

在宅診療における

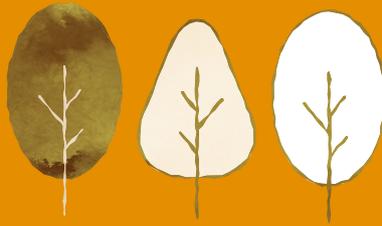


# 非がん性呼吸器疾患・ 呼吸器症状の緩和ケア指針



AMED 長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業  
「呼吸不全に対する在宅緩和医療の指針に関する研究」

研究代表者：国立長寿医療研究センター 三浦久幸



## 本指針の内容

在宅でみるエンドオブライフの非がん性呼吸器疾患としては、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)、間質性肺疾患、気管支拡張症が代表的である。そのほか、在宅診療をうける多くの高齢者が、エンドオブライフに肺炎などにより呼吸器症状を呈する。難治性の呼吸困難は、非がん疾患の代表的な苦痛症状であり、対応に難渋することも多い。呼吸困難とは「息が苦しい」という主観的症狀を意味する用語で、身体的側面、精神的側面、スピリチュアルな側面、社会的側面をもつ多面的なものである。

本指針は、在宅診療の現場で、非がん性呼吸器疾患を診療し、呼吸器症状の緩和をはかるためにまとめたものである。先行する指針として、日本呼吸器学会および日本呼吸ケア・リハビリテーション学会による「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021」があるので参照されたい<sup>1)</sup>。また、非がん疾患全体のエビデンスをもとにしたエンドオブライフ・ケアのガイドラインが、国立長寿医療研究センターより「非がん疾患のエンドオブライフ・ケアに関するガイドライン」として発表されている<sup>2)</sup>。鎮静については、がんを対象にしたものであるが、日本緩和医療学会による「がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き」を参照した<sup>3)</sup>。本指針は、これらの先行する指針やガイドラインを参照しつつ、独自に実施したアンケート調査や文献レビューの結果をもとに作成した。

1	非がん性呼吸器疾患における緩和ケアの位置づけ	P. 3
2	在宅診療と緩和ケア	P. 4
	補足資料 1 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ①	P. 5
3	疾患経過の評価	P. 5
4	病状理解の共有	P. 6
5	苦痛の評価	P. 7
6	原疾患や合併症の治療	P. 8
7	呼吸器症状緩和の手段と実際 ～症状緩和のための呼吸リハビリテーション～	P.10
	補足資料 2 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ②	P.12
8	呼吸器症状緩和の手段と実際 ～オピオイド～	P.14
	補足資料 3 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ③	P.16
9	呼吸器症状緩和の手段と実際 ～コルチコステロイド～	P.18
	補足資料 4 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ④	P.19
10	呼吸器症状緩和のためのその他の薬物療法	P.20
	補足資料 5 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑤	P.21
11	呼吸器症状緩和のためのその他の技術 ～送風、酸素療法、NPPV～	P.23
	補足資料 6 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑥	P.25
12	せん妄への対応	P.27
13	鎮静について	P.27
14	病院への搬送や侵襲的検査・治療について	P.29
	補足資料 7 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑦	P.30
15	多職種連携	P.31
	補足資料 8 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑧	P.31
16	おわりに	P.32
	引用・参考文献	P.33
	補足資料 9 呼吸困難に対するモルヒネの有効性に関するエビデンス	P.34
	補足資料 10 特発性肺線維症に対する緩和ケアの有効性に関するエビデンス	P.37

## 1



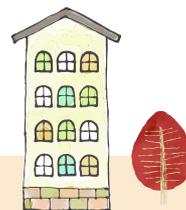
## 非がん性呼吸器疾患における緩和ケアの位置づけ

慢性呼吸器疾患では、疾患に関して医療者側との情報共有に基づいて、患者が主体的に運動療法や栄養療法を含む呼吸リハビリテーションを進めること（セルフマネジメント）が、疾患の初期から重要である<sup>4)</sup>。そして、疾患が進行する前に、患者やその家族と疾患の性質やその後の予想される臨床経過、希望する治療について良好なコミュニケーションを構築していること、アドバンス・ケア・プランニング（ACP）を実施していることが、エンドオブライフに近づいたときの円滑な緩和ケアへの移行につながると思われる<sup>5)</sup>。

また、非がん疾患では、疾患そのものに対する治療が多くの場合、緩和ケアとしても有効である。つまり、疾患初期からエンドオブライフまで疾患特異的治療と緩和ケア、呼吸リハビリテーション、ACP が一体となって継続されるべきである。海外からの報告において、通常のケアに呼吸理学療法、作業療法、緩和ケアを集約した多職種によるサービスを、窓口を一つにして提供するサービスの有効性をランダム化比較試験でみた研究において、非がん疾患では生命予後も改善した<sup>6)</sup>。適切な症状緩和は生命予後をも延長すると推定される。



## 2



## 在宅診療と緩和ケア

## ポイント

- ・呼吸器疾患や呼吸不全の患者に対して在宅診療により緩和ケアを実施することが有効であると推定される。
- ・疾患軌道に従って、エンドオブライフに向けての話し合いを少しずつ進め、適切な時期に在宅診療を提案することが重要である。

在宅診療での緩和ケアの有効性をみたランダム化比較試験は少なく、日本老年医学会・日本在宅医学会・国立長寿医療研究センターによる「高齢者在宅医療・介護サービスガイドライン 2019」<sup>7)</sup>からの報告においても、呼吸不全に対する在宅サービスの意義や在宅緩和ケアの有用性を評価した研究論文は抽出されなかった。しかし、慢性心不全に対する在宅サービスの意義については既に多くの研究報告があり<sup>8, 9)</sup>、「在宅療養する心不全患者には、症状緩和、患者満足度、QOL 向上、介護者の負担軽減を考慮した場合、在宅緩和ケアを行うことを推奨する」とされている<sup>7)</sup>。呼吸器疾患や呼吸不全の患者に対しても在宅緩和ケアが心不全と同様に有効であると推定される。

非がん性呼吸器疾患のケアは、疾患初期からエンドオブライフまで連続的に実施されるものであるが、患者がエンドオブライフを真剣に考え始める機会は段階的にある。これが遅すぎると、患者やその家族が満足できるエンドオブライフ・ケアを提供することは非常に難しくなる。外来担当医は、疾患軌道に従ってエンドオブライフに向けての話し合いを少しずつ進め、適切な時期に在宅診療を提案する病診連携に留意するべきである（補足資料／1 参照）。もし外来通院時の話し合いが不十分であった場合、在宅診療の導入はエンドオブライフを話し合うための重要な機会の一つになることが多い。このような節目の時期に、原疾患の治療、合併症の治療、呼吸リハビリテーションの理解や実施状況、ACP、そして緩和ケア対策を患者ごとに総合的に見直すことが、よりよいエンドオブライフ・ケアのために必須である。

## 補足資料 / 1

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ①

■ 呼吸不全の患者で、医学的な側面からみて、外来通院より在宅診療が明らかによいと思う段階はどのような状態ですか

息切れのため一人で外出できなくなったとき	273名 (46.1%)
屋内の移動にも息切れがあるとき	187名 (31.6%)
30分以上座位を保つことが苦しくなったとき	108名 (18.2%)
医学的な判断基準はない	135名 (22.8%)
わからない	11名 (1.9%)

複数回答者あり / 有効回答 592名

## 3

## 疾患経過の評価



## ポイント

「患者は疾患軌道のどこにいるか?」「患者は本当にエンドオブライフか?」を過去の長い臨床経過もふまえて検討し直すことが大切である。

“エンドオブライフ”あるいは“終末期”に明確な基準はないが、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会の「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針」<sup>1)</sup>では以下のように記述されている。

「一般的には、適切な薬物・非薬物的治療を行っているにもかかわらず、症状のコントロールができず、増悪を繰り返し、二次的に進行性の身体的・精神的機能、QOLの著しい低下をきたした頃からを終末期と捉えていることが多い。通常、著明なサルコペニアとフレイルの状態を伴い、日常生活のほとんどに介助を要する。」

非がん性呼吸器疾患は、悪性腫瘍と比較して、疾病によりADLが低下してからも長期の経過をとることが多い。“増悪”と呼ばれる一時的な悪化と改善が繰り返されること

も多く、回復可能性の判断や予後の予測は、悪性腫瘍より難しい。

したがって、初診時には、直近の申し送りやその時点の全身状態だけを評価するのではなく、患者がこれまで辿ってきた臨床経過を聴取し、疾患の進行や身体機能低下の長い時間軸のなかで患者の今の状態を評価すべきである。それによってはじめて、その時点で最もふさわしいケアを調整でき、患者や介護者と病状についての認識を共有できる。

# 4

## 病状理解の共有



### ポイント

- ・患者や介護者の認識が医療者と食い違ふとき、その理由・背景を理解するようにつとめ、今後の見通しについての悪い情報を含めて共有する機会をつくる。
- ・症状緩和のための対策を講じながら、患者や家族の受容の様子をみてエンドオブライフに関する話し合いを進める。必ずしも一回の診療ですべてを説明し、すべてをあらかじめ決定しておく必要はない。

患者の状態が悪いにもかかわらず、患者や介護者の認識が、医療者の病状の評価と食い違ふときもある。そのようなときには、患者や介護者の認識の理由・背景を理解するようにつとめ、日々の診療のなかで病状理解を共有できる機会をつくっていく。患者や介護者の理解が悪いのではなく、医療者側の病状理解を修正すべきときもある。

なお、DNAR (Do Not Attempt Resuscitation) を確認することは、状態の急変時の治療方針を最低限決めておくために必要なことであるが、手続きとして決めるだけでは緩和ケアの質や患者やその家族の満足度が向上するわけではない。意思は変化することを理解しておくことも大切であり、状況の変化したときなどには繰り返し話し合うことが重要である。また、悪いことが起こったときの対応を一方的に決めようとして、患者の不快を招くこともある。疾患の性質や病状、病態について説明し、症状緩和や予後改善のためにできることを説明しつつ、あわせて、それでもなお病状は悪化することを伝える。

患者やその家族がエンドオブライフに大切にしたいと思っていることをくみ取っていくプロセスが重要である。特に在宅診療では、一回ですべてを説明し、すべてをあらかじめ決定しておく必要はないことが多い。患者や家族の受容の様子をみながら、話し合いを続けることが重要である。詳しくは、「アドバンス・ケア・プランニング支援ガイド — 在宅療養の場で呼吸不全を有する患者さんに対応するために —」を参照されたい<sup>5)</sup>。

# 5



## 苦痛の評価

### ポイント

- ・ 苦痛の評価時には、オープンクエスチョンで患者や家族による全体的な訴えを聴取するとともに、Numerical Rating Scale (NRS) や Visual Analogue Scale (VAS) を用いて定量的な評価を加える。
- ・ 患者が自身の症状を申告できないときの呼吸困難の評価には、Respiratory Distress Observation Scale (RDOS) が有効である。

緩和ケアにより症状緩和をはかるにあたっては、治療効果を判定するためにも苦痛の評価が必須である。オープンクエスチョンで状態をきいたときに、患者やその家族が開口一番、何を言うか、そのときの表情はどうかということも重要な症状の評価である。

あわせて、より定量的な評価法も組み合わせて使用する。患者が症状を申告できるときには、各症状に対する Numerical Rating Scale (NRS) や Visual Analogue Scale (VAS) も簡便で有用である。より包括的に QOL を評価するためには、COPD を対象に開発されたものであるが、COPD Assessment Test (CAT) が ①咳、②喀痰、③息苦しさ、④労作時息切れ、⑤日常生活、⑥外出への自信、⑦睡眠、⑧活力の 8 項目で患者の QOL を総合的に半定量でき有用である<sup>10)</sup>。

患者が症状を申告できないときの評価法には、Respiratory Distress Observation Scale (RDOS) がある。患者が具体的に訴えなくても、表 1 の評価項目を観察して、呼吸困難を示唆する陽性所見を記録しておくことが重要である<sup>11)</sup>。

■ 表1 患者が症状を申告できないときの評価法

Respiratory Distress Observation Scale (RDOS) における評価ポイント

変数	0点	1点	2点
心拍数 (回/分)	< 90	90-109	≥ 110
呼吸数 (回/分)	≤ 18	19-30	> 30
静止することがない: 目的のない動き	なし	時々 軽度の動き	頻繁な動き
奇異性呼吸パターン: 吸気時の腹部陥没	なし		あり
呼吸補助筋の使用: 吸気時の鎖骨挙上	なし	わずかな挙上	明白な挙上
呼気終末の呻吟: 喉音	なし		あり
鼻翼の拡張: 鼻孔の不随意運動	なし		あり
恐怖の容貌	なし		両目を大きく開く 顔面の筋緊張 眉間の深いしわ 口を開ける 歯を噛みしめる

(文献12をもとに作成された文献1の表より引用)

## 6

## 原疾患や合併症の治療



## ポイント

- ・ガイドラインに即した標準的治療は、緩和ケアにもなり原則としてエンドオブライフまで継続される。
- ・呼吸器感染の合併や心不全の増悪、喘息の増悪など、治療可能な増悪因子を早期に発見し治療することは、日常生活での呼吸困難などの症状を軽減し、患者が平穏な最期を迎えるためにも重要なことである。
- ・栄養管理、便通の管理、筋骨格系の疼痛管理、不眠や不安、抑うつ管理が、身体的にも精神的にも患者を支える。
- ・薬剤性にADLが低下しているケースは予想以上に多い。必ずすべての使用薬を見直して患者の状態を評価するべきである。また、治療の優先順位を常に配慮することも大切である。

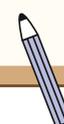


表2は代表的な非がん性呼吸器疾患の原疾患治療薬である。間質性肺疾患における抗線維化薬は主として疾患進行を抑える薬剤であり、経過中に中止されることもあるが、他の薬剤については、症状緩和にも有効なのでエンドオブライフまで継続されることが多い。

原疾患の治療は、在宅診療を導入される前に開始されていることが多い。しかし、在宅診療導入時には、引き継がれた診断名や治療を継続するだけでなく、病態・病状・治療を再評価するべきである。そして、その後の病状変化を早期に把握し対応することが重要である。COPDに喘息病態の合併が疑われれば吸入ステロイドを追加したり、慢性気道炎症の合併、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症があればマクロライドの少量投与を追加することもできる（例：クラリス<sup>®</sup> 200mg 1回1錠 1日1回。あるいは、エリスロシン<sup>®</sup> 200mg 1回1錠 1日2-3回）。間質性肺疾患でも気腫の合併があれば、COPDに使用する気管支拡張薬が呼吸困難の緩和に有効なことが多い。

表2に例示した治療薬のなかで、経口ステロイドと免疫抑制薬、抗線維化薬を除けば、精密な検査がなくても在宅診療下での病状評価に基づいて追加しやすい薬剤である。さらに、新規薬剤開始後には、期待した治療効果が得られたかを必ず評価し、無効なら中止する決定も大切である。

なお、間質性肺疾患に使用する抗線維化薬は高価であり、特発性間質性肺炎などの特定疾患申請のうえ、使用することが望まれる。また、ADLの低下した高齢者に対しては副作用などの点から慎重に投与する。終末期に開始するものでもない。

■ 表2 代表的な非がん性呼吸器疾患の標準的な薬物治療

疾患名	治療薬
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	吸入長時間作用型抗コリン薬、吸入長時間作用型β2刺激薬、去痰薬、吸入ステロイド薬、吸入短時間作用型β2刺激薬頓用
気管支喘息	吸入ステロイド薬、吸入長時間作用型β2刺激薬、吸入長時間作用型抗コリン薬、ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン、抗アレルギー薬、吸入短時間作用型β2刺激薬頓用、難治例には生物学的製剤
気管支拡張症	マクロライド (エリスロマイシンやクラリスロマイシン) の少量投与、去痰薬
間質性肺疾患	抗線維化薬、症例によっては経口ステロイドや免疫抑制薬

さらに重要な点として、原疾患が不可逆的に進行した状態であっても治療可能な増悪因子には常に注意するべきである。在宅診療では、患者の訴えや介護者・他職種からの情報をリアルタイムで把握しやすい。これらの増悪因子を早い段階で適切に治療することが、日常生活での呼吸困難などの症状を軽減し、患者が平穏な最期を迎えるためにも重要なことである。表3に頻度の多い症状増悪要因と、それぞれの検査・治療例を記載した。

また、栄養管理、便通の管理、筋骨格系の疼痛管理、不眠や不安、抑うつ管理は、患者の状態を安定させるために重要であるし、治らない疾患を抱える患者が少しでも前向きに疾患と向き合うためにも重要である。

一方で、呼吸器疾患に限らず、薬剤の有害事象が患者のADLを低下させていることが予想以上に多い。すべての使用薬を再度見直し、少しずつ整理することは必須のステッ

プである。特にベンゾジアゼピン系薬や抗精神病薬が不用意に継続されていないか注意する。減薬により劇的にADLが改善する症例が少なからずある。

患者の状態によっては吸入介助が重要である。薬剤により吸入回数やデバイスが異なるので最適なものを調整する。介助が一日一回しかできないのであれば、一日一回投与の吸入薬を使用し、吸入スプレーなどを用いることによりエアロゾル製剤でも吸気を同期させる必要がなくなるように工夫する。ただし、認知機能低下や易怒性の強いケースなど、吸入の介助が介護者の大きな負担になる場合もありえる。介護者を含めて、治療・ケアの優先順位を考慮せざるをえないときもある。

■表3 頻度の多い症状増悪要因とその検査・治療例

症状増悪要因	症状・身体所見の例	検査の例	治療の例
呼吸器感染の合併	発熱、低酸素血症、食事量低下、元気がない	血液検査、(実施可能な場合の)画像検査	抗菌薬の投与
喘息の増悪	喘鳴、夜間の呼吸器症状	感染症や心不全除外のための検査	吸入ステロイドの増量や全身ステロイド投与
心不全の合併	喘鳴、起座呼吸、低酸素血症、浮腫	血液検査、(実施可能な場合の)画像検査	利尿薬の投与
その他	食形態の工夫や栄養摂取量の管理、便通の管理、筋骨格系の疼痛管理、不眠や不安、抑うつ管理		

# 7

## 呼吸器症状緩和の手段と実際

～症状緩和のための呼吸リハビリテーション～



### ポイント

- ・コンディショニング（呼吸練習、リラクゼーション、胸郭可動域練習、ストレッチング）が呼吸困難の緩和に有効である。
- ・ADLトレーニングとして、日常生活での呼吸困難を軽減する環境整備や動作法を修得したり、労作と合わせた呼吸法を習得することは、安定した日常生活の維持に有効である。
- ・呼吸リハビリテーションは、患者自身が参加して、疾患を抱えながらもよりよい最期の時間を過ごすための大切なケアである。

セルフマネジメント教育は、呼吸リハビリテーションを継続するためにも疾患の早期から大切な教育である。患者本人が疾患の医学的管理を理解し日常の呼吸困難への対処を実践し、病気を自分でコントロールできるという自信、すなわち Mastery が高まる。それにより、疾患に付随する苛立ちや不安の感情をコントロールでき、呼吸も安定する。エンドオブライフが近づいたときに、精神面で患者を支える教育でもある。

コンディショニングの具体的な手技としては、呼吸練習、リラクゼーション、胸郭可動域練習、ストレッチング、排痰法等がある。呼吸法の代表的なものに、口すぼめ呼吸がある。ストレッチングにより胸郭の柔軟性を上げることも、しばしば呼吸困難の緩和や全身倦怠感の軽減に有効である。エンドオブライフになると、日々の息切れに対応するためにコンディショニングの役割が大きくならざるをえない。

ADL トレーニングとは、実際の日常生活における呼吸困難の軽減を目指す環境調整や動作の工夫である。具体的には、上肢挙上動作、体幹前屈、反復動作、息止めて呼吸困難になりやすいので、それらの動作を最小限にできる工夫をする。例えば、前かがみになると呼吸困難になりやすいため、入浴動作や更衣動作のときには、適切な高さの椅子を用意したり、あらかじめ衣服を体の高さのところに用意したりと環境調整する。さらに、少しでも呼吸が楽になる動き方を指導したり、適切なタイミングで休憩をはさむように指導したりする。COPD では、労作時に動的肺過膨張を起こさないような呼吸法を習得し、習慣化させる。歩行前に息を吸い、歩くときは息を吐きながら、そして息を吸うときは立ち止まることが身につくように繰り返し練習する。また、酸素療法を受けている患者では、鼻呼吸ができて SpO<sub>2</sub> が下がりすぎないように速度で歩くように指導する。

呼吸リハビリテーションは、理学療法士を中心とする医療・介護スタッフとコミュニケーションをとりながら、患者自身が参加して日常生活を維持するケアである。呼吸リハビリテーションが抑うつ予防にも有効であることが報告されている。疾病の初期から最終末期まで、内容を変更しながらシームレスに継続できることも大きな特徴である。

我々の調査においても、呼吸器疾患終末期をみている在宅診療医の大多数が、緩和ケアを目的に呼吸リハビリテーションを導入しており、そのほとんどがその有効性について「そう思う」、「非常にそう思う」と回答した（補足資料／2参照）。その提供体制には多くの課題が残っているが、それぞれの地域や診療所、家庭のリソースや既存の資材を工夫して<sup>13)</sup>、呼吸リハビリテーションを提供するように努力するべきである。

なお、現状の要介護認定制度は日常生活活動の可否に依存するところがあり、そのため生じる苦痛や状態悪化のリスクは反映されにくい。呼吸器疾患患者は、呼吸困難などの苦痛が強くても、内部障害であり日常生活活動を遂行できる。そのため、疾患の重症度に比して介護度が低く判定されがちで、介護保険下でのサービスが限定される傾向にある<sup>14, 15)</sup>。

また、我々の調査においては、理学療法士を中心として、呼吸リハビリテーションに精通した他の職種との連携体制ができれば、在宅診療において呼吸リハビリテーションを実施できるとの回答が多く、今後の重要な課題である。

## 補足資料 / 2

### 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ②

#### ▶ 一次調査

#### ■ 呼吸困難の緩和ケアに呼吸リハビリテーションは有効だと思いますか

全く思わない	1名 (0.2%)
あまり思わない	10名 (1.7%)
どちらともいえない	61名 (10.4%)
そう思う	345名 (58.6%)
非常にそう思う	172名 (29.2%)

有効回答 589名

#### ■ どのような体制等があれば、慢性呼吸器疾患の終末期に在宅で呼吸リハを実施することができると思いますか (複数選択可)

呼吸リハに精通した理学療法士との連携	509名 (86.0%)
患者さんや家族の理解	334名 (56.4%)
訪問看護師の理解	333名 (56.3%)
診療報酬上の加算	318名 (53.7%)
ケアマネジャーの理解	250名 (42.2%)
その他	20名 (3.4%)

有効回答 592名

## ▶ 二次調査

慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度が3人以上/年と回答した184名の二次調査

### セルフマネジメント教育・ 介護者教育の実施

実施することがある	実施しない
59名 (73.8%)	21名 (26.3%)

「非常に有効」「有効」が 28名 (90.3%)

### 運動療法

(全身持久カトレニング、筋カトレニング)

実施することがある	実施しない
47名 (64.4%)	26名 (35.6%)

「非常に有効」「有効」が 24名 (82.8%)

### コンディショニング

実施することがある	実施しない
69名 (86.3%)	11名 (13.8%)

「非常に有効」「有効」が 36名 (90.0%)

### 日常生活活動 (ADL) トレーニング

実施することがある	実施しない
52名 (71.2%)	21名 (28.8%)

「非常に有効」「有効」が 27名 (100.0%)

### コンディショニングの内容

	人数 (%)
呼吸練習 (口すぼめ呼吸など)	60 (87.0%)
安楽な体位の指導	58 (84.1%)
排痰法の指導	54 (78.3%)
胸郭可動域練習・ 呼吸介助	47 (68.1%)
ストレッチング	36 (52.2%)
リラクセーション	27 (39.1%)

### 呼吸リハビリテーションを実施する職種

実施する職種 (複数選択可)	人数 (%)
理学療法士	74 (89.2%)
看護師	44 (53.0%)
医師	23 (27.7%)
作業療法士	23 (27.7%)
言語聴覚士	11 (13.3%)
臨床心理士・ 公認心理師	0 (0.0%)

### 栄養療法

実施することがある	実施しない
85名 (87.6%)	12名 (12.4%)

内容として「栄養補助療法」(76.5%)が多かった。「非常に有効」「有効」が 34名 (73.9%)

大部分で「非常に有効」あるいは「有効」との評価であった。排痰法の指導や胸郭可動域練習・呼吸介助も高い率で実施されていた。理学療法士に加えて看護師の実施も多かった。

#### 各項目の <特に有効であった方法> について、

フリーコメントの回答を国立長寿医療研究センターのホームページに掲載予定です。

各回答者の経験によるコメントですので全例に適用できるとはかぎりません。

日常診療の参考意見の一つとして、患者さんへの効果を慎重に判断していただければと思います。

## 8

## 呼吸器症状緩和の手段と実際

～オピオイド～



## ポイント

- ・本邦の在宅診療の現場で、非がん疾患の耐えがたい難治性呼吸困難にモルヒネが有効に使用されている。
- ・動脈血酸素飽和度などの身体所見に比して呼吸困難が強く頻呼吸の症例で、モルヒネの有効性が特に期待される。
- ・呼吸困難にモルヒネを使用する場合には、モルヒネ速放製剤 1 回 2-3mg を 4 時間毎など、ごく少量から開始し、その効果を判定しながら徐々に増量し、定時の投与量はモルヒネ 20mg/ 日（あるいは 30mg/ 日）以下にとどめる。その効果は、文献的に 100mm Visual Analogue Scale (VAS) で 10mm 弱の結果が多く、期待される効果の程度をふまえた適用の検討と用量調整が必要である。

オピオイドは、十分な治療にもかかわらず持続する難治性の呼吸困難に対する重要な治療選択肢である。特にモルヒネやコデインに呼吸困難緩和に関する一定のエビデンスがみられる。ただし、いずれも腎機能低下例の使用には注意が必要であり、ごく少量から慎重に開始するか、オキシコドンを使用することを検討する。

塩酸モルヒネ（モルヒネ塩酸塩<sup>®</sup>）やコデイン（コデインリン酸塩錠<sup>®</sup>など）は「激しい咳嗽」あるいは「咳嗽」に対する保険適応を有する。ただし、呼吸困難に対して保険適応を有するオピオイドはない。一方で、心不全においても、オピオイドの使用は健康保険上、認められていないが、緩和ケアチームの結成によりオピオイドの使用が増えたとの報告もある<sup>16)</sup>。我々の調査では、本邦において呼吸器疾患終末期を多くみている在宅診療医の半数以上が、「非がん疾患の呼吸困難に対しモルヒネをよく使用する」と回答し、そのほとんどがモルヒネの効果を高く評価していた（補足資料／3参照）。本邦の在宅診療の現場で、耐えがたい呼吸困難にモルヒネが有効に使用されていることが明らかになった。

しかし、非がん性呼吸器疾患のどのような患者にどのようにモルヒネを使用するかについて定まったプロトコールはない。これまでの臨床研究やガイドライン、成書からは

次のようなポイントが挙げられている。

日本呼吸器学会による「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 第5版」では、「酸素投与で低酸素血症が改善されている」、「痰が少ない」、「頻呼吸を伴う（20回/分以上）」場合にモルヒネが有効と記載されている<sup>17,18</sup>。「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021」でも、「身体状況に比して呼吸困難の訴えが強い場合はオピオイド使用が相対的に早くなる」と記載されている<sup>1</sup>。

モルヒネは低用量から開始して、その効果を判定しながら、必要に応じて徐々に増量し、モルヒネ 20mg/日（あるいは 30mg/日）を最大量とする。モルヒネの効果は決して劇的でないので、呼吸困難をゼロにすることを目標に増量するものではない。便秘や吐き気に対する副作用対策にも注意する。また、全例で有効なわけではないので、最大量まで増量しても効果がないときには中止する。

#### ● 難治性の呼吸困難に対するモルヒネ使用法の例

腎機能低下がなければ（eGFR 30mL/分以上）、モルヒネ速放製剤 1回 2-3mg 1日 3-4回あるいはモルヒネ徐放製剤 1回 10mg 1日 1回から開始。もしくは、モルヒネ速放製剤 2-5mg/回の屯用から開始してもよい。効果があり副作用がなければ同量で継続。効果がなく副作用もなければ 20mg/日まで増量する（最大 30mg/日まで）。許容できない副作用があれば減量または中止。

（日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021.）<sup>11</sup>

年齢、性、血清 Cre で自動算出されることの多い eGFR (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) は痩せた患者で高く推定されるので注意する。また、モルヒネ速放製剤にはモルヒネ塩酸塩<sup>®</sup>やオプソ<sup>®</sup>など、モルヒネ徐放製剤には MS コンチン<sup>®</sup>などがあるが、各薬剤の保険適応には配慮する。

少量のモルヒネを少量の水に溶かしたモルヒネ水を 1回 2-3 mg から開始し、使用制限をせずに屯用で使用するか、4-6 時間ごとに投与する。

（津田徹、平原佐斗司．非がん性呼吸器疾患の緩和ケア．東京：南山堂；p26-27.）<sup>19</sup>

## 補足資料 / 3

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ③

## ▶ 一次調査

## ■ 非がん疾患の呼吸困難に対し、在宅でモルヒネを使用することはありますか

非がん疾患呼吸困難に対する モルヒネの使用		非がん慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度		
		2人以下 / 年 (146名)	3-9人 / 年 (253名)	10人以上 / 年 (162名)
全くない	62 (11.1%)	28 (19.2%)	26 (10.3%)	8 (4.9%)
ほとんどない	111 (19.8%)	48 (32.9%)	51 (20.2%)	12 (7.4%)
ときどきある	242 (43.1%)	54 (37.0%)	112 (44.3%)	76 (46.9%)
よくある	120 (21.4%)	15 (10.3%)	53 (20.9%)	52 (32.1%)
常に	26 (4.6%)	1 (0.7%)	11 (4.3%)	14 (8.6%)

有効回答 561名 回答者が非がんの慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度ごとに評価  
(診療頻度 0人 / 年の回答者 26名は除いた)  
回答者数 (%) を記載

多くの症例を診療している医師ほど、呼吸困難にモルヒネをよく使用していた。

## ■ モルヒネあるいはその他のオピオイドは有効と思いますか

全く思わない	3名 (0.5%)
あまり思わない	9名 (1.5%)
どちらともいえない	67名 (11.4%)
そう思う	359名 (61.2%)
非常にそう思う	149名 (25.4%)

有効回答 587名



## ▶ 二次調査

慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度が3人以上/年と回答した184名の二次調査  
呼吸困難に対するモルヒネ使用法の実際

### ■ 使用薬剤と投与開始量 ■

#### 塩酸モルヒネの使用

(モルヒネ塩酸塩<sup>®</sup>やオプゾ<sup>®</sup>)\*  
85名(オピオイド全体の94.4%)

投与開始量 mg	人数
0.25	1
1.00	2
1.25	1
2	2
2.5	17
3	1
5	37
6	1
10	16
15	1
20	1

有効回答 80名

#### モルヒネ硫酸塩水和物徐放剤の使用

(MS コンチン<sup>®</sup>など)\*  
41名(オピオイド全体の45.6%)

投与開始量 mg	人数
2.5	1
5	2
10	23
20	11
30	1
40	0
60	0
80	0
100	0

有効回答 38名

#### オピオイドの投与を開始するときの呼吸困難の程度(最も多い状況) 総回答数 92

呼吸困難による精神的な混乱	6名(6.5%)
(混乱はしていないが)強い安静時の呼吸困難	34名(37.0%)
(程度に関係なく)安静時の呼吸困難	43名(46.7%)
屋内の移動など軽労作での呼吸困難	8名(8.7%)
数分歩くと立ち止まる呼吸困難	1名(1.1%)

他のオピオイドとしては、フェンタニルパッチ(12名)、オキシコドン(7名)、ヒドロモルフォン(7名)が挙げられた。

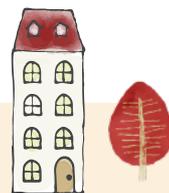
塩酸モルヒネ 2.5mg 1日1-4回あるいはモルヒネ徐放製剤 10mg から開始されていることが多く、ガイドラインの記載とも合致しており、標準的な初期投与方法といえる。また、本調査で“安静時の呼吸困難”あるいは“強い安静時の呼吸困難”がオピオイド開始の一つの目安とされていることが示唆された。

\*各薬剤の保険適応には配慮を要する。塩酸モルヒネ(モルヒネ塩酸塩<sup>®</sup>)とコデイン(コデインリン酸塩錠<sup>®</sup>など)には咳嗽に対する保険適応があるが、他の薬剤については、非がん疾患では疼痛にのみ適応のあるもの(オキシコドン<sup>®</sup>やフェントステープ<sup>®</sup>〈他のオピオイド製剤からの切り替えのみ〉など)や、非がん疾患には適応のないもの(MS コンチン<sup>®</sup>やナルサス<sup>®</sup>、オプゾ<sup>®</sup>、オキノム<sup>®</sup>など)がある。

## 9

## 呼吸器症状緩和の手段と実際

～コルチコステロイド～



## ポイント

非がん性呼吸器疾患の食思不振や倦怠感に対して  
コルチコステロイドが有効なことがある。

エンドオブライフにある非がん性呼吸器疾患におけるコルチコステロイドの効果についての明確なエビデンスは乏しいが、日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・リハビリテーション学会の「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針」では、ケースによっては、食思不振や倦怠感に対して、プレドニン 5-10mg/日を投与する方法や、プレドニゾロン 20mg/日あるいはデキサメタゾン 2mg/日以下から漸減する方法もあることが提案されている<sup>1)</sup>。長期の投与となった場合の副作用リスクについても考慮する必要があり、適応となる症例の選択など、いまだ定まった見解はない。

食思不振に対するコルチコステロイドの効果については、悪性腫瘍の患者を対象に複数の研究報告があり、これらを受けて日本緩和医療学会は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、コルチコステロイドの投与を推奨している<sup>20)</sup>。ただし、悪性腫瘍においても、全身状態の不良な患者でのエビデンスは乏しく、これらの知見を慢性呼吸器疾患患者に応用できるかは不明である。特に全身状態の不良な患者では、コルチコステロイドによるせん妄の誘発に注意すべきと思われる。

一方、COPD や喘息、間質性肺疾患の増悪時にもステロイドが全身投与される。特に喘息病態を合併していると考えられる症例には、呼吸困難増悪時にコルチコステロイドの全身投与を短期間試みてもよいかもしれない。しかし、複数の研究で、安定期 COPD 患者において、経口ステロイド追加内服の臨床効果はみられなかったと報告されている。COPD においては、増悪時を除いて呼吸器症状に対するコルチコステロイド全身投与のエビデンスはない<sup>21)</sup>。

我々の実施した実態調査においては、倦怠感の改善や呼吸困難の改善を目的にコルチコステロイドを使用することがあると回答したものが多かった。初期量はデキサメタゾン 2mg/日（デカドロン<sup>®</sup>など）あるいはベタメタゾン 2mg/日（リンデロン<sup>®</sup>など）が最も多く、現時

点での標準的な初期投与量といえる。ただし、前述の「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針」では、初期量からの漸減を提案しており、我々がえた回答から推定される実態（最大量は大部分が3mg以上）は大きく異なっていた。今後のエビデンスが必要な領域であるが、コルチコステロイド投与量を最小にする努力は必要である。我々の調査においても、効果については「限定的」とした回答が最も多く（40.6%）、それだけに上気道・下気道の易感染性を中心とする副作用リスクを十分に配慮しなければならない。長期投与による代謝異常だけでなく、せん妄や混乱はより早期に起こりうる。プレドニゾン 15-20mg 相当以上、2-4 週間以上になるとニューモシスチス肺炎などの稀な感染症リスクも考慮しなければならない。

### 補足資料 / 4

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ④

### ▶ 二次調査

慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度が3人以上/年と回答した184名対象の二次調査  
呼吸困難に対するコルチコステロイド使用法の実態

#### コルチコステロイド薬

投与することがある	投与しない
68名 (69.4%)	30名 (30.6%)

#### 投与を開始する目的(主な目的)

倦怠感の改善	31名 (45.6%)
呼吸困難の改善	28名 (41.2%)
食思不振の改善	17名 (25.0%)
その他	1名 (1.5%)

複数回答者あり / 68名

#### デキサメタゾン投与経験 (デカドロン®、デキサート®など)

開始量 (mg)	人数
0.5	6
1	7
1.65	1
2	11
3	0
3.3	1
4	4
5	1

有効回答 31名

#### ベタメタゾン投与経験 (リンデロン®など)

開始量 (mg)	人数
0.4	1
0.5	7
1	3
1.5	1
2	7
4	2
5	0
6	0

有効回答 21名

#### プレドニゾン投与経験 (プレドニン®など)

開始量 (mg)	人数
1-4	2
5	7
10	3
15	0
20	1
25	0
30	0

有効回答 13名

効果の程度 (印象)	人数 (%)
非常に有効	1 (1.6%)
有効	18 (28.1%)
半数程度で有効	3 (4.7%)
効果は限定的 (ある程度有効・少し有効)	26 (40.6%)
個人差が大きい、効く人には効く	7 (10.9%)
効果は乏しい	4 (6.3%)
効果はない	2 (3.1%)
効果不明	3 (4.7%)

64名

## 10



## 呼吸器症状緩和のためのその他の薬物療法

## ポイント

ベンゾジアゼピン系薬、抗うつ薬、抗精神病薬のいずれについても、呼吸困難緩和の十分なエビデンスはない。各症例で呼吸リハビリテーションを含む標準的な治療が確実になされていることを確認のうえ、呼吸状態、病態、不安・抑うつなどをみながら、個別に検討する。

ベンゾジアゼピン系薬についても呼吸困難を直接軽減するとの報告は少ない。がん患者を対象とする日本緩和医療学会のガイドラインでは<sup>22)</sup>、がん患者の呼吸困難に対して「ベンゾジアゼピン系薬の単独投与を行わないことを提案する」とされている（オピオイドとの併用は弱い推奨とされている）。不安や不眠が強いときに、少量から効果を判定しながら使用することが重要と思われる。安全性への配慮は常に必要であり、慢性呼吸器疾患では、筋弛緩作用により夜間の肺泡低換気を来す場合も多いことから、慎重な使用が望まれる。特に、睡眠薬として安易にベンゾジアゼピン系薬を用いることは回避されたい。

抗うつ薬の投与が必要なケースもあるが、呼吸困難に対して使用されることは、我々の調査でもほとんどみられなかった（補足資料／5 参照）。そのほかの薬剤についても、患者の病状にあわせて、その効果と安全性を個別に評価しながら投与する。

一方で、多くの選択肢をもつことは難治な症状をケアするために必要である。我々の調査でも、ベンゾジアゼピン系薬を不安や（不安を伴う）呼吸困難の軽減目的に使用するとの回答や抗うつ薬を不安軽減目的に使用するとの回答は一定数あり有効との評価もみられた。

## 補足資料 / 5

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑤

## ▶ 一次調査

非がん疾患の呼吸困難に対して在宅で鎮静剤を使用する頻度

有効回答 561 名 回答者が非がんの慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度ごとに評価

非がん疾患呼吸困難に対する 鎮静剤の使用		非がん慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度		
		2人以下 / 年 (146名)	3-9人 / 年 (253名)	10人以上 / 年 (162名)
全くない	59 (10.5%)	31 (21.2%)	22 (8.7%)	6 (3.7%)
ほとんどない	169 (30.1%)	56 (38.4%)	73 (28.9%)	40 (24.7%)
ときどきある	255 (45.5%)	51 (34.9%)	124 (49.0%)	80 (49.4%)
よくある	70 (12.5%)	8 (5.5%)	30 (11.9%)	32 (19.8%)
常に	8 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)	4 (2.5%)

(診療頻度 0 人 / 年の回答者 26 名は除いた)  
回答者数 (%) を記載

多くの症例を診療している医師ほど鎮静剤をよく併用していたが、  
「ほとんどない」の回答者も多くみられ、使用状況にはばらつきが大きかった。



## ▶ 二次調査

慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度が3人以上/年と回答した184名の二次調査

### ベンゾジアゼピン系薬の投与

投与することがある	投与しない
71名 (73.2%)	26名 (26.8%)

### ベンゾジアゼピン系薬投与開始の主な目的

不安軽減	36名 (50.7%)
呼吸困難の軽減	22名 (31.0%)
不眠の改善	16名 (22.5%)
鎮静	7名 (9.9%)

複数回答者あり/71名

### 使用するベンゾジアゼピン系薬

薬剤名	人数
エチゾラム (デパス®)	21
ロラゼパム (ワイパックス®)	14
アルプラゾラム (ソラナックス®, コンスタン®)	11
ミダゾラム (ドルミカム®)	4
ジアゼパム (ダイアップ坐剤®)	4
クロチアゼパム (リーゼ®)	3
プロチゾラム (レンドルミン®)	3
ジアゼパム (セルシン®)	3
その他	7

### ベンゾジアゼピン系薬の効果の印象

効果の程度 (印象)	人数 (%)
非常に有効	1 (1.6%)
有効	40 (64.5%)
半数程度で有効	2 (3.2%)
効果は限定的 (ある程度有効・少し有効)	7 (11.3%)
個人差が大きい、 効く人には効く	9 (14.5%)
効果は乏しい	3 (4.8%)
効果はない	0 (0.0%)
効果不明	0 (0.0%)

62名

### 抗うつ薬の投与

投与することがある	投与しない
43名 (43.9%)	55名 (56.1%)

### 抗うつ薬投与を開始する主な目的

不安軽減	26名 (60.5%)
不眠の改善	16名 (37.2%)
呼吸困難の軽減	1名 (2.3%)
その他	4名 (9.3%)

複数回答者あり/43名

### 使用する抗うつ薬

薬剤名	人数
ミルタザピン (リフレックス®)	14
トラゾドン (デジレル®)	11
エスシタロプラム (レクサプロ®)	4
デュロキセチン (サインバルタ®)	4
トラゾドン (レスリン®, デジレル®)	3
セルトラリン (ジェイゾロフト®)	3
アミトリプチリン (トリプタノール®)	2
その他	4

### 抗うつ薬の効果の印象

効果の程度 (印象)	人数 (%)
非常に有効	0 (0.0%)
有効	20 (54.1%)
半数程度で有効	2 (5.4%)
効果は限定的 (ある程度有効・少し有効)	8 (21.6%)
個人差が大きい、 効く人には効く	3 (8.1%)
効果は乏しい	4 (10.8%)
効果はない	0 (0.0%)
効果不明	0 (0.0%)

37名

## 11



## 呼吸器症状緩和のためのその他の技術

～送風、酸素療法、NPPV～

## ポイント

- ・臨床研究において顔面への冷風が呼吸困難を軽減することが証明されている。
- ・これまでの臨床研究においては、低酸素血症のない患者の呼吸困難緩和に対する酸素療法の有効性は否定されているが、実際の適用は個別に検討していく。
- ・非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) についても、エンドオブライフにある慢性呼吸器疾患の呼吸困難緩和について十分なエビデンスはないが、各症例の呼吸状態や病態、忍容性をみながら、個別に検討する。

## 11-1. 送風

顔面に冷風を送ることで呼吸困難が軽減することが、臨床研究でも示されている<sup>23)</sup>。三叉神経第2・3枝領域の顔面皮膚の冷却や鼻粘膜・上気道の気流受容体を介して中枢における呼吸困難の知覚を変化させることで、呼吸ドライブを低下させ、呼吸困難を軽減することが考えられている<sup>1)</sup>。難治性呼吸困難に対して、副作用なくできる試みの一つとして実践、指導するべきである。ただし、我々の調査では送風が有効との回答は52.0%に留まった。

## 11-2. 酸素療法

低酸素血症のある患者では、酸素療法の適応があり、多くの場合、呼吸困難の緩和にも有効である。安静時、労作時、睡眠時の低酸素血症にあわせて酸素量を調整する。一方、これまでの研究報告において、低酸素血症のない患者に対する酸素療法には、呼吸困難を緩和する効果がみられていない。しかし、日常診療では低酸素血症がなくても酸素療法が呼吸困難の緩和に一定の効果を示すことがある。プラセボ効果、あるいは気流による鼻腔刺激の効果かもしれない。

### 11-3. 非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)

慢性呼吸不全のなかでは、肺結核後遺症や脊椎後側弯による慢性Ⅱ型呼吸不全の患者について、NPPVが生命予後やQOLを改善させることが報告されている。そのほか、本指針の対象ではないが、在宅診療の現場で神経筋疾患の患者にNPPVが使用されることも多く、症状緩和に有効であることが報告されている<sup>2)</sup>。いずれの疾患も、肺の内部構造の変化は軽微で、呼吸筋疲労による胸郭運動の低下や呼吸調節異常による肺泡低換気が呼吸不全の主たる病態であり、病態上もNPPVがよい適応であることがわかる。

COPDでは、呼気終末に陽圧をかけることで気流閉塞を解除し、吸気時の陽圧で換気量を確保することが期待され、COPD増悪時には非常に有効である。また、慢性期COPDにおいても、Wilsonらによるメタ解析では<sup>24)</sup>、NPPVによる予後の改善や呼吸困難の改善がみられた。終末期には安静時にも末梢気流閉塞があるためNPPVが有効になると思われる。

NPPVの適応基準に明確なものはなく、自覚症状と、高二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)血症あるいは夜間の低酸素血症あるいは高CO<sub>2</sub>血症による増悪歴を参考に検討する。一方、呼吸器症状の緩和を目的にNPPVを試みる場合には、禁忌とされる病態がないことを確認するべきである。慢性期の在宅診療の患者では、患者の協力性や誤嚥や分泌物の状態を評価することが、NPPVの適否を決めるうえで重要になることが多い<sup>25)</sup>。

患者や介護者の十分な理解と協力がえられるならば、症状緩和にNPPVを試みてよい患者は存在する。我々の調査でも、回答者の半数以上がときどきはNPPVを使用しており、在宅診療においてよく普及した治療法である。さらに、回答者の71.6%が、効果の程度を「非常に有効」、「有効」と回答している。

ただし、COPDを中心とする慢性呼吸器疾患に対するNPPVについては、至適圧設定や合併症・苦痛に対するケアが不可欠であり、新規導入に際しては一定の熟練やケア体制が必要になると思われる。また、さまざまな調整にもかかわらず患者が苦痛であれば中止を検討することも大切である。



## ●NPPV が禁忌とされる病態

## 絶対禁忌

- 呼吸停止
- マスクの装着不可（顔面の外傷、鼻咽喉の解剖学的異常など）

## 相対禁忌

- 循環動態不安定（低血圧、不整脈、心筋梗塞、大量の消化管出血など）
- 昏睡（意識障害）、興奮状態、治療に非協力的
- 誤嚥のリスク
- 粘稠または多量の分泌物
- 多臓器障害
- 最近の上気道（顔面含む）、食道、胃の手術後

(NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）ガイドライン第2版<sup>25</sup>より引用）

## ●NPPV の調整事項の例

加湿器の使用	一般的には加温加湿器を使用する方がよい。
マスクの適否	鼻呼吸であれば鼻マスクもしくはピロー型、口呼吸であれば鼻口マスクが利用される。
高度な鼻閉	必要に応じて点鼻ステロイド薬を使用する。
マスク周囲の漏れ	マスクフィッティングを再調整する。
マスクに対する皮膚ケア	マスクを強く締めすぎない。マスクの皮脂をしっかりとる。
口漏れ	口テープや chin strap を検討する。

## 補足資料 / 6

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑥

## ▶ 一次調査

有効回答 561 名 回答者が非がんの慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度ごとに評価

■ 非がん疾患による呼吸不全に対し、在宅で NPPV を使用することはありますか

在宅での NPPV の実施		非がん慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度		
		2人以下 / 年 (146名)	3-9人 / 年 (253名)	10人以上 / 年 (162名)
全くない	95 (16.9%)	37 (25.3%)	48 (19.0%)	10 (6.2%)
ほとんどない	152 (27.1%)	49 (33.6%)	72 (28.5%)	31 (19.1%)
ときどきある	246 (43.9%)	52 (35.6%)	102 (40.3%)	92 (56.8%)
よくある	63 (11.2%)	8 (5.5%)	29 (11.5%)	26 (16.0%)
常に	5 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.9%)

(診療頻度 0 人 / 年の回答者 26 名は除いた) 回答者数 (%) を記載

多くの症例を診療している医師ほど NPPV もよく使用していたが、「ときどきある」との回答が特に多く、症例を選択して使用されていると推定された。

## ▶ 二次調査

慢性呼吸器疾患の在宅診療に関わる頻度が3人以上/年と回答した184名の二次調査

### NPPVの実施

実施することがある	実施しない
78名 (78.8%)	21名 (21.2%)

### NPPVを開始する理由(最も多い理由)

高炭酸ガス血症	42名 (53.8%)
呼吸困難の悪化	30名 (38.5%)
安静時 SpO <sub>2</sub> の低下	9名 (11.5%)
その他	4名 (5.1%)

複数回答者あり/78名

### NPPVの効果の印象

	人数 (%)
非常に有効	8 (11.9%)
有効	40 (59.7%)
半数程度で有効	2 (3.0%)
効果は限定的 (ある程度有効・少し有効)	2 (3.0%)
個人差が大きい、 効く人には効く	9 (13.4%)
効果は乏しい	4 (6.0%)
効果はない	1 (1.5%)
効果不明	1 (1.5%)

装着の継続が難しいとの  
回答も多かった(14名)

67名

### NPPVの効果の内容

	人数
自覚症状の緩和	8
高 CO <sub>2</sub> 血症の改善	6
呼吸困難・呼吸苦の改善	4
QOL の改善	3
ADL の改善	1
呼吸筋疲労からの回復	1
頻脈の改善	1
その他	3



# 12



## せん妄への対応

慢性呼吸器疾患患者の病状の悪化時にはせん妄を合併することもある。オピオイドやステロイド、抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系薬などの薬剤によるせん妄や感染症の合併、低酸素血症によるせん妄など治療できる原因を検討することが最も重要である。時間や場所を伝えて見当識を保つようにして、せん妄を予防することも重要である。非薬物療法による効果がなく、せん妄が生活や診療の大きな妨げになるときは、安全性を十分に考慮のうえ、抗精神病薬を中心とする薬物療法を慎重に実施する。

# 13



## 鎮静について

これまでに記載したケアを実施してもなお強い苦痛が持続する場合には、予後の短いことや患者・家族の意思も確認して、鎮静薬による鎮静が検討されることもある。

しかし、このようなケースの実態についての報告は少ない。II型慢性呼吸不全が緩徐に進行し最期のときとなる場合には、高CO<sub>2</sub>血症により意識レベルも低下しやすい。また、ADLの低下した高齢者が終末期に呼吸器感染症を合併した場合にも鎮静まで要することは少ない。我々の調査でも、ベンゾジアゼピン系薬の使用目的に鎮静を選択した回答者は9.9%のみであった。

一方、間質性肺疾患の増悪のように、急速に呼吸不全が進行した場合には、モルヒネを使用しても抑えられない強い呼吸困難のために、鎮静を要することが比較的多い。Takeyasuらは<sup>26)</sup>、間質性肺疾患増悪による死亡症例（入院症例）を後ろ向きに解析し、オピオイドを新規に開始した22名の患者でのモルヒネの有効率は77%であったが、呼吸不全の進行と呼吸困難の増悪により、11名(50%)がミダゾラム（ドルミカム<sup>®</sup>）の持続静注による鎮静を必要としたと報告している。

現在の鎮静についての考え方、適応、手法については、非がん疾患であっても日本緩和医療学会による「がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き」を参照する<sup>3)</sup>。最も重要なこととして、鎮静にあたっては、苦痛を緩和する方法が他にないこと、予後が短いこと、患者・家族は鎮静を望んでいることを確認しなければならない。その適用について複数の医療者で合議して決定することが望ましい。

また、鎮静は、一定期間（数時間）鎮静薬を投与する間欠的鎮静と持続的鎮静に分類される。さらに持続的鎮静は、苦痛がとれるだけの最小量の鎮静薬を維持投与する調節型鎮静と深い鎮静を維持するのに必要な鎮静薬を維持投与する持続的深い鎮静に分類される。間欠的鎮静は苦痛による不安の悪循環をたつ効果を期待するものである。持続的鎮静の場合には、原則として調節型鎮静から開始する。ミダゾラム（ドルミカム<sup>®</sup>）を使用することが多いが、その用量は鎮静の目標・目的と患者の状態により調整される。具体例は、前述の手引き<sup>3)</sup>に詳しく記載されている。生命予後が日単位の患者に、苦痛緩和を意図して少量ずつ緩徐に投与する場合等、適正使用された鎮静薬によって、生命予後は短縮しないことが報告されている<sup>27)</sup>。



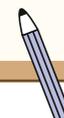
## 14



## 病院への搬送や侵襲的検査・治療について

## ポイント

侵襲的検査や治療の適否、病院への搬送の適否は、それぞれのメリット、デメリット、患者の意思を総合的に評価して判断する。



在宅診療に移行してからも、必要に応じて病院への搬送が検討されることもある。各疾患の予想される経過が十分に話し合われ、想定された範囲での状態の悪化のときには、できるだけ患者の意思にそったケアの場所を維持・提供できるようにする。呼吸困難の症状が極度に強くなったときのケアは非常に難しいが、患者や家族が在宅での最期を希望している場合には、モルヒネや鎮静なども含めて症状緩和の方法があることを説明しながら、冷風をあてたり背中をさすったり、できる範囲で呼吸介助を含む呼吸リハビリテーションを実施しながら寄り添うようにする。十分な協力のえられる介護者がいる場合には、介護者に呼吸介助を教えることもできる。

想定外の状態の変化があり、多くの検査や治療を要すると考えられたとき、これらをどこまで在宅診療で実施するか、病院へ搬送するかは、患者の全身状態や患者・家族の意思を考慮する必要がある。できれば、さまざまな想定外の悪化がおりえることも事前に説明し、そのときの対応も話し合っているとよい。病院での検査では、状態をより正確に把握できる可能性はあり、ケースによってはその治療により一時的な状態の改善がえられるかもしれない。一方で、病院への入院が、患者の残された身体活動や認知機能をさらに大きく低下させる可能性があることもあらかじめ説明するべきである。病院でも治療が困難と思われる症例や、“何があっても病院に行かない”という強い意思がみられる症例では、在宅診療を継続する方がよいことも多い。

同じように、呼吸器感染症があっても抗菌薬治療を中止したり差し控えたりすること、食事や飲水ができなくても補液を差し控えることなど、患者の状態や意思によって効果の少ない治療を差し控えるケアは、患者・家族との信頼関係を築きながら最期のときまで寄り添う在宅診療ならではの大切なケアである。

## 補足資料 / 7

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑦

▶ 一次調査

- 慢性呼吸器疾患の呼吸器症状の緩和だけを目的とした場合、病院への搬送は有効だと思いますか

全く思わない	49名 (8.4%)
あまり思わない	166名 (28.3%)
どちらともいえない	234名 (39.9%)
そう思う	128名 (21.8%)
非常にそう思う	9名 (1.5%)

有効回答 586名

- 患者さんが非がん疾患の終末期と思われるとき、本人や家族が希望すれば、重症でも在宅でみることはありますか

全くない	5名 (0.9%)
ほとんどない	15名 (2.6%)
ときどきある	114名 (19.4%)
よくある	266名 (45.3%)
常に	187名 (31.9%)

「ときどきある」、「よくある」、「常に」が全体の 96.6% を占めた

有効回答 587名

- 患者さんが非がん疾患の終末期と思われるとき、呼吸器感染症が疑われても抗菌薬を使用しないで看取ることはありますか

全くない	25名 (4.3%)
ほとんどない	164名 (27.9%)
ときどきある	291名 (49.5%)
よくある	99名 (16.8%)
常に	9名 (1.5%)

「ときどきある」、「よくある」、「常に」が全体の 67.9% を占めた

有効回答 588名

- 非がんの慢性呼吸器疾患の終末期に食事や飲水ができなくなったとき、補液（静脈内もしくは皮下投与）をしないで看取ることはありますか

全くない	8名 (1.4%)
ほとんどない	66名 (11.2%)
ときどきある	227名 (38.6%)
よくある	257名 (43.7%)
常に	30名 (5.1%)

「ときどきある」、「よくある」、「常に」が全体の 87.4% を占めた

有効回答 588名

## 15



## 多職種連携

## ポイント

多職種連携は、その有効性に関するランダム化試験でのエビデンスもみられ、エンドオブライフにある呼吸器疾患のケアを支えるために大切である。

エンドオブライフにある呼吸器疾患の緩和のためには、呼吸器疾患そのものの治療、症状を修飾する病態の治療、モルヒネを中心とする緩和医療、呼吸リハビリテーションなど、多面的なアプローチが必須である。患者の意思はもちろんのこと、介護者の思いや負担感もくみ取らなければならない。多職種が有機的な連携を組み、一つになって対応するチーム医療が、このようなケアを継続するために有効である。

前述の「非がん疾患のエンドオブライフ・ケアに関するガイドライン」においても、「緩和ケアチームによる多職種協働介入は、心地よいケアの選択や満足、QOLの向上に寄与し、推奨する。」とされている<sup>2)</sup>。例えば、多職種で構成された在宅緩和ケアチームの介入の効果をみたランダム化試験では、通常ケア群と比較して、30日後および90日後の満足度が高く、自宅での看取りが多く、救急外来への受診も病院への再入院も少なかった<sup>28)</sup>。

## 補足資料 / 8

## 全国の在宅診療医対象のアンケート調査結果 ⑧

## ▶ 一次調査

■ 多職種間でのコミュニケーションが、呼吸器疾患のケアや呼吸器症状の緩和に有効と思えますか

全く思わない	2名 (0.3%)
あまり思わない	8名 (1.4%)
どちらともいえない	31名 (5.3%)
そう思う	356名 (60.5%)
非常にそう思う	191名 (32.5%)

「そう思う」と「非常にそう思う」が全体の93.0%

有効回答 588名

## 16



## おわりに

非がん性呼吸器疾患・呼吸器症状の緩和ケアは、いまだエビデンスの少ない領域であるが、これまでのガイドラインでの記載や現在の在宅診療医の考え方および診療実態から一定のコンセンサスがえられたと考えている。

なお、本指針で説明した薬物療法、非薬物療法以外にも、漢方薬や鍼治療、心理療法、ハイフローセラピー、アロマセラピーなど症状緩和への有効性が期待される療法はある。詳細は他のガイドラインも参照されたい<sup>1)</sup>。また、2022年度診療報酬改定で在宅ハイフローセラピーが保険適応となり、今後多くの知見が集積されると予想される。本指針では、さまざまなバックグラウンドをもつ在宅診療医の誰もが実施できる、あるいは実施すべき診療を中心に記載させていただいた。在宅診療がきわめて重要な役割を担う領域であり、より多くの患者がエンドオブライフに在宅診療の恩恵を受けられることが期待される。



## ● 引用・参考文献

- 1) 日本呼吸器学会・日本呼吸ケア・リハビリテーション学会：非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針 2021. メディカルレビュー社，東京，2021.
- 2) 非がん疾患のエンドオブライフ・ケアに関するガイドライン. 日経 BP, 東京，2021.
- 3) 日本緩和医療学会：がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018 年版. 金原出版，東京，2018.
- 4) 植木 純，他：日本呼吸ケア・リハビリテーション学会，日本呼吸理学療法学会，日本呼吸器学会 —呼吸リハビリテーションに関するステートメント. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 27:95-114, 2018.
- 5) AMED 長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業：アドバンス・ケア・プランニング支援ガイド — 在宅療養の場で呼吸不全を有する患者さんに対応するために —
- 6) Higginson IJ, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2:979-87, 2014.
- 7) 日本老年医学会・日本在宅医学会・国立長寿医療研究センター：高齢者在宅医療・介護サービスガイドライン 2019. ライフサイエンス，東京，2019.
- 8) Brännström M, et al. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. *PREFER: a randomized controlled study.* *Eur J Heart Fail.* 16:1142-51, 2014.
- 9) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン：循環器疾患における緩和ケアについての提言 2021 年改訂版. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Anzai.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Anzai.pdf)
- 10) Tsuda T, et al. Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. *Respir Investig.* 50:34-9, 2012.
- 11) AMED 長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業：末期認知症高齢者の肺炎の緩和ケアについての臨床指針.
- 12) Campbell ML, et al. A Respiratory Distress Observation Scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med.* 13:285-90, 2010.
- 13) 津田徹監修. COPD と毎日の生活 -Boehringer-ingenheim.  
[https://pro.boehringer-ingenheim.com/jp/product/spiolto/patient\\_guidance/understanding\\_the\\_disease](https://pro.boehringer-ingenheim.com/jp/product/spiolto/patient_guidance/understanding_the_disease)
- 14) 池内智之，他：呼吸器疾患患者の特異的 ADL は要介護度と比例しない. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 27:153-6, 2018.
- 15) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会在宅呼吸ケア白書 COPD 疾患別解析ワーキンググループ：在宅呼吸ケア白書 COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者アンケート調査疾患別解析 第 1 版, p24-25, 2013.
- 16) 循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ：循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方について, p15, 2018.  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204784.pdf>
- 17) 日本呼吸器学会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 第 5 版. p116-7, メディカルレビュー社，東京，2018.
- 18) 森田達也、白土明美：死亡直前と看取りのエビデンス. p104-19, 医学書院，東京，2015.
- 19) 津田徹、平原佐斗司：非がん性呼吸器疾患の緩和ケア. p26-7, 南山堂，東京，2018.
- 20) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会：がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017 年版, p104-6, 金原出版，東京，2017.
- 21) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report), p56
- 22) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会：がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016 年版, 金原出版，東京，2016.
- 23) Kako J, et al. Fan Therapy Is Effective in Relieving Dyspnea in Patients With Terminally Ill Cancer: A Parallel-Arm, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 56: 493-500, 2018.
- 24) Wilson ME, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 323: 455-65, 2020.
- 25) 日本呼吸器学会：NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）ガイドライン第 2 版. 南江堂，東京，2015.
- 26) Takeyasu M, et al. Continuous Intravenous Morphine Infusion for Severe Dyspnea in Terminally Ill Interstitial Pneumonia Patients. *Intern Med.* 55: 725-9, 2016.
- 27) Yokomichi N, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med.* 36: 189-99, 2022.
- 28) Brumley R, et al. Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care. *J Am Geriatr Soc.* 55: 993-1000, 2007.

## 補足資料 / 9

## 呼吸困難に対するモルヒネの有効性に関するエビデンス

## 系統的レビューのまとめ

- ・非がん性呼吸器疾患の呼吸困難に対するオピオイドの効果をみたランダム化比較試験には、有効性のみられた研究とみられなかった研究が混在する。結果の不一致には対象患者の重症度や評価法の違いが影響していると推定される。モルヒネの効果は100mm Visual Analogue Scale (VAS) で10mm 弱の結果が多い。
- ・これまでのランダム化試験には、疾患の重症度において実臨床との解離がある。観察研究の結果をもとに推定すると、軽労作や安静時に難治性の呼吸困難を訴える非がん性呼吸器疾患患者の半数強がオピオイドの効果を実感すると期待される。
- ・後向き研究において、間質性肺疾患の患者を中心に、死亡直前の呼吸困難に対するモルヒネ持続皮下投与あるいは静脈内投与の有効性が認められている。

我々は、1980年から2020年10月までにMEDLINEあるいはCochrane Libraryに発表された論文より、非がん性呼吸器疾患による呼吸器症状に対するオピオイドの効果を評価したランダム化比較試験、前向き観察研究、後向き研究(対象者数>5人)を網羅的に解析した。

最終的に15のランダム化比較試験を抽出した。近年、2つの比較的大規模なランダム化比較試験が実施されており、Verberkt CAらの報告では、主要評価項目としてCOPD患者のCATスコアが、モルヒネ徐放製剤投与群でプラセボ群より臨床的に有意な変化量(MCID)を超えて良好であった(-2.18 points (95%CI, -4.14 to -0.22))。しかし、呼吸困難のNumerical Rating Scale (NRS)スコアには差がみられなかった。また、Currow DらによるCOPDなどの患者を対象に実施した研究では、モルヒネ徐放製剤投与群とプラセボ群の間で呼吸困難のVisual Analogue Scale (VAS)に差がみられなかった。

その他の13の研究においても、呼吸困難に対する効果の結果は一定しない。その一因として、mMRC2以上の呼吸困難を対象としている研究が多く、重症度が実臨床と大きく解離していることが影響していると推定される。安静時呼吸困難の患者のみを対象とした唯一のランダム化比較試験であるAbernethy APらのクロスオーバー試験では、モルヒネ徐放製剤の群で有意に呼吸困難のVASスコアが良好であった(朝-6.6mm (95%CI, -1.6 to -11.6)、夕-9.5mm (95%CI, -3.0 to -16.1))。

また、前述のVerberkt CAらの研究やCurrow Dらの研究において、mMRC3以上の症例を対象としたサブ解析の結果が報告されていて、いずれの報告でも一日で最も強い呼吸困難が有意に改善していた(順に、Worst NRS, -1.33 (95%CI, -2.50 to -0.16), Worst VAS, -7.81mm (95%CI, -14.65 to -0.97mm))。安静時には呼吸困難

のない症例を対象にしていることを考えると合理的な結果と思われる。mMRC3以上の症例を対象とした Abdallah SJ らの報告でも、75% が運動負荷時にモルヒネ速効剤がプラセボよりよかったと回答した（15% でプラセボがモルヒネよりよかったと回答）。また、MRC>grade 3 (mMRC  $\geq$  3 に相当) の COPD を対象とした Woodcock らの研究 (1982 年) は、副作用による脱落数の多い研究ではあるが、oxygen cost diagram という評価法においてジヒドロコデイン群で有意に主観的な機能障害が改善された。

ただし、Ferreira DH らは、Currow D らと同一研究でのオキシコドン群 (5mg 8 時間ごと) の効果を解析した結果を報告していて、mMRC 3 以上の対象者において、一日で最も強い呼吸困難も含めて有意な改善項目はなく (Worst VAS, -2.51 (95% CI, -10.33 to 5.31))、オキシコドンの効果はモルヒネより劣るのかもしれない。

また、これらのランダム化試験の結果においてオピオイドの効果は 100mmVAS で 10mm に達しない結果が多く、決して強くないことが推定される。段階数の少ない呼吸困難の評価法ではオピオイドの効果を検出できない可能性が高い。

一方、実臨床においては効果の平均だけでなく、実際に日常生活で効果を実感する患者の割合も重要である。mMRC2 以上を対象とした Currow D らの研究とオキシコドンの効果をみた Ferreira DH らの研究ではプラセボとの差はみられなかった。ただし、いずれの研究もプラセボ群で速効型モルヒネのレスキューとしての使用を許可していたことも影響していると思われる。また、mMRC2 以上を対象とした Verberkt CA らの研究では、呼吸困難の平均が NRS1 以上改善した割合がモルヒネ群 48%、プラセボ群 35% で有意差がなかった。しかし、より重症の呼吸困難の患者が総合的にモルヒネを希望する割合についての報告はランダム化比較試験にみられなかった。

このようなランダム化比較試験の欠点を考慮すると、バイアスリスクが大きいとはいえ、より実臨床に近い観察研究や後向き研究の結果も重視すべきと思われる。我々の系統的レビューでは、6 つの前向き観察研究と 5 つの後向き研究が抽出された。

Rocker GM らの研究では、オピオイドを開始した 44 人中 32 人が 4-6 ヶ月目までオピオイドを継続し、うち 30 人の調査で約 42% がオピオイドについて “*Very helpful*”、約 48% が “*Somewhat helpful*” と回答した (5-point Likert 法)。つまり、中断例を含めるとオピオイドを開始された全症例のなかで 3 割弱が “*Very helpful*” と評価し、全体の約 6 割が “*Very helpful*” あるいは “*Somewhat helpful*” と回答したことになる。同じく、Currow D らの観察研究でも、COPD を中心とする mMRC  $\geq$  3 の患者を対象にモルヒネを漸増投与し 1 週間隔の評価において、63% の患者で著しい副作用なく VAS で 10% 以上の呼吸困難の改善がえられた。対象患者や人種の違いはあると思われるが、本邦の実臨床においても、半数強の患者がオピオイドによる呼吸困難緩和の効果を実感すると期待される。ただし、前述のとおり、ランダム化比較試験 (Verberkt CA ら) において、プラセボ群でも 35% の患者が NRS $\geq$ 1 の呼吸困難の緩和を報告していて、盲検化されていない研究ではプラセボ効果が強く影響した可能性は否定できない。

最後に、間質性肺疾患の患者を中心とする死亡直前のモルヒネ持続投与について、本邦からの後向き研究が複数報告されていて、呼吸困難緩和の効果がみられている (Takeyasu M ら、Matsuda Y ら、Tsukuura H ら)。



## ● 〈ランダム化比較試験〉

## 本系統的レビューでの採択文献

- Verberkt CA, et al. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 180:1306-14, 2020.
- Kronborg-White S, et al. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease – a randomised placebo-controlled trial. *Respir Res.* 21:195, 2020.
- Currow D et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 75:50-6, 2020.
- Ferreira DH, et al. Controlled-Release Oxycodone vs. Placebo in the Treatment of Chronic Breathlessness-A Multisite Randomized Placebo Controlled Trial *J Pain Symptom Manage.* 59:581-9, 2020.
- Abdallah SJ, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J.* 50:1701235, 2017.
- Smith J, et al. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 117:831-5, 2006.
- Abernethy AP, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. *BMJ.* 327(7414):523-8, 2003.
- Poole PJ, et al. The Effect of Sustained-Release Morphine on Breathlessness and Quality of Life in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(6 Pt 1):1877-80, 1998.
- Eiser N, et al. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J.* 4:926-31, 1991.
- Munck LK, et al. Codeine in Analgesic Doses Does not Depress Respiration in Patients with Severe Chronic Obstructive Lung Disease. *Pharmacol Toxicol.* 66:335-40, 1990.
- Light RW, et al. Effects of Oral Morphine on Breathlessness and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease'. *Am Rev Respir Dis.* 139:126-33, 1989.
- Rice KL, et al. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest.* 81:287-92, 1987.
- Johnson MA, et al. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res Ed).* 286:675-7, 1983.
- Woodcock AA, et al. Breathlessness, alcohol, and opiates. *N Engl J Med.* 306:1363-4, 1982.
- Woodcock AA, et al. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med.* 305:1611-6, 1981.

## 〈前向き観察研究〉

- Smallwood N, et al. Integrated respiratory and palliative care leads to high levels of satisfaction: a survey of patients and carers. *BMC Palliat Care.* 18:7, 2019.
- Vicent L, et al. Degree of dyspnoea at admission and discharge in patients with heart failure and respiratory diseases. *BMC Palliat Care.* 16:35, 2017.
- Allcroft P, et al. The role of benzodiazepines in breathlessness: a single site, open label pilot of sustained release morphine together with clonazepam. *J Palliat Med.* 16:741-4, 2013.
- Rocker GM, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open.* 1:E27-36, 2013.
- Currow DC, et al. Once-Daily Opioids for Chronic Dyspnea: A Dose Increment and Pharmacovigilance Study. *J Pain Symptom Manage.* 42:388-99, 2011.
- Allen S, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis *Palliat Med.* 19:128-30, 2005.

## 〈後向き研究〉

- Matsuda Y, et al. Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias. *J Palliat Med.* 20:879-83, 2017.
- Takeyasu M, et al. Continuous Intravenous Morphine Infusion for Severe Dyspnea in Terminally Ill Interstitial Pneumonia Patients. *Intern Med.* 55:725-9, 2016.

- Colman R, et al. Outcomes of lung transplant candidates referred for co-management by palliative care: A retrospective case series. *Palliat Med.* 29:429-35, 2015.
- Tsukuura H, et al. Opioid use in end-of-life care in patients with interstitial pneumonia associated with respiratory worsening. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 27:214-9, 2013.
- Bajwah S, et al. Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients. *Lung.* 190:215-20, 2012.

## 補足資料 / 10

### 特発性肺線維症に対する緩和ケアの有効性に関するエビデンス

#### 系統的レビューのまとめ

- 特発性肺線維症の患者に対する緩和ケアの有効性をみたランダム化比較試験は少ない。多職種ケースカンファレンスによるケアプランニングの有効性が報告されている一方、緩和ケア外来の併診や新規教育プログラムの導入については、少数例での検討ながら否定的な結果もみられていて注意を要する。疾患早期からのケアの開始と継続が重要であると推察される。
- 複数の後向き研究において、間質性肺疾患患者における死亡直前の呼吸困難に対するモルヒネ持続皮下投与あるいは静脈内投与の有効性が認められている。

非がん性呼吸器疾患の緩和ケアに関する研究のほとんどは COPD を対象としたものであるが、日常診療では進行した間質性肺疾患や気管支拡張症の患者の症状緩和に苦慮することも多い。特に間質性肺疾患は COPD と比較して疾患の進行が早く、COPD で得られた知見が間質性肺疾患でも適用できるかは明らかでない。我々は、1980 年から 2020 年 10 月までに MEDLINE あるいは Cochrane Library に発表された論文より、間質性肺疾患に対する緩和ケアやエンドオブライフ・ケアの効果を評価したランダム化比較試験、前向き観察研究、後向き研究（対象者数 > 5 人）を網羅的に解析した。

我々の検索式にて抽出された 3 件の RCT に、Igai による文献レビューでの引用文献から 1 件の RCT を追加して解析した。Kronborg-White S らの研究は、モルヒネの効果をみた二重盲検試験であり、ベースラインからの呼吸困難は、モルヒネ群  $-11.0 \pm 3.3$  mm、コントロール群  $-3.5 \pm 4.7$  mm とモルヒネ群で良好であったが、症例数も少なく統計学的有意差には至らなかった。Bajwah らの研究は、進行した特発性肺線維症の患者に対する多職種ケースカンファレンスの効果をみた研究で、Palliative Care Outcome Scale (POS) と呼ばれる緩和ケアニーズをみる指標において、多職種ケースカンファレンスを受けた群で有意な改善がみられた。盲検化できないためバイアスリスクはあると思われるが、実臨床でも参考になる知見である。一方で、少数例のパイロット研究ではあるが、緩和ケア外来の併診の効果をみた Janssen K らの報告や、セルフマネジメントや ACP に相当する教育プログラムの効果をみた Lindell らの研究では、抑うつスコア

や身体的側面での健康関連 QOL スコアが介入群で有意に悪い結果がみられていて注意を要する。

前向き観察研究 (Allen S ら) や後向き研究の多く (Takeyasu M ら、Matsuda Y ら、Tsukuura H ら、Bajwah S ら) でオピオイドの効果が評価されており、呼吸困難緩和に関する良好な結果がみられている。いずれの研究も安静時に呼吸困難のあるケースや死亡直前のケースであり、このような症例に対するオピオイドの効果は、バイアスリスクの高い研究とはいえ、十分に支持されると思われる。

そのほか、Kalluri M らの後向き研究では、死亡前に多職種協働によるケアが開始されていた群では、呼吸器疾患関連での救急受診や入院が有意に少なかった。データベースを用いた研究でも、多職種協働によるケアを受けた群で、死亡前の1年間の医療リソースの使用とコストが少なかったと報告されている (Kalluri M et al. 2020)。

なお、本系統的レビュー実施後であるが、本邦から間質性肺疾患の呼吸リハビリテーションの効果をみた後向き研究が報告され、診断後早期の患者ほど呼吸リハビリテーションにより健康関連 QOL の改善を示した (Matsuo S ら)。病状の進行した状態からの緩和ケア導入ではなく、疾患早期からのケアの開始と継続が重要であると推察される。

● 本系統的レビューでの参考文献と採択文献

● 〈参考文献〉

- Igai Y. A narrative literature review of palliative care regarding patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Nurs Open. 5:536-45, 2018.
- Matsuo S, et al. Early Intervention of Pulmonary Rehabilitation for Fibrotic Interstitial Lung Disease Is a Favorable Factor for Short-Term Improvement in Health-Related Quality of Life. J Clin Med. 10:3153, 2021.

〈ランダム化比較試験〉

- Kronborg-White S, et al. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease – a randomised placebo-controlled trial. Respir Res. 21:195, 2020.
- Janssen K, et al. The impact of palliative care on quality of life, anxiety, and depression in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled pilot study. Respir Res. 21:2, 2020.
- Bajwah S, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. Thorax. 70:830-9, 2015.
- Lindell KO, et al. Impact of a disease-management program on symptom burden and health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their care partners. Heart Lung. 39:304-13, 2010.

〈前向き観察研究〉

- Allen S, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis Palliat Med. 19:128-30, 2005.

〈後向き研究〉

- Matsuda Y, et al. Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias. J Palliat Med. 20:879-83, 2017.
- Takeyasu M, et al. Continuous Intravenous Morphine Infusion for Severe Dyspnea in Terminally Ill Interstitial Pneumonia Patients. Intern Med. 55:725-9, 2016.

- Colman R, et al. Outcomes of lung transplant candidates referred for co-management by palliative care: A retrospective case series. *Palliat Med.* 29:429-35, 2015.
- Tsukuura H, et al. Opioid use in end-of-life care in patients with interstitial pneumonia associated with respiratory worsening. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 27:214-9, 2013.
- Bajwah S, et al. Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients. *Lung.* 190:215-20, 2012.
- Kalluri M, et al. Beyond Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis: Multidisciplinary Care With an Early Integrated Palliative Approach Is Associated With a Decrease in Acute Care Utilization and Hospital Deaths. *J Pain Symptom Manage.* 55:420-26, 2018.
- Kalluri M, et al. Health Care Costs at the End of Life for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Evaluation of a Pilot Multidisciplinary Collaborative Interstitial Lung Disease Clinic. *Ann Am Thorac Soc.* 17:706-13, 2020.

## AMED 長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業 「呼吸不全に対する在宅緩和医療の指針に関する研究」

### ● 構成メンバー

◎国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 在宅医療・地域医療連携推進部長	三浦久幸
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 理事長	荒井秀典
自治医科大学付属さいたま医療センター 総合医学第一講座（呼吸器内科） 教授	山口泰弘
東京大学医学部附属病院・医学系研究科 在宅医療学講座 特任准教授	山中 崇
名古屋大学大学院医学系研究科 国際保健医療学・公衆衛生学 准教授	平川仁尚
東京ふれあい医療生活協同組合 梶原診療所研修・研究センター センター長	平原佐斗司
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 緩和ケア診療部	西川満則
東京大学大学院人文社会研究科 死生学・応用倫理センター上廣講座 特任教授	会田薫子

### ● 謝 辞

本指針に関しまして、下記の先生方から貴重なご助言を頂戴しました。

ここに深く感謝申し上げます。

### 外部委員（50音順、敬称略）

植木 純	順天堂大学大学院医療看護学研究科臨床病態学分野呼吸器系
白髭 豊	医療法人白髭内科医院
竹川幸恵	大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター
武知由佳子	いきいきクリニック
津田 徹	医療法人社団恵友会霧ヶ丘つだ病院
富井啓介	神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
中田隆文	マリオス小林内科クリニック リハビリテーション科
浜野 淳	筑波大学医学医療系

## 在宅診療における非がん性呼吸器疾患・呼吸器症状の緩和ケア指針

発行日：2022年3月30日

発行者：AMED 長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業

「呼吸不全に対する在宅緩和医療の指針に関する研究」

研究代表者：国立長寿医療研究センター

在宅医療・地域医療連携推進部長 三浦久幸

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番