

5

呼吸困難以外の呼吸器症状

1 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一連の動作を指す。気道内の痰や異物を喀出するための重要な生態防御機能である。

② 疫学・頻度

咳嗽は、肺がん患者では53%に認められる頻度の高い症状の一つである¹⁾。

持続する咳嗽は、呼吸困難、食欲不振、頭痛、嘔吐、失神、めまい、発汗、疲労、肋骨骨折、尿失禁などを起こし、患者の生活の質（QOL）を低下させる。さらに、夜間の咳嗽は、患者の睡眠を妨げるのみならず、同居する家族にも耐えがたい苦痛をもたらす。また、電話での通話困難、困惑、気まずさ、社会的孤立などを生じ、心理社会的な影響を及ぼす。

③ 原因・分類・病態生理

1) 原 因

慢性咳嗽の93%は複数の原因が関与しており、がん患者の咳嗽も同様に複数の原因が関係している（表1²⁾）。

がんそのものによる咳嗽の原因として、気管・気管支の腫瘍病変、肺実質への浸潤、がん性胸膜炎や悪性胸膜中皮腫などの胸膜病変、がん性心膜炎、縦隔病変、がん性リンパ管症などがある。また、がんに伴って起こる気道閉塞、誤嚥、気管食道瘻、肺炎などによる炎症や機械的刺激も咳嗽を引き起こす。さらに、がん治療によって起こる薬剤性肺障害・放射線肺臓炎も咳嗽の原因となる。

がん患者においても、がん以外の疾患による咳嗽を合併する場合がある。主な原因として、既存の呼吸器疾患（気管支喘息、COPD、間質性肺炎、気管支拡張症など）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme；ACE）阻害薬、後鼻漏症候群^{*}、胃食道逆流症などが挙げられる。

2) 分 類

咳嗽は性状により、「湿性咳嗽」と「乾性咳嗽」に分類することが重要である。前者は気道内分泌物を排出するための生理的な咳嗽であるが、後者は気道や胸膜の刺激により起こる目的のない病的な咳嗽である。

また、持続期間により3週間未満のものを急性咳嗽、8週間を超えるものを慢性咳嗽と分類する³⁾。急性咳嗽の原因の多くは呼吸器感染症であるが、持続期間が長くなるにつれ非感染性疾患の頻度が増加する。本邦では、これに加えて3～8週間を遷延性咳嗽とする分類が提唱されている⁴⁾。

*：後鼻漏症候群

鼻腔・副鼻腔からの分泌物が咽頭に流れ落ちることにより引き起こされる慢性咳嗽の総称。2006年の米国胸部疾患学会（ACCP）ガイドラインで、上気道咳嗽症候群に名称を変更することが提唱された。

表 1 咳嗽の原因と治療例

原因疾患	治療
肺実質の腫瘍	放射線治療, がん薬物療法, コルチコステロイド
気管・気管支内の腫瘍	内視鏡治療 (ブラキシセラピー, レーザー治療, クライオセラピー)
食道気管支瘻	ステント留置
がん性リンパ管症	がん薬物療法, コルチコステロイド
放射線肺臓炎	コルチコステロイド
がん性胸水, がん性心嚢水	ドレナージ
肺炎, 誤嚥性肺炎	抗菌薬, 誤嚥予防 (口腔ケア, 食物の工夫)
うっ血性心不全	利尿薬
喘息, 咳喘息, アトピー咳嗽	気管支拡張薬, コルチコステロイド (吸入, 全身投与)
慢性閉塞性肺疾患	禁煙, 気管支拡張薬, コルチコステロイド
後鼻漏症候群	抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬
胃食道逆流症	ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害薬, 消化管運動機能改善薬
好酸球性肺炎	コルチコステロイド
気道異物	内視鏡処置

[Cherny NI, et al., eds. Dyspnoea and other respiratory symptoms in palliative care. Oxford Textbook of Palliative Medicine 5th ed. Oxford University Press, 2015; pp429-34 より引用改変]

3) 病態生理

咳嗽は、吸気相・圧縮相・呼気相の3相に分けられる。まず、「吸気相」では、吸気により胸郭が広がり、呼気に関わる筋群が伸展する。そのため筋張力が強まり、より高い胸腔内圧が生み出される。次に「圧縮相」では声門が0.2秒ほど閉鎖し、胸腔内の容積が維持されたまま呼気に関わる筋群が収縮するため、胸腔内圧が300 Torrまで上昇する。最後の「呼気相」では声門が開放され、末梢肺と中枢気道から排出されるガスは0.03~0.05秒という短時間に12 L/秒の速さに達し、一気に呼出される。その後、3~4 L/秒の速さで0.2~0.5秒かけてゆっくりとガスが排出される⁵⁾。

咳嗽の求心性刺激は気道、咽頭、喉頭、胸膜に加えて、外耳道、胃、心臓、食道などからも入り、主に迷走神経を経由して、咳中枢である脳幹の孤束核に達する。この刺激に反応し、咳中枢から遠心性に下咽頭神経、迷走神経、肋間筋、横隔膜、気管支平滑筋に作用して咳嗽が発生する(咳嗽反射)。上位中枢からの神経興奮は、随意的に咳嗽を起こさせたり、抑制させたりすることもできる。

4 評価・診断

咳嗽の診断においては、持続期間により可能性の高い疾患を想定しながら、咳嗽を誘発する原因臓器を咳受容体の求心路の解剖に従って、系統的に診療していくことが重要とされている⁴⁾。

1) 問診

咳嗽の性質、発生タイミング、喀痰の有無や日常活動への影響などについて確認する。急性咳嗽では、家族の同様な症状の有無も感染症を鑑別するうえで有用な

情報となる。一般的に湿性咳嗽の場合は、気管支炎や後鼻漏症候群の可能性が高い。また、夜間早朝に悪化する咳嗽は気管支喘息の可能性が高い。胃食道逆流症では食道下部括約筋の弛緩が起こりやすい起床後に咳がみられることが多い。アレルギー性鼻炎患者では頭位を垂直から水平にすると鼻腔抵抗が著明に増大することが報告されており、就寝時の状態の変化は鼻疾患の関与を考える。職業や環境要因の評価も重要である。

2) 検査

患者の全身状態と予後を考慮したうえで、検査の適応について判断する。

(1) 血液検査

白血球と分画、CRP は一般的に施行される。末梢血好酸球数は間接的に好酸球気道炎症を反映し、気管支喘息などで高値を呈することがある。総 IgE 値の上昇や特異的 IgE の陽性所見が、気管支喘息やアトピー咳嗽でみられることがある。

(2) 喀痰検査

一般細菌に加えて、長引く咳嗽の場合には抗酸菌塗抹・培養、細胞診が重要である。炎症性気道疾患の診断や治療評価には好酸球・好中球の比率が参考となる。

(3) 画像診断

胸部単純 X 線写真や副鼻腔単純 X 線写真などがある。胸部 CT は、胸部単純 X 線では診断しにくい肺門部、中枢気管支の腫瘍、がん性リンパ管症、気管支結核、中等症以下の気管支拡張などの診断に有効である。

(4) その他

気管支喘息ではスパイロメトリーで閉塞性障害や β_2 刺激薬による可逆性を認めることがある。気道過敏性試験は気管支喘息の診断に有用だが、実施可能な施設は限定される。呼気一酸化窒素濃度の上昇は咳喘息には特異度の高い検査である。胃食道逆流症が疑われる場合には、上部消化管内視鏡検査が行われることもある。

5 マネジメント

咳嗽に対する治療の原則は、①咳嗽の原因を同定し、可能であれば治療する、②喀痰や気道内分泌物がある場合（湿性咳嗽）は効率よく排出するために援助する、③喀痰や気道内分泌物がない場合（乾性咳嗽）は薬物で鎮咳する、である（表 2）³⁾。

1) 原因薬物の中止と誘因の除去

ACE 阻害薬を投薬中の患者の 10% 以下で、投与直後あるいは数週間～数カ月後に乾性咳嗽がみられる。診断は ACE 阻害薬を中止して 4 週間以内に咳嗽が改善することで確定できる。喫煙者には禁煙を指導する。

2) 原因に対する治療

(1) がん治療

①手術

腫瘍が咳嗽の原因である場合、手術による症状の改善をしばしば経験する。しかし、咳嗽に対する肺がん手術の効果を系統的に調べた研究報告はない。

表2 咳嗽に対する治療薬

分類		代表的な薬剤
中枢性鎮咳薬	オピオイド	コデイン, モルヒネ
	非オピオイド鎮痛薬	デキストロメトルファン, チペピジン, ペントキシペリン, ジメモルファン, エブラジノン, クロベラスチン
末梢性鎮咳薬		クロモグリク酸ナトリウム
喀痰調整薬		ブロムヘキシン, L-カルボシステイン, アンブロキソール, フドステイン
抗菌薬		エリスロマイシン, クラリスロマイシン, アジスロマイシン, レボフロキサシン, モキシフロキサシン, トスフロキサシン
気管支拡張薬	テオフィリン薬	テオフィリン
	β_2 刺激薬	プロカテロール, クレンブテロール, サルブタモール, ツロブテロール, サルメテロール
	吸入抗コリン薬	イプラトロピウム
コルチコステロイド		プレドニゾロン, ベタメタゾン
		フルチカゾン, プデソニド, ベクロメタゾン (吸入)
消化性潰瘍治療薬	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬	ファモチジン, シメチジン
	プロトンポンプ阻害薬	ランソプラゾール, オメプラゾール, ラベプラゾール
消化管運動機能改善薬		メトクロプラミド, ドンペリドン, モサプリド

〔日本呼吸器学会 編. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. メディカルレビュー社, 2019; pp9-11 を参考に作成〕

②放射線治療

局所進行または転移性非小細胞肺癌患者に対する放射線治療の前向き研究で、50%の患者で咳嗽が改善し、放射線治療による腫瘍の縮小の程度に関連性がみられた⁶⁾。また、前治療のない95名の非小細胞肺癌患者に対する小線源治療*〔ブラキセラピー (brachytherapy)〕単独または外照射との併用による緩和目的の治療で、80%の患者で咳嗽が改善した⁷⁾。2017年に発表された肺癌患者の咳嗽に関する専門家会議の見解¹⁾で、小線源治療は、気道内病変に対して手術・化学療法・外照射の適応がない場合の選択肢として挙げられているが、実施可能な施設は限定される。

③がん薬物療法

小細胞肺癌患者に対する多くの化学療法の臨床試験で、70%の患者に咳嗽の改善を認めた⁸⁾。切除不能な非小細胞肺癌患者において、支持療法に加えて化学療法を行い、支持療法のみと比べてQOLが改善するか検証する比較試験が行われており^{9,10)}、化学療法群で咳嗽は改善し、緩和目的の放射線治療を追加することも少なかった。別の非小細胞肺癌患者に対する臨床試験で、症状緩和に注目して解析したところ、ゲムシタビン単剤群の42%、シスプラチン・ビンデシン併用群の50%で咳嗽は緩和されていた¹¹⁾。

*：小線源治療

密封小線源と呼ばれる放射性物質を病巣の近くや内部に挿入して、体の内から放射線を照射する内照射のこと。線源に近いほど線量は高く、線源から距離が離れると急激に線量が減少する。病巣には高い線量で照射をすることができ、周囲の正常組織には線量を低く抑えられるのが特徴である。肺癌に対しては主に、気管支腔内に留置したカテーテルを通して放射線源を送り込む腔内照射が行われる。

④内視鏡治療

内視鏡治療には、レーザー治療、高周波治療、アルゴンプラズマ凝固法、凍結療法、ステント留置などが含まれる。主な適応は、悪性腫瘍による気管・主気管支など中枢気道の閉塞や咯血で、治療により症状は改善するが、咳嗽に限定した研究はみられない。

(2) 気管支拡張薬

気管支拡張薬には鎮咳作用はないが、喘息やCOPD、気道過敏による咳嗽には効果がみられる。本邦で使用可能な気管支拡張薬はテオフィリン、 β_2 刺激薬、抗コリン薬の3種類である。

(3) コルチコステロイド

放射線肺臓炎や化学療法・免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺障害に対して、コルチコステロイドが投与される。また、喘息の治療では、吸入薬（フルチカゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン）と、重症の場合は全身投与（プレドニゾン、ベタメタゾン）が用いられる。

(4) ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬

胃食道逆流症に伴う咳嗽に対する、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の効果については、メタアナリシスでは限定的とされている¹²⁾。プロトンポンプ阻害薬による著効例では、投与開始2週間で咳嗽が改善したとの報告があるが、通常は4週間以上の投与が推奨されている。

(5) 抗菌薬、抗アレルギー薬および抗ヒスタミン薬

副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎などによる後鼻漏症候群は、咳嗽の原因となる。原疾患に対する治療が基本で、副鼻腔炎に対してはマクロライド系抗菌薬、アレルギー性鼻炎には抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬を投与する。

3) 湿性咳嗽に対する対症療法

(1) 薬物療法

湿性咳嗽に対しては、鎮咳薬で咳嗽を抑え込むよりも、まずは喀痰調整薬（去痰薬）で排痰を促進する。喀痰調整薬はそれぞれ作用機序が異なり、痰の粘稠度を低下させる粘液溶解薬（ブロムヘキシン）、痰の性状を生理的に近づける粘液修復薬（L-カルボシステイン）、痰の気道粘膜への粘着性を低下させる粘液潤滑薬（アンブロキシロール）、杯細胞の増殖を抑制させる分泌細胞正常薬（フドステイン）があるので、適宜組み合わせ用いる。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。また、ネブライザーによる生理食塩水吸入は気道の乾燥や炎症を軽減する。

(2) 非薬物療法

適切な体位は逆流や誤嚥による咳嗽を軽減するため、理学療法は痰の排出を促進する。理学療法は薬物療法に加えて行う¹³⁾が、適応については患者の全身状態を十分に考慮して決める必要がある。

4) 乾性咳嗽に対する対症療法

(1) 中枢性鎮咳薬

①オピオイド

2015年のコクランレビューでは、質の高いエビデンスは十分ではないものの、肺がん患者の咳嗽に効果が期待できる薬剤がいくつか挙げられており、そのなかにモルヒネ、コデイン、ジヒドロコデインが含まれている¹⁴⁾。このレビューを踏まえた2017年の専門家会議の見解¹⁾では、提案するオピオイドとして、pholdodine, hydrododone（以上は本邦未承認）、ジヒドロコデイン、モルヒネが挙げられている。また、この専門家会議の見解では、やはりエビデンスはないものの、オピオイドの就寝前の使用も提案している。

②非オピオイド性鎮咳薬

デキストロメトルファンは、慢性咳嗽患者に対して広く使用されている薬剤である。がん患者のみを対象とした咳嗽に対する有効性を検討した報告はないが、慢性咳嗽患者に対するコデインとの無作為化比較試験では、鎮咳作用は同等で、便秘や眠気などの副作用はコデインより少なかった¹⁵⁾。

(2) その他

①リドカイン吸入

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報告はない。慢性咳嗽患者を対象とした報告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のリスクが指摘されており、安全を確保するためにも十分な監視が必要である。

②ガバベンチノイド（プレガバリン・ガバペンチン）

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報告はない。慢性咳嗽患者を対象とした比較試験では、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 の改善を認めた¹⁶⁾。しかし、この研究では末梢性の原因をすべて除外した慢性咳嗽患者のみを対象としており、有効であるという結果をがん患者の咳嗽に対して外挿できない可能性が高い。

③選択的 P2X3 受容体拮抗薬

選択的 P2X3 受容体拮抗薬（ゲーファピキサントクエン酸塩）は、気道の迷走神経の C 線維上にみられる P2X3 受容体を介した細胞外 ATP シグナル伝達の遮断により、感覚神経の活性化および咳嗽を抑制することで鎮咳作用が期待できる¹⁷⁾。国内でも 2022 年 4 月に上市され、難治性の慢性咳嗽に対して使用されている。

④その他の薬剤

病態生理の項で述べた咳嗽反射の経路にはさまざまな分子が関わっており、鎮咳薬の標的として近年注目されている。NK-1 受容体拮抗薬^{18,19)}は実臨床への導入が期待されている。その他、神経調節薬（neuromodulator）として、バクロフェン、アミトリプチリン、パロキセチンも試みられているが、症例報告レベルのエビデンスしかない。

（坂下明大，合屋 将）

【文 献】

- 1) Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, et al. Symptomatic treatment of cough among adult patients with lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017; 151: 861-74
- 2) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK. Section 8. Common symptoms and disorders. 8.2 Dyspnoea and other respiratory symptoms in palliative care. Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 5th ed, New York, Oxford University Press, 2015; pp429-34
- 3) Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (Suppl 1): i1-24
- 4) 日本呼吸器学会 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 作成委員会 編. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. メディカルレビュー社, 2019; pp9-11
- 5) McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): 48S-53S
- 6) Langendijk JA, ten Velde GP, Aaronson NK, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 149-55
- 7) Mallick I, Sharma SC, Behera D. Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer--analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life. *Lung Cancer* 2007; 55: 313-8
- 8) Ahmedzai SH. Cough in cancer patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 415-23
- 9) Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer* 2000; 83: 447-53
- 10) Helsing M, Bergman B, Thaning L, et al. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. *Joint Lung Cancer Study Group*. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1036-44
- 11) Vansteenkiste J, Vandebroek J, Nackaerts K, et al. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine. *Lung Cancer* 2003; 40: 191-9
- 12) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004823
- 13) Bonneau A. Cough in the palliative care setting. *Can Fam Physician* 2009; 55: 600-2
- 14) Molassiotis A, Bailey C, Caress A, et al. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD007881
- 15) 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
- 16) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9853): 1583-9
- 17) Smith JA, Kitt MM, Morice AH, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 775-85
- 18) Noronha V, Bhattacharjee A, Patil VM, et al. Aprepitant for cough suppression in advanced lung cancer: a randomized trial. *Chest* 2020; 157: 1647-55
- 19) Smith JA, Harle A, Dockry R, et al. Aprepitant for cough in lung cancer. A randomized placebo-controlled trial and mechanistic insights. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 737-45

2 死前喘鳴

① 定義

死前喘鳴は、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である¹⁾。患者の衰弱が進み、嚥下機能や咳反射が低下すると、飲み込んだり吐き出したりできなくなった唾液や気道分泌物が、咽喉頭に貯留するようになる。その分泌物が呼吸により振動して、「ゴボゴボ」「ガラガラ」といった音、すなわち死前喘鳴が発生する。死前喘鳴は、意識混濁、下顎呼吸、チアノーゼ、脈の消失などと並んで、死期が迫っている兆候の一つである。

② 疫学・頻度・影響

2014年の系統的レビュー²⁾によると、終末期がん患者の23～92%（平均35%）に死前喘鳴が認められた。発症に関連する因子として、認知機能低下、男性、肺がん、骨・肝・腸管・脳の腫瘍、肺炎、ホスピスの入院期間（長いほど高頻度）が抽出されている。死前喘鳴の発症から亡くなるまでの時間の中央値は11～28時間であった。

死前喘鳴は多くの場合、患者本人にとって苦痛ではないと考えられているが、付き添いの家族や介護者には「窒息している」「溺れている」といった不安を与え、苦痛となることが多い。本邦で行われた全国的な遺族調査で、46%の遺族が死前喘鳴を経験し、その66%が喘鳴を苦痛と感じていたことが報告されている³⁾。遺族が苦痛を大きく感じる要因として、「遺族が女性」「患者は溺れているように息が苦しいのではないかと感じた」「自然なことだとは思えなかった」「死期が近づいていると感じた」などが抽出されている。

③ 原因・分類・病態生理

死前喘鳴は、①1型死前喘鳴（真性死前喘鳴）：亡くなる前に意識レベルが低下し嚥下反射が抑制されることにより、主に唾液が咽喉頭に貯留するもの、②2型死前喘鳴（偽性死前喘鳴）：感染・腫瘍・体液貯留・誤嚥などによって生じた下気道からの分泌物が、衰弱のため効率よく咯出されずに数日かけて気道に蓄積するもの、の2つに分類することが提唱されている⁴⁾。一般的には、1型死前喘鳴は死期が迫ってから出現する。一方、2型死前喘鳴の場合は意識が保たれていることも多く、咯出困難となってから亡くなるまでの期間が長い場合も多い⁵⁾。

④ 評価

死前喘鳴が1型か2型かを推定するために経過や身体所見を十分に評価することが大切である。しかしながら、実際には1型と2型の混在例があるなど明確な鑑別は困難であることも多い。死前喘鳴の程度の評価には、Backら⁶⁾の4段階評価〔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（約6m、部屋のドアのあたり）の距離で聞こえる〕が用いられる。また、患者をケアしている家族などの苦痛を同時に評価することも重要である。

5 マネジメント

1) 基本的な考え方

死前喘鳴が出現する時期には患者の意識レベルは低下していることが多く、本人が苦痛と感じているか明らかではない。そのような患者に対して、副作用が懸念される薬物を投与したり侵襲的な処置を加えたりして、かえって苦痛を増やすことは合理的とはいえないという考え方もある。また、患者本人が苦痛を感じていない(と推測される)場合には、ケアの主たる対象は本人よりも苦痛を感じている(であろう)付き添いの家族や介護者となることを認識する必要がある。家族や介護者に十分な説明と保証を行うことが重要であり、患者本人にはあえて介入せず経過を観察することも選択肢となる。介入を行う場合には、まずは侵襲の少ない非薬物療法を行い、改善が乏しければ薬物療法を追加する。

2) 非薬物療法

非薬物療法として成書では、体位変換、吸引、輸液量の調整(減量)、家族・介護者へのケア、が挙げられている。しかし輸液量の調整以外は、有効性を検証する比較試験は行われていない。体位に関して、仰臥位から側臥位または(半)坐位への体位変換が症状を改善するとされている⁷⁾。吸引は最近のガイドラインでは行うべきではないとされているが、その根拠は示されていない⁸⁾。Watanabeら⁹⁾の後ろ向きの観察研究では、死前喘鳴を呈した236名の臨末期患者のうち197名(81%)に吸引が行われ、62名(31%)に有害事象(出血24%、呼吸状態の悪化6%、嘔吐5%)、98名(50%)に痛みの徴候がみられた。吸引の効果についての記載はなかった。吸引はたとえ行うとしても、注意深く愛護的に行うべきである。

一般に過剰な輸液は死前喘鳴の危険因子であり、輸液量の調整(減量)が予防や治療につながると考えられている⁸⁾。しかし、輸液量と死前喘鳴の発症との相関を検証した研究の多くで、関連は示されていない⁷⁾。

付き添いの家族の苦痛や不安が強いと評価される場合には、家族に対して死前喘鳴の原因(気道への分泌物の貯留が原因で、空気が通るたびに音が出ているだけであること)、意味(亡くなる前にみられる自然な現象で窒息するようなものではないこと、本人は苦痛を感じていないと推測されること)を十分に説明するとともに、死前喘鳴に対する心配などに共感的態度で接することが重要である。国内の遺族調査の結果では、遺族が医療従事者の喘鳴への対応に改善が必要だと感じた要因として、「吸引をするかどうかについて医療従事者と十分に相談できなかった」「臭いが気になると感じていた」が挙げられている³⁾。

3) 薬物療法

薬物療法としては、抗コリン薬、オクトレオチドの報告がある。

抗コリン薬は、副交感神経の神経終末にあるムスカリン受容体を競合的に遮断して、唾液や気道分泌物の産生を抑制する。しかしいったん貯留した分泌物を取り除く作用はもたないため、抗コリン薬は死前喘鳴の進展を抑制はしても、解消する効果は有さないと考えられる。実際に、これまでに行われた対照薬のある比較試験では、死前喘鳴の発生後に抗コリン薬を使用した場合の有効性は明らかではない^{2,7)}。海外のガイドラインでも、有害事象を厳密に監視し効果がなければ中止する、とい

う条件付きでの推奨にとどまっている^{8,10)}。その後、2件の無作為化比較試験で、臨死期の患者に対するブチルスコポラミンの予防投与が、プラセボ投与¹¹⁾や死前喘鳴発症後のブチルスコポラミン投与¹²⁾と比較して、死前喘鳴の発生頻度を有意に抑制することが報告された。これらの結果から、抗コリン薬は発症後ではなく予防的に投与すれば有効であることが示唆される。しかしながら、同時にこれらの試験では約50~70%の患者で抗コリン薬の予防投与なしでも死前喘鳴を発症しておらず、すべての臨死期患者に抗コリン薬を予防投与することの意義は結論づけられていない。抗コリン薬の有害事象としては、口渴、尿閉、意識レベル低下、せん妄、頻脈などがあり、特にスコポラミン臭化水素酸塩とアトロピンは血液脳関門を通過して中枢神経に作用し、前者は鎮静を、後者は興奮を引き起こすため、意識の保たれている患者に投与する時には注意が必要である。

オクトレオチドに関しては、スコポラミン臭化水素酸塩との比較試験が報告されているものの、死前喘鳴の程度に有意な差はなく¹³⁾、実臨床ではあまり用いられない。

(松沼 亮, 合屋 将)

【文献】

- 1) Bennett M, Lucas V, Brennan M, et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002; 16: 369-74
- 2) 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
- 3) Shimizu Y, Miyashita M, Morita T, et al. Care strategy for death rattle in terminally ill cancer patients and their family members: recommendations from a cross-sectional nationwide survey of bereaved family members' perceptions. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 2-12
- 4) Bennett MI. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 229-33
- 5) Wildiers H, Menten J. Death rattle: prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 310-7
- 6) Back IN, Jenkins K, Blower A, et al. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001; 15: 329-36
- 7) Kolb H, Snowden A, Stevens E. Systematic review and narrative summary: treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. *J Adv Nurs* 2018; 74: 1446-62
- 8) Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO open* 2021; 6: 100225
- 9) Watanabe H, Taniguchi A, Yamamoto C, et al. Adverse events caused by aspiration implemented for death rattle in patients in the terminal stage of cancer: a retrospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2018; 56: e6-8
- 10) National Clinical Guideline Centre (UK). Care of Dying Adults in the Last Days of Life. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015
- 11) van Esch HJ, van Zuylen L, Geijteman ECT, et al. Effect of prophylactic subcutaneous scopolamine butylbromide on death rattle in patients at the end of life: the SILENCE randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 1268-76
- 12) Mercadante S, Marinangeli F, Masedu F, et al. Hyoscine butylbromide for the management of death rattle: sooner rather than later. *J Pain Symptom Manage* 2018; 56: 902-7
- 13) 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

3 血痰・咯血

① 定義

血痰・咯血は下気道（気管・気管支～肺実質）からの出血を喀出したものであり、一般的には咳を伴う。痰の中に血液が混じる程度のを血痰といい、ほとんど血液のみを喀出するものを咯血というが、両者を明確に区別する基準はない。通常、咯血は一度に2～5 mL以上の血液が喀出される状態とされ、100～600 mL/日以上のか血を大量咯血とすることが多い。臨床の場面で咯血量を正確に測定することは困難であるが、貧血、低酸素血症、血圧低下などのために治療や処置を緊急に要する咯血を致死的な咯血（life-threatening hemoptysis）と分類するのが実践的である¹⁾。

② 疫学・頻度

肺は肺動脈（低圧系）と気管支動脈（高圧系）の2つの動脈系により血液が供給されている。咯血の出血源は気管支動脈系が約90%を占めるといわれており²⁾、肺動脈系由来の出血は少ない。稀に体循環動脈-肺動脈吻合からの出血もみられる。一般に気管支動脈あるいは体循環動脈由来の咯血は、肺動脈由来のものと比較すると量が多いとされる。

③ 原因・分類・病態生理

血痰・咯血の原因疾患はさまざまである（表3）。わが国での各疾患における咯血の頻度は明らかではない。日常臨床で多くみられるものは、気管支拡張症、肺結核後遺症など既存の肺病変に感染を合併して生じる咯血である。また、咯血の原因として肺がんが10%を占めると報告されている³⁾。

④ 評価・診断

1) 病歴

患者によっては、鼻出血や咽頭・口腔からの出血を咯血と訴えることがある。これらは咳を伴わず出血量も少量であるため、多くの場合、鑑別することは可能であるが、鼻出血が気管内に吸引されて咳嗽を伴うこともあり注意が必要である。咽頭や喉頭からの出血を疑う場合は、耳鼻咽喉科の診察も考慮する。口腔内の出血であれば、唾液中に血液が混じる。また、救急診療の場面においては、吐血との鑑別が問題になることもある。表4に咯血と吐血の鑑別点をまとめた。

その他、血痰の既往（初回の出血か、繰り返しているのか）、呼吸器疾患と心疾患の既往歴、随伴する症状の有無（咳、痰、発熱、胸痛など）、服薬歴（抗凝固療法、抗血小板療法など）、喫煙歴、粉塵や化学物質の吸引歴、外傷の有無、出血性素因の有無などを問診することが重要である。

2) 身体所見

咯血量によっては気道閉塞や呼吸不全を来すことから、迅速に出血の状況を確認し、基本的な身体所見（意識状態、心拍、血圧、呼吸数、呼吸状態、体温）を評価する。眼瞼結膜の貧血の有無、異常呼吸音や断続性副雑音（肺炎、気管支拡張症）、

表3 血痰・喀血の原因疾患

気管支病変		気管支拡張症 気管支炎 気道内異物 気道熱傷・外傷 気管支血管瘻 気管支結石症
肺実質病変	感染症	肺炎，閉塞性肺炎 肺膿瘍 肺結核（活動性結核性空洞） 肺非結核性抗酸菌症 肺真菌症
	免疫異常	多発血管炎性肉芽腫症 肺胞出血（ループス肺炎，血管炎症候群，Goodpasture 症候群，特発性肺ヘモジデロシス）
	その他	肺結核後遺症 肺挫傷
腫瘍性病変		肺がん 転移性肺腫瘍 気管腫瘍
心血管異常		心不全，肺水腫，肺うっ血 肺血栓塞栓症 僧帽弁狭窄症 肺動静脈瘻
その他		医原性（肺穿刺，胸腔穿刺，気管支鏡検査などの合併症） 抗凝固薬，抗血小板薬，血管新生阻害薬 血小板減少症 凝固異常 月経随伴喀血 コカイン中毒，覚せい剤中毒
特発性		原因不明のもの

表4 喀血と吐血の鑑別

	喀血	吐血
症状	咳とともに喀出	嘔吐とともに吐出
前兆	喉頭の違和感，におい	悪心
色調	鮮紅色	暗赤色
性状	泡沫状，凝固しない	塊状，凝固する
混在物	喀痰，膿性痰	食物残渣
持続時間	しばらく持続する	短時間で繰り返す
便性状	黒色便は少ない	黒色便，タール便，下血
pH	アルカリ性	酸性
他の症状	胸部所見，胸部単純X線異常	腹部症状
顕微鏡的所見	ヘモジデリン貪食マクロファージを認める	

連続性副雑音（気道狭窄）の有無も確認する。ショック状態，呼吸不全状態であれば，気管挿管などの緊急処置を考慮する。時間的に余裕がある場合も，詳細な問診と血液検査，画像検査なども参考にし，咯血量をできるだけ正確に推定することが重要である。

外来受診時に止血していても，咯血量が多いと判断された場合には入院を考慮する。帰宅後に再度咯血を来す可能性もあるため，安易に帰宅させるべきではない。

3) 検査

(1) 胸部単純X線写真・胸部CT

スクリーニングとその後の経過観察のために胸部単純X線を行うが，特に出血の程度が軽い場合には，出血部位の特定は困難である。出血部位の特定には胸部CTが有用で，70～88%の症例で可能とされている⁴⁾。悪性腫瘍が疑われる，気管支拡張症や空洞病変からの出血が疑われる，動脈塞栓術の適応と考えられる場合には，胸部CTは必須である。必要に応じて胸部高分解能CT（HRCT），胸部造影CTやmulti-detector CT angiographyを行う⁵⁾。

(2) 血液検査・尿検査・心電図

末梢血，凝固検査は必須で，大量咯血や肺泡出血では貧血の程度や進行が有用な情報となる。必要に応じて，Goodpasture症候群，血管炎症候群，自己免疫疾患などの鑑別に腎機能および尿検査，抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody；ANCA）など，自己抗体の検索を行う。慢性肝機能障害による凝固機能低下の有無の確認も重要である。

肺高血圧，心不全，心臓弁膜症などによる咯血の鑑別も重要であり，心電図，必要に応じて心臓超音波検査も考慮する。

(3) 喀痰検査

一般細菌に加えて，抗酸菌塗抹・培養（胸部単純X線写真で異常所見が乏しい気管・気管支結核や非結核性抗酸菌症に注意），細胞診（胸部単純X線写真ではみづかりにくい中枢型肺がんに，喫煙者では特に注意）が重要である。

(4) 気管支鏡検査

気管支鏡検査は血痰・咯血の治療において重要な手技ではあるが，診断（出血部位や原因の特定）における有用性は胸部CTに劣る⁴⁾ため，その適応や施行する時期については検討が必要である。喫煙男性の持続する血痰では中枢型肺がんの除外のために有用である。咯血の早期に検査を行う際には，出血部位のフィブリン塊を安易に除去すると大出血を来すことがある。肺がんが疑われる症例，繰り返す血痰の症例では，緊急対応ができる体制を整えたうえで実施する。

肺泡出血が疑われる症例では，気管支肺泡洗浄液は診断の有力な根拠となる。

(5) 気管支動脈造影検査

大量咯血に対しては治療としての気管支動脈塞栓術の適応の検討も含め，気管支動脈造影検査を考慮すべきである。

5) マネジメント

出血が少量で，緊急性を要さない場合は，安静を原則として原因検索を進める。原因に対する治療が可能であれば，それを行う。

腫瘍からの血痰・咯血は緩和的放射線治療の対象となる。肺がんに対する緩和的照射による咯血の改善は、低線量で80.2%、高線量で81.2%に認めると報告されている⁶⁾。

わが国では止血薬としてトラネキサム酸やカルバゾクロムが使用されることが多い。トラネキサム酸については、全身投与や吸入により院内死亡率を下げるとの報告もみられ、咯血に対して有用である可能性が示唆されるが^{7,8)}、止血薬全般としては十分なエビデンスは不足している。

咯血が中等量以上あるいは呼吸不全を伴う場合には、入院し、呼吸状態と循環動態をモニターする。体位は出血側を下にする側臥位を原則とするが、肺泡出血や肺うっ血などでは原因疾患に応じた体位をとることが重要である。大量出血で気道閉塞の危険がある場合には、血管確保や気道確保を迅速に行う。特に、持続する大量出血では、健側気管支への片側挿管など、出血していない側の肺の換気を確保することを優先する。

気管支拡張症や腫瘍など局所病変からの大量出血では、気管支動脈塞栓術が有効である。初回の成功率は70~99%と高い止血効果が期待できる。ただし、再発率も30日以内で58%と高率である。重篤な合併症として脊髄梗塞が1.4~6.5%に起こると報告されているが、技術の進歩により頻度は減少している⁷⁾。

気管支鏡下の処置として、出血の程度が著しくなければ、責任気管支への気管支鏡の楔入で止血が得られることもある。中枢気道の腫瘍性病変からの出血に対しては、アルゴンプラズマ凝固療法やNd: YAGレーザー治療などの熱凝固法が効果を発揮するが、実施可能な施設は限定される⁷⁾。止血薬の注入などが行われることもあるが、有効性についてのエビデンスは十分ではない。大量出血に対して責任気管支へ気管支用充填材（endobronchial Watanabe spigot）の挿入が有用であるとする報告もあるが⁹⁾、これも実施可能な施設は限定される。

さらに出血コントロールが困難である症例では、出血責任病巣を含む肺葉切除術も考慮される。ただし、気管支拡張症などの既存肺病変からの難治性咯血では、病変部の癒着が高度のために手術手技が困難となることもある。

本邦において、以前は肺結核の空洞病変からの大量咯血が多かったが、現在では肺がんによる空洞病変あるいは中枢性病変からの大量咯血が臨床問題となることがある。このような症例のなかには、すでに抗がん治療の継続が困難となり、積極的な治療や処置の適応ではなくなっている場合もある。大量咯血のリスクが予測される場合には、患者本人や家族の意向を尊重しつつ、あらかじめ治療方針を検討しておくことが重要である。終末期の咯血は、目撃する家族に衝撃を与えることになるので、前もって説明して心の準備を促す、血液を拭いた時に目立たないような濃い色のタオルを用意する、鎮静の準備をしておく、などの配慮も必要である¹⁰⁾。

(坂下明大, 合屋 将)

【文 献】

- 1) Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2015; 91: 243-9
- 2) 白鳥正典, 阿部庄作. 血痰, 咯血. 永井厚志, 大田 健, 飛田 渉 編. 呼吸器病 New Approach 1 症候からみた診断へのアプローチ. 東京, メジカルビュー社, 2001; pp139-47
- 3) 藤田次郎. 血痰, 咯血. *日医師会* 2008; 137: 72-3

- 4) Gesthalter YB, Kheir F. Hemoptysis. Broaddus VC, Ernst JD, King Jr. TE, et al eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 7th ed. Amsterdam, Elsevier, 2021; pp539-47
- 5) Shih SY, Tsai IC, Chang YT, et al. Fatal haemoptysis caused by a ruptured Rasmussen's aneurysm. *Thorax* 2011; 66: 553-4
- 6) Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001-11
- 7) Davidson K, Shojae S. Managing massive hemoptysis. *Chest* 2020; 157: 77-88
- 8) Kinoshita T, Ohbe H, Matsui H, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with haemoptysis: a nationwide study. *Crit Care* 2019; 23: 347
- 9) Bylicki O, Vandemoortele T, Laroumagne S, et al. Temporary endobronchial embolization with silicone spigots for moderate hemoptysis: a retrospective study. *Respiration* 2012; 84: 225-30
- 10) Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561-70