

終末期の呼吸困難への対応

手稲溪仁会病院 総合内科

作成者：萬 春花

監 修：松坂 俊

分野：緩和

テーマ：治療

最期の1週間に 呼吸困難を感じる患者は約半数

オーストラリアでPCOCが実施した前向きコホート研究で、最期の1週間における呼吸困難の実態を調査した。

- **対象** 緩和医療を受けた12778例(患者背景；55%癌患者, 45%良性疾患である神経疾患や心・呼吸器疾患を含む終末期患者)
- **方法** 亡くなる1週間前から呼吸困難症状をNRSで評価する。
- **結果** 呼吸困難は亡くなる1週間前に54%で出現し, 35%で中等度以上の呼吸困難を訴えた。呼吸困難のNRSと最も関連の強い因子は呼吸不全であった。NRSが高い呼吸困難と関連があるものとして, 年齢が若い, 男性, 心・呼吸器疾患, 倦怠感, 嘔気, 疼痛, 睡眠障害, Performance status, 病状の不安定などが挙げられた。

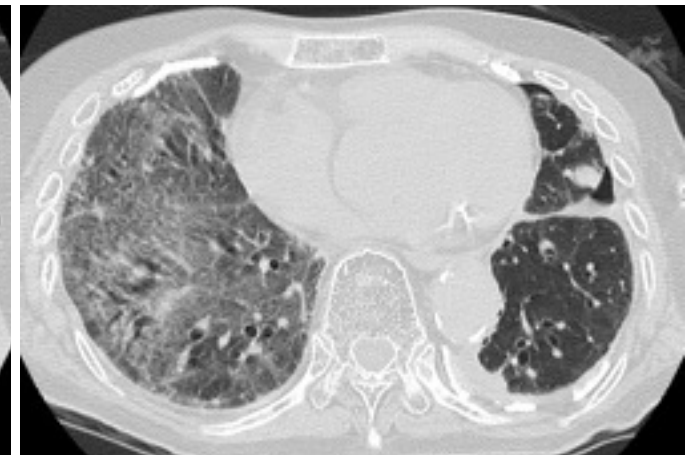
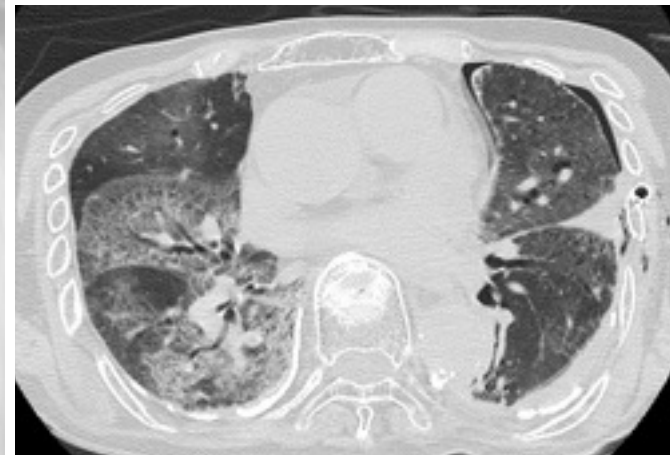
呼吸困難は終末期医療において
重要な対応すべき症状の一つである.

症例1 85歳男性

元々ADL自立. 3日前から発熱, 湿性咳嗽が出現, 徐々に呼吸困難, 全身倦怠感が進行し, 家族が呼吸が苦しそうな患者を見て救急要請した.

来院時はJCS200で苦悶様表情, 著名な努力呼吸, 呼吸数40回/分, リザーバーマスク10LでSpO₂ 96%の1型呼吸不全を呈し, 重症市中肺炎の診断となった. 気管挿管と人工呼吸器管理の適応と思われたが, 本人は意思疎通困難な状態であり, 来院された家族と面談したところ, 本人はもともと人工呼吸器などの機械を使用した治療を希望しておらず, 家族としても本人の意思を尊重することを確認し, 挿管はしない方針となった.

家族から, 呼吸が苦しそうなので苦痛をとってほしいと希望されたため, モルヒネを導入した.



症例2 78歳男性

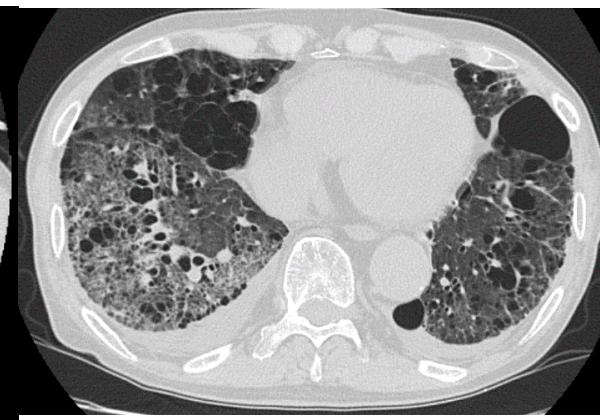
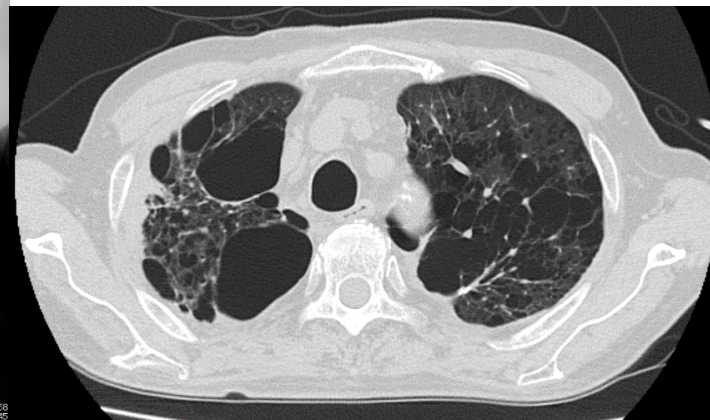
COPDでHOT導入をされている。2か月前に肺炎で入院歴あり、GOLD分類 IV期, D群であり、5年生存率は約50%だが、入院時のe-Prognosisで計算した1年死亡率は34%であった。

<https://eprognosis.ucsf.edu/calculators/>

5日前に39.6°Cの発熱があり、呼吸困難が出現し、喀痰の増加と色が黄色に変化していた。朝食事中に呼吸困難が増悪したため救急要請となった。

来院時は酸素10LでSpO₂が80%台となる状態であり、呼吸数も30回/分を超え、呼吸困難の訴えが強く、二酸化炭素は貯留傾向であった。

画像所見などから、COPD急性増悪と診断した。頻呼吸とCO₂貯留からは、気管挿管の適応ではあったが、本人、家族と十分に話し合い、人工呼吸器管理は希望されなかった。



Clinical Question

- 終末期において、多くの患者が呼吸困難による苦痛を感じる。
原疾患に対する標準的な治療は大切ではあるが、完治することが難しい場合が多い。
- 終末期の呼吸困難に対する症状緩和は、どのようにすれば良いだろうか？
- 終末期の非癌患者における呼吸困難への対応を、癌患者における呼吸困難への対応を参考に、オピオイドを中心に考えてみたい。

目次

- A. 定義 終末期, 呼吸困難, 呼吸不全とは
- B. 呼吸困難の評価と機序
- C. 終末期の呼吸困難の対症療法

終末期の定義について

- 「終末期」の定義は、右表のように各学会で定義が違う。
- 厚生労働省は、最期まで尊厳を尊重した人間の生き方に着目した医療を目指すことが重要であるという概念から、言葉の表記自体を「終末期医療」から「人生の最終段階における医療」に変更した。
- 今回は、治療により病気の回復が期待できなかったり、治療が困難になり看取りが近い場合として用語を使用する。

様々な「終末期」の定義

日本救急医学会	日本緩和医療学会	日本老年医学会
急性期	がんなど	高齢者、植物状態、認知症など
妥当な医療の継続に関わらず死が間近に迫っている状況①脳死②人工的装置に依存③治療法がない④回復不能な病気の末期が判明した場合	生命予後1か月と予想されるがん患者 ※米国では生命予後6か月以下	病状が不可逆的かつ進行性で、その時代に可能な最善の治療による病状の好転や進行の阻止が期待できなくなり、近い将来の死が不可避となった状態

各学会ガイドラインより引用

呼吸困難と呼吸不全の定義

- 「呼吸困難」とは、呼吸時の不快な感覚という主観的な経験と定義される。
 - 具体的な患者の言葉としては、「息苦しい」「窒息しそう・息がつまる」「息が吐けない」「胸が苦しい」といった表現が用いられることがある。
 - 他覚所見として頻呼吸、呼吸努力量の増加、低酸素血症などがあげられる。
 - 終末期における呼吸困難の背景には、精神的・社会的・身体的など、多面的な要因が絡むため、複雑である。
- 「呼吸不全」は、室内気吸入時の動脈血酸素分圧（PaO₂）が60Torr以下の状態である。

呼吸不全の分類

	I型呼吸不全	II型呼吸不全
血液ガス所見	PaO ₂ <60Torr A-aDO ₂ >20Torr PaCO ₂ >45Torr	PaO ₂ <60Torr A-aDO ₂ ≤10-20Torr PaCO ₂ ≥45Torr
病態	換気血流比不均衡, 肺胞拡散障害, シャント	肺胞低換気

呼吸困難を見たら

臨床での実践

- Step 1** 症状の質的・量的評価と診断
(原疾患の鑑別と評価に用いられるスケールの例)
- Step 2** 呼吸不全の有無と酸素療法
- Step 3** さらなる対症療法・症状緩和

呼吸困難を見たら

Step1 呼吸困難の量的・質的評価

- SpO2, 血液ガス, レントゲンなどの検査を施行する.
- 症状の性質を具体的に確認し, 経時的にフォローする.
 - Time of onset : 安静/労作時、体位、食後
 - Duration : 急激、acute-on-chronic、持続的/間欠的、進行性、夜間にかけて
 - Frequency : 頻回、増加傾向、単発的
 - Intensity : 日常動作や生活に支障が出るのか
 - Associated symptoms : 咳や痰を伴うか
 - 呼吸予備能 : 基礎に心疾患・呼吸器疾患があるか

鑑別疾患をあげ診断し,
治療介入する

肺炎→ 抗菌薬
気管支攣縮→ ステロイド
貧血→ 止血・EPO・輸血
気胸・胸水→ 胸腔穿刺・ドレーン
不整脈→ 抗不整脈薬・除細動
心不全→ 利尿薬・NPPV
気道閉塞→ 気管支鏡・ステント
喀血→ 気管支鏡・レーザー
上大静脈症候群→ ステロイド

呼吸困難の量的・質的評価のスケールの例

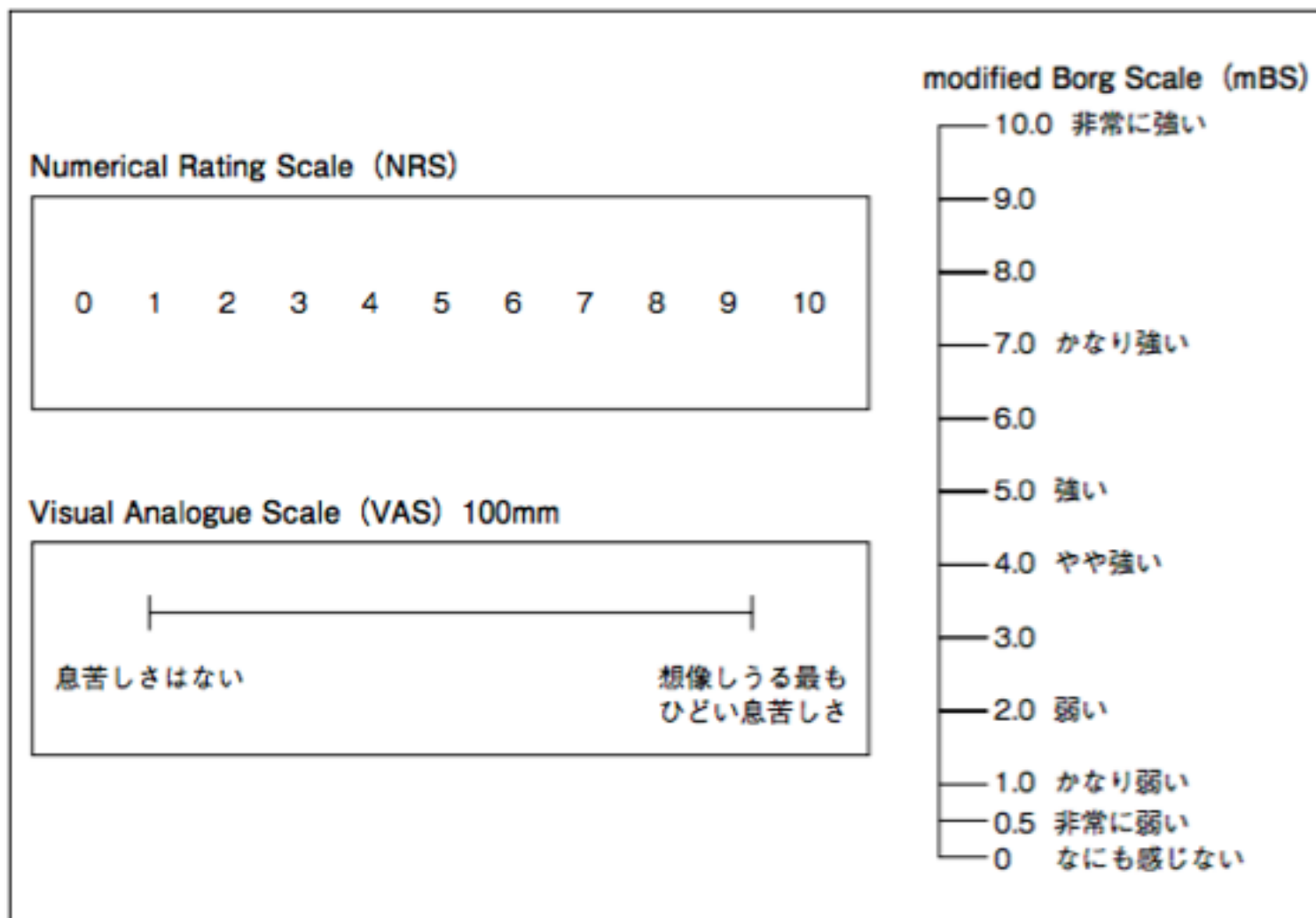


図.簡便な量的評価のスケール

NRS:対象はCOPD, がん患者. 横に羅列された0～10の11段階の数値で選択する.
 VAS:対象はCOPD患者. 100mmの直線上にマークする.
 mBS:対象は喘息, COPD, 拘束性肺障害患者. 水直線上に書かれた0～10の12段階の数値(+説明文)で選択する.

あなたの息切れ感、息苦しさについておたずねします。
 この数日間に感じられた息苦しさの状態にもっともあてはまる番号に
 各々一つだけ○をつけてください。感じたまま第一印象でお答えください。

	いいえ	少し	まあまあ	かなり	とても
1 らくに息を吸い込めますか？	1	2	3	4	5
2 らくに息をはき出せますか？	1	2	3	4	5
3 ゆっくり呼吸ができますか？	1	2	3	4	5
4 息切れを感じますか？	1	2	3	4	5
5 ドキドキして汗が出るような 息苦しさを感ずますか？	1	2	3	4	5
6 「はあはあ」する感じがしますか？	1	2	3	4	5
7 身のおきどころのないような 息苦しさを感ずますか？	1	2	3	4	5
8 呼吸が浅い感じがしますか？	1	2	3	4	5
9 息が止まってしまうような 感じがしますか？	1	2	3	4	5
10 空気の通り道がせまくなったような 感じがしますか？	1	2	3	4	5
11 おぼれるような感じがしますか？	1	2	3	4	5
12 空気の通り道に、何かひっかかって いるような感じがしますか？	1	2	3	4	5

図. Cancer Dyspnea Scale (CDS)

本邦で開発された、進行がん患者を対象とした質的評価。
 内容的妥当性は検証済み. 反応性の妥当性は未検証.

呼吸困難を見たら

Step2 低酸素血症を伴うのかどうか？

低酸素血症($\text{PaO}_2 < 60 \text{ Torr}$)を伴うI型呼吸不全では、酸素投与を行う。

- 低酸素血症($\text{SpO}_2 < 90\%$)がある患者においては、酸素吸入が空気吸入と比べてVASを有意に改善したとの報告がある。

Bruera E, et al. Lancet. 1993; 342(8862): 13-4.

NPPV・NHF

鼻カニューラやマスクで改善しないI型呼吸不全や、
低換気によるII型呼吸不全では、非侵襲的陽圧換気(NPPV)や
ネーザルハイフロー(NHF)を考える。

- NPPVガイドラインでは、終末期患者の急性呼吸不全にNPPVを使用してもよい。(Evidence II, C1)

NPPVの推奨度と疾患

推奨度A	推奨度B	推奨度C
COPD増悪 心原性肺水腫 免疫不全の増悪 拘束性胸郭疾患の増悪	人工呼吸器離脱 周術期の呼吸不全 DNI* 高齢者 重症肺炎 ARDS	終末期 悪性腫瘍 間質性肺炎

*DNI: Do Not Intubate

NHFにおけるエビデンス

- 急性呼吸不全に対するNHFと他の酸素療法(NPPV含む)との死亡率, 挿管率における比較をRCTのシステマティックレビュー14件の研究, 2507例で解析したところ, 死亡率, 挿管率は有意差は無いもののNHFの耐用性と快適性, 呼吸困難スコアも良いと報告されている.
Monro-Aomeville T. et al. Crit Care Med. 2017 Apr;45(4):e449-e456.
- 多施設RCTで, 310例のARDSと肺炎による急性I型呼吸不全におけるNHF, NPPV, マスクでの生存率, 気管挿管率に有意差はなかったが, P/F < 200の重症例については, NHFが有意に挿管率, 死亡率が低かった.
Frat J-P, et al. NEJM 2015; 372:2185-96.
- NPPVのガイドラインの推奨度B,Cにおいて, NHFがセカンドラインあるいはファーストラインとしての選択肢になりうる.
日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2016; 26(1): 21-25.

NHF, NPPV, マスクの比較

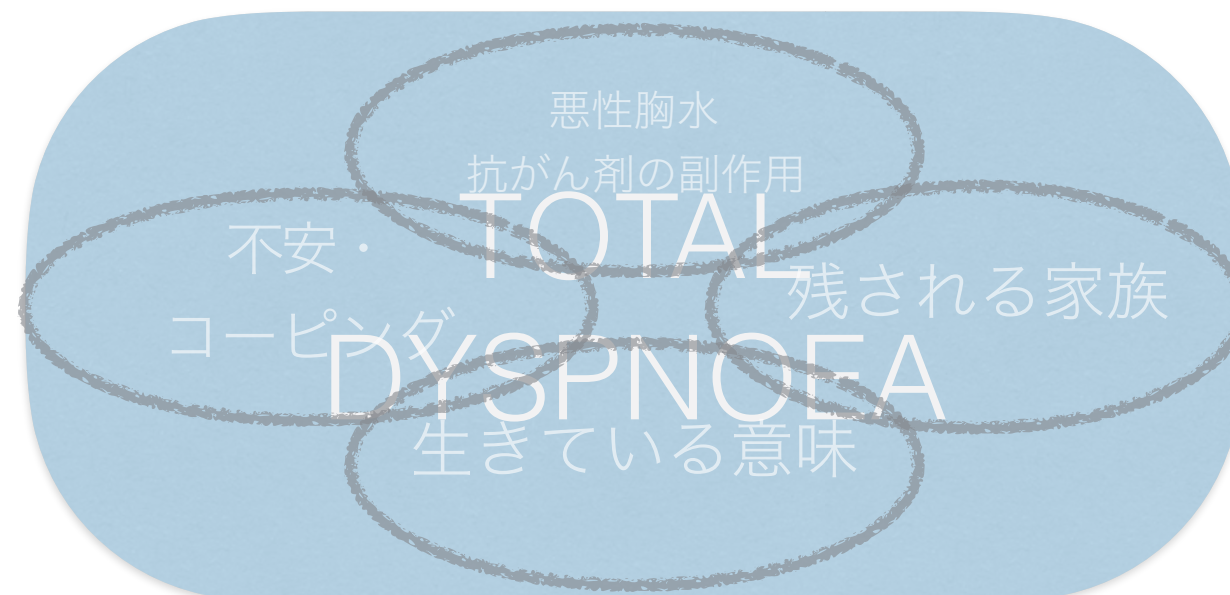
	NHF	NPPV	酸素マスク
QOL	食事, 会話が可能, 睡眠障害が少ない	フィッティングが悪いと不快, 圧迫感あり 皮膚トラブル	
見た目	良い	悪い	
II型呼吸不全への適応	未検証	あり	
FiO2	21~100%	21~100%	約60%(リザーバーなら約90%)
PEEP	2~4cmH2O程度	0~24cmH2O	なし
診療報酬	160点	819点	65点

呼吸困難を見たら

Step3 難治性の呼吸困難への対応

原因に応じた治療をした上で、低酸素血症を伴わない場合やStep2を経てもなお呼吸困難が続く場合は、「難治性の呼吸困難(refractory dyspnoea)」として、症状評価をもとに、対症療法・症状緩和を考えていく。

治療抵抗性・難治性の呼吸困難は全人的苦痛と同様にtotal dyspnoeaとも言われる。治療介入が不可能な病態による身体的苦痛、孤独感・不安感などの心理的苦痛、その他にも、社会的苦痛やスピリチュアルペインが複雑に絡んでいるため、全人的ケアが必要である。



呼吸困難をきたす機序

【大脳皮質・呼吸中枢における刺激情報の処理】

【受容体や修飾因子】

1. 呼吸困難の発生

2. 呼吸困難の認知

3. 呼吸困難の表出

呼吸困難
による苦痛

- 機械受容体(気道・肺の伸展受容体など)
- 化学受容体(頸動脈小体、大動脈弓など)
- 呼吸中枢(延髄のCO₂受容体)

- 薬物(例えばオピオイド)
- 身体化
- 不安、抑うつ

- 精神心理的状况(パニックや不安)
- 信仰宗教
- 社会的文化的背景

酸素化/換気の改善
呼吸回数の減少

今回はこれを取り上げる

オピオイドや
ベンゾジアゼピンなど

精神科の介入など

それぞれに対応した
治療が必要

呼吸困難の対症療法・症状緩和のエビデンス

1. オピオイドの安全性
2. 癌患者におけるエビデンス
3. COPD、心不全、肺炎におけるエビデンス
4. 現在の治療方針（私案）

オピオイドの 安全性に関するエビデンス

オピオイドの安全性とは、呼吸抑制を生じずに症状緩和を少し期待できるような使い方である。

- 低酸素血症に対するオピオイドの安全性は示されていない。
- COPD患者においては、モルヒネ20mg以上だとCO₂が貯留する傾向があると報告されている。
Rice KL et al. Br J Dis Chest. 1987 Jul;81(3):287-92.
- 在宅で死亡した状態の悪い進行がん患者におけるモルヒネ投与量が120mg/日未満の場合とそれ以上の場合で死亡までの期間の中央値が2日 vs 6日と、モルヒネ投与量が多いからといって死期を早める報告はない。

Bengoechea et al. J Palliat Med. 2010;13(9):1079-83.

がん患者の呼吸困難における モルヒネのエビデンス

- 緩和病棟でモルヒネのタイトレーションをしたところ (2.5-20mg), 呼吸回数の低下が見られた. NRSも安静時, 労作時ともに下がり, SpO₂ や経皮的PaCO₂には変化がなかった.

*Clemens EK et al. J Palliat Med. 2008;11:204–216.
J Pain Symptom Manage. 2007;33:473–481.*

呼吸数(回/分)の変化

モルヒネ開始前	30分後	90分後
41.8 ± 4.7 (35.0–50.0)	35.5 ± 4.2 (30.0–40.0)	25.7 ± 4.5 (20.0–32.0)

安全性が確認されている
呼吸数の減少のエビデンスは
35～50回/分→20～30回/分

- 83人の患者(原疾患；COPD 54%, 癌 29%, 間質性肺炎 12%)が参加した前向きコホート研究. モルヒネ徐放剤 10mgから開始し, 1週間ごとの効果判定で必要であれば 10mg/週ずつ増量し, 最大投与量は30mgまでとした. 6割の患者でVAS 17.1mmの改善を認めた. また, 効果があった患者の7割が10mgで十分効果が得られた.

Currow et al. J Pain and Sym Manage. 2011;42(3): 388-399.

症状緩和にエビデンスのある
用量はモルヒネ10～30mgである

がん患者の呼吸困難における オキシコドン・フェンタニルのエビデンス

- モルヒネは肝臓でグルクロン酸抱合により約50%はモルヒネ-3-グルクロニド(M3G)に、約10%はモルヒネ-6-グルクロニド(M6G)に代謝され腎排泄される。M6Gは鎮痛鎮静作用を持っていることが知られており、腎機能低下患者ではM6Gの蓄積により過鎮静へと至る可能性がある。このため、 $Cr > 2.0\text{mg/dl}$ あるいは $Ccr < 30\text{ ml/min}$ の患者にはモルヒネの使用を避けるべきとも報告されている。
- 腎不全患者にはオキファストの 代用による呼吸困難の改善については症例報告も含めて散見されている。
新城拓也ら. 癌と化学療法 2006;33(4):529-32.
余宮きのみら. がん患者と対症療法 2005; 16: 52-6.

COPDでの使用例: オキシコドン10mg/日で数日反応を評価し、10%のVASの改善が得られなければ2倍量に増量して5-7日程度反応を見る。
Int J COPD.2006 Sep; 1(3): 289-304.
- フェンタニルは他のオピオイドに比べ治療域と中毒域の範囲が狭いため、調整が難しい。

フェンタニル持続静注となると、フェンタニル0.25mg/1A+生食20mlで10倍希釈計25mlとして0.8ml/h~1.25ml/h (経口モルヒネ換算で20-30mg)であり、調整幅が狭い。フェントステープは1mgが最小量(経口モルヒネ換算30mg)

Journal of Pain&PalliativeCare Pharmacotherapy 2011; 25: 316-334.

COPDにおける オピオイドのエビデンス

- GOLDのガイドラインでは呼吸困難に対する酸素投与, オピオイド, 送風は並列されている(Evidence C). *GOLD 2017*
- COPDの患者を対象とした呼吸困難に対するモルヒネの研究は数多くあるが, VASの軽度低下, 運動耐応能の改善の傾向, 呼吸状態の安全性としては示されたものの, QOLの改善は示されていない.
Eiser N et al. Our Respire J 1991; 4:926-31.
Johnson MA et al. BMJ Clin Res Ed 1983; 286: 675-7.
- COPD患者のオピオイドのリスクの報告もある. 気流制限のあるCOPD 外来患者11人においてコデイン30mg1日4回(経口モルヒネ換算20mg) かプロメタジン25mg1日4回を処方し, 24時間後と1か月後のPaCO₂を測定したところ, 自覚症状の改善は認めず, PaCO₂の増加を認めた.

Rice KL et al. Br J Dis Chest. 1987 Jul;81(3):287-92.

慢性心不全における オピオイドのエビデンス

- ACCF/AHAやEJCのガイドラインにはオピオイドの明確な記載はない.

ACCF/AHA 2017

- Oxberryらの研究で、呼吸困難を呈するNYHAIII-IVの慢性心不全の外来患者33人で経口モルヒネ20mg/日もしくはオキシコドン10mg/日かplaceboのいずれかを4日間連日投与を1週間ごとに繰り返し使う事で1週間での効果は認められなかったが、3か月後にplaceboに比べ効果が得られたとの報告がある.

Oxberry SG et al. J Palliat Med. 2013;16(3):250-5.

- Johnson らの研究では、呼吸困難を呈するNYHA3-4の慢性心不全の外来患者10人で経口モルヒネ20mg/日4日間連日投与したところ2日目で6人がVAS 23 mm ($P = 0.022$) の改善があったと報告されている.

Johnson MJ Eur J Heart Fail. 2002 Dec;4(6):753-6.

間質性肺炎における オピオイドのエビデンス

- 特発性間質性肺炎の中で最も予後不良なのは特発性肺線維症である。診断からの平均生存期間は3-5年とされている。終末期は肺癌より呼吸困難症状が強いことがしばしば経験される。

Indian Journal of Palliative Care 2016;22(3) 282-287.

- Allensらの報告では呼吸困難のある特発性肺線維症患者11人においてダイアモルフィン2.5mg皮下注した15分後に症状の評価をしたところ、VAS 100mmが47mmまで減少し、呼吸抑制や循環抑制を起こさなかった。

Allens S. Palliat Med. 2005 Mar;19(2):128-30.

急性呼吸不全における オピオイドのエビデンス

- 急性期の呼吸不全を呈する状態におけるオピオイドによる症状緩和のエビデンスはない.

薬物療法以外の 呼吸困難に対するエビデンス

非薬物治療のエビデンスは, COPD患者における研究である.

- 体位 - 患者が自然に楽な体位を見出していることが多い.
背景疾患に関係なく臥位 より座位の方が楽ということが多い.
- 食事 - 咀嚼しながら呼吸することが負担になる可能性があるため,
1回の量を減らした方が楽かもしれない.
- 排痰 - 腫瘍からの分泌物が多い, 筋力低下で痰の喀出が難しいなど
痰が多い場合はオピオイドを使用すると喀出困難となる.
COPD患者の呼吸リハビリで行われている体位ドレナージ,
胸郭squeezingはADLの低下した患者でも有用である.
- 呼吸法 - 浅速呼吸や肺過膨張がある場合に口すぼめ呼吸は呼吸回数減少させ,
換気の改善が得られる.
- 送風 - 酸素化を維持した上で, 顔に送風することで呼吸困難が軽減される.

Buckholz GT, et al. Curr Opin Support Palliat Care, 3: 98–102, 2009.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.:CD005623
Galbraith S, et al. J Pain Symptom Manage 2010; 39: 831-8.

私案

- 呼吸困難に対する薬物療法として現時点でエビデンスが多いのはモルヒネであり, 経口モルヒネ10mg~30mgで効果が期待でき, 腎不全のある場合には代用としてはオキシコドン10mg程度も考慮される.
- 挿管できない時の酸素化低下に対する対応にはNPPVが考慮されるが苦痛を伴うことが多く, NHFを考慮する.
- その他, COPDに関しては, 理学療法などの非薬物療法の効果が期待できるが, 他疾患では不明.
- 対症療法でも対応困難な場合は, 鎮静についての検討をする.

症例1のその後

重症肺炎として抗菌薬(CTRX+LVFX)で加療を開始した.

苦悶様表情を呈しており,呼吸回数が40回/分と多く,酸素化はマスクで維持されたため,モルヒネ持続皮下注0.5mg/h (モルヒネ内服換算24mg/日)から開始した.

1時間後には呼吸数が35回程度に,モルヒネ持続皮下注の流量を1mg/hに増量し,数時間後には25~28回までに落ち着いた.

「苦しくなさそうになってよかった」と家族の満足度も得られた.

酸素化は維持され,翌日マスク6Lにまで下げられた.

意識レベルの改善なく,入院7日目に徐々に血圧低下し永眠された.

症例2のその後

肺炎に関しての十分な抗菌薬加療（CFPM+CPFX）を行い、COPD急性増悪としてステロイドも併用した。呼吸苦については酸素化悪化によるものと考え、NPPVを導入した。

酸素化改善に伴い呼吸苦は改善したが、違和感、不眠を訴えていたため、ネーザルハイフローを使用したところ症状の著大な改善を得たため、そのまま継続した。また、同時にリハビリを開始した。入院5日後には酸素化のさらなる改善が得られた。

自宅退院をすることが出来たが、退院時にAdvanced directiveも再度話し合い、今後状況悪化時、特にCOPDの増悪によるCO2ナルコーシスについて十分説明し、挿管、気管切開はしない旨を確認した。

一時落ち込んだ様子もあったが、リハビリで動くことも出来るようになり、元気に自宅退院となった。

患者の周囲の介護者に関連する事項

呼吸困難は患者自身の苦痛であるが、**患者の介護者**も共感に基づくであろう苦痛や不安を感じる。

イギリスの25組の呼吸困難を呈する終末期患者の介護者への実際の意見をアンケートで分析した論文があり、介護をするにあたり、心構えとして主要な6つの項目が挙げられていた。

**呼吸困難のある終末期患者を支える
介護者側の教育も大切である。**

①呼吸困難の原因に対する理解

患者の実際の病態や画像の供覧など

②呼吸困難に付随する不安・パニック症状に対する理解や対応

心因的要素も症状制御に大事である

③感染の制御

例えば口腔衛生に留意するなど

④生活範囲・活動量の維持

動けるなら無理せず動いてもらう

⑤QOL向上の維持

散歩をしたり生活の質を上げる

⑥病気の進行とともに呼吸困難が増悪するというTrajectoryを理解する

不安ですぐ病院へ連れて行こうとしない

重度の認知症の高齢者における 肺炎の治療のエビデンス

高齢化社会となり、重度の認知症患者の誤嚥性肺炎による入院をよく経験する。米国で発表されたCASCADE studyは、重度の認知症患者の肺炎に対する治療や入院についての実態を調査した画期的な研究である。

- **対象** 米国の重度の認知症患者の肺炎240例の前向き観察研究
- **方法** 点滴抗菌薬投与を受けた場合と受けない場合で死亡率、満足度を検討
- **結果** 154人の患者で最期の6か月の間に229件の肺炎を発症した。死亡リスクは80%減少し、「入院を希望しない」という意思決定があり入院しなかった場合は死亡リスクが2.21倍に増加したが、人生の最期が満足に過ごせたかの指標は、抗菌薬非使用患者＞使用患者＞入院患者の順で満足度は高かった。入院患者はより侵襲的な処置を受けた。

J Am Geriatr Soc 2006; 54: 290-5

**呼吸困難の原因についての適切な治療は必要ではあるが、
抗菌薬治療や入院がいいとは限らない。**

Take home message

- 終末期患者における呼吸困難は多い。
呼吸困難を見たら、原疾患の治療は大前提であり、
難治性の呼吸困難に対しての症状緩和も考えることが
大切である。
- 患者の病気の理解、今後の予測が大切であり、特に
可逆的な原因があれば適切に治療するが、侵襲的な
治療に関しては患者の威厳、QOLを考えた方針を
話し合う必要がある。