸入時の呼吸困難に統計学的有意差は認められなかった。

臨床疑問 1 でも取り上げた、Booth ら⁵⁾による、安静時呼吸困難を訴え、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した 38 例の進行がん患者を対象とした無作為化比較試験では、吸入前の平均呼吸困難 VAS (0~100 mm) は 59 mm で、空気吸入後 48 mm ($p < 0.001$)、酸素吸入後 45 mm ($p < 0.001$) で両者とも有意にスコアが改善した。しかし、空気吸入と酸素吸入による呼吸困難の軽減に統計学的有意差は認められなかった。吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後の VAS の変化には相関は認められなかった ($r = 0.13$)。酸素飽和度が 95% 以上で、低酸素血症がない 18 例のサブグループにおいて、酸素吸入前後の VAS は、各々 61 ± 18 、 43 ± 23 mm で

* : NRS (numerical rating scale)

呼吸困難を 0 から 10 の 11 段階に分け、呼吸困難が全くないのを 0、考えられるなかで最悪の呼吸困難を 10 とし、呼吸困難の点数を問うもの。P24 参照。

あった (p 値の記載なし)。

この試験では、低酸素血症がない患者での空気吸入前後の VAS 値の記載はないが、吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後の VAS の変化には相関は認められなかった ($r=0.13$)。したがって患者全体の結果と同様に、低酸素血症がない患者についても酸素吸入が空気吸入と比較して呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。

同様に臨床疑問 1 でも取り上げた、Phillip ら⁴⁾ による、安静時に VAS (0~100) 30 以上の呼吸困難がある 51 例の進行がん患者を対象とした、酸素吸入と空気吸入の無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では、吸入前後の VAS 変化の平均値は空気吸入時に -8.7 mm, 酸素吸入時に -10.5 mm で、両者の VAS の変化に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.622$)。

この試験では、低酸素血症がないサブグループの結果は記載されていないが、VAS 変化と酸素飽和度には相関は認められなかったと述べられている。したがって、低酸素血症がない患者についても、酸素吸入が空気吸入と比較して呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。一方、吸入なしの介入前との前後比較では、酸素吸入後に VAS は改善していた。

これらのいずれの報告においても酸素吸入による有害事象の報告はなかった。

以上より、安静時酸素飽和度 90% 未満の患者が除外された 1 件の試験においても、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した 2 件の試験のサブグループにおいても、低酸素血症がない患者の呼吸困難緩和について、酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されなかった。

しかし、吸入なしの介入前との前後比較の結果が記載されている 2 件の試験においては、いずれも酸素吸入後に呼吸困難が改善していた。これらの試験では、がんに関連した呼吸困難があり、意識障害や認知機能障害のない、急性の呼吸不全がない患者が適格条件であった。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、低酸素血症がなく呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろうとし (「行う」, 弱い推奨), そのエビデンスレベルを C とした。ただし、酸素吸入後の望ましい効果 (= 呼吸困難の緩和作用) とわずらわしさ、行動制限、気道の乾燥などの望ましくない効果を個々の患者ごとに確認し、漫然と投与を継続しないこととする。また、臨床疑問 1 と同様に、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、生命予後が短く死期が迫っていると考えられる患者の呼吸困難に対して酸素が有効であるかは、現時点では結論できない。

既存のガイドラインの要約

NCCN の緩和ケアに関するガイドライン (2009, Web) では、週単位から年単位の比較的長い生命予後が見込まれるがん患者で低酸素血症がある場合は、酸素吸入を行うことを推奨している。

ACCP の臨床ガイドライン (2007, Chest Online) では、治療可能な原因の特定できない肺がん患者の呼吸困難に対して、酸素吸入をオピオイド、気管支拡張薬、コルチコステロイドの投与と並んで推奨している。

(国兼浩嗣)

【文献】

臨床疑問 1, 2

- 1) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404
- 2) Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004769
- 3) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993 ; 342(8862) : 13-4
- 4) Phillip J, Gold M, Milner A, et al. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain and Symptom Management* 2006 ; 32 : 541-50
- 5) Booth S, Kelly MJ, Cox NP, et al. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1515-8
- 6) Bruera E, Sweeney C, Willey J, et al. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003 ; 17 : 659-63

【参考文献】

臨床疑問 1, 2

- 1) Bruera E, Schoeller T, MacEachern T. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with terminal cancer: the use of the N of 1 randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1992 ; 7 : 365-8
- 2) Booth S, Anderson H, Swannick M, et al. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004 ; 98 : 66-77
- 3) Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 294-9

2

薬物療法

1 モルヒネ

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネは有効か？

関連する臨床疑問

- 3 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 4 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

- 3 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与を行うとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）
- 4 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろう。**2B**（「行わない」、弱い推奨）

臨床疑問 3

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与を行うとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に対する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が2件ある。

Ben-Aharon ら¹⁾による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした7件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち4件が無作為化比較試験で、そのうち2件が全身投与であった。結論として、呼吸困難の緩和にオピオイドの全身投与を推奨している。

Viola ら²⁾による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした6件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち4件が無作為化比較試験で、そのうち2件が全身投与であった。結論として、オピオイドの全身投与はがん患者の呼吸困難を緩和させると結論している。

Bruera ら (1993)³⁾ による、がんと関連した呼吸困難を伴う終末期がん患者 10 例 (肺がん 3 例, 転移性肺がん 4 例, 胸水貯留 1 例, がん性リンパ管症 1 例, 平均年齢および生存期間についての記載はなし) を対象とした無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では, モルヒネ皮下注の定期投与 1 回分 (4 時間毎の定期投与分) を 50% 増量して投与する効果と, プラセボ (増量しない) による効果を, 同一患者で翌日それぞれクロスオーバーさせて比較している。まず, 呼吸困難に関する VAS (0~100) は, プラセボ群では治療前 $31 \pm 27 \rightarrow 30$ 分後 $30 \pm 26 \rightarrow 45$ 分後 $32 \pm 27 \rightarrow 60$ 分後 35 ± 29 に対して, モルヒネ 50% 増量群では治療前 30 ± 23 ($p > 0.2$) $\rightarrow 30$ 分後 19 ± 17 ($p < 0.02$) $\rightarrow 45$ 分後 14 ± 18 ($p < 0.01$) $\rightarrow 60$ 分後 16 ± 18 ($p < 0.01$) と有意に減少した。副作用については, 2 群ともに酸素飽和度の低下なく (モルヒネ群: 治療前 $92 \pm 2\% \rightarrow 30$ 分後 $92 \pm 2\% \rightarrow 45$ 分後 $92 \pm 2\% \rightarrow 60$ 分後 $92 \pm 2\%$), 呼吸回数の低下も認めなかった (モルヒネ群: 治療前 22 ± 9 回/分 $\rightarrow 30$ 分後 23 ± 8 回/分 $\rightarrow 45$ 分後 24 ± 9 回/分 $\rightarrow 60$ 分後 24 ± 8 回/分)。また, 試験終了後, モルヒネとプラセボのどちらがより効果的と考えたかについて盲検のまま被験者に尋ねたところ, 10 例中 9 例がモルヒネを選択した。

この試験では, 適格条件としてベッド上で呼吸困難があり, 経鼻酸素 2~6 L/分の持続投与中, 意識障害・認知機能障害はなく, すでにがん疼痛に対してモルヒネ皮下注の定期投与下にあり, 少なくとも 5 日間は投与量の調節なくがん疼痛はよくコントロールされている患者であった。

Mazzocato ら⁴⁾ による, がんと関連した呼吸困難を伴う進行期 (advanced) がん患者 9 例 (平均年齢 73 歳の入院患者。肺がん 7 例, 乳がん 1 例, 膀胱がん 1 例。進行性の呼吸不全なし。意識障害・認知機能障害なし。生存期間は中央値 30 日) を対象とした無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では, モルヒネ投与 (オピオイド未使用の患者 2 例にはモルヒネ 5 mg 皮下注, オピオイド投与中の患者 7 例には定期投与中の経口モルヒネ速放性製剤 1 回分の 50% 量を皮下注にて追加) による効果と, プラセボ投与による効果を, 同一患者で翌日それぞれクロスオーバーさせて比較している。まず, 呼吸困難に関する VAS (0~100) は, プラセボ投与群では投与前 $50.6 \pm 18 \rightarrow$ 治療後 45 分 51.1 ± 15 に対して, モルヒネ投与群では投与前 $57.8 \pm 16 \rightarrow$ 治療後 45 分 32.8 ± 15 と有意に減少した ($p < 0.01$)。呼吸困難に関する Borg Scale でも同様で, プラセボ群では投与前 $3.89 \pm 1.8 \rightarrow$ 投与後 3.77 ± 1.85 に対して, モルヒネ群では投与前 $3.66 \pm 0.9 \rightarrow$ 投与後 2.44 ± 1.1 と有意に減少した ($p = 0.03$)。副作用については, モルヒネ投与群にて呼吸回数が有意に低下したが (-2 ± 2.2 回, $p = 0.02$), 酸素飽和度は変化なかった。また, モルヒネ投与群において 1 例に嘔吐, 1 例に嘔気, 1 例に眠気と嘔気を認めた。

以上より, 呼吸困難を訴えているがん患者に対して, モルヒネの全身投与は, プラセボに比較して呼吸困難を緩和させると考えられる。また, モルヒネ投与に伴う副作用は医療者による十分な観察を行うことで許容できると推定され, 望ましい効果が望ましくなくない効果を上回ると考えられる。また, モルヒネの投与には, 患者の好みも反映されることが望ましい。

ただし, 本ガイドラインで検討した臨床研究では, がんと関連した呼吸困難があり, 意識障害や認知機能障害のない, 急性の呼吸不全がない患者が適格条件である

ため、呼吸困難を訴えるすべてのがん患者にモルヒネの呼吸困難緩和作用があてはまるとは結論できない。例えば、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、死期が迫っていると考えられる患者に対してモルヒネが有効かつ安全であるかは、現時点では結論できない。さらに、どのような病態、病因の患者にモルヒネの全身投与が呼吸困難を緩和させるかは現時点では結論できない。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与（開始および増量）を推奨する（「行う」、弱い推奨）。しかし、これまでの報告では対象患者が限定されていることから、必ずしもすべてのがん患者にあてはまるとは限らないため弱い推奨とした。また、本ガイドラインでは専門家の合意から、モルヒネ投与開始後の副作用発現に関して慎重かつ定期的に観察することが必要であると結論した。

臨床疑問 4

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B（「行わない」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に対する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が2件ある。

Ben-Aharon ら¹⁾による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした7件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち2件がオピオイドの吸入投与を行う無作為化比較試験であった。結論として、オピオイドの吸入投与は現時点での有効性は明らかでないと述べている。

Viola ら²⁾による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした6件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち1件がオピオイドの吸入投与、1件が吸入投与と全身投与の無作為化比較試験であった。結論として、オピオイドの吸入投与は推奨されないと述べている。

Davis ら⁵⁾による呼吸困難を伴うがん患者79例を対象とし、モルヒネ吸入投与（5～50 mg：投与量の根拠は記載されていない）による効果と、プラセボ（生理食塩水）投与による効果を比較した無作為化比較試験（クロスオーバー試験）では、呼吸困難に関するVAS（0～10 cm）がプラセボ投与群で投与前後比0.84（前後比較で統計学的有意差なし）に対して、モルヒネ投与群では投与前後比0.64（前後比較でp=0.001）であったが、2群間での統計学的有意差はなかった（p=0.17）。また、オピオイドの全身投与を受けている群と受けていない群、胸水のある群とない群と

の比較でも治療効果に統計学的有意差はなかった。しかし、吸入モルヒネ投与量の多いほうが、より呼吸困難を緩和させる傾向を認めた。副作用では、眠気や嘔気について2群間に差がなかったと述べられているが、その詳細については記載されていない。

Brueraら(2005)⁶⁾による呼吸困難を伴うがん患者12例を対象とし、モルヒネ吸入投与による効果(定期使用中のオピオイドを経口モルヒネ換算し、その1日あたりの投与量の1/6(4時間分)に相当する経口モルヒネの、50%量を吸入投与)と、モルヒネ皮下注投与(吸入投与の場合と同じ量を皮下投与)による効果を比較した無作為化比較試験(クロスオーバー試験)では、呼吸困難に関するNRS(0~10)がモルヒネ皮下注群では投与直前5(3~8)、15分後4(0~8)、30分後3(0~8)、45分後4(0~7)、60分後3(0~7)、モルヒネ吸入投与群では4(3~9)、3(0~9)、2(0~9)、2(0~9)、2(0~9)で、2群それぞれで投与前と比較して減少していた(皮下注群:p=0.025, 吸入投与群:p=0.007)が、2群間比較での統計学的有意差はなかった。副作用として、眠気に関するNRS(0~10)がモルヒネ皮下注群で3(0~9)、モルヒネ吸入投与群で2(0~5)と、モルヒネ皮下注群でやや多くみられた。また試験終了後、試験を完遂できた11例に関して皮下注と吸入投与のどちらを好むかについて盲検のまま質問したところ、被験者では11例中6例が、また観察者では11例中7例が、吸入投与を選択した。

なお、本臨床疑問に関連するすべての系統的レビューで引用されているGrimbertら⁷⁾による呼吸困難を伴うがん患者12例を対象とした無作為化比較試験(クロスオーバー試験)は、モルヒネ20mg吸入投与による効果と、プラセボ(生理食塩水)投与による効果を比較しており、呼吸困難に関するVAS(0~10)が、2群間比較での統計学的有意差はなかったと報告されている。しかし、この研究は本文がフランス語で、評価方法や介入内容の詳細が不明であるため、本ガイドラインでは本臨床疑問に関連する臨床試験から除外した。

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる明確な根拠はない。また、過去の研究の結論は不一致である。したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、専門家の合意としてモルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろうと考える(「行わない」、弱い推奨)。

既存のガイドラインの要約

NCCNガイドライン、ACCPガイドライン(2007)、ACPガイドライン、いずれもがん患者の呼吸困難に対する全身投与オピオイドの使用を推奨している。一方、オピオイドの吸入投与に関しては推奨していない。

(高橋秀徳, 小原弘之)

【文献】

臨床疑問3, 4

1) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dys-

- nea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404
- 2) Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, et al; Supportive Care Guidelines Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008 ; 16 : 329-37
 - 3) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 906-7
 - 4) Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 1511-4
 - 5) Davis CL, Penn K, A'Hern R, et al. Single dose randomized controlled trial of nebulised morphine inpatients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 64-5
 - 6) Bruera E, Sala R, Spruyt O, et al. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 613-8
 - 7) Grimbert D, Lubin O, de Monte M, et al. Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer[French]. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1091-7

2 モルヒネ以外のオピオイド

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネ以外のオピオイド（コデイン、オキシコドン、フェンタニル）は有効か？

関連する臨床疑問

- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は行わないほうがよいだろう。2C（「行わない」、弱い推奨）
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B（「行わない」、弱い推奨）

臨床疑問 5

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）

解説

Jennings らの系統的レビューでは、ジヒドロコデインに関する無作為化比較試験が4件引用されている。3件はCOPDを、1件は慢性心不全患者を対象にして運動負荷後の呼吸困難を評価して改善効果があり、運動耐用能の改善に有効であったことが記されているが¹⁻⁴⁾、呼吸困難を訴えるがん患者を対象にした臨床研究は含まれていない⁵⁾。メタアナリシスの結果、ジヒドロコデインとモルヒネを含むオピオイドは、がんおよび非がん患者の呼吸困難を統計学的に有意に軽減させることが示されている（ $p=0.0008$ ，標準化平均差：-0.31，95%信頼区間：-0.50～-0.13）。一

方、運動耐用能の改善効果に関しては、統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.09$ ，標準化平均差： -0.20 ，95%信頼区間： $-0.42\sim 0.03$ ）。

経口投与されたコデインは、消化管で吸収された後に一部がモルヒネに代謝されるので⁶⁾、コデインの全身投与はモルヒネの全身投与に類似して、呼吸困難を緩和させる効果が期待できる。したがって、モルヒネの全身投与が行われていない場合にはモルヒネの代替として、コデインの全身投与を行うことは理論的には有効性が期待できる。

＊ ＊

以上より、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠はあるが、がん患者を単独で評価した臨床研究がないことから、がん患者の呼吸困難を緩和させる根拠は不十分である。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意により、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろうと結論した（「行う」、弱い推奨）。

臨床疑問 6

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネ以外のオピオイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は行わないほうがよいだろう。2C（「行わない」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある^{5,7)}。しかし、呼吸困難を訴えるがん患者を対象にしたオキシコドンの全身投与の無作為化比較試験・前後比較試験はともに存在しない。また、呼吸困難を訴えたがん患者を対象にしたフェンタニルの全身投与の無作為化比較試験・前後比較試験もともに存在しない。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与が呼吸困難を緩和させる根拠はない。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意として、呼吸困難を訴えているがん患者に対してオキシコドン・フェンタニルの全身投与は現時点では推奨しない（「行わない」、弱い推奨）。ただし、オキシコドン・フェンタニルがすでに投与されている場合は投与されているオピオイドを増量し、モルヒネの使用が困難な場合にはオキシコドンやフェンタニルの開始を検討する。使用する場合は効果を継続的に評価して、効果の評価が困難な場合は専門家に相談することを推奨する。

臨床疑問 7

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B（「行わない」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験 1 件と前後比較試験が 1 件ある。

Coyne らは、入院で呼吸困難を訴えたがん患者 35 例（酸素吸入 34 例）を対象に 25 μg のフェンタニルクエン酸塩に生理食塩水 2 mL を加えて吸入噴霧で投与した前後比較試験において、評価可能であった 32 例中 26 例に呼吸困難の改善効果があり、吸入前、吸入 60 分後の酸素飽和度が 94.6 ± 1.2 から 96.7 ± 1.2 ($p < 0.0069$) に、呼吸回数が 28.4 ± 1.7 から 24.1 ± 1.7 ($p < 0.0251$) に改善して、フェンタニルの吸入投与の有用性を示唆する報告を行っている⁸⁾。この結果から、彼らはフェンタニル吸入投与の二重盲検無作為化比較試験を企画実施したが、18 カ月間で有効例は 2 例のみで（症例数、背景因子他、詳細な記載なし）、プラセボと比較して有効性が示せなかったと結論づけている⁹⁾。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボに比較して、呼吸困難を緩和させる根拠はない。

したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろうと結論した（「行わない」、弱い推奨）。

既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2007）では、肺がん患者の呼吸困難に対してオピオイドの全身投与を推奨しているが、すべてのオピオイドが同等に呼吸困難を緩和させる効果をもつか否かは明らかになっていないと記されている。

ACP ガイドライン、NCCN ガイドラインは、がん患者の呼吸困難に対して、オピオイド（モルヒネ）の全身投与を推奨しているが、モルヒネ以外のオピオイドについては記載されていない。

（小原弘之）

【文 献】

臨床疑問 5, 6

- 1) Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, et al. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 147-52
- 2) Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res ed)* 1983 ; 286 : 675-7
- 3) Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, et al. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 1611-6
- 4) Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM. Breathlessness, alcohol, and opiates. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1363-4
- 5) Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002 ; 57 : 939-44
- 6) Hanks G, Cherny NI, Fallon M. Opioids analgesic therapy. Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004 : pp317-41
- 7) Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404

臨床疑問 7

- 8) Coyne PJ, Viswanathan R, Smith TJ. Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 157-60
- 9) Smith TJ, Coyne P, French W, et al. Failure to accrue to a study of nebulized fentanyl for dyspnea: lessons learned. *J Palliat Med* 2009 ; 12 : 771-2

3 コルチコステロイド

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、コルチコステロイドの全身投与は有効か？

臨床疑問 8

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与を行うとよいだろう。2C (「行う」、弱い推奨)

解説

本臨床疑問に関する系統的レビュー、無作為化比較試験、前後比較試験は存在しないが、2件の観察研究がある。

Hardy¹⁾ らによる前向き観察研究では、何らかの病態、症状に対してコルチコステロイドが投与されたがん患者106例を対象とし、治療効果は4段階の自己評価による症状スコアで(0~3)で、1週間毎に8週まで評価された。呼吸困難を伴う15例のうち、治療効果が解析可能な13例において、5例(39%)は改善(better)、6例(46%)は変化なし(no change)、2例(15%)は増悪(worse)の結果であった。本研究の結果から、進行がん患者に対するコルチコステロイドの副作用を上回る治療効果が得られる可能性が示唆された。彼らは、治療効果が得られる最小量を投与し、治療効果が得られなければ中止することが重要であると結論している。

Mercadante²⁾ らによる横断的観察研究では、何らかの病態、症状のためコルチコステロイドが投与されたがん患者50例を対象とした。4段階の症状スコア(0~3)で、2,3が適格基準で、スコアが0,1となれば有効と判定した。観察時にすでに何らかの病態、症状に対して、コルチコステロイドが投与されている患者は除外された。主に倦怠感、食欲不振、嘔気・嘔吐に対して投与され(重複可能)、このうち、呼吸困難に対してコルチコステロイドを投与されたのは18例あり、13例は有効($p=0.003$)であった。

以上より、質の高いエビデンスは存在しないが、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意により、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与を行うとよいだろうと結論した(「行う」、弱い推奨)。

ただし、コルチコステロイドによる呼吸困難の緩和作用を期待しうる原因病態（がん性リンパ管症，上大静脈症候群，気管狭窄，気管支攣縮，化学療法・放射線治療による肺障害）の有無を投与前に評価して適応を検討すること，また，コルチコステロイドの副作用を定期的に評価することが必要である。

既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2003），ACCP ガイドライン（2007）では，肺がん患者の呼吸困難に対する，コルチコステロイドの全身投与の役割は限定的であるが，気管支拡張薬を投与中の患者や気道閉塞が存在する患者には，気道粘膜の粘液産生，炎症変化を抑制することで呼吸困難の緩和が得られるかもしれないと投与を推奨している。また，化学療法，放射線治療による肺障害により呼吸困難を訴える患者にも，コルチコステロイドの全身投与を推奨している。

NCCN ガイドラインでは，コルチコステロイドの全身投与については記載されていない。

（新城拓也）

【文 献】

臨床疑問 8

- 1) Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 3-8
- 2) Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001 ; 9 : 386-9

4 ベンゾジアゼピン系薬

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、ベンゾジアゼピン系薬は有効か？

関連する臨床疑問

- 9 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 10 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

- 9 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与するとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）
- 10 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）

臨床疑問 9

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与するとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件ある。また、それに含まれる無作為化比較試験が1件ある。

Simon ら¹⁾による系統的レビューは、文献化されていないデータを含めた、がん患者を対象とした無作為化比較試験3件と、COPD患者を対象とした無作為化比較試験4件が含まれている。そのなかのメタアナリシスでは、進行がんおよびCOPD患者に対するベンゾジアゼピン系薬が、プラセボおよびモルヒネと比較して呼吸困難を緩和させるという根拠は示せなかった。また、モルヒネと比較すると副作用としての眠気の発現は少ないものの、プラセボと比較して眠気の発現が多いことが示された。結論として、ベンゾジアゼピン系薬は、オピオイドやその他の非薬物的治療で呼吸困難の緩和が不十分であった場合の、第2もしくは第3の選択肢であると結論している。

Navigante ら (2010)²⁾ による、呼吸困難の原因検索・治療中である外来通院中のがん患者 63 例を対象とし、モルヒネ群 (効果的投与量の経口モルヒネを 4 時間毎に定期投与) とミダゾラム群 (効果的投与量の経口ミダゾラムを 4 時間毎に定期投与) に割り付けした無作為化比較試験では、試験開始前の NRS の中央値は、モルヒネ群では 9 (median absolute deviation ; MAD=0), ミダゾラム群では 9 (MAD=1) であったが、試験 2 日目ではそれぞれ、6 (MAD=1), 4.5 (MAD=1.5) で、ミダゾラム群のほうが呼吸困難の程度は低かった (p=0.003)。副作用に関しては、両群とも重篤な副作用は認めず、投与初期の用量調整中には、ミダゾラム群の 56.2%, モルヒネ群の 48.4% で軽度の眠気が認められた。また投与量決定後の期間は、ミダゾラム群の 12.9%, モルヒネ群の 20% で眠気 (CTCAE v3.0 で Grade 2 以上) が認められた。したがって、経口ミダゾラムは外来がん患者の呼吸困難の第一選択薬と考えられると結論している。

以上より、これまでの研究では結果は一致していないが、がん患者のみを対象とした無作為化比較試験でベンゾジアゼピン系薬はプラセボに比較して有意な効果を示したこと、がん患者の呼吸困難と不安などの心理的要因の関連を示している研究が複数存在し³⁻⁶⁾、特に、不安を合併しているがん患者の呼吸困難に対しては、ベンゾジアゼピン系薬の効果が期待できる可能性があることから、本ガイドラインでは専門家の合意として、がん患者の呼吸困難に対してベンゾジアゼピン系薬を単独で投与してもよいだらうとした (「行う」, 弱い推奨)。

ただし现阶段では、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与はモルヒネ全身投与に優るという確実なエビデンスはない (P52, 臨床疑問 3 モルヒネの項参照)。したがって、呼吸困難に伴う不安の有無や程度を評価し、適応を検討することが重要である。

臨床疑問 10

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだらう。 **2B** (「行う」, 弱い推奨)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が 1 件ある。

Navigante ら (2006)⁷⁾ による、予測される生命予後が 1 週間以下の、重度の呼吸困難があるがん患者 101 例を対象とし、モルヒネ単独投与群 (モルヒネ皮下注 2.5 mg を 4 時間毎投与、または基礎モルヒネ投与量を 25% 増量し、ミダゾラム 5 mg 皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)、ミダゾラム単独投与群 (ミダゾラム皮下注

5 mgを4時間毎投与し、モルヒネ2.5 mg皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群(モルヒネ皮下注2.5 mgを4時間毎投与、または基礎モルヒネ投与量を25%増量に加えミダゾラム皮下注5 mgを4時間毎投与を併用し、モルヒネ2.5 mg皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)に割り付けした無作為化比較試験では、モルヒネ単独投与群、ミダゾラム単独投与群、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群のmodified Borg Scale(0~10)の中央値はそれぞれ、試験開始24時間後の評価で3〔interquartile range (IR):2~5.5〕, 4 (IR:2~6.2), 3 (IR:2~5), 48時間後の評価ではそれぞれ、2 (IR:0~4.7), 2 (IR:0~7), 2 (IR:1~5)であり、群間で差は認められなかった(p=NS)。試験開始24時間後に呼吸困難がモルヒネ+ミダゾラム併用投与群では92%と、モルヒネ単独投与群の69% (p=0.03), ミダゾラム単独投与群の46% (p=0.0004)と比較して有意に改善した。また、48時間後に呼吸困難が改善しなかった割合もモルヒネ+ミダゾラム併用投与群で4%と、モルヒネ単独投与群の13%とは統計学的有意差を認めなかったが(p=NS), ミダゾラム単独投与群の26% (p=0.04)よりは有意に低かった。臨床的に問題となる副作用(Grade 2以上)の発現はモルヒネ単独投与群で11件、ミダゾラム単独投与群で3件、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群で3件であり、そのうち眠気に関しては、それぞれ6件、2件、3件であった。したがって、ミダゾラムを併用することにより、モルヒネによる呼吸困難の緩和作用を増強できると結論している。

以上より、対象症例が生命予後1週以内の終末期に限られており、研究結果がすべてのがん患者にあてはまるかは不明で、併用による副作用など安全性の面での留意が必要であるが、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用はモルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、がん患者の呼吸困難に対してモルヒネを投与しても十分に緩和されていない場合、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだろうとした(「行う」、弱い推奨)。ただし、眠気・呼吸抑制などの副作用を十分に注意し、経過観察を行うことが必要である。

既存のガイドラインの要約

NCCNガイドラインでは、呼吸困難に伴う不安に対してベンゾジアゼピン系薬の投与を推奨している。投与量に関しては、抗不安薬を投与されていない症例ではロラゼパム0.5~1 mgを4時間毎経口投与、あるいは週単位以下の生命予後と予測される場合には、4時間毎に静脈内投与を開始することを推奨している。

ACCPガイドライン(2007)では、不安は呼吸困難を悪化させるが、ベンゾジアゼピン系薬、フェノチアジン、buspironeなど抗不安薬を含む薬剤はプラセボを上回る効果が示されていないとし、推奨項目に抗不安薬を含んでいない。

(山口 崇, 久永貴之)

【文 献】

臨床疑問 9

- 1) Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD007354
- 2) Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. J Pain Symptom Manage 2010 ; 39 : 820-30
- 3) Bruera E, Schmitz B, Pither J, et al. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2000 ; 19 : 357-62
- 4) Chiu TY, Hu WY, Lue BH, et al. Dyspnea and its correlates in taiwanese patients with terminal cancer. J Pain Symptom Manage 2004 ; 28 : 123-32
- 5) Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. J Pain Symptom Manage 1998 ; 16 : 212-9
- 6) Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? J Pain Symptom Manage 2002 ; 23 : 490-500

臨床疑問 10

- 7) Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2006 ; 31 : 38-47

5 フロセミド吸入

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、フロセミドの吸入投与は有効か？

臨床疑問 11

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B (「行わない」、弱い推奨)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件と、それに含まれる無作為化比較試験が2件、さらに前後比較試験が1件ある。

Phillip ら¹⁾ は、フロセミドの吸入投与による呼吸困難の緩和作用を検証した系統的レビューで42件の臨床試験を検討しており、そのうち2件ががん患者を対象とした試験であった。現時点ではさまざまな限界があるため、治療効果を結論できないと述べている。

Wilcock ら²⁾ による、安静時あるいは労作時に呼吸困難 (dyspnea exertion scale ≥ 3) がある原発性肺がん、転移性肺がん、中皮腫の患者15例を対象とした無作為化比較試験では、フロセミド40mgの吸入投与、生理食塩水の吸入投与、無治療の3群間でnumber reading test^{*1}でのtotal number read^{*2}平均値とnumber read per breath^{*3}平均値 (吸入10分後に評価) を比較している。Total number read は、フロセミド群 68 ± 16 (平均値 \pm 標準偏差)、生理食塩水群 70 ± 15 、対照群 70 ± 16 と統計学的有意差は認められなかった ($p=0.911$)。Number read per breath でも、フロセミド群 6.7 ± 7.9 、生理食塩水群 6.4 ± 5.1 、対照群 6.7 ± 5.9 と統計学的有意差は認められなかった ($p=0.641$)。また、吸入投与による自覚症状 (呼吸困難) の改善を15例中6例に認めた。6例中3例は生理食塩水、1例はフロセミド、2例は双方で自覚症状の改善ありと自己評価した。フロセミドの吸入投与に伴う副作用は認められなかった。

Stone ら³⁾ による、安静時呼吸困難がある進行がん患者7例を対象とした無作為化比較試験では、「呼吸困難がどれくらいあるか?」「呼吸困難によるつらさがどれくらいあるか」を0~100mmのVASで評価し、吸入前VASを0としてフロセミドの吸入投与と生理食塩水の吸入投与120分後での平均VAS値の変化を比較している。「呼吸困難がどれくらいあるか?」では、フロセミド群のVASは平均で+17mmであったのに対し、生理食塩水群は-25mmで統計学的有意差は認められな

*1 : Number reading test
提示された数字を1つずつ読み上げていくテスト。1回の試験時間は60秒間で、5回繰り返し実施する。

*2 : Total number read
number reading test で60秒間に読み上げることのできた数字の総数。

*3 : Number read per breath
number reading test で1呼吸の間に読み上げることのできた数字の総数。

かった ($p=0.09$)。「呼吸困難によるつらさがどれくらいあるか？」では、フロセミド群は+1 mm, 生理食塩水群は-35 mm と統計学的有意差は認められなかった ($p=0.06$)。上記の吸入前後での平均 VAS 値の変化に加えて、フロセミドの吸入投与による自覚症状（呼吸困難）の変化については、7 例中 5 例が悪化、2 例が軽減と自己評価した。フロセミドの吸入投与に伴う副作用の記載はされていなかった。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えるがん患者に対してフロセミドの吸入投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる根拠はない。さらに、フロセミドの吸入投与の前後で比較しても、呼吸困難の自覚症状の軽減は認めなかった。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、呼吸困難を訴えるがん患者に対してフロセミドの吸入投与は行わないほうがよいとした（「行わない」、弱い推奨）。

既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2003）では、フロセミドの吸入投与に関して明確には結論されていないが、気道閉塞がある患者や終末期呼吸困難がある患者では、気流や運動耐用能の改善が示されているとの記載がある。

ONS ガイドラインでは、フロセミドの吸入投与は低いエビデンスに位置づけられると結論している。

（渡邊絃章）

【文 献】

臨床疑問 11

- 1) Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, et al. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? J Pain Symptom Manage 2008 ; 36 : 424-41
- 2) Wilcock A, Walton A, Manderson C, et al. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. Thorax 2008 ; 63 : 872-5
- 3) Stone P, Rix E, Kurowska A, Tookman A. Re: nebulized furosemide for dyspnea in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 2002 ; 24 : 274-5

IV章

関連する特定の 病態の治療と 非薬物療法

1 特定の病態に対する治療

- 1 悪性胸水
- 2 咳 嗽
- 3 死前喘鳴

2 非薬物療法

- 1 看護ケア
- 2 呼吸リハビリテーション
- 3 精神療法
- 4 リラクゼーション
- 5 補完代替医療

1

特定の病態に対する治療

1 悪性胸水

1 定義

悪性胸水とは、胸膜播種や腫瘍の浸潤など、がんが原因となって胸腔内に液体が貯留した状態である¹⁾。

2 疫学

転移を伴うがん患者の約半数に、悪性胸水が認められる。原因は肺がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫の4つでその75%以上を占める²⁾。合併してからの死亡率が1カ月で54%、6カ月で84%、生存期間中央値が約4カ月と、一般的にその予後は不良である³⁾。また、悪性胸水の存在は呼吸困難、咳嗽、場合によっては胸痛といった症状の原因となり²⁾、生活の質 quality of life (QOL) を低下させる¹⁾。

3 原因

悪性胸水の原因の多くは、胸膜播種や縦隔リンパ節への腫瘍浸潤である⁴⁾。

4 治療

1 胸腔穿刺

胸水貯留のある患者に対しては、診断確定とドレナージによる治療効果の確認という意義から、まず細径のカニューレを使用した胸腔穿刺による排液が行われることが多い。

単回の穿刺は侵襲が少なく簡便であるが、1カ月以内に97%の症例で胸水の再貯留を認める^{2,5)}。一方、これを繰り返すという対応は、気胸、膿胸、隔壁の形成による胸水の多房化の原因となる。したがって穿刺の繰り返しは、予測される生命予後が短く全身状態が不良である患者が対象と考えられている^{2,3,6)}。また、その場合であっても、繰り返し穿刺することが患者にとって苦痛であれば、他の方法を検討することが望ましい⁶⁾。

再膨張性肺水腫を予防するため、ドレナージは1回の排液量を1,000 mL程度までとすることが推奨されている³⁾。また、超音波検査による事前の穿刺部位の確認が気胸⁶⁾や実質臓器の損傷の予防に有用である。

2 持続排液

1) 胸腔チューブドレナージ

持続的なドレナージは、頻回の胸腔穿刺が必要な患者が適応となる⁶⁾。局所麻酔下に胸腔チューブを留置して胸水をドレナージするが、これに引き続いて胸膜癒着術を実施されることが多い⁶⁾。

2) 長期間の胸腔カテーテル留置

継続して胸水をドレナージするために、小口径カテーテルを胸腔内に長期間留置する方法があり⁶⁾、デバイスによっては自宅での管理が可能となる。したがって、この方法は生命予後の限られた患者の入院期間を短縮できるという利点があり、trapped lung*や胸膜癒着術が困難な症例が対象になると考えられている^{3,7)}。

* : Trapped lung

フィブリン、肉芽腫性の良性肺（胸膜）で肺の再膨張が得られない状態で、結果として胸腔に胸水が貯留する。肺炎、胸膜炎、膿胸により胸膜に炎症が及ぶことが原因となる。悪性腫瘍が原因で肺の再膨張が得られない状態とは異なる病態である¹⁴⁾。

3 胸膜癒着術

胸膜癒着術は、胸水再貯留と肺の虚脱の予防を目的に実施される。適応は、胸腔穿刺で症状緩和が得られた全身状態が比較的良好な患者であり、予測される生命予後は1カ月以上が望ましいとされている⁵⁾。

胸膜癒着術について、1,499例を対象とした36件の無作為化比較試験がレビューされている。これによれば、胸膜癒着術の実施、癒着剤としてはタルク、手法としては胸腔鏡の使用が、再貯留の予防に有用であった¹⁾。

胸膜癒着術の具体的な実施方法として、ベッドサイドで胸腔チューブから癒着剤を注入する方法と胸腔鏡を用いる方法がある。胸腔鏡を用いた癒着剤の散布はドレーンからの注入よりも成功率が高く〔相対危険度(RR):1.68, 95%信頼区間(CI):1.35~2.10〕¹⁾、合併症による死亡率は0.01%以下である³⁾。

ベッドサイドで胸腔チューブから癒着剤を注入する場合、胸腔チューブの口径は再発率に影響せず⁷⁾、癒着剤注入後のクランプには胸膜癒着術の成功に関する明らかな意義が見出されていない³⁾。また、注入後の体位変換は成功率の向上に寄与せず⁷⁾、注入後のドレナージ期間は24時間とそれ以上の比較において再発率の差がないとされている⁷⁾。

また、癒着剤注入による副作用として、発熱と胸痛がある⁶⁾。胸痛に対しては、癒着剤に先行するリドカインの胸腔内注入や鎮痛薬の投与が望ましい^{2,6)}。

癒着剤としては、再発率の低さ、副作用の少なさ、対費用効果などの点で、タルクの有用性が評価されている。タルクに関しては、10件の無作為化比較試験(308例)のメタアナリシスで、他の癒着剤よりも成功率が高い(RR:1.34, 95%CI:1.16~1.55)と報告されている¹⁾。他の癒着剤として、プレオマイシン、シスプラチン、ドキソルビシン、マイトマイシンCなどの抗がん剤、ミノサイクリン、テトラサイクリンなどの抗菌薬が挙げられる(表1)。本邦では、タルクが胸膜癒着術に未承認であるため、OK432(ピシバニール®)がよく使われている⁵⁾。OK432は、奏効率36~84%とその有用性が確認されている^{5,9,10)}、単独投与よりもシスプラチンなどの抗がん剤と併用するほうが奏効率が高いと報告されている^{5,9,10)}。しかし、本邦以外では使用頻度が低く、さらに質の高いエビデンスの集積がない。

なお本邦では、テトラサイクリンは外用剤と内服のみ、タルクは外用剤のみが使用可能であり、胸膜癒着術に安全に使用できるか否かは検証されていない。

4 胸腔腹腔シャント

胸膜癒着術が成功しない症例に対して行われる⁶⁾ことがあるが、trapped lungや悪性腫瘍の状態により肺の再膨張が得られない症例も適応となる。シャント用のデバイスは、胸腔鏡や小開胸で体内に挿入される⁶⁾。160例の胸腔腹腔シャントを対象とした調査では、平均生存期間が7.7カ月であった。合併症は15%にみられ、その

表1 胸膜癒着に用いられる主な薬剤と、成功率、副作用

薬 剤	成功率	副作用
テトラサイクリン ^{注1}	50～92%	発熱, 胸痛
ドキシサイクリン	65～100%	発熱, 軽度から中等度の胸痛
ブレオマイシン	58～85%	発熱, 胸痛, 嘔気
タルク ^{注1}	88～100%	発熱, 胸痛, ARDS ^{注2}
OK432 (ピシバニール [®])	36～84%	発熱, 胸痛, ARDS ^{注2}

注1：本邦ではテトラサイクリンは外用剤と内服、タルクは外用剤のみ使用可能で、胸膜癒着術に安全に使用できるかは検証されていない。

注2：ARDS；acute respiratory distress syndrome（急性呼吸促進症候群）
〔Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2010 より引用、一部改変⁸⁾〕

内訳はシャント閉塞、皮膚の障害、感染症、シャント挿入部への悪性細胞の転移などが報告されている¹¹⁾。また、胸水とともに腹水を認める場合には、胸腔大循環シャントが選択される場合もある。

5 治療選択の考え方

悪性胸水を合併しているにも関わらず呼吸困難がそれほど強くない患者に対しては、積極的な治療は行わずに経過観察のみで対応する場合もある¹²⁾。また、呼吸困難が強くても患者の状態によっては、オピオイドや酸素投与などの薬物療法や非侵襲的な治療を優先したほうがよい場合もある^{2,12,13)}。

したがって、悪性胸水の治療方針の決定には、症状の程度、試験穿刺・ドレナージへの反応、原疾患の進行度と予後の予測、化学療法の予想される効果、全身状態などを総合的に検討する必要がある²⁾。治療方針の決定が困難な場合は、呼吸器内科、胸部外科、臨床腫瘍科、緩和ケアチームなどの専門家へのコンサルトが望ましい。

(儀賀理暁)

【文 献】

- 1) Shaw PHS, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002916
- 2) Booth S, Dudgeon D eds. Dyspnoea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management. New York, Oxford University Press, 2006
- 3) ASCO Curriculum. Optimizing Cancer Care: The Importance of Symptom Management. Malignant pleural effusions. 2001
- 4) Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. Chest 2003 ; 123 : 1895-8
- 5) Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. Respiriology 2006 ; 11 : 90-7
- 6) Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS; American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 ; 132 (Suppl 3) : 368S-403S

- 7) Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29 : 829-38
- 8) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010
- 9) Kasahara K, Shibata K, Shintani H, et al. Randomized phase II trial of OK-432 in patients with malignant pleural effusion due to non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006 ; 26 : 1495-9
- 10) Kishi K, Homma S, Sakamoto S, et al. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 263-6
- 11) Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 18 : 143-6
- 12) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3886-95
- 13) Dudgeon DJ. Managing dyspnea and cough. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002 ; 16 : 557-77
- 14) Doelken P, Sahn SA. Trapped lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001 ; 22 : 631-6

2 咳 嗽

1 定 義

咳嗽とは、短い吸気に引き続いて、声門が部分的に閉鎖し、胸腔内圧が上昇して、強制的な呼気とともに気道内容が押し出される状態をさす¹⁾。

咳嗽は防御反応として起こる反射で、気道内の異物や、痰を咯出するために発生する。咳嗽は、物理的または化学的な刺激が気道内皮の受容体に伝わり、迷走神経を求心性に、そして延髄まで伝達する²⁾。

2 疫 学

慢性的に持続する咳嗽は、がん患者のうち、肺がん患者に高頻度にみられる^{3,4)}。進行がん患者を対象とした調査では、37%に咳嗽がみられ、さらにその38%は中等度以上であると報告されている^{5,6)}。

3 他症状との関連、合併症

持続的な咳嗽は、疲労、息切れ、呼吸困難、呼吸筋の疼痛、胸部のがん疼痛の悪化、嘔吐、失禁の原因にもなりうる³⁾。また、肋骨骨折、縦隔気腫の原因ともなる。加えて、夜間に増悪する咳嗽が持続すると不眠となり、不眠は患者のみならず、同居の家族にも強い苦痛となりうる³⁾。持続的な咳嗽は、人との関わりや外出といった社会的生活の支障にもなり、結果としてQOLを低下させる¹⁾。

4 原因と分類

1 原因による分類

がんに関連した原因として、気管・気管支の病変、肺実質への浸潤、胸膜病変（がん性胸膜炎、中皮腫）、がん性心膜炎、縦隔への浸潤、がん性リンパ管症、誤嚥（頭頸部がん、食道気管瘻、声帯麻痺）、放射線治療（放射線性肺臓炎）、化学療法による肺障害などがある。また、がんと関連しない原因、合併疾患による原因として、肺炎、肺塞栓、心不全、気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、後鼻漏症候群*、胃食道逆流、感染後咳嗽などがある¹⁾。反復する誤嚥性肺炎と嘔声の原因としての反回神経麻痺にも留意する。また、その他の原因として、喫煙、降圧薬であるACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬がある。さまざまな原因があるが、複数の原因が関与することも多い^{7,8)}。

2 性状による分類

一般的には、咳嗽の正常により湿性咳嗽（wet cough）と乾性咳嗽（dry cough）の2つに分類される。湿性咳嗽は痰を伴う咳嗽で、気道内の分泌物、痰を排出するために生じ、乾性咳嗽は痰を伴わない咳嗽で、気道内や胸膜の刺激によって生じる¹⁾。

***：後鼻漏症候群**

副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎、慢性鼻咽頭炎が原因となりうる²²⁾。8週間以上持続する、特に夜間に多い湿性咳嗽が特徴である。

5 治療

1 原因に対する治療

咳嗽の原因となる疾患の治療をまず検討する^{1-3,8,9)} (表2)。また、咳嗽に伴う喀痰が咳嗽を悪化させている場合には、去痰薬、吸入薬が投与される。

1) 去痰薬

去痰薬としては、気道分泌促進薬として、ヨード塩、アンモニウム塩、ブロムヘキシシ、アンプロキソールがあり、喀痰の粘度を低下するシステイン製剤として、エチルシステイン、カルボシステイン、酵素製剤として、リゾチームがある。いずれも咳嗽のあるがん患者を対象とした臨床試験はほとんどない。

2) 吸入薬

合併疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) の場合には、コルチコステロイド、抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入が、気管支の攣縮抑制や拡張作用により咳嗽を抑制する可能性がある。

その他の吸入薬として、生理食塩水、高張食塩水¹⁰⁾、去痰薬などの吸入がある。いずれもがん患者を対象とした臨床試験はほとんどない。また、局所麻酔薬であるリドカインの吸入は、気管支内視鏡の検査前に鎮咳を目的に用いられ、慢性咳嗽に対する有効性の症例報告がある¹¹⁾。

表2 咳嗽の原因疾患と治療例

原因疾患	治療
肺実質の腫瘍	放射線治療, 化学療法, コルチコステロイド
気管・気管支内の腫瘍	気管支内治療*, 小線源療法 (ブラキセラピー)
食道気管瘻	ステント留置
がん性リンパ管症	化学療法, コルチコステロイド
放射線性肺臓炎	コルチコステロイド
悪性胸水, がん性心膜炎	ドレナージ
肺炎, 誤嚥性肺炎	抗菌薬, 誤嚥の予防 (口腔ケア, 食物の工夫)
うっ血性心不全	利尿薬
気管支喘息	気管支拡張薬, コルチコステロイド (吸入, 全身投与)
慢性気管支炎	禁煙, コルチコステロイド, 気管支拡張薬
後鼻漏症候群	抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬
胃食道逆流	ヒスタミンH ₂ 遮断薬, プロトンポンプ阻害薬
好酸球性肺炎	コルチコステロイド
気道異物	気管支内視鏡処置

*** : 気管支内治療**

気管支内治療には、レーザー療法、電気焼灼術、アルゴンプラズマ凝固、クライオセラピー (寒冷療法)、ステント留置などが含まれる。内視鏡下に行われる処置も多い^{2,3)}。

[Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2010 & Estfan B, et al. J Pain Symptom Manage 2008 ; 36 : 553-8 より引用, 一部改変]^{1,12)}

2 抗がん治療

原発性肺がんや、転移性肺がんに対する、外科治療、化学療法、放射線治療が奏効すれば、その随伴症状である咳嗽も緩和される可能性がある²⁾。

3 原因薬物の中止、誘因の回避

喫煙は、気道炎症と分泌物の過剰分泌に影響する³⁾。ACE 阻害薬は副作用として咳嗽が10%程度みられ、用量依存性ではなく、また投与開始と副作用である咳嗽との時間的な関連はみられていない。いつ副作用である咳嗽が発現するかは個人差がある³⁾。喫煙者には禁煙を、ACE 阻害薬服薬中の患者には他剤への変更を検討する^{1,3,8)}。

4 非薬物療法

排痰を促す目的とした、呼吸リハビリテーション、理学療法が行われることもあるが、全身状態から適応をよく考慮する必要がある³⁾。

5 対症療法（鎮咳薬）

咳嗽の原因疾患に対する治療を行っても咳嗽を緩和できない場合、原因疾患の治療が困難な場合、かつ、咳嗽が負担になる場合には薬物による対症療法を行う。痰、分泌物の有無により湿性咳嗽（wet cough）か乾性咳嗽（dry cough）かを鑑別し、適切な薬物療法を検討する^{1,2)}。すなわち、湿性咳嗽には、去痰薬、吸入薬の投与を、乾性咳嗽には、鎮咳薬の投与をまず検討する。咳嗽の対症療法として以下の薬物がある。

1) 中枢性鎮咳薬

(1) オピオイド

オピオイドは、オピオイドレセプターに作用することで鎮咳作用を発揮する¹³⁾。オピオイド未投与の患者に対しては、コデインのような弱オピオイドから投与することが勧められる¹⁾。

【コデイン】 コデインは鎮痛作用と鎮咳作用を有するが、特に鎮咳作用が強い¹⁴⁾。さまざまな原因による咳嗽に広く使用されている⁸⁾。痰を伴わない咳嗽のある肺がん患者140例を対象とした、ジヒドロコデインと levodropropizine（末梢性鎮咳薬、本邦未発売）との無作為化比較試験では、どちらの薬物もほぼ同様の鎮咳作用があったが、levodropropizine 群のほうが眠気が少なかった¹⁵⁾。コデインには嘔気、眠気、便秘の副作用がある。ジヒドロコデインもコデイン類似の薬理作用で鎮咳薬として投与される。

【モルヒネ】 現在までに、がん患者の咳嗽に対してモルヒネの鎮咳作用を検証した質の高いエビデンスはない。しかし、がん患者を含まない、呼吸器疾患が原因ではない、通常の治療に反応しない3カ月以上の慢性の咳嗽の患者27例を対象とした、モルヒネ徐放性製剤とプラセボの無作為化比較試験では、モルヒネ徐放性製剤はプラセボよりも鎮咳作用が強く、モルヒネは鎮咳に有効であると結論している¹⁶⁾。したがって、対象患者は異なるが、モルヒネはがん患者の咳嗽にも有効である可能性がある。モルヒネには嘔気、眠気、便秘などの副作用がある。

【その他のオピオイド】 コデイン、モルヒネ以外のオピオイドにも、その薬理作用と臨床経験からある程度の鎮咳作用があると考えられているが、臨床試験はほとんどない。

(2) オピオイド以外

【デキストロメトルファン】 デキストロメトルファンは、慢性気管支炎の患者を対象とした臨床試験では有効性が示されている¹⁷⁾。がん患者に対しては、経験的に投与されているが臨床試験はほとんどない。コデインよりも便秘、眠気の副作用が少ない。

本邦ではオピオイド以外の中枢性鎮咳薬として、チペピジン、ジメモルファン、エブラジノン、ペントキシベリン、クロバラスチンなどがあり、鎮咳去痰配合薬も多用されている。がん患者を対象としたこれらの薬剤の臨床試験はほとんどない。

2) 末梢性鎮咳薬

海外では、benzonatate, levodropropizine, moguisteine, glaucine, sodium cromoglycate が知られているがすべて本邦では未発売である¹⁾。

3) その他の薬剤

がん患者を対象とした、通常の薬物療法で難治性の咳嗽に対する症例報告として、生薬 (herbal preparations)¹⁸⁾、パロキセチン¹⁹⁾、ジアゼパム¹²⁾ が有効と報告されている。

6 まとめ

一部の薬物を除いてほとんどの鎮咳を目的にした薬物療法は、経験的、実践的に行われている²⁰⁾。また、1つの薬物で効果が得られない場合には、異なる薬理作用の薬物を追加、併用する²¹⁾。すべての薬物は少量から開始して、効果と副作用を評価して、継続して観察、確認することが重要である⁸⁾。

(新城拓也, 南木伸基)

【文献】

- 1) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010 ; pp1107-44
- 2) Tabitha T, Wade R, Booth S. Other respiratory symptoms (cough, hiccup, and secretions). Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, et al eds. Textbook of Palliative Medicine, New York, Hodder Arnold, 2006 ; pp663-7
- 3) Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129(Suppl 1) : 147S-53S
- 4) Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. Thorax 1993 ; 48 : 339-43
- 5) Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. Semin Oncol 1995 ; 22 : 67-72
- 6) Donnelly S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity. J Palliat Care 1995 ; 11 : 27-32
- 7) Harding SM. Chronic cough: practical considerations. Chest 2003 ; 123 : 659-60
- 8) Homsj J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. Support Care

- Cancer 2001 ; 9 : 565-74
- 9) Haas AR. Recent advances in the palliative management of respiratory symptoms in advancedstage oncology patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007 ; 24 : 144-51
 - 10) Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997 ; 52 : 900-3
 - 11) Howard P, Cayton RM, Brennan SR, et al. Lignocaine aerosol and persistent cough. *Br J Dis Chest* 1977 ; 71 : 19-24
 - 12) Estfan B, Walsh D. The cough from hell: diazepam for intractable cough in a patient with renal cell carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 2008 ; 36 : 553-8
 - 13) Kotzer CJ, Hay DW, Dondio G, et al. The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ; 292 : 803-9
 - 14) Eddy NB. Codeine and its alternates for pain and cough relief. *Ann Intern Med* 1969 ; 71 : 1209-12
 - 15) Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 97-101
 - 16) Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 312-5
 - 17) Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984 ; 65 : 283-91
 - 18) Gallagher R. Use of herbal preparations for intractable cough. *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 14 : 1-2
 - 19) Zylicz Z, Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 27 : 180-4
 - 20) Homs J, Walsh D, Nelson KA, et al. Hydrocodone for cough in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2000 ; 17 : 342-6
 - 21) Doona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 55-8
 - 22) 日本咳嗽研究会, アトピー咳嗽研究会 編. 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針 2005年版, 金沢, 前田書店, 2006

3 死前喘鳴

1 定義

死前喘鳴とは、「死期が迫った患者において聞かれる、呼吸に伴う不快な音」と定義される^{1,2)}。

2 疫学

終末期がん患者の 23～92% に発現する³⁾。原発性・転移性脳腫瘍、肺腫瘍は、死前喘鳴の危険因子である⁴⁾。

3 原因と分類

死前喘鳴の原因は完全には解明されていないが、気道に蓄積した分泌物によって起こると推測されている。死期が迫り意識レベル低下に伴う嚥下反射の抑制により主に唾液分泌が蓄積する type 1 と、意識状態は清明あるいは軽い眠気程度にとどまるが、患者は衰弱により有効な咳嗽ができずに、主に気道分泌物が増加する type 2 に分類する概念もある (表 3)^{1,4)}。

表 3 死前喘鳴の分類

Type	特徴
Type 1 real death rattle	<ul style="list-style-type: none"> ・狭義の死前喘鳴 ・主に唾液分泌物の蓄積、意識低下によって引き起こされる ・抗コリン薬に反応しやすい
Type 2 pseudo death rattle	<ul style="list-style-type: none"> ・主に肺炎や肺水腫による気道分泌物増加によって引き起こされる ・意識清明あるいは軽い眠気程度の患者 ・抗コリン薬への反応は乏しい

4 薬物療法

死前喘鳴の薬物療法は、気道への分泌物の蓄積が原因と推測されることから、分泌物産生を抑制するために抗コリン薬が使用されるが、現在のところ、抗コリン薬を含め、薬理的にプラセボに勝るエビデンスを示す比較試験はない。

Likar ら⁵⁾ の、予測される生命予後 3 日以内とされたがん患者 31 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ比較試験では、プラセボ群とスコポラミン臭化水素酸塩群の喘鳴改善効果に統計学的有意差はみられなかった。また、痛みと不穏について評価を行っているが、スコポラミン臭化水素酸塩群では有意に痛みの増強を認め、不穏についても発現頻度が高い傾向にあった。

また、異なる抗コリン薬の間での効果の比較に関しては、薬剤による優劣は証明されていない。Wildiers ら⁶⁾ は、死前喘鳴の強度スコア [0: 喘鳴なし, 1: 患者の

近くのみで聞こえる，2：静かな部屋では患者のベッドの端ではっきり聞こえる，3：静かな部屋では9.5 m（部屋のドアの位置）で聞こえる〕が1以上の終末期がん患者 333 例を対象とし，アトロピンとブチルスコポラミン臭化物とスコポラミン臭化水素酸塩の効果と副作用を比較する前向き無作為化試験を行ったが，投与1時間後には各群間で効果に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.72$ ）。副作用にも統計学的有意差は認められなかったが，スコポラミン臭化水素酸塩群では12時間後以降に意識が低下する傾向がみられた。全体として，時間の経過とともに治療効果は増す傾向がみられ，特に薬剤投与前の強度スコア別に比較すると，投与前の強度スコアが1の群は，2あるいは3の群と比較して最初の数時間における治療効果が高かった（ $p<0.000001$ ）。

そのほか，Bennettら¹⁾やMoritaら⁴⁾の報告のなかでは，type 1の死前喘鳴では抗コリン薬が効果あると考えられるが，type 2の死前喘鳴ではその機序から抗コリン薬の効果は少ないことが示唆されている。

5 非薬物療法・看護ケア

死前喘鳴に対する非薬物療法として，体位ドレナージを促すために半腹臥位をとる，丁寧に鼻咽頭吸引あるいは気管吸引を行い，一時的に分泌物を取り除く，家族に病態生理学的な説明を行うといった方法が行われる⁷⁾。特に，医療者が詳しく説明を行い，よく話し合うことで，家族の死前喘鳴に関する理解や恐怖感，懸念について知ることができる。そして，それらについて話し合い，説明することで家族のストレスを軽減し，安心感をもたらし，患者にとって不必要な治療を軽減できる可能性がある³⁾。

6 輸液の調整

輸液量と気道分泌の関係性を明らかにした観察研究^{7,8)}から，輸液量は気道分泌量に影響すると考えられ，「輸液量が比較的多い場合（例えば1,500 mL/日以上），輸液量は気道分泌と関係し輸液減量により気道分泌が軽快する可能性がある」「輸液量が比較的小さい場合（例えば1,000 mL/日未満），輸液量は気道分泌とあまり関係しない可能性が高い」「生命予後が数週間以上見込める患者に関しては知見がない」ことが示唆され，生命予後が数日と考えられる患者の気道分泌による苦痛の改善を目的とした場合，患者・家族の意向を確認し，かつ効果があると評価されるなら，輸液量を500 mL/日以下に減量・中止することが推奨されている⁹⁾。

7 まとめ

以上より，死前喘鳴に対して臨床では抗コリン薬はよく使用されているが，その治療効果については十分なエビデンスに基づいたものではなく，抗コリン薬同士の優劣も示されていない。よって，抗コリン薬を投与しても治療効果が得られない時には投与継続の適否について検討することが望ましい⁶⁾。

死前喘鳴に対する薬物療法，非薬物療法も重要であるが，あわせて重要なのは家

族に対する説明である。死前喘鳴の原因（気道への分泌物の蓄積が原因と推測されること）、死前喘鳴の意味（亡くなる前にみられる現象で、本人は苦痛を感じていないと推測されること）、死前喘鳴に関する心配（多くの家族は、呼吸の不自然さに心配や恐怖を感じていること）などについて話し合うことが重要である¹⁰⁾。

（八戸すず）

【文献】

- 1) Bennett MI. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 12 : 229-33
- 2) Bennett M, Lucas V, Brennan M, et al; Association for Palliative Medicine's Science Committee. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 369-74
- 3) Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005177
- 4) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. *Palliat Med* 2000 ; 14 : 19-23
- 5) Likar R, Molnar M, Rupacher E, et al. A clinical study examining the efficacy of scopolamine-hydrobromide in patients with death rattle (a randomised, double-blind, placebo-controlled study). *Z Palliativmed* 2002 ; 3 : 15-9
- 6) Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al; Flemish Federation of Palliative Care. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 38 : 124-33
- 7) Andrews M, Bell ER, Smith SA, et al. Dehydration in terminally ill patients. Is it appropriate palliative care? *Postgrad Med* 1993 ; 93 : 201-8
- 8) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The effect of hydration on death rattle and sensation of thirst in terminally-ill cancer patients. *Terminal Care* 1998 ; 8 : 227-32
- 9) 日本緩和医療学会 編. 終末期がん患者に対する輸液治療のガイドライン, 第1版, 2006
- 10) Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle II: how do relatives interpret the sound? *Palliat Med* 2006 ; 20 : 177-81

2

非薬物療法

1 看護ケア

呼吸困難の効果的な緩和のためには、薬物療法および非薬物療法の併用が必要である¹⁻⁴⁾。非薬物療法には、以下の項で述べる呼吸リハビリテーション (P89 参照)、精神療法 (P93 参照)、リラクゼーション (P95 参照)、補完代替医療 (P98 参照) の他、主に看護師が関わる非薬物療法・非侵襲的な介入として、呼吸法のトレーニング、送風、看護師によるフォローアッププログラム、身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントプログラム、ケアマネジメント、音楽を聴きながら歩行や作業をする方法 (distractive auditory stimuli ; DAS) などがある^{3,4)}。これらは呼吸困難を緩和し、患者の QOL に貢献する可能性があるが、多くは COPD 患者など非がん患者を対象に効果を検証したものであり、がん患者を対象とするエビデンスは不十分である。しかし、呼吸困難に対する有効な介入の理解を深め、統合された効果的なケアの開発に向けて取り組むために、すでに明らかになっている科学的エビデンスを俯瞰することは重要である。この項では、主に看護師が関わるであろう非薬物療法・非侵襲的な介入について、看護ケアとして述べる。

1 呼吸法のトレーニング

浅速呼吸や肺過膨脹時などの呼吸パターンの変化は、呼吸困難の原因となる。呼吸パターンの変調へのアプローチについては複数報告されている。

口すぼめ呼吸は、気道内圧を上昇させ呼吸回数を減少させることにより、ガス交換を改善する。Garrod ら⁵⁾ は、69 例の COPD 患者を対象に、口すぼめ呼吸と通常呼吸のクロスオーバー試験を実施した。いずれも歩行テスト (shuttle walking test) の前後で、呼吸困難のレベル (modified Borg Scale) と呼吸困難が回復するまでの所要時間を評価した。歩行テスト後の modified Borg Scale の値は、口すぼめ呼吸群 (平均値±標準偏差) : 3.8 ± 1.1 、通常呼吸群 : 4.0 ± 1.3 であり、両群に呼吸困難のレベルの統計学的有意差はなかった。しかし、呼吸困難が回復するまでの所要時間の平均値は、口すぼめ呼吸群 : 189.5 秒、通常呼吸群 : 214.5 秒であり、口すぼめ呼吸群の回復時間のほうが短かった ($p < 0.005$, 95% 信頼区間 : 2.8~48.0)。

Hochstetter ら⁶⁾ は、30 例の心・肺疾患患者を無作為に 2 群に割り付け、介入群 ($n = 15$) に対し、45 分間の呼吸法のトレーニング (口すぼめ呼吸、腹式呼吸、呼気時に動作を同調すること、体位の工夫および歩行や階段を登る時のペース配分の指導) を提供した。トレーニング初日と 3 日目において、階段昇降時の呼吸困難を modified Borg Scale で評価した。3 日目の階段を昇り切った時の modified Borg Scale の平均値 (IR) : 介入群 : 5.0 (3) vs 対照群 : 7.0 (3)、階段を下り切った時 : 5.0 (41), 3 日目 : 7.0 (3) であり、3 日目の階段を昇り切った時および階段を下り切った時において、介入群の呼吸困難のレベルが低かった (階段を昇り切った時 : $p = 0.019$, 階段を下り切った時 : $p = 0.018$)。

Wu ら⁷⁾ は、呼吸法のトレーニングが患者の QOL (呼吸困難を含む) および日常生活動作に与える効果を検証するために、30 例の COPD 患者を 2 群に割り付けた。介入群 ($n = 20$) は、1 日 3 回、1 回 15 分の呼吸トレーニング (呼吸困難時のパニッ

クへの対処方法：5分，口すぼめ呼吸：5分，腹式呼吸：5分）を2週間受けた。対照群は通常ケアを受けた。ベースラインと3カ月後の呼吸困難のレベル（VAS）は、平均値±SD：介入群：ベースライン 40.6±25.3，3カ月後 30.7±17.4，対照群：ベースライン 36.4±16.8，3カ月後 38.3±15.6であり，3カ月後の介入群において呼吸困難のレベルが低かった（ $p<0.05$ ）。

上記の報告により，口すぼめ呼吸，腹式呼吸，体位の工夫，パニックへの対処法などの呼吸法のトレーニングは，患者の呼吸困難のレベルの軽減に有効であることが示唆された。また，口すぼめ呼吸のみでは，呼吸困難のレベルの軽減には効果がなかったが，呼吸の回復までの所要時間の短縮には効果があることが示唆された。Bauseweinら³⁾は，系統的レビューにおいて，呼吸困難に対するこれらの呼吸法トレーニングのエビデンスレベルを中程度と分類している。しかし，いずれもCOPD患者を対象とした研究報告であり，がん患者の呼吸困難に対する呼吸法トレーニングの有効性は，いまだ検証されていない。

2 送風

Baltzanら⁸⁾は，重症COPD患者17例を対象に，歩行中の顔への送風が呼吸困難のレベルの軽減に効果があるかどうかを検証するクロスオーバー試験を実施した。酸素飽和度が90%以上を維持するように経鼻で酸素吸入をしながらのトレッドミルテスト（コントロール）と，酸素供給に加えて顔に送風しながらのトレッドミルテスト（介入）のセットを3日間実施し，VASとmodified Borg Scaleを用いて呼吸困難のレベルを評価した。結果として，治療効果の統計学的有意差はみられなかった（VAS値の差；1日目：0.4， $p=0.01$ ，2日目：0.15， $p=0.53$ ）。

Galbraithら⁹⁾は，COPD，肺がん，喘息，心疾患の患者49例を対象に，携帯型の扇風機（ファン）を顔に向けての5分間歩行（介入）と，手持ちの扇風機を足に向けての5分間歩行（コントロール）を10分の間隔をおいて実施した。顔と足の順でそれぞれ，クロスオーバー試験を実施した。それぞれの歩行の前後で呼吸困難のレベルをVASで評価したところ，顔に送風した群は呼吸困難のレベルが低かった（ $p=0.003$ ）。

したがって，扇風機（ファン），うちわなどで顔に送風する方法は，呼吸困難のレベルを軽減する簡便な手段であり，自宅療養においても実践的かつ経済的で簡単な方法であることが示唆される。しかし，これらの報告は主にCOPD患者を対象としたものであり，がん患者への効果は明らかではない。

また，健常者を対象に顔に冷気を当てる方法が，呼吸困難の軽減に有効であることが報告されている¹⁰⁾。「風を感じることは，爽快感にはつながった」という患者コメントが多かったことから⁹⁾，呼吸困難のある患者の環境整備を行う際に，温度を低めに設定し，扇風機やうちわなどで顔に送風するなどのケアの工夫は有効である可能性がある。

3 看護師によるフォローアッププログラム

Mooreら¹¹⁾は，看護師による肺がん患者へのフォローアップの効果を明らかにす

るために、初期治療を終え、余命3カ月以上と推測される肺がん患者を無作為に2群に割り付けた。介入群 (n=100) に対し、肺がんのケアを専門とする看護師が以下のプログラムに沿ってフォローアップを行った。① 電話または看護外来でのアセスメントを初回受診から2週間後に行い、その後患者の状態が落ち着いていれば4週毎に、病状の進行や重篤な合併症に関するアセスメントを実施する、② 専門看護師や看護外来への連絡は無料でできるようにし、緊急時にも対応できる体制とする、③ 必要な医療福祉資源を整え、情報を提供し、療養にあたっての支援を提供する、④ 一般開業医と地域医療福祉者たちとの迅速かつ包括的なコミュニケーションを強化する。対照群 (n=103) には従来どおりの医療が提供された。European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) core questionnaire-lung cancer module を用い、3カ月、6カ月、12カ月後における呼吸困難のレベルを評価したところ、3カ月、12カ月後における介入群の呼吸困難の程度は有意に減少した (3カ月後: 介入群 vs 対照群: 25.0 (16.7~41.7) vs 33.3 (25.0~58.3), $p=0.03$, 12カ月後: 25 (14.6~50.0) vs 50 (20.8~58.3), $p=0.03$)。したがって、看護師による肺がん患者のフォローアッププログラムは、呼吸困難のレベルの改善に貢献する可能性が示唆された。

なお、この他、ステージⅡ以上の男性肺がん患者を、① がん専門ホームケアプログラム: 進行がん患者のケアに関するトレーニングを受けた看護師によって提供、② 標準的な在宅ケアプログラム: 多職種によるホームケアプログラム、③ 外来プログラム: 対照群 (外来医師による通常のフォローアップ) の3群に無作為に割り付け、効果を比較検討した報告があるが¹²⁾、全般的な症状による苦痛を評価指標としており、呼吸困難に特化したものではない。また、進行肺がん患者の苦痛症状の構造的、系統的なアセスメントプロトコル利用の効果を評価したが、この報告でも全般的な症状を評価しており、呼吸困難に関する記述はなかった¹³⁾。

4 身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントプログラム

Cornerら¹⁴⁾は、身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントの効果を明らかにするために、化学療法・放射線治療後の肺がん患者34例を対象とする無作為化比較試験を実施した。介入群 (n=11) は、① カウンセリング、② 呼吸法のトレーニング、③ リラクゼーションの方法に関する指導、④ コーピング*方法の指導、の組み合わせからなる1時間の複合的なプログラムに3~6回参加した。対照群には、呼吸困難に関する詳細なアセスメントと呼吸困難に関する質問への回答のみ提供され、呼吸法のトレーニングやカウンセリングは実施されなかった。VASを用いて、ベースライン、4週目、12週目の呼吸困難のレベルおよび呼吸困難による苦痛のレベルが評価された。4週目、12週目における呼吸困難のレベル (最も症状が強い時) のVASの中央値 (範囲) の変化は、それぞれ、介入群: 0.3 (-3~7.5), 3.5 (-1~7) ($p<0.05$); 対照群: 0 (-3.7~2.5), 0 (-5~4) であった。また、4週目、12週目における呼吸困難の苦痛のレベル (最も症状が強い時) のVASの中央値 (範囲) の変化は、介入群: 3 (-1.5~9) ($p<0.01$), 5.3 (0~9) ($p<0.05$); 対照群: 0.5 (-2~5), -1.0 (-4.5~3) であり、介入群において統計学的に有意な改善がみられた。この結果から、身体的・精神的側面のサポートを統合した

*: コーピング

ストレスに対応することを目的とした行動や考え方。がんの診断などがストレスとなる。

呼吸困難マネジメントプログラムは、呼吸困難および呼吸困難による苦痛の軽減に対して有効である可能性が示唆された。また、同調査の介入群の患者へのインタビューでは、日常生活動作のレベルや自覚的な身体機能が改善したこと、呼吸困難発作時も自己コントロール感があること、また、呼吸困難によるさまざまな限界に立ち向かう気持ちが出たことなど、プログラム参加による患者経験が報告された。

さらに Bredin ら¹⁵⁾ は、6 病院 119 例の肺がん患者（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、悪性胸膜中皮腫）を 2 群に割り付け、介入群の患者は、外来に通院し（週 1 回×8 週間）、看護師による身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントのプログラムを受けた。具体的には、①呼吸困難および、症状を悪化または改善する要素に関する詳細なアセスメント、②患者・家族に対する呼吸困難への対処方法のアドバイスとサポート、③呼吸困難や疾患がもたらす影響、今後の生活に対する患者の思いの探索、④呼吸法のトレーニング、リラクゼーション法および気分転換のためのエクササイズの指導、⑤社会復帰支援、呼吸困難に対処するための方法やゴールの設定、⑥治療が有効とされる病態の早期発見である。対象群の患者は通常のケアを受けた。呼吸困難は VAS により、ベースライン、4 週間、8 週間の時点で測定された。8 週間後の呼吸困難の中央値（範囲）の変化は、介入群：1.3（-7.1~8）vs 対照群：7（-3.3~8）、 $p=0.03$ であり、介入群において呼吸困難のレベルの改善がみられた。

上記の 2 つの報告から、呼吸困難に関する詳細なアセスメント、カウンセリング、患者・家族へのコーピング教育、呼吸法のトレーニング、リラクゼーション法および気分転換のためのエクササイズの指導など身体的・精神的側面のサポートを統合した呼吸困難マネジメントは、肺がん患者の呼吸困難に対する対処能力を高め、また呼吸困難による身体的・心理的な苦痛を軽減することが示唆される。

5 ケアマネジメント

Rabow ら¹⁶⁾ は、重症もしくは予測される生命予後が 1~5 年の外来患者 90 例（がん 30 例、COPD 29 例、心不全 31 例）を無作為に 2 群に割り付け、介入群（ $n=50$ ）には、緩和ケアチームによる包括的なケアマネジメント（MSW、ナース、チャプレン*、薬剤師、心理士、アートセラピスト、ボランティアコーディネーター、3 人の医師によるコンサルテーションやグループサポート）を実施した。対照群（ $n=40$ ）には、通常ケアが提供された。評価は、6 カ月後、12 カ月後における呼吸困難が日常生活動作に及ぼす支障〔University of California St. Diego Shortness of Breath Questionnaire；UCSD-SOB dyspnoea interfering score（0~105）〕を測定した。その結果、介入群 vs 対照群；6 カ月後：32.6 vs 40.3、12 カ月後：25.4 vs 40.6 と、介入群の呼吸困難による日常生活動作の支障は低かった（ $p=0.01$ ）。

Egan ら¹⁷⁾ は、66 例の入院中の COPD 患者を無作為に 2 群に割り付け、介入群（ $n=33$ ）に対して、呼吸器疾患の卒後教育を受けた看護師がケアを立案して提供する包括的看護アセスメント（入院中のケアコーディネート、退院支援の一環としてのケースカンファレンスの開催、退院後 1 週目と 6 週目のフォローアップケアの提供）を提供した。対照群（ $n=33$ ）には通常ケアを提供した。両群ともベースラインと退院 1 カ月後、退院 3 カ月後における呼吸困難のレベル（St. George's Respira-

*：チャプレン
軍隊、学校、病院、刑務所と
いった施設や組織で働く聖職
者。

tory Questionnaire の症状サブスケール) の平均値の変化で評価した。その結果、ベースラインと退院1カ月後、ベースラインと3カ月後の比較では、両群に統計学的有意差がみられたが、退院1カ月後と3カ月後の比較では統計学的有意差はなかった。

Egan らの看護師による介入は、院内の治療に依存し、効果は一時的なものである可能性が高いが、Rabow の多職種チームによるケアマネジメントは、呼吸困難に対して長期的な効果が示唆される。しかし上記2つの報告は、多くの対象が呼吸器・心疾患の患者であり、がん患者へのケアマネジメントの効果は検証されていない。

6 音楽を聴きながらの歩行やエクササイズ : DAS (distractive auditory stimuli)

Bauldoff ら (2000)¹⁸⁾ は、音楽を聴きながら歩行することによって呼吸困難が軽減するかを検証するために、COPD 患者6例を1分間に80~100ビートの音楽(ポップス、カントリー、ビッグバンド、クラシック)を聴きながら歩行する群と、音楽なしで歩行する群の2群に割り付けた。その結果、介入群において、歩行後のUCSD-SOBのスコアが低かった。

次に Bauldoff ら (2002)¹⁹⁾ は、COPD 患者24例を2群に割り付け、介入群 (n=12) には、1週間に2~5回、音楽を聴きながら20~45分間自分のペースで歩行し、対照群は音楽なしで同様に歩行することで音楽による DAS の効果を検証した。ベースラインと4週目、8週目において、呼吸困難のレベル (VAS, modified Borg Scale, UCSD-SOB) と6分間歩行テストで評価したところ、8週目において介入群の呼吸困難のレベルが軽減、対照群では増加した (F=15.126, df=2.22, p=0.000)。また、8週目の6分間歩行テストの歩行距離の平均±SDは、介入群: 1467.5 feet ± 363.3, 対照群: 959.8 feet ± 245 と介入群のほうが歩行距離が長かった (p=0.0004)。

さらに、Bauldoff ら (2005)²⁰⁾ は、30例の COPD 患者を無作為に、① 毎分90~120ビートの音楽を聴くグループ (中程度の速度の DAS 群, n=10)、② 毎分60~89ビートの音楽を聴くグループ (低速の DAS 群, n=10)、③ 音楽なしのグループ (n=10) に割り付けた。そしてそれぞれのグループで、音楽を聴きながらもしくは音楽なしに週に3~5回、15分の上肢のトレーニングをした。UCSD-SOBで呼吸困難のレベルを評価したところ、DAS 群と対照群の統計学的有意差はなかった (平均値±SD: 中程度の速度の DAS 群: 62.3±21.8, 低速の DAS 群: 53.9±22.3, 対照群: 54.0±16.7)。中程度の速度の DAS 群と対照群、また低速の DAS 群と対照群では、それぞれの DAS 群のほうが呼吸困難のレベルは低かった (p=0.0004)。中程度と低速の DAS グループの比較では統計学的有意差はなかった。

Brooks ら²¹⁾ は、自宅療養中の30例の COPD 患者を対象に、音楽を聴きながらの歩行が呼吸困難と不安に与える影響を検証するクロスオーバー試験を実施した。6分間歩行テストをした後に、緩やかなテンポのバロック音楽を聴きながら自分のペースでの10分間歩行、もしくは同様のプログラムで音楽なしでの歩行を実施し、ベースライン (6分間歩行テスト前) と10分間の歩行の前後で modified Borg Scale を用いて呼吸困難のレベルを評価した。それぞれの呼吸困難のレベルは、統計学的に有意な変化だが [F(2.58)=75.5, p<0.01]、歩行後の呼吸困難のレベルは、音楽

による DAS 群と音楽なし群で統計学的有意差はなかった。

Pfister ら²²⁾ は、音楽が運動耐用能（歩行距離）と呼吸困難のレベル（modified Borg Scale）に与える影響をみるためのクロスオーバー試験を COPD 患者対象に実施した。音楽を聴きながらまたは音楽なしでそれぞれ 6 分間のトレッドミル歩行をし、スタート時とその後毎分ごとに呼吸困難のレベルと歩行距離を測定した。音楽のあり・なしで、呼吸困難のレベルや歩行距離の統計学的有意差はなかったが、60%の患者が音楽を聴きながらの歩行は楽しめたとコメントした。

また Sidani ら²³⁾ は、26 例の COPD 患者を対象に、音楽を聴きながら休憩をとると呼吸困難のレベルが軽減するかを検証するクロスオーバー試験を実施した。対象者は、6 分間歩行テスト後、快適な椅子に座り、20 分間の休憩を取る際、目を閉じて毎分 60~72 ビートのゆっくりとしたテンポの音楽に集中しながら休憩、または、音楽なしで同様の休憩を取った。ベースラインと歩行前、休憩後に modified Borg Scale で呼吸困難のレベルを評価したが、音楽の有無で統計学的有意差はなかった。

音楽は、エクササイズ中に注意をそらすことで呼吸困難を軽減する手段として有用であることが知られている²⁴⁾。より集中した状態で、またよりリラックスした状態で長時間にわたりエクササイズを継続できる可能性がある。しかし、呼吸困難のレベルを軽減する目的で音楽を活用する DAS を推奨するに十分なエビデンスは現在のところない。また、すべての研究において、対象が COPD 患者であり、がん患者への有効性を検証したものはない。

7 まとめ

冒頭でも述べたように、呼吸困難に関する看護ケアの多くは、COPD 患者など非がん患者を対象に効果を検証したものであり、がん患者を対象とするエビデンスは不十分である。がんと COPD では呼吸困難の発生のメカニズムが異なることから、今後はがん患者を対象として、これらの看護ケアの有効性を検証していく必要がある。またエビデンスを俯瞰すると、身体的・精神的側面のサポートを統合したマネジメントが看護ケアのなかでも重要であることが示唆される。患者の呼吸困難に対する対処能力を高め、呼吸困難による身体的・心理的な苦痛を軽減するための効果的な看護ケアの開発が求められる。

(山岸暁美, 小迫富美恵, 高橋美賀子, 長谷川久巳, 畑 千秋)

【文献】

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1. 2009)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 2) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3886-95
- 3) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005623
- 4) Solà I, Thompson EM, Subirana Casacuberta M, et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004282

- 5) Garrod R, Dallimore K, Cook J, et al. An evaluation of the acute impact of pursed lips breathing on walking distance in nonspontaneous pursed lips breathing chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis* 2005 ; 2 : 67-72
- 6) Hochstetter JK, Lewis J, Soares-Smith L. An investigation into the immediate impact of breathlessness management on the breathless patient: randomised controlled trial. *Physiotherapy* 2005 ; 91 : 178-85
- 7) Wu X, Hou L, Bai W. Effects of breathing training on quality of life and activities of daily living in elderly patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine* 2006 ; 21 : 307-10
- 8) Baltzan MA, Alter A, Rotaple M, et al. Fan to palliate exercise-induced dyspnea with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 (3 Suppl) : A59
- 9) Galbraith S, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010 ; 39 : 831-8
- 10) Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 58-61
- 11) Moore S, Corner J, Haviland J, et al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. *BMJ* 2002 ; 325 : 1145
- 12) McCorkle R, Benoliel JQ, Donaldson G, et al. A randomized clinical trial of home nursing care for lung cancer patients. *Cancer* 1989 ; 64 : 1375-82
- 13) Sarna L. Effectiveness of structured nursing assessment of symptom distress in advanced lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998 ; 25 : 1041-8
- 14) Corner J, Plant H, A'Hern R, Bailey C. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 299-305
- 15) Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, et al. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999 ; 318 : 901-4
- 16) Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 83-91
- 17) Egan E, Clavarino A, BurrIDGE L, et al. A randomized control trial of nursing-based case management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lippincotts Case Manag* 2002 ; 7 : 170-9
- 18) Bauldoff GS, Hoffman LA, Scirba FC, Zullo TG. Effect of distractive auditory stimuli on exercise following pulmonary rehabilitation: a pilot study. *J Cardiopulm Rehabil* 2000 ; 20 : 295
- 19) Bauldoff GS, Hoffman LA, Zullo TG, Scirba FC. Exercise maintenance following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002 ; 122 : 948-54
- 20) Bauldoff GS, Rittinger M, Nelson T, et al. Feasibility of distractive auditory stimuli on upper extremity training in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005 ; 25 : 50-5
- 21) Brooks D, Sidani S, Graydon J, et al. Evaluating the effects of music on dyspnea during exer in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Rehabil Nurs* 2003 ; 28 : 192-6
- 22) Pfister T, Berrol C, Caplan C. Effects of music on exercise and perceived symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1998 ; 18 : 228-32
- 23) Sidani S, Brooks D, Graydon J, Hall L. Evaluating the effects of music on dyspnea and anxiety in patients with COPD: a process-outcome analysis. *Int Nurs Perspect* 2004 ; 4 : 513
- 24) De Peuter S, Van Diest I, Lemaigre V, et al. Dyspnea: the role of psychological processes. *Clin Psychol Rev* 2004 ; 24 : 557-81

2 呼吸リハビリテーション

1 呼吸リハビリテーションの目的¹⁾

一般に、呼吸リハビリテーションの目的は、①呼吸機能障害による、労作時の呼吸困難の緩和、②呼吸困難による日常生活動作低下の改善、③気道感染などによる急性増悪の予防である。

2 対象¹⁾

呼吸リハビリテーションの対象は、標準的治療により病態が安定しており、症状（呼吸困難）と機能的制限がある慢性呼吸器疾患患者が中心であり、なかでも COPD が最もよい適応である¹⁾。現在の、呼吸リハビリテーションの有効性に関するエビデンスの多くは、COPD を対象としたものである。この COPD を対象とした呼吸リハビリテーションは他の慢性呼吸器疾患、例えば間質性肺疾患、嚢胞性線維症、気管支拡張症、胸郭変形といった疾患にも適用できる²⁾。

呼吸困難の程度として MRC (Medical Research Council) dyspnea scale (P32 注参照)、Grade 3~5 (中等度以上) の患者に呼吸リハビリテーションの適応があり、効果が期待できるとされる³⁾。また、運動療法を行ううえで支障となる運動器および神経疾患、精神疾患や不安定な循環器疾患などの合併した患者には呼吸リハビリテーションの適応はないと考えられる¹⁾。

3 呼吸リハビリテーションの構成要素

呼吸リハビリテーションのプログラムには、禁煙指導、患者教育、栄養指導、運動療法などが含まれる⁴⁾。

【教育・指導】 疾患の自己管理、禁煙、薬物療法、感染症予防、栄養・食事療法などについての教育を指導する。

【運動療法・呼吸理学療法】 持久力トレーニングおよび筋力トレーニング(運動療法)、呼吸法のトレーニング、リラクゼーション、排痰法など(理学療法)を行う。

運動療法は、骨格筋の代謝機能の改善を通して、運動時の筋内乳酸産生を抑制し、それによって労作時の換気需要の低減をもたらす呼吸困難を有意に軽減する⁵⁾。さらに運動耐容能の改善、QOL の向上が期待でき、その効果の大きさ、エビデンスの強さから呼吸リハビリテーションの最も基本的な手段に位置づけられている¹⁾。

呼吸理学療法は、呼吸法のトレーニング、リラクゼーション、排痰法などの手段を単独あるいは組み合わせて適用することにより、呼吸困難の軽減を図るとともに、身体活動の拡大や運動療法の導入を容易にすることが主な役割である。

4 がん患者に対する呼吸リハビリテーション

1 呼吸リハビリテーションの考え方

がん患者に対する呼吸リハビリテーションの役割は、現時点で十分に明らかにされているとはいえない。現在までの研究では、対象患者は主に病状が進行した慢性呼吸器疾患患者と、周術期のがん患者である。前者の場合、海外のガイドライン²⁾では適切な患者選択と、適切かつ現実的なリハビリテーションの目標が設定されていれば、患者にとっての利益は大きいであろうと述べている。

現在までの呼吸リハビリテーションに関する研究の多くは、歩行して通院できる外来患者を対象しており、すべての患者にあてはまるとはいえず、研究結果の解釈には注意が必要である。例えば、頻回の入退院や長期入院のがん患者は、活動性低下と呼吸困難の悪化を来しやすく⁶⁾、呼吸リハビリテーションの適応となる。しかし、このような患者の呼吸リハビリテーションに関する研究は少なく、現時点では全身状態の悪化したがん患者に対する適切なリハビリテーションの方法は、十分に検討されていない。

がん患者の呼吸リハビリテーションに関する報告の多くは、周術期において検討されている。通常は、術後の呼吸器合併症の発症率や離床までの期間、ICU在室あるいは入院期間などをアウトカムとして術後短期間の治療成績を検討している場合が多く、生活の質（QOL）の向上を主目的にした研究はまだ少ない。

2 運動療法

がん患者においても、冒頭で述べたような目的で運動療法を主体とした呼吸リハビリテーションを適用することができる。

歩行や自転車エルゴメータといった有酸素運動による運動療法は運動耐容能を増大させること⁷⁾、呼吸法のトレーニングやリラクゼーションを併用した運動療法は呼吸困難や疲労、痛みの緩和、運動耐容能およびHRQoL（health-related QOL：健康関連QOL）の改善⁶⁾が報告されている。Morrisら⁷⁾は、呼吸困難に伴う運動耐容能低下を来しているがん患者30例を対象に、外来での呼吸リハビリテーションの効果を後方視的に検討している。トレッドミルや自転車エルゴメータによる持久力トレーニングを中心とした運動療法、患者教育、心理・社会的サポートから構成された週2～3回、8～12週間のプログラムを施行し、導入前後で6分間歩行距離（6-minute walk distance：6MWD*）および6分間歩行仕事量（6-minute walk work：6MWW：body mass×6MWD）によって効果判定を行った。その結果、呼吸困難の統計学的に有意な変化はなく6MWDおよび6MWWの増大（21%、17%、 $p<0.05$ ）を認め、有害事象はなかった。がん患者にとって外来呼吸リハビリテーションは安全で効果的であることが示された。

Ozalevliら⁶⁾は、StageⅢBおよびⅣの入院肺がん患者18例（男性15例）に対して、呼吸調整および呼吸法のトレーニング、リラクゼーション、運動療法（上下肢の自動運動と筋力トレーニング、電気刺激による筋力トレーニング）を対象者個別のニーズにあわせて施行し、痛みVAS（0～100）、肺機能検査、6MWT、Karnofsky performance status（KPS）、HRQoL、Nottingham health profile（NHP）を介入前

*：6MWD

6分間歩行試験（6-minute walk test；6MWT：平坦な屋内の歩行路を6分間でどのくらいたくさん歩行できるかを評価する運動負荷試験）によって得られた歩行距離である。自立歩行が可能なほとんどの患者で実施可能で、しばしば呼吸リハビリテーションの効果判定の指標に用いられている。特別な道具を必要とすることなく、簡便で有用性の高い検査である。

後で評価した。その結果、呼吸困難、疲労感および痛みの緩和 ($p < 0.05$)、NHP におけるサブカテゴリー（身体運動性、痛み、エネルギー、感情および睡眠状態）の改善 ($p < 0.05$)、6MWD の延長 (75 ± 16 m の増大, $p = 0.003$) が認められた。しかしながら、肺機能や KPS においては統計学的に有意な変化はみられなかった。本介入は進行肺がん患者の呼吸器症状および痛み、HRQoL、運動耐容能の改善に有益であると結論している。特に、患者の個別性を重視した点が有用であったとされ、肺がん患者の治療の一つとして位置づけるべきであると結論している。

以上より、がん患者においてさまざまな運動療法が試みられているが、現時点においては、実施可能性の高い標準的な介入は開発されていない。全身状態が良好な症例では、運動療法の効果が期待できる可能性が示唆されているが、がん患者に高頻度に合併する全身倦怠感や易疲労感などの症状に十分配慮するとともに、病的骨折を来しうる骨転移などにも十分なリスク管理が必要である。

3 呼吸理学療法

呼吸法のトレーニング (P82, IV章-2-1 看護ケア参照) やリラクゼーション (P95, IV章-2-4 リラクゼーション参照) などの呼吸理学療法は、がん患者において症状緩和に役立つ重要な手段であるが、単独の効果について検討した報告はなく、その有効性は証明されていない。

進行がんおよび非がん患者 (COPD, 間質性肺疾患, 慢性心不全, 運動ニューロン疾患) に対する呼吸法のトレーニングやリラクゼーションなどの呼吸理学療法を含む非薬物療法が呼吸困難の軽減に及ぼす影響について、47 の無作為比較試験 (2,532 例) を対象にした系統的レビュー⁸⁾ では、神経筋電気刺激 (neuromuscular electrical stimulation; NMES*, 3 件)、胸壁への振動刺激 (chest wall vibration; CWV*, 5 件)、歩行器の使用 (7 件)、呼吸法のトレーニング (3 件) が有効であることが示された。呼吸法のトレーニングは呼吸時に口をすぼめながらゆっくりとはき出す口すぼめ呼吸によって、呼吸数の減少と 1 回換気量の増大による換気効率の改善が示されており、理論的には進行がん患者群にも有効である可能性がある。しかし、これらの研究はほとんどが COPD を対象としたものであり、がん患者に関するものは限られていた。

以上より、がん患者においてさまざまな理学療法や介入法が試みられているが、現時点で推奨しうる呼吸理学療法プログラムは存在しない。NMES, CWV, 歩行器の使用、呼吸法のトレーニングは、進行がん患者における呼吸困難の軽減に有用な介入手段である可能性が示唆される。今後、がん患者における各介入の有効性の確認、適応の明確化や方法の標準化が必要である。

(神津 玲, 安部能成)

【文献】

- 1) Nici L, Donner C, Wouters E, et al: ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-413
- 2) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131 (5 Suppl): 4S-42S

* : NMES および CWV
NMES は下肢筋群 (主に大腿四頭筋) への電気刺激によって他動的に筋収縮を引き起こし、筋力の増強を試みる方法である。CWV は傍胸骨部に吸気相に一致させて 100 Hz 程度の振動刺激を加えることで呼吸困難の軽減を試みる方法。COPD においては、上肢で体幹を支持した前傾位で呼吸困難を軽減できることが示されているが、歩行器にてこの姿勢を保ちながら歩行することで呼吸困難の軽減を図る。

- 3) British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001 ; 56 : 827-34
- 4) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会, 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会, 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会, 日本理学療法士協会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会 編. 呼吸リハビリテーションマニュアル—患者教育の考え方と実践, 東京, 照林社, 2007
- 5) Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143 : 9-18
- 6) Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, et al. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2010 ; 18 : 351-8
- 7) Morris GS, Gallagher GH, Baxter MF, et al. Pulmonary rehabilitation improves functional status in oncology patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2009 ; 90 : 837-41
- 8) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005623

3 精神療法

観察研究において、呼吸困難と不安などの精神症状との関連が指摘されている。本項では、精神療法が呼吸困難の軽減に有効であるかについて概説する。

1 呼吸困難に対する精神療法

系統的レビューによると、がん患者の呼吸困難に対する精神療法の有用性を検討した無作為化比較試験は存在しない。ただし、COPDにおける呼吸困難に対する精神療法の有用性を検討した研究として、以下の2つがある¹⁾。

Rosserら²⁾は、COPDを有する65例の患者を、8週間かけて施行する3種類の精神療法（精神力動的療法^{*1}、支持的療法^{*2}、看護ケア）のいずれか、あるいは対照群（1週間ごとに採血のみを行う）の計4群に無作為に割り付け、介入終了後、6カ月後にVAS（呼吸困難、抑うつ、不安）とFletcher scale（Hugh-Jonesの分類：耐運動能、P32参照）、GHQ^{*3}（精神疾患の有無）を用いて評価を行った。その結果、すべての群で治療終了後に呼吸困難の改善を認めたが、看護ケア群でのみ、その効果は6カ月後も持続していた。精神症状は支持的療法群で改善したが、精神力動的療法群では改善しなかった。本研究では、症例数の計算などが行われておらず、症例数の不足のために効果が見出せなかった可能性がある。また、無作為割り付けも不適切で、対照群で抑うつ、不安が強かったという背景の相違があった。また著者らは、呼吸困難があるとはいえ不安についての治療を求めている患者に、心理学的介入を提供することの妥当性に疑問を呈している。

Eiserら³⁾は、COPDを有する患者群において、グループ認知行動療法^{*4}が不安を軽減し、ひいては呼吸困難を改善するかどうかを調査した。16例の安定したCOPD患者を、無作為化を行わずに、介入群に10例、対照群に6例を振り分けた。介入群は、5～6例を1グループとして、精神科医による1回90分のグループ認知行動療法を毎週計6回行った。対照群では、呼吸機能検査を6週間にわたって毎週行った。評価は第1日目、介入終了後1週目、12週目に、VAS（6分間歩行テスト後の呼吸困難）、MRC dyspnea scale（呼吸困難による支障の程度、P32注参照）、SGRQ^{*5}（呼吸器疾患による健康状態やQOLへの影響）を用いて行った。その結果、対照群においてはすべての生理学的検査、心理学的スコアの変化を認めなかったが、介入群においては6分間歩行距離試験が、介入終了後1週目において有意に改善し、この効果は12週目にも認められた。しかし主観的な抑うつ、不安、呼吸困難には全く改善を認めなかった。本研究についても、症例数が不足していること、無作為化を行っていないこと、その他多くの研究デザイン上の問題がある。

レビューにおいては、精神療法に関するカテゴリーには、これらの2研究しか含まれなかったため、エビデンスの強さは算出されなかった¹⁾。

2 まとめ

がん患者を対象とする横断的観察研究などにおいて、不安と呼吸困難との関連が示されているが、その因果関係は依然明らかになっていないといえる。よって

***1：精神力動的療法**
洞察的精神療法の一つであり、患者の有する葛藤を明らかにし、転移感情の解釈を行ったり、精神療法中に生じた感情と幼少時に経験した感情を結び付けて過去の問題を治療関係のなかで扱うことで解決するといった手法を用いて治療を行う。一般的には年単位にわたって長期に行うことが定型とされるが、Rosserらは、それを身体疾患を有する患者に提供するために、短期間のプログラムとして実施している。

***2：支持的療法**
患者と信頼関係を構築するなかで、感情表出の促進をしつつ、それを傾聴、受容、共感といった技術を用いて患者を支えることを中心とした精神療法である。洞察的精神療法などと比較すると、患者に変化を迫るというよりもむしろ現在の患者を肯定的に受け止め、また現在有している能力を強化するといった点に特徴がある。精神力動的療法とのなかで転移解釈を行わないものを支持的療法と定義している。

***3：GHQ (General Health Questionnaire)**
精神障害のスクリーニングを目的として開発された、30項目からなる自記式質問票である。

***4：グループ認知行動療法**
認知行動療法とは、患者が直面している問題に関連する不適応な認知および行動のパターンに焦点をあて、治療者との精神療法的交流や行動実践などを通して適応的な認知・行動を学習することによって、精神的苦痛を軽減する治療法である。グループ認知行動療法とは、複数の患者を対象として、ひとつの構造のなかで本治療法を提供することをいう。Eiserらの研究では、身体症状や病気が心理的側面に与える影響などがどのように生活に影響を与えているのかを話し合うなかで、不安やそのコントロールについて理解を深めるような治療を行った。また、呼吸法や筋弛緩法といったリラクゼーション法も施行した。

***5：SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)**
呼吸器疾患による健康状態やQOLへの影響を評価するための、50項目からなる自記式質問票である。

がん患者の呼吸困難の治療にあたっては、まずは身体的側面からの対応が優先されるべきであると思われる。

不安によって呼吸困難が増強しているように観察される患者に対しては、不安などの精神的負担の軽減を目的に精神療法を行い、副次的に呼吸困難の改善を目的とする場合があるかもしれない。しかしその場合にも、Rosser らが指摘するように患者自身の精神療法を受けたいという意向が重要となるのはいうまでもない²⁾。また終末期であれば、呼吸困難のために長時間にわたる会話が困難となり、精神療法の適応となりにくいことも留意するべきである¹⁾。

(奥山 徹)

【文 献】

- 1) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005623
- 2) Rosser R, Denford J, Heslop A, et al. Breathlessness and psychiatric morbidity in chronic bronchitis and emphysema: a study of psychotherapeutic management. Psychol Med 1983 ; 13 : 93-110
- 3) Eiser N, West C, Evans S, et al. Effects of psychotherapy in moderately severe COPD: a pilot study. Eur Respir J 1997 ; 10 : 1581-4

4 リラクゼーション

がんによる心身の苦痛症状に対し、リラクゼーションなどの非薬物療方は、非侵襲的かつ効果が期待できる介入方法として、関心が集まりつつある。昨今では、無作為化比較試験を含め、その有用性を検討する臨床研究が少しずつ増えてきている。この項では、リラクゼーションに関する知見を概説する。

1 リラクゼーション法を含む複合的介入方法

系統的レビュー¹⁾によると、がん患者の呼吸困難に対する看護師によるカウンセリングと呼吸法およびリラクゼーション法のトレーニングを提供した、いわゆる複合的介入方法の有用性を検討した無作為化比較試験の研究が2つ取り上げられている。

Cornerら²⁾は、肺癌患者34例を19例の介入群と15例の対象群に無作為に割り付け、介入群に対しては、看護師によるカウンセリング、呼吸法の再訓練、リラクゼーション法、コーピングスキルの指導からなる週1回1時間のセッションを3～6回と、その後患者の希望に応じてのフォローアップセッションを実施し、呼吸困難とそれによる苦痛をVASにより評価した。その結果、介入群に中等度の改善（呼吸困難によるつらさが53%、最悪時の呼吸困難が35%、呼吸機能能力が21%、それぞれ改善したが不安や抑うつには変化なし）がみられた一方で、対象群では同時期に現状維持あるいは増悪がみられた。よって、この介入方法は肺癌患者に対して有効と結論づけている。

Bredinら³⁾は、悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌の患者計119例を介入群と対照群に無作為に割り付け、介入群には専門看護師による呼吸困難のアセスメントと対応へのアドバイス+カウンセリング+呼吸法+リラクゼーション法のトレーニングを8週間実施し、対照群に対しては同じ期間標準的な呼吸困難への治療法とマネジメントを実施した。その評価は介入前、4週間後、8週間後にVAS（呼吸困難の程度とそのつらさ）、WHOのperformance status（PS）、ロッテルダム症状チェックリスト、およびhospital anxiety and depression scale（HADS：不安・抑うつ評価スケール）を用いて行った。

その結果、介入群では呼吸困難、抑うつ、（呼吸困難や消化器症状などを含む）身体症状によるつらさが有意に改善し、不安と呼吸困難によるつらさはわずかに改善した。看護師が提供する心理社会的サポートと呼吸法の指導およびコーピング法指導、そしてリラクゼーションなどを含む複合的な介入は、がん患者の呼吸困難に対して有益であり、推奨すべきと結論している（P84～85も参照）。

2 単独介入としてのリラクゼーション法

系統的レビューには、呼吸困難に対してイメージ療法（guided imagery）漸進的筋弛緩法（progressive muscle relaxation training；PMRT）など、単独でリラクゼーション法が用いられた介入研究でがん患者を対象としたものはないが、COPD患者を対象とした研究が3つと心不全患者を対象とした研究が1つある¹⁾。

1 イメージ療法

Louie⁴⁾ は、COPD 患者 26 例を介入群 13 例と対象群 13 例に無作為に割り付け、介入群に対しては、心地よいイメージの想起や腹式呼吸を指示したリラクゼーションテープをヘッドフォンで聴くというセッションを 7 回行い、modified Borg Scale による呼吸困難の評価と身体所見のパラメーター（酸素飽和度、心拍数、上胸部筋電図、皮膚伝導率、末梢皮膚温度）の変化をみた。その結果、酸素飽和度にはみ統計学的に有意な改善効果がみられたが、その他のパラメーターには 2 つのグループの間には差を認めなかった。

2 漸進的筋弛緩法

Renfro⁵⁾ は、COPD 患者を対象に 7 例の介入群と 7 例の対象群とに分け、介入群に対しては、16 の筋肉群に分けた PMRT セッション（規則的な呼吸に合わせて、足から顔まで順番に各群の筋肉の緊張と弛緩を繰り返していく）を週 1 回 45 分間行った後、4 週間にわたり同セッションを録音したテープを用いて毎日自宅で個々に練習をさせた。介入効果は、VAS を用いて呼吸困難を評価し、state-trait anxiety inventory (STAI) を用いて不安を評価した。加えて、心拍数、呼吸数、努力肺活量 (forced vital capacity ; FVC)*、1 秒間の呼出量も測定した。その結果、PMRT 介入群には、介入中の呼吸困難、不安、呼吸数および心拍数のいずれも軽減したが、4 週間の介入終了後の評価では呼吸数の減少のみが示された。

Gift⁶⁾ は、26 例の COPD 患者を対象に、PMRT セッションによるリラクゼーション法の指示を録音したテープを用いた介入群と、ただ静かに座っているよう指示された対象群とに無作為に割り付け、週 1 回のセッションを計 4 回行い、皮膚温度、心拍数、呼吸数、不安、呼吸困難、気道閉塞のパラメータを介入前後で評価した。その結果、呼吸困難、不安、気道閉塞のいずれもが介入群で軽減した。

また Yu⁷⁾ は、心不全患者 158 例を対象にベースラインアセスメント（介入前評価）を行った後、介入群と対象群に無作為に割り付け、介入群に対しては週 1 回の PMRT セッションを 2 回、4 週目に電話によるフォローアップ、6 週目に PMRT スキルの復習セッション、8 週目に初回の介入後評価アセスメント、その後 10 週目と 12 週目に電話によるフォローアップ、14 週目に 2 回目の介入後評価を行った。対象群には、介入群と同じタイミングで 2 週間ごとの電話によるフォローアップを行い、介入群同様 8 週目と 14 週目に評価を行った。介入効果は、HADS および慢性心不全質問票 (chronic heart failure questionnaire ; CHQ) の呼吸困難と倦怠感のサブスケール、および MOS ソーシャルサポート調査票 (medical outcomes study social support survey ; MOS-SSS) を用いて評価した。その結果、不安・抑うつについては介入群に中等度の効果が認められたが、呼吸困難や倦怠感といった身体症状の改善においては統計学的に有意な効果はみられなかった。

上記の研究において、不安など心理的な苦痛症状、不安により惹起される可能性のある身体症状（心拍数、皮膚温度、酸素飽和度）、呼吸困難などを評価対象として、効果を認めた介入もみられた。しかし、対象となる患者の背景がそれぞれ異なること、また質の高い研究が少ないことから、こうしたリラクゼーション介入効果のエビデンスの強さの算出は保留されている。また、スキル習得を目的として患者に毎日の練習を求める PMRT のような介入方法の場合、練習を通じての患者のス

* : 努力肺活量 (forced vital capacity ; FVC)

通常の VC が緩徐な呼気で測定したものであるのに対し、最大吸気位から最大努力の呼出をして得られる VC を FVC と呼ぶ。健常者では、測定値は VC とほぼ同じ値をとる。

キル習得度が介入効果に影響すると思われるが、その長期的効果は不確定である。

3 まとめ

過去の研究の多くが COPD 患者など非がん患者対象であり、また、それぞれの介入方法ごとに特定の対象患者が定められているため、どの介入方法がどのような患者に対して最も有効であるかということは現時点で不明である。

(栗原幸江)

【文献】

- 1) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005623
- 2) Corner J, Plant H, A'Hern R, et al. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. Palliat Med 1996 ; 10 : 299-305
- 3) Bredin M, Corner J, Graydon J, et al. Multicentre randomaized controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. BMJ 1999 ; 318 : 901-4
- 4) Louie SW. The effects of guided imagery relaxation in people with COPD. Occupational Therapy International 2004 ; 11 : 145-59
- 5) Renfroe KL. Effect of progressive relaxation on dyspnea and state anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Lung 1988 ; 17 : 408-13
- 6) Gift AG, Moore T, Soeken K. Relaxation to reduce dyspnea and anxiety in COPD patients. Nurs Res 1992 ; 41 : 242-6
- 7) Yu DSF, Lee DTF, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure. J Psychosom Res 2007 ; 62 : 427-37

5 補完代替医療

がん治療や症状緩和における補完代替医療 (complementary and alternative medicine ; CAM) の位置づけが見直されてきている。呼吸困難の緩和に関する CAM の臨床研究について概説する。

1 リフレクソロジー

リフレクソロジーとは、足の裏などをマッサージすることにより血行を促進し、緊張を和らげ、リラクゼーション反応をもたらすアプローチの一つである。

がん患者の呼吸困難に対しリラクゼーション法を導入することの効果については、十分なエビデンスがあるとはいえないものの、以下の理論的根拠が挙げられる。

- (1) 呼吸困難による筋緊張（特に呼吸運動に携わる筋肉群）をやわらげることにより、呼吸困難を軽減させたり、換気効率を改善させたりする。
- (2) リラクゼーション反応（心拍数や呼吸数の減少、血圧の低下、筋緊張の低下、精神状態の安定など）がもたらされることにより、ストレスの軽減および痛みや不安など、身体的・精神的症状の軽減につながる。

系統的レビュー¹⁾では、呼吸困難の緩和を目的としてリフレクソロジーを用いた研究はなく、乳がん患者と肺がん患者の QOL 向上を目的とした無作為化比較試験が1つあるのみである。

Stephenson ら²⁾は不安を訴える乳がん患者 13 例と肺がん患者 10 例を対象に、2つのグループに無作為に割り付け、1つのグループには 30 分間のリフレクソロジー施術を先に行い、少なくとも 48 時間経過後に「コントロールタイム」（何も行わない 30 分）を設け、もう 1つのグループに対しては、先に「コントロールタイム」を設け、その後リフレクソロジー施術を 30 分行うという、準実験的研究デザイン (quasi experimental study) を用いた介入研究を行った。介入前後、および各グループそれぞれ、介入時とコントロールタイム時の評価を比較したが、いずれの比較においてもリフレクソロジー施術介入後に統計学的に有意な不安の軽減がみられた。しかし、この効果は介入後すぐに現れるものの、その持続時間が短いことが示唆された。また、有効性を結論づけるには症例数が少なく、さらに介入前評価時の介入群の不安が対照群に比べて高く、それは介入内容がわからないために生じたものであり、実際に介入が非侵襲的なものであるとわかってリラクゼーション反応が得られたのではないかと考えられる。

2 鍼灸

呼吸困難に対する鍼治療による効果に関する臨床研究としては、無作為化比較試験 3 件を含む系統的レビューがある³⁾。これらのうち 2 件は非がん患者を、1 件はがん患者を対象としている。

Jobst ら⁴⁾の報告によると、26 例の COPD 患者においては鍼治療により呼吸困難の改善が認められたとしているが、Lewith ら⁵⁾の報告では、COPD 33 例、嚢胞性線維症 2 例、肺線維症 1 例を対象とし、対照群には偽の経皮的神経通電刺激 (mock

transcutaneous electrical nerve stimulation ; mock TENS) を施術するというクロスオーバー試験で VAS による評価を行ったが、呼吸困難の改善は認められなかったとしている。Vickers ら⁶⁾ は、肺癌と乳がんの 47 例の進行がん患者を対象とし、対照群には皮膚を穿通しない偽の鍼 (sham acupuncture) を実施し、0~10 の 11 段階の NRS による評価を用いた無作為化比較試験を行ったが、呼吸困難の改善は認められなかった。以上より、系統的レビューにおいては、がん患者の呼吸困難に対する鍼治療を推奨する十分なエビデンスはないと結論している。

この他にも、がん患者を対象とした Filshie ら⁷⁾ の前後比較試験が 1 件ある。原発性肺癌患者もしくは転移性肺癌患者 20 例を対象とし、呼吸困難を VAS と Borg Scale にて評価を行ったところ、鍼治療の 90 分後には平均で 31% の VAS の低下と Borg Scale において 1 ポイントの低下が認められた。呼吸困難が改善した患者は 20 例中 14 例 (70%) であった。

これらの研究では、鍼治療の方法 (経穴^{けいけつ}* の選定) はそれぞれ異なっている。中医学の概念に則り複数の経穴に治療を行っている研究や、経験的に呼吸困難に対して効果があると考えられている胸骨上縁への治療を行っている研究もある。対照群への介入は sham acupuncture や mock TENS などさまざまである。鍼治療の方法や対照群が一致していないことが、鍼治療のエビデンス確立の障害の一つと考えられる。今後は、これらを十分に考慮したうえで、質の高い研究が望まれる。

* : 経穴 (けいけつ)

その場所に鍼や灸をすると効果がある身体の部分。つぼ。特に経絡 (けいらく) に属するつぼをいう。

(参考) 経絡 (けいらく)

漢方で、つぼ (経穴) とつぼを結び連ねる気・血の循環・反応系統をいう。

3 指 圧

指圧の呼吸困難に対する作用を検討した、がん患者を対象とした研究はなかった。Maa ら⁸⁾ は、COPD 患者 31 例に対して呼吸リハビリプログラムと指圧を併用する無作為化比較試験において、VAS によって評価される呼吸困難は軽減することを示している。

4 補完代替医療の位置づけ

近年、補完代替医療と抗がん治療の統合を目指した動きもあり、国際統合がん学会 (Society for Integrative Oncology) が作成したガイドラインにおいて、がん患者の呼吸困難に対する鍼治療の推奨レベルは 2C (弱い推奨、質の低い根拠あり) とされている⁹⁾。

5 まとめ

呼吸困難に対する補完代替医療の有効性に関する臨床研究は限られており、質の高い研究は存在しない。現状の問題点としては、① リフレクソロジーにおいては呼吸困難そのものを評価した研究がない、② 鍼灸や指圧においては経穴の選定や対照群の設定が個々の研究で異なっている、③ 呼吸困難の評価方法が異なっている、④ がん患者を対象とした研究が少ないことが挙げられ、今後の研究課題であると考えられる。

(大坂 巖, 栗原幸江)

【文 献】

- 1) Solá I, Thompson EM, Subirana Casacuberta M, et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004282
- 2) Stephenson NLN, Weinrich SP, Tavakoli AS. The effects of foot reflexology on anxiety and pain in patients with breast and lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2000 ; 27 : 67-72
- 3) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005623
- 4) Jobst K, Chen JH, McPherson K, et al. Controlled trial of acupuncture for disabling breathlessness. *Lancet* 1986 ; 2(8521-8522) : 1416-9
- 5) Lewith GT, Prescott P, Davis CL. Can a standard acupuncture technique palliate disabling breathlessness. *Chest* 2004 ; 126 : 1783-90
- 6) Vickers AJ, Feinstein MB, Deng CE, et al. Acupuncture for dyspnea in advanced cancer: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *BMC Palliat Care* 2005 ; 4 : 5
- 7) Filshie J, Penn K, Ashley S, et al. Acupuncture for the relief of cancer-related breathlessness. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 145-50
- 8) Maa SH, Gauthier D, Turner M. Acupressure as an adjunct to a pulmonary rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil* 1997 ; 17 : 268-76
- 9) Deng GE, Cassileth BR, Cohen L, et al: Society for Integrative Oncology Executive Committee. Integrative Oncology Practice Guidelines. *J Soc Integr Oncol* 2007 ; 5 : 65-84

V章

資料

- 1 作成過程
- 2 文献検索式
- 3 海外他機関によるガイドラインの要約
- 4 今後の検討課題

作成過程

本ガイドラインは、日本緩和医療学会の「緩和医療ガイドライン作成委員会呼吸器、消化器症状ガイドライン作業部会」（以下、委員会）が、2001年に発行され、2007年に改訂された『診療ガイドラインの作成の手順』（福井次矢、丹後俊郎）に準じて作成した。推奨の強さとエビデンスレベルに関しては、日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』と同様の手順で定めた。作成後 AGREE 評価法 (2001) による評価に従った。

1 概要

日本緩和医療学会において、呼吸器症状ガイドライン作業部会、消化器症状ガイドライン作業部会を組織し、ガイドライン作成のための手順を合同で作成した。次に、各委員から臨床疑問案を収集し、両作業部会において臨床疑問を作成した。続いて、委員が分担して系統的文献検索を行い、該当文献を収集し、基準を満たす論文を抽出し、臨床疑問に対する原案を作成した。原案は、作業部会により、デルファイ法に従って合意が得られるまで修正した。さらに、外部委員の評価を得た後に、再びデルファイ法を行い最終版を作成した。最終版を完成後に、外部委員による評価を得た（AGREE 評価法）。そして、呼吸器症状、消化器症状ガイドラインそれぞれに分割することを理事会で決定し、最終版の内容に変更を加えず編集作業を行った。

2 臨床疑問の設定

収集した臨床疑問案を PECO 形式（P：患者，E：曝露，C：比較，O：結果）に定式化した。定式化された臨床疑問を解決できる臨床研究が存在しなかった場合には、より包括的な臨床疑問を作成した。合計 11 の臨床疑問をおいた。

3 系統的文献検索

臨床疑問ごとに行った。文献のソースは、① PUBMED を用いた系統的文献検索とその related article, ② 1990年1月1日～2010年6月30日までの Journal of Pain and Symptom Management, Supportive Care in Cancer, Palliative Medicine, Journal of Palliative Medicine の hand search, ③ Cochrane Database の PaPaS category (Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care) の該当項目, ④ 委員会で参考資料として選択したガイドラインと教科書に引用されている文献, および作成委員のデータベースとそれらの引用文献とした。これらから、各委員が適格基準（表 1）に満たすものをすべて選択した。原則として、基準に該当しない研究は参考文献とした。

表 1 文献の適格基準

- ・成人を対象としている
- ・英語または日本語で記載されている
- ・対象患者はがん患者である
- ・国内で利用できる方法・薬物である
- ・系統的レビュー、メタアナリシス、無作為化比較試験、または前向き観察研究、前後比較試験である

4 ガイドラインと教科書

1) ガイドライン

- **NCCN ガイドライン**
National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1. 2009)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- **ACCP ガイドライン (2003)**
Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. Chest 2003 ; 123(Suppl 1) : 284S-311S
- **ACCP ガイドライン (2007)**
Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS; American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 ; 132(Suppl 3) : 368S-403S
- **ACCP ガイドライン (2006)**
Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129(Suppl 1) : 147S-53S
- **ACP ガイドライン**
Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008 ; 148 : 141-6
- **JCO ガイドライン**
Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3886-95
- **ONS ガイドライン**
DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. Clin J Oncol Nurs 2008 ; 12 : 341-52

2) 教科書

- Booth S, Dudgeon D eds. Dyspnea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management, New York, Oxford University Press, 2006
- Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004
- Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010
- Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007

5 妥当性の検証

推奨の項目に関する妥当性の検証は、呼吸器症状、消化器症状ガイドライン作業部会から12名のガイドライン委員を選抜し、合計3回の検証をデルファイ法で行った。ガイドライン委員は「呼吸器症状ガイドライン」と「消化器症状ガイドライン」の両者を検証した。デルファイ法による検証は匿名で調査票を用いて行った後にガイドライン委員の事務担当が回収し、集計した評価をガイドライン委員に公表した。

用語の定義、背景知識、関連する特定の病態の治療と非薬物療法、海外他機関によるガイドラインの要約の章・項についてもガイドライン委員が、査読 (peer review) を合計3回行い、合意が得られるまで修正を行った。

1) 1回目のデルファイ法

「推奨」の10項目（呼吸器症状6項目、消化器症状4項目）それぞれについて妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果、中央値8以上の項目が2項目（最小と最大の差が5以上なし）、中央値が7以上8未満の項目が6項目であり、中央値が7未満の2項目であった。項目ごとに中央値、最小値、最大値を各委員に公開し、会議によって相違点を議論した。議論の議事録をガイドライン委員に配布し原稿の修正を行った。

2) 2回目のデルファイ法

会議以降、呼吸器症状に対する介入の全体像を示す図と解説を追加した。推奨の11項目（呼吸器症状7項目、消化器症状4項目）について、妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果、中央値が8以上の項目が9項目（最小と最大の差が5以上：なし）、中央値が7以上8未満の項目が2項目、中央値が7未満の項目が0項目であった。項目ごとに中央値、最小値、最大値を各ガイドライン委員に公開し、会議によって相違点を議論した。議論の議事録を委員に配布し原稿の修正を行った。修正後の原稿を再度ガイドライン委員がすべての内容に合意したことをデルファイ法で確認し、修正原稿をガイドライン委員会の暫定稿とした。

3) 評価委員による評価

ガイドライン委員会の暫定稿に対して、評価委員として本ガイドラインの作成に関与していなかった医師10名、看護師3名、薬剤師1名、日本緩和医療学会以外の委員3名を含む計14名に、自由記述による評価を依頼した。評価の結果をガイドライン委員に配布した。

4) 3回目のデルファイ法

評価委員の評価をふまえて、再び修正したガイドライン原稿の妥当性の評価を求めた。その結果、推奨の11項目（呼吸器症状7項目、消化器症状4項目）すべての項目で中央値が8以上、かつ、最小と最大の差が5以下であった。主要な意見の相違を認めないと考え、小修正を加えたものをガイドライン委員会の決定稿とした。

5) AGREE 評価法による評価

ガイドライン委員会の決定稿について、本ガイドラインの作成に関わっていない小山 弘、四方 哲により、AGREE 評価法（2001）による評価を行った〔ガイドラインの研究・評価用チェックリスト Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument, <http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf>〕。

AGREE 評価法に基づきガイドラインを評価したところ、対象と目的に関しては、ガイドラインで取り扱う臨床上的問題が具体的に記載されていないこと、利害関係者の参加に関しては、患者の価値観や好みが十分に考慮されていないこと、ガイドラインの想定する利用者ですでに試行されたことがないこと、作成の厳密さに関しては問題がないこと、明確さと提示の仕方に関しては、どれが重要な推奨か容易に見分けにくいこと、適用可能性に関しては、ガイドラインにモニタリング・監査のための主要な基準が示されていないこと、編集の独立性に関しては問題がないことが指摘された。

このうち、ガイドラインで取り扱う臨床上的問題が具体的に記載されていないことについては、薬物の投与用量、用法が具体的に示されていないことが指摘された。本ガイドラインではエビデンスが不十分なため、投与用量、用法について具体的に記載できなかった。今後の臨床研究の結果をふまえて、改訂時に検討するよう指摘された。さらに、患者の価値観や好みを反映するには、ガイドラインの作成に患者が参加することや質的研究の結果を反映するよう指摘された。また、本ガイドラインを試行した臨床研究を反映すること、呼吸困難以外の症状について明確な推奨を記載することも改訂時に検討するよう指摘された。ガイドラインを遵守することに関してのモニタリング・監査のための方法を提案することも、次回の改訂時に検討するよう指摘された。

6 日本緩和医療学会の承認

本ガイドラインは、日本緩和医療学会理事会により承認された。

2

文献検索式

系統的文献検索は、下記の方法で行った。

(1) PUBMED で 1990 年 1 月 1 日より 2010 年 8 月 1 日まで

[適格基準]

- ・ Human
- ・ English or Japanese
- ・ All adult 19+ years
- ・ Clinical trial, Practical guideline, Meta-analysis
- ・ 薬物療法
- ・ 症状の程度と、治療効果の測定が明確であるもの

[除外基準]

- ・ 健常者、小児、動物を対象としたもの
- ・ 薬理学的研究
- ・ 症例報告

(2) Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group

[<http://papas.cochrane.org/>]

コクランレビューの Pain, Palliative and Supportive Care Group によるレビューのうち、すでに発表されたもの

(3) Hand search

[緩和ケア主要雑誌]

Palliative Medicine, Journal of Pain and Symptom Management, Journal of Palliative Care, Journal of Palliative Medicine, Supportive Care in Cancer

[主要な癌関連雑誌]

Journal of Clinical Oncology, Cancer, British Journal of Cancer

[日本語文献]

医学中央雑誌で 1990 年より現在まで

1 酸素療法

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素吸入は有効か？

[臨床疑問 1] (P47)

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

[臨床疑問 2] (P49)

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

#1 neoplasms OR neoplasm* OR cancer OR cancers OR malignan* OR metastati* OR metastas*

#2 dyspnea OR breathlessness OR dyspnoea OR increased work of breathing OR polypnea
OR respiratory distress OR respiratory distress syndrome OR shortness of Breath OR tachypnea
OR tachypnoea

#3 oxygen OR air

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した 38 編の論文のうち、基準にあてはまる 10 編の論文を検討した。

2 薬物療法

1 モルヒネ

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネは有効か？

【臨床疑問 3】 (P52)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

【臨床疑問 4】 (P54)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#3 morphine OR morphine* OR opioid*

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した 31 編の論文のうち、基準にあてはまる 5 編の論文を検討した。1 編は抄録が英語だが、本文がフランス語であったため除外した。

2 モルヒネ以外のオピオイド

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネ以外のオピオイド（コデイン、オキシコドン、フェンタニル）は有効か？

【臨床疑問 5】 (P57)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

【臨床疑問 6】 (P58)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

【臨床疑問 7】 (P59)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#3 fentanyl OR fentanyl* OR oxycodone OR codeine OR codeine*

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した 2 編の論文のうち、基準にあてはまる 1 編の論文を得た。

さらに、#2 AND #3 で再検索を行い、非がん疾患を含む、19 編の論文を得た。このうち基準にあてはまる 3 編の論文を検討した。

3 コルチコステロイド

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、コルチコステロイドの全身投与は有効か？

[臨床疑問 8] (P61)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#3 steroid* OR corticosteroid*

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した20編の論文のうち、基準にあてはまる論文は得られなかった。
Hand search で臨床疑問に関連する2編の論文を検討した。

4 ベンゾジアゼピン系薬

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、ベンゾジアゼピン系薬は有効か？

[臨床疑問 9] (P63)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

[臨床疑問 10] (P64)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？

#3 benzodiazepine OR benzodiazepine* OR benzodiazepinone OR benzodiazepinone*

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した6編の論文のうち、基準にあてはまる3編の論文を検討した。

5 フロセミド吸入

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、フロセミドの吸入投与は有効か？

[臨床疑問 11] (P67)

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#3 furosemide

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した2編の論文のうち、基準にあてはまる2編の論文を検討した。

(新城拓也)

3

海外他機関によるガイドラインの要約

呼吸困難に関して、学会またはそれに準じる組織が作成・承認している英文のガイドラインを、ガイドラインプールとした（P115、ガイドラインプールリスト参照）。

そのなかから、本ガイドライン委員会で検討後、作成プロセスの方法論が述べられており、臨床的に有意義と思われる7編を選択し、それらの記載のうち呼吸器症状に対する薬物療法の基本的な部分（特に推奨レベルが記載された部分）、臨床的に意義のあると思われる部分（他の専門家にコンサルトするために知っておくべきことなど）を抜粋して以下に要約した。

1 NCCN の緩和ケアに関するガイドライン（2009, NCCN）¹⁾

NCCN（National Comprehensive Cancer Network）のパネルメンバーにより作成されたコンセンサスレポートである。各推奨は、すべて低いエビデンスレベルに基づく推奨で、かつ、NCCNのコンセンサスが得られている2Aである。推測される生命予後ごとに治療アルゴリズムを示している。

1) 年単位、年から月単位、月から週単位の生命予後が見込まれる場合

[介 入]

- 症状の強さの評価
- 呼吸困難の原因疾患、併存疾患の治療
- 放射線治療
- 化学療法
- 胸腔穿刺、胸膜癒着、胸腔ドレナージ
- 気管支鏡治療
- 気管支拡張薬、利尿薬、コルチコステロイド、抗菌薬、輸血
- 症状緩和の治療
- 呼吸不全が重症でも回復可能な状態なら、一時的な補助呼吸管理（CPAP、BiPAP）
- 低酸素血症に対する酸素吸入
- 不安感に対するベンゾジアゼピン系薬の投与（初回投与の場合：ロラゼパムの0.5～1.0 mgを4時毎の経口投与）
- 咳嗽や呼吸困難に対するオピオイド製剤の投与（オピオイド未投与の場合：モルヒネの2.5～10 mgを4時間毎経口の投与）
- うちわや扇風機の使用、室温を下げる、ストレスへの対処、リラクセーション、体位の工夫などの非薬物療法
- 教育的、心理社会的および精神的支援

2) 週単位または日単位の生命予後が見込まれる場合（死期が迫った患者）

[介 入]

- 症状の強さの評価
- コミュニケーションが困難な患者では、呼吸困難による苦痛の程度を他覚的に判断する

- 快適性に焦点をおく
- 適切に、基礎疾患の治療を継続
- 症状緩和の治療
- 咳嗽、呼吸困難、空気飢餓感に対して、オピオイド製剤の投与（オピオイド未投与の場合：モルヒネの2.5～10 mgを4時間毎の経口投与、もしくは1～4 mgを4時間毎に静脈内投与）
- 不安、焦燥、空気飢餓感に対してベンゾジアゼピン系薬の投与（初回投与の場合：ロラゼパムの0.5～1.0 mgを4時毎に経口もしくは静脈内に投与）
- 教育的、心理社会的および精神的支援
- 過剰な気道分泌に対する対処（スコポラミン、hyoscyamine、アトロピン、glycopyrrolate）
- 酸素療法（ただし患者が主観的に症状緩和が得られている時）
- 状況に応じて人工呼吸の差し控え、中止、期間を限定した試行のいずれかを行う
- 患者・家族の好み、予後の見通し、回復の可能性を検討する
- 必要に応じて鎮静を行う
- 体液貯留が呼吸困難に関与している場合は、少量の利尿薬投与、輸液の中止
- 今後の経過や治療を助言する
- 精神的支援を行う

【評価】

- 呼吸困難と症状コントロールが適切になされているか
- 患者・家族の苦痛は緩和しているか
- 行っている症状コントロールは患者にとって十分な
- 介護者の負担は軽減しているか
- 人間関係はより改善されているか
- Quality of life (QOL) は改善されているか
- 生きる意味を見出しているか

これらの評価で、現状で満足であれば治療を継続する。また、症状とQOLを観察して治療方針の変更が必要かどうかを判断する。

これらの治療が不十分であれば、緩和ケアの専門家に相談し、さらに治療を行う。治療抵抗性の症状には鎮静を考慮する。

2 緩和ケア：エビデンスに基づいた ACCP の臨床ガイドライン (2003, Chest)²⁾

ACCP (American College of Chest Physicians) 作成の文献レビューによる肺がん患者の緩和ケアに関する推奨である。本文は以下の章で構成されている。

- 疼痛緩和、骨転移に対する緩和ケア
- 脊髄圧迫症状に対する緩和ケア、脳転移に対する緩和ケア
- 呼吸困難と咳嗽に対する緩和ケア
- 呼吸困難に対する薬物療法、咳嗽に対する薬物療法
- 胸水による呼吸困難に対する緩和ケア

- 呼吸困難と咳嗽に対する気管支鏡による治療
- 咯血に対する緩和ケア，気管食道瘻に対する緩和ケア
- 上大静脈症候群に対する緩和ケア

本項では，呼吸困難と咳嗽に対する緩和ケア，呼吸困難に対する薬物療法，咳嗽に対する薬物療法，胸水による呼吸困難に対する緩和ケア，呼吸困難と咳嗽に対する気管支鏡による治療について推奨文を抜粋した。

- すべての肺がん患者には，局所的な主気管支の閉塞，大量の胸水貯留，肺塞栓，慢性閉塞性肺疾患（COPD），うっ血性心不全の増悪などの治療可能な呼吸困難の原因があるかどうかをまず検討するべきである。低いエビデンスレベル，予想される益：中等度，弱い推奨：推奨グレードC
- 呼吸困難を伴うすべての肺がん患者には，呼吸困難のコントロールに酸素療法，気管支拡張薬，コルチコステロイド，抗菌薬，オピオイドの薬物療法を検討すべきである。低いエビデンスレベル，予想される益：中等度，弱い推奨：推奨グレードC
- 呼吸困難を伴うすべての肺がん患者には，コメディカルによる患者に対する教育と介入を検討すべきである。それらには呼吸法指導，活動のペース配分，リラクソスの方法，うちわや扇風機の活用，心理・社会的なサポートが含まれる。低いエビデンスレベル，予想される益：中等度，弱い推奨：推奨グレードC
- 持続する咳嗽を伴う肺がん患者にはオピオイドの投与が望ましい。中等度のエビデンスレベル，予想される益：中等度，強い推奨：推奨グレードB
- 呼吸困難の原因になる悪性胸水貯留は，まず胸腔穿刺によってドレナージされるべきである。中等度のエビデンスレベル，予想される益：高い，弱い推奨：推奨グレードC
- 胸水貯留を繰り返す，performance status（PS）が不良，予測される予後生命が短い肺がん患者にも，繰り返し胸腔穿刺を行うと胸水がコントロールできる可能性がある。中等度のエビデンスレベル，予想される益：小さい，弱い推奨：推奨グレードB
- 初回の胸腔穿刺，または胸腔鏡にて，肺が拡張した，PSが良好の非小細胞肺がん患者で繰り返し胸水が貯留をするようであれば，胸膜癒着術を行うべきである。高いエビデンスレベル，予想される益：中等度，中等度の推奨：推奨グレードB
- 小細胞肺がんの悪性胸水貯留の治療は，全身化学療法である。高いエビデンスレベル，予想される益：中等度，中等度の推奨：推奨グレードB
- 気管・気管支の中枢性の気道閉塞を伴う患者には気管支鏡検査を施行し，気管閉塞の原因（壁外圧迫または気管内の腫瘍進展，もしくはその両方）を検索すべきである。中等度のエビデンスレベル，予想される益：高い，中等度の推奨：推奨グレードB
- 気管・気管支の中枢性の気道閉塞を合併している患者には，気管支鏡的処置（レーザー，電気焼灼，アルゴンプラズマ凝固），ステント挿入が有効な可能性がある。他の方法（クライオセラピー・冷凍療法，近接照射療法，光力学的治療）も有効であるが即効性はない。低いエビデンスレベル，予想される益：高い，弱い推奨：推奨グレードC

3 肺がんの緩和ケア：エビデンスに基づいた ACCP の臨床ガイドライン (2007, Chest)³⁾

ACCP (American College of Chest Physicians) 作成の文献レビューによる推奨で、肺がん患者を対象としている。ACCP ガイドライン 2003 年度版の改訂。本文は、以下の章で構成されている。

- 疼痛緩和、骨転移に対する緩和ケア
- 呼吸困難と咳嗽に対する緩和ケア
- 骨転移に対する緩和ケア
- 脊髄圧迫症状に対する緩和ケア、脳転移に対する緩和ケア
- 咯血、胸水、上大静脈症候群に対する緩和ケア
- 気管食道瘻に対する緩和ケア
- うつ・倦怠感・その他の症状

本項では、呼吸困難に対する緩和ケア、咳嗽に対する薬物療法、胸水、うつ・倦怠感・その他の症状について推奨文を抜粋した。

- すべての肺がん患者で、局所的な主気管支の閉塞、大量の胸水貯留、肺塞栓、COPD、うっ血性心不全の増悪などの治療可能な呼吸困難の原因があるかどうかをまず検討するべきである。そして、呼吸困難の原因が特定されたら、原因の治療をすることが推奨される。低いエビデンスレベル：強い推奨
- 呼吸困難に関して、治療可能な原因が特定できないすべての肺がん患者に対して、オピオイドの投与が推奨される。また、酸素投与、気管支拡張薬、コルチコステロイドの投与が推奨される。低いエビデンスレベル：強い推奨
- 患者・家族教育、呼吸法指導、活動のペース配分、リラクセスの方法、扇風機（ファン）の活用、心理・社会的なサポートの非薬物療法が、すべての呼吸困難を伴った肺がん患者に推奨される。低いエビデンスレベル：弱い推奨
- 咳嗽を伴う肺がん患者には、治療可能な原因があるかどうかの精査を行うべきである。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- 治療可能な原因がない咳嗽を伴う肺がん患者には、咳嗽を抑えるためにオピオイドを用いるべきである。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- 症状を伴う悪性胸水を合併したがん患者に、症状緩和を目的に胸水穿刺、ドレナージがまず推奨される。低いエビデンスレベル：強い推奨
- 胸水穿刺、ドレナージを行っても再発する、症状を伴う悪性胸水を合併したがん患者には、胸腔チューブ、胸膜癒着が推奨される。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- すべての肺がん患者でうつを評価することが推奨される。もし、うつがあれば適切に対処する。低いエビデンスレベル：強い推奨

4 肺がんに伴う慢性咳嗽：エビデンスに基づいた ACCP の臨床ガイドライン (2006, Chest)⁴⁾

ACCP (American College of Chest Physicians) 作成の文献レビューによるガイドラインで、肺がん患者を対象としている。本項では、咳嗽、呼吸困難に関連する推奨文を抜粋した。

- 肺がんのリスクをもった患者、または、他臓器から肺への転移が疑われる患者が、咳嗽を伴った場合には、胸部単純 X 線検査が推奨される。エキスパートオピニオンによる強い推奨、予想される利益：確実
- がんが気管を侵襲していることが疑われる患者(血痰を伴った喫煙者など)には、胸部単純 X 線検査に異常所見がなくても、気管支鏡検査が適応となる。低いエビデンスレベル、予想される利益：確実、中等度の推奨
- 気管内の腫瘍が原因となる呼吸困難、血痰を生じる患者には、咳嗽を合併することが多い。咳嗽を緩和するためには、気管内腫瘍の処置をすることが推奨される。しかしながら、咳嗽の緩和のみを目的としてこの処置が適応になることは少ない。中等度のエビデンスレベル、予想される利益：不確実、弱い推奨
- 咳嗽を伴う肺がん患者には、中枢神経に作用する鎮咳薬であるモルヒネが推奨される。低いエビデンスレベル、予想される利益：中等度、弱い推奨

5 終末期患者の緩和ケア：エビデンスに基づいた ACP の臨床ガイドライン (2008)⁵⁾

ACP (American College of Physicians) 作成の文献レビューによるガイドラインで、終末期患者を対象としている。

[推奨]

- 医師は終末期患者に対して、定期的に痛み、呼吸困難、抑うつを評価するべきである。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- 医師は終末期患者に対して、効果が証明された方法で痛みの対処を行うべきである。がん患者に対して、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、オピオイド、ビスホスホネートを用いる。中等度のエビデンスレベル：強い
- 医師は終末期患者に対して、効果が証明された方法で呼吸困難の対処を行うべきである。呼吸困難が高度ならオピオイドを、低酸素血症には酸素療法を用いる。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- 医師は終末期患者に対して、効果が証明された方法でうつへの対処を行うべきである。がん患者に対しては、三環系抗うつ薬、SSRI、心理・社会的介入を用いる。中等度のエビデンスレベル：強い推奨
- 医師は、重篤な疾患の患者に対して、病状悪化の時の事前指示を含むアドバンスドケアプランニングを確認するべきである。低いエビデンスレベル：強い推奨

[解説の要約：呼吸困難]

- 進行した肺疾患および肺がんの呼吸困難にモルヒネが有効であることが示された。モルヒネの吸入は、経口投与のモルヒネと比べて効果に差がなかった。

- 過去の系統的レビューによると、進行肺癌患者に対するモルヒネの使用により、呼吸困難の緩和が認められた。吸入オピオイドは、経口投与のオピオイドと比較しても治療効果が上回ることはなかった。ジヒドロコデインを呼吸困難に投与した研究では、統計学的に有意ではあるが、臨床では問題とならないPaCO₂の上昇がみられた。
- 酸素と空気の吸入を比較した研究では、COPD、心不全、がんの患者に対する呼吸困難の緩和作用は結果が一致していない。

6 がん患者の倦怠感、食欲不振、うつ、呼吸困難に対するエビデンスに基づく推奨 (2008, JCO)⁶⁾

Johns Hopkins University の Sydney らが作成した文献レビューによるガイドラインで、がん患者を対象としている。本文は、倦怠感、食欲不振、うつ、呼吸困難の章で構成されている。本項では、呼吸困難の治療に関する推奨を抜粋した。

【推奨：呼吸困難全般】

- 新たに現れた呼吸困難、または、呼吸困難の増悪の原因を検索する
- 適切な時期に症状コントロールならびに原因の治療をする
- 適切な時期に治療効果を評価する
- 他の治療が無効である進行がんの患者にはオピオイドの導入を検討する

【推奨：悪性胸水】

- 胸腔穿刺を実施する
- 胸腔穿刺後の症状を観察する
- 胸水貯留、または、呼吸困難が再発するようであれば、胸膜癒着、胸水ドレナージを実施する

7 がんによる呼吸困難に対するエビデンスに基づいた対処法 (2007, ONS)⁷⁾

ONS (Oncology Nursing Society) ががん患者の看護のために作成したコンセンサスレポートである。

- 呼吸困難は、がん患者にとって苦痛で、衰弱させる症状である。呼吸困難に対する望ましい治療とは、治療可能な原因に対して適切な治療を行い、原因が治療不可能なら緩和ケアを行うことである。
- 経口・非経口投与された短時間作用モルヒネ製剤は呼吸困難を軽減することから治療として推奨される。酸素療法は、低酸素血症を伴うがん患者には呼吸困難を改善する効果がある。
- 吸入薬の使用が呼吸困難を改善するエビデンスは不確定である。鍼、呼吸法の指導といった非薬物療法も、十分なエビデンスがない。

(山田祐司)

■ ガイドラインプールリスト

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1, 2009) (NCCN ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 2) Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. Chest 2003 ; 123 (Suppl 1) : 284S-311S (ACCP ガイドライン, 2003)
- 3) Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS: American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 ; 132(Suppl 3) : 368S-403S (ACCP ガイドライン, 2007)
- 4) Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129(Suppl 1) : 147S-53S (ACCP ガイドライン, 2006)
- 5) Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008 ; 148 : 141-6 (ACP ガイドライン)
- 6) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3886-95 (JCO ガイドライン)
- 7) DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. Clin J Oncol Nurs 2008 ; 12 : 341-52 (ONS ガイドライン)

4

今後の検討課題

以下の案件については、今回のガイドライン作成過程において議論したが収束できなかったためか、取り上げたが十分な検討、議論を行う時間がなかったため、次回改訂の際に再度検討することとした。「用語の定義」「背景知識」では、用語の統一に関する議論が不十分であった。関係学会と協力したうえで用語の整理を行う必要がある。「推奨」では、エビデンスが不十分であったため詳細かつ具体的な記載ができなかった項目があった。今後、この領域の臨床研究を推進する必要がある。「関連する特定の病態の治療と非薬物療法」では、適切な臨床疑問を作成し、系統的文献検索を行い、推奨度とエビデンスレベルを決定し、治療の推奨を呈示することができなかった。これらはすべて今後の改訂で再度検討する必要がある。

1 今回のガイドラインでは、対応しなかったこと

- ダイジェスト版など、より簡便な普及のためのツールを作成すること
- 悪性胸水、咳嗽、死前喘鳴の推奨を明確に記載すること
- 呼吸困難に対する個々の薬剤の具体的な使用方法をエビデンスに基づいて詳細に記載すること

2 用語の定義、背景知識

- 「呼吸困難」と「呼吸困難感」の区別について詳細に検討すること
- 「呼吸不全」の臨床的な定義について明確にすること
- 意識障害や認知機能障害のあるがん患者の呼吸困難の評価方法について記載すること
- 呼吸困難に対する抗不安薬の具体的な投与方法について記載すること
- 呼吸リハビリテーション、呼吸理学療法、肺理学療法、胸部理学療法の区別について詳細に検討すること

3 今後の検討や、新たな研究の必要なこと

- 酸素吸入が、どのような病態のがん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- 呼吸困難があるがん患者に対する、酸素吸入の具体的な方法について記載すること
- 意識障害や認知機能障害のあるがん患者に対する、酸素吸入や、モルヒネの効果と安全性を検討すること
- モルヒネの全身投与が、どのような病態のがん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- 呼吸困難があるがん患者に対する、オピオイドの具体的な投与方法について検討すること
- モルヒネの吸入投与が、がん患者の呼吸困難を緩和させるか、させるとしたらどのような病態のがん患者に有効かを詳細に検討すること
- コデインの全身投与が、がん患者の呼吸困難を緩和させるか、させるとしたらどのような病態のがん患者に有効かを検討すること
- オキシコドン、フェンタニルの全身投与が、がん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- オピオイドの臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）が、がん患者の呼吸困難を緩

和させるか検討すること

- 呼吸困難があるがん患者に対する、オピオイドの具体的な臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）の方法について記載すること
- コルチコステロイドの全身投与が、がん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- 呼吸困難があるがん患者に対する、具体的なコルチコステロイドの投与方法について記載すること
- コルチコステロイドの全身投与が、どのような病態のがん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- 呼吸困難があるがん患者に対する、ベンゾジアゼピン系薬の全身投与の安全性について検討すること
- ベンゾジアゼピン系薬の全身投与が、どのような病態のがん患者の呼吸困難を緩和させるか検討すること
- 呼吸困難に対する非薬物療法の分類を詳細に検討すること
- 呼吸困難に対する非薬物療法（看護ケア，呼吸リハビリテーション，精神療法，リラクセーション，補完代替医療）の臨床研究を検討すること
- 呼吸困難に対する非薬物療法のうち，呼吸リハビリテーションと看護ケア，精神療法，リラクセーション，補完代替医療の区別を詳細に検討すること

（新城拓也）

索引

(太字は主要ページ)

◆和文◆

あ

アセチルシステイン 40
アトロピン 38, 41, 80
アルプラゾラム 38, 40
アンブロキシソール 40, 75
アンモニウム塩 75
悪性胸水 10, **70**
——の原因 **70**

い

イプラトロピウム 39, 41
イメージ療法 96
胃食道逆流 74

う

運動療法 **89**

え

エア・ブロンコグラム 35
エチゾラム 38, 40
エチルシステイン 40, 75
エビデンスレベル **6**
——, 定義 6
エブラジノン 40, 77
エルゴメータ 90
延髄 14

お

オキシコドン **58**
オピオイド 11
——受容体 37
横隔膜 14
音楽 86

か

カーリー線 35
カウンセリング 84

カルボシステイン 40, 75
がん性リンパ管症 22, 62
がんに伴う換気障害 21
下顎呼吸 33
化学受容器 **15**
外呼吸 18
咳嗽 10, **74**
——の原因 **74**
——の原因疾患 **75**
拡散障害 **19**
看護ケア 10, **82**
乾性咳嗽 74
換気血流比不均等 19
換気障害 **20**
感覚受容器 14
感覚野 16
感染後咳嗽 74

き

気管支拡張症 74
気管支拡張薬 **38**
気管支喘息 74
気管支内治療 75
奇異呼吸 33
機械受容器 14
機能評価尺度 **26**
喫煙 76
吸入コルチコステロイド薬 **38**
吸入抗コリン薬 **39**
急性呼吸促迫症候群 22
胸腔カテーテル 71
胸腔鏡 71
胸腔チューブ 70
胸腔腹腔シャント **71**
胸水 **70**
胸部CT検査 35
胸部理学療法 11
胸膜外徴候 35
胸膜癒着術 10, **71**

く

グループ認知行動療法 93
クロベラスチン 40, 77
口すほめ呼吸 82

け

ケアマネジメント 85
ゲフィチニブ 22
ゲムシタピン 22
経穴 99
経皮的酸素飽和度 34
経絡 99
頸動脈体 15
研究デザイン 6

こ

コーピング 84
コデイン 37, 40, 44, 57, 76
コルチコステロイド 37, 44, 61
コンソリデーション 35
呼吸困難 10, 14
——に伴う機能評価尺度 26
——の原因 22
——の質的評価尺度 26
——の発生のメカニズム 16
——の評価 24
——の評価シート 30
——の量的評価尺度 24
呼吸数 33
呼吸中枢 14
呼吸トレーニング 82
呼吸不全 10, 18
——の基準 18
呼吸法 82
呼吸リハビリテーション 11, 89
呼吸理学療法 11, 89
誤嚥 74
口腔・咽頭カンジダ 38
抗コリン薬 38, 79
拘束性換気障害 21
後鼻漏症候群 74
混合性換気障害 21

さ

サルブタモール 38, 41
嗄声 74
酸素 44

酸素吸入 47
酸素療法 47

し

ジアゼパム 38, 40, 77
シクロホスファミド 22
シスプラチン 71
ジヒドロコデイン 40
ジメモルファン 40, 77
支持的精神療法 93
死前喘鳴 10, 34, 38, 79
——の原因 79
指圧 99
失調性呼吸 33
湿性咳嗽 74
質的評価尺度 26
縦隔気腫 74
小線源療法 75
心不全 74
身体化 16
呻吟 10
鍼灸 98

す

スコボラミン臭化水素酸塩 38, 41, 79
ステント留置 75
スパイロメトリー 20
推奨度 9
推奨の強さ 7

せ

声音震盪 33
精神力動的精神療法 93
精神療法 10, 93
扇風機 83
漸進的筋弛緩法 96

そ

送風 83

た

タルク 71
大動脈体 15
大脳皮質 14

ち

チェーン・ストークス呼吸 33

チオトロピウム 39, 41
チベピジン 40, 77
チャブレン 85
鎮静 44

つ

ツロブテロール 41

て

デキサメタゾン 37, 40
デキストロメトルファン 40, 77
テトラサイクリン 71
デルファイ法 104
テルブタリン 38, 41
低酸素血症 18, 47

と

ドキシサイクリン 72
ドキシソルピシン 71
トレッドミル 90
ドレナージ 70
動脈血ガス分析 34

な

内呼吸 18

に

認知行動療法 93

は

パロキセチン 77
肺炎 74
肺活量 20
肺刺激受容器 15
肺伸展受容器 15
肺塞栓 22, 74
肺胞気-動脈血酸素分圧較差 18
肺胞低換気 18
肺理学療法 11, 89
鍼治療 98
反回神経麻痺 74

ひ

ビオー呼吸 33
ピシバニール 71
びまん性肺胞障害 22
評価シート 30

ふ

ファン 83
フェンタニル 58
——の吸入投与 59
ブチルスコポラミン臭化物 38, 41, 80
ブドステイン 40
ブラキセラピー 75
フルチカゾン 38
フルトロピウム 39
ブレオマイシン 22, 71
プロカテロール 38, 41
フロセミド 67
——の吸入投与 67
プロマゼパム 40
ブロムヘキシシン 40, 75
不安 93
文献検索式 106

へ

ベクロメタゾン 38
ベタメタゾン 37, 40
ベンゾジアゼピン系薬 37, 44, 63
ペントキシベリン 40, 77
閉塞性換気障害 20

ほ

補完代替医療 11, 98
蜂巣肺 35

ま

マイトマイシン C 71
慢性気管支炎 74

み

ミダゾラム 40, 64
ミノサイクリン 71

む

ムスカリン受容器 38, 39

め

メチルシステイン 40
迷走神経受容器 15

も

モルヒネ 37, 40, 44, 52, 76
モルヒネの吸入投与 54

モルヒネの全身投与 52

ゆ

輸液 80

よ

ヨード塩 75

抑うつ 93

り

リゾチーム 75

リッカート尺度 25

リドカインの吸入 75

リハビリテーション 89

リフレクソロジー 98

リラクセーション 10, 84, 95

量的評価尺度 24

ろ

ロラゼパム 38, 40

肋間筋 14

肋骨骨折 74

◆欧文◆

A

A-aDO₂ 18

ACCP ガイドライン 110, 112, 113

ACE 阻害薬 76

ACP ガイドライン 113

acute respiratory distress syndrome 22

AGREE 評価法 105

air bronchogram sign 35

B

β (受容体) 刺激薬 38

Biot 呼吸 33

C

Cancer Dyspnea Scale (CDS) 26

Chronic Respiratory Questionnaire-Dyspnea subscale (CRQ-D) 27

coarse crackle 34

complementary and alternative medicine (CAM) 11, 98

consolidation 35

CT 35

C 線維受容器 15

D

Dyspnea Descriptor Questionnaires (DDQ) 26

F

FEV_{1.0} 20

FEV_{1.0}% 20

Fletcher scale 32

G

General Health Questionnaire (GHQ) 93

H

Hugh-Jones の分類 32

J

JCO ガイドライン 114

K

Kerley's line 35

M

modified Borg Scale (mBS) 25

Motor Neurone Disease-Dyspnea Rating Scale (MDRS) 28

MRC (Medical Research Council) dyspnea scale 32

N

NCCN ガイドライン 109

Numerical Rating Scale (NRS) 24

O

OK432 71, 72

ONS ガイドライン 114

Q

quality of life (QOL) 3

S

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 93

STAS-J 29

stridor 34

superior vena cava obstruction 22

Support Team Assessment Schedule (STAS) 28

T

trapped lung 71

V

Visual Analogue Scale (VAS) 25

vital capacity (VC) 20

W

wheeze 34

X

X線 35

◆数字◆

1秒率 20

1秒量 20

6分間歩行試験 90

I型呼吸不全 18

II型呼吸不全 18

がん患者の
呼吸器症状の緩和に関するガイドライン
2011年版 定価(本体 2,000 円+税)

2011年 7月 27日 第1版第1刷発行
2012年 4月 10日 第2刷発行

編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
緩和医療ガイドライン作成委員会

発行者 古谷 純朗

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

© 2011

検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-10156-1

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。