

第6回 J-SUPPORT 研究成果報告会レポート
【研究発表】

進行がん患者さんの息苦しさを和らげる治療を開発する
(J-SUPPORT2201 / JORTC-PAL22)

進 行: 松本 陽子 (NPO 法人 愛媛がんサポート おれんじの会)
発 表 者: 森 雅紀 (聖隷三方原病院 緩和支援治療科 / J-SUPPORT)
轟 浩美 (認定特定非営利活動法人 希望の会)

がん患者の QOL 向上を目指している J-SUPPORT が主催する第 6 回研究成果報告会「患者・市民とともにあゆむ J-SUPPORT～支援・緩和・心のケア開発を目指して～」が、2024 年 11 月 12 日(火)に完全 WEB 開催にて行われた。今回は、緩和治療領域という難しいテーマゆえ、研究に至るまでの「生みの苦しみ」に関する報告が中心となった。発表者は、現在、研究に取り組んでいる森さんと、患者・家族・遺族の立場で研究計画段階から携わってこられた轟さん。参加人数は 200 名超と、これまでの最多を記録し、緩和領域における関心の高さが示された。最も重要な医師と患者・家族との信頼関係をどう築くか。困難な研究ながらも今後の期待へつながる発表となった。※呼称はすべて「さん」とする。

目次

- 1) 研究の背景～息苦しさを何とかしたい～
- 2) 研究の目的～有効そうか、安全そうか～
- 3) 試験概要～二重盲検化の必要性～
- 4) 試験内容～デザインと進め方～
- 5) 患者・家族・遺族の立場から

★ スライドを参照



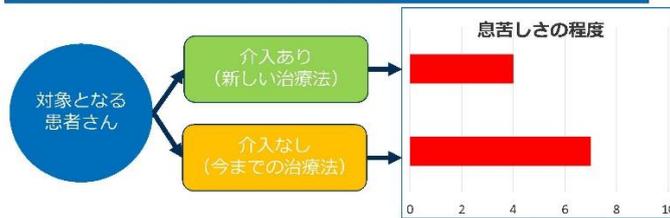
発表者の森雅紀さん

1) 研究の背景～息苦しさを何とかしたい～

研究内容に入る前に、今回の臨床試験の構造について、研究代表者である聖隷三方原病院 緩和支援治療科の森雅紀さんから説明があった。

臨床試験の構造

P (Patients) = 対象となる患者さん
 I (Intervention) = 介入 (新しい治療法)
 C (Comparison) = 対照 (今までの標準的な治療法)
 O (Outcome) = アウトカム (治療の比較に使う物差し)



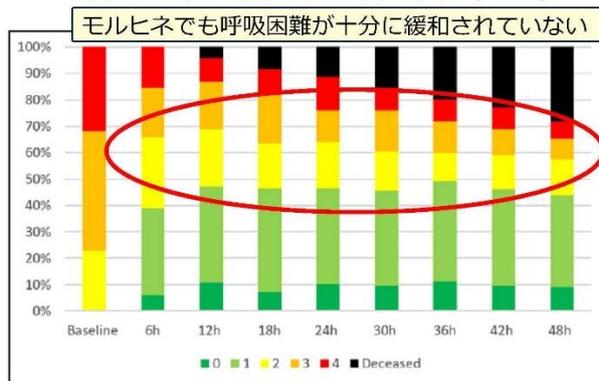
そもそも臨床試験の構造は、上図のように大きく 4 つの項目「PICO」に分けられる。森さんは、「今回の臨床試験は、対象となる患者さんを、『介入あり(新しい治療法)』と『介入なし(今までの治療法)』とに分け、比較する研究」と説明し、「研究の大きな枠組みとしては、『介入あり』によって息苦しさが少しでも減る、ということが示せばよいと考えている」と語った。

そして、今回の臨床試験で注目したい点は「安静時の息苦しさ、呼吸困難」と森さん。「進行がん患者さんにおいて、安静時呼吸困難は頻度が高く、徐々に重度になる」からだ。

医師になったばかりの森さんが今までも覚えているのは、最後の日々を「苦しい、苦しい」と言って過ごされていた患者さんだ。モルヒネ等でも苦しさは和らぐが、十分には効果が得られないという現実を見続けてきた。「患者さんの苦しみを何とかしたい」という思いは増し、20 数年経った今、ようやくこの研究が始められたという。

現在、国内外のガイドラインでは、息苦しさに對してモルヒネ等のオピオイド(医療用麻薬)が第 1 選択薬となる。安静時呼吸困難である患者さんは、症状に合わせた増量が必要となるが、内服が困難になることが多いため、臨床ではモルヒネ注の持続投与がなされている。以下は、「進行がん患者さんの安静時呼吸困難にモルヒネ持続注を開始した後 48 時間の呼吸困難の推移のグラフ」である。

図. 進行がん患者の安静時呼吸困難にモルヒネ持続注を開始した後48時間の呼吸困難の推移 (STAS-J)



(STAS-J: 0 (症状なし) ~4 (耐えがたい強さ))

グラフの横軸の 1 番左は「Baseline」と記されているが、順に 6 時間後、12 時間後…と、モルヒネを持続投与して 6 時間おきにどのように変化したか、色は症状の強さを表している。黄色は中等度苦しい、オレンジはとても苦しい、赤は耐え難いくらい苦しい症状だ。森さんは、「6 時間後から症状がない緑、軽度の息苦しさである黄緑があらわれ、12 時間後ぐらいからほぼ一定になる」と説明する。しかし、注目すべき点として、「モルヒネ注持続投与を開始・漸増しても、48 時間の間で改善するのは 4~5 割であり、3~4 割は症状が

持続している」ことだという。

黒は残念ながら亡くなっていく患者さんを示す。48 時間で見ると 3 割近くの方が亡くなっており、薬とは関係なく、だいたい 5 日～1 週間以内に亡くなるのが少なくないと分かった。森さんは、「赤く丸で囲った部分を少しでも緑にしたい、少しでも息苦しさが和らいでほしい」というところを目指して、今回研究に踏み切った」と思いを述べた。

2) 目的～有効そうか、安全そうか～

では、第 1 次選択薬のモルヒネ以外に治療法はあるのか。森さんは、「呼吸困難の 2 次治療は確立していないが、国内の緩和ケア専門家の間では、麻酔薬の一種であるミダゾラムが最もよく使われている」という。麻酔として使用するより小量(1 日 10mg)で息苦しさが和らぐためだ。しかし、問題はまだまだ広く使用されているとはいえないこと。そこで、今回の臨床試験の主目的・副次的目的を次のように示した。

【主目的】

安静時呼吸困難に対してモルヒネ持続注を開始した後も呼吸困難が持続する入院がん患者に対して、モルヒネ増量に少量ミダゾラム持続皮下注を上乗せすることは、モルヒネ増量だけ(プラセボ<生理食塩水>上乗せ)より有効かという RCT(ランダム化比較試験)の実施可能性を探索すること。★このような臨床試験がまず実施可能かどうかを調べること。

【副次的目的】

安静時呼吸困難に対してモルヒネ持続注を開始した後も呼吸困難が持続する入院がん患者に対して、モルヒネ増量に少量ミダゾラム持続皮下注を上乗せすることの有効性と安全性を探索すること。★実施できるかをみながらミダゾラムの上乗せ効果を評価する。

まずは、このような臨床試験が実施可能なのか、そして「有効そう」か、「安全そう」かがわかれば、もう一段階大きな研究に進むのではないかと森さんは期待する。そのうえで効果が示されれば、ミダゾラムを幅広く使っていいのではないかとの見解だ。

3) 試験概要～二重盲検化の必要性～

本試験の概要は、以下のとおりである。

#. 本研究の概要

概要	
デザイン	・ 実施可能性プラセボ対照ランダム化比較試験、二重盲検化
PICO	・ 対象：モルヒネ持続注開始後も安静時呼吸困難のある進行がん患者 ・ 介入：モルヒネ持続注1段階増量 + ミダゾラム持続皮下注9mg (or 6mg)/d上乗せ ・ 対照：モルヒネ持続注1段階増量 + プラセボ(生食) 持続皮下注上乗せ ・ アウトカム：主要評価項目…24時間後の完遂率(試験薬継続：実施可能性) 副次的評価項目…4・24時間後の有効性、安全性
サンプル数	・ 21人
患者同意	・ 2段階の登録：【1次登録】(同意) → 【2次登録】(同意撤回がないことの確認)
登録施設	・ 聖隷三方原病院、近畿中央呼吸器センター、甲南医療センター・神戸大、駒込病院、第二協立病院、大阪医療センター、公立陶生病院、和歌山県立医科大学
各施設の登録ロジ	・ 緩和ケア病棟、緩和ケアチーム/一般病棟、治験管理室・薬剤部・看護部・診療部と協働
研究支援	・ J-SUPPORT、JORTC
CRB	・ 浜松医科大学
研究費	・ 科研費(2025年まで)
目標(出口戦略)	・ 研究者主導多施設共同試験で、ガイドライン記載/変更が目標(保険収載は目指さない)

まず、デザインの二重盲検化について、森さんは、「介入あり・なしについて、患者さん・研究者・現場医療者のだれもがどちらに割り付けられたかわからないようにするということ」だと説明した。「わかってしまうと、『この薬を投与されているから良くなった気がする』など主観が入る可能性も想定されるため」だとし、二重盲検化の必要性と重要性を強調した。

続いて PICO の説明に移った。対象はモルヒネ持続注開始後も安静時呼吸困難のある進行がん患者さんである。介入はモルヒネ持続注 1 段階増量 + ミダゾラム持続皮下注 9mg (脆弱な方は 6mg)/d 上乗せ、対照(介入なし)はモルヒネ持続注 1 段階増量 + プラセボ

(生理食塩水)持続皮下注上乗せとする。アウトカムは、主要評価項目として 24 時間後の完遂率(試験薬継続:実施可能性)、副次的評価項目として 4 時間後・24 時間後の有効性、安全性である。

サンプル数は 21 名とした。「ただ、本当に息も苦しくハアハアしておられる患者さんは、ゆっくり同意書の説明をして理解していただくのは難しい」ため、2 段階の登録を試みた森さん。まずは、少し体力・気力に余裕のあるときにしっかりと説明を行い、理解いただいた上で同意をいただく 1 次登録。そして、2 次登録としては、いざ苦しなくなったときに同意撤回がないことを確認する。患者さんの負担少なく、スムーズに始められるようにするのが狙いだ。

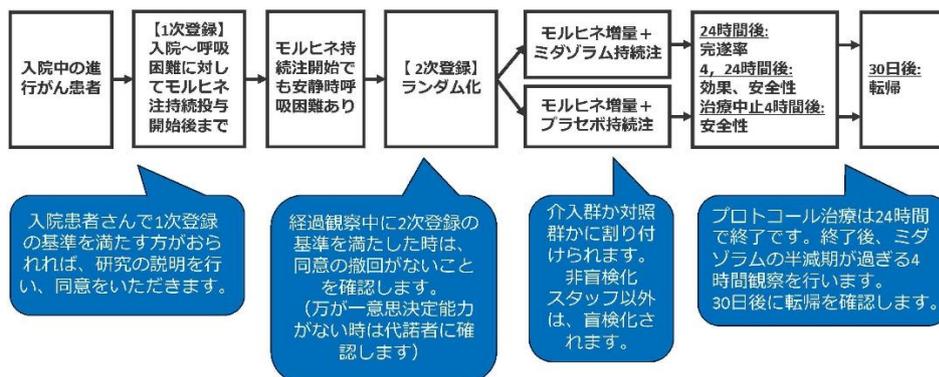
また、今回の研究では、各病院の登録、研究支援を得て、CRB(倫理審査委員会)としては浜松医科大学に依頼した。

森さんいわく、「日本緩和医療学会のガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系(ミダゾラム)をモルヒネ等の医療薬と一緒に使用してもよい、とあるが、しっかりとしたエビデンスがない状態の上に立った提案ぐらいのレベル」なのだという。より具体的に、日本の臨床に合うような形で提案できることが望ましいとして、「出口戦略としてはガイドライン収載を目指す」と決意を述べた。

4) 試験内容～デザインや進め方～

試験のデザインや進め方について詳しく見ていく。

#. デザイン



まず入院中の進行がん患者さんで 1 次登録をしてもらうが、時期は入院時から呼吸困難に対してモルヒネを開始するぐらいまでとする。その後、モルヒネ持続注を開始しても息苦しさがある方には、この時点で 2 次登録として承諾いただければ、ランダムに介入群(ミダゾラム)と対照群(プラセボ<生理食塩水>)とに割り付け、24 時間後の完遂率、4 時間後・24 時間後の効果と安全性、さらに終了後 4 時間後の安全性を見ていくことになる。

進め方としては、「初めに進行がん入院患者さんで 1 次登録の基準を満たす方がいらっしゃれば研究の説明を行い同意いただく。そして 2 次登録の段階になったら、同意の撤回がないことを確認する」と森さん。万が一、本人がはっきり話すことができないなど意思決定できない場合は、「ご家族と代諾者の方に確認する」という。「本人は参加したいという気持ちがあったけれど、意思決定ができなくなったのでやめるということになれば、本人の意思を尊重することができないかもしれない」と危惧するからだ。しかし、この判断は非常に難しく、どのように進めていくのがよいか、ご家族・代諾者と相談していくという。

以下、1 次登録者、2 次登録者の基準である。

【1 次適格基準】

- ・18 歳以上の進行がん患者
- ・ベンゾジアゼピン持続注投与を受けていない患者(持続注投与以外のベンゾジアゼピン系

薬及び非ベンゾジアゼピン睡眠薬の定期投与は許容する)

- ・抗がん剤治療を受けていない患者
- ・登録時から3日以上生存が可能と担当医が判断する患者
- ・3日以内の転院・退院が予定されていない患者
- ・認知機能障害がなく、本試験への参加について本人の文書による同意が得られている患者
- ・*緩和ケア病棟以外では上記に加えて主治医の先生方から了承が得られる患者

【1次除外基準】

- ・重度の腎機能低下(血清 Cr \geq 2.1mg/dL)(登録前2週間以内)
- ・重度の肝機能低下(AST \geq 201 IU/L、ALT \geq 201 IU/L、総 Bil \geq 2mg/dL、あるいは Alb $<$ 2g/dL)(登録前2週間以内)
- ・ミダゾラムに対して過敏症の既往歴
- ・登録時に CYP3A4 の強い阻害薬である薬剤の使用が必要な感染症等の病態を合併または活動性の HBV、HCV 感染
- ・主治医より本試験への参加が不適切であると判断された患者

【2次適格基準】

- ・中等度以上の安静時呼吸困難(IPOS \geq 2)
- ・安静時呼吸困難に対してモルヒネ注持続投与開始後、以下の量で6時間経た後も呼吸困難が持続:
 - ✓ 強オピオイドを定時使用していなかった患者に呼吸困難に対してモルヒネ注持続投与を開始した後、少なくとも12mg/日のモルヒネ持続注を投与中
 - ✓ 強オピオイドを定時使用していた患者に呼吸困難に対してモルヒネ注持続投与を開始した後、少なくともモルヒネ注持続投与開始時の量から20%増量した量でモルヒネ持続注を投与中

【2次除外基準】

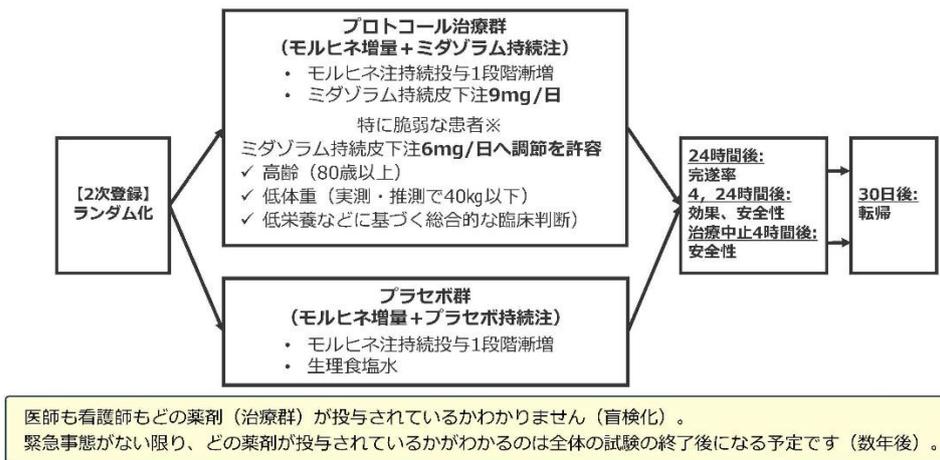
- ・明らかにがんと直接関連しない病態による呼吸困難に対して治療介入が行われる場合
- ・短期間で症状強度に変化を起こしうる介入を登録24時間以内に行う予定の患者(胸腔ドレナージ、NIPPV等)
- ・意思疎通が全く取れない患者
- ・晩期死亡直前期兆候が出現している患者や、24時間以内の死亡が予測される患者
- ・CYP3A4 の強い阻害薬である薬剤の使用
- ・ショック、昏睡、急性アルコール中毒
- ・主治医より本試験への参加が不適切であると判断された患者

その後、これまでも繰り返してきた通り、ランダムに介入群か対象群かに割り付けられ、二重盲検化で患者・医師・研究者は、どの患者さんがどちらの群に割り付けられているのかわからない。ただ、薬剤師だけは薬の調合があるため非盲検化スタッフということになる。24時間で治療は終了するが、プラス4時間まで安全性を確認、30日後に転帰を見る。

「強調しておきたいのは、2次登録の際ランダム化で介入群と対照群とに分けられるが、どちらもきちんとモルヒネの増量はある」ということ。「苦しいのに何もしてもらえないということはなく、どちらもこれまで同様モルヒネを増量し、そのうえで今回のミダゾラムを介入群にプラスする」と森さんは説明する。苦しいままにしておくということは決してないのだ。

「介入群と対照群が明らかになるのは、全体の臨床試験終了後、数年たってからになる」と、森さんは締めくくった。

#. 介入（プロトコール治療）



進行の NPO 法人愛媛がんサポート おれんじの会の松本陽子さんからは、今回の臨床試験の目指すところとして、「きちんとしたエビデンスを構築し、ガイドラインに収載していくということでよいか」と、確認の問いがあった。



進行の松本陽子さん

森さんは、「その通りだ」と即答し、元になった論文がこれまでに 2000 年代に書かれた 1 本しかなく、しかもミダゾラムの量も 30mg とかなりの量を使用している例で、苦しさを和らげる治療量ではない」と話す。「より日常の日本の通常臨床に近いエビデンスを出したい」と抱負を語った。

松本さんは、「私たち患者・家族としては、どこにいても同じようにその辛さは和らげてほしい。そのためのガイドラインを望みたい」と期待しながらも、「この領域については大変研究が難しい」と危惧していると述べ、本研究の評価を患者・市民の立場から担当した轟さんへ発言を促した。

5)患者・家族・遺族の立場から



発言者の轟浩美さん

認定特定非営利活動法人 希望の会の轟浩美さんは、この研究に評価委員として参加した。2016年、夫をスキルス胃がんで見送ったが、「最後の日々は、耐えがたい呼吸苦と身の置きどころのない倦怠感、骨転移による痛み」があり、「苦しみを少しでも和らげられたらと切に願う」日々であったと話す。

特に呼吸苦に関しては、「本人は24時間、溺れているようだ」と表現していた。轟さんは、「大切な人が苦しむ姿に接する日々は無力感しかなく、その時の様子はその後の遺族として生きる日々の中でも繰り返し思い出され、何かできなかったのかという思いが今も募る」と遺族の続くつらさを吐露した。本人とは十分にACP(アドバンス・ケア・プランニング＝人生会議)を行ったが、最終的に終末期鎮静を決断したことで、「今でも私が決めたのだという思いが強く、拭いされないままにいる」という。

経験者の立場から、「緩和領域の研究の重要性を痛感し、研究により、より良い治療が届くことを願っている」という轟さん。終末期の日々の状況は、「患者本人の生きる日々の質、生きることの意味に関わるだけではなく、その後の日々を生きる遺族など周囲の者の人生にも関わってくる」と実感しているからだという。

一方で、「研究はレジメンを守り、有効性・安全性を確認していくもの。投与量の微調整で状況が改善する可能性がある場合、研究参加により調整ができないことを受け入れていくことは大きな決断でもある」と研究に参加する難しさについても述べた。また、研究参加を決めた後も、「心が揺れ動くのではないか」と話す。

研究参加者であっても、その人の人生は一度きりだ。「研究に参加する際のインフォームド・コンセントを受ける状況も、本人・家族の精神状態とともに冷静であることが難しい時期」であると轟さん。「丁寧な説明が必要であることと同時に、その人の苦しさを取ることを優先して、研究参加の継続、撤回の判断を本人、家族とともに考える余地を与えていただきたい」と訴えた。

轟さんはこのような観点から、この研究の成功を願う気持ちと研究の難しさとの両面で、「評価委員として体が二つに分かれるような感覚があった」という。「意見を出した後も気持ちが整理しきれていないのが正直なところ」と語り、「病気自体の改善が見込まれない。人生の限りが迫る局面の中で、研究を進めるにはどうしたらいいのか。この後のディスカッションで、多様な立場からのお考え、ご意見をぜひ伺いたい。これこそがJ-SUPPORTが掲げる『患者・市民参画』が重要な意味を持つ場であると考えている」とディスカッションへの期待を込め、締めくくった。

(文／ライター田中睦月)