



Title	心不全患者が呈する呼吸困難感に対する薬物療法の最適化と薬学的管理上課題の明確化～心不全患者を対象とする緩和ケアの普及と適切な実施を目指した研究～
Author(s)	吉開, 晶一
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103143">https://hdl.handle.net/11094/103143</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 吉 開 晶 一 )	
論文題名	心不全患者が呈する呼吸困難感に対する薬物療法の最適化と薬学的管理上課題の明確化 ～心不全患者を対象とする緩和ケアの普及と適切な実施を目指した研究～
<p>論文内容の要旨</p> <p>世界的に高齢化が進展する中で最も深刻な状況である日本では、心不全患者の急増が危惧されている。その対策のひとつに、心不全患者への適切な緩和ケア（心不全緩和ケア）を推進することが挙げられ、喫緊の課題とされている。心不全緩和ケアは、心不全患者が疾患経過の中で直面する多様な身体的・精神的苦痛に対して実施され、Quality of lifeの向上等に有益であり、適切な実施が求められている。しかし、日本では心不全緩和ケアの普及に向けた一定の基盤が整備されたものの、十分に普及していない。心不全患者は多種多様な症状を抱えているが、心不全緩和ケアにより十分な症状緩和が得られた割合は乏しい。薬物療法は症状緩和において主柱となる手段である。すなわち、心不全緩和ケアで利用される薬物療法の最適化が重要な課題である。最も多くの心不全患者が抱える症状である呼吸困難感に対して中心的な役割を担う薬物療法がオピオイドである。そこで本研究では、心不全緩和ケアの普及や適切な実施に寄与するために、心不全緩和ケアにおけるオピオイドを中心とした薬物療法の最適化に資する情報を評価するとともに、その薬学的管理上の課題を明らかにすることを目的とした。</p> <p>心不全による呼吸困難感に対するオピオイドの有効性に関する知見は、小規模なランダム化比較試験や観察研究の報告にとどまり、結論に一貫性がなく、さらに研究の質の低さが指摘されている。オピオイドの投与はルーチンではなく患者個々で判断される必要があるが、オピオイド導入タイミングの検討に活用できる情報は乏しい。オピオイドの有効性が得られやすい因子を把握し、適切なオピオイド導入タイミングを検討するために、第1章では心不全による呼吸困難感の緩和目的で使用されるオピオイドの有効性に関連する因子の探索を行った。多施設共同・後方視的・観察研究により、入院中にオピオイドが呼吸困難感の緩和目的で投与された心不全患者129例が集積された。多重代入法で欠損値を補完したうえで、呼吸困難感に対するオピオイドの有効性の有無を目的変数に、心不全による呼吸困難感の緩和に関連する因子を説明変数として多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果、呼吸困難感に対するオピオイドの有効性と利尿剤の使用数との間に有意な正の関連性 (Odds Ratio[OR] = 1.493, 95% Confidence Interval[95% CI] = 1.114 - 2.000, <math>p = 0.007</math>) が認められた。この結果は、複数の利尿剤の使用がオピオイドの有効性向上と関連していることを示している。集中的な利尿剤投与にもかかわらず持続的なうっ血を呈する患者、すなわち呼吸困難が主に肺うっ血や充満圧の上昇に起因する場合に、オピオイドがより有効に作用する可能性が考えられた。本結果は、個々の患者に合わせたオピオイド導入の判断に役立ち、不要な有害事象を回避し、投与への障壁を解消することに貢献する。</p> <p>また、せん妄は緩和ケアでよくみられる精神症状であり、患者だけでなく家族や介護者にも大きな苦痛をもたらすため、心不全緩和ケアにおいて、せん妄管理は優先事項である。心不全緩和ケアで利用可能な治療法が、せん妄にどのような影響を及ぼすかを理解することは、せん妄の予防とその影響を最小化するために役立つ。日本で心不全緩和ケアを実施している施設で、最も多く利用されるオピオイドはモルヒネである。モルヒネは、がん患者の緩和ケアに用いられる際にせん妄を引き起こす可能性があり、心不全による呼吸困難の緩和に用いた場合、せん妄の発現割合を増加させる可能性があることが懸念される。しかし、心不全による呼吸困難の緩和にモルヒネを使用した場合におけるせん妄発現割合への影響は不明である。そこで、心不全患者における呼吸困難に対するモルヒネの適切な使用を目的に、心不全に伴う呼吸困難の緩和に用いられるモルヒネがせん妄の発現割合に与える影響を評価した。大阪大学医学部附属病院の入院患者における514例の入院エピソードを対象に、傾向スコアを利用したロジスティック回帰分析を実施した。傾向スコアを用いた多変量ロジスティック回帰分析の結果はOR = 1.406 (95% CI = 0.249 - 7.957)、傾向スコアマッチング後の単変量ロジスティック回帰分析はOR = 1.034 (95% CI = 0.902 - 1.185)であった。マッチング集団のみを解析対象とすることで共変量バイアスの影響を排除した傾向スコアマッチング後の単変量ロジスティック回帰分析のオッズ比はほぼ1であり、心不全による呼吸困難の緩和のためのモルヒネ使用がせん妄の発現に与える影響はごく僅かである可能性が示唆された。その要因のひとつにモルヒネの最大投与量の中央値が6.0 mg/日と、がん末期</p>	

患者などでせん妄との関連が報告されている用量に比べて低用量であったことが考えられた。低用量モルヒネがせん妄の発生にほとんど影響を与えないという情報を提供することで、心不全患者の呼吸困難管理におけるモルヒネ使用への懸念、特に副作用に関する障壁を解消する上で有益である。

がん患者への緩和ケアの普及において薬剤師の活躍が寄与しており、心不全緩和ケア領域でも同様に期待される。しかし、薬剤師を対象とした心不全緩和ケア領域の現状調査は今までになく、実態は明らかではない。心不全緩和ケア領域における薬剤師の認識に関する現状を把握し、心不全緩和ケアの理解促進に関する課題を抽出することは、心不全緩和ケアの推進に向けた取り組みの重要な契機となる。そこで、日本緩和医療薬学会に所属する臨床現場に従事する薬剤師を対象としたWebアンケート調査を実施した。その結果、106名から回答を得た。薬剤師の心不全緩和ケア導入のイメージは「終末期に導入される」が最も多く（67%）、日本病院薬剤師会が発出した心不全緩和ケアの薬剤業務に関する進め方における「早期に導入される」を反映したものではなかった。また、緩和ケアが必要な症状として「呼吸困難感」が最も多かった一方で、「疼痛」は最も少なく、既報の心不全患者が抱える症状の割合とは乖離が見られた。これらの乖離は、回答者の多くが病院勤務であり、重症度が高い心不全患者への介入経験が反映されたためと考えられた。これらの乖離を解消するには、患者の病期や病態を問わない幅広い薬学的介入経験を積むことが必要であると考えられた。さらに、呼吸困難感に対するオピオイド製剤の薬学的管理を行ううえで理解が必要とする内容のうち重要なものとして「使用可能なオピオイドの種類」、「各薬剤の用法用量および投与方法」、「悪心嘔吐の発現状況および対処方法」が挙げられた。挙げられた情報は心不全緩和ケアをより適切に提供するうえで求められる情報であり、心不全緩和ケアに関するエビデンス集積の道標を示した。

以上の本研究では、心不全緩和ケアにおけるオピオイドを中心とした薬物療法の最適化に資する実践的な知見を得るとともに、その普及を阻む薬学的管理上の課題を明確にした。本研究の成果は、心不全緩和ケアの適切な実施と普及に向けた実践的基盤となり得るものである。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 吉開 晶一 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	池田 賢二
	副 査	教授	橋本 均
	副 査	教授	深田 宗一郎

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、学位申請者が主体となって取り組んだ「心不全患者の治療における薬学的管理に係る論文」である。

世界的な高齢化の進展する中で最も深刻な状況である日本では、心不全患者の急増が危惧されている。その対策のひとつに、心不全患者への適切な緩和ケア（心不全緩和ケア）を推進することが挙げられ、喫緊の課題とされている。心不全緩和ケアは、心不全患者が疾患経過の中で直面する多様な身体的・精神的苦痛に対して実施され、Quality of lifeの向上等に有益であり、適切な実施が求められている。しかし、日本では心不全緩和ケアの普及に向けた一定の基盤が整備されたものの、十分に普及していない。最も多くの心不全患者が抱える症状である呼吸困難感に対して中心的な役割を担う薬物療法がオピオイドである。本研究では、心不全緩和ケアにおけるオピオイドを中心とした薬物療法の最適化に資する実践的な知見を得るとともに、その普及を阻む薬学的管理上の課題を明確にしている。また、本研究から得られた結論は、心不全緩和ケアの適切な実施と普及に向けた実践的基盤となり得るものである。以上、心不全患者を対象とする緩和ケアの普及と適切な実施を目指して、実践的な結論を得たと認められることから、博士（薬学）の学位に値するものと認める。