

2

呼吸困難に対する薬物療法

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

- ▶ 5 呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの全身投与は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 6 呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 5 がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの全身投与を行うことを推奨する。
1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)
- ▶ 6 がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの吸入投与を行わないことを提案する。
2B (弱い推奨, 中程度のエビデンス)

▶ 臨床疑問 5

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの全身投与を行うことを推奨する。
1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)

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4件と系統的レビューが2件ある。

Navigante ら (2010)¹⁾は、外来通院中で安静時に中等度から重度の呼吸困難があり、performance status (PS) ≤3 のがん患者 63 名を、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) に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。評

価項目である投与開始2日目、3日目、4日目、5日目の呼吸困難NRSの中央値は、モルヒネ群で開始前より低下していたが、モルヒネ群と比較してミダゾラム群で有意に低かった。モルヒネ群、ミダゾラム群とも重篤な有害事象は認めなかったが、モルヒネ群の19.4%、ミダゾラム群の12.5%に傾眠(CTCAE^{*} v3.0でGrade 2以上)を認めた。

Naviganteら(2006)²⁾は、予測される予後が1週間以内で安静時の重度の呼吸困難がある終末期がん患者101名を、モルヒネ単独投与群〔モルヒネ皮下注2.5mgを4時間毎に定期投与もしくは定期モルヒネ投与量を25%増量(呼吸困難時レスキュー薬はミダゾラム皮下注)〕、ミダゾラム単独投与群〔ミダゾラム皮下注を4時間毎定期投与(呼吸困難時レスキュー薬はモルヒネ皮下注)〕、モルヒネ+ミダゾラム併用群の3群に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。評価項目である試験開始24時間後、48時間後の呼吸困難の修正Borgスケールの中央値は、モルヒネ単独投与群では投与開始前と比較して低下していたが、モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で統計学的に有意な差を認めなかった。48時間後の死亡率についてはモルヒネ単独投与群31.4%、ミダゾラム単独投与群30.3%であった。

Mazzocatoら³⁾は、呼吸困難を伴うがん患者9名を、モルヒネ群(モルヒネ5mg/回の皮下注もしくは経口モルヒネ速放性製剤1回分の50%量を皮下注投与)とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせて、呼吸困難強度を評価した。評価項目である投与前と45分後の呼吸困難VAS(0~100mm)の変化は、プラセボ群と比較してモルヒネ群で統計学的に有意に改善していた(モルヒネ群:25改善vsプラセボ群:0.6悪化)。この試験では、プラセボ群では有害事象は認めず、モルヒネ群では3名が一過性の有害事象を認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。

Brueraら⁴⁾は、呼吸困難を伴う終末期がん患者10名を、モルヒネ群(モルヒネの4時間毎の定期投与分を50%増量)とプラセボ群に無作為に割り付け、クロスオーバーさせて、呼吸困難強度を評価した。評価項目である投与30分後、45分後、60分後の呼吸困難VAS(0~100mm)は、プラセボ群と比較してモルヒネ群で統計学的に有意に低値であった。両群とも呼吸抑制は認めなかった。

Ben-Aharonら⁵⁾による系統的レビューでは、基準に合致した3つの臨床試験のメタアナリシスを実施して、呼吸困難に対するモルヒネの全身投与は対照群と比較して有意に呼吸困難を軽減する効果があると結論した。

以上より、これまでの研究では、モルヒネの全身投与はプラセボと比較して、がん患者の呼吸困難を統計学的に有意に緩和することが示されている^{3,4)}。一方、実薬の対照群との比較試験^{1,2)}では、がん患者の呼吸困難に対するモルヒネ全身投与の優位性は示せなかったが、これらの試験はバイアスリスクが高い試験であった。また、モルヒネ全身投与に伴う有害事象は、医療従事者による十分な観察を行うことで許容されることが考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの全身投与を行うことを推奨する。ただし全身状態や呼吸状態の悪い患者では、モルヒネ全身投与開始後に、意識状態の変化や呼吸抑制に関して慎重に観察を行うこととする。

* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

有害事象共通用語基準。治療・手技の実施に関連した可能性のある好ましくない、意図しない徴候を1~5の5段階(grade)の重症度で分類した基準であり、最新のバージョンは4.0である。

▶ 臨床疑問 6

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの吸入投与を行わないことを提案する。

2B (弱い推奨, 中程度のエビデンス)

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2件ある。

Bruera ら⁶⁾は、呼吸困難を伴うがん患者12名を、モルヒネ吸入群（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）とモルヒネ皮下注射投与群（モルヒネ吸入群と同量のモルヒネを皮下注射で投与）に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、呼吸困難の強度を評価した。主要評価項目である投与60分後の呼吸困難NRS（0～10）中央値は、両群間に統計学的有意差を認めなかった（モルヒネ吸入群：2 vs モルヒネ皮下注射投与群：3）。有害事象は、眠気、悪心、発汗、喘鳴のNRS中央値について両群間に統計学的有意差を認めなかった。

Davis ら⁷⁾は、呼吸困難を伴うがん患者79名を、モルヒネ吸入投与群（5～50 mg）とプラセボ吸入群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、呼吸困難の強度を評価した。評価項目である投与前と投与60分後の呼吸困難VAS（0～10 cm）平均値の変化量（mm）は、両群間に統計学的有意差を認めなかった（モルヒネ吸入群：9.58 vs プラセボ吸入群：7.66）。有害事象は、眠気と悪心について両群に統計学的有意差を認めなかった。

以上より、これまでの研究では、モルヒネ吸入投与がプラセボおよび対照群と比較してがん患者の呼吸困難を改善する明確な根拠は認めない。モルヒネ全身投与の呼吸困難に対する有効性が示されている現状において、モルヒネ吸入を行う利点はないと考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの吸入投与を行わないことを提案する。

（小原弘之，渡邊絃章）

【文献】

臨床疑問 5

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
 - 4) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119: 906-7
 - 5) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012; 51: 996-1008

臨床疑問 6

- 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) Davis CL, Penn K, A'Hern R, et al. Single dose randomized controlled trial of nebulized morphine in patients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1996; 10: 64-5

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（オキシコドン、フェンタニル、コデイン・ジヒドロコデイン）は有効か？

関連する臨床疑問

- ▶ 7 呼吸困難を有するがん患者に対して、オキシコドンの全身投与は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 8 呼吸困難を有するがん患者に対して、フェンタニルの全身投与は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 9 呼吸困難を有するがん患者に対して、コデイン・ジヒドロコデインの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 7 がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの全身投与が困難な場合に代替としてオキシコドンの全身投与を行うことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）
- ▶ 8 がん患者の呼吸困難に対して、フェンタニルの全身投与を行わないことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）
- ▶ 9 がん患者の呼吸困難に対して、コデイン・ジヒドロコデインの全身投与を行うことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）

▶ 臨床疑問 7

呼吸困難を有するがん患者に対して、オキシコドンの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネの全身投与が困難な場合に代替としてオキシコドンの全身投与を行うことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、観察研究が2件（後ろ向きコホート研究1件，症例報告1件）ある。

Kawabata¹⁾は、さまざまな症状の緩和を目的としてヒドロコタルニンを含ん

だ塩酸オキシコドンの複合注射製剤を持続皮下投与した終末期がん患者 136 名中、投与期間が 48 時間以内であった 28 名と意識障害を認めた 13 名を除外した 95 名の診療録を後ろ向きに調査した。独自の 3 件法ツールでの評価においてスコアが改善した例を改善例と定義したところ、投与開始時に呼吸困難を認めた 44 名中 39 名 (88.6%) で呼吸困難が改善した。有害事象としては、試験全体で 18 名に傾眠を認めたが、重篤な呼吸抑制は認めなかった。

Shinjo ら²⁾は、モルヒネ持続皮下投与でがん患者の呼吸困難が軽減されたのちオキシコドン徐放性製剤内服へ変更した 3 名に関する症例報告を行った。この 3 名では、オキシコドン徐放性製剤内服へ変更後も呼吸困難はモルヒネ投与時と同等に緩和された。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく、その根拠は不十分であるが、オキシコドンの全身投与は、がん患者の呼吸困難を緩和する可能性が示唆されている。また、オキシコドンの全身投与に伴う有害事象は、医療従事者による十分な観察を行うことで許容されると考えられ、腎機能障害合併例やモルヒネによる有害事象でモルヒネ投与を回避することが望ましい場合に、モルヒネの代替となる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネの全身投与が困難な場合に、モルヒネの代替としてオキシコドンの全身投与を行うことを提案する。

▶ 臨床疑問 8

呼吸困難を有するがん患者に対して、フェンタニルの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、フェンタニルの全身投与を行わないことを提案する。

2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

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 2 件と系統的レビューが 1 件ある。

Pinna ら³⁾は、NRS 3/10 以上の体動時呼吸困難のある進行期がん患者 13 名を、oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, 本邦未発売) 群 (オピオイド未投与の場合は OTFC 200 μ g, オピオイド既使用の場合は 400 μ g を投与) とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせて、6 分間歩行試験後の呼吸困難強度を評価した。評価項目である 6 分間歩行試験後 30 分・60 分時点の呼吸困難 NRS は両群間に統計学的有意差はなく、歩行距離も両群間に統計学的有意差を認めなかった。有害事象は両群とも認められなかった。

*1: breakthrough dyspnea 発作的、突発的な呼吸困難の状態を示し、短時間に突発的に出現する呼吸困難 (episodic dyspnea) と表現される呼吸困難と同等の概念と考えられている。従来の労作時呼吸困難を含む概念とされているが、breakthrough dyspnea, episodic dyspneaともまだ定義は定まっていない。

Hui ら⁴⁾は、breakthrough dyspnea^{*1}の平均値が NRS 3/10 以上のがん患者 20 名を、フェンタニル群 (定期オピオイドの総投与量に従って規定した量のフェンタニルを皮下投与) とプラセボ群に無作為に割り付け、試験薬投与前後に 2 回運動負荷 (6 分間歩行試験) を行い、呼吸困難を評価する介入の実現可能性を検証する試験 (feasibility study) を行った (両群間の比較は行われず)。「1 回目 (= 試験薬投与なし) の 6 分間歩行試験前後の NRS 差」-「2 回目 (= 試験薬投与後) の 6 分間歩行試験前後の NRS 差」はフェンタニル群 0.9, プラセボ群 1.3 で、フェンタニル群はプラセボ群と比べ NRS の改善効果を上回らなかった。

以上より、これまでの研究は、がん患者の運動負荷時の呼吸困難に対するフェンタニルの全身投与の効果を検討したもののみであり、結果も呼吸困難を緩和することは示されていない。また、健常者や非がん患者に対するフェンタニル投与も対象に含んだ系統的レビューでも、有効性に関する確実な結果は不足している、と結論されている¹⁰⁾。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、フェンタニルの全身投与を行わないことを提案する。

▶ 臨床疑問 9

呼吸困難を有するがん患者に対して、コデイン・ジヒドロコデインの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、コデイン・ジヒドロコデインの全身投与を行うことを提案する。

2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、がん患者を対象とした無作為化比較試験が 1 件と非がん患者を対象とした無作為化比較試験が 4 件ある。

Leppert ら⁵⁾は、がん疼痛を有するオピオイドを使用していないがん患者 15 名を、ジヒドロコデイン群 (ジヒドロコデイン 120 mg/日) とトラマドール群 (トラマドール 200 mg/日) に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、疼痛の強度および生活の質 (QOL) を評価した。QOL の評価として実施された EORTC QLQ-C30^{*2}の呼吸困難に関する下位項目の評価では、両群間に統計学的有意差を認めなかった。

Chua ら⁶⁾は、慢性心不全患者 12 名を、ジヒドロコデイン群 (ジヒドロコデイン 1 mg/kg) とプラセボ群に無作為に割り付け、呼吸困難の強度を評価した。評価項目であるトレッドミルテストでの負荷開始 6 分後の修正 Borg スケールは、プラセボ群と比較してジヒドロコデイン群で統計学的に有意に低値であった。有害事象としては、悪心をジヒドロコデイン群 1 名に認めた。

*2: EORTC QLQ-C30
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 の略語。がん患者を対象とした自記式 QOL 調査票で、機能スケールと症状スケールの合計 30 項目で構成されている。

Rice ら⁷⁾は、chronic airflow obstruction 患者 7 名を、ジヒドロコデイン群（ジヒドロコデイン 120 mg/日）とプロメタジン群（プロメタジン 100 mg/日）に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、呼吸困難の強度を評価した。評価項目である 12 分間歩行テストでの呼吸困難 VAS（0～10 cm）は、両群間で統計学的有意差は認めなかった。有害事象として眠気をプロメタジン投与群 3 名、ジヒドロコデイン群 4 名に認めた。

Johnson ら⁸⁾は、呼吸困難を有する chronic airflow obstruction 患者 19 名を、ジヒドロコデイン群（15 mg/回）とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、呼吸困難の強度を評価した。評価項目である 1 週間の呼吸困難 VAS 平均値（0～10 cm）およびトレッドミルテストでの負荷時の呼吸困難 VAS 値は、いずれもプラセボ群と比較してジヒドロコデイン群で統計学的に有意に低値であった。有害事象の発現に両群間で統計学的有意差は認めなかった。

Woodcock ら⁹⁾は、呼吸困難を有する chronic airflow obstruction 患者 12 名を、ジヒドロコデイン群（ジヒドロコデイン 1 mg/kg）とカフェイン群（カフェイン 5 mg/kg）、アルコール群、プラセボ群に無作為に割り付け、呼吸困難の強度を評価した。評価項目であるトレッドミルテストでの運動負荷開始 45 分後の VAS 値（0～10 cm）は、プラセボ群と比較してジヒドロコデイン群で統計学的に有意に低値であった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、がん患者のみを対象とした呼吸困難に対するコデイン・ジヒドロコデインの全身投与の有効性を検討した試験が 1 件あるのみでバイアスリスクも高いため、この試験の結果のみでは結論づけられない。しかしながら、非がん患者を対象とした 4 件の無作為化比較試験のうち 3 件でコデイン・ジヒドロコデイン全身投与はプラセボと比較して統計学的に有意に呼吸困難の緩和を認めたことから、がん患者の呼吸困難に対してもコデイン・ジヒドロコデイン全身投与が有効である可能性がある。また、本邦の臨床現場においては、オピオイドナイド^{*}の患者に対して、初回のオピオイド導入時などにモルヒネの代替薬として実際に使用される場合もある。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、コデイン・ジヒドロコデインの全身投与を行うことを提案する。

（小原弘之，渡邊絃章）

*：オピオイドナイド
オピオイド未使用の状態。

【文 献】

臨床疑問 7

- 1) Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 305-11
- 2) Shinjo T, Okada M. Efficacy of controlled-release oxycodone for dyspnea in cancer patients—three case series. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 529-32

臨床疑問 8

- 3) Pinna MÁ, Bruera E, Moralo MJ, et al. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2015; 32: 298-304

- 4) Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 209-17

臨床疑問 9

- 5) Leppert W, Majkovicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1681-7
- 6) Chua TP, Harrington D, Ponikowski P. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 147-52
- 7) Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, et al. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 287-92
- 8) Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 675-7
- 9) 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

【参考文献】

臨床疑問 8

- 10) Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, et al. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 874-86

3 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

- ▶ 10 呼吸困難を有す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呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 11 呼吸困難を有するがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とオピオイドの併用は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 10 がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与を行わないことを提案する。
2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)
- ▶ 11 がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬をオピオイドに併用することを提案する。
2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

▶ 臨床疑問 10

呼吸困難を有す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呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与を行わないことを提案する。

2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

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2件と系統的レビューが1件ある。

Navigante ら (2010)¹⁾は、外来通院中の呼吸困難を有するがん患者63名を、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)とモルヒネ群(効果的投与量の経口モルヒネを4時間毎に定期投与)に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。評価項目である投与開始2日目、3日目、4日目、5日目の呼吸困難NRSの中央値は、モルヒネ群と比較してミダゾラム群で統計学的に有意に低かった。有害事象については両群とも重篤な有害事象は認めなかったが、モルヒネ群の19.4%、ミダゾラム群の12.5%に傾眠(CTCAE v3.0でGrade 2以上)を認めた。

一方、Navigante ら (2006)²⁾は、予測される生命予後が1週間以内である重度の呼吸困難を有するがん患者 101 名を、モルヒネ単独投与群 [モルヒネ皮下注 2.5 mg を4時間毎に定期投与もしくは定期モルヒネ投与量を25%増量 (呼吸困難時レスキュー薬はミダゾラム皮下注)], ミダゾラム単独投与群 [ミダゾラム皮下注を4時間毎に定期投与 (呼吸困難時レスキュー薬はモルヒネ皮下注)], モルヒネ+ミダゾラム併用群に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。評価項目とされた試験開始24時間後、48時間後の修正 Borg スケールの中央値は、モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で統計学的有意差を認めなかった。48時間後の死亡率についてはモルヒネ単独投与群 31.4%, ミダゾラム単独投与群 30.3%であった。

Simon ら³⁾による系統的レビューでは、文献化されていない臨床試験を含め、がん患者のみを対象とした研究結果のメタアナリシスが行われ、呼吸困難を有するがん患者においてベンゾジアゼピン系薬はプラセボおよびモルヒネと比較し、呼吸困難の有意な改善を示せなかった。

以上より、これまでの研究では結果が一致しておらず、がん患者のみを対象とした1つの無作為化比較試験¹⁾でベンゾジアゼピン系薬はモルヒネに比較して有意な効果を示しているものの、バイアスリスクの高い試験であり、その研究を含めたメタアナリシスでベンゾジアゼピン系薬はプラセボ・対照薬と比較して統計学的に有意な改善を示さなかった。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与を行わないことを提案する。

▶ 臨床疑問 11

呼吸困難を有するがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とオピオイドの併用は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬をオピオイドに併用することを提案する。

2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

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、観察研究が2件ある。

Navigante ら (2006)²⁾は、予測される生命予後が1週間以内である重度の呼吸困難を有するがん患者 101 名を、モルヒネ単独投与群 [モルヒネ皮下注を4時間毎に定期投与もしくは定期モルヒネ投与量を25%増量 (呼吸困難時レスキュー薬はミダゾラム皮下注)], ミダゾラム単独投与群, モルヒネ+ミダゾラム併用群 [モルヒネ皮下注を4時間毎に定期投与もしくは定期モルヒネ投与量を25%増量に加えミダゾラム皮下注を4時間毎に定期投与 (呼吸困難時レスキュー薬はモルヒネ皮下注)] に

無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。評価項目とされた試験開始 24 時間後、48 時間後の修正 Borg スケールの中央値は、モルヒネ単独投与群とモルヒネ＋ミダゾラム併用群で統計学的有意差を認めなかった。一方、試験開始 24 時間後に呼吸困難が改善した患者の割合は、モルヒネ＋ミダゾラム併用群はモルヒネ単独群と比較し統計学的に有意に高かった。48 時間後の死亡率についてはモルヒネ単独投与群 31.4%、モルヒネ＋ミダゾラム併用群 30.3%であった。

Gomutbutra ら⁴⁾は、緩和ケアサービス紹介時に中等度から重度の呼吸困難を有し、初回評価から 24 時間以内のフォローアップ評価を受けた患者 115 名（うちがん患者は 73 名）を後ろ向きに調査した。呼吸困難強度は独自の 4 件法スケールで評価され、介入 24 時間後における呼吸困難改善の有無を評価した。24 時間後の評価時点において、無投薬 27 名、オピオイド単独投与 50 名、ベンゾジアゼピン系薬とオピオイド併用 35 名であった。呼吸困難改善症例の割合は、オピオイド単独投与群は無投薬群と統計学的有意差がなかったが、ベンゾジアゼピン系薬とオピオイド併用群は無投薬群と比較して統計学的に有意に高かった。

Clemens ら⁵⁾は、緩和ケア病棟入院時に不安に関連した呼吸困難を有するがん患者 26 名にオピオイド〔モルヒネもしくは hydromorphone（本邦未承認）〕とロラゼパムを投与し、投与前後の呼吸困難強度（NRS）を前向きに評価した。投与 120 分後の安静時および労作時呼吸困難は、緩和ケア病棟入院時と比較し、統計学的に有意な改善を認めた。

＊ ＊

以上より、2 件の観察研究においてオピオイドとベンゾジアゼピン系薬の併用によるがん患者の呼吸困難改善効果が示唆され、対象が生命予後 1 週以内の終末期患者に限られてはいるががん患者のみを対象とした 1 つの無作為化比較試験で、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と比較して一部の評価項目で呼吸困難に対する有意な効果を示した。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系薬をオピオイドに併用することを提案する。ただし、本項で扱うベンゾジアゼピン系薬の使用は、「苦痛緩和のための鎮静」を意図した投与方法ではないため、特に全身状態の悪い患者では、ベンゾジアゼピン系薬をオピオイドと併用開始後に、意識状態に関して慎重な観察を行うこととする。

（松田能宣，合屋 将）

【文 献】

臨床疑問 10, 11

- 1) Navigante AH, Castro MA, Cerchiatti 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
- 2) Navigante AH, Cerchiatti 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
- 3) 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 Syst Rev* 2010 (1): CD007354
- 4) Gomutbutra P, O'Riordan DL, Pantilat SZ. Management of moderate-to-severe dyspnea in

- hospitalized patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 885-91
- 5) Clemens KE, Klaschik E. Dyspnoea associated with anxiety—symptomatic therapy with opioids in combination with lorazepam and its effect on ventilation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 2011; 19: 2027-33

4 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？

関連する臨床疑問

- ▶ 12 呼吸困難を有するがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 12 がん患者の呼吸困難に対して、フロセミドの吸入投与を行わないことを推奨する。

1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)

▶ 臨床疑問 12

呼吸困難を有するがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、フロセミドの吸入投与を行わないことを推奨する。

1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、2件の無作為化比較試験がある。

Wilcock ら¹⁾は、呼吸困難を有するがん患者 15 名を、フロセミド吸入群 (40 mg) とプラセボ吸入群および無治療群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせ、呼吸困難の強度を評価した。評価項目である arm exercise test* による最大運動負荷時の修正 Borg スケールは、両群間に統計学的有意差を認めなかった (フロセミド吸入群: 2.3 vs プラセボ吸入群: 2.5)。またフロセミド吸入に伴う有害事象は認めなかった。

Stone ら²⁾は、呼吸困難を有する進行がん患者 7 名を、フロセミド吸入群 (20 mg) とプラセボ吸入群に無作為に割り付け、呼吸困難の強度を評価した。評価項目である治療前と治療 120 分後における呼吸困難 VAS (0~100 mm) の変化量は、両群間に統計学的有意差を認めなかった (フロセミド吸入群: +17 mm vs プラセボ吸入群: -25 mm)。また、有害事象については未記載であった。

**

以上より、これまでの研究では、フロセミドの吸入投与はプラセボと比較してが

* : arm exercise test

腕運動負荷試験は、少ない運動負荷で呼吸困難のあるがん患者の呼吸困難を評価する方法である。座位で肩の高さの上下 20 cm の範囲で片方ずつ 1 分間に 80 回のリズムに合わせて動かし、運動耐用能から呼吸困難の程度や肺機能を評価する。

ん患者の呼吸困難を改善する明確な根拠は認めない。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の呼吸困難に対して、フロセミドの吸入投与を行わないことを推奨する。

(渡邊紘章, 小原弘之)

【文献】

臨床疑問 12

- 1) 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
- 2) Stone P, Rix, Kurowska A, et al. Re: Nebulized furosemide for dyspnea in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 274-5

5 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？

関連する臨床疑問

- ▶ 13 呼吸困難を有するがん患者に対して、病態を問わずコルチコステロイドの全身投与を行うことは呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 14 がん性リンパ管症による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 15 上大静脈症候群による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 16 主要気道閉塞 (MAO) による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 13 呼吸困難を有するがん患者に対して、病態を問わず一律にはコルチコステロイドの全身投与を行わないことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)
- ▶ 14 がん性リンパ管症による呼吸困難を有す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ことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)
- ▶ 15 上大静脈症候群による呼吸困難を有す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ことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)
- ▶ 16 主要気道閉塞 (MAO) による呼吸困難を有す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ことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)

▶ 臨床疑問 13

呼吸困難を有するがん患者に対して、病態を問わずコルチコステロイドの全身投与を行うことは呼吸困難を緩和するか？

推奨

呼吸困難を有するがん患者に対して、病態を問わず一律にはコルチコステロイドの全身投与を行わないことを提案する。

2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究には、観察研究が4件ある（症例報告2件を含む）。

Hardy ら¹⁾は、何らかの病態や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名を対象として、前向き観察研究を行った。治療効果は4段階の自己評価による症状スコア（0：なし～3：重度）で、1週間ごとに8週まで評価され、時期を問わず最も良いスコアを“Best overall response”と定義した。呼吸困難を伴う15名のうち治療効果が解析可能な13名において、開始時と比較したBest overall responseが改善であったのは5名（39%）であった。

Mercadante ら²⁾は、在宅緩和ケアサービスを受けるがん患者で、何らかの病態や症状のためコルチコステロイドの投与が開始された50名を対象として、前向き観察研究を行った。4段階の症状スコア（0：全くない～3：重度）で、2または3が適格基準で、スコアが0または1になれば有効と判定した。治療経過は全患者の死亡時まで観察された。呼吸困難に対してコルチコステロイドを投与された18名のうち、13名（72%）は有効であった。

Elsayem ら³⁾は、主要気道閉塞（major airway obstruction：MAO）を呈しコルチコステロイドの投与が開始されたがん患者3名に関する症例報告を行った。そのうち主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有するがん患者2名に対してコルチコステロイドの全身投与を行い、呼吸困難NRS（0～10）で評価した。コルチコステロイドの投与開始後、2名（100%）とも12時間以内に著明な呼吸困難の改善を認めた（NRS 6～7→2, NRS 10→1～2）。

Storck ら⁴⁾は、がん性リンパ管症に伴う呼吸困難を有する子宮頸がん患者1名に関する症例報告を行った。モルヒネの全身投与、アルブテロールの吸入とともにコルチコステロイドの全身投与を行ったところ、呼吸状態はほとんど改善せず急速に悪化した。呼吸困難自体の変化は報告されなかった。

上記4件の観察研究において、病態・症状を問わずコルチコステロイドの全身投与を行った際の有害事象としては、不眠・せん妄（20%）、感染症（口腔内カンジダ症を含む）（24%）、高血糖（4%）、消化管出血（10%）が報告され、重篤な有害事象も12%にみられた。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、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が有効である可能性が示唆された。しかしながら、これらの研究は研究デザインの質が非常に低く、十分な根拠とはいえない。また、コルチコステロイドの全身投与が奏効する患者の背景や病態については明らかではない。さらに、有害事象も稀ではなく報告されている。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、呼吸困難を有するがん患者に対して、原因病態を問わず一律にはコルチコステロイドの全身投与を行わないことを提案する。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、主要気道閉塞（MAO）、気管支攣縮、化学療法・放射線治療による肺障害）がある場合は、条件付きでコルチコステロイドの全身投与を検討してもよい。

▶ 臨床疑問 14

がん性リンパ管症による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

がん性リンパ管症による呼吸困難を有す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ことを提案する。

2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)

解説

本臨床疑問に対する臨床研究には、観察研究が2件ある(症例報告1件を含む)。

Hardy ら¹⁾は、何らかの病態や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名を対象として、前向き観察研究を行った。治療効果は4段階の自己評価による症状スコア(0:なし~3:重度)で、1週間ごとに8週まで評価され、時期を問わず最も良いスコアを“Best overall response”と定義した。がん性リンパ管症*に対してコルチコステロイドが投与された患者は10名だったが、がん性リンパ管症を有する患者に関する呼吸困難の有無や呼吸困難の変化については報告されていない。

Storck ら⁴⁾は、がん性リンパ管症による呼吸困難を有する子宮頸がん患者1名に関する症例報告を行った。モルヒネの全身投与、アルブテロールの吸入とともにコルチコステロイドの全身投与を行ったところ、呼吸状態はほとんど改善せず、急速に悪化した。呼吸困難自体の変化は報告されなかった。

以上より、これまでの研究では、がん性リンパ管症による呼吸困難を有す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ことで呼吸困難が緩和するという根拠はない。しかしながら、臨床現場では、がん性リンパ管症による呼吸困難に対してコルチコステロイドの全身投与が慣習的に行われることが多く、Oxford Textbook of Palliative Medicine (4th ed.)⁶⁾では、がん性リンパ管症による呼吸困難の緩和を目的としてコルチコステロイドが慣習的に用いられており、開始量としてデキサメタゾン4~12mg/日を用いてもよいと記載されている。上記のとおり、がん性リンパ管症に対するコルチコステロイド全身投与に関する研究自体が不足しており、その慣習を否定するに足る質の高い根拠もない。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、がん性リンパ管症による呼吸困難を有す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ことを提案する。ただし、コルチコステロイドの投与開始後は、有効性と有害事象について慎重に評価し、無効例では速やかに中止することを前提とする。また、がん性リンパ管症合併例に対して、抗がん治療(化学療法や放射線治療など)の適応がある場合は、抗がん治療をコルチコステロイド投与に優先することとする。

* : がん性リンパ管症
がんの転移様式の一つであり、肺内のリンパ管系にがん細胞が浸潤、リンパ管塞栓を来す病態。P40参照。

▶ 臨床疑問 15

上大静脈症候群による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

上大静脈症候群による呼吸困難を有す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ことを提案する。

2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する1件の系統的レビューがある。無作為化比較試験、前後比較試験、観察研究は存在しない。

Rowellら⁵⁾は、気管支のがんによる上大静脈症候群*に対するコルチコステロイド、放射線治療、化学療法、ステント留置に関する系統的レビューを行った。しかし、コルチコステロイドの効果に関しては、実証研究がみられなかった。Ostlerら⁷⁾の総説をもとに、コルチコステロイドは放射線治療の標準治療の一環として使用されているものの、放射線治療により浮腫が惹起されるというエビデンスがないため、コルチコステロイドを使用する根拠は乏しいと結論づけている。

以上より、これまでのところ、上大静脈症候群による呼吸困難を有す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ことで呼吸困難が緩和されることを検討した研究はない。しかしながら、臨床現場では、上大静脈症候群による呼吸困難に対してコルチコステロイドの全身投与が慣習的に行われることが多い。上大静脈症候群に関する2件の総説^{7,8)}では、コルチコステロイドは症状緩和目的に慣習的に用いられ、悪性リンパ腫や胸腺腫ではコルチコステロイドにより腫瘍の縮小が得られるため、その他の腫瘍に比べて上大静脈閉塞の軽減が得られる可能性があるが、効果を検証した試験はないと記載されている。また、Oxford Textbook of Palliative Medicine (4th ed.)⁹⁾では、上大静脈症候群による呼吸困難を含む症状の緩和を目的としてコルチコステロイドを投与し(デキサメタゾン 16 mg/日)、漸減してもよいと記載されている。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、上大静脈症候群による呼吸困難を有す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ことを提案する。ただし、コルチコステロイドの投与開始後は、有効性と有害事象について慎重に評価し、無効例では速やかに中止することを前提とする。また、上大静脈症候群合併例に対して、抗がん治療(化学療法や放射線治療など)の適応がある場合は、抗がん治療をコルチコステロイドに優先することとする。

* : 上大静脈症候群

何らかの原因により上大静脈が閉塞され、頭部・上肢・胸郭から右心房への静脈還流が妨げられる病態。P41 参照。

▶ 臨床疑問 16

主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は呼吸困難を緩和するか？

推奨

主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有す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ことを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱いエビデンス）

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、症例報告が1件ある。

Elsayemら³⁾は、主要気道閉塞（major airway obstruction；MAO）*を呈しコルチコステロイドの投与が開始されたがん患者3名に関する症例報告を行った。そのうち主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有するがん患者2名に対してコルチコステロイドの全身投与を行い、呼吸困難 NRS（0～10）で評価した。1名ではデキサメタゾン 10 mg を6時間毎に静注したところ、12時間以内に呼吸困難の改善（NRS 6～7→2）と喘鳴の軽減を認めた。もう1名ではメチルプレドニゾン 125 mg を6時間毎に静注したところ、12時間以内に呼吸困難の改善（NRS 10→1～2）を認め、喘鳴はほぼ消失した。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有するがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、呼吸困難を緩和させる可能性が示唆されるが、十分な根拠とはいえない。しかしながら、臨床現場では、主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難に対してコルチコステロイドの全身投与が慣習的に行われることが多く、その慣習を否定するに足る質の高い研究もない。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、主要気道閉塞（MAO）による呼吸困難を有す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ことを提案する。ただし、コルチコステロイドの投与開始後は、有効性と有害事象について慎重に評価し、無効例では速やかに中止することを前提とする。また、主要気道閉塞（MAO）合併例に対して、抗がん治療（化学療法や放射線治療など）の適応がある場合は、抗がん治療をコルチコステロイドに優先することとする。

（森 雅紀, 西 智弘）

*：主要気道閉塞（MAO）
咽頭～喉頭の上気道および気管～主気管支～葉気管支レベルの気道に狭窄を来す病態。
P42 参照。

【文献】

臨床疑問 13～16

- 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

- 3) Elsayem A, Bruera E. High-dose corticosteroids for the management of dyspnea in patients with tumor obstruction of the upper airway. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1437-9
- 4) Storck K, Crispens M, Brader K. Squamous cell carcinoma of the cervix presenting as lymphangitic carcinomatosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 825-8
- 5) Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (4): CD001316

【参考文献】

臨床疑問 14

- 6) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Section 11. Issues in specific neoplastic disease. 11.1 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: pp1124-5

臨床疑問 15

- 7) Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, et al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 83-9
- 8) Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 1862-9
- 9) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Section 11. Issues in specific neoplastic disease. 11.1 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: pp1121-2