

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総合研究報告書

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

研究分担者 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、をとり上げて研究する。研究期間を通して、各苦痛症状について、緩和ケア専門家が実施する日常臨床を反映した（可視化した）体系的治療（アルゴリズム）を作成し、観察研究を行い、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）調査および全国の医療機関（がん診療連携拠点病院、それ以外の病院、在宅療養支援診療所）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

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  
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

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を作成し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。

観察研究の対象は緩和ケアチームもしくは緩和ケア病棟入院患者とし、痛みの治療を開始してから7日間連続して患者報告アウトカム(疼痛NRS)、本人の鎮痛目標の達成度、治療内容について収集する。主要評価項目は患者評価による痛み治療目標が達成された割合および達成までの期間、アルゴリズム内の痛み治療目標が達成された割合。

### 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、対策を検討する。

### 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ではオピオイドが症状緩和に有効であることから、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可視化した体系的治療(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)

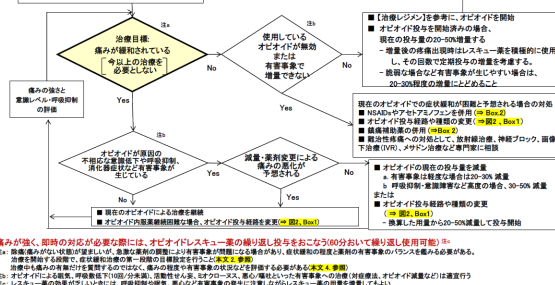
終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄では向精神薬(注射薬)の使用が担当医によってさまざまである。本研究では、緩和ケア病棟における終末期がん患者の過活動型/混合型せん妄では向精神薬(注射薬)の使用方法を反映し可視化した体系的治療(アルゴリズム)を作成し、観察研究をおこない、実臨床における安全性、有効性、実施可能性を探索する。

(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



それを用い、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)を実施した。

全国6施設(東北大学病院、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、竹田総合病院、京都桂病院、聖隷三方原病院)において最大8か月間の前向き観察研究を縦断的に行った。対象は、緩和ケアチームもしくは緩和ケア病棟入院患者でがん疼痛治療がされた患者。がん疼痛治療開始日から連続して7日間痛みの評価、有害事象の評価をおこなう。研究期間中、396名、のべ482例の登録があり、解析対象は438例(62.9才、男性194名55.3%)であった。

患者報告アウトカムで、解析対象者の1日の平均の痛みの強さは平均値4.5、疼痛緩和の目標を達成した割合は87.9%(385名)、そのうちアルゴリズム内で鎮痛目標を達成した症例は78.3%(345例)であった。達成者のうち94.5%(364例)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。除痛(NRS0)を達成したのは全体(438例)のうち17.6%(77例)であった。観察終了時にオピオイド鎮痛薬を使用していた割合は91.9%、経口モルヒネ換算での1日用量の中央値は40mg/日であった。有害事象発生数はのべ109件、Grade3以上を呈したものは、せん妄11件、悪心・嘔吐8件、眠気7件、便秘3件であった。

本研究を踏まえて、オピオイド注射によるがん疼痛治療アルゴリズムを作成した。(資料2)

### ② 難治性がん疼痛治療の実態調査 (担当: 松本)

実態調査は、専門医および医療機関を対象として実施した。専門医対象調査は、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名に質問紙票(資料5)を郵送し調査した。回答率は緩和医療専門医・認定医では495名/759名(65.2%)、ペインクリニック専門医587/1112名(52.8%)、IVR専門医572/1087名(52.6%)、在宅医療専門医146/308名(47.4%)、がん治療認定医(16717名より無作為抽出)425/800名(53.1%)。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かっ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乏しいことが明らかになった。また神経ブロックのうち腹腔神経叢ブロックで、ペインクリニック学会専門医において過去3年間経験症例数中央値(4分位範囲)0例と極端に少なく、また専門医の約半数は実施する環境がない状況であった。(資料6)

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:無作為抽出、在宅医療機関1000:無作為抽出)を対象にがん疼痛治療の実態に関する

る質問紙票（資料7）を作成し調査した。回答率はがん診療連携拠点病院 199/402 施設（49.5%）、がん診療連携拠点病院以外の病院（抽出）198/1000 施設（19.8%）、在宅療養支援診療所（抽出）196/1000 施設（19.6%）。腹腔神経叢ブロックはがん診療連携拠点病院において約半数は実施していなかった。非がん診療連携拠点病院や在宅医療機関では専門的がん疼痛治療の地域における情報が乏しく、地域連携上障壁があるという課題が明らかになった。（資料8）

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）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）を作成し（資料3）、研究者間で呼吸困難緩和のための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開始した。

このアルゴリズムの実施可能性を探索するために前向き観察研究を実施した。対象は呼吸困難を有するがん患者、主要評価項目は24時間後にアルゴリズムに沿っている患者の割合、副次評価項目として、48時間後にアルゴリズムに沿っている患者の割合、24時間、48時間に治療目標を達成している患者の割合、有害事象の発生状況等とした。

2019年から2021年に、計108名の登録を得た。108名全員（100%）が体系的治療（アルゴリズム）に沿った治療を受けた。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%）がアルゴリズムを継続しており、それぞれ66名（69%）、64名（74%）が治療目標を達成した。呼吸困難のNumerical Rating Scale（NRS）は治療開始時7.3（標準誤差0.2）から24時間後は4.9（0.3）に軽減し（ $n=72$ ； $p<0.001$ ）、48時間後には7.2（0.3）から4.6（0.4）に軽減した（ $n=55$ ； $p<0.001$ ）。有害事象はまれであった。以上より、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は実施可能性が非常に高く、有効で、安全性も高いことが示唆された。本体系的治療を普及実装することで、緩和ケアの専門性の有無を問わず、全国で終末期呼吸困難に対する質の高いケアを提供することに繋がられる可能性がある。

⑤ 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）緩和ケア病棟で実施しているせん妄治療を討議し、視覚化し体系的治療（アルゴリズム）を作成した（資料4）。実施可能性を探索するため、呼吸困難緩和のための治療アルゴリズムに関する前向き観察研究を聖隷三方原病院、国立がん研究センター中央病院において実施した。主要評価項目は24時間後にアルゴリズムに沿っている患者の割合、副次評価項目として、48時間後にアルゴリズムに沿っている患者の割合、24時間、48時間に治療目標を達成している患者の割合、有害事象の発生状況等とした。2019年から2021年に、2施設で計200

名の登録を得た。200名全員（100%）が体系的治療（アルゴリズム）に沿った治療を受けた。3日後に生存していた161名のうち150名（96%）がアルゴリズムを継続しており、不穏の軽減70%、治療目標の達成（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（ $RASS\leq 0$ ）または患者にとって許容できる範囲で、患者[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）81%、意識が低下（ $RASS\leq -3$ ）とアルゴリズム治療によりせん妄の緩和を達成した。有害事象はまれであった。以上より、終末期がん患者の過活動せん妄に対する向精神薬（注射薬）の体系的治療は実施可能性が非常に高く、有効で、安全性も高いことが示唆された。本体系的治療を普及実装することで、緩和ケアの専門性の有無を問わず、全国で終末期過活動せん妄に対する質の高いケアを提供することに繋がられる可能性がある。

その他：

○教育研修セミナー「進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー」の開催

2021年11月6日に本研究班での調査結果、がん疼痛、呼吸苦、過活動せん妄の体系的治療（アルゴリズム）の教育機会として、webセミナーを開催した（資料9, 10）。210名の参加を得た。動画と当日の資料を学習者が利用できるようにyoutube上に公開している。  
[http://202102011640455353065.onamaeweb.jp/ncc.go.jp/html/nccch/palliative\\_care/index.html](http://202102011640455353065.onamaeweb.jp/ncc.go.jp/html/nccch/palliative_care/index.html)

#### D. 考察

がん疼痛、呼吸困難、終末期の過活動せん妄に対する緩和ケア臨床を可視化した体系的治療アルゴリズムを作成し、前向き観察研究を実施したところそれぞれ実施可能性が高く、普及実装することで、医療者の緩和ケアの専門性の有無を問わず、全国で苦痛に対する質の高いケアを提供し、人生の最終段階のがん患者において苦痛を緩和することに繋がる可能性があると思われた。今後、このアルゴリズムの実装に向けて、教育研修への利用や、医療者向け普及啓発が求められる。せん妄については、在宅医療における実態と体系的治療の開発については今後の研究が必要だと考えられた。

難治性がん疼痛の実態調査では、ペインクリニック専門医であっても神経ブロック等では就業状況により実施可能な状態に必ずしもないこと、非がん診療連携拠点病院や在宅医療機関において地域における専門的がん疼痛治療提供に関する情報が乏しく、患者紹介の障壁となっていること、がん治療医や在宅診療医における専門的がん疼痛治療の理解の差があること、等が明らかとなった。特に、患者の治療・療養場所に関わらず地域において連携してがん疼痛治療を提供する体制には至っていない地域があることが示唆される。一般的に、多くの患者が、がん治療を行う医療機関と、がん治療終了後に療養する場所や医療機関が異なる。患者が住み慣れた地域でがん疼痛緩和治療を受けることができるよう、医療機関を超えた苦痛緩和のための医療連

携体制が必要であり構築が必要で、そのための地域における専門的がん疼痛治療に関する情報の集約について、がん診療連携拠点病院が担っていく必要がある。また、がん疼痛治療の開始を担うがん治療医において、強オピオイドの注射での治療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。

### 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（専門医向け、医療機関向け）が完了した。苦痛緩和のための治療アルゴリズムはがん疼痛、呼吸困難、過活動せん妄いずれにおいても実施可能性が高く、利用による苦痛緩和の実現が期待される。また、難治性がん疼痛治療に関する実態調査では、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専門的がん疼痛治療に関する地域連携の強化が必要であることが示唆された。本研究班における結果に基づき、引き続き、普及啓発および実装、地域連携体制のための研究を進め、本邦におけるがん患者の苦痛緩和を推進していくことが望ましい。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 三輪聖, 森田達也, 松本禎久, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曾根美雪, 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. *Palliat Care Res.* 16(4): 281- 287, 2021
- 2) 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, Satomi E. Palliative care physicians' recognition of patients after immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events. *Support Care Cancer.* 30: 775-784, 2022.
- 3) Mori M, Matsumoto Y, et al. How successful are we in relieving terminal dyspnea in cancer patients? A real-world multicenter prospective observational study. *Support*

*Care Cancer* 28(7):3051-3060,2020.

- 4) Mori M, Imai K, Matsumoto Y, et al. Unanswered questions and future directions in the management of terminal breathlessness in cancer patients. *ESMO Open* 5(Suppl 1): e000603, 2020.
  - 5) Mori M, Imai K, et al. How successful is parenteral oxycodone for relieving terminal cancer dyspnea compared to morphine? A multicenter prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(2):336-345.
  - 6) Hui D, Mori M, et al. Management of dyspnea in advanced cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1389-1411.
  - 7) Yamamoto S, Arao H, Aoki M, Mori M, Morita T, Kizawa Y, Tsuneto S, Shima Y, Masukawa K, Miyashita M. Care associated with satisfaction of bereaved family members of terminally ill cancer patients with dyspnea: A cross-sectional nationwide survey. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(4):796-804.
  - 8) Mori M, Kawaguchi T, Imai K, Yokomichi N, Yamaguchi T, Suzuki K, Matsunuma R, Watanabe H, Maeda I, Matsumoto Y, Matsuda Y, Morita T; EASED Investigators. Visualizing how to use parenteral opioids for terminal cancer dyspnea: A pilot, multicenter, prospective, observational study. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(5):936-948.
  - 9) Suzuki K, Ikari T, Matsunuma R, Matsuda Y, Matsumoto Y, Miwa S, Mori M, Yamaguchi T, Watanabe H, Tanaka K. The possibility of conducting a clinical trial on palliative care: A survey of whether a clinical study on cancer dyspnea is acceptable to cancer patients and their relatives. *J Pain Symptom Manage.* 2021;62(6):1262-1272.
  - 10) Matsuda Y, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Ishiki H, Usui Y, Suzuki K, Matsunuma R, Mori M, Watanabe H, Zenda S. Research policy in supportive care and palliative care for cancer dyspnea. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52(3):260-265.
  - 11) Matsunuma R, Yamaguchi T, Mori M, Ikari T, Suzuki K, Matsuda Y, Matsumoto Y, Watanabe H, Amano K, Kamura R, Kizawa Y. Predictive Factors for the Development of Dyspnea Within 7 Days After Admission Among Terminally Ill Cancer Patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2022;39(4):413-420.
2. 学会発表
- 1) 松本 禎久, 上原 優子, 中村 直樹, 小杉 寿文, 曾根 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回日本がんサポーターズケア学会学術集会・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

- 2) Sone M, Matsumoto Y, Uehara Y, Kato M, Kosugi T, Nakamura N, Mizushima A, Miyashita M, Morita T, Yamaguchi T, S atomiE. 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
- 3) Uehara Y, Matsumoto Y, Kato M, Kosugi T, Sone M, Nakamura N, Mizushima A, Miyashita M, Morita T, Yamaguchi T, S atomiE. Availability and related factors of interventional therapies for refractory pain in patients with cancer: a nationwide survey. MASCC/ISOO annual meeting 2021
- 4) 里見絵理子, 松本禎久, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曾根美雪, 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)
- 5) 松本禎久, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曾

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)

- 6) 三輪聖, 森田達也, 上原優子, 加藤雅志, 小杉寿文, 曾根美雪, 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)
- 7) 上原優子, 松本禎久, 水嶋章郎, 小杉寿文, 曾根美雪, 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)
- 8) 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