

がん患者に対するコルチコステロイド
の呼吸困難緩和効果に関する研究

前田 剛司

目次

緒言

第1章 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の評価と有効性

第1節 序論

第2節 対象および方法

1.2.1 呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与効果

1.2.1.1 対象患者

1.2.1.2 コルチコステロイドの有効性評価

1.2.1.2.1 評価期間と評価方法

1.2.1.2.2 評価データ処理

1.2.1.2.3 コルチコステロイド投与量

1.2.1.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

1.2.1.2.5 併用薬の評価

1.2.1.3 統計解析

1.2.2 呼吸困難に対するコルチコステロイド単独療法の有効性

1.2.2.1 対象患者

1.2.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

1.2.2.2.1 評価期間と評価方法

1.2.2.2.2 評価データ処理

1.2.2.2.3 コルチコステロイド投与量

1.2.2.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

1.2.2.2.5 併用薬の評価

1.2.2.3 統計解析

1.2.3 呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイド併用療法の有効性

1.2.3.1 対象患者

1.2.3.2 オピオイドとコルチコステロイドの併用療法の有効性評価

1.2.3.2.1 評価項目

1.2.3.2.2 評価データ処理

1.2.3.2.3 オピオイド投与量

1.2.3.3 統計解析

第3節 結果

1.3.1 呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与効果

1.3.1.1 患者背景

- 1.3.1.2 コルチコステロイドの効果
 - 1.3.1.2.1 コルチコステロイドの種類、投与経路、投与量
 - 1.3.1.2.2 有効性
 - 1.3.1.2.3 発現までの時間
 - 1.3.1.2.4 効果の持続時間
 - 1.3.1.2.5 コルチコステロイドの有効性への影響
 - 1.3.1.2.6 コルチコステロイドによる有害事象
 - 1.3.1.2.7 併用薬の評価
 - 1.3.2 呼吸困難に対するコルチコステロイド単独療法の有効性
 - 1.3.2.1 患者背景
 - 1.3.2.2 コルチコステロイド投与量と効果判定
 - 1.3.2.3 コルチコステロイド投与による有害事象
 - 1.3.2.4 併用薬の評価
 - 1.3.3 呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイド併用療法の有効性
 - 1.3.3.1 患者背景
 - 1.3.3.2 オピオイドとコルチコステロイドの併用と効果判定
 - 1.3.3.2.1 モルヒネとコルチコステロイドの併用
 - 1.3.3.2.2 オキシコドンとコルチコステロイドの併用
 - 1.3.3.2.3 フェンタニルとコルチコステロイドの併用
 - 1.3.3.2.4 オピオイドとコルチコステロイドの併用による効果
 - 1.3.3.2.5 オピオイドの投与量
- 第4節 考察

第2章 コルチコステロイドの投与量と効果予測因子、生存との関係

第1節 序論

第2節 対象および方法

2.2.1 呼吸困難を緩和できるコルチコステロイド投与量

2.2.1.1 対象患者

2.2.1.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.1.2.1 評価期間と評価方法

2.2.1.2.2 評価データ処理

2.2.1.2.3 コルチコステロイド投与量

2.2.1.2.4 コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす因子

2.2.1.2.5 オピオイド投与量

2.2.1.2.6 コルチコステロイドによる有害事象

2.2.1.3 統計解析

2.2.2 呼吸困難の緩和に投与されたコルチコステロイド投与量と生存との関係

2.2.2.1 対象患者

2.2.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.2.2.1 評価期間と評価方法

2.2.2.2.2 評価データ処理

2.2.2.2.3 コルチコステロイド投与量と生存

2.2.2.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

2.2.2.2.5 併用薬の評価

2.2.2.3 統計解析

2.2.3 呼吸困難を緩和するために投与されたコルチコステロイドに対する反応性

2.2.3.1 対象患者

2.2.3.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.3.2.1 評価期間と評価方法

2.2.3.2.2 評価データ処理

2.2.3.2.3 生存期間

2.2.3.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

2.2.3.2.5 併用薬の評価

2.2.3.3 統計解析

第3節 結果

2.3.1 呼吸困難を緩和できるコルチコステロイド投与量

2.3.1.1 患者背景

- 2.3.1.2 コルチコステロイドの有効性と投与量
 - 2.3.1.3 コルチコステロイド投与量と生存
 - 2.3.1.4 コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす因子
 - 2.3.1.5 オピオイド投与量
 - 2.3.1.6 コルチコステロイドによる有害事象
 - 2.3.2 呼吸困難の緩和に投与されたコルチコステロイド投与量と生存との関係
 - 2.3.2.1 患者背景
 - 2.3.2.2 STAS-J 評価スコアの有無による生存率
 - 2.3.2.3 コルチコステロイド投与と生存との関係
 - 2.3.2.4 コルチコステロイドの効果に及ぼす影響
 - 2.3.2.5 コルチコステロイドによる有害事象
 - 2.3.2.6 併用薬の評価
 - 2.3.3 呼吸困難を緩和するために投与されたコルチコステロイドに対する反応性
 - 2.3.3.1 患者背景
 - 2.3.3.2 コルチコステロイドの使用期間と投与経路、オピオイド開始理由
 - 2.3.3.3 生存期間とコルチコステロイド投与量
 - 2.3.3.4 コルチコステロイドによる有害事象
 - 2.3.3.5 併用薬の評価
- 第4節 考察

第3章 呼吸困難患者に対するコルチコステロイド投与の前向き有効性評価

第1節 序論

第2節 対象および方法

3.2.1 対象患者

3.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

3.2.2.1 評価期間と評価方法

3.2.2.2 評価データ処理

3.2.2.3 コルチコステロイド投与量

3.2.2.4 オピオイド投与量および酸素投与

3.2.2.5 併用薬の評価

3.2.2.6 有害事象の評価

第3節 結果

3.3.1 患者1

3.3.2 患者2

第4節 考察

総括

謝辞

引用文献

緒言

終末期がん患者では多彩な身体症状が出現するが、その中でも呼吸器症状を訴える患者の割合が高い¹⁾。代表的な呼吸器症状である呼吸困難は発生する頻度が高率²⁾で、しかもその苦痛の度合いが高いため呼吸困難への対応は極めて重要である。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、がん患者における呼吸困難の原因は多様である³⁾。原因治療が困難である場合は、酸素投与のほか、薬物療法としてはモルヒネが有効⁴⁾である一方、コルチコステロイドの使用は効果、有害事象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。

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⁵⁾。コルチコステロイドの呼吸困難緩和効果に対する十分なエビデンスは確立されておらず、確固たる標準的な治療が示されていない現状にある。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が、デザインの質が低く、十分なエビデンスが構築されていない⁵⁾。また、より死期が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は明らかではない。このような背景から、コルチコステロイド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その全身投与の効果を検討することとした。

本研究では、がん関連で死亡退院した患者において、呼吸困難の有無およびコルチコステロイドの投与とその効果について後ろ向きに電子カルテを調査し、がん患者の終末期における呼吸困難の状態と経過を検討した。続いて、終末期がん患者に対してコルチコステロイドを単独で使用した場合およびコルチコステロイドとオピオイドの併用における呼吸困難緩和効果について検討した。また、呼吸困難を緩和す

るために使用するコルチコステロイドの適正な投与量、効果予測因子、効果と生存の関係について検討した。さらに、呼吸困難を訴える患者に対して、前向きにコルチコステロイドの効果を評価した。

なお、呼吸困難に対するコルチコステロイドの効果の評価ツールは、**STAS-J(Support Team Assessment Schedule-Japanese)**症状版「症状が患者に及ぼす影響」⁶⁾を利用した。**STAS-J** 症状版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した。

第 1 章 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の評価と有効性

第 1 節 序論

呼吸困難は、がんや非がん進行疾患、特に終末期疾患患者の生活の質に悪影響を与える一般的な症状である^{7),8)}。がん患者では呼吸困難は頻繁に起こり、死期が迫った時期に限らず、死期以前の状態においても発現する^{9),10)}。

本邦の緩和医療学会によれば、呼吸困難は呼吸の不快な感覚として定義され¹¹⁾、呼吸器症状の緩和は、がん患者の生活の質を改善するために使用される重要な尺度である¹²⁾。また、呼吸困難は生活の質に影響し、生命予後を決定する因子となる^{13),14)}。呼吸困難が緩和されない場合には苦痛を呈し、鎮静を選択することもある¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。

終末期の呼吸困難は、非終末期の呼吸困難と区別され、体系的な評価と治療が必要である^{19),20)}。終末期がん患者では、呼吸困難が予後因子であり、予後を規定している^{21),22)}。がん患者における呼吸困難の発現頻度は、評価方法や患者重症度の違いにより 19～64%と報告されている^{23),24)}。呼吸困難の評価は患者へ直接的に行われるが、自己評価が困難な状況下では代理的な第三者評価が必要となる可能性がある²⁵⁾。呼吸困難の緩和に関する介入研究や呼吸困難管理の手段に関する研究は行われている^{26),27)}。コルチコステロイドは進行がん患者に対して効果的な症状緩和をもたらす^{28),29)}が、呼吸困難に対するその効果は実証されていない^{30),31)}。システマティックレビューでは呼吸困難の治療にステロイドを使用することは推奨できないとする報告³⁰⁾がある一方で、呼吸困難を緩和するためのコルチコステロイド使用の有効性の報告³²⁾がある。呼吸困難の緩和には、オピオイドが有効であるが³³⁾⁻³⁶⁾、コルチコステロイドや酸素などによる治療が効果的であることもある^{37),38)}。さらに、オピオイドとコルチコステロイドの併用が有効であるとする報告^{39),40)}もある。モルヒネ、オキシコドン、およびフェンタニ

ルなどのオピオイドにおける呼吸困難緩和の有効性の報告⁴¹⁾⁻⁴⁵⁾はあるものの、これらのオピオイドの効果の差を比較した研究はまだない。

本章では、自己評価が困難な終末期がん患者における第三者評価を通じて、(1)呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与効果、(2)コルチコステロイド単独療法の有効性、および(3)オピオイドとコルチコステロイド併用療法の有効性を評価した。

第2節 対象および方法

1.2.1 呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与効果

1.2.1.1 対象患者

2015年1月から2015年12月まで春日井市民病院に入院した693名の診療録を調査した。死亡ががん関連ではない患者を除外し、214名を適格とした。これらの患者は、呼吸困難を有しているか否か、および呼吸困難の治療のためにコルチコステロイド投与（経口または静脈内）を受けているか否かに分類した。胸水穿刺または胸腔ドレーン挿入などの呼吸困難のための侵襲的治療を受けた患者を除外した。呼吸困難を有する患者は34名で、除外基準を満たした15名を除き、19名を最終的な対象患者とし、そのうち、11名の患者がコルチコステロイド投与を受けた。なお、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。

1.2.1.2 コルチコステロイドの有効性評価

1.2.1.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から使用最終日までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。効果発現までの時間は、コルチコステロイドの使用開始日からSTAS-J評価スコアの有効を示すまでの日数とし、効果持続時間は、STAS-J評価スコアの有効が持続する日数とした。

1.2.1.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度を STAS-J によるスコアで評価した。最大効果発現は、STAS-J 評価スコアが最小となった日とし、最終投与日は、死亡日とした。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J 評価スコアが 2 ポイントの減少を Responder（有効）とした。STAS-J 評価スコアが 1 ポイントの減少あるいは不変、増加は Non-responder（無効）と評価した。

1.2.1.2.3 コルチコステロイド投与量

コルチコステロイド投与量は、比較を容易にするために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾン 1 mg に等価とした。

1.2.1.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

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終了までの期間における発現を評価した。有害事象の評価には有害事象の共通用語基準（CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events）Ver.4.0⁴⁶⁾を使用した。

1.2.1.2.5 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。

1.2.1.3 統計解析

コルチコステロイドの有効性への影響を決定するために、Cox 回帰分析を実施した。Cox 回帰分析は、STAS-J 評価スコアを従属変数とし、喫煙、肺転移、胸水、性別、年齢をコルチコステロイドの有効性に対する独立変数として設定した。独立変数は、臨床上、重要と考えられる因子を選択して検討した。

1.2.2 呼吸困難に対するコルチコステロイド単独療法の有効性

1.2.2.1 対象患者

2012 年 1 月から 2015 年 12 月に入院した 52 名のうち、呼吸困難に対して、コルチコステロイドを経口または静脈内に単独で投与した患者 11 名を対象とした。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、オピオイド投与患者とした。なお、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。

1.2.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

1.2.2.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から使用最終日までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J 症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。効果発現までの時間は、コルチコステロイドの使用開始日から STAS-J 評価スコアの有効を示すまでの日数とし、効果持続時間は、STAS-J 評価スコアの有効が持続する日数とした。

1.2.2.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度を STAS-J によるスコアで評価した。最大効果発現は、STAS-J 評価スコアが最小となった日とし、最終投与日は、死亡日とした。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J 評価スコアが 2 ポイントの

減少を Responder（有効）とした。STAS-J 評価スコアが 1 ポイントの減少あるいは不変、増加は Non-responder（無効）と評価した。

1.2.2.2.3 コルチコステロイド投与量

Responder と Non-responder の両群において、投与開始日のコルチコステロイド投与量について比較した。また、投与開始日と 2 日目の 2 日間のコルチコステロイド投与量についても比較した。コルチコステロイド投与量は、比較を容易にするために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾン 1 mg に等価とした。

1.2.2.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

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終了までの期間における発現を評価した。有害事象の評価には有害事象の共通用語基準 (CTCAE) Ver.4.0 を使用した。

1.2.2.2.5 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。

1.2.2.3 統計解析

Responder と Non-responder のコルチコステロイド投与量の比較は、Mann-Whitney *U* 検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。投与開始時と最大効果発現時および最終投与時の比較は、Wilcoxon-t 検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

1.2.3 呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイド併用療法の有効性

1.2.3.1 対象患者

2012年1月から2014年12月にかけて春日井市民病院に入院し、呼吸困難のために経口または静脈内にコルチコステロイド投与を受け、死亡退院した49名の終末期がん患者の診療録を後ろ向きに調査した。胸水穿刺や胸腔ドレーン挿入などの侵襲的呼吸困難治療を受けた患者、入院前に既に経口コルチコステロイドを使用していた患者、コルチコステロイドと同時にオピオイドを投与しなかった患者は除外した。29名の患者がこれらの基準に該当し、少なくとも除外基準を1つ以上満たした9名を除外して、オピオイドとコルチコステロイドの併用療法を受けた20名の患者を対象患者とした。なお、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。

1.2.3.2 オピオイドとコルチコステロイドの併用療法の有効性評価

1.2.3.2.1 評価項目

主要評価項目は、呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイドの併用療法の有効性とし、副次評価項目は、オピオイドの投与量とした。評価期間と評価方法は、入院後、コルチコステロイドの使用開始日から使用最終日までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。

1.2.3.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度をSTAS-Jによるスコアで評価した。最大効果発現は、STAS-J評価スコアが最小となった日とし、最終投与日は、死亡日とした。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J評価スコアが2ポイントの減少をResponder（有効）とした。STAS-J評価スコアが1ポイントの

減少あるいは不変、増加は Non-responder（無効）と評価した。

1.2.3.2.3 オピオイド投与量

オピオイド投与量は、Responder では呼吸困難に対する最大の効果が認められた時点とし、Non-responder では評価が開始された時点として記録し、群間で比較した。比較を容易にするために、すべての投与量をモルヒネ当量に変換した（モルヒネ錠 60 mg=オキシコドン錠 40 mg=フェンタニル貼付剤 2 mg=モルヒネ注射剤 30 mg=オキシコドン注射剤 30 mg=フェンタニル注射剤 600 µg）。

1.2.3.3 統計解析

Wilcoxon-t 検定を使用して、投与開始時および最大効果発現時における STAS-J 評価スコアの変化について、モルヒネとの併用、オキシコドンとの併用、フェンタニルとの併用のオピオイド別について統計解析した。また、オピオイドとコルチコステロイドの併用療法効果について STAS-J 評価スコアを従属変数とし、オピオイド投与量を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施した。検定の有意水準は $p < 0.05$ とした。

第 3 節 結果

1.3.1 呼吸困難に対するコルチコステロイドの投与効果

1.3.1.1 患者背景

コルチコステロイド投与群 11 名およびコルチコステロイド非投与群 8 名の患者背景を Table 1 に、両群に実施した治療を Table 2 に示す。

Table 1 Patient background information

	Corticosteroid administration group (n=11)	Non-corticosteroid administration group (n=8)
Age (years)		
Median (range)	75 (43–95)	67 (63–83)
Gender, n (%)		
Male	4 (36.4)	4 (50)
Female	7 (63.6)	4 (50)
History of smoking, n (%)		
Yes	5 (45.5)	3 (37.5)
No	6 (54.5)	5 (62.5)
Lung metastasis, n (%)		
Yes	6 (54.5)	1 (12.5)
No	5 (45.5)	7 (87.5)
Pleural effusion, n (%)		
Yes	5 (45.5)	6 (75)
No	6 (54.5)	2 (25)
Underlying disease, n (%)		
Breast	2 (18.2)	0 (0)
Colorectal	2 (18.2)	2 (25)
Lung	2 (18.2)	0 (0)
Gastric	1 (9.1)	2 (25)
Pancreatic	1 (9.1)	1 (12.5)
Esophageal	1 (9.1)	0 (0)
Malignant melanoma	1 (9.1)	0 (0)
Uterine	1 (9.1)	1 (12.5)
Liver	0 (0)	2 (25)

Table 2 Summary of treatment in both patient groups

	Corticosteroid administration group (n=11)	Non-corticosteroid administration group (n=8)
Alleviating dyspnea, n (%)		
Yes	6 (54.5)	2 (25)
No	5 (45.5)	6 (75)
Combination medicines, n (%)		
Yes	0 (0)	0 (0)
No	11 (100)	8 (100)
Side effects, n (%)		
Yes	3 (27.3)	0 (0)
No	8 (72.7)	8 (100)
Concomitant use of opioids, n (%)		
Yes	10 (90.9)	3 (37.5)
No	1 (9.1)	5 (62.5)
Oxygen therapy, n (%)		
Yes	11 (100)	8 (100)
No	0 (0)	0 (0)

1.3.1.2 コルチコステロイドの効果

1.3.1.2.1 コルチコステロイドの種類、投与経路、投与量

コルチコステロイドを投与された 11 名の患者のうち、ベタメタゾンは 9 名 (81.8%)、デキサメタゾンは 1 名 (9.1%)、プレドニゾロンは 1 名 (9.1%) であった。投与経路は、静脈内投与は 10 名 (90.9%) で、経口投与は 1 名 (9.1%) であった。プレドニゾロン当量に変換したコルチコステロイドの 1 日あたり投与量中央値(範囲)は、33.3 mg (8.3-44 mg) であった。

1.3.1.2.2 有効性

コルチコステロイドを投与した 11 名のうち、6 名 (54.5%) はステロイド投与による STAS-J 評価スコアにおいて「有効」と判定された。有効と判定された患者の平均 STAS-J 評価スコア変化率は 2.2 であった。

1.3.1.2.3 発現までの時間

コルチコステロイド投与により STAS-J 評価スコアが有効を示すまでの時間の中央値（範囲）は、2 日（2-3 日）であった。

1.3.1.2.4 効果の持続時間

コルチコステロイド投与により STAS-J 評価スコアの有効が持続する時間の中央値（範囲）は、3 日（1-7 日）であった。

1.3.1.2.5 コルチコステロイドの有効性への影響

コルチコステロイドの有効性への影響を決定するための Cox 回帰分析（Table 3）は、呼吸困難の緩和に関して、程度は弱いものの、年齢が影響を及ぼすことが示された（ $p=0.021$ ）。年齢に関する β 推定値は -0.054 となり、若年者は高齢者より呼吸困難を軽減することが示された。STAS-J 評価スコアによる呼吸困難の緩和に関して、比例ハザード性を確認した。

Table 3 Cox regression analysis of factors demonstrating the effectiveness of alleviating dyspnea (n=19)

Factor	Hazard ratios	95% CI	p-value
History of smoking	1.364	0.402–4.630	0.618
Lung metastasis	0.476	0.138–1.639	0.239
Pleural effusion	0.882	0.252–3.089	0.845
Gender	1.058	0.341–3.281	0.922
Age	0.947	0.905–0.992	0.021

CI, confidence interval

1.3.1.2.6 コルチコステロイドによる有害事象

不眠症（Grade 1）は、27.3%（n=3）で認められ、性別は男性で、オピオイド併用例であった。使用したコルチコステロイドは、デキサメタゾン 1 名、ベタメタゾン 2 名であった。

1.3.1.2.7 併用薬の評価

コルチコステロイド投与効果に影響を及ぼす可能性があるとして定義された医薬品の併用は認められなかった。

1.3.2 呼吸困難に対するコルチコステロイド単独療法の有効性

1.3.2.1 患者背景

対象患者は男性 9 名、女性 2 名（平均年齢 74.5 歳、範囲 64-86 歳）であった。患者背景は Table 4 に、各患者データは Table 5 に示す。

Table 4 Patient background information

Total patients (n)	11	
Gender, male/female	9/2	81.8/18.2%
Average age (range)	74.5 (64–86)	
Underlying disease		
Lung	3	27.3%
Gastric	3	27.3%
Rectal, renal pelvic, hepatocellular, breast, unknown	1 each	9.1%
Oxygen therapy	11	100%

Table 5 Patient backgrounds and outcomes

Characteristic	Patients					
	1	2	3	4	5	6
Age (years)	70	69	86	70	68	64
Gender	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Underlying disease	Rectal	Gastric	Unknown	Lung	Hepatocellular	Lung
Duration of corticosteroid use (days)	3	21	2	5	2	3
Initial corticosteroid dose (mg/day)	33.3	33.3	33.3	66.7	16.7	33.3
Types of corticosteroid	Betamethasone	Betamethasone	Betamethasone	Betamethasone	Betamethasone	Betamethasone
Days required to alleviate dyspnea	No effect	2	No effect	No effect	No effect	No effect
Cumulative dose of corticosteroids to alleviate dyspnea (mg)	No effect	66.7	No effect	No effect	No effect	No effect
Total corticosteroid dosage (mg)	100	408	66.7	333	33.3	100
STAS-J score at baseline	3	2	3	3	2	3
Maximum STAS-J score	2	0	3	3	2	3
Final STAS-J score	2	2	3	3	2	3
Side effects	none	none	none	none	none	none

Characteristic	Patients				
	7	8	9	10	11
Age (years)	74	72	84	82	80
Gender	Male	Male	Male	Female	Female
Underlying disease	Lung	Gastric	Renal pelvic	Gastric	Breast
Duration of corticosteroid use (days)	2	7	2	7	10
Initial corticosteroid dose (mg/day)	33.3	16.7	11	33.3	33.3
Types of corticosteroid	Betamethasone	Betamethasone	Dexamethasone	Betamethasone	Betamethasone
Days required to alleviate dyspnea	No effect	3	2	2	3
Cumulative dose of corticosteroids to alleviate dyspnea (mg)	No effect	50	22	66.7	100
Total corticosteroid dosage (mg)	66.7	117	22	233	333
STAS-J score at baseline	2	3	3	3	3
Maximum STAS-J score	2	0	1	0	1
Final STAS-J score	2	1	1	3	1
Side effects	none	none	none	Hyperglycemia	Delirium

1.3.2.2 コルチコステロイド投与量と効果判定

投与開始日のコルチコステロイド投与量（平均±SD）は、Responder が 25.5±10.9 mg、Non-responder が 36.1±16.4 mg であった（ $p=0.29$, Figure 1）。また、最初の 2 日間の投与量は、Responder が 47.7±26.0 mg、Non-responder が 72.2±32.8 mg であった（ $p=0.25$, Figure 2）。STAS

-J 評価スコア（平均±SD）は、コルチコステロイド投与開始日 2.7 ± 0.5 から最大効果発現時 1.5 ± 1.2 へ低下した（ $p=0.028$, Figure 3）。最終投与時では 2.1 ± 0.8 へ低下した（ $p=0.068$, Figure 4）。対象患者 11 名のうち、5 名（45.5%）は STAS-J 評価スコアにおいて「有効」と判定された。

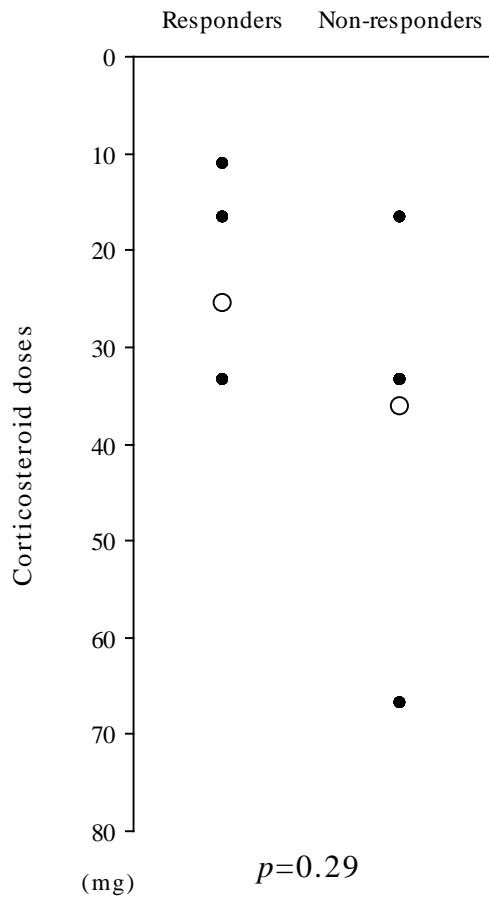


Figure 1 Relationship between responders (n=5) and non-responders (n=6) comparing the first day of corticosteroid doses. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

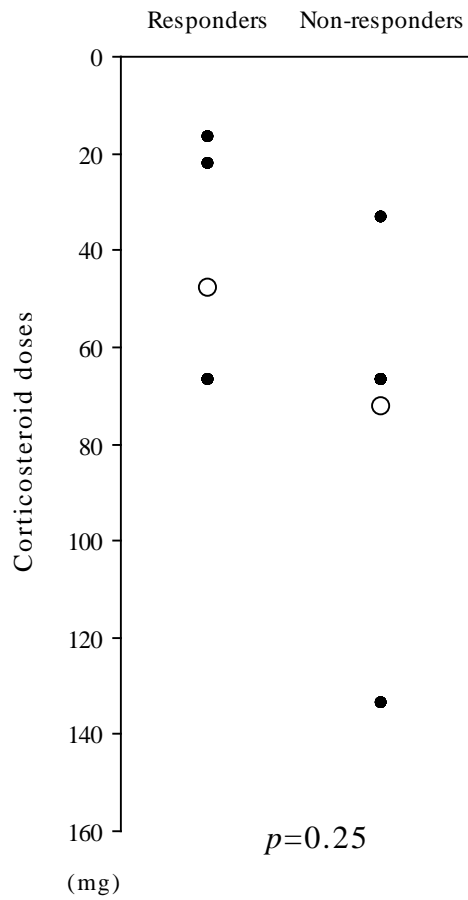


Figure 2 Relationship between responders (n=5) and non-responders (n=6) comparing corticosteroid doses for first 2 days. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

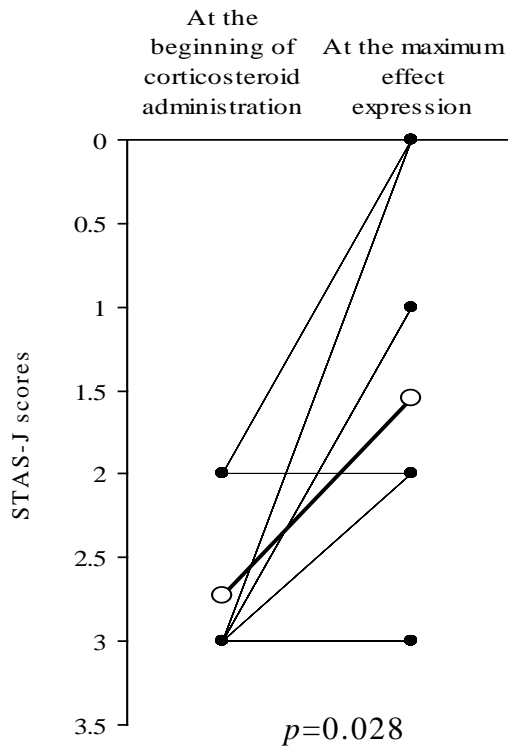


Figure 3 Comparison of dyspnea STAS-J scores at beginning of corticosteroid administration and at maximum effect expression (n=11). The open circles represent the mean scores. The closed, black circles represent individual scores.

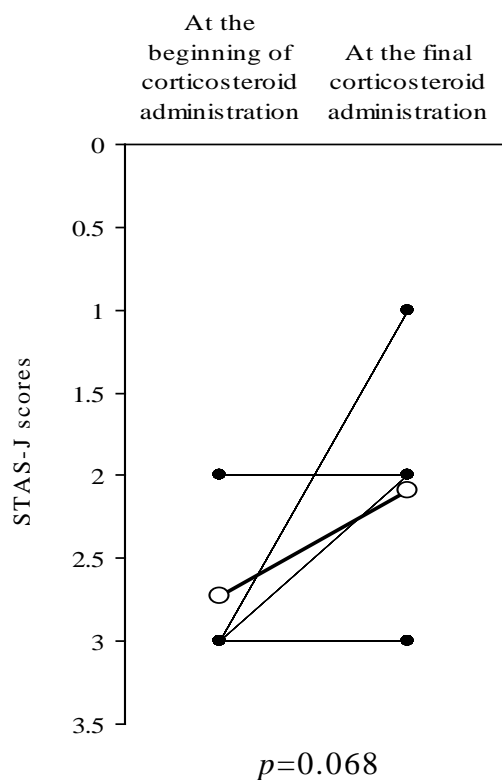


Figure 4 Comparison of dyspnea STAS-J scores at beginning of corticosteroid administration and at final corticosteroid administration (n=11). The open circles represent the mean scores. The closed, black circles represent individual scores.

1.3.2.3 コルチコステロイド投与による有害事象

有害事象は、高血糖 (Grade 3) が 1 名、せん妄 (Grade 1) が 1 名であった。性別は女性で、使用したコルチコステロイドはベタメタゾンであった。

1.3.2.4 併用薬の評価

コルチコステロイド投与効果に影響を及ぼす可能性があるとして定義された医薬品の併用は認められなかった。

1.3.3 呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイド併用療法の有効性

1.3.3.1 患者背景

対象患者は、大腸がん、胃がん、肺がんを含む男性 13 名および女性 7 名（平均年齢 71 歳、範囲 49-94 歳）であった。肺領域の病変として、肺転移が 5 名、がん性リンパ管症が 3 名、胸水が 14 名であった。Table 6 に患者の背景を示す。

Table 6 Patient backgrounds

	Total (n=20)	Responders (n=14)	Non-responders (n=6)
Gender, n (%)			
Male	13 (65)	10 (71.4)	3 (50)
Female	7 (35)	4 (28.6)	3 (50)
Age (years)			
Mean (range)	71 (49–94)	73 (59–94)	65 (49–78)
Opioid dose (mg)			
Median (range)	30 (10–720)	25 (10–720)	30 (10–60)
Underlying disease, n (%)			
Colorectal cancer	3 (15)	3 (21.4)	0 (0)
Gastric cancer	3 (15)	2 (14.3)	1 (16.7)
Lung cancer	3 (15)	1 (7.1)	2 (33.3)
Pancreatic cancer	2 (10)	2 (14.3)	0 (0)
Esophageal cancer	2 (10)	1 (7.1)	1 (16.7)
Bladder cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)
Ovarian cancer	1 (5)	0 (0)	1 (16.7)
Breast cancer	1 (5)	0 (0)	1 (16.7)
Renal cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)
Bile duct cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)
Uterine body cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)
GIST*	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)
Lung area metastatic spread, n (%)	5 (25)	4 (28.6)	1 (16.7)
Lymphangitis carcinomatosis, n (%)	3 (15)	1 (7.1)	2 (33.3)
Pleural effusion, n (%)	14 (70)	9 (64.3)	5 (83.3)

*Gastrointestinal stromal tumor

1.3.3.2 オピオイドとコルチコステロイドの併用と効果判定

1.3.3.2.1 モルヒネとコルチコステロイドの併用

モルヒネとコルチコステロイドの併用は 13 名で、STAS-J 評価スコア（平均±SD）は、投与開始時 3.1±0.8 から最大効果発現時 1.4±0.8 へ低下した（ $p=0.0034$ ）。

1.3.3.2.2 オキシコドンとコルチコステロイドの併用

オキシコドンとコルチコステロイドの併用は 2 名で、投与開始時の STAS-J 評価スコア（平均）は 3.0、最大効果発現時の STAS-J 評価スコア

アは 1.0 であった。

1.3.3.2.3 フェンタニルとコルチコステロイドの併用

フェンタニルとコルチコステロイドの併用は 5 名で、投与開始時の STAS-J 評価スコア（平均±SD）は 2.8 ± 0.8 、最大効果発現時の STAS-J 評価スコアは 1.2 ± 0.8 であった ($p=0.18$)。

1.3.3.2.4 オピオイドとコルチコステロイドの併用による効果

オピオイドとコルチコステロイドの併用療法において、対象患者 20 名のうち、14 名（70%）は STAS-J 評価スコアにおいて「有効」と判定された。

1.3.3.2.5 オピオイドの投与量

オピオイド投与量の中央値（範囲）は 30 mg（10-720 mg）であった。ロジスティック回帰分析では、オピオイド投与量は STAS-J 評価スコアの変化率による呼吸困難緩和に影響を及ぼさなかった（Table 7）。オピオイドの比較では、モルヒネ（オッズ比 0.993; 95%CI 0.961-1.026; $p=0.675$) もフェンタニル（オッズ比 0.988; 95%CI 0.953-1.025; $p=0.53$) も、呼吸困難の緩和に著しく大きな影響を与えなかった。また、オキシコドン使用に関連するデータは統計量不足により、分析することができなかった。

Table 7 Odds ratios from a logistic regression analysis of the effect of opioid dose on dyspnea alleviation (n=20)

Opioid	STAS-J score Responder/Non-responder	Odds ratio	95% CI	p-value
Total opioid (n=20)	14/6	0.992	0.966–1.019	0.562
Morphine (n=13)	9/4	0.993	0.961–1.026	0.675
Oxycodone (n=2)	2/0	-	-	-
Fentanyl (n=5)	3/2	0.988	0.953–1.025	0.530

CI, confidence interval

第 4 節 考察

直接死因ががんであった患者 214 名 (1.2.1) のうち、34 名 (15.9%) に呼吸困難を認め、これまでの報告と一致していた⁴⁷⁾⁻⁴⁹⁾。死亡前であっても、胸腔ドレーン挿入⁵⁰⁾ および胸水穿刺⁵¹⁾ などの積極的な治療を受けた患者も認められ、本研究では積極的な治療を受けた患者を除外した。コルチコステロイド非投与群では、オピオイド投与により呼吸困難が緩和する症例も認められた。コルチコステロイド投与群 (1.3.1.2.2) では、54.5% にコルチコステロイド投与による STAS-J 評価スコアが「有効」と判定され、コルチコステロイドの投与が呼吸困難を緩和する可能性があることが示された。呼吸困難緩和の有効性への影響を決定するために、がん患者で呼吸困難を認めた 19 例を対象として検討したが、年齢は STAS-J 評価スコアの低下に影響を及ぼす結果となり、STAS-J 評価の上昇リスクが 5% 程低く、若年者は高齢者より呼吸困難が軽減することが考えられる (Table 3)。

コルチコステロイド投与により、投与開始日から最大効果発現時までの STAS-J 評価スコアは低下し、呼吸困難緩和効果を認めた (Figure 3)。しかし、投与開始日から最終投与日までの STAS-J 評価スコアは有意に低下しなかった (Figure 4)。これは、死亡直前時はコルチコステロイド効果が認められない時期の可能性があると考えられる。コルチ

コステロイド投与効果は投与開始から3日以内に認められたため、投与開始日と2日目の2日間のコルチコステロイド投与とその効果の関係を検討した。投与開始日 (Figure 1) および翌日 (Figure 2) のコルチコステロイド投与量は Responder と Non-responder において差がなく、コルチコステロイド投与効果はコルチコステロイド投与量には依存していないことを示唆し、コルチコステロイド反応性に依存している可能性がある。コルチコステロイドはインタビューフォームのデータ⁵²⁾⁻⁵⁵⁾から推察すると、薬物動態的に速やかに効果の発現が期待できる薬剤である。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。研究結果 (1.3.1.2.3) より3日以内での効果発現を示していることから、使用後3日が効果判定のできる時期であり、使用継続あるいは使用中止かの提案ができる可能性があると考えられる。

呼吸困難治療のために単独投与したコルチコステロイドの有効率 (1.3.2.2) は 45.5% であった。Hardy ら⁵⁶⁾はその有効率は 38%、Mercadante ら⁵⁷⁾は 72% と報告しており、終末期患者以外にも含まれた研究などの患者背景と、評価時期が異なっているなどの評価方法の違いにより、ばらつきが認められたと考えられる。

呼吸困難に対するオピオイドとコルチコステロイドの併用療法の有効性評価 (1.3.3.2.1) では、モルヒネとコルチコステロイドの併用療法に関しては、終末期がん患者の呼吸困難を緩和できることが示された。また、コルチコステロイドと併用したオキシコドンおよびフェンタニルは、小数例での検討であり、呼吸困難の緩和を認めることはできなかった。これまでの系統的レビュー^{8), 26), 30)}や他の研究⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾では、がん患者における呼吸困難軽減のためのオピオイドは有効性を示唆し、特に、モルヒネの有効性が報告されている⁶¹⁾⁻⁶³⁾。我々の結果はこれらの知見をある程度、支持するものであり、オキシコドン⁴³⁾とフェンタニル⁶⁴⁾の有効性については、症例数が少ないため、今後、症例数を重ねる必要がある。

オピオイドとコルチコステロイドは、呼吸困難の治療のほかに、終

末期の痛みや倦怠感の治療にも繁用される^{30), 65)}。呼吸困難の緩和に対するオピオイドやコルチコステロイドの積極的な治療に加えて、看護ケアや呼吸リハビリテーション、精神療法などの非薬理的治療の実施下で呼吸困難の緩和を評価している報告もある⁶⁶⁾⁻⁶⁸⁾。オピオイドやコルチコステロイドにより呼吸困難が緩和されるメカニズムはまだはっきりと理解されておらず⁶⁹⁾、メカニズムの理解とともに、持続的な呼吸困難緩和効果が維持できる投与量の検討が必要である。

コルチコステロイドに関連する有害事象として、不眠やせん妄、高血糖が認められた(1.3.1.2.6、1.3.2.3)。不眠とせん妄は **Grade 1** で軽度であったが、高血糖は **Grade 3** と重篤で、使用したコルチコステロイドはベタメタゾンやデキサメタゾンであり、有害事象に対する対処として、有害事象を慎重に評価することが重要であると考えられる。

小括

1. コルチコステロイド投与により、**STAS-J** 評価スコアの有効性が示され、コルチコステロイド投与は呼吸困難の緩和効果を認めた。その効果判定は、有効性を示す3日以内が効果判定のできる時期であり、継続あるいは中止かの提案ができる可能性があることが示された。
2. コルチコステロイドの単独投与は、呼吸困難の緩和に対して有効性が示された。
3. モルヒネとコルチコステロイドの併用療法は呼吸困難の緩和に有効であることが示された。

第2章 コルチコステロイドの投与量と効果予測因子、生存との関係

第1節 序論

呼吸困難は、多くの病気の中で起こる症状であるが、特に終末期がん患者の間で一般的である^{70),71)}。また、主観的症状であり、予後不良因子である⁷²⁾⁻⁷⁴⁾。呼吸困難の原因は複雑かつ多様であり、主観的性質が故に適切な評価が必要である^{75),76)}。終末期がん患者においても呼吸困難は不快な症状で、予後不良因子である^{39),47)}。呼吸困難を訴える患者は、1週間以内に死亡する可能性が高く⁷⁷⁾、入院後に10日以内に死亡する可能性が高い⁷⁸⁾という報告がある。呼吸困難の発症後に患者の生活の質が低下する可能性があり、呼吸困難は人生の終わりに向かって増加する傾向があり、予後因子として役立つ⁷⁹⁾。

コルチコステロイドは一般に呼吸困難緩和のために終末期がん患者に投与される^{32),37),80)}。我々は、呼吸困難の緩和のためのコルチコステロイドの有効性を報告⁴⁰⁾したが、効果的なコルチコステロイドのタイプおよび投与量、投与方法および期間、投与の開始および中止時期、投与量の増減の妥当性は依然として不明である。そこで、終末期がん患者の呼吸困難を緩和することができるコルチコステロイド投与量を決定するために、コルチコステロイドとオピオイド療法を同時に受ける終末期がん患者に有効な平均累積コルチコステロイド投与量の範囲を決定し、コルチコステロイド反応性を予測する明確な理論的根拠を明らかにすることとした。

呼吸困難の緩和は、患者の不快感を軽減するのに役立ち、生活の質および活動レベルの改善をもたらす⁸¹⁾ことから、患者は長期生存の恩恵を受ける可能性がある。また、呼吸困難の緩和は、終末期がん患者の尊厳を維持するため、現在では、オピオイド、コルチコステロイド、酸素は世界中の呼吸困難の緩和のための標準治療と考えられている^{8),58),70),82)}。しかし、これらの治療の生命予後には、議論の余地があり、今回は、呼吸困難の緩和に投与されたコルチコステロイド投与量と生

存との関係について検討した。コルチコステロイドと併用されることが多い酸素やオピオイドの投与は、呼吸困難^{37), 58), 60), 83)}を緩和することが報告され、酸素やオピオイドは単独あるいは組み合わせて投与される^{26), 48), 82)}。しかし、これらの治療の有効性および患者生存への影響は、まだ完全には明らかにされていないことから、終末期がん患者の呼吸困難を緩和するために投与されたコルチコステロイドに対する反応性について評価した。

第 2 節 対象および方法

2.2.1 呼吸困難を緩和できるコルチコステロイド投与量

2.2.1.1 対象患者

2012年1月から2014年12月までに春日井市民病院に入院し、呼吸困難のためにコルチコステロイドを経口または静脈内に投与し、死亡退院した終末期がん患者49名の診療録を調査した。入院前に既に経口コルチコステロイドを使用していた患者、コルチコステロイドと同時にオピオイドを投与していない患者、胸水穿刺または胸腔ドレーン挿入などの治療を受けた患者29名を除外した20名を最終対象患者とした。対象患者のうち、12名はモルヒネの投与を、5名はフェンタニルを、3名はオキシコドンの投与を受けた。正確を期すために、医師の記録に加えて、薬剤師や看護師の記録を参考にした。終末期がんは、化学療法が実施されず、患者が短期間に死亡すると予想される進行性病変として定義した。肺転移は肺への原発がんの広がりとして定義した。なお、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。

2.2.1.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.1.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から使用最終日までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J 症状版「症状が患者に及ぼす影響」

を利用して評価した。効果発現までの時間は、コルチコステロイドの使用開始日から STAS-J 評価スコアの有効を示すまでの日数とした。

2.2.1.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度を STAS-J によるスコアで評価した。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J 評価スコアが 2 ポイントの減少を Responder (有効) とした。STAS-J 評価スコアが 1 ポイントの減少あるいは不変、増加は Non-responder (無効) と評価した。コルチコステロイド投与量について、Responder は投与開始から効果発現時までを評価した。Non-responder は投与開始から最終投与時までを評価した。

2.2.1.2.3 コルチコステロイド投与量

Responder と Non-responder の両群において、経口または静脈内に投与したコルチコステロイド投与量を積算して比較した。投与経路が異なる場合は、経口投与と静脈内投与は同等として評価した。コルチコステロイド投与量は、比較を容易にするために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾン 1 mg に等価とした。

2.2.1.2.4 コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす因子

STAS-J 評価スコアの変化率を従属変数とし、年齢、性別、白血球数、リンパ球数、血清アルブミン値、CRP(C-reactive protein)、LDH(Lactate dehydrogenase)を独立変数として、ロジスティック回帰分析を実施した。生化学的変数は投与前値を使用した。独立変数の妥当性については、临床上、重要と考えられる因子を選択して実施した。

2.2.1.2.5 オピオイド投与量

オピオイド投与量は、投与開始時、最大効果発現時、最終投与時に関して比較した。比較を容易にするために、すべての投与量をモルヒネ当量に変換した（モルヒネ錠 60 mg=オキシコドン錠 40 mg=フェンタニル貼付剤 2 mg=モルヒネ注射剤 30 mg=オキシコドン注射剤 30 mg=フェンタニル注射剤 600 µg）。

2.2.1.2.6 コルチコステロイドによる有害事象

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終了までの期間における発現を評価した。有害事象の評価には有害事象の共通用語基準（CTCAE）Ver.4.0を使用した。

2.2.1.3 統計解析

オピオイド投与量に関する比較は、Mann-Whitney *U* 検定を使用して、投与開始時、最大効果発現時、最終投与時の 3 つのパラメータとした。

Wilcoxon-t 検定を使用して、コルチコステロイド投与による STAS-J 評価スコアの変化を評価した。Mann-Whitney *U* 検定を使用して、Responder と Non-responder の両群のコルチコステロイド投与量、および Responder と Non-responder の両群におけるコルチコステロイド使用開始から死亡までの日数を生存として比較した。カイ二乗検定を使用して、Responder と Non-responder の両群の背景因子を比較した。検定における有意水準は $p < 0.05$ とした。

2.2.2 呼吸困難の緩和に投与されたコルチコステロイド投与量と生存との関係

2.2.2.1 対象患者

2012 年 1 月から 2015 年 12 月に入院し、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患者 52 名（Responder 30 名、Non-responder 22 名）を対象とした。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。なお、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。

2.2.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.2.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から死亡までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J 症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。

2.2.2.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度を STAS-J によるスコアで評価した。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J 評価スコアが 2 ポイントの減少を Responder（有効）とした。STAS-J 評価スコアが 1 ポイントの減少あるいは不変、増加は Non-responder（無効）と評価した。

2.2.2.2.3 コルチコステロイド投与量と生存

コルチコステロイド投与量と生存の検討は以下の 3 点について行った。第 1 は Responder ではコルチコステロイドの効果出現までの平均投与量、Non-responder では投与期間中の平均投与量と定義し、両群において平均コルチコステロイド投与量と生存を調査した。第 2 は両群において投与開始日のコルチコステロイド投与量と生存を調査した。第 3 は両群において投与開始日から 2 日間にわたって投与された平均コルチコステロイド投与量と生存を調査した。生存は、呼吸困難の存在下で、コルチコステロイド使用開始から死亡までの日数で測定した。コルチコステロイド投与量は、比較を容易にするために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾロン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾロン 1 mg に等価とした。

2.2.2.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

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終了までの期間における発現を評価した。有害事象の評価には有害事象の共通用語基準（CTCAE） Ver.4.0 を使用した。

2.2.2.2.5 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。

2.2.2.3 統計解析

コルチコステロイド投与量および生存に関するデータは平均 \pm SDとして示した。Responder と Non-responder 間の生存の比較は、時間-イベント解析を使用し、カプランマイヤー曲線を描き、その差をログランク検定した。ハザード比は、生存を従属変数とし、STAS-J 評価スコアの効果を共変量として、Cox 回帰分析を使用して計算し、有意水準は $p < 0.05$ とした。平均生存は生存率が 50%になる時間として算出した。コルチコステロイドの有効性に及ぼす影響について、平均コルチコステロイド投与量、投与開始日のコルチコステロイド投与量、投与開始日からの 2 日間の平均コルチコステロイド投与量の 3 カテゴリーにおけるコルチコステロイド投与量について、STAS-J 評価スコアの変化率を従属変数として、ロジスティック回帰分析を行った。Responder と Non-responder と間の投与量の比較および生存の比較は、unpaired t 検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

2.2.3 呼吸困難を緩和するために投与されたコルチコステロイドに対する反応性

2.2.3.1 対象患者

2012年1月から2015年12月に入院し、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患者52名（Responder 30名、Non-responder 22名）を対象とした。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。なお、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。

2.2.3.2 コルチコステロイドの有効性評価

2.2.3.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から死亡までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。

2.2.3.2.2 評価データ処理

評価データは、診療録をもとにコルチコステロイド投与開始日から死亡日まで毎日記録し、医師記録を参考にして患者の呼吸困難の程度をSTAS-Jによるスコアで評価した。コルチコステロイド投与の有効性の判定は、STAS-J評価スコアが2ポイントの減少をResponder（有効）とした。STAS-J評価スコアが1ポイントの減少あるいは不変、増加はNon-responder（無効）と評価した。

2.2.3.2.3 生存期間

主要評価項目は生存期間とし、生存期間は、入院後に呼吸困難が生じ、コルチコステロイドの投与によりSTAS-J評価スコアが減少を示す日から死亡までの期間と定義した。ただし、STAS-J評価スコアが不変あるいは増加を示す場合にはコルチコステロイドの使用開始日から死亡までの期間とした。コルチコステロイド投与量は、比較を容易にす

るために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾロン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾロン 1 mg に等価とした。

2.2.3.2.4 コルチコステロイドによる有害事象

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終了までの期間における発現を評価した。有害事象の評価には有害事象の共通用語基準（CTCAE）Ver.4.0 を使用した。

2.2.3.2.5 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。

2.2.3.3 統計解析

生存期間のデータおよびコルチコステロイド投与量は中央値（範囲）として示し、Responder と Non-responder との間の比較は、Mann-Whitney *U* 検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。Responder と Non-responder の両群の背景因子の比較は、カイ二乗検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

第 3 節 結果

2.3.1 呼吸困難を緩和できるコルチコステロイド投与量

2.3.1.1 患者背景

対象患者は男性 13 名、女性 7 名（平均年齢 71 歳、範囲 49-94 歳、

喫煙 13 名、非喫煙 7 名) であった。患者背景を Table 8 に示す。

Responder と Non-responder の両群において、性別、年齢、喫煙、肺転移に差が認められなかった。

Table 8 Patient backgrounds

Characteristic	Total (n=20)	Responders (n=14)	Non-responders (n=6)	p-value
Gender, n (%)				
Male	13 (65)	10 (71.4)	3 (50)	0.61**
Female	7 (35)	4 (28.6)	3 (50)	
Age (years)				
Mean (range)	71 (49-94)	73 (59-94)	65 (49-78)	0.51**
History of smoking, n (%)				
Yes	13 (65)	9 (64.3)	4 (66.7)	0.68**
No	7 (35)	5 (35.7)	2 (33.3)	
Lung metastasis, n (%)				
Yes	8 (40)	5 (35.7)	3 (50)	0.64**
No	12 (60)	9 (64.3)	3 (50)	
Underlying disease, n (%)				
Colorectal cancer	3 (15)	3 (21.4)	0 (0)	
Gastric cancer	3 (15)	2 (14.3)	1 (16.7)	
Lung cancer	3 (15)	1 (7.1)	2 (33.3)	
Pancreatic cancer	2 (10)	2 (14.3)	0 (0)	
Esophageal cancer	2 (10)	1 (7.1)	1 (16.7)	
Bladder cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	
Ovarian cancer	1 (5)	0 (0)	1 (16.7)	
Breast cancer	1 (5)	0 (0)	1 (16.7)	
Renal cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	
Bile duct cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	
Uterine body cancer	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	
GIST*	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	

* Gastrointestinal stromal tumor

** The incidence rates in both groups were determined using the chi-square test.

2.3.1.2 コルチコステロイドの有効性と投与量

コルチコステロイドを投与した 20 名のうち、14 名 (70%) は、STAS-J 評価スコアにおいて「有効」と判定された。投与開始時におけるコルチコステロイド投与量 (範囲) は、全患者について 3.3-66.7 mg であった。コルチコステロイド 1 日平均投与量の中央値 (範囲) は、Responder では 33.3 mg (3.3-66.7 mg)、Non-responder では 33.3 mg (16.7-66.7 mg) であった ($p=0.53$)。

Responder におけるコルチコステロイドの効果発現までに要する日数は、中央値 (範囲) として 4.1 日 (2-13 日) であった。STAS-J 評価ス

コア（平均±SD）は、投与開始時 3.0 ± 0.8 から最大効果発現時 1.4 ± 0.8 へ低下した（ $p=0.00031$ ）。

2.3.1.3 コルチコステロイド投与量と生存

累積コルチコステロイド投与量中央値（範囲）は、Responder が 66.4 mg（19.8-132.8 mg）、Non-responder が 207.5 mg（83-863.2 mg）であった（ $p=0.01$, Figure 5）。初回コルチコステロイド投与から最終コルチコステロイド投与までの生存日数中央値（範囲）は、Responder が 6 日（2-24 日）、Non-responder が 6.5 日（5-13 日）であった（ $p=0.47$ ）。

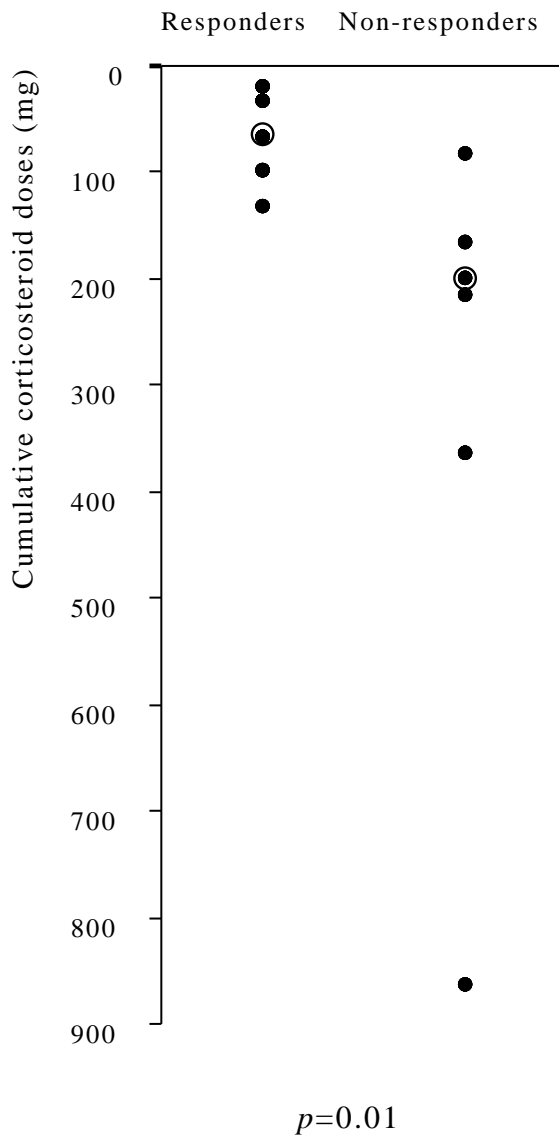


Figure 5 Relationship between responders (n=14) and non-responders (n=6) based on corticosteroid doses. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

2.3.1.4 コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす因子

STAS-J 評価スコアの変化率に影響を及ぼす因子として評価した年齢、性別、白血球数、リンパ球数、血清アルブミン値、CRP、LDH はコルチコステロイドの効果に影響を及ぼさなかった (Table 9)。

Table 9 Logistic regression analysis odds ratios regarding the effectiveness of corticosteroid therapy (n=20)

Factor	Odds ratio	95% CI	p-value
Leukocyte (/μL)	1.000	0.999–1.000	0.397
Lymphocyte (%)	1.002	0.997–1.007	0.472
Albumin (g/dL)	0.629	0.032–12.48	0.761
C-reactive protein (mg/dL)	0.768	0.442–1.335	0.349
Lactate dehydrogenase (U/L)	0.992	0.976–1.008	0.333
Age (years)	0.903	0.792–1.029	0.127
Gender	3.29	0.345–31.36	0.301

CI, confidence interval

2.3.1.5 オピオイド投与量

Responder 8 名、Non-responder 5 名の計 13 名は、コルチコステロイドの開始前にオピオイドを投与された。Responder の 6 名（モルヒネ 3 名、フェンタニル 1 名、オキシコドン 2 名）、Non-responder の 1 名（モルヒネ 1 名）の計 7 名は、オピオイドとコルチコステロイドを同時に投与された（Table 10）。投与開始時の 1 日平均オピオイド投与量の中央値（範囲）は、Responder が 30 mg（10-720 mg）、Non-responder が 30 mg（10-60 mg）であった（ $p=0.77$ ）。最大効果発現時の 1 日平均オピオイド投与量の中央値（範囲）は、Responder が 30 mg（10-720 mg）であり、Non-responder では効果を認めないので、評価できなかった。最終投与時の 1 日平均オピオイド投与量の中央値（範囲）は、Responder が 40 mg（20-720 mg）、Non-responder が 40 mg（20-80 mg）であった（ $p=0.55$ ）。

Table 10 Opioids used prior to corticosteroid therapy initiation (n=20)

Opioid used	Responders (n=14)	Non-responders (n=6)
Preceding administration		
Morphine	6	2
Fentanyl	2	2
Oxycodone	0	1
Simultaneous administration		
Morphine	3	1
Fentanyl	1	0
Oxycodone	2	0

Preceding administration: Opioids were administered before corticosteroids

Simultaneous administration: Opioids and corticosteroids were administered at the same time

2.3.1.6 コルチコステロイドによる有害事象

有害事象は、20名のうち、不眠症は20% (n=4; Grade 1/Grade 2, 3/1) に、せん妄は25% (n=5; Grade 1/Grade 2, 4/1) に認められた。高血糖および穿孔は認められなかった (Table 11)。

Table 11 Adverse effects observed during corticosteroids treatment (n=20)

Adverse effect	None	Grade 1	Grade 2	>Grade 2
Hyperglycemia (%)	20 (100)	0	0	0
Perforation (%)	20 (100)	0	0	0
Insomnia (%)	16 (80)	3 (15)	1 (5)	0
Delirium (%)	15 (75)	4 (20)	1 (5)	0

Grade: Grades were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

2.3.2 呼吸困難の緩和に投与されたコルチコステロイド投与量と生存との関係

2.3.2.1 患者背景

対象患者 52 名（Responder 30 名、Non-responder 22 名）の患者背景を Table 12 に、コルチコステロイド投与に関する情報を Table 13 に示す。

2.3.2.2 STAS-J 評価スコアの有無による生存率

時間-イベント分析の結果を Figure 6 に示す。ハザード比は 0.327 (95% CI, 0.17-0.627; $p=0.001$) であった。平均生存日数は、Responder で 7.0 日、Non-responder で 5.0 日であった。

Table 12 Patient backgrounds

	Total (n=52)	Responders (n=30)	Non-responders (n=22)
Gender, n (%)			
Male	30 (57.7)	17 (56.7)	13 (59.1)
Female	22 (42.3)	13 (43.3)	9 (40.9)
Age (years)			
Mean (range)	70 (39–94)	72 (39–94)	67 (49–86)
History of smoking, n (%)			
Yes	28 (53.8)	15 (50)	13 (59.1)
No	24 (46.2)	15 (50)	9 (40.9)
Lung metastasis, n (%)			
Yes	13 (25)	9 (30)	4 (18.2)
No	39 (75)	21 (70)	18 (81.8)
Lymphangitic carcinomatosis, n (%)			
Yes	10 (19.2)	6 (20)	4 (18.2)
No	42 (80.8)	24 (60)	18 (81.8)
Pleural effusion, n (%)			
Yes	40 (76.9)	21 (70)	19 (86.4)
No	12 (23.1)	9 (30)	3 (13.6)
Underlying disease, n (%)			
Lung	9 (17.3)	4 (13.3)	5 (22.7)
Gastric	7 (13.5)	6 (20.0)	1 (4.5)
Colorectal	7 (13.5)	4 (13.3)	3 (13.6)
Breast	6 (11.5)	2 (6.7)	4 (18.2)
Renal	4 (7.7)	2 (6.7)	2 (9.1)
Pancreatic	3 (5.8)	2 (6.7)	1 (4.5)
Esophageal	3 (5.8)	2 (6.7)	1 (4.5)
Uterine	3 (5.8)	3 (10)	0 (0)
Liver	3 (5.8)	1 (3.3)	2 (9.1)
Bile duct	2 (3.8)	1 (3.3)	1 (4.5)
Ovarian	2 (3.8)	1 (3.3)	1 (4.5)
Bladder	1 (1.9)	1 (3.3)	0 (0)
GIST (gastrointestinal stromal tumor)	1 (1.9)	1 (3.3)	0 (0)
Cancer of unknown primary origin	1 (1.9)	0 (0)	1 (4.5)

Table 13 Information of corticosteroids administration

Total patients (n)		52	
Duration of corticosteroid use (days)	Median (range)	6 (2–27)	
Route of corticosteroid administration, n (%)	Oral→intravenous/intravenous	2/50	3.8/96.2%
Reason for starting, n (%)	Dyspnea alleviation	52	100%
Reason for discontinuation, n (%)	Death	52	100%

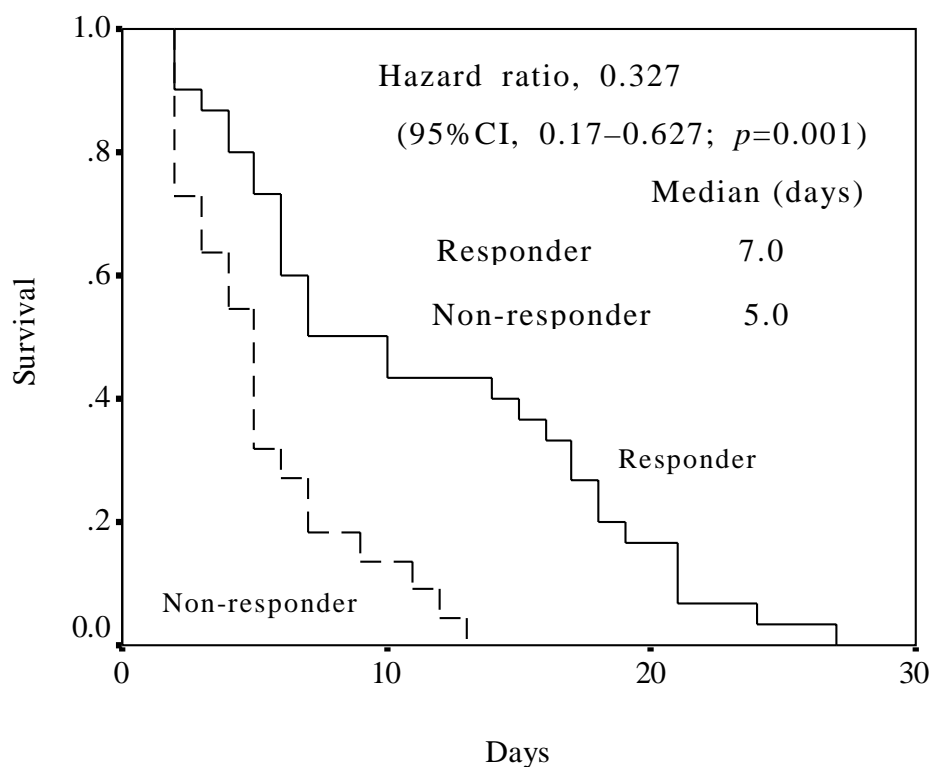


Figure 6 Comparison of survival between corticosteroid responders (n=30) and non-responders (n=22)
CI, confidence interval

2.3.2.3 コルチコステロイド投与と生存との関係

平均コルチコステロイド投与量(平均±SD)は、Responderが 28.7 ± 14.4 mg、Non-responderが 29.1 ± 18.5 mgであった ($p=0.81$)。投与開始日のコルチコステロイド投与量(平均±SD)は、Responderが 27.9 ± 14.9 mg、Non-responderが 27.7 ± 19.5 mgであった ($p=0.69$)。投与開始日からの2

日間の平均コルチコステロイド投与量（平均±SD）は、Responder が 56.8±29.2 mg、Non-responder が 57.2±38.5 mg であった ($p=0.76$, Table 14)。生存日数（平均±SD）は、Responder が 11.3±7.5 日、Non-responder が 5.3±3.4 日であった ($p=0.003$)。

Table 14 Relationship between corticosteroid doses administered for dyspnea alleviation and survival (days) based on responsiveness to therapy (n=52)

Corticosteroid dosage category	Patient status	Number of patients	Corticosteroid dose (mg)	Survival (days)
Mean daily corticosteroid doses administered during the treatment	Responder	30	28.7 ± 14.4	11.3 ± 7.5
	Non-responder	22	29.1 ± 18.5	5.3 ± 3.4
Corticosteroid doses on the first day of the Treatment	Responder	30	27.9 ± 14.9	11.3 ± 7.5
	Non-responder	22	27.7 ± 19.5	5.3 ± 3.4
Mean total corticosteroid doses over 2days	Responder	30	56.8 ± 29.2	11.3 ± 7.5
	Non-responder	22	57.2 ± 38.5	5.3 ± 3.4

2.3.2.4 コルチコステロイドの効果に及ぼす影響

平均コルチコステロイド投与量、投与開始日のコルチコステロイド投与量、投与開始日からの2日間の平均コルチコステロイド投与量の3カテゴリーにおけるコルチコステロイド投与量は、コルチコステロイド投与による STAS-J 評価スコアの変化率に影響を及ぼさなかった (Table 15)。

Table 15 Logistic regression analysis of corticosteroid doses administered for dyspnea alleviation (n=52)

Corticosteroid dosage category	Odds ratio	95% CI	p-value
Mean daily corticosteroid doses during the treatment	0.875	0.607–1.261	0.473
Corticosteroid doses on the first day of treatment	1.044	0.857–1.273	0.667
Mean total corticosteroid doses during the first 2 days	1.043	0.857–1.270	0.671

CI, confidence interval

2.3.2.5 コルチコステロイドによる有害事象

不眠症は 15.4% (n=8; Grade 1/Grade 2, 7/1)、せん妄は 11.5% (n=6; Grade 1/Grade 2, 5/1)、高血糖は 3.8% (n=2; Grade 2/Grade 3, 1/1) であった。

2.3.2.6 併用薬の評価

コルチコステロイド投与効果に影響を及ぼす可能性があるとして定義された医薬品の併用は認められなかった。

2.3.3 呼吸困難を緩和するために投与されたコルチコステロイドに対する反応性

2.3.3.1 患者背景

対象患者 52 名 (Responder 30 名、Non-responder 22 名) の患者背景を Table 16 に示す。呼吸困難の主な原因は、胸水、がん性リンパ管症、肺転移であった。Responder 30 名のうち、ステロイド単独が 5 名 (16.7%)、ステロイドとオピオイドとの併用が 25 名 (83.3%) であった。Non-responder 22 名のうち、ステロイド単独が 7 名 (31.8%)、ステロイドとオピオイドとの併用が 15 名 (68.2%) であった。Responder と Non-responder の両群において、背景因子に差が認められなかった。

Table 16 Patient background information

	Total (n=52)	Responders (n=30)	Non-responders (n=22)	P-value
Gender, n (%)				
Male	30 (57.7)	17 (56.7)	13 (59.1)	0.91*
Female	22 (42.3)	13 (43.3)	9 (40.9)	
Age (years)				
Mean (range)	70 (39–94)	72 (39–94)	67 (49–86)	0.37*
History of smoking, n (%)				
Yes	28 (53.8)	15 (50)	13 (59.1)	0.71*
No	24 (46.2)	15 (50)	9 (40.9)	
Lung metastatic spread, n (%)				
Yes	13 (25)	9 (30)	4 (18.2)	0.52*
No	39 (75)	21 (70)	18 (81.8)	
Lymphangitis carcinomatosa, n (%)				
Yes	10 (19.2)	6 (20)	4 (18.2)	0.85*
No	42 (80.8)	24 (60)	18 (81.8)	
Pleural effusion, n (%)				
Yes	40 (76.9)	21 (70)	19 (86.4)	0.20*
No	12 (23.1)	9 (30)	3 (13.6)	
Underlying disease, n (%)				
Lung	9 (17.3)	4 (13.3)	5 (22.7)	
Gastric	7 (13.5)	6 (20.0)	1 (4.5)	
Colorectal	7 (13.5)	4 (13.3)	3 (13.6)	
Breast	6 (11.5)	2 (6.7)	4 (18.2)	
Renal	4 (7.7)	2 (6.7)	2 (9.1)	
Pancreatic	3 (5.8)	2 (6.7)	1 (4.5)	
Esophageal	3 (5.8)	2 (6.7)	1 (4.5)	
Uterine	3 (5.8)	3 (10)	0 (0)	
Liver	3 (5.8)	1 (3.3)	2 (9.1)	
Bile duct	2 (3.8)	1 (3.3)	1 (4.5)	
Ovarian	2 (3.8)	1 (3.3)	1 (4.5)	
Bladder	1 (1.9)	1 (3.3)	0 (0)	
GIST (Gastrointestinal stromal tumor)	1 (1.9)	1 (3.3)	0 (0)	
Cancer of unknown primary origin	1 (1.9)	0 (0)	1 (4.5)	

* The incidence rates in both groups were determined using the chi-square test.

2.3.3.2 コルチコステロイドの使用期間と投与経路、オピオイド開始理由

コルチコステロイド使用期間は、Responder では、7 日以内が 50%、8 日から 14 日が 10%、15 日以上が 40%であった。Non-responder では、7 日以内が 81.8%、8 日から 14 日が 18.2%であった。投与経路は、

Responder では、静脈内注射が 93.3%、経口投与が 6.7%であり、Non-responder では、静脈内注射が 77.3%、経口投与が 22.7%であった。オピオイド開始理由は、Responder では、疼痛が 50%、呼吸困難が 33.3%、オピオイドの使用なしが 16.7%であり、Non-responder では、疼痛が 50%、呼吸困難が 18.2%、オピオイドの使用なしが 31.8%であった。両群ともに、コルチコステロイドの投与開始理由は、全例呼吸困難の出現であり、中止理由は全例死亡であった。

2.3.3.3 生存期間とコルチコステロイド投与量

Responder では、Non-responder と比較して生存期間が延長した ($p=0.0019$, Figure 7)。コルチコステロイド 1 日投与量中央値 (範囲) は、Responder 33.3 mg (3.3-66.7 mg)、Non-responder 33.3 mg (3.3-66.7 mg) であり、両群に差は認められなかった ($p=0.79$)。

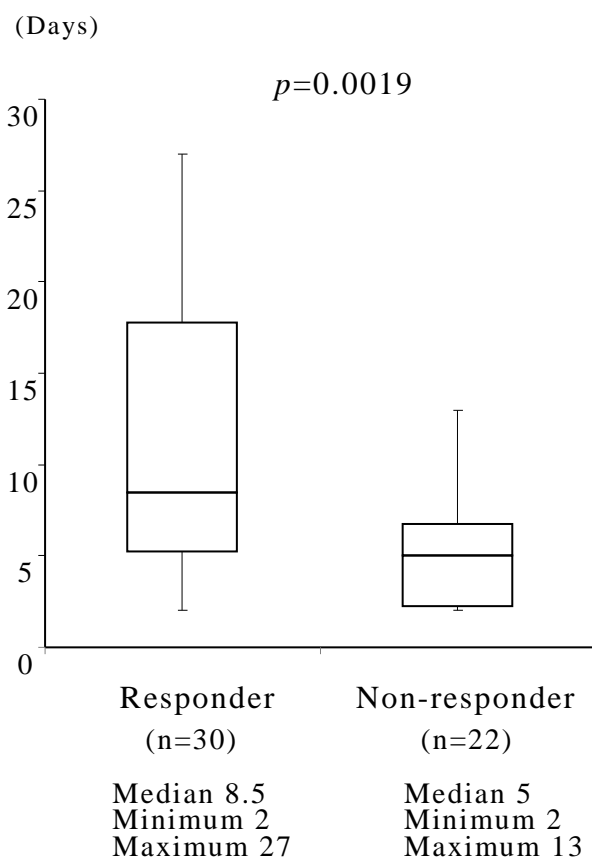


Figure 7 Relationship between responders and non-responders, based on prolongation of patient survival duration after corticosteroid use (interquartile range: maximum, 75%; median; minimum, 25%)

2.3.3.4 コルチコステロイドによる有害事象

不眠症は 15.4% (n=8; Grade 1/Grade 2, 7/1)、せん妄は 11.5% (n=6; Grade 1/Grade 2, 5/1)、高血糖は 3.8% (n=2; Grade 2/Grade 3, 1/1) であった (Table 17)。

Table 17 Adverse effects observed during corticosteroid treatment (n=52)

	None	Grade 1	Grade 2	>Grade 2
Hyperglycemia, n (%)	50 (96.2)	0 (0)	1 (1.9)	1 (1.9)
Perforation, n (%)	52 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia, n (%)	44 (84.6)	7 (13.5)	1 (1.9)	0 (0)
Delirium, n (%)	46 (88.5)	5 (9.6)	1 (1.9)	0 (0)

Grade: Grades were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

2.3.3.5 併用薬の評価

コルチコステロイド投与効果に影響を及ぼす可能性があるとして定義された医薬品の併用は認められなかった。

第4節 考察

コルチコステロイド投与（2.3.1.2）では、70%にコルチコステロイド投与による STAS-J 評価スコアが「有効」と判定され、コルチコステロイドの投与が呼吸困難を緩和する可能性があることが示された。投与されたコルチコステロイド投与量は、Responder と Non-responder の両群間に差がなく、これはコルチコステロイドの効果は投与量に依存しないことを示唆している。本邦では、添付文書において、デキサメタゾンでは、1.7-8.3 mg、ベタメタゾンでは、2-10 mg、プレドニゾンでは 20-100 mg の投与量が推奨されている⁵²⁾⁻⁵⁵⁾。投与量範囲が比較的広いことは、個人差に関連する可能性があると考えられる。累積コルチコステロイド投与量の中央値（範囲）は、Responder が 66.4 mg(19.8-132.8 mg)、Non-responder が 207.5 mg(83-863.2 mg)であった（Figure 5）。この結果は、Responder における呼吸困難軽減に有効な平均累積コルチコステロイド投与量の範囲は 19.8-132.8 mg であり、適切な時期にコルチコステロイドへの反応性を評価して、投与継続の可否を

判断する必要があることを示唆している。故に、この範囲を目安とした呼吸困難治療が有効である可能性がある。

コルチコステロイドの効果に影響を及ぼす因子において、ロジスティック回帰分析をした結果、いずれの因子もコルチコステロイドの有効性に影響を及ぼさなかった (Table 9)。今回選択した白血球、リンパ球、アルブミン、CRP、LDH の生化学的因子は、予後不良因子と考えられ、予後不良を示すことが報告されている⁸⁴⁾⁻⁸⁷⁾。したがって、平均累積コルチコステロイド投与量は、年齢、性別、予後不良因子によって変化しない、すなわち、生化学検査、年齢、性別に関係なく、コルチコステロイドを使用して、効果が期待できる可能性があることを示唆していると考えられる。

オピオイドはがん患者の呼吸困難に対して有効性を示し、特に、モルヒネの有効性が多く報告されている⁸⁸⁾⁻⁹¹⁾。日本緩和医療学会が発刊するがん患者の呼吸器症状緩和に関するガイドラインでは、呼吸困難を緩和するために、モルヒネの全身投与は推奨されているが、フェンタニルまたはオキシドロン投与の有効性を示唆する証拠はないと述べている⁹²⁾。本章では、コルチコステロイドを開始後に呼吸困難の緩和を示した 14 名の患者のうち、3 名がコルチコステロイドと同時にモルヒネ使用を開始したため、モルヒネを使用した 3 名の患者の緩和はコルチコステロイドの効果とともに、モルヒネの効果の可能性もあると判断した (Table 10)。オピオイド投与量の中央値は、コルチコステロイド投与開始時から最終投与時まで、Responder と Non-responder において同量であり、オピオイドの投与量がコルチコステロイドの効果に影響を及ぼしていないと考えられた。

コルチコステロイドの投与と生存との関係において、Responder は Non-responder と比較して生存日数が延長した (Figure 6)。時間-イベント分析の結果においても、Responder では生存日数が延長し、コルチコステロイドに効果的に反応すると、コルチコステロイドの使用期間が長くなり、生存に寄与する可能性があると考えられる。

コルチコステロイド投与量と生存日数との関連性を調べた結果、生

存はコルチコステロイド投与量に依存しないことが明らかとなった (Table 14)。さらに、2日目までのコルチコステロイド投与量を評価した結果、コルチコステロイド投与量は、日本の添付文書に記載されている投与量から逸脱していないことが示された。また、ロジスティック回帰分析の結果から、コルチコステロイドの平均投与量、投与開始日のコルチコステロイド投与量、投与開始日から2日間に投与された平均コルチコステロイド投与量の各カテゴリーにおけるコルチコステロイド投与量は、呼吸困難緩和効果に対するコルチコステロイドの有効性に影響を及ぼさないことも明らかとなった (Table 15)。

コルチコステロイドに対する反応性では、終末期がん患者において、呼吸困難の緩和のためのコルチコステロイド投与に対する反応性が生存に影響を与えたことを見出した (Figure 7)。今回の結果は、終末期がん患者の予後不良因子である呼吸困難の緩和が生存日数を延長させることを示唆していると考えられる。

Responder 30名と Non-responder 22名の計52名において、有効性に影響を及ぼす因子として検討したコルチコステロイド投与量において差は認められず、生存期間の延長はコルチコステロイドの反応性によることが明らかとなった。

コルチコステロイドにはさまざまな効果があり⁹³⁾⁻⁹⁶⁾、その使用には注意が必要である。終末期がんの栄養失調の患者および高用量のコルチコステロイドを受けた患者は、感染リスクが高くなると予想でき、使用に際しては注意を要する⁹⁷⁾。呼吸困難を緩和するために、感染症および糖尿病を合併した患者はコルチコステロイドの投与を控え、他の治療法を選択しなければならないと考える。重大な有害事象を回避するためにも、呼吸困難に対するコルチコステロイドの効果を早期に評価する必要がある。さらに、我々は合併症のリスクを増大させ、生存に影響を及ぼす可能性のあるコルチコステロイドの継続使用の妥当性を評価する必要があると考える。

今回は、後ろ向き研究であり、対照群を含む緩和治療の比較試験は日本では倫理的に難しい。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、支援的処置を含む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にさらに留意する必要がある。

小括

1. 呼吸困難軽減に有効な平均累積コルチコステロイド投与量は、19.8-132.8 mg であり、呼吸困難治療に有効性を示す投与量である可能性がある。使用に際しては、有害事象に注意する必要があることが示された。
2. コルチコステロイドの有効性は、年齢、性別、予後不良因子によって影響を受けない可能性があることが示された。
3. コルチコステロイドと併用したオピオイド投与量の中央値は、Responder と Non-responder において差はなく、コルチコステロイドとしての効果が示された。
4. コルチコステロイド投与に対する呼吸困難の緩和は、終末期がん患者の生存日数を延長させることが示された。
5. 生存はコルチコステロイド投与量に依存しないことが示された。また、コルチコステロイドの反応性は、コルチコステロイドの使用期間を長くし、生存に寄与する可能性があることが示された。

第 3 章 呼吸困難患者に対するコルチコステロイド投与の前向き有効性評価

第 1 節 序論

呼吸困難は、がん患者の生活の質に悪影響を及ぼす可能性があるため早期介入が必要である⁹⁸⁾。オピオイドおよびコルチコステロイドを含む呼吸困難に対するいくつかの薬理的介入が文献で報告されている^{7), 37), 58)}。第 1 章では、コルチコステロイド投与により、STAS-J 評価スコアの減少が示され、コルチコステロイドの投与は呼吸困難を緩和する可能性があることを明らかにし、さらに、オピオイドとコルチコステロイドの併用療法は、呼吸困難の緩和に有効な治療法であることを明らかにした。第 2 章では、生存はコルチコステロイド投与量に依存しないことや、コルチコステロイド投与による呼吸困難の緩和は、終末期がん患者の生存日数を延長させることを明らかにした。

本章では、STAS-J 評価スコアの変化を記録して、呼吸困難を有する 2 名の終末期がん患者のコルチコステロイドの呼吸困難に対する効果を前向きに評価し、副次的にコルチコステロイドの有害事象も評価した。この前向き評価は、コルチコステロイドが呼吸困難の緩和に有効性を示す報告⁹⁹⁾や、有害事象の管理を徹底して終末期がん患者に対するコルチコステロイドを慎重に投与する報告^{100), 101)}、以前に我々が報告した呼吸困難とコルチコステロイドの関係¹⁰²⁾⁻¹⁰⁴⁾を参考にして実施した。

第 2 節 対象および方法

3.2.1 対象患者

2016 年 1 月から 2017 年 3 月までの間に、春日井市民病院に入院した終末期がん患者のうち、除外基準を満たし、呼吸困難の緩和のためにコルチコステロイド投与（経口または静脈内）を受けた患者を対象

とした。除外基準は、STAS-J 評価スコアを使用した評価ができなかった患者、積極的に治療ができなかった終末期患者、肺炎の患者、意識の無い患者、呼吸困難を訴えていないコルチコステロイド使用患者とした。最終対象患者は、乳がんを有する 2 名の女性患者（患者 1 および患者 2）であった。毎日のインタビューは患者のベッドサイドで行った。なお、本研究における前向き評価での患者面談は、春日井市民病院倫理委員会の承認を得るとともに、全ての患者から書面により同意を得て実施した。

3.2.2 コルチコステロイドの有効性評価

3.2.2.1 評価期間と評価方法

入院後、コルチコステロイドの使用開始日から死亡までを評価期間とした。呼吸困難は、STAS-J 症状版「症状が患者に及ぼす影響」を利用して評価した。効果発現までの時間は、コルチコステロイドの使用開始日から STAS-J 評価スコアの有効を示すまでの日数とし、効果持続時間は、STAS-J 評価スコアの有効が持続する日数とした。

3.2.2.2 評価データ処理

呼吸困難に対するコルチコステロイド投与の有効性は、STAS-J 評価スコアが 2 ポイントの減少を Responder（有効）とした。STAS-J 評価スコアが 1 ポイントの減少あるいは不変、増加は Non-responder（無効）と評価した。呼吸困難に対するコルチコステロイド投与効果に関する情報は、患者の面談から得られ、コルチコステロイド投与開始から退院または死亡までの毎日の情報を記録した。

3.2.2.3 コルチコステロイド投与量

患者 1 は、ベタメタゾン 4 mg/日を 4 日間、静脈内投与し、在宅ケアのために退院した。患者 2 は、最初の 4 日間はベタメタゾン 1 mg/日を経口投与し、その後 15 日目に死亡するまでベタメタゾン 4 mg/日を静脈内投与した。コルチコステロイド投与量は、比較を容易にする

ために、すべてのコルチコステロイド投与量をプレドニゾン当量に変換した。デキサメタゾン 0.15 mg、ベタメタゾン 0.12 mg はそれぞれプレドニゾン 1 mg に等価とした。

3.2.2.4 オピオイド投与量および酸素投与

両患者とも、コルチコステロイド投与前にモルヒネおよび酸素の投与を開始し、患者 1 は 60 mg のオピオイド（モルヒネ）を、患者 2 は 300 mg のオピオイド（モルヒネ）をそれぞれ投与した。コルチコステロイド投与前のモルヒネおよび酸素の投与は、呼吸困難治療に対して無効であった。

3.2.2.5 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。

3.2.2.6 有害事象の評価

有害事象の評価には有害事象の共通用語基準（CTCAE）Ver.4.0 を使用した。

第 3 節 結果

3.3.1 患者 1

患者 1 は 53 歳女性で、遠隔転移（肺および骨の転移）、がん性リンパ管症、胸水を伴った乳がん患者であった。コルチコステロイドは、1 日目から 4 日間、ベタメタゾン 4 mg/日を静脈内投与した。オピオイド（モルヒネ）は 1 日目に 60 mg を、2 日目に 80 mg、3 および 4 日目

に 100 mg を投与した。STAS-J 評価スコアは、コルチコステロイド投与日（1 日目）は 4、2（2 日目）、1（3 日目）まで低下し、その後は 1 を維持した。この症例はオピオイドの併用症例であり、2 日目にオピオイドの増量も認められたが、オピオイドの増量前に、呼吸困難の緩和効果の評価し、呼吸困難の緩和効果を認めたことから、オピオイドの増量が呼吸困難の緩和に影響がないと判断した。コルチコステロイド投与量は投与開始日 33.3 mg、2 日間の累積コルチコステロイド投与量は 66.6 mg であった。コルチコステロイド投与による有害事象は認められず、併用薬は投与されなかった。

3.3.2 患者 2

患者 2 は 57 歳女性で、遠隔転移（肺および骨転移、腋窩リンパ節）および胸水を伴った乳がん患者であった。コルチコステロイドは、1 日目から 4 日目までベタメタゾンを 1 mg/日経口投与し、5 日目から 15 日目の死亡するまでベタメタゾン 4 mg/日を静脈内投与した。オピオイド（モルヒネ）は、1 日目から 5 日目に 300 mg を、6 日目から死亡まで 400 mg を投与した。オピオイドと同時に、酸素投与もされていた。呼吸困難の STAS-J 評価スコアは、コルチコステロイド投与前は 3 で、1 日後に 1 へ低下し、死亡するまでこのレベルを維持した。この症例は、オピオイドと酸素の投与により、呼吸困難の緩和治療を実施していたが、呼吸困難緩和に対して無効であったため、コルチコステロイドの投与により呼吸困難を緩和できた症例であった。コルチコステロイド投与量は 8.3 mg、2 日間の累積コルチコステロイド投与量は 16.6 mg であった。コルチコステロイドの有害事象として、Grade 2 の不眠症が認められた。併用薬は投与されなかった。

第 4 節 考察

本章では、終末期乳がんを有する 2 名の女性患者におけるコルチコステロイド投与の呼吸困難に対する効果を評価した。両患者とも、STAS-J 評価スコアの減少および呼吸困難の緩和（24 時間以内）を認め、

コルチコステロイドは早期に呼吸困難の緩和に有効性があると判定した。患者 1 では、累積コルチコステロイド投与量は、66.6 mg で呼吸困難の緩和を認め、効果発現は 2 日、効果持続は 3 日以上、モルヒネを併用して在宅ケアへの移行を可能にした。前向き観察研究で得られたデータは、後ろ向き研究のデータを支持するものであった。患者 2 では、コルチコステロイド投与は呼吸困難緩和効果を示し、効果は 14 日間持続し、生存期間を延長させるなど、こちらも後ろ向き研究のデータを支持するものであった。

両患者はオピオイドと酸素で治療されていたにもかかわらず、コルチコステロイドが投与されるまで呼吸困難は緩和されなかった。コルチコステロイドの使用が呼吸困難を緩和し、呼吸困難の緩和はコルチコステロイドの使用に起因すると考える。オピオイド、酸素、コルチコステロイドの同時使用中に有害な薬物相互作用は認められなかった。さらに、コルチコステロイドの有害事象として、不眠症を認めた。不眠症はコルチコステロイドの典型的な有害事象であり、今までの報告と一致していた¹⁰³⁾。終末期がん患者を管理する際には、有害事象の適切な管理が重要である^{37), 105)}が、予想される利益がリスクを上回る場合、コルチコステロイドの使用を正当化することがあると考えられる。

コルチコステロイドは呼吸困難を緩和することを示した研究や、コルチコステロイドを使用して呼吸困難を緩和した患者は生存率を延長したことを示す研究^{103), 106)}は、後ろ向き研究¹⁰⁷⁾であった。しかし、今回は前向き研究であり、患者のベッドで毎日行われるインタビューによって得られたデータであることから、真の患者の症状を反映していると考えられる。

小括

1. 入院後に呼吸困難を有している患者を選定し、呼吸困難の状態を STAS-J 評価スコアで評価を開始するという研究を立案し、コルチコステロイドの使用前から呼吸困難を評価する前向き観察研究を実施した。
2. 1 例目は、累積コルチコステロイド投与量は 66.6 mg で呼吸困難の緩和を認め、効果発現は 2 日、効果持続は 3 日以上で、在宅ケアへ移行できた。
3. 2 例目は、モルヒネ投与が無効な症例に、コルチコステロイドの追加が呼吸困難緩和を示し、効果は 14 日間持続し、コルチコステロイドの好反応性は生存期間を延長させた。

総括

1. 終末期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有効性が示され、コルチコステロイドの単独投与や、コルチコステロイドとモルヒネの併用療法においても、呼吸困難の緩和に有効であることが示された。
2. 累積コルチコステロイド投与量 19.8-132.8 mg が、呼吸困難治療に有効性を示す投与量である可能性がある。また、コルチコステロイドに対する好反応性が、生存期間を延長させることが示された。
3. 後向き研究で得られた呼吸困難緩和に有効なコルチコステロイド投与量、効果発現時間、効果持続時間、コルチコステロイドの好反応性などの臨床データは、前向き観察研究で検証できた。

謝辞

本研究に際し、終始懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました北海道科学
大学薬学部薬学科 臨床薬学部門 薬物治療学分野 臨床薬学部門長
薬剤師生涯学習センター長 早川 達 教授に深甚なる謝意を表する
とともに、厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Lin RJ, Adelman RD, Mehta SS. Dyspnea in palliative care: expanding the role of corticosteroids. *J Palliat Med.* 2012;15:834-837.
- 2) Guirimand F, Sahut d'izarn M, Laporte L, Francillard M, Richard JF, Aegerter P. Sequential occurrence of dyspnea at the end of life in palliative care, according to the underlying cancer. *Cancer Med.* 2015;4:532-539.
- 3) Chan K-S, et al. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010; pp1112-3
- 4) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2396-2404.
- 5) Japanese Society for Palliative Medicine. Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients. Tokyo: Kanehara; 2016:81-82.
- 6) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, Kizawa Y, Maruguchi M, Abe M, Kawa M, Shima Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat Support Care.* 2004;2:379-385.
- 7) Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muñoz-González F, Cano-Aguirre Mdel P, Alonso-Viteri S. Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. *Support Care Cancer.* 2016;24:4045-4055.
- 8) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2012;51:996-1008.
- 9) Currow DC, Smith J, Davidson PM, Newton PJ, Agar MR, Abernethy AP. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J*

- Pain Symptom Manage. 2010;39:680-90.
- 10) Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Epidemiology and characteristics of episodic breathlessness in advanced cancer patients: An observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:17-24.
 - 11) Yamaguchi T, Goya S, Kohara H, Watanabe H, Mori M, Matsuda Y, Nakamura Y, Sakashita A, Nishi T, Tanaka K. Treatment Recommendations for Respiratory Symptoms in Cancer Patients: Clinical Guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med.* 2016;19:925-935.
 - 12) Mercadante S, Adile C, Aielli F, Lanzetta G, Mistakidou K, Maltoni M, Soares LG, De Santis S, Ferrera P, Rosati M, Rossi R, Casuccio A. Personalized Goal for Dyspnea and Clinical Response in Advanced Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57:79-85.
 - 13) McMillan SC, Small BJ. Symptom distress and quality of life in patients with cancer newly admitted to hospice home care. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29:1421-1428.
 - 14) Freeman S, Hirdes JP, Stolee P, Garcia J, Smith TF. Correlates and predictors of changes in dyspnea symptoms over time among community-dwelling palliative home care clients. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:793-805.
 - 15) Koike K, Terui T, Takahashi Y, et al. Effectiveness of multidisciplinary team conference on decision-making surrounding the application of continuous deep sedation for terminally ill cancer patients. *Palliat Support Care.* 2015;13:157-164.
 - 16) Mercadante S, Porzio G, Valle A, et al. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41:754-760.
 - 17) Thomas JR, von Gunten CF. Management of dyspnea. *J Support Oncol.* 2003;1:23-32.
 - 18) Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Mari

- nari M, Marzi AM, Orsi L, Piva L, Rocchi M, Valenti D, Zeppetella G, Zucco F, Raimondi A, Matos LV, Brunelli C. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results From a National Multicenter Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56:33-43.
- 19) Japanese Society for Palliative Medicine Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients. Tokyo:Kanehara;2016:14-17.
 - 20) Mercadante S. Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Cancer: Characteristics and Management. *Drugs.* 2018;78:543-547.
 - 21) Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer.* 1995;75:2613-2622.
 - 22) Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med.* 2000;14:363-374.
 - 23) Pohl G, Gaertner J. Pathophysiology and diagnosis of dyspnea in patients with advanced cancer. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159:571-576.
 - 24) Mercadante S, Fusco F, Caruselli A, Cartoni C, Masedu F, Valenti M, Aielli F. Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:155-160.
 - 25) Japanese Society for Palliative Medicine Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients. Tokyo:Kanehara;2016:25-30.
 - 26) Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol.* 2002;3:223-228.
 - 27) Vargas-Bermúdez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the Management of Dyspnea in Cancer Patients: Evidence of the Last 15 Years--A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29:341-352.

- 28) Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL, Rasmussen BH, Sauter S, Tishelman C, Fürst CJ. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013;16:38-43.
- 29) Shih A, Jackson KC 2nd. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21:69-76.
- 30) Simon ST, Köskeroglu P, Bausewein C. Pharmacological therapy of refractory dyspnoea : a systematic literature review. *Schmerz.* 2012;26:515-522.
- 31) Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RK; 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;16:329-337.
- 32) Matsuo N, Morita T, Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med.* 2012;15:1011-1016.
- 33) Simon ST, Bausewein C. Management of refractory breathlessness in patients with advanced cancer. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159:591-598.
- 34) 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.
- 35) 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;10:1511-1514.
- 36) Schmitz A, Schulz C, Friebel U, Hohlfeld T, Bausewein C. Patient-Controlled Therapy of Breathlessness in Palliative Care: A New

- Therapeutic Concept for Opioid Administration? *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:581-588.
- 37) Matsuo N, Morita T, Iwase S. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med.* 2011;14:840-845.
- 38) Philip J, Gold M, Milner A, Di Iulio J, Miller B, Spruyt O. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:541-550.
- 39) Maeda T, Hayakawa T. Combined effect of opioids and corticosteroids for alleviating dyspnea in terminal cancer patients: A retrospective review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2016;30:106-110.
- 40) Tsuyoshi M, Daigo S, Toru H. Retrospective study on effect of corticosteroids treatment in cancer patients close to death with dyspnea. *Jpn J Pharm Palliat Care Sci.* 2014;7:111-116.
- 41) Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 1997;11:277-281.
- 42) Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, et al. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J.* 1991;84:229-234.
- 43) Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30:305-311.
- 44) Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *J Palliat Med.* 2008;11:643-648.
- 45) Bendiane MK, Peretti-Watel P, Pegliasco H, Favre R, Galinier A, Lapiana JM, Obadia Y. Morphine prescription to terminally ill

- patients with lung cancer and dyspnea: French physicians' attitudes. *J Opioid Manag.* 2005;1:25-30.
- 46) CTCAE v4.0 – JCOG より引用
- 47) Ekström M, Allingham SF, Eagar K, Yates P, Johnson C, Currow DC. Breathlessness During the Last Week of Life in Palliative Care: An Australian Prospective, Longitudinal Study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:816-823.
- 48) Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999;7:233-243.
- 49) Lagman RL, Davis MP, LeGrand SB, Walsh D. Common symptoms in advanced cancer. *Surg Clin North Am.* 2005;85:237-255.
- 50) Aydin Y, Turkyilmaz A, Intepe YS, Eroglu A. Malignant pleural effusions: appropriate treatment approaches. *Eurasian J Med.* 2009;41:186-193.
- 51) Meriggi F. Malignant Pleural Effusion: Still a Long Way to Go. *Rev Recent Clin Trials.* 2019;14:24-30.
- 52) Shionogi & Co., Ltd. Rinderon® (pharmaceutical interview form). Osaka, Japan: Shionogi & Co., Ltd.; 2013.
- 53) MSD Kabushiki Kaisha. Decadron® (pharmaceutical interview form). Tokyo, Japan: MSD Kabushiki Kaisha; 2011.
- 54) Fuji Pharma Co., Ltd. Dexart® (pharmaceutical interview form) Toyama, Japan: Fuji Pharma Co., Ltd.; 2015.
- 55) Shionogi Co., Ltd. Predonine® (pharmaceutical interview form). Osaka, Japan: Shionogi & Co., Ltd.; 2015.
- 56) 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.
- 57) Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer.* 2001;9:386-389.
- 58) Gamborg H, Riis J, Christrup L, Krantz T. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with

- primary lung cancer or lung metastases. *J Opioid Manag.* 2013;9:269-274.
- 59) Thomas JR, Von Gunten CF. Treatment of dyspnea in cancer patients. *Oncology (Williston Park).* 2002;16:745-750; discussion 750, 755, 758-760.
- 60) Bruera E, Neumann CM. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. *CMAJ.* 1998;158:1717-1726.
- 61) Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1990;5:341-344.
- 62) Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33:473-481.
- 63) Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic treatment of dyspnoea in patients receiving palliative care: nasal delivery of oxygen compared with opioid administration. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132:1939-1943.
- 64) Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:874-886.
- 65) Yates P, Schofield P, Zhao I, Currow D. Supportive and palliative care for lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2013;5:623-628.
- 66) Zhao I, Yates P. Non-pharmacological interventions for breathlessness management in patients with lung cancer: a systematic review. *Palliat Med.* 2008; 22:693-701.
- 67) Corner J, Plant H, A'Hern R, Bailey C. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med.* 1996;10:299-305.
- 68) Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Tsao A, Delgado Guay M, et al. Dexamethasone for dyspnea in cancer patients: a pilot

- double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52:8-16.
- 69) Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci.* 2000;66:2221-2231.
- 70) Miura T, Matsumoto Y, Motonaga S, Hasuo H, Abe K, Kinoshita H. Dyspnea, relative youth and low daily doses of opioids predict increased opioid dosage in the last week of a terminal cancer patient's life. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:1082-1087.
- 71) Storck K, Crispens M, Brader K. Squamous cell carcinoma of the cervix presenting as lymphangitic carcinomatosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2004;94:825-828.
- 72) Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, et al. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol.* 2007;25:3313–3320.
- 73) Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer.* 2004;101:1090–1098.
- 74) Toscani P, Brunelli C, Miccinesi G, Costantini M, Gallucci M, Tamburini M, et al. Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation? *Palliat Med.* 2005;19:220–227.
- 75) Meriggi F. Dyspnea in Cancer Patients: A Well-Known and Neglected Symptom. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13:84-88.
- 76) Oechsle K. Palliative care. *Internist (Berl).* 2018;59:921-933.
- 77) Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Casuccio A, Home Care-Italy Group. Prognostic factors of survival in patients with advanced cancer admitted to home care. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45:56–62.

- 78) Mercadante S, Masedu F, Valenti M, Mercadante A, Aielli F. The characteristics of advanced cancer patients followed at home, but admitted to the hospital for the last days of life. *Intern Emerg Med*. 2016;11:713–718.
- 79) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Survival prediction of terminally ill cancer patients by clinical symptoms: development of a simple indicator. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:156–159.
- 80) Gika M, Eguchi K, Inoue Y, Izawa N, Takeuchi K, Nakayama M. Successful management of a patient with pain and dyspnea from bone metastasis and lymphangitis carcinomatosa after surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) in whom optimal dosages of transdermal fentanyl were determined by titration with fentanyl injection, and oxycodone hydrochloride [in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37:547-550.
- 81) Prommer EE. Palliative Pharmacotherapy: State-of-the-Art Management of Symptoms in Patients With Cancer. *Cancer Control*. 2015;22:403-411.
- 82) Tiep B, Carter R, Zachariah F, et al. Oxygen for end-of-life lung cancer care: managing dyspnea and hypoxemia. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:479-490.
- 83) Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:209–217.
- 84) Dev R, Hui D, Del Fabbro E, et al. Association between hypogonadism, symptom burden, and survival in male patients with advanced cancer. *Cancer*. 2014;120:1586-1593.
- 85) Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM. Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors. *J*

- Clin Oncol. 2008;26:2538-2543.
- 86) Ripamonti CI, Farina G, Garassino MC. Predictive models in palliative care. *Cancer*. 2009;115(13 Suppl):3128-3134.
- 87) Kripp M, Willer A, Schmidt C, et al. Patients with malignant hematological disorders treated on a palliative care unit: prognostic impact of clinical factors. *Ann Hematol*. 2014;93:317-325.
- 88) Sleijfer DT, van der Werf TS, de Mulder PH. Dyspnea in cancer: causes and symptomatic treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd [in Dutch]*. 1999;143:2421-2424.
- 89) Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: Part I. Fatigue, anorexia, cachexia, nausea and vomiting. *Am Fam Physician*. 2001;64:807-814.
- 90) Mercadante S, Ferrera P, Casuccio A. The use of opioids in the last week of life in an acute palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010;27:514-517.
- 91) Hu WY, Chiu TY, Cheng SY, Chen CY. Morphine for dyspnea control in terminal cancer patients: is it appropriate in Taiwan? *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:356-363.
- 92) Japanese Society for Palliative Medicine. Clinical guidelines for respiratory symptoms in cancer patients. Tokyo: Kanehara; 2011:52-60.
- 93) Lossignol D. A little help from steroids in oncology. *J Transl Int Med*. 2016;4:52-54.
- 94) Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:307-313.
- 95) Eguchi K, Honda M, Kataoka T, Mukouyama T, Tsuneto S, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Efficacy of corticosteroids for cancer-related fatigue: A pilot randomized placebo-controlled trial of advanced cancer patients. *Palliat Support Care*. 2015;13:1301-1308.
- 96) Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1677-1690.

- 97) Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer--a prospective analysis of current practice. *Postgrad Med J.* 1983;59:702-706.
- 98) Rowbottom L, Chan S, Zhang L, McDonald R, Barnes E, Tsao M, et al. Impact of dyspnea on advanced cancer patients referred to a palliative radiotherapy clinic. *Support Care Cancer.* 2017;25:2691-2696.
- 99) Haywood A, Duc J, Good P, Khan S, Rickett K, Vayne-Bossert P, Hardy JR. Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012704.
- 100) Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, Brafman-Price B, Bentley An, Higginson IJ, et al. Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomised controlled trial. *BMC Med.* 2014;12:337.
- 101) Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD005623.
- 102) Maeda T, Hayakawa T. Range of effective corticosteroid doses for alleviating dyspnea in terminal cancer patients: a retrospective review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017;31:10-15.
- 103) Maeda T, Hayakawa T. Retrospective analysis of corticosteroid doses administered to patients with terminal cancer for dyspnea alleviation and survival. *Prog Palliat Care.* 2017;25:82-86.
- 104) Maeda T, Hayakawa T. Effectiveness of corticosteroid monotherapy for dyspnea relief in patients with terminal cancer. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017;30:1-6.
- 105) Hatano Y, Matsuoka H, Lam L, Currow DC. Side effects of corticosteroids in patients with advanced cancer: a systematic review.

Support Care Cancer. 2018;26:3979-3983.

- 106) Maeda T, Hayakawa T. Dyspnea-alleviating and survival-prolonging effects of corticosteroids in patients with terminal cancer. *Prog Palliat Care*. 2017;25:117-120.
- 107) Maeda T, Hayakawa T. Corticosteroids for alleviating dyspnea in patients with terminal cancer. *Prog Palliat Care* Published online 26 Oct 2017:1-4.