

## 2

## 薬物療法

## 1 モルヒネ

## ● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネは有効か？

## 関連する臨床疑問

- 3 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 4 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

## 推奨

- 3 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与を行うとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）
- 4 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろう。**2B**（「行わない」、弱い推奨）

## 臨床疑問 3

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

## 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与を行うとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）

## 解説

本臨床疑問に対する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が2件ある。

Ben-Aharon ら<sup>1)</sup>による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした7件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち4件が無作為化比較試験で、そのうち2件が全身投与であった。結論として、呼吸困難の緩和にオピオイドの全身投与を推奨している。

Viola ら<sup>2)</sup>による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした6件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち4件が無作為化比較試験で、そのうち2件が全身投与であった。結論として、オピオイドの全身投与はがん患者の呼吸困難を緩和させると結論している。

Bruera ら (1993)<sup>3)</sup> による、がんと関連した呼吸困難を伴う終末期がん患者 10 例 (肺がん 3 例, 転移性肺がん 4 例, 胸水貯留 1 例, がん性リンパ管症 1 例, 平均年齢および生存期間についての記載はなし) を対象とした無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では, モルヒネ皮下注の定期投与 1 回分 (4 時間毎の定期投与分) を 50% 増量して投与する効果と, プラセボ (増量しない) による効果を, 同一患者で翌日それぞれクロスオーバーさせて比較している。まず, 呼吸困難に関する VAS (0~100) は, プラセボ群では治療前  $31 \pm 27 \rightarrow 30$  分後  $30 \pm 26 \rightarrow 45$  分後  $32 \pm 27 \rightarrow 60$  分後  $35 \pm 29$  に対して, モルヒネ 50% 増量群では治療前  $30 \pm 23$  ( $p > 0.2$ )  $\rightarrow 30$  分後  $19 \pm 17$  ( $p < 0.02$ )  $\rightarrow 45$  分後  $14 \pm 18$  ( $p < 0.01$ )  $\rightarrow 60$  分後  $16 \pm 18$  ( $p < 0.01$ ) と有意に減少した。副作用については, 2 群ともに酸素飽和度の低下なく (モルヒネ群: 治療前  $92 \pm 2\% \rightarrow 30$  分後  $92 \pm 2\% \rightarrow 45$  分後  $92 \pm 2\% \rightarrow 60$  分後  $92 \pm 2\%$ ), 呼吸回数の低下も認めなかった (モルヒネ群: 治療前  $22 \pm 9$  回/分  $\rightarrow 30$  分後  $23 \pm 8$  回/分  $\rightarrow 45$  分後  $24 \pm 9$  回/分  $\rightarrow 60$  分後  $24 \pm 8$  回/分)。また, 試験終了後, モルヒネとプラセボのどちらがより効果的と考えたかについて盲検のまま被験者に尋ねたところ, 10 例中 9 例がモルヒネを選択した。

この試験では, 適格条件としてベッド上で呼吸困難があり, 経鼻酸素 2~6 L/分の持続投与中, 意識障害・認知機能障害はなく, すでにがん疼痛に対してモルヒネ皮下注の定期投与下にあり, 少なくとも 5 日間は投与量の調節なくがん疼痛はよくコントロールされている患者であった。

Mazzocato ら<sup>4)</sup> による, がんと関連した呼吸困難を伴う進行期 (advanced) がん患者 9 例 (平均年齢 73 歳の入院患者。肺がん 7 例, 乳がん 1 例, 膀胱がん 1 例。進行性の呼吸不全なし。意識障害・認知機能障害なし。生存期間は中央値 30 日) を対象とした無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では, モルヒネ投与 (オピオイド未使用の患者 2 例にはモルヒネ 5 mg 皮下注, オピオイド投与中の患者 7 例には定期投与中の経口モルヒネ速放性製剤 1 回分の 50% 量を皮下注にて追加) による効果と, プラセボ投与による効果を, 同一患者で翌日それぞれクロスオーバーさせて比較している。まず, 呼吸困難に関する VAS (0~100) は, プラセボ投与群では投与前  $50.6 \pm 18 \rightarrow$  治療後 45 分  $51.1 \pm 15$  に対して, モルヒネ投与群では投与前  $57.8 \pm 16 \rightarrow$  治療後 45 分  $32.8 \pm 15$  と有意に減少した ( $p < 0.01$ )。呼吸困難に関する Borg Scale でも同様で, プラセボ群では投与前  $3.89 \pm 1.8 \rightarrow$  投与後  $3.77 \pm 1.85$  に対して, モルヒネ群では投与前  $3.66 \pm 0.9 \rightarrow$  投与後  $2.44 \pm 1.1$  と有意に減少した ( $p = 0.03$ )。副作用については, モルヒネ投与群にて呼吸回数が有意に低下したが ( $-2 \pm 2.2$  回,  $p = 0.02$ ), 酸素飽和度は変化なかった。また, モルヒネ投与群において 1 例に嘔吐, 1 例に嘔気, 1 例に眠気と嘔気を認めた。

\*\*\*

以上より, 呼吸困難を訴えているがん患者に対して, モルヒネの全身投与は, プラセボに比較して呼吸困難を緩和させると考えられる。また, モルヒネ投与に伴う副作用は医療者による十分な観察を行うことで許容できると推定され, 望ましい効果が望ましくなくない効果を上回ると考えられる。また, モルヒネの投与には, 患者の好みも反映されることが望ましい。

ただし, 本ガイドラインで検討した臨床研究では, がんと関連した呼吸困難があり, 意識障害や認知機能障害のない, 急性の呼吸不全がない患者が適格条件である

ため、呼吸困難を訴えるすべてのがん患者にモルヒネの呼吸困難緩和作用があてはまるとは結論できない。例えば、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、死期が迫っていると考えられる患者に対してモルヒネが有効かつ安全であるかは、現時点では結論できない。さらに、どのような病態、病因の患者にモルヒネの全身投与が呼吸困難を緩和させるかは現時点では結論できない。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの全身投与（開始および増量）を推奨する（「行う」、弱い推奨）。しかし、これまでの報告では対象患者が限定されていることから、必ずしもすべてのがん患者にあてはまるとは限らないため弱い推奨とした。また、本ガイドラインでは専門家の合意から、モルヒネ投与開始後の副作用発現に関して慎重かつ定期的に観察することが必要であると結論した。

#### 臨床疑問 4

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろう。 **2B**（「行わない」、弱い推奨）

#### 解説

本臨床疑問に対する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が2件ある。

Ben-Aharon ら<sup>1)</sup>による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした7件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち2件がオピオイドの吸入投与を行う無作為化比較試験であった。結論として、オピオイドの吸入投与は現時点での有効性は明らかでないと述べている。

Viola ら<sup>2)</sup>による系統的レビューでは、がん患者のみを対象とした6件のオピオイドによる呼吸困難の緩和作用を対象とした研究を検討している。そのうち1件がオピオイドの吸入投与、1件が吸入投与と全身投与の無作為化比較試験であった。結論として、オピオイドの吸入投与は推奨されないと述べている。

Davis ら<sup>5)</sup>による呼吸困難を伴うがん患者79例を対象とし、モルヒネ吸入投与（5～50 mg：投与量の根拠は記載されていない）による効果と、プラセボ（生理食塩水）投与による効果を比較した無作為化比較試験（クロスオーバー試験）では、呼吸困難に関するVAS（0～10 cm）がプラセボ投与群で投与前後比0.84（前後比較で統計学的有意差なし）に対して、モルヒネ投与群では投与前後比0.64（前後比較でp=0.001）であったが、2群間での統計学的有意差はなかった（p=0.17）。また、オピオイドの全身投与を受けている群と受けていない群、胸水のある群とない群と

の比較でも治療効果に統計学的有意差はなかった。しかし、吸入モルヒネ投与量の多いほうが、より呼吸困難を緩和させる傾向を認めた。副作用では、眠気や嘔気について2群間に差がなかったと述べられているが、その詳細については記載されていない。

Brueraら(2005)<sup>6)</sup>による呼吸困難を伴うがん患者12例を対象とし、モルヒネ吸入投与による効果(定期使用中のオピオイドを経口モルヒネ換算し、その1日あたりの投与量の1/6(4時間分)に相当する経口モルヒネの、50%量を吸入投与)と、モルヒネ皮下注投与(吸入投与の場合と同じ量を皮下投与)による効果を比較した無作為化比較試験(クロスオーバー試験)では、呼吸困難に関するNRS(0~10)がモルヒネ皮下注群では投与直前5(3~8)、15分後4(0~8)、30分後3(0~8)、45分後4(0~7)、60分後3(0~7)、モルヒネ吸入投与群では4(3~9)、3(0~9)、2(0~9)、2(0~9)、2(0~9)で、2群それぞれで投与前と比較して減少していた(皮下注群:p=0.025, 吸入投与群:p=0.007)が、2群間比較での統計学的有意差はなかった。副作用として、眠気に関するNRS(0~10)がモルヒネ皮下注群で3(0~9)、モルヒネ吸入投与群で2(0~5)と、モルヒネ皮下注群でやや多くみられた。また試験終了後、試験を完遂できた11例に関して皮下注と吸入投与のどちらを好むかについて盲検のまま質問したところ、被験者では11例中6例が、また観察者では11例中7例が、吸入投与を選択した。

なお、本臨床疑問に関連するすべての系統的レビューで引用されているGrimbertら<sup>7)</sup>による呼吸困難を伴うがん患者12例を対象とした無作為化比較試験(クロスオーバー試験)は、モルヒネ20mg吸入投与による効果と、プラセボ(生理食塩水)投与による効果を比較しており、呼吸困難に関するVAS(0~10)が、2群間比較での統計学的有意差はなかったと報告されている。しかし、この研究は本文がフランス語で、評価方法や介入内容の詳細が不明であるため、本ガイドラインでは本臨床疑問に関連する臨床試験から除外した。

\*\*\*

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネの吸入投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる明確な根拠はない。また、過去の研究の結論は不一致である。したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、専門家の合意としてモルヒネの吸入投与は行わないほうがよいだろうと考える(「行わない」、弱い推奨)。

### 既存のガイドラインの要約

NCCNガイドライン、ACCPガイドライン(2007)、ACPガイドライン、いずれもがん患者の呼吸困難に対する全身投与オピオイドの使用を推奨している。一方、オピオイドの吸入投与に関しては推奨していない。

(高橋秀徳, 小原弘之)

### 【文献】

臨床疑問3, 4

1) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dys-

- nea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404
- 2) Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, et al; Supportive Care Guidelines Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008 ; 16 : 329-37
  - 3) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 906-7
  - 4) 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
  - 5) Davis CL, Penn K, A'Hern R, et al. Single dose randomized controlled trial of nebulised morphine inpatients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 64-5
  - 6) Bruera E, Sala R, Spruyt O, et al. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 613-8
  - 7) Grimbert D, Lubin O, de Monte M, et al. Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer[French]. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1091-7

## 2 モルヒネ以外のオピオイド

### ● 呼吸困難を訴えているがん患者に、モルヒネ以外のオピオイド（コデイン、オキシコドン、フェンタニル）は有効か？

#### 関連する臨床疑問

- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は行わないほうがよいだろう。**2C**（「行わない」、弱い推奨）
- 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろう。**2B**（「行わない」、弱い推奨）

#### 臨床疑問 5

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）

#### 解説

Jennings らの系統的レビューでは、ジヒドロコデインに関する無作為化比較試験が4件引用されている。3件はCOPDを、1件は慢性心不全患者を対象にして運動負荷後の呼吸困難を評価して改善効果があり、運動耐用能の改善に有効であったことが記されているが<sup>1-4)</sup>、呼吸困難を訴えるがん患者を対象にした臨床研究は含まれていない<sup>5)</sup>。メタアナリシスの結果、ジヒドロコデインとモルヒネを含むオピオイドは、がんおよび非がん患者の呼吸困難を統計学的に有意に軽減させることが示されている（ $p=0.0008$ ，標準化平均差：-0.31，95%信頼区間：-0.50～-0.13）。一

方、運動耐用能の改善効果に関しては、統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.09$ ，標準化平均差： $-0.20$ ，95%信頼区間： $-0.42\sim 0.03$ ）。

経口投与されたコデインは、消化管で吸収された後に一部がモルヒネに代謝されるので<sup>6)</sup>，コデインの全身投与はモルヒネの全身投与に類似して、呼吸困難を緩和させる効果が期待できる。したがって、モルヒネの全身投与が行われていない場合にはモルヒネの代替として、コデインの全身投与を行うことは理論的には有効性が期待できる。

＊ ＊

以上より、コデインの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠はあるが、がん患者を単独で評価した臨床研究がないことから、がん患者の呼吸困難を緩和させる根拠は不十分である。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意により、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コデインの全身投与を行うとよいだろうと結論した（「行う」，弱い推奨）。

#### 臨床疑問 6

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、モルヒネ以外のオピオイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与は行わないほうがよいだろう。2C（「行わない」，弱い推奨）

#### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある<sup>5,7)</sup>。しかし、呼吸困難を訴えるがん患者を対象にしたオキシコドンの全身投与の無作為化比較試験・前後比較試験はともに存在しない。また、呼吸困難を訴えたがん患者を対象にしたフェンタニルの全身投与の無作為化比較試験・前後比較試験もともに存在しない。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、オキシコドン・フェンタニルの全身投与が呼吸困難を緩和させる根拠はない。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意として、呼吸困難を訴えているがん患者に対してオキシコドン・フェンタニルの全身投与は現時点では推奨しない（「行わない」，弱い推奨）。ただし、オキシコドン・フェンタニルがすでに投与されている場合は投与されているオピオイドを増量し、モルヒネの使用が困難な場合にはオキシコドンやフェンタニルの開始を検討する。使用する場合は効果を継続的に評価して、効果の評価が困難な場合は専門家に相談することを推奨する。

## 臨床疑問 7

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

## 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B (「行わない」、弱い推奨)

## 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 1 件と前後比較試験が 1 件ある。

Coyne らは、入院で呼吸困難を訴えたがん患者 35 例（酸素吸入 34 例）を対象に 25  $\mu\text{g}$  のフェンタニルクエン酸塩に生理食塩水 2 mL を加えて吸入噴霧で投与した前後比較試験において、評価可能であった 32 例中 26 例に呼吸困難の改善効果があり、吸入前、吸入 60 分後の酸素飽和度が  $94.6 \pm 1.2$  から  $96.7 \pm 1.2$  ( $p < 0.0069$ ) に、呼吸回数が  $28.4 \pm 1.7$  から  $24.1 \pm 1.7$  ( $p < 0.0251$ ) に改善して、フェンタニルの吸入投与の有用性を示唆する報告を行っている<sup>8)</sup>。この結果から、彼らはフェンタニル吸入投与の二重盲検無作為化比較試験を企画実施したが、18 カ月間で有効例は 2 例のみで（症例数、背景因子他、詳細な記載なし）、プラセボと比較して有効性が示せなかったと結論づけている<sup>9)</sup>。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は、プラセボに比較して、呼吸困難を緩和させる根拠はない。

したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フェンタニルの吸入投与は行わないほうがよいだろうと結論した（「行わない」、弱い推奨）。

## 既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2007）では、肺がん患者の呼吸困難に対してオピオイドの全身投与を推奨しているが、すべてのオピオイドが同等に呼吸困難を緩和させる効果をもつか否かは明らかになっていないと記されている。

ACP ガイドライン、NCCN ガイドラインは、がん患者の呼吸困難に対して、オピオイド（モルヒネ）の全身投与を推奨しているが、モルヒネ以外のオピオイドについては記載されていない。

（小原弘之）

【文 献】

臨床疑問 5, 6

- 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 MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res ed)* 1983 ; 286 : 675-7
- 3) Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, et al. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 1611-6
- 4) Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM. Breathlessness, alcohol, and opiates. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1363-4
- 5) 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
- 6) Hanks G, Cherny NI, Fallon M. Opioids analgesic therapy. Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004 ; pp317-41
- 7) Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404

臨床疑問 7

- 8) Coyne PJ, Viswanathan R, Smith TJ. Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 157-60
- 9) Smith TJ, Coyne P, French W, et al. Failure to accrue to a study of nebulized fentanyl for dyspnea: lessons learned. *J Palliat Med* 2009 ; 12 : 771-2

### 3 コルチコステロイド

#### ● 呼吸困難を訴えているがん患者に、コルチコステロイドの全身投与は有効か？

##### 臨床疑問 8

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

##### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えてい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とよいだろう。2C (「行う」、弱い推奨)

##### 解説

本臨床疑問に関する系統的レビュー、無作為化比較試験、前後比較試験は存在しないが、2件の観察研究がある。

Hardy<sup>1)</sup> らによる前向き観察研究では、何らかの病態、症状に対してコルチコステロイドが投与されたがん患者106例を対象とし、治療効果は4段階の自己評価による症状スコアで(0~3)で、1週間毎に8週まで評価された。呼吸困難を伴う15例のうち、治療効果が解析可能な13例において、5例(39%)は改善(better)、6例(46%)は変化なし(no change)、2例(15%)は増悪(worse)の結果であった。本研究の結果から、進行がん患者に対するコルチコステロイドの副作用を上回る治療効果が得られる可能性が示唆された。彼らは、治療効果が得られる最小量を投与し、治療効果が得られなければ中止することが重要であると結論している。

Mercadante<sup>2)</sup> らによる横断的観察研究では、何らかの病態、症状のためコルチコステロイドが投与されたがん患者50例を対象とした。4段階の症状スコア(0~3)で、2,3が適格基準で、スコアが0,1となれば有効と判定した。観察時にすでに何らかの病態、症状に対して、コルチコステロイドが投与されている患者は除外された。主に倦怠感、食欲不振、嘔気・嘔吐に対して投与され(重複可能)、このうち、呼吸困難に対してコルチコステロイドを投与されたのは18例あり、13例は有効( $p=0.003$ )であった。

\*\*\*

以上より、質の高いエビデンスは存在しないが、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、コルチコステロイドの全身投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意により、呼吸困難を訴えてい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とよいだろうと結論した(「行う」、弱い推奨)。

ただし、コルチコステロイドによる呼吸困難の緩和作用を期待しうる原因病態（がん性リンパ管症，上大静脈症候群，気管狭窄，気管支攣縮，化学療法・放射線治療による肺障害）の有無を投与前に評価して適応を検討すること，また，コルチコステロイドの副作用を定期的に評価することが必要である。

#### 既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2003），ACCP ガイドライン（2007）では，肺がん患者の呼吸困難に対する，コルチコステロイドの全身投与の役割は限定的であるが，気管支拡張薬を投与中の患者や気道閉塞が存在する患者には，気道粘膜の粘液産生，炎症変化を抑制することで呼吸困難の緩和が得られるかもしれないと投与を推奨している。また，化学療法，放射線治療による肺障害により呼吸困難を訴える患者にも，コルチコステロイドの全身投与を推奨している。

NCCN ガイドラインでは，コルチコステロイドの全身投与については記載されていない。

（新城拓也）

#### 【文献】

臨床疑問 8

- 1) Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 3-8
- 2) Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001 ; 9 : 386-9

## 4 ベンゾジアゼピン系薬

### ● 呼吸困難を訴えているがん患者に、ベンゾジアゼピン系薬は有効か？

#### 関連する臨床疑問

- 9 呼吸困難を訴えてい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、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 10 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

- 9 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与するとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）
- 10 呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだろう。**2B**（「行う」、弱い推奨）

#### 臨床疑問 9

呼吸困難を訴えてい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、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えてい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、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬を単独で投与するとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）

#### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件ある。また、それに含まれる無作為化比較試験が1件ある。

Simon ら<sup>1)</sup>による系統的レビューは、文献化されていないデータを含めた、がん患者を対象とした無作為化比較試験3件と、COPD患者を対象とした無作為化比較試験4件が含まれている。そのなかのメタアナリシスでは、進行がんおよびCOPD患者に対するベンゾジアゼピン系薬が、プラセボおよびモルヒネと比較して呼吸困難を緩和させるという根拠は示せなかった。また、モルヒネと比較すると副作用としての眠気の発現は少ないものの、プラセボと比較して眠気の発現が多いことが示された。結論として、ベンゾジアゼピン系薬は、オピオイドやその他の非薬物的治療で呼吸困難の緩和が不十分であった場合の、第2もしくは第3の選択肢であると結論している。

Navigante ら (2010)<sup>2)</sup> による、呼吸困難の原因検索・治療中である外来通院中のがん患者 63 例を対象とし、モルヒネ群 (効果的投与量の経口モルヒネを 4 時間毎に定期投与) とミダゾラム群 (効果的投与量の経口ミダゾラムを 4 時間毎に定期投与) に割り付けした無作為化比較試験では、試験開始前の NRS の中央値は、モルヒネ群では 9 (median absolute deviation ; MAD=0), ミダゾラム群では 9 (MAD=1) であったが、試験 2 日目ではそれぞれ、6 (MAD=1), 4.5 (MAD=1.5) で、ミダゾラム群のほうが呼吸困難の程度は低かった (p=0.003)。副作用に関しては、両群とも重篤な副作用は認めず、投与初期の用量調整中には、ミダゾラム群の 56.2%, モルヒネ群の 48.4% で軽度の眠気が認められた。また投与量決定後の期間は、ミダゾラム群の 12.9%, モルヒネ群の 20% で眠気 (CTCAE v3.0 で Grade 2 以上) が認められた。したがって、経口ミダゾラムは外来がん患者の呼吸困難の第一選択薬と考えられると結論している。

\*\*\*

以上より、これまでの研究では結果は一致していないが、がん患者のみを対象とした無作為化比較試験でベンゾジアゼピン系薬はプラセボに比較して有意な効果を示したこと、がん患者の呼吸困難と不安などの心理的要因の関連を示している研究が複数存在し<sup>3-6)</sup>、特に、不安を合併しているがん患者の呼吸困難に対しては、ベンゾジアゼピン系薬の効果が期待できる可能性があることから、本ガイドラインでは専門家の合意として、がん患者の呼吸困難に対してベンゾジアゼピン系薬を単独で投与してもよいだろうとした (「行う」, 弱い推奨)。

ただし现阶段では、ベンゾジアゼピン系薬の単独投与はモルヒネ全身投与に優るという確実なエビデンスはない (P52, 臨床疑問 3 モルヒネの項参照)。したがって、呼吸困難に伴う不安の有無や程度を評価し、適応を検討することが重要である。

### 臨床疑問 10

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用は、モルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだろう。 **2B** (「行う」, 弱い推奨)

#### 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。

Navigante ら (2006)<sup>7)</sup> による、予測される生命予後が 1 週間以下の、重度の呼吸困難があるがん患者 101 例を対象とし、モルヒネ単独投与群 (モルヒネ皮下注 2.5 mg を 4 時間毎投与、または基礎モルヒネ投与量を 25% 増量し、ミダゾラム 5 mg 皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)、ミダゾラム単独投与群 (ミダゾラム皮下注

5 mgを4時間毎投与し、モルヒネ2.5 mg皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群(モルヒネ皮下注2.5 mgを4時間毎投与、または基礎モルヒネ投与量を25%増量に加えミダゾラム皮下注5 mgを4時間毎投与を併用し、モルヒネ2.5 mg皮下注をレスキュー・ドーズとして使用)に割り付けした無作為化比較試験では、モルヒネ単独投与群、ミダゾラム単独投与群、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群のmodified Borg Scale(0~10)の中央値はそれぞれ、試験開始24時間後の評価で3 [interquartile range (IR):2~5.5], 4 (IR:2~6.2), 3 (IR:2~5), 48時間後の評価ではそれぞれ、2 (IR:0~4.7), 2 (IR:0~7), 2 (IR:1~5)であり、群間で差は認められなかった(p=NS)。試験開始24時間後に呼吸困難がモルヒネ+ミダゾラム併用投与群では92%と、モルヒネ単独投与群の69% (p=0.03)、ミダゾラム単独投与群の46% (p=0.0004)と比較して有意に改善した。また、48時間後に呼吸困難が改善しなかった割合もモルヒネ+ミダゾラム併用投与群で4%と、モルヒネ単独投与群の13%とは統計学的有意差を認めなかったが(p=NS)、ミダゾラム単独投与群の26% (p=0.04)よりは有意に低かった。臨床的に問題となる副作用(Grade 2以上)の発現はモルヒネ単独投与群で11件、ミダゾラム単独投与群で3件、モルヒネ+ミダゾラム併用投与群で3件であり、そのうち眠気に関しては、それぞれ6件、2件、3件であった。したがって、ミダゾラムを併用することにより、モルヒネによる呼吸困難の緩和作用を増強することができる結論している。

\*\*\*

以上より、対象症例が生命予後1週以内の終末期に限られており、研究結果がすべてのがん患者にあてはまるかは不明で、併用による副作用など安全性の面での留意が必要であるが、ベンゾジアゼピン系薬とモルヒネの併用はモルヒネ単独投与と比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、がん患者の呼吸困難に対してモルヒネを投与しても十分に緩和されていない場合、ベンゾジアゼピン系薬をモルヒネと併用投与するとよいだろうとした(「行う」、弱い推奨)。ただし、眠気・呼吸抑制などの副作用を十分に注意し、経過観察を行うことが必要である。

#### 既存のガイドラインの要約

NCCNガイドラインでは、呼吸困難に伴う不安に対してベンゾジアゼピン系薬の投与を推奨している。投与量に関しては、抗不安薬を投与されていない症例ではロラゼパム0.5~1 mgを4時間毎経口投与、あるいは週単位以下の生命予後と予測される場合には、4時間毎に静脈内投与を開始することを推奨している。

ACCPガイドライン(2007)では、不安は呼吸困難を悪化させるが、ベンゾジアゼピン系薬、フェノチアジン、buspironeなど抗不安薬を含む薬剤はプラセボを上回る効果が示されていないとし、推奨項目に抗不安薬を含んでいない。

(山口 崇, 久永貴之)

【文 献】

臨床疑問 9

- 1) 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 of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD007354
- 2) 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
- 3) Bruera E, Schmitz B, Pither J, et al. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2000 ; 19 : 357-62
- 4) Chiu TY, Hu WY, Lue BH, et al. Dyspnea and its correlates in taiwanese patients with terminal cancer. J Pain Symptom Manage 2004 ; 28 : 123-32
- 5) Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. J Pain Symptom Manage 1998 ; 16 : 212-9
- 6) Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? J Pain Symptom Manage 2002 ; 23 : 490-500

臨床疑問 10

- 7) 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 フロセミド吸入

### ● 呼吸困難を訴えているがん患者に、フロセミドの吸入投与は有効か？

#### 臨床疑問 11

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させるか？

#### 推奨

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は、プラセボと比較して呼吸困難を緩和させる根拠がない。

呼吸困難を訴えているがん患者に対して、フロセミドの吸入投与は行わないほうがよいだろう。2B (「行わない」、弱い推奨)

#### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件と、それに含まれる無作為化比較試験が2件、さらに前後比較試験が1件ある。

Phillip ら<sup>1)</sup> は、フロセミドの吸入投与による呼吸困難の緩和作用を検証した系統的レビューで42件の臨床試験を検討しており、そのうち2件ががん患者を対象とした試験であった。現時点ではさまざまな限界があるため、治療効果を結論できないと述べている。

Wilcock ら<sup>2)</sup> による、安静時あるいは労作時に呼吸困難 (dyspnea exertion scale  $\geq 3$ ) がある原発性肺がん、転移性肺がん、中皮腫の患者15例を対象とした無作為化比較試験では、フロセミド40mgの吸入投与、生理食塩水の吸入投与、無治療の3群間でnumber reading test<sup>\*1</sup>でのtotal number read<sup>\*2</sup>平均値とnumber read per breath<sup>\*3</sup>平均値 (吸入10分後に評価) を比較している。Total number read は、フロセミド群  $68 \pm 16$  (平均値  $\pm$  標準偏差)、生理食塩水群  $70 \pm 15$ 、対照群  $70 \pm 16$  と統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.911$ )。Number read per breath でも、フロセミド群  $6.7 \pm 7.9$ 、生理食塩水群  $6.4 \pm 5.1$ 、対照群  $6.7 \pm 5.9$  と統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.641$ )。また、吸入投与による自覚症状 (呼吸困難) の改善を15例中6例に認めた。6例中3例は生理食塩水、1例はフロセミド、2例は双方で自覚症状の改善ありと自己評価した。フロセミドの吸入投与に伴う副作用は認められなかった。

Stone ら<sup>3)</sup> による、安静時呼吸困難がある進行がん患者7例を対象とした無作為化比較試験では、「呼吸困難がどれくらいあるか?」「呼吸困難によるつらさがどれくらいあるか」を0~100mmのVASで評価し、吸入前VASを0としてフロセミドの吸入投与と生理食塩水の吸入投与120分後での平均VAS値の変化を比較している。「呼吸困難がどれくらいあるか?」では、フロセミド群のVASは平均で+17mmであったのに対し、生理食塩水群は-25mmで統計学的有意差は認められな

\*1 : Number reading test  
提示された数字を1つずつ読み上げていくテスト。1回の試験時間は60秒間で、5回繰り返し実施する。

\*2 : Total number read  
number reading test で60秒間に読み上げることのできた数字の総数。

\*3 : Number read per breath  
number reading test で1呼吸の間に読み上げることのできた数字の総数。

かった ( $p=0.09$ )。「呼吸困難によるつらさがどれくらいあるか？」では、フロセミド群は+1 mm, 生理食塩水群は-35 mm と統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.06$ )。上記の吸入前後での平均 VAS 値の変化に加えて、フロセミドの吸入投与による自覚症状（呼吸困難）の変化については、7 例中 5 例が悪化、2 例が軽減と自己評価した。フロセミドの吸入投与に伴う副作用の記載はされていなかった。

＊ ＊

以上より、呼吸困難を訴えるがん患者に対してフロセミドの吸入投与は、プラセボに比較して呼吸困難を緩和させる根拠はない。さらに、フロセミドの吸入投与の前後で比較しても、呼吸困難の自覚症状の軽減は認めなかった。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、呼吸困難を訴えるがん患者に対してフロセミドの吸入投与は行わないほうがよいとした（「行わない」、弱い推奨）。

#### 既存のガイドラインの要約

ACCP ガイドライン（2003）では、フロセミドの吸入投与に関して明確には結論されていないが、気道閉塞がある患者や終末期呼吸困難がある患者では、気流や運動耐用能の改善が示されているとの記載がある。

ONS ガイドラインでは、フロセミドの吸入投与は低いエビデンスに位置づけられると結論している。

（渡邊絃章）

#### 【文 献】

##### 臨床疑問 11

- 1) Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, et al. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? J Pain Symptom Manage 2008 ; 36 : 424-41
- 2) Wilcock A, Walton A, Manderson C, et al. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. Thorax 2008 ; 63 : 872-5
- 3) Stone P, Rix E, Kurowska A, Tookman A. Re: nebulized furosemide for dyspnea in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 2002 ; 24 : 274-5