

令和 6 年 4 月 23 日現在

機関番号：83812

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10575

研究課題名（和文）苦痛緩和のための鎮静と安楽死との違いを明確にする鎮静の定義に関する実証研究

研究課題名（英文）An empirical study on the definition of palliative sedation that clarifies the difference between palliative sedation and euthanasia

研究代表者

今井 堅吾（Imai, Kengo）

一般社団法人コミュニティヘルス研究機構・エンドオブライフ研究部・研究部長

研究者番号：10829188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：苦痛に合わせて鎮静薬を増量する調節型鎮静プロトコルと、最初から深昏睡になるまで鎮静薬を投与し維持する持続的深い鎮静プロトコルを作成した。

各施設で前向きに評価した結果を、過去の単施設の結果と比較した。治療目標の達成は、調節型鎮静プロトコルでは単施設69%、多施設77%、持続的深い鎮静プロトコルではそれぞれ83%と88%と同程度で再現性があった。プロトコルに関連した致命的な事例は、単施設の研究0%で、多施設1%で重篤な合併症は稀で許容範囲内で発生した。

プロトコルで鎮静を定義することで安楽死との違いを明確化し、治療内容と結果が明らかな、再現可能な標準治療とすることが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鎮静の投与方法を規定するプロトコルにより安楽死との違いを明確にする鎮静の定義が確立できたことで、鎮静を実施する医療者にとって安楽死とは全く別の医療行為としての確信を持って鎮静を実施できるようになる。更にプロトコルで定義された鎮静、つまりプロトコルに従って鎮静薬の投与や評価を行うことは、治療内容と結果が明らかな、再現可能な標準治療とすることが可能となった。これにより苦痛緩和や鎮静の実践に慣れていない医療者もプロトコルに従うことで有効で安全を担保した鎮静の実施が可能となる。今後、標準治療と新たな投与プロトコルの比較試験を行うことで、更に治療成績の良い投与プロトコルの開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a proportional sedation protocol in which the dose of sedative is increased according to suffering, and a continuous deep sedation protocol in which sedative is administered and maintained from the beginning until deep sedation is achieved.

In the proportional sedation protocol, the treatment goal was achieved in 77% in this prospective multicenter study, compared with 69% in the retrospective, single-center study. On using the deep sedation protocol, the treatment goal was achieved in 88% in the current study vs. 83% in the previous study. These results indicate that our sedation protocol achieved the treatment goal with reproducibility. Fatal events occurred in a total of 1% in this study, compared with 0% in a previous study. The results suggest that serious complications are rare within acceptable ranges. These results help to clarify the difference between sedation and euthanasia by defining sedation with a reproducible protocol.

研究分野：緩和医療学

キーワード：鎮静プロトコル 苦痛緩和のための鎮静 鎮静の定義 調節型鎮静 持続的深い鎮静

1. 研究開始当初の背景

死亡直前期に苦痛が緩和されない場合、苦痛緩和のための鎮静は約30%に行われている。1990年代に鎮静が初めて報告されて以来、鎮静と安楽死との境界が不透明な部分が「ゆっくりとした安楽死」(Billings JA 1996)と表現されている。近年、鎮静を行った医師の15%は生命の短縮を意図しているとの知見が示され、鎮静と安楽死との異同に関して再び大きな議論がある。鎮静の定義が「医師の意図」に基づいているため、同じ医療行為を鎮静と呼ぶか呼ばないか国・医師によって解釈に違いがある(図1)。日本の緩和ケア病棟医師の調査でも、鎮静施行率は施設により0%から80%以上と大きな幅を認め(Morita T. 2004)、「何を鎮静と呼ぶか」が医師により異なっている。

これは、医学的には「鎮静薬の使用方法が最適化されていない」ともいえる。鎮静で最も頻繁に使用されている薬剤はミダゾラムであるが(Maltoni M, J Clin Oncol 2012)、開始投与量、増量基準、増量幅、増量間隔は具体的に統一されていない。鎮静薬の投与中に何を指標として投与量を調節するか基準もない。本来、すべての医療行為は、結果が再現可能な投与プロトコル(薬剤投与方法の手順)として定義される。鎮静においても鎮静薬の投与プロトコルを作成することができれば、統一した投与プロトコルに基づいて国内外で同じ定義にしたがって研究することができると考えた。

図1 鎮静の定義に内在する問題

国(年度)	鎮静の定義
ヨーロッパ緩和医療学会 (2009)	ほかの方法では緩和できない苦痛を和らげるために、患者の意識を低下することを意図して、鎮静薬を調節して投与すること
米国ホスピス緩和ケア協会 (2010)	治療抵抗性で耐えがたい苦痛を患者が意識しなくすむようにはっきりと意図して、薬剤を使用して患者の意識を低下させること
オランダ医師会 (2007)	死亡が数日以内と考えられる患者の意識を意図的に低下させること
日本緩和医療学会 (2005)	患者の苦痛緩和のために投与した薬剤によって生じた意識の低下を意図的に維持すること

「意図」に基づいた定義が混乱する理由
 ・意図はあいまいである
 ・意図は両面的で、矛盾する複数の意図を同時にもつことがある
 ・意図と予見(foresee)を明確に区別することはできない

2. 研究の目的

本研究の目的は、終末期における苦痛緩和のための鎮静について、客観的で結果が再現性のある投与プロトコル(薬剤投与方法の手順)に基づいた鎮静の定義を提案することである。本研究の学術的独自性と創造性は、2種類の鎮静薬の投与プロトコルによって定義した鎮静を実際に施行し、苦痛緩和、意識・話せる程度、有害事象・生命予後に与える影響を明らかにする。それによって、各投与プロトコルで定義された鎮静は、治療内容と結果が明らかな再現可能な医学治療となる。これによって、鎮静と安楽死は、客観的に異なる医療行為であることを示す。投与プロトコルによって鎮静を定義するというアイデアは申請者独自のものである。

3. 研究の方法

(1)対象 日本の緩和ケア病棟に入院しているがん患者を対象とした。登録される入院患者数を合計2000名と見積もり、持続的鎮静の実施率が約15%から、患者登録期間中に持続的鎮静を受ける患者は300名(両群)とした(図2)。

(2)治療 持続的鎮静について、具体的な鎮静薬の投与プロトコルを設定した(図3上)。各施設で実施している通常臨床の範囲内で実施可能である。持続的鎮静と呼ばれる鎮静には2種類があることが理論上も実証研究からも想定されている(Morita T, Imai K. J Pain Symptom Manage 2016; Quill T. Ann Intern Med 2009; Swart SJ. CMAJ 2012)。1つは、苦痛に合わせて鎮静薬を増量するProportional sedationである。苦痛にあわせて鎮静薬を少量から使用し、苦痛に合わせて鎮静薬を漸増する。苦痛が取れるには昏睡となる場合もあるし、傾眠の場合もある。もう一つは、最初から深昏睡になるまで鎮静薬を投与するdeep sedationである。申請者は日本緩和医療学会鎮静ガイドライン改訂委員であり、鎮静ガイドライ

図2 研究方法

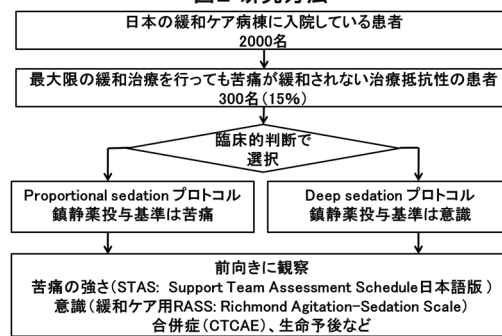
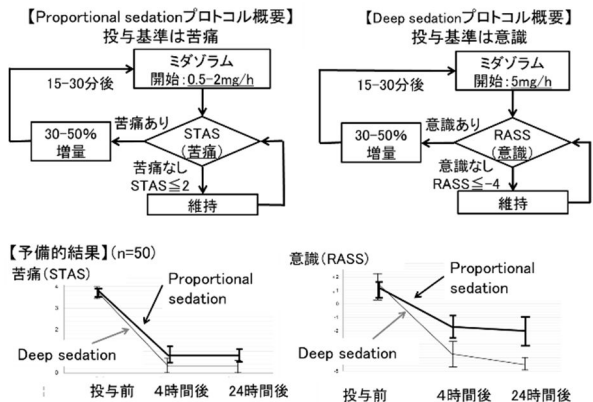


図3 鎮静薬投与プロトコルによる鎮静の定義と実際に生じる変化



ンにおいても、この分類が採用された。

申請者の1施設の予備的研究では、前者では意識は維持されるが苦痛緩和は中程度であること、後者では確実な苦痛緩和が得られるが意識が低下することが確認されている (Imai K. Support Care Cancer 2018、図3下)。これが、まさに、治療プロトコルによって、目標として意図した治療結果が再現されるということである。

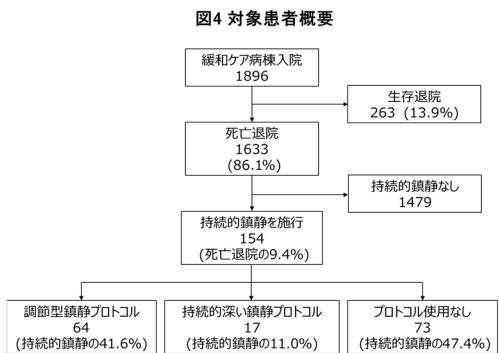
(3)評価項目 苦痛の強さ：Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)、意識：緩和ケア用 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (申請者らが作成、今井、森田. Palliative Care Research 2016)、有害事象：Common Toxicity Criteria for Adverse event (CTCAE)、生命予後を評価する。これらの指標は国際研究でも使用されてきた。解析は2つの投与プロトコルごとの苦痛緩和の割合、意識・話せる程度、有害事象を算出した。鎮静を受けていない患者と、それぞれの鎮静を受けた患者とで生命予後を比較した。

(4)年次計画 まず単施設 (聖隷三方原病院) において既に実施されている鎮静薬の投与プロトコルに関し、他22施設でも実施可能なものに投与プロトコルの修正/開発を行った。その後23施設で投与プロトコルを実践し患者登録とデータ収集を行った。

(5)研究体制 申請者が分担研究者である森田のスーパーバイズをうけて研究デザインから実施までを中心に行った。山口は研究デザインの設計から統計学的分析を行い、川口はデータ管理を行った。池永から鎮静ガイドライン委員長としてのアドバイスを受けた。研究参加施設としてすでに共同研究の実績のある23の緩和ケア病棟が参加した。倫理的問題の検討のために外部評価委員会を設置した。

4. 研究成果

(1)対象患者概要 1年間で23の緩和ケア病棟で1633名が死亡退院し、9.4%にあたる154名で持続的鎮静が施行された。42%の64名で調節型 (=proportional sedation)、11%の17名で持続的深い鎮静 (=deep sedation) プロトコルが使用された (図4)。



(2)効果と副作用 鎮静開始4時間後の効果を表1に示す。調節型鎮静プロトコルの77%、持続的深い鎮静プロトコルの88%で治療目標を達成した。コミュニケーションは調節型の21%、持続的深い鎮静の12%で保たれた。調節型の45%、持続的深い鎮静の88%が深い鎮静状態であった。

副作用として、調節型2%で心停止、6%で無呼吸、2%で奇異性反応を認め、2%で副作用によると判断される死亡を認めた。調節型の3%、持続的深い鎮静の6%で無効のためプロトコルが死亡前に中止となった。

表1 効果と副作用

	調節型 鎮静 n=64	95% 信頼区間	持続的深い 鎮静 n=17	95% 信頼区間	プロトコル なし n=73	95% 信頼区間	P値
4時間後の効果 % (人数)							
治療目標の達成*	76.6 (49)	65.9-87.2	88.2 (15)	71.2-100	-	-	-
[*調節型鎮静: RASS≤0 かつ IPOS≤1 持続的深い鎮静: RASS≤-4]							
コミュニケーション保持 (CCS 0-2)	20.6 (13)	10.4-30.9	11.8 (2)	0-28.8	23.5 (17)	13.2-33.9	0.50
深い鎮静状態 (RASS≤-4)	45.3 (29)	32.8-57.9	88.2 (15)	71.2-100	63.2 (46)	51.5-75.0	0.003
4時間未満の死亡 % (人数)							
	9.0 (6)	2.0-9.0	18.0 (3)	0-38	11.0 (8)	4.0-19	0.63
鎮静中の副作用 % (人数)							
心停止	1.6 (1)	0-4.8	0	0-17.6	0	0-4.2	0.49
無呼吸	6.4 (4)	1.6-12.5	0	0-17.6	1.4 (1)	0-4.2	0.20
興奮・奇異性反応	1.6 (1)	0-4.8	0	0-17.6	0	0-4.2	0.49
副作用関連の死亡 % (人数)	1.6 (1)	0-4.8	0	0-17.6	0	0-4.2	0.49
プロトコルの死亡前での終了 % (人数)							
意識低下などで不要となった	9.0 (6)	2.0-17	0	0-17.6	-	-	0.33
無効中止/他の鎮静薬追加	3.0 (2)	0-8.0	6.0 (1)	0-18.0	-	-	0.51
副作用のため中止	0	0-4.7	0	0-17.6	-	-	-

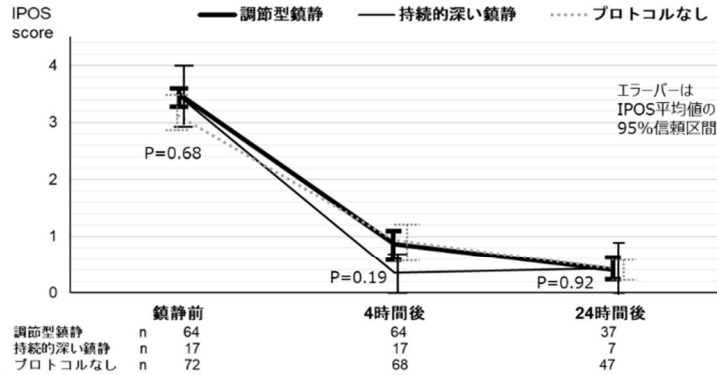
p値は Kriskal-Wallisによる3群間の検定 ** p<0.004 Bonferroni訂正による有意確率

(3) 苦痛と意識の推移

IPOS 平均値は 4 時間後には調節型 0.9、持続的深い鎮静 0.4 に低下し 24 時間後も維持された。RASS 平均値は、4 時間後は調節型-2.6、持続的深い鎮静-3.9 で調節型の方が有意に浅い鎮静状態が保たれた。

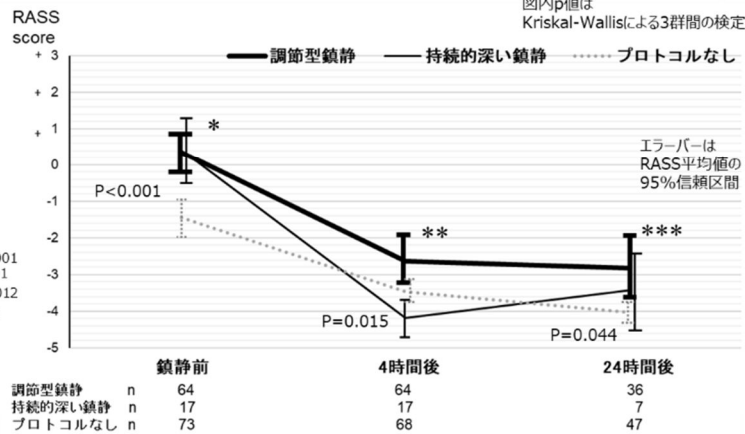
図5 IPOS RASS

IPOS値の変化



RASS値の変化

Bonferroni訂正による有意確率
 *調節型鎮静-プロトコルなし p<0.001
 持続的深い鎮静-プロトコルなし p=0.01
 **調節型鎮静-持続的深い鎮静 p=0.012
 ***調節型鎮静-プロトコルなし p=0.054



(4) 経時的変化

調節型鎮静プロトコルで、コミュニケーションを保持しながら不穏の軽減と症状緩和が得られた割合は、4 時間後 17%、24 時間後 25% であり、持続的深い鎮静プロトコルと比較して高い傾向であった。精神運動興奮は 4 時間後には両プロトコル共に大部分で軽減した。IPOS2 以上は 4 時間後には両プロトコル共に 1-2 割に低下した。呼吸数は両プロトコル共に大きな変化は認めなかった。ミダゾラム平均投与量は、調節型鎮静プロトコルでは時間 1 mg で開始し時間 1 mg 程度で維持され、持続的深い鎮静プロトコルでは時間 6 mg で開始し時間 2-3 mg で維持された。

表 2 経時的変化

		鎮静開始時	95%信頼区間	4h後	95%信頼区間	24h後	95%信頼区間
コミュニケーション保持し症状緩和達成*1 % (人数)	調節型	3 (2/63)	0-8	17 (11/63)	8-27	25 (9/36)	10-40
	持続的深い	6 (1/17)	0-18	12 (2/17)	0-29	0 (0/7)	0-42.9
	プロトコル外	7 (5/72)	1-13	16 (11/68)	7-25	15 (7/47)	4-25
精神運動興奮*2 MDAS≥2 % (人数)	調節型	65 (24/37)	49-81	6 (2/36)	0-13	5 (1/22)	0-14
	持続的深い	78 (7/9)	44-100	0 (0/9)	0-33	0 (0/4)	0-75
	プロトコル外	65 (20/31)	47-82	10 (3/31)	0-21	0 (0/23)	0-13
中等度以上の身体的症状*3 IPOS≥2 % (人数)	調節型	100 (27/27)	89-100	19 (5/27)	3-44	0 (0/14)	0-21
	持続的深い	87 (7/8)	58-100	12 (1/8)	0-42	0 (0/3)	0-100
	プロトコル外	100 (41/41)	93-100	27 (10/37)	12-42	8 (2/24)	0-20
呼吸数 回/分 平均値	調節型	16.2	14.5-18.0	14.8	13.1-16.6	15.8	13.5-18.2
	持続的深い	18.6	15.4-21.8	16.8	13.7-19.9	20.3	8.5-32.1
	プロトコル外	18.3	16.4-20.2	15.4	13.7-17.2	16.5	14.5-18.6
ミダゾラム投与量 mg/時間	調節型	1.1	0.8-1.3	1.0	0.8-1.1	1.2	0.9-1.5
	持続的深い	6.4	2.9-9.9	1.5	1.2-1.7	3.1	0.8-5.3
	プロトコル外	1.8	1.2-2.5	1.5	0.9-2.1	1.4	1.0-1.8

*1 CCS 0-2 & RASS ≤ +1 & STAS ≤ 2 *2 せん妄が鎮静の対象症状の患者 *3 せん妄以外が鎮静の対象症状の患者
 * p<0.001 ** p=0.011 Bonferroni訂正による有意確率

(5)考察

①プロトコルの意図した苦痛緩和治療結果が再現性を持って得られ安楽死と区別された

鎮静プロトコルを使用してまず単施設で、そして多施設で観察研究を行ったが、この2回の観察研究でプロトコルの結果に再現性を認めた。鎮静開始4時間後の治療目標の達成は、調節型鎮静プロトコルでは単施設で69%、多施設で77%、持続的深い鎮静プロトコルではそれぞれ83%と88%であった。鎮静プロトコル使用により再現性を持って同程度の割合で患者の治療目標の達成が可能であった。また治療プロトコルによって、目標として意図した治療結果が再現され、単施設での結果と一致した。4時間後の症状の強さ(IPOS)の平均が、調節型鎮静プロトコルで3.5(強い症状~耐えられない)から0.9(気にならない程度の症状)、持続的鎮静プロトコルで3.5から0.4(気にならない程度~症状全くなし)に低下した。一方、4時間後の意識レベル(RASS)の平均は、調節型が持続的深い鎮静よりも有意に高く保たれた(それぞれ-2.6(呼びかけで反応ある浅い鎮静) vs. -4.2(呼びかけても反応ない深い鎮静)。つまり、調節型では一部の患者の意識を維持しながら十分な症状緩和が得られたのに対し、持続的深い鎮静では、より迅速で確実な症状緩和が得られたものの、大部分の患者の意識が昏睡(深い鎮静)へ低下した。このように、プロトコルに基づいた鎮静でプロトコルの意図した苦痛緩和治療結果が再現性を持って得られることより、患者を死亡させることを目的として薬物を投与する安楽死と明確に区別されることが示された。

安全性が再現性を持って示され、安楽死とは全く異なる医療行為であることが示された

プロトコルに基づいた鎮静の安全性が示された。鎮静プロトコルに関連したと臨床的に判断された致死的な事例は、単施設の研究では0%(0/50)であったのに対し、多施設では1%(1/81)であった。既存の文献によると、苦痛緩和のための鎮静による致命的な合併症の発生は、0%(0/89)、2%(2/114)、4%(4/102)であった。鎮静薬の使用が患者の死を直接引き起こしたかどうかを判断することは、因果関係の判断を医師の主観的推定に頼っているため正確には困難である。しかし、今回の研究結果と既存の同様の鎮静に関する観察研究に加えて、鎮静薬を使用した場合と使用しなかった場合で患者の生存率に有意な差がなかったという既存の報告より、重篤な合併症は稀であるか、少なくともこの死亡直前の極限的な状態においては許容範囲内で発生するというを示唆している。このように安全性が再現性を持って示されたことで、安楽死とは全く異なる医療行為であることが示された。

症状緩和のための間接的な結果としての昏睡と、意図的な昏睡の2つの意味がある

注目すべき点として、調節型鎮静では一定の割合の患者が昏睡(深い鎮静状態)になった一方で、持続的深い鎮静では必ずしも昏睡にならなかった。つまり、ミダゾラムを調節型鎮静プロトコルに従って投与した患者の45%が、十分な症状緩和を図ろうとした結果、4時間後には昏睡状態になっていた。一方、持続的深い鎮静のすべての患者が昏睡にはならず(93%)、24時間後生存した7人のうち3人は、浅い鎮静状態で十分な症状緩和が得られていたために、昏睡にはならなかった(わざわざ昏睡になるように鎮静薬を増量されなかった)。これは、深い持続的鎮静プロトコルを使用しているにもかかわらず、なるべく必要最小量で調整していることと、深い鎮静を導入してもその後は「ずっと昏睡にさせる」と思って調整するわけではなく、一緒に苦痛を評価して「苦しくない範囲で調整する」ということが無意識的に起こっていた現れではないかと考えられる。これらの結果から、「昏睡」には、症状緩和のための間接的な結果としての昏睡と、意図的な昏睡の2つの意味があることが示唆された。

緩和ケア専門施設以外でも有効で安全な標準的な鎮静の実践が可能となる

現在までのところ、「昏睡(深い鎮静)」が結果を指すのか意図を指すのかについてのコンセンサスはない。このため、持続的深い鎮静が何を指しているのかについて、矛盾や不一致をもたらしている。そこで、どのような治療が行われたかを明確にするために、鎮静プロトコルに基づいて鎮静薬の投与を行うことで、再現性のある方法で調節型鎮静と持続的深い鎮静を区別することが可能となり、より正確に治療効果と安全性を比較・解釈することが可能となる。

さらに、医師の意図に基づく鎮静ではなく、鎮静薬や評価方法を定めたプロトコルに基づく鎮静を行うことで、安楽死と明確に区別された治療行為として鎮静を実施することが出来る。患者の状態や希望に基づき調節型鎮静または持続的深い鎮静プロトコルを選択して鎮静を行うことで、効果と安全性について再現性のある治療が実施可能である。プロトコルに基づいて鎮静を行うことで、緩和ケア専門施設以外でも有効で安全な標準的な鎮静の実践が可能となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Kengo Imai, Tatsuya Morita, Naosuke Yokomichi, Masanori Mori	4. 巻 62
2. 論文標題 Efficacy of proportional sedation and deep sedation defined by sedation protocols: A multicenter, prospective, observational comparative study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Symptom Management	6. 最初と最後の頁 1165-1174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2021.06.005.	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kengo Imai, MD, Tatsuya Morita, MD, Naosuke Yokomichi, MD, PhD, Masanori Mori, MD
2. 発表標題 Efficacy of Proportional Sedation and Deep Sedation Defined by Sedation Protocols: A Multicenter, Prospective, Observational Study
3. 学会等名 the European Association for Palliative Care (EAPC) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井堅吾
2. 発表標題 調節型鎮静プロトコルと持続的深い鎮静プロトコルの効果と安全性に関する前向き観察研究
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

〔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	山口 拓洋 (Yamaguchi Takuhiro) (50313101)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	川口 崇 (Kawaguchi Takashi) (60548486)	東京薬科大学・薬学部・准教授 (32659)	

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