

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年度は、複数の付帯研究の解析を進め、以下の3点の結果を得た。1）オピオイドの種類（モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン）を問わず、体系的治療を用いれば呼吸困難改善の効果が得られた。2）オピオイド増量後はオピオイド未使用患者では全例に効果が見られたものの既使用患者では約3割で効果が見られなかった。3）オピオイド増量がためられる場合は少量ミダゾラム上乗せがオピオイド増量と同程度の効果が見られた。

2024年度は解析結果の論文化を進めると共に、今後全国でより効果的に呼吸困難の緩和が得られるために、二つの提言を作成した。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、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

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いらない場合

的

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。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 ≤ 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%）。
- (Mori M, et al. Cancer Med 2023;12:5397-5408)

2024年度は、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を深めた。

【オピオイド別の効果】

オピオイドの種類（モルヒネ群66人、オキシコドン群34人、ヒドロモルフォン群8人）を問わず、

体系的治療を用いれば開始後24時間後（ $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.004$ ）、48時間後（ $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.011$ ）に有意に呼吸困難の改善が見られ、それぞれの時点の呼吸困難の程度に群間差は見られなかった（開始時 $p=0.068$, 24時間後 $p=0.080$, 48時間後 $p=0.322$ ）(Mori M, et al. J Pain Symptom Manage 2023;66:e177-e184)。

【オピオイド増量による効果】

オピオイド未使用患者48人中、呼吸困難に対してオピオイド持続注を開始した後48時間以内の増量は12件で増量が見られ、全例で呼吸困難の改善が見られた。一方、オピオイド既使用患者60人中、呼吸困難に対してオピオイド持続注を開始した後48時間以内の増量は34件で増量が見られ、うち23件（68%）で改善が見られたが、8件（24%）で不変、3件（8.8%）で悪化していた。また、オピオイド未使用患者48人、既使用患者60人のうち、それぞれ4人（8.3%）、24人（40%）で退院・死亡時に振り返ってオピオイドが無効と考えられた。オピオイド開始量の中央値はそれぞれ6mg（IQR: 6, 7.4）、18mg（IQR: 12, 30）だったが、無効と判断された時のオピオイド投与量の中央値はそれぞれ15mg（IQR: 6, 24）、36mg（IQR: 24, 60）だった。以上より、オピオイド既使用患者において呼吸困難は特に難治性になりやすく、オピオイド以外の方法のタイムリーな使用が重要になることが示唆された（In submission）。

【オピオイド増量がためられる場合の対応】

オピオイド増量にて呼吸困難が持続し、オピオイドを増量するかが悩ましい場合が19人で見られた。そのうち二次治療として少量ミダゾラムを上乗せした患者4人とオピオイドを増量した患者15人で6時間後の有効性と安全性を探索した。前者では呼吸困難IPOSが3.3（SE, 0.2）から1.3（0.5）と軽減し（ $p=0.07$ ）、治療目標達成が100%で得られた一方、Grade 3以上の傾眠が37%にみとめられた。後者では呼吸困難IPOSが2.7（0.1）から1.3（0.2）と軽減し（ $p<0.001$ ）、治療目標達成が66.7%で得られた一方、Grade 3以上の傾眠が37%にみとめられた。両群間で、追加治療開始時と6時間後の呼吸困難IPOSの値に群間差はなく、両群とも呼吸抑制は見られなかった。以上より、終末期呼吸困難に対してオピオイド持続注を増量しても症状軽快が得られずそれ以上の増量がためられる場合は、少量ミダゾラム上乗せがオピオイド増量と同程度の効果を及ぼしうることが示唆された(Miwa S, et al. Palliat Med Rep 2024, July)。

2024年度は上記結果をもとに査読付きの国際誌に投稿した。

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での体系的治療を可視化す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。さらに、複数の付帯研究により以下の3点の結果を得た。1) オピオイドの種類（モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン）を問わず、体系的治療を用いれば呼吸困難改善の効果が得られた。2) オピオイド増量後はオピオイド未使用患者では全例に効果が見られたものの既使用患者では約3割で効果が見られなかった。3) オピオイド増量がためられる場合は少量ミダゾラム上乗せがオピオイド増量と同程度の効果が見られた。

以上より、体系的治療の詳細部分の効果もより明らかになった。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（すでに諸学会で教育講演を行っている）。

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、広い実践に繋げられる。

- ・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。

- ・呼吸困難に対して種類の異なるオピオイドの効果を検証する介入研究、オピオイドの至適容量を検証する介入研究、またオピオイドが奏功しなかった時の二次治療として少量ミダゾラムの効果を探索し検証する介入研究への道筋をつけた。

【今後の提言】

2024年度は、これまでの研究結果や研究班内の議論をもとに、以下の提言を作成した。

1) 基本的緩和ケア教育プログラムに治療アルゴリズムを組み込み、全国的な活用を推進する

がん診療に携わる国内の医療者を対象に、治療アルゴリズムのコンセプトと具体的な使い方を伝え、普及実装を図ることが重要である。そのための方策には、基本的緩和ケア教育における冊子や動画による説明、既存の研修会や診療ガイドラインへのコンテンツの追加などが考えられる。

2) 終末期患者の呼吸困難にオピオイドが使えるようにする

呼吸困難にはモルヒネが使われることが多いが、腎機能低下がある患者等多くの終末期患者ではモルヒネ以外のオピオイドの使用が望ましい場面が少なくない。鎮痛や鎮咳以外に、呼吸困難に対してもオピオイドが使用できるような制度設計が必要である（公知申請など）。

以上より、特に緩和ケアの専門家が不在な臨床現場では、治療アルゴリズムを実装することで効果的かつ安全に呼吸困難の緩和が得られる可能性がある。最終的には、国内のどこで医療を受けても、がんによる呼吸困難が緩和されるようになることが期待できる。

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が示唆された。また、オピオイドの種類（モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン）を問わず、治療開始後1日後、2日後の呼吸困難の程度は有意に軽快しており、有害事象は稀であった。一方、先行オピオイドの有無で分類すると、オピオイド既使用患者において呼吸困難は特に難治性になりやすく、オピオイド以外の方法のタイムリーな使用が重要になることが考えられた。さらに、オピオイドを増量しても呼吸困難が持続し、副作用などでそれ以上の増量がためられる時、ミダゾラムの少量上乗せは呼吸困難を軽減する可能性が示唆された。以上をもとに、今後全国でより効果的に呼吸困難の緩和が得られるために、二つの提言を作成した。

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

Miwa S, Mori M, Yamaguchi T, Suzuki K, Matsuda Y, Matsunuma R, Watanabe H, Ikari T, Matsumoto Y, Imai K, Yokomichi N, Yamauchi T, Okamoto S, Inoue S, Inoue A, Morita T, Satomi E on behalf of the Japanese Dyspnea Relief Investigators. Potential Efficacy of Midazolam as Second-Line Treatment for Terminal Dyspnea in Patients with Cancer: Secondary Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study. *Palliat Med Rep* 2024;5. 13 July.

2. 学会発表

・第29回日本緩和医療学会学術大会・第37回日本サイコオンコロジー学会総会 SY37 苦痛に対するアルゴリズム治療開発の現在地 「進行がん患者における呼吸困難に対するアルゴリズム治療開発の現在地」 (座長：国立がん研究センター中央病院 里見絵理子先生) 2024年6月15日 神戸コンベンションセンター

・下京西部医師会 第85回プライマリ・ケア教育の会「疼痛・呼吸困難の症状緩和の実践的な話、ACP推進的な話と現場の話」 (座長：ふじた医院 藤田祝子先生) 2024年6月19日

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。