

<Cover Letter>

終末期におけるステロイド療法は有効性を示されているが、その適応、開始時期などに関して統一した見解はない。国内では予後1~2か月を開始の目安としていることが多い。今回、研修中に倦怠感の改善を目的にステロイドを投与開始したものの効果を得られなかった症例を経験し、がんの終末期におけるステロイド投与の対象、投与開始時期に関して文献的に考察し検討した。

【症例】
 79歳、男性
 #膵癌、癌性腹膜炎、癌性胸膜炎
 既往歴：前立腺癌、気管支喘息、糖尿病
 現病歴：食欲低下、全身倦怠感を主訴にX年11月に受診され、膵癌、多発肝転移と診断された。既に体力低下著しく抗がん剤治療のメリットは少ないと判断され、BSCの方針となった。X+1年1月に癌性胸膜炎、癌性腹膜炎を合併し診断され、更なるADL低下が予想されたため、当在宅センター紹介となる。

<初回訪問時>
 意識清明。安静時SpO₂ 96%、呼吸数24回/分。自宅2階の寝室に上がる際にも呼吸苦を認めた。経口摂取は少ないながら可能であった。
 US:両側胸水+、腹水+。HOT導入とし、疼痛管理としてトラマドール+ロキソプロフェンであったが、ジクロフェナクナトリウム経皮吸収型製剤+ヒドロモルフォン塩酸塩に変更。倦怠感に対して、血液検査などから二次的倦怠感是否定的と判断し、血糖測定をしながらベタメタゾン1mgを開始とした。

<経過>
 HOTにより呼吸苦は改善したものの倦怠感は変わりなかった。血糖の極端な上昇は認めなかった。一方で経口摂取が困難となりステロイドの増量も効果は期待できないと判断した。訪問開始5日目からほぼ臥床が続く状態となった。8日目の訪問の際にも痛みはないものの倦怠感改善はなかった。9日目には意識レベル低下し同日死亡となる。

<考察>

研修期間中に経験したステロイド投与症例に対して、Matsuoらの研究で示された予測因子を検討した。なお、有効性に関しては患者の印象として『効いた感じ』や家族による『経口摂取量の増加』『発語量の増加』などの評価をもとに担当医の主観的な判断とした。

【ステロイド有効例】

症例	年齢	性別	病名	導入目的	ステロイドの種類と用量	麻薬の使用	投与開始時のPPS	胸水/腹水	投与開始から死亡までの日数
①	83	M	悪性中皮腫	食思不振	ベタメタゾン 1mg	有り	40	不明	35日
②	84	M	十二指腸癌	食思不振	ベタメタゾン 1mg	有り	40	なし	10日
③	56	F	S状結腸癌	食思不振	ベタメタゾン 2mg	有り	60	なし	39日
④	81	M	胃癌	食思不振	ベタメタゾン 1mg	有り	50	あり	35日
⑤	73	M	膵癌	食思不振	デキサメタゾン 4→2mg	有り	50	なし	17日

【ステロイド無効例】

症例	年齢	性別	病名	導入目的	ステロイドの種類と用量	麻薬の使用	投与開始時のPPS	胸水/腹水	投与開始から死亡までの日数
①	79	M	膵癌	倦怠感	ベタメタゾン 1→2mg	有り	50	あり	9日
②	87	M	胃癌	倦怠感	ベタメタゾン 1mg	有り	20	あり	4日
③	84	M	胃癌	食思不振	ベタメタゾン 2mg	有り	60	あり	高血糖のため中止
④	74	M	胃癌	食思不振	ベタメタゾン 2mg	有り	60	あり	5日

【結果のまとめ】

- 導入目的は食思不振は、患者の食べたいという気持ちを叶えたいという思い、倦怠感苦痛の緩和としてであった。
- ステロイド投与対象に明確な基準はなく、食思不振、倦怠感ともに二次的な原因が否定的で、がん悪液質症候群と考えられる症例を対象としていた。
- 有効例は全例、食思不振に対しての適応で、倦怠感に対して投与した症例は無効であった。
- ステロイドの種類はほぼベタメタゾンで、有効・無効にかかわらず投与開始量は1~2mgであった。
- 投与方法は症例⑤を除き、漸増法がほとんどであったが、有効例では初回投与量で有効であった。無効例では症例②は漸増したものの増量直後に経口摂取ができなくなり、それ以外の症例は漸増するまでに病状悪化し経口不能となった。
- 有効・無効全例に既に医療用麻薬が導入されており、NRSがある程度高い症例と考えられた。
- ステロイド開始時のPPSはほとんどの症例で40以上であったが、無効例は全例胸水もしくは腹水を合併しており、無効例では全身状態が、すでに悪化している状態であると考えられた。
- 結果的にステロイド無効例は投与開始の段階で既に予後が10日以内の患者がほとんどであった。

<適応と投与開始時期に関して>

コルチコステロイドの有効性の予測因子(Matsuo ら, 2016) n=179

Factor	Odds Ratio	95% CI	P-value
NRS(Numerical Rating Scale) score 5以上	6.6	2.8-15.4	<0.001
PPS (Palliative Performance Scale) score 40以上	4.4	2.1-9.3	<0.001
眠気がないこと	3.4	1.7-6.9	0.001
腹水がないこと	2.3	1.1-4.7	0.029
胸水がないこと	2.2	1.0-5.0	0.045

終末期の倦怠感・食思不振に対するコルチコステロイド有効例は有意に生存期間が長く、有効性の予測因子と上記を挙げ、全身状態が比較的良好な患者においてコルチコステロイドが有効な可能性が示されたと述べている。



今回の検討をにおいても、投与開始時のPPSが比較的良好であっても、胸水・腹水を伴っている症例の多くは無効であった。また、無効例は投与開始から死亡までの日数が短く、予後が短い症例では効果は期待できないことも改めて確認できた。

この検討をもとに、ステロイド投与の対象患者は①予後が10日以上と予想され、②PPSが40以上、③胸水や腹水がない症例を中心に投与することで有効性を高めていきたい。

<Next Step>

今回は有効性の評価として担当医の主観的な判断としたが、Edmonton Symptom Assessment System revised 日本語版(ESAS-r-j)を用い、経時的な評価を行なっていきたい。ステロイドが有効でない症例は既に予後が短いという一つの指標になると考えられ、予後評価のひとつとなると考えられた。また、無効であった場合にはステロイドに拘らず、倦怠感に対して違うアプローチを検討したい。

<参考文献>

Matsuo N, et al. Predictors of Responses to Corticosteroids for Cancer-Related Fatigue in Advanced Cancer Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study. J Pain Symptom Manage, 52:64-72, 2016