

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
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 緩和支援治療科医長

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。必要症例数は体系的治療を開始した患者計50名から100名に引き上げた。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（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）の倫理委員会で研究実施の承認を得て研究を開始した。2021年2月末時点で計80名の登録を得た。

## 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・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

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施設で承認を得て患者登録を推進した。2021年2月末時点で計80名の登録を得た。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た。2021年度は登録を完遂し、データを解析・発表するとともに、治療ガイドの作成を行う予定である。

## 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多施設前向き観察研究を推進した。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

## 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 28(7):3051-3060, 2020.
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.
3. Mori M, Imai K, et al. How successful is parenteral oxycodone for relieving terminal cancer dyspnea compared to morphine? A multicenter prospective observational study. J Pain Symptom Manage 2020 Dec 5. [Online ahead of print]
4. Hui D, Mori M, et al. Management of dyspnea in advanced cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021 Feb 22. [Online ahead of print]

### 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。

# 呼吸困難に対するオピオイド注射薬 持続投与治療の枠組み 2019年12月版

■呼吸困難にオピオイド注射薬持続投与開始

呼吸困難と意識レベルの評価  
2時間以内

治療目標  
呼吸困難が緩和  
されている・許容できる  
[今以上の治療を  
必要としない]

呼吸困難  
と意識レベル  
の評価  
(各勤務1回以上)

Yes

オピオイドが原因の  
不応性意識低下  
[通常RASS0~-2が相応]

No 意識レベルは相応

■ 同治療継続

Yes 不応性低下

No 減量・変更により  
呼吸困難悪化が  
予想される

Yes

■ 同治療レジメンへ変更

■ 持続的鎮静(調節型・深い鎮静)  
■ 本枠組み中止

\* 選択可能な治療  
レジメンが無効  
or  
\* 選択可能な治療  
レジメンの有  
害事象で増量・変更で  
きかない 注b

Yes

■ 同じ治療レジメンを増量  
または  
■ 他治療レジメンへ変更

No

■ 同じ治療レジメンを減  
量  
または  
■ 他治療レジメンへ変更

【治療レジメン】  
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

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≤10mg/dなど、  
就眠ではなく呼吸困難緩和として少量のベンゾジアゼピンを併用)

【特徴】

【適応】  
A-1: 既使用時・呼吸困難が強い時・  
腎機能正常時等  
A-2: 既使用時・腎  
機能低下時等

鎮静作用弱



鎮静作用強

オピオイド持続注  
で効果が不十分時

注a: 許容できるとは、呼吸困難があっても患者/家族の価値観によって今以上の苦痛緩和を希望しない場合(呼吸困難の緩和と薬剤の影響のバランスから増量を希望しない場合や、他の家族ともっと相談が必要など)  
注b: オピオイドによる眠気、呼吸数低下、活動性せん妄、ミオクローヌス、悪心/嘔吐などの副作用により、それ以上のオピオイド増量が困難な有害事象への治療(オピオイド減量含む)は適宜行う

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

進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療に関する多施設共同観察研究

研究分担者 今井堅吾 聖隷三方原病院 ホスピス科医長

研究要旨：終末期がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の実施可能性を探索し、体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状やコミュニケーションの程度などについて探索することを目的として、前向き観察研究を開始した。対象は、不可逆性の過活動型/混合型せん妄で不穏/興奮（RASS+1以上）に対して向精神薬（注射薬）を投与する18歳以上の終末期がん患者であり、入院中で緩和ケア医の診察を受けている場合である。参加施設の通常診療として行っている治療方法を可視化し、「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、ブチロフェノン療法、ブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法、フェノチアジン療法の3つの治療レジメンに大別し、必要性の最も高い治療レジメンを選択して治療を行うこととした。主要評価項目は、治療開始3日後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。副次評価項目は、1、7、14、21日後、死亡日に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合、治療目標を達成している患者の割合などである。必要症例数は体系的治療を開始した患者50名から160名に引き上げた。2019年度は聖隷三方原病院の倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は国立がん研究センター中央病院の倫理委員会で研究実施の承認を得て登録を行った。2021年2月末時点で計149名の登録を得た。

## A. 研究目的

本研究の主な目的は、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）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、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状・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) 研究デザイン  
前向き観察研究

(2) 評価項目

主要評価項目：

過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射薬）の体系的治療を開始した後、3日後（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）

副次評価項目：

- 過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射薬）を開始した中で、体系的治療を行った割合
- 1日後（T1）、7日後（T3）、14日後（T4）、21日後（T5）、死亡日（T6）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-T6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、過活動型/混合型せん妄による不穏/興奮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）がそれ以上のせん妄治療を希望しない場合、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-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンを変更した患者の割合とその理由（効果不十分、有害事象、他）、向精神薬の種類と投与量
- T1-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンで使用した薬剤の種類と投与量
- T1-T6に持続的鎮静を受けた患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、鎮静薬の種類と投与量
- T1-T6に向精神薬治療レジメン以外の薬剤を追加した患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、追加薬剤の種類
- T1-T5のRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS)の最も高い値
- T1-T5のAgitation Distress Scale(ADS) item2、Communication Capacity Scale(CCS) item4（最も小さい値）、せん妄症状（不適切な行動、不適切なコミュニケーション、錯覚/幻覚）

- T1-T5の呼吸数
- T2, T3の向精神薬関連有害事象（振戦、アカシジア、筋強剛、不整脈、尿閉、誤嚥、無呼吸、低血圧のCTCAE v5.0）
- T1-T5、治療開始2か月後の転帰（生存、死亡）

### （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) DSM-5の基準に基づいて過活動型/混合型せん妄と診断され、不穏/興奮（RASS+1以上）に対して向精神薬（注射薬）を使用する患者
- 4) せん妄が担当医によって不可逆性であると臨床的に判断される（判断の基準は定義集の定義に従う）
- 5) 緩和ケア病棟・緩和ケアチームにおいて担当医の診察を受ける患者
- 6) 余命が担当医によって3週間以内と臨床的に判断される患者
- 7) ECOG Performance Status 3 or 4

#### <除外基準>

- 1) 向精神薬が禁忌の患者
- 2) 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
- 3) 担当医が不適と判断した患者

### （4）予定登録数

160例（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で承認され、国立がん研究センター中央病院の倫理委員会でも承認された。

## C. 研究結果

参加施設で討議を重ね、各施設で通常診療として行っている終末期のがん患者の過活動型/混合型に対する向精神薬（注射薬）治療方法を可視化し、「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、夜間就眠できているときにまず行うブチロフェノン療法（作用は弱く、ハロペリドール、ヒドロキシジンを使用する）、夜間就眠できていない時にまず行うブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法（作用は中程度で、ハロペリドール、フルニトラゼパム、ミダゾラムを使用する）、不穏/興奮が著しい場合や他の治療が無効な場合に行うフェノチアジン療法（作用は強く、クロルプロマジン/レボメプロマジン、フルニ

トラゼパム/ミダゾラムを使用する）の3つの治療レジメンに、臨床的に実施している治療を大別した。該当する患者にとって临床上必要性の最も高い治療レジメンを選択して過活動型せん妄の治療を行い、必要に応じて治療レジメンを変更することとした。

治療薬の調節は、「治療目標の達成の有無」と「向精神薬が原因の不相応な意識低下」の2点で規定することとした。治療目標は、不穏/興奮が緩和されている、あるいは許容できるかどうか（今以上の治療を必要としないか）で判断し、意識低下については相応な意識低下をRASSが0～2程度であると規定した。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不穏/興奮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が不相応な意識低下がある場合は、同じ治療レジメンで減量するか作用の弱い他の治療レジメンへ変更するが、減量/変更により不穏/興奮悪化が予想されれば同治療を継続することとした。一方、治療目標が達成されていない場合は、同じ治療レジメンで増量または作用の強い他の治療レジメンへ変更するが、選択可能な治療レジメンが無効あるいは有害事象で増量・変更できない場合は、本体系的治療は終了する（治療レジメン以外の薬物治療の追加/変更を行うか持続的鎮静を行うなどの治療で対応する）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。日常臨床として取得できること、せん妄のための意識障害があり患者の主観的評価が難しく代理評価が可能なこと、不穏/興奮の軽減以外にもコミュニケーションの程度も大切であることを念頭に評価項目を設定した。

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、同病院でパイロット試験を行い、2020年2月より患者登録を開始した。2020年度は目標症例登録数を160名に引き上げる研究計画書の修正を行い、2施設で承認を得て患者登録を推進した。2021年2月末時点で計149名の登録を得た。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、過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療について、専門施設での実践を可視化する観察研究を開始した。2019年度は体系的治療に含まれる治療レジメンを規定し、治療レジメンの選択方法や治療薬の調節方法を各施設の実践から明らかにし、聖隷三方原病院で倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は参加施設での登録を行い、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・発表す

るとともに、治療ガイドの作成を行う予定である。

## E. 結論

進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬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とした多施設前向き観察研究を推進した。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Maeda I, Imai K, Matsumoto Y, et al. Safety and effectiveness of antipsychotic medication for delirium in patients with advanced cancer: A large-scale multicenter prospective observational study in real-world palliative care settings. Gen Hosp Psychiatry 67(Nov-Dec):35-41, 2020.
- 2) Amano K, Imai K, Mori M, et al. C-reactive protein, delirium, and other psychological symptoms among patients with advanced cancer. JCSM Clinical Reports 5(2):42-51, 2020.
- 3) Hamano J, Mori M, Imai K, et al. Comparison of the prevalence and associated factors of hyperactive delirium in advanced cancer patients between inpatient palliative care and palliative home care. Cancer Medicine 10(3):1166-1179, 2020.

### 2. 学会発表

該当なし。

## 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。

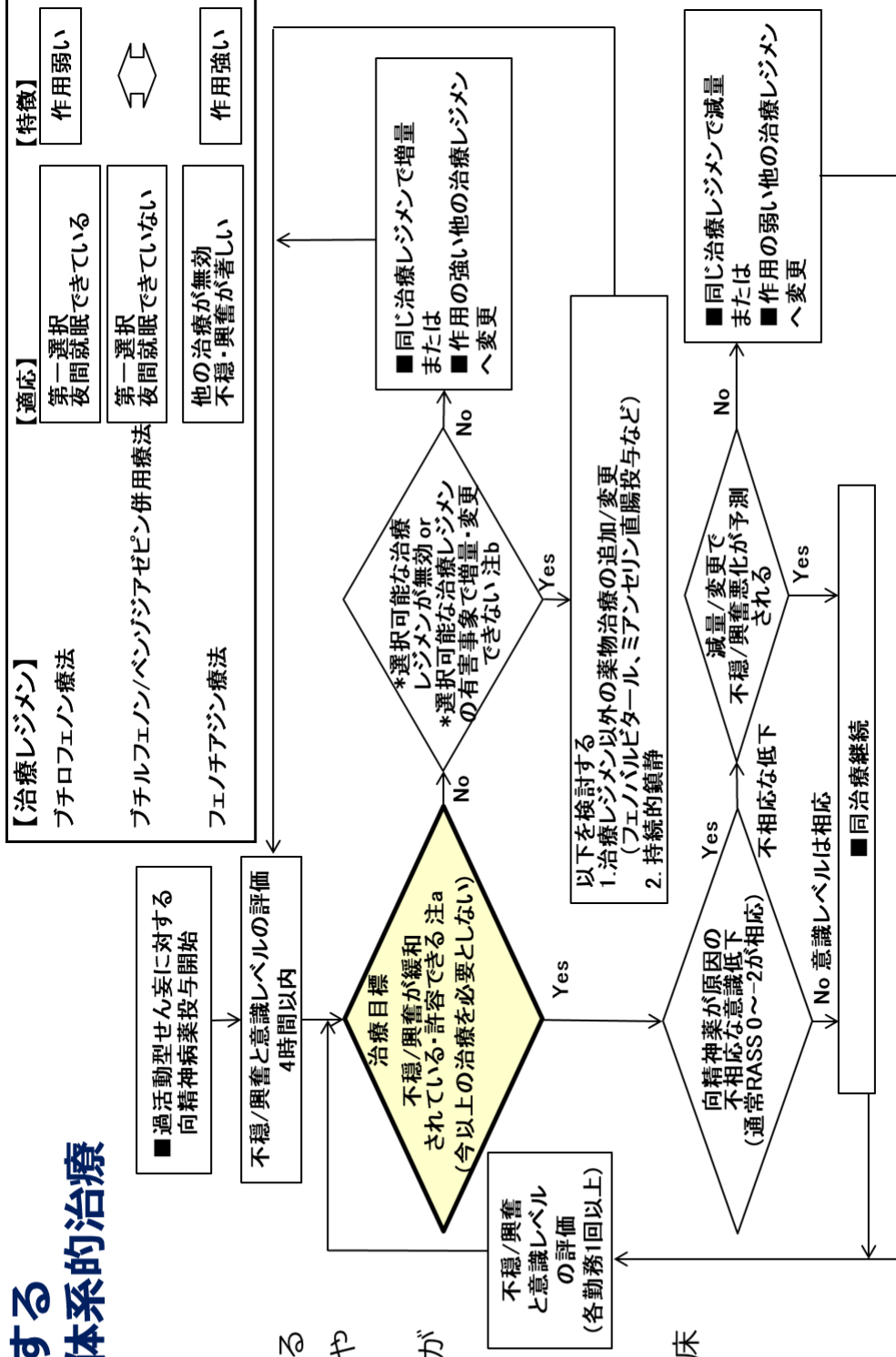
# 過活動型せん妄に対する 向精神薬(注射薬)の体系的治療

## コンセプト

向精神薬の使い方の道筋が分かる  
治療レジメンは今後の臨床試験や  
施設毎に代替可能である  
緩和ケアを専門としない医療者が  
使用できる

## 作成方法

先行文献と緩和ケア医の通常臨床  
から一般化可能性が高い方法を  
可視化した



注a: 許容できるとは、不穏/興奮があっても患者/家族の価値観によって今以上の苦痛緩和を希望せず、苦痛緩和と薬剤の影響のバランスから増量を希望しない場合や、他の家族ともっと相談が必要な場合など

注b: 呼吸数低下、錐体外路症状、血圧低下などの副作用により、向精神薬の増量が困難 有害事象への治療は適宜行う