

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09320

研究課題名(和文)呼吸困難感に対するオピオイドを用いた症状緩和プロトコル確立

研究課題名(英文)Opioid effect on respiration in cancer patients- prospective observational study

研究代表者

田口 奈津子 (TAGUCHI, Natsuko)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：80282474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸困難感に対するオピオイド治療の一般化を目的に、日中測定 of 息こらえ閾値が、オピオイド誘発性夜間呼吸異常を予測可能であるという仮説を設定した。  
本研究に並行し、1)ベッド上の活動を評価する指標 Activity Index (ACI)が、PSの変化を客観的に評価可能であること、2)がん患者でのオピオイド・ベンゾジアゼピン系薬剤投与による、呼吸数減少は生理学的範囲内であり、症状緩和に有用であると判明した。  
息こらえ閾値測定を用いた研究は、当研究期間中に、COVID-19流行による病棟閉鎖などが繰り返され、症例確保が困難となり予定された患者数に未到達である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全疾患の終末期に最も多い症状は呼吸困難感である。がん性呼吸困難ではその症状緩和にオピオイドを使用することは一般的となってきたが、他の疾患では臨床経験の低さ及びオピオイドそのものの呼吸抑制作用を懸念し十分な症状緩和ができていないのが現状である。患者QOLの維持のためには、本症状の安全かつ有用な緩和は、急務とされる。日中の簡易な検査で呼吸異常が予測可能となれば薬剤の投与量の適切な設定、監視の必要性の有無など臨床現場において有用な手段となる。

研究成果の概要(英文)：Opioid treatment for dyspnea is still not widely used due to fear of its respiratory depressant effects. Our hypothesis is that measurement of non-respiratory sensation period (NRSP) may serve as an index for nocturnal opioid induced respiratory depression. To carry-out the experiment, we also elucidated the usefulness of activity index(ACI) on bed, and respiratory effects of drugs (opioid and benzodiazepines). ACI was useful in detecting Performance Status change objectively, and respiratory depressant effect of drugs were similar to physiological changes observed due to natural sleep.  
The trial to clarify the usefulness of NRSP in detecting nocturnal respiratory depression due to opioids, is still underway, delay due to bed reduction from COVID-19 pandemic.

研究分野：緩和医療学

キーワード：オピオイド 呼吸抑制 呼吸困難感

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本人の死因は、悪性新生物(約30%)について、心疾患(約15%)、肺炎(約10%)と報告され、非がん領域の緩和ケアの重要性が認識されてきている。いずれの病態でも共通する症状は呼吸困難感である。すなわち緩和ケアが必要な患者の中で呼吸困難感が高頻度に存在し、その対応は急務であるとされる。呼吸困難感は、強い不安感とともに患者の Quality of Life(QOL)を著しく低下させる。

がん患者での疼痛治療に対するオピオイド治療の有用性は周知であり世界各国での標準治療となっている。さらにモルヒネにより呼吸困難感が緩和すること(1)も報告され、がん性呼吸困難では治療用量での安全性も少人数調査であるが報告されている(2)。モルヒネのみならず、各種オピオイドが、呼吸困難感を緩和するという臨床データは少しずつ蓄積しつつあるにもかかわらず、臨床医が処方に躊躇する要因は、やはり呼吸抑制の副作用であろう。オピオイド治療時の呼吸数の減少は症状改善のサインであるとともに呼吸抑制のサインでもある。さらに疼痛治療目的の適正量オピオイドであっても、呼吸抑制が最も生じやすい睡眠時に中枢性、閉塞性の無呼吸の原因になることも報告されている(3,4)。患者 QOL 向上のためには、オピオイドによる呼吸抑制予測の正確性改善が重要であり、これは現在の覚醒時の呼吸数評価では不十分であり、睡眠中の呼吸異常をモニターするか、あるいはそれを予測する臨床的指標が必須と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、オピオイド作用・副作用に対する感受性の個人差の予測、オピオイド使用者における、重篤な呼吸抑制イベントが生じる睡眠時呼吸異常の予測である。

本研究を遂行するためにさらに、以下の3つの研究が計画された。

非接触、非拘束モニターシステム(5)を用い、睡眠中の呼吸パターン、オピオイドおよび睡眠薬による呼吸抑制パターンを詳細に評価する

ベッド上の動きの加速度を測定する Activity Index (ACI:g/s<sup>2</sup>)の有用性の検証を行う

疼痛閾値、息こらえ閾値の変化により、夜間呼吸異常リスクを予測する

### 3. 研究の方法

いずれの研究においても、非接触、非拘束モニターシステム(ベッドセンサーシステム:BSS)を用い、睡眠中の呼吸パターン、ACIを測定した。また患者背景、使用薬剤などについてはカルテからの情報を取得した。

研究1: 緩和ケア病床入院患者のベッド上の活動度を連続的に48時間測定し、Performance status(PS)との関連を評価し、活動測定の測定値としての信頼性を検証した

研究2: 緩和ケア病棟に入院する患者24名を対象とし、オピオイド定時投与下に、追加投与されるベンゾジアゼピン系睡眠薬の呼吸に与える影響を調査した。呼吸数、呼吸の不安定性、呼吸

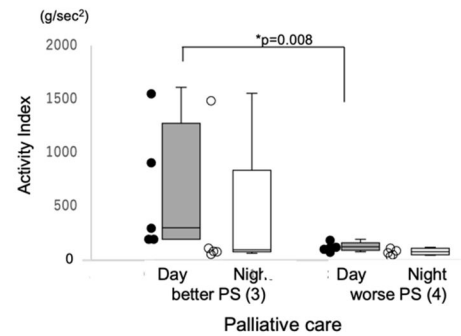
の大きさなどの詳細な項目を6時間に渡り記録し、さらに前日のオピオイド投与のみの計測値と比較し、薬剤投与の影響を評価する。

研究3：がん疼痛治療目的でオピオイド使用中の患者において、日中の追加オピオイドによる息堪え時間 (Non-Respiratory Sensation Period:NRSP または Breath Holding Time:BHT) と、夜間睡眠中の呼吸異常との関連を調査する。

#### 4. 研究成果

研究1：緩和ケア病棟入院患者 (PS 3, PS4) 10名を対象に、日中 (6時~22時) 夜間 (22時~6時) のACIを測定し、日中のPerformance statusの違いをACIで示すことが可能であると示した (figure 1:右図)。

ベッド上の活動度評価により、身体活動の程度が示せることがわかった。



<Figure 1>

研究2：オピオイド投与患者でのオピオイド投与量依存性の呼吸不安定性については、先行研究で実証済みである(6)。したがって今回はオピオイドに追加して用いるベンゾジアゼピン系の鎮静薬の影響について調査を行った。緩和ケア病棟入院患者24名を対象とし、不安、呼吸困難感、痛み、吐き気などの症状の対症療法として、投与された非静脈的ベンゾジアゼピン系薬剤により、ベッド上の活動度は明らかに低下し前日と同等のレベルになっていることが確認された (figure 2)。すなわち何らかの苦痛症状で体動が増し、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によりその症状が緩和され、安定した状態になっていることが明らかである。

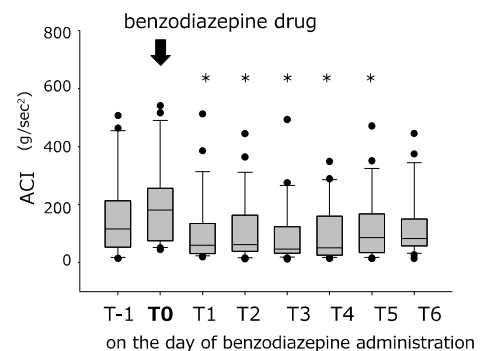
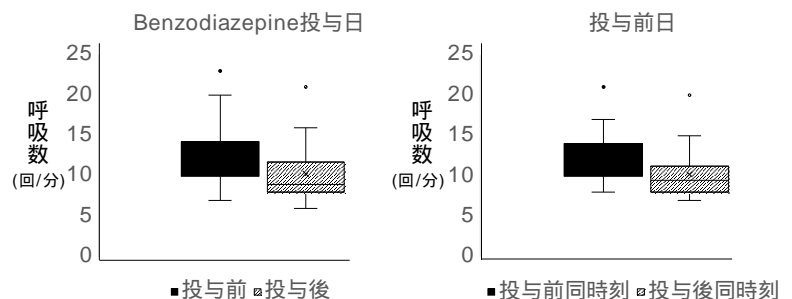


Figure 2：ベンゾジアゼピン系薬剤投与前後のACI (g/sec<sup>2</sup>)の時間ごとの推移

症状の安定化が図られたのちの呼吸について詳細な検討を行った。

オピオイド (モルヒネ経口換算：中央値 39 (15-490) mg/day) 投与中のがん患者において初回ベンゾジアゼピン投与による効果を検証した。

Figure 3(右図)に投与前後での呼吸数の推移を示す。投与前とは投与後6時間以内の最低の呼吸数を示す。明らかに呼吸数は低下 (p=0.0005) を示したが、その減少の程度は前日のオピオイドのみの投与



(24例中9例で3回/分以上の減少) (18例中6例で3回/分以上の減少)

時と同等の低下であった (p>0.83) ことが示された。しかし、同タイミングでの呼吸不安定性

の評価では呼吸間隔 Respiratory Rate Stability Index:RRSI)、換気量を示す換気重量(Tidal weight:TW)及びその安定性 (Tidal weight stability index: TWSI) など全て有意な変化を認めなかった。

研究3：がん性疼痛治療目的にオピオイドの投与がなされ、疼痛コントロールがなされている患者において 日中に疼痛閾値(圧痛計を用いた計測)及び、息堪え時間(呼気終末から苦痛なく息を止めておける時間:NRSP,息堪え時間:BHT)(7)の測定を行い、その値と夜間の呼吸異常(呼吸数、RRSI 及び TW,TWSI)の評価を行い、関連を調査する。本研究は目標症例 50 症例のうち、現在 18 名が完遂した状況である。

研究が遅延している理由：コロナ感染の拡大により病棟利用の制限が起こり、当院緩和ケア病床は3回/年に渡り、入院制限を行うこととなり、研究の中断が余儀なくされてしまっていたためである。

#### 考察

今回使用している BSS は、患者へのモニター装着の必要性なく、長時間の観察が可能である。また詳細な呼吸変化や体動の変化を連続的に捉えることができるものである。

薬剤投与後の呼吸の評価では日中のワンポイントの短時間、目視での呼吸数測定を行うのが一般的であったが、本モニターの使用により6時間後までの呼吸を連続的に追うことが可能となり、かつ生理学的な睡眠の状況時と比較をすることなども可能となった。薬剤投与後の呼吸の変化を連続的に長時間行う本手法は、世界初の評価方法である。これらの詳細な呼吸の評価を加えることで、オピオイドをはじめとする呼吸抑制が問題となる薬剤による危険な兆候をいち早く捉えることが可能となり、より安心してさまざまな病態に使用可能となるであろう。

呼吸抑制予測についての研究は今後継続し、結果を学会誌等で明らかにしていく予定である。

1: Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):906-7. doi: 10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00007. PMID: 8215003.

2: Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1990 Dec;5(6):341-4. doi: 10.1016/0885-3924(90)90027-h. PMID: 2269800.

3: Gupta K, Prasad A, Nagappa M, Wong J, Abrahamyan L, Chung FF. Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue: a review. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018 Feb;31(1):110-119. doi: 10.1097/AC0.0000000000000541. PMID: 29120929.

4: Gupta K, Nagappa M, Prasad A, Abrahamyan L, Wong J, Weingarten TN, Chung F.

Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*. 2018 Dec 14;8(12):e024086. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024086. PMID: 30552274; PMCID: PMC6303633.

5: Isono S, Nozaki-Taguchi N, Hasegawa M, Kato S, Todoroki S, Masuda S, Iida N, Nishimura T, Noto M, Sato Y. Contact-free unconstrained respiratory measurements with load cells under the bed in awake healthy volunteers: breath-by-breath comparison with pneumotachography. *J Appl Physiol (1985)*. 2019 May 1;126(5):1432-1441. doi: 10.1152/jappphysiol.00730.2018. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30763161.

6. Hasegawa M, Nozaki-Taguchi N, Shono K, Mizuno Y, Takai H, Sato Y, Isono S. Effects of opioids on respiration assessed by a contact-free unconstrained respiratory monitor with load cells under the bed in patients with advanced cancer. *J Appl Physiol (1985)*. 2021 Jun 1;130(6):1743-1753. doi: 10.1152/jappphysiol.00904.2020. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886386.

7. Nozaki-Taguchi N, Hayashida T, Isono S. Qualitative measurement of opioid effects on pain and dyspnea: gender difference in the sensitivity. *JA Clin Rep*. 2020 Oct 20;6(1):85. doi: 10.1186/s40981-020-00391-y. PMID: 33079325; PMCID: PMC7575662.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Nozaki-Taguchi Natsuko, Takai Hiromichi, Shono Koyo, Mizuno Yuko, Hasegawa Makoto, Sato Yasunori, Isono Shiroh	4. 巻 12
2. 論文標題 Continuous monitoring of activity and vital signs with load cells under the bed legs in advanced cancer patients: a prospective exploratory observational study?can it represent performance status?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 757 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-22-1235	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田口奈津子・磯野史朗
2. 発表標題 非接触バイタルサインモニター 開発と臨床研究の現状
3. 学会等名 第30回日本臨床モニター学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川誠・田口奈津子・磯野史朗
2. 発表標題 ベッド脚下ロードセルセンサーから得られた生体情報 無侵襲・非接触モニターの開発と緩和ケア病棟における臨床応用
3. 学会等名 第30回日本臨床モニター学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯野史朗・長谷川誠・田口奈津子
2. 発表標題 TWENTY-FOUR-HOUR CONTRACT-FREE UNCONSTRAINT RECORDINGS OF RESPIRATION AND PHYSICAL ACTIVITY OF TERMINAL CANCER PATIENTS RECEIVING OPIOIDS
3. 学会等名 World Sleep 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村晶子、田口奈津子、菅沼大、坂下美彦、藤里正視、藤川文子、笹沼宏年、森山悠、磯野史朗
2. 発表標題 オピオイド使用進行がん患者に対するベンゾジアゼピン系薬剤投与の呼吸に与える影響: 前向き観察研究
3. 学会等名 第28回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2023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
---------	---------