

## 8

## 非がん進行性疾患の呼吸困難に対する薬物療法

## 1 COPD/間質性肺疾患患者の呼吸困難に対する症状緩和薬物療法

COPD/間質性肺疾患患者の呼吸困難は頻度が高い。初期には労作時呼吸困難が主体であるが、病状が進行するにつれ、安静時呼吸困難を生じるようになる。呼吸困難自体が苦痛な症状であるだけでなく、QOLを低下させる。また、行動制限や不安・抑うつにつながり、それらがまた呼吸困難を悪化させるという悪循環を形成する。

COPD/間質性肺疾患患者が呼吸困難を訴えた時には、まずは原疾患に対する標準治療および原因治療をしっかりと行うことが重要である。標準治療としては、COPDに対する気管支拡張薬、間質性肺疾患に対する抗線維化薬やコルチコステロイド（疾患による）などが挙げられる。また、COPDの増悪であればコルチコステロイドや抗菌薬、間質性肺疾患の急性増悪であればステロイドパルス療法などが行われる。呼吸リハビリテーションについては呼吸困難に対する改善効果が示されており、常に考慮すべきである。呼吸不全を認める症例であれば長期酸素療法を行う。その他にも、非侵襲的陽圧換気（NPPV）、高流量鼻カニュラ酸素療法（HFNC）といった病状に応じた治療選択肢を検討する。さらに、COPDではパニック症の頻度が高いため、そのような場合には心理療法や選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor；SSRI）、ベンゾジアゼピン系薬の投与を行うこともある。

以上のような標準治療および呼吸困難に対する原因治療を行ってもなお、呼吸困難が残存する場合には症状緩和薬物療法を検討する。

## ① モルヒネ（およびその類似薬）

COPD患者の呼吸困難に対するオピオイドの有用性については3つのメタアナリシスが行われているが、プラセボに比べて有意な呼吸困難改善効果を報告しているものと、そうではないものがあり、結果が一致していない<sup>1-4)</sup>。しかしながら、これらのメタアナリシスに含まれた試験に小規模な試験が多かったことから、Currowらは修正MRCスケール2以上の労作時呼吸困難を有する患者（COPDが約6割）を対象にモルヒネ徐放性製剤20mg/日もしくはプラセボ（モルヒネのレスキュー使用は許容）を7日間内服させ、呼吸困難改善効果を検討する無作為化比較試験を行った<sup>5)</sup>。この試験では呼吸困難改善効果については両群間に有意な差を認めなかった。また、Verberktらは修正MRCスケール2以上の労作時呼吸困難を有するCOPD患者を対象にモルヒネ徐放性製剤20mg/日（経過中呼吸困難NRSで1以上の改善がなければ30mg/日に増量可）もしくはプラセボを4週間内服しCOPDアセスメントテスト（CAT）スコア\*とPaCO<sub>2</sub>を評価する無作為化比較試験を行った<sup>6)</sup>。この試験ではモルヒネ群ではプラセボ群に比べてCATスコアの有意な改善を認め、PaCO<sub>2</sub>については両群間に有意差を認めなかった。呼吸困難に対する効果について

\*：COPDアセスメントテスト（CAT）スコア  
COPDの症状やQOLに関する8項目を0～40点で評価する自記式質問紙。

は、副次評価項目として過去 24 時間の呼吸困難 NRS の平均値および最悪値の平均変化量が検討されたが、両者とも両群間に有意差を認めなかった。ただし、修正 MRC スケール 3~4 のサブグループにおいてはモルヒネ群でプラセボ群に比べ、過去 24 時間の呼吸困難 NRS の最悪値の平均変化量の有意な改善を認めた。Ekström らは修正 MRC スケール 3 以上の労作時呼吸困難を有する COPD 患者を対象に、1 週目にモルヒネ徐放性製剤 8 mg/日、16 mg/日、もしくはプラセボを 1 週間内服し過去 24 時間の呼吸困難 NRS の最悪値の変化量を評価する無作為化比較試験を行った<sup>7)</sup>。この試験では、8 mg 群とプラセボ群、16 mg 群とプラセボ群との間で呼吸困難改善効果に有意差を認めなかった。

労作時呼吸困難については、Abdallah らが進行 COPD 患者を対象にモルヒネ速放性製剤もしくはプラセボを投与し、一定の負荷をかける心肺運動テスト下での呼吸困難に対する効果を検討する無作為化クロスオーバー試験を行った<sup>8)</sup>。この試験では労作時呼吸困難はプラセボ群に比べてモルヒネ群で有意に低かった。

間質性肺疾患については、Kronborg-White らが修正 MRC スケール 3 以上の労作時呼吸困難を有する線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象にモルヒネ速放性製剤 1 回 5 mg を 1 日 4 回もしくはプラセボを 7 日間内服させ、過去 1 週間の呼吸困難 VAS の変化を検討する無作為化比較試験を行い<sup>9)</sup>、両群間で呼吸困難改善効果に有意差を認めなかった。また、呼吸困難を有する間質性肺炎患者を対象にモルヒネ持続注射の有効性を報告した後ろ向き研究が 2 つある<sup>10,11)</sup>。両研究とも小規模かつ後ろ向き研究であるが、呼吸困難に対するモルヒネの有用性が示唆された。

以上のように COPD/間質性肺疾患の呼吸困難に対するオピオイドの有効性については一致した結果が得られておらず、呼吸困難の緩和を目的とした一律的な投与は推奨されない。ただし、一部の患者ではオピオイドが有効となる可能性があるため、標準治療では十分に緩和できない呼吸困難に対して、緩和的な薬物療法の選択肢として検討することができる。ただし、経口内服可能な時期の患者であれば、安全性の面から呼吸困難に対するオピオイドの一般的な許容量とされるモルヒネ 20~30 mg/日<sup>12)</sup>まで増量後 1 週間程継続しても効果がなければ速やかに中止することが望ましい。内服のできない最終末期の呼吸困難に対してはモルヒネの持続注射が行われることが多く、モルヒネ注 0.25~0.5 mg/時から開始し、呼吸困難、呼吸回数、意識レベルなどを注意深く観察しながら漸増していくことが妥当であろう。

## ② オピオイド以外の薬剤

進行がんおよび非がん疾患患者の呼吸困難に対するベンゾジアゼピン系薬の有効性を検討したメタアナリシスでは、COPD 患者においてベンゾジアゼピン系薬はプラセボと比較して有意な呼吸困難改善効果を認めなかった<sup>13)</sup>。COPD 患者においてベンゾジアゼピン系薬の使用が死亡、COPD の増悪、救急室受診のリスクの増加と関連することが報告されているため、パニック症といった特殊な例を除いて呼吸困難に対しては原則使用しないことが望ましい。

慢性呼吸困難を有する患者（COPD が約 7 割）を対象に SSRI であるセルトラリンとプラセボを比較した無作為化比較試験では、呼吸困難が 15% 以上改善した患者の割合は両群間で有意差を認めなかった<sup>14)</sup>。重症呼吸困難を有する患者（COPD と間質性肺疾患が 81%）を対象にミルタザピンのプラセボ対照無作為化フィージビリ

ティ試験が行われ、その実施可能性が確認された<sup>15)</sup>。現時点では呼吸困難単独の症例に対して抗うつ薬を投与するエビデンスは十分とはいえず、今後の試験結果が待たれる。

(立川 良, 松田能宣)

## 【文 献】

- 1) Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002066
- 2) 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
- 3) Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD011008
- 4) Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1079-92
- 5) Currow, D, Louw S, McCloud P, et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax* 2020; 75: 50-6
- 6) Verberkt, CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, et al. Effect of sustained-release morphine for refractory breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease on health status: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1306-14
- 7) Ekström M, Ferreira D, Chang S, et al. Effect of regular, low-dose, extended-release morphine on chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease: the BEAMS randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 328: 2022-32
- 8) Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701235
- 9) Kronborg-White S, Andersen CU, Kohberg C, et al. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease – a randomised placebo-controlled trial. *Respir Res* 2020; 21: 195
- 10) Takeyasu, M, Miyamoto A, Kato D, et al. Continuous intravenous morphine infusion for severe dyspnea in terminally ill interstitial pneumonia patients. *Intern Med* 2016; 55: 725-9
- 11) Matsuda Y, Maeda I, Tachibana K, et al. Low-dose morphine for dyspnea in terminally ill patients with idiopathic interstitial pneumonias. *J Palliat Med* 2017; 20: 879-83
- 12) Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014; 348: g445
- 13) 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* 2016; 10: CD007354
- 14) Currow DC, Ekström M, Louw S, et al. Sertraline in symptomatic chronic breathlessness: a double blind, randomised trial. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801270
- 15) Higginson IJ, Wilcock A, Johnson MJ, et al. Randomised, double-blind, multicentre, mixed-methods, dose-escalation feasibility trial of mirtazapine for better treatment of severe breathlessness in advanced lung disease (BETTER-B feasibility). *Thorax* 2020; 75: 176-9

## 2 心不全患者の慢性呼吸困難に対する症状緩和薬物療法

呼吸困難は心不全患者を特徴づける重要な身体症状の一つである。心不全に伴う慢性的な呼吸困難は、日常生活に大いに影響を及ぼし、長きにわたって患者およびその家族に苦痛をもたらす。したがって、呼吸困難の緩和は心不全患者およびその家族のQOLの維持・向上のために重要な課題である。

心不全の呼吸困難の緩和のために最も重要なことは、適切な心不全治療を十分に

行うことである。具体的には、薬物療法としてRA系阻害薬〔ACE阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB)], アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ARNI),  $\beta$ 遮断薬, アルドステロン受容体拮抗薬, 利尿薬などを患者の状態に応じて適切に使用する。非薬物療法として、適応症例においては心臓再同期療法 (cardiac re-synchronization therapy; CRT) や左室補助人工心臓 (left-ventricular assist device; LVAD) および心臓移植が検討される。また、心不全の原因疾患に応じた特異的な治療〔例：虚血性心疾患に対する血行再建 (percutaneous coronary intervention [PCI]・coronary artery bypass grafting [CABG]), 心臓弁膜症に対する手術療法 (カテーテル治療も含む) など〕も適応を十分に検討することが必要である。あわせて、食事・栄養管理, 高血圧・糖尿病などの合併症管理, 心臓リハビリテーションも心不全の長期管理ならびに症状コントロールにおいて重要である。

適切な心不全治療を行ったうえでも、進行心不全患者の多く (~90%) で持続的な呼吸困難を合併することが報告されており、呼吸困難に対する症状緩和治療が重要な役割を担う。

### ① モルヒネ (およびその類似薬)

オピオイドは心不全患者における呼吸困難に対する症状緩和治療の代表的な薬物療法である。なかでも、モルヒネ (およびその類似薬剤) がこれまでのところ最も効果に関して検討されてきた。

Chuaらは、12名の安定した慢性心不全患者〔heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), NYHA\* II~III, 平均年齢  $65.5 \pm 1.5$  歳, 全例男性〕を対象とした二重盲検無作為化比較試験を行った<sup>1)</sup>。この試験では、ジヒドロコデイン (1 mg/kg) またはプラセボを経口投与し、1時間後にトレッドミル運動負荷を行い修正 Borg スケールで呼吸困難強度を評価した。試験は異なる2日で行われ、異なる日に各群がクロスオーバーされ行われた(ウォッシュアウト期間は記載なし)。運動負荷3分後では両群に差はみられなかったが、6分後の修正 Borg スケール平均値はジヒドロコデイン群で呼吸困難強度が低値であった ( $p=0.003$ )。しかしながら、最大運動負荷量時点での呼吸困難は両群で差を認めなかった。また、運動継続時間はジヒドロコデイン群で有意に長かった ( $p=0.001$ )。

Johnsonらは、10名の外来慢性心不全患者〔HFrEF, NYHA III~IV, 平均年齢 67 歳 (範囲: 45~85 歳), 全例男性〕を対象とした二重盲検無作為化比較試験を行った<sup>2)</sup>。この試験では、モルヒネ速放性製剤 5 mg (腎機能障害患者では 2.5 mg) またはプラセボを1日4回4日間経口投与し、VASで呼吸困難強度を評価した。4日間投与後、2日間のウォッシュアウト期間において、各群はクロスオーバーされ4日間投与された。VAS中央値は、プラセボ群ではベースラインと比較して2~3日目まで有意な変化は認めなかったが、モルヒネ群では2日目で有意に低下した (3~4日目は有意差なし)。モルヒネ群では傾眠および便秘が増加したが、プラセボ群では有意な変化はなかった。10名中6名でモルヒネ投与のほうが呼吸困難改善に有用と感じ、1名のみプラセボ投与の方が有用と感じた (3名は選好なし)。

Oxberryらは、39名の外来慢性心不全患者 (HFrEF, NYHA III~IV, 平均年齢  $70.2 \pm 11.1$  歳, 男性 86%) を対象とした二重盲検無作為化比較試験を行った (解析

#### \* : NYHA 心機能分類

ニューヨーク心臓病協会 (NYHA) が作成した心機能の重症度を分類する方法であり、身体活動による呼吸困難や胸痛などの自覚症状によって以下のI~IVの4段階に分けられ、予後推定や治療効果判定などにも用いられている。

- I : 日常の身体活動で、疲労・動悸・息切れ・狭心症状が起こらない
- II : 日常の身体活動で、疲労・動悸・息切れ・狭心症状が起こる
- III : 安静時は無症状だが、日常活動より弱い身体活動で、疲労・動悸・息切れ・狭心症状が起こる
- IV : 安静時にも呼吸困難や胸部不快感を自覚する

対象は35名)<sup>3)</sup>。この試験では、モルヒネ速放性製剤5mg、オキシコドン速放性製剤2.5mgまたはプラセボを1日4回4日間経口投与し、NRSで呼吸困難強度を評価した。4日間投与後、3日間のウォッシュアウト期間において、各群はクロスオーバーされ4日間投与された。投与前と4日後のNRS averageの変化量平均値は両群間に有意差は認めなかった( $p=0.13$ )。モルヒネ群では、悪心・眠気の強度が悪化する傾向と、便秘・嘔吐・かゆみ・ふらつきなどの副作用がプラセボよりも多くみられた(群間の統計学的比較はなし)。

Jonhsonらは、慢性心不全患者〔HF<sub>r</sub>EF/heart failure with preserved ejection fraction (HF<sub>p</sub>EF), NYHA III~IV, 修正MRCスケール2以上, 平均年齢72歳(範囲:39~89歳), 男性84%〕を対象とした多施設共同二重盲検無作為化比較試験を行った<sup>4)</sup>。この試験では、モルヒネ徐放性製剤10mgまたはプラセボを1日2回最大12週間経口投与し、呼吸困難強度をNRSで評価した。事前の必要症例数計算では、346名の登録が必要とされたが、45名の登録(モルヒネ群21名, プラセボ群24名)にとどまり早期中止となった。4週後のNRS averageの平均値は両群に有意差は認めなかった。ベースラインと4週後の呼吸困難評価項目の変化量に関しては、プラセボ群のほうが良い傾向がみられ、特に開始早期ではモルヒネ群で改善が大きかった。12週間の重篤な有害事象はモルヒネ群12件, プラセボ群15件であった。

このように、これまで行われた心不全患者の呼吸困難に対するモルヒネおよびその類似薬の効果に関する臨床試験の結果は一致しておらず、それぞれの試験もデザイン上の問題点が多く指摘できるものであり、高いレベルのエビデンスは不足している。

本邦においては、NYHA IVの進行した心不全で、難治性呼吸困難を呈する43名に対し、緩和ケアチームの介入下で塩酸モルヒネを使用した経験が報告されている。モルヒネの初期用量の中央値は、経口および経静脈投与共に5mg, 使用期間の中央値は5日であり、薬剤に関連する明らかな有害事象を認めず使用可能であったことが示されている<sup>5)</sup>。ただし、有効性の評価は8名のみと十分とはいえず、今後さらなる知見の蓄積が待たれる。

## ② モルヒネ以外のオピオイド

Oxberryらは、39名の外来慢性心不全患者(HF<sub>r</sub>EF, NYHA III~IV, 平均年齢 $70.2 \pm 11.1$ 歳, 男性86%)を対象とした二重盲検無作為化比較試験を行った(解析対象は35名)<sup>3)</sup>。この試験では、モルヒネ速放性製剤5mg、オキシコドン速放性製剤2.5mgまたはプラセボを1日4回4日間経口投与し、NRSで呼吸困難強度を評価した。4日間投与後、3日間のウォッシュアウト期間において、各群はクロスオーバーされ4日間投与された。オキシコドン群とプラセボ群の比較では、投与前と4日後のNRS averageの変化量平均値は両群間に有意差は認めなかった( $p=0.90$ )。オキシコドン群では、悪心の強度が悪化する傾向と、便秘・嘔吐・ふらつきなどの副作用がプラセボよりも多くみられた(群間の統計学的比較はなし)。

Pilkeyらは、6名の急性心不全から回復した入院中の心不全患者(HF<sub>r</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF, NYHA III~IV, 年齢60~91歳)を対象とした前後比較の観察研究を行った<sup>6)</sup>。この研究では、投薬なしで1回目の6分間歩行試験を行い、2時間以上間を空けてフェンタニル50 $\mu$ gを粘膜噴霧器を用いて経鼻投与ののちに2回目の6分間歩

行試験を行った。6分間歩行前、歩行完了直後とその後10分毎（患者の状態が安定するまで繰り返し）にESAS-rおよびバイタルサインを評価した。6分間歩行完了直後のESAS-r呼吸困難の平均値は有意に経鼻フェンタニル投与後の呼吸困難強度が低かった（ $p=0.048$ ）。臨床的有意な差（ESAS-r 2以上の変化）は6名中4名で認められた。呼吸困難強度の差は6分間歩行完了10分後には認められなくなった。1回目と2回目の6分間歩行距離は有意差なく（ $p=0.608$ ）、悪心・眠気・倦怠感は差がみられなかった。

このように、モルヒネ以外のオピオイドに関しては少数の報告はあるものの、現状においては知見が不足しており、効果の確実性や安全性に関してエビデンスが担保されていない。

### ③ オピオイド以外の薬剤

ベンゾジアゼピン系薬は、不安やパニック発作と関連する呼吸困難への効果が期待されるが、心不全患者の呼吸困難に対する効果を検討した臨床研究はこれまでのところ報告されていない。ベンゾジアゼピン系薬は、転倒リスク上昇、筋弛緩作用や中枢性の呼吸抑制による酸素化への悪影響、依存形成リスクなどが想定され、安易な使用は控えるべきである。長期的な強心薬（ドブタミン・ミルリノン）使用（定期的な間欠投与もしくは持続投与）は、呼吸困難の改善に関しては十分に検討されていないが、臨床的な総合評価での改善が複数報告されている<sup>7)</sup>。左室収縮機能不全による低心拍出状態に伴う臓器低灌流やうっ血症状を認めている場合に推奨されており、症状の緩和目的に静注強心薬の長期間持続投与を行うことが推奨クラスII bとして認められている<sup>8)</sup>。末期心不全患者に対して静注強心薬の適応を検討する場合は、個々の症例での静注強心薬の利用目的を明確にしながら、適切に利用する必要があり、その使用は、これらの強心薬の知識・経験が十分にある医師の指示のもとで行われる必要がある。

（大石醒悟，山口 崇）

### 【文 献】

- 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 MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 753-6
- 3) Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, et al. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1006-12
- 4) Johnson MJ, Cockayne S, Currow DC, et al. Oral modified release morphine for breathlessness in chronic heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 1149-60
- 5) Kawaguchi J, Hamatani Y, Hirayama A, et al. Experience of morphine therapy for refractory dyspnea as palliative care in advanced heart failure patients. *J Cardiol* 2020; 75: 682-8
- 6) Pilkey J, Pedersen A, Tam JW, et al. The use of intranasal fentanyl for the palliation of incident dyspnea in advanced congestive heart failure: a pilot study. *J Palliat Care* 2019; 34: 96-102
- 7) Young JB, Moen EK. Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S49-57
- 8) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239

### 3 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の呼吸困難に対する 症状緩和薬物療法

呼吸困難は進行期 ALS（amyotrophic lateral sclerosis）患者で最も頻度が高い身体症状の一つである。ALS 患者における呼吸困難は、呼吸筋麻痺に伴う換気不全が主体ではあるが、球麻痺による嚥下障害や排痰機能低下なども関与する。ALS 患者において、呼吸困難は、日常生活に大いに影響を及ぼすとともに、誤嚥や窒息に対する恐怖をもたらすなど心理面への影響も大きい。また、呼吸筋麻痺や誤嚥性肺炎による呼吸不全は ALS 患者の最も多い死亡原因である。このように、呼吸困難の緩和は ALS 患者およびその家族の QOL の維持・向上のために重要な課題である。

ALS の呼吸困難は呼吸筋麻痺に伴う換気不全が主体であるので、その緩和のために最も有効なことは、適切な換気補助を行うことである。具体的には、非侵襲的換気\*（non-invasive ventilation：NIV）が用いられ、希望する患者においては気管切開下・侵襲的人工呼吸療法（tracheostomy-invasive ventilation：TIV）が選択される場合もある。これらの換気補助を適切に使用することによって呼吸状態が改善し、呼吸困難の軽減のみならず、日中の倦怠感・不眠・頭痛などの改善も期待できる。あわせて、排痰補助装置を用いた mechanical insufflation-exsufflation（MI-E）、唾液の誤嚥予防に対する低圧持続吸引、早期の胃瘻造設を含めた栄養管理、呼吸リハビリテーションも ALS 患者の呼吸管理ならびに呼吸困難の症状コントロールにおいて重要である。

TIV を希望しない場合、適切な呼吸管理を行ったうえでも、進行期 ALS 患者の多く（80%以上）で持続的な呼吸困難を合併することが報告されており、そのような症例に対して呼吸困難に対する症状緩和治療を早期から検討する。呼吸苦の多くは低酸素血症によることが多く、酸素投与の併用も CO<sub>2</sub>ナルコーシスに留意しながら行う。

#### ① オピオイド

他の疾患における呼吸困難と同様に、モルヒネを中心としたオピオイドは ALS 患者の呼吸困難に対する症状緩和治療として使用される<sup>1,2)</sup>。しかしながら、これまで ALS の呼吸困難に対するモルヒネの効果を検討した比較試験は報告されていない。O'Brien らは、1 施設の緩和ケア病棟に入院した ALS 患者 124 名に対する診療内容を後ろ向きに分析した<sup>3)</sup>。このうち、59 名で呼吸困難に対してオピオイド（種類に関しては記載なし）が投与され（呼吸困難以外に対する投与も含めた平均投与量：経口モルヒネ換算 30 mg/24 時間）、48 名（81%）で有効であったと報告している。この研究では、評価方法や有効性判断の基準、有害事象に関する報告はされていなかった。Clemens らは、1 施設の緩和ケア病棟に入院した中等度～重度の安静時呼吸困難を伴った ALS 患者 6 名を対象として、モルヒネ速放性製剤を 4 時間毎に定期投与（初期投与量の平均は 6.3±7.0 mg/回、必要に応じて 1 mg ずつ増量）する前向き観察研究を行った<sup>4)</sup>。モルヒネ投与開始 120 分後の評価で呼吸困難 NRS は有意な低下がみられた（p=0.027）。その一方で、酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の低下や経皮二酸化炭素濃度（tcPCO<sub>2</sub>）の増加はみられなかった。このように、ALS 患者の呼吸困難に対するオピオイド投与に関する臨床研究は報告が限られ、研究デザイン上もバイア

#### \*：非侵襲的換気

気管内挿管や気管切開をせずに、鼻マスク、口鼻マスクなどの非侵襲的なインターフェイスをヘッドギアやホルダーで顔面に固定し、換気を補助する人工呼吸。非侵襲的陽圧換気（NPPV）と表記されることもある。

スリスクが高く、十分な根拠は不足しているものの、効果が期待できる可能性はある。

本邦では、2011年9月に公的医療保険上、ALS患者の症状緩和目的にモルヒネの使用が認められるようになり、日本神経学会の『筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013』においてもその使用が推奨されている<sup>5)</sup>。一方で、フェンタニルは、ALSの痛みには有効であるが、呼吸抑制を来しやすいと考えられており、またALS患者には保険適用がないため、基本的には使用しない。オピオイドの導入は、症状が重度になってからでは有効性に乏しいことが多いため、呼吸困難が軽度の場合など、できるだけ症状出現の早期からの使用を心掛ける。また、胃瘻などの経管ルートから投与が難しい場合は、持続皮下注での投与も選択肢の一つとなる<sup>6)</sup>。

## ② オピオイド以外の薬剤

ALS患者では、不安やパニック発作による呼吸困難の悪化がよくみられるため、そのような呼吸困難に対してはベンゾジアゼピン系薬の投与が検討される<sup>1)</sup>。しかしながら、ALS患者の呼吸困難に対するベンゾジアゼピン系薬の効果を検討した臨床研究はこれまでのところ報告されていない。また、ベンゾジアゼピン系薬の筋弛緩作用や中枢神経作用による呼吸抑制・換気応答の低下が助長されることが想定され、安易なベンゾジアゼピン系薬の使用は控えるべきである。

(清水俊夫, 山口 崇)

## 【文 献】

- 1) Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001; 19: 829-47
- 2) Blackhall LJ. Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead. *Muscle Nerve* 2012; 45: 311-8
- 3) O'Brien TO, Kelly M, Saunders C. Motor neurone disease: a hospice perspective. *BMJ* 1992; 304: 471-3
- 4) Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS. A pilot study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 445-50
- 5) 日本神経学会 監修. 強オピオイド (モルヒネなど) はどのように使用するか. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. 東京, 南江堂, 2013; pp70-2
- 6) Oliver DJ, Campbell C, O'Brien T, et al. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 562-4