

REVIEW ARTICLE

癌患者の呼吸困難のマネジメント

田中桂子<sup>1</sup>

Management of Dyspnea in Cancer Patients

Keiko Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Palliative Care, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — Dyspnea (defined as “an uncomfortable sensation of breathing”) is one of the most frequent and refractory symptoms of lung cancer patients. Dyspnea decreases the quality of life of both patients and their families. It also affects their treatment process and even prognosis. Therefore it is very important to evaluate and manage dyspnea appropriately. To treat the underlying causes (e.g. drainage of pleural effusion etc.) is the first line. However, the underlying causes are often irreversible and untreatable. It is important to estimate life expectancy by using the Palliative Prognostic Index. It was confirmed that morphine alleviates dyspnea. Anxiolytics and corticosteroids also alleviate dyspnea in some cases. Since dyspnea in cancer patients has multidimensional aspects, an interdisciplinary team approach for the symptom management is important.

(JJLC. 2009;49:358-361)

**KEY WORDS** — Cancer, Dyspnea, Morphine

Reprints: Keiko Tanaka, Department of Palliative Care, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan (e-mail: keiko-tanaka@cick.jp).

**要旨** — 呼吸困難（すなわち「呼吸時の不快な感覚」と定義される主観的な感覚）は、肺癌患者において頻度が高く、最も緩和困難な症状のひとつとされる。呼吸困難は患者・家族の quality of life を大きく阻害するだけでなく、癌治療の選択や治療経過にも影響を及ぼすことがあるため、呼吸困難を適切に評価しマネジメントすることは、癌医療において非常に重要な課題となる。呼吸困難の治療の第一は、原因病態に対する治療（胸水に対するドレナージなど）であるが、複数の原因が絡みあい難治的で不可逆的なことも多い。Palliative Prognostic In-

dex などを利用して生命予後を的確に予測し、治療の適応を判断することが重要である。モルヒネは、呼吸困難の感覚を改善することが randomized control trial で示されており、現在、薬物的対症療法的第一選択とされる。さらに症例により、抗不安薬・コルチコステロイドなどの併用を検討していく。癌患者の呼吸困難は、心理的側面を含む多面的なものであることを理解し、多職種チームによる多角的なアプローチが重要である。

**索引用語** — 癌、呼吸困難、モルヒネ

(1) 定義

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る。<sup>1</sup>呼吸不全（すなわち PaO<sub>2</sub> ≤ 60 torr で定義される低酸素血症）に因ることが多いが、呼吸困難は呼吸不全とは必ずしも一致せず、呼吸困難の重症度

は、理学所見や検査値とは必ずしも相関しない<sup>2</sup> (Figure 1).

(2) 呼吸困難の及ぼす影響

肺癌患者において、呼吸困難の重症度と quality of life (QOL) スコアは反比例し、<sup>3</sup> また、進行期癌患者において

<sup>1</sup>がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科。

別刷請求先：田中桂子，がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科，〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 (e-mail: keiko-

tanaka@cick.jp).

※第 47 回日本肺癌学会総会シンポジウム「緩和ケア」。

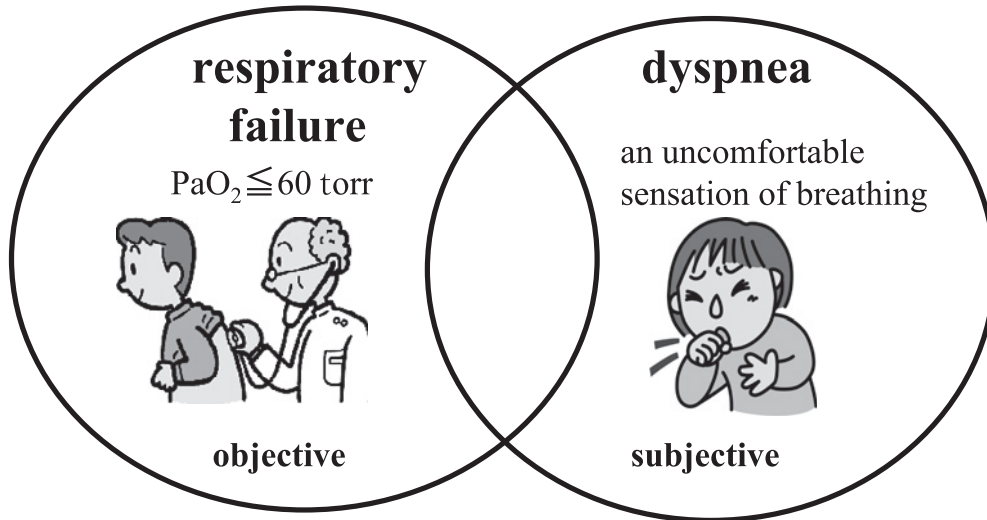


Figure 1. Definition of dyspnea.

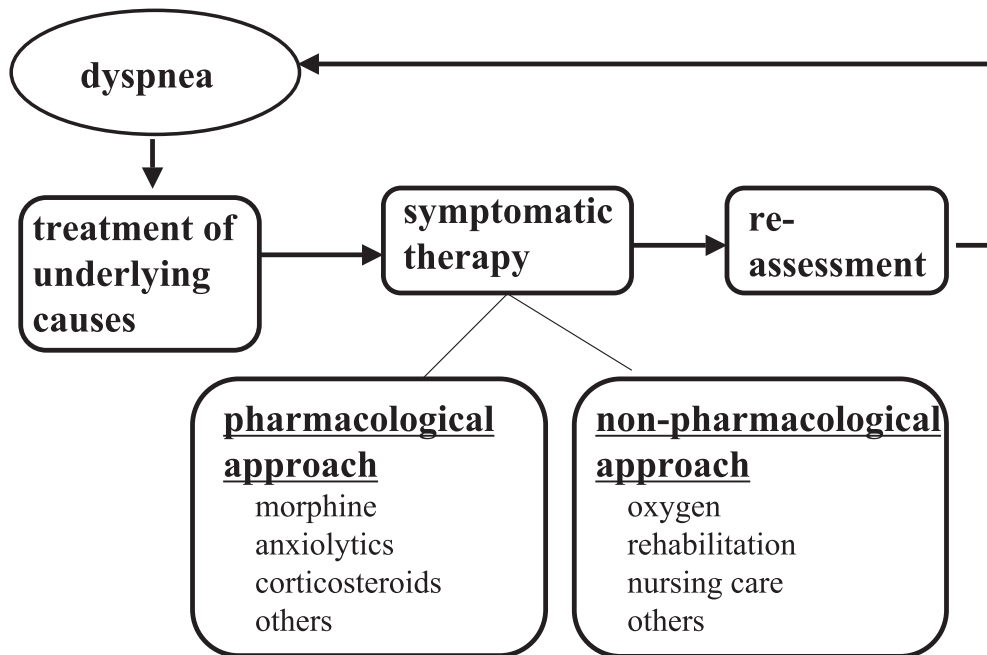


Figure 2. Management of dyspnea in cancer patients.

呼吸困難は「生きる意欲 (will to live)」を阻害する有意な関連因子であった。<sup>4</sup> また、安静時呼吸困難の出現は生命予後が不良であることの関連因子のひとつであり、<sup>5</sup> 在宅療養中の癌患者が救急外来受診や緊急入院を余儀なくさせられる主な原因に呼吸困難は挙げられる。<sup>6</sup> さらに、終末期癌患者において呼吸困難は、持続的な深い鎮静を開始する主な理由のひとつである。<sup>7</sup>

このように、呼吸困難は患者の QOL のみならず、治療経過や終末期の迎え方にまで大きな影響をもたらしており、呼吸困難をうまくマネジメントすることは非常に重

要である。

### (3) 呼吸困難のマネジメントの考え方 (Figure 2)

#### 1) 原因病態の治療

呼吸困難の原因となる器質的な病態を同定し、可能であればそれを治療することが第一である<sup>2</sup>ことは言うまでもない。例えば、胸水・心嚢水に対するドレナージや癒着術、気道狭窄・上大静脈症候群に対する放射線治療やステント挿入など内視鏡的治療、肺炎に対する抗生剤、貧血に対する輸血などである。

**Table 1.** Palliative Prognostic Index (PPI)<sup>5</sup>

prognostic domains		score
Palliative performance scale*	10-20	4.0
	30-50	2.5
	≥60	0
Oral intake <sup>†</sup>	severely reduced (<mouthfuls)	2.5
	moderately reduced (>mouthfuls)	1.0
	normal	0
Edema	present	1.0
Dyspnea at rest	present	3.5
Delirium	present <sup>‡</sup>	4.0

\*modified Karnofsky Performance Scale. †If patients were receiving total parental nutrition for bowel obstruction, they were included in a “normal” oral intake category. ‡Delirium caused solely by a single medication was excluded.

When PPI is more than 6.0, 3 weeks' survival was predicted with a sensitivity of 80% and a specificity of 85%.

しかし進行期癌患者の場合、複数の病態が複雑に影響しあい難治性で非可逆的であり、さらに原因病態に対する治療は侵襲性が高いことも多いため、対症療法の併用、または適切な時期での切り替えも必要となる。

治療の適応については、生命予後、performance status、治療のメリットとデメリット(合併症と侵襲性)、治療効果出現までの時間、本人の希望を評価し、多職種チームメンバーにより総合的に判断することが重要である。

Palliative Prognostic Index<sup>5</sup> (Table 1) は癌の種類にかかわらず緩和領域での生命予後の指標となるもので、過度な治療を「やり過ぎず」、しかし無闇に「諦めず」、適切な治療を行なうための判断のひとつとして参考にされたい。

## 2) モルヒネ

呼吸困難に対する「オピオイド」の全身投与の有効性は、癌と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者対象のメタアナリシスで確認されている。<sup>8</sup> また、癌患者の呼吸困難に対する「モルヒネ」の有効性について生食をコントロールにおいた randomized control trial (RCT) でも、症例数は少ないものの有意な有効性が示されている。<sup>9</sup> これらより、モルヒネは現在、呼吸困難に対する薬物的対症療法の第一選択とされる。<sup>2</sup>

作用機序は十分解明されていないが、呼吸中枢の感受性の低下・酸素消費量の減少・鎮咳作用・一回換気量と呼吸回数の低下などが関与すると考えられている。呼吸不全そのものを改善するのではなく、主観的感覚の改善をもたらすとされ、<sup>10</sup> 臨床的には、特に頻呼吸である患

者に対して効果が高いとされる。

具体的な使用については、疼痛治療に比較して呼吸困難では少量のオピオイドで良好な効果が得られることが先行研究で示唆されており、<sup>9,11</sup> 既にモルヒネを使用している症例では現使用量の25(～50)%を増量し、モルヒネ未使用症例には経口速放製剤2～5 mgを1日4～5回内服という少量から開始することが推奨されている。疼痛治療の場合と同様、症状が出たら、または労作前に予防的にレスキュードーズを使用しながら効果が出るまで増量して、症例ごとの至適量を決定する。

モルヒネによる呼吸抑制の事故は、全身状態が不良な症例に対して大量で開始したり急激に増量したりすることが関係すると考えられるため、全身状態が比較的良好で呼吸予備力がある早目の段階からモルヒネを使用し、徐々に増量していくことが勧められる。また、先行研究よりモルヒネの効果は25%程度の増量で認められることから、レスキュードーズを使用しても全く効果がない症例では、むやみに増量してもそれ以上の効果は期待できず副作用のみが増大する可能性があり、他の方法を検討すべきであることが示唆される。

## 3) 抗不安薬

呼吸困難に対して、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬が経験的に有効とされ広く使用されている。癌患者の呼吸困難に対する抗不安薬の有効性について十分な検討はされていないが、癌患者の呼吸困難には不安などの精神的ストレスが有意に関連することが指摘されている<sup>12</sup> ことから、不安の要素が強い例、すなわち身体所見や検査所見に比し呼吸困難の訴えが強い例、呼吸困難発作のある例、不眠を訴える例などには抗不安薬の使用が勧められる。<sup>2</sup> 呼吸困難が不安を生み、その不安がさらに呼吸困難を増悪させるという悪循環を断ち切る可能性がある。

どの抗不安薬が呼吸困難に対してより適切であるかという報告はないが、主に症状の現れ方と作用時間(半減期)によって薬剤を選択し、少量から開始して効果が見られるまで投与量を調節するとよい。ジアゼパム・ロラゼパムなどが、比較的安全にオピオイドと併用できるとされる。<sup>2</sup>

また、三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitors, 以下SSRI)は、パニック障害のある患者に有効とされている。

## 4) コルチコステロイド

コルチコステロイドは、喘息やCOPDの気管支スパズムに有効であることはコンセンサスが得られており、多くの癌患者がそうした合併症を持つこと、ステロイドは腫瘍周囲の浮腫・炎症を抑制することなどから、緩和医療の現場では経験的に広く使用されている。しかし癌患者の呼吸困難に対する有効性についての研究は十分でな

く、その適応や投与方法についての標準的な方法は示されてない。

一般には、癌性リンパ管症・放射線性肺臓炎・上大静脈症候群などが適応とされ、半減期が長く塩類代謝の副作用が少ないベタメタゾンが広く使用されている。<sup>10</sup> 累積投与量に比例して、またはNSAIDsとの併用で、副作用の出現頻度が高くなるとされており、また、ステロイドは近位筋だけでなく呼吸筋の機能低下(ミオパチー)をもたらすことも指摘されているため、ただ漫然と継続するのではなく、予後と効果・副作用を評価しながら適応を十分に検討する。

#### (4) 終わりに

癌患者の疼痛が、身体的のみならず精神的・社会的・霊的な疼痛を含めてtotal painととらえられるのと同様に、呼吸困難も単に身体的な側面だけではなく精神的な側面も含む多角的なものであるとしてtotal dyspneaとしてとらえることが提言されている。医師・看護師・薬剤師・カウンセラー・ソーシャルワーカー・理学療法士・栄養士などの多職種チームにより多角的にアプローチすることにより、複雑かつ難治性である呼吸困難を緩和する可能性に臨みたい。

#### REFERENCES

- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*. 1995;333:1547-1553.
- American Society of Clinical Oncology. Dyspnea. In: *Optimizing Cancer Care: The Importance of Symptom Management*. Kendall/Hunt Publishing; 2001.
- Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21:323-329.
- Chochinov HM, Tataryn D, Clinch JJ, Dudgeon D. Will to live in the terminally ill. *Lancet*. 1999;354:816-819.
- Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999;7:128-133.
- Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Cantor SB, Harle TS, Price KJ, et al. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. *Cancer*. 1996;78:1314-1319.
- Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12:32-38.
- Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*. 2002;57:939-944.
- Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med*. 1993;119:906-907.
- Chang KS, Sham MM, Tse DM, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Hanks G, Chemy N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
- Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage*. 1999; 17:256-265.
- Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:490-500.