

学位論文の内容の要旨

学位論文題目 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

指導教員 早川 達



学位申請者 前田 剛司



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。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で、しかもその苦痛の度合いが高いために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。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。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、十分なエビデンスが構築されていない。また、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、終末期における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。また、本研究における前向き観察研究での患者面談は、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。

1. (1) 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

呼吸困難を有し、がん関連で死亡した 19 名のうち、11 名がコルチコステロイド投与を受け、6 名は (54.5%) 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。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。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。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 ($p=0.021$, Table 1)。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が軽減することが示された。この研究から、コルチコステロイドの投与は終末期がん患者の呼吸困難の緩和効果を認めた。

Table 1 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. (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

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 (男性 9 名、女性 2 名、平均年齢 74.5 歳、範囲 64-86 歳) を対象とした。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。投与開始日のコルチコステロイド投与量 (平均 \pm 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 \pm 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)。この研究から、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。

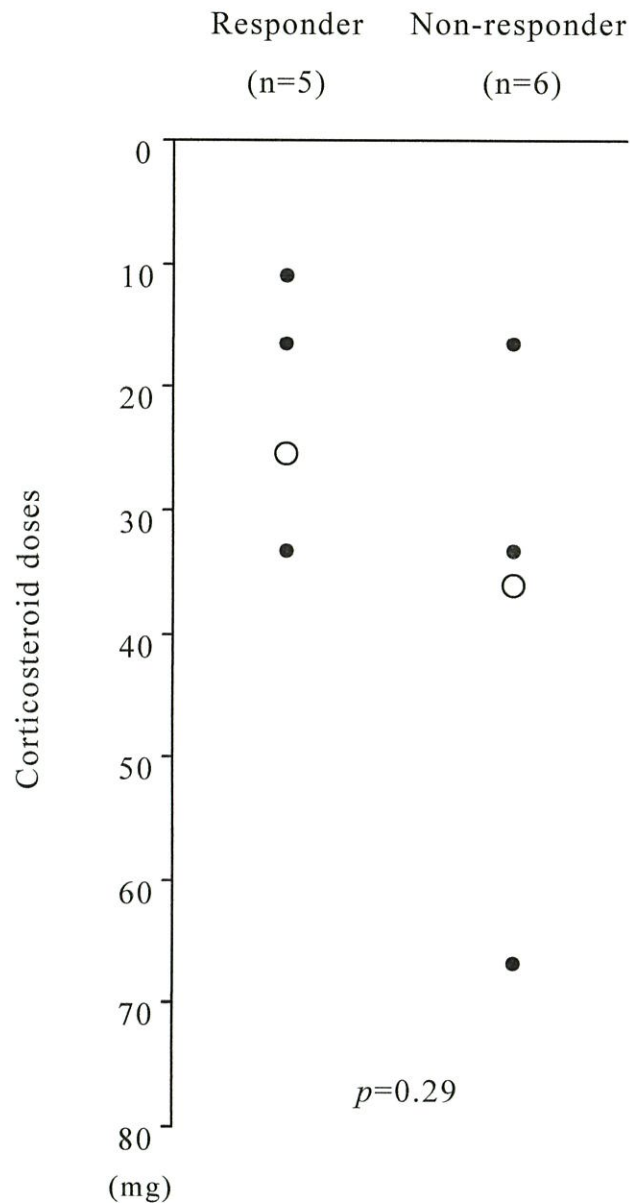


Figure 1 Relationship between responders (n=5) and non-responders (n=6) comparing the first day of corticosteroid doses. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

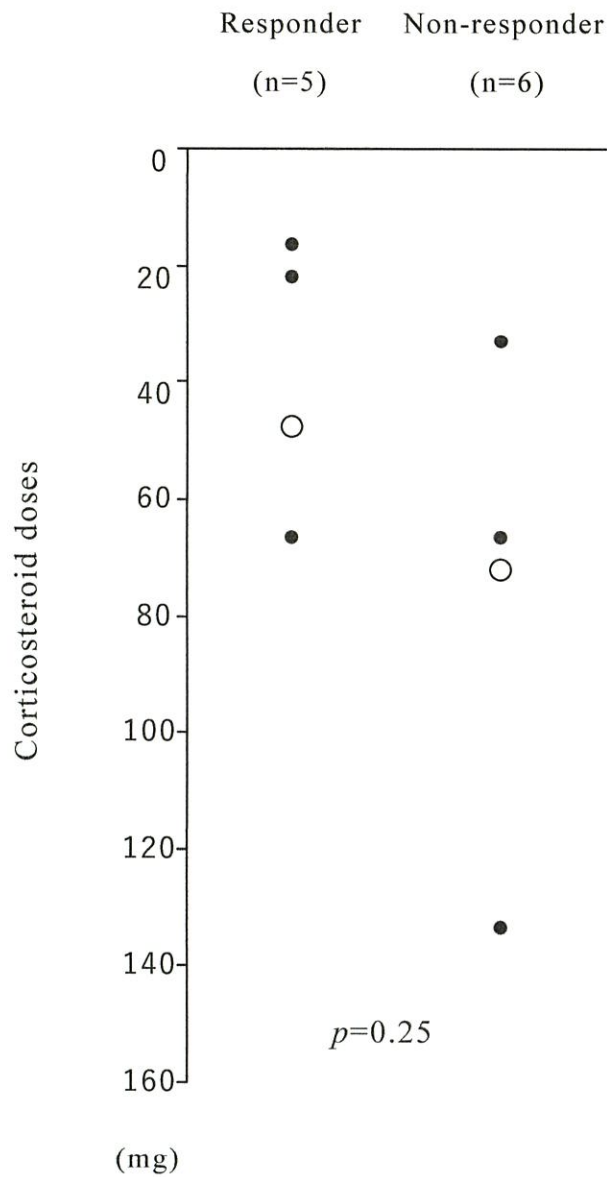


Figure 2 Relationship between responders (n=5) and non-responders (n=6) comparing corticosteroid doses for first 2 days. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

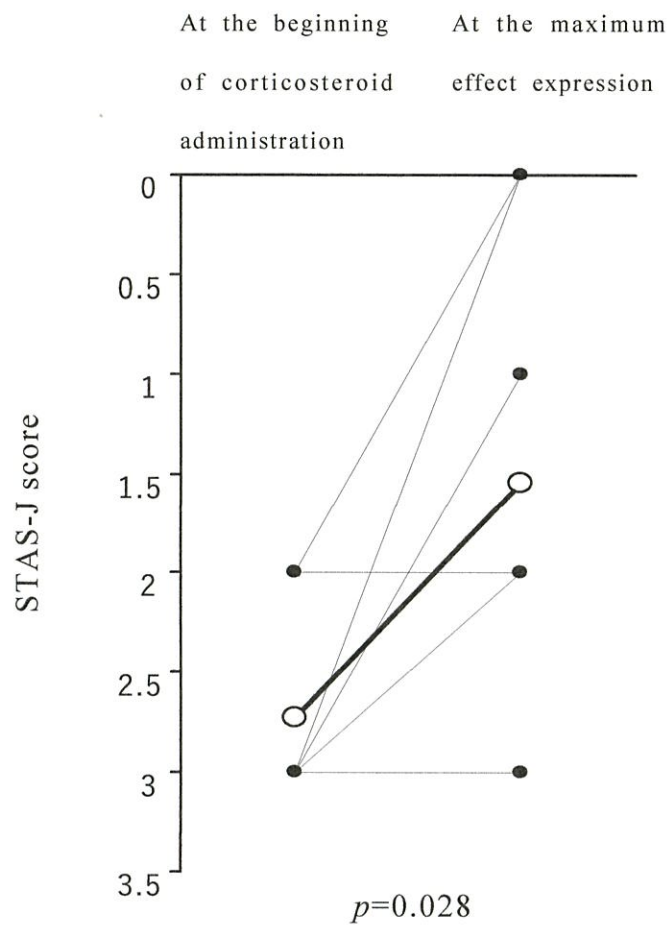


Figure 3 Comparison of dyspnea STAS-J scores at the beginning of corticosteroid administration and at the maximum effect expression (n=11). The open circles represent the mean scores. The closed, black circles represent individual scores.

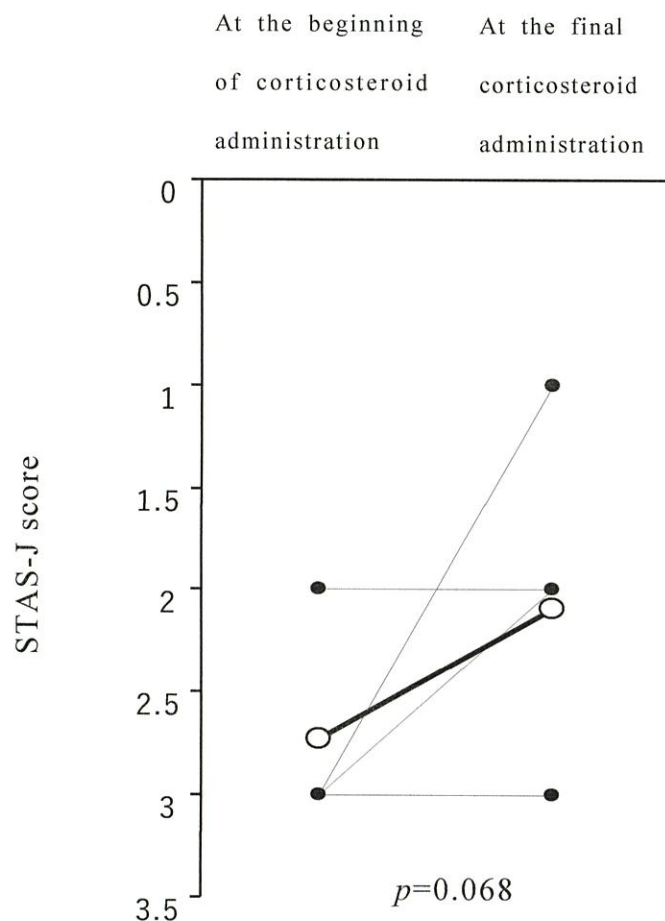


Figure 4 Comparison of dyspnea STAS-J scores at the beginning of corticosteroid administration and at the final corticosteroid administration (n=11). The open circles represent the mean scores. The closed, black circles represent individual scores.

1. (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
 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（男性 13 名、女性 7 名、平均年齢 71 歳、範囲 49-94 歳）の終末期がん患者を対象とした。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。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（ $p=0.0034$ ）。オキシドンの併用は 2 名で、投与開始時の STAS-J 評価スコア（平均）は 3.0、最大効果発現時は 1.0 であった。フェンタニルとの併用は 5 名で、投与開始時の STAS-J 評価スコア（平均±SD）は 2.8 ± 0.8 、

最大効果発現時は 1.2 ± 0.8 であった ($p=0.18$)。オピオイド投与量の中央値(範囲)は 30 mg (10-720 mg) であり、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。この研究から、オピオイドとコルチコステロイドの併用療法は終末期がん患者の呼吸困難の緩和に対して有効性が示された。

2. (1) 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

コルチコステロイドを投与された対象患者 20 名(男性 13 名、女性 7 名、平均年齢 71 歳、範囲 49-94 歳、喫煙歴有 13 名、喫煙歴無 7 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。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 ($p=0.01$, Figure 5)。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 2)。

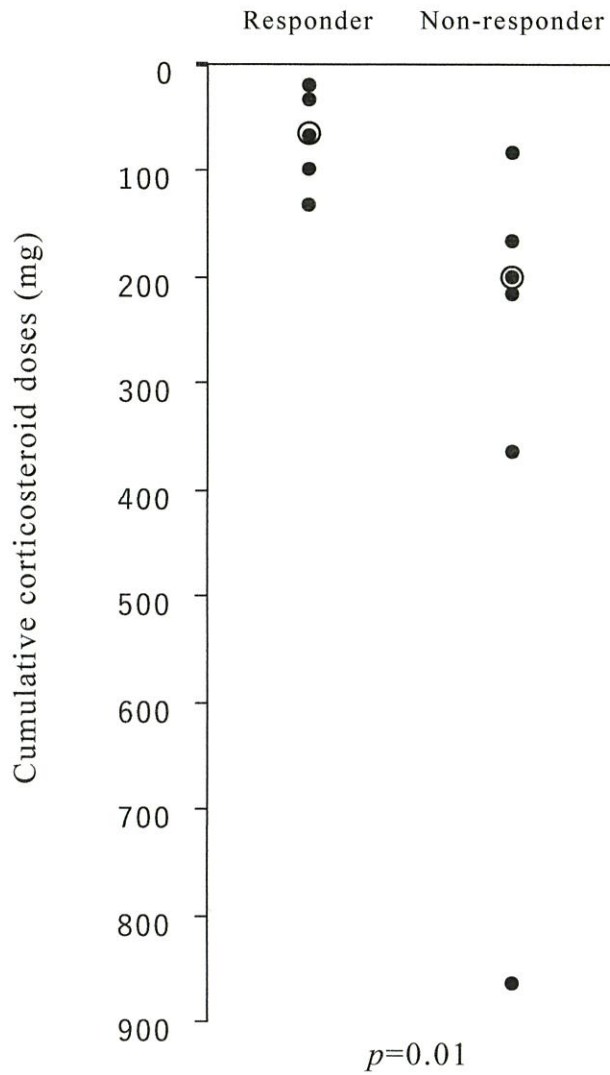


Figure 5 Relationship between responders (n=14) and non-responders (n=6) based on corticosteroid doses. The open circles represent the median doses. The closed, black circles represent individual doses.

Table 2 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

呼吸困難の緩和を目的に投与されたコルチコステロイドの投与量と生存との関係について、終末期がん患者 52 名（Responder 30 名、Non-responder 22 名）を対象として評価した結果、平均生存日数は、Responder で 7.0 日、Non-responder で 5.0 日であった（Figure 6）。

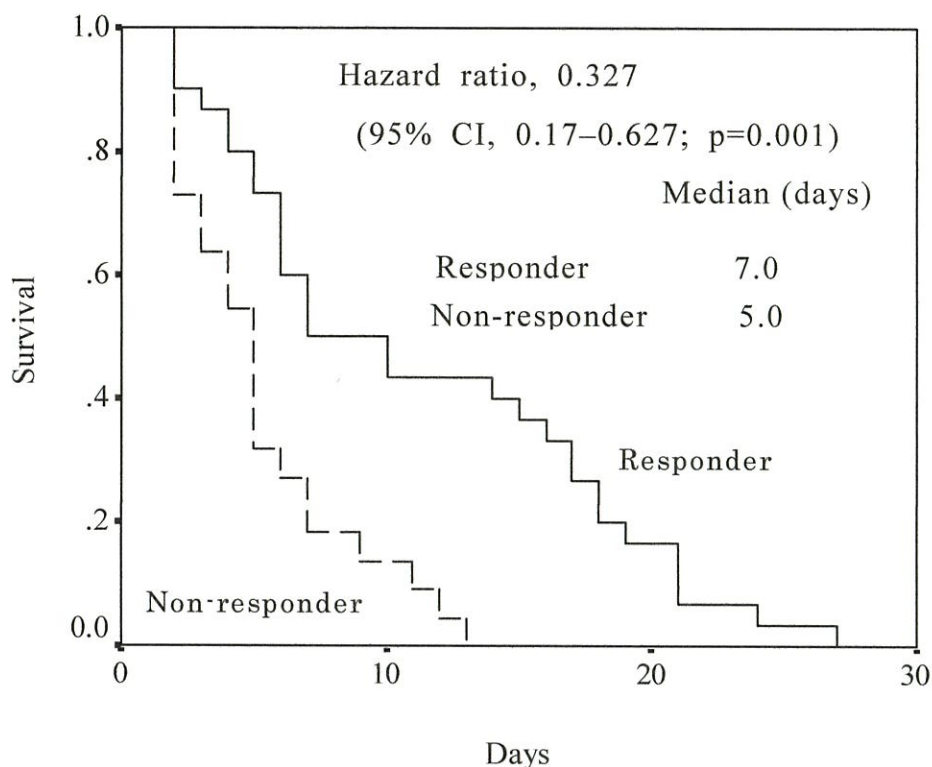


Figure 6 Comparison of survival duration between corticosteroid responders (n=30) and non-responders (n=22)
 CI, confidence interval

コルチコステロイド投与量と生存との関係について、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（ $p=0.76$ ）。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（ $p=0.003$ ）。

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 3）。この研究から、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。

Table 3 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. (2) 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

呼吸困難の緩和を目的に経口または静脈内にコルチコステロイドを投与された対象患者 52 名 (Responder 30 名、Non-responder 22 名) を対象とした。生存期間の中央値は、Responder が 8.5 日、Non-responder が 5.0 日であった ($p=0.0019$, Figure 7)。コルチコステロイド 1 日投与量の中央値 (範囲) は、Responder が 33.3 mg (3.3-66.7 mg)、Non-responder が 33.3 mg (3.3-66.7 mg) であった ($p=0.79$)。この研究から、コルチコステロイド投与に対する好反応が生存を延長させることが示された。

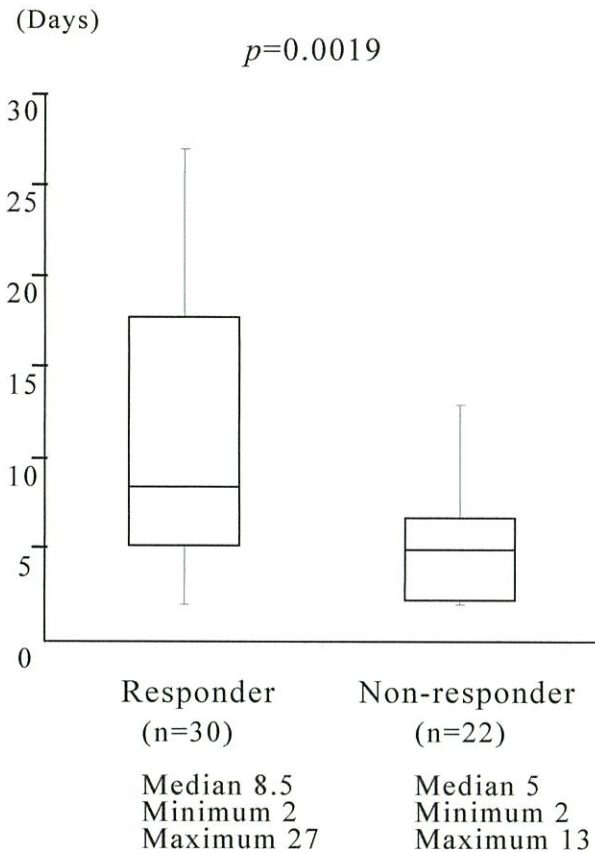


Figure 7 Relationship between responders and non-responders, based on prolongation of patient survival after corticosteroid use (interquartile range: maximum, 75%; median; minimum, 25%)

3. 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

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た。

対象患者は、患者 1 および患者 2 で、患者 1 は 53 歳女性で、遠隔転移（肺、骨）、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。

患者 2 は 57 歳女性で、遠隔転移（肺、骨、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 1 mg/日を経口投与し、5 日目から 15 日目までベタメタゾン 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1を維持した。この前向き研究から、コルチコステロイドの投与は終末期がん患者の呼吸困難の緩和に対して有効性が示された。

まとめ

本研究では、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を評価した。得られた結果を以下に示す。

1. コルチコステロイドの単独療法は、終末期がん患者の呼吸困難の緩和に対して有効である。
2. オピオイドとコルチコステロイド併用療法は、終末期がん患者の呼吸困難の緩和に有効性を示し、モルヒネとの併用が呼吸困難の緩和に有効である。
3. コルチコステロイドの有効性を示す累積コルチコステロイド投与量の中央値（範囲）は、66.4 mg（19.8-132.8 mg）で、この投与量が呼吸困難の緩和に有効性を示す投与量である可能性がある。
4. コルチコステロイド投与によるSTAS-J変化率（効果）は、予後不良因子（白血球、リンパ球、血清アルブミン、CRP、LDH）、年齢、性別によって影響を受けない可能性がある。
5. 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。
6. コルチコステロイド投与に対する好反応が生存を延長させる。
7. コルチコステロイド投与に関する前向き研究は、後向き研究で得られた呼吸困難緩和に有効な臨床データを支持するものであった。

本研究の成果は、死期がせまった終末期における呼吸困難を訴えるがん患者に対して、コルチコステロイドの投与は呼吸困難を緩和することが、後ろ向き研究や前向き研究で検証できたことである。今後の課題は、STAS-J評価スコアによりコルチコステロイド投与量を決定し、コルチコステロイドの適正使用を目指す研究や、呼吸困難を緩和するモルヒネの投与量や投与方法の探索など、実臨床の中で、今までのエビデンスに臨床評価を加えて、さらなるエビデンスの構築が考えられる。