

- Artificial hydration therapy is limited to 1000 mL/day or less. [C]

3. Nausea/vomiting

Rationale

One small randomized controlled trial demonstrated no clear benefits of additional 1000mL/day hydration compared with pharmacological treatment in terminally ill cancer patients with median survival of 4 days²⁹. On the other hand, several audit trials on patients with better performance status and bowel obstruction suggested that artificial hydration therapy could contribute to alleviating nausea and vomiting resulting in better quality of life^{19,34}. This finding was consistent with other observation study and case series^{15, 20, 25, 27, 31, 37}.

Available empirical evidence thus suggests that 1) adequate hydration may contribute to alleviating nausea and vomiting in cancer patients with better performance status and bowel obstruction, and 2) artificial hydration therapy has no clinical benefits in alleviating nausea and vomiting in cancer patients with poor performance status, or the irreversible underlying etiology of nausea and vomiting other than bowel obstruction (e.g., cancer cachexia).

Recommendations

R030: To alleviate nausea/vomiting in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are incapable of fluid intake due to intestinal obstruction, and show no fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy at 1000 mL/day (in combination with pharmacological therapy). [B]
- No artificial hydration therapy (pharmacological therapy only). [D]
- Artificial hydration therapy at 2000 mL/day (without pharmacological therapy). [E]

Recommendation

R031: To alleviate nausea/vomiting in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are incapable of fluid intake due to intestinal obstruction, and have fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy at 500–1000 mL/day or less (in combination with pharmacological therapy). [B]
- No artificial hydration therapy (pharmacological therapy only). [C]
- Artificial hydration therapy at 2000 mL/day (without pharmacological therapy). [E]

Recommendation

R032: To alleviate nausea/vomiting in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 weeks or less:

- No artificial hydration therapy (pharmacological therapy only). [B]
- Artificial hydration therapy at 500–1000 mL/day or less (in combination with pharmacological therapy). [D]
- Artificial hydration therapy at 2000 mL/day (without pharmacological therapy). [E]

4. Thirst

Rationale

One small randomized controlled trial demonstrated no significant benefits of additional 1000mL/day hydration compared with nursing care in terminally ill cancer patients with median survival of 4 days²⁹, and this result is consistent with an well-conducted audit study that showed nursing care without artificial hydration alleviated sensation of thirst in most terminally ill patients^{21,38}. A large observation study demonstrated that patients receiving 1000mL/day or more hydration during the last 3 weeks showed significantly less severe objective findings of dehydration than those receiving no or less than 1000mL/day hydration, but the absolute difference was small and the hydration groups demonstrated consistent deterioration in objective dehydration⁴¹. Several small observation studies revealed that sensation of thirst was not linearly associated with the levels of blood urea nitrogen, sodium, protein, and

hematocrit, but significantly associated with hyperosmolality, decreased intravenous volume (measured by arterial natriuretic peptides), stomatitis, oral breathing, and anticholinergic medications^{18, 24, 26, 32}.

Available empirical evidence thus suggests that 1) sensation of thirst in terminally ill cancer patients is a multi-etiology symptom, and hyperosmolality and decreased intravenous volume may contribute to symptom development in some patients, 2) hydration can alleviate objective findings of dehydration to some degree, but subjective sensation of thirst can be sufficiently alleviated by nursing measures without artificial hydration therapy. In patients with better performance status and correctable dehydration, artificial hydration therapy appear to be effective in alleviating thirst, although no clinical observations on this study population exist.

Recommendations

R040: To alleviate thirst in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are incapable of oral fluid intake due to intestinal obstruction, and have no fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy at 1000–1500 mL/day. [C]

R041: To alleviate thirst in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 weeks or less, are capable of oral fluid intake, and have no fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy at 500–1000 mL/day. [D]
- No artificial hydration therapy (nursing oral care only). [B]

R042: To alleviate thirst in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 weeks or less, are hardly capable of oral fluid intake due to intestinal obstruction (peritonitis carcinomatosa), and have fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy at 500–1000 mL/day. [D]
- Artificial hydration therapy increased from 1000 mL/day to 2000 mL/day. [E]
- No artificial hydration therapy (nursing oral care only). [B]

5. Pleural effusion

Rationale

We have had no intervention trials with primary end-points of pleural effusion. One large multicenter prospective observation study suggested that patients receiving 1000mL/day or more hydration during the last 3 weeks experienced significantly severe pleural effusion than those receiving no or less than 1000mL/day hydration⁴¹. This was consistent with a nation-wide opinion survey⁴³.

Available empirical evidence thus suggests that 1) less than 1000mL/day hydration is unlikely to deteriorate pleural effusion, 2) 1500–2000mL/day hydration can deteriorate pleural effusion, and 3) volume reduction can alleviate pleural effusion.

Recommendations

R050: To prevent pleural effusion-related distress in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are capable of oral fluid intake, and have symptomatic pleural effusion:

- No artificial hydration therapy. [B]
- Artificial hydration therapy is limited to 500–1000 mL/day or less, if performed. [C]

R051: To prevent pleural effusion-related distress in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are capable of oral fluid intake but are receiving artificial hydration therapy at 2000 mL/day, and show exacerbation of pleural effusion-related distress:

- Artificial hydration therapy gradually reduced to 500–1000 mL/day or less or discontinued. [B]

6. Bronchial secretion

Rationale

We have had no intervention trials with primary end-points of bronchial secretion. One large multicenter prospective observation study revealed no significant difference in the prevalence of bronchial secretion between the patients receiving 1000mL/day or more hydration during the last 3 weeks and those receiving no or less than 1000mL/day hydration^{41,42}. In that study, all patient had abdominal malignancy, and median of hydration volume was relatively small (700nmL/day). On the other hand, in terminally ill cancer patients receiving a median of 1500mL/day hydration experienced significantly more frequently bronchial secretion than those receiving a median of 250mL/day³⁹. These are consistent with a opinion survey and case report that suggested increased levels of hydration therapy increased the risk of development of bronchial secretion^{38,43}.

Available empirical evidence thus suggests that 1) relatively large volume of hydration (e.g., 1500mL/day or more) can deteriorate bronchial secretion, 2) in patients receiving relatively small volume of hydration (e.g., <1000mL/day), hydration volume is unlikely associated with development of bronchial secretion.

Recommendations

R060: To alleviate bronchial secretion-related distress in terminally ill cancer patients who are expected to live for a few days and have bronchial secretion-related distress:

- Artificial hydration therapy reduced to 500 mL/day or less or discontinued. [B]

7. Delirium

Rationale

For patients with opioid-induced delirium, no controlled trials examined the exact effects of hydration therapy. Some observation studies suggested that dehydration was significantly associated the reversibility of delirium, but the association seemed dependent on opioid use^{17,30,33}.

On the other hand, in patients close to death, a small randomized controlled trial demonstrated no significant benefits of 1000mL/day hydration in improving cognitive function of terminally ill cancer patients with median survival of 4 days²⁹. A multicenter observation study failed to demonstrate the beneficial effects of hydration to prevent agitated delirium⁴¹, and a Japanese historical control study also failed to demonstrated the decrease in occurrence of agitated delirium using aggressive hydration and opioid rotation, contrary to a previous report from the Edmonton group^{23,36}. These findings are consistent with other observation and case series that suggested artificial hydration appeared no beneficial in improving cognitive function in terminally ill cancer patients very close to death on a mass level^{22,30,33,38}.

Available empirical evidence thus suggests that 1) artificial hydration therapy can be useful in selected patients with opioid-induced delirium through earlier clearance of toxic metabolites in combination of opioid rotation, and 2) artificial hydration therapy has no benefits in improving delirium for most patients with organ failure.

Recommendations

R070: To alleviate delirium due to dehydration and morphine in terminally ill cancer patients, when other symptoms have been sufficiently palliated:

- Artificial hydration therapy (and opioid rotation). [B]

R071: To alleviate delirium due to no identifiable cause other than dehydration in terminally ill cancer patients, when other symptoms have been sufficiently palliated:

- Artificial hydration therapy at 1000 mL/day. [B]

R072: To alleviate delirium due to hypoxemia in terminally ill cancer patients with multiple lung metastases who are expected to live

for 1–2 weeks, and have symptomatic pleural effusion and/or edema:

- Artificial hydration therapy at 1000 mL/day. [E]

R073: To alleviate delirium due to hepatic encephalopathy in terminally ill cancer patients with multiple liver metastases who are expected to live for 1–2 weeks, have symptomatic ascites and/or edema:

- Artificial hydration therapy at 1000 mL/day. [E]

8. Fatigue

Rationale

In patients with poor performance status, a randomized controlled trial demonstrated no significant benefits in alleviating fatigue of 1000mL/day hydration compared with 100mL/day hydration⁴⁴.

On the other hand, an audit trial demonstrated that artificial hydration therapy could contribute to alleviating fatigue resulting in better quality of life in patients with better performance status¹⁹. The backgrounds of the patients who received some benefits from this intervention included better performance status, bowel obstruction, and estimated survival of several months or longer.

Available empirical evidence thus suggests that 1) artificial hydration therapy is ineffective in improving fatigue in patients close to death, 2) artificial hydration therapy can be effective in improving fatigue in patients with better performance status, bowel obstruction, and estimated survival of several months.

Recommendations

R080: To alleviate fatigue in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 months, are incapable of oral fluid intake due to intestinal obstruction, but show a performance status of 2 or better:

- Artificial hydration therapy at 1000–2000 mL/day. [B]

R081: To alleviate fatigue in terminally ill cancer patients who are expected to live for 1–2 weeks or less, and show a performance status of 3 or worse:

- Artificial hydration therapy at 1000–1500 mL/day. [E]

9. Peripheral edema

Rationale

We have had no intervention trials with primary end-points of peripheral edema. One large multicenter prospective observation study suggested that patients receiving 1000mL/day or more hydration during the last 3 weeks experienced significantly severe peripheral edema than those receiving no or less than 1000mL/day hydration⁴¹. This is consistent with small observation and a nation-wide opinion survey^{35, 38, 43}.

Available empirical evidence thus suggests that 1) more than 1000mL/day hydration is likely to deteriorate peripheral edema, and 2) volume reduction can alleviate peripheral edema.

Recommendations

R090: To prevent edema-related distress in terminally ill cancer patients with no fluid retention symptoms:

- Artificial hydration therapy is limited to 1000 mL/day or less, if performed. [B]

R091: To alleviate edema-related distress in terminally ill cancer patients who have edema-related distress:

- Artificial hydration therapy reduced to 1000 mL/day or less. [C]

Comments

This paper illustrates a process of development of a clinical guideline of artificial hydration therapy in Japan, along with general recommendations and examples of quality-of-life related part of the guideline. The contents of recommendations are generally consistent with existing clinical guidelines published from Western countries²⁻⁷, but this is, to our knowledge, the first clinical guideline constructed using the formal evidence-based and consensus-building methodology. The prospective observation study to assess the efficacy of this guideline is now ongoing, and the results could contribute to revising the recommendations.

Reference

1. Morita T, Shima Y, Adachi I, Japan Palliative Oncology Study (J-POS) Group. Attitudes toward terminal dehydration of Japanese physicians: a nationwide survey. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4699-4704.
2. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent Ent Nutr* 2001; 26: 82-83SA
3. Biswas B, Dunphy K, Ellershaw J, et al. Ethical decision-making in palliative care: artificial hydration for people who are terminally ill. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. 1994.
4. Bozzetti F, Amadori D, Bruera E, et al. Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminally ill cancer patients. *European Association for Palliative Care Nutrition*. 1996; 12: 163-7.
5. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 223-33.
6. Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer (2001). *Br J Cancer* 2003; 89: S107-10.
7. Emanuel LL, Ferris FD, von Gunten CF et al. EPEC-O: Education in Palliative and End-of-Life Care for Oncology. The EPEC Project, Chicago, IL, 2005. (www.epec.net, accessed on February 1, 2006)
8. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al: Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 240-247.
9. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S: The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999d; 7: 128-133.
10. Hirai K, Miyashita M, Morita T et al. Good death for the Japanese: a qualitative study. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 140-147.
11. Medical Information Distribution Service. Recommendations in making a clinical guideline. (<http://minds.jcqh.or.jp/st/svc115.aspx>, accessed on October 31, 2004).
12. Jones J, Hunter D. Consensus medical and health services research. IN; Chassin M, Brook R. Consensus Methods. Characteristics and Guidelines for Use. *AJPH* 1984, 74: 979-983
13. Morita T, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med* 2005; 8:716-29.
14. Moley JF, August D, Norton JA, et al. Home parenteral nutrition for patients with advanced intraperitoneal cancers and gastrointestinal dysfunction. *J Surg Oncol* 1986; 33: 186-9.
15. August DA, Thorn D, Fisher RL, et al. Home parenteral nutrition for patients with inoperable malignant bowel obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 323-7.
16. Chapman C, Bosscher J, Remmenga S, et al. A technique for managing terminally ill ovarian carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 88-91.
17. Yan E, Bruera E. Parenteral hydration of terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 40-3.
18. Burge FI. Dehydration symptoms of palliative care cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 454-64.
19. King LA, Carson LF, Konstantinides N, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecologic malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynecol Oncol* 1993; 51: 377-82.
20. Fainsinger RL, Spachynski K, Hanson J, et al. Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). *J*

Pain Symptom Manage 1994; 9: 12–8.

21. McCann RM, Hall WJ, Groth–Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994; 272: 1263–6.
22. Waller A, Hershkowitz M, Adunsky A. The effect of intravenous fluid infusion on blood and urine parameters of hydration and on state of consciousness in terminal cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 1994; 11: 22–7.
23. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, et al. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 287–91.
24. Ellershaw JE, Sutcliffe JM, Saunders CM. Dehydration and the dying patient. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 192–7.
25. Mercadante S. Bowel obstruction in home–care cancer patients: 4 years experience. *Support Care Cancer* 1995; 3: 190–3.
26. Musgrave CF, Bartal N, Opstad J. The sensation of thirst in dying patients receiving i.v. hydration. *J Palliat Care* 1995; 11: 17–21.
27. Philip J, Depczynski B. The role of total parenteral nutrition for patients with irreversible bowel obstruction secondary to gynecological malignancy. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 104–11.
28. Pironi L, Ruggeri E, Tanneberger S, et al. Home artificial nutrition in advanced cancer. *J R Soc Med* 1997; 90: 597–603.
29. Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, et al. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal–stage cancer. *Int J Palliat Nurs* 2000; 6: 370–4.
30. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786–94.
31. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000; 8: 188–91.
32. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, et al. Determinants of the sensation of thirst in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 177–86.
33. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, et al. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 997–1006.
34. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 281–8.
35. Morita T, Tei Y, Inoue S, et al. Fluid status of terminally ill cancer patients with intestinal obstruction: an exploratory observational study. *Support Care Cancer* 2002; 10: 474–9.
36. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003; 6: 557–63.
37. Ventafridda V, Ripamonti C, Caraceni A, et al. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori* 1990; 76: 389–93.
38. Andrews M, Bell ER, Smith SA, et al. Dehydration in terminally ill patients. Is it appropriate palliative care? *Postgraduate Medicine* 1993; 93: 201–208.
39. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The Effect of hydration on death rattle and sensation of thirst in terminally–ill cancer patients. *Terminal Care* 1998; 8: 227–232.
40. Vullo–Navich K, Smith S, Andrews M, et al. Comfort and incidence of abnormal serum sodium, BUN, creatinine and osmolality in dehydration of terminal illness. *Am J Hosp Care* 1998; Mar/Apr: 77–84.
41. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol* 2004; 6: 370–374.
42. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multicenter, prospective, observational study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 533–539.
43. Morita T, Shima Y, Miyashita M, et al. Physician– and nurse–reported effects of intravenous hydration therapy on symptoms of terminally ill patients with cancer. *J Palliat Med* 2004; 7: 683–693.
44. Bruera E, Sala R, Rico MA, et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol*

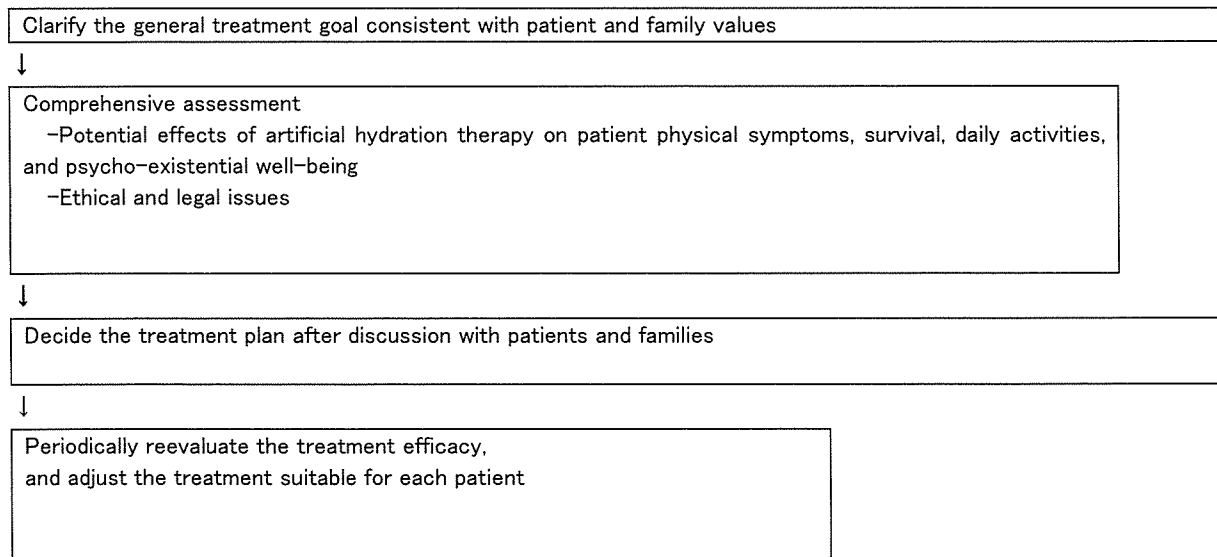
2005; 23: 2366–2371.

45. Adachi I. Supportive care for terminally ill cancer patients. Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Research Grant for Cancer Prevention. 1999; p.404–409.

Table 1 Recommendation tables

- A. Sufficient research evidence (level I or consistent findings from level II evidence) and sufficient clinical agreement. We strongly recommend the intervention, when the treatment is consistent with patient preference and the treatment effect is monitored.
- B. Fair research evidence (single or inconsistent findings from level II or level III–V evidence) and sufficient clinical agreement. We recommend the intervention, when the treatment is consistent with patient preference and the treatment effect is monitored.
- C. No research evidence available but fair clinical agreement. We can recommend the intervention, if the treatment is consistent with patient preference and the treatment effect is monitored.
- D. No research evidence to support the intervention available and inadequate clinical agreement. We recommend the indication of the intervention only in the specific situation that the patient wants the treatment after being fully informed and the treatment effect is closely monitored.
- E. Sufficient or fair research evidence (level I–V) and sufficient clinical agreement about the ineffectiveness or harmfulness of the treatment. We recommend not performing the intervention when the treatment is consistent with patient preference and the treatment effect is monitored.

Figure 1 Conceptual framework



苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン

厚生労働省厚生科学研究

「がん医療における緩和医療及び精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班

苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会

作成 2004年09月30日

IV 開発過程

IV-1) 開発過程

本ガイドラインは、厚生労働省厚生科学研究「がん医療における緩和医療及び精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班の「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会」が作成し、日本緩和医療学会理事会が承認したものである。

まず、系統的文献検索、および、国内外の既存のガイドラインをもとに、厚生科学研究「がん医療における緩和医療及び精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班の「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン草案作成小委員会」が草案を作成し、妥当性を「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会」がデルファイメソッドによって審議し暫定稿を作成した。さらに、外部委員、エンドユーザー、および、患者遺族の評価を得た後に、再びデルファイメソッドを行い、緩和医学専門誌のpeer-reviewを得て、最終版を作成した。最後に、委員の所属する診療機関における患者を対象として実施可能性を確認した。

1. 系統的文献検索

1～3) に該当する論文114編を対象とした。

1) 1990年から2003年4月までに出版された医学論文をPUBMEDによって検索した。検索語は、「palliative sedation OR terminal sedation」を用いた。該当した論文279編のうち、以下の基準に当てはまる論文64編を得た。

適格基準

- ・英語論文
- ・実証研究、系統的レビュー、または、著者の見解が記載されたもの

除外基準

- ・症状としてのsedation（傾眠、ねむけ）を扱っているもの
- ・集中治療における鎮静を扱っているもの
- ・健康人、小児、動物を対象としたもの
- ・薬理学的研究、生理学的研究
- ・内視鏡検査など処置に伴う鎮静を扱ったもの

2) 日本語文献として、1990年から2003年4月までに出版された医学論文を日本医学中央雑誌をもちいて検索した。また、「ターミナルケア」、「緩和医療学」、「死の臨床」誌を創刊号からhand searchを行った。検索語は、「鎮静 または セデーション」を用いた。原著論文11編を得た。

3) 1), 2) の引用文献から39編を得た。

2. 資料

出版されていないガイドライン4編、および、作成時点での未発表論文5編を資料として用いた。

3. 文献の根拠の水準と推奨レベル

各論文の根拠の水準を評価するために、Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

(2001) を使用し、レベル 4 をさらに 6 つに分類した (表4)。得られた論文の根拠のレベルはほとんどが 4 以下であった (文献の各文末に記載) ため、根拠の水準に基づく推奨レベルは用いなかった。

4. 妥当性の検証

1) 1 回目のデルファイ法

判断の資料とするために文献要約と全文を委員に配布した。

ガイドライン草稿を 145 単位に区切り、それぞれについて妥当性を 1 (適切でない) から 9 (適切である) の 9 件法で評価を求めた。その結果、

中央値 8 以上の項目が 138 項目 (最小と最大の差が 5 以下: 107 項目、6 以上: 31 項目)、中央値が 7 以上 8 未満の項目が 7 項目であり、中央値が 7 未満の項目はなかった。項目ごとに中央値、最小値、最大値を各委員に公開し、会議によって相違点を議論した。

2) 2 回目のデルファイ法

修正したガイドライン草稿を 137 単位に区切り、妥当性の評価を求めた。その結果、全ての項目で中央値が 8 以上、かつ、最小と最大の差が 5 以下であった。主要な意見の相違を認めないと考え、小修正を加えたものを委員会の暫定稿とした。

3) 外部委員、エンドユーザー、患者遺族による評価

委員会の暫定稿に対して、外部委員 (本ガイドラインの作成に関与していなかった専門家) 5 名、緩和ケア病棟・緩和ケアチームで診療している医師・看護師 5 名、患者遺族 5 名に自由記述による評価を求め、評価を委員に配布した。

4) 3 回目のデルファイ法

再び修正した暫定稿を 137 単位に区切り、妥当性の評価を求めた。その結果、135 項目で中央値 8 以上、最小と最大の差が 5 以下であった。2 項目で中央値は 8 以上だが最小と最大の差が 6 であったため、修正を加え再評価を求めたところ、中央値 9、最小 7 となった。

5. 専門雑誌での peer-review

ガイドラインを Journal of Palliative Medicine に投稿し、原著論文として受理された (Morita T et al. J Palliat Med, in press)。小修正を加えた後に、フローチャート、説明例を含めてガイドラインとして適切であるかの評価を求め、委員全員がガイドラインとして適切であるという結論に達したため、ガイドラインの決定稿とした。

表4 本ガイドラインで使用した根拠の水準

1a	Randomized controlled trial の系統的レビュー
1b	Randomized controlled trial
1c	全か無かの case series
2a	Cohort study の系統的レビュー
2b	質の高い cohort study
2c	Outcome research, ecological studies
3a	Case-control study の系統的レビュー
3b	質の高い case-control study
4a	Randomized controlled trial 以外の介入研究
4b	質の低い Cohort study
4c	Cross-sectional study
4d	質の低い case-control study、あるいは、case series
4e	Case reports
4f	質的研究
5	専門家の意見

6. フィールドテスト

委員の所属施設5施設の患者31名において、実際にガイドラインを運用し、実施可能であることを確認した。

7. 日本緩和医療学会の承認

日本緩和医療学会理事会において承認した。

8. ガイドライン開発者

1) 責任者 森田達也 緩和医学 (聖隷三方原病院 緩和支援診療科)

2) ガイドライン草案作成小委員会

森田 達也 緩和医学 (聖隷三方原病院 緩和支援診療科)

木澤 義之 緩和医学 (筑波大学大学院人間総合科学研究科)

岡田美賀子 看護学 (聖路加国際病院 緩和ケア病棟)

向山 雄人 腫瘍学 (財団法人癌研究会附属病院 内科)

明智 龍男 精神医学 (名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野、国立がんセンター研究所支所 精神腫瘍学研究部)

尾藤 誠司 方法論 (国立病院東京医療センター 内科)

3) ガイドライン作成委員会

池永 昌之 緩和医学 (淀川キリスト教病院 ホスピス)

志真 泰夫 緩和医学 (筑波メディカルセンター病院 緩和医療科
【作成時】国立がんセンター東病院 緩和ケア病棟)

林 章敏 緩和医学 (聖路加国際病院 緩和ケア病棟)

河 正子 看護学 (東京大学大学院医学系研究科 ターミナルケア看護学分野)

二見 典子 看護学 (ピースハウス病院 看護部)

大谷木靖子 看護学 (昭和大学横浜市北部病院 看護部)

下山 直人 麻酔・疼痛学 (国立がんセンター中央病院 緩和ケア科)

中保 利通 麻酔・疼痛学 (東北大学病院 緩和ケアセンター)

安達 勇 腫瘍学 (静岡県立静岡がんセンター 緩和医療科)

清水 哲郎 倫理学 (東北大学大学院 文学研究科哲学専攻分野)

白浜 雅司 倫理学 (三瀬村国民健康保険診療所)

大西 秀樹 精神医学 (神奈川県立がんセンター 精神科)

栗原 幸江 ソーシャルワーク (静岡県立静岡がんセンター 緩和医療科)

稲葉 一人 法学 (科学技術文明研究所 元大阪地方裁判所判事)

9. 外部委員

田中 桂子 緩和医学 (静岡県立静岡がんセンター 緩和医療科)

兵頭一之介 腫瘍学 (国立病院四国がんセンター 内科)

平賀 一陽 麻酔・疼痛学 (国立がんセンター中央病院 麻酔科)

内富 庸介 精神医学 (国立がんセンター研究所支所 精神腫瘍学研究部)

田村 恵子 看護学 (淀川キリスト教病院 ホスピス)

10. エンドユーザー評価者

安保 博文 (六甲病院 緩和ケア病棟)

茅根 義和（日本赤十字医療センター 緩和ケア科）
 小原 弘之（国立療養所山陽病院 緩和ケア病棟）
 梅田 恵（昭和大学病院 緩和ケアセンター）
 戸谷 美紀（国立がんセンター中央病院 緩和ケアチーム）

IV-2) 今後の検討点

以下の点については、本ガイドラインで十分な検討ができなかったため、改訂の際に検討する。

1. 対象・方法

- ・緩和ケア病棟、緩和ケアチーム以外における適用可能性
- ・ガイドラインを使用する医療者に求められる条件（研修、教育、専門性など）
- ・日本語、英語以外の言語圏での文献の検討
- ・費用対効用比の検討
- ・推奨の程度の明記
- ・持続的深い鎮静以外の選択肢（間欠的鎮静、浅い鎮静を含む）についての詳しい検討

2. 定義

- ・生命の質、死の過程・死の質（quality of life, dying and death）の定義
- ・1次的鎮静、副次的鎮静の定義
- ・家族の定義の妥当性

3. 臨床的・医学的項目

- ・鎮静により苦痛が緩和されている根拠の明示
- ・せん妄が患者に苦痛になるかの明示
- ・鎮静を行う前に行うべき治療についてのより詳細な検討
- ・耐えがたい苦痛の妥当性（患者評価に加えて、社会一般に納得できるものであることが必要か）
- ・鎮静の決定をするのに必要十分な意思決定能力の明示
- ・文書同意の必要性
- ・家族の同意の必要性
- ・情報提供を行う臨床上の判断基準、倫理的根拠についてのより詳細な検討
- ・鎮静の適応となる生命予後の妥当性
- ・鎮静の適応となる身体条件としての「原疾患の増悪」の妥当性
- ・薬物投与アルゴリズムのより詳細な検討（投与量の漸増方法など）
- ・プロポフォール、ケタミンの鎮静薬としての妥当性
- ・各鎮静薬が鎮静を経ずに苦痛緩和作用を有しているかの検討
- ・鎮静を受けた患者の遺族に対するケアのあり方
- ・ガイドラインの実効性の検討

4. 生命倫理的・法学的項目

- ・2重効果の原則の役割
- ・複数の専門家による法学的見解の妥当性
- ・DNRについての生命倫理的・法学的妥当性

V 文献的検討の要約

V-1) 医学的検討

1. 頻度

鎮静の施行頻度を調べた多施設の前向き研究は存在しない。表5に報告されている鎮静の施行率を示す (Chiu, 2001; Fainsinger, 1991, 1998a, 2000a, 2000b; 池永, 1995; 近藤, 2002; Morita, 1996d; Stone, 1997b; Ventafridda, 1990)。持続的深い鎮静の頻度は、6.7%から68%まで大きな差がある。これらの研究における累積患者数から計算した持続的深い鎮静の施行率は27% (437/1617)、および、各報告の鎮静率の中央値は21%であった。

イタリアの13の在宅ホスピスにおける研究では、持続的深い鎮静の施行率は0~60% (中央値=36%) であった (Peruselli, 1999)。我が国の緩和ケア病棟81施設を対象とした調査では、身体的苦痛に対する持続的深い鎮静の施行率は、33施設 (41%) で10%未満、43施設 (53%) で10~50%、5施設 (6.2%) で50%以上であった (Morita, 2004a)。我が国の癌治療病棟と緩和ケア病棟の看護師を対象とした調査では、持続的深い鎮静を必要とした患者の累積割合は31% (35214/111990) であった (Morita, 2004b)。

以上から判断して、持続的深い鎮静の施行頻度は、全患者の20-35%と見積もられる。

表5 頻度・対象症状

	累計	Ventafridda 1990 イタリア	Fainsinger 1991 カナダ	池永 1995 日本	Morita 1996d 日本	Stone 1997b イギリス
場所 対象数		120	100	202	143	115
持続的深い鎮静 (%)	27% (437/1617)	53	16	68	(20)	26
鎮静					48	
対象症状† (%)	(n=1074)					
せん妄・混乱	12	7.4	10	11		16
呼吸困難	8.5	22		17		5.2
全身倦怠感	7.2			39		
疼痛	4.0	21	6.1	0.95		5.2
嘔気・嘔吐	1.1	3.2				
出血	0.2					
精神的苦痛	1.3					
家族の苦痛	0.3					6.8

2. 対象症状

表5に示した研究からは、全患者を母数とした持続的深い鎮静の対象症状は、せん妄（12%）、呼吸困難（8.5%）、倦怠感（7.2%）、疼痛（4.0%）、嘔気・嘔吐（1.1%）、精神的苦痛（1.3%）などであった。

27論文を対象とした系統的レビューでは、鎮静の対象症状は不穏（26%）、疼痛（21%）、混乱（14%）、呼吸困難（12%）、ミオクローヌス（11%）、精神的苦痛（9%）、嘔気・嘔吐（3%）であった（Cowan, 2001）。また、2つの観察的研究におけるせん妄症状に対する持続的深い鎮静の施行率は、全患者の5.9%、10%であった（Morita, 2001a; Stiefel, 1992）。

以上から判断して、鎮静の主要な対象症状は、せん妄、呼吸困難、疼痛であり、時に、倦怠感、嘔気・嘔吐、ミオクローヌス、精神的苦痛などが対象となると考えられる。

3. 鎮静期間

間欠的鎮静を含む鎮静の施行期間の中央値は5日以下であり、最長期間は5～47日であった（池永, 1995; Stone, 1997b; Fainsinger, 1998a, 2000b; Chiu, 2001; 近藤, 2002）。また、114例を対象とした観察的研究では、56%が48時間以下、13%が1週間以上であった（Sykes, 2003）。27論文を対象とした系統的レビューでは、ケースシリーズ10編での鎮静期間が中央値1.3日（0.1-11日）、症例報告12編での中央値が4日（0.5-29日）であった。

以上より、鎮静期間は多くが数日以下であるが、1週間以上の鎮静が行われる場合もあると考えられる。

Fansinger 1998a 南アフリカ	Fainsinger 2000a カナダ	Fainsinger 2000b イスラエル	南アフリカ	南アフリカ	スペイン	Chiu 2001 台湾	近藤 2002 日本
79	150	100	94	93	100	251	70
(18)	6.7	15	29	36	22	(13)*	(11)
30						28	33
	6.0	14	8.7	23	16		
	0.67	1.0	13	12	2.0		
		1.0	4.4	1.1	0.99		
			6.4	3.3			
		1.0			2.0		
			1.1	1.1	5.1		
					4.0		

*:「通常死亡前に中止」, †: 持続的深い鎮静の対象症状が明記されている研究において全患者を母数とした%

4. 使用薬剤

複数の薬剤の有用性を比較した無作為化比較試験はない。

表6に鎮静に使用された薬剤をまとめた (Chiu, 2001; Fainsinger, 1998a, 2000a, 2000b; 池永, 1995; 近藤, 2002; Morita, 1996d; Stone, 1997b; Sykes, 2003)。12報告のうち10報告でミダゾラムがもっとも高頻度で使用されていた。ミダゾラムの投与量の中央値は10-53mg/日、投与量の範囲は5-180mg/日であった。症例報告やケースシリーズも含めた系統的レビューにおいて、投与量の中央値は35mg/日、範囲は10-480mg/日であった (Cowan, 2001)。

ミダゾラムの他に、ジアゼパム、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系抗不安薬 (Chiu, 2001; 池永, 1995; Fainsinger, 1998a, 2000a, 2000b; Morita, 1996d; Smales, 1989)、ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなどの抗精神病薬 (Chiu, 2001; Fainsinger, 1998a, 2000a, 2000b; 池永, 1995; 近藤, 2002; McIver, 1994; Morita, 1996d; Stone, 1997b; Sykes, 2003)、フェノバルビツールなどのバルビツール (Cheng, 2002; 茅根, 1999; Fainsinger, 2000b; Greene, 1991; 池永, 1995; Morita, 1996d; Stone, 1997b; Sykes, 2003; Stirling, 1999; Truog, 1992)、および、プロポフォール (Mercadante, 1995; Moyle, 1995; Sykes, 2003) がときに用いられていた (表2)。

以上より、鎮静に用いられる標準的薬剤はミダゾラムであると考えられる。状況によっては、その他のベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗精神病薬、バルビツール、あるいは、プロポフォールが用いられる。

5. 意思決定過程

鎮静における意思決定過程に関する研究では、患者の50-55%、家族の89-96%が意思決定過程に参

表6 薬剤

	池永 1995	Morita 1996d	Stone 1997b	Fainsinger 1998a	Fainsinger 2000a
ベンゾジアゼピン系抗不安薬					
ミダゾラム (%)	46	55	80	61	50
投与量 範囲 (mg/日)				15-60	24-144
中央値 (mg/日)				30	24
ジアゼパム (%)		15			10
ロラゼパム (%)				4.3	10
その他 (%)	0.7	6	0	30	
抗精神病薬					
ハロペリドール (%)	18	33	37		
ドロペリドール (%)	2.2				
クロルプロマジン (%)		4	0	4.3	
レボメプロマジン (%)			33		20
バルビツール					
フェノバルビツール (%)	59		3		
その他 (%)	3.6	4			
プロポフォール (%)					

加した (Chiu, 2001; Morita, 1996d, 2004d)。患者が参加できない主要な理由は認知障害であった。

一般人口、あるいは、患者・家族が鎮静においてどのような意思決定過程を希望するか、代表性のある大規模集団での調査は行われていない。日本の一般人口を対象とした質問紙調査の結果を表7に示す (Morita, 2002b)。耐えがたい身体的・精神的苦痛に対しては、半数が間欠的・深い鎮静を希望した。意識が低下することやコミュニケーションができなくなることについて、85%が明確に知りたいと述べたが、6%は知りたくないとした。あらかじめ鎮静について知っておくことについては、「どんな状況でも知りたい」と回答したものが約半数であったが、「受け止められる状況なら知りたい」という回答が40%であった。自分と家族の意思が異なる時は、34%が「家族の意思に関わらず自分の意思にしたがってほしい」と述べたが、60%は家族への何らかの働きかけを希望した。

鎮静の希望には、「しっかりものを考えられること」、「死に対する準備をしておくこと」、「苦痛がないこと」など何を望ましい死にとって重要であると考えたかが関係していた (Fainsinger, 2003; Morita, 2002b)。

以上から、鎮静の意思決定においては、約半数の患者では主に認知障害のために意思決定に参加できないが、半数の患者、90%以上の家族は意思決定に加わることができると考えられる。また、苦痛が耐えがたいときにどのような治療を希望するかには、何を望ましい死にとって重要であると考えたかが関与しているため、患者個々によって希望は異なると考えられる。一般的には、苦痛緩和とともにコミュニケーションができる手段を望み、鎮静についての明確な説明を希望する場合が多い。一方、あらかじめ説明を受けることについては、受け止められる状況になってから聞きたいと考えるものが多い。家族と意思が異なる時には、家族の意見を調整した上で自分の意思が優先される方法を求めていると考えられる。

Fainsinger 2000b				Chiu 2001	近藤 2002	Sykes 2003
80	88	51	82	17	35	82
5-60	10-45	5-135	15-180			
15	23	15	53		10	
0	4	6	5			
0	11	15	0			
		3		10		
20	0	18	0	50	33	35
					4.3	
0	0	3	0	2.8		
0	0	0	5			22
0	0	0	3			4.4
						0.9

6. 効果・有害事象

鎮静の苦痛緩和効果や有害事象を、患者・家族の評価に基づく信頼性・妥当性の確認された方法で明らかにした研究はない。

遺族調査では、鎮静後にほとんど・全く苦痛が緩和された患者は60%、ときに苦痛がある程度にまで緩和された患者が28%であった (Morita, 2004d)。医療者による評価では、ミダゾラムで98%、その他の薬剤においても75%以上の苦痛緩和の効果が認められた (Cowan, 2001)。

5つの観察的研究で、鎮静を受けた患者と受けなかった患者との初診から死亡までの期間に差がないことが示されている (表8; Chiu, 2001; Fainsinger, 1998a; Stone, 1997b; Sykes, 2003; Ventafridda, 1990)。複数の生命予後因子を加えたモデルを用いて鎮静薬による影響を比較した研究においても、鎮静薬の使用による死亡までの期間への有意な影響は認められなかった (Morita, 2001d)。詳細な観察的研究では、鎮静薬による生命の短縮効果が臨床的に明確に認められたのは114例中2例 (1.8%) であった (Sykes, 2003)。

鎮静による副作用については、せん妄、呼吸抑制、循環抑制などが報告されているが、頻度は10%以下である (近藤, 2002; Morita, 1996d, 2003b)。一方、ミダゾラムによって鎮静を行った場合、耐性を生じる可能性が示されている (Bottomley, 1990; Burke, 1991; Morita, 2003b)。

以上から判断して、鎮静は75%以上の患者で有効であり、重篤な合併症や直接作用による生命短縮は少ないと考えられる。

表7 鎮静に関する希望

		「もっとも希望する」	
耐えがたい身体的苦痛	鎮静なし		2.6%
	軽い鎮静		27%
	間欠的深い鎮静		53%
	持続的深い鎮静		4.6%
	安楽死		11%
耐えがたい精神的苦痛	鎮静なし		12%
	軽い鎮静		22%
	間欠的深い鎮静		43%
	持続的深い鎮静		7.2%
	安楽死		14%
意思決定への参加		意識が低下すること	コミュニケーションができなくなること
	明確に知りたい	85%	86%
	遠まわしに知りたい	7.9%	7.9%
あらかじめの説明について	知りたくない	6.6%	6.3%
	どんな状況でも知りたい		52%
	受け止められる状況なら知りたい		40%
家族が反対している時	知りたくない		7.2%
	家族を説得してほしい		37%
	家族にかかわらず患者の意思にしたがってほしい		34%
	妥協点を見つけるよう調整してほしい		25%
	家族のいう通りにしてほしい		3.9%

7. 家族へのケア

我が国の鎮静を受けた患者の遺族を対象とした多施設研究では、78%の遺族は鎮静に満足していたが、25%は強い精神的苦痛を体験していた (Morita, 2004d)。家族の低い満足感に関係していた要因は、鎮静後に苦痛が十分緩和されなかったこと、情報提供が不十分であったこと、鎮静が生命予後を短縮すると感じたこと、鎮静以外に苦痛を緩和する手段があると感じたことであった。家族の精神的つらさに関係していた要因は、鎮静後に苦痛が十分緩和されなかったこと、意思決定の責任を負うことが負担に感じられたこと、患者の状態の変化にこころ構えができていなかったこと、医師や看護師に気持ちを十分にくみ取ってもらえないと感じたことであった。

以上より、鎮静を受ける患者の家族のケアとして、①鎮静開始後に治療効果を定期的に評価し、治療目的が達成されるよう迅速に修正を行なうこと、②十分な情報提供、特に、他の手段について十分に検討し施行したが有効ではないこと、鎮静によって生命が短縮する可能性は一般的に少ないことを説明すること、③意思決定過程を共有し家族に決定を一方向的にゆだねることはしないこと、および、④家族の心配や不安を傾聴し、悲嘆や身体的・精神的負担に対する十分な支援を行うことが推奨される。

表8 死亡までの日数の比較

	Ventafriidda 1990	Stone 1997b	Fansinger 1998a	Chiu 2001	Sykes 2003
対象数	120	115	79	251	237
鎮静を受けた患者	25	19	9±5	28±36	11-17
鎮静を受けなかった患者	23	19	6±7	25±31	13-16
P	0.57	>0.2	0.09	0.43	0.23