

笹川記念保健協力財団 奨学金支援

助成番号：2017-

(西暦)

2018年 3月 4日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団

理事長 喜 多 悦 子 殿

2017年度奨学金支援

完 了 報 告 書

標記について、下記の通り完了報告書を添付し提出いたします。

記

所属機関・職名 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 医歯学系専攻博士課程
全人的医療開発学系心療緩和医療学分野・博士課程学生2年生

氏名 角甲 純

笹川記念保健協力財団 2017 年度 奨学金支援 (継続)

完了報告書

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
医歯学系専攻博士課程全人的医療開発学系
心療緩和医療学分野 博士課程 2 年
角甲 純

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の心療緩和医療学分野博士課程 2 年次における学びは、博士論文の研究が大部分を占める。

まず、「2016 年度 奨学金支援 (国内) 完了報告書」に記載した、扇風機を用いて 5 分間顔へ送風したのち、呼吸困難強度はどの程度の時間で送風前の強度に復帰するのかを探索したパイロット研究は、5 月にスペインのマドリードで開催された EAPC 2017 15th World Congress of the European Association for Palliative Care にて結果の一部を報告し、紙面による報告もできた (Kako J, Morita T, Yamaguchi T, et al: Evaluation of the appropriate washout period following fan therapy for dyspnea in patients with advanced cancer: A Pilot Study. Am J Hosp Palliat Care 35:293-296, 2018). 以下に、パイロット研究の結果を受けて行った主研究について報告する。

「進行がん患者の呼吸困難に対する送風の有効性についての無作為化比較試験」

1. 研究の背景

呼吸困難は「呼吸時に感じる不快な感覚」と定義される主観的な症状であり¹⁾、がん患者の約半数が体験し²⁾、死亡前の 6 週間では約 70%に認められる頻度の高い症状である³⁾。呼吸困難は、身体的・精神的・社会的な影響が大きいと言われる症状であり、生活の質改善には特に重要な症状である。呼吸困難に対しては、原因に応じた治療、薬物療法、非薬物療法による支援が複合的に行われることが多い。

送風支援は、扇風機を用いて患者の顔に送風することで呼吸困難を緩和させる方法である。呼吸困難が緩和するメカニズムは明らかではないが、窓を開けて冷たい風が顔表面温度を下げるように、顔や鼻粘膜、咽頭への送風刺激が顔表面温度を下げることに関与していると考えられている。

送風支援はさまざまなガイドラインで紹介されている方法ではあるが、その効果を裏付けるエビデンスは限定的である。いくつかの無作為化比較試験によって呼吸困難緩和の効果は検証されているが、対象となる疾患や全身状態が異なる。進行がん患者が体験する呼吸困難に対する送風支援の効果に限定すると、十分な検出力をもった無作為化比較試験は

行われていない現状がある。送風支援は副作用がほとんど報告されておらず、低コストかつ実用可能性が高く、短い時間の介入で効果発現が期待できる利点がある。そのため、進行がん患者という均一な集団に対する送風支援の有効性を示すことは重要な課題である。

本研究の目的は、進行がん患者が体験する呼吸困難に対する送風支援の効果を検証することである。加えて、送風支援によって顔表面温度の変化を調査する。

2. 方法

研究デザイン

本研究は、並行群間無作為化比較試験である。なお、研究デザイン設定において、先行して行ったパイロット研究にて、送風後の回復期間が1時間以上必要であることが明らかとなったため、クロスオーバー比較試験の適用は困難だと判断した。

本研究については、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認（承認番号 2015-144）を得て行い、1例目の患者登録前に臨床試験登録を行った（UMIN000023345）また、試験実施に際して、全ての対象者から書面にて同意を得て行った。

対象者と実施場所

本研究は、国立がん研究センター東病院の緩和ケア病棟で行った。対象者の適格基準は、①転移がある、または局所進行がんである、②抗がん治療が行われていない、かつ、今後行う予定がない、③安静時困難が Numeric Rating Scale（NRS：呼吸困難を「0：症状なし」～「10：想像しうる最悪の症状」）で3以上である、④末梢経皮的酸素飽和度が90%以上である、⑤全身状態が ECOG の PS で3または4であること、⑥年齢は20歳以上であること、⑦意識清明であり、認知障害がなく日本語による読み書き、コミュニケーションが可能な患者であるとした。除外基準は、①38度以上の発熱があること、②血清ヘモグロビン値が6 g/dl 以下であること、③三叉神経に障害がある、または治療歴がある患者とした。

介入方法

介入群は、扇風機を用いて三叉神経第2~3枝領域に風があたるよう5分間送風するとした。介入時間については、先行研究の結果を参考にした。また、先行研究に従い、患者と扇風機を配置する距離、送風の強さ、スイングの有無は患者の好みに応じた。送風は、一番弱い強さからはじめ、患者の好みの強さまで調製した。コントロール群は、5分間下肢に送風するとした。扇風機はPJ-B3CLL（SHARP）で、5枚羽根でサイズは37×35.6×84cmのものを使用した。

アウトカム

プライマリーアウトカムは、呼吸困難 NRS の変化とした。呼吸困難 NRS は送風前、5分間の送風後に測定した。なお、測定には、日本語版エドモントン症状評価システム改訂

版 (ESAS-r-J) を使用した。ESAS-r-J は、疼痛、倦怠感、眠気、嘔気、食欲不振、呼吸困難、不安、抑うつ、全体の調子を測定するツールである。また、感度分析のため、呼吸困難 NRS で測定した際の治療効果として、NRS1 以上の低下、2 以上の低下、10%以上の低下、25%以上の低下をそれぞれ測定した。臨床的に有意な最小変化量については、先行研究から NRS1 以上の低下と定義した。

セカンダリーアウトカムは、FLIR TG165 IR サーモメーターで測定したときの顔表面温度の変化、呼吸回数・脈拍数・酸素飽和度の変化とした。なお、血液ガスや呼吸機能検査については、患者の負担を考慮して行わなかった。有害事象の有無は調査者がモニターし、患者ケアの責任者に報告した。

患者特性については、原発部位、並存疾患、呼吸困難の原因、ECOG による全身状態、Karnovsky Performance Status (KPS)、Palliative Prognostic Scale (PaP)、Palliative Prognostic Index (PPI)、Palliative Performance Scale (PPS)、オピオイド・ステロイド・酸素使用の有無を診療録から収集した。並存疾患および呼吸困難の原因については、最新の画像所見と臨床症状から、緩和医療科医師が判断した。

サンプルサイズ

呼吸困難に対する先行研究およびパイロット研究から、① $\alpha=0.05$ (両側)、②検出力=80%、③臨床的有益性があるとみなす差=NRS1 以上の低下、④アウトカムの標準偏差=1.0 ポイントと設定した。必要なサンプル数は各群 16 例となり、2 割程度の脱落者を想定し、本研究ではサンプル数を各群 20 例程度とした。

ランダム化

適格基準を満たし除外基準に該当しない患者のうち、書面にて同意の得られた患者を介入群とコントロール群が 1:1 となるように無作為に登録した。なお、試験実施前の呼吸困難 NRS (7 以上) を割付基準とし、WEB システム (国立がんセンター臨床試験支援システム) によって各群に割付した。

統計解析

患者背景情報について、介入群とコントロール群の比較には、連続変数は t 検定、カテゴリー変数は χ^2 検定またはフィッシャーの直接確立検定を用いて分析を行った。プライマリーアウトカムについて、各群の呼吸困難 NRS 値の比較には t 検定を用いて分析を行った。セカンダリーアウトカムについて、各群の比較には t 検定、 χ^2 検定、フィッシャーの直接確立検定を用いて分析を行った。なお、p 値が 0.05 未満のときに有意差ありと定義した。統計解析には、統計解析ソフト EZR を用いて解析を行った。

3. 結果

2016 年 7 月 28 日~2017 年 8 月 25 日までの期間で、国立がん研究センター東病院の緩和

ケア病棟に入院した患者 429 名をスクリーニングした。そのうち、適格基準を満たし除外基準に該当しない患者 40 名から書面にて研究参加の同意を得た。

患者背景情報

介入群とコントロール群に割り付けられた患者背景については、ほとんど似通った結果であった。全体では、平均年齢 69 歳、22 名 (55%) が女性であった。対象者の約 2/3 は、肺がんまたは肺転移があった。平均血清ヘモグロビン値は 10.9g/dL であった。オピオイド使用者のうち、内服モルヒネ換算値は 30.3mg/日 (SD31.9, 範囲 0-119) であった。対象者の 80%は KPS 値が 40 未満であり、PaP 値が 9 以上であったのは 52.5% (21 名)、PPI 値が 6.5 以上であったのは 70% (28 名) であった。対象者の約半数は酸素を利用しており、酸素利用量の中央値は 2L/分であり、酸素飽和度の平均値は 96% (SD2) であった。

ベースラインの呼吸困難 NRS 値は、介入群とコントロール群の間に、有意差はみられなかった (平均値 5.3 vs 5.1, $P=0.665$)。

呼吸困難とその他の症状の変化

試験実施前後における呼吸困難 NRS 値の差の平均値は、介入群は -1.35 (95%信頼区間 -1.86 ~ -0.84)、コントロール群は -0.1 (-0.53 ~ 0.33) であり、有意差は見られなかった ($P<0.001$)。また、呼吸困難 NRS 値が 1 ポイント以上、2 ポイント以上低下した割合はそれぞれ、コントロール群より介入群のほうが有意に高かった (80% vs 25%, $P=0.001$; 35% vs 5.0%, $P=0.043$)。同様に、試験実施前後における呼吸困難 NRS 値が 10%以上低下した割合は、コントロール群より介入群のほうが有意に高かった (80% vs 25%, $P=0.001$)。

そのほかの症状では、試験実施前後における眠気 NRS 値の差の平均値は、コントロール群よりも介入群のほうが有意に高かったが、絶対値の変化では有意差はみられなかった。

また、患者ケアの責任者に報告するような有害事象は見られなかった。

顔表面温度と身体計測値の変化

ベースラインにおける各群の顔表面温度には有意差は見られなかった (33.2 (SD 1.5) vs 33.2 (SD 1.8), $P=0.95$)。しかし、試験実施前後における顔表面温度の差の平均値では、介入群で -1.43 °C (-2.30 ~ -0.56)、コントロール群で 0.01 °C (-0.36 ~ 0.34) であり、群間での有意差は認められなかった ($P=0.003$)。その他の身体症状を示すパラメーターでは、呼吸回数、脈拍数、酸素飽和度に有意な変化は認められなかった。

本研究については、今後、論文投稿を目指して活動中である。なお、2018 年 5 月にワシントンで開催される ONS 43rd Annual Congress に演題登録し、トップスコアリングを獲得し、"Research Abstract Critique"というセッションで発表予定である。

最後になりますが、これまでの大学院生活におきまして、奨学金支援をいただきましたこと、心よりお礼申し上げます。