

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

総括研究報告書

がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究

研究代表者 里見絵理子 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 緩和医療科長

研究要旨：我が国の進行終末期がん患者の約4割は苦痛と共に最後を迎えており、終末期の苦痛緩和をさらに向上させることが求められる。本研究班では、終末期苦痛緩和として代表的ながん疼痛、呼吸困難、終末期せん妄について、①体系的な薬物治療に関して観察研究を行い、医師や医療施設によらず一定の苦痛緩和が得られる体系的治療（以下アルゴリズム）を開発する、②構築されたアルゴリズムを緩和ケア教育を通して多くの医療者の実践につなげる、③治療抵抗性である難治性がん疼痛治療に関して実態調査を医師、医療機関に実施し、医師、施設、地域における苦痛緩和のバリアとなりうる課題を明確にし、苦痛緩和向上につながる方策を構築する、を取り上げて研究する。令和元年度は、各症状について、日常臨床を反映した体系的治療を可視化し（アルゴリズム構築）、呼吸困難および終末期せん妄では単施設での観察研究を行い、治療に関する有効性・安全性のデータ収集を開始した。また、難治性がん疼痛治療の実態調査として、各専門医に対して調査研究を実施した。

研究分担者

田上 恵太 東北大学医学部 緩和医療学講座
松本 禎久 国立がん研究センター東病院 緩和
医療科
森 雅紀 聖隷三方原病院 臨床検査科
今井 堅吾 聖隷三方原病院 ホスピス科

池永昌之 淀川キリスト教病院
前田一石 ガラシア病院
木内大佑 国立がん研究センター中央病院
菅野康二 順天堂大学医学部附属順天堂東京
江東高齢者医療センター
浜野 淳 筑波大学
田代志門 東北大学大学院文学研究科
山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科

研究協力者（順不同）

森田達也 聖隷三方原病院
宮下光令 東北大学大学院医学系研究科
加藤雅志 国立がん研究センターがん対策情
報センター
井上 彰 東北大学大学院医学系研究科
小杉寿文 佐賀県医療センター好生館
曾根美幸 国立がん研究センター中央病院
中村直樹 聖マリアンナ医科大学
水嶋章郎 順天堂大学医学部
上原優子 順天堂大学浦安病院
清水正樹 京都桂病院
大内康太 東北大学病院
西島薫 神戸大学
下井 辰徳 国立がん研究センター中央病院
小杉 和博 国立がん研究センター東病院
山口崇 甲南病院
渡邊紘章 小牧市立病院
鈴木 梢 都立駒込病院
松沼 亮 神戸大学
松田能宣 近畿中央呼吸器センター
石木寛人 国立がん研究センター中央病院

A. 研究目的

がん患者の療養生活の最終段階における実態把握事業「患者が受けた医療に関する遺族の方々への調査」平成29年度予備調査結果報告書によると、終末期の療養においてがん患者が痛み少なく過ごせた割合は約半数であり、医療者が症状緩和を試みながらも、36%の患者は苦痛と共に最期を迎えている。がん患者の闘病期間は長期化しており、終末期に至る前から苦痛が連続していることも危惧され、早期からの緩和ケアとして症状緩和の推進は必須である。本研究班では、進行終末期がん患者における治療抵抗性の苦痛のうち、がん疼痛、呼吸困難、終末期せん妄について、迅速かつ十分に症状緩和に至り患者の生活の質（QOL）向上につなげることを目的とし、以下の研究をおこなう。

- ① がん疼痛の治療アルゴリズムの構築に関する研究
- ② 難治性がん疼痛治療の実態調査
- ③ 進行がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療に関する研究
- ④ 進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療に関する研究

これらの研究の結果を踏まえ、緩和ケアの実地臨床での体系的治療（アルゴリズム）の教育研修を関連団体（日本緩和医療学会、ペインクリニック学会、IVR学会、放射線治療学会、がんサポーターズケア学会）に働きかけ、また、地域・施設間格差の改善のための提言をおこなう。

B. 研究方法

- ① がん疼痛の治療アルゴリズム構築に関する研究（担当：田上）

がん疼痛の細かい性状を調査し、緩和ケアチームで実施するがん疼痛治療の日常臨床を反映したアルゴリズムのうちどのように治療されるかについて前向き観察研究を行い、疼痛緩和に至る臨床データを複数施設で集積する。集積されたデータに基づいて、アルゴリズムを完成させる。

- ② 難治性がん疼痛治療の実態調査（担当：松本）
難治性がん疼痛に対する治療の実態や専門医の考え、施設ごと整備状況などについての質問紙を作成し、がん疼痛治療に関わる専門医（がん治療認定医、緩和医療専門医/認定医、ペインクリニック専門医、IVR専門医（IVR：Interventional Radiology 画像下治療）、在宅専門医）、がん診療連携拠点病院、非がん診療連携拠点病院、在宅医療機関に郵送し、調査する。得られた結果の解析において、難治性がん疼痛に対する治療における障壁や課題の抽出と、対策・提言をおこなう。

- ③ 進行がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療に関する研究（担当：森）
終末期がん患者の呼吸困難ではオピオイドがキードラッグになることから、呼吸困難に対するオピオイド持続注射の緩和ケアの実臨床における使用を反映し視覚化した体系的治療（アルゴリズム）を作成し、観察研究をおこない、実臨床における安全性、有効性、実施可能性を探索する。

- ④ 進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療に関する研究（担当：今井）
終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄では向精神薬（注射薬）の使用が担当医によってさまざまである。本研究では、緩和ケア病棟における終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄では向精神薬（注射薬）の使用方法を反映した体系的治療（アルゴリズム）を作成し、観察研究をおこない、実臨床における安全性、有効性、実施可能性を探索する。

（倫理面への配慮）

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシン

キ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）に従って本研究を実施する。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識して必要な管理対策を講じ、プライバシー保護に務める。

C. 研究結果

- ① がん疼痛の治療アルゴリズム構築に関する研究（担当：田上）

緩和ケア医、腫瘍内科医、ペインクリニック医、看護の各専門家を交えたパネルでがん疼痛治療アルゴリズムの作成を行い、現在臨床データ収集のための観察研究計画書を作成し東北大学研究倫理委員会提出準備中である。

- ② 難治性がん疼痛治療の実態調査（担当：松本）
令和元年度は、専門医を対象とした質問紙を作成し、がん疼痛治療に関わる専門医（がん治療認定医、緩和医療専門医/認定医、ペインクリニック専門医、IVR専門医（IVR：Interventional Radiology 画像下治療）、在宅専門医）合計4066名に郵送し調査を実施した。回答期間を終了し、集計、解析を開始した。

- ③ 進行がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続注射の体系的治療に関する研究（担当：森）
令和元年度は、研究者間で研究を立案し、緩和ケア病棟で実施している治療を討議し、体系的治療（アルゴリズム）として視覚化し作成した。研究計画書・調査票を作成し、倫理審査を経て聖隷三方原病院で患者登録を開始した。

- ④ 進行がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療に関する研究（担当：今井）
令和元年度は緩和ケア病棟、緩和ケアチームで実施している治療を討議し、体系的治療（アルゴリズム）として視覚化し作成した。研究計画書と調査票の作成を行い聖隷三方原病院の倫理委員会で研究実施の承認を得て、登録を開始した。

D. 考察

がん患者の苦痛緩和は緩和ケア基本教育の普及により、基本的知識を有し緩和ケアを実践している医療者がほとんどであり、鍵となる緩和治療薬（オピオイドなど）は処方されるようになってきているが、実際には患者の症状緩和に至っていない場合がある。医師の専門性や経験、また、療養環境や、地域の医療体制によらず、患者の症状緩和を得ることが可能になると、苦痛緩和が得られる進行終末期のがん患者の割合が増え、QOLを維持した終末期の療養が可能になる。これは、何より患者自身が望むことであり、終末期療養を支え見守る家族としても治癒が見込めない患者の苦痛を取ることは最優先事項の一つである。本研究班では、実地医療家によっても質の高い症状緩和が

できるように、緩和ケアの現場で専門家が実施していることを反映してがん疼痛、呼吸困難、終末期せん妄の緩和治療のアルゴリズムを作成し普及させることについて取り組んでいる。各領域の専門家より構成される分担研究グループでは、密に討議を繰り返し、それぞれ専門医以外でも利用可能な治療法作成している。現在実施中の観察研究によって有効性、安全性、実施可能性を探索した上で、教育機会を通じて実臨床へ還元できることを期待する。

また、今年度実施した専門医を対象としたがん疼痛治療における実態調査では、令和2年3月中旬の時点で回答率が約50%と全国調査としては高率で、医師間でも関心が高いことがうかがえた。詳細の解析は令和2年度に実施するが、同じがん疼痛を治療する医師において、専門性や地域によって、患者の苦痛緩和に影響する可能性があることが推定される。「がん疼痛の緩和」という同じ目標を掲げ、複数の専門性の相互理解について学術団体を通じてより深め、更にごん疼痛治療における専門性をつなく医療ネットワークの構築によりがん患者の苦痛緩和を高めていく工夫を検討していく必要があると考える。令和2年度は、医療機関を対象に実態調査を行い、地域における格差、課題を抽出する予定である。

E. 結論

がん患者の苦痛としてがん疼痛、呼吸困難、終末期せん妄の症状緩和に関する体系的治療（アルゴリズム）の構築と観察研究、および難治性がん疼痛治療の実態調査のうち専門医宛て調査に着手した。進行終末期がん患者の苦痛緩和を達成するために、有効な症状緩和治療のアルゴリズム構築に関する研究を進め、実践と教育、専門医へのアプローチに焦点をあてた医療連携の強化など課題について、今後、関係団体、行政と情報共有をしながら検討を進めていくことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Shinomiya T, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Matsuda Y, Morita T, Koyama A, Yamaguchi T. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage.* 2019 Oct;58(4):64

5-653.

Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Matsuda Y, Tahara K, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Nakura M, Morita T, Yamaguchi T, Koyama A. Predictors of duloxetine response in patients with neuropathic cancer pain: a secondary analysis of a randomized controlled trial-JORTC-PAL08 (DIRECT) study. *Support Care Cancer.* 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00520-019-05138-9.

Ishiki H, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Kiuchi D, Satomi E. Effect of early palliative care: complex intervention and complex results. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):e221

Ishiki H, Satomi E, Shimizu K: Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 380(18): 1779, 2019.5

里見絵理子 オピオイド選択時の原則 緩和ケア 29(2) : 149-151 2019年

2. 学会発表

H Ishiki, E Kubo, S Yokota, D Kiuchi, M Shimizu, E Satomi. Clinical role of tapentadol as a strong opioid for cancer pain management.: The 13th Asia Pacific Hospice and Palliative Care Conference (Indonesia) 08/02/2019

里見絵理子 患者さんとともに行うがん疼痛緩和～オピオイドの適正使用につなげる服薬指導～ 第13回日本緩和医療薬学会年会 2019年6月2日 千葉

里見絵理子 メサドンは使いにくい？そのハードルを考える シンポジウム1 第24回日本緩和医療学会学術大会 2019年6月21日 横浜

石木寛人、木内大佑、清水正樹、樋口雅樹、里見絵理子 「がん疼痛に対するタペンタドールの安全性の検討」 第24回日本緩和医療学会 2019年6月21日 横浜

里見絵理子 在宅医療におけるがん疼痛マネジメント～苦痛なく在宅で過ごすために～ シンポジウム29 第24回日本緩和医療学会学術大会 2019年6月22日 横浜

里見絵理子 がん治療中の難治性がん疼痛をどうするか？ 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 2019年7月18日 京都

石木寛人、久保絵美、横田小百合、木内大佑、清

水正樹、里見絵理子 「WHOラダー第3段階の強オピオイドとしてのタペンタドールの位置づけ」
第4回日本がんサポーターズケア学会学術集会 2019年9月7日 青森

里見絵理子 悪性大静脈症候群の新たな緩和IVR
第9回緩和IVR研究会 2019年12月7日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし