

Opioids for chronic refractory breathlessness: patient predictors of beneficial response

Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC.

Eur Respir J 2013; 42: 758-766.

【背景と目的】

慢性的な難治性の呼吸苦は多くの進行疾患に共通する苦痛を伴う症状であり、患者とケアギバーの生活のあらゆる面に影響を及ぼす。慢性の難治性の呼吸苦の緩和に対するオピオイドの使用を支持するエビデンスは増えてきている。慢性心不全患者においては結果が一致していないが、多くの研究でオピオイドによる呼吸苦の強度の減少の効果が示された。オピオイドへの反応性の予測因子については、これまでの 3 つの研究の二次解析の結果は一致せず、検出力が不十分である。

本研究の目的は、モルヒネあるいはオキシコドンの 3 つの placebo-controlled, randomised trial および 1 つのモルヒネの前向きコホート研究をプールし、より多くの患者において呼吸苦のオピオイドへの反応性の予測因子を検証することである。

【方法】

＜デザイン・方法＞ (Table1)

4 つの多施設研究の参加者をプールして二次解析を行った。

＜対象＞

難治性の呼吸苦のある患者。データ数としては 213 例。

疾患は慢性心不全、COPD、がん、restrictive lung disease、運動ニューロン疾患。このうち、運動ニューロン疾患は 1 例のみのため解析から除外した。

＜評価尺度の統一＞

研究により呼吸苦の強度、機能の評価に用いる尺度が異なるため、統一した。

- ・呼吸苦の強度：visual analogue scale (VAS) 0-100mm
numerical rating scale (NRS) 0-10 を用いた研究では VAS のスコアに変換。
- ・機能の状態：Karnofsky Performance Scale (KPS)
ECOG の Performance status を用いた研究では換算表に基づいて KPS のスコアに変換。
New York Heart Association (NYHA) を用いた研究では in press の研究の結果をもとに KPS のスコアに変換。

<反応 response の定義>

- absolute response : VAS で 10mm 以上の改善
- relative response : ベースラインの VAS から 10%以上の改善

<統計解析>

- logistic regression (ロジスティック回帰) を用いて、オピオイドへの反応性の予測因子を探索した。さらに、stepwise logistic regression (ステップワイズ法ロジスティック回帰) を用いて最終的なモデルを確定した。独立変数は年齢、性別、原疾患 (基準: 心不全)、呼吸苦の強度、KPS、もとの研究 (基準: Abernethy らの研究)。
- 頻度の高かった患者の記述 5 つ (Table2) を最終的なモデルに加えた解析も行った。
- ベースラインの呼吸苦のスコアが 30mm 未満の患者を除いた解析も行った。

【結果】(Table3, 4, 5)

- ベースラインの患者の人口統計学的因子、臨床的データは Table3 のとおり。
- absolute response の予測因子: ベースラインの呼吸苦の強度 ($p < 0.001$) (Table5)
- relative response の予測因子: ベースラインの呼吸苦の強度 ($p < 0.001$)、若年者 ($p = 0.025$) (Table5)
- 患者の記述のうち”not enough air”は absolute response ($p = 0.052$)、relative response ($p = 0.061$) の予測因子として支持されたが、統計学的な有意差は認めなかった。
- ベースラインの呼吸苦のスコアが 30mm 未満の患者を除いた 128 例の解析では、ベースラインの呼吸苦の強度は absolute response の有測因子として有意差を認めた ($p = 0.009$) が、relative response の予測因子として有意差は認めなかった ($p = 0.055$)。

【考察】

- 若年者:

高齢者でオピオイドへの反応性が低いのは、呼吸苦の知覚に関する中枢神経の回路が関係しているかもしれない。年齢や呼吸苦の持続期間に伴って中枢神経の回路の可塑性が減少するため、高齢者は中枢の知覚を修正することによってオピオイドに反応するという能力が低いかもしれない。

*本研究では呼吸苦の持続期間のデータはないため、これは推測?年齢が高齢であることと呼吸苦の持続期間が長いこととは別の話なのでは? (発表者の感想)

- ベースラインの呼吸苦の強度:

先行研究と異なり、呼吸苦の強度が高い患者においてオピオイドへの反応性が高いという結果であった。今回プールした研究のうちの 2 つでは、呼吸苦の強度とオピオイドへの反応性の関連を認めなかった。また、Allard らの先行研究では呼吸苦の強度が低い患者においてオピオイドの反応性が高いという逆の結果であった。これらの結果の違いは、

population の違いにもよるかもしれない。Allard らの研究では平均生存期間が 15 日であるのに対し、今回プールした Abernethy、Johnson、Oxberry らの研究は生存期間が月から年単位であった。

・原疾患：

オピオイドへの反応性と有意な関連を認めなかった。この結果は、オピオイドは疾患特異的な方法で働くのではなく、**final common pathway of perception**（最終的な共通の知覚の回路）で働くという仮説を支持する。

・機能の状態：

オピオイドへの反応性と有意な関連を認めなかった。

・臨床的な意義：

慢性の難治性の呼吸苦のある患者すべてが薬物療法により利益を得られるわけではない。慢性の難治性の呼吸苦のある患者のうち、どのような患者がオピオイドにより改善しやすいかについて理解を深めることは、利益なしに害だけにさらされる患者を減らすことができるだろう。

・limitation：

①これまででいちばん患者の数の多い研究であるが、確定的な結論を出すにはまだ数が不十分である。

②研究によって異なる尺度を用いている。KPS と NYHA の関連についてはより多くのデータが必要である。

③ベースラインのデータの種類が少ない。

【結論】

慢性の難治性の呼吸苦に対するモルヒネの投与は、呼吸苦の原因となる疾患や機能の状態に関わらず、適当であると示唆される。呼吸苦の強度の高い患者のほうがより多くの利益が得られる傾向がある。オピオイドによる利益が少ない高齢者などでは治療域が狭いかもしいたため、慎重にモニターすべきである。