



Predictive factors for the development of dyspnea within 7 days after admission among terminally ill cancer patients

松沼，亮

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8191号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008191>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Predictive factors for the development of dyspnea within 7 days after admission among terminally ill cancer patients

緩和ケア病棟に入院したがん患者に入院 7 日以内に呼吸困難が出現する因子の検討

神戸大学大学院医学研究科内科学講座
先端緩和医療学分野
(指導教員:木澤義之特命教授)

松沼 亮

【背景】 呼吸困難は呼吸不快を伴う主観的症状と定義されており、頻度の高い苦痛症状の 1 つである。呼吸困難は疼痛や不安、抑うつを悪化させ、また逆にこれらの症状が呼吸困難を悪化させることから悪循環を引き起こす。さらに呼吸困難は患者の生活の質 (QOL) を悪化させ、介護者の苦痛を引き起こす。呼吸困難は終末期患者の 90% にみられ、死亡前の 1~3 週間でその症状の強さが徐々に悪化することが報告されている。

先行研究では、原発性および転移性肺腫瘍、慢性呼吸器疾患、不安、併存疾患が多いこと、高齢、女性、高い Body Mass Index (BMI)、胸水の増加、肺炎、大量の腹水が、がん患者の呼吸困難の増悪因子として報告されている。しかししながら、終末期がん患者において新たな呼吸困難の出現と関連する因子を明らかにした研究はこれまでにない。終末期がん患者において、呼吸困難の新たな出現を予測できることは次の 2 点において患者にとって有益である。まず第一に、疼痛等によりオピオイド鎮痛薬の投与が必要になった時に、呼吸困難の発症に備えて、呼吸困難に対する有効性が実証されているモルヒネ製剤を予め選択することができる点である。第 2 に、呼吸困難を標的 symptom とした苦痛緩和のための鎮静についての患者の考えを十分に聞き、その適応について余裕を持って話し合うことができる事が挙げられる。呼吸困難は様々な薬物的、非薬物的介入を行っても症状緩和が難しく、苦痛緩和のための鎮静を要する事がある。鎮静

に対する患者の好みを前もって話し合うことは、終末期ケアの質の改善に寄与する可能性がある。

本研究の目的は、緩和ケア病棟に入院したがん患者における、呼吸困難出現の予測因子を検討することである。

[方法] この研究は East-Asian Collaborative Cross-cultural Study to Elucidate the Dying process (EASED)研究という、日本、台湾、韓国の 3 か国で行われた、緩和ケア病棟に入院した患者における死亡直前期の症状や、実臨床で行われている治療やケアとその効果を明らかにする多施設前向き観察研究の二次解析である。本研究では日本の緩和ケア病棟に入院した患者のみを対象とした。適格基準は、1) 18 歳以上、2) 局所進行もしくは転移性のがんと診断された患者、3) 初回評価時に呼吸困難がないこと、とした。初回評価は緩和ケア病棟入院時に担当医によって行われ、患者背景、身体症状、バイタルサインズ、血液検査、胸水/腹水の有無、投与されている薬剤などを評価した。呼吸困難については「なし」、「労作時のみ」、「安静時も」の 3 段階で評価した。呼吸困難については、初回評価時、入院 7 日後に評価を行った。7 日以内に死亡した場合には、死亡 3 日以内の呼吸困難について、患者死亡時に後ろ向きで前述した 3 段階の評価を行った。「呼吸困難出現」の定義については、1) 入院 7 日後に労作時もしくは安静時に呼吸困難を認めた、2) 入院 7 日以内に呼吸困難に対してオピオイド鎮痛薬の

投与を受けた、3) 入院 7 日以内に死亡し、死亡前 3 日以内に労作時または安静時呼吸困難を認めた、のいずれかを満たす場合、と操作的に定義した。評価のタイミングを入院 7 日後とした理由は、入院早期に出現する呼吸困難の予測因子を特定することが目的であったためである。胸水、腹水については X 線写真や CT 検査は必須ではなく、「身体所見で明らかでない」、「身体所見上存在するが症状なし」、「症状あり」の 3 段階で評価した。統計解析は、呼吸困難が出現した群と出現しなかった群に分け、患者背景、身体症状、薬剤などを比較した。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定を使用し、連続変数については t 検定もしくはノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定を使用した。単変量解析を行い、有意差を認めた因子に加え、年齢（65 歳以上）、Karnofsky Performance Status (KPS) <40%、原発性および転移性肺腫瘍、慢性呼吸器疾患、胸水貯留を投入し、ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行い、因子を特定した。P 値 <0.05 を有意差ありと定義した。統計解析には IBM SPSS version 25.0 を使用した。

[結果] 2017 年 1 月から 12 月までに入院した 1896 名の患者が対象となった。初回評価時に呼吸困難を認めたのが 725 名、データ欠損があった患者が 12 名であり、それらを除外して最終的に 1159 名を解析対象とした。100 名が呼吸困難出現の定義に該当した。単変量解析では男性、原発性肺癌、腹水の存在、KPS40%

以下、喫煙歴あり、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用している、の 6 項目が呼吸困難出現と関連する因子として抽出された。多変量解析では原発性肺癌 (odds ratio [OR]: 2.80, 95% confidence interval [95% CI]: 1.47-5.31; p = 0.002)、KPS40%以下(OR: 1.84, 95% CI: 1.02-3.31; p = 0.044)、腹水の存在(OR: 2.34, 95% CI: 1.36-4.02; p = 0.002)が呼吸困難出現の予測因子として同定された。

[考察] 本研究では原発性肺癌、KPS40%以下、腹水の存在、の 3 因子が呼吸困難出現の予測因子として抽出された。本研究結果では、入院時に呼吸困難がない進行がん患者に、7 日以内に呼吸困難が出現する確率は 9% であった。緩和ケア病棟入院時にこれらの 3 因子のいずれかを有する患者においては、呼吸困難の出現に留意して注意深く経過をみる必要があると考えられる。

本研究の新規性は、腹水の存在と呼吸困難出現の関連性を明らかにしたことである。悪性腹水と呼吸困難の関連や、腹水穿刺後に 6 分間歩行距離が改善したという先行研究があるが、呼吸困難出現との関連を示した研究は現在までない。腹水による呼吸困難の出現は、腹腔内圧の上昇により、横隔膜が挙上し、換気量が減少すること、また腹水により呼吸が十分に行えず、横隔膜の運動が制限され、肺活量が減少することと関連している可能性がある。さらにこれらの呼吸システムの変化は、両側の肺底部において、換気量を減少させ、換気血流比を低下させる可能性がある。腹水量と呼吸困難の出現との関係を見ることで、

これらの関連性をより明らかにできる可能性はあると考えられるが、本研究では、腹水量は調査されなかった。

本研究の限界として以下の 4 点が挙げられる。1)呼吸困難の評価が医療者評価であったこと：呼吸困難は主観的評価であり、患者評価が望ましい。しかしながら本研究は実臨床での観察研究であり、死亡直前期には患者評価が困難なことが予想されたことから、医療者評価とした。2)呼吸困難を信頼性や妥当性が検証されていない 3 段階の評価で行ったこと：今後は IPOS や Numerical Rating Scale (NRS) などの信頼性妥当性が検証された評価尺度を用いた研究を実施することが望ましい。3)呼吸困難に対して 7 日間の観察期間にどのような介入が行われたかについて調査されていない。4)呼吸困難に影響を与えると考えられる因子の評価が十分ではない。例えば胸水や腹水の量や CT での評価、使用されたオピオイド鎮痛薬の量、酸素投与量などが挙げられる。本研究で明らかとなった因子と呼吸困難出現との関連性を明確にするためには、大規模な前向き観察研究が必要である。

[結語] 原発性肺癌、PS 不良、腹水の 3 因子が終末期がん患者における、呼吸困難出現の予測因子として同定された。医療者はこれらの 3 因子を有する終末期がん患者を診療する際には、7 日以内に呼吸困難が出現する可能性があることを考慮して診療にあたることが推奨される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3123 号	氏名	松沼 亮
論文題目 Title of Dissertation	Predictive factors for the development of dyspnea within 7 days after admission among terminally ill cancer patients がん患者における緩和ケア病棟に入院 7 日以内に呼吸困難が出現する因子の検討		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	眞 訓 謙 司 岡 山 雅 之 小 林 和 孝	

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

(要旨は1,000字～2,000字程度)

呼吸困難は呼吸不快を伴う主観的症状と定義されており、頻度の高い苦痛症状の 1 つである。呼吸困難は疼痛や不安、抑うつを悪化させ、また逆にこれらの症状が呼吸困難を悪化させることから悪循環を引き起こす。さらに呼吸困難は患者の生活の質 (QOL) を悪化させ、介護者の苦痛を引き起こす。呼吸困難は終末期患者の 90% にみられ、死亡前の 1 週間でその症状の強さが徐々に悪化することが報告されている。

先行研究では、原発性および転移性肺腫瘍、慢性呼吸器疾患、不安、併存疾患が多いこと、高齢、女性、高い Body Mass Index BMI、胸水の増加、肺炎、大量の腹水が、がん患者の呼吸困難の増悪因子として報告されている。しかしながら、終末期がん患者において新たな呼吸困難の出現と関連する因子を明らかにした研究はこれまでにない。終末期がん患者において、呼吸困難の新たな出現を予測できることは次の 2 点において患者にとって有益である。まず第一に、疼痛等によりオピオイド鎮痛薬の投与が必要になった時に、呼吸困難の発症に備えて、呼吸困難に対する有効性が実証されているモルヒネ製剤を予め選択することができる点である。第 2 に、呼吸困難を標的症状とした苦痛緩和のための鎮静についての患者の考えを十分に聞き、その適応について余裕を持って話し合うことができる事が挙げられる。呼吸困難は様々な薬物的、非薬物的介入を行っても症状緩和が難しく、苦痛緩和のための鎮静を要する事がある。鎮静に対する患者の好みを前もって話し合うことに対する患者の好みを前もって話し合うことは、終末期ケアの質の改善に寄与終末期ケアの質の改善に寄与する可能性がある。

本研究の目的は、緩和ケア病棟に入院したがん患者における、呼吸困難出現の予測因子を検討することである。

本研究では原発性肺癌、KPS40%以下、腹水の存在、の 3 因子が呼吸困難出現の予測因子として抽出された。本研究結果では、入院時に呼吸困難がない進行がん患者に、7 日以内に呼吸困難が出現する確率は 9% であった。緩和ケア病棟入院時にこれらの 3 因子のいずれかを有する患者においては、呼吸困難の出現に留意して注意深く経過を見る必要があると考えられる。

本研究の新規性は、腹水の存在と呼吸困難出現の関連性を明らかにしたことである。悪性腹水と呼吸困難の関連や、腹水穿刺後に 6 分間歩行距離が改善したという先行研究があるが、呼吸困難出現との関連を示した研究は現在までにない。腹水による呼吸困難の出現は、腹腔内圧の上昇により、横隔膜が拳上し、換気量が減少すること、また腹水により呼吸が十分に行えず、横隔膜の運動が制限され、肺活量が減少することと関連している可能性がある。さらにこれらの呼吸システムの変化は、両側の肺底部において、換気量を減少させ、換気血流比を低下させる可能性がある。腹水量と呼吸困難の出現との関係を見ることで、これらの関連性をより明らかにできる可能性はあると考えられるが、本研究では、腹水量は調査されなかった。

原発性肺癌、PS 不良、腹水の 3 因子が終末期がん患者における、呼吸困難出現の予測因子として同定された。医療者はこれらの 3 因子を有する終末期がん患者を診療する際には、7 日以内に呼吸困難が出現する可能性があることを考慮して診療にあたることが推奨される。

本研究は、緩和ケア病棟に入院したがん患者における、呼吸困難出現の予測因子を検討したものであるが、終末期がん患者において新たな呼吸困難の出現と関連する因子を明らかにした価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。