

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（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（医師）

研究要旨

3年間全体について

「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」では、以下（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関する研究（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、ACPトレーニングパッケージ開発に関する研究（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関する研究（EOLC）
以下、EOLCT=EOLケアチーム、ACPF=ACPファシリテーターと表記する。

（a） については、EOLケアチームの有用性として、平成28年4月1日から31年3月31日で、221例（54.0%）という高い非がんコンサルテーション率や、176例（79.6%）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（Eラーニング+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（ $N=112$, 平均得点差 5.59, 95%CI:4.32-6.86, $P<0.0001$, $es=0.825$ ）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（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。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た。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。

平成30年度について

- (a) については、EOL ケアチームの有用性として、平成30年4月1日から31年3月31日で、61例(52.1%)という高い非がんコンサルテーション率や、47例(77.0%)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 (E-ラーニング+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 (N=112, 平均得点差 5.59, 95%CI:4.32-6.86, $P<0.0001$, $es=0.825$) 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 (UMIN15288) について、35例のうち全例の症例登録を完了し、論文投稿中である。

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 (医師)

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 (在宅連携医療部長)

松田 能宣 国立病院機構 近畿中央呼吸器センター 心療内科 (医長)

研究期間 平成28年4月1日～平成31年3月31日

A. 研究目的

研究目的は以下の (a) (b) (c) である。

- (a) EOLCT の倫理判断支援介入数・内容、EOLCT の介入を受けた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®日本版開発を行いつつ地域における ACP 普及の実現可能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

3年間全体について

- (a) 前向き観察研究：EOLCTにコンサルテーションのあった患者に、倫理カンファレンスを実施、倫理判断支援数をカウントし、倫理カンファレンス記録を入力する。目標症例数は100例、倫理判断支援の度数分布を示し、カンファレンス記録の内容分析をする。実践的介入が安定したのちに、介入4週間後、又は介入終了時に、質問紙調査を依頼し、主治医等に対する有用性を測定する。
 - (b) 実現可能性研究：完全版 E-FIELD を素材とし、メール会議をへて、短縮版 E-FIELD・E-ラーニングを開発、プレテストを行い、Frommelt のターミナルケア態度尺度を用いて前後比較する。知多地域で ACPF 養成のための研修会を実施し、講師・参加者から研修会やプログラムに関連した意見を求め内容を分析する。ACP 後に看取られた特養入居者の遺族 30 名に、質問紙調査実施、解析後に OPTIM データと比較する。Aging with Dignity®から提供された、FIVE WISHES®翻訳版を、地域のデイサービスやドラッグストアに訪れる一般市民に記入してもらう。目標症例数は、一般市民 50 人。症例集積後、記載内容を分析し、FIVE WISHES®日本版を開発する。この過程で、地域における ACP 導入の実現可能性をはかる。
 - (c) 質問紙調査：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を調査し、平成 23 年と比較解析する。多施設共同確証型前後比較試験：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) を継続する。目標症例数 35 例に達したら解析する。
- (a) (b) (c) の 3 群について論文化する。

(2) 年度別計画

平成 28 年：

- (a) EOLCT にコンサルテーションのあった患者を対象に、毎週倫理カンファレンスを実施し、倫理判断支援数をカウント、カンファレンス内容の入力を開始する。
- (b) 完全版 E-FIELD を素材とし、メール会議を経て、短縮版 E-FIELD・E-ラーニングが作成する。知多地域で ACPF 養成のための研修会を実施し、講師・参加者から研修会やプログラムに関する意見を求める。予定より先んじて、短縮版 E-FIELD・E-ラーニングのプレテストを行い、Frommelt のターミナルケア態度尺度を用いて前後比較を行う。ACP 後に看取られた特養入居者の遺族 30 名に、質問紙調査の準備をする。FIVE WISHES®翻訳版を、一般市民に記入してもらうためのデイサービスやドラッグストア管理者との準備を行う。目標症例数は一般市民 50 人とした。地域における ACP 導入の実現可能性をはかる準備をする。
- (c) 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を調査の準備する。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) を継続する。

平成 29 年 :

- (a) EOLCT に対する倫理コンサルテーションを継続し、実践的介入の安定を確認する。
- (b) 知多地域研修会の前後で行った Frommelt のターミナルケア態度尺度を用いた調査では、E-ラーニングを用いた短縮版 E-FIELD においても、死にゆく患者に対する態度の前向きさの向上を明らかにする。特養の遺族調査の実施、解析後、OPTIM データと比較する。さらに、FIVE WISHES®翻訳版に、デイサービスやドラッグストアに訪れる市民に記載してもらいつつ、症例集積後、記載内容を分析し、FIVE WISHES®日本版を策定する。その中で、地域における ACP の実現可能性をはかる。
- (c) COPD 患者に対する塩酸モルヒネを用いた多施設共同臨床試験 (UMIN15288) を継続し、目標症例数 35 例に達した後に解析する。今後、在宅療養支援診療所医師のモルヒネの使用実態の度数分布を示し、平成 23 年のデータと比較する。

平成 30 年 :

- (a) (b) (c) を継続し、データを解析する。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、倫理・利益相反委員会に申請し、承認を受けてから実施する。研究対象者に対して人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除、インフォームド・コンセントの実施を徹底する。

C. 研究結果

3年間全体について

- (a) については、EOL ケアチームの有用性として、平成 28 年 4 月 1 日から 31 年 3 月 31 日で、221 例 (54.0%) という高い非がんコンサルテーション率や、176 例 (79.6%) 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。
しかし、主治医等に対する有用性を見るための質問紙調査の実施には至らなかった。
- (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 (E-ラーニング+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 (N=112, 平均得点差 5.59, 95%CI:4.32-6.86, P<0.0001, es=0.825) 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。

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E-FIELDを再構成して開発されたプログラム

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
トレー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。

しかし、ACP後に看取られた特養入居者の遺族調査は倫理委員会の条件付き承認ま
で得たが、期間内に実現には至らなかった。また、ACP書面としてFIVE WISHES®
日本版の開発過程で地域ACP普及の実現可能性をみる研究については、ドラッグストアで3事例、居宅介護支援事業所において3事例の実施にとどまり、期間内に目標症例
数に届かなかった。

(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
(UMIN15288) について、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 (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。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た。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。

しかし、在宅療養支援診療所医師のモルヒネの使用実態調査は、実現できなかった。

平成30年度について

- (a) については、EOL ケアチームの有用性として、平成30年4月1日から31年3月31日で、61例(52.1%)という高い非がんコンサルテーション率や、47例(77.0%)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 (E-ラーニング+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 (N=112,平均得点差 5.59, 95%CI:4.32-6.86, P<0.0001,es=0.825) 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、35例のうち全例の症例登録を完了し、論文投稿した。

D. 考察と結論

3年間全体について

- (a) については、EOL ケアチームの有用性として、平成28年4月1日から31年3月31日で、221例(54.0%)という高い非がんコンサルテーション率や、176例(79.6%)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 (E-ラーニング+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 (N=112,平均得点差 5.59, 95%CI:4.32-6.86, P<0.0001,es=0.825) 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 (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。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た。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

平成30年度

- 1) Takahashi K, Kondo M, Ando M, Shiraki A, Nakashima Wakayama H, Kataoka K, Yamamoto M, Sugino Y, Nishikawa M, Imaizumi K, Kojima E, Sumida A, Takeyama Y, Saito H, Hasegawa Y. Effects of Oral Morphine on Dyspnea in Patients with Cancer: Response Rate, Predictive Factors, and Clinically Meaningful Change. *The Oncologist* 2019;24:1-7
- 2) Matsuda Y, Morita T, Miyaji T, Ogawa T, Kato K, Kawaguchi T, Tokoro A, Iwase S, Yamaguchi T, Inoue Y. Morphine for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05). *J Palliat Med.* 2018 Aug 21. doi:10.1089/jpm.2018.0272. [Epub ahead of print]

平成29年度

- 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) 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)
- 5) 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)
- 6) 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

平成28年度：なし

2. 学会発表

平成30年度

1) Yoshinobu Matsuda Efficacy of morphine for dyspnoea in patients with chronic obstructive pulmonary disease; JORTC-PAL 07; a confirmatory single-arm study. PaCCSC and CST Joint Annual research Forum March 14th, 2019, Sydney

平成29年度

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 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

6) 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

7) 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

8) 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

平成28年度

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

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