

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03869

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アジア・ヨーロッパ国際共同研究

研究課題名(英文) International study on palliative sedation in terminally ill patients

研究代表者

恒藤 暁 (Satoru, Tsuneto)

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) 11,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は苦痛緩和のための鎮静の妥当性を検討することです。日本で鎮静を受けた患者154名、東アジア3国(日本、韓国、台湾)の終末期患者1896名、335名、406名、日本とヨーロッパの医師2543名を対象としました。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施行されており、社会的弱者に行われている傾向は見られませんでした。鎮静による生命予後や家族の悲嘆への悪影響は認めませんでした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緩和ケアは進歩していますが、死亡直前期には意識を維持したままでは緩和できない苦痛が生じることがあります。苦痛緩和のための鎮静とは、他の手段で緩和されない苦痛が生じたときに、意識を低下させることで苦痛を緩和する手段です。鎮静が適切に行われればおだやかな最期を迎えることができますが、生命予後を短縮するのではないかと、安楽死に近いのではないかと懸念から手控えられることがあります。本研究の結果は、緩和治療としての鎮静の妥当性を国際的に示したものであり、患者の苦痛緩和に貢献すると考えられます。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to examine the appropriateness of palliative sedation. The study included 154 patients who received sedation in Japan; 1896, 335, and 406 terminally ill patients from three East Asian countries (Japan, Korea, and Taiwan); and 2543 physicians from Japan and Europe. Sedation was administered to patients with a very imminent prognosis of life for refractory symptoms, and there was no tendency for sedation to be administered to the most vulnerable members of society. No adverse effects of sedation on life expectancy or family grief were observed.

研究分野：緩和ケア

キーワード：緩和ケア 鎮静 終末期

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) 日本とヨーロッパ(UK、オランダ、ベルギー、イタリア、ドイツ)の医師 2543 名を対象とした調査を行った。

(4) 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。

(5) 鎮静が生命予後と家族の悲嘆に与える影響を解析した

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) 東アジア共同研究

日本1896名、韓国335名、台湾406名のコホートが構築された。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。

(3) 日本・ヨーロッパ共同研究

日本とヨーロッパ(UK、オランダ、ベルギー、イタリア、ドイツ)の医師2543名に対して、鎮静に関する認識を質問紙調査を行った。

(4) 鎮静の医学的・倫理的妥当性の分析(表1)

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。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2)。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。

(5) 鎮静が生命予後と家族の悲嘆に対する影響 (表 3)

持続的な鎮静を受けた患者と受けなかった患者において、生命予後を比較したところ有意差が見られなかった。また、遺族676名のうち抑うつ頻度は鎮静を受けた患者の遺族で13%、受けなかった患者の遺族で13.8%と差がなかった (P=0.87)。

鎮静は、生命予後と家族の悲嘆に悪影響を及ぼしていないと考えられた。

表 1 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
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2 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 N=154	Proportional protocol N=64 (41.6%)	Rapid protocol N=17 (11.0%)	Protocol なし 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

表3 鎮静を受けた患者の家族とうけなかった患者の家族での悲嘆の比較

	鎮静あり 76	鎮静なし 600	P
BGQ 8点以上 (複雑性悲嘆)	7 (9.5%)	60 (10.4%)	0.80
PHQ9 10点以上 (中等度以上の抑うつ)	10 (13.0%)	83 (13.8%)	0.87
患者			
年齢	68.9 (12.2)	73.6 (11.6)	<0.001
性別			0.26
男性	36 (47.4%)	325 (54.2%)	
女性	40 (52.6%)	275 (45.8%)	
婚姻状態 既婚 (既婚 vs 死・離別)	53 (69.7%)	385 (64.2%)	0.34
同居家族あり	64 (84.2%)	446 (74.3%)	0.06
学歴大卒以上	3 (3.9%)	42 (7.0%)	0.37
家族			
年齢	60.3 (13.8)	61.8 (12.1)	0.32
性別			0.84
男性	26 (34.2%)	209 (35.4%)	
女性	50 (65.8%)	382 (88.4%)	
患者との関係			0.38
配偶者	42 (55.3%)	272 (45.9%)	
子	23 (30.3%)	234 (39.5%)	
嫁・婿	2 (2.6%)	17 (2.9%)	
親	2 (2.6%)	9 (1.5%)	
兄弟姉妹	4 (5.3%)	41 (6.9%)	
その他	3 (3.9%)	19 (3.2%)	
学歴大卒以上	19 (25.0%)	171 (29.1%)	0.46
死別の心の準備			0.84
できていた	65 (85.5%)	514 (86.4%)	
できていなかった	11 (14.5%)	81 (13.6%)	
宗教			0.001
なし	20 (26.3%)	282 (47.0%)	
仏教	56 (73.7%)	318 (53.0%)	
精神科通院・内服			0.66
内服・受診なし	65 (85.5%)	488 (82.9%)	
死別前からあり	7 (9.2%)	75 (12.7%)	
死別後からあり	4 (5.3%)	26 (4.4%)	

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Hatano Yutaka, Morita Tatsuya, Mori Masanori, Maeda Isseki, Oyamada Shunsuke, Naito Akemi Shirado, Oya Kiyofumi, Sakashita Akihiro, Ito Satoko, Hiratsuka Yusuke, Tsuneto Satoru	4. 巻 19
2. 論文標題 Complexity of desire for hastened death in terminally ill cancer patients: A cluster analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Palliative and Supportive Care	6. 最初と最後の頁 646 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1478951521000080	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 Naito Akemi Shirado, Morita Tatsuya, Imai Kengo, Ikenaga Masayuki, Hamano Jun, Abo Hirofumi, Kizawa Yoshiyuki, Tsuneto Satoru	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of a Scoring System to Determine Proportional Appropriateness of Continuous Deep Sedation: A Concept-of-Proof Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 1539 ~ 1544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jpm.2020.0773	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 Hatano Yutaka, Morita Tatsuya, Mori Masanori, Aoyama Maho, Yoshida Saran, Amano Koji, Terabayashi Toru, Oya Kiyofumi, Tsukuura Hiroaki, Hiratsuka Yusuke, Maeda Isseki, Kizawa Yoshiyuki, Tsuneto Satoru, Shima Yasuo, Masukawa Kento, Miyashita Mitsunori	4. 巻 31
2. 論文標題 Association between experiences of advanced cancer patients at the end of life and depression in their bereaved caregivers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psycho-Oncology	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pon.5915	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 Imai Kengo, Morita Tatsuya, Mori Masanori, Yokomichi Naosuke, Yamauchi Toshihiro, Miwa Satoru, Inoue Satoshi, Naito Akemi Shirado, Masukawa Kento, Kizawa Yoshiyuki, Tsuneto Satoru, Shima Yasuo, Otani Hiroyuki, Miyashita Mitsunori	4. 巻 30
2. 論文標題 Family experience of palliative sedation therapy: proportional vs. continuous deep sedation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 3903 ~ 3915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-021-06745-1	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 Tatsuya, Kiuchi Daisuke, Ikenaga Masayuki, Abo Hirofumi, Maeda Sayaka, Aoyama Maho, Shinjo Takuya, Kizawa Yoshiyuki, Tsuneto Satoru, Miyashita Mitsunori	4. 巻 57
2. 論文標題 Difference in Opinions About Continuous Deep Sedation Among Cancer Patients, Bereaved Families, and Physicians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 e5 ~ e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2018.11.025	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)	
研究分担者	宮下 光令 (Miyashita Mitsunori) (90301142)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------