

3

特定の病態に対する治療

1 悪性胸水による呼吸困難に対する治療

- 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者の、呼吸困難を緩和する有効な方法は何か？

関連する臨床疑問

- ▶ 17 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、胸腔穿刺ドレナージは呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 18 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、胸膜癒着術は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 19 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、利尿薬は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 17 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸腔穿刺ドレナージを行うことを推奨する。
1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)
- ▶ 18 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸膜癒着術を行うことを条件付きで提案する。
2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)
- ▶ 19 悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために利尿薬の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)

▶ 臨床疑問 17

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、胸腔穿刺ドレナージは呼吸困難を緩和するか？

推奨

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸腔穿刺ドレナージを行うことを推奨する。

1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)

***1：悪性胸水**

胸膜播種や腫瘍の転移・浸潤など、がんが原因となって胸腔内に貯留した液体。P43 参照。

***2：EORTC QLQ-LC13**

肺がん患者の生活の質 (quality of life) を評価する目的で開発された 13 項目からなる自記式質問表である。QLQ-C30 は全がん種を対象にしており、QLQ-LC13 には肺がん特異的な症状の評価が含まれている。

解説

本臨床疑問に対する臨床試験としては、比較試験が 4 件（うち無作為化比較試験 3 件）、観察研究が 7 件、系統的レビューが 1 件ある。比較試験において、悪性胸水*1 による呼吸困難を有するがん患者に対し、胸腔穿刺ドレナージと無治療を直接比較した研究は存在しない。

Boshuizen ら¹⁾は、悪性胸水を有する患者 49 名に胸腔穿刺ドレナージを行い、治療効果を前向きに調査した。安静時呼吸困難は修正 Borg スケールで評価され、胸腔穿刺ドレナージ施行前には平均 2.9 であったが、施行後平均 1.9 日後には 0.69 に改善していた。しかし、30 日以内に 57.1% (28/49 名) に胸水に対する再処置が必要となった。

Ost ら²⁾は、悪性胸水を有する患者 266 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための皮下カテーテル留置を行い、治療効果を前向きに評価した。皮下カテーテル留置 1 カ月後の呼吸困難を修正 Borg スケールで評価し、留置前と比較して呼吸困難強度は統計学的に有意に改善 (2.31 減少) を認めた。

Lorenzo ら³⁾は、悪性胸水を有する肺がん患者 27 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための皮下カテーテル留置を行い、治療効果を前向きに評価した。皮下カテーテル留置 30 日後の呼吸困難を EORTC QLQ-LC13*2 の呼吸困難に関する下位項目 (0~100) で評価し、留置前と比較して呼吸困難強度は統計学的に有意に改善を認めた (21.62 改善)。

Sabur ら⁴⁾は、悪性胸水を有する患者 82 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための皮下カテーテル留置を行い、治療効果を前向きに評価した。皮下カテーテル留置 2 週間後の呼吸困難を EORTC QLQ-LC13 の呼吸困難に関する下位項目 (0~100) で評価し、56 名で評価が可能であり、留置前と比較して呼吸困難強度は統計学的に有意に改善を認めた (20.4 改善)。

Tscheikuna ら⁵⁾は、悪性胸水を有する患者 10 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための皮下カテーテル留置を行い、治療効果を前向きに評価した。皮下カテーテル留置 2 週間後の修正 Borg スケールで評価し、留置前と比較して呼吸困難強度は統計学的に有意に改善を認めた (留置前：4→留置 2 週間後：0.5)。

Chen ら⁶⁾は、悪性胸水を有する患者 342 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための pig-tail カテーテルの留置を 477 回行い、治療効果を後ろ向きに評価した。91% で呼吸困難の改善を認めた (呼吸困難改善の定義の記載はなし)。

Kriegel ら⁷⁾は、悪性胸水を有する患者 125 名に対して胸腔穿刺ドレナージのための皮下ポート留置を行い、治療効果を前向きに評価した。97.8% (122/125 名) で呼吸困難の改善を認めた (呼吸困難改善の定義の記載はなし)。

上記の観察研究 7 件すべてにおいて、介入後の呼吸困難の改善が報告されていた。これらの研究において、生活の質 (QOL) の改善を指標とした検討が行われた 4 件のうち 2 件^{4,5)}で、統計学的に有意な QOL の改善を認めたが、他の 2 件^{2,3)}では QOL の有意な改善を認めなかった。有害事象に関しては、全研究の統合値で何らかの有害事象が 6.5% に認められたが、処置に伴う死亡は認めなかった。

Fysh ら⁸⁾は、悪性胸水を有する患者 65 名を、患者意向による治療法選択を行う方法で、皮下カテーテル留置群と、胸膜癒着群 (タルクで胸膜癒着術施行) に分け、治療効果を評価した。呼吸困難 VAS (0~100 mm) の治療前の標準偏差の 1/2 の数

値以上改善したものを改善例と定義し評価したところ、改善例は両群間で統計学的有意差を認めなかった（皮下カテーテル留置：93.3% vs 胸膜癒着：78.6%）。

Davies ら⁹⁾は、悪性胸水を有する患者 106 名を、皮下カテーテル留置群と胸膜癒着群（タルクで胸膜癒着術施行）に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である施行 42 日後の呼吸困難 VAS（0～100 mm）の改善は両群間に統計学的有意差を認めなかった。呼吸困難 VAS が 10 mm 以上の改善を認めた症例の割合も、両群間で統計学的有意差を認めなかった（皮下カテーテル留置群：86% vs 胸膜癒着群：74%）。

Demmy ら¹⁰⁾は、悪性胸水を有する患者 57 名を、皮下カテーテル留置群と胸膜癒着群（タルクで胸膜癒着術施行）に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である呼吸困難強度（dyspnea score：数値の範囲記載なし）の改善（評価の時点は記載なし）は、胸膜癒着群と比較して皮下カテーテル留置群で呼吸困難の改善量が統計学的に有意に大きかった（皮下カテーテル留置群：8.5 vs 胸膜癒着群：6.1）。

Putnam ら¹¹⁾は、悪性胸水を有する患者 144 名を、皮下カテーテル留置群と胸膜癒着群（ドキシサイクリンで胸膜癒着術施行）に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である安静時・労作時における修正 Borg スケールは、30 日後の労作時は胸膜癒着群と比較して皮下カテーテル留置群で統計学的に有意に改善を認めた（皮下カテーテル留置群：2.2 vs 胸膜癒着群：1.0）が、安静時は統計学的有意差を認めず、60 日後および 90 日後は安静時、労作時ともに両群間に統計学的有意差は認めなかった。

上記 4 件の比較試験の統合データでは、胸腔穿刺ドレナージに伴う有害事象は 21.1% に認められたが、対照群（19.1%）との統計学的有意差は認めなかった。また、死亡例は 0.5% で認めたが、対照群（0.6%）との統計学的有意差は認めなかった。

Van Meter ら¹²⁾による系統的レビューでは、胸腔穿刺ドレナージのための皮下カテーテル留置の悪性胸水に対する治療効果と安全性に関して 19 件の研究（1 件の無作為化比較試験、18 件の観察研究）が検討された。症状は 95.6% の症例で緩和され、合併症は皮下気腫（2.8%）、気胸（5.9%）、カテーテル閉塞（3.7%）などであるが重篤な合併症は少なかった。皮下カテーテル留置は悪性胸水の治療・症状緩和に有用で大きな合併症も少ないと考えられるが、観察研究が中心であり、質の高いエビデンスではないため、さらなる無作為化比較試験による検証が必要と結論されている。

＊ ＊

以上より、これまで行われた 7 件の観察研究と観察研究を中心とした 1 件の系統的レビューの結果から、悪性胸水に対する胸腔穿刺ドレナージによる呼吸困難改善効果が示唆された。また、採用した 4 件の胸膜癒着との比較試験においても、胸腔穿刺ドレナージによる呼吸困難改善効果が示唆されている。

したがって、本ガイドラインでは、悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸腔穿刺ドレナージを行うことを推奨する。ただし、胸水再貯留のため、頻回の胸腔穿刺ドレナージが必要となる場合は、気胸、膿胸、胸腔内隔壁形成などの合併症の原因ともなりうる。そのため、予測される生命予後が短く、全身状態が不良な症例では、呼吸困難に対する薬剤での対応を行いつつ、胸腔穿刺ドレナージの必要性を慎重に検討することとする。

▶ 臨床疑問 18

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、胸膜癒着術は呼吸困難を緩和するか？

推奨

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸膜癒着術を行うことを条件付きで提案する。

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、比較試験が4件（うち無作為化比較試験3件）と系統的レビューが1件がある。

Fysh ら⁸⁾は、悪性胸水を有する患者65名を、患者意向による治療法選択を行う方法で、胸膜癒着群（タルクで胸膜癒着術施行）と皮下カテーテル留置群に分け、治療効果を評価した。呼吸困難VAS（0～100mm）の治療前の標準偏差の1/2の数値以上改善したものを改善例と定義し評価したところ、改善例は両群で統計学的有意差を認めなかった（胸膜癒着：78.6% vs 皮下留置カテーテル：93.3%）。

Davies ら⁹⁾は、悪性胸水を有する患者106名を、胸膜癒着群（タルクで胸膜癒着術施行）と皮下カテーテル留置群に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である施行42日後の呼吸困難VAS（0～100mm）の改善は両群間に統計学的有意差を認めなかった。呼吸困難VASが10mm以上の改善を認めた症例の割合も、両群で統計学的有意差を認めなかった（胸膜癒着群：74% vs 皮下カテーテル留置群：86%）。

Demmy ら¹⁰⁾は、悪性胸水を有する患者57名を、胸膜癒着群（タルクで胸膜癒着術施行）と皮下カテーテル留置群に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である呼吸困難強度（dyspnea score：数値の範囲記載なし）の改善（評価の時点は記載なし）は、皮下カテーテル留置群と比較して胸膜癒着群で呼吸困難の改善量が統計学的に有意に少なかった（胸膜癒着群：6.1 vs 皮下カテーテル留置群：8.5）。

Putnam ら¹¹⁾は、悪性胸水を有する患者144名を、胸膜癒着群（ドキシサイクリンで胸膜癒着術施行）と皮下カテーテル留置群に無作為に割り付け、治療効果を評価した。評価項目である安静時・労作時における修正Borgスケールの改善は、30日後の労作時は皮下カテーテル留置群と比較して胸膜癒着群で統計学的に有意に改善が乏しかった（胸膜癒着群：1.0 vs 皮下カテーテル留置群：2.2）が、安静時は統計学的有意差を認めず、60日後および90日後は安静時、労作時ともに両群に統計学的有意差は認めなかった。

上記4件の比較試験の統合データでは、胸膜癒着に伴う有害事象は19.1%で認められたが、対照群（21.1%）と統計学的な有意差は認めなかった。また、死亡例は0.6%で認めたが、対照群（0.5%）と統計学的な有意差は認めなかった。

Shaw ら¹³⁾による系統的レビューでは、36件の無作為化比較試験の結果から胸膜癒着剤の種類による胸膜癒着の効果の差を再貯留の有無で評価検討している。メタ

アナリシスで、タルクが他の癒着剤よりも成功率が高いと報告されているが、呼吸困難の改善に関しての評価はされていなかった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、悪性胸水による呼吸困難に対して、胸膜癒着術が胸腔穿刺ドレナージを上回る有用性は示されていない。しかしながら、胸膜癒着術施行後に7割以上の症例で呼吸困難が改善しており、有害事象の発生は胸腔穿刺ドレナージと比較して統計学的有意差は認めなかった。また、胸膜癒着術が成功した場合は、チューブ留置状態からの解放や頻回の胸腔穿刺ドレナージの回避が可能となる場合があり、胸膜癒着成功例では利益が得られる場合もあると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために胸膜癒着術を行うことを条件付きで提案する。ただし、適応となるのは、①悪性胸水貯留に伴う症状緩和のために頻回の胸腔穿刺ドレナージが必要である、②全身状態が比較的良好である、③予後が月単位以上で見込める、というすべての条件を満たす症例に限られると考える。また、胸膜癒着術を行う場合には、有害事象発生の可能性も念頭に置き、施行目的を明確にし、利益と不利益に関して患者と十分に相談したうえで実施することとする。

▶ 臨床疑問 19

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、利尿薬は呼吸困難を緩和するか？

推奨

悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和するために利尿薬の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は、これまでのところ報告されていない。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、利尿薬が悪性胸水による呼吸困難を改善する根拠はない。臨床的には、心不全・肝不全・ネフローゼ症候群などに伴う体液過剰による胸水には利尿薬が有効であることがあるが、悪性胸水に対する治療効果を裏付ける薬理的・病態生理学的な根拠は十分ではない。また、利尿薬の使用に伴い腎機能障害・電解質異常や、循環血漿量の低下に伴う有害事象のリスクがあると考えられるため、悪性胸水を有する患者に対して一律な利尿薬の使用は避ける必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、悪性胸水による呼吸困難を有するがん患者に対して、呼吸困難を緩和することを目的に利尿薬の投与を行わないことを提案する。

(中村陽一, 坂下明大)

【文 献】

臨床疑問 17, 18

- 1) Boshuizen RC, Vincent AD, van den Heuvel MM. Comparison of modified Borg scale and visual analog scale dyspnea scores in predicting re-intervention after drainage of malignant pleural effusion. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3109-16
- 2) Ost DE, Jimenez CA, Lei X, et al. Quality-adjusted survival following treatment of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters. *Chest* 2014; 145: 1347-56
- 3) Lorenzo MJ, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-Life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: a prospective study. *Palliat Med* 2014; 28: 326-34
- 4) Sabur NF, Chee A, Stather DR, et al. The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions. *Respiration* 2013; 85: 36-42
- 5) Tscheikuna J, Thomrongpaioj P, Disayabutr S. The efficacy of Jackson drain in the application to be a tunnel pleural catheter (TPC) in the management of malignant pleural effusion. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 679-85
- 6) Chen YM, Shih JF, Yang KY, et al. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 423-6
- 7) Kriegel I, Daniel C, Falcou MC, et al. Use of a subcutaneous implantable pleural port in the management of recurrent malignant pleurisy: five-year experience based on 168 subcutaneous implantable pleural ports. *J Palliat Med* 2011; 14: 829-34
- 8) Fysh ET, Waterer GW, Kendall PA, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2012; 142: 394-400
- 9) Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2383-9
- 10) Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 975-82
- 11) Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1992-9
- 12) Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 70-6
- 13) Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD002916

2 咳嗽の緩和に対する治療

● 咳嗽を有するがん患者の、咳嗽を緩和する有効な方法は何か？

関連する臨床疑問

- ▶ 20 咳嗽を有するがん患者に対して、オピオイドは咳嗽を緩和するか？
- ▶ 21 咳嗽を有するがん患者に対して、デキストロメトルファンは咳嗽を緩和するか？
- ▶ 22 咳嗽を有するがん患者に対して、プレガバリン・ガバペンチンは咳嗽を緩和するか？
- ▶ 23 咳嗽を有するがん患者に対して、リドカインを吸入することは咳嗽を緩和するか？

推奨

- ▶ 20 咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにコデイン・ジヒドロコデイン、モルヒネを投与することを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)
- ▶ 21 咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにデキストロメトルファンを投与することを提案する。
2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)
- ▶ 22 咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにプレガバリン・ガバペンチンを投与しないことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱いエビデンス)
- ▶ 23 咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにリドカイン吸入を行わないことを提案する。
2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

▶ 臨床疑問 20

咳嗽を有するがん患者に対して、オピオイドは咳嗽を緩和するか？

推奨

咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにコデイン・ジヒドロコデイン、モルヒネを投与することを提案する。

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としては、比較試験が2件、系統的レビューが1件

ある。

Luporini ら¹⁾は、140名の咳嗽を有する肺がん患者を対象として、levodropropizine〔末梢性鎮咳薬（本邦未承認）〕群（levodropropizine 75 mgを1日3回内服）と、ジヒドロコデイン群（ジヒドロコデイン 10 mgを1日3回内服）に無作為に割り付け、7日間の投与前後での咳嗽の強度を患者と医療従事者が5段階リッカート尺度で評価した。両群ともに投与前後で咳嗽は統計学的に有意な改善を認めたが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

Barnabè ら²⁾は、119名の咳嗽を有する呼吸器疾患患者を対象として、moguisteine〔末梢性鎮咳薬（本邦未承認）〕群（moguisteine 100 mgを1日3回内服）、コデイン 15 mg 群（コデイン 15 mgを1日3回内服）、コデイン 30 mg 群（コデイン 30 mgを1日3回内服）、の3群に無作為に割り付け、咳嗽の改善を評価した。咳嗽の強度はVAS（0～100 mm）で評価した。投与48時間前後の咳嗽の強度は、moguisteine 群で80%、コデイン群で77%の患者で低下した。

上記2件の報告では、コデイン・ジヒドロコデインの内服による有害事象として眠気などを対照群と比較して有意に多く認めたが、重篤な有害事象に関して統計学的有意差は認めなかった。

Molassiotis ら³⁾の系統的レビューでは、がん患者の咳嗽に対しての薬物療法としてモルヒネ、コデイン・ジヒドロコデインが挙げられているが、いずれの報告も質の高い研究ではなく、がん患者の咳嗽に対しての薬物療法として推奨されるものはないと結論づけている。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、がん患者の咳嗽に対するオピオイドの有効性について、対照薬と比較して統計学的有意差は認められない。しかしながら、いずれの研究も実薬を対照としており、プラセボとオピオイドを比較した試験ではない。また、検討されているオピオイドは、コデイン・ジヒドロコデインおよびモルヒネのみであり、その他のオピオイドの効果は検討されていない。そのようななかで、既存の研究の結果では、コデイン・ジヒドロコデイン、モルヒネを投与した前後で咳嗽の頻度や強度が減少し、重篤な有害事象の増加を認めないことが示されている。これらのことから、オピオイドががん患者の咳嗽を改善する可能性はあると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意により、咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにコデイン・ジヒドロコデイン、モルヒネを投与することを提案する。

▶ 臨床疑問 21

咳嗽を有するがん患者に対して、デキストロメトルファンは咳嗽を緩和するか？

推奨

咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにデキストロメトルファンを投与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、咳嗽を有するがん患者のみを対象とした、デキストロメトルファンの効果を検討した研究は存在しなかった。一方、非がん患者を含めた咳嗽を有する患者を対象とした臨床研究は、無作為化比較試験が5件と、系統的レビューが2件ある。

Catenaら⁴⁾は、中等症以上の乾性咳嗽患者（原疾患は問わない）209名を、デキストロメトルファン群（デキストロメトルファン45mg/日、5日間内服）99名と、levodropropizine〔末梢性鎮咳薬（本邦未承認）〕群（levodropropizine180mg/日、5日間内服）110名に無作為に割り付け、咳嗽の回数を評価した。両群ともに投与前後で、咳嗽の回数は低下していたが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

Del Donnoら⁵⁾は、7日間以上持続する咳嗽を有した呼吸器疾患患者124名を、デキストロメトルファン群（デキストロメトルファン90mg/日）63名と、moguisteine〔末梢性鎮咳薬（本邦未承認）〕群（moguisteine600mg/日）61名に無作為に割り付け、咳嗽の回数を評価した。評価項目である投与2日後の咳嗽回数は、投与前と比較して両群ともに減少していたが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

Rühleら⁶⁾は、9名のがん患者を含む24名の慢性咳嗽患者を対象として、デキストロメトルファン30mg/日、glaucine〔気管支拡張薬（本邦未承認）〕30mg/日、プラセボを用いたクロスオーバー比較試験を行い、咳嗽の回数を評価した。評価項目である投与日の夜間の咳嗽平均回数は、デキストロメトルファン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に咳嗽の回数が少なかった。

Matthysら⁷⁾は、4名のがん患者を含む16名の慢性咳嗽患者を対象として、デキストロメトルファン20mg/日、コデイン20mg/日、プラセボを用いたクロスオーバー比較試験を行い、咳嗽の回数を評価した。評価項目である投与3日目の夜間8時間における咳嗽回数は、プラセボ群と比較してデキストロメトルファン群で統計学的に有意に減少した。

Hamadaら⁸⁾は、127名の慢性呼吸器疾患の患者を対象として、デキストロメトルファン群（90mg/日）63名とクロフェダノール群（75mg/日）64名に無作為に割り付け、咳嗽の改善度を評価した。評価項目である投与7日目の呼吸困難改善度（7段階のリッカート尺度）は、デキストロメトルファン群は66.7%で改善を認めたが、両群間では統計学的有意差を認めなかった。

上記5件の無作為化比較試験のうち、4件について有害事象の報告がなされてお

り、デキストロメトルファンの投与による有害事象は13.3% (32名/241名)で認められたが、対照群との統計学的有意差は認めなかった。また、死亡を含めた重篤な有害事象は認めなかった。

Yancyら⁹⁾の系統的レビューでは、がん患者を含まない慢性咳嗽を対象としたデキストロメトルファンとプラセボとの比較試験について、Rühleら⁶⁾とMatthysら⁷⁾の報告を含む6件について報告している。4件の報告でデキストロメトルファンが咳嗽の強度、咳嗽の頻度を減少させ、1件の報告で咳嗽の回数は減少させるが、咳嗽特異的QOLや睡眠障害の改善には有効でなく、1件の報告でプラセボと比較して効果がなかったとしている。

McCroryら¹⁰⁾の系統的レビューでは、がん患者を含まない慢性咳嗽に対してのデキストロメトルファンの効果についてメタアナリシスが行われており、プラセボと比較して効果量は、咳嗽の強度が0.54[95%信頼区間(CI), 0.27 to 0.80; p=0.0008], 咳嗽の頻度が0.40 (95% CI, 0.18 to 0.85; p=0.0248)と報告している。咳嗽の強度や頻度の改善には有効である可能性があるが、エビデンスとしては不十分であり、有害事象についてもエビデンスレベルの高い報告がないと結論づけている。

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咳嗽に対するデキストロメトルファンの有効性を検討した試験はないが、慢性咳嗽患者を対象とした研究結果ではデキストロメトルファン群は対照群と比較して咳嗽の頻度の減少を示している。また、有害事象に関してはデキストロメトルファン群と対照群の間で統計学的有意差を認めない。これらの結果から、がん患者の咳嗽に対してもデキストロメトルファンの有効性が期待できる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにデキストロメトルファンを投与することを提案する。

▶ 臨床疑問 22

咳嗽を有するがん患者に対して、プレガバリン・ガバペンチンは咳嗽を緩和するか？

推奨

咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにプレガバリン・ガバペンチンを投与し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としては、がん患者を対象としたプレガバリン・ガバペンチンの咳嗽に対する効果を検討した研究は存在しなかった。一方、非がん患者を対象とした臨床研究は、無作為化比較試験が1件、観察研究が1件、系統的レビューが1件ある。

Ryanら¹¹⁾は、8週間以上持続する慢性咳嗽で末梢性咳嗽の原因となりうる病態を

すべて除外した患者 62 名を、ガバペンチン群（ガバペンチン 300～1,800 mg/日）32 名、プラセボ群 30 名に無作為に割り付け、咳嗽特異的 QOL を評価した。主要評価項目である 8 週間投与後の Leicester cough questionnaire (LCQ) score (3～21) は、プラセボ群と比較してガバペンチン群で統計学的に有意に改善していた。有害事象については、ガバペンチン群で 17 件 (31%)、プラセボ群で 6 件 (10%) とガバペンチン群で統計学的に有意に多く認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。

Van de Kerkhove ら¹²⁾は、慢性咳嗽に対してガバペンチンが投与（ガバペンチン 1,200 mg/日、4 週間の投与）された 51 名について後ろ向きに調査した。咳嗽の強度については 10 段階（1～10）評価を行い、治療後に平均 2.8 低下した。8 名が有害事象を危惧して治療をせず、5 名が倦怠感、3 名がめまいで治療を中止している。35 名の患者に効果を認めた。

Cohen ら¹³⁾の系統的レビューでは、ガバペンチンに関する Ryan らの無作為化比較試験 1 件と 2 件の症例集積を、プレガバリンに関する 1 件の症例集積を評価に採用し、慢性咳嗽に対してはプレガバリン・ガバペンチンの投与が有効である可能性はあるが、さらに妥当性が確認された効果指標を用いた研究が必要であると結論づけている。

＊ ＊

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咳嗽に対するプレガバリン・ガバペンチンの有効性を検討した試験はない。慢性咳嗽患者を対象とした研究結果では、プレガバリン・ガバペンチンの投与により咳嗽の強度が減少し、咳嗽関連 QOL の改善を認め、重篤な有害事象は認めないとされている。しかしながら、これらの研究は、がん患者の咳嗽の原因となりうる病態をすべて除外した患者のみを対象としており、がん患者に対してあてはめることができない可能性が高い。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにプレガバリン・ガバペンチンを投与しないことを提案する。

▶ 臨床疑問 23

咳嗽を有するがん患者に対して、リドカインを吸入することは咳嗽を緩和するか？

推奨

咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにリドカイン吸入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、がん患者のみを対象とした、リドカイン吸入の咳嗽に対する効果を検討した研究は存在しなかった。一方、非がん患者を対象とした臨床研究は、無作為化比較試験が 1 件、観察研究が 2 件、系統的レビュー

が1件ある。

Chong ら¹⁴⁾は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者127名を対象として、リドカイン吸入（リドカイン1 mg/kg）群62名とテルブタリン（気管支拡張薬）吸入群65名に無作為に割り付け、咳嗽の強度を評価した。主要評価項目である吸入1時間後の咳嗽強度（10段階のスコア）の改善は、両群ともにスコアが低下していたが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

Lim ら¹⁵⁾は、慢性咳嗽に対して4%リドカイン（120 mg）吸入を施行された165名を対象としてリドカイン吸入の安全性についてアンケート調査を行った。99名（60%）から回答が得られ、咳嗽の強度については、11段階評価（0～10）で吸入前後での平均値が8.4から5.9に低下し、49%の患者が改善したと回答した。

Lingerfelt ら¹⁶⁾は、1名のがん患者を含む4名の終末期の慢性咳嗽を有する患者に対して、4～6 L/分の酸素吸入に加えてリドカイン100 mgの吸入を行い、吸入から30分後の咳嗽の強度を4段階で評価した。慢性心不全患者1名とがん患者1名で効果があったとしているが、吸入後の咳嗽の強度について詳細な記載はなかった。

リドカイン吸入による有害事象としては、先述した3件の報告をまとめると動悸などの不整脈の頻度は3.8%（6名/158名）で発生したが、対照薬よりも統計学的に有意に発生頻度は少なかった。また、重篤な有害事象は認めなかった。

Slaton ら¹⁷⁾の系統的レビューでは、Chong らの無作為化比較試験1件と、Lim らの症例報告を含む6件の症例集積を評価に採用し、治療抵抗性の慢性咳嗽患者に対して、リドカイン吸入は代替治療となる可能性はあるが、安全を確保するためにも十分な監視が必要であると結論している。

＊ ＊

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咳嗽に対するリドカイン吸入の有効性を検討した試験はない。慢性咳嗽患者を対象とした研究結果ではリドカイン吸入により咳嗽の強度は減少する可能性はあるが、咽頭のしびれや苦味、不整脈などの有害事象発生リスクが指摘されている。

したがって、本ガイドラインでは、咳嗽を有するがん患者に対して、咳嗽を改善するためにリドカインを吸入しないことを提案する。

（坂下明大，中村陽一）

【文 献】

臨床疑問 20

- 1) 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
- 2) Barnabè R, Berni F, Clini V, et al. The efficacy and safety of moguisteine in comparison with codeine phosphate in patients with chronic cough. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 93-7
- 3) Molassiotis A, Bailey C, Caress A, et al. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (9): CD007881

臨床疑問 21

- 4) Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997; 10: 89-96
- 5) Del Donno M, Aversa C, Corsico R, et al. Efficacy and safety of moguisteine in comparison

- with dextromethorphan in patients with persistent cough. *Drug Invest* 1994; 7: 93-100
- 6) Rühle KH, Criscuolo D, Dieterich HA, et al. Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 521-4
 - 7) Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983; 11: 92-100
 - 8) Hamada A, Ito K, Ito S, et al. Study on the Effects of Clofedanolo, A New-Antitussive, by Double Blind Method-In Comparison with Dextromethorphan. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 1978; 6: 563-87
 - 9) Yancy WS Jr, McCrory DC, Coeytaux RR, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144: 1827-38
 - 10) McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS Jr, et al. Assessment and Management of Chronic Cough. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jan. Report No.: 13-EHC032-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

臨床疑問 22

- 11) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583-9
- 12) Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Van Bleyenbergh P, et al. A cohort description and analysis of the effect of gabapentin on idiopathic cough. *Cough* 2012; 8: 9
- 13) Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 374-82

臨床疑問 23

- 14) Chong CF, Chen CC, Ma HP, et al. Comparison of lidocaine and bronchodilator inhalation treatments for cough suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2005; 22: 429-32
- 15) Lim KG, Rank MA, Hahn PY, et al. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest* 2013; 143: 1060-5
- 16) Lingerfelt BM, Swainey CW, Smith TJ, et al. Nebulized lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol*. 2007; 5: 301-2
- 17) Slaton RM, Thomas RH, Mbathi JW. Evidence for therapeutic uses of nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough and asthma. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 578-85

3 死前喘鳴の軽減に対する治療

● 死前喘鳴を有するがん患者の、喘鳴を軽減する有効な方法は何か？

関連する臨床疑問

- ▶ 24 死前喘鳴を有するがん患者に対して抗コリン薬を投与することは、喘鳴を軽減するか？
- ▶ 25 死前喘鳴を有するがん患者に対してオクトレオチドを投与することは、喘鳴を軽減するか？
- ▶ 26 死前喘鳴を有するがん患者に対して吸引を実施することは、喘鳴を緩和するか？

推奨

- ▶ 24 死前喘鳴を有するがん患者に対して抗コリン薬を投与しないことを提案する。
2B (弱い推奨, 中程度のエビデンス)
- ▶ 25 死前喘鳴を有するがん患者に対してオクトレオチドを投与しないことを推奨する。
1C (強い推奨, 弱いエビデンス)
- ▶ 26 死前喘鳴を有するがん患者に対して吸引は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)

▶ 臨床疑問 24

死前喘鳴を有するがん患者に対して抗コリン薬を投与することは、喘鳴を軽減するか？

推奨

死前喘鳴を有するがん患者に対して抗コリン薬を投与し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。

Heisler¹⁾は、59名のがん患者(43%)を含む死前喘鳴を発症した終末期患者160名を、アトロピン群(アトロピン1mg舌下投与)とプラセボ群に無作為に割り付けし、喘鳴の程度を評価した。主要評価項目の投与2時間後の喘鳴の評価は看護師により4段階で行われ、0=音が聞こえない、1=患者に近づくと聞こえる、2=静

かな部屋でベッドサイドに立つ状態で聞こえる，3＝静かな部屋で患者から20フィート（およそ部屋のドアのあたり）の距離で聞こえる，とスコア化し，1段階以上のスコア改善を「効果あり」と判定した。この試験は中間解析において，主要評価項目で両群間に統計学的有意差がないことが判明したため（アトロピン群：37.8% vs プラセボ群：41.3%），早期中止された。

Clarkら²⁾は，進行がん患者10名をスコポラミン臭化水素酸群（スコポラミン臭化水素酸400mg皮下注）とオクトレオチド群（オクトレオチド200mg皮下注）に無作為に割り付けし，それぞれクロスオーバーさせ，喘鳴の程度を評価した。主要評価項目である各薬剤投与1時間後の喘鳴の程度（none～very severeの5段階評価で，1段階以上改善があれば効果ありと評価）は，両群間で統計学的有意差は認められなかった（スコポラミン臭化水素酸群：20% vs オクトレオチド群：20%）。

これらの研究では，有害事象に関して，意識障害や尿閉の新たな発生は認めず，観察期間中に抗コリン薬群で19%の死亡例が認められたが，対照群との統計学的有意差は認めなかった。

＊ ＊

以上から，これまでの研究では，抗コリン薬の投与によりがん患者の死前喘鳴を改善する明確な根拠は認めない。また，がん患者以外も対象とした死前喘鳴に対する抗コリン薬の効果を検討した3件の系統的レビューでは，いずれも死前喘鳴を治療するために抗コリン薬を使用することを支持するエビデンスは乏しいと結論づけている⁴⁻⁶⁾。ただし，いずれの研究でも，抗コリン薬投与により一定割合で死前喘鳴の強度は改善を示しており，有害事象も対照群と同等であったことから，個々の患者においては抗コリン薬投与により死前喘鳴が改善する可能性がある可能性は残される。

したがって，本ガイドラインでは，がん患者の死前喘鳴に対して，抗コリン薬の投与を行わないことを提案する。ただし，輸液の適正化や口腔ケアを行ったうえでも喘鳴が遷延し，家族の苦痛が強い場合には，抗コリン薬の投与を検討することは許容できると考える。

▶ 臨床疑問 25

死前喘鳴を有するがん患者に対してオクトレオチドを投与することは，喘鳴を軽減するか？

推奨

死前喘鳴を有するがん患者に対してオクトレオチドを投与しないことを推奨する。

1C（強い推奨，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件ある。

Clarkら²⁾は，進行がん患者10名を，オクトレオチド群（オクトレオチド200mg

皮下注)とスコポラミン臭化水素酸群(スコポラミン臭化水素酸 400 mg 皮下注)に無作為に割り付けし、それぞれクロスオーバーさせ、喘鳴の程度を評価した。主要評価項目である各薬剤投与1時間後の喘鳴の程度(none~very severeの5段階評価で、1段階以上改善があれば効果ありと評価)は、両群間で統計学的有意差は認められなかった(スコポラミン臭化水素酸群:20% vs オクトレオチド群:20%)。

この試験では、両群間において、重篤なものを含めて有害事象に統計学的有意差は認められなかった。

以上から、これまでの研究では、オクトレオチドの投与により、がん患者の死前喘鳴が改善する明確な根拠は認めない。がん患者以外も対象とした死前喘鳴に対する複数の薬剤の効果を検討した系統的レビューにおいても、オクトレオチドの有効性について質の高いデータはない、と結論されている⁷⁾。また、オクトレオチドは薬価の高い薬剤であり、死前喘鳴に対する費用対効果を比較検討した報告は認められなかったものの、一般的に考えてその薬価に見合うだけの効果を示す根拠には乏しいと考えられる。

したがって、本ガイドラインではがん患者の死前喘鳴に対して、オクトレオチドの投与は行わないことを推奨する。

▶ 臨床疑問 26

死前喘鳴を有するがん患者に対して吸引を実施することは、喘鳴を緩和するか？

推奨

死前喘鳴を有するがん患者に対して吸引は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としては、比較試験は存在せず、観察研究が1件ある。

Mercadante ら³⁾は、死前喘鳴に対して抗コリン薬やモルヒネ、デキサメタゾンなどの薬剤を投与したのち、鎮静下に喉頭鏡を用いて吸引を行ったことで、喘鳴が消失し、特に有害事象は認められなかった、という1例の症例報告を行っている。

以上から、これまでの研究は症例報告のみで、報告されている手技内容が一般化できるものではなく、喘鳴を改善する明確な根拠とはいえない。死前喘鳴に対する吸引の有害事象について示した報告も認められないものの、臨床的には吸引に伴う刺激による疼痛や不快感、出血や酸素飽和度の低下、嘔吐の誘発といった苦痛を生じる可能性がある。また、吸引を頻回に行うことで、患者や家族にも身体的・精神的苦痛を与える可能性があることが懸念される。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、がん患者の死前喘鳴に

対して、吸引は行わないことを提案する。

(西 智弘, 森 雅紀)

【文献】

臨床疑問 24, 25

- 1) Heisler M, Hamilton G, Abbott A, et al. Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 14-22
- 2) Clark K, Currow DC, Agar M, et al. A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2008; 22: 131-8

臨床疑問 26

- 3) Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Refractory death rattle: deep aspiration facilitates the effects of antisecretory agents. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 637-9

【参考文献】

臨床疑問 24

- 4) Mercadante S. Death rattle: critical review and research agenda. *Support Care Cancer* 2014; 22: 571-5
- 5) Lokker ME, van Zuylen L, van der Rijt CC, et al. Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 105-22
- 6) Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1): CD005177

臨床疑問 25

- 7) Lokker ME, van Zuylen L, van der Rijt CC, et al. Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 105-22