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２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を開始し、苦痛緩和治療に関する有効性・安全性のデータ収集を実施した。また、難治性がん疼痛治療の実態調査として、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）調査を実施し調査票の回収が完了し、全国の医療機関（がん診療連携拠点病院、それ以外の病院、在宅医療機関）において施設調査を実施した。

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

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
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

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）の使用方法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）を開始し、現在登録中である。

難治性がん疼痛治療の実態調査（担当：松本）
令和2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名に郵送し調査票回収が完了した。各専門医に共通した質問のうち、「がんの痛みが十分に緩和されない時に、どのような対応を取るか」という問いにおいて、院外に相談できるペインクリニック、放射線治療、画像下治療専門医がいないとした在宅医の割合が多かった。またがん治療認定医対象の調査においては、難治性がん疼痛治療のオプションであるメサドンによる薬物療法や画像下治療による鎮痛法についての認識がとぼしいことが明らかになった。
また、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調査票を作成し、郵送した。2021年4月に回収完了の予定である。

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2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、視覚化し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、硬軟医療センター、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開始した。

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2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し現在登録中である。

D．考察

令和2年度の研究は予定通り進捗している。
難治性がん疼痛の専門医調査を終え、がん疼痛治療に関わる医師の専門性、就業環境によって、各種がん疼痛治療の提供状況が異なる可能性が示唆された。これは、終末期苦痛緩和の観点から、医療機関を超えた苦痛緩和のための医療連携が必要であることがいえる。また、がん疼痛治療のファーストタッチを担うがん治療医において、強オピオイドの使用や緩和的放射線治療は普及しているが、難治性がん疼痛治療のオプションであるメサドンによる薬物療法や画像下治療による疼痛緩和について認識が低いことが明らかになった。これは、先述の疼痛緩和地域連携のアクションにつなげるためにも、がん治療医に基本的な疼痛緩和法に関する教育に各種疼痛緩和法に関する内容を含めるべきと考えられた。がん疼痛治療のアルゴリズム開発と共に、既に普及しているオピオイドを用いたがん疼痛治療の質を向上させ、より専門的な難治性がん疼痛治療については、地域の専門家と連携して、進行終末期の苦痛緩和を推進することが求められる。医療機関調査の結果を踏まえて、教育研修および地域連携に

関する方策を検討したい。また、痛み以外の終末期苦痛の中で代表的な呼吸困難、終末期過活動せん妄については、体系治療による観察研究を実施し順調に登録が進んでいる。

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が完了した。専門医調査から進行終末期がん患者の苦痛緩和を達成するために、各種がん疼痛治療法の医師への啓発とともに地域連携の強化が必要であることが示唆された。引き続き、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、関係団体と情報共有をしながら更なる検討を進めていく。

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, 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. 2020 Jun;28(6):2931-2939.

・安田俊太郎，西川まり絵，高田　博美，石木　寛人，木内　大佑，清水　正樹，里見絵理子，清水　研，山口　正和．がん専門病院における終末期の苦痛緩和のための鎮静の施行状況に関する後方視的調査．Palliat Care Res 2020; 15 (1) : 43-50

横田小百合，小高桂子，里見絵理子，中島豪，近藤侑鈴，竹下信啓，川上和之，林和彦．腹腔内巨大腫瘍による腹部膨満感に対して硬膜外鎮痛法を施行した1例．癌と化学療法 47(11): 1615-1617, 2020.

・佐藤直子，里見絵理子，吉田哲彦，清水正樹，木内大祐，石木寛人．ヒドロモルフォン使用例の後方視的検討　癌と化学療法 47(12): 1687-1690, 2020.

2．学会発表

・松本 禎久，上原 優子，中村 直樹，小杉 寿文，曽根 美雪，水嶋 章郎 加藤 雅志，宮下 光令，山口 拓洋，里見 絵理子．放射線治療への期待:難治性がん疼痛に対する専門医対象質問紙調査．合同シンポジウム「チーム医療において放射線治療に期待するもの」緩和・支持・心のケア合同学術大会2020（第5回日本がんサポーティブケア学会学術集会・第33回日本サイコオンコロジー学会総会・第25回日本緩和医療学会学術大会）　シンポジウム．2020年8月9日10日　web開催

・夏目 まいか，里見 絵理子，浅石 健，芹澤 直紀，横田 小百合，久保 絵美，清水 正樹，木内 大佑，石木 寛人，松本 禎久．ヒドロモルフォン注の換算比に関する検討．緩和・支持・心のケア合同学術大会2020（第5回日本がんサポーティブケア学会学術集会・第33回日本サイコオンコロジー学会総会・第25回日本緩和医療学会学術大会）ポスター．2020年8月9日10日　web開催

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