

長寿医療研究開発費 平成27年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

在宅医療に資する、非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフケアにおける
苦痛症状緩和に係る研究（25-9）

主任研究者 西川 満則 国立長寿医療研究センター 緩和ケア診療部 / EOL ケアチーム、
内科総合診療部、在宅連携医療部、在宅医療・地域連携診療部
(医師 地域医療連携室長)

研究要旨

3年間（平成25年4月1日～平成28年3月31日）全体について

（第1研究）非がん性呼吸困難に対するモルヒネの有効性についての研究では、慢性閉塞性肺疾患においては、目標症例数の63%まで、確証型前後比較試験（多施設共同研究）の症例集積が進んだ。保険適応獲得への第一歩として、厚生労働省の未承認薬等検討会議に要望書を提出した。COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物の有効性、についての要望書に対する、学会コメントにおいては、日本呼吸器学会、日本老年医学会、日本緩和医療学会から肯定的な意見が付され、製薬メーカーコメントにおいては、1社から肯定的な、2社から否定的なコメントが付された。今後、保険適応獲得のために必要なエビデンスについての示唆を得た。慢性心不全においては、資金不足で多施設共同研究を開始できなかったが、Protocol Review Committeeの承認を得たプロトコルが完成し参加施設を選定できた。神経難病においては、神経内科専門医を対象に、ALS患者の呼吸困難に対する、モルヒネの使用実態調査を行い、2009年、2012年の調査と比較し、モルヒネを使用したことがあるとした専門医は21%、32%から34%に微増していることを明らかにした。

（第2研究）エンド・オブ・ライフ（EOL）ケアの相談員制度のモデル事業にかかる研究では、アドバンス・ケア・プランニングファシリテーター（ACPF）の教育プログラムである、Education For Implementing End-of-Life Discussion : E-FIELDの短期効果を明らかにした。同プログラム受講の前後で、死にゆく患者に対する前向きさが改善することを明らかにした。

（第3研究）エンド・オブ・ライフ（EOL）ケアチームの有効性に係る研究では、同チームに依頼のあった534例の検討から、非がん性呼吸困難が、がん性呼吸困難よりも苦痛が強く（ $P<0.01$ ）、1週間のEOLケアチームの介入によって、苦痛が緩和（ $P<0.01$ ）されることを明らかにした。また、カンファレンス記録を内容分析し、8つの倫理判断のカテゴリーを抽出し、EOLケアチームの倫理判断支援機能を明らかにした。

平成27年度について

（第1研究）非がん性呼吸困難に対するモルヒネの有効性についての研究では、慢性閉塞

性肺疾患においては、目標症例数の63%まで、確証型前後比較試験（多施設共同研究）の症例集積が進んだ。保険適応獲得への第一歩として、厚生労働省の未承認薬等検討会議に要望書を提出した。COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物の有効性、についての要望書に対する、学会コメントにおいては、日本呼吸器学会、日本老年医学会、日本緩和医療学会から肯定的な意見が付され、製薬メーカーコメントにおいては、1社から肯定的な、2社から否定的なコメントが付された。今後、保険適応獲得のために必要なエビデンスについての示唆を得た。慢性心不全においては、資金不足で多施設共同研究を開始できなかったが、Protocol Review Committeeの承認を得たプロトコルが完成し参加施設を選定できた。神経難病においては、神経内科専門医を対象に、ALS患者の呼吸困難に対する、モルヒネの使用実態調査を行い、2009年、2012年の調査と比較し、モルヒネを使用したことがあるとした専門医は21%、32%から34%に微増していることを明らかにした。（第2研究）エンド・オブ・ライフ（EOL）ケアの相談員制度のモデル事業にかかる研究では、アドバンス・ケア・プランニングファシリテーター（ACPF）の教育プログラムである、Education For Implementing End-of-Life Discussion : E-FIELDの短期効果を明らかにし、論文化した。

（第3研究）エンド・オブ・ライフ（EOL）ケアチームの有効性に係る研究では、同チームに依頼のあった534例の検討から、非がん性呼吸困難が、がん性呼吸困難よりも苦痛が強く（ $P<0.01$ ）、1週間のEOLケアチームの介入によって、苦痛が緩和（ $P<0.01$ ）されることを明らかにした。また、カンファレンス記録を内容分析し、8つの倫理判断のカテゴリーを抽出し、EOLケアチームの倫理判断支援機能を明らかにした。

主任研究者

西川 満則 国立長寿医療研究センター 緩和ケア診療部 / EOL ケアチーム
内科総合診療部、在宅連携医療部、在宅医療・地域連携診療部
(医師 地域医療連携室長)

分担研究者

森田 達也 聖隷三方原病院 緩和支援診療科 (副院長)
松田 能宣 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 診療内科 (医師)
安井 博規 医療法人弘清会四ツ橋診療所 (医師)
荻野 美恵子 北里大学医学部 神経内科学 (講師)
岩瀬 哲 東京大学医科学研究所附属病院 (特任講師)
山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科 (教授) (平成25年度と平成26年度)

研究期間

平成25年4月1日～平成28年3月31日

A. 研究目的

(第1研究：非がん性呼吸困難に対するモルヒネの有効性についての研究)

本研究の目的は、海外で標準治療と考えられている、非がん性呼吸困難に対するモルヒネのエビデンスが国内では確立しておらず、また、緩和治療として最重要でありながら、その保険適応が十分に検討されていないため、非がん性呼吸困難に対するモルヒネの有効性について臨床試験を行い、その保険適応について検討することである。

(第2研究：エンド・オブ・ライフケアの相談員制度のモデル事業にかかる研究)

本研究の目的は、エンド・オブ・ライフケアにおいて、患者本人の意向が尊重されないことや最善の利益が保障されないことに起因する、患者・家族の精神的苦痛を和らげるために、質の高いアドバンス・ケア・プランニング（ACP）研修のプログラムを策定することである。

(第3研究：エンド・オブ・ライフケアチームの有効性に係る研究)

本研究の目的は、非がん・高齢者疾患も対象に加えた緩和ケアチームの苦痛症状緩和機能と倫理判断支援機能を明らかにすることである。

※ 非がん・高齢者疾患も対象に加えた緩和ケアチーム

＝エンド・オブ・ライフケアチーム（EOL ケアチーム）

B. 研究方法

3年間全体（平成25年4月1日～平成28年3月31日）について

(第1研究)

基本デザイン：

慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対してモルヒネを使用する確証型前後比較試験（多施設共同研究）を遂行した。非がん性呼吸困難に対するモルヒネの普及をにらんで厚労省への未承認薬・適応外薬会議の申請などの、出口戦略を行った。

慢性心不全の呼吸困難に対して、多施設共同研究に向けて、前後比較試験のプロトコールを作成し、参加施設を選定した。

神経難病についてはALSの呼吸困難に対するモルヒネの使用状況を、神経内科専門医に対して質問紙調査した。

対象：

(慢性閉塞性肺疾患) 1) GOLD2010の診断基準でCOPDと診断されている入院患者、2) 重度の安静時呼吸困難を有する患者、3) 40歳以上79歳以下、4) 10 pack-years以上の喫煙歴、5) 酸素飽和度 $\geq 90\%$ (酸素投与可)、6) COPDの呼吸困難に対する他の治療が十分になされている患者、7) 予後1ヶ月以上が予想される患者、8) 意識清明であり、認知障害がなく、コミュニケーションが可能な患者、9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている患者。

(慢性心不全) 1) Framinghamの診断基準で心不全と診断されている入院患者で、NYHA

(New York Heart Association) 分類が、Ⅲ度またはⅣ度の患者、2) 標準治療(利尿剤、ACE 阻害剤/ARB) を行っているにもかかわらず重度の安静時呼吸困難を有する患者
(神経難病) 神経内科専門医

評価方法：

[主要評価項目]

(慢性閉塞性肺疾患) モルヒネ内服開始2日目の夕方の安静時呼吸困難の Numerical Rating Scale (NRS)の減少度とする。※ 副次評価項目は、1日目、2日目の朝の安静時呼吸困難の NRS の減少度、1日目の夕の安静時呼吸困難の NRS の減少度、呼吸数、血圧、脈拍、酸素飽和度、呼吸困難による睡眠障害、嘔気、眠気、食欲不振の NRS、悪心、便秘の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)、鎮静の Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)、せん妄の有無 Confusion Assessment Method (CAM) とする。

(慢性心不全) プロトコール治療前後(投与開始前と開始6時間後)の呼吸困難の NRS の変化とする。

(神経難病) ALS 患者の呼吸困難に対して、神経内科専門医が、モルヒネを使用したことのある割合を調べる。

目標症例数等：

慢性閉塞性肺疾患では、全体で35人に設定した。モルヒネ内服開始前と開始2日目の安静時呼吸困難の NRS 得点の平均値の差を1点、得点の標準偏差を共通の1.5点と見積もると、有意水準を両側5%、検出力を80%、試験途中での脱落などを考慮し、全体で35人程度は必要になると見積もった。

慢性心不全では、目標症例数は、50例と算出した。

各研究者の役割：

西川は、研究班全体の統括を行う。森田は、西川と協働し研究班全体を統括するとともに、本研究班の科学的なエビデンスとしての成果が、社会的な成果につながるように、そして、非がん性呼吸困難に対するモルヒネが広く普及するように活動する。松田・安井は慢性呼吸器疾患・心不全について、多施設共同研究に向けて活動する。荻野は神経難病について、ALS 患者の呼吸困難に対するモルヒネ使用状況調査を行う。岩瀬は、International Conference on Harmonisation (ICH)-Good Clinical Practice (GCP) 基準にできる限り準拠したデータセンターを構築し、本研究の質を担保する。山口は、ICH-GCP 基準に準できる限り準拠した臨床試験における必要サンプル数算出に加えて、岩瀬と協働して研究の進捗をモニタリングし本研究の質を担保する。また、森田・荻野・岩瀬は、西川と連携して、本研究を土台に、厚生労働省の未承認薬・適応外薬の検討会議の申請等、本研究の出口戦略も担当する。

平成25年度には、慢性閉塞性肺疾患を対象とした研究計画を立案し、サンプルサイズ決

定を終了した。心不全、神経難病については、後ろ向きの検討を継続した。

平成 26 年度には、慢性閉塞性肺疾患について、研究参加施設 5 施設が確定し、各施設での倫理利益相反委員会の申請が終了した。多施設共同研究が開始された。心不全、については、後ろ向きの検討を継続しつつ、Protocol Review Committee の承認を得て、前向き研究のプロトコールを完成した。神経難病については、後ろ向きの検討を継続した。

平成 27 年度には、慢性閉塞性肺疾患については、論文作成着手の予定であったが、症例集積がなかなか進まなかった。慢性心不全については、6 病院により多施設共同研究の準備が開始された。神経難病については、ALS 患者の呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査を行った。

(第 2 研究) (平成 26 年度から第 2 研究開始)

平成 26 年度は、各領域の専門家の意見を集約して、アドバンス・ケア・プランニングファシリテーター (ACPF) の教育プログラムである、Education For Implementing End-of-Life Discussion : E-FIELD プログラムを策定した。

平成 27 年度は、E-FIELD の短期効果を明らかにした。同プログラム受講の前後で、質問紙調査により、FATCD score の前後比較から、死にゆく患者に対する態度の前向きさの変化を測定した。

(第 3 研究) (平成 27 年度から第 3 研究開始)

平成 27 年度に、平成 23 年 10 月から平成 26 年 9 月までに EOL ケアチームにコンサルテーションのあった 534 例を対象に、Support Team Assessment Schedule を用いて EOL ケアチームの介入前後の苦痛症状スコアの変化を解析し、カンファレンス記録のデータを内容分析した。

平成 27 年度について

(第 1 研究) 慢性閉塞性肺疾患について、継続的に症例を集積した。慢性心不全については、多施設共同研究の参加機関候補を選定した。神経難病については、ALS 患者の呼吸困難に対する神経内科専門医のモルヒネの使用実態を調査した。

(第 2 研究) E-FIELD プログラムの短期効果に関する論文を作成した。

(第 3 研究) 平成 23 年 10 月より平成 26 年 9 月までに EOL ケアチームにコンサルテーションのあった 534 件を対象に、Support Team Assessment Schedule を用いて EOL ケアチーム介入前後の苦痛症状スコアの変化を解析し、カンファレンス記録のデータを内容分析した。

(倫理面への配慮)

3年間全体 (平成25年4月1日～平成28年3月31日) について

ヘルシンキ宣言にしたがって、本研究を行った。

平成27年度について

3年間全体と同じ。

C. 研究結果

3年間全体 (平成25年4月1日～平成28年3月31日) について

(第1研究)

慢性閉塞性肺疾患 : 平成28年3月31日現在、多施設共同研究において、35例中22例 (63%) 集積できた。

慢性心不全 : 平成28年3月31日現在、Protocol Review Committee の承認を得たプロトコルが完成し、多施設共同研究の参加施設候補が選定された。

神経難病 : 神経内科専門医に対して、ALS患者の呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査を行った結果、2009年、2012年の調査と比較し、モルヒネを使用したことがあるとした専門医は21%、32%から34%に微増していることを明らかにした。

(第2研究)

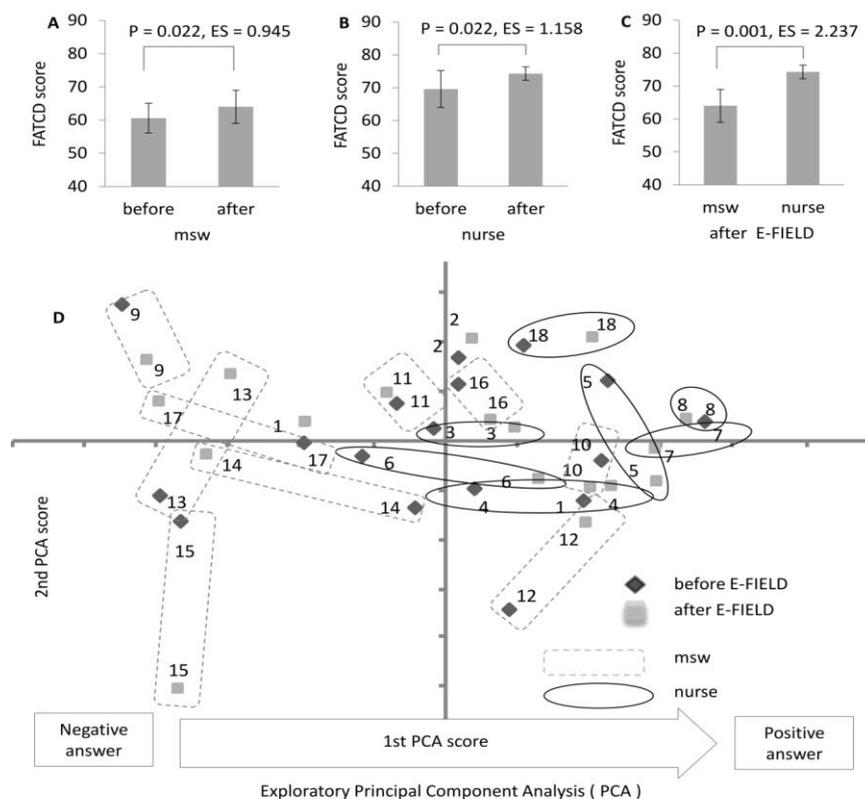


Figure 1 shows the scores from the Frommelt Attitude Toward Care Of Dying scale Form B Japanese version (FATCD), which range from 16 to 80 before and after the Education For Implementing End-of-Life Discussion (E-FIELD) program.

Panels A, B, and C show bar charts of the mean \pm 95% confidence interval ($m \pm 95\%$ CI) of the FATCD scores, P values, and effect size (ES). The scores were in the normal distribution (Kolmogorov–Smirnov test; $P > 0.05$). A P value of 0.05 was considered to indicate statistical significance. ES was deemed as follows: 0.2, small; 0.5, moderate; and 0.8, large. All statistical analyses were performed using Excel software, version 2007.

Panel D shows the exploratory principal component (PCA) analysis of the scores measured using the FATCD scale. The data were plotted on a scatter diagram in which the x-axis denotes the first PCA scores, and y-axis denotes the second PCA scores.

E-FIELD プログラムを受講した前後で、死にゆく患者に対する前向きさ (FATCD scale) が改善した。探索的主成分分析では、E-FIELD プログラムは、MSW よりも看護師に親和性がある可能性が示唆された。E-FIELD プログラムの短期効果を明らかにした。

(第 3 研究)

非がん性呼吸困難は、がん性呼吸困難よりも苦痛が強く ($P < 0.01$)、EOL ケアチームの介入の 1 週間後には苦痛が緩和 ($P < 0.01$) されることが明らかになった。また、カンファレンス記録を内容分析したところ、以下の 8 つの倫理判断のカテゴリーが抽出された。

- 1) Conflict between the medical judgment and the family' s wishes
- 2) Conflict between the medical judgment and patient' s wishes
(treatment refusal)
- 3) Conflict between the patient' s and family' s wishes
(patient autonomy/family autonomy)
- 4) Withholding/Withdrawing life-supporting treatment
- 5) Euthanasia
- 6) Disagreement between the health care team members
- 7) Non-eligibility of surrogate
- 8) Unclear goal of medical care

平成 27 年度について

平成 27 年度の結果は、3 年間全体の結果と同じ。

(第 1 研究)

慢性閉塞性肺疾患：平成 28 年 3 月 31 日現在、多施設共同研究において、35 例中 22 例

(63%) 集積できた。

慢性心不全：平成28年3月31日現在、Protocol Review Committeeの承認を得たプロトコールが完成し、多施設共同研究の参加施設候補が選定された。

神経難病：神経内科専門医に対して、ALS患者の呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査を行った結果、2009年、2012年の調査と比較し、モルヒネを使用したことがあるとした専門医は21%、32%から34%に微増していることを明らかにした。

(第2研究)

E-FIELDプログラムを受講した前後で、死にゆく患者に対する前向きさ(FATCD scale)が改善した。探索的主成分分析では、E-FIELDプログラムは、MSWよりも看護師に親和性がある可能性が示唆された。E-FIELDプログラムの短期効果を明らかにした。

E-FIELDプログラムの短期効果を明らかにした。

(第3研究)

非がん性呼吸困難は、がん性呼吸困難よりも苦痛が強く($P < 0.01$)、EOLケアチームの介入の1週間後には苦痛が緩和($P < 0.01$)されることが明らかになった。また、カンファレンス記録を内容分析したところ、以下の8つの倫理判断のカテゴリーが抽出された。

- 1) Conflict between the medical judgment and the family' s wishes
- 2) Conflict between the medical judgment and patient' s wishes
(treatment refusal)
- 3) Conflict between the patient' s and family' s wishes
(patient autonomy/family autonomy)
- 4) Withholding/Withdrawing life-supporting treatment
- 5) Euthanasia
- 6) Disagreement between the health care team members
- 7) Non-eligibility of surrogate
- 8) Unclear goal of medical care

D. 考察と結論

3年間全体(平成25年4月1日~平成28年3月31日)について

第1研究において、慢性閉塞性肺疾患における呼吸困難に対するモルヒネの有効性にかかる多施設共同研究で63%まで症例が集積された。慢性心不全においては、Protocol Review Committeeの承認を得たプロトコールが作成され、参加施設候補が選定され、多施設共同研究の準備が整ったが、資金不足のため開始できなかった。神経難病においては、神経内科専門医を対象に、ALS患者の呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査を行い、

2009年、2012年の調査と比較し、モルヒネを使用したことがあるとした専門医は21%、32%から34%に微増していることを明らかにした。

第2研究において、アドバンス・ケアプランニング・ファシリテーターの教育プログラム（E-FIELD）の短期効果を明らかにした。

第3研究において、非がん・高齢者疾患も対象に加えた緩和ケアチーム（＝エンドオブライフケアチーム）の非がん性呼吸困難の頻度と、チーム介入による改善効果を明らかにした。また、同チームのもつ倫理判断支援機能を明らかにした。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成27年度

- 1) Miura etc Benefits of the Japanese Version of the Advance Care Planning Facilitators Education Program Geriatrics & Gerontology International, in press.
- 2) M Ogino, N Tominaga, A Uchino, K Takahashi, K Nagashima, K Yanagita, Y Ogino. DID MORPHINE USAGE BECOME MORE POPULAR IN JAPAN? BASED ON THE FINDINGS FROM 2015 NATIONWIDE SURVEY. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015; 16(sup1):71

2. 学会発表

平成27年度

- 1) Miura etc :Benefits of the Japanese version advance care planning facilitator education program; International Society of Advance Care Planning and End of Life Care Conference Sep 9-12, 2015, Munich, Germany
- 2) 久保川直美 非がん・高齢者疾患も対象に加えた緩和ケアチームのニーズと倫理コンサルテーション機能 第19回日本緩和医療学会 横浜
- 3) 松田能宣 非がん呼吸器疾患の緩和ケア 第19回緩和医療学会教育講演 2015年6月18日 横浜
- 4) M Ogino, N Tominaga, A Uchino, K Takahashi, K Nagashima, K Yanagita, Y Ogino. DID MORPHINE USAGE BECOME MORE POPULAR IN JAPAN? BASED ON THE FINDINGS FROM 2015 NATIONWIDE SURVEY. 26th international symposium on ALS/MND 2015.12. 11 Orlando, USA. (Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015; 16(sup1):71

平成26年度

- 1) 松田能宣 特発性肺線維症終末期呼吸困難に対するモルヒネ持続注入の有用性の検討 第19回日本緩和医療学会学術大会 2014年6月21日 神戸
- 2) Yoshinobu Matsuda Phase I study of safety of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung disease JORTC PAL 05 JORTC Palliative Research Seminar, 7th December 2014 Tokyo

平成25年度

- 1) 松田能宣 所昭宏 中尾桂子 佐々木由美子 杉本親寿 橘和延 新井徹 田村太郎 林清二 井上義一 ポスター発表 間質性肺炎終末期呼吸困難に対する塩酸モルヒネ使用例の検討 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013年4月19日-21日 東京
- 2) 松田能宣 井上義一 小川智子 小川陽子 金津正樹 田村太郎 内藤潤 日保ヒサ 神山智秋 小杉孝子 川口知哉 所昭宏 シンポジウム8 非がん患者に対する緩和ケア 間質性肺炎終末期呼吸困難に対する塩酸モルヒネ持続注射の有用性の検討 第18回日本緩和医療学会学術大会 2013年6月21日-22日 横浜
- 3) Yoshinobu Matsuda, Kazunobu Tachibana, Tarou Tamura, Keiko Nakao, Yumiko Sasaki, Chikatoshi Sugimoto, Toru Arai, Akihiro Tokoro, Yoshikazu Inoue Continuous subcutaneous injection of morphine for dyspnea in patients with terminal stage interstitial pneumonias 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 11-14 November 2013 Yokohama

G. 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