

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15389

研究課題名（和文）終末期がん患者の呼吸困難による苦痛緩和薬物療法の開発に関する研究

研究課題名（英文）Pharmacological management for dyspnea in terminally ill cancer patients.

研究代表者

山口 崇（Yamaguchi, Takashi）

神戸大学・医学部附属病院・特命教授

研究者番号：10725394

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）： 全国の緩和医療専門医に対して、がん患者の呼吸困難の症状緩和治療に関する質問紙を用いた調査研究を行い、国内の緩和医療専門医のがん呼吸困難に対する症状緩和治療としてオピオイド・ベンゾジアゼピン・ステロイド・酸素療法、並びに死前喘鳴に対する各種症状緩和治療に関する日常臨床での考え方を明らかにした。

また、全国12施設における緩和ケア専門サービス介入中のがん患者の呼吸困難に対する症状緩和のためのオピオイド治療に関するレジストリ研究を行い、402例の集積データを用いて、オピオイド開始72時間後までに80%以上の症例で呼吸困難が有意に改善することなどを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内の緩和ケア専門医のがん患者の呼吸困難に対する各種症状緩和治療に関する認識を明らかにし、今後の観察研究ならびに介入研究を計画していくにあたっての基礎的なデータを得ることができた。また、がん患者の呼吸困難に対するオピオイド治療の観察研究により得られた結果から、通常診療におけるオピオイド治療の効果・有害事象の実態を明らかにでき、臨床現場で治療の意義や安全性に関して患者・家族に正確な情報提供を行うことにつながると考えられる。

研究成果の概要（英文）： A survey study using a questionnaire on palliative treatment of dyspnea in cancer patients was conducted among palliative medicine specialists in Japan to determine their daily clinical attitudes toward opioids, benzodiazepines, steroids, and oxygen therapy as palliative treatment for dyspnea in cancer patients, as well as various palliative treatments for ante mortem wheezing. The study also clarified the concept in daily clinical practice of palliative care at 12 facilities in Japan.

In addition, a registry study of opioid therapy for symptomatic palliation of dyspnea in cancer patients undergoing intervention by palliative care services at 12 facilities nationwide was conducted, and using data accumulated from 402 cases, showed that dyspnea significantly improved in more than 80% of cases by 72 hours after the start of opioids.

研究分野：緩和医療

キーワード：呼吸困難 死前喘鳴 がん オピオイド ベンゾジアゼピン コルチコステロイド 酸素療法 緩和ケア

## 1. 研究開始当初の背景

呼吸困難は進行がん患者の54～76%に合併し頻度が高い症状である。また、呼吸困難は、患者並びに家族にとってもっとも苦痛が強い症状のひとつでもある。一方で、呼吸困難は「苦痛緩和のための鎮静」の代表的な対象症状であり、苦痛緩和治療の開発が十分ではないことの表れの一つと考えられる。がん患者の呼吸困難に対する適切な治療法を開発にすることは、がん患者の生活の質(QOL)並びに死にゆく過程の質(Quality of Dying)を向上するために非常に重要な課題である。2011年に日本緩和医療学会から「がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン(以下、ガイドライン)」が出版(2016年に改定)されたが、このガイドラインの推奨内容の多くは、海外の臨床研究の結果をその根拠に求めており、またエビデンスが高い臨床研究がごく少数であることから推奨レベルが高い治療は極めて限られている。また、「進行がん患者の呼吸困難」はheterogenousな症候群であり、そもそも画一的なアプローチをすることが適切ではない。患者の個別性や呼吸困難の原因を十分考慮した治療選択や治療効果の検討はこれまでのところ国際的にもなされておらず、このことはがん患者の呼吸困難に対する治療選択や治療開発に置いて大きな問題であった。

## 2. 研究の目的

我が国の緩和医療専門医の実臨床におけるがん呼吸困難に対する治療選択(使い分け)を把握し、患者の個別性(呼吸困難の原因病態・身体所見や臨床パラメーター・臓器障害などの違い)に応じた適切な治療法選択を検証する際の基礎的なデータを取得する。また、実際の診療におけるがん呼吸困難に対する各種症状緩和治療の効果並びに有害事象を明らかにし、有効例や有害事象発症例の予測因子の探索を行う。

## 3. 研究の方法

### 【緩和ケア専門家に対する質問紙を用いた調査研究】

研究対象：日本緩和医療学会 緩和医療専門医・認定医の資格を有する全国の医師(536名)

方法：先行研究の系統的レビューおよび専門家による合議から、がん患者の呼吸困難の症状緩和治療に関する調査票を作成し、数名の緩和医療専門研修中医師をサンプルとして外的妥当性を検証し、調査票を確定した。作成した調査票を郵送し、回答を得た。

評価項目：ガイドライン推奨の各薬物療法(オピオイド、ベンゾジアゼピン、コルチコステロイド)の実際の投与方法(種類・投与量)および酸素療法、(医師が考える)各治療の適応判断因子、死前喘鳴に対する各種治療施行の実際

### 【がん呼吸困難に対するオピオイド治療の前向き観察研究】

対象：呼吸困難に対してオピオイド投与を受ける進行がん患者を連続して登録

評価項目：

1. 呼吸困難による苦痛の強さ：Numerical Rating Scale (NRS)を用いて、治療開始前と開始後72時間まで24時間ごとに評価。
2. 呼吸関連パラメーター：呼吸数、SpO<sub>2</sub>、酸素投与量を治療開始前と開始後72時間まで24時間ごとに評価。
3. 有害事象：CTCAEを用いて、悪心、傾眠、せん妄に関して治療開始前と開始後72時間まで

24時間ごとに評価。投与開始後に出現もしくは悪化した有害事象を治療関連有害事象

( Treatment Emergent Adverse Event: TEAE ) として評価。

4. 不安による苦痛の強さ：NRSを用いて、治療開始前に評価。

5. オピオイド治療：呼吸困難に対して投与したオピオイドの種類と投与量（経口モルヒネ換算一日量）を、治療開始時と開始後72時間まで24時間ごとに評価。

6. 治療効果予測因子：患者背景情報、呼吸困難の原因病態、身体所見/検査値、各治療の内容（薬剤の種類・投与量）

解析：各治療に対する有効例（NRS 1以上低下）の割合を95%CIとともに記述的に表した。また、有効例と相関する因子を単変量/多変量の回帰分析にて検討した。

#### 4. 研究成果

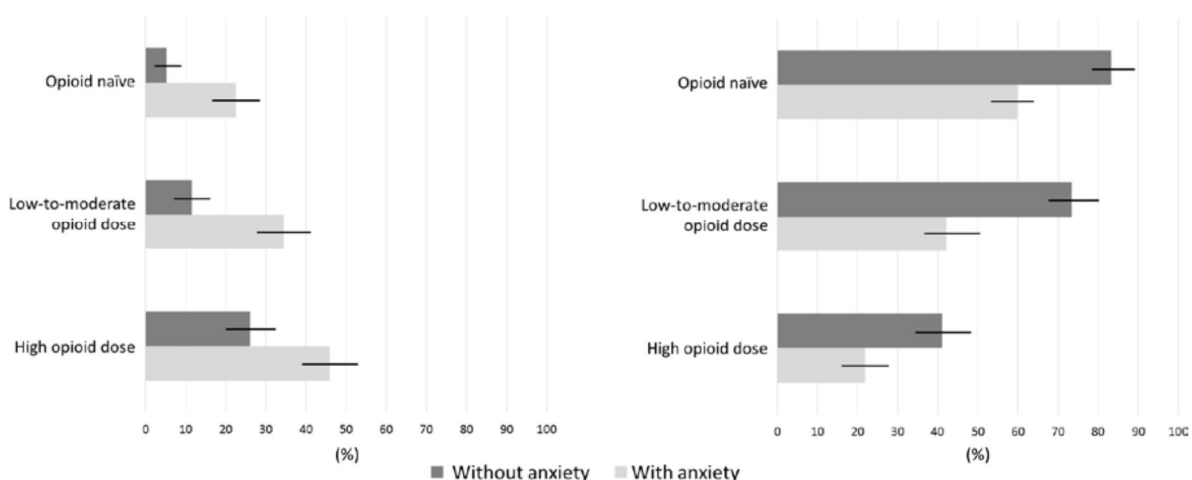
##### 【緩和ケア専門家に対する質問紙を用いた調査研究】

がん患者の呼吸困難に対するオピオイドとして、58.3%の医師はモルヒネ速放製剤の頓用から開始すると答えた。がん患者の呼吸困難に対するオピオイドを増量する際は、定期使用量を平均29.4%増量すると答えた。もともと疼痛に対してオキシコドンを使用していた場合、42.3%は定期オキシコドンを増量、30.0%はモルヒネへのオピオイドスイッチを行う、27.1%は定期オキシコドンは継続した上でモルヒネを併用する、と答えた。腎機能を合併している場合は、オキシコドンを呼吸困難に対するオピオイドとして選択することが最も多いと答えた。

ベンゾジアゼピンに関しては、不安を合併している場合には、オピオイド未使用の22.4%、少量オピオイド使用中の34.4%、高用量オピオイド使用中の45.8%、でベンゾジアゼピンを呼吸困難に対して使用すると答えたが、不安を合併していない場合には、それぞれ 5.2%、11.5%、26.0%、の使用にとどまると答えた。

A. Starting benzodiazepine without opioid titration

B. Opioid titration without starting benzodiazepine



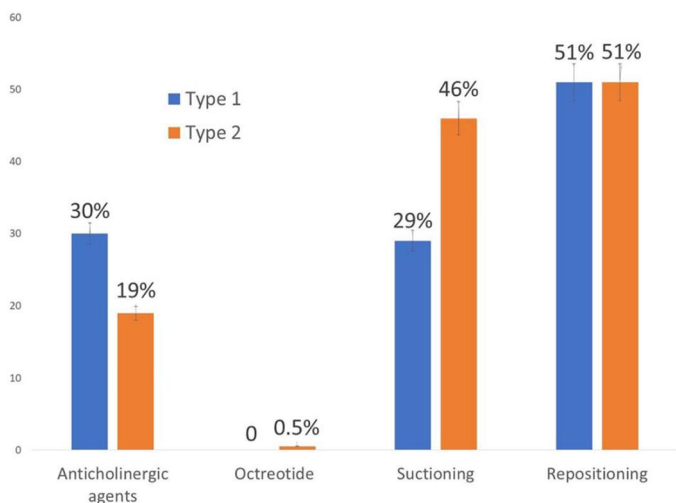
コルチコステロイドに関しては、98%ががん呼吸困難にコルチコステロイドを投与することがあると答えたが、呼吸困難の原因に関わらず投与すると答えたのは33%にとどまった。呼吸困難が特定の原因による場合（がん性リンパ管症:87%、上大静脈症候群:78%、主要気道狭窄:73%）にコルチコステロイドを投与すると答えた。

酸素療法に関しては、低酸素血症を伴う終末期がん患者の呼吸困難に対しては70%で第一選択として酸素療法を行うと答えた一方で、低酸素血症を伴わない場合は60%がオピオイド全身投与を第一選択とすると答えた。低酸素血症を伴う場合の酸素療法は86%が有効であると考え

ていたが、低酸素血症を伴わない場合に有効だと考えているのは36%にとどまった。

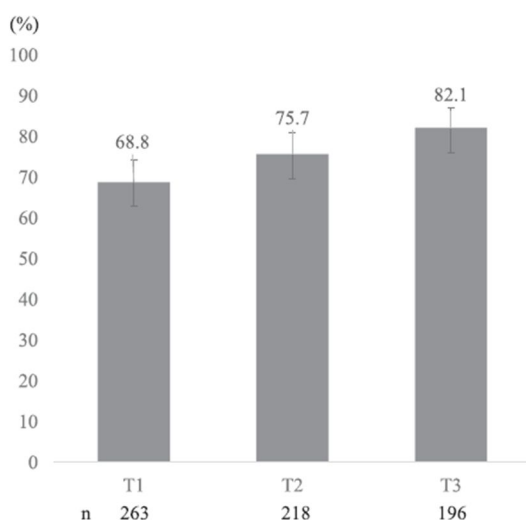
	Hypoxemia (+)% (95% CI)	Hypoxemia (-)% (95% CI)
Oxygen therapy alone	70 (63-76)	23 (17-30)
Administration of parenteral opioid alone	13 (9-19)	60 (54-68)
Administration of parenteral benzodiazepine alone	0.6 (0.4-5)	1.2 (0.1-0.4)
Oxygen therapy and administration of parenteral opioid combination	60 (52-67)	35 (28-42)
Oxygen therapy and administration of parenteral benzodiazepine combination	1.7 (0.4-5.0)	2.3 (0.6-5.8)

死前喘鳴に対する治療として、1型死前喘鳴に対しては30%で抗コリン薬投与を行うと答えたが、2型死前喘鳴に対して抗コリン薬を投与すると答えたのは19%にとどまった。また、吸引に関しては、1型死前喘鳴に対しては29%で施行すると答えたが、2型死前喘鳴に対しては46%で施行すると答えた。体位変換に関しては1型・2型ともに51%で施行すると答えた。



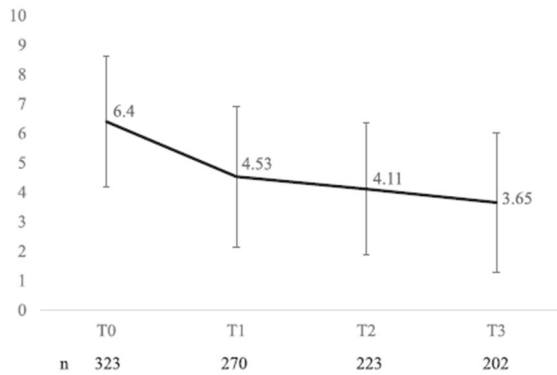
#### 【がん呼吸困難に対するオピオイド治療の前向き観察研究】

がん呼吸困難に対してオピオイド定期投与が開始された402例が登録された。オピオイド定期投与開始 24 時間後、48 時間後、72 時間後の有効例はそれぞれ 68.8% (95%CI: 0.63 - 0.74) 75.7% (95%CI: 0.70 - 0.81), 82.1% (95%CI: 0.76 - 0.87)であった。



呼吸困難NRSは、オピオイド定期投与開始時、24 時間後、48 時間後、72 時間後でそれぞれ6.4、4.53、4.11、3.65で、オピオイド定期投与開始後の呼吸困難NRS変化量の平均値は24 時間後、48 時間後、72 時間後でそれぞれ、1.73 (95%CI: 1.46 - 1.99), 1.99 (95%CI: 1.71 - 2.28), 2.47 (95%CI: 2.13 - 2.82)であり、それぞれ統計学的有意な低下を認めた。

a) Dyspnea NRS



TEAEとしては、各評価時点で、悪心 約5%、傾眠 約25~30%、せん妄 約12~15%を認め  
た。Grade 3以上の有害事象としては、悪心 約1%、傾眠 約8~12%、せん妄 約3-4%、その他  
の有害事象 約1%を認めた。

**Treatment-Emergent Adverse Events**

	T1 (n = 375) (n [%])	T2 (n = 330) (n [%])	T3 (n = 286) (n [%])
Nausea	20 (5.3%)	17 (5.2%)	14 (4.9%)
Grade 1	13 (3.5%)	5 (1.5%)	6 (2.1%)
Grade 2	5 (1.3%)	8 (2.4%)	5 (1.7%)
Grade 3	2 (0.5%)	3 (0.9%)	3 (1.0%)
Grade 4	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)
Somnolence	97 (25.9%)	100 (30.3%)	84 (29.4%)
Grade 1	34 (9.1%)	36 (10.9%)	26 (9.1%)
Grade 2	33 (8.8%)	26 (7.9%)	22 (7.7%)
Grade 3	22 (5.9%)	28 (8.5%)	26 (9.1%)
Grade 4	8 (2.1%)	10 (3.0%)	10 (3.5%)
Delirium	45 (12.0%)	47 (14.2%)	45 (15.7%)
Grade 1	20 (5.3%)	18 (5.4%)	19 (6.6%)
Grade 2	12 (3.2%)	15 (4.5%)	13 (4.5%)
Grade 3	11 (2.9%)	11 (3.3%)	10 (3.5%)
Grade 4	2 (0.5%)	3 (0.9%)	3 (0.1%)
Other severe AEs	4 (1.1%)	3 (0.9%)	0 (0%)

多変量解析において有効例と有意な相関がみられた項目として、治療前NRS 6 以上の例  
(Odds比 (OR) 1.82, 95%CI; 1.03-3.22)では正の相関が、肝転移 (OR 0.5, 95%CI; 0.26 -  
0.98)、臨床的予後予測が日単位 (OR 0.43, 95%CI; 0.23-0.80)、オピオイド既使用例 (OR 0.55,  
95%CI; 0.31-0.96)では負の相関が認められた。

## 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 1件）

1. 著者名 Matsunuma R, Suzuki K, Matsuda Y, Mori M, Watanabe H, Yamaguchi T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Palliative care physicians' perspectives of management for terminally ill cancer patients with death rattle: a nationwide survey.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 830-3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyaa044.	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 Y Matsunuma R, Suzuki K, Mori M, Watanabe H, Yamaguchi T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Physician-perceived predictive factors for the effectiveness of drugs for treating cancer dyspnea: results of a nationwide survey of Japanese palliative care physicians.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Palliat Med Rep	6. 最初と最後の頁 97-102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/pmr.2020.0050	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, Matsunuma Ryo, Suzuki Kozue, Mori Masanori, Watanabe Hiroaki, Yamaguchi Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Benzodiazepines for cancer dyspnoea: a nationwide survey of palliative care physicians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Supportive & Palliative Care	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） 10.1136/bmjspcare-2019-001997	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 Suzuki Kozue, Matsunuma Ryo, Matsuda Yoshinobu, Mori Masanori, Watanabe Hiroaki, Yamaguchi Takashi	4. 巻 58
2. 論文標題 A Nationwide Survey of Japanese Palliative Care Physicians' Practice of Corticosteroid Treatment for Dyspnea in Patients With Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 e3 ~ e5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2019.08.022	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 Watanabe Hiroaki、Matsunuma Ryo、Suzuki Kozue、Matsuda Yoshinobu、Mori Masanori、Yamaguchi Takashi	4. 巻 58
2. 論文標題 The Current Practice of Oxygen Therapy for Dyspnea in Terminally Ill Cancer Patients: A Nationwide Survey of Japanese Palliative Care Physicians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 e2 ~ e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.028	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 Yamaguchi Takashi、Matsunuma Ryo、Suzuki Kozue、Matsuda Yoshinobu、Mori Masanori、Watanabe Hiroaki	4. 巻 58
2. 論文標題 The Current Practice of Opioid for Cancer Dyspnea: The Result From the Nationwide Survey of Japanese Palliative Care Physicians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 672 ~ 677.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.006	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 Mori Masanori、Matsunuma Ryo、Suzuki Kozue、Matsuda Yoshinobu、Watanabe Hiroaki、Yamaguchi Takashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Palliative Care Physicians' Practice in the Titration of Parenteral Opioids for Dyspnea in Terminally Ill Cancer Patients: A Nationwide Survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 e2 ~ e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2019.04.007	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 Yamaguchi Takashi、Matsunuma Ryo、Matsuda Yoshinobu、Tasaki Junichi、Ikari Tomoo、Miwa Satoru、Aiki Sayo、Takagi Yusuke、Kiuchi Daisuke、Suzuki Kozue、Oyamada Shunsuke、Ariyoshi Keisuke、Kihara Kota、Mori Masanori	4. 巻 65
2. 論文標題 Systemic Opioids for Dyspnea in Cancer Patients: A Real-world Observational Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 400 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2022.12.146	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8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口 崇
2. 発表標題 呼吸困難へのオピオイド ~がんと非がん疾患の呼吸困難でのオピオイドの役割は?~
3. 学会等名 第26回日本緩和医療学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口 崇
2. 発表標題 がん呼吸困難に関する研究指針：労作時呼吸困難
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 紘章, 山口 崇, 森 雅紀, 松田 能宣, 鈴木 梢, 松沼 亮
2. 発表標題 呼吸困難を有する死亡直前期の進行がん患者における酸素吸入療法 緩和医療専門医・認定医アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 梢, 山口 崇, 渡邊 紘章, 森 雅紀, 松田 能宣, 松沼 亮
2. 発表標題 がん患者の呼吸困難に対するコルチコステロイド治療の実態 緩和医療専門医・認定医アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 松沼 亮, 山口 崇, 渡邊 紘章, 森 雅紀, 松田 能宣, 鈴木 梢
2. 発表標題 がん患者の死前喘鳴に対する治療・ケアの実態 緩和医療専門医・認定アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 雅紀, 山口 崇, 渡邊 紘章, 松田 能宣, 鈴木 梢, 松沼 亮
2. 発表標題 呼吸困難を有する死亡直前期のがん患者において、どのようにオピオイド持続投与を行うか? 緩和医療専門医・認定医アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 崇, 松田 能宣, 鈴木 梢, 渡邊 紘章, 森 雅紀, 松沼 亮
2. 発表標題 がん患者の呼吸困難に対するオピオイド治療の実態 緩和医療専門医・認定医アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田 能宣, 山口 崇, 渡邊 紘章, 森 雅紀, 鈴木 梢, 松沼 亮
2. 発表標題 がん患者の呼吸困難に対するベンゾジアゼピン治療の実態 緩和医療専門医・認定医アンケート調査
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会,
4. 発表年 2019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
---------	---------