

## [原著論文]

# がん患者の呼吸困難に対するコルチコステロイド投与と Support Team Assessment Schedule Japanese Version (STAS-J) 評価スコアの変化

前田 剛司\*<sup>1</sup> 早川 達\*<sup>2</sup><sup>\*1</sup> 春日井市民病院薬剤科<sup>\*2</sup> 北海道科学大学薬物治療学部門

(2020年10月19日受理)

【要旨】 呼吸困難は、患者の不快な感覚と定義される主観的な症状であり、がん患者が訴える症状のなかで割合が高率である。特に、終末期ではその頻度がさらに上昇する。呼吸困難を緩和することは、患者のQOLの向上が期待でき、生存の延長に寄与できることから、きわめて重要なことと考えられる。今回、終末期がん患者の呼吸困難に対するコルチコステロイド投与と、STAS-J評価スコアを使用してその投与効果を評価することにより、コルチコステロイド投与とSTAS-J評価スコアの変化を明らかにして、呼吸困難の緩和に使用するコルチコステロイドの有効性を探索した。コルチコステロイドの投与2日後に、STAS-J評価スコアの変化率が大きいことが示された。特に、重症群の呼吸困難の緩和に対するコルチコステロイドの使用は、コルチコステロイドの有効性が享受できる患者群となる可能性がある。

キーワード：終末期がん患者、呼吸困難、コルチコステロイド、STAS-J、評価スコア

## 緒 言

呼吸困難は、患者の不快な感覚と定義される主観的な症状<sup>1)</sup>であり、がん患者が訴える症状のなかで割合が高率である<sup>2)</sup>。特に、終末期ではその頻度がさらに上昇し、患者のquality of life (QOL)にも影響し、生存を脅かす症状である<sup>3)</sup>。呼吸困難を緩和することは、患者のQOLの向上が期待でき、生存の延長に寄与できることから、きわめて重要なことと考えられる。呼吸困難の緩和に対する治療は、酸素投与のほか、薬物療法としてはモルヒネが有効<sup>4)</sup>である一方、コルチコステロイドが有効であるとする報告も散見される<sup>5)</sup>。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、呼吸困難を有するがん患者に対して、病態を問わず一律にはコルチコステロイドの全身投与を行わないことを提案するという弱い推奨となっている<sup>6)</sup>。

これまでの研究では、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が有効である可能性が示唆されている<sup>7)</sup>が、より死期に近い終末期におけるコルチコステロイドの全身投与の有効性についての報告は多くない<sup>8)</sup>。今回、終末期がん患者の呼吸困難に対するコルチコステロイド投与と、その投与効果をSTAS-J評価スコアを使用して評価することにより、コルチコステロイド投与と

STAS-J評価スコアの変化を明らかにして、呼吸困難の緩和に使用するコルチコステロイドの有効性を探索することとした。

## 方 法

### 1. 対 象

2012年1月から2015年12月に春日井市民病院に入院し、入院後に呼吸困難の治療のために経口または静脈内にコルチコステロイドを投与した終末期がん患者で、積極的な治療を行わず、症状緩和を中心とした患者52名を対象とした。本研究における後ろ向き観察研究は、春日井市民病院倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号200)。

### 2. 調査方法

呼吸困難は、コルチコステロイド投与開始日から毎日、電子カルテの医師記録内容を参考にSTAS-Jを使用して、呼吸困難を評価した。コルチコステロイドの投与前のSTAS-J評価スコアをベースラインとして、ベースラインのSTAS-J評価スコアが、「ひどい症状」を認めない軽症群(STAS-J評価スコア:0 or 1 or 2)、「ひどい症状」を認める重症群(STAS-J評価スコア:3 or 4)の2群に分けて、STAS-J評価スコアの変化を比較検討した。

### 3. 評価項目と統計解析

主要評価項目は、呼吸困難に対するコルチコステロイド投与後のSTAS-J評価スコアの変化とし、副次評価項目は、コルチコステロイド投与により出現する副作用とした。評価期間は、入院後、コルチコステロイドの使用開始

日から14日間とした。評価方法は、STAS-J症状版「症状が患者に及ぼす影響」<sup>9)</sup>を使用して、0＝なし、1＝時折の症状、2＝中程度の症状、3＝しばしばひどい症状、4＝持続的な激しい症状（項目は一部改変）、の5段階で呼吸困難を評価した。

コルチコステロイドの投与量の評価は、投与開始日から14日間とし、2群間で比較検討した。コルチコステロイドの投与量は、比較を容易にするために、すべてのコルチコステロイドの投与量をベタメタゾン当量に変換し、デキサメタゾン1.25mg、プレドニゾロン8.33mgはそれぞれベタメタゾン1mgに等価とした。

統計解析は、軽症群と重症群の2群間の患者背景の比較にはカイ二乗検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。共分散分析は、軽症群と重症群の2群間のSTAS-J評価スコアの変化率を従属変数とし、年齢および性別を共変数として、比較検定した。軽症群と重症群の2群間のSTAS-J評価スコアの変化率、コルチコステロイドの投与経過について二元配置分散分析を実施した。投与開始日から14日間のコルチコステロイドの投与量は、Mann-Whitney  $U$ 検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。コルチコステロイド投与による有害事象として、高血糖、不眠症、せん妄、穿孔について、コルチコステロイド投与の開始から14日間における発現を評価した。有害事象の評価は、有害事象の共通用語基準（CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events）Ver.4.0<sup>10)</sup>を使用した。比較を容易にするために、教科書的な換算量として、すべての投与量をモルヒネ当量に変換した（モルヒネ錠60mg＝オキシコドン錠40mg＝フェンタニル貼付剤2mg＝モルヒネ注射剤30mg＝オキシコドン注射剤30mg＝フェンタニル注射剤600 $\mu$ g）。

#### 4. 併用薬の評価

併用薬は、コルチコステロイドの効果を減弱すると考えられているフェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピンを調査した。また、コルチコステロイドの効果を増強すると考えられているエリスロマイシン、イトラコナゾールを調査した。併用薬は、添付文書からの情報を基に選定し、調査後にこれらの薬剤を併用した例は、対象から除外した。

#### 5. 除外基準

除外は、胸腔ドレーン挿入患者、不規則なコルチコステロイド投与患者、胸水穿刺実施患者とした。

## 結 果

#### 1. 患者背景

対象患者は、軽症群が男性11名、女性4名で、重症群が男性19名、女性18名であった。年齢中央値（範囲）は、軽症群が64歳（48～79）、重症群が72歳（39～

94）であった。肺転移やがん性リンパ管症、胸水の有無、オピオイド投与、酸素吸入、ベンゾジアゼピン投与、Performance statusおよび疾患を含めた患者背景を、表1に示す。軽症群と重症群の2群間の患者背景では、有意な差を認めなかった。オピオイド投与は、軽症群（投与量、範囲）ではモルヒネ4例（20～200mg）、オキシコドン4例（15～40mg）、フェンタニル2例（20～30 $\mu$ g）で、重症群ではモルヒネ13例（10～96mg）、オキシコドン5例（15～180mg）、フェンタニル3例（30～720 $\mu$ g）であった。

#### 2. コルチコステロイド投与後のSTAS-J評価スコアの変化

コルチコステロイド投与後のSTAS-J評価スコアの変化（mean  $\pm$  SE）は、投与2日後において、軽症群0.8  $\pm$  0.3、重症群1.7  $\pm$  0.2であった（ $p = 0.025$ ; 図1）。二元配置分散分析の結果、軽症群と重症群の2群間のSTAS-J評価スコアの変化率に違いがあった（ $p = 0.0008$ ）。

#### 3. コルチコステロイド投与による有害事象

コルチコステロイド投与による有害事象は、不眠症が15.4%（軽症群2例; Grade 1, 重症群6例; Grade 1/Grade 2, 5/1）、せん妄が11.5%（軽症群2例; Grade 1/Grade 2, 1/1, 重症群4例; Grade 1）、高血糖が3.8%（重症群2例; Grade 2/Grade 3, 1/1）で、穿孔は認めなかった。

#### 4. コルチコステロイドの投与期間、投与経路、投与量

コルチコステロイドの投与期間の中央値（範囲、日）は、軽症群が6日（2～24）で、重症群が6日（2～27）であった。コルチコステロイドの投与経路は、静脈内投与（点滴静注）が、軽症群14例、重症群36例の計50例（96.2%）で、残りの軽症群1例、重症群1例の計2例（3.8%）は、経口投与後に経口投与ができなくなり、静脈内投与（点滴静注）へ変更された。コルチコステロイドの投与量は、投与開始日から14日後まで、軽症群と重症群の2群間に差を認めなかった（表2）。

#### 5. 併用薬の評価

コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす併用薬は、使用されなかった。

## 考 察

STAS-J症状版「症状が患者に及ぼす影響」は、自己評価が困難な状況において、第三者による代理評価が可能で、患者への負担がなく、信頼性と妥当性が検証されている評価法であり、今回のコルチコステロイドの投与後の呼吸困難緩和効果の評価に使用した。

コルチコステロイド投与後の2群間のSTAS-J評価スコアの変化は、投与2日後において有意差が認められ、重症群では、軽症群と比較してSTAS-J評価スコアの変

表 1 患者背景

	Total (n = 52)	軽症群 (n = 15)	重症群 (n = 37)	p 値
性別, n (%)				
男性	30 (57.7)	11 (73.3)	19 (51.4)	0.25
女性	22 (42.3)	4 (26.7)	18 (48.6)	
年齢 (歳)				
中央値 (範囲)	70 (39-94)	64 (48-79)	72 (39-94)	0.50
肺転移, n (%)				
有	13 (25)	2 (13.3)	11 (29.7)	0.30
無	39 (75)	13 (86.7)	26 (70.3)	
がん性リンパ管症, n (%)				
有	10 (19.2)	1 (6.7)	9 (24.3)	0.24
無	42 (80.8)	14 (93.3)	28 (75.7)	
胸水, n (%)				
有	40 (76.9)	13 (86.7)	27 (73.0)	0.47
無	12 (23.1)	2 (13.3)	10 (27.0)	
オピオイド投与, n (%)				
有	31 (59.6)	10 (66.7)	21 (56.8)	0.73
無	21 (40.4)	5 (33.3)	16 (43.2)	
酸素吸入, n (%)				
有	47 (90.4)	13 (86.7)	34 (91.9)	0.62
無	5 (9.6)	2 (13.3)	3 (8.1)	
ベンゾジアゼピン投与, n (%)				
有	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
無	52 (100)	15 (100)	37 (100)	
Performance status, n (%)				
3	13 (25)	7 (46.7)	6 (16.2)	0.05
4	39 (75)	8 (53.3)	31 (83.8)	
疾患, n (%)				
肺がん	9 (17.3)	1 (6.7)	8 (21.6)	
胃がん	7 (13.5)	2 (13.3)	5 (13.5)	
大腸がん	7 (13.5)	3 (20.0)	4 (10.8)	
乳がん	6 (11.5)	2 (13.3)	4 (10.8)	
腎がん	4 (7.7)	2 (13.3)	2 (5.4)	
膵臓がん	3 (5.8)	1 (6.7)	2 (5.4)	
食道がん	3 (5.8)	0 (0)	3 (8.1)	
子宮がん	3 (5.8)	1 (6.7)	2 (5.4)	
肝臓がん	3 (5.8)	1 (6.7)	2 (5.4)	
胆管がん	2 (3.8)	1 (6.7)	1 (2.7)	
卵巣がん	2 (3.8)	1 (6.7)	1 (2.7)	
膀胱がん	1 (1.9)	0 (0)	1 (2.7)	
GIST (gastrointestinal stromal tumor)	1 (1.9)	0 (0)	1 (2.7)	
原発不明がん	1 (1.9)	0 (0)	1 (2.7)	

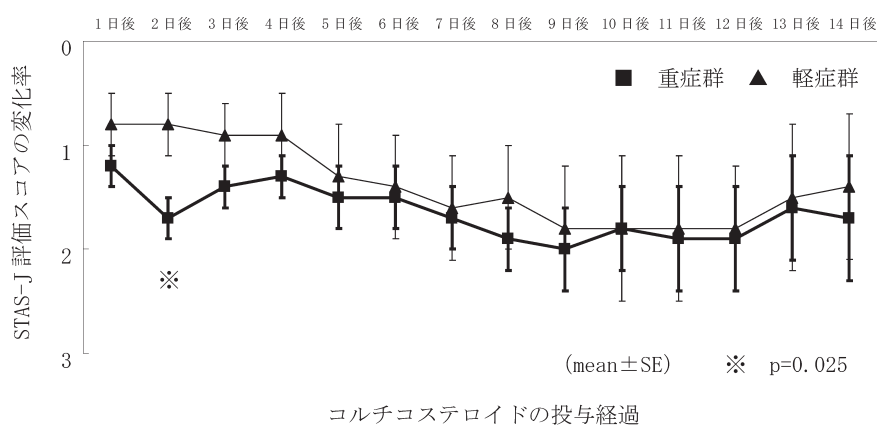


図 1 コルチコステロイド投与後の STAS-J 評価スコアの変化率

表 2 軽症群と重症群のコルチコステロイドの投与量 (mg/日)

投与日	症 状	中央値 (範囲)	p 値
投与開始日 (n = 52)	軽症群 (n = 37)	2.0 (0.4-4.0)	0.18
	重症群 (n = 15)	4.0 (0.5-8.0)	
2 日目 (n = 52)	軽症群 (n = 37)	2.0 (0.4-4.0)	0.13
	重症群 (n = 15)	4.0 (0.5-8.0)	
3 日目 (n = 43)	軽症群 (n = 12)	2.0 (0.4-4.0)	0.09
	重症群 (n = 31)	4.0 (0.5-8.0)	
4 日目 (n = 40)	軽症群 (n = 12)	3.0 (0.4-4.0)	0.29
	重症群 (n = 28)	4.0 (0.4-8.0)	
5 日目 (n = 36)	軽症群 (n = 10)	3.0 (0.4-6.0)	0.33
	重症群 (n = 26)	4.0 (0.4-8.0)	
6 日目 (n = 29)	軽症群 (n = 8)	4.0 (0.4-6.0)	0.50
	重症群 (n = 21)	4.0 (1.0-8.0)	
7 日目 (n = 24)	軽症群 (n = 7)	4.0 (0.4-6.0)	0.46
	重症群 (n = 17)	4.0 (1.0-8.0)	
8 日目 (n = 19)	軽症群 (n = 6)	2.0 (0.4-4.0)	0.06
	重症群 (n = 13)	4.0 (1.0-8.0)	
9 日目 (n = 19)	軽症群 (n = 6)	2.0 (0.4-4.0)	0.06
	重症群 (n = 13)	4.0 (1.0-8.0)	
10 日目 (n = 18)	軽症群 (n = 5)	2.0 (0.4-4.0)	0.14
	重症群 (n = 13)	4.0 (1.0-8.0)	
11 日目 (n = 16)	軽症群 (n = 5)	2.0 (0.4-4.0)	0.18
	重症群 (n = 11)	4.0 (1.0-8.0)	
12 日目 (n = 15)	軽症群 (n = 5)	2.0 (0.4-4.0)	0.21
	重症群 (n = 10)	4.0 (1.0-8.0)	
13 日目 (n = 14)	軽症群 (n = 5)	2.0 (0.4-4.0)	0.15
	重症群 (n = 9)	4.0 (1.0-8.0)	
14 日目 (n = 13)	軽症群 (n = 5)	2.0 (0.4-4.0)	0.23
	重症群 (n = 8)	4.0 (1.0-8.0)	

化率が大きいことが示された。今回の結果は、主に、重症群の変化が呼吸困難の緩和に関与していることを示唆していると考えられる。実臨床において、重症群の呼吸困難の緩和に対するコルチコステロイドの積極的な使用は有効性が得られる患者群となる可能性がある。これまでの研究では、STAS-J 評価スコアの十分な変化は、2～3日で認められることが判明している<sup>11)</sup>。この STAS-J 評価スコアの変化の発現時期と、今回の 2 群間の STAS-J 評価スコアの変化の発現時期が類似している結果となった。この結果より、効果発現時期とともに、呼吸困難が著しい状態の患者が、呼吸困難の緩和効果を享受できるという結果が把握できたと考えられる。

コルチコステロイド投与によって、不眠症、せん妄、高血糖が出現し、コルチコステロイドによる特徴的な有害事象が認められた。有害事象は、Grade 1 や Grade 2 の軽微な症状が多いが、Grade 3 の重篤例も認められた。コルチコステロイドの使用に際しては、慎重な姿勢で治療しているとの報告<sup>12)</sup>があり、臨床上、コルチコステロイドの投

与による有害事象の出現に注意が必要であると考えられる。有害事象の出現により、不眠症への対処として、睡眠剤による薬物療法が実施された。せん妄や高血糖への対処は、実施されなかった。これは、がん終末期に出現した耐え難い呼吸困難症状であったため、呼吸困難への対応が優先された可能性が考えられる。

コルチコステロイドの投与量は、投与開始日から 14 日間の観察により、軽症群と重症群では、コルチコステロイド投与量に差がないことが示された。コルチコステロイド投与量に差がないにもかかわらず、STAS-J 評価スコアの変化率に違いが認められたという結果は、コルチコステロイドの本来の効果に起因する可能性が考えられる。今回の結果は、コルチコステロイドの投与量に依存せずに、コルチコステロイドの投与が呼吸困難を緩和するという報告<sup>8)</sup>を支持する結果となった。ガイドラインでは、コルチコステロイドの投与量は漸減法として、開始量は 4～8mg/日を点滴静注すると記載されている<sup>13)</sup>。今回の調査の最大投与量は 8mg であり、ガイドラインが示す範囲内での使用

であった。

STAS-J 評価は必要時に他者評価を行うことが一般的であるが、今回は STAS-J の評価者と診療録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実施する必要があった。また、この研究は後ろ向きの研究であるが、対照群を含む緩和治療の比較試験の実施は、日本では倫理的に難しい状況にある。終末期呼吸困難患者の研究は、患者の状態、呼吸困難の原因、合併症の存在、病院環境、家族支援、支援的処置など、緩和に影響を及ぼす要因の影響を受ける可能性があることを念頭に置く必要があると考えられる。

コルチコステロイド投与は STAS-J 評価スコアの変化、すなわち呼吸困難の緩和が期待できる可能性があることが示されたが、コルチコステロイドの投与量や投与後の適切な評価方法の確立が今後の課題と考えられる。

利益相反 (COI) : なし。

## 文 献

- 1) Thomas JR and Von Gunten CF. Treatment of dyspnea in cancer patients. *Oncology* 2002; 16(6): 745-750.
- 2) Thomas JR and von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol.* 2002; 3(4): 223-238.
- 3) Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, et al. Symptoms tell it all: A systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer

- patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 84(1): 130-148.
- 4) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2396-2404.
- 5) Matsuo N, Morita T, and Iwase S. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: A nationwide survey. *J. Palliat. Med.* 2011; 14(7): 840-845.
- 6) Japanese Society for Palliative Medicine. Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients, 2016. Kanehara, Tokyo, p81.
- 7) Japanese Society for Palliative Medicine. Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients, 2016. Kanehara, Tokyo, p82.
- 8) Maeda T and Hayakawa T. Effectiveness of corticosteroid monotherapy for dyspnea relief in patients with terminal cancer. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2017; 30(2): 148-153.
- 9) 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.
- 10) CTCAE v4.0 - JCOG より引用.
- 11) Maeda T and Hayakawa T. Corticosteroids for alleviating dyspnea in patients with terminal cancer. *Prog. Palliat. Care* 2017; 25(6): 269-272.
- 12) Matsuo N, Morita T, and Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: A nationwide survey. *J. Palliat. Med.* 2012; 15(9): 1011-1016.
- 13) Japanese Society for Palliative Medicine. Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients, 2016. Kanehara, Tokyo, p53.

# Corticosteroid Administration to Cancer Patients with Dyspnea and Changes in Support Team Assessment Schedule Japanese Version (STAS-J) Score

Tsuyoshi MAEDA\*<sup>1</sup> and Toru HAYAKAWA\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Kasugai Municipal Hospital,  
1-1-1, Takaki-cho, Kasugai 486-8510, Japan

\*<sup>2</sup> Department of Pharmacotherapy, Hokkaido University of Science,  
15-4-1, 7-Jo, Maeda, Teine-ku, Sapporo 006-8585, Japan

**Abstract:** Dyspnea is a subjective symptom, defined as an unpleasant sensation experienced by a patient, and constitutes a high percentage of symptoms reported by cancer patients. In particular, the frequency increases further at the terminal stage. Alleviating dyspnea is considered to be extremely important because it can improve the quality of life of patients and contribute to prolonging survival. In this study, we administered corticosteroids for alleviating dyspnea in terminal cancer patients, and evaluated their effects using the STAS-J score. We examined the efficacy of corticosteroids for alleviating dyspnea. In 2 days after the administration of corticosteroid, it was shown that the rate of change in the STAS-J score was large. In particular, the use of corticosteroids for alleviating dyspnea in severe groups may be in a group of patients that can profit the efficacy of corticosteroids.

**Key words:** terminal cancer patient, dyspnea, corticosteroid, STAS-J, assessment score