

## 2

がん患者の呼吸困難に対する  
薬物療法

## 臨床疑問

## 4-1

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネ全身投与は有用か？

## 推奨

がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネ全身投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ：1（強い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

**1B**（強い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

## 解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

## ■ アウトカム1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験7件が同定された。

Yamaguchiら（2018）<sup>1)</sup>の試験では、呼吸困難を伴うがん患者17名を、モルヒネ群（定日内服オピオイド1日量の10～20%量の速放性製剤）とオキシコドン群（定日内服オピオイド1日量の10～20%量の速放性製剤）に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。目標症例数は100名であったが割り付け、試験を完遂されたのは17名にとどまった。評価項目である60分後の呼吸困難NRS（0～10）の変化において、オキシコドンのモルヒネに対する非劣性は証明されなかった（平均差0.75，95%CI -0.89-2.39）。

Simonら（2016）<sup>2)</sup>の試験では、呼吸困難を伴うがん患者10名を、モルヒネ群（定日内服オピオイド1日量の1/6量の速放性製剤）とフェンタニル群（バツカル錠：100～600 $\mu$ gで至適用量を決定して使用）に無作為に割り付け、クロスオーバーさせて突出的な呼吸困難強度をNRS（0～10）で比較した。30分後の呼吸困難強度（変化値）は両群で有意差を認めなかった（平均差1.0，95%CI -0.9-2.8）。

Naviganteら（2010）<sup>3)</sup>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。試験開始5日目までに呼吸困難NRSが8以上にならなかった患者の割合が評価されたが、群間比較は行われなかった。また、試験開始2日目の呼吸困難NRSはモルヒネ群と比較してミダゾラム群で有意に低かった（ $p=0.003$ ）。

Naviganteら（2006）<sup>4)</sup>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2.5mgを4時

間毎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はミダゾラム皮下注 5 mg)], ミダゾラム単独投与群 [ミダゾラム皮下注 5 mg を 4 時間毎定期投与 (呼吸困難時レスキューはモルヒネ皮下注 2.5 mg)], 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。試験開始 24 時間後に呼吸困難の改善が得られた患者の割合は, モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で有意差を認めなかった。また試験開始 24 時間後の修正 Borg スケールは, モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で有意差を認めなかった (p 値記載なし)。

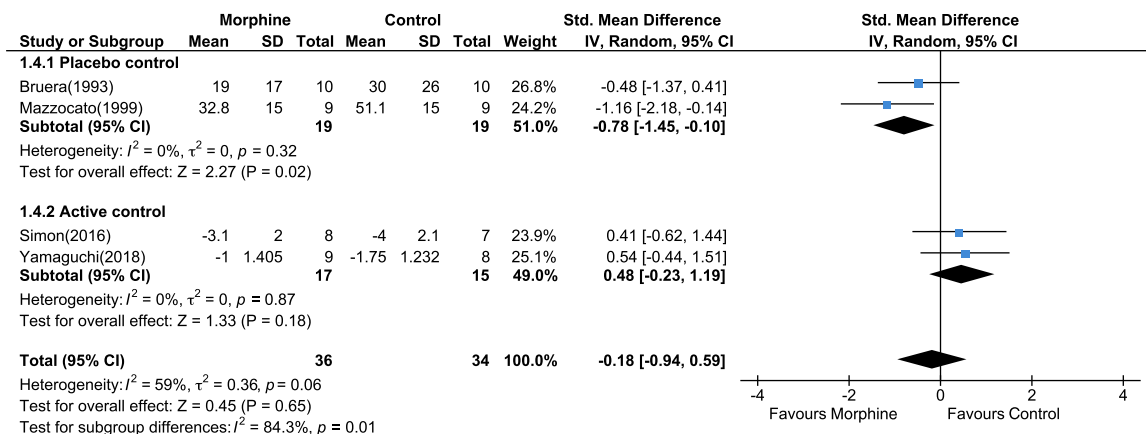
Bruera ら (2005)<sup>5)</sup>は, 安静時呼吸困難を有するオピオイド既使用のがん患者 12 名を対象に, モルヒネ吸入群 (定期使用中のオピオイドを経口モルヒネに換算し, その 1 日あたりの投与量の 1/6 に相当する経口モルヒネの 50%量を吸入投与) かモルヒネ皮下注射投与群 (モルヒネ吸入群と同量のモルヒネを皮下注射で投与) に割り付け, 翌日にクロスオーバーさせる無作為化比較試験を行った。盲検化を保つために, 各治療ではプラセボの皮下注射あるいは吸入も投与された。両日とも治療後 1.5 時間は 15 分毎に, その後 3 時間は 30 分毎に呼吸困難の強度が評価された。目標症例数は 100 名であったが割り付けされたのは 12 名にとどまり, 11 名が試験を完遂した。主要評価項目である投与 60 分後の呼吸困難 NRS (0~10) の中央値は, 両群間に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, p 値記載なし)。

Mazzocato ら (1999)<sup>6)</sup>の試験では, 呼吸困難を伴うがん患者 9 名を, モルヒネ群 (モルヒネ 5 mg/回皮下注射もしくは経口モルヒネ速放性製剤 1 回分の 50%を皮下注射) 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 (0~100 mm) の変化は, プラセボ群と比較してモルヒネ群で有意に改善していた (p<0.01)。

Bruera ら (1993)<sup>7)</sup>の試験では, 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 4 時間毎の定期投与分を 50%増量), プラセボ群に無作為に割り付け, クロスオーバーさせて, 呼吸困難強度を比較した。評価項目である投与 30 分後, 45 分後, 60 分後の呼吸困難 VAS (0~100 mm) は, プラセボ群と比較してモルヒネ群で有意に低値であった (30 分後 p<0.02, 45 分後 p<0.01, 60 分後 p<0.01)。両群とも呼吸抑制は認めなかった。

呼吸困難に関して, 7 件<sup>1-7)</sup>の研究のうち, 呼吸困難強度の評価が NRS および VAS 平均値で報告されていた 4 件<sup>1,2,6,7)</sup> (その他のオピオイド対照 2 件<sup>1,2)</sup>, プラセボ対照 2 件<sup>6,7)</sup> ) について, 介入前後差の記載があったその他のオピオイド対照 2 件と介入後値の記載があったプラセボ対照 2 件の研究をそれぞれ統合した。モルヒネ全身投与群とその他のオピオイド投与群の標準化平均差は 0.48 (95%CI -0.23-1.19) で, モルヒネ全身投与群はその他のオピオイド投与群と比較して投与後の呼吸困難強度に有意差を認めなかった。異質性は  $I^2=0\%$ ,  $p=0.87$  であった。またプラセボを対照とした 2 件の研究<sup>6,7)</sup>を統合したところ, 標準化平均差は -0.78 (95%CI -1.45- -0.10) で, モルヒネ全身投与群はプラセボ群と比較して投与後の呼吸困難強度は有意に低下していた。異質性は  $I^2=0\%$ ,  $p=0.32$  であった (図 1)。

図1 呼吸困難の緩和



### アウトカム 2：QOL の向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

### アウトカム 3：傾眠

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 4 件が同定された。

Yamaguchi ら (2018)<sup>1)</sup> の試験で、4 点のリッカート尺度 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 重度) を用いて傾眠が評価された。中等度から重度の傾眠が、モルヒネ投与群において 60 分後: 2 名 (22.2%), 120 分後: 4 名 (44.4%)。オキシコドン群は 60 分後, 120 分後, 共に 0 名であった。

Navigante ら (2010)<sup>3)</sup> の試験では、オリジナルの評価スケールを用いて傾眠が各群 (モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群) で評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ単独投与群: 6 名 (20%), ミダゾラム単独投与群: 4 名 (12.9%) ]。

Navigante ら (2006)<sup>4)</sup> の試験では、オリジナルの評価スケールを用いて傾眠が各群で評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ単独投与群: 11 名 (31.4%), ミダゾラム単独投与群: 7 名 (21.2%) ]。

Mazzocato ら (1999)<sup>6)</sup> の試験では、VAS (0~100) を用いて傾眠が評価された。モルヒネ投与 60 分後の傾眠が 1 名 (11.1%) であった。プラセボ群では傾眠は認めなかった。

傾眠に関して、4 件の研究を統合したところ、RR 1.11 (95%CI 0.60-2.03) で、傾眠に関してモルヒネ群とそれ以外の薬剤群およびプラセボ群間で有意差を認めなかった。異質性は  $I^2 = 22\%$ ,  $p = 0.28$  であった (図 2)。

### アウトカム 4：重篤な有害事象

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 2 件が同定された。

Navigante ら (2010)<sup>3)</sup> の試験では、各群の治療に関連した重篤な有害事象 (死亡および日中 6 時間以上の睡眠) が評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ単独投与群: 1 名 (3.33%, 日中の 6 時間以上の睡眠), ミダゾラム単

図2 傾眠

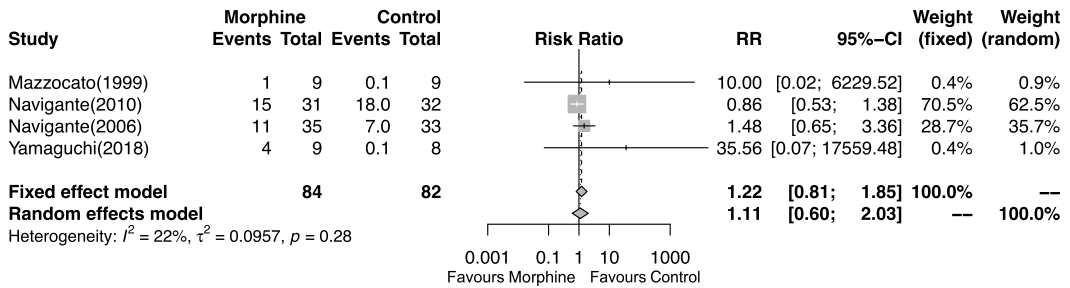
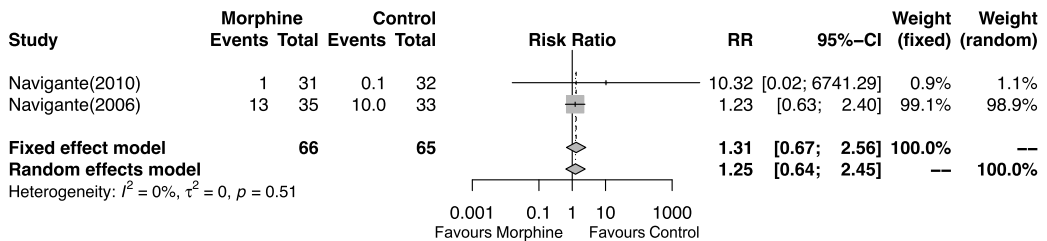


図3 重篤な有害事象



独投与群 0 名 (0%)]]。

Navigante ら (2006)<sup>4)</sup> の試験では、各群の治療に関連した重篤な有害事象 (死亡および日中 6 時間以上の睡眠) が評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ単独投与群: 13 名 (37.1%, 日中の 6 時間以上の睡眠: 2 名, 死亡 11 名), ミダゾラム単独投与群 10 名 (30.3%, 死亡 10 名)]。

重篤な有害事象に関して、2 件の研究を統合したところ、RR 1.25 (95%CI 0.64-2.45) で、重篤な有害事象に関してモルヒネ群とそれ以外の薬剤群間で有意差を認めなかった。異質性は  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.51$  であった (図 3)。

\*\*\*

以上より、モルヒネ全身投与はその他薬剤群と比較したメタアナリシスでは有意な呼吸困難の緩和の効果を認めなかったが、プラセボ群と比較したメタアナリシスでは有意差を認めており、呼吸困難の緩和に有用であると判断した。また、傾眠、重篤な有害事象についてはモルヒネ群とそれ以外の薬剤群で有意差を認めなかったため、益と害の差は比較的大きいと考え、「強い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、複数の無作為化比較試験はあるが、小規模のクロスオーバーデザインの試験が含まれること、その他のオピオイド対照群を含めたメタアナリシスではモルヒネの優位性が証明されていないことから、「中程度」とした。

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、モルヒネ全身投与を行うことを推奨する。ただし、モルヒネ投与後の呼吸困難緩和効果、傾眠などの有害事象評価を適切に実施して、効果が得られない場合や有害事象が大きい場合には、中止を検討すること。

## 【文献】

- 1) Yamaguchi T, Matsuda Y, Matsuoka H, et al. Efficacy of immediate-release oxycodone for dyspnoea in cancer patient: cancer dyspnoea relief (CDR) trial. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 1070-5
- 2) Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, et al. EffenDys-fentanyl buccal tablet for the relief of episodic breathlessness in patients with advanced cancer: a multicenter, open-label, randomized, morphine-controlled, crossover, phase II trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 617-25
- 3) 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
- 4) 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) 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
- 6) 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
- 7) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119: 906-7

臨床疑問

4-2

呼吸困難を有するがん患者に対して、オキシコドン全身投与は有用か？

推奨

がん患者の呼吸困難に対して、オキシコドン全身投与を行うことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Yamaguchiら（2018）<sup>1)</sup>の試験では、呼吸困難を伴うがん患者17名を、モルヒネ群（定日内服オピオイド1日量の10～20%量の速放性製剤）とオキシコドン群（定日内服オピオイド1日量の10～20%量の速放性製剤）に無作為に割り付け、呼吸困難強度を評価した。目標症例数は100名であったが割り付け、試験を完遂されたのは17名にとどまった。評価項目である60分後の呼吸困難NRS（0～10）の変化において、両群で薬剤投与後の呼吸困難強度の軽減を認めたが、オキシコドンのモルヒネに対する非劣性は証明されなかった（平均差0.75，95%CI -0.89-2.39）。

呼吸困難に関して、オキシコドン全身投与とモルヒネ全身投与で投与60分後の呼吸困難強度に関して上記の1件の研究を統合したところ、両群間で有意差を認めなかった（平均差0.75，95%CI -0.50-2.00）（図1）。

■ アウトカム 2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

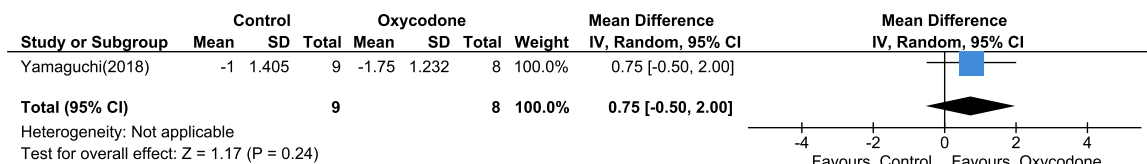
■ アウトカム 3：傾眠

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件<sup>1)</sup>，対照群のない単施設での観察研究4件<sup>2-5)</sup>が同定された。

Yamaguchiら（2018）<sup>1)</sup>の試験では、4点のリッカート尺度（0：なし，1：軽度，2：中等度，3：重度）を用いて傾眠が評価された。中等度から重度の傾眠が、モルヒネ投与群において60分後：2名（22.2%），120分後：4名（44.4%）。オキシコドン群は60分後，120分後，共に0名であった。

4件の観察研究の統合結果ではオキシコドン投与により19.7%（76例中15例）に傾眠が報告されている。

図1 呼吸困難の緩和



#### アウトカム4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する無作為化比較試験は同定されなかった。

Yamamoto ら (2018)<sup>2)</sup>は、単施設で、入院中に呼吸困難に対してオキシコドン持続注射を開始したオピオイド-naïveの進行がん患者24名を対象とした後ろ向きのコホート研究を行った。対象患者の生存期間中央値は6日(幅:1~377日)で、performance status (PS) 4の患者2名(8.3%)に投与開始2日以内の早期死亡が生じたが、薬剤投与との因果関係はないと報告されている。

\*\*

以上より、オキシコドン全身投与については、がん患者の呼吸困難の緩和に関する質の高い研究報告は十分ではない。一方で、がん患者の呼吸困難に対する効果に関してエビデンスがより豊富なモルヒネに対する非劣性は示せていないものの、明らかに劣るという結果ではなかった。また、オキシコドン全身投与に伴う重篤な有害事象は報告されておらず、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思われる。上記をふまえて、専門家の合議によりオキシコドンは呼吸困難の緩和に有用であると判断した。益と害の差は拮抗していると考え、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、1件の無作為化比較試験はあるが、症例集積未達成で試験終了となっており、「低い」とした。

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難しい場合などに、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。具体的には、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、モルヒネの代替薬となる可能性がある。

#### 【文献】

- 1) Yamaguchi T, Matsuda Y, Matsuoka H, et al. Efficacy of immediate-release oxycodone for dyspnoea in cancer patient: cancer dyspnoea relief (CDR) trial. Jpn J Clin Oncol 2018; 48: 1070-5
- 2) Yamamoto Y, Watanabe H, Sakurai A, et al. Effect of continuous intravenous oxycodone infusion in opioid-naïve cancer patients with dyspnea. Jpn J Clin Oncol 2018; 48: 748-52
- 3) 佐々木翼, 川越いづみ. オキシコドン注を使用した在宅ターミナル患者31例の検討. 癌と治療 2014; 41: 1397-400
- 4) 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
- 5) 余宮きのみ, 松尾直樹. がん患者の呼吸困難に対するオキシコドンの使用経験. がん患者と対療 2005; 16: 52-6

臨床疑問

4-3

呼吸困難を有するがん患者に対して、ヒドロモルフォン全身投与は有用か？

推奨

がん患者の呼吸困難に対するヒドロモルフォン全身投与に関しては明確な推奨ができない。

推奨の強さ：なし

エビデンスの確実性：C（低い）

—C（推奨の強さなし，エビデンスの確実性は低い）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Charlesら（2008）<sup>1)</sup>は、入院あるいは在宅でホスピスサービスを受けるオピオイド既使用のがん患者25名を対象に、パイロット無作為化比較試験を行った。突出的な呼吸困難に対して患者が治療を求めた時に、1日に1回、ヒドロモルフォン全身投与〔個々の患者の突出痛に使用するオピオイドと同じ経路（内服あるいは皮下注）・等力価の投与量〕、ヒドロモルフォン吸入、生食吸入の3つの治療のうちいずれか1つの単回投与を行った。盲検化を保つために、各治療ではプラセボの全身投与あるいは吸入も併用された。これらの治療を行う順番は無作為に割り付けられ、投与前と投与後10分後、20分後、30分後、60分後に呼吸困難強度を評価した（10分後の呼吸困難の改善が主要評価項目）。計20名の患者が試験を完遂した。投与前と投与後10分後の呼吸困難強度を比較したところ、ヒドロモルフォン全身投与とプラセボのいずれにおいても有意な呼吸困難の改善がみられたが、臨床的に重要な差（100 mmのVASで1 cm以上の差）には至らなかった。また、投与前後の呼吸困難の変化において、ヒドロモルフォン全身投与とプラセボ投与では有意な群間差は認めなかった。

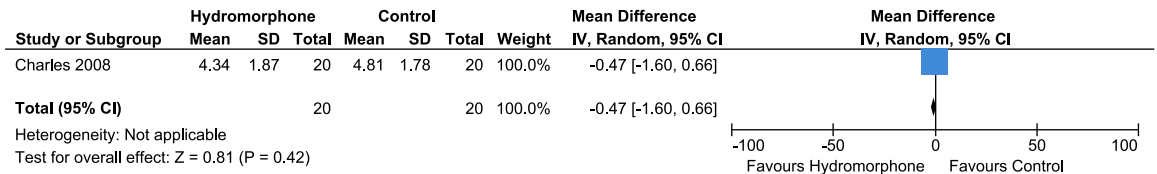
呼吸困難に関して、ヒドロモルフォン全身投与とプラセボで投与後10分後の呼吸困難強度に関して上記の1件の研究を統合したところ、平均差-0.47（95%CI -1.60-0.66）で、両治療間に有意差を認めなかった（図1）。

■ アウトカム 2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。



図1 呼吸困難の緩和



### アウトカム3：傾眠

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

### アウトカム4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

＊ ＊

以上より、ヒドロモルフォン全身投与はプラセボと比較して有意な呼吸困難の緩和の効果を認めず、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象については報告がなかった。上記をふまえて、専門家の合議によりヒドロモルフォン全身投与はがん患者の呼吸困難の緩和に有用と判断するに十分な根拠は不足していると考えた。一方で、今回採用した研究でも、ヒドロモルフォン全身投与の前後で呼吸困難の強度は有意に軽減しており、プラセボ効果や自然経過をみている可能性は否定できないものの、個々の患者においてヒドロモルフォン全身投与が呼吸困難を改善する可能性は残されると考え、ヒドロモルフォンの投与を「行う」か「行わない」かのいずれかの方向を推奨するだけの根拠も不足していると判断した。益と害のバランスは拮抗しており、推奨の強さは「なし」とした。エビデンスの確実性に関しては、採用した文献はサンプル数が小さく、盲検化の記載が不十分な単施設の無作為化比較試験1件のみであることから、中等度のバイアスリスクがあると考え、「低い」とした。

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、ヒドロモルフォン全身投与に関しては明確な推奨ができない、と判断した。上述の通り、個々の患者においてヒドロモルフォン全身投与が呼吸困難を改善する可能性は残される。もしヒドロモルフォン全身投与を試みる場合は、呼吸困難の緩和と有害事象を慎重に評価し、ヒドロモルフォン全身投与に伴う不利益よりも利益が明らかに上回る場合以外は、ヒドロモルフォン全身投与を中止することが望ましい。

### 【文 献】

- 1) Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. J Pain Symptom Manage 2008; 36: 29-38

臨床疑問

4-4

呼吸困難を有するがん患者に対して、フェンタニル全身投与は有用か？

推 奨

がん患者の呼吸困難に対して、フェンタニル全身投与を行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験5件が同定された。

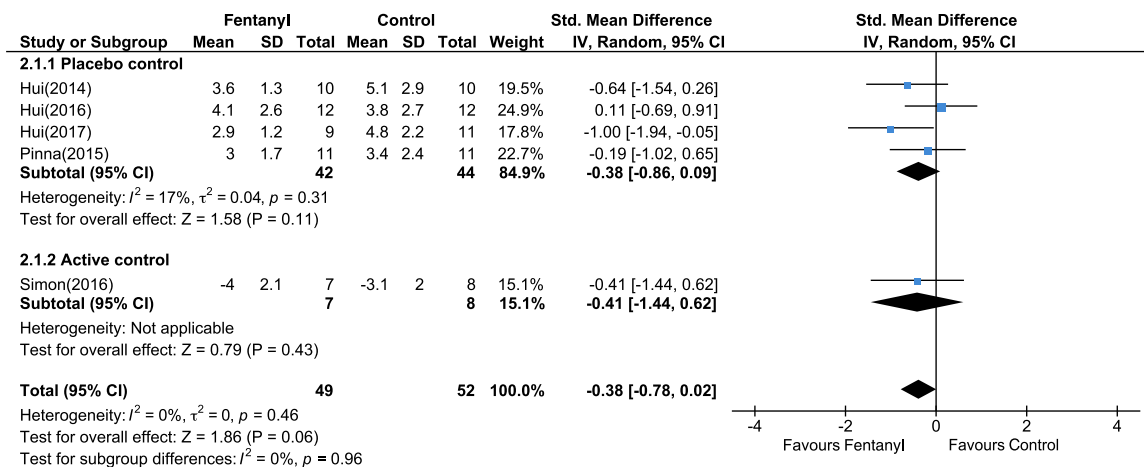
Huiら（2017）<sup>1)</sup>は、episodic dyspneaの平均値がNRS 3/10以上のがん患者22名を、フェンタニル群（定期投与オピオイド1日量の20～50%量のFentanyl buccal tablet；FBT投与）とプラセボ群に無作為に割り付け、試験薬投与前後で運動負荷（6分間歩行試験）を実施して呼吸困難改善効果をNRSで評価した。6分間歩行試験前後のNRS評価では、フェンタニル使用群での呼吸困難軽減効果を認めた。一方で、両群間の比較では有意差は認めなかった（ $p=0.068$ ）。

Huiら（2016）<sup>2)</sup>は、episodic dyspneaの平均値がNRS 3/10以上のがん患者24名を、フェンタニル群（定期投与オピオイド1日量の15～25%量のFentanyl pectin nasal spray；FPNS投与）とプラセボ群に無作為に割り付け、試験薬投与前後で運動負荷（6分間歩行試験）を合計3回（試験薬投与前、投与後1回目、投与後2回目）実施して呼吸困難改善効果をNRSで評価した（両群間の比較は行われず）。安静時の薬剤投与前後NRS評価、6分間歩行試験後のNRS評価において、フェンタニル使用群での呼吸困難軽減効果を認めるが、プラセボ群でも呼吸困難軽減効果が大きいことが確認された。

Simonら（2016）<sup>3)</sup>の試験では、呼吸困難を伴うがん患者10名を、モルヒネ群（定期投与オピオイド1日量の1/6量の速放性製剤）とフェンタニル群（バックル錠：100～600 μgで至適用量を決定して使用）に無作為に割り付け、クロスオーバーさせて突出的な呼吸困難強度をNRS（0～10）で比較した。薬剤投与30分後の呼吸困難強度（前後比較）ではフェンタニル群、モルヒネ群共に呼吸困難軽減効果を認めたが、呼吸困難強度（変化値）は両群間で有意差を認めなかった（平均差1.0，95% CI -0.9-2.8， $p=0.234$ ）。

Pinnaら（2015）<sup>4)</sup>の試験では、NRS 3/10以上の体動時呼吸困難のある進行がん患者13名をoral transmucosal fentanyl citrate（OTFC，本邦未発売）群（オピオイ

図1 呼吸困難の緩和



ドナー群の場合は OTFC 200  $\mu\text{g}$ 、オピオイド既使用群の場合は OTFC 400  $\mu\text{g}$ 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OTFC群とプラセボ群の各群における呼吸困難NRS値は共に低下し呼吸困難軽減効果を認めたが、両群間の変化値による比較では有意差を認めなかった(薬剤投与30分後： $p = 0.531$ ，60分後： $p = 0.562$ )。

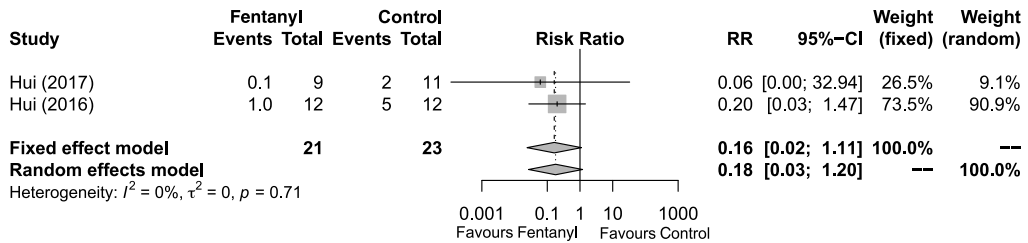
Huiら(2014)<sup>5)</sup>の試験では、breakthrough dyspneaの平均値がNRS 3/10以上のがん患者20名を、フェンタニル群(定期オピオイドの総投与量に従って規定した量のフェンタニルを皮下投与)とプラセボ群に無作為に割り付け、試験薬投与前後に2回の運動負荷(6分間歩行試験)を行い、呼吸困難を評価する介入の実施可能性を検証する試験(feasibility study)を行った。実施可能性検証試験のためフェンタニル群とプラセボ群の両群間の比較は実施されず、薬剤投与前後での呼吸困難強度の比較が各群で実施された。1回目(=試験薬投与なし)の6分間歩行試験後のNRSと2回目(=試験薬投与後)の6分間歩行試験後のNRSの差は、フェンタニル群で平均差-1.8(95%CI -3.2-0.4)、プラセボ群で平均差-2(95%CI -4.5-0.3)と呼吸困難軽減効果を認めた。

呼吸困難に関して、フェンタニル全身投与群とプラセボまたはモルヒネ投与群で呼吸困難強度を評価した上記の5件<sup>1-5)</sup>(プラセボ対照4件<sup>1,2,4,5)</sup>、その他のオピオイド対照1件<sup>3)</sup>を、介入後値が記載されているプラセボ対照4件と介入前後差の記載されているその他のオピオイド対照1件の研究に分けて統合した。フェンタニル全身投与群とプラセボ群の標準化平均差は-0.38(95%CI -0.86-0.09)で両群間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2 = 17\%$ 、 $p = 0.31$ であった。またフェンタニル全身投与群とその他のオピオイド群の標準化平均差は-0.41(95%CI -1.44-0.62)で、両群間に有意差を認めなかった(図1)。

## アウトカム2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

図2 傾眠



**アウトカム 3：傾眠**

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験2件が同定された。

Huiら(2017)<sup>1)</sup>の試験では、NRS(0~10)を用いて傾眠が評価された。試験後にNRS値が悪化した患者はフェンタニル群0名(0%)、プラセボ群2名(18.2%)であった。

Huiら(2016)<sup>2)</sup>の試験では、NRS(0~10)を用いて傾眠が評価された。NRS1以上の悪化が2回目の運動負荷試験後にフェンタニル群1名(8.3%)、プラセボ群2名(16.7%)、3回目の運動負荷試験後にフェンタニル群1名(8.3%)、プラセボ群5名(45.5%)であった。

傾眠発現頻度に関して上記の2件の研究を統合したところ、RR 0.18(95%CI 0.03-1.20)で、両群間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2=0\%$ 、 $p=0.71$ であった(図2)。

**アウトカム 4：重篤な有害事象**

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Pinnaら(2015)<sup>4)</sup>の試験では、重篤な有害事象は認めなかった。

\*\*\*

以上より、フェンタニル全身投与はプラセボまたはモルヒネ全身投与と比較して有意な呼吸困難の緩和の効果を認めなかったため、フェンタニル全身投与は呼吸困難の緩和に有用とはいえないと判断した。フェンタニル投与に伴う傾眠や重篤な有害事象は認めなかったため、益と害の差は拮抗していると考え、推奨度は「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、複数の無作為化比較試験はあるが、小規模で探索的な運動負荷時の呼吸困難緩和効果を評価した研究がほとんどであり、安静時に呼吸困難を有する患者群での評価は不十分であることから、エビデンスの確実性を下げると判断し、「低い」とした。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、フェンタニル全身投与を行わないことを提案する。ただし、腎機能障害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、モルヒネの代替薬となる可能性は否定できない。フェンタニル全身投与を試みる場合は、呼吸困難の緩和と有害事象を慎重に評価し、フェンタニル全身投与に伴う不利益よりも利益が明らかに上回る場合以外は、フェンタニル全身投与を中止することが望ましい。

## 【文献】

- 1) Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al. Effect of prophylactic fentanyl buccal tablet on episodic exertional dyspnea: a pilot double-blind randomized controlled trial. 2017; 54: 798-805
- 2) Hui D, Kilgore K, Park M, et al. Impact of prophylactic fentanyl pectin nasal spray on exercise-induced episodic dyspnea in cancer patients: a double-blind, randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 2016; 52: 459-68
- 3) Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, et al. EffenDys-fentanyl buccal tablet for the relief of episodic breathlessness in patients with advanced cancer: a multicenter, open-label, randomized, morphine-controlled, crossover, phase II trial. J Pain Symptom Manage 2016; 52: 617-25
- 4) 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
- 5) 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 4-5

呼吸困難を有するがん患者に対して、モルヒネ吸入は有用か？

推 奨

がん患者の呼吸困難に対して、モルヒネ吸入を行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

解 説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Brueraら（2005）<sup>1)</sup>は、安静時呼吸困難を有するオピオイド既使用のがん患者12名を対象に、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に換算し、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）に割り付け、翌日にクロスオーバーさせる無作為化比較試験を行った。盲検化を保つために、各治療ではプラセボの皮下注射あるいは吸入も投与された。両日とも治療後1.5時間は15分毎に、その後3時間は30分毎に呼吸困難の強度が評価された。目標症例数は100名であったが割り付けされたのは12名にとどまり、11名が試験を完遂した。主要評価項目である投与60分後の呼吸困難NRS（0～10）の中央値は、両群間に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）。投与前と投与1時間後の呼吸困難強度を比較したところ、モルヒネ吸入とプラセボ吸入のいずれにおいても有意な呼吸困難の改善がみられた。

中央値の報告のみであったため、データの統合はできなかった。

■ アウトカム 2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

■ アウトカム 3：傾 眠

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Brueraら（2005）<sup>1)</sup>の試験では、両日とも治療後2時間後に傾眠の程度が評価された。投与2時間後の傾眠は両群とも軽度であり（傾眠のNRS中央値はモルヒネ吸入群：2 vs. モルヒネ皮下注射投与群：3）、両群間に有意差を認めなかった。

■ アウトカム 4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件と症例集積研究2件

が同定された。

Bruera ら (2005)<sup>1)</sup>の試験では、両日とも治療後2時間後に有害事象の程度が評価された。投与2時間後の有害事象(傾眠の他に悪心、発汗、喘鳴)の程度を比較したところ、傾眠以外ではいずれの有害事象においても両群ともNRS中央値が0であり、両群間に有意差を認めなかった。モルヒネ吸入による重篤な有害事象は認められなかった。

Zeppetella (1997)<sup>2)</sup>は、ホスピスケアを受け呼吸困難を有する終末期がん患者18名を対象に、モルヒネ吸入を4時間ごとに48時間にわたり投与する研究を行った。初回投与の後に閉所恐怖症のため脱落した1名を除く17名のうち、1名(5.9%)の患者において投与後24時間で呼吸困難の増悪と咯血が認められたが、モルヒネ吸入中止後に改善した。

Krajnik ら (2009)<sup>3)</sup>は、オピオイドナインブの入院がん患者10名を対象に6分間歩行と数字を音読させる負荷をかけた後、2つの異なる方法を用いたモルヒネ吸入に割り付け、投与後2時間の薬物動態を比較する無作為化比較試験を行った(両群ともモルヒネ吸入が行われているため本臨床疑問では症例集積研究とみなした)。1名(10%)の患者において、投与終了後30分後に発汗を伴う一過性の血圧低下(70/40 mmHg)が認められたが、15分後に改善した。

上記2件の観察研究を統合すると、27名中2名(7%, 95%CI 2-24%)に重篤な有害事象が生じたことになる。

#### ＊ ＊

以上より、モルヒネ吸入はモルヒネ皮下注射と比較して有意な呼吸困難の緩和の効果を認めなかった。また、モルヒネ吸入はモルヒネ全身投与と同程度の傾眠がみられ、症例集積研究で少数例ではあるが重篤な有害事象が認められたことより、モルヒネ吸入は呼吸困難の緩和に有用ではないと判断した。益と害のバランスは、報告されている研究では効果も有害事象も対照との有意差はみられていないため、拮抗していると考え「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、採用した文献がサンプル数の小さい盲検化の記載が不十分な単施設の無作為化比較試験が1件のみと、サンプル数の小さな単施設の症例集積研究2件のみであることから、中等度のバイアスリスクがあると考え、「低い」とした。

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、モルヒネ吸入を行わないことを提案する。

#### 【文 献】

- 1) 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
- 2) Zeppetella G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea. *Palliat Med* 1997; 11: 267-75
- 3) Krajnik M, Podolec Z, Siekierka M, et al. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, spirometric, and gasometric parameters. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 747-57

臨床疑問 **5-1**

**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有用か？**

**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。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

**解 説**

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、不安の緩和、傾眠、重篤な有害事象を設定した。

**アウトカム 1：呼吸困難の緩和**

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 2 件が同定された。

Navigante ら (2010)<sup>1)</sup>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。試験開始 5 日目までに呼吸困難 NRS が 8 以上にならなかった患者の割合が評価されたが、群間比較は行われなかった。また、試験開始 2 日目の呼吸困難 NRS はモルヒネ群と比較してミダゾラム群で有意に低かった ( $p=0.003$ )。

Navigante ら (2006)<sup>2)</sup>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はミダゾラム皮下注 5 mg)]、ミダゾラム単独投与群 [ミダゾラム皮下注 5 mg を 4 時間毎定期投与 (呼吸困難時レスキューはモルヒネ皮下注 2.5 mg)]、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。試験開始 24 時間後に呼吸困難の改善が得られた患者の割合は、モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で有意差を認めなかった。また、試験開始 24 時間後の修正 Borg スケールは、モルヒネ単独投与群とミダゾラム単独投与群で有意差を認めなかった ( $p$  値記載なし)。

呼吸困難に関して、上記の 2 件の研究を統合したところ、RR は 0.95 (95%CI 0.47-1.89) で、呼吸困難の緩和に関して両群間で有意差を認めなかった。異質性は  $I^2=85\%$ 、 $p=0.009$  であった (図 1)。

**アウトカム 2：不安の緩和**

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 件が同定された。

Navigante ら (2006)<sup>2)</sup>の試験では、ベースライン、試験開始 24 時間後、48 時間



図1 呼吸困難の緩和

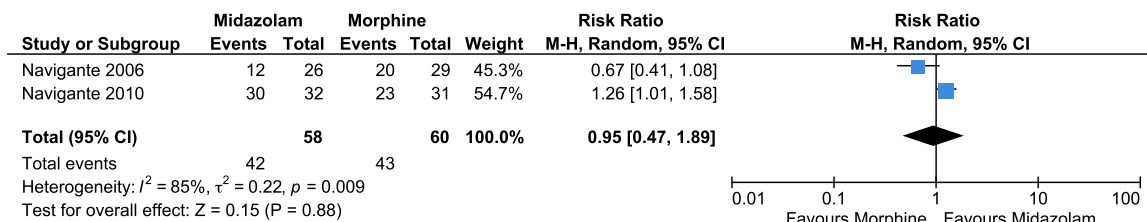
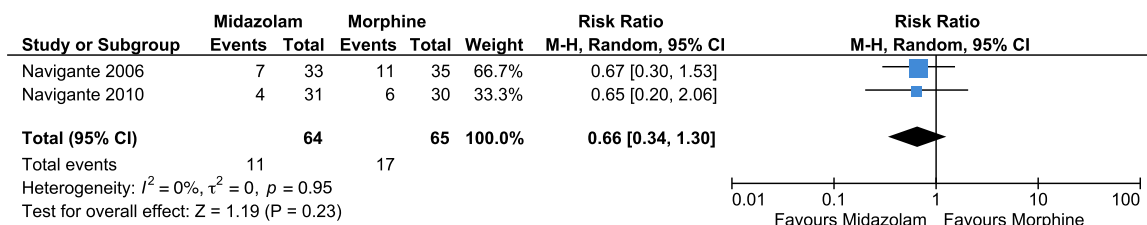


図2 傾眠



後に不安 NRS が測定されていたが、各群の変化量については評価されていなかった。

不安の緩和に関しては、統合可能なアウトカム報告形式ではなかったため、データの統合を行えなかった。

### ■ アウトカム 3：傾眠

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 2 件が同定された。

Navigante ら (2010)<sup>1)</sup> の試験では、各群の治療に関連する傾眠がオリジナルのスケールを用いて評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった〔ミダゾラム群：4 名 (12.9%)、モルヒネ群：6 名 (20.0%)〕。

Navigante ら (2006)<sup>2)</sup> の試験では、各群の治療に関連する傾眠がオリジナルのスケールを用いて評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった〔ミダゾラム単独投与群：7 名 (21.2%)、モルヒネ単独投与群：11 名 (31.4%)〕。

傾眠に関して、上記 2 件の研究を統合したところ、RR は 0.66 (95%CI 0.34-1.30) で、両群間で有意差を認めなかった。異質性は  $I^2 = 0\%$ 、 $p = 0.95$  であった (図 2)。

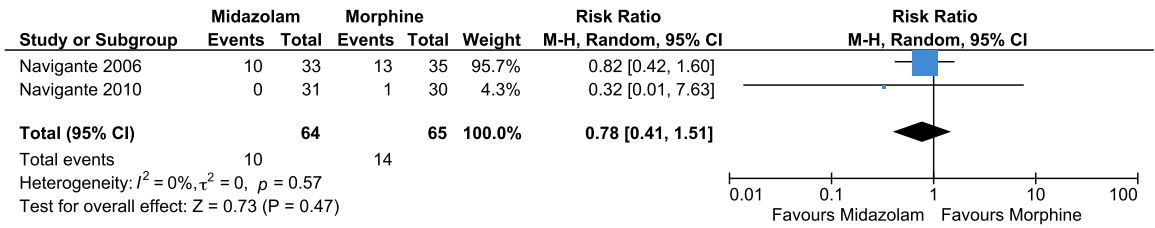
### ■ アウトカム 4：重篤な有害事象

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 2 件が同定された。

Navigante ら (2010)<sup>1)</sup> の試験では、各群の治療に関連する重篤な有害事象 (死亡および日中の 6 時間以上の睡眠) が評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった〔ミダゾラム群：0 名 (0%)、モルヒネ群：1 名 (3.3%) (日中の 6 時間以上の睡眠 1 名)〕。

Navigante ら (2006)<sup>2)</sup> の試験では、各群の治療に関連する重篤な有害事象 (死亡および日中の 6 時間以上の睡眠) が評価されたが、群間の有意差検定は行われなかつ

図3 重篤な有害事象



た〔ミダゾラム単独投与群：10名（30.3%）（死亡10名），モルヒネ単独投与群13名（37.1%）（日中の6時間以上の睡眠2名，死亡11名）〕。

重篤な有害事象に関して，上記の2件の研究を統合したところ，RRは0.78（95% CI 0.41-1.51）で，両群間で有意差を認めなかった。異質性は $I^2=0\%$ ， $p=0.57$ であった（図3）。

＊ ＊

以上より，呼吸困難についてはベンゾジアゼピン系薬であるミダゾラムはモルヒネと比較して有意な効果を認めなかったことから，ベンゾジアゼピン系薬の単独投与は，呼吸困難の緩和に有用ではないと判断した。一方で，傾眠，重篤な有害事象についても両薬剤間で有意差を認めなかったことから，益と害のバランスは拮抗していると考え，「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては，採用された2件の研究で用いられたミダゾラムは，本邦で使用できない経口薬であること<sup>1)</sup>，本邦で使用されている量よりかなり多いこと<sup>2)</sup>から非直接性が高いこと，2件の研究で呼吸困難緩和作用に対する結果が一致していないことから，「低い」とした。

したがって，本ガイドラインでは，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。

【文 献】

- 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

## 臨床疑問

## 5-2

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をオピオイドに併用することは有用か？

## 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。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

## 解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和，不安の緩和，傾眠，重篤な有害事象を設定した。

## ■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として，無作為化比較試験1件が同定された。

Navigante ら (2006)<sup>1)</sup>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はミダゾラム皮下注 5 mg)]，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 2.5 mg を 4 時間毎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 5 mg を 4 時間毎定期投与 (呼吸困難時レスキューはモルヒネ皮下注 2.5 mg)] に無作為に割り付け，呼吸困難強度を評価した。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 + ミダゾラム併用群ではモルヒネ単独群と比較し有意に高かった ( $p=0.0004$ )。また，試験開始 24 時間後の修正 Borg スケールは，モルヒネ + ミダゾラム併用群とモルヒネ単独投与群とで有意差を認めなかった ( $p$  値記載なし)。

呼吸困難 (試験開始 24 時間後に呼吸困難が改善した患者の割合) に関して，上記の 1 件の研究から，RR 1.33 (95%CI 1.02-1.75) で，モルヒネ + ミダゾラム併用群がモルヒネ単独群と比較して有意に呼吸困難を改善することが示された (図 1)。

修正 Borg スケールの変化量に関しては，アウトカム報告形式が統合可能なデータではなかったためデータ統合を行えなかった。

## ■ アウトカム 2：不安の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として，無作為化比較試験1件が同定された。

Navigante ら (2006)<sup>1)</sup>の試験では，ベースライン，試験開始 24 時間後，48 時間後に不安 NRS が測定されていたが，各群の変化量については評価されていなかった。

図 1 呼吸困難の緩和

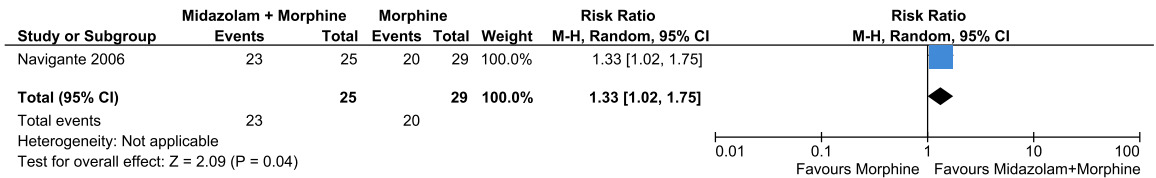


図 2 傾眠

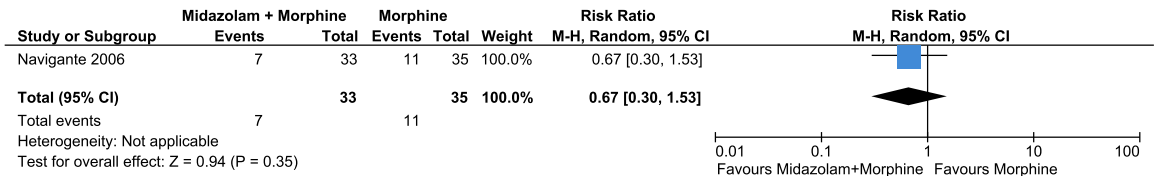
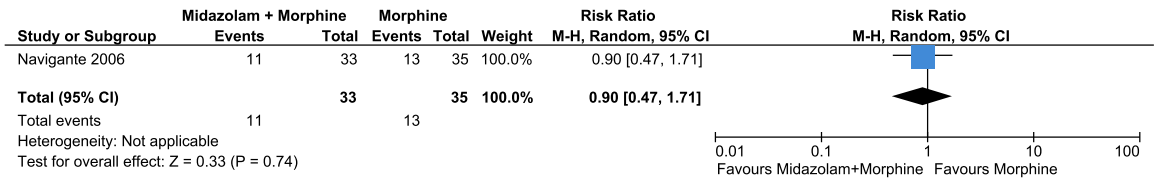


図 3 重篤な有害事象



不安の緩和に関しては、アウトカム報告形式が統合可能なデータではなかったため、データ統合を行えなかった。

**■ アウトカム 3：傾眠**

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 1 件が同定された。Navigante ら (2006)<sup>1)</sup>の試験では、各群の治療に関連する傾眠がオリジナルのスケールを用いて評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ + ミダゾラム併用群：7 名 (21.2%)、モルヒネ単独投与群：11 名 (31.4%)]。

傾眠に関して、上記の 1 件の研究から、RR 0.67 (95%CI 0.30-1.53) で両群間で有意差を認めなかった (図 2)。

**■ アウトカム 4：重篤な有害事象**

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 1 件が同定された。Navigante ら (2006)<sup>1)</sup>の試験では、各群の治療に関連する重篤な有害事象 (死亡および日中の 6 時間以上の睡眠) が評価されたが、群間の有意差検定は行われなかった [モルヒネ + ミダゾラム併用群 11 名 (30.3%) (日中の 6 時間以上の睡眠 1 名, 死亡 10 名), モルヒネ単独投与群 13 名 (37.1%) (日中の 6 時間以上の睡眠 2 名, 死亡 11 名)]。

重篤な有害事象に関して、上記の 1 件の研究から、RR 0.90 (95%CI 0.47-1.71) で両群間で有意差を認めなかった (図 3)。

\*\*

以上より、対象症例が生命予後1週以内の終末期患者に限られているが、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をモルヒネに併用すること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、一方で、傾眠、重篤な有害事象についても両群間で有意差を認めなかったことから、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネに併用することは有用であると判断した。また、益と害のバランスは拮抗していると考え、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、1件の無作為化比較試験の一部のアウトカムでのみ有効性が示されていることから、「低い」とした。

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。ベンゾジアゼピン系薬とオピオイドの併用がオピオイド単独投与より有効である可能性があるという結果を考えると、オピオイド単独投与で十分に緩和できない呼吸困難に対してベンゾジアゼピン系薬が上乘せ効果を期待できるという位置づけになると考えられる。また、本臨床疑問で採用になった試験で使用されたミダゾラム投与量は本邦で呼吸困難に使用されている投与量(10 mg/日)<sup>2)</sup>と比べてかなり多い投与量であることに注意が必要である。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。苦痛緩和のための鎮静については、日本緩和医療学会の『がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2023年版』を参照されたい。

#### 【文献】

- 1) 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

#### 【参考文献】

- 2) Mori M, Matsunuma R, Suzuki K, et al. Palliative care physicians' practice in the titration of parenteral opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients: a nationwide survey. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: e2-5

臨床疑問 **6-1**

**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有用か？**

**推 奨**

肺病変（肺転移やがん性リンパ管症などの肺実質病変）があるがん患者の呼吸困難に限定して、コルチコステロイドの全身投与を行うことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

**2C**（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

**解説**

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、せん妄、重篤な有害事象を設定した。

**アウトカム 1：呼吸困難の緩和**

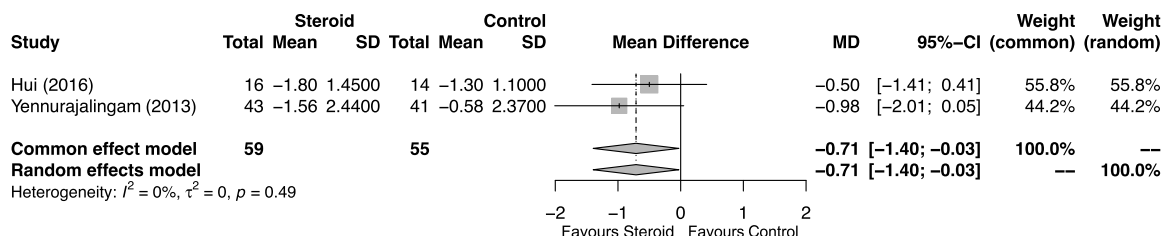
本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験2件が同定された。

Huiら（2016）<sup>1)</sup>は、肺病変があり、直前1週間にNRS4以上の呼吸困難を有するがん患者41名を対象にして、二重盲検無作為化比較試験を行った。患者は無作為に割り付けられ、治療群は、デキサメタゾン第1～4日は8mg/回を1日2回、第5～7日は4mg/回を1日2回経口投与し、対照群はプラセボ第1～7日に1日2回経口投与した。デキサメタゾン群に第8日から4mg/回を1日2回オープンラベルで7日間追加投与した。第4日と第7日に治療前とのNRSの変化で呼吸困難に対する効果の評価を行った。治療群の第4日、第7日のNRSの変化値はそれぞれ-1.9（95%CI -3.3--0.5, p=0.01）、-1.8（95%CI -3.2--0.3, p=0.02）であり、対照群の第4日、第7日のNRSの変化値はそれぞれ-0.7（95%CI -2.1--0.6, p=0.38）、-1.3（95%CI -2.4--0.2, p=0.03）であった。両群間に有意差は示されなかった。

Yennurajalingamら（2013）<sup>2)</sup>は、外来進行がん患者で直前24時間に痛み、倦怠感、持続する悪心、悪液質、睡眠障害、抑うつ、食欲不振のうち3つ以上の症状があり、その平均のEdmonton Symptom Assessment Scale（ESAS）スコアが4以上の84人を対象に、二重盲検無作為化比較試験を行った。患者は無作為に割り付けられ、治療群は、デキサメタゾン4mg/回を1日2回、14日間経口投与した。対照群はプラセボを1日2回14日間経口投与した。第8、15日に治療前との呼吸困難NRSの変化で薬剤の効果の評価を行った。第8日の治療群、対照群の介入前後の息切れ（shortness of breath）NRSの変化はそれぞれ-1.56±2.44、-0.58±2.37（p=0.07）で、第15日では、治療群、対照群はそれぞれ-2.16±2.92、-0.89±2.40（p=0.06）で、いずれの時点でも有意差はなかった。

呼吸困難の緩和に関して、上記2件の研究（Huiらの第7日とYennurajalingam

図1 呼吸困難の緩和



らの第8日)の結果を統合したところ、標準化平均差 $-0.71$  (95%CI  $-1.40$ – $-0.03$ )で、デキサメタゾン投与群がプラセボ群と比較して有意に呼吸困難を緩和することが確認された。異質性は $I^2=0\%$ ,  $p=0.49$ であった(図1)。

### アウトカム2: QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験1件が同定された。

Huiら(2016)<sup>1)</sup>の試験では、ESASの眠気の介入前後でのデキサメタゾン群と対照群のスコアの平均差は第4日( $-2.2 \pm 2.9$  vs.  $0.7 \pm 2.9$ ,  $p=0.03$ ), 第7日( $-1.8 \pm 3.1$  vs.  $1.1 \pm 2.1$ ,  $p=0.01$ )でデキサメタゾン群が有意に改善していたが、第14日( $-1.2$  vs.  $0.2$ ,  $p=0.51$ )では有意差はなかった。その他EORTC-QLQ-C30の項目である倦怠感のデキサメタゾン群、対照群の治療前後のscoreの平均差は第4日( $-0.7 \pm 3.1$  vs.  $0.4 \pm 3.4$ ,  $p=0.3$ ), 第7日( $-1.2 \pm 2.3$  vs.  $0.5 \pm 3.3$ ,  $p=0.08$ )で有意な効果の差はなかった。また食欲のデキサメタゾン群、対照群の治療前後のスコアの平均差は第4日( $-0.4 \pm 4.4$  vs.  $-1.1 \pm 3.2$ ,  $p=0.87$ ), 第7日( $-0.2 \pm 4.5$  vs.  $1.4 \pm 2.8$ ,  $p=0.58$ )で有意差はなかった。

### アウトカム3: せん妄

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験2件、前向き観察研究1件が同定された。

Huiら(2016)<sup>1)</sup>の試験では、デキサメタゾン群において、第14日までCTCAE ver 4.03で評価した有害事象にせん妄はなかった。

Yennurajalingamら(2013)<sup>2)</sup>の試験では、14日間のデキサメタゾン投与後にCTCAE ver 3.0でせん妄はなかった。

Moriら(2017)<sup>3)</sup>の臨床研究では、74名中6名(8.1%, 95%CI 4–17%)がConfusion Assessment Method (CAM)-short versionでせん妄と診断、6名(8.1%)がMemorial Delirium Assessment Scale (MDAS)-item 9で軽度過活動型せん妄と診断された。

### アウトカム4: 重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験2件が同定された。

Huiら(2016)<sup>1)</sup>の試験では、第14日までの有害事象の評価では、デキサメタゾン群に、CTCAE ver 4.03でgrade3以上の有害事象はなかった。対照群では、grade3の有害事象として胃出血・潰瘍(2件)、不眠(1件)があった。

Yennurajalingam ら (2013)<sup>2)</sup> の試験では、14 日間のデキサメタゾン投与後に CTCAE ver 3.0 で、grade 3 以上の有害事象が 17 件あり、痛み (5 件)、不眠 (2 件)、倦怠感 (5 件)、感染 (2 件)、不特定死 (1 件)、嚥下障害 (1 件)、神経障害 (1 件) であった。対照群では、grade 3 以上の有害事象は 11 件で、痛み (2 件)、不眠 (4 件)、咳嗽 (1 件)、めまい (1 件)、呼吸困難 (1 件)、浮腫 (1 件)、眠気 (1 件) であった。

＊ ＊

以上より、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して有意に呼吸困難を改善することが確認され、有用であると判断した。一方で、せん妄や重篤な有害事象に関しては対照群と明らかな差は認めなかった。今回の結果は、盲検化された単施設の無作為化比較試験の 1 件は肺病変のあるがん患者を対象にしているが、他方の 1 件は、痛み、倦怠感、持続する悪心、悪液質、睡眠障害、抑うつ、食欲不振のうち 3 つ以上の症状のあるがん患者を対象にした無作為化比較試験の結果で、呼吸困難のあるがん患者を直接対象にしたものではないことから、専門家の合議により肺病変があるがん患者の呼吸困難に限定して、コルチコステロイドの全身投与を行うことを提案して、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性としては、上述のように対象を呼吸困難のあるがん患者を対象と設定すると、直接性の高い臨床試験は、単施設で行った報告が 1 件のみであることから、中等度のバイアスリスクがあると考えて、「低い」とした。

したがって、本ガイドラインでは、肺実質病変があるがん患者の呼吸困難に限定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が、コルチコステロイドによる呼吸困難の緩和作用が期待しうる病態〔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・免疫療法による肺障害〕がある場合にも、コルチコステロイドの全身投与を検討する。ただしコルチコステロイドの全身投与開始後は、効果と有害事象を慎重に評価して、害よりも益が上回る場合に限定し、十分な効果が得られない場合や害が益を上回る場合は、全身投与の中止を検討し、漫然と使用しないことが望ましい。

#### 【文 献】

- 1) Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al. Dexamethasone for dyspnea in cancer patients: a pilot double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 8-16
- 2) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-82
- 3) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al. Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1169-81



## 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有用か？

### 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。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：D（とても低い）

**2D**（弱い推奨，エビデンスの確実性はとても低い）

### 解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和，QOLの向上，せん妄，重篤な有害事象を設定した。

#### ■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、単アームの前向き観察研究1件、後ろ向き観察研究1件が同定された。

Moriら（2017）<sup>1)</sup>は、直前24時間で最も強い時のNRS3以上の呼吸困難を有するがん患者82名に、日本緩和医療学会が作成した呼吸器症状のガイドラインに従ってコルチコステロイドを投与して、3日後に効果の評価が可能であった74名を分析した。ベタメタゾン67名（91%）、デキサメタゾン6名（8.1%）、プレドニゾン1名（1.4%）が投与され、投与量は第1日、第3日にベタメタゾン換算で中央値40mgであった。がん性リンパ管症を有していた22名中15名（68%）でNRS1以上の改善を認めた。

Maedaら（2017）<sup>2)</sup>は、呼吸困難に対してコルチコステロイド治療を行った進行がん患者52名の効果を後ろ向きに評価した。STAS-Jで2以上改善があれば有効、それ以外を無効と設定した。52名中30名が有効で、22名は無効であり、有効例、無効例のコルチコステロイド投与量は、それぞれプレドニゾン換算で29.0±12.8mg、29.1±18.5mgで投与量には有意差はなかった（ $p=0.75$ ）。有効と判断された30名中、5名（16.7%）がコルチコステロイド単独療法で、25名（83.3%）はオピオイドとの併用療法であった。がん性リンパ管症を有するがん患者は、52名中10名で、6名（60%）が有効、4名（40%）が無効であった。

#### ■ アウトカム 2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

#### ■ アウトカム 3：せん妄

本臨床疑問に関する臨床研究として、前向き観察研究1件、後ろ向き観察研究1件が同定された。

Mori ら (2017)<sup>1)</sup>の臨床研究では、74 名中 6 名 (8.1%, 95%CI 4-17%) が CAM-short version でせん妄が出現、6 名 (8.1%) が MDAS-item9 で軽度過活動型せん妄と診断された。がん性リンパ管症の症例のみを対象にした分析はされなかった。

Maeda ら (2017)<sup>2)</sup>の臨床研究では、52 名中 grade 2 が 1 名 (1.9%), grade 1 が 5 名 (9.6%) で 46 名 (88.5%) がせん妄はなかった。がん性リンパ管症の症例のみを対象にした検討はなされなかった。

#### ■ アウトカム 4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

＊ ＊

以上より、2 件の観察研究の結果から、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全身投与で呼吸困難が改善する可能性が示唆され、コルチコステロイド全身投与は有用であると判断した。一方で、コルチコステロイド全身投与はせん妄を合併するリスクを高める可能性が示唆され、益と害の差は非常に小さいと考えられ、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、サンプル数の少ない単アームの前向き観察研究が 1 件と、単施設の後ろ向き観察研究が 1 件のみであることから、高度のバイアスリスクがあると考え、「とても低い」とした。

したがって、本ガイドラインでは、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を提案する。ただしコルチコステロイドの投与を検討する前に、がん薬物療法の適応の有無を専門家に相談して、その適応がない場合に使用を検討する\*。さらにコルチコステロイドの全身投与開始後は、効果と有害事象を慎重に評価して、害よりも益が上回る場合に限定し、十分な効果が得られない場合や害が益を上回る場合は、速やかに全身投与を中止することを前提とする。

\*背景知識 (P35) を参照

#### 【文 献】

- 1) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al. Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2017; 25: 1169-81
- 2) Maeda T, Hayakawa T. Dyspnea-alleviating and survival-prolonging effects of corticosteroids in patients with terminal cancer. Prog Palliat Care 2017; 25: 117-20

## 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有用か？

### 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。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：D（とても低い）

**2D**（弱い推奨，エビデンスの確実性はとても低い）

### 解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOLの向上、せん妄、重篤な有害事象を設定した。

#### ■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、単アームの前向き観察研究1件、後ろ向き観察研究1件が同定された。

Moriら（2017）<sup>1)</sup>は、直前24時間で最も強い時のNRS3以上の呼吸困難を有するがん患者82名に、日本緩和医療学会が作成した呼吸器症状のガイドラインに従ってコルチコステロイドを投与して、3日後に効果の評価が可能であった74名を分析した。ベタメタゾン67名（91%）、デキサメタゾン6名（8.1%）、プレドニゾン1名（1.4%）が投与され、投与量は第1日、第3日にベタメタゾン換算で中央値40mgであった。上大静脈症候群を有していた4名中1名（25%）でNRS1以上の改善を認めた。

Sookprasertら（2018）<sup>2)</sup>は、臨床症状やCTで新規に上大静脈症候群と診断した81名〔呼吸困難50名（61.7%）、咳嗽27名（33.3%）〕にコルチコステロイドを含む複合的な治療を行った。48名（59.3%）で臨床的に治療が有効であった。治療内容は、コルチコステロイド+放射線治療35名（43.2%）、コルチコステロイド単独治療26名（32.1%）、放射線単独治療7名（8.6%）、コルチコステロイド+放射線治療+化学療法4名（4.9%）、ヘパリン単独治療4名（4.9%）、コルチコステロイド+放射線治療+ヘパリン療法2名（2.5%）、コルチコステロイド+ヘパリン療法1名（1.2%）、無治療1名（1.2%）でコルチコステロイドは68名（84%）に使用されていた。

#### ■ アウトカム 2：QOLの向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

#### ■ アウトカム 3：せん妄

本臨床疑問に関する臨床研究として、前向き観察研究1件が同定された。

Moriら(2017)<sup>1)</sup>の臨床研究では、74名中6名(8.1%, 95%CI 4-17%)がCAM-short version でせん妄が出現、6名(8.1%)がMDAS-item9で軽度過活動型せん妄と診断された。上大静脈症候群の症例のみを対象にした分析はされなかった。

#### ■アウトカム4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

＊ ＊

以上より、2件の観察研究の結果から、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全身投与で呼吸困難が改善する可能性が示唆され、コルチコステロイド全身投与は有用であると判断した。一方で、コルチコステロイドの全身投与はせん妄を合併するリスクを高める可能性が示唆され、益と害の差は非常に小さいと考えられ、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、サンプル数の少ない単アームの前向き観察研究が1件と、単施設の後ろ向き観察研究が1件のみであることから、高度のバイアスリスクがあると考え、「とても低い」とした。

したがって、本ガイドラインでは、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を検討する前に、がん薬物療法や放射線治療およびIVR(interventional radiology)治療の適応の有無を、それぞれの専門家に相談して、その適応がない場合に使用を検討する\*。さらにコルチコステロイドの全身投与開始後は、効果と有害事象を慎重に評価して、害よりも益が上回る場合に限定し、十分な効果が得られない場合や害が益を上回る場合は、速やかに全身投与を中止することを前提とする。またコルチコステロイド全身投与によって、上大静脈症候群自体の病態を改善させるエビデンスは得られていないことにも留意する。

\*背景知識(P36)を参照

#### 【文 献】

- 1) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al. Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2017; 25: 1169-81
- 2) Sookprasert A, Sinchaiyaphum V, Chindaprasirt J, et al. Superior vena cava Syndrome: clinical presentation and treatment outcome. J Med Assoc Thai 2018; 101 (Suppl 7): S149-S153.

## 主要気道閉塞 (major airway obstruction ; 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有用か？

### 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。

推奨の強さ：2 (弱い推奨)

エビデンスの確実性：D (とても低い)

**2D** (弱い推奨, エビデンスの確実性はとても低い)

### 解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOL の向上、せん妄、重篤な有害事象を設定した。

#### アウトカム 1：呼吸困難の緩和

本臨床疑問に関する臨床研究として、単アームの前向き観察研究 1 件が同定された。

Mori ら (2017)<sup>1)</sup>は、直前 24 時間で最も強い時の NRS 3 以上の呼吸困難を有するがん患者 82 名に、日本緩和医療学会が作成した呼吸器症状のガイドラインに従ってコルチコステロイドを投与して、3 日後に効果の評価が可能であった 74 名を分析した。ベタメタゾン 67 名 (91%)、デキサメサゾン 6 名 (8.1%)、プレドニゾロン 1 名 (1.4%) が投与され、投与量は第 1 日、第 3 日にベタメタゾン換算で中央値 40 mg であった。主要気道閉塞 (MAO) を有していた 16 名中 13 名 (81%) で NRS 1 以上の改善を認めた。

#### アウトカム 2：QOL の向上

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

#### アウトカム 3：せん妄

本臨床疑問に関する臨床研究として、単アームの前向き観察研究 1 件が同定された。

Mori ら (2017)<sup>1)</sup>の臨床研究では、74 名中 6 名 (8.1%, 95%CI 4-17%) が CAM-short version でせん妄が出現、6 名 (8.1%) が MDAS-item9 で軽度過活動型せん妄と診断された。上大静脈症候群の症例のみを対象にした分析はされていない。

#### アウトカム 4：重篤な有害事象

本臨床疑問に関する臨床研究は同定されなかった。

\*\*

以上より、1件の観察研究の結果から、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全身投与で呼吸困難が改善する可能性が示唆され、コルチコステロイド全身投与は有用であると判断した。一方で、過活動型を含むせん妄を出現させるリスクを高める可能性が示唆され、益と害の差は非常に小さいと考えられ、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、サンプル数の少ない単アームの前向き観察研究が1件のみであることから、高度のバイアスリスクがあると考え、「とても低い」とした。

したがって、本ガイドラインでは、主要気道閉塞（MAO）によるがん患者の呼吸困難に対して、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を検討する前に、がん薬物療法や放射線治療およびステント治療の適応の有無を、それぞれの専門家に相談して、その適応がない場合に使用を検討する\*。さらにコルチコステロイドの全身投与開始後は、効果と有害事象を慎重に評価して、害よりも益が上回る場合に限定し、十分な効果が得られない場合や害が益を上回る場合は、速やかに全身投与を中止することを前提とする。

\*背景知識（P38）を参照

#### 【文 献】

- 1) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al. Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2017; 25: 1169-81