

分担研究報告書

がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究

進行がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療に関する研究

研究分担者	森 雅紀	聖隷三方原病院 臨床検査科医長
研究協力者	山口崇	甲南病院 緩和医療科
	渡邊紘章	小牧市立病院 緩和医療科
	鈴木 梢	都立駒込病院 緩和医療科
	松沼 亮	神戸大学 緩和支援治療科
	松田能宣	近畿中央呼吸器センター
	石木寛人	国立がん研究センター中央病院

研究要旨：終末期がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療の実施可能性を探索するとともに、その有効性、治療の実態、呼吸困難・コミュニケーションの程度などのアウトカムを探索することを目的に、前向き観察研究を開始した。対象は呼吸困難に対してオピオイドの持続注射を開始される入院中の18歳以上の進行がん患者で、緩和ケア医の診察を受けており、ECOG PS3-4で意思疎通可能な患者である。参加施設の日常診療を反映させた治療方法をオピオイド持続注射の体系的治療とした。主要評価項目は、治療開始後24±6時間に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合である。副次的評価項目は、24±6時間、48±6時間後の治療目標の達成率、呼吸困難やコミュニケーションの程度、オピオイド等治療薬の投与量、有害事象等である。必要症例数は体系的治療を開始した患者計50名とした。2019年度は聖隷三方原病院の倫理委員会で研究実施の承認を得て研究を開始し、計10名の登録を得た。2020年度は多施設での登録を行う予定である。

#### A. 研究目的

本研究の主な目的は、終末期がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療の実施可能性を探索することである。また、副次的な目的として、終末期がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療の有効性、治療の実態、呼吸困難・コミュニケーションの程度などのアウトカムを探索することである。

#### B. 研究方法

##### ①デザイン

前向き観察研究

##### ②評価項目

###### 主要評価項目：

呼吸困難に対してオピオイド持続注射の体系的治療を開始した後、24±6時間後（T1）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合

（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）

###### 副次評価項目：

- 呼吸困難に対してオピオイド持続注射を開始した中で、体系的治療を行った割合（行わな

かった場合はその理由）

- オピオイド持続注射の体系的治療を開始した後、48±6時間後（T2）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）
- T1、2に治療目標を達成している患者の割合  
※治療目標の達成は、呼吸困難が緩和されているか、患者にとって許容できる範囲で、患者（患者が意思疎通困難な場合は家族）がそれ以上の呼吸困難治療を希望しない場合と操作的に定義する。患者が意思疎通困難で家族もその場にはいない場合は、治療開始時に患者・家族が望んでいた治療目標に沿っているかを担当医が判断する。
- T1、2に呼吸困難に対して使用したオピオイド持続注の種類と投与量
- T1、2に呼吸困難に対して使用したベンゾジアゼピン系薬の種類、投与方法、投与量
- T1、2の呼吸困難のIntegrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) /Support Team Assessment Schedule (STAS) 症状版のworst値
- T1、2の呼吸困難のNumerical Rating Scale (NRS；患者評価・医師代理評価；worst値)
- T1、2の医師評価による呼吸困難改善の割合
- T1、2のCommunication Capacity Scale (CCS)

の item 4、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

- 48 時間のオピオイド関連有害事象（悪心・嘔吐・無呼吸の CTCAE v5.0、呼吸数低下）
- オピオイド増量後約 6 時間の医師評価による効果と用量規定毒性（Dose-limiting toxicity: DLT）の有無
- T1、T2、治療開始 1 か月後の転帰（生存、死亡）
- 治療開始 1 か月後：死亡例については死亡時のオピオイド持続注射の投与量、ならびに死亡までにオピオイド持続注射が無効と判断した場合はその時のオピオイド持続注射の投与量

※「無効」は、①呼吸困難にベンゾジアゼピン系薬の持続投与を追加した、②呼吸困難の緩和目的で持続的な鎮静を行った、③目標達成できないまま死亡した、と定義する。それ以外を有効とみなし、有効例については死亡時のオピオイド持続注射の投与量を取得する。

### ③対象

<適格基準>

- 1) 入院中の 18 歳以上の患者
- 2) 組織診断、細胞診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のあることが診断されているがん患者
- 3) 呼吸困難 (IPOS/STAS 2 以上) に対してオピオイド (モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン) の持続注射を開始される (新規開始・上乗せ・既存増量・全部変更・部分変更のいずれも可)
- 4) 緩和ケア病棟・緩和ケアチームにおいて緩和ケア医の診察を受ける患者
- 5) ECOG Performance Status 3 or 4
- 6) 意思疎通が可能な患者 (Communication Capacity Scale (CCS), item 4 $\leq$ 2)

<除外基準>

- 1) 明らかにがんと直接関連しない病態による呼吸困難に対して治療介入が行われる場合
- 2) 短期間で症状強度に変化を起こしうる介入を登録 3 日以内に行う予定の患者
- 3) 患者・家族から本研究への参加を拒否する旨の意思表示があった患者

### ④予定登録数

50 名 (体系的治療を開始した患者の数)

(倫理面への配慮)

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて本研究実施が承認された。

### C. 研究結果

多施設の研究者間で討議を重ね、通常診療で行っているオピオイド持続注射の投与方法を可視化し、「体系的治療」とした。体系的治療に含まれる治療レジメンとして、オピオイド持続注射のみ (A-1: モルヒネ持続注射、A-2: オキシコドン・ヒドロモルフォン持続注射) の場合と、ベンゾジアゼピンの併用 (B: オピオイド持続注射+少量ベンゾジアゼピン併用…ミダゾラム $\leq$ 10mg/日など) の場合を設定した。治療薬の調節は、「治療目標の達成の有無」「オピオイドが原因の不相応な意識低下の有無」の2点で規定することとした。治療目標は呼吸困難が緩和されている、あるいは許容されているかどうか (今以上の治療を必要としないか) で判断し、意識低下に関しては通常RASSで0~2が相応とした。治療目標が達成され不相応な意識低下がない場合は、同治療を継続し定期的に呼吸困難と意識レベルの評価を行うこととした。治療目標が達成されているものの不相応な意識低下が見られるときは、減量・変更により呼吸困難悪化が予想されれば同治療を継続するものの、そうでない場合は同じ治療レジメンを減量または他治療レジメンへの変更を行うこととした。一方、治療目標が達成されていない場合は、選択可能な治療レジメンが無効または選択可能な治療レジメンの有害事象で増量・変更できない状況でなければ、同じ治療レジメンを増量または他治療レジメンへ変更するが、そのような状況があれば持続的鎮静または本体系的治療を中止することとした。

評価項目は本研究が探索的な位置づけであるため多岐にわたる。実臨床で無理なく取得できること、コミュニケーションができなくなる患者が多いことを見込み代理評価が可能なこと、呼吸困難の程度のみならずコミュニケーションの程度も取得すること、オピオイドの上限があるかどうかは国際的にも未解決であることから上限の示唆が得られること、上限に近づいた時の次の方法に示唆が得られることなどを念頭に設定した。

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認を得たのち、同病院にて2020年2月より患者登録を開始した。2019年度内に10名の登録を行った。現在登録が進行中である。

### D. 考察

がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究の一環として、本分担研究では呼吸困難に対する通常診療範囲内での体系的治療を可視化するべく、前向き観察研究を開始した。2019年度は聖隷三方原病院で倫理審査を経て登録を開始し、本研究自体が実施可能であることを確認した。2020年度は参加施設での登録を依頼し、多施設での共同研究を進める予定である。

## E. 結論

進行がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療を可視化し、体系的治療の実施可能性を探索することを目的にした前向き観察研究を開始し得た。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mori M, Matsumoto Y, et al. How successful are we in relieving terminal dyspnea in cancer patients? A real-world multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2019 Oct 19. [Epub ahead of print]

2. Mori M, Imai K, Matsumoto Y, et al. Unanswered questions and future directions in the management of terminal breathlessness in cancer patients. ESMO Open 5(Suppl 1): e000603, 2020.

### 2. 学会発表

1. Mori M. Educational session. Focus on the top 4 symptoms and guidelines. ESMO Asia 2019. 2019. 11, Singapore.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

特記すべきことなし。