

2019/12/19 緩和ケア抄読会

漢方医学センター 濱口卓也

J Pain Symptom Manage. 2016 Feb;51(2):247-54.

Blinded Patient Preference for Morphine Compared to Placebo in the Setting of Chronic Refractory Breathlessness - An Exploratory Study

Ferreira DH, Silva JP, Quinn S, Abernethy AP, Johnson MJ, Oxberry SG, Currow DC.

〔背景〕

患者のモルヒネ療法への嗜好は、慢性難治性呼吸困難の患者背景ではほとんど注目されていない。しかしながら、これは長期療法を検討する上で1つの重要な要素である。

〔目的〕

この二次解析の目的は、盲検化された慢性難治性呼吸困難の患者においてプラセボと比較したモルヒネへの嗜好を調査し、そして嗜好の予測因子を定義することであった。

〔方法〕

データは慢性難治性呼吸困難におけるモルヒネの3つの無作為化、二重盲検、クロスオーバ

一、プラセボ対照試験（各4日）から共有した（Abernethy AP et al., BMJ. 2003; Johnson MJ et al., Eur J Heart Fail. 2002; Oxberry SG et al., Eur J Heart Fail. 2011）（**図1**）。盲検患者の嗜好はそれぞれの研究の終了時に選択された（三分法：モルヒネ嗜好，プラセボ嗜好，嗜好なし）。多変量回帰分析を用いて嗜好の患者予測因子を確立した。

・ Abernethy AP et al., *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008：慢性呼吸困難を認めるオピオイド未使用患者（COPDが88%，他）に経口モルヒネ20mg分1もしくはプラセボを4日間ずつ投与し（休薬期間なし），呼吸困難はプラセボと比較して経口モルヒネにおいてVASスコアの有意な改善を示した（朝-6.6，夕-9.5）。

・ Johnson MJ et al., *Eur J Heart Fail*. 2002：呼吸困難を認める慢性心不全患者（NYHA III(80%)-IV）に経口モルヒネ20mg分4もしくはプラセボを4日間ずつ投与し（休薬期間2日間），呼吸困難は経口モルヒネ群においてVASスコアの有意な改善を示した（モルヒネ-23，プラセボ0）。

・ Oxberry SG et al., *Eur J Heart Fail*. 2011：オピオイド治療を受けていない呼吸困難を認める慢性心不全患者（NYHA III(89%)-IV）に経口モルヒネ20mg分4，経口オキシコドン10mg分4もしくはプラセボを4日間ずつ投与し（休薬期間3日間），全ての群で呼吸困難のNRSスコア改善が見られたが，オピオイド投与群はプラセボ群と比較して有意な改善を示さなかった（モルヒネ-0.41，オキシコドン-1.29，プラセボ-1.37）。

## 〔結果〕

65人の参加者が十分なデータを提供した（60人の男性，年齢の中央値74歳，心不全55%，慢性閉塞性肺疾患45%，Eastern Cooperative Oncology Groupの全身状態（PS）の中央値が2）（**表1**）。参加者の43%がモルヒネを好んだ（32%がプラセボ，25%が嗜好なし）（**表2**）。モルヒネの嗜好と「若い年齢」とは強く関連していた（オッズ比=0.85，95%信頼区間0.78-0.93； $p<0.001$ ）（**表3**）。モルヒネの嗜好と「鎮静」との間にも逆相関がみられた（オッズ比=0.77，95%信頼区間0.60-0.99； $p<0.05$ ）。単変量解析でのみ「嘔気」とモルヒネ

の嗜好との逆相関がみられた ( $p<0.05$ )。ベースライン時またはベースラインからの変化時に、モルヒネの嗜好と呼吸困難の強度との間には関連性はみられなかった。

#### 〔考察〕

- ・慢性呼吸困難の症状緩和において「若い年齢」はオピオイド嗜好に相関する。

嘔気の頻度は若い患者で頻度が低かった (70 歳以下で 13%, 70 歳越えて 26%)。

オピオイドにより呼吸困難につながる交感神経活動 (Johnson MJ et al., Eur Respir J. 2013; Chua TP et al., J Am Coll Cardiol. 1997) が抑えられることが若年者でより効果的である可能性。

- ・モルヒネを好む患者は COPD よりも心不全で著しく高かった。

中枢オピオイド受容体経路は病因には依存しないようであるが (Krajnik M et al., Curr Opin Support Palliat Care. 2014), 様々な議論がなされているところである。

- ・モルヒネ嗜好と「鎮静」および「嘔気」はそれぞれ逆相関関係にあった。

便秘はモルヒネ嗜好に重要な役割を果たしていないようであった。

全体として、患者のモルヒネ嗜好は副作用の発生によって妨げられているようである。

- ・ベースラインの呼吸困難強度と臨床反応について。

個人レベルでは、高い臨床反応率が高いモルヒネ嗜好率につながる可能性がある。

以前の研究ではベースラインの呼吸困難強度が高いことが、オピオイドへの反応率が高いことを予測する因子であると示した (Johnson MJ et al., Eur Respir J. 2013)。

この一連のデータでは、ベースラインの呼吸困難強度と盲検患者の嗜好とは相関しておらず、この発見は予想外であった。

〔結語〕参加者は慢性難治性呼吸困難の緩和のためにプラセボよりもモルヒネを好んだ。モルヒネは臨床的に重要な改善をもたらすが、副作用が純利益を容易に上回る可能性がある。より多くの患者が利益を実現するために副作用の積極的な管理が必要である。

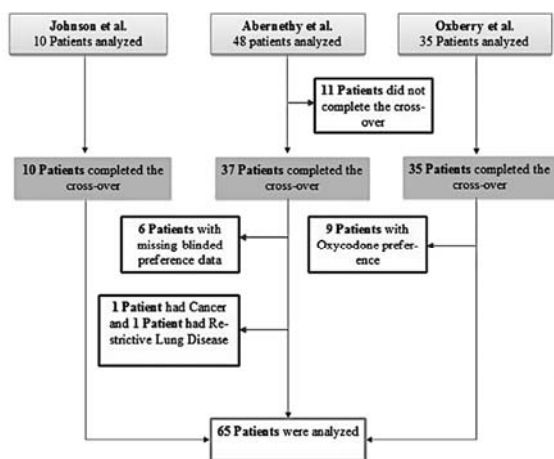


Fig. 1. Diagram concerning the selection of patients for this study.

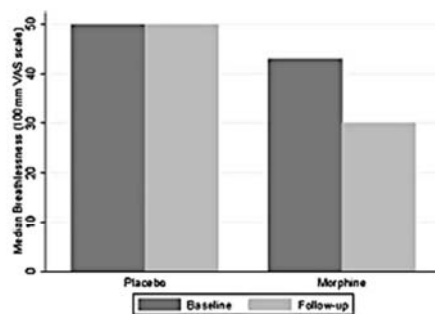


Fig. 2. Variation in median breathlessness intensity (baseline and conclusion) with placebo and morphine. VAS = Visual Analogue Scale.

Table 1  
Characteristics of the 65 Participants Who Provided Data on Opioid or Placebo Preference for Chronic Refractory Breathlessness

Variables	Johnson et al. n = 10	Abernethy et al. n = 29	Oxberry et al. n = 26	P-value for Difference
Age (yrs), median (IQR 25–75)	66.2 (11.6)	75.8 (5.1)	69.1 (11.4)	0.005
Male gender, n (%)	10 (100)	26 (89.6)	24 (92.3)	0.84
HF disease, <sup>a</sup> n (%)	10 (100)	0 (0)	26 (100)	<0.001
Intensity of baseline breathlessness, median (IQ 25–75)	46.5 (14.3–58.0)	46.0 (30.0–60.0)	50.0 (30.0–60.0)	<0.001
ECOG, n (%)				0.002
ECOG 1	0 (0)	9 (31.0)	5 (19.2)	
ECOG 2	10 (100)	13 (44.8)	21 (80.8)	
ECOGs 3 and 4	0 (0)	7 (24.1)	0 (0)	

IQR = interquartile range; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.  
<sup>a</sup>Heart failure versus chronic obstructive pulmonary disease.

Table 3  
Associations Between Morphine Preference and Variables From Pooled Data of Three Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Studies of Morphine for Refractory Breathlessness

Breathlessness	Univariable (95% CI)	Multivariable (95% CI)
Gender	2.07 (0.34–12.54)	2.95 (0.30–28.85)
Age	0.88 (0.81–0.94) <sup>a</sup>	0.85 (0.78–0.93) <sup>a</sup>
Etiology of breathlessness	0.55 (0.22–1.36)	0.46 (0.07–3.18)
Improvement in breathlessness of Day 4 over baseline	0.99 (0.98–1.01)	1.00 (0.98–1.02)
Baseline breathlessness	1.00 (0.98–1.01)	1.00 (0.97–1.03)
Nausea	0.82 (0.68–1.00) <sup>b</sup>	0.84 (0.97–1.03)
Sedation	0.92 (0.76–1.11)	0.77 (0.60–0.99) <sup>b</sup>
Constipation	1.58 (0.62–4.04)	1.61 (0.42–9.16)
Eastern Cooperative Oncology Group performance scale		
2	0.49 (0.19–1.32)	0.24 (0.04–1.43)
3	0.77 (0.17–3.50)	1.00 (0.11–9.13)

<sup>a</sup>P < 0.001.  
<sup>b</sup>P < 0.05.