

## 第 59 回緩和ケアチーム抄読会

2010 年 8 月 25 日

担当：橋口さおり

### *Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patient while its underlying cause is sought or treated.*

Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC (USA)

J of pain and symptom management 39(5) 820-30 2010

呼吸困難感と痛みは、多くのがん患者が経験する症状であり、その感覚には脳皮質が関与している。これらの症状をおさえるには、中枢神経系における知覚をおさえる必要があるが、これまでモルヒネが第一選択とされてきた。しかし、疼痛と違い、呼吸困難感に投与する際の量、投与感覚、投与経路などは明らかにされていない。ミダゾラムについても、呼吸困難感に効果があることを示してきたが、機序は明らかではなく、おそらくは中枢での作用が関連していると考えられている。痛みについては、原因を特定中であっても緩和をはかるべきであることが言われてきたが、呼吸困難感についても同様に行われるべきであると考え、原因検索中の患者に対して、モルヒネとミダゾラムのどちらが適しているかを検討した。

#### 【方法】

対象：歩行可能でインフォームドコンセントを得ることができた 18 歳以上の進行がん患者で、Mini-Mental Status Examination score >23 であり、中等度～重度の呼吸困難感があり、PS が 3 以下。

除外：COPD、慢性心不全、重度の腎機能・肝機能障害、緩和できていない症状 (NRS > 3)、SaO<sub>2</sub> < 85%、治療が今すぐ必要な症状をかかえている者。

無作為に 2 群にわけ、患者と介護者には投薬内容を知らせない。

初回の処方	ミダゾラム群	2m g /回	0.2%液・経口
	モルヒネ群	3m g /回	0.2%液・経口 下剤を併用。

30 分ごとに 25% ずつ増量し、呼吸困難感は当初の 50% になるところを至適投与量とする。

2 回投与量を増量しても 50% にならない患者は治療失敗とする。

オピオイド投与患者はモルヒネ経口に換算し、1 日投与量が 5m g であればブルトコールどおり、5m g 以上であれば、1 日投与量の 25% の量を 1 回投与量とする。

あらかじめベンゾジアゼピンを投与されていた患者については特に制限をしない。

投与間隔 4 時間ごと（睡眠中を除く）Grade 2 以上の眠気がある場合は、投与をスキップ  
レスキュー 30 分あける

フォローアップ 5 日間は毎日外来通院とし、呼吸困難感の緩和のための治療のみ行う。

### 【評価】

初期評価：経過、診察、症状の詳細とグレード、酸素飽和度、胸部 X-P、呼吸困難感（NRS 0-10）さらなる検査の必要性を見きわめるための問診

呼吸困難感の緩和状況：30 分ごと [none (0%), slight (25%), moderate (50%), a lot (75%), complete (100%)]

毎日の NRS、突発的な呼吸困難に対するレスキュー使用、

日中の眠気 [Gr 1 (3h 未満)、Gr2 (3-5h)、Gr3 (6-11h) Gr4(>12H)]

統計処理 P<0.05 を有意、Wilcoxon または 対応のない 2 群間の検定

### 【結果】

呼吸困難感の原因としては間質性肺疾患が最も多く、肺の微小血栓症がそれに次ぐが、抗凝固療法は施行されていない。SpO<sub>2</sub> は両群ともベースライン (94.4% vs 94.8) と同程度に保たれた。重篤な副作用で薬剤を中止しなければならなくなった症例はない。

最も多い副作用は眠気（モルヒネ 48.4%、ミダゾラム 56.2%）、副作用は全体的にモルヒネに多い。

フォローアップ期間中は、ミダゾラムのほうがモルヒネ群よりも呼吸困難感は軽減されている。突発的呼吸困難を訴える患者はモルヒネ群に多。5 日目に呼吸困難感の緩和が不十分であった患者はモルヒネ群で 20%、ミダゾラム群ではなし。

### 【考察】

外来通院中の患者の呼吸困難感は、いかなる原因のこのであっても、モルヒネ、ミダゾラムで緩和は可能であり、原因の検索や治療には影響しない。両薬剤の薬物動態は似ているが、ミダゾラム群の多くの患者では、一回目の投与で効果を感じた、両群とも 2 日目以降に効果をさらに感じられた。

### 【結語】

モルヒネ、ミダゾラムともに呼吸困難感には有効であるが、ミダゾラムが第一選択となる。

【コメント】この研究では、進行がん患者のみを対象として研究を行ったこと、比較的全身状態がよく、外来通院が可能な患者を対象として行われたことに意義がある。投与経路も経口を選択しており、今後、「早期からの緩和ケア」における症状緩和に、呼吸困難も入

れるべきであることを示唆するものである。