

[原著論文]

呼吸困難を有する死期がせまったがん患者に対する
コルチコステロイド投与の効果前田 剛司^{*1} 鈴木 大吾^{*1} 早川 達^{*2}^{*1} 春日井市民病院薬剤部^{*2} 北海道薬科大学薬物治療学分野

(2014年7月31日受理)

【要旨】 死期がせまった呼吸困難を訴えているがん患者に対するコルチコステロイドの全身投与の効果を検討した。2012年1月～2013年12月までの2年間に、呼吸困難を訴えて注射コルチコステロイドを全身投与したがん患者13名を調査対象とした。使用期間は平均9.2日(範囲1～21日)、効果発現までの日数は平均0.8日(範囲1～2日)、ベタメタゾンは2mgから4mgの範囲で、デキサメタゾンは1mgで選択された。使用開始時と最大効果発現時の比較では、呼吸困難は有意に改善した($p = 0.013$)。また、使用開始時と最終投与時の比較では、呼吸困難は改善傾向を示した($p = 0.093$)。以上の結果から、呼吸困難を有する死期がせまったがん患者に対するコルチコステロイドの全身投与は有効であることが示唆された。

キーワード：呼吸困難, がん患者, コルチコステロイド, 効果

緒 言

終末期がん患者では、疼痛、倦怠感、呼吸器症状、消化器症状、精神症状、神経症状、泌尿器症状、皮膚症状など多彩な身体症状が出現する。その中で呼吸器症状は、訴える患者の割合が高く、がん患者における呼吸困難の発生する頻度は29～74%と報告され¹⁾、その苦痛の度合いが高いために、その対応は非常に重要となっている。

代表的な呼吸器症状である呼吸困難は、呼吸時の不快な感覚と定義される主観的な症状であり²⁾、がん患者における呼吸困難の原因は多様である。原因が治療困難である場合は、酸素の投与や薬物療法としてのモルヒネの投与が有効である一方、ステロイドの使用は、効果、副作用および予後のバランスを考えて行うことが求められている³⁾。緩和医療学会編集「がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン」においても、呼吸困難を訴えているがん患者に対して使用するコルチコステロイドの全身投与に関する記述は弱い推奨となっている⁴⁾。

進行がん患者の呼吸困難の初期はコルチコステロイドの投与により改善するが、死亡数日前に増悪するという報告⁵⁾や、呼吸困難は終末期がん患者の耐え難い苦痛のために鎮静の施行率が高い症状とする報告⁶⁾がある一方で、コルチコステロイドは疼痛、倦怠感、消化器症状、呼吸器症状に対して使用する薬剤であり、呼吸困難を訴えているがん患者に対する症状緩和として、実臨床ではモルヒネや酸

素の投与のほかに、コルチコステロイドの全身投与が行われている。呼吸困難を訴えている患者に対するコルチコステロイドの使用はわが国のガイドライン上で推奨度が低いことが、実臨床ではその使用が少なくないと考えられることから、コルチコステロイドの使用の有用性を評価する目的で、終末期として特に死期がせまった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によって変化する呼吸困難の状態を評価してコルチコステロイドの全身投与の効果を検討することとした。

方 法

1. 対象患者

2012年1月～2013年12月までの2年間を調査期間として、春日井市民病院(以下、当院と略す)に入院後、呼吸困難を訴えて注射コルチコステロイドを全身投与し、死亡退院となったがん患者21名のうち、除外基準を満たした8名を除いた13名を調査対象とした。

本研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会で承認を受けたうえで実施した(受付番号168)。また、患者のプライバシー保護にも十分配慮して、患者が特定できない条件下で行った。

2. 調査方法

電子カルテ情報をもとに、コルチコステロイドの使用期間とその効果について後方視的に調査した。呼吸困難に対するコルチコステロイドの効果は、STAS-J症状版の「症状が患者に及ぼす影響」を利用して呼吸困難を評価(表1)した⁷⁾。なお、STAS-Jは必要時に他者評価を行うことが一般的であるが、最終的にSTAS-Jの評価者と電子カル

表1 呼吸困難の評価表⁷⁾

0: 症状なし	1: 時折, 断続的. 日常生活は普通で, 患者は今以上の治療を必要としない	2: 中等度, 時に悪い時もあり, 日常生活動作に支障を来すことがある	3: 重症, たびたび, 日常生活動作や集中力に著しく支障を来す	4: 重症, 持続的. 耐えられない激しい症状が持続する
---------	--	-------------------------------------	----------------------------------	------------------------------

評価項目を一部改変.

表2 患者背景

全患者数		13名	
性別	男/女	7/6名	53.8/46.2%
平均年齢		67.5 (53 ~ 82) 歳	
原発部位	大腸	3名	23.1%
	乳腺	2名	15.4%
	肺, 胃, 腎, 食道, 肝, 膀胱, 卵巣, 消化管間質	各1名	各7.7%
強オピオイド	モルヒネ	7名	53.8%
	フェンタニル	4名	30.8%
	オキシコドン	2名	15.4%
酸素投与	あり	13名	100%

テの記入者が異なるため, 評価の統一性を保つように十分に配慮して評価を行った.

3. 評価項目と検定

コルチコステロイドの使用期間は, 使用開始から最終投与までの日として算出した. コルチコステロイドの効果は, 医師および薬剤師, 看護師により電子カルテに記載された情報をもとに使用開始から日ごとに毎日, 最終投与まで呼吸困難を評価した. なお, コルチコステロイドの評価は医師記録を尊重して実施したが, 薬剤師および看護師による記録も参考にして, 職種間での統一性が十分にはかかれるようにした. 最大効果発現時は, 評価スコアが最小を示す日とした. 評価内容は, 使用開始時と最大効果発現時の比較, 使用開始時と最終投与時の比較とした. 検定は Wilcoxon-*t*-test を用い, 検定の有意水準は5%とした. また, 呼吸困難の改善評価は, 評価スコアが不変あるいは増加したものを無効, 減少したものを有効と判定した. 同時に, オピオイド製剤の使用および酸素の投与, 原発部位, 呼吸困難の原因, 使用コルチコステロイドについても調査した.

4. 除外基準

除外は, オピオイド未使用患者, 酸素未投与患者, コルチコステロイド投与後に新たにオピオイドの使用を試みた患者, コルチコステロイド投与後にオピオイドを中断あるいは再開した患者に該当する患者とした.

結 果

1. 患者背景

対象患者は, 男性7名, 女性6名, 平均年齢67.5歳, 範囲53~82歳であった. 患者背景を表2に示す.

2. 投与に関する結果

使用期間は平均9.2日 (範囲1~21日), 効果発現までの日数は平均0.8日 (範囲1~2日), 使用薬剤およびその投与量はベタメタゾン11名 (2mg/4mg 5名/6名), デキサメタゾン2名 (1mg 2名) であった. 投与背景を表3に示す.

3. 効果判定

効果に関する評価は, 使用開始時と最大効果発現時を比較すると, 評価スコア (平均±標準偏差) は 3.2 ± 0.23 から 1.4 ± 0.38 へと有意な変化 ($p = 0.013$) を認めた (図1). また, 使用開始時と最終投与時を比較すると, 評価スコア (平均±標準偏差) は 3.2 ± 0.23 から 2.3 ± 0.41 への変化 ($p = 0.093$) を認めた (図2). 評価スコアの不変あるいは増加は4名, 減少は9名であり, 呼吸困難の改善は69%で認められた.

4. 呼吸困難の要因

要因となる症状は, 胸水および肺腫瘍が各46.2%を占め, がん性リンパ管症が7.7%であった. 要因を表4に示す. 観察期間中にドレナージにより胸水に対する治療を行った症例は認めなかった.

5. オピオイドの種類と投与量

使用開始時, 最大効果発現時, 最終投与時におけるオピオイドの種類および投与量を表5に示す. 最大効果発現時については, 評価スコアが不変あるいは増加したものを無効としたため, オピオイドの種類および投与量は記載しなかった.

6. コルチコステロイドが有効であった症例

今回の調査症例の中から, 使用開始時は重症であったが, 最終投与時まで経過良好であった1例について, 使

表3 投与背景

症例	年齢	原発部位	使用期間 (日)	効果発現までの日数 (日)	使用薬剤 (投与量 mg/日)	使用開始時	最大効果発現時	最終投与時	要因
1	82	肝	10	1	ベタメタゾン (2mg)	4	0	4	肺腫瘍
2	71	膀胱	5	1	デキサメサゾン (1mg)	3	1	1	胸水
3	66	卵巣	6	効果なし	ベタメタゾン (4mg)	2	2	2	胸水
4	77	肺	13	1	ベタメタゾン (4mg)	3	2	2	肺腫瘍
5	73	消化管間質	21	1	ベタメタゾン (4mg)	4	0	0	肺腫瘍
6	71	大腸	18	1	ベタメタゾン (2mg)	2	0	0	胸水
7	61	食道	16	1	ベタメタゾン (4mg)	4	0	0	胸水
8	58	大腸	9	2	ベタメタゾン (2mg)	3	0	1	肺腫瘍
9	53	腎	1	効果なし	デキサメサゾン (1mg)	4	4	4	胸水
10	64	乳腺	2	効果なし	ベタメタゾン (4mg)	2	4	4	肺腫瘍
11	72	大腸	6	1	ベタメタゾン (4mg)	4	1	2	肺腫瘍
12	68	乳腺	6	2	ベタメタゾン (2mg)	3	1	3	がん性リンパ管症
13	61	胃	7	効果なし	ベタメタゾン (2mg)	2	2	3	胸水

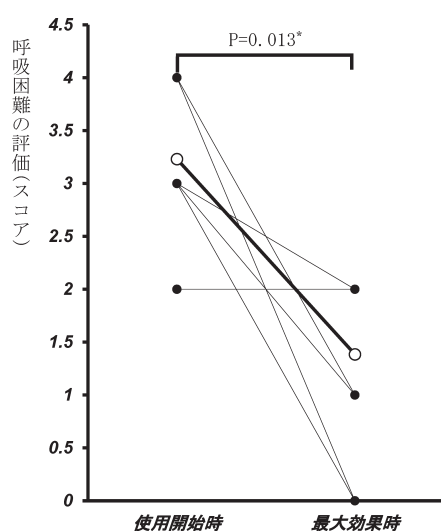


図1 使用開始時と最大効果発現時の比較 ($n = 13$). 評価 (平均±標準偏差) は $3.2 \pm 0.23 \rightarrow 1.4 \pm 0.38$ ヘスコアが有意に変化した。* Wilcoxon-*t*-test.

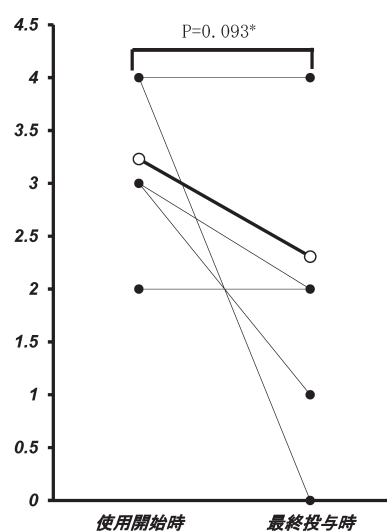


図2 使用開始時と最終投与時の比較 ($n = 13$). 評価 (平均±標準偏差) は $3.2 \pm 0.23 \rightarrow 2.3 \pm 0.41$ ヘスコアが変化した。* Wilcoxon-*t*-test.

表4 呼吸困難の要因

全患者数	13名
胸水	6例 (46.2%)
肺腫瘍	6例 (46.2%)
がん性リンパ管症	1例 (7.7%)

用開始時から最終投与時までの評価推移、オピオイドの使用状況、酸素の投与状態をグラフに示した。

症例 73歳、男性、消化管間質腫瘍、肺転移 (図3)

コルチコステロイドの投与後、呼吸困難は改善し、投与開始後10日目に呼吸困難を認めなくなった。同時に10日目に酸素の投与も中止となった。塩酸モルヒネ注射の投与はコルチコステロイド投与前から死亡日まで継続して投与され、その投与量は同量であった。レスキュー薬の使用による呼吸困難の改善への影響については、レスキュー薬の使用後に呼吸困難の評価スコアに4日間変化を認めなかったことから影響がなかったと判断した。

考 察

本研究より、呼吸困難を有する死期がせまったがん患者に対するコルチコステロイドの全身投与は有効性を示し、その効果は1日あるいは2日で発現していた。Hardyらの報告では、コルチコステロイドによる呼吸困難の改善は38% (呼吸困難13例に使用して5例に有効) に認められた⁸⁾。また、Mercadanteらの報告では、72% (呼吸困難18例に使用して13例に有効) に認められた⁹⁾。これらの報告と今回のわれわれの研究結果の直接比較は、患者背景および評価方法が異なるという点で難しいが、死期がせまったがん患者に対するわれわれの研究の結果から、コルチコステロイドによる呼吸困難の改善は69%に認められた。

死期がせまったがん患者に出現する呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与は、早期に症状を改善させるが、

表5 使用開始時, 最大効果発現時, 最終投与時の各オピオイドの種類および投与量

症例	使用開始時 (オピオイド / 1日投与量)	最大効果発現時 (オピオイド / 1日投与量)	最終投与時 (オピオイド / 1日投与量)
1	モルヒネ注射薬 / 20 mg	モルヒネ注射薬 / 20 mg	モルヒネ注射薬 / 5 mg
2	フェンタニル貼付薬 / 24 mg	フェンタニル貼付薬 / 24 mg	フェンタニル貼付薬 / 24 mg
3	フェンタニル貼付薬 / 1 mg	—*	フェンタニル貼付薬 / 1 mg
4	フェンタニル貼付薬 / 1 mg	フェンタニル貼付薬 / 1 mg	フェンタニル貼付薬 / 1 mg
5	モルヒネ注射薬 / 19.2 mg	モルヒネ注射薬 / 19.2 mg	モルヒネ注射薬 / 19.2 mg
6	モルヒネ注射薬 / 20 mg	モルヒネ注射薬 / 20 mg	モルヒネ注射薬 / 40 mg
7	フェンタニル貼付薬 / 1 mg	フェンタニル貼付薬 / 1 mg	モルヒネ注射薬 / 15 mg
8	オキシコドン錠 / 80 mg	オキシコドン錠 / 80 mg	オキシコドン錠 / 80 mg
9	オキシコドン錠 / 20 mg	—*	オキシコドン錠 / 20 mg
10	モルヒネ注射薬 / 19.2 mg	—*	モルヒネ注射薬 / 19.2 mg
11	モルヒネ注射薬 / 5 mg	モルヒネ注射薬 / 5 mg	モルヒネ注射薬 / 15 mg
12	モルヒネ注射薬 / 9.6 mg	モルヒネ注射薬 / 9.6 mg	モルヒネ注射薬 / 9.6 mg
13	モルヒネ注射薬 / 10 mg	—*	モルヒネ注射薬 / 30 mg

*最大効果発現時: 効果が認められないため記載していない。

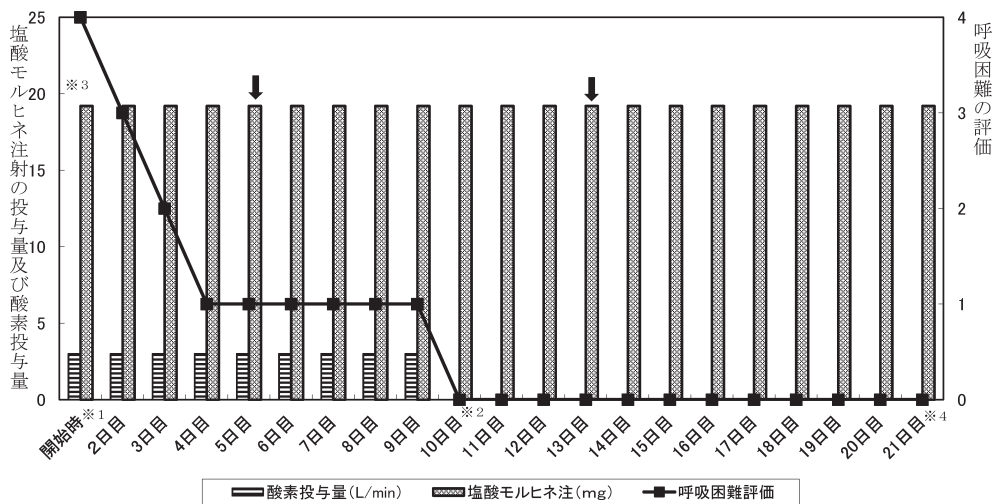


図3 症例1の経時的推移。 ※1 開始時はコルチコステロイド投与を始めた日とし, 21日間継続して使用した。 ※2 酸素はコルチコステロイド開始時前から3 l/minが投与され, 10日目より中止となった。 ※3 開始時前から塩酸モルヒネ注射を投与していた。 ※4 開始時から21日目に死亡した。レスキュー薬は, 塩酸モルヒネ注射の投与を矢印(↓)で示した。

最終投与前後には改善の度合いが低くなる傾向にあった。呼吸困難とコルチコステロイドに関する報告¹⁰⁾では, 死亡直前の高度な呼吸困難例には症状を改善しないとされ, われわれの報告と同様, 死期がせまったがん患者に対するコルチコステロイドの投与は, 最大効果発現時の評価スコアと最終投与時のそれを比較すると, その改善の程度が低くなり, 死期がせまった場合のコルチコステロイドの使用は有効性と予後, 副作用を考慮して使用することが大切であることが示唆された。今回の研究では, コルチコステロイドの投与による重大な副作用は認められなかった。また, 点滴トラブルや投与拒否などの問題もなく, 投与量も適正範囲内で安全性も担保でき, 平均使用期間9日において安全に使用できると推察できる。

コルチコステロイドの薬理作用には抗炎症作用, 抗アレルギー作用, 免疫抑制作用, 浮腫軽減作用などが含まれ,

薬物動態的には速やかに効果の発現が期待できる薬剤である^{11, 12)}。すなわち, 各コルチコステロイドのインタビューフォームより, 早期に最高血中濃度を示し, 徐々に血中濃度が減少して24時間後には最低値となるデータから判断すると, 使用後の比較的早期に効果発現が期待できると思われる。今回の研究では, 1~2日での効果の発現と各コルチコステロイドのPharmacokineticデータが合致しているため, 効果判定は使用后比較的早期の1~2日が推奨できると考えられる。投与期間については, 報告例がないために比較検討ができない。最長期間使用例は21日であるが, 呼吸困難を患者の主観的な症状ととらえて, まずは症状緩和のためにコルチコステロイドを全身投与した結果であり, 継続的な使用は結果を評価しながら使用すべきであると考えられた。

コルチコステロイドと酸素投与に関しては, 今回の研究

では酸素飽和度により低酸素血症の有無を判別することはできなかったが、コルチコステロイドの使用前から酸素をしている患者や、コルチコステロイドと同日に酸素を始める患者が存在した。症例数が少ないので、層別して効果を明らかにすることは難しいが、死期がせまったがん患者への酸素をしながらのコルチコステロイド投与は有効である可能性があると考えられた。

コルチコステロイドとオピオイドの併用に関して呼吸症状のガイドラインでは、呼吸困難を訴えているがん患者に対してモルヒネの全身投与は症状を緩和させるが、弱い推奨となっている¹³⁾。また、オキシコドン、フェンタニルの全身投与は呼吸困難を緩和させる根拠がないとなっている¹⁴⁾。今回の研究では、各オピオイドの使用割合はモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン (53.8%/30.8%/15.4%) となっているが、いずれかのオピオイドの既使用例にコルチコステロイドを追加投与しているため、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン別に分類して呼吸困難の緩和を評価することは実施していない。少なくともいずれかのオピオイド既使用例にコルチコステロイドを併用した今回の研究では、死期のせまったがん患者の呼吸困難を有意に改善する結果となったことから、コルチコステロイドの使用により呼吸困難が緩和された可能性が示唆された。

コルチコステロイドによる呼吸困難の緩和作用を期待できる原因病態として、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と記載されている³⁾が、今回の研究では、原因病態の有無を十分に評価して適応したかどうかを診療記録から判断することが難しかった。がん性リンパ管症によりコルチコステロイドを投与した患者も若干いるが、多くは胸水貯留の増大あるいは肺腫瘍の増大を主原因として使用していた。呼吸困難は患者の不快感ととらえると、症状の緩和が期待できるコルチコステロイドの使用は、現場で可能な推奨される治療の選択肢の一つであると思われる。しかし、副作用に注意しながらの使用は当然であるとも

に、効果を評価することは必須と思われる。

利益相反：なし。

文 献

- 1) Smith EL, Hann DM, Ahles TA, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J. Pain Symptom Manag.* 2001; 21: 323-329.
- 2) American thoracic society, dyspnea, mechanisms, assessment and management, a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321-340.
- 3) 田中桂子. 呼吸困難. *緩和医療学* 2005; 7: 236-242.
- 4) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. *がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン* 2011年版. 2011; p. 61-62.
- 5) Tsai JS, Wu CH, Chiu TY, et al. Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. *Palliat. Med.* 2006; 20: 617-622.
- 6) Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat. Med.* 2000; 14: 257-265.
- 7) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the support team assessment schedule. *Palliat. Support. Care* 2004; 2: 347-384.
- 8) 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.
- 9) Mercadante S, Fulfaro F, and Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support. Care Cancer* 2001; 9: 386-389.
- 10) Shima T. Palliation of dyspnea used by morphine and corticosteroid. *Terminal Care* 1995; 5: 271-274.
- 11) 塩野義製薬株式会社. リンデロン[®]注. インタビューフォーム. 2013年1月改訂 (改訂第9版).
- 12) MSD株式会社. デカドロン[®]注射液. インタビューフォーム. 2011年6月改訂 (改訂第9版).
- 13) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. *がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン* 2011年版. 2011; p. 52-56.
- 14) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. *がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン* 2011年版. 2011; p. 57-60.

Retrospective Study on Effect of Corticosteroids Treatment in Cancer Patients Close to Death with Dyspnea

Tsuyoshi MAEDA^{*1}, Daigo SUZUKI^{*1}, and Toru HAYAKAWA^{*2}

^{*1}Department of Pharmacy, Kasugai Municipal Hospital,
1-1-1, Takaki-cho, Kasugai 486-8510, Japan

^{*2}Department of Pharmacotherapy, Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy,
7-1, Katsuraoka-cho, Otaru 047-0264, Japan

Abstract: Changes in the state of dyspnea after intravenous administration of corticosteroid were evaluated in cancer patients with dyspnea close to the end of life. From January 2012 to December 2013 a total of 13 cancer patients were surveyed. The duration of corticosteroid use was a median of 9.2 days (ranging from 1 to 21 days). The effect of corticosteroid appeared at a median of 0.8 days (ranging from 1 to 2 days). Betamethasone, in doses ranging from 2 to 4 mg, and Dexamethasone, in a dose of 1 mg, were selected for administration. When compared to the first administration, the state of dyspnea at the time of the maximum effect of the drug showed that the evaluation scores significantly improved ($p=0.013$). Moreover, compared to the beginning of use of the drug, the evaluation scores of the state of dyspnea just before death improved ($p=0.093$) but were not significant. This study found that intravenous administration of corticosteroid to cancer patients with dyspnea near death was effective.

Key words: dyspnea, cancer patient, corticosteroids, effect