

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861358

研究課題名(和文)呼吸困難の治療法と評価法に関する研究

研究課題名(英文)The new treatment and assessment for dyspnea

研究代表者

八代 英子(YASHIRO, Eiko)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70456028

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)：(1)がん性呼吸困難に対するTHAM静注の効果に関する研究：2例より同意が得られ、1例に試験薬の投与を行った。観察期間中にCTCAEグレード3以上の有害事象は認められなかった。試験薬投与終了後、第32日目に永眠された。当院治験審査委員会およびがん臨床研究支援センター効果安全性評価委員会により、試験継続可と判断され、本研究は継続可能となったが、被験者の確保不足が続き、本研究は中止とした。

(2)「担がん患者における鎮静・鎮痛薬の呼吸への影響」に関する観察研究：10例より同意が得られ、9ケースからデータが得られた。オピオイド使用による明らかな無呼吸低呼吸指数(AHI)の変化は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：(1)Phase Trial of Tris-hydroxymethyl aminomethane(THAM) Infusion on the dyspnea associated with Cancer: One participant completed the study and no grade 3 or higher on CTCAE ver. 4.0 was observed during follow up period. On day 32, the participant died. Institutional review board approval was obtained prior to restarting the study. The study would be discontinued due to the difficulty of recruiting.

(2)A prospective observational study of respiration status in cancer patients with sedatives and analgesics: Ten participants provided written informed consent and available data was obtained in 9 cases. The significant change of Apnea Hypopnea Index (AHI) was unseen among four cases with opioids.

研究分野：緩和医療学

キーワード：呼吸困難 緩和医療 鎮静薬 鎮痛薬 呼吸

1. 研究開始当初の背景

(1) がん性呼吸困難に対する THAM 静注の効果に関する研究

がんによる呼吸困難に対する治療として、エビデンスがあるものはモルヒネ製剤、酸素があげられるが、酸素に関しては意見の分かれるところであり否定的な意見もある。モルヒネ製剤の代替治療として、酸素、ステロイド、抗不安薬が使用されることもあるが、効果としては不十分であり、副作用が問題となることもある。非薬物的療法も不可欠であり、理学療法や精神的ケアなどがあるが、多くは慢性閉塞性肺疾患患者を対象としており、がん患者を対象として確立されたものは少ない(Kamal AH, J Palliat Med. 2012)。

呼吸困難発症の機序として motor command theory が有力視されており、この説に基づけば、呼吸困難感は呼吸ドライブの促進によって増悪する(American Thoracic Society, Am J Respir Crit Care Med. 1999)。一方、呼吸活動の抑制あるいは呼吸ドライブの低下は呼吸困難感緩和をもたらし可能性がある。呼吸ドライブは呼吸化学調節因子の影響を強く受け、血液中の pH 上昇によって低下することが知られている。従って、血液をアルカリ化する薬物は呼吸ドライブを低下させ、呼吸困難感緩和作用を持つことが期待される(Taguchi N, J Pain Symptom Manage 1996)。THAM (トロメタロール: C₄H₁₁NO₃) はアルカリ緩衝液であるが、炭酸水素ナトリウム液とは異なり、血中二酸化炭素の増加もおこさない。中枢作用はないため、オピオイド使用に伴って生じる眠気、混乱などの副作用を回避でき、新たな呼吸困難の治療法となる可能性がある。当施設にて行った健康成人における高炭酸ガス血症下弾性抵抗負荷による実験的呼吸困難の緩和に関する研究において、THAM は 0.12mmol/kg/分 (10 分間) の投与速度で安全に使用でき、また呼吸困難緩和にも有効であることが示された(Nishino T, J Pain Symptom Manage 2009)。

そこで、THAM がモルヒネによる呼吸困難の治療が開始された後も、がんによる呼吸困難に苦しむ患者に対して有効であるか明らかにするために臨床試験を計画することとした。集中治療の臨床においては 10 名の肺障害を有する重症患者に平均 0.55mmol/kg/時の速度で平均 39 時間投与され、そのうち 3 名には急速投与 (150-200mmol/30-60 分) されたが、いずれも安全に使用されている(Weber T, Am J Respir Crit Care Med 2000)。がん患者の呼吸困難に対しては、THAM の有効性、安全性の検討は行われていないため本研究ではがんによる呼吸困難に対する THAM の効果を大塚製薬の添付文書に従った 0.06mmol/kg/分の速度で投与し、総投与量は、文献(Nishino T, J Pain Symptom Manage 2009)と同じく 1.2mmol/kg とし、安全性のさらなる確認のため、総投与量 2.4mmol/kg も行う予定とする。

また、疼痛と呼吸困難には多くの共通点が指摘されてきているが、呼吸困難の治療法に関する研究は、疼痛の治療法に関する研究と比べ数が少ない(Parshall MB, Am J Respir Crit Care Med. 2012)。しかし、呼吸困難もその質による分類、機序の解明が進むにつれ、その緩和方法についての模索も進み始めている(Nishino T, Br J Anaesth. 2011)。呼吸困難の評価法 (Multidimensional Dyspnea Profile; MDP) も確立しつつある (Meek PM, Chest. 2012) が、がん患者ではその機序はより複合的であり、進行性であり確認されていない。本研究では、がん患者における MDP の有用性を確認し、さらにその緩和方法との関係性を検討することで、新たな治療法を開発できる可能性がある。

(2) 睡眠と呼吸の関係に関する研究

鎮痛に用いられるオピオイドの使用が制限される大きな要因として呼吸抑制があげられる。術後のオピオイド使用時の呼吸抑制の発生頻度は 0.5% 以下であるという報告や、呼吸困難感のあるがん患者に対するオピオイドの初回投与による呼吸抑制の生じるリスクは増加しないという報告があるが、ベンゾジアゼピン等を併用しているメサドン維持療法中の患者において、中枢性の睡眠時無呼吸の発生率が健常者に比べて高いという報告もあり、オピオイドと睡眠薬を併用している患者の呼吸抑制のリスクは高いとされている。がん患者にオピオイド、睡眠薬を併用する機会は多いが、周術期の疼痛に対するオピオイド使用時の呼吸抑制のモニタリングに関するガイドラインはあるものの、がん患者において、症状緩和目的の複数の薬剤使用時の呼吸状態について調査した研究はない。オピオイドや、ベンゾジアゼピンで生じた呼吸抑制は、それぞれの拮抗薬にて部分的に改善させることは可能であるが、痛み、不眠の悪化を生じる可能性もあり望ましい方法ではないため、問題となる呼吸状態と問題とならない呼吸状態を簡便に区別することができれば、安全に症状緩和を行うことができる可能性がある。そのために、まずは、がん患者の薬物使用時の呼吸状態を観察し、呼吸抑制の評価方法、モニタリングについて検討する必要があると考えられる。

(3) がん性呼吸困難に対する送風の効果に関する研究

顔面への送風により呼吸困難が緩和する可能性が示されている。非侵襲的で、安価な方法でありがん患者の新たな呼吸困難緩和方法として望ましいと考えられるが、労作時の呼吸困難への調査は不十分である。労作時の呼吸困難への効果も評価することで、呼吸困難のあるがん患者の ADL 改善を導ける可能性がある。そのために、呼吸困難のあるがん患者が送風機を使用する経過を観察し、原因、

使用方法による違いについて検討する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

(1)がん性呼吸困難に対する THAM 静注の効果に関する研究

がん患者を対象とした研究で、がんによる呼吸困難に対する THAM 静注の安全性と用量について第 Ⅰ相試験を行う。結果次第ではあるが、THAM 静注の安全性と用量について第 Ⅱ相試験を行い、有効性について調査を行う。

(2)睡眠と呼吸の関係に関する研究

がん患者を対象とした研究で、鎮静・鎮痛薬使用時の呼吸状態を調査し、安全な使用方法、確認方法を検討する。

(3) がん性呼吸困難に対する送風の効果に関する研究

がん患者を対象とした研究で、通常の治療に加え、小型送風機を用いた場合の経過を観察し、有効な使用方法、指導方法を検討する。

3. 研究の方法

(1)がん性呼吸困難に対する THAM 静注の効果に関する研究

千葉大学医学部附属病院治験審査委員会承認された計画に基づき、同意が得られた、がん患者を対象とする。

同意は二段階にて取得する。一段階目は呼吸困難が予想されるが、無症状または軽度の時期、

二段階目は呼吸困難が増悪し、試験薬の投与を行う時期としている。その間も定期的なフォローを行う。

被験者の総数は 6 - 12 例とし、最初の 3 例に対して治療を行う。

3 例全員の安全性が確認された場合、次の 3 例に治療を行う。

3 例中 1-2 例に問題がみられた場合には、さらに 3 例を追加する。

治療 に関して同様に進行。

治療 THAM (消耗品：サムセット注) 0.3 mol/L を 1 日 1 回 1 日間、日中の呼吸困難時に 20 分間、0.2ml/kg/分の速度で点滴静注する。

治療 トロメタモール(THAM) 0.3 mol/L を 1 日 1 回 1 日間、日中の呼吸困難時に 40 分間、0.2ml/kg/分の速度で点滴静注する。

試験中に呼吸困難を訴え、希望があるときは、レスキュー薬を投与する。1 時間以上あけて反復投与可とする。

安全性の確認は、トロメタモール投与後に、呼吸抑制、低血圧、低血糖、CTCAE グレード 3 以上有害事象を認めないこととする。呼吸抑制の確認にあたって、毛細血管穿刺血の微量採血による血液ガス分析(消耗品：採血キット)を行う。THAM 使用後に連続的な

PCO₂ の記録が望ましいため、経皮血液ガスモニターの利用を予定したが、利用できないため、携帯用睡眠時無呼吸検査装置(SAS-2100:Nihon Kohden)、携帯用 CO₂ モニター(Capno プチ[®] 日本光電株式会社製)を使用する。

がん臨床研究支援センターと協力して、プロトコル作成、データ管理、分析を行う。

治療を行った 3 例中 0 例または 6 名中 2 例以下に問題がみられた場合は治療を推奨用量とする。治療を行った 3 例中 3 例または 6 例中 3 例以上に問題が見られた場合は治療を推奨用量とする。

(2)睡眠と呼吸の関係に関する研究

倫理審査委員会承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

- ・鎮静薬、鎮痛薬使用前または維持期
- ・鎮静薬、鎮痛薬調整時または併用時
- ・呼吸状態の異常が予想される時

上に記した 3 つの期間に相当する日に、携帯用睡眠時無呼吸検査装置および携帯用 CO₂ モニターを装着し、呼吸状態の変化を記録する。また、血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数、体温、採血結果を含めた日常診療で得られたデータも収集する。

また、意識レベルの呼吸状態への影響は大きいいため、簡易睡眠モニターを装着する。

記録されたデータを分析する。

4. 研究成果

(1) 当院およびがん臨床研究支援センターの IRB にて承認されたプロトコルに基づいてがん性呼吸困難に対する THAM 静注の効果に関する研究を行った。呼吸困難のある 2 例のがん患者より同意が得られた。1 例目は、トロメタモール 0.3 mol/L を 1 日 1 回 1 日間、日中の呼吸困難時に 20 分間、0.2ml/kg/分の速度で点滴静注を行った。観察期間中に CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。試験薬投与終了後、第 32 日目に永眠された。当院治験審査委員会およびがん臨床研究支援センター効果安全性評価委員会における審査により、試験継続可と判断され、がん性呼吸困難に対する THAM 静注の効果に関する研究は継続可能となった。2 例目は、二次登録(症例登録を症状が軽度な段階での一次、呼吸困難増悪後の二次の二段階で行っている)当日に、プロトコルの除外基準にあてはまる肝機能障害が認められたため、登録を見合わせる事となった。しかし、分子標的薬に伴う肺障害による呼吸困難の患者も多く、予後予測がより困難となっていること、在宅療養を行う患者の増加などから症例確保が難しい状況が続いた。プロトコ

ールの変更も検討したが、安全に本臨床研究を継続するためには、変更を行わないほうがよいと判断した。しかし、今年度も症例確保は進まなかったため、本研究の継続は困難と判断し、終了の手続きを進めている。

(2)「担がん患者における鎮静・鎮痛薬の呼吸への影響」に関する観察研究のプロトコールを作成し、医学部倫理審査委員会にて承認された。10例のがん患者より同意が得られ、有効なデータは9ケースであった。4ケースでオピオイドを使用しており、5ケースでオピオイドを使用していなかった。無呼吸低呼吸指数(AHI) 3が認められたのは、オピオイドを使用していない重症閉塞性無呼吸が疑われたケースのみで、オピオイド使用中には認められなかった。鎮静薬に関して、ゾルピデム、トラゾドン、ミルタザピンを使用したケースはあったが、ベンゾジアゼピンを使用しているケースはなく、AHIの変化も認めなかった。また、オピオイド使用状況の変化に合わせてデータを採取できたのは一例のみであり、データ数は不十分であり、今後も症例確保を進める必要がある。

その他、AHIの解析に関して、分析ソフトを用いた解析の限界が指摘され、解析方法の検討を行う必要が生じた。

(3)がん性呼吸困難に対する送風の効果に関する研究

送風によるがん性呼吸困難緩和効果に関する観察研究に関するプロトコールは、当院倫理審査委員会の承認が得られていない。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織
(1)研究代表者
八代 英子(YASHIRO, Eiko)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70456028