

【要約】

Benzodiazepine use in advanced cancer patients on opioids:

prospective observational study

(オピオイド使用進行がん患者に対するベンゾジアゼピン系薬剤の使用：

前向き観察研究)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：磯野 史朗教授)

吉村 晶子

<背景>

がんの終末期には、がんによる痛みのほかに、呼吸困難感や腹部膨満感などの様々な身体的症状が問題となる。これらの身体的な症状に加えて、不安や不眠など心理社会的症状を高率に合併すること、またそれぞれが相関して症状を高めあうことが知られている。がんの終末期には、迅速にこれらの症状に対処していくことが非常に重要であり、オピオイドやベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬が必要となることがある。しかし、この二つの薬剤はともに呼吸抑制作用を持ち、またせん妄の要因となることも知られているため、併用が避けられることもある。

近年欧米では、外来で処方されたオピオイドなどの薬剤への依存に加えて、オピオイドとベンゾジアゼピン系薬剤が併用された場合の在宅死の増加が問題となっている。終末期がん患者の症状緩和では、全身状態は悪く、副作用によるリスクは非常に高くなると考えられる。しかし、終末期に限られた時間の中では、一般的なバイタルサインモニターを身体に直接装着すること自体が負担となってしまうこともあり、科学的には十分な検討がなされていない。終末期における様々な症状の緩和には、効果発現の速いこれらの薬剤は必須であると筆者は臨床的に感じており、この安全性についての検討が必要であると考えた。

<方法>

近年、非接触、非拘束の生体情報測定計を用いると、患者の活動を一切制限することなく呼吸・活動パターンを長期間連続的に測定することが可能となっている。そこで、この測定計を用いて、オピオイド使用患者へのベンゾジアゼピン系薬剤による呼吸への影響についての研究を行った。この測定計はベッドの脚の下4か所に荷重計を装着し、ベッドの重心の変動をとらえることによって呼吸や体動を測定する装置であり、療養ベッドに装着するだけで、患者に負担を与えることなく昼夜ともにデータを取得することが可能である。呼吸に伴う横隔膜の上下運動による肝臓の動きを感知することによって、呼吸の頻度や呼吸の大きさを測定する。また、体動があるとベッドの重心が大きく動くため、この加速度を測定することによって、体動の指標となる体動指数を計算する。体動指数は睡眠中に低下することから、睡眠の良い指標になることが先行研究で明らかとなっている。

当グループでの先行研究から、緩和医療期の患者では、夜間の呼吸数は1分間に12回程度であることが明らかになっている。呼吸数が1分間に10回以下の徐呼吸になることが臨床的には有害であると考え、本研究では3回/分以上の呼吸数低下を危険な呼吸抑制と定義し、サンプルサイズは13人と計算した。経過中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用しない症例など drop out の可能性も考慮し、症例数を40人と設定した。頭頸部癌や気管切開を持つ患者では、上気道の機能が正常構造の場合と異なり、薬剤の呼吸への影響を正確に検討できないと考え除外基準とした。

2022年1月から2022年9月まで、当院に入院した症例から、入院時に研究計画について説明同意取得を行い、生体情報測定計を装着し、退院まで連続してデータを取得した。入院時にオピオイドが定期投与されていた症例、または、オピオイドの定期投与が始まった症例に、初めてベンゾジアゼピン系薬剤が投与されたタイミングでのデータを解析した。

<結果>

データを取得した40例のうち、15例では両薬剤を併せて使用しなかった。オピオイドとベンゾジアゼピン系薬剤の両方が投与された、研究対象となる症例は25例であり、そのうち、機器の不具合の為にデータが取得できなかった1例を除き、24例が解析対象となった。

解析対象の患者背景では年齢は70歳程度、性別に大きな差はなかった。がんの種類としては、消化管のがんが約半数を占め、がん患者の全身状態の評価によく用いられるカルノフスキーのパフォーマンスステータスは中央値40と全身状態の不良例ばかりであった。それぞれの症例で、ベンゾジアゼピン系薬剤が投与された時点でのオピオイドの使用量は経口モルヒネ換算で中央値38mgであった

ベンゾジアゼピン系薬剤が投与された目的では、不眠が一番多くその他不安、吐き気、呼吸困難感等であった。75%の症例で薬剤は夜間に投与されていた。また実際に投与された薬剤は、ジアゼパムの坐薬が最も多く、経口内服が難しく、全身状態が悪い症例の多いことがここからもわかった。

ベンゾジアゼピン系薬剤の症状緩和効果を評価するために、体動指数について検討したところ、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与後1-5時間後までは体動指数は有意に低下していた。その低下の程度はベンゾジアゼピン系薬剤非投与の前日と同程度であり、対象となる苦痛がベンゾジアゼピン系薬剤により緩和された結果と考えられ、有効な症状緩和がなされたと推測された。

主要評価項目である、呼吸数は、平均するとベンゾジアゼピン系薬剤投与前後では変化はなかった。しかし、症例によってベンゾジアゼピン系薬剤投与後に呼吸数が最低となる時間帯が異なっており、これは、使用薬剤、投与経路、投与量がそれぞれの症例によって異なることや、日中に投与している症例も含まれることが関係していると考えられた。

そこで、呼吸数が最低となった時間での、呼吸数の変化を比較したところ、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与前後で有意な呼吸数の減少がみられた。しかし夜間には睡眠に伴う呼吸パターンの変化が生理的に認められ、一般的に呼吸数が減少するため、呼吸数の減少の原因がベンゾジアゼピン系薬剤のみではない可能性が考えられる。これを評価するため、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与していない前日の同じ時間帯での呼吸数の変化を調べたところ、同程度の呼吸数の減少がみられた。また、この二つの状況での呼吸数の減少を比較すると有意な差はなく、呼吸数の減少がベンゾジアゼピン系薬剤投与に起因するものではないと考

えられた。つまり、症状緩和目的にベンゾジアゼピン系薬剤を投与すると呼吸数が有意に減少したが、その変化は生理的な呼吸数の低下と相違はなく、薬剤の投与による有害な呼吸変化を来しているわけではないことが明らかとなった。

<考察>

延髄の呼吸中枢では、気道・肺・胸郭・筋肉などの効果器内の機械センサーからの情報による神経を介する調節、血液ガスの PaO₂、PaCO₂、pH の情報による血液循環を介する調節と、意識レベルや痛みや情動・体温などの大脳からの情報を介する調節が複合的に影響し、呼吸効果器での呼吸出力を調整する。オピオイドは二酸化炭素に対する反応を低下させることから呼吸回数を低下させることが知られ、ベンゾジアゼピン系薬剤はオピオイドと同様に二酸化炭素に対する中枢化学受容体への反応を低下させることに加えて、頸動脈小体を介した末梢化学受容体の反応を低下させることが知られている。更にベンゾジアゼピン系薬剤は意識レベルを低下させることにより、気道の開存性を低下させる効果を有する。

本研究では、ベンゾジアゼピン系薬剤による意識低下・上気道閉塞による呼吸抑制を予測していたが、そのような結果は得られなかった。これは、終末期患者はるい瘦が強い症例が多く、肥満がリスクとなる上気道閉塞が起こりにくいことが一因と考えられる。また、身体的な症状が強い場合は、呼吸努力が強くなり過度な吸気圧が発生すると気道閉塞リスクが高まるが、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により症状が緩和された結果、呼吸努力が改善し安定した呼吸パターンとなったと考えている。

<制約>

緩和医療期の症例では入院時には全身状態が悪い場合が多く、研究の説明や同意取得が負担となってしまう事から、対象症例を最小限に限定せざるを得なかった。同時に、症状緩和を最大限に行う必要があるという観点から、ベンゾジアゼピン系薬剤非投与の対照群を設けるランダム化比較試験の計画は現実的ではない。

また、症状緩和目的に投与される薬剤は反復投与されることが一般的であるが、今回の検討ではベンゾジアゼピン系薬剤を初回投与したタイミングでの呼吸への影響を検討できたにすぎないため、薬剤を反復投与した場合や、その他の意識に影響する薬剤との相互作用などについて、ベンゾジアゼピン系薬剤を安全に使用するためにはさらなる検討が望まれる。

<結論>

がん終末期患者の症状緩和にベンゾジアゼピン系薬剤は有用であり、オピオイドの定期投与を受ける進行がん患者における呼吸抑制は、臨床用量のベンゾジアゼピン系薬剤の投与によっては増強されないことが明らかとなった。今後、ベンゾジアゼピン系薬剤の終末期での使用の安全性について、さらなる研究が必要である。