別添３

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：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について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専門医、医療機関に実施し、医師、医療機関、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３年度は、各苦痛症状について、日常臨床を反映した体系的治療（アルゴリズム）に関して日常臨床における観察研究が完了し、苦痛緩和治療に関して有効性・安全性の観点で実施可能性が示された。また、難治性がん疼痛治療の実態調査として、がん疼痛患者を診療する医療機関（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）を対象とした施設調査が完了し地域における難治性がん疼痛治療連携体制の構築が必要であることが示唆された。また、苦痛症状緩和のためのアルゴリズムおよび難治性がん疼痛治療の教育研修として、web セミナーを企画開催し、website の開設を行い、学習者がいつでも利用できる形とした。

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

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
曽根　美雪　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
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

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。

がん疼痛の治療アルゴリズムの構築に関する研究
難治性がん疼痛治療の実態調査
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
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、がんサポーティブケア学会）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）
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を用いた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、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医療機関（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。

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に対するオピオイド持続注射の体系的治療（アルゴリズム）を完成させ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)の使用方法を反映した体系的治療(アルゴリズム）を完成させ、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作成したがん疼痛治療アルゴリズムを用い、現在臨床データ収集のための前向き観察研究（東北大学研究倫理委員会承認）を実施完了し解析した。疼痛緩和の目標を達成した割合は87.9 %(385名)であった。達成者のうち94.5%は、専門的緩和ケア介入が開始されてから達成まで7日間以内、中央値3日(四分位数1-6)であった。

②難治性がん疼痛治療の実態調査（担当：松本）
医療機関（がん診療連携拠点病院402、それ以外の病院1000、在宅医療機関1000）を対象に、がん疼痛治療の実態に関する実態調査を完了した。腹腔神経叢ブロックについて、がん診療連携拠点病院において、過去3年間における実施件数中央値（四分位範囲）は4（2, 9）件、非がん診療連携拠点病院では「実施・利用できない／していない」88.8%で、在宅医療機関では「他施設に紹介して利用できない/していない」80.6%と、利用が困難な状況であった。

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3年度は、作成した体系的治療（アルゴリズム）に関する前向き観察研究を実施し聖隷三方原病院、甲南医療センター、東北大学病院、近畿中央呼吸器センター、がん・感染症センター都立駒込病院において実施完了した。アルゴリズム治療後、24, 48時間後に生存していた患者96名、87名のうち、それぞれ96名（100%）、82名（94%）が体系的治療を継続しており、66名（69%）、64名（74%）が目標とした緩和を達成した。有害事象はまれであった。

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）
緩和ケア病棟、緩和ケアチームで実施している治療を視覚化した体系的治療(アルゴリズム)について、聖隷三方原病院、国立がん研究センター中央病院において、前向き観察研究を実施完了した。アルゴリズム開始3日後の生存率は81%（161/200)で、アルゴリズムに沿った治療を受けている患者の割合は、93%（150/161、95%信頼区間89-97)であった。アルゴリズムを順守していない理由は、効果が不十分55%(6/11)、他症状で鎮静が開始された27%(3/11)、内服治療が可能となった18%　(2/11)であり、有害事象によるものは0%であった。

⑤教育セミナーの開催
①～④の結果を踏まえ、以下のとおり教育研修を企画実施した。
2021年11月6日13：00-16：00　webセミナー形式
「進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー」
1部：専門的がん疼痛治療
2部：がん疼痛・呼吸困難・過活動せん妄の体系的治療
210名の参加を得た。
動画と当日の資料をwebsiteを設置して公表した。

D．考察

令和3年度は本研究班の最終年度であり、分担研究が完了した。アルゴリズム開発は、がん疼痛、呼吸困難、終末期の過活動せん妄において完了し、それぞれ実施可能性が示された。
難治性がん疼痛の医療機関調査では、がん診療拠点病院において専門的がん疼痛治療の実施に障壁があること、また非がん診療拠点病院および在宅医療機関において、専門的がん疼痛治療利用について、適応に関する相談ができないこと、実施可能医療機関情報が乏しいこと、等が障壁であることより、専門的がん疼痛治療に関する地域における相談、情報提供が可能な体制と、がん診療連携拠点病院を中心とした持続可能な連携体制の構築が必要であると考えられた。

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）の実施可能性が示された。また難治性がん疼痛治療の施設実態調査が完了した。進行終末期がん患者の苦痛緩和を達成するために、苦痛緩和アルゴ

リズムの普及とともにがん診療連携拠点病院を中心とした専門的がん疼痛治療に関する相談支援、地域連携体制構築が必要であることが示唆された。今後は、苦痛緩和のアルゴリズムの実装、専門的がん疼痛治療の利用促進のための恒常的な相談支援・医療連携体制に関する研究を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- Mori M, Kawaguchi T, Imai K, Yokomichi N, Yamaguchi T, Suzuki K, Matsunuma R, Watanabe H, Maeda I, Uehara Y, Morita T; EASED Investigators. How Successful Is Parenteral Oxycodone for Relieving Terminal Cancer Dyspnea Compared With Morphine? A Multicenter Prospective Observational Study. J Pain Symptom Manage. 2021 Aug;62(2):336-345.
- Usui Y, Miura T, Kawaguchi T, Kosugi K, Uehara Y, Kato M, Kosugi T, Sone M, Nakamura N, Mizushima A, Miyashita M, Morita T, Yamaguchi T, Matsumoto Y, SatomiE. Palliative care physicians' recognition of patients after immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events. Support Care Cancer. 2022 Jan;30(1):775-784.
- 三輪 聖, 森田 達也, 松本 禎久, 上原 優子, 加藤 雅志, 小杉 寿文, 曽根 美雪, 中村 直樹, 水嶋 章郎, 宮下 光令, 山口 拓洋, 里見絵理子. 緩和ケア医が苦痛の評価を行う上で知っておくことが必要と考える方言：緩和医療専門医・認定医に対する質問紙調査. Palliative Care Research 2021;16 (4):281-287.

2. 学会発表

- Sone M, Matsumoto Y, Uehara Y, Kato M, Kosugi T, Nakamura N, Mizushima A, Miyashita M, Morita T, Yamaguchi T, SatomiE. Current implementation and interventional radiologists' perception of palliative interventional procedures for the patients with refractory cancer pain: A nationwide questionnaire study in Japan. 欧州IVR学会
- Uehara Y, Matsumoto Y, Kato M, Kosugi T, Sone M, Nakamura N, Mizushima A, Miyashita M, Morita T, Yamaguchi T, SatomiE. Availability and related factors of interventional therapies for refractory pain in patients with cancer: a nationwide survey. MASCC/ISOO annual meeting 2021
- 里見絵理子, 松本禎久, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曽根美雪, 森田達也, 水嶋章郎, 宮下光令, 山口拓洋, 中村直樹. がん治療医のがん疼痛治療の知識と経験:全国質問紙調査. ポスター. 第26回日本緩和医療学会学術大会. 2021年6月18, 19日 （横浜、ハイブリッド開催）
- 松本禎久, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曽根美雪, 中村直樹, 森田達也, 水嶋章郎, 宮下光令, 山口拓洋, 里見絵理子. 在宅医療専門医のがん疼痛治療の知識と経験:全国質問紙調査. ポスター. 第26回日本緩和医療学会学術大会. 2021年6月18, 19日 （横浜、ハイブリッド開催）
- 三輪聖, 森田達也, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曽根美雪, 水嶋章郎, 宮下光令, 山口拓洋, 松本禎久, 里見絵理子. 緩和ケアにおける苦痛を表現する方言：緩和医療専門医・認定医に対する質問紙調査. ポスター. 第26回日本緩和医療学会学術大会. 2021年6月18, 19日 （横浜、ハイブリッド開催）
- 上原優子, 松本禎久, 水嶋章郎, 小杉寿文, 曽根美雪, 宮下光令, 山口拓洋, 里見絵理子. 難治性がん疼痛に対する侵襲的鎮痛法の実施状況と実施に関連する因子：ペインクリニック専門医対象全国調査. 日本ペインクリニック学会第55回学術集会. 2021年7月22日～24日（富山・ハイブリッド）￥
- 里見絵理子.「本邦の難治性がん疼痛治療の現状と課題」. シンポジウム28. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2022年2月17日～19日（京都）

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