

死前喘鳴に対する 抗コリン薬の有効性 論争に決着か？

教授 **宮下光令**

東北大学大学院 医学系研究科
保健学専攻 緩和ケア看護学分野



1994年3月東京大学医学部保健学科卒業。臨床を経験した後、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻助手・講師を経て、2009年10月東北大学大学院医学系研究科保健学専攻緩和ケア看護学分野教授。専門は緩和ケアの質の評価。

死前喘鳴（看取り期に気道内分泌物が飲み込めず、咽頭部のゴロゴロ音が観察される現象）に対して抗コリン薬（ハイスコ[®]、ブスコパン[®]など）が有効であるという話を聞いたことがあるかもしれない。抗コリン薬は気道分泌を抑制するため、理論的には死前喘鳴を緩和する効果が期待され、過去には臨床でよく使用されていた。しかし、最新の（と言っても少し古くなったが）日本緩和医療学会による「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」では、臨床疑問として「死前喘鳴を有するがん患者に対して抗コリン薬を投与しないことを推奨する（弱い推奨、中程度のエビデンス）」とされている¹⁾。最近、この問題に対して2つのエビデンスが追加され（表）、次のガイドラインでは新しい項目が立ちそうなので、今回のトピックスとして紹介しようと思う。

実は、死前喘鳴に対する抗コリン薬の使用に関しては同ガイドライン 2011年版では、臨床疑問ではなく解説的な記述ではあるが、「抗コリン薬がプラセボに勝るエビデンスを示す比較試験はない」とされていた。この記述が2016年版で「投与しないことを推奨する」となったのは、2012年に出版された米国におけるHeislerらのランダム化比較試験の影響が大きいと思われる²⁾。

Heislerらの研究は過去の同様のテーマを扱った研究より格段に対象数が多いものであり、死前喘鳴を発症した終末期患者177人を抗コリン薬であるアトロピンの舌下投与群とプラセボ群にランダムに割り付けた。しかし、中間解析の結果、死前喘鳴の程度に差がないことが分かり、抗コリン薬は無効として投与しないことになった。

Heislerらの研究では、死前喘鳴を発症後に抗コリン薬を投与していたが、抗コリン薬は投与後に気道分泌を減らすのであって、すでに貯留している分泌物をなくすわけではない。したがって、発症後の投与が有効でないのは仕方のないことなのかもしれない。

そこで行われたのがイタリアのMercadanteらによる研究である³⁾。Mercadanteは、死前喘鳴発症前の臨死期の患者132人をブスコパン[®]を予防的に皮下または静脈投与する群と死前喘鳴の発症時にブスコパン[®]を投与する群にランダム化した。その結果、予防投与群で死前喘鳴の発症率を大幅に抑制することを示した。また、死前喘鳴発症後でも20%の患者で抗コリン薬が有効であったと結論づけた。

完璧な研究というのは難しいもので、この研究では死前喘鳴の程度を評価する医療者が、患者

表 3つの研究の比較

	Heisler (2013)	Mercadante (2018)	van Esch (2021)
デザイン	二重盲検ランダム化比較試験	(非盲検) ランダム化比較試験	二重盲検ランダム化比較試験
対象	ホスピス入院中でBackスコア* 1以上の喘鳴を生じた患者177人	ホスピス入院中で臨死期の患者132人	ホスピス入院中で臨死期の患者157人
介入群	アトロピン舌下投与	ブスコパン®予防投与 (皮下・静脈)	ブスコパン®予防投与 (皮下)
比較群	生理食塩水舌下投与	喘鳴発生時 (Backスコア 1以上) にブスコパン®投与	生理食塩水皮下投与
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2時間後Backスコアが低下した患者：介入群38%，対照群41% (P=0.73) ・ 4時間後Backスコアが低下した患者：介入群40%，対照群52% (P=0.21) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死前喘鳴発生率 (Backスコア1以上)：介入群6% vs. 対照群61% (P=0.001) ・ 死前喘鳴発症後にブスコパン®の投与でBackスコアが低下した割合20% 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中程度の死前喘鳴発生率 (Backスコア 2以上)：介入群 13% vs. 対照群27% (P=0.02) ・ 48時間後の累積発生率介入群8% vs. 対照群17%

※Backスコア 喘鳴の大きさを評価する尺度。0 = 音が聞こえない，1 = 患者に近づくとき聞こえる，2 = 静かな部屋でベッドサイドに立つ状態で聞こえる，3 = 静かな部屋で部屋のドアの辺りで聞こえる

がどちらの群かを知っており評価に先入観が入った可能性が残されていた。本来は患者がどちらの群に割り付けられたかを知らない人が評価するべきであり、これを一般に盲検化(ブラインド)と言う(Heislerらの研究は、患者も評価者もどちらの群か分からない二重盲検法という方法で行われた)。

最近になってこの論争に決着をつける質が高い研究がオランダのvan Eschらによって報告された⁴⁾。van Eschらは157人の臨死期の患者をブスコパン®皮下投与群とプラセボ群にランダム化し、ブスコパン®群で死前喘鳴発生率が半分に低下することを示した。ちなみにこの論文が報告されたJournal of American Medical Association (JAMA) は世界の3大臨床医学誌の一つであり、同誌に緩和ケアの臨床研究が掲載されることは非常に稀である。

「論争に決着か？」という今回のタイトルはいささか大きく出しすぎた感もあるが、ブスコパン®とハイスコ®や投与経路の違いなどの問題は残るものの、予防効果に関してはある程度結論が出たと言ってもよいだろう。死前喘鳴発症後の使用に関してはいまだ結論が出ていないものの、死前喘鳴の初期であれば、悪化の予防や低下させる可能性もあると思われる。

引用・参考文献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編：がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年度版，P.100，金原出版，2016。
- 2) Heisler M, Hamilton G, Abbott A, Chengalaram A, Kocaja T, Gerkin R. Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. J. Pain Symptom Manage. 2013 ; 45 (1) : 14-22.
- 3) Mercadante S, Marinangeli F, Masedu F, et al. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. J. Pain Symptom Manage. 2018 ; 56 (6) : 902-907.
- 4) van Esch HJ, van Zuylen L, Geijteman ECT, et al. Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 ; 326 (13) : 1268-1276.