

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
革新的がん医療実用化研究事業
支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー

(各論)

呼吸困難

Dyspnea/Breathlessness

Ver. 1.0 2021年4月1日

Version	改訂日	理由
1.0	2021年4月1日	初版作成

作成メンバー一覧

■国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業

支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

研究開発代表者

国立がん研究センター東病院 放射線治療科 全田 貞幹

■支持療法・緩和治療領域研究ポリシー(各論) 呼吸困難 Dyspnea/Breathlessness

作成WG

作成責任者

国立病院機構近畿中央呼吸器センター 心療内科 松田 能宣

作成メンバー

国立がん研究センター中央病院 緩和医療科 石木 寛人

国立がん研究センター東病院 緩和医療科 臼井 優子

兵庫県立大学 看護学部 角甲 純

がん・感染症センター都立駒込病院 緩和ケア科 鈴木 梢

国立がん研究センター東病院 放射線治療科 全田 貞幹

神戸大学附属病院 緩和支援治療科 松沼 亮

国立がん研究センター東病院 緩和医療科 松本 禎久

聖隷三方原病院 緩和ケアチーム 森 雅紀

甲南病院 緩和ケア内科 山口 崇

小牧市民病院 緩和ケア科 渡邊 紘章

(敬称略)

1. 呼吸困難
2. 呼吸困難の定義
 - 2.1. 呼吸困難の定義
3. 呼吸困難の評価尺度
 - 3.1. Numerical Rating Scale (NRS)
 - 3.2. Visual Analog Scale (VAS)
 - 3.3. 修正 Borg スケール
 - 3.4. Cancer Dyspnoea Scale (CDS)
 - 3.5. Multidimensional Dyspnea Profile 日本語版
 - 3.6. Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)
 - 3.7. Support Team Assessment Schedule (STAS)
4. 呼吸困難に関連する原因・因子
 - 4.1. 呼吸困難の原因
 - 4.2. 身体的因子
 - 4.3. 疾患因子(原疾患の状況)
 - 4.4. 精神・心理的因子
 - 4.5. その他
5. 治療効果評価尺度/有害事象
 - 5.1. 安静時呼吸困難
 - 5.1.1. 主要評価項目
 - 5.1.2. 副次評価項目
 - 5.1.2.1. 主観的評価項目
 - 5.1.2.2. 他者評価項目
 - 5.1.2.3. 客観的評価項目
 - 5.1.2.4. 有害事象
 - 5.1.2.5. QOL
 - 5.2. 労作時呼吸困難
 - 5.2.1. 労作時負荷方法
 - 5.2.1.1. 6分間歩行試験
 - 5.2.1.2. 2分間歩行試験
 - 5.2.1.3. 漸増シャトルウォークテスト
 - 5.2.1.4. Arm exercise

- 5.2.2. 主要評価項目
- 5.2.3. 副次評価項目
 - 5.2.3.1. 主観的評価項目
 - 5.2.3.2. 他者評価項目
 - 5.2.3.3. 客観的評価項目
 - 5.2.3.4. 有害事象
 - 5.2.3.5. QOL

6. 呼吸困難研究の試験デザイン

- 6.1. 検証的試験
 - 6.1.1. 二重盲検ランダム化試験
 - 6.1.1.1. プラセボ対照二重盲検ランダム化試験
 - 6.1.1.2. 既存治療対照二重盲検ランダム化試験
 - 6.1.2. 単アーム検証的試験
 - 6.1.3. クラスタランダム化試験
 - 6.1.4. 実際の臨床現場での効果の確認(実践的試験)
- 6.2. 探索的研究
 - 6.2.1. 検証的試験の前段階として行う探索的試験
 - 6.2.2. 探索的ランダム化試験
 - 6.2.3. 単アーム試験・観察研究

7. 引用文献

1. 呼吸困難

呼吸困難は進行がん患者において頻度の高い症状であり、肺がん患者では 74%の患者に認められる。患者・家族にとって苦痛となる症状であるとともに、QOL に大きな影響を及ぼす[1]。がん患者の呼吸困難の原因には、原発性および転移性肺がん、胸水、気管狭窄、無気肺、がん性リンパ管症、上大静脈症候群などが挙げられ、時に複数の原因が関与する事もまれではない。がん患者の呼吸困難に対する一般的な介入として、オピオイド、ベンゾジアゼピン、ステロイド、酸素などが挙げられる。

本ポリシーでは、がんにより生じる呼吸困難(原発性・転移性肺がん、がん性胸水、上大静脈症候群、がん性リンパ管症など)を主に扱う。一方で、がん治療に伴う呼吸困難(薬剤性肺炎など)、がん以外の併存疾患が主な原因である呼吸困難(COPD、間質性肺疾患、心不全など)、意識障害などが理由により患者報告アウトカムが測定できないもしくは経過中に測定できなくなることが予想される患者の呼吸困難については本ポリシーでは扱わない。

また、腫瘍の影響によって生じた苦痛や症状に対する予防もしくは症状緩和について、臨床現場では広義に「ホスピスケア」「緩和ケア」と様々な呼び方があるが、支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論において研究目的の用語として「緩和治療」と定められているため、本ポリシーにおいても「緩和治療」を用いる。

2. 呼吸困難の定義

2.1. 呼吸困難の定義

呼吸困難は、呼吸時の不快感覚(a subjective experience of breathing discomfort)と定義される[2]。主観的症状であり、客観的病態である呼吸不全(PaO_2 60 Torr 以下)と同義ではない。

呼吸困難の臨床研究を実施する場合には、どのような状況下での呼吸困難を対象としているのか明確に定義する必要がある。

・安静時:本ポリシーにおいては、「少なくとも 5 分間以上ベッド上臥位もしくは坐位でいた時」と定義する。

・労作時:日常生活動作での運動負荷時と定義する。具体的には、運動負荷により生じた修正 Medical Research Council (MRC)息切れスケール(表1)でグレード 2 以上の呼吸困難を労作時呼吸困難と定義する。

表1 修正 MRC 息切れスケール

グレード分類	分類内容
0	激しい運動をした時だけ息切れがある
1	平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある
2	息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある
3	平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる
4	息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 5 版作成委員会 編. COPD(慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 5, メディカルレビュー社, 2018; p54 より引用(改変)

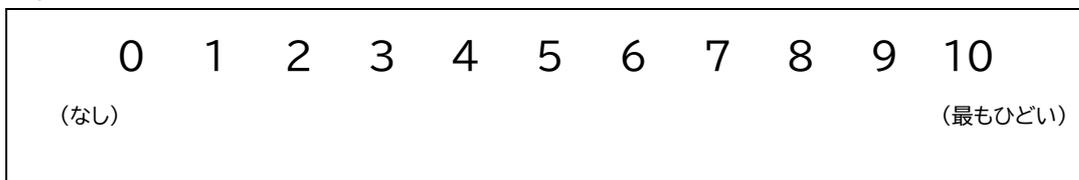
3. 呼吸困難の評価尺度

呼吸困難は患者が感じる主観的な指標であり、その程度は患者自身が評価スケールを用いて自己評価するのが基本である。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)などの客観的指標もあるが、他者評価(医療者評価)と自己評価(患者評価)とで評価に乖離があるため、患者自身が評価することが臨床上でも研究上でもゴールドスタンダードである。以下に代表的な呼吸困難評価スケールを示す。

3.1. Numerical Rating Scale (NRS)

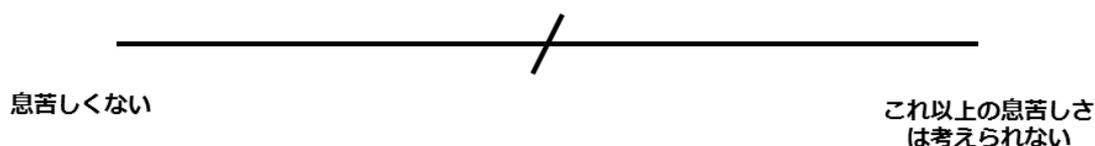
呼吸困難の量的評価に用いられる主観的評価尺度である。呼吸困難について、0(息苦しくない)から 10(これ以上の息苦しさは考えられない)の 11 段階で患者が評価する。想起期間については、短期介入の場合は「今」、長期介入の場合は「今」もしくは「過去 24 時間の平均」を検討する。その他、「過去 24 時間の最悪値」について質問可能である。がん患者を対象にした研究では、なし: 0、軽度 1-2、中等度: 3-6、重度 7-10 と報告されている研究[3]や、なし: 0、軽度 1-3、中等度: 4-5、重度 6-10 と報告されている研究がある[4]。COPD 患者の呼吸困難を対象に妥当性が検証されている[5]。これまで報告されている研究の結果では、がん患者を対象とした研究およびがん患者以外を対象とした研究のいずれにおいても、Minimal clinically meaningful important difference (MCID)は概ね 1 前後と報告されている[6, 7]。よって本ポリシーでは NRS1 以上の変化を MCID として提案する。この MCID については、同一群の経時的な変化に用いることはできるが、異なる 2 群間の差に用いることはできない。また、急性の呼吸困難および短期間(例えば分、時間単位)の変化に適応できるかは明らかにされていない。家族などの介護者や医療従事者が患者の呼吸困難を代

理評価する際に使用することが可能である[8]。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。



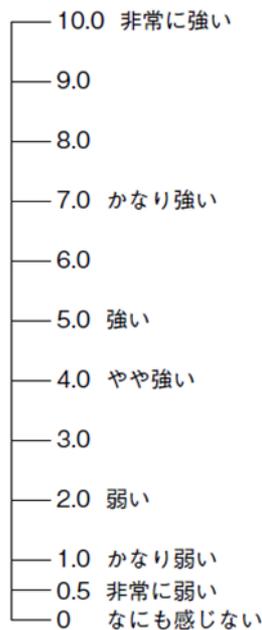
3.2. Visual Analog Scale (VAS)

呼吸困難の量的評価に用いられる主観的評価尺度である。水平あるいは垂直に引かれた100mmの直線上で、その片方の端に「息苦しくない」、反対の端に「これ以上の息苦しさは考えられない」と記載されており、患者は自分の状態が最も当てはまる線上にマークする。想起期間については、短期介入の場合は「今」、長期介入の場合は「今」か「過去 24 時間の平均」かを検討する。その他、「過去 24 時間の最悪値」について質問可能である。これまで報告されている研究の結果では、MCIDは概ね10mm~20mm前後と報告されている [7] [9]。このMCIDについては、同一群の経時的な変化に用いることはできるが、異なる2群間の差に用いることはできない。また、急性の呼吸困難および短期間(例えば分、時間単位)の変化に適応はできるかは明らかにされていない。がん患者を対象とした信頼性と妥当性の検証は十分でないものの、緩和治療領域の臨床研究では使用されることの多い評価尺度である。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。



3.3. 修正 Borg スケール

呼吸困難の量的評価に用いられる主観的評価尺度である。垂直に引かれた線上を0から10まで分類し(1段階ずつの分類で通常0.5を含むため12段階に分類される)、アンカーポイント(判断基準となる点)には、その状態を示す用語が記載されている。各ポイント間は等間隔性を有するように工夫されているため、同一対象患者内における経時的変化の検出に優れている。。主に健常者や非がん性慢性呼吸器疾患における労作時の呼吸困難において妥当性が検証されている。がん患者を対象とした研究報告は少なく、反応性や信頼性のさらなる検証が必要とされている。日本語版の妥当性を検証した報告はない。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。



3.4. Cancer Dyspnoea Scale (CDS)[11]

呼吸困難の質的評価に用いられる主観的評価尺度である。呼吸努力感に関する 5 項目の質問、呼吸不快感に関する 3 項目の質問、呼吸不安感に関する 4 項目の質問の合計 12 項目の質問から構成される。各質問に対して 5 段階(1:いいえ、2:少し、3:まあまあ、4:かなり、5:とても)で回答する。進行がん患者を対象として、内容的妥当性と信頼性が検証されている。日本語で作成された尺度である。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。調査に要する時間は約 2 分である。Appendix 参照。

3.5. Multidimensional Dyspnea Profile 日本語版

呼吸困難の質的評価に用いられる主観的評価尺度であり、いくつかのパートから構成されている。A1 スケールでは呼吸感覚の「不快感」「つらさ」を 0(良くも悪くもない)から 10(耐え難い)の 11 段階で患者が評価し、何をしている時のことについてか、特定して記入することが可能である。SQ の選択では、呼吸困難を描写した 5 つの項目について当てはまらない/当てはまるのどちらかを選択し、その中で最も正確に表しているものを選択する。SQ スケールではその 5 つの項目のうち当てはまると回答した項目について 0(全くない)から 10(考え得る中で最も強い)の 11 段階で評価する。A2 スケールでは 5 つの感情または「感覚」について 0(全くない)から 10(考え得る中で最も強い)の 11 段階で評価する。救急室受診患者において信頼性と妥当性が検証されている[12, 13]。日本語版が開発されているがその信頼性と妥当性はまだ検証されていない。臨床研究で使用する場合には Mapi Research Trust からの使用許可を得る必要である。その際に有償か無償かについて確認する必要がある。

3.6. Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)[14]

緩和治療における評価尺度の 1 つで、主要項目の一つである「身体症状」の中に息切れ(息苦しさ)が含まれる。患者用は主観的評価尺度として、スタッフ用は客観的評価尺度として利用可能である。それぞれの症状について、どれくらい生活に支障があったか、5 項目(全く支障はなかった、少しあった、中くらいあった、とてもあった、耐えられないくらいあった)の中で最もよくあらわしている項目にチェックを入れる。想起期間が過去 3 日間である 3 日版と過去 7 日間である 7 日版がある。研究上は想起期間(被験者に状態を思い出してもらう期間)を過去 1 日間として使用することもあり得る。日本人がん患者において日本語版の信頼性と妥当性が検証されている[14]。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。Appendix 参照。

3.7. Support Team Assessment Schedule (STAS)[15]

緩和治療における評価尺度の 1 つで、その主要項目の一つである「痛み以外の症状コントロール: 痛み以外の症状が患者に及ぼす影響」を用いて、呼吸困難を評価することが可能である。5 段階(0=なし~4=持続的な耐えられない激しい症状。他のことを考えることができない)で呼吸困難が患者に及ぼす影響を評価する客観的評価尺度である。また、STAS-J 症状版の症状項目には呼吸困難が含まれており、5 段階(0=なし~4=ひどい症状が持続的にある。(重度、持続的))で呼吸困難が患者に及ぼす影響を評価することができる。想起期間は過去 7 日間であるが、研究上は想起期間を過去 1 日間として使用することもあり得る。日本人がん患者において日本語版の信頼性と妥当性が検証されている[15]。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない。Appendix 参照。

4. 呼吸困難に関連する原因・因子

ランダム化比較試験では、先行研究で呼吸困難に関連する要因から試験内容に見合う適格基準や層別化因子、割付調整因子の設定を行うことが望ましい。試験を開始する前に個々の原因・因子について定義をしておく必要がある。

4.1. 呼吸困難の原因

局所(心肺)における主な原因として、肺腫瘍、縦隔腫瘍、気道閉塞(腫瘍性、声帯麻痺など)、上大静脈症候群、肺塞栓症、癌性リンパ管症、心嚢液貯留、胸水貯留、肺炎(感染性、非感染性)などが直接原因となり得る。また全身状態による主な原因として、貧血、腹水貯留・肝腫大による横隔膜挙上、悪液質による呼吸筋減少(疲労)などが間接原因となり得る。

4.2. 身体的因子

年齢、性別、ECOG PS[16]、心拍数、呼吸回数、経皮的酸素飽和度などのバイタルサイン[17]、呼吸困難強度[17]、疼痛、咳嗽、倦怠感などの身体的因子[16, 17]ががん患者の呼吸

困難と関連する因子として先行研究で指摘されている。

4.3. 疾患因子(原疾患の状況)

原発巣(食道がんや縦隔腫瘍[18])、病期[16]、器質的肺病変(原発肺がん、転移性肺がん)[16]、気道閉塞(腫瘍性、声帯麻痺など)[18]、心嚢水貯留[18]、胸水貯留ががん患者の呼吸困難と関連する因子として先行研究で指摘されている。

4.4. 精神・心理的因子

不安、抑うつ[16-18]が関連する因子として先行研究で指摘されている。

4.5. その他の因子

喫煙歴や研究で行われる介入と同時に行われているがん治療、胸水穿刺ドレナージ、酸素吸入、薬剤(オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、抗うつ薬、ステロイド、利尿薬、気管支拡張薬など)などは呼吸困難に影響を与える外的因子となり得るため、調べようとする介入の効果に影響がないよう適切に対応する。併存疾患として、COPD、間質性肺炎、慢性心不全は研究実施に際して呼吸困難に影響する因子として評価しておくことが望ましい。

5. 治療効果評価尺度/有害事象

主要評価項目は、安静時と労作時で異なる。

5.1. 安静時呼吸困難

5.1.1. 主要評価項目

呼吸困難は主観的な症状であるため、意識レベルの低下がない患者においては、患者報告アウトカムを主要評価項目として設定するのが一般的である。探索・検証研究の時は呼吸困難の程度に関する患者報告アウトカムを用いる。RCT の実施可能性研究の場合は、二重盲検試験完遂率など、研究デザインの主目的に沿った項目を主要評価項目とする。

呼吸困難の程度について NRS を用いた評価が一般的であるが、VAS(0-100 mm)や修正 Borg scale スケールを用いることもある。本ポリシーでは、簡便であることや先行研究で国際的に使用されていることから呼吸困難の NRS を主要評価項目として用いることを提案する。薬物の投与方法や効果発現時間、半減期等によって評価時期は異なるため、介入内容に合わせて適切な評価時期を選択する。

一般的に、急性に増悪する呼吸困難に対して短時間での効果を期待する薬剤を投与する場合は、数分から数時間以内の NRS「今」を評価することが望ましい(例:オピオイド皮下注 1 回投与 1 時間後の NRS など)。送風(Fan)や酸素投与など反応潜時(効果発現までの時間)の短い非薬物療法も同様で、送風(Fan)では介入を 5 分間続けたあとの NRS「今」、酸素投与では 5 分間酸素飽和度が一定した段階での NRS「今」を評価した先行研究がある[19]。

一方、比較的安定したがんの呼吸困難に対して、ある程度長期間の効果を期待する薬剤を投与する場合は、NRS「今」あるいは「24 時間を通して」の開始時と 4 日後、あるいは 1 週間後の変化量を主要評価項目とすることも考えられる(例:モルヒネ徐放製剤やコルチコステロイド内服など)。この場合、NRS を評価する際の想起期間を「今」「24 時間」など介入毎に統一し、呼吸困難強度として「平均値」「最大値」のどちらを評価するかを明確にしておく。1 週間後の評価として、5-7 日目の 3 日間の同じ時刻の NRS(あるいは VAS)「今」の平均値を取る方法もある。こうすることで治療が安定した時の値を判断でき、さらに症状の変化幅や欠損値を防ぐこともできる[20-22]。いずれにしても評価時期を設定する場合、どの程度のずれ幅を許容するかどうかを明記する。

5.1.2. 副次評価項目

安静時呼吸困難に対する薬物療法の効果を検討する研究の副次評価項目としては、以下のものが挙げられる。ただし、副次的評価項目としてどの指標を評価するかは、研究により異なる。

5.1.2.1. 主観的評価項目

主要評価項目の測定時期以外の呼吸困難の NRS、患者自身が感じる効果(改善、悪化、不変など)、不安などの呼吸困難と関連する症状の評価も検討する。

5.1.2.2. 他者評価項目

患者報告アウトカムの取得が困難な時は、IPOS や STAS、医療者もしくは介護者代理評価による NRS を用いることもある。しかしこれらの尺度は介入の効果を十分な感度をもって示すことが困難であり、通常診療範囲内の観察研究であれば許容されるが、介入研究では補助的な役割にとどまる。

5.1.2.3. 客観的評価項目

レスキュー回数、呼吸数、SpO₂、脈拍などがある。PaO₂ を測定する研究も見られるが、動脈血ガスの測定は緩和治療セッティングでは現実的ではない。ADL の評価も重要であるが、がん患者の呼吸困難の研究において定まったものはない。

5.1.2.4. 有害事象

有害事象とは、治療や処置に際して観察される、好ましくない、意図しないあらゆる徴候、症状、または疾病のことであり、一般的には当該治療との因果関係の有無は問わない。ただし、呼吸困難への治療対象として想定されるがん患者は、原疾患増悪による有害事象も伴っている可能性があるため、本ポリシーでは因果関係の有無を判断し、介入に伴う有害事象を適切に評価することを提案する。

介入で生じることが予測される頻度が高い有害事象については予め評価時期を設定し、定

期的に因果関係とともに評価をすることが原則である。

例)

	頻度が高い	頻度は低いが重篤
オピオイド	悪心、傾眠、便秘、せん妄	呼吸抑制
ステロイド	せん妄、不眠	高血糖、感染症、消化管出血
ベンゾジアゼピン	傾眠、せん妄	呼吸抑制、循環抑制
酸素	気道乾燥・刺激、拘束感、せん妄	CO ₂ ナルコーシス

5.1.2.5. QOL

呼吸困難に関連した臨床試験で国際的に主に用いられ、日本語版がある QOL 評価ツールは、EORTC QLQ-C30、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)がある[23-25]。FACT-G などががん患者の研究一般でよく使われる尺度はあるが、呼吸困難の研究ではあまり使われていない。研究が外来ベースで行われる場合はどのツールも使用できるが、入院で行われる場合には質問内容がそぐわない場合もあるので、使用の際には検討が必要である。また、想起期間が1週間と比較的長い QOL 尺度は、短期間で効果を期待する薬剤使用時の介入研究にはそぐわない。以下に各 QOL 評価尺度の概略を記載するが、個々の研究によりこれら以外の QOL 尺度を用いてもよい。

5.1.2.5.1. EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-C15-PAL

がん患者の QOL 評価を目的とした 30 項目からなる自記式調査票である。がん患者における信頼性と妥当性は検証されている。日本語版があり、日本人がん患者における信頼性と妥当性が検証されている。使用にあたり EORTC Quality of Life Group から使用許可を得る必要がある。その際に有償か無償かについて確認する必要がある。想起期間は1週間で、調査に要する時間は患者の状態にもよるが5分程度である。なお、緩和治療においては、本尺度の短縮版である EORTC QLQ-C15-PAL も有用である。これは、EORTC QLQ-C30 を短縮し、緩和治療を受けるがん患者に適用するために作成された、15 項目からなる自記式調査票であり、緩和治療を受ける患者にとって負担も少ない。がん患者を対象にした日本語版の妥当性・信頼性は検証されている[26]。使用にあたり EORTC Quality of Life Group から使用許可を得る必要がある。その際に有償か無償かについて確認する必要がある。想起期間は1週間で、調査に要する時間は患者の状態にもよるが3分程度である。

5.1.2.5.2. EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)

健康関連 QOL を測定するために開発された 5 項目からなる評価尺度であり、回答結果を基に完全な健康を 1、死亡を 0 と基準化された効用値に換算することが可能である。呼吸困難における研究でも使用されている[27]。日本語版の信頼性・妥当性は検証されている

[28]。使用にあたり The EuroQol Group からの使用許可を得る必要がある。その際に有償か無償かについて確認する必要がある。「今日」の健康状態に対する質問であり、調査に要する時間は患者の状態にもよるが 1-2 分程度である。

5.2. 労作時呼吸困難

5.2.1. 労作時負荷方法

5.2.1.1. 6 分間歩行試験[27]

1)方法

Appendix を参照

2)利点と欠点

労作時呼吸困難に関する複数のランダム化比較試験で使用されている。大がかりな機材が不要で、30m 以上の平坦な直線路があればどこでも行えるという簡便さがある。また、歩行という日常生活に近い負荷をかけることができる。一方で、患者自身の最大努力で行う (self-pacing) 試験であるため、励ましや気分により歩行スピード・歩行距離が変化してしまう可能性など、負荷が一定とならない欠点もある。また、通常歩行が難しい例では適応が困難である。その他に試験に影響を与える因子が報告されている。(Appendix 参照)

5.2.1.2. 2 分間歩行試験

1)方法

方法は基本的に 6 分間試験と同じ。歩行時間を 2 分間で行う。

2)利点と欠点

6 分間歩行同様にどこでも簡便に行えるという利点に加え、2 分間という短い時間であるため実施可能性が高い[28]。一方で、負荷が不十分となる可能性がある。また、6 分間歩行と同様に、通常歩行が難しい例では適応が困難である。がん患者の呼吸困難の治療に関する臨床試験での使用実績はこれまでに報告されていない。

5.2.1.3. 漸増シャトルウォークテスト[29]

1)方法

Appendix を参照

2)利点と欠点

歩行速度がプロトコールで決まっている(external pacing)ため、励ましや気分による影響が少なく、患者への負荷が一定であるという利点がある。一方で、進行がん患者においては、一定の負荷量に耐えられない場合の脱落例が多くなってしまう可能性がある。また、信号音により歩行速度を上げていくため、聴力障害のある患者では使用できない。また、6 分間/2 分間歩行試験と同様に、通常歩行が難しい例では適応が困難である。登録制(有料)のため、登録

者(登録施設)以外のテキストの使用、学会発表、論文発表は認められない。

5.2.1.4. Arm exercise[30]

1)方法

Appendix 参照

2)利点と欠点

歩行試験とは異なり、歩行が困難な患者でも実施可能である。また規則的な音に合わせて手を動かすため、患者ごとの負荷が一定となる。一方で、負荷量が十分であるかの検討はなされていない。また、上肢の運動麻痺がある患者では実施困難である。がん患者の呼吸困難治療に関する臨床試験での使用はあるものの、知見は十分ではない。

5.2.2. 主要評価項目

労作時呼吸困難に対する薬物療法の効果を検討する研究では、基本的に治療薬投与を運動負荷前または運動負荷開始時に開始することになる。また、労作時呼吸困難は、運動などの要因で短期間に惹起され労作による負荷の影響の持続時間が非常に短い。そのため、運動負荷開始前と運動負荷完了直後の患者自己評価による「今」の呼吸困難強度(本ポリシーではNRSの使用を提案する)の変化量を主要評価項目として評価することを本ポリシーでは提案する[31]。運動負荷完了直後の呼吸困難強度のみで評価することも許容されるが[32-34]、運動負荷前の呼吸困難強度が交絡として作用する可能性を除外できないので、主要評価項目として利用するのはあまり好ましくない。

また、運動負荷が完了できなかった場合は負荷量が不十分となることや安静による負荷の影響軽減の恐れがある。したがって、主要評価項目に関しては“中止例”とするのが望ましいと考える。中止例の扱いは、事前にプロトコールに明記すべきであるが、扱い方としては、①「それ以上耐えられない状態」ということで、呼吸困難強度を最大(NRSであれば10)として扱う、② 欠損例として扱う、が考えられる。後者の場合、「試験介入が無効のため運動負荷に耐えられない」場合も欠損として扱われてしまい、介入の効果を過大評価してしまう恐れがあり適切ではない。そのため、本ポリシーでは、「中止の場合は呼吸困難強度を最大(NRS=10等)として扱う」ことを提案する。なお、中止基準については施設間で統一することが望ましい。

5.2.3. 副次評価項目

労作時呼吸困難に対する薬物療法の効果を検討する研究の副次評価項目としては、以下のものが挙げられる。ただし、副次的評価項目としてどの指標を評価するかは、研究により異なる。

5.2.3.1. 主観的評価項目

副次評価項目として提案する主観的評価項目はない。

5.2.3.2. 他者評価項目

緩和治療対象患者においては、患者自身の主観的な評価による呼吸困難強度の評価は患者の状況(認知機能低下など)により取得困難な場合があるので、他者評価による呼吸困難強度を代替評価として取得しておくのが望ましい。評価方法としては、医療者評価による IPOS の呼吸困難項目や医療者代理評価による NRS がある。これらの項目に関して運動負荷前と完了直後に評価する。また運動負荷の途中で中断した場合には、主要評価項目と同様に最大(IPOS=4、NRS=10)として扱うことを提案する。

5.2.3.3. 客観的評価項目

運動耐用能: 6 分間歩行試験や 2 分間歩行試験における試験中の歩行距離で評価する。運動負荷の途中で中断した場合でも歩行が再開可能であれば一旦中断後も継続し、負荷試験中の歩行距離は通常通り測定することを提案する。

呼吸関連バイタルサイン: 呼吸数・SpO₂ を、運動負荷開始前、完了時に評価する。また、安全面への配慮から、運動負荷開始後から完了までの間、1 分毎に SpO₂ を評価することが望ましい。また途中で中断した場合は、それ以降の測定値は安静による影響を受ける(数値が改善する)可能性があり、欠損値として扱うことが望ましい。

5.2.3.4. 有害事象

5.1.2.4. 参照

5.2.3.5. QOL

労作時呼吸困難への介入試験では、①被検者に運動という負荷をかける(=短期的に QOL に悪影響を与える可能性がある)ことが前提であること、② 運動負荷完了後の安静により自然経過として比較的短時間で負荷による影響が消失する可能性が高い(=短時間で QOL への影響が変動する可能性がある)こと、などが想定される。QOL の評価は、包括的で長期間のタイムフレームで評価を行うことが通常であり、運動負荷を伴う試験においては QOL の評価がなじまない。実際、運動負荷試験を用いたがん労作時呼吸困難に対する治療介入の先行研究においても QOL 評価は用いられていない。

6. 呼吸困難研究の試験デザイン

6.1. 検証的試験

6.1.1. 二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(21 ページ)「5.3.2.1.1 二重盲検ランダム化試験」参照

6.1.1.1. プラセボ対照二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(21 ページ)「5.3.2.1.1.1 プラセボ対照二重盲検ランダム化試験」参照

6.1.1.2. 既存治療対照二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(22 ページ)「5.3.2.1.1.2 既存治療対照二重盲検ランダム化試験」参照

6.1.2. 単アーム検証的試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(22 ページ)「5.3.2.1.2 単アーム検証的試験」参照

6.1.3. クラスターランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(22 ページ)「5.3.2.1.3 単アーム検証的試験」参照

6.1.4. 実際の臨床現場での効果の確認(実践的試験)

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(22 ページ)「5.3.2.1.4 実際の臨床現場での効果の確認(実践的試験)」参照

6.2. 探索的研究

6.2.1. 検証的試験の前段階として行う探索的試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(22 ページ)「5.3.2.2.1 検証的試験の前段階として行う探索的試験」参照

6.2.2. 探索的ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(23 ページ)「5.3.2.2.2 探索的ランダム化試験」参照

6.2.3. 単アーム試験・観察研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.1(23 ページ)「5.3.2.2.3 単アーム試験・観察研究」参照

7. 引用文献

1. Kloke, M., N. Cherny, and E.G. Committee, *Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v169-73.
2. Parshall, M.B., et al., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(4): p. 435-52.
3. Given, B., et al., *Establishing mild, moderate, and severe scores for cancer-related symptoms: how consistent and clinically meaningful are interference-based severity cut-points?* J Pain Symptom Manage, 2008. **35**(2): p. 126-35.

4. Selby, D., et al., *A single set of numerical cutpoints to define moderate and severe symptoms for the Edmonton Symptom Assessment System*. J Pain Symptom Manage, 2010. **39**(2): p. 241-9.
5. *Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(1): p. 321-40.
6. Hui, D., et al., *Minimal clinically important differences in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: A prospective, multicenter study*. Cancer, 2015. **121**(17): p. 3027-35.
7. Johnson, M.J., et al., *Clinically important differences in the intensity of chronic refractory breathlessness*. J Pain Symptom Manage, 2013. **46**(6): p. 957-63.
8. Hui, D., et al., *Dyspnea in hospitalized advanced cancer patients: subjective and physiologic correlates*. J Palliat Med, 2013. **16**(3): p. 274-80.
9. Mishra, E.K., et al., *Defining the minimal important difference for the visual analogue scale assessing dyspnea in patients with malignant pleural effusions*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0123798.
10. Ries, A.L., *Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale*. COPD, 2005. **2**(1): p. 105-10.
11. Tanaka, K., et al., *Development and validation of the Cancer Dyspnoea Scale: a multidimensional, brief, self-rating scale*. Br J Cancer, 2000. **82**(4): p. 800-5.
12. Meek, P.M., et al., *Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile*. Chest, 2012. **141**(6): p. 1546-1553.
13. Parshall, M.B., et al., *Test-retest reliability of multidimensional dyspnea profile recall ratings in the emergency department: a prospective, longitudinal study*. BMC Emerg Med, 2012. **12**: p. 6.
14. Sakurai, H., et al., *Validation of the Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) - Japanese Version*. Jpn J Clin Oncol, 2019. **49**(3): p. 257-262.
15. Miyashita, M., et al., *Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J)*. Palliat Support Care, 2004. **2**(4): p. 379-85.
16. Tanaka, K., et al., *Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else?* J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(6): p. 490-500.
17. Bruera, E., et al., *The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer*. J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(5): p. 357-62.
18. Chiu, T.Y., et al., *Dyspnea and its correlates in taiwanese patients with terminal cancer*. J Pain Symptom Manage, 2004. **28**(2): p. 123-32.
19. Bruera, E., et al., *Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients*. Lancet, 1993. **342**(8862): p. 13-4.

20. Currow, D., et al., *Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. Thorax, 2019.
21. Abernethy, A.P., et al., *Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea*. BMJ, 2003. **327**(7414): p. 523-8.
22. Hui, D., et al., *Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial*. J Pain Symptom Manage, 2016. **52**(1): p. 8-16 e1.
23. Brighton, L.J., et al., *Holistic services for people with advanced disease and chronic breathlessness: a systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2019. **74**(3): p. 270-281.
24. Barnes, H., et al., *Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **3**: p. CD011008.
25. Haywood, A., et al., *Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2**: p. CD012704.
26. Miyashita, M., et al., *Independent Validation of the Japanese Version of the EORTC QLQ-C15-PAL for Patients With Advanced Cancer*. J Pain Symptom Manage, 2015. **49**(5): p. 953-9.
27. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
28. White, K.M., M.R. Agar, and D.C. Currow, *Assessing the exertion required to induce breathlessness in a population with advanced cancer: matching measures to the level of physical function*. BMC Palliat Care, 2019. **18**(1): p. 4.
29. Singh, S.J., et al., *Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction*. Thorax, 1992. **47**(12): p. 1019-24.
30. Wilcock, A., et al., *Use of upper limb exercise to assess breathlessness in patients with cancer: tolerability, repeatability, and sensitivity*. J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(6): p. 559-64.
31. Hui, D., et al., *Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial*. J Pain Symptom Manage, 2017. **54**(6): p. 798-805.
32. Bruera, E., et al., *A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea*. Palliat Med, 2003. **17**(8): p. 659-63.
33. Ahmedzai, S.H., et al., *A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion*. Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 366-71.
34. Pinna, M.A., et al., *A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer*. Am J Hosp Palliat Care, 2015. **32**(3): p. 298-304.

Appendix

1. 6 分間歩行の方法

1.1. 準備

- ① 長く平坦な直線路で床が固い場所で行う
- ② 歩行コースは 30m の長さが必要であり、3m ごとにマーキングをする。方向転換のポイントにはコーンを設置する

1.2. 必要物品

ストップ・ウォッチ、カウンター、小さなコーン 2 個、椅子、酸素吸入可能な装置、記録用紙、血圧計、パルスオキシメーター、電話、AED

1.3. 患者の準備

- ① 動きやすい衣類
- ② 歩行に適した靴
- ③ 杖、歩行器などを普段使用している場合は歩行補助具を使用する。
- ④ 普段投与されている服薬は行ってよい。
- ⑤ 午後からの試験であれば朝に軽食をとっておいてもよい
- ⑥ 試験開始前 2 時間は強い運動は避ける
- ⑦ 通常酸素投与している場合は、再試験を行う際には同じ条件とする。

1.4. 測定の実際

- ① 日内変動を最小限にするため、再検査を行う場合には同一時間に行う。
- ② 試験前のウォーミングアップは行わない。
- ③ 患者は試験前 10 分間、スタートライン付近で椅子に座り安静にする。試験を行う者は禁忌となる項目（絶対的禁忌：1 カ月以内の不安定狭心症・心筋梗塞、相対的禁忌：安静時の心拍数 120 以上、収縮期血圧 180 以上、拡張期血圧 100 以上）がないか確認し、脈拍、血圧、酸素飽和度を測定する。衣類、靴も適切かどうか確認する。
- ④ 試験中のパルスオキシメーターの測定は必須ではない。継続的にモニタリングするために、検者が一緒に歩くべきではない。ただしパルスオキシメーターを装着する場合には軽量でバッテリー装着でなければならない。患者が抱きかかえたり、それによって歩幅が影響されないようにする。
- ⑤ 患者を起立させ、ベースラインの呼吸困難強度を測定する。
- ⑥ ストップウォッチを 0 にする。必要な物品をもう一度確認しスタート地点に移動する。
- ⑦ 患者に以下のように説明する。

「この試験の目的は 6 分間できるだけ距離を長く歩くことです。この片道を今から往復します。6 分間は長いですが、努力してください。途中で息切れがしたり、疲れがでるかもしれません。必要ならペースを落としたり、立ち止まったり、休んでもかまいません。壁にもたれかかってもよいですが、できるだけ早く歩き始めてください。」ここで検者が 1 往復し、歩き方の素早い回り方を示す。

「準備はよろしいでしょうか？往復回数を計算するために、このカウンターをこれから使います。あなたがこのスタートラインで方向転換するごとにカウンターを押します。この歩行試験の目的は 6 分間にできるだけ距離を長く歩くことだということをもう一度思い出してください。決して走らないでください。」

「検査を始めます。いつでもできるようにしてください。」

- ⑧ 患者をスタートラインに立たせる。検者も近くに立って置き、患者と一緒に歩かない。患者が歩き始めたらストップウォッチをスタートする。
- ⑨ 歩行中試験を行う者は患者へ声掛けを決まった言葉で、一定の声の調子で行う。患者を観察し、注意を集中し、往復回数を間違えないようにする。患者がスタートラインに戻ってくるごとにカウンターを押す。その様子を患者がみられるようにしておく。声掛けは下記にある言葉以外は使わない。

「うまく歩けていますよ。残り時間はあと 5 分です」

「その調子を維持してください。残り時間はあと 4 分です。」

「うまく歩けていますよ。半分が終了しました。」

「その調子を維持してください。残りはあと 2 分です。」

「うまく歩けていますよ。残り時間はもうあと 1 分です。」

歩行を中断したり、休息が必要になったら声掛けを行う。

「もし必要なら壁にもたれかかって休むこともできます。大丈夫と感じたらいつでも歩き続けてください。」

その間ストップウォッチは止めない。患者が試験を中断したり、継続を拒否したら、患者が吸われるように椅子を移動し、試験を中断する。そして記録用紙に距離、中断した時間、中止理由を記録する。(検者が継続できないと判断した場合も同様)

残り 15 秒を示したら患者に次のように伝える。

「もうすぐ止まってくださいと言います。私がそう言ったらすぐにたちどまってください。」

6 分を示したら患者に止まってもらい、疲れているようであれば椅子を準備する。中断したポイントに目印をつける。

1.5 試験中止基準

- ① 胸痛
- ② 耐えがたい呼吸困難
- ③ 足の痙攣
- ④ ふらつき
- ⑤ 異常な発汗
- ⑥ 顔色蒼白あるいはチアノーゼの出現
- ⑦ SpO₂ 低下：具体的な数値基準については研究毎に施設間で統一することが望ましい。

1.6. 終了時データと回復時データ収集

- ① 試験後に歩行後の呼吸困難強度を確認する。
- ② パルスオキシメーターを使っていたら、SpO₂と脈拍数を記録する。
- ③ カウンターの往復回数を記録する。
- ④ 完全に往復できなかったコーンから終了時点までの距離を記録する。総歩行距離を計算し、記録用紙に記録する。
- ⑤ 患者の努力に謝辞を述べる。

2. 漸増シャトルウォークテスト (Shuttle walk test: SWT)

登録制（有料）のため、研究で使用する場合には、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、医療科学専攻リハビリテーション科学講座、内部障害理学療法学分野への登録、テキスト・CD-Rの購入が必要である。<https://yumejuku.org/sp/shuttlewalkingtest.html>（参照 2019.12.10）

2.1. 準備

- ① 静かで平坦な廊下を利用する。
- ② 10mのコーンを置く。

2.2. 必要物品

CDプレイヤー、SWTのCD、運動ができる適切な履物、10m測定できるメジャー、コーン

2.3. 患者の準備

CDの始めに被験者への説明が収録されている。

「あなたが信号を聞いた時に、それぞれの標識の周囲を回れるように目標を定め、一定の速度で歩いてください。息切れが我慢できなくなったり、歩行速度を維持することができなくなったと感じるまで歩き続けてください。」

2.4. 測定の実際

- ① 3回の信号音が試験開始の合図である。
- ② 被験者はCDからの発信音に歩行速度を合わせ、9m間隔の標識の間を往復歩行する。
- ③ 試験のプロトコールはレベル1が0.5m/秒、レベル2が0.67m/秒で、最大でレベル12、2.37m/秒である

図 試験のプロトコール

レベル	速度			シャトル数		距離 m
	m/秒	km/時	1 シャトルあたりの所要時間 (秒)	各レベルのシャトル数	シャトル合計	
1	0.5	1.80	20.00	3	3	30
2	0.67	2.41	15.00	4	7	70
3	0.84	3.03	12.00	5	12	120
4	1.01	3.63	10.00	6	18	180
5	1.18	4.25	8.57	7	25	250
6	1.35	4.86	7.50	8	33	330
7	1.52	5.47	6.67	9	42	420
8	1.69	6.08	6.00	10	52	520
9	1.86	6.69	5.46	11	63	630
10	2.03	7.31	5.00	12	75	750
11	2.20	7.92	4.62	13	88	880
12	2.37	8.53	4.29	14	102	1020

2.5. 試験中止基準

- ① 息切れがひどく歩行維持が困難になったとき、またはほかの理由で歩くのを止めたとき。
- ② 歩行速度の維持ができなくなった（信号音が鳴ったときに標識から50cm以上離れている）とき。50cm以上離れているときはこの回の10m歩行は総歩行距離には含まれない。
- ③ もし信号音が鳴ったとき、標識から離れた距離が50cm以内であれば、その遅れを次の10mで取り戻す機会を与える。もし被検者がその距離を取り戻すことができなければ試験を終了する。

- ④ 測定者が被検者の SpO₂ 85%以下、年齢別予測心拍数 85%以上など他の歩行継続危険因子を発見したときは試験を中止する。
- ⑤ SpO₂ 低下：具体的な数値基準については研究毎に施設間で統一することが望ましい。

2.6. 終了時データと回復時データ収集

- ① 息切れのレベル、下肢の疲労感（修正 Borg-scale）、心拍数、SpO₂、呼吸数を記録する。
- ② 心拍数、SpO₂、息切れのレベルがベースラインに回復する時間を測定する。

3. Arm exercise

3.1. 準備

椅子に座って行う。

3.2. 必要物品

椅子、(パルスオキシメーター)

3.3. 患者の準備

前日夜のアルコールは控える。検査開始前 1 時間のカフェイン、食事を避ける。

3.4. 測定の実際

- ① 椅子に座り 5 分安静にする。
- ② 検査前の呼吸困難の NRS を聴取し、パルスオキシメーターで SPO₂ を測定する。
- ③ 合図とともに手を横にひろげて、肩の高さから上下 20cm の間で手を上下に動かす。動かす速度は規則的な音（1 分間に 80 回のペース）に合わせて動かす。声を出して励ますことは行わない。
- ④ 1 分ごとに呼吸困難の NRS を聴取する。

3.5. 試験中止基準

- ① 呼吸困難
- ② 腕の疲労
- ③ 腕の痛み
- ④ SpO₂ 低下：具体的な数値基準については研究毎に施設間で統一することが望ましい。

3.6. 終了時データと回復時データ収集

- ① 患者が続けることができなくなったところで試験を終了し、継続できなくなった理由を呼吸困難、腕の疲労、両方、その他の理由を聴取する。
- ② 呼吸困難が改善するまで安静を継続する。
- ③ 試験を行った時間、呼吸困難がベースラインまで戻った時間を確認し記録する。