

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07388

研究課題名(和文) 終末期の間質性肺炎患者に対する緩和ケア確立に関する研究 呼吸困難に対する介入

研究課題名(英文) Study on the establishment of palliative care for patients with interstitial pneumonia at the end of life - Interventions for dyspnoea.

研究代表者

須田 隆文 (SUDA, TAKAFUMI)

浜松医科大学・医学部・理事

研究者番号：30291397

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)：「間質性肺炎患者の呼吸困難に対する薬物療法のエビデンス」を創出するため、多施設共同単一群非盲検非対照試験を計画し、モルヒネ徐放製剤の忍容性、安全性、有効性などを検討した。医師主導の特定臨床研究として、国内6施設の協力を得て、すでに24例の間質性肺炎患者(目標症例数：34例)を登録し、現在、その結果を解析し、さらに目標症例数に向けて研究を継続している。現在まで、本特定臨床研究の継続にあたって、問題となるような重篤な有害事象は発生していない

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、いまだ確立していない間質性肺炎患者の緩和ケアにおいて、これらの患者の最も大きな苦しみである呼吸困難に対するモルヒネ徐放製剤の安全性、有効性などについて検証し、第3相試験に進むための基盤となる知見を得ることである。本研究の結果によって、間質性肺炎患者の呼吸困難に対する診療における新たなエビデンスが得られ、これらの患者のより適切な緩和治療の開発、普及につながる可能性を持つ意義のある研究である。

研究成果の概要(英文)：A multicentre, single-arm, open-label, uncontrolled study was planned to generate "evidence for drug therapy for dyspnoea in patients with interstitial pneumonia" and to investigate the tolerability, safety and efficacy of an extended-release morphine preparation. As a physician-led specific clinical study, 24 patients with interstitial pneumonia (target number of cases: 34) have already been enrolled with the cooperation of six centres in Japan, and the results are currently being analysed and the study is continuing to reach the target number of cases. To date, no serious adverse events have occurred that would pose a problem for the continuation of this specific clinical study.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：間質性肺炎 緩和医療 呼吸困難 モルヒネ

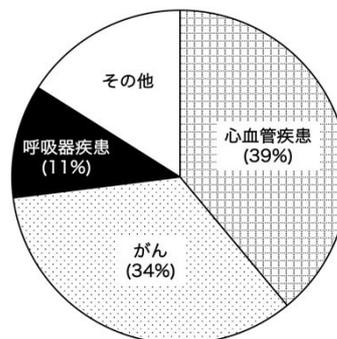
1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症 (IPF) に代表される間質性肺炎は予後不良の疾患が大部分であり、多くの患者は最終的に進行性の呼吸困難を訴え呼吸不全で死を迎える。呼吸困難は重症の間質性肺炎患者の最大の苦しみであるが、残念ながら我が国の実臨床では適切な緩和治療が行われていないのが現状である。実際、臨床現場では呼吸器内科医は間質性肺炎患者に対して緩和ケアの介入を躊躇する場合が多い。

我々は最近、終末期の間質性肺炎患者の緩和ケアの実態や問題点を明らかにするため、医療者、家族（遺族）に対する調査研究を実施した。呼吸器内科医を対象とした調査では、肺がん患者に比較し、間質性肺炎患者では緩和ケアの実施に困難さを感じており、実際、緩和ケアが導入されることは少なかった (*J Pain Symptom Manage* 2020 に掲載)。さらに、死亡した間質性肺炎患者の終末期介入と Quality of death and dying (QODD) について遺族調査ならびカルテ調査を行い、肺がん患者と比較し、間質性肺炎患者では終末期のオピオイド投与、緩和ケアチーム介入が少なく、遺族評価による QODD が低かった (*Thorax* に掲載予定)。以上より、間質性肺炎患者は、肺がん患者と比較し、緩和ケアを提供される機会はきわめて少なく、十分に苦痛が軽減されず死を迎える実態が明らかとなった。さらに、間質性肺炎患者に緩和ケアが提供されない大きな理由、言い換えればバリアとして、医療者側からは「エビデンスに基づいた呼吸困難などの緩和ケアの標準的方法（具体的な薬物やその投与方法も含めて）が確立してない」ことなどがあげられた。したがって、終末期の間質性肺炎患者の苦痛を軽減し、生活の質 (QOL) を保ち、良き最期を迎えられるような緩和ケアを実現するためには、医療者はこのバリアを取り除くことを真剣に考えねばならない。

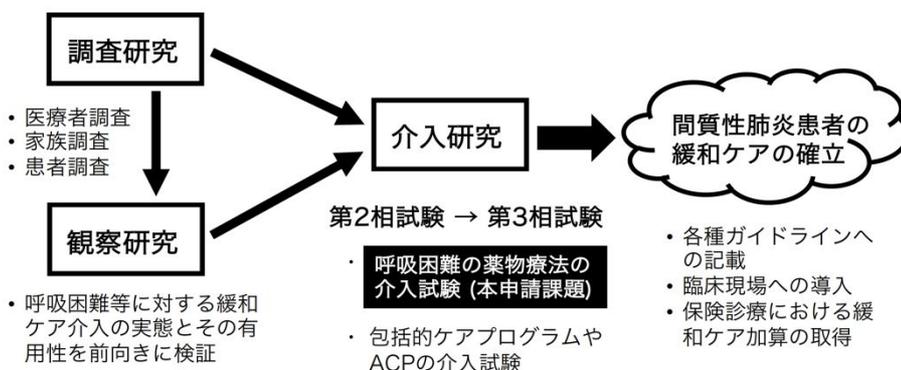
緩和ケアはがん領域を中心に発展してきたが、最近、非がん領域においてもがんと同様にその重要性が認識されるようになってきた。2014年、WHO は緩和ケアの対象疾患を「生命を脅かす疾患」と広く定義し、がん以外にも心血管疾患、呼吸器疾患、神経疾患などの患者にも適切な緩和医療を届けるべきであると提言した。WHO の提言では、年間約 2,000 万人もの患者が様々な疾患で緩和医療を必要とし、驚くべきことに、その中でがんは 34% を占めるに過ぎず、心血管疾患が 39% と最も多く、呼吸器疾患は 11% と第三位に位置することが示された (図 1)。

図 1. 終末期の緩和ケアを必要とする患者の割合 (WHO, 2014)



心血管系疾患、とくに心不全の緩和ケアは、最近目覚ましい進歩がみられる。画期的なことに、2018年には我が国において心不全に対する緩和ケアが保険適応となり、多くの心不全患者が緩和ケアの恩恵を受けられるようになった。一方で、呼吸器領域の非がん患者の緩和ケアはどうか。例えば、終末期の最も大きな苦しみである呼吸困難の緩和ケアにおいてさえ、質の高いエビデンスはほとんどなく、とくに間質性肺炎の領域ではエビデンスはほぼ皆無に近い状況にある。したがって、この領域で広くコンセンサスが得られたガイドラインは国際的にも存在せず、また我が国では、そもそも非がんの呼吸器疾患の緩和ケアは保険適応にもなっていない。以上より、終末期に強い呼吸困難を訴え死を迎える間質性肺炎患者にとって、適切な緩和ケアは大きなアンメットニーズであり、その対応は喫緊の課題と考えられる。

図 2. 間質性肺炎患者の緩和ケア確立のためのアクションプラン



そこで我々は、間質性肺炎患者の緩和ケアを確立するために、図2のように、まず調査研究によって間質性肺炎患者における緩和ケアの現状、問題点を把握し、その問題点の解決を目指した観察研究や介入研究の立案につなげ、そして実施する包括的なアクションプランを作成した。現在、調査研究については、我々が行った医療者調査、家族調査の対象をさらに全国に拡大して、申請者が研究代表を務める厚生労働省・難治性疾患政策研究班の研究事業として全国調査を実施中であり、我が国全体における間質性肺炎患者の緩和ケアの実態と問題点を明らかにする予定である。さらに、観察研究については、現在、同じく難治性疾患研究班の研究事業として研究計画を立案中である。そこで本研究では、終末期の間質性肺炎患者の呼吸困難に対する薬物療法に関する多施設介入研究を実施する前段階として、先行調査研究で課題となった「間質性肺炎患者の呼吸困難に対する薬物療法のエビデンス」を創出するためのパイロット試験を行う。具体的には、終末期の間質性肺炎患者の呼吸困難に対するモルヒネの有用性を検証する第3相試験につなげる二重盲検第2相試験を計画し、モルヒネの投与方法、安全性、有効性などを検討する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、間質性肺炎患者の緩和ケアの確立につなげるために、これらの患者の最も大きな苦しみである呼吸困難に対するモルヒネの安全性、有効性などについて検証し、第3相試験に進むための基盤となる知見を得ることである。とくに実臨床で使いやすい徐放性モルヒネを用いた研究を行う。また、呼吸困難症状だけでなく、最近開発された間質性肺炎に特化した、より正確に生活の質を評価できる K-BUILD などの新しい質問票を用いてモルヒネの有用性を多面的に評価する。

## 3. 研究の方法

多施設共同の医師特定臨床試験「呼吸困難を有する間質性肺炎患者に対するモルヒネ徐放製剤の忍容性、安全性ならびに有効性の評価」を実施した。以下に、概略を示す。

目的：間質性肺炎患者を対象に呼吸困難に対するモルヒネ徐放製剤の忍容性、安全性及び有用性を検証する。

参加施設と目標症例数：症例登録は以下の6施設で行う。全体で34例を登録する。

病院名	症例数
浜松医科大学医学部附属病院	6例
聖隷三方原病院	5例
公立陶生病院	6例
神戸市立医療センター中央市民病院	6例
国立病院機構 近畿中央呼吸器センター	6例
神戸市立医療センター西市民病院	5例

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

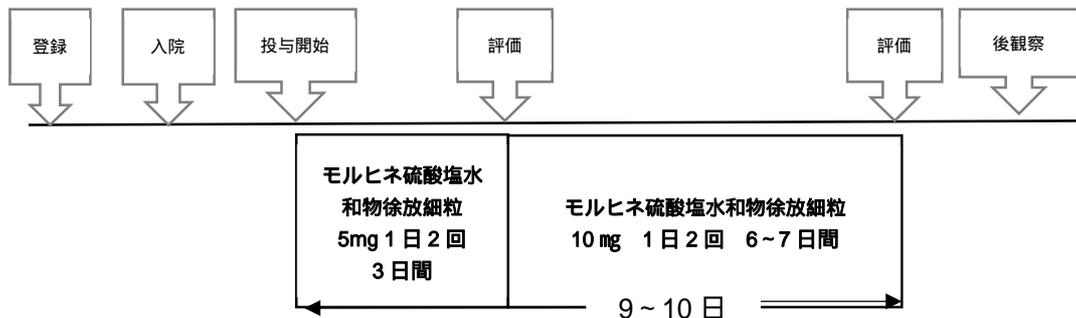
1. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
2. 間質性肺炎と診断されている患者
3. 原疾患の標準治療を行っているにも関わらず、呼吸困難 (mMRC $\geq$ 3) を有する患者
4. 登録前28日以内の検査値が以下のすべてを満たす。  
AST  $\leq$  100 IU/L, ALT  $\leq$  100 IU/L, -Bil  $\leq$  2.0 mg/dL, 血清 Cre  $\leq$  2.0 mg/dL, 安静時 SpO<sub>2</sub>  $\geq$  90% (酸素投与可)
5. 予後1ヶ月以上が予想される患者
6. 質問紙に患者本人による回答及び記載ができる患者
7. 患者本人から文書で同意が得られている患者

研究デザイン：多施設共同単一群非盲検非対照試験

研究期間：

- 全研究期間：2023年6月から2025年3月まで
- 症例登録期間：2023年6月から2024年12月まで

薬剤投与スケジュール：薬剤投与のスケジュールは以下の通りとする。



評価項目：

- 主要評価項目：治療期間における治療完遂率（忍容性）
- 副次的評価項目：
  - 有害事象（モルヒネ徐放製剤の安全性の評価）
    - CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver.5.0を用いる。
    - 呼吸困難の評価: NRS (Numerical Rating Scale) worst (24時間以内で最悪の値)・average (24時間を平均した値)、mMRC質問表
    - 間質性肺炎関連のQOL評価: CAT (COPD assessment test)、K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire)
    - その他の評価指標：
      - ESAS-r-J (Edmonton Symptom Assessment System Revised Japanese version: 全体的な身体の具合の評価)
      - HADS (Hospital Anxiety Depression Scale :不安・抑うつ状態の評価)
      - ECOG PS (Performance statusの評価)
      - EQ5D-5L (全般的なQOL評価)
  - 4m歩行速度（労作時負荷方法）

スケジュール：

		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
	評価項目	同意 取得時	服用開始 前 <sup>※4</sup> (入院)	服用開始	服用開始 3日後	服用終了 時	後観察 (中止時) 服用終了 7日後
	許容範囲					±1日 <sup>※8</sup>	-2~+7日
同意取得	-	●					
登録	-	●					
研究薬服用				● ←	→		
患者背景	-	●					
身体所見	身長・体重	●				● <sup>※3</sup>	
画像検査	胸部CT/胸部レントゲン	● <sup>※1</sup>					
一般検査	バイタルサイン		●入院時		●	●	●
	呼吸機能検査		○				
	動脈血ガス分析	● <sup>※2</sup>				●	
	経皮的動脈血酸	●	●		●	●	●

	素飽和 (SpO <sub>2</sub> )						
	4m歩行速度 <sup>※6</sup>		●			●	
	血液検査	● <sup>※2</sup>				●	●
呼吸困難の 評価	NRS (worst/average )		●		●	●	●
	mMRC	●			●	●	●
間質性肺炎 関連 QOL	CAT		●			●	●
	K-BILD		●			●	
抑うつ状態	HADS		●			●	
全身的评价	EQ5D5L		●			●	
	ESAS-r-J		●			●	
	ECOG-PS		●			●	
服薬日誌	-			←		→	回収 <sup>※7</sup>
有害事象 <sup>※5</sup>	-			←			→

#### 4. 研究成果

- 研究計画等は、浜松医科大学の認定臨床研究審査委員会の承認を経て、各参加施設（聖隷三方原病院，公立陶生病院，神戸市立医療センター中央市民病院，国立病院機構近畿中央呼吸器センター，神戸市立医療センター西市民病院）の実施許可を得た。
- 本研究は、日本医薬情報センター 臨床試験情報（JapicCTI）の登録を終えた。
- 現在までに、以下の計 24 例の患者が登録され、21 例で介入を終了した。

病院名	登録症例数
浜松医科大学医学部附属病院	3 例
聖隷三方原病院	3 例
公立陶生病院	4 例
神戸市立医療センター中央市民病院	2 例
国立病院機構 近畿中央呼吸器センター	9 例
神戸市立医療センター西市民病院	3 例

- 現在、まだ症例登録中であり、データロックや解析は行えていない。今年度中には、当初設定した症例数の登録を終えることが出来る見込みである。
- 現在までのところ、重篤な副作用等は認められていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujisawa Tomoyuki, Akiyama Norimichi, Morita Tatsuya, Koyauchi Takafumi, Matsuda Yoshinobu, Mori Masanori, Miyashita Mitsunori, Tachikawa Ryo, Tomii Keisuke, Tomioka Hiromi, Hagimoto Satoshi, Kondoh Yasuhiro, Inoue Yoshikazu, Suda Takafumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Palliative care for interstitial lung disease: A nationwide survey of pulmonary specialists	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.14493	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 Akiyama Norimichi, Fujisawa Tomoyuki, Morita Tatsuya, Koyauchi Takafumi, Matsuda Yoshinobu, Mori Masanori, Miyashita Mitsunori, Tachikawa Ryo, Tomii Keisuke, Tomioka Hiromi, Hagimoto Satoshi, Kondoh Yasuhiro, Inoue Yoshikazu, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 End-of-life care for idiopathic pulmonary fibrosis patients with acute exacerbation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-022-02204-5	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 Koyauchi Takafumi, Suzuki Yuzo, Sato Kazuki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Nakamura Hidenori, Morita Tatsuya, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of end-of-life respiratory modalities on quality of dying and death and symptom relief in patients with interstitial lung disease: a multicenter descriptive cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-022-02004-x	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 Karayama Masato, Aoshima Yoichiro, Suzuki Takahito, Mori Kazutaka, Yoshizawa Nobuko, Ichikawa Shintaro, Kato Shinpei, Yokomura Koshi, Kono Masato, Hashimoto Dai, Inoue Yusuke, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Goshima Satoshi, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 61
2. 論文標題 A predictive model for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2201634 ~ 2201634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.01634-2022	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 Fukada Atsuki, Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Hashimoto Dai, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Tanaka Yuko, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Fujino Yoshihisa, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: three-dimensional computed tomography assessment of upper-lobe lung volume	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2200637 ~ 2200637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00637-2022	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 Koyauchi Takafumi, Suzuki Yuzo, Sato Kazuki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Nakamura Hidenori, Morita Tatsuya, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of end-of-life respiratory modalities on quality of dying and death and symptom relief in patients with interstitial lung disease: a multicenter descriptive cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-022-02004-x	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 Koyauchi Takafumi, Suzuki Yuzo, Sato Kazuki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Nakamura Hidenori, Morita Tatsuya, Suda Takafumi	4. 巻 76
2. 論文標題 Quality of dying and death in patients with interstitial lung disease compared with lung cancer: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 248 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2020-215917	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 Naoi Hyogo, Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Aono Yuya, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Yokomura Koshi, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 77
2. 論文標題 Impact of antifibrotic therapy on lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2021-218281	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 Kondoh Yasuhiro, Suda Takafumi, Hongo Yoshie, Yoshida Manami, Hiroi Shinzo, Iwasaki Kosuke, Takeshima Tomomi, Homma Sakae	4. 巻 23
2. 論文標題 Prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-022-01938-6	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 Fujisawa Tomoyuki, Horiiike Yasuoki, Egashira Ryoko, Sumikawa Hiromitsu, Iwasawa Tae, Matsushita Shoichiro, Sugiura Hiroaki, Kataoka Kensuke, Hashisako Mikiko, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Radiological pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01892-9	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0件

〔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
研究分担者	森 雅紀  (mori masaki)  (10771868)	聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床教授    (33804)	
研究分担者	藤澤 朋幸  (fujisawa tomoyuki)  (20402357)	浜松医科大学・医学部・助教    (13802)	
研究分担者	森田 達也  (morita tatsuya)  (70513000)	聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床教授    (33804)	

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