

日本と台湾・韓国の緩和ケア医の終末期医療に対する態度に関する比較文化研究
事業報告書

事業主任担当者： 聖隷三方原病院 緩和支援診療科 森田 達也
研究協力者： 京都大学大学院 教育学研究科 大山 泰宏
神戸大学大学院医学研究科・医学部 先端緩和医療学分野 山口 崇

事業の概要

アジア太平洋地域における緩和ケアの研究の推進、共同研究体制を構築するために以下の3つの事業を行った：1) アジア太平洋地域の緩和ケアリソースの把握に関する研究、2) 東アジアにおける緩和ケアに関する国際共同研究、3) オーストラリアとの薬物療法に関する共同研究。いずれも、個々の活動を通じて、今後も共有できるアジア・太平洋地域の研究組織を構築することが付随する大きな目的であり、3年間である程度の成果を得たと考えている。以下、事業報告は個々に行う。

A アジア太平洋地域の緩和ケアリソースの把握に関する研究

I 事業の目的・方法

本研究の目的は、アジア太平洋地域の緩和ケアリソースを明らかにすることであった。

Asian Pacific Hospice and Palliative Care Network の Research committee と協力して、加盟各国・地域におけるアジア太平洋地域各国における緩和ケアの現状についてインターネットを用いて調査を行う。調査項目は、1) 専門緩和ケアサービスの種類と数、2) 緩和ケアの歴史、3) 教育と専門医制度、4) 専門緩和ケアサービスを利用している患者数、5) オピオイドについての制限、6) 緩和ケアについての国策の有無と内容、7) 緩和ケアの essential drug の利用可能性であった。

II 事業の内容・実施経過

本研究のため、平成23年度に14の国および地域56名からなる研究組織とメーリングリストが構築された。各国・地域の代表者は、Meera Agar (Australia), Rico Liu (Hong Kong), KB Linge Gowda (India), Angela Tulaar (Indonesia), Youn Seon Choi (Korea), Richard Lim (Malaysia), Roderic MacLeod (New Zealand), Rhodora Ocampo (Philippines), Cynthia Goh (Singapore), Ying Wei Wang (Taiwan), Temsak Phungrassami (Thailand), Phi Yen Nguyen (Vietnam), Tatsuya Morita (Japan) であった。

各国・地域の代表者に質問紙を電子メールで送付し、回答を求めた。質問紙は、主にヨーロッパで実施された先行研究を参考に原案を作成した。平成23年度に8つの国・地域からの回答を得、平成24年度に残る4地域から回答を得て、12地域の取得したデータをもとに解析を行った。平成25年度に、論文化を終了し、投稿した。

III 事業の成果

12の国・地域では、いずれも異なる緩和ケアサービスが発展していた。緩和ケアのための病床数は、16000:1 (香港)、24000:1 (ニュージーランド)、29000:1 (日本)、34000:1 (台湾)、35000:1 (シンガポール)、79000:1 (韓国) などであった。67%、50%でそれぞれ医師、看護師の専門資格制度があった。International Association for Hospice and Palliative Care の指定した essential drug は

多くのものが利用可能であったが、hydromorphone, injectable oxycodone, and transmucosal fentanyl はほとんどの国で利用できなかった。

IV 今後の課題

3年ごとを目安に同じ調査を行って変化を追跡すること、および、次回に今回参加できなかった施設（インドネシアなど）に呼びかけることが課題である。投稿の結果を踏まえると、国・地域の代表者からのみのデータではなく、複数のデータソースを確認する必要がある。

V 事業の成果等公表予定（学会、雑誌等）

平成25年度に、Palliative Medicine, Journal of Pain and Symptom Management に投稿したが、同じ時期に行われた世界各国のオピオイド消費量を調査する研究と内容が重複することと、データ取得が数名の専門家からのものである点を指摘され reject であった。最終的に、B. M. J. Palliative Supportive Care に受理された。

Takashi Yamaguchi, M. D.; Meiko Kuriya, M. D.; Tatsuya Morita, M. D.; Meera Agar M. D.; Youn-Seon Choi, M. D., Ph. D.; Cynthia Goh, M. D.; K. B. Linge Gowda, M. D.; Richard Lim, MBBS.; Rico Liu, M. D.; 10 Roderick MacLeod, M. D.; Rhodora Ocampo, M. D.; Shao-Yi Cheng, M. D, MSc, DrPH.; Temsak Phungrassami, M. D.; Yen-Phi Nguyen, M. D.; Satoru Tsuneto, M. D., Ph. D. Facts on Palliative Care Development in the Asia-Pacific Region: an international survey from the Asia Pacific Hospice Palliative Network (APHN).

B 東アジアにおける緩和ケアに関する国際共同研究

I 事業の目的・方法

本研究の目的は、日本・台湾・韓国での死のあり方についての文化的な異同を明らかにすることであった。研究対象国・地域の緩和ケアを担当する医師約500名に対する質問紙調査を行った。

II 事業の内容・実施経過

平成23年度に日本・台湾の緩和ケア研究者でミーティングを行い、研究組織の構築と質問紙案の作成を行った。台湾は台湾国立大学の先生を中心とした研究組織が構築された。平成24年度に質問紙を確定し、研究計画書を日本語、英語、台湾語で作成した。対象者を確定させるために、日本においては日本緩和医療学会にたいして会員名簿に登録されたメールアドレスからの質問紙の発送の是非を討議してもらったが、調査目的での名簿ではないため実施できないということであった。そのため、公開されている日本緩和医療学会の暫定指導医名簿から発送リストを作成した。台湾においては、台湾緩和医療学会の所有する名簿から発送が可能であった。日本、台湾での倫理委員会の審議を終了した。平成25年度に、韓国での調査実施可能性を打診したところ、Dongguk University の協力が得られ、名簿がないために会議の際の手渡しでの質問紙の配布が行われた。平成25年2月現在、日本・台湾・韓国での調査が終了しており、データベースの作成中である。

また、この過程で、日本と台湾との間で2つの共同研究（台湾が中心に行った研究に日本研究者が助言する形態のもの：余命予測、感染症の治療）がおこなわれ投稿中である。さらに、日本と韓国の間で、韓国からの招きで日本の臨床研究者が訪韓してセミナーを行い、独自に行っていた予後予測研究について相互のデータベースを共有する取り決めを行った。今後共同して解析を行う予定である。これらの活動の中心は、台湾は台湾国立大学の先生方、韓国は Dongguk University の先生方、日本は若手の緩和ケア医師であり、いずれも、米

国での研究臨床経験がある共通点のある30～40代の医師である。この点において、本研究は橋渡しの役割を果たしたと考えられる。

III 事業の成果

2014年2月現在集計中の結果を示す。日本においては、日本緩和医療学会の暫定指導医として名簿に上がっている607名の医師に2013年11月に質問紙を送付し、428名から回答を得た(回収率70.5%)。台湾では、Taiwan Academy of Hospice Palliative Medicineの会員の医師に対して同じく2013年11月にWeb上での調査を依頼し、198名(男性138名、女性59名)から回答を得た。台湾での調査協力者の専門は内科が75.6%であった。韓国では、シンポジウムにおいて配布し、211名(男性105名、女性103名、不明3名)から回答を得た。協力者の専門は内科が53.1%、腫瘍科が28.0%であった。

治療不可能な進行がんの告知の際の医師の態度や考え方について、全体的な傾向を報告する。患者の自律性の尊重の指標である質問、『患者が治療不可能な進行がんである場合、①医師は、患者に最初に告知すべきであり、次に家族にも告げるかどうかを患者に決定させるべきである。②医師は、患者の家族に最初に告知すべきであり、患者に告知するかどうかを家族に決定させるべきである。③家族が患者への告知を望んでいない場合であっても、医師は患者に告知すべきである。』という3つの態度について、『4：とてもそう思う・3：そう思う・2：そう思わない・1：全くそう思わない』の4件法で回答してもらったところ、図1のような結果が得られた。

質問項目①の患者への告知を先にすべきかという問いでは、『3：そう思う』と答えた場合がいずれの国でも多く(韓国：45.5%、日本：44.9%、台湾63.1%)、『4：とてもそう思う・3：そう思う』という肯定的回答が多くを占めていた(韓国：73.5%、日本：80.8%、台湾：93.4%)。続いて、②の家族への告知を先にすべき、という問いでは、日本では否定的な回答が9割に近いが(日本：87.1%)、韓国では6割(58.8%)程度であり、台湾では否定的回答と肯定的回答とが拮抗していた(否定的：51.0%、肯定的：49.0%)。③の家族が患者への告知を望んでいなくても患者に告知すべき、という問いでは、韓国と台湾では肯定的な回答と否定的な回答とに別れているが(韓国：肯定的48.3%・否定的51.7%、台湾：肯定的52.0%・否定的48.0%)、日本では肯定的回答が74.3%と高かった。

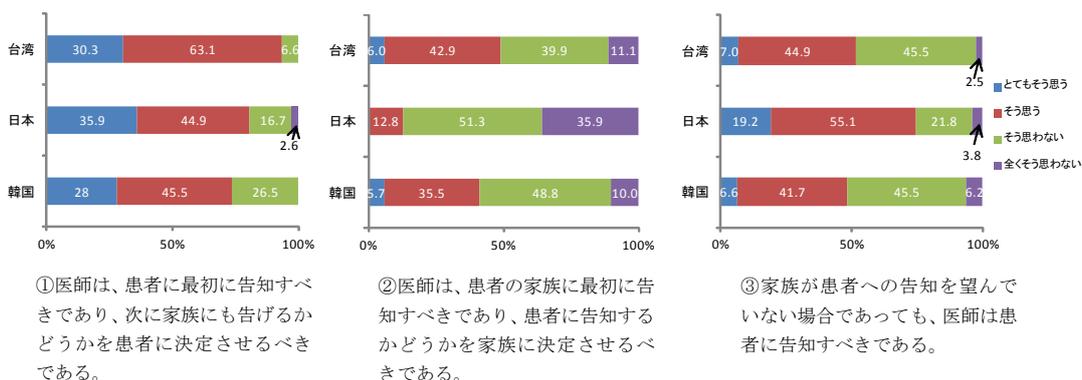


図1 患者が治療不可能な進行がんである場合の告知についての態度

日本において患者自身の意志や主体性ということを第一義的において告知をおこなっていくということが、他の2国より重要性が置かれているということが、示されている。東アジア文化圏に関しては、

欧米圏に対して、より集団性や家族関係を重んじるとして、まとめて見られることも多いが、このように医師の態度や考えにおける各国の差異を考慮に入れることで、よりそれぞれの文化的コンテクストに則した介入とケアができるものと考えられる。詳細の分析を来年度行う。

IV 今後の課題

本研究は、日本、台湾、韓国での今後研究をおこなっていくパートナーを見つけることに大きく貢献した。本研究は解析・論文化をして終了であるが、今後新しいテーマであらたな研究組織を構築して取り組む価値がある。

V 事業の成果等公表予定（学会、雑誌等）

Journal of Pain and Symptom Management などに投稿する。

C オーストラリアとの薬物療法に関する共同研究

I 事業の目的・方法

本研究の目的は、オーストラリアから呼びかけられている rapid pharmacovigilance survey に参加し薬物療法の国際共同研究に参加できる国内の体制を整備することであった。Rapid pharmacovigilance survey の研究計画書（プロトコール）の日本語訳を作成し、国内の数施設の倫理委員会に申請し実際に参加した。あわせて、オーストラリアで多数の質の高い緩和ケアに関する薬物療法がおこなわれている背景を理解するために研究サイトを訪問し経験を共有した。それらを通じて、オーストラリアとの共同研究の発展、および、国内で立ち遅れている緩和ケアの薬物療法の研究組織の構築に役立てる。

II 事業の内容・実施経過

平成 23 年度に Rapid pharmacovigilance survey の研究計画書（プロトコール）の日本語訳を作成し、1 施設（聖隷三方原病院）で倫理審査を終了し、患者登録を 2 例行った。平成 24 年度に、さらに 2 施設（国立がんセンター東病院、聖隷浜松病院）が参加し、あわせて 2 例の登録を行った。平成 24 年 3 月には、オーストラリアの多施設共同研究グループである PaCCS の研究施設、研究事務局、データセンター、統計責任者、総括責任者（Currow D）と面談し、質の高い臨床試験を可能としているノウハウとインフラを学ぶことができた（資料 1）。平成 25 年度も聖隷三方原病院、国立がんセンター東病院、聖隷浜松病院での研究協力を続けている。また、PaCCS の総会に参加する予定である。

III 事業の成果

薬物療法に関する国際研究に参加し、患者登録を行うことができた。多施設共同研究を行うためのインフラ整備のノウハウを得ることができた。

IV 今後の課題

Rapid pharmacovigilance survey に継続して協力し患者登録を行うことと、共有して得たノウハウをもとに国内の緩和ケアの薬物療法の研究を行う方策を検討することが課題である。

V 事業の成果等公表予定（学会、雑誌等）

Rapid pharmacovigilance survey の研究論文として、順次発表されている。Currow DC, Vella-Brincat J, Fazekas B, Clark K, Doogue M, Rowett D. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: rapid report of net clinical effect of metoclopramide. J Palliat Med. 2012;15:1071-5. など

総合的な考察

本研究事業を通じて、アジア・太平洋地域の緩和ケアの研究を今後進めていくためのインフラ作りが

徐々に進めることができていると考える。国際研究は時間も労力も必要とする。今後もアジア地域の緩和ケア研究の発展のために一歩ずつすすめていくことが価値があると考えられる。

資料1 オーストラリアの多施設共同研究グループとの交流の報告

【概要】

豪州の緩和ケアの臨床試験グループである Palliative Care Clinical Studies Collaborative (PaCCSC) の本部および関連機関を訪問し、豪州の緩和ケアの臨床試験の実施体制を調査した。

2013年3月5～8日にかけて、シドニー:Calvary Health Care Sydney (Calvary)、アデレード:Palliative Care Clinical Studies Collaborative (PaCCSC) Central Coordinating Office、Southern Adelaide Palliative Services (SAPS) Research Unit、Care Search (Flinders University)を見学した。

1. PaCCSC における臨床試験の実施体制

1.1. 設立から現在（2013年）までの経緯

10年ほど前、オーストラリア政府は医療政策として、特定の対象群へ系統的に働きかける予算を確保し、1. Indigenous patients (ethnic minorities)、2. pediatric patients、3. palliative care patients の3つの population が選ばれた。その背景としては、オーストラリアでも高齢化進んでいること、疾患を問わず最終形として緩和ケアが必要になってくるという認識が一般市民の間にもあったこと、Palliative Care Australia という lobbying group の影響や、PaCCSC の主導者が様々な政府の委員会に所属していたことも大きかったと思われる。

2006年に、緩和ケアの分野では、フリンダース大学が選ばれ、まずは1年契約で多施設共同臨床試験実施に関する実行可能性やガバナンス体制について評価された。その後、2007年から、3年ごとに契約を結び、政府から研究費の提供を受けている。現状の契約が2014年で終了するため、更新のための申請書の作成を行っている。最近になって第III相や第IV相の結果を出だしているため良い方向に向いている。がん領域での臨床試験グループの中にも、緩和ケア班があるが、PaCCSC はその一部には入っていない。むしろがんのグループとは別に政府から助成を受けている。このような形で政府から助成を受けている団体はがんグループの中でも類を見ない。

現在、14施設が参加施設として協力し、7つの第III相のRCTの実施している。その中には政府助成のものも、競争的資金からサポートされているものもある。PaCCSC の目的の一つとして、臨床研究を通じた能力開発 (capacity building) がある。委員会ミーティングが毎月行われる。他分野の専門家や患者団体の長も参加。

1.2. 能力開発 (Capacity building)

参加施設加入時に試験実施に関する Manual を配布し、各施設の実施体制を確立する。リサーチナース (RN) が研究の方法論を学ぶことは重要であるため、批判的吟味 (Critical Appraisal) についてのワークショップなどを企画し、研究に携わるための知識を身につけてもらう。施設 IRB の委員に対しても、教育プログラムを通して教育を行い、緩和ケアの臨床試験の特徴について理解を深めてもらう。

1.3. メンバーシップと施設試験責任者 (Site Investigator: SI) の参入規準

PaCCSC のメンバーシップには、3段階 (Full clinical researcher, Associate, Invited experts) あり、おおよそ150人がメンバーとなっている。Full clinical researcher のメンバーシップを取得す

るためには、競争的資金の助成を受けていることが必須条件となっている。Funding sources としては次のようなものがある：National Health and Medical Research Council (NHMRC)、Australian Research Council (ARC)、Other funding bodies。

PaCCSC の登録施設になるための規準は明確には規定されていないが、施設の体制（インフラ）と施設研究者の実績を PaCCSC 本部に提出し、その後面談を行う。個人的な繋がりも重要となる。

1. 4. 研究費の参加施設への分配方法

参加施設には「Payment per patient」の方式で PaCCSC から分担研究費が分配され、それにより RN を雇用している。登録数の見積もりを事前に PaCCSC に申告し、分配資金の見積もりを行う。1 症例の 1 日分の介入あたり、AU\$300 の分担研究費が施設側へ分配される。(最大 1 症例あたり AU\$4000 が分配される)。参加施設は、分担研究費でコーディネーターや RN を雇用する。(フルタイムの週 5 日ではない)。登録数に応じて中央から研究費が分配されることが、RN の雇用維持に役立っており、試験実施の動機付けにもなっていると考えられる。

Calvery が 5 年前に参加施設に加わった際、PaCCSC は、SI については週に半日の研究のための時間 (protected time) を、RN については週に 2 日の研究業務をそれぞれ保証した。各施設は、SI の関心や施設の特性に応じて参加する研究を決定する。(全施設が全研究に参加するわけではない。)

2. 臨床試験の実施に関する詳細について

2. 1. スクリーニングおよびインフォームド・コンセントの取得方法

スクリーニングと登録の比率は 6:1 程度。スクリーニングは RN の仕事である。

患者の入院時に「PERMISSION FOR RESEARCH CONTACT」への記入を依頼し、試験への関心や参加の意思を把握する。おおよそ 95% の患者は、RN から試験参加に関して説明がなされることを承諾する。患者が断った場合は、カルテの表紙に緑のシールを張り、試験参加に興味がないことを Staff の間で共有し、以降、試験参加に関する説明は一切行わないようにする。

試験参加についての説明は、RN と SI が行う。Karnofsky Performance Scale (KPS) が 30% 以下の患者にはリクルートを行わない。代理人による同意 (proxy consent) は、せん妄などの認識機能に障害がある患者に対して必要とされ、本人だけでなく家族からも同意を取得する。それ以外は基本的に行っていない。せん妄を対象とした臨床試験の場合、せん妄が改善した後にもう一度患者本人に同意を取る。そこで却下されたら試験から脱落となる。当然のことながら、患者意志を最優先し、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合には速やかに介入を中止やその他の処置を行う。試験参加による患者の経済的な利益はない。その一方で、試験に参加する事で、医師や看護師から診察に対してより細かい注意を払われるという利点があり、それが患者の試験参加の動機の 1 つとなっている。参加した患者からのフィードバックは肯定的なものが大半。家族からクレームがついた場合は、SI が直接対応する。

2. 2. ランダム割付の方法

PaCCSC から各参加施設の薬剤部に割付表が分配され、薬剤部にて割付が行われる。PaCCSC の試験は二重盲検で行われるため、PaCCSC 本部、SI/RN、患者には割付群が知らされない。重篤な有害事象 (Serious Adverse Event: SAE) が発生した際の緊急の対応に備えて、SI に割付群が記された封筒が登録患者ごと

に配布されるが、何も起こらなければ、試験終了まで開封されることはない。

2.3. 症例報告について

RN が紙 CRF (Case Report Form: 症例報告書) に記入した上で、CareSearch に入力する。記入済みの紙 CRF も回収し、PaCCSC の担当者が CareSearch 上の入力データと突き合わせ確認を行う。

3. データセンター業務について

3.1. 有害事象報告の体制

急送報告の対象として取り扱う SAE の規準をプロトコールに明記することにより、① 原病の悪化による AE (予期されるのもので、死亡も含む) と ② 予期されない有害事象 (Adverse Event: AE) の取り扱い (施設からの報告の要否、倫理委員会への報告の要否、効果安全性評価委員会での評価) を区別する。すべての死亡例を急送報告の対象とはしていない。これは、倫理委員会との事前交渉/合意により可能となったが、オーストラリアでは倫理委員会からの承認があれば規制当局からの承認は必要ない。SI がプロトコールに規定された規準に従い、臨床経過の要約から、原病の悪化 (予期されるもの) か予期されない AE かを判断し、通常報告と急送報告と分けて報告する。

① 原病の悪化 (PD) と判断された SAE の場合

通常報告として CareSearch を通して PaCCSC Central Coordinating Office に報告する。National project officer がすべての報告書に目を通し、SAE の規準に抵触していないか審査する。予期されない AE の疑いがある場合は、施設に問い合わせ、詳細の報告を求める。すべての SAE は 6 ヶ月 1 度 (死亡例は 10 例ずつ)、Data Safety & Monitoring Committee (DSMC) に報告する。

② 予期されない AE と判断された SAE 場合

SAE が発生した場合、SI は、48 時間以内に方法を問わず (CareSearch、FAX、メール、電話)、PaCCSC Central Coordinating Office に報告する。CareSearch により報告がなされた場合、直ちに Email が来るようになっており、すぐに確認できる対応が取られている。SI からの報告は直ちに IDMC と各参加施設の Ethics committee、Scientific committee に送られる。両 committee で報告内容の審査を行う。(両 committee はお互いに機能を監視できる体制が取られている。) 割付群の情報が入った封筒が site investigator と project officer に配布されており、緊急処置を講じるために、割付群の開示が必要と判断された場合のみ、開封する。

4. 電子的なデータ収集 (Electric Data Capture: EDC) システムについて

4.1. CareSearch

CareSearch は 2006 年よりスタートし、オンライン上で EDC システムの機能を提供するだけでなく、緩和ケアに関する情報やリソースを医療者や患者、家族等に向けて提供している。PaCCSC では、CareSearch の Research Data Management System (RDMS) という EDC システムを使用しているが、PaCCSC 以外の研究でも使用されている。CareSearch の RDMS は、米国 Checkbox Survey 社 (<http://www.checkbox.com/>) のソフトウェアをカスタムして作成された。

4.2. RDMS

調査研究からランダム化比較試験まで広く使用される。電子 CRF の作成にあたっては、フォームやライブラリを活用することができる。電子 CRF の作成等は利用者側で行う。質問があれば、トレーニングや Email で対応している。電子署名の機能はない。変更履歴は最後の履歴のみ表示される。また、ID/PW はログイン時にのみ要求される。

5. 個別の試験と分野について

5.1. RAPID study (第 IV 相試験 - ファーマコビジランス)

Project officer が週 3 回勤務で RAPID study の進捗管理を担当している。現在は 9 か国、32 施設が登録に参加しているが、100 施設の参加を目標にしている。参加施設になるためには、施設の体制と研究の実施に関する資料を提出する。RAPID study には特定の予算はついていない。参加施設に対しても研究費の配分はなく、患者登録の参加施設での説明も行っていない。各施設のインセンティブは RAPID study の枠組みの中での評価だけである。新しい薬剤の登録を開始する際には、数施設で数人の患者に対して Pilot study を行う。

各薬剤に特化したプロトコールは作成しておらず、試験全体像のみが記載されたマスター・プロトコールが存在する。(経費を最小限に抑えるため) サンプル数は、3 ヶ月の登録期間で 80 症例を目標にしている。1 つの薬剤で登録が完了したら、次の薬剤の選択し、登録を開始する。各薬剤に対して Subcommittee を作る。誰が Chair になるかは特に決まっていない。まれな有害事象の発生率を検証する一般的な第 IV 相のデザインではなく、観察による探索研究として位置づけられている。そのため、サンプルサイズも小さい。薬剤によって T1, T2 (評価する日) が異なってくるため、各薬剤により評価日を設定する。薬剤の選択にあたっては、参加施設の希望を優先し、プライオリティは参加施設の多数決によって決める。

5.2. 生物統計家の役割

ランダム割り付けは、基本的に割付表を施設に送る方法で対応している。使用している統計ソフトは、Stata、SPSS、R で、SAS は使用していない。RAPID study は、稀な副作用の有無を確認するためではなく、探索研究としてサンプルサイズを設定している。

5.3. 医療経済学者の役割

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) のリストへの追加 (保険収載) のための申請にあたっては、費用対効果に関するデータの提出が必要で、医療経済学者の関与 (研究デザインや収集データ等に関するアドバイス) が求められる。コストデータの例: 入院費用、薬剤費、有害事象に関する費用、受診のための交通費等。コストデータの収集の例として、患者の同意を得て、処方データなどに直接アクセスする方法もとられる。治療終了からどのくらいの期間をコストに含めるか、という問題がある。死亡率が高い場合は 2 週間とした。コストデータの範囲を決めるにあたっては、Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) のガイドラインを参照する。QALY や EQ-5D は緩和ケア領域には適さないため使用していない。ケタミン試験では、QOL を EORTC QLQ-C15-PAL で測定した。費用対効果は cost per respondent とした。比較対照の選定は PBAC が行う。