

JORTC が組織するプロトコール審査委員会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保する。

研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

C. 研究結果

参加施設：6、登録数：4 例、治療完了数：3 例、治療中止数：1 例

主要評価項目のデータが得られる前の死亡：0 例

安全性の評価に関わる問題：なし

D. 考察

現在までは患者登録の集積が滞っている。倫理委員会の承認を待っている研究施設の参加などによって、遅れを取り戻せると考えている。

E. 結論

緩和領域における嘔気の前向き臨床研究の実施経験は、日本全国でもごく少数である。今後の研究の課題も把握できた。本試験の完遂ならびに将来の研究の基盤ができあがりつつある。目標到達度の 75% と考える。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告書（業務項目）

消化管狭窄に伴う嘔気・嘔吐に対するオランザピンの 有効性に関する研究

金石 圭祐 JCHO 東京新宿メディカルセンター 緩和ケア内科 医長

研究要旨：治療困難ながん患者において消化管狭窄は消化管原発の腫瘍のみならず多くみられる病態である。それによりおこる嘔気嘔吐は、患者の quality of life (QOL) を大きく損ねる。その苦痛緩和に対しては多くの施設で、メトクロプラミドを中心とした制吐剤を使用しているが、十分な症状緩和が得られないことも多く、また消化管の蠕動亢進による疝痛発作の危険を伴うことは以前より問題点として指摘されている。主に化学療法による嘔気嘔吐に対して有効性を指摘されているオランザピンを消化管狭窄に対する嘔気嘔吐に使用し効果を経験しており今回メトクロプラミドとオランザピンの嘔気嘔吐に対する効果を非盲検化の無作為試験により比較検討することで消化管狭窄による嘔気嘔吐に新しい治療選択肢を提示できれば有用であるものと思われる

A. 研究目的

消化管狭窄に伴う嘔気嘔吐に対してメトクロプラミドに変わる新しい治療の選択肢としてオランザピンの有効性を検証する。

B. 研究方法

がんによる不完全消化管狭窄を有しており、嘔気が Numeric Rating Score (NRS) で 4 以上の訴えのある患者を対象にオランザピンを投与する群とメトクロプラミドを投与する群を比較する。

主要エンドポイントは 1 日おける嘔気 (NRS) の平均値の変化とした。副次エンド

ポイントは嘔気の NRS で 30%以上低下した患者の割合、嘔吐回数、満足度、治療の継続の意思とした。

登録基準を満たした患者をデータセンターにてランダム割付し、オランザピン群では投与開始日を day0 として day2 まで 3 日間連日投与する。メトクロプラミド群においては、day0 の夕から投与を開始し、day3 の昼まで投与を継続する。なお、食事については嘔気がある前に摂取していた食量とほぼ同量程度とする。(嘔気に影響を及ぼす可能性があるため)

目標症例数は40例。投与前後のNRS得点の変化量（個人内での前後差）に関する群間での平均値の差を3点、NRS得点の標準偏差を群間で共通で3点と見積もると、第一種の過誤を5%（両側）、検出力80%とした場合、各群で16人程度の被験者数が必要となる。試験途中での脱落等を考慮し、1群20人、全体で40人を目標サンプルサイズと設定した。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>）に従って本試験を実施する。

患者は担当医より医療機関の承認が得られた説明文書を渡され、口頭でも説明を受ける。自由意志に基づいて研究に参加できるように最大の配慮を行う。試験不参加による不利益がないこと、同意撤回の自由も保障される。

個人情報も各参加施設の規則に従って管理される。事務局およびデータセンターでは収集しない。データベースのセキュリティも確保する。

JORTCが組織するプロトコール審査委員会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保する。

研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

C. 研究結果

現在の進捗については、現在参加施設は16施設で、すべての施設で倫理審査委員会の下承を得ている。予定登録数40例に対して登録数は7例である。安全性の評価に関わる問題はない。（平成27年2月16日現在）

D. 考察

現在までは患者登録の集積が滞っている。その問題を解決するため、全参加施設に調査を行い原因を精査している。また、レジストリ研究との共同作業により登録を促す対策も検討している。

E. 結論

緩和領域における嘔気の前向き臨床研究の実施経験は、日本全国でもごく少数である。今後の研究の課題も把握できた。将来の研究の基盤ができあがりつつある。

F. 健康危険情報

なし

- G. 研究発表 なし
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

新規治療開発の必要な緩和ケア領域の同定に関する研究

上園 保仁 独立行政法人国立がん研究センター研究所
がん患者病態生理研究分野 分野長

研究要旨：がん患者の QOL 維持に資する漢方薬効果の科学的エビデンスの確立のため、六君子湯を用いる臨床研究を立案した。腺がん悪液質患者の体重減少抑制効果に及ぼす六君子湯の臨床効果を明らかにするため、「ゲムシタビン投与腺がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」を平成 25 年 10 月より登録開始した。目標サンプルは 40 例であり、現在継続して登録を行っている。また、「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」を併せて平成 25 年 12 月より登録開始した。目標サンプルは 40 例。臨床研究を継続して行っている。

A. 研究目的

我々はこれまでに、種々の担がん動物モデルを用い、漢方薬六君子湯の食欲増進効果およびその作用メカニズムを明らかにしてきた。基礎研究で得られた結果を臨床でも明らかにする目的で、がん患者の QOL の維持・向上のためのエビデンスを確立をめざし、平成 25 年 10 月より「ゲムシタビン投与腺がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」を開始した。

さらに「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」を行った。

B. 研究方法

当研究班で組織されるデータセンターならびに統計専門家らとともに、「ゲムシタビン投与腺がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」の患者登録を行った。

加えて、「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果- 無作為化第Ⅱ相比較試験」の患者登録を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究であるため、倫理面には特に配慮し、完成したフルプロトコールはプロトコール審査委員会に諮り承認を得たのち、

各参加施設の倫理審査委員会での承認を得ることとした。また、被験者には十分な説明を行い、説明同意文書に署名をいただいてから開始し、補償のための保険にも加入した。

C. 研究結果

「ゲムシタビン投与群がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果- 無作為化第 II 相比較試験」については現在、患者登録を開始して 12 例の登録が得られている。

また「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果- 無作為化第 II 相比較試験」については、現在 28 例の登録が得られている。

D. 考察

六君子湯はがん患者の悪液質の進行を抑制し、QOL や予後を改善する可能性があるため、本臨床研究において探索的な試験を行っている。本邦においては、膣がん患者標準治療が、ゲムシタビン単独療法から FOLFIRINOX 療法へと移行しつつある中、ゲムシタビン単独での治療を受ける患者が減少し、そのため患者登録数が伸び悩んでいる。登録期間の延長も考慮している。

「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果- 無作為化第 II 相比較試験」については概ね 1 か月あたり 2 例のペースで症例集積できている。現在までに 28 例の登

録が行われており、予定通りのスケジュール (2015 年 5 月) で患者登録は完了するものと考えている。

E. 結論

がん患者の QOL 向上のための六君子湯のエビデンスを確立するため、臨床試験を開始した。現在も患者登録を継続中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujitsuka N, Uezono Y. Rikkunshito, a ghrelin potentiator, ameliorates anorexia-cachexia syndrome. *Front Pharmacol*, 5: 271, 2014.
2. 上園保仁, 鈴木雅美, 白石成二, 宮野加奈子. オピオイドの効きにくいがん性腹膜炎の痛みのメカニズム解明ならびに作用機序に基づく奏効薬の選択. *麻酔*, 63 (Suppl): S95-S102, 2014.
3. 上園保仁, 鈴木雅美, 白石成二. オピオイドの効きにくいがん疼痛について: 動物実験で得られたデータをもとに. *ペインクリニック*, 35 (11): 1537-1546, 2014.
4. 上園保仁. Kampo の基礎的エビデンス. *医薬ジャーナル*, 51 (2): 689-691, 2015.

2. 学会発表

1. 上園保仁. がん患者の QOL を維持・向上させる代替医療、補完療法としての漢方薬. 第 8 回日本緩和医療薬学会年会. 松山 (2014 年 10 月) .
2. 上園保仁, 宮野加奈子, 鈴木雅美, 人見涼露, 小野堅太郎, 稲永清敏. オピオイドの効きにくいがん性腹膜炎の痛みや適切な治療のない口内炎痛に対する作

- 用メカニズムに基づく奏効薬の開発. 第 67 回日本自律神経学会総会. さいたま (2014 年 10 月) .
3. 寺脇潔, 柳原五吉, 澤田祐美, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 上園保仁. 新規がん悪液質モデルラットの作製及び同モデルに対する漢方薬六君子湯の改善効果. 第 7 回トランスポーター研究会九州部会. 北九州 (2014 年 11 月).
 4. 横山明信, 須藤結香, 宮野加奈子, 白石成二, 平山重人, 林田康平, 藤井秀明, 長瀬博, 樋上賀一, 上園保仁. オピオイド受容体作動薬の新規スクリーニング法の確立及び同法を用いた δ オピオイド受容体作動薬の探索. 第 7 回トランスポーター研究会九州部会. 北九州 (2014 年 11 月) .
 5. 川合田恵美, 横山明信, 根本悦子, 佐藤汐莉, 西村瞳, 宮野加奈子, 山川央, 平山重人, 白石成二, 長瀬隆弘, 藤井秀明, 上園保仁. がん性疼痛に用いられる医療用麻薬のオピオイド受容体に対する薬理学的特性の解析. 第 7 回トランスポーター研究会九州部会. 北九州 (2014 年 11 月) .
 6. 佐藤汐莉, 根本悦子, 川合田恵美, 横山明信, 西村瞳, 宮野加奈子, 平山重人, 白石成二, 長瀬博, 藤井秀明, 上園保仁. オピオイド κ 受容体アゴニストナルフラフィン誘導体の CellKey™ System を用いた受容体作動活性評価. 第 7 回トランスポーター研究会九州部会. 北九州 (2014 年 11 月) .
 7. 佐藤汐莉, 根本悦子, 川合田恵美, 横山明信, 西村瞳, 宮野加奈子, 平山重人, 白石成二, 長瀬博, 藤井秀明, 上園保仁. オピオイド κ 受容体アゴニストナルフラフィン誘導体の CellKey™ System を用いた受容体作動活性評価. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 北九州 (2014 年 11 月) .
 8. 宮野加奈子, 須藤結香, 横山明信, 西村瞳, 川合田恵美, 佐藤汐莉, 根本悦子, 中島一恵, 竹林実, 森岡徳光, 白石成二, 樋上賀一, 藤井秀明, 仲田義啓, 上園保仁. Cellular dielectric spectroscopy を用いた新たな G タンパク質共役型受容体活性評価. 第 88 回日本薬理学会年会. 名古屋 (2015 年 3 月) .
 9. 根本悦子, 川合田恵美, 横山明信, 宮野加奈子, 佐藤汐莉, 西村瞳, 平山重人, 白石成二, 藤井秀明, 上園保仁. 本邦で用いられている医療用麻薬および hydromorphone のラベルフリー CellKey™ システムを用いた特性解析 - μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体安定発現細胞を用いて. 第 88 回日本薬理学会年会. 名古屋 (2015 年 3 月) .
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

薬剤性錐体外路症状に対する薬の有効性を検証する研究

石木 寛人 東京大学医科学研究所附属病院 緩和医療科 特任助教

研究要旨：精神症状、消化器症状などがん患者の様々な症状コントロールを目的に抗精神薬が用いられる。しかし抗精神薬の副作用として薬剤性錐体外路症状がしばしば出現する。薬剤性錐体外路症状は食べられない、歩けないなど QOL の極端な低下をもたらし、かつ症状改善には月単位の時間を要する。そのため特に終末期癌患者においては ADL 制限の大きな要因となりえ、一方で医療者がこの症状を癌の悪化に伴うものにとらえて見過ごされているケースが少なくないと推測される。癌患者の QOL 改善のためには、この症状に関する実態調査、啓発活動および治療開発が求められる。本研究は探索的なレジストリ研究と検証的な介入研究とからなり、薬剤性錐体外路症状に対するロチゴチンの有効性を検証する。薬剤性錐体外路症状による ADL 低下は直接入院期間の延長につながるため、本研究でロチゴチンの有効性が示されれば、がん患者の QOL 向上のみならず、在院日数短縮に寄与できると考えている。

A. 研究目的

がん患者の薬剤性錐体外路症状に対するロチゴチンの有効性と安全性を調べる。

B. 研究方法

本研究は探索的なレジストリ研究と検証的な介入研究とからなる。いずれも多施設共同前向き研究である。

レジストリ研究は参加施設における緩和ケア介入時の患者の錐体外路症状の有無を全例登録して調査する。主要評価項目は DIEPSS を用いる。2015 年春に登録開始、2015 年中に登録終了、2016 年度中にデータ解析を予定している。現在プロトコールが完成し、参加施設間の調整および倫理審査委員会への申請作業を進めている。

介入研究は薬剤性錐体外路症状を認める症例に対してロチゴチンを投与し、症状の改善の有無を調べる。主要評価項目は DIEPSS を用いる。レジストリ研究の結果を受けて、2016 年初めに参加施設確定、倫理審査委員会申請し、2017 年度中の登録を予定してい

る。

（倫理面への配慮）

本研究は、レジストリ研究はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日 文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）」、介入研究はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 厚生労働省告示第 415 号）」に従って実施する。

患者は担当医より医療機関の承認が得られた説明文書を渡され、口頭でも説明を受ける。自由意志に基づいて研究に参加できるように最大の配慮を行う。試験不参加による不利益がないこと、同意撤回の自由も保障される。

個人情報も各参加施設の規則に従って管理される。事務局およびデータセンターでは収集しない。データベースのセキュリティも確保する。

JORTC が組織するプロトコール審査委員

会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保する。

研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

C. 研究結果

レジストリ研究

参加予定施設：6、登録数：0例

主要評価項目のデータが得られる前の死亡：0例

安全性の評価に関わる問題：なし

介入研究

参加施設：未定、登録数：0例、治療完了数：0例、治療中止数：0例

主要評価項目のデータが得られる前の死亡：0例

安全性の評価に関わる問題：なし

D. 考察

現在レジストリ研究の開始へ向けた作業が進行中である。レジストリ研究の進行に合わせて介入研究のプロトコール作成と参加施設募集を行い、レジストリ研究が終了後速やかに介入研究を実施することができると考えている。

E. 結論

抗精神薬による薬剤性錐体外路症状は精神科領域において10-30%の症例で問題になると言われている。緩和領域では症状コントロールのために抗精神薬を頻用するが、薬剤性錐体外路症状に関する実態調査や臨床研究は皆無である。薬剤性錐体外路症状

はアンメット・メディカルニーズの1つであり、今後の研究により解決を図る。レジストリ研究の体制がほぼ固まっており、これを基盤とした介入研究への移行はスムーズにできると見込まれる。現在の進捗状況は目標到達度の40%と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告書（業務項目）

呼吸困難のある患者を対象としたレジストリー研究

研究分担者 森田 達也 聖隷三方原病院 緩和支援治療科 副院長
研究協力者 森 雅紀 聖隷浜松病院 緩和医療科 医長

研究要旨：本研究の目的は、終末期がん患者の重大症状の一つである呼吸困難に対するモルヒネ持続投与の治療効果と安全性を明らかにし、それらを予測する因子を明らかにすることである。大規模レジストリー研究を計画する上での基礎データを提供するために多施設前向き観察研究を行い、第1年次はその176名の登録が終了した。本研究班で実施された大規模レジストリー研究で創出されたエビデンスは、緩和ケア領域のガイドラインと教育（厚生労働省委託事業「緩和ケア研修会」）に反映される予定である。これによって、臨床医は呼吸困難に対する具体的に明瞭な治療プロトコルを得ることができ、「がん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に貢献することが期待できる。

A. 研究目的

本研究の目的は、終末期がん患者の呼吸困難に対するモルヒネ持続投与の治療効果と安全性を明らかにし、それらを予測する因子を明らかにすることである。

B. 研究方法

多施設前向き観察研究。適格基準としては、1)ホスピス・緩和ケア病棟あるいは一般病棟に入院中の20歳以上のがん患者で、評価者が毎日診察している患者、2)呼吸困難に対してモルヒネの持続皮下・静脈注射を開始、または疼痛に対して投与していたモルヒネを呼吸困難に対して初めて増量する患者、3)Support Team Assessment Schedule 日本語版(STAS-J)でスコア2以上の呼吸困難を有する患者、4)ECOG Performance Statusが3または4の患者、

5)Communication Capacity Scale (CCS)の第4項目のスコアが2以下（コミュニケーションが可能）な患者である。呼吸困難に対してモルヒネ持続皮下・静脈注射を開始・増量する患者に対して、医師が前向きに状況を記録する。モルヒネ持続皮下・静脈注射の開始・増量後48時間観察を行う。主要評価項目はモルヒネ持続投与開始・増量後の意識維持期間である。副次的評価項目として、呼吸困難の重症度(STAS-J)や精神運動興奮の重症度(Memorial Delirium Assessment Scaleの第9項目)などが含まれる。

(倫理面への配慮)

本研究に関するインフォームドコンセントについては、疫学研究の倫理指針に定め

る「インフォームドコンセントの簡略化などに関する細則」の条件にてらして、実施した。

C. 研究結果

計16施設から176人の患者登録を得た。80人の登録を得た段階で行った中間解析の結果を以下に示す。呼吸困難を有する終末期がん患者にモルヒネ持続投与後を開始し48時間観察したところ、約3割で呼吸困難が改善し意思疎通も可能であった。しかし約2割がせん妄を呈し、約5割が意思疎通が取れなくなるか死亡した。現在最終解析中である。

D. 考察

終末期がん患者の呼吸困難に対するモルヒネ持続投与の治療効果と安全性を明らかにし、それらを予測する因子を明らかにする大規模レジストリ研究を計画する上での基礎データを提供するために多施設前向き観察研究を行い、第1年次はその登録が終了した。

最終解析の結果に基づき、第2年次では大規模レジストリ研究を計画・開始する。

E. 結論

終末期がん患者の重大症状の一つである呼吸困難に対するモルヒネ持続投与の治療効果と安全性を明らかにし、それらを予測

する因子を明らかにするための多施設前向き観察研究を行い、登録を終了した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

森雅紀、松田能宣、山田博英、小田切拓也、金石圭祐、松尾直樹、松本禎久、多田羅竜平、渡邊紘章、櫻井宏樹、森田達也. 全身状態の悪い終末期がん患者に対するモルヒネ持続投与の効果：多施設観察研究. 第19回日本緩和医療学科学術大会(2014年6月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

終末期癌患者の倦怠感および食欲不振におけるコルチコステロイド治療の
有効性と有害事象を予測する因子に関するコホート研究

松尾 直樹 外旭川病院ホスピス科 医師

研究要旨：本研究の目的は、終末期癌患者における倦怠感および食欲不振に対するコルチコステロイド治療において、日常臨床の中でも取得可能な予測因子と結果を網羅したコホートを作成することにより、コルチコステロイド治療の有効性、せん妄の出現を予測する因子を同定することである。最終的な目的は、予測因子に基づいて臨床判断を行うことで、有効性の予測される患者においてコルチコステロイド治療を行い、せん妄の出現など副作用が効果を上回ると予測される患者においてはコルチコステロイド治療を差し控える、といった意思決定に対する情報を提供することである。コルチコステロイド投与の前後において、倦怠感または食欲不振が改善した群（有効群）と無効群の背景、病態を比較することにより、コルチコステロイド治療の有用性の予測因子を探索する。

A. 研究目的

終末期癌患者の倦怠感または食欲不振に対してのコルチコステロイドによる効果・せん妄を予測する因子を明らかにする。

倦怠感の Numerical Rating Scale (NRS)
2) コルチコステロイド開始 3 日目の食欲不振の NRS
・副次的エンドポイント
コルチコステロイド開始後 3 日間のせん妄の出現：CAM、MDAS 第 9 項目

B. 研究方法

通常診療における前向き観察的研究。倦怠感または食欲不振に対してコルチコステロイド治療を受ける患者に対して、医師が前向きに状況を記録する。コルチコステロイド開始後 3 日間観察を行い、3 日後に下記エンドポイントの評価を行う。

・主要エンドポイント

1) コルチコステロイド開始 3 日目の倦

（倫理面への配慮）

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行なわれたものを解析する観察的研究である。日常診療の範囲を越えた診療とならない。評価も通常行っている施設において実施する。したがって、患者に与える治療上の不利益は生じない。また、患者情報は欠損値などに関する照会が可能なように連結可能匿名化されたのちに共同研究

者が解析し、氏名・患者 ID など患者が特定される情報は各施設外にもちだされないことにより個人情報保護する。

本研究に関するインフォームドコンセントについては、疫学研究の倫理指針に定める「インフォームドコンセントの簡略化などに関する細則」の条件にてらして、研究班としては、患者個別に同意を得る過程は必要ないと考える。すなわち、1) 本研究の対象となることで患者自身に不利益をもたらすことは全くない、2) 対象患者では文章による同意を得ることが形式的になりやすいにもかかわらず、同意を得る過程そのものが患者の負担となりうる（説明を受けることに要する時間と労力など）、3) 意識障害のある患者や身体状況が非常に不良な患者も解析対象としなければ研究目的に適した対象を得ることができない。すなわち、同意手続きのために必要な対象者数を実際上確保できない見込みが高い、4) 国際的にも知見のない領域であるため研究の重要性が高い、と考えられる。したがって、患者個別の同意は取得せずに研究を実施する。各施設の倫理委員会が必要と判断した場合には、対象集団への説明として、上記の細則にしたがい、包括同意を利用する、研究の実施を施設内に掲示するなどの方法により行う。

C. 研究結果

22 施設 207 名が登録。(うち解析対象：倦怠感 179 名、食欲不振 179 名、副次的エンドポイント 207 名)

・倦怠感の解析：

年齢 71 ± 11 歳。男性 85 名 (47%)。Palliative Performance Scale (PPS) 中央値 40。投与開始からの生存期間 28 日以下 98 名 (55%)。コルチコステロイド投与前後の倦怠感 NRS 7 → 5 ($p < 0.0001$)。初日のデキサメサゾン換算投与量 2.4mg/日。投与前後で NRS 差 ≥ 2 の有効例 86 名 (48%)。Logistic 回帰分析により、倦怠感 NRS > 5 (OR = 6.6)、PPS > 40 (OR = 4.4)、眠気がない (OR = 3.4)、腹水がない (OR = 2.3)、胸水がない (OR = 2.3) を有効性の予測因子として抽出された。

・食欲不振の解析：

年齢 71 ± 11 歳。男性 83 名 (46%)。PPS 中

央値 40。投与開始からの生存期間 28 日以下 97 名 (54%)。投与前後の食欲不振 NRS 8 → 5 ($p < 0.0001$)。初日のデキサメサゾン換算投与量 2.4mg/日。投与前後で NRS 差 ≥ 2 の有効例 89 名 (50%)。Logistic 回帰分析により、食欲不振 NRS > 4 (OR = 8.1)、眠気がない (OR = 2.8)、疼痛がある (OR = 2.7)、PPS > 40 (OR = 2.4) を有効性の予測因子として抽出された。

・副次的エンドポイント (せん妄の出現) の解析

年齢 72 ± 11 歳。男性 98 名 (47%)。Performance Status (PS) 中央値 3。PPS 中央値 40。投与開始からの生存期間 14 日以下 55 名 (27%)、15 ~ 28 日 54 名 (30%)。せん妄の発症 35 名 (17%)。初日のデキサメサゾン換算投与量 (中央値) 2.4mg/日 (せん妄群 2.0mg/日、非せん妄群 2.4mg/日、 $p = 0.12$)。MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) 第 9 項目による分類 (低活動型 34%、過活動型 34%、混合型 31%)、重症度 (軽度 49%、中等度 37%、重度 11%)。せん妄のためにステロイドを中止したのは 5 名。Logistic 回帰分析では、オピオイドを併用していること (OR = 4.1)、PS = 4 (OR = 3.9)、眠気の STAS ≥ 2 (OR = 3.5) がステロイド開始後のせん妄発症の予測因子として抽出された。

D. 考察

解析で得られた倦怠感、食欲不振に対するコルチコステロイドの有効性の予測因子はステロイド治療の適応を判断する際の指標となる可能性がある。また、抽出されたせん妄発症の予測因子はステロイド治療の開始または中止の適応を判断する際の指標となる可能性がある。

E. 結論

今回の研究で得られた予測因子に基づいて臨床判断を行うことで、有効性の予測される患者においてコルチコステロイド治療を行い、せん妄の出現など副作用が効果を上回ると予測される患者においてはコルチコステロイド治療を差し控える、といった意思決定に対する情報を提供することが可能となると考えられる。

- | | |
|-----------------------------|--------|
| F. 健康危険情報 | なし |
| なし | 3. その他 |
| G. 研究発表 | なし |
| 1. 論文発表 | |
| なし | |
| 2. 学会発表 | |
| なし | |
| H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む) | |
| 1. 特許取得 | |
| なし | |
| 2. 実用新案登録 | |

多施設レジストリー研究によるせん妄の治療効果に関する研究

吉内一浩 東京大学医学部附属病院心療内科 准教授（科長）
小川朝生 国立がん研究センター東病院 分野長

研究要旨：わが国において、せん妄の予防ならびに標準治療を確立し臨床で実施できる体制を整えることを目的に、大規模レジストリーの一環として、がん患者の重大症状の一つであるせん妄に対する治療効果と安全性を明らかにすることを目的に、症例登録を計画した。パイロット試験の後、本登録を開始する予定である。

A. 研究目的

せん妄は注意力障害と意識の変容を特徴とする意識障害の一群である。せん妄は精神運動興奮や自律神経系の過活動を伴い、興奮や知覚障害（幻視、錯視）に特徴づけられる意識状態を呈する。背景となる身体因子にもよるが、適切な対応がなされないと、数週間から数ヶ月症状が持続し、認知症へ移行する場合がある。せん妄の前駆状態には睡眠障害（過覚醒、睡眠リズム障害、恒常性異常）に加え、注意集中困難、覚醒水準の動揺（過覚醒）、不安・焦燥感などがある。典型的には、睡眠覚醒リズムの障害、注意力障害を中心に、不安・焦燥感、精神運動興奮、さまざまな情動変化（怒り、多幸感、無欲、無関心）、幻覚・妄想（通常は幻視、注意力障害からの錯覚と混在）を伴う。

急性期病院においては、有病率が18-32%、発症率が32-45%認められる。

終末期においてはプレ・ターミナルの時期から出現・消退を繰り返しつつ意思疎通を阻害する。せん妄に適切に対応することは、患者の意向に沿った治療を提供するためにも重要である。

せん妄は身体治療中の患者に合併する最も頻度の高い精神症状である一方、さまざまな身体因子が絡むことや、症状の同定が難しく見落とされがちであること、認知機能障害を伴った患者を対象とした系統だった研究や臨床試験が難しいことから、治療に関する無作為化比較試験はほとんどなく、マネジメントに関する指針のほとんどは観察研究とエキスパートコンセンサスに依っている現状がある。海外においては、高齢化社会を反映してせん妄に対する予防ならびに治療ガイドラインが整備されてきた。しかしながら、わが国においては、せん妄への関心が低かったこともあり、ガイドラインは未整備であり、またせん

妄に対して保険適応を持つ薬剤もチアプリドのみである。2011年に厚生労働省保険局医療課長通知「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」においてハロペリドール、リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピンに関して「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮・易怒性」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めるとの通達となされたが、保険適応を持たない薬剤を臨床で使用して有害事象を発現した場合のリスクを勘案して、使用を控える医療者も多い。わが国において、せん妄の予防ならびに標準治療を確立し臨床で実施できる体制を整えることは、安全な高齢者医療を確保する上で緊急の課題である。

今回、本研究班で構築した大規模レジストリの一環として、がん患者の十代症状の一つであるせん妄に対する治療効果と安全性を明らかにすることを目的に、レジストリを計画した。

B. 研究方法

緩和ケア施設（ホスピス・緩和ケア病棟、緩和ケアチーム、サイコオンコロジーグループ）からなる研究組織を構築する。研究課題に設定された臨床症状の治療を受けた患者全員について、治療の効果と有害事象を前向きに登録する。治療や観察はすべて通常臨床の範囲内で行い、患者に侵襲が加わらない様留意する。

1. 対象

【適確基準】

進行がんに内科的治療（サイコオンコロジー）またはEOLケア（緩和ケア病棟）目的で入院している患者のうち、過活動または低活動型のせん妄に対し薬物の定期投与を受ける18歳以上の患者

せん妄の診断はDSM-5により行う。

【除外基準】

1. アルコールや他の薬剤の離脱症状によるせん妄
2. 術後せん妄
3. 終末期せん妄に対して、苦痛緩和のための鎮静を受ける患者

2. 評価時期

T0: 定期の薬物治療を開始する時

T1 (efficacy) : T0の72時間後

(週末の場合は、±1日のずれを許容)

T2 (harm) : T0の168時間後(7日後) ±1日

or 中止/変薬時(failure) or 最終観察時

T3 (死亡日)

3. 評価内容

a. 登録時(T0)

- ・対象薬が使用されるライン数
- ・クエチアピン、リスペリドン、ハロペリドール、トラゾドン、ペロスピロン、アリピプラゾール、オランザピン、クロルプロマジンの使用有無と中止理由
- ・患者背景、病態生理、治療薬、薬剤選択の理由、前治療、併用薬、意識レベル(RASS-PAL)、せん妄の病型分類(DMSS)、

評価前 24 時間のせん妄の重症度 (DRS、NuDESC item 2-4, CCS item 1, ADS item 2)

b. 3 日後

ベンゾジアゼピン/非ベンゾジアゼピン

ステロイド、オピオイド

その他 (アタラックス P・トラゾドン・ラメルテオン)

病態生理、前 24 時間の対象薬の用量、投与回数、対象薬中止・変更の理由、意識レベル (RASS-PAL)、

評価前 24 時間のせん妄の重症度 (DRS、NuDESC item 2-4, CCS item 1, ADS item 2)

有害事象 (錐体外路障害以外)

c. 7 日後

対象薬継続率、対象薬中止・変更の理由
有害事象

d. 併存症

認知症の併存 (定義: 認知症の診断を受けている or 家族からの情報で認知症が強く疑われる)

器質性脳疾患の併存 (脳転移・がん性髄膜炎など)

脳血管障害の既往 (脳梗塞・脳出血など)

糖尿病の併存

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従って、インフォームド・コンセントを省略して行われる。疫学研究に関する倫理指針

において、インフォームド・コンセントを簡略化もしくは免除する条件として、1) 当該疫学研究が研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと、2) 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと、3) 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施出来ず、または当該疫学研究の価値を著しく損ねること、4) 資料の収集・利用の目的および内容を、その方法も含め広報すること、5) 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること、が定められている。

上記の 1)、2) に関しては、本研究は人体から採取された試料を用いない観察研究 (「疫学研究に関する倫理指針」第 3-1-(2)-②-アに該当する) であり、通常臨床の範囲内で実施されるため、明らかな患者への不利益は生じないこと、3) に関しては、意識障害のある患者や極めて全身状態の悪い患者をも対象としなければ実臨床を反映した意味のある知見を得ることができないこと、4) に関しては、次項に示す研究の実施に関する情報を病院のホームページ・院内の掲示で公開すること、5) に関しては、緩和ケア領域で実臨床を反映した研究は少なく、国際的にも知見の無い領域で研究の重要度が高いと判断されることから、本研究はインフォームド・コンセントを省略するための諸条件を満足するものと判断する。本研究が通常臨床の範囲内として行われているか (研究のためだけに評価項目が追加されていないか、特定の薬

剤を研究期間中だけ使用していないかなど)については、研究班の実施するミーティングで毎回各施設の実施状況を報告し、事務局と研究者間で確認する。

C. 研究結果

2回の班会議ならびにミーティングを経て、プロトコルを確定、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を経た後実施体制を整えた。

2015年2月にパイロット試験を施行した。

D. 考察

パイロット試験の後、実施可能性を高める修正を加えた後、本登録を開始する予定である。

E. 結論

せん妄に対する症例レジストリを計画し、実施体制を構築した。パイロット試験を終え、修正を加えた後本登録を開始する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakanotani, T, Akechi, T, Ogawa, A. et al: Characteristics of elderly cancer patients' concerns and their quality of life in Japan: a Web-based survey. Jpn J Clin Oncol. 2014;44(5):448-55.
2. Yokoo, M, Akechi, T, Ogawa, A. et al: Comprehensive assessment of

cancer patients' concerns and the association with quality of life. Jpn J Clin Oncol. 2014 Jul;44(7):670-6.

3. Shibayama, O, Yoshiuchi, K, Ogawa, A. et al: Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. Cancer Medicine. 2014;3(3):702-9.
4. Umezawa, S, Ogawa, A. et al: Prevalence, associated factors and source of support concerning supportive care needs among Japanese cancer survivors. Psychooncology. 2014 Oct 6. [Epub ahead of print]
5. 吉内一浩. 女性がん患者における心のケア. 女性心身医学. 2014.
6. 堀江武, 吉内一浩. がん患者の抑うつへの介入効果、再考. 薬物療法. Depression Frontier. 2014.
7. 小川朝生. がんとうつ病の関係. 看護技術. 2014;60(1):21-4.
8. 小川朝生. 精神科医療と緩和ケア. 2014;56(2):113-22.
9. 小川朝生. 高齢がん患者のサイコオンコロジー. 腫瘍内科. 2014;13(2):186-92.
10. 小川朝生. 患者・家族へのがん告知をどう行うか. 消化器の臨床. 2014;17(3):205-9.
11. 小川朝生. DSM-5. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):402.
12. 小川朝生. CAM. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):403.
13. 小川朝生. HADS. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):404-5.
14. 小川朝生. いまや、がんは治る病気. 健康365. 2014;10:118-20.
15. 小川朝生. 急性期病棟における認知症・せん妄の現状と問題点. 看護師長の実践! ナースマネージャー. 2014;16(6):48-52.
16. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき (1). CBnews management. 2014.
17. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き

- 合うとき (2) . CBnews management. 2014 .
18. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき (3) . CBnews management. 2014.
 19. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき (4) . CBnews management. 2014 .
 20. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき (5) . CBnews management. 2014 .
 21. 小川朝生. 認知症患者のがん診療. 癌と化学療法. 2014;41(9):1051-6.
 22. 比嘉謙介、小川朝生. 肝癌に対する栄養療法と精神腫瘍学. 臨床栄養. 2014;125(2):182-5.
 23. 小川朝生. 高齢者を中心としたがん患者の大規模対面調査の実施-その意義と課題について. 月刊新医療. 2014;41(12):22-5.
2. 学会発表
1. Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M, Matsuoka Y, Yoshikawa E, Sugawara Y, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Ogawa A, Akabayashi A, Uchitomi A. Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therap 第16回国際サイコオンコロジー学会, リスボン, 2014/10, ポスター
 2. Takimoto Y, Yoshiuchi K. Cancer cases in clinical ethics consultation. 第16回国際サイコオンコロジー学会, リスボン, 2014/10, ポスター
 3. 吉内一浩: 緩和医療の現場における睡眠障害の原因および非薬物療法と薬物療法. 第19回日本緩和医療学会, 2014/6, 口頭発表.
 4. 小川朝生: ICTによる高齢がん患者外来支援システムの開発. 第52回日本癌治療学会学術集会, 横浜市, 2014/8/30, ポスター.
 5. 小川朝生: がん診療連携拠点病院の新要求 傾向と対策. 第19回日本緩和医療学会学術大会, 神戸市, 2014/9/20, 緩和ケアチームフォーラム演者.
 6. 小川朝生: 認知症の緩和ケア 総合病院の精神科医が果たす役割. 第27回日本総合病院精神医学会総会茨城県つくば市, 2014/11/28, ワークショップ.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

死前喘鳴に対する薬物治療の効果に関する研究

木澤義之 神戸大学大学院医学研究科内科系講座先端緩和医療学分野
特命教授

研究要旨：End-of-Life ケアにおいて、緩和困難な症状の一つとして死前喘鳴がある。死前喘鳴に関しては従来より抗コリン薬が症状緩和に使用されているが、その効果は詳細に検証されていない。本研究では、多施設のホスピス・緩和ケア病棟に入院中の患者を対象として、死前喘鳴に対して抗コリン薬（臭化水素酸スコポラミン、ブチルスコポラミン臭化物）死前喘鳴で治療を受けたすべての患者の効果と有害事象を薬剤ごとに登録する。本年度は、系統的文献検索と専門家討議により研究プロトコールを確定した。来年度以降研究の実施を計画している。

A. 研究目的

ホスピス・緩和ケア病棟に入院している患者において、死前喘鳴に対する抗コリン薬（臭化水素酸スコポラミン、ブチルスコポラミン臭化物）の効果と有害事象を薬剤ごとに明らかにすること

B. 研究方法

1) 研究期間 2015 年下期、3 か月間
2) 目標症例数（全体で）200 例（臭化水素酸スコポラミン、ブチルスコポラミン臭化物各 100 例）
3) セッティング：ホスピス・緩和ケア病棟（以下 PCU と略）
4) 適合基準（T0）：PCU に入院している終末期がん患者のうち、intensity 1 以上の death rattle（死前喘鳴の定義：sounds audible at the bedside produced by movement of secretions in the hypopharynx or the bronchial tree in association with respiration【Ellershaw, JPSM 1995;10:192】、喘鳴の強度【Back Pall Med 2001;15:329 -336】）0: inaudible：聴取せず、1: audible only very close to the patient 患者の近くでのみ聴取、2: clearly audible at the end of the bed in a quiet room—静かな部屋で、ベッドの端

でもはっきり聴取、3: clearly audible at about 20 ft 【at the door of the room】 in a quiet room—静かな部屋で、患者から 9.5m 離れても【部屋のドアのところでもはっきり聴取】）に対する薬物療法を受ける 18 歳以上の患者

※sedation 中の患者も対象に含める

5) 除外基準（T0）明らかな Pseudo death rattle（type 2 death rattle）、呼吸器感染、飲食物の誤嚥、肺水腫を伴う心不全のある患者

5) 評価のタイミング

・T0 (baseline) 薬物治療を開始する時
・T1 (efficacy) T0 の 2 時間後
・T2 (efficacy/harm) T0 の 24 時間後 or 中止/変薬時(failure) or 最終観察時
・T3 (死亡日) 後日評価

※T0-2 はナースによる代理評価を許容する

6) 併用治療（T0, T1, T2）オピオイド、ステロイド、呼吸器感染症に対する抗菌薬、輸液量、吸引の実施頻度、深い持続的鎮静

7) 吸引の実施頻度（T0, T2）口腔内～咽頭吸引、気管吸引を分けて頻度を取得。なし、3-4 時間に 1 回以下、1-2 時間に 1 回、1 時間に 1 回以上

8) 患者・家族の苦痛（T0, T2）患者の苦痛：discomfort scale より 2 項目（不快な音を