

2. 緩和ケアにおける臨床研究

A. 黎明期から現在まで

森田達也

(聖隷三方原病院 緩和支援診療科)

はじめに

本稿では、緩和ケアにおける臨床研究のこれまでの流れを振り返る。お行儀の良い類似の内容は他書に書いているため^{1~4)}、本稿ではややナラティブな思い出話を書くことをお許しいただきたい。緩和ケア研究の黎明期に何を考えて何が行われていたのかを率直に記したい。緩和ケアの臨床研究全体の流れを図1に示す。

筆者が研究をしようと思うようになったきっかけ—1990年代前半

筆者はもともと「研究者になろう」と思ってホスピスで働くことを志したわけではもちろんな

かった。1990年代にホスピス・緩和ケアを志した多くの医師（筆者と同世代だと、木澤義之、池永昌之）がそうであったように、「苦しんでいる人がいて医師が必要らしいが、ターミナルケアをやる医師というのはいないらしい。何か役に立てることもあるだろう」と思って、ホスピスに入ったのが始まりである。

当時の参考書といえば、WHO方式がん疼痛治療法を日本語に訳したものや、淀川キリスト教病院ホスピスのマニュアル、それと、取り寄せた英語（筆者が使っていたのはオーストラリア）のマニュアルであった。オキシコドンもフェンタニル貼付薬もガバペンチンもなく、モルヒネ徐放薬も販売されて間がなかった。したがって、（現在では使っている施設は少数派だろう）モルヒネ水を

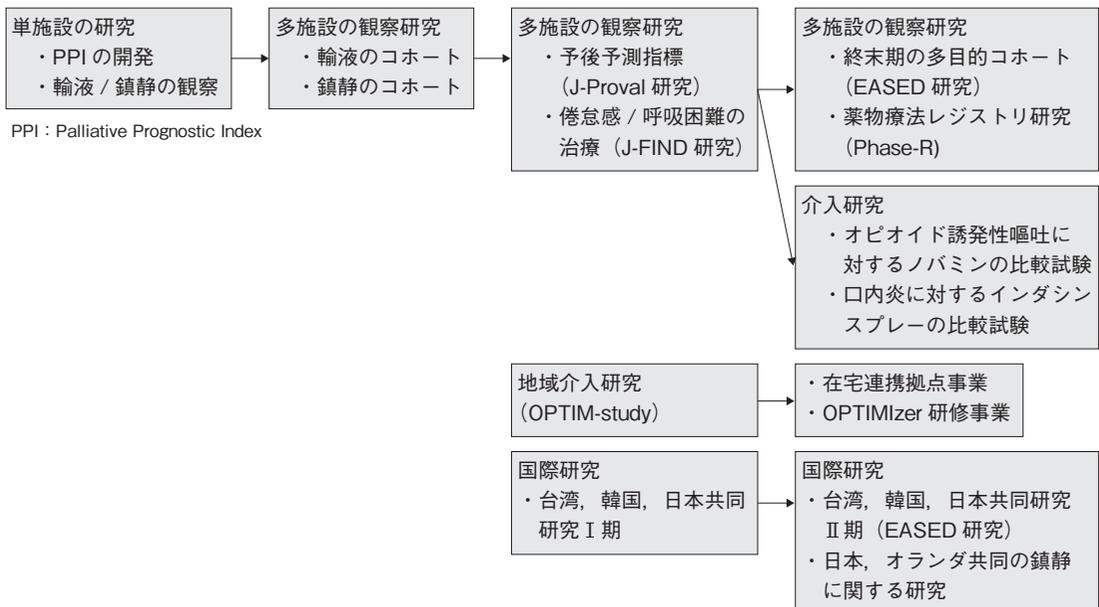


図1 緩和ケア臨床研究—黎明期から現在

調剤して投与するのが主たる鎮痛法であった。

さて、何年か臨床経験を積んでいくと、筆者はある「壁」にぶちあたる。マニュアルや書籍に書いてあるとおりにするのだが、「予想より症状コントロールができない」のである。「80%鎮痛できる」といわれてイメージするものは、8割の人は痛みが「全く」なくなって、動けるようになってニコニコしている状態だったが、そういうわけではないようであった。たしかに、痛みを耐えられるくらいには鎮痛できるが、それでも、動きが制約されたり、ご飯を食べると痛くなったり、お風呂に入ると痛くなったり、それが、「80%鎮痛できる」の筆者が体験した真実であった。「80%で鎮痛できる」といわれればそのとおりではある。治療が比較的確立している疼痛でさえその状態で、呼吸困難、せん妄にいたっては、そもそもどういう方法で苦痛を緩和すればいいのか、どのくらいが治療ゴールなのかもはっきりしない状態であった。

筆者が最初に思ったのは、「これは自分の技術が足りないのではないか」ということであったが、先輩や同僚に聞いてもどうやらやっていることは標準的（という言葉は当時なかったので、普通にはできていない）らしい。そこで、ふと思ひ立ち、「外国ではどうなのだろうか？」と図書館に行ってMEDLINEを調べてみた。インターネットのない時代だったので、医学論文はMEDLINEというCD-ROMのつまった箱のようなものを読み込んで検索するのである。Pain, dyspnea, difficult（今ならrefractoryと打つところだ）、opioidと打ちこんでみると、出るわ出るわ、「苦痛が取れないからどうしたらいいか」という文献が多く見つかった。筆者にはこれはかなりの驚きだった。外国では自分の悩んでいることはもう解決されていて、痛みが取れない人などいないのだろうと思っていたら、そんなことはなく、自分の抱えている悩みは世界共通だったのである。

そこで、普段自分が感じているほかの疑問を入れてみたらそれも次々と、実は、世界でも回答がないものが多かった。輸液はするほうが苦痛は減るのかしないほうがいいのか、せん妄はどのような対応がいいのか、苦痛が取れないときに鎮静薬

を投与するのはどのくらいの頻度で必要で安全なのか……その疑問がすべて疑問のままそこにあった。悩んでいるのは自分だけではなく、自分の悩みは世界の仲間と同じであった。自分の勉強が足りない、それだけのことであった。そこで、よりよい方法を見つけるために研究「も」していこうと考え、研究方法を学ぶために国立がんセンター精神腫瘍学研究部の内富先生、明智先生に教えをこいながら（とはいえ、研究方法も決まったものはなにもなかったのに）、本当に試行錯誤で「研究」に取りかかるようになった。当時精神腫瘍学研究部は、終末期患者のquality of lifeに関わる臨床研究を行っている国内唯一の研究機関であった。

聖隷三方原病院での単施設の研究 — 1990年代後半

筆者が最初に取り組んだことは、まず、自分の施設でできるテーマ、自分にとっても重大な課題（=つまりは今自分が困っていること）、世界に回答がないものやってみることであった。ホスピスに勤めていた筆者は、家族から、「あとどれくらいでしょうか」と尋ねられて返答に窮することが多く、なんとか、それなりに余命を予測する方法はないのかと調べていた。もちろん、余命についての医学的推測をどの程度伝えるかはサイエンスの領域ではないことは分かっていたが、医師として「全く分からない」と、「だいたいどれくらいだ」と分かるのとでは、知った上でどうするか行動の点で深みが違うだろうと思ったのである。MEDLINEで（このころから徐々にPubMedになっていくが）調べていくと、医者の主観的な予測というのは、楽観的に予測しすぎるバイアスがつねにあり、より客観的な指標が求められているということが分かった。そこで、統計学的なことを当時気楽に聞ける人がいなかったのに、なんとかそれなりに勉強して、Palliative Prognostic Index（以下、PPI）を開発した⁵⁾。ちょうど同じ頃、イタリアのMaltoniのグループが同じコンセプトでPalliative Prognostic Score (PaP Score) を発表しており、「自分の困っていること

は世界も困っていること」の確信を得た。幸いにも PPI はその後国内外の多施設研究によって予後予測の標準的な指標の1つとされるようになったのは周知のことである。

このほか、自分にとって切羽詰った課題であった、輸液、せん妄、鎮静の（いまでいえば、予備的な）研究を自施設で行っていった。当時の研究体制は、ひとり事務局であり、診療が終わった合間に、夜間の呼び出しの合間に、普段の生活の合間に、計画書を書き、データを整理し、解析を行い、論文も書くという状況であった。

多施設コホート研究を始める— 2000年前後

1 施設での研究を進めながら、研究人生の転機となったのは、3次対がん戦略の厚生労働科学研究の研究班に声をかけてもらったことである。内富先生が班長の研究班は、今となっては珍しい10年の班研究であり、中長期的な視野で研究を組み立てることができた。5年計画で研究を考えられることは黎明期にはありがたいことであり、さらに、安定した研究費が確保されていたために研究補助員を1名継続的に雇用できた。研究補助員といえばなんとなくそれっぽく聞こえるが、簡単に言えば、データ整理はじめもろもろ筆者がなんとかやっていた仕事がオーバーフローしてきたので、病院に聞いた人材派遣会社を経由して、英検、エクセルワードパワーポイント、経理業務のできる人を探してもらったのがはじまりである。そのときの出会いが、その後今に至るまで筆者の関わったすべての研究の縁の下を支えてくれた鈴木千栄子さんである。彼女は次から次へと業務を効率化し、洗練してくれて、筆者の研究チームにはなくてはならない人となった。人の縁とは本当に不思議なものだと思つづくこの年になると振り返る。

さて、この時期、1施設ではできない症例数の必要な研究を行うことを課題とした。多施設研究の課題の1つ目は、切実な問題であった鎮静である。鎮静は定義もあいまいであったが、なによりも実証データがまったくなかった。それで、徐々

に他施設の状況も分かるようになってきたので、同世代の緩和ケア病棟の先生にお願いして、鎮静を受ける患者のコホート研究を行った。21の緩和ケア病棟の先生方が協力してくれて100名の患者の詳細にわたる観察を行うことができた^{6,7)}。

もう1つは安達勇先生が班長の輸液に関する研究班であった。この班では、同じ手法で、より広範囲、外科や内科の先生にもお願いして、輸液についてのコホート研究を行った⁸⁾。これらの研究では、いずれも世界で初めての知見を得ることができ、その後のガイドラインの作成や世界での研究の発展に貢献した。たとえば、鎮静の研究は世界でも最初の診療ガイドラインの根拠となったし、輸液の研究は結果が *Annals of Oncology* に掲載されたほか、その後行われた比較試験でのエンドポイントとしても採用されている⁹⁾。この経験から、緩和ケア病棟でも、少なくとも患者に侵襲のない観察研究は可能であるとの確信を得ることができた。成功の要因は、なんといっても、忙しい臨床のなかで、なんの見返りもないにもかかわらず患者の状況を日々記録してくれた仲間の先生方に尽きる。

地域介入研究の経験と事業化— 2007~2010年

さて、2007年にはいまとなっては昔のことだが、がん対策基本法の制定にあわせて、臨床研究はひとやすみの時代を迎える。当時厚生労働省の旗振り役であった加藤雅志のコーディネーターもあって、緩和ケアが戦略研究のトピックとなった。戦略研究とは、大型の政策研究であり、国家的に重要な課題を大規模なバックアップで行うというコンセプトで進められたものである。地域への介入として、2007~2010年まで介入が行われ、国際的に初めて患者、家族、医療者の包括的なアウトカム評価を得ること、「どうしてその結果を生じたのか」を解釈するためのプロセス研究が並行して行われている（ミクスドメソッドという）点がユニークであった。結果は、*Lancet Oncology* や *Journal of Clinical Oncology* に受理されたほか、国内向けには OPTIM report と呼ばれるかなりの

分量の冊子としてまとめられた^{10~12)}。

その頃の研究班と厚生労働省との連携がいまいちよくなかったこともあり、OPTIM 研究の成果ががん対策にダイレクトに生かされなかったのは残念であるが、施策は研究成果だけでもない諸般の事情で決まるものであるだろうからこれには寛容なところをもって接したいと思う。OPTIM レポートには、現在の緩和ケアの抱える課題（スクリーニングや地域連携など）がおおむね「予言」されており、いま見ても価値は損なわれていないようにみえる。

次世代コホート研究への継承—2012 年前後

さて、お祭りさわぎが一段楽した頃、中断していた臨床研究を再開することとした。これまでの研究は筆者が中心となって（エンジンとなって）行ったものが多かったが、左右を見れば若い緩和ケア臨床家が研究をしたいという雰囲気待ち構えている。そこで、世代を代えるという点から、2つのコホートを構築した。これらのコホートの特徴は、筆者が事務局長風にスーパーバイズする役割を担いながらも、「より」若手の医師が研究責任者となり、しかも、1つの研究で参加した医師が複数の課題を同時に受け持つという体制（多目的コホート）にしたことである。これによって、1つのデータベースを作成した後に、患者を登録した研究協力者がそれぞれの関心のあるテーマの研究を進めることが可能になった。

1つは終末期患者の生命予後の予測指標の検証を主目的とした研究で J-Proval 研究と名づけた。2012 年から 2014 年にかけて、国立がん研究センターのがん研究開発費（木下寛也班長）を基盤として実施された。19 の緩和ケアチーム、16 の緩和ケア病棟、23 の在宅サービスから合計 2,426 名が登録された大規模コホートである。主な結果は Eur J Cencer に受理されたほか、Lancet Oncology をはじめとする多くの雑誌に受理された付帯研究が行われた^{14~17)}。現在もこのデータベースをもとにイギリスとの共同解析を実施しており、みんなの努力が実ったコホートだと思う。

もう1つは、倦怠感・呼吸困難に対するステロイドや、呼吸困難に対するモルヒネの効果予測因子を探す J-FIND 研究である。J-FIND 研究は目的の異なる4つのコホート研究を一体化して運営しそれぞれ 100~200 名の患者を登録した^{18~20)}。本研究は予算の切れ目であったために、複数の民間研究費をつなぎながら実施していた。4つの研究の責任者が協力しあって、みなで助けあう雰囲気を作っていたことがなんとといっても大きい。

次世代コホート・レジストリ研究、介入研究—現在

2017 年現在では、次世代コホートである EASED（終末期の多目的コホート）研究や、レジストリ研究の Phase-R（薬物療法レジストリ研究）が行われているほか、長年の懸案であった比較試験についても、オピオイド誘発性嘔吐に対するノバミンの比較試験、口内炎に対するインダシンスプレーの比較試験が現時点で完遂するなど、わが国の緩和ケア研究はゆっくりではあるが少しづつ確実に「発展」しているといえる。現在の状況については本書の別論文を参照されたい。

追加—国際研究の発展

国外に眼を向けてみると、緩和ケア研究の進んでいるヨーロッパ、米国（の一部）、オーストラリアから学ぶべきことはたしかに多いが、一方で、東アジアのなかで日本が果たすべき役割を見直す機会も多くある。日本はなんとといっても東アジアの中では緩和ケア研究の進んでいる国であり、財政面でも恵まれた環境にある。

ホスピス緩和ケア財団の支援を受けて、国際研究を促進するプロジェクトが行われた。日本、台湾、韓国で最初は医師調査を行い、「実際に動かしながら」連携体制を作っていく、現在は、EASED 研究に引き継がれている^{21, 22)}。台湾の窓口は国立台湾大学の Cheng 先生、韓国の窓口は Dongguk University の Suh 先生である。2人とも米国での留学経験があり、コミュニケーション面で（英語さえできれば）苦労しないのがなんとといっても大

表 1 主要な医学雑誌に掲載された日本からの緩和ケア領域の研究

主要な著者	掲載雑誌	研究デザイン	結果
山田, 森田	Cancer 2017; 123	コホート	精度の高い簡便な予後予測指標を開発した。
前田, 森田	Lancet Oncology 2016: 17	コホート	鎮静が生命予後に与える影響の推定を行った。
浜野, 森田	Cancer 2016; 122	コホート	在宅ホスピスのほうが病院よりも生存期間が長い(短くない)ことを示した。
馬場, 前田, 森田	European Journal of Cancer 2015; 51	コホート	予後予測指標の比較検証を行った。
木下, 森田	Journal of Clinical Oncology 2015 ; 33	地域介入研究	死亡場所ごとの quality of life の詳細を明らかにした。
藤森, 久保田, 勝俣, 内富	Journal of Clinical Oncology 2014: 32	比較試験	コミュニケーショントレーニングにより患者の抑うつが減少することを示した。
森田, 宮下, 山岸, 江口	Lancet Oncology 2013: 14	地域介入研究	地域緩和ケアのアウトカムの向上とそれをもたらすプロセスを明確にした。
福井	Annals of Oncology 2011: 22	調査研究	在宅の遺族は紹介の時期が遅かったと認識していることを示した。
新城, 森田, 宮下, 恒藤	Journal of Clinical Oncology 2010: 28	調査研究	看取りの場面で進められる医師の行動を遺族の視点から明らかにした。
宮下, 平井, 森田	Journal of Clinical Oncology : 2008: 26	調査研究	日本での緩和ケアの質評価の継続的推移を報告した。
宮下, 三條, 森田, 内富	Annals of Oncology 2007: 18	調査研究	日本における good death の概念を明らかにした。
森田, 池永, 木澤, 内富	Journal of Clinical Oncology 2005: 23	調査研究	緩和ケア病棟の遺族は紹介の時期が遅かったと認識していることを示した。
兵頭, 天野, 奈良林, 高島	Journal of Clinical Oncology 2005: 23	調査研究	日本における代替療法の現状を報告した。
森田, 兵頭, 安達	Annals of Oncology 2005: 16	コホート	終末期の補液が 1 L を超えると体液過剰の苦痛が増えることを示した。
森田, 明智, 木澤, 内富	Annals of Oncology 2004: 15	調査研究	抗がん治療を伝えるときにすすめられる医師の行動を明らかにした。
福井	Cancer 2004: 101	調査研究	自宅死亡の決定要因を明らかにした。
森田, 明智, 千原, 内富	Journal of Clinical Oncology 2002: 20	調査研究	鎮静(セデーション)に関する腫瘍医の考え方を明らかにした。
森田, 志真, 安達	Journal of Clinical Oncology 2002: 20	調査研究	終末期の輸液に関する腫瘍医の考え方を明らかにした。

きい。将来的に、日本で比較試験などハードルの高い試験が行えるようになったとき、東アジアでも協力して行えれば本当によいと願っている。

まとめ

日本から主要な医学雑誌に出版された緩和ケア領域の研究を表 1 にまとめた。これをみると、初期には調査研究が多いが、徐々に、コホート研究や介入研究が増えていることが分かる。日本の緩

和ケアの研究は派手ではないものの徐々に進んでいるとあってよいだろう。

緩和ケアは間違いなく研究が必要な領域である。経験を通して必要なものは、なんとであっても、思いを共通にできる仲間である。ものごとの道理を知るには達成された後に残ったことではなく、どうしてそれが達成された(されなかった)のかの本当の真実(裏の事情といってもよい)を洞察することがなにより大事である。

個人が研究のすべて(ほとんど)を率いていく

ような時代は終わろうとしている。黎明期の緩和ケア研究の経験を思いおこしながら、緩和ケアの臨床研究を前に前に、楽しみながら（というのもおかしいのかもしれないが、長く続くように）すすめてもらいたい。

最後に、筆者の昔話のようなこぼなしに目を通してもらったことに感謝する。

文 献

- 1) 森田達也：臨床をしながらできる国際水準の研究のまとめ方—緩和ケアではこうする。青海社, 2011
- 2) 森田達也：緩和ケア領域における臨床研究 過去, 現在, 将来. (特集：緩和医療のエビデンスと実際). 腫瘍内科 10 (3) : 185-195, 2012
- 3) 森田達也：国際的に最大規模の地域緩和ケア介入研究が明らかにしたもの—OPTIM-studyの意義. ペインクリニック 36 (別冊秋) : 5689-5700, 2015
- 4) 森田達也：緩和医療EBMアップデート—研究の背景や枠組みからその全体像を理解する. (特集：緩和ケア—全入院患者に緩和ケアを). Hospitalist (4) : 1063-1069, 2014
- 5) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S : The Palliative Prognostic Index : a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 7 (3) : 128-133, 1999
- 6) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al : Japan Pain, Palliative Medicine, Rehabilitation, and Psycho-Oncology Study Group. Efficacy and safety of palliative sedation therapy : a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. J Pain Symptom Manage 30 (4) : 320-328, 2005
- 7) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al : Japan Pain, Palliative Medicine, Rehabilitation, and Psycho-Oncology Study Group. Ethical validity of palliative sedation therapy : a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. J Pain Symptom Manage 30 (4) : 308-319, 2005
- 8) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al : Japan Palliative Oncology Study Group. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Ann Oncol 16 (4) : 640-647, 2005
- 9) Morita T, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. J Palliat Med 8 (4) : 716-729, 2005
- 10) Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, et al : Effects of a programme of interventions on regional comprehensive palliative care for patients with cancer : a mixed-methods study. Lancet Oncol 14 (7) : 638-646, 2013. doi : 10.1016/S1470-2045 (13) 70127-X.
- 11) Kinoshita H, Maeda I, Morita T, et al : Place of death and the differences in patient quality of death and dying and caregiver burden. Clin Oncol 33 (4) : 357-363, 2015. doi : 10.1200/JCO.2014.55.7355.
- 12) 『緩和ケア普及のための地域プロジェクト』 <http://gankanwa.umin.jp/>
- 13) Bruera E, Hui D, Dalal S, et al : Parenteral hydration in patients with advanced cancer : a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Clin Oncol 31 (1) : 111-118, 2013. doi : 10.1200/JCO.2012.44.6518.
- 14) Baba M, Maeda I, Morita T, et al : Survival prediction for advanced cancer patients in the real world : a comparison of the Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index and modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model. Eur J Cancer 51 (12) : 1618-1629, 2015. doi : 10.1016/j.ejca.2015.
- 15) Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, et al : Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval) : a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. Lancet Oncol 17 (1) : 115-122, 2016. doi : 10.1016/S1470-2045 (15) 00401-5.
- 16) Yamada T, Morita T, Maeda I, et al : A prospective, multicenter cohort study to validate a simple performance status-based survival prediction system for oncologists. Cancer 123 (8) : 1442-1452, 2017. doi : 10.1002/cncr.30484.
- 17) Hamano J, Yamaguchi T, Maeda I, et al : Multicenter cohort study on the survival time of cancer patients dying at home or in a hospital : does place matter? Cancer 122 (9) : 1453-1460, 2016. doi : 10.1002/cncr.29844.
- 18) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al : Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients : a preliminary multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 25 (4) : 1169-1181, 2017. doi : 10.1007/s00520-016-3507-5.
- 19) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al : Predictors of responses to corticosteroids for anorexia in advanced cancer patients : a multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 25 (1) : 41-50, 2017
- 20) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al : Predictors of responses to corticosteroids for cancer-related fatigue in advanced cancer patients : a multicenter, prospective, observational study. J Pain Symptom

- Manage **52** (1) : 64-72, 2016. doi : 10.1016/j.jpainsymman.2016.01.015.
- 21) Morita T, Oyama Y, Cheng SY, et al : Palliative care physicians' attitudes toward patient autonomy and a good death in East Asian countries. *J Pain Symptom Manage* **50** (2) : 190-199, 2015
- 22) Cheng SY, Suh SY, Morita T, et al : A Cross-Cultural Study on behaviors when death is approaching in East Asian countries : what are the physician-perceived common beliefs and practices? *Medicine (Baltimore)* **94** (39) : e1573, 2015. doi : 10.1097/MD.0000000000001573