

(公財) 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団

2019年度「ホスピス・緩和ケアの多施設共同研究事業」助成研究

終末期がん患者の呼吸困難を克服する個別化治療アルゴリズムの開発：多施設コホート研究による実施可能性と有効性の探索

聖隷三方原病院 臨床検査科・緩和ケアチーム 森 雅紀

I 事業の目的・方法

1. 目的

終末期がん患者において、呼吸困難は非常に頻度が高く重篤化しやすい症状である。特に死亡前数日～短い週の期間には呼吸困難は難治性になりやすく、せん妄と並び緩和的鎮静の主な原因となる。オピオイドは、がん患者の呼吸困難に対してランダム化比較試験（RCT）で「薬効」の示されている唯一の薬物であるが、オピオイドの最適な「使い方」は実証されていない。たとえば、オピオイド持続投与開始後の、投与量の増減幅や間隔、増量時の早送りの必要性、投与量の上限の有無、症状緩和と意識レベルの Trade-off の中でいかに個々人の目標に一貫した調節を行うかなどは、各専門家のさじ加減に委ねられており、緩和ケアの専門家がない施設や地域・国における終末期呼吸困難の迅速な治療の妨げとなっている。

本研究の主目的は、終末期がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続投与の個別化治療アルゴリズム（体系的治療）を開発し、実施可能性と有効性を探索することである。

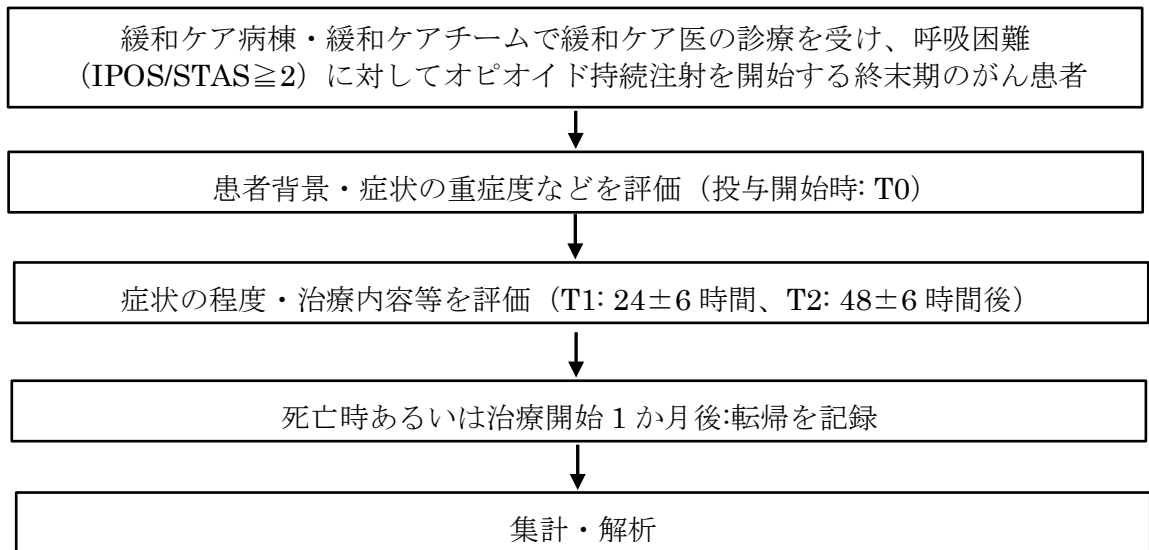
2. 方法

当初の予定は、終末期がん患者の呼吸困難に対する治療アルゴリズム（体系的治療）を作成し、参加施設の緩和ケア病棟に入院中で呼吸困難に対してオピオイドの持続投与を開始するがん患者を対象に、前向き観察研究を行い、完遂することだった。研究開始後、下記の理由で進行が遅延したため、2019年12月までは主に前半に注力することにした。

第一は、研究開始後、申請者らが行った先行研究の投稿過程を通じて、治療アルゴリズムやアウトカムに関して複数の本質的な査読コメントを受け、これらについて改めて先行文献から広く学び熟考する必要性が生じたためである（Mori M, et al. How successful are we in relieving terminal dyspnea in cancer patients? A real-world multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2019 Oct. 19）。第二は、計画時には想定してなかった国際的なやり取り（総説の作成）を研究グループと共に行う中で（University of Technology の Dr. David Currow, MD Anderson Cancer Center の Dr. David Hui を含む）、治療方法やアウトカムの考察に時間を要したためである。

2019年12月に以下の概要にて研究計画書を作成し、聖隷三方原病院の倫理委員会に提出した。

2-1. 本研究の概要のシェーマ



(IPOS, Integrated Palliative care Outcome Scale; STAS, Support Team Assessment Schedule)

2-2. 対象

<適格基準>

- 1) 入院中の 18 歳以上の患者
- 2) 組織診断、細胞診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のあることが診断されているがん患者
- 3) 呼吸困難 (IPOS/STAS 2 以上) に対してオピオイド (モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン) の持続注射を開始される (新規開始・上乘せ・既存増量・全部変更・部分変更のいずれも可)
- 4) 緩和ケア病棟・緩和ケアチームにおいて緩和ケア医の診察を受ける患者
- 5) ECOG Performance Status (PS) 3 or 4
- 6) 意思疎通が可能な患者 (Communication Capacity Scale (CCS) , item 4 \leq 2)

<除外基準>

- 1) 明らかにがんと直接関連しない病態による呼吸困難に対して治療介入が行われる場合 (例: 肺炎に対する抗生剤投与、喘息発作・慢性閉塞性肺疾患急性増悪に対する気管支拡張薬・ステロイド投与、薬剤性肺障害に対するコルチコステロイド投与)
- 2) 短期間で症状強度に変化を起こしうる介入を登録 3 日以内に行う予定の患者 (例: 胸水貯留に対する胸腔ドレナージ、気胸に対する胸腔ドレナージ、気道狭窄に対するステント留置、上大静脈狭窄に対するステント留置)

3) 患者・家族から本研究への参加を拒否する旨の意思表示があった患者

2-3. 評価項目

主要評価項目（実施可能性）：

呼吸困難に対してオピオイド持続注射の体系的治療を開始した後、24±6 時間後（T1）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合

（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）

副次評価項目（実施可能性＋有効性）：（呼吸困難に対してオピオイド持続注射を開始した後）

- 呼吸困難に対してオピオイド持続注射を開始した中で、体系的治療を行った割合（行わなかった場合はその理由）
- オピオイド持続注射の体系的治療を開始した後、48±6 時間後（T2）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）
- T1、2 に治療目標を達成している患者の割合

※治療目標の達成は、呼吸困難が緩和されているか、患者にとって許容できる範囲で、患者（患者が意思疎通困難な場合は家族）がそれ以上の呼吸困難治療を希望しない場合と操作的に定義する。患者が意思疎通困難で家族もその場にはいない場合は、治療開始時に患者・家族が望んでいた治療目標に沿っているかを担当医が判断する。

- T1、2 に呼吸困難に対して使用したオピオイド持続注の種類と投与量
- T1、2 に呼吸困難に対して使用したベンゾジアゼピン系薬の種類、投与方法、投与量
- T1、2 の呼吸困難の IPOS/ STAS 症状版の worst 値
- T1、2 の呼吸困難の Numerical Rating Scale (NRS ; 患者評価・医師代理評価 ; worst 値)
- T1、2 の医師評価による呼吸困難改善の割合
- T1、2 の CCS の item 4、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)
- 48 時間のオピオイド関連有害事象（悪心・譫妄・無呼吸の CTCAE v5.0、呼吸数低下（呼吸数/分））
- オピオイド増量後約 6 時間の医師評価による効果と用量規定毒性（Dose-limiting toxicity: DLT）の有無
- T1、T2、治療開始 1 か月後の転帰（生存、死亡）
- 治療開始 1 か月後：死亡例については死亡時のオピオイド持続注射の投与量、ならびに死亡までにオピオイド持続注射が無効と判断した場合はその時のオピオイド持続注射の投与量

※「無効」は、①呼吸困難にベンゾジアゼピン系薬の持続投与を追加した、②呼吸困難の緩和目的で持続的な鎮静を行った（ミダゾラム 10mg/日、またはレボメプロマジン 25mg/

日、ハロペリドール 20mg/日以上)、③目標達成できないまま死亡した、と定義する。それ以外を有効とみなし、有効例については死亡時のオピオイド持続注射の投与量を取得する。

2-4. スタディカレンダー

	T0 (投薬開始時)	T1 (24±6 時間後)	T2 (48±6 時 間後)	48 時間 を通し て	死亡時 あるい は治療 開始 1 か月後
患者背景					
年齢、性別、原発巣、転移部位	○				
呼吸困難の原因	○				
PS、Palliative Prognostic Index、併存疾患	○				
腎機能、肝機能	○				
薬物療法の実施状況					
既投与オピオイドの種類・量	○				
オピオイド持続注射の開始方法	○				
呼吸困難に対する並存治療	○			○	
呼吸困難に対する治療の内容					
体系的治療に沿っているか（沿っていない場合は理由）	○	○	○		
オピオイド持続注射の種類・量	○	○	○		
ベンゾジアゼピン系薬の有無・種類・投与方法・投与量	○	○	○		
オピオイド持続注射の増量状況				○	
治療のアウトカム					
治療目標達成の有無		○	○		
呼吸困難の程度：NRS（患者評価・医師代理評価）	○	○	○		
呼吸困難の程度：IPOS 又は STAS	○	○	○		
治療効果（医師評価）		○	○		

コミュニケーション・意識レベル					
CCS（第4項目）	○	○	○		
RASS	○	○	○		
有害事象					
悪心	○			○	
譫妄	○			○	
無呼吸	○			○	
呼吸数低下（呼吸数で評価）	○			○	
生存状況					
生存状況		○	○		○
死亡時のオピオイド持続注射の投与量、死亡までにオピオイド持続注射が無効と判断した場合はその時のオピオイド持続注射の投与量					○

2-5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：50名（体系的治療を開始した患者の数）

II 事業の内容・実施経過

研究期間を通じて、国内で対面の会議を3回行い、メーリングリストでの検討を行った。アルゴリズムとアウトカム作成、それに基づく調査票や研究計画書の作成・修正など、事務作業に大幅な時間を要した。

国際的な検討をもとに、死亡前数週間～数日間の呼吸困難を「終末期の呼吸困難」（“terminal breathlessness (dyspnea)”）と暫定的に定義した。また、終末期の呼吸困難に対する治療方法とアウトカムに関する課題の総説を国際誌に発表した（Mori M, et al. Unanswered questions and future directions in the management of terminal breathlessness in cancer patients. ESMO Open 2020;5:e000603）。本検討過程で明らかになった今後の課題と方策案を表1にまとめる。

表 1. 終末期の呼吸困難に関する主な研究課題と今後の方策

主な研究課題	方策の例
1. 「終末期の呼吸困難」 (terminal breathlessness (dyspnea)とは何か)	<ul style="list-style-type: none"> ● 終末期の呼吸困難の定義についての合意を得るために、国際的な専門家間でデルファイ研究やタスクフォースの検討を行う。
2. 終末期の呼吸困難の程度と患者の苦痛を測定するにはどうすればよいか。	<ul style="list-style-type: none"> ● 可能な限り Patient-reported outcomes (呼吸困難の NRS, Visual Analogue Scale, modified Borg scale など) を用いる。 ● 認知機能が低下した終末期の呼吸困難を有する患者において、既存の代理評価尺度 (NRS、IPOS、STAS、Respiratory Distress Observation Scale など) が十分有用かを検討する。もし有用でないなら、より妥当性・信頼性の高い代理評価尺度を探索する。
3. 終末期の呼吸困難に対して、オピオイドや他の治療方法は有効で安全か。	<ul style="list-style-type: none"> ● モルヒネや他のオピオイドの持続注、ベンゾジアゼピンやコルチコステロイドの有効性と安全性を検討する RCT を行う。
4. 終末期の呼吸困難に対してオピオイド注はどのように増量すればよいか。また、オピオイドに上限はあるか。	<ul style="list-style-type: none"> ● 迅速 vs 緩徐なタイトレーションを比較する RCT や、低用量モルヒネが奏効しない呼吸困難に対してモルヒネ増量 vs ミダゾラム追加の効果を比較する RCT を行う。 ● オピオイドの効果と最大容量を明らかにするため、用量設定試験を行う。
5. 終末期の呼吸困難に対する治療が奏効するのはどのような患者か。	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療の有効性と有害事象の予測因子を同定するために、大規模前向き観察研究を行う。
6. 終末期の呼吸困難に対して最も有効な非薬物療法とは何か。	<ul style="list-style-type: none"> ● 低酸素血症の有無にかかわらず、終末期の呼吸困難を有するがん患者において酸素療法の有効性と有害事象を検討する RCT を行う。 ● 送風 (Fan) 以外に終末期の呼吸困難に対して有効な非薬物療法を同定する。非薬物療法を取り入れた複合的介入の研究を行う。
7. 終末期の呼吸困難の治療目標はどのように設定すればよいか。また、目標が達成	<ul style="list-style-type: none"> ● 呼吸困難の緩和と意識の維持の両者のバランスをとる個別化した呼吸困難治療の目標設定について探索する。

されない時はどのように治療すればよいか。	
8. 終末期の呼吸困難に対して有望な新規治療はあるか。	<ul style="list-style-type: none"> ● 鎮静薬など新規薬剤の効果を探索する。 ● 基礎科学者と協働して、終末期の呼吸困難の病態生理や修飾因子、治療への反応の予測因子や生物学的な標的治療についての洞察を得る。
9. 終末期の呼吸困難に関連した家族のつらさにどのように対処するとよいか。	<ul style="list-style-type: none"> ● 終末期の呼吸困難を有した患者をケアした家族の体験についての洞察を得ることを目的に、質的研究を行う。 ● 終末期の呼吸困難を有する患者の家族に対する支援の複合介入を開発する。

上記をもとに、本研究では表2の対応を行うことになった。エビデンスに沿った国際的な課題を検討し、その上で治療アルゴリズムと調査票を作成することに時間を費やした。そのため、本研究では研究計画を倫理委員会に提出するまでを一年間の目標とし、患者登録は遅延するものの2020年1月から開始することとした。

表2. 終末期の呼吸困難に関する検討点に沿った本研究での具体的な対応

専門家間での検討項目	本研究での具体的な対応
「終末期の呼吸困難」の対象患者（研究課題1）	<ul style="list-style-type: none"> ● 緩和ケア病棟・緩和ケアチームで緩和ケア医の診療を受け、呼吸困難（IPOS/STAS\geq2）に対してオピオイド持続注射を開始する終末期がん患者を対象とする。「終末期」としておおよそ数日～数週間の単位を予測しうる簡便な基準として、ECOG Performance Status (PS) 3-4の患者を対象とすることにした。
終末期の呼吸困難の程度と患者の苦痛を測定するにはどうすればよいか（研究課題2）	<ul style="list-style-type: none"> ● 終末期の呼吸困難を測定する統一された評価尺度がないことを鑑み、患者のNRS、医療者による代理評価（NRS、IPOS/STAS）など、既存の複数の尺度で測定することにした。
終末期の呼吸困難に対してオピオイド注はどのように増量すればよいか。また、オピオイドに上限はあるか（研究課題4）	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究者間の検討を重ね、各施設で通常診療で行われている増量方法を「体系的治療として」可視化した。 ● オピオイドの上限の有無を探索するために、増量後の効果や用量規定毒性の有無が評価できるように、調査票の設計を行った。
終末期の呼吸困難の治療目標はどのように設定す	<ul style="list-style-type: none"> ● 本研究は通常診療の一環での観察研究であるため、治療目標の達成は「呼吸困難が緩和されているか、患者にと

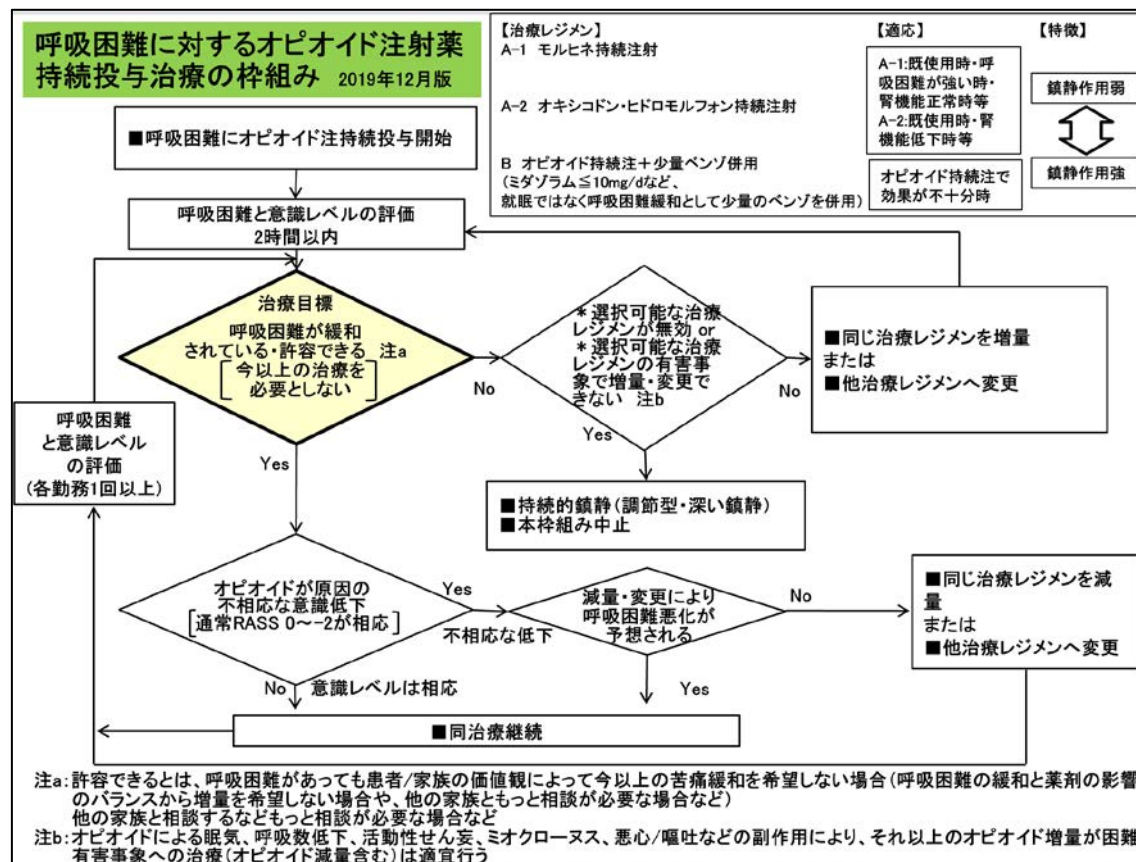
<p>ればよいか。また、目標が達成されない時はどのように治療すればよいか（研究課題 7）</p>	<p>って許容できる範囲で、患者（患者が意思疎通困難な場合は家族）がそれ以上の呼吸困難治療を希望しない場合」と操作的に定義した。また、患者が意思疎通困難で家族もその場にはいない場合は、治療開始時に患者・家族が望んでいた治療目標に沿っているかを担当医が判断することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療目標が達成されない時は、引き続き系的治療が行われることで、治療の可視化が担保されるようにした。 ● 特に、目標が達成されない時に、そのままオピオイドを増量するか、あるいはミダゾラムを追加するかは全国の緩和ケア専門家の間でも意見が分かれるところである。当該状況において各々の対応を行うことでどのような結果になるかを、調査票の 2 枚目で評価することにした（図 2,3）。 ● 呼吸困難とコミュニケーションの程度の 2 つ軸を組み合わせたアウトカムを測定できるようにした（図 4）。
--	---

III 事業の成果

1. 体系的治療（アルゴリズム）の作成

オピオイドの投与量などの詳細に終始するのではなく、施設間差を問わず全国で応用できることを優先することにした。推敲を重ね、治療レジメンは何か、増減やレジメン変更の基準は何かなどの大枠を揃えた体系的治療（アルゴリズム）を作成した。

図 1. 終末期の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療



2. アウトカムの作成

治療アルゴリズムの実施可能性、治療目標の達成を中心に沿えたアウトカム（個別の治療目標の達成を含む）を作成し、主観・客観評価を加えた。それをもとに、図 2, 3 に示す 2 枚の調査票を作成した。さらに、先行研究で申請者らが提案した呼吸困難の程度とコミュニケーションの程度を組み合わせたアウトカム尺度を評価できるようにした（図 4）。

図 2. 本研究で使用する調査票 1 枚目

呼吸困難オピオイド持続注		適格基準 <input type="checkbox"/> 成人進行がん患者 <input type="checkbox"/> 呼吸困難 IPOS 2以上にオピオイド持続注開始 <input type="checkbox"/> CCS#4 以下 <input type="checkbox"/> ECOG PS 3-4		
		除外基準 <input type="checkbox"/> 短期間で症状強度に変化を起さる介入を登録3日以内に行う予定(胸腔ドレーナージなど)		
施設番号	患者番号	評価日	西暦 年 月 日	
年齢	性別 1.男 2.女	ECOG PS(資料A)	PPS(資料B)	
原発巣(1つ)	1.肺 2.食道 3.胃 4.肝臓 5.膵・胆道 6.結腸直腸 7.腎・尿管・膀胱・前立腺 8.乳腺 9.子宮・卵巣 10.血液・リンパ 11.他()			
転移	0.なし 1.肺転移 2.胸膜播種 3.胸水 4.肝転移 5.脳・髄膜転移			
呼吸困難の原因(複数可)	0.不明 1.肺腫瘍(原発・転移) 2.胸水 3.悪液質/呼吸筋疲労 4.呼吸器感染症 5.喀痰排出困難(感染を除く) 6.癌性リンパ管症 7.貧血 8.併存疾患(複数可) <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> ILD <input type="checkbox"/> CHF <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> 脳血管障害			
経口摂取	0.正常 1.中等度減少 2.数口 体重(<=1か月直近) kg・不明			
浮腫(上・下肢の両側or体幹)	0.なし 1.あり せん妄 0.なし 1.あり			
検査(<=1か月直近)	Cr mg/dl	T-bil mg/dl	AST IU/ml ALT IU/ml	
既存定期オピオイド種類	0.なし 1.あり(Mo Oxy HM Fen 他())			
既存オピオイド定期投与量	経口モルヒネ換算 (mg/日)			
オピオイド持続注開始法	1.新規開始 2.上乗せ 3.既存増量 4.全部変更 5.部分変更			
並存治療(TO)	1. 酸素 2. ストドド' 並存治療(48h) 1. 酸素 2. ストドド'			
●治療関連(※死亡時は死亡前を記録)	TO(投薬開始時:直近4hの評価*)	T1(24h±6h後:直近2hの評価*)	T2(48h±6h後:直近2hの評価*)	
生存・死亡	1. 生存 2. 死亡			
体系的治療に沿っているか(通常)(資料C)	1. Yes(右枠記入) 2. No(右枠記入不要)			
体系的治療に沿っていない場合は理由	1. 原因軽減 2. AE() 3. 他()			
呼吸困難へのオピオイド持続注の種類・量	【Mo・Oxy・HM】()mg/日	【Mo・Oxy・HM】()mg/日	【Mo・Oxy・HM】()mg/日	
呼吸困難へのベンゾジアゼピン系薬	0.なし 1.あり(薬:) (1: 屯用 2: 定期)(量: mg/日)	0.なし 1.あり(薬:) (1: 屯用 2: 定期)(量: mg/日)	0.なし 1.あり(薬:) (1: 屯用 2: 定期)(量: mg/日)	
●アウトカム(※死亡時は欠損)(資料D-G)	TO(投薬開始時:直近4hの評価※)	T1(24h±6h後:生存時は直近2h※)	T2(48h±6h後:生存時は直近2h※)	
治療目標達成(今以上の治療が不必要)	1.Yes 2.No(DLT無) 3.No(DLT有:)			
呼吸困難IPOS/STAS(Worst)	2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	
呼吸困難NRS(患者、Worst)	() (不能時は理由:)	() (不能時は理由:)	() (不能時は理由:)	
呼吸困難NRS(医師、Worst: 問診前評価)	()	()	()	
効果*(医師評価、下参照)	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	
CCS#4(最も低い値…最も話ができる値)	0 1 2	0 1 2 3	0 1 2 3	
RASS(最も0に近い値…絶対値が同じ時を優先)	+4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5	+4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5	+4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5	
●有害事象(資料H)(※死亡時は欠損)	TO(投薬開始時:直近24hを通して)	T1(24h後:直近24hを通して)	T2(48h後:直近24hを通して)	
悪心(CTCAE)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	
譫妄(CTCAE)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	
無呼吸(CTCAE)	なし 3 4	なし 3 4	なし 3 4	
呼吸数(看護記或Drの直近の評価)	()回/分	()回/分	()回/分	
オピオイド未使用時の増量(48h)	約6h後の呼吸困難の変化	オピオイド既使用時の増量(48h)(開始量=0%)	約6h後の呼吸困難の変化	死亡時or治療1か月後
(6-12) => (13-18) mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	(0-25%)()mg/日 => (26-50%)()mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	1. 生存 2. 死亡
(13-18) => (19-24) mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	(26-50%)()mg/日 => (51-100%)()mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	年 月 日
(19-24) => (25-36) mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	(51-100%)()mg/日 => (101-200%)()mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	【Mo・Oxy・HM持続】()mg/日
(25-36) => (37-48) mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	(101-200%)()mg/日 => (201-300%)()mg/日	効果*(1 2 3 4 5 6 7) DLT(無有)	搬返って無効判断時の【Mo・Oxy・HM持続】()mg/日

*効果(医師評価): 1.非常に改善 2.改善 3.少し改善 4.不変 5.少し悪化 6.悪化 7.非常に悪化

図 3. 本研究で使用する調査票 2 枚目

【オピオイド持続注開始後1か月あるいは死亡まで、いずれか早い時点までの経過を通じて】
P: オピオイド持続注を増量しても呼吸困難が持続し、オピオイドによると思われる軽度～中等度の副作用が生じ(眠気など)、それ以上オピオイド持続注を増量するのがよいか、悩ましい状況が生じた場合
I: オピオイド持続注増量 or 少量ミダゾラム持続注(≤10mg/dなど)追加を行った時、以下について記入
(※オピオイドの種類・量は不問)

●治療関連	オピオイド増量 or ミダゾラム開始時(直近4hの評価*)	約6h後(直近2hの評価*)
生存・死亡	1. 生存 2. 死亡(※死亡時は死亡前を記録)	
呼吸困難への対応	1. オピオイド【Mo・Oxy・HM】()mg/日→()mg/日 2. ミダゾラム【1: 屯用(mg) 2: 定期(mg/日)】	1. オピオイド【Mo・Oxy・HM】()mg/日 2. ミダゾラム【1: 屯用(mg) 2: 定期(mg/日)】
●アウトカム(※死亡時は欠損)(資料D-G)	オピオイド増量 or ミダゾラム開始時(直近4hの評価*)	約6h後(直近2hの評価*)
治療目標達成(今以上の治療が不必要)	1.Yes 2.No(DLT無) 3.No(DLT有:)	
呼吸困難IPOS/STAS(Worst)	2 3 4	0 1 2 3 4
呼吸困難NRS 0-10(患者、Worst)	() (不能時は理由:)	() (不能時は理由:)
呼吸困難NRS(医師、Worst: 問診前評価)	()	()
効果*(医師評価、下参照)	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7
CCS#4(最も低い値…最も話ができる値)	0 1 2	0 1 2 3
RASS(最も0に近い値…絶対値が同じ時を優先)	+4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5	+4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5
眠気IPOS/STAS	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
●有害事象(資料H)(※死亡時は欠損)	オピオイド増量 or ミダゾラム開始時(直近4hの評価*)	直近6hを通して
悪心(CTCAE)	0 1 2 3	0 1 2 3
譫妄(CTCAE)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
無呼吸(CTCAE)	なし 3 4	なし 3 4
呼吸数(看護記或Drの直近の評価)	()回/分	()回/分

★ありがとうございました。もう一度記入漏れがないかご確認いただき、事務局にお送りください。

図 4. 呼吸困難とコミュニケーションの程度を組み合わせたアウトカム尺度の提案
 重度の呼吸困難 (IPOS/STAS \geq 3 相当) を起点とした場合の反応

		呼吸困難		
		なし・軽度 (IPOS/STAS=0/1)	中等度 (IPOS/STAS=2)	重度 (IPOS/STAS=3/4)
話ができる かどうか	十分可能 (CCS=0)	Complete relief (CR)	Partial relief (PR)	Persistent dyspnea (PD)
	部分的に可能 (CCS=1/2)			
	できない (CCS=3)	Unable to communicate (UC)		

CR: complete relief, PR: partial relief, PD: persistent dyspnea

3. 研究計画書の提出

これらの熟考を経て治療アルゴリズムとアウトカムを作成し、研究計画書と調査票を完成させ、2019年12月に聖隷三方原病院の倫理委員会に提出し、2020年1月に承認された (研究番号 第19-57)。

IV 今後の課題

本研究を通し、終末期がん患者の呼吸困難に対する個別化アルゴリズムを開発する上で必須の項目に対する洞察が深まった。その結果、患者登録の時期を遅らせ、国際的にも妥当性が高く臨床でも実施可能性が高い治療アルゴリズムとアウトカムを暫定的に確立した。遅延したものの、国内外での検討を通じて、予定通りの研究を開始できる素地が整い、研究計画書を提出できた。2020年1月に計画書が承認され、2月から聖隷三方原病院で本格的な登録を開始した。聖隷三方原病院で本研究自体の実施可能性が確認できれば、同4月以降、本研究グループの他施設でも登録を開始する予定である。

以下、今後の課題を挙げる。

1. 本研究の登録を完遂し、解析を行い、アルゴリズムの実施可能性と有効性を示唆する。
2. 本研究の結果をもとに、今後大規模観察研究により有効性を検証する必要があるかどうかを改めて検討する。
3. 研究としては、専門的緩和ケアへのアクセスが乏しい施設において、クラスターRCTを行うことも考えられる。たとえば、終末期の呼吸困難を有する患者に対して、本アルゴリズムに沿った治療を行うか通常ケアを行うかにより、呼吸困難の緩和や目標達成に差が出ることを検証するデザインも考えられる。しかし、学術的に有効性を示す

よりも、国内外の医療者の間で自然と広まっていくことの方が臨床に貢献できるかもしれない。

4. 教育・普及の観点からは、本体系的治療のガイドライン収載を目指す。また、本邦の緩和ケアの教育プログラムにも体系的治療を紹介する。これらにより、国内外の専門的緩和ケアへのアクセスが乏しい地域・施設においても、終末期の呼吸困難に対する治療の均てん化が測れるようにする。

V 事業の成果等公表予定（学会、雑誌等）

本研究が完遂した後は、国内外の学会や、*Journal of Pain and Symptom Management* などの国際誌に論文を発表する予定である。

貴財団から助成をいただきましたことに深謝申し上げます。