

ORIGINAL ARTICLE

肺癌患者における呼吸困難発症の予測に関する検討

長谷川貴昭¹・澤 祥幸²・石黒 崇¹・吉田 勉¹・
堀場あかね¹・二村洋平¹・丸井 努³

Predictive Factors of Dyspnea at Rest in Lung Cancer Patients

Takaaki Hasegawa¹; Toshiyuki Sawa²; Takashi Ishiguro¹; Tsutomu Yoshida¹;
Akane Horiba¹; Yohei Futamura¹; Tsutomu Marui³

¹Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, ²Cancer Center, ³Department of Thoracic Surgery, Gifu Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Dyspnea is one of the most refractory symptoms in advanced cancer patients and severely diminishes the quality of life. The management of dyspnea requires interprofessional collaboration, and the ability to predict dyspnea would be useful for developing care plans. The purpose of this study was to investigate predictive factors of dyspnea at rest in the last week of life. **Methods.** We conducted a retrospective medical chart review of patients with a diagnosis of lung cancer treated at the Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Gifu Municipal Hospital, Japan between 2011 and 2012. We first performed a univariate analysis to assess the relationships between dyspnea at rest and various medico-psycho-social factors at the completion of anti-cancer treatment. We then used a forward stepwise multiple regression analysis to investigate these factors. **Results.** Ninety-six eligible patients were identified. The rate of dyspnea at rest was 57%. The univariate analysis revealed both pleural effusion and heart disease to be significantly correlated with dyspnea at rest, while the multiple regression analysis demonstrated cough, pleural effusion and heart disease to be significant predictive factors. **Conclusions.** Dyspnea at rest was common among our study subjects and may be associated with cough, pleural effusion and heart disease.

(JJLC. 2014;54:926-929)

KEY WORDS — Lung cancer, Dyspnea

Received July 17, 2014; accepted September 24, 2014.

要旨 — **目的.** 終末期癌患者において呼吸困難は難治性でクオリティーオブライフを低下させ、そのケアには多職種の間与が必要である。呼吸困難発症の予測はケアプラン作成や療養環境の調整（転院の際や病院施設から在宅への移行の際などを含め）に有用と考えられる。安静時呼吸困難の発症予測因子につき肺癌患者において後ろ向きに検討をした。**方法.** 2011年1月～2012年12月に当院で診断や治療が行われた肺癌症例において、安静時呼吸困難の発症に影響を与えると思われる因子について、積極的抗がん治療終了時点で評価して単変量ならび

に多変量解析を行った。**結果.** 96例について評価を行った。うち終末期に安静時呼吸困難を発症したのは55例(57%)であった。単変量解析では、胸水、心疾患の合併が関連する要因として同定された。多変量解析では、咳、胸水、心疾患の合併が独立した安静時呼吸困難の発症予測の関連する要因として同定された。**結論.** 肺癌症例において、安静時呼吸困難の発症は頻度が高かった。咳、胸水、心疾患が予測因子として有用である可能性が示唆された。

索引用語 — 肺癌, 呼吸困難

はじめに

終末期癌患者において呼吸困難は難治性でクオリティオブライフを低下させ、そのケアには多職種による適切なマネジメントが必要とされる。呼吸困難の発症は在宅療養患者が救急要請を求める主要な要因である。¹

呼吸困難の発症に関連する因子として抑うつ不安 (Hospital Anxiety and Depression Scale)・咳・疼痛・器質的要因がいられているが、² その発症を予測する検討は少ない。

呼吸困難発症の予測は、ケアプラン作成や療養環境の調整 (転院の際や病院施設から在宅への移行の際などを含め) に有用と考えられる。安静時呼吸困難の発症を予測する因子を、当院で診断・加療を受けた肺癌患者において探索した。

対象と方法

2011年1月～2012年12月の期間に当院で診断や治療が行われた肺癌症例について、後方視的に検討した。呼吸困難は呼吸時の不快な感覚であり、それが安静時に認められるものを「安静時呼吸困難」と定義した。意思疎通が困難な場合には、医療者により存在の有無を代理評価した。呼吸困難の発症予測因子として、年齢、性別、睡眠薬や抗不安薬の定期投与、疼痛、咳、痰、中枢型病変の有無、気腫肺、胸水、間質性肺疾患、心疾患、組織型、配偶者の有無、貧血、performance status (Eastern Cooperative Oncology Group)の項目を検討した。心疾患は慢性心不全、弁膜症、不整脈疾患とした。

各項目は最終積極的抗がん治療終了時 (治療未施行例においては診断時) に評価をした。最終積極的抗がん治療終了時とは、最終的抗がん剤や放射線治療などの積極的治療の終了より最短の診察日とした。

各項目に関して、安静時呼吸困難の発症と単変量解析を、 χ^2 検定、Mann-Whitneyの検定を用いて行った。そして、各項目に関して変数増減法を用いたうえで多重ロジスティック解析を行った。統計学的解析に際し解析ソフトはStatistical Package for the Social Science ver.21.0 (IBM社)を使用した。

2011年1月～2012年12月の期間に当院で診断や治療が行われた、進行期肺癌もしくは再発肺癌96例を対象とした。

結果

年齢中央値が72歳 (28～90歳)、男性が75例、女性が21例であった。組織型に関して、非小細胞肺癌が79例、小細胞肺癌が17例であった。死亡時の療養の場としては、一般病院が78例、緩和ケア病棟が15例、在宅が3

Table 1. Characteristics of the 96 Patients with Lung Cancer

| Characteristics | n | Percent |
|--------------------------|------------|---------|
| Median age, year (Range) | 72 (28-90) | |
| Sex | | |
| male | 75 | 78 |
| female | 21 | 22 |
| Histological type | | |
| NSCLC | 79 | 82 |
| SCLC | 17 | 18 |
| Dyspnea at rest | 55 | 57 |
| Sedation | 20 | 21 |
| Place of death | | |
| hospital | 78 | 81 |
| palliative care unit | 15 | 16 |
| home | 3 | 3 |

NSCLC: non-small cell lung cancer, SCLC: small cell lung cancer.

例であった。なお、鎮静の施行は20例 (21%)であった (Table 1)。

単変量解析を行うと、安静時の呼吸困難の発症と胸水貯留や心疾患が強い相関を示していた ($p < 0.05$)。一方、過去の呼吸困難との関連因子の報告で挙げられた疼痛とは関連を認めず、また社会人口統計学的な要因 (性別や年齢、生存する配偶者の有無) とも関連は認めなかった (Table 2)。

尤度比による変数増減法により、多変量解析への妥当性を検討した。その結果、年齢、性、組織型、睡眠薬や抗不安薬の定期投与、疼痛、痰、中枢型病変の有無、気腫肺、間質性肺疾患、貧血、performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) の11因子が脱落し、咳、胸水、心疾患の3因子を多重ロジスティック回帰分析の対象とした。結果、心疾患、胸水、咳が有意な変数であった ($p < 0.05$) (Table 3)。しかし、判別率の中率は66.7%と非常に良いとはいえなかった。

考察

呼吸困難は「呼吸時の不快な感覚」であり、原因は肺腫瘍、気道狭窄、癌性リンパ管症、胸水、心嚢水、肺炎、貧血、悪液質など多岐にわたり、いくつかの研究において最も患者を困らせる感覚であると報告されており、³ また呼吸困難は病院死を増加させる要因の一つである。⁴

呼吸困難は進行癌の19～51%に認められるもので、頻度が高い症状である。肺癌は他癌種と比較し呼吸困難の発症率が高く50～84%と報告され、疼痛と同程度であるが十分なケアがなされていないのが現状である。³ また他癌種と比較しPalliative Performance Scaleの急激な

Table 2. Univariate Analysis of Dyspnea at Rest and Medico-psycho-social Factors at the Completion of Anti-cancer Treatment

| Variable | n | Presence of dyspnea (n = 55) | p value |
|---------------------------|------------|------------------------------|---------|
| Median age, year (Range) | 72 (28-90) | | 0.923 |
| Sex | | | 0.629 |
| male | 75 | 42 | |
| female | 21 | 13 | |
| Histological type | | | 0.059 |
| NSCLC | 79 | 49 | |
| SCLC | 17 | 6 | |
| Hypnotic agents | 47 | 28 | 0.658 |
| Pain | 31 | 18 | 0.916 |
| Cough | 34 | 21 | 0.056 |
| Sputum | 30 | 21 | 0.090 |
| CNS metastasis | 32 | 20 | 0.486 |
| Pulmonary emphysema | 36 | 23 | 0.311 |
| Pleural effusion | 59 | 39 | 0.035 |
| Interstitial lung disease | 9 | 8 | 0.073 |
| Heart disease | 15 | 13 | 0.021 |
| Anemia | 41 | 25 | 0.529 |
| PS | | | 0.884 |
| 0, 1 | 32 | 18 | |
| 2-4 | 64 | 37 | |

CNS: central nervous system, PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

低下を引き起こすことも報告されている。肺癌は呼吸困難の関連因子であり、対処（コーピング）能力が低いこと、不安、倦怠感なども関連因子となるとの報告もある。⁵

本検討では、心疾患、胸水、咳が有意な変数ではあったが、判別率的中率は66.7%と非常に良いとはいえ、発症を的確に予測することは困難であることが示唆された。これは肺癌が他癌種より、呼吸困難の発症率が高いことと、症状の急激な変化を起こすことなどが、発症を予測することを困難とさせているかもしれない。

一方、呼吸困難のケアとして薬物療法の他、呼吸訓練法、リラクゼーション、心理的支援、エネルギー温存などのケアが挙げられ、患者個々のニーズに応じて提供することで、継続して行うことが有効なアプローチとなる。⁶ 呼吸困難の発症を予測することは困難であるが、有効なケアを適切に届けられるように準備をしておくことが有用であろう。

本研究の限界として、単施設研究であること、後方視的検討であること、予測因子の評価のタイミングの幅などが挙げられる。単施設研究であることは選択バイアスとなりうるが、対象患者背景は一般的な肺癌患者の背景と相違なく、予測因子の測定結果もある程度妥当な結果ではないかと推定される。また後方視的検討であること

Table 3. Forward Stepwise Multiple Regression Analysis of Dyspnea at Rest and Medico-psycho-social Factors at the Completion of Anti-cancer Treatment

| Variable | Odds ratio | 95% confidence intervals | p value |
|------------------|------------|--------------------------|---------|
| Cough | 4.035 | 1.488-10.938 | 0.006 |
| Pleural effusion | 3.084 | 1.195-7.957 | 0.020 |
| Heart disease | 8.322 | 1.644-42.125 | 0.010 |

The three variables identified in the stepwise analysis of the 14 factors were selected for the multivariate analysis. The 14 factors included age, sex, histological type, hypnotic agents, pain, cough, sputum, central nervous system metastasis, pulmonary emphysema, pleural effusion, interstitial lung disease, heart disease, anemia and the performance status (Eastern Cooperative Oncology Group).

が情報バイアスとなりえ、死亡時の療養の場により安静時呼吸困難の測定に差が出て過小評価につながっているかもしれない。しかし、本研究での死亡時の療養の場はいずれも緩和ケアや多くの看取りを経験している医療機関であり、通常業務として医療者により呼吸困難の有無は観察され、57%の発症と妥当な数字が検出できており、過小評価には至っていないと推定される。そして、予測因子の評価のタイミングとして、最終の抗がん剤や放射線治療などの積極的治療の終了より最短の診察日としたが、これには期間に幅があり因子の測定時期に差が生まれることで情報バイアスとなりうる。しかし、本検討においてほとんど全ての症例の測定日は最終の抗がん剤や放射線治療などの積極的治療の終了より2週間以内であった。そのため、全身状態の悪化に伴い呼吸状態に影響を与える可能性は低いと考えられた。

結 論

肺癌症例において、安静時呼吸困難の発症および影響を与える因子に関して検討し、咳、胸水、心疾患が独立した予測因子である可能性が示唆された。しかし、肺癌においては呼吸困難の発症頻度は高く、また安静時呼吸困難の発症を的確に予測することは困難であるが、適切なケアを提供できる環境を準備することが大切である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Aielli F, Costanzo V, Adile C, et al. Emergencies in patients with advanced cancer followed at home. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44:295-300.
2. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in ad-

- vanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:490-500.
3. Kathiresan G, Clement RF, Sankaranarayanan MT. Dyspnea in lung cancer patients: a systematic review. *Lung Cancer: Targets and Therapy.* 2010;1:141-150.
 4. Edmonds P, Higginson I, Altmann D, Sen-Gupta G, McDonnell M. Is the presence of dyspnea a risk factor for morbidity in cancer patients? *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:15-22.
 5. Henoch I, Bergman B, Gustafsson M, Gaston-Johansson F, Danielson E. Dyspnea experience in patients with lung cancer in palliative care. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12:86-96.
 6. Zhao I, Yates P. Non-pharmacological interventions for breathlessness management in patients with lung cancer: a systematic review. *Palliat Med.* 2008;22:693-701.