

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15396

研究課題名(和文)がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究

研究課題名(英文)A national registry study to estimate the effect of pharmacotherapy on death rattle in cancer patients

研究代表者

中島 信久(Nobuhisa, Nakajima)

琉球大学・病院・特命准教授

研究者番号：70749770

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):死前喘鳴を呈した196名を解析対象とした。1)全症例での検討では、抗コリン薬(ハイスコ、ブスコパン)使用の有無と喘鳴の強さの間に有意な差を認めなかった。2)T0(投与開始前)でBackの尺度が2以上の患者を対象とすると、12時間後ならびに20時間後に抗コリン薬の使用により喘鳴の強さは有意に軽減した。抗コリン薬の種類、投与方法(単回投与or持続投与)による差を認めなかった。死前喘鳴に対する抗コリン薬投与に関しては、喘鳴の強さをもとに判断することで有意な改善効果を得ることが可能となる。今後、介入研究をデザインし、投与薬剤、投与方法による死前喘鳴への治療効果の差異を明らかにすることが求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で得られた成果を、以下に示す～のような取り組みに繋げることが、本研究の学術的意義ならびに社会的意義である。

研究代表者が委員長を務める日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会における各種ガイドラインの作成・改訂に反映させる。適切なデザインの介入研究を行うことにより治療効果を推定する方法論を確立させる。レジストリ研究による治療効果の推定という点で、高齢者プライマリケアなど、比較試験を行いにくい関連研究領域への研究方法に応用する。

研究成果の概要(英文):A total of 196 patients who presented with death rattle were included in the analysis. 1) In the study of all patients, there was no significant difference between the use of anticholinergic drugs (Scopolamine hydrobromide, Scopolamine butylbromide) and the intensity of wheezing. 2) The use of anticholinergic drugs significantly reduced the intensity of wheezing at 12 and 20 hours in patients with a Back scale of 2 or higher than that at T0 (before starting these drugs). There was no significant difference in the type of anticholinergic drug or method of administration (single or continuous). In terms of anticholinergic medication for death rattle, it is possible to obtain significant improvement by making decisions based on the intensity of the wheezing. In the future, interventional studies should be designed to clarify the differences in the therapeutic effects of anticholinergic drugs and administration methods on death rattle.

研究分野：緩和医療学

キーワード：死前喘鳴 緩和ケア がん終末期 薬物療法 抗コリン薬 レジストリ研究

## 1. 研究開始当初の背景

がん患者の死亡直前期には、呼吸困難、せん妄、死前喘鳴を始めとした様々な難治性の苦痛が生じるが、これらに対する医学的介入の有効性を明らかにした実証研究は少ない。通常、この時期にランダム化試験などの比較試験は実施困難であり、たとえ可能な場合でも対象患者は限定され、そのため得られる結果は実臨床全体を反映したものとはならない。

## 2. 研究の目的

今回、がん終末期の様々な難治性の苦痛のうち、死前喘鳴を取り上げて、死亡直前期における薬物療法のエビデンスを創出するために、多施設共同による大規模なレジストリ研究を行い、抗コリン薬の皮下/舌下投与の効果・副作用を推定することを本研究の主たる目的とした。さらなる目的として、ここで得た結果を、研究代表者が委員長を務める日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会における各種ガイドラインの作成・改訂に反映させることや、適切なデザインの介入研究を行うことにより治療効果を推定するための方法論の確立につなげることをとした。

## 3. 研究の方法

【研究方法】研究に参加する 20 施設の緩和ケア病棟に入院したすべてのがん患者合計 2,000 名を対象として、前向き観察研究を行った。薬物治療プロトコールについては各施設で現在実施されている標準治療をもとにして統一した治療を行った。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがって行った。本研究で用いる観察研究の枠組みは 2013-15 年に実施して 2,000 名が登録された予後予測指標のコホート研究で用いられたものなど、申請者が実施したこれまでの終末期コホート研究に基づいたものを用いた (Baba, Nakajima, et al. Eur J Cancer 2015, Morita, Nakajima, et al. J Pain Symptom Manage 2012)。

【研究疑問】死前喘鳴に対する抗コリン薬の皮下投与、舌下投与の有効性ならびに副作用の内容、頻度はどれくらいか

【研究デザイン】介入を伴わない観察研究

【対象】研究参加施設である 20 の緩和ケア病棟の入院患者全員を連続的に対象とした。

【治療】各施設で通常実施している治療を薬物治療プロトコールとして明文化・標準化して行った。これは各施設で実施している通常臨床の範囲内とした。

【評価項目】死前喘鳴の差異の評価尺度である「Back の尺度」(Morita. Palliat Med 2000)を通常臨床の範囲内で測定した。

【解析】死前喘鳴に対する治療効果を算出するとともに、無投薬の患者群や異なる薬剤を使用している患者群において、投与薬物が使用される確率を傾向スコアで補正したのちに比較するといった観察的研究から治療効果を推定した統計方法を生物統計専門家と共同して使用した。すなわち、先行研究に従い、死前喘鳴の死亡までの Back の尺度を用いて有効率を算出し、頻度の高い抗コリン薬 (臭化スコポラミン、ブチルスコポラミン) および投与経路 (皮下投与、舌下投与) について、投与薬物が使用される確率を傾向スコアで補正したのちに比較した。

## 4. 研究成果

死前喘鳴を呈した 196 名を解析対象とした。実施された治療 (抗コリン薬の投与、吸引処置) は表 1 の通りであった。

- 1) 全症例を対象とした検討:抗コリン薬の使用の有無と喘鳴の強さの間に有意な差を認めなかった(表2、図1)。
- 2) T0(投与開始前)で Back の尺度が2以上の患者を対象とした検討:12時間後ならびに20時間後に抗コリン薬の使用により喘鳴の強さは有意に軽減した。抗コリン薬の種類、投与方法(単回投与 or 持続投与)による差を認めなかった(図2、表3)。

これらの結果をもとに、以下の結論を得た。すなわち、死前喘鳴に対する抗コリン薬投与に関しては、喘鳴の強さをもとに判断することで有意な改善効果を得ることが可能となる。今後、介入研究をデザインし、投与薬剤、投与方法による死前喘鳴への治療効果の差異を明らかにすることが求められる。

表1 実施された治療

抗コリン薬

	開始前	0-4 時間	4-8 時間	8-12時間	12-16 時間	16-20 時間	20-24 時間
なし	165 84.2%	144 73.5%	135 68.9%	115 58.7%	107 54.6%	99 50.5%	92 46.9%
ハイスコ 単回	7 3.6%	7 3.6%	3 1.5%	5 2.6%	3 1.5%	3 1.5%	3 1.5%
ハイスコ 持続	2 1.0%	9 4.6%	9 4.6%	8 4.1%	5 2.6%	6 3.1%	5 2.6%
ブスコ パン 単回	18 9.2%	15 7.7%	4 2.0%	4 2.0%	4 2.0%	3 1.5%	6 3.1%
ブスコ パン 持続	4 2.0%	19 9.7%	24 12.2%	29 14.8%	24 12.2%	26 13.3%	23 11.7%
欠損値		2 1.0%	21 10.7%	35 17.9%	53 27%	59 30.1%	67 34.2%

吸引

	開始前	0-4 時間	4-8 時間	8-12時間	12-16 時間	16-20 時間	20-24 時間
なし	90 45.9%	89 45.4%	98 50.0%	97 49.5%	88 44.9%	90 45.9%	77 39.3%
1 回	65 33.2%	68 34.7%	58 29.6%	47 24%	43 21.9%	35 17.9%	36 18.4%
2 回以上	39 19.9%	36 18.4%	19 9.7%	17 8.7%	12 6.1%	12 6.1%	15 7.7%
欠損値	2 1.0%	3 1.5%	21 10.7%	35 17.9%	53 27%	59 30.1%	68 34.7%

表 2 喘鳴の強さ 抗コリン薬一度もなし vs その他(いずれかの時期で薬剤あり)

	抗コリン薬一度もなし		いずれかの時期で薬あり	
	N	Back 平均	N	Back 平均
開始前	107	1.89 (0.77)	87	2.06 (0.84)
0-4 時間	107	1.84 (0.85)	86	1.95 (0.89)
4-8 時間	94	1.61 (0.94)	80	1.71 (0.97)
8-12 時間	85	1.48 (0.97)	75	1.41 (0.97)
12-16 時間	74	1.39 (0.99)	68	1.34 (0.96)
16-20 時間	72	1.39 (1.02)	65	1.31 (0.99)
20-24 時間	68	1.46 (1.01)	60	1.32 (1.02)

図 1

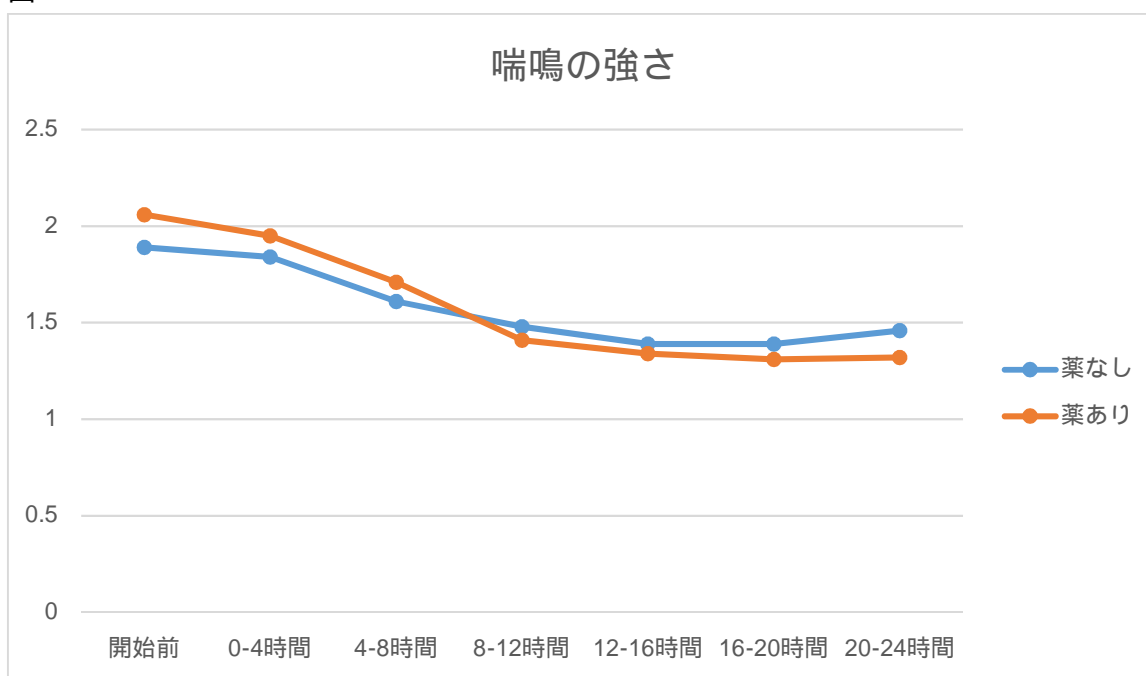


図 2

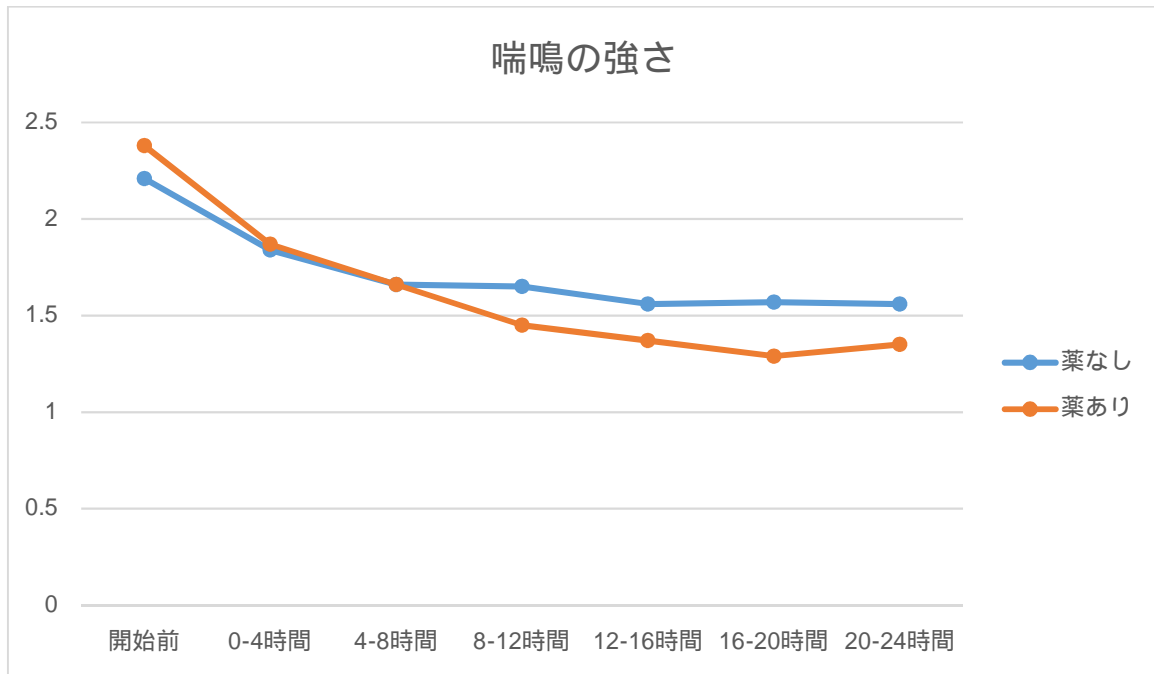


表 3 開始前との差

	抗コリン薬一度もなし		いずれかの時期で薬あり		P
	N	Back 平均の差	N	Back 平均の差	
4 時間	85	-0.38 (0.82)	70	-0.51 (0.84)	0.271
8 時間	76	-0.58 (0.88)	64	-0.75 (0.99)	0.244
12 時間	68	-0.60 (0.85)	60	-0.93 (0.88)	0.033
16 時間	62	-0.69 (0.92)	54	-1.00 (0.97)	0.083
20 時間	60	-0.68 (0.96)	52	-1.08 (1.06)	0.042
24 時間	57	-0.68 (0.91)	49	-1.02 (1.14)	0.101

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakajima Nobuhisa	4. 巻 --
2. 論文標題 The Effectiveness of Artificial Hydration Therapy for Patients With Terminal Cancer Having Overhydration Symptoms Based on the Japanese Clinical Guidelines A Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hospice and Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1049909119895214	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 Nakajima Nobuhisa	4. 巻 49
2. 論文標題 Effectiveness of rapid titration with intravenous administration of oxycodone injection in advanced cancer patients with severe pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1061～1064
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyz145	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 Hisanaga Takayuki, Shinjo Takuya, Imai Kengo, Katayama Kanji, Kaneishi Keisuke, Honma Hideyuki, Takagaki Nobumasa, Osaka Iwao, Matsuo Naoki, Kohara Hiroyuki, Yamaguchi Takashi, Nakajima Nobuhisa	4. 巻 未定
2. 論文標題 Clinical Guidelines for Management of Gastrointestinal Symptoms in Cancer Patients: The Japanese Society of Palliative Medicine Recommendations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/jpm.2018.0595	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 Miura Tomofumi, Amano Koji, Shirado Akemi, Baba Mika, Ozawa Taketoshi, Nakajima Nobuhisa, Suga Akihiko, Matsumoto Yoshihisa, Shimizu Mie, Shimoyama Satofumi, Kuriyama Toshiyuki, Matsuda Yoshinobu, Iwashita Tomoyuki, Mori Ichiro, Kinoshita Hiroya	4. 巻 70
2. 論文標題 Low Transthyretin Levels Predict Poor Prognosis in Cancer Patients in Palliative Care Settings	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrition and Cancer	6. 最初と最後の頁 1283～1289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01635581.2018.1557213	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 Tsushima Tomoyasu, Miura Takafumi, Hachiya Takahiko, Nakamura Ichiro, Yamato Toyoko, Kishida Takeshi, Tanaka Yoshinori, Irie Shin, Meguro Norio, Kawahara Takashi, Nakajima Nobuhisa, on behalf of the Japanese Society for Palliative Medicine	4. 巻 22
2. 論文標題 Treatment Recommendations for Urological Symptoms in Cancer Patients: Clinical Guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 54 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jpm.2018.0116	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 Nakajima Nobuhisa	4. 巻 38
2. 論文標題 Challenges of Dental Hygienists in a Multidisciplinary Team Approach During Palliative Care for Patients With Advanced Cancer: A Nationwide Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hospice and Palliative Medicine?	6. 最初と最後の頁 794 ~ 799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1049909120960708	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 Nakajima Nobuhisa	4. 巻 37
2. 論文標題 The Effectiveness of Artificial Hydration Therapy for Patients With Terminal Cancer Having Overhydration Symptoms Based on the Japanese Clinical Guidelines A Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hospice and Palliative Medicine?	6. 最初と最後の頁 521 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1049909119895214	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 Nakajima Nobuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Differential Diagnosis of Cachexia and Refractory Cachexia and the Impact of Appropriate Nutritional Intervention for Cachexia on Survival in Terminal Cancer Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 915 ~ 915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13030915	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Nakajima Nobuhisa
2. 発表標題 The usefulness of Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)
3. 学会等名 16th World cingress of the European Association for palliative Care (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakajima Nobuhisa, IkegamiYumiko, Kawana Michiko, Funabara Madoka, Teramatsu Junko
2. 発表標題 Problems that hygienists have on performing multidisciplinary approach on palliative care
3. 学会等名 16th World cingress of the European Association for palliative Care (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島信久
2. 発表標題 緩和ケアにおける口腔ケア -だんだんと食べられなくなっていく中で口腔ケアにどのように取り組むか-
3. 学会等名 第16回日本口腔ケア学会学術大会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島信久
2. 発表標題 「がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版」
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会(企画セッション)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Nakajima Nobuhisa
2. 発表標題 The future of palliative care. Comprehensive education on palliative care to 'Spread', 'Heighten' and 'Deepen' in Okinawa
3. 学会等名 57th Japanese Society of Clinical Oncology(ワークショップ)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhisa Nakajima
2. 発表標題 How to distinguish starvation from refractory cachexia in terminal cancer patients and how to perform nutritional support?
3. 学会等名 10th World rresearch congress of the european association for palliative care (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 信久
2. 発表標題 緩和ケアと口腔ケア - だんだんと食べられなくなっていく中での口腔ケアの役割
3. 学会等名 第16回日本口腔ケア協会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 信久
2. 発表標題 終末期がん患者において不可逆性悪液質と飢餓をどのように見分け、どのように介入するか?
3. 学会等名 第34回日本静脈経腸栄養学会学術大会 (シンポジウム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhisa Nakajima
2. 発表標題 Impact of differential diagnosis of cachexia and refractory cachexia and appropriate nutritional support for cachexia on survival in terminal cancer patients.
3. 学会等名 ESMO virtual congress 2020 (European Society of Medical Oncology) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuhisa Nakajima
2. 発表標題 Effectiveness of artificial hydration therapy for terminal cancer patients on the Japanese clinical guideline.
3. 学会等名 11th World research congress of the European Association for Palliative Care (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuhisa Nakajima
2. 発表標題 Why is the quality of Japanese clinical guidelines on palliative care higher? What should we do for further improvement of the quality of these guidelines?
3. 学会等名 11th World research congress of the European Association for Palliative Care (国際学会)
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
---------	---------