

アドバンス・ケア・プランニング（ACP）とエンド・オブ・ライフケア
（EOLC）に係る研究（統括）（28-12）

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

「アドバンス・ケア・プランニング（ACP）とエンド・オブ・ライフケア（EOLC）に係る研究」は以下の（a）（b）（c）の3群の研究で構成される研究を実施した。

（a） EOL ケアチームの有効性に係る研究（ACP+EOLC）

（b） 日本版アドバンス・ケア・プランニングファシリテーター（ACPF）教育プログラム、
Education For Implementing End-of-Life Discussion（E-FIELD）開発に係る研究（ACP）

（c） 非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフ期の呼吸困難の緩和に係る研究（EOLC）
以下、EOLCT=EOL ケアチーム、ACPF=ACP ファシリテーター

（a）については、EOL ケアチームの有用性として、58.0%という高い非がんコンサルテーション率や、77.5%という高い非がん倫理判断支援率の実現可能性を明らかにした。

（b）については、ACP ファシリテーターを養成するための教育プログラムである ACP トレーニングパッケージ（1日ワークショップ）を開発し、受講の前後で、死にゆく患者に対する前向きさが向上し、さらに2日ワークショップに劣らない有用性を示唆するデータを得た。

（c）については、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの多施設共同臨床試験（UMIN15288）について、平成30年3月31日現在、35例のうち全例の症例登録を完了した。本試験の主要エンドポイントである「プロトコール治療前後（Day0の夕方とDay2の夕方）の呼吸困難のNRSの変化」において、NRSは約1.6の改善が確認され、プロトコールに記載していた基準を超えた改善があり、統計学的にも有意と判断されたため、「日本人のCOPD患者においてモルヒネが有効である」という結論に寄与する結果が得られたと考えられた。一方で、治療をオープンにした前後比較試験である以上、評価バイアス等の存在を否定しきれないため、海外で実施された二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験の結果と、どの程度比較可能かについて、慎重に検討する必要があると考えられた。安全性について、治療開始後に便秘が増加する傾向にあるものの、その多くはGrade1であり、大きな問題は無いと考えられる。Grade3の肺感染についても、モルヒネとの因果関係が否定されるものであったため、モルヒネ投与に関する安全性に影響は無いと考えられた。

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

三浦 久幸 国立長寿医療研究センター 在宅連携医療部 (部長)
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 (医長)

A. 研究目的

「アドバンス・ケア・プランニング (ACP) とエンド・オブ・ライフケア (EOLC) に係る研究」は以下の (a) (b) (c) の 3 群の研究で構成される。

(a) EOL ケアチームの有効性に係る研究 (ACP+EOLC)

(b) 日本版アドバンス・ケア・プランニングファシリテーター (ACPF) 教育プログラム、
Education For Implementing End-of-Life Discussion (E-FIELD) 開発に係る研究 (ACP)

(c) 非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフ期の呼吸困難の緩和に係る研究 (EOLC)

以下、EOLCT=EOL ケアチーム、ACPF=ACP ファシリテーター

研究目的は、各々

(a) EOLCT の倫理判断支援介入数・内容、患者家族や主治医にとっての有用性を明らかにすること

(b) 日本版 ACP 教育プログラム (E-FIELD) の E-ラーニング開発、E-FIELD を用いた知多 ACPF 養成の実現可能性調査、ACP 後に看取られた特養入居者の遺族調査、FIVE WISHES®日本版開発を行い、地域における ACP 普及の実現可能性、有用性を明らかにすること

(c) 在宅療養支援診療所における非がん性呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの確証型前後比較試験により、モルヒネの使用実態や有効性を明らかにすること。

B. 研究方法

研究計画は、各々

(a) EOLCT にコンサルテーションのあった患者に対する、倫理判断支援介入に関する前向き観察研究、患者家族、主治医アウトカム調査を行う。

(b) 短縮版 E-FIELD・E-ラーニング開発、知多地域での ACPF 養成、ACP 後の特養入居者の遺族調査等の実現可能性研究、また、FIVE WISHES®日本版の開発を行う。

(c) 在宅療養支援診療所における非がん性呼吸困難に対するモルヒネの使用実態調査、慢

性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの確証型前後比較試験を行う。モルヒネの介入試験については、外部に支援業務委託を行う。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、研究遂行する。

C. 研究結果

(a)

i) 平成 29 年 4 月 1 日から 30 年 3 月 31 日現在で、EOLCT に 138 例のコンサルテーションがあり、うち 58 例 (42.0%) が、がん疾患、80 例 (58.0%) が非がん疾患を有する患者であった。また、毎週倫理カンファレンスを実施し、そのうち倫理判断支援数は、がん疾患 15 例 (25.9%)、非がん疾患 62 例 (77.5%) であった。

(b)

ii) 完全版 E-FIELD (2 日ワークショップ) を素材とし、メール会議を経て、短縮版 E-FIELD・E-ラーニングを再構成した ACP トレーニングパッケージ (1 日ワークショップ) は、死にゆく患者に対する態度を改善する効果が示されたが、さらに、2 日ワークショップに劣らない有用性を示唆するデータを得た。

Table: Comparizon of positive answers frequency in FATCD scale between ACP Training Package and E-FIELD

R-squared=0.75

Y (frequency of "A4 + A5")

=1981.67-575.67X1 (program) +37.00X2 (BA)-371.75X3 (Job) + 612.50X1*X3 (Program*Job)

Frequency of "A4 + A5" means the frequency of positive answers dummy variable :

Program 1=ACP training package, 2=E-FIELD

BA 1=before, 2=after

Job 1=nurse, 2=sw=social worker, 3=doctor

E-FIELD : 講義とコミュニケーショントレーニングを中心としたワークショップを、丸 2 日間かけて行うプログラム

ACP Training Package : 自己学習のための E-ラーニングと、丸 1 日かけて行うコミュニケーショントレーニングを中心としたワークショップで構成されるプログラムである。E-FIELD を再構成して開発された。

プログラムの種類と職種は、積極的な回答頻度の、有意な予測因子であった。ACP トレ

ニングパッケージは、E-FIELD プログラムに比して、劣っていないことが示唆された。

iii) ACP 後に看取られた特養入居者の遺族 30 名に、質問紙調査を行うべく、倫理利益相反委員会の承認を得た。

iv)

FIVE WISHES®翻訳版を、医療者、一般市民に記入してもらうために、Aging Dignity と連絡をとり、以下のような合意をとっている。

Dr. Nishikawa:

Yes, we would be happy to work with you to develop a Japanese adaptation of Five Wishes, just as we did in Australia and in Taiwan. These were done by the people in those countries themselves and with our approval of the final product. We then authorized their use in a specific area and for a specific period of time. We could do the same in your case.

I don't think we can create an interactive Japanese version of Five Wishes Online, as that would require much time and cost. But you could create your own fill-it-in form (called a fillable PDF) that people could use, and it could include the free space you mentioned. You could start with our existing Japanese version of Five Wishes, delete things that are not necessary for you (such as the list of U.S. states in which Five Wishes meets legal requirements) and add items that are necessary and culturally appropriate in Japan, including your free space area. The final product need not look like U.S. Five Wishes if you think it would work better in Japan with a different look. When you've finalized your text, you would then send us the final text, which we would review and later approve. It would be helpful if you summarized for us in English the things you changed or added. That way we would not have to locate a Japanese speaker and look at the entire text if most of it is the same as the existing Japanese Five Wishes.

Best wishes

Edward J. Towey

Vice President Aging with Dignity

Aging with Dignity の協力のもとで、FIVE WISHES 日本語版を作成する。現在、倫理利益相反委員会に申請中である。

(c)

i) 非がん性呼吸困難の緩和のための、在宅療養支援診療所医師のモルヒネの使用実態調査については、質問紙を準備中である。

ii) 慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの多施設共同臨床試 (UMIN15288) は、平成 30 年 3 月 31 日現在、35 例中全例の症例登録が済んだ。本試験の主要エンドポイントである「プロトコール治療前後 (Day 0 の夕方と Day 2 の夕方) の呼吸困難の NRS

の変化」において、NRS は約 1.6 の改善が確認された。治療開始後に便秘が増加する傾向にあるものの、その多くは Grade 1 であった。モルヒネの関係のない Grade 3 の肺感染が認められた。

D. 考察と結論

(a) については、EOL ケアチームの有用性として、58.0%という高い非がんコンサルテーション率や、77.5%という高い非がん倫理判断支援率の実現可能性を明らかにした。

(b) については、ACP ファシリテーターを養成するための教育プログラムである ACP トレーニングパッケージを開発し、受講の前後で、死にゆく患者に対する前向きさが向上し、それは、1 日ワークショップであっても、2 日ワークショップに劣らない有用性を示唆するデータを得た。

(c) については、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの多施設共同臨床試験 (UMIN15288) について、平成 30 年 3 月 31 日現在、35 例中全例の症例登録を完了した。本試験の主要エンドポイントである「プロトコール治療前後 (Day 0 の夕方と Day 2 の夕方) の呼吸困難の NRS の変化」において、NRS は約 1.6 の改善が確認され、プロトコールに記載していた基準を超えた改善があり、統計学的にも有意と判断されたため、「日本人の COPD 患者においてモルヒネが有効である」という結論に寄与する結果が得られたと考えられた。一方で、治療をオープンにした前後比較試験である以上、評価バイアス等の存在を否定しきれないため、海外で実施された二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験の結果と、どの程度比較可能かについて、慎重に検討する必要があると考えられた。安全性について、治療開始後に便秘が増加する傾向にあるものの、その多くは Grade 1 であり、大きな問題は無いと考えられる。Grade 3 の肺感染についても、モルヒネとの因果関係が否定されるものであったため、モルヒネ投与に関する安全性に影響は無いと考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura H, Kizawa Y, Bito S, Onozawa S, Shimizu T, Higuchi N, Takanasi S, Kubokawa N, Nishikawa M, Harada A, Toba K Benefits of the Japanese Version of the Advance Care Planning Facilitators Education Program Geriatrics & Gerontology International 2017;17(2):350-352.
2. Senda K, Nishikawa M, Goto Y, Miura H Asian collaboration to establish a provisional system to provide high-quality end-of-life care by promoting advance care planning for older adults Geriatrics & Gerontology International

2017;17(3):522-524.

3. Senda K, Satake S, Nishikawa M, Miura H. Promotion of a proposal to incorporate advance care planning conversations into frailty prevention programs for frail older people. *Journal of Frailty & Aging* 2017;6(2): 113-114.
4. Yoshinobu Matsuda, Isseki Maeda, Kazunobu Tachibana, et al. Low-dose morphine for dyspnea in terminally ill patients with idiopathic interstitial pneumonias. *J Palliat Med*; 20(8):879-883. 2017
5. 松田能宣, 加藤邦子 非がん・高齢者疾患の緩和ケア 病態に即した、モルヒネの使い方、意思決定支援の方法がわかる！ 慢性呼吸器疾患の緩和ケア 薬事 57 巻 12 号 p1947-1952 2015
6. 松田能宣, 小川智子 非がん・高齢者疾患の緩和ケア 病態に即した、モルヒネの使い方、意思決定支援の方法がわかる！ 慢性呼吸器疾患におけるモルヒネ製剤使用時のポイント 薬事 57 巻 12 号 p1965-1968 2015
7. 松田能宣 【心疾患・COPD・神経疾患の緩和ケア がんと何が同じで、どこがちがうか】 COPD(慢性閉塞性肺疾患) COPD の身体症状への評価と対応. 緩和ケア (1349-7138)27 巻 6 月増刊 Page085-091(2017.06)
8. 松田能宣 【呼吸困難 エビデンスはそうだけど、実際はこれもいいよね】 がん患者の呼吸困難に対するベンゾジアゼピンの使い方 緩和ケア (1349-7138)27 巻 6 号 Page393-396(2017.11)

2. 学会発表

1. Mikoshiha N, Okada H, Kizawa Y, Tanimoto M, Izumi S, Nishikawa M, Miura H. Characteristics of Advance Care Planning Conversation with Trained Facilitators in Japan. The 2017 ACPEL Conference, 2017.9.6-9. Banff, Canada.
2. Tanimoto M, Nishikawa M, Miura H, Experiences of Advance Care Planning Facilitators at community Home Healthcare Clinics Participated in Japan. The 2017 ACPEL Conference, 2017.9.6-9. Banff, Canada.
3. Nishikawa M, Senda K, Miura H, Nagae H, Osada Y, Oya S, Kato T, Watanabe T, Matsuoka S, Otsuka Y, Yamaguchi M, Watanabe K, Kito K, Ooi H, Suzuki N. Promotion of Advance Care Planning using Regional Medical Alliance's Training Package in Japan. The 2017 ACPEL Conference, 2017.9.6-9. Banff, Canada.
4. Senda K, Nishikawa M, Miura H. Facilitation of Advance Care Planning in Japanese local community: Activities in the Respecting View of the Patient, Integrated Community Care System Planning Association/Assembly. The 2017 ACPEL Conference, 2017.9.6-9. Banff, Canada.

5. 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 田村太朗 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
6. 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
7. Yoshinobu Matsuda, Kazunobu Tachibana, Tarou Tamura, Keiko Nakao, Yumiko Sasaki, Chikatoshi Sugimito, 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
8. 松田能宣 ポスター発表 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
9. 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
10. 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
11. 松田能宣 肺の病気によるいきぐるしさの臨床試験 JORTC 市民公開セミナー, 2015年12月5日 大阪
12. Yoshinobu Matsuda JROTC PAL05: Phase I study of safety of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung diseases PaCCSC 7th Annual Forum, 13th March 2016 Sydney
13. 松田能宣 呼吸困難を有するがん患者にベンゾジアゼピン系薬は有効か? 第21回日本緩和医療学会学術大会, 2016年6月17日 京都
14. Yoshinobu Matsuda A randomized phase 2 trial of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung diseases PaCCSC 8th Annual Forum, 2nd March 2016 Sydney
15. 松田能宣 間質性肺疾患・COPDの緩和医療 第57回日本呼吸器学会学術講演会, 2017年4月22日 東京
16. 松田能宣 間質性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネの安全性に関する第I相試験: JORTC-PAL 05 第22回日本緩和医療学会学術大会 2017年6月24日 横浜
17. Yoshinobu Matsuda Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill

Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias. The 57th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society. April 21th, 2017 Tokyo

18. Yoshinobu Matsuda Phase I study of safety of morphine for dyspnea in patients with interstitial lung diseases: JORTC-PAL05 study. American Thoracic Society 2017 International conference. May 21th, 2017

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