

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05212

研究課題名(和文) 終末期の鎮静の生命倫理的・医学的位置づけに関する東アジア大規模研究

研究課題名(英文) A study on medical and ethical validity of palliative sedation therapy in East Asia

研究代表者

恒藤 暁 (tsuneto, satoru)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：70372604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：苦痛緩和のための鎮静の妥当性を検討した。1：緩和治療専門医695名を対象とした調査を行い、鎮静の適応は、生命予後、治療抵抗性、患者の意思の明確さを決定要因として判断されていた。2：日本、韓国、台湾の3国の緩和ケア病棟においてコホート研究を行い、日本1896名、韓国335名、台湾406名のうち持続的鎮静の実施率は、日本8.5% (95%信頼区間, 7 - 10%)、韓国12.5% (9 - 17%)、台湾15% (12-19%)であった。3：日本で鎮静を受けた患者154名を分析し、鎮静は、治療抵抗性の苦痛に対して、生命予後が非常に差し迫った患者に、比較的少量の鎮静薬で施行されていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

終末期がん患者の死亡直前の苦痛が十分に緩和されない時期の対応策(last resort)として、患者の意識を低下させることで苦痛を緩和する手段は、東アジアの専門緩和ケアサービスを受けている患者の約10%に実施されていたが、生命予後が日の単位と考えられる患者の治療抵抗性とみなされる苦痛に対して行われており、医学的・倫理的に妥当であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study examined medical and ethical validity of palliative sedation therapy. A questionnaire survey on Japanese palliative care specialists revealed that they approved palliative sedation with terms of proportionally reasonable predicted survival, refractoriness, and patient autonomy. A cross-sectional survey revealed the prevalence of palliative sedation was 8.5% in Japan, 13% in Korea, and 15% in Taiwan. Patients who received palliative sedation were; very close to death and suffering from serious refractory symptoms with relatively small dose of sedatives.

研究分野：緩和ケア

キーワード：鎮静 終末期 緩和ケア 安楽死

1. 研究開始当初の背景

苦痛緩和のための鎮静はしばしば用いられているが、生命倫理的妥当性は十分に理解されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、苦痛緩和のための鎮静の生命倫理的妥当性を包括的に検討することである。

3. 研究の方法

(1) 日本緩和医療学会の専門医 695 名を対象とした質問紙調査を行った。

(2) 日本、韓国、台湾の3国の緩和ケア病棟において、3国における持続的な深い鎮静の実態を把握するためのコホート研究を行った

(3) 日本で鎮静を受けた患者における倫理的妥当性を患者の全身状態、苦痛の治療抵抗性の点から検討した。

4. 研究成果

(1) 医師対象の質問紙調査

440 名 (89%) から回答を得た。

鎮静の適応は、生命予後、治療抵抗性、患者の意思の明確さを主要な決定要因として判断されていた。また、10年間の年次推移では、ガイドラインが出版されたにもかかわらず、「法律上の懸念を否定できない」と考える医師が増加していた。

(2) コホート研究

日本1896名、韓国335名、台湾406名のコホートが構築された(表1)。持続的鎮静の実施率は、日本8.5% (95%信頼区間, 7 - 10%)、韓国 12.5% (9 - 17%)、台湾15% (12-19%) で、いずれの国においても10%程度の患者が持続的深い鎮静を受けていた。対象となった苦痛は、日本ではせん妄と呼吸困難が主であったが、台湾ではせん妄と呼吸困難に加えて疼痛、韓国では、せん妄と疼痛に加えて精神的苦痛が多かった(50%)。使用薬物はミダゾラムが多く、鎮静期間は数日であった。医師のためらひは韓国においてもっとも強かった。患者自身に死期が迫っていることを明確に伝えたのは、日本でもっとも少なく(4.8%)、台湾では67%で伝えられていた。

(3) 鎮静を受けた患者の分析

対象になった患者は154名(鎮静を受けなかった患者は1742名)であった。

鎮静を受けた患者は若く、入院時の苦痛(疼痛、呼吸困難)がよかった。「自分が死を迎えることを知っている患者」は95%(鎮静を受けていない患者では79%)であった(表2)。宗教があり、同居家族も多かった。婚姻状態と学歴での差はなかった。すなわち、鎮静は、比較的若年者で自らの病状を理解している患者の耐え難い身体的苦痛に対して行われていると考えられた。社会的弱者に鎮静が行われているという傾向は見られなかった。

鎮静を受けた患者(154名)での当時の状況を詳細に分析した(表3)。対象症状は、せん妄と呼吸困難が主であった。使用薬物はミダゾラムが中央値で24mg/日用いられていた。ミダゾラムを120mg/日以上用いた患者は1.9%のみであった。鎮静開始時の全身状態は前例がperformance status = 4(終日臥床している)であり、客観的予後予測指標であるPiPS modelによると86%が余命が日の単位、5.8%が週の単位と見積もられた。患者自身が死が差し迫っていることを認識していたものが95%であった。

疼痛の原因は、胸椎転移・胸髄浸潤・胸膜、後腹膜・腹腔神経叢浸潤、会陰肛門浸潤など難治性であると示されているものが主であった。治療抵抗性のせん妄の原因は47%が臓器障害であり、オピオイドによるものは6.5%であった。持続的鎮静の開始前に50%が間欠的鎮静をうけ無効であった。

以上より、苦痛緩和のための持続的鎮静は、治療抵抗性の苦痛に対して、生命予後が非常に差し迫った患者に、比較的少量の鎮静薬で施行されていることが明らかとなった。

表1 東アジア3国における鎮静の実態の調査

	日本 N=1896	韓国 N=335	台湾 N=406	
患者背景				
年齢	72.4 (12.3)	68.3 (12.2)	66.6 (13.8)	J vs K P<.001 J vs T P<.001
性別 男性	965 (50.9%)	184 (54.9%)	226 (55.5%)	P=0.13
女性	931 (49.1%)	151 (45.1%)	181 (44.5%)	
入院時 PS (ECOG)	3.4 (0.70)	2.9 (0.88)	3.5 (0.77)	J vs K P<.001 Kvs T P<.001
学歴 (大卒以上)	127 (6.7%)	49 (14.6%)	43 (10.6%)	P<0.001
家族と同居	1376 (72.6%)	293 (87.5%)	375 (92.1%)	P<0.005
婚姻状態 (既婚 vs. 未婚・死別・離別)	1151 (61.5%)	227 (68.2%)	250 (61.4%)	P=0.063
患者が死期が近いことを(ある程度・完全に)知っていた	1319 (80.8%)	197 (76.4%)	241 (88.6%)	P=0.001
死期が近いことを本人へ伝えた	78 (4.8%)	50 (19.5%)	184 (67.6%)	P < 0.001
鎮静の実施				
持続的深い鎮静 95%CI	161 (8.5%) 7 - 10%	42 (12.5%) 9 - 17%	61 (15%) 12-19%	P<0.001
持続的深い鎮静を行った人のうち				
対象症状				
せん妄	69 (42.9%)	21 (50.0%)	40 (65.6%)	P=0.10
呼吸困難	70 (43.5%)	12 (28.6%)	17 (27.9%)	P=0.043
疼痛	26 (16.1%)	17 (40.5%)	14 (23.0%)	P=0.003
悪心嘔吐	7 (4.3%)	2 (4.8%)	2 (3.3%)	P=0.92
精神的苦痛	11 (6.8%)	21 (50.0%)	9 (14.8%)	P<0.001
使用薬物				
ミダゾラム	147 (91.3%)	11 (26.2%)	46 (75.4%)	P<0.001
フェノバルビタール	14 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	P=0.028
プロポフォール	0	0	0	
その他	9 (5.6%)	35 (83.3%)	16 (26.2%)	P<0.001
鎮静期間 (日)	3.07 (3.41)	3.95 (3.52)	5.43 (6.13)	J vs T P=0.001
医師のためらい (0-2)	0.26 (0.51)	1.33 (0.48)	0.28 (0.64)	J vs J P<0.001 K vs T P<0.001

表2 鎮静の倫理的妥当性 鎮静を受けなかった患者との比較

	鎮静を受けた患者 N=154	鎮静を受けなかった患者 N=1742	P
患者背景			
年齢	66.0 (11.8)	72.9 (12.2)	<0.001
性別			0.54
男性	82 (53.2%)	883 (50.7%)	
女性	72 (46.8%)	859 (49.3%)	
婚姻状態			0.69
既婚	97 (63.0%)	1054 (61.4%)	
未婚・離別・死別	57 (37.0%)	664 (38.6%)	
欠損値		24	
同居家族あり	123 (79.9%)	1253 (72.8%)	0.059
学歴大卒以上	11 (7.1%)	116 (6.7%)	0.74
宗教			0.074
あり	97 (63.0%)	955 (55.5%)	
なし	57 (37.0%)	765 (44.5%)	
欠損値		22	
入院時の症状・状態			
疼痛 IPOS			
0	30 (19.5%)	512 (29.4%)	
1	44 (28.6%)	546 (31.3%)	
2	56 (12.0%)	409 (23.5%)	
3	21 (13.6%)	155 (8.9%)	
4	1 (0.6%)	22 (1.3%)	
5 (意識なし)	2 (1.3%)	98 (5.6%)	< 0.001
呼吸困難			0.003
0 (なし)	76 (49.4%)	1095 (62.9%)	
1 (労作時のみあり)	44 (28.6%)	337 (19.3%)	
2 (安静時もあり)	34 (22.1%)	310 (17.8%)	
平均値	0.73 (0.80)	0.55 (0.78)	0.007
ECOGのPS	3.29 (0.70)	3.38 (0.70)	0.15
入院中の経過			
患者自身が死を迎えることを			<0.001
知っていた	146 (94.8%)	1173 (79.3%)	
知らなかった	8 (5.2%)	306 (20.3%)	
欠損値		263	

表3 鎮静の倫理的妥当性 鎮静を受けた状況

	鎮静を受けた すべての患者	Proportional protocol	Rapid protocol	Protocol なし

	N=154	N=64 (41.6%)	N=17 (11.0%)	N=73 (47.4%)
対象となった症状				
せん妄	77 (50.0%)	37 (57.8%)	9 (52.9%)	31 (42.5%)
呼吸困難	73 (47.4%)	41 (64.1%)	9 (52.9%)	23 (31.5%)
疼痛	26 (16.9%)	9 (14.1%)	6 (35.3%)	11 (15.1%)
使用薬剤				
ミダゾラム				
0-40mg	99 (64.3%)	45 (72.6%)	9 (56.3%)	45 (75.0%)
41-80mg	29 (16.9%)	13 (21.0%)	5 (31.3%)	11 (18.3%)
81-120mg	7 (4.5%)	2 (3.2%)	1 (6.3%)	4 (6.7%)
121mg以上	3 (1.9%)	2 (3.2%)	1 (6.3%)	0
鎮静開始時の全身状態				
ECOGのPS				
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.4%)
4	152 (98.1%)	63 (98.4%)	17 (100%)	72 (98.6%)
PiPSA days	133 (86.4%)	60 (98.4%)	13 (86.7%)	60 (90.9%)
Weeks	9 (5.8%)	1 (1.6%)	2 (13.3%)	6 (9.1%)
Months	0	0	0	0
算出できず	12	3	2	7
*				
間欠的鎮静	73 (47.4%)	30 (46.9%)	8 (47.1%)	35 (47.9%)
あり	81 (52.6%)	34 (53.1%)	9 (52.9%)	38 (52.1%)
なし				
治療抵抗性の評価				
患者の認識				
患者患身が死を迎えることを知っていた	146 (94.8%)	61 (95.3%)	17 (100%)	68 (93.2%)

* : 理由 脈拍が欠損値であったため

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Maeda S, Morita T, Ikenaga M, Abo H, Kizawa Y, Tsuneto S.	4. 巻 0
2. 論文標題 Changes in opinions on palliative sedation of palliative care specialists over 16 years and their effects on clinical practice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Support Care Cancer.	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00520-018-4497-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamano J, Morita T, Ikenaga M, Abo H, Kizawa Y, Tsuneto S.	4. 巻 55
2. 論文標題 A Nationwide Survey About Palliative Sedation Involving Japanese Palliative Care Specialists: Intentions and Key Factors Used to Determine Sedation as Proportionally Appropriate.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pain Symptom Manage. 2018 Mar;55(3):785-791.	6. 最初と最後の頁 781-791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2017.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamano J1, Morita T2, Ikenaga M3, Abo H4, Kizawa Y5, Tsuneto S6	4. 巻 55
2. 論文標題 A Nationwide Survey About Palliative Sedation Involving Japanese Palliative Care Specialists: Intentions and Key Factors Used to Determine Sedation as Proportionally Appropriate.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pain Symptom Manage	6. 最初と最後の頁 785-791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2017.10.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita T, Imai K, Yokomichi N, Mori M, Kizawa Y, Tsuneto S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Continuous Deep Sedation: A Proposal for Performing More Rigorous	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Continuous Deep Sedation: A Proposal for Performing More Rigorous	6. 最初と最後の頁 146-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森田 達也 (morita tatsuya) (70513000)	聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床教授 (33804)	
研究分担者	木澤 義之 (kizawa yoshiyuki) (80289181)	神戸大学・医学部附属病院・特命教授 (14501)	