

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

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多施設共同観察研究

研究分担者 今井堅吾 聖隷三方原病院 ホスピス科医長

研究要旨：終末期がん患者の過活動型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の実施可能性を探索し、体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状やコミュニケーションの程度などについて探索することを目的として、前向き観察研究を開始した。対象は、不可逆性の過活動型/混合型せん妄で不穏/興奮（RASS+1以上）に対して向精神薬（注射薬）を投与する18歳以上の終末期がん患者であり、入院中で緩和ケア医の診察を受けている場合である。参加施設の通常診療として行っている治療方法を可視化し、「体系的治療」とした。体系的治療に含まれる治療レジメンとして、ブチロフェノン療法、ブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法、フェノチアジン療法の3つの治療レジメンに大別し、必要性の最も高い治療レジメンを選択して治療を行うこととした。主要評価項目は、治療開始3日後に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合である。副次評価項目は、1、7、14、21日後、死亡日に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合、治療目標を達成している患者の割合などである。必要症例数は体系的治療を開始した患者50名から160名に引き上げた。2019年度は聖隷三方原病院の倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は国立がん研究センター中央病院の倫理委員会で研究実施の承認を得て登録を行った。2021年2月末時点で計149名の登録を得た。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の実施可能性を探索することである。

また、副次的な目的として、終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療の有効性、治療の実態、せん妄症状・コミュニケーションの程度などのアウトカムを探索することである。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン
前向き観察研究

(2) 評価項目

主要評価項目：

過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射薬）の体系的治療を開始した後、3日後（T2）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理由：治療中止、鎮静、他）

副次評価項目：

- 過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬（注射）を開始した中で、体系的治療を行った割合
- 1日後（T1）、7日後（T3）、14日後（T4）、21日後（T5）、死亡日（T6）に体系的治療に沿った治療を受けている患者の割合（沿っていない場合はその理

由：治療中止、鎮静、他）

- T1-T6に治療目標を達成している患者の割合
※治療目標の達成は、過活動型/混合型せん妄による不穏/興奮が緩和されているか患者にとって許容できる範囲で、患者（患者が意思疎通困難な場合は家族）がそれ以上のせん妄治療を希望しない場合、患者が意思疎通困難で家族もその場にはいない場合は、治療開始時に患者・家族が望んでいた治療目標に沿っているかを担当医が判断する
- T1-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンを変更した患者の割合とその理由（効果不十分、有害事象、他）、向精神薬の種類と投与量
- T1-T6に過活動型/混合型せん妄に対して向精神薬治療レジメンで使用した薬剤の種類と投与量
- T1-T6に持続的鎮静を受けた患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、鎮静薬の種類と投与量
- T1-T6に向精神薬治療レジメン以外の薬剤を追加した患者の割合とその理由（向精神薬の効果不十分、有害事象、他）、追加薬剤の種類
- T1-T5のRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS)の最も高い値
- T1-T5のAgitation Distress Scale(ADS) item2、Communication Capacity Scale(CCS) item4（最も小さい値）、せん妄症状（不適切な行動、不適切なコミュニケーション、錯覚/幻覚）

- T1-T5の呼吸数
- T2, T3の向精神薬関連有害事象（振戦、アカシジア、筋強剛、不整脈、尿閉、誤嚥、無呼吸、低血圧のCTCAE v5.0）
- T1-T5、治療開始2か月後の転帰（生存、死亡）

（3）対象

<適格基準>

- 1) 入院中の18歳以上の患者
- 2) 組織診断、細胞診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のあることが診断されているがん患者
- 3) DSM-5の基準に基づいて過活動型/混合型せん妄と診断され、不穏/興奮（RASS+1以上）に対して向精神薬（注射薬）を使用する患者
- 4) せん妄が担当医によって不可逆性であると臨床的に判断される（判断の基準は定義集の定義に従う）
- 5) 緩和ケア病棟・緩和ケアチームにおいて担当医の診察を受ける患者
- 6) 余命が担当医によって3週間以内と臨床的に判断される患者
- 7) ECOG Performance Status 3 or 4

<除外基準>

- 1) 向精神薬が禁忌の患者
- 2) 患者・家族から本研究への参加を拒否する旨の意思表示があった患者
- 3) 担当医が不適と判断した患者

（4）予定登録数

160例（体系的治療を開始した患者の数）

（倫理面への配慮）

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて本研究実施が承認された。2020年6月に研究計画書の改訂が聖隷三方原病院の倫理委員会で承認され、国立がん研究センター中央病院の倫理委員会でも承認された。

C. 研究結果

参加施設で討議を重ね、各施設で通常診療として行っている終末期のがん患者の過活動型/混合型に対する向精神薬（注射薬）治療方法を可視化し、「体系的治療」とした。体系的治療に含まれる治療レジメンとして、夜間就眠できているときにまず行うブチロフェノン療法（作用は弱く、ハロペリドール、ヒドロキシジンを使用する）、夜間就眠できていない時にまず行うブチロフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法（作用は中程度で、ハロペリドール、フルニトラゼパム、ミダゾラムを使用する）、不穏/興奮が著しい場合や他の治療が無効な場合に行うフェノチアジン療法（作用は強く、クロルプロマジン/レボメプロマジン、フルニ

トラゼパム/ミダゾラムを使用する）の3つの治療レジメンに、臨床的に実施している治療を大別した。該当する患者にとって临床上必要性の最も高い治療レジメンを選択して過活動型せん妄の治療を行い、必要に応じて治療レジメンを変更することとした。

治療薬の調節は、「治療目標の達成の有無」と「向精神薬が原因の不相応な意識低下」の2点で規定することとした。治療目標は、不穏/興奮が緩和されている、あるいは許容できるかどうか（今以上の治療を必要としないか）で判断し、意識低下については相応な意識低下をRASSが0～2程度であると規定した。治療目標が達成され不相応な意識低下がない場合は、同治療を継続し定期的に不穏/興奮と意識レベルの評価を行うこととした。治療目標が達成されているが不相応な意識低下がある場合は、同じ治療レジメンで減量するか作用の弱い他の治療レジメンへ変更するが、減量/変更により不穏/興奮悪化が予想されれば同治療を継続することとした。一方、治療目標が達成されていない場合は、同じ治療レジメンで増量または作用の強い他の治療レジメンへ変更するが、選択可能な治療レジメンが無効あるいは有害事象で増量・変更できない場合は、本体系的治療は終了する（治療レジメン以外の薬物治療の追加/変更を行うか持続的鎮静を行うなどの治療で対応する）こととした。

評価項目は本研究が探索的な位置づけであるため多岐にわたる。日常臨床として取得できること、せん妄のための意識障害があり患者の主観的評価が難しく代理評価が可能なこと、不穏/興奮の軽減以外にもコミュニケーションの程度も大切であることを念頭に評価項目を設定した。

2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認を得たのち、同病院でパイロット試験を行い、2020年2月より患者登録を開始した。2020年度は目標症例登録数を160名に引き上げる研究計画書の修正を行い、2施設で承認を得て患者登録を推進した。2021年2月末時点で計149名の登録を得た。現在登録が進行中である。

D. 考察

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の一環として、本分担研究では、過活動型せん妄に対する向精神薬の体系的治療について、専門施設での実践を可視化する観察研究を開始した。2019年度は体系的治療に含まれる治療レジメンを規定し、治療レジメンの選択方法や治療薬の調節方法を各施設の実践から明らかにし、聖隷三方原病院で倫理委員会の承認を経て登録を開始した。2020年度は参加施設での登録を行い、多施設での共同研究を進めた。2021年度は登録を完遂し、データを解析・発表す

るとともに、治療ガイドの作成を行う予定である。

E. 結論

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を可視化し、体系的治療の実施可能性を探索することを目的とした多施設前向き観察研究を推進した。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maeda I, Imai K, Matsumoto Y, et al. Safety and effectiveness of antipsychotic medication for delirium in patients with advanced cancer: A large-scale multicenter prospective observational study in real-world palliative care settings. Gen Hosp Psychiatry 67(Nov-Dec):35-41, 2020.
- 2) Amano K, Imai K, Mori M, et al. C-reactive protein, delirium, and other psychological symptoms among patients with advanced cancer. JCSM Clinical Reports 5(2):42-51, 2020.
- 3) Hamano J, Mori M, Imai K, et al. Comparison of the prevalence and associated factors of hyperactive delirium in advanced cancer patients between inpatient palliative care and palliative home care. Cancer Medicine 10(3):1166-1179, 2020.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

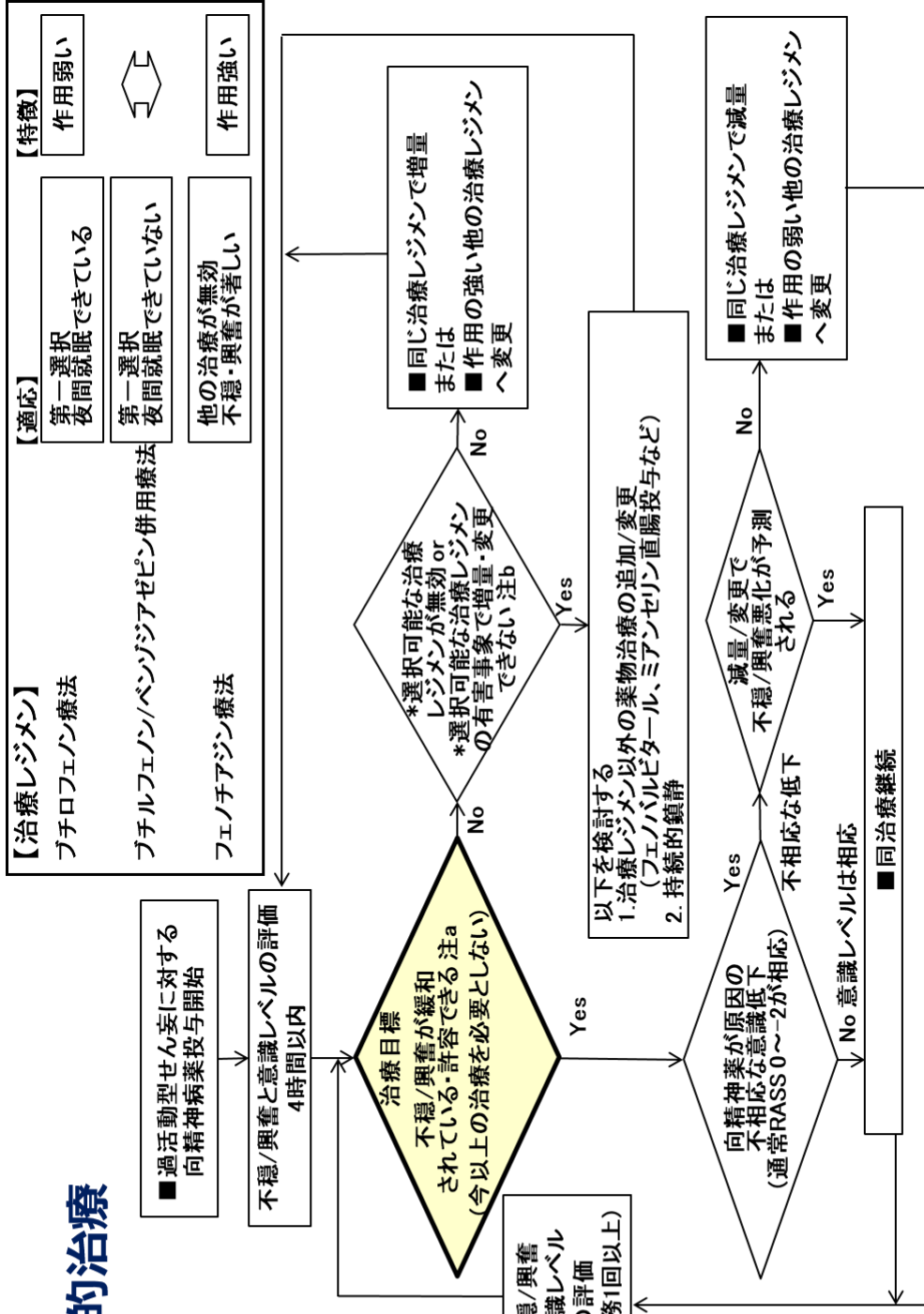
3. その他

特記すべきことなし。

過活動型せん妄に対する 向精神薬(注射薬)の体系的治療

コンセプト
 向精神薬の使い方の道筋が分かる
 治療レジメンは今後の臨床試験や
 施設毎に代替可能である
 緩和ケアを専門としない医療者が
 使用できる

作成方法
 先行文献と緩和ケア医の通常臨床
 から一般化可能性が高い方法を
 可視化した



注a: 許容できるとは、不穏/興奮があっても患者/家族の価値観によって今以上の苦痛緩和を希望せず、苦痛緩和と薬剤の影響のバランスから増量を希望しない場合や、他の家族ともしっかり相談が必要な場合など

注b: 呼吸数低下、錐体外路症状、血圧低下などの副作用により、向精神薬の増量が困難 有害事象への治療は適宜行う