

がん関連苦痛症状の体系的治療の開発と実践
および専門的がん疼痛治療の地域連携体制モデル構築に関する研究

終末期過活動型せん妄に対する体系的治療に関する研究

研究分担者 今井堅吾 聖隷三方原病院 ホスピス科部長

研究要旨：

より有効かつ安全に体系的治療を用いて緩和できることを目的として、これまで集積されたデータを解析し、特にがん疼痛併発等の過活動型せん妄の緩和を推進するための体系的治療の開発をおこなう。厚労科研里見班（19EA1011）で開発した治療アルゴリズムについて、より有効かつ安全に体系的治療を用いて緩和できるために、集積されたデータを解析する。また、体系的治療に含まれる治療レジメンのうち鎮静作用の強いクロルプロマジンとレボメプロマジンについて実施した前向き観察研究を解析することで、有効性と安全性について検討する。更に、がん疼痛を有する難治性せん妄に関して緩和ケア医が通常診療で行っている治療を分析、可視化し、体系的治療を構築する。治療アルゴリズム蓄積データの解析では、大多数の患者でアルゴリズムに沿った治療が行われ緩和ケア専門医の日常診療をよく反映していた。アルゴリズムに沿った治療開始3日後に、83%で治療目標を達成し、不相応な意識の低下(RASS \leq -3)は21%のみで、多くは意識レベルをある程度保ったまま治療目標が達成されアルゴリズムに基づいた治療の有効性が明らかになった。まずハロペリドールを選択し、ハロペリドール単独で効果がなければベンゾジアゼピンを追加し、さらにクロルプロマジン/レボメプロマジンに変更する傾向であり治療レジメンの変更パターンが明確化された。アルゴリズム治療の治療レジメン薬として使用するハロペリドール（±フルニトラゼパム）、クロルプロマジン、レボメプロマジンの有効性と安全性の探索の観察研究では、いずれの群も不穏を有意に改善し、有害事象はいずれも頻度は低く安全性は許容された。がん疼痛を有するせん妄に対する体系的治療の構築に関しては、先行する関連文献や専門家へのアンケート調査結果を検索・分析し、がん疼痛を有するせん妄に対するアルゴリズムを作成中である。

A. 研究目的

本研究の目的は、より有効かつ安全に体系的治療を用いて緩和できることを目的として、これまで集積されたデータを解析し、特にがん疼痛併発等の過活動型せん妄の緩和を推進するための体系的治療の開発をおこなうことである。

B. 研究方法

(1) 治療アルゴリズム蓄積データの解析

厚労科研里見班（19EA1011）で、緩和ケア医が通常診療で行っている体系的治療を可視化した治療アルゴリズムについて、より有効かつ安全に体系的治療を用いて緩和できるために、これまで集積されたデータを解析する。

(2) 終末期過活動型せん妄に対するクロルプロマジンおよびレボメプロマジンの持続皮下注射の有効性と安全性の探索

厚労科研里見班（19EA1011）と同じ評価項目を取得した、クロルプロマジンとレボメプロマジン持続皮下投与に関する前向き観察研究で取得したデータについて、データベースの構築と解析を行う。

(3) がん疼痛を有するせん妄に対する体系的治療の構築

まず先行文献や調査結果を検索・分析する。次に、緩和ケア専門家が痛みとせん妄についてどのように判断しているかをカテゴリー化する。討議と合意形成により、専門家が行う治療を可視化したア

(倫理面への配慮)

(1) 治療アルゴリズム蓄積データの解析について、2020年1月聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認された。2020年と2021年主に予定登録者数の変更について研究計画書の改訂が聖隷三方原病院の倫理委員会にて承認され、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。

(2) 終末期過活動型せん妄に対するクロルプロマジンおよびレボメプロマジンの持続皮下注射の有効性と安全性の探索について、2020年8月つくばセントラル病院の倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

(1) 治療アルゴリズム蓄積データの解析
研究期間中に死亡した479例のうち、164例がアルゴリズムに基づく治療を受けた。治療レジメン薬投与(Day0)からの生存期間中央値は8日であった。せん妄の主要な原因は、低酸素血症(33%)、肝不全(23%)、呼吸器感染症(17%)、腎不全(16%)であった。死亡前まで全期間を通して80%以上でアルゴリズムに基づいた治療が継続された。アルゴリズムに沿わなかった主な理由は、「効果不十分」と「せん妄以外の症状に対する鎮静」であり、「許容できない有害事象」は1例のみであった。アルゴリズムで使用された最初の治療レジメンは、1) ハロペリドール36%、2) ハロペリドールとベンゾジアゼピン併用47%、3) クロルプロマジン/レボメプロマジン17%であった。治療レジメンは1)から2)、さらに3)に変更される傾向であった。3)

から2)、さらに3)に変更される傾向であった。3) クロルプロマジン/レボメプロマジンでは、8-9割でベンゾジアゼピン系薬剤が併用されていた。薬剤投与量中央値は、ハロペリドール1-2.5mg/日、クロルプロマジン10mg/日、レボメプロマジンレジメン10-17.5mg/日、フルニトラゼパム1-1.1mg/日であった。ミダゾラムは1.5-24mg/日と範囲が広がったが、これは持続的鎮静に使用されたものも含まれているためである。治療レジメン変更の主な理由は、「効果不十分」であった。治療目標である不穏・興奮なし (RASS \leq 0) または許容できる状態は、DAY1, 3, 7にそれぞれ66%, 83%, 93%で達成された。RASS平均値はDay0で+1.41からDay1で-0.11, Day3で-0.84に減少し、RASSが+1以上の患者の割合はDay0 100%からDay1で40%、Day3で25%に減少した。Day3でCTCAE Grade3の重篤な有害事象は、誤嚥 (n=3)、無呼吸 (n=2)、振戦 (n=1)、筋硬直 (n=1) の7件で認め、CTCAE Grade1-2の軽度、中等度の有害事象は、尿閉 (n=7)、筋硬直 (n=4)、振戦 (n=3)、誤嚥 (n=2) であった。

(2) 死亡直前期の過活動型せん妄に対する薬物治療の比較

死亡直前期の過活動型せん妄に対して、治療アルゴリズムのレジメンに沿ったハロペリドール (±フルニトラゼパム) 群137例、クロルプロマジン群70例、レボメプロマジン例70例について前向きに比較した。不穏・興奮について3日後のRASS, ADSの前後比較では各群で有意に低下し群間差は認めなかった。コミュニケーションについてCCSの前後比較では各群で同程度に保たれた。3日後の治療成功 (治療変更なし かつ 持続的鎮静なし かつ ADS \leq 1 かつ CCS \leq 2) では、ハロペリドール群40%、クロルプロマジン群58%、レボメプロマジン群54%で後2群の方がハロペリドール群よりも高い割合であった。有害事象は、3群ともいずれも頻度が低く、致死的な変化は観察されず安全性は許容された。

(3) がん疼痛を有するせん妄に対する体系的治療の構築

先行する関連文献や専門家へのアンケート調査結果を検索・分析した。これらを基に、せん妄分担任でがん疼痛を有するせん妄に対する専門家の治療を可視化するアルゴリズムの作成を行っている。

D. 考察

大多数の死亡直前期の過活動型せん妄の患者でアルゴリズムに沿った治療が行われた。これは、アルゴリズムに基づいた治療が、緩和ケア専門医の日常診療をよく反映していることを示唆している。また、症状コントロールとコミュニケーションのバランスをどのように最適化するかについて可視化しており、専門家以外の実践の参考となる。アルゴリズムに基づいた治療の有効性と安全性が明らかになった。アルゴリズムに沿った治療開始3日後に、83%で治療目標を達成し、不相応な意識の低下 (RASS \leq -3)は21%のみで、多くは意識レベルをある程度保ったまま治療目標が達成された。治療レジメンの変更パターンが明確化された。まずハロペリドールを選択し、ハロペリドール単独で効果がなければベンゾジアゼピンを追加し、さ

らにクロルプロマジン/レボメプロマジンに変更する傾向であった。各薬剤が有効かどうかだけでなく、どのタイミングでどのレジメン薬を投与するのがベストなのかを、今後明らかにする必要がある。

各治療レジメンの治療薬の効果と安全性が明らかになった。ハロペリドール (±ベンゾジアゼピン系薬剤)、クロルプロマジン、レボメプロマジンはいずれも不穏興奮を有意に軽減し、いずれも有害事象は頻度が低く安全性が許容された。

E. 結論

治療方法をアルゴリズムにより薬物投与方法を標準化することで、治療が可視化されて客観的な判断が可能となり、症状緩和の質も向上することが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai K, Morita T, Mori M, Kiuchi D, Yokomichi N, Miwa S, Okamoto S, Yamauchi T, Shirado Naito A, Matsuda Y, Maeda I, Sugano K, Ikenaga M, Inoue S, Satomi E. Visualizing How to Use Antipsychotics for Agitated Delirium in the Last Days of Life. *J Pain Symptom Manage.* 2023 Jun;65(6):479-489.
- 2) Kawashima N, Yokomichi N, Morita T, Yabuki R, Hisanaga T, Imai K, Hirose Y, Shimokawa M, Miwa S, Yamauchi T, Okamoto S, Satomi E. Comparison of Pharmacological Treatments for Agitated Delirium in the Last Days of Life. *J Pain Symptom Manage.* 2024 May;67(5):441-452.e3.

学会発表

- 1) 今井堅吾、森田達也、森雅紀、木内大佑、横道直佑、三輪聖、岡本宗一郎、山内敏宏、松田能宣、前田一石、菅野康二、池永昌之、里見絵理子. 終末期せん妄に対する標準化した薬物療法アルゴリズムの効果と安全性. 第27回 日本緩和医療学会学術大会 2022年
- 2) 川島夏希、横道直佑、久永貴之、矢吹律子、下川美穂、廣瀬由美、木内大佑、松田能宣、前田一石、池永昌之、三輪聖、山内敏宏、岡本宗一郎、今井堅吾、里見絵理子、森田達也. 終末期過活動型せん妄に対するクロルプロマジンおよびレボメプロマジンの持続皮下注射の有効性と安全性の前向き観察研究. 第28回 日本緩和医療学会学術大会 2023年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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。