

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多施設共同観察研究

研究分担者 森 雅紀 聖隷三方原病院 緩和支援治療科部長

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。研究期間中、5施設で計108名の登録を得た。108名全員（100%）が体系的治療に沿った治療を受けた。24、48時間後に生存していた患者96名、87名のうち、それぞれ96名（100%）、82名（94%）が体系的治療を継続しており、それぞれ66名（69%）、64名（74%）が治療目標を達成した。t検定によるcomplete case解析を行ったところ、呼吸困難のNumerical Rating Scale（NRS）は治療開始時7.3（標準誤差0.2）から24時間後は4.9（0.3）に軽減し（ $n=72$ ； $p<0.001$ ）、48時間後には7.2（0.3）から4.6（0.4）に軽減した（ $n=55$ ； $p<0.001$ ）。有害事象はまれであった。以上より、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は実施可能性が非常に高く、有効で、安全性も高いことが示唆された。本体系的治療を普及実装することで、緩和ケアの専門性の有無を問わず、全国で終末期呼吸困難に対する質の高いケアを提供することに繋げられる可能性がある。

## 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（行わなかつ

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いなかった場合は、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・譫妄・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・上乘せ・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

100 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。2020年6月に研究計画書の改訂が聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認され、多施設の倫理委員会でも承認された。

### 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。2020年度は目標症例登録数を100名に引き上げる研究計画書の修正を行い、計5施設 (聖隷三方原病院、甲南医療センター、東北大学病院、近畿中央呼吸器センター、がん・感染症センター都立駒込病院) で承認を得て患者登録を推進した。2021年度には計108名の登録を完遂した。

主なデータを解析した結果を以下に示す。本研究

に登録された108名全員（100%）が体系的治療に沿った治療を受けた。24, 48時間後に生存していた患者96名、87名のうち、それぞれ96名（100%）、82名（94%）が体系的治療を継続しており、それぞれ66名（69%）、64名（74%）が治療目標を達成した。

t検定によるcomplete case解析を行ったところ、呼吸困難のNumerical Rating Scale（NRS）は治療開始時7.3（標準誤差0.2）から24時間後は4.9（0.3）に軽減し（ $n=72$ ； $p<0.001$ ）、48時間後には7.2（0.3）から4.6（0.4）に軽減していた（ $n=55$ ； $p<0.001$ ）。また、呼吸困難が軽度以下に改善した患者（IPOS $\leq 1$ ）は、24時間後に49名（51%）、48時間後に56名（64.4%）であった。医師による効果の評価で「改善/非常に改善」と考えられた患者は、24時間後に54名（56.3%）、48時間後に54名（62.8%）であった。

コミュニケーションの程度をCCS item 4の平均値で調べたところ、治療開始時は0.5（SD, 0.7）、24時間後は0.8（0.9）、48時間後は1.0（1.1）と徐々に上昇していた（コミュニケーションが低下）。また、意識レベルをRASSで調べたところ、治療開始時は-0.1（SD, 0.6）、24時間後は-0.4（1.0）、48時間後は-0.7（1.4）と徐々に低下していた（意識レベル低下傾向）。

Grade 2以上の有害事象は、以下の通りでまれであった。

- ・悪心：治療開始時9名（8.4%）、24時間後0名、48時間後1名（1.1%）。
- ・せん妄：治療開始時11名（10.2%）、24時間後10名（10.4%）、48時間後10名（11.4%）。
- ・無呼吸：治療開始時0名、24時間後1名（1.0%）、48時間後1名（1.1%）。

## 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た。2021年度は登録を完遂し、データを解析した。主な結果として、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は非常に実施可能性が高く、有効で、安全性も高いことが示唆された。その他の詳細な解析は、今後引き続き行う予定である。全ての解析が終了すれば、体系的治療の詳細部分の効果もより明らかになるものと予想される。

本研究をもとに、2021年11月には「進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー」の「II. がん疼痛・呼吸困難・せん妄の体系的治療」において講演を行った。また、全国に普及実装すべく、治療ガイドの作成を進めた。

本研究の知見は、12<sup>th</sup> World Research Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC)において口演する予定である。なお、本演題は、上位3題のhigh scoring abstractsのうちの一題として選出され、国内のみならず国際的に関心の高い課題であることが示された。

本研究の意義と今後の方向性としては、以下が考えられる。

## 臨床

- ・一次緩和ケアセッティングでの実装に繋がる可能性がある。
- ・専門的緩和ケアの体系的治療が見える化されたことで、緩和ケアを専門としない医療者にとっても参考になる。
- ・単なるマニュアルではなく、体系的治療の各部の意味合いを理解することが重要。
- ・多職種間で体系的治療を共有しておくことで、終末期呼吸困難の治療における共有意思決定に繋がられる。

## 教育

- ・終末期呼吸困難の治療における多職種教育に活用できる。

## 研究

- ・終末期呼吸困難の治療上、改善が必要な点が同定しやすくなる。
- ・普及実装科学を取り入れた研究により、広い実践に繋がられる。
- ・体系的治療が標準化されることで、将来新規治療が開発され、無作為化比較試験を行う際に、コントロール群として活用できる。

上記を通して、本体系的治療を普及実装し、教育・研究をさらに推進することで、緩和ケアの専門性の有無を問わず、全国で終末期呼吸困難に対する質の高いケアを提供することに繋がられる可能性がある。

## 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た。体系的治療は実施可能性が高く、有効で安全性が高いことが示唆された。

## 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. Yamamoto S, Arao H, Aoki M, Mori M, Morita T, Kizawa Y, Tsuneto S, Shima Y, Masukawa K, Miyashita M. Care associated with satisfaction of bereaved family members of

terminally ill cancer patients with dyspnea: A cross-sectional nationwide survey. J Pain Symptom Manage 2021;62(4):796-804.

2. Mori M, Kawaguchi T, Imai K, Yokomichi N, Yamaguchi T, Suzuki K, Matsunuma R, Watanabe H, Maeda I, Matsumoto Y, Matsuda Y, Morita T; EASED Investigators. Visualizing how to use parenteral opioids for terminal cancer dyspnea: A pilot, multicenter, prospective, observational study. J Pain Symptom Manage 2021;62(5):936-948.
3. Suzuki K, Ikari T, Matsunuma R, Matsuda Y, Matsumoto Y, Miwa S, Mori M, Yamaguchi T, Watanabe H, Tanaka K. The possibility of conducting a clinical trial on palliative care: A survey of whether a clinical study on cancer dyspnea is acceptable to cancer patients and their relatives. J Pain Symptom Manage. 2021;62(6):1262-1272.
4. Matsuda Y, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Ishiki H, Usui Y, Suzuki K, Matsunuma R, Mori M, Watanabe H, Zenda S. Research policy in supportive care and palliative care for cancer dyspnea. Jpn J Clin Oncol 2022;52(3):260-265.
5. Matsunuma R, Yamaguchi T, Mori M, Ikari T, Suzuki K, Matsuda Y, Matsumoto Y, Watanabe H, Amano K, Kamura R, Kizawa Y. Predictive Factors for the Development of Dyspnea Within 7 Days After Admission Among Terminally Ill Cancer Patients. Am J Hosp Palliat Care. 2022;39(4):413-420.

## 2. 学会発表

1. 森雅紀. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会 会長企画シンポジウム 5 支持緩和領域：呼吸困難に関する研究の指針についてのコンセンサスシンポジウム 「がん呼吸困難に関する研究指針 安静時呼吸困難」2022.2 京都（オンライン参加）
2. Mori M. Terminal dyspnea: Current evidence and future directions. Simply the Best. Organized by Sebastiano Mercadante. 2021.7
- 3.

## 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。

## 呼吸困難におけるオピオイド注の使い方（アルゴリズム）

聖隷三方原病院 緩和支援診療科 森雅紀

## 1. 対象となる患者像

進行がん患者で、安静時にも呼吸困難がある患者

## 2. アセスメントと体系的治療を始める前にすること

- 呼吸困難について包括的なアセスメントを行う。
- 可逆的な原因があれば、原因への対応を行う（例：大量胸水に対する胸腔穿刺、呼吸器感染症に対する抗菌薬治療など）。
- 緩和ケアチームが利用可能であればコンサルトを検討する。
- 非薬物療法を検討する（送風、低酸素血症がある場合は酸素療法など）

## 3. 体系的治療（アルゴリズム）図 1、Box 1

## 4. アルゴリズム利用に際しての注意点

- オピオイド注の持続投与を開始するにあたって、治療目標を患者・家族と確認し、医療者間で共有する。この時期の患者は、様々な原因で意識レベルの低下が見られることがあるため、呼吸困難の改善と話ができる程度はトレードオフの関係になりうる。「少しうとうとしても、息苦しさがとれる方がいいですか」「少し息苦しさがあっても、話ができること方がいいですか」などと質問し、本人や家族の希望を確認しておく。
- 体系的治療を開始した後も、呼吸困難の程度と意識レベルの評価を頻回に行い、患者・家族の目標が達成されているかを判断する。
- 体系的治療における治療レジメンとしては、モルヒネ注、モルヒネ以外のオピオイド注（オキシコドン、ヒドロモルフォンなど）、ミダゾラムなど少量ベンゾジアゼピン系薬、が含まれる。
- オピオイド注に関しては、先行研究の豊富なモルヒネを使用することを基本とする。がん疼痛等に対して他のオピオイドを用いている場合や、腎機能障害がみられる場合は、モルヒネ以外のオピオイドを用いてもよい。
- 意識低下が見られた場合、薬剤、併存疾患、終末期の自然経過など、包括的な評価を行う。オピオイドが原因と考えられる場合は、オピオイドを減量することで呼吸困難が増悪しないかどうかを検討した上で、オピオイド減量や他の治療レジメンへの変更の可否を判断する。
- 呼吸困難が持続している場合、オピオイドによる有害事象の有無によって、オピオイドの増量や変更、ベンゾジアゼピン系薬の上乗せ（少量ミダゾラムの持続注、6mg/日など）等の選択肢を検討する。
- 上記にても、治療目標が達成できず、呼吸困難が治療抵抗性で耐え難い苦痛がある場合は、多職種・本人・家族と話し合った上で、苦痛緩和目的の持続的な鎮静を検討する。

## 5. 典型的な治療例

転移性非小細胞性肺癌に対する積極的な抗がん治療を終了し、外来で緩和ケアを受けている70歳男性。両側多発肺転移とがん性リンパ管症の増悪に伴う低酸素血症と呼吸困難のため、酸素療法とベタメタゾン内服で経過観察していたが、徐々に呼吸困難が増悪したため入院。

入院時、経鼻酸素 3L/分で SpO<sub>2</sub> 89%、胸部 X 線上両側の浸潤影が増悪、両側軽度の胸水貯留を認めた。臨床経過より呼吸器感染症の可能性は低く、原疾患の増悪が考えられた。安静時呼吸困難が Numerical Rating Scale (NRS) で 7/10、労作時には NRS 9/10 となり、睡眠も十分にとれない状態であった。酸素をマスクに変更して 5L/分に増量したところ、SpO<sub>2</sub> は 92%となった。しかし安静時呼吸困難は持続し、ベッドサイドの扇風機による送風でも緩和は不十分であった。入院日に患者、妻と相談し、体系的治療に沿ってモルヒネ注の持続皮下投与を 12mg/日で開始することになった。

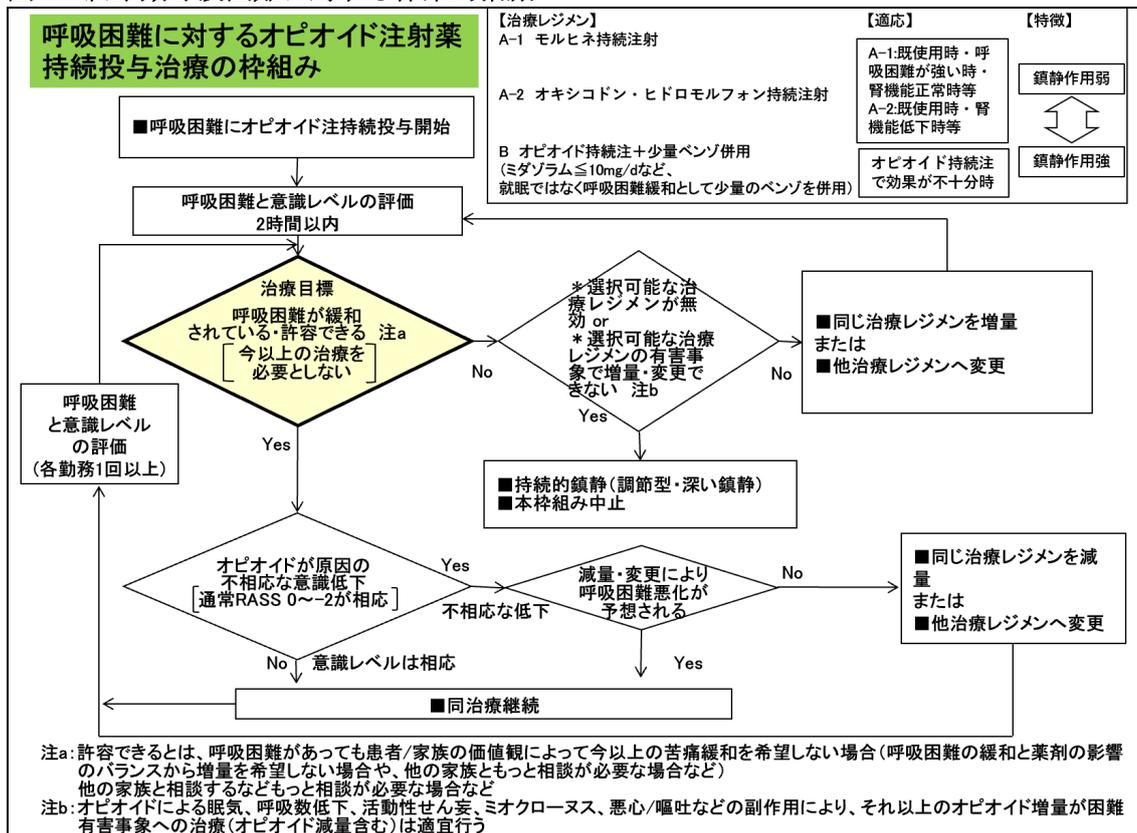
患者・妻共に、できるだけつらい症状なく、穏やかに家族と過ごすことを大切にされてきた。少しうとうとしたとしても息苦しさが和らぎ、夜は睡眠がとれること、日中は家族と話ができることが大切と言われた。また、遠方の息子夫婦と孫が今週末（2日後）に見舞いに来ることを楽しみにされていた。モルヒネ注の持続投与を開始し、6時間ほどで呼吸困難が軽度改善（NRS 5）した。その夜は久しぶりにまとまった睡眠が得られた。入院翌日は呼吸困難が軽減し話もできる状態であった。しかし、夕方から呼吸困難が NRS7 に増悪したためモルヒネ注を 18mg/日に増量し、明け方に呼吸困難が持続するため 24 mg/

日まで増量した。

入院3日目、呼吸困難はNRS4に改善、少しうとうとするが呼名に容易に開眼し、簡単な内容あれば短い会話が行える状態となった。この程度であれば穏やかに過ごせると言われた。遠方から息子夫婦と孫が来訪し、家族で話をする事ができた。

入院4日目、呼吸困難が再度増悪した。眠気はモルヒネの有害事象の可能性もあるためこれ以上のモルヒネ増量は困難と判断し、呼吸困難緩和目的に少量のミダゾラム持続皮下注 6mg/日を開始した。翌日、呼吸困難は軽減し、中等度の眠気はあるものの、家族の呼びかけで開眼し短い会話は可能であった。家族も安心して付き添われた。

図1. 終末期呼吸困難に対する体系的治療



Box 1. モルヒネ注持続投与の例

**【モルヒネ 2 倍希釈液持続皮下注】**

**\*\*これは皮下注用の指示です\*\***

モルヒネ塩酸塩注 5mL (50mg) + 生食 5mL /合計 10mL

注意：モルヒネ 5mg/mL 投与速度上限は 0.4mL/時

投与デバイス：小型シリンジポンプ 10mL 使用

■ 0.1mL/時 (モルヒネ 12mg/日) から開始

■ 高齢者や全身状態が不良な場合には 0.05mL/時  
(モルヒネ 6mg/日) から開始

■ ベースアップ：意識清明・RR $\geq$ 10 回を確認して 8 時間毎に増量可

■ 眠気が強い時 1-2 段階減量可

-0.05mL/時 (モルヒネ 6mg/日)

-0.1mL/時 (モルヒネ 12mg/日)

-0.15mL/時 (モルヒネ 18mg/日)

-0.2mL/時 (モルヒネ 24mg/日)

-0.3mL/時 (モルヒネ 36mg/日)

-0.4mL/時 (モルヒネ 48mg/日)

■ 呼吸困難時頓用：1 時間分早送り。効果がないとき 2 時間分にしても良い [RR $\geq$ 10 回  
なら 30 分あけて反復可]