

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：84412

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K15909

研究課題名（和文）間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性に関するランダム化第 相試験

研究課題名（英文）Randomized phase 2 study of the efficacy of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung disease

研究代表者

松田 能宣 (Matsuda, Yoshinobu)

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター・心療内科・心療内科医長

研究者番号：40505666

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：2019年6月13日から患者登録が開始され、2023年3月31日の時点で36/50例の患者が登録された。2020年8月に開催された緩和・支持・心のケア合同学術大会2020において本研究について発表し、優秀演題に選ばれた。また、本研究の計画書の英語論文が2021年に医学系英文誌であるBMJ Opneに掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現時点では、目標登録数である50例に到達していないが、本試験が完遂し、間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性が示されれば、モルヒネ注射剤の臨床試験としては初の結果であり、学術的意義が大きい。また、本研究の出口戦略である、緩和ケア教育モジュールへの反映、診療ガイドラインへの収載、社会保険診療報酬支払い基金への検討依頼を通じて間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの使用が標準治療になれば、多くの呼吸困難患者のQOL向上に役立つ。

研究成果の概要（英文）：Patient enrollment began on June 13, 2019 and 36/50 patients were enrolled as of March 31, 2023. The study was presented at the Joint Meeting of Palliative, Supportive and Psycho-Oncology Care in August 2020 and was selected as the outstanding presentation. In addition, the protocol of this study was published in 2021 in BMJ Opne.

研究分野：緩和ケア

キーワード：間質性肺疾患 呼吸困難 モルヒネ 緩和ケア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

間質性肺疾患は肺の間質を病変の首座とする肺疾患の総称であり、特発性間質性肺炎、膠原病および関連疾患の肺病変、職業性・環境性肺疾患などが含まれる。間質性肺疾患において呼吸困難は90%以上の症例に存在する。病初期は労作時呼吸困難が主症状であるが、病状が進行すると安静時呼吸困難も呈するようになる。間質性肺疾患の呼吸困難に対して酸素療法や呼吸リハビリテーションなどが行われるが通常は進行性かつ難治性である。また間質性肺疾患の呼吸困難はQOLと強い関連を認めるため、さらなる症状緩和アプローチが必要である。

呼吸困難に対するモルヒネの有用性については、モルヒネの有効性がメタ解析で報告されている。しかしその多くはCOPD患者を対象とした試験で、間質性肺疾患患者を対象とした試験はほとんどない。申請者は間質性肺疾患の一つである特発性間質性肺炎の終末期呼吸困難に対するモルヒネ持続皮下注射の後ろ向き研究を行い、標準的な呼吸困難評価方法を用いてその有効性を明らかにした(Matsuda Y, et al. J Palliat Med 2017)。

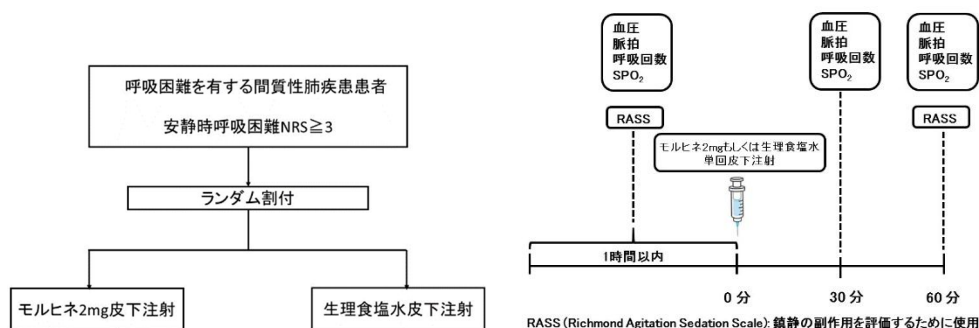
間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性を明らかにするためには多施設共同ランダム化比較試験が必要である。そのため申請者はまず安静時呼吸困難を有する間質性肺疾患患者を対象にモルヒネ単回皮下注射の安全性と推奨用量を検討するために第Ⅰ相試験を行った。この結果からモルヒネ単回皮下注射の推奨用量を2mgに設定した(Matsuda Y, et al. J Palliat Med 2018)。

2. 研究の目的

本研究では間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性をランダム化第Ⅰ相フェーズⅡ試験で検証することとした。

3. 研究の方法

シェーマ:



デザイン: ランダム化第Ⅰ相フェーズⅡ試験

対象:

適格基準

- 1) 1人以上の放射線科医、2人以上の呼吸器内科医によって、臨床経過、胸部CT、肺機能検査等から間質性肺疾患と診断されている入院患者
本試験における間質性肺疾患は間質性肺炎/肺線維症患者に限定する。
- 2) 改善可能な要因に対する治療を行っているにも関わらず、安静時に Numerical Rating Scale (NRS) 3の呼吸困難を有する患者
- 3) 主要臓器(肝・腎・肺)機能が保持されている患者
- 4) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 5) 予後1ヶ月以上が予想される患者
- 6) 意識清明であり、認知障害がなく、コミュニケーションが可能な患者
- 7) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている患者

治療:

介入群 モルヒネ 2mg の単回皮下注射を行う

プラセボ群 生理食塩水の単回皮下注射を行う

評価項目:

主要評価項目 モルヒネ治療前後の呼吸困難 NRS の変化

副次評価項目 モルヒネ治療前後の呼吸回数、血圧、脈拍、RASS

有害事象発生割合

目標症例数：モルヒネ群 25 例、プラセボ群 25 例。

モルヒネ群において検出したいNRSの差を1、標準偏差を1.5、相関係数を0.1、有意水準を両側10%(片側5%)、検出力を70%とし、必要症例数は21例と計算される。プラセボ群でも同数設定すると、総症例数は42例となる。試験途中での脱落などを考慮し、全体で50例とする。

4. 研究成果

2019年6月13日から患者登録が開始され、2023年3月31日の時点で36/50例の患者が登録された。2020年8月に開催された緩和・支持・心のケア合同学会大会2020において本研究について発表し、優秀演題に選ばれた。また、本研究の計画書の英語論文が2021年に医学系英文誌であるBMJ Opneに掲載された。

現時点では、目標登録数である50例に到達していないが、今後も試験は継続予定である。本試験が完遂し、間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性が示されれば、モルヒネ注射剤の臨床試験としては初の結果であり、学術的意義が大きい。また、本研究の出口戦略である、

緩和ケア教育モジュールへの反映、診療ガイドラインへの収載、社会保険診療報酬支払い基金への検討依頼を通じて間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの使用が標準治療になれば、多くの呼吸困難患者のQOL向上に役立つ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuda Yoshinobu, Morita Tatsuya, Oyamada Shunsuke, Ariyoshi Keisuke, Yamaguchi Takuhiro, Iwase Satoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Study protocol for a randomised, placebo-controlled, single-blind phase II study of the efficacy of morphine for dyspnoea in patients with interstitial lung disease (JORTC-PAL 15)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e043156 ~ e043156
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2020-043156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Yoshinobu, Morita Tatsuya, Miyaji Tempei, Ogawa Tomoko, Kato Kuniko, Kawaguchi Takashi, Tokoro Akihiro, Iwase Satoru, Yamaguchi Takuhiro, Inoue Yoshikazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Morphine for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 1718 ~ 1723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/jpm.2018.0272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Yoshinobu, Maeda Isseki, Tachibana Kazunobu, Nakao Keiko, Sasaki Yumiko, Sugimoto Chikatoshi, Arai Toru, Tokoro Akihiro, Akira Masanori, Inoue Yoshikazu	4. 巻 20
2. 論文標題 Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 879 ~ 883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/jpm.2016.0432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネ
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの安全性に関する第I相試験: JORTC-PAL05
3. 学会等名 第22回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshinobu Matsuda
2. 発表標題 Phase I study of safety of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung diseases: JORTC PAL05 study
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの有効性に関するランダム化プラセボ対照第 相試験 (JORTC-PAL15) Trial in Progress
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 がん患者・非がん性呼吸器疾患患者の呼吸困難と痛みの緩和ケア
3. 学会等名 第3回日本緩和医療学会吸入学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 慢性呼吸器疾患の緩和ケア
3. 学会等名 第31回日本緩和医療学会教育セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 間質性肺炎の呼吸困難
3. 学会等名 第2回日本びまん性肺疾患研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 間質性肺炎におけるオピオイドの位置づけ
3. 学会等名 第31回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田能宣
2. 発表標題 呼吸困難対策としてのオピオイド使用
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------