

がん関連苦痛症状の体系的治療の開発と実践
および専門的がん疼痛治療の地域連携体制モデル構築に関する研究

呼吸困難に対する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 緩和支援治療科部長

研究要旨：

本研究では、がん患者の呼吸困難に対する体系的治療を確立することを目的に既存データ（厚労科研里見班19EA1011）の解析と考察を進めてきた。本データは、オピオイド持続注射を含む体系的治療の実施可能性・有効性・安全性等を探索することを目的にした前向き観察研究から得られたものである。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。5施設で計108名の登録を得た。

2022年度は、呼吸困難に対する体系的治療の実施可能性・安全性・有効性を確認した。具体的には、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いた。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。上記の結果を国際学会、国際誌に発表した。

2023年度以降は、オピオイド別の効果の探索、オピオイド増量による効果、オピオイド増量がためられる場合の対応について、データ解析を進める予定である。

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、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や安全性、オピオイド別の効果、オピオイド増量による効果、オピオイド増量がためられる場合の対応とその転帰について探索する。

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さうる介入を登録 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。通常診療範囲内の観察研究であるため、研究情報を公開しオプトアウトの形式をとった。

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。

2020~2021年の間に、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108名の登録を完遂した。

【体系的治療の実施可能性・有効性・安全性】

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%)。

2022年度は上記の結果を国際学会と査読付きの国際誌(Cancer Medicine)に発表した。また、本研究を通して得られた呼吸困難や終末期ケアに関する最新の知見を国際学会の招待講演にて発表した。

D. 考察

がん関連苦痛症状の体系的治療の開発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の体系的治療を可視化するべく行った前向き観察研究の主なデータを解析し、発表を行った。

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。

来年度以降は、オピオイド別の効果、オピオイド増量による効果、オピオイド増量がためられる場合の対応とその転帰について探索する予定である。治療選択について詳細な示唆が得られれば、本体系的治療をさらに洗練させることが可能になる。体系的治療の普及実装を行い、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は実施可能性が高く、有効で安全性が高いことを示唆し、国際学会や国際誌での発表を行った。

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, Yamaguchi T, Suzuki K, Matsuda Y, Matsunuma R, Watanabe H, Ikari T, Matsumoto Y, Imai K, Yokomichi N, Miwa S, Yamauchi T, Okamoto S, Inoue S, Inoue A, Morita T, Satomi E; Japanese Dyspnea Relief Investigators. The feasibility and effects of a pharmacological treatment algorithm for cancer patients with terminal dyspnea: A multicenter cohort study. Cancer Med 2023;12:5397-5408.

2. Simon ST, Mori M (co-primary), Ekstrom M, Pralong A, Yamaguchi T, Hui D. Should benzodiazepines be used for reducing dyspnea in patients with advanced illnesses? J Pain Symptom Manage 2023;65:e219-e223.

2. 学会発表

1. The feasibility, efficacy, and safety of the modified comprehensive treatment algorithm for terminal cancer dyspnea: A multicenter, prospective, observational study. 12th World Research Congress of the EAPC. High scoring abstracts. May 20, 2022.
2. European Association for Palliative Care (EAPC) 2022, 12th World Research Congress of the EAPC. Themed session: Challenges and opportunities in conducting symptom research in palliative care. “Symptom research in the last days of life: Alleviating suffering”. May 18, 2022. Online.

3. 第27回日本緩和医療学科学術大会. シンポジウム「死亡直前期の難治性苦痛への戦略～治療の標準化の試みと限界～」 「死亡直前期の呼吸困難への治療戦略」2022年7月1日 神戸
4. ESMO Asia, Singapore 2022. Education session. Managing cancer patients with thrombosis, dyspnoea, fatigue: Challenges in guideline implementation in the Asian context. “Breathlessness in patients with cancer: Inspirations from the field”. December 4, 2022.

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。