

# 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団 事業報告書

## 日本・韓国・台湾 第2期共同研究事業

主任担当者 聖隷三方原病院 副院長 森田 達也

### I 事業の目的・方法

#### 1. 目的

日本・韓国・台湾の緩和ケア病棟に入院する終末期がん患者において、終末期医療の実態の3国間の差異を探索し、終末期がん患者の Dying process の諸症状の変化や治療の効果を明らかにすること。

#### 2. 研究デザイン

日本、韓国、台湾の3国の緩和ケア病棟 (Palliative Care Unit (PCU)) におけるコホート研究。入院時、入院1週間後、死亡時、その他死亡直前期に前向き観察を行うとともに、特定の症状に対して特定の介入を行った時にその有効性や有害事象、それらの予測因子に関する観察も行った。

#### 3. 治療プロトコール

本研究の治療内容は通常診療の範囲内で行なわれるものであり、本研究のために通常診療範囲を越えて行う介入はなかった。今回の観察研究の該当課題 (持続的な深い鎮静、疼痛に対するコルチコステロイド、呼吸困難に対するオピオイド持続投与、悪性消化管閉塞に対する薬物治療、腹腔穿刺など) では、診療ガイドラインや教科書に準じ、かつ各施設での通常臨床に沿って標準化された治療プロトコールを作成した。標準化された治療プロトコールの有効性や有害事象を評価することは、今後新規治療の有効性を検証する無作為比較試験を行う上での対照群を確立することに繋がる。

#### 4. 調査項目

- 入院時

患者背景、心理社会面、症状、意識状態・せん妄、全身状態の評価、Mental Test Score の評価、理学所見、血液検査所見、治療に関する項目を取得した。

- 特定の症状に対して特定の治療を行う時 (「中間データ」)

特定の症状に対して特定の治療を行う時に、「中間データ」として症状の前後比較や予測因子に関する項目を取得した。「中間データ」の例として、肺炎に対する抗菌薬、がん疼痛に対するコルチコステロイド、がん疼痛に対する鎮痛補助薬、悪性消化管閉塞に対する治療、喘鳴に対する抗コリン薬、呼吸困難に対するオピオイド持続投与、耐え難い苦痛に対する緩和的鎮静、腹水に対する腹腔穿刺などが挙げられる。

- 死亡直前期

Palliative Performance Scale (PPS) が 20 以下になった時点を観察開始時点として、死亡直前徴候 (下顎呼吸、四肢末梢のチアノーゼ、ほうれい線の垂れ下がりなど)、症状 (疼痛、呼吸困難、嘔気、経口摂取量、胸水、腹水、気道分泌物など)、バイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度、体温など)、医学的治療 (オピオイド、コルチコステロイド、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、気道分泌抑制薬、輸液など) に関するデータを毎日経時的に取得した。

- 死亡時

死亡日に、看取りの状況（立ち合いの人数など）、台湾で作成された望ましい死の尺度（患者の治療困難な認識、死亡することの認識、患者は自分の病気を十分に受け入れていたか、患者は自分の意思に従ってすべてのことを準備していたか、患者の苦痛は死亡前にどうだったか）、スピリチュアルな健康度（患者の気持ちは穏やかでいられたか）、症状（幻覚、せん妄重症度、ミオクローヌスなど）、安楽死の希望（早く死にたいという表出など）、終末期についての話し合い（患者・家族に「死が数日以内に差し迫っている」と伝えた時期など）、医学的治療（オピオイド量、輸液など）、鎮静（間欠的・持続的な深い鎮静の有無、使用薬剤など）、死因、Surprise questionなどのデータを取得した。

## 5. 解析

日本国内で計 22 施設から計 1600 人の患者登録を見込んだ。また、韓国・台湾から各 400 人の登録が得られると仮定すると、計 2400 人の入院時・死亡時データが得られると予測した。これら症例数は、3 国間で行う研究にも、国内で行う研究課題にも十分な数と考えられた。

研究課題の解析は、大きく以下の 4 通りに分類される。

- ① 【完全な横断研究】日本、韓国、台湾の 3 か国比較（度数分布）
- ② 【群分け・比較】入院時・死亡時のデータで群分けして全体で取るアウトカムを比較
- ③ 【中間データ】入院中に起きたイベントに関し、その直前、前後、後のデータを記録
- ④ 【PPS $\leq$ 20 以降の時系列データ】状態悪化後（PPS $\leq$ 20 以降）の時系列データを記録  
特に「時系列データ」の解析は複雑であり、生物統計家を含む解析チーム内で検討する。

## 6. 倫理的考察

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行なわれたものを解析する観察的研究である。日常診療の範囲を越えた診療とならない。したがって、患者に与える治療上の不利益は生じない。また、患者情報は欠損値などに関する照会が可能のように連結可能匿名化されたのちに共同研究者が解析し、氏名・患者 ID など患者が特定される情報は各施設外にもちだされないことにより個人情報保護する。

## II 事業の内容・実施経過

2017 年 1 月に本試験の患者登録を開始し、国内では同 12 月に新規登録を終了した。

2017 年 5 月にはマドリッドにて 3 国の研究者会議を行い、同 6 月には横浜にて国内参加施設の研究者を対象に中間報告会議を開催した。

2018 年 5 月にはベルンにて、同 6 月には神戸にて 3 国の研究者会議を行った。また、同 6 月には神戸にて 3 日間会議を開催し、国内の研究者と進捗を共有するとともに解析に向けた検討を行った。

また 1 年間にわたり、3 国間では 2 か月に 1 回の研究者会議（スカイプ）を開催、国内では全参加施設を対象に「月報」を発行し、研究の進捗を共有した。

## III 事業の成果

### 1. 研究組織の構築

研究組織の構築作業を経て、日本、韓国、台湾でそれぞれ 22 施設、11 施設、4 施設の PCU が参加の意向を表明した。また、本研究を East-Asian cross-cultural collaborative Study to Elucidate the Dying process (EASED) と呼ぶことにした。

### 2. 研究課題の確定

3 か国共通の課題として以下の計 7 課題が確定した（カッコ内は主な担当国）。実施可能性を高めるため、調査

票は A4 用紙で 2 枚相当の分量に限定した。

- 患者・家族との終末期の話し合いの実態に関する研究（日本）
- 苦痛緩和のための鎮痛の実態に関する研究（日本）
- スピリチュアリティと宗教性に関する研究（韓国）
- Objective Prognostic Score (OPS) の修正版の作成と妥当性の検証（韓国）
- 輸液が生命予後に及ぼす影響を探索する研究（台湾）
- 臨終時の状況に関する研究（台湾）
- 終末期の生活の質に関する研究（台湾）

日本国内では 3 か国共通の項目に加えて、より包括的な研究課題を扱うための項目を追加した（表 1 参照）。

### 3. 研究計画書（プロトコール）と調査票の確定

上記の通り 3 か国用、国内用の研究計画書を作成し、中央施設の倫理委員会で承認を得た。3 国の全参加施設の倫理委員会で承認を得た。

### 4. 結果

#### ● 研究体制の確立

全 37 施設（日本 22 施設、韓国 11 施設、台湾 4 施設）の緩和ケア病棟（研究分担者は日本で 65 名、韓国で 11 名、台湾で 4 名）にて研究を開始した。全施設で倫理委員会の承認を得て患者登録を行った。

#### ● 患者登録の完遂

日本国内では目標症例数の 1600 名の登録を達成した（計 1896 名）。韓国・台湾でもそれぞれ 407 名・333 名の登録を行い、3 国で計 2636 名の患者データが収集された。

#### ● 調査票の記入内容に関する参加施設への確認

現時点で国内では全登録者の調査票が事務局に返送され、韓国・台湾でもほぼ全数の調査票の回収を行った。返送された調査票に関しては欠損の有無を詳細に確認し、欠損等のある調査項目に関しては逐一参加施設の施設研究責任者に確認を行った。

#### ● データ入力フォーマットの統一と今後のデータマネジメントの方向性

韓国・台湾の研究者と協議し、3 国間でデータ入力用のフォーマットを統一して収集した調査票の入力を順次進めた。国内では全調査票の Excel への入力が完遂した。国内では統計担当の東北大学・山口拓洋教授や解析担当の共同研究者間で協議し、データのマネジメントの方向性を確認した。3 国でそれぞれデータマネジメントを行っているところである。

#### ● 付帯研究

共同研究者から、収集したデータを用いて解析を行いたいという希望をいただいた。当初予定していた付帯研究に追加で、新規の付帯研究も二次解析として行うことになった。

#### ● 解析

6 月の 3 国会議、国内会議で、各付帯研究の解析は、解析チームと相談しながら各付帯研究の責任者が中心となっていく方針とした。2018 年 12 月に解析チームで会議を開催し、生物統計家による専門的な解析を要する研究課題についても検討した。

## ● J-HOPE4 との連携体制の整備

2018年に行われた遺族対象のJ-HOPE4と一部データを連結することを予定している。遺族の想起のみによる従来の遺族調査に前向き観察研究から患者のデータが連結されることで、より質が高く臨床的意義の高い知見が得られると期待される。J-HOPE4の代表責任者である東北大学大学院医学系研究科の宮下光令教授とご相談し、両研究の連携体制を整備した。また、本研究に参加した全施設がJ-HOPE4に参加することを確認した。

## IV 今後の課題

### 1. データ入力・マネジメント

3国でのデータ入力は完成した。膨大なデータがあること、欠損項目についての対応は3国で具体的に足並みを揃える必要があることから、データマネジメントに当初の予定以上の時間を要した。しかし2018年度末にデータを固定し、2019年度に解析を行う準備が整いつつある。

### 2. 解析

従来の緩和ケアにおける大半の観察研究に比べてデータの量が膨大であること、研究によっては解析に専門性を要することから、3国でのデータマネジメントの協力と、生物統計の専門家との協働が不可欠である。臨床的に重要な知見を出せるよう、適宜生物統計の専門家の意見も聞きながら、解析・論文化・学会発表を進めていきたい。

### 3. 国内外での全体会議（2019年6月（横浜））

引き続き3国間でWeb会議を定期的で開催する。また、2019年6月の日本緩和医療学会学術大会の際は、国内の分担研究者と共に、研究の進捗や今後の解析・論文化・学会発表の方向性に関して共有する。

### 4. 今後の国際共同事業

本研究事業における協働を通じて、日本・韓国・台湾の研究者間で顔の見える関係ができた。お互いの文化や考えの相違を尊重しながら、共通の目的（東アジアの重篤な疾患を持つ患者さんにおける終末期ケアの向上）にむけて力を結束し、完遂まで協働できること。このように、国際共同事業に関する自信、自己効力感、安心感、信頼感を、国境を越え実感を伴って共有しえたことは、非常に有意義な経験だった。この枠組みに対する信頼感から、韓国・台湾からも今後の共同事業に対する期待とともに、国際共同を通してこそ解決できる重要な研究課題が提案されている。国際共同を通じて国内外の緩和ケア・ホスピスケアの発展に資するためには、本共同枠組みを基盤にして、今後どのような研究を行っていけばよいのかを熟考することも、今後の課題である。

## V 事業の成果等公表予定（学会、雑誌等）

2019年3-4月にデータを固定し、順次解析に着手する予定である。解析結果が出次第論文作成にも着手し、主に2019~2020年にかけて公表する予定である。

最後になったが、本研究は、国内外の研究者間の頻回の検討を通じて当初の予定通り登録を完遂し、データマネジメントを完遂できた。多施設が関わり、かつ多数の研究課題を内包する大規模な観察研究であるが、国内外の分担研究者や参加施設の医療者（多くの研究者が患者登録の担当者でもある）から多大な協力をいただいた賜物である。

本共同研究事業を通じて、日本・韓国・台湾の緩和ケア研究者間で盤石の連携体制と強固な信頼関係が構築できた。今後はこれまで培ってきた国際連携体制をさらに発展させ、ホスピスケア・緩和ケアを受ける国内外の患

者さん・ご家族のさらなる苦痛緩和と QOL 向上に向けて、研究を推し進めていきたい。

このような大規模な研究の遂行を助成いただいた日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団の皆様に、心から感謝申し上げます。

図 1. EASED 研究組織

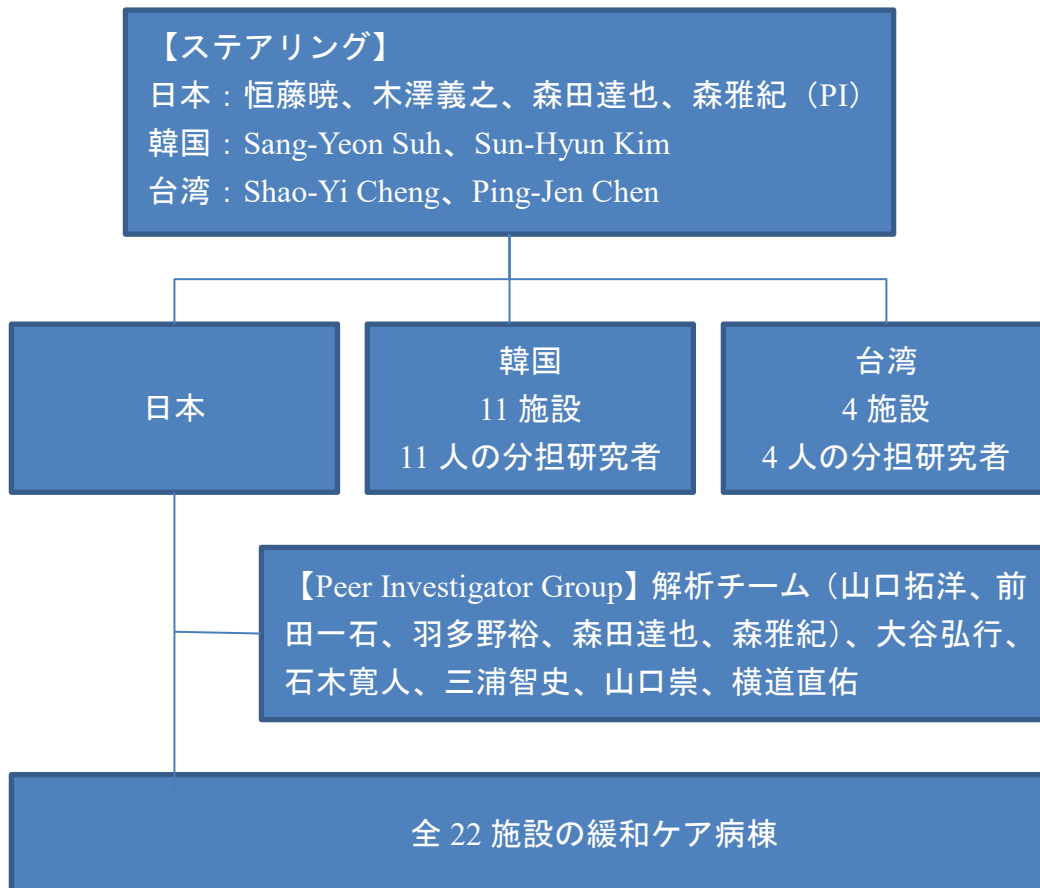


表 1. EASED 研究課題

課題番号	付帯研究課題名	担当者
<b>A</b>	<b>終末期医療の実態</b>	
A-1	患者・家族との終末期の話し合いの実態に関する研究	山口崇
A-2	終末期がん患者の Do-Not-Attempt-Resuscitation (DNAR) についての話し合いの現状	松田洋祐
A-3	苦痛緩和のための鎮静の実態に関する研究	前田紗耶架
A-4	スピリチュアリティと宗教性に関する研究	韓国
A-5	Objective Prognostic Score (OPS) の修正版の作成と妥当性の検証	韓国
A-6	輸液が生命予後に及ぼす影響を探索する研究	台湾
A-7	臨終時の状況に関する研究	台湾
A-8	終末期の生活の質に関する研究	台湾
<b>B</b>	<b>死亡直前期の徴候</b>	
B-1	終末期がん患者の死亡直前徴候の頻度と、「今日亡くなる」「3 日以内に亡くなる」の予後予測尺度に関する研究	森雅紀
B-2	急変による死亡に関する研究	伊藤怜子
B-3	下顎呼吸の頻度、予測因子、期間、臨床経過に関する研究	金石圭祐
<b>C</b>	<b>死前喘鳴</b>	
C-1	中等度以上の死前喘鳴に対する抗コリン薬や吸引の効果に関する研究	山口崇 木澤義之 坂下明大
C-3	I 型死前喘鳴と II 型死前喘鳴の差異に関する研究	山口崇 木澤義之 坂下明大
C-4	死前喘鳴の予測因子に関する研究	山口崇 木澤義之 坂下明大
<b>D</b>	<b>予後予測</b>	
D-1	がん患者の予後予測モデルの緩和ケア病棟における予測性能の検証および死亡直前期の予測性能の向上に関する研究	采野優
D-2	死亡直前期の予後予測尺度の妥当性に関する研究	浜野淳
D-3	特定の疾患における予後予測尺度の精度に関する研究	山口崇
D-4	Functional prognostication に関する研究	井上彰
<b>E</b>	<b>苦痛緩和のための鎮静</b>	
E-1	終末期がん患者に対する苦痛緩和のための鎮静の前向き観察研究～段階的な持続的鎮静と迅速な深い持続的鎮静～	今井堅吾、川口崇
E-2	短期間または長期間の深い持続的鎮静の予測因子に関する研究	今井堅吾
E-3	深い持続的鎮静施行中の輸液の有無による生命予後への影響に関する研究	前田紗耶架

E-4	心理実存的苦痛に対する鎮静に関する研究	前田紗耶架
E-5	深い持続的鎮静の対象症状の新規分類に関する研究	横道直佑
E-6	深い持続的鎮静は予後を短縮するかを探索する研究	横道直佑
E-7	鎮静によるコミュニケーション量の変化に関する研究	横道直佑
E-8	苦痛緩和のための鎮静に関連する要因に関する研究	伊藤怜子
<b>F</b>	<b>せん妄</b>	
F-2	終末期がん患者への抗精神病薬使用の安全性の検討	前田一石
F-3	終末期せん妄に関する医療者の説明や治療についての研究	内田恵
F-4	痛みと早期入院のせん妄との関係性についての観察研究	馬場美華
F-5	進行がん患者における痛みと軽度のせん妄の合併の際の薬物治療に関する研究	馬場美華
F-6	緩和ケア病棟で終末期がん患者に見られる「故人やあの世をみた体験」などの終末期体験に関する研究	鈴木梢
<b>G</b>	<b>輸液・栄養、悪性消化管閉塞</b>	
G-1	炎症-栄養関連の予後予測指標の妥当性の検証	三浦智史
G-2	緩和ケア病棟における進行がん患者の栄養サポートの実態と効果	天野晃滋
G-3	緩和ケアにおける進行がん患者の体重減少の臨床的意義	天野晃滋
G-4	緩和ケア病棟で発症した悪性消化管閉塞（malignant bowel obstruction : MBO）への治療に関する研究	天野晃滋
G-7	緩和ケア病棟における輸液減量と症状の関連に関する研究	廣橋猛
<b>H</b>	<b>感染症、内科的治療</b>	
H-1	終末期がん患者の肺炎に対する抗生剤治療の有無による生存期間の比較に関する研究	川島夏希
H-2	終末期がん患者の肺炎に対する抗菌薬効果の予測因子を同定する多施設前向き研究	小田切拓也
H-3	終末期がん患者の死亡直前期の発熱に対する抗菌薬・解熱薬の効果に関する多施設研究	小杉和博、西智弘
H-4	緩和ケア病棟における尿道カテーテル使用に関する調査	東端孝博
<b>I</b>	<b>身体症状</b>	
I-0	終末期がん患者の呼吸困難の自然経過に関する研究	森雅紀
I-1	終末期がん患者の呼吸困難に対するオピオイド持続投与の有効性やコミュニケーションへの影響に関する研究	森雅紀、川口崇
I-5	終末期がん患者における難治性のがん疼痛へのコルチコステロイドの有効性に関する研究	田上恵太
I-7	がん性腹水に対する腹腔穿刺・排液の経過に関する研究	伊藤哲也
I-8	皮膚自壊腫瘍と体表からの出血に関する研究	石木寛人
I-10	終末期がん患者の症状、意向、治療についての年齢層別比較に関する研究	坂下明大
I-11	がん患者におけるオピオイドのケミカルコーピング、および重度の物質使用障害（嗜癖）の頻度および予測因子の探索研究	馬場美華
I-12	1. 終末期がん患者における難治性の腹痛・腹部膨満感へのリドカイン	田上恵太



	<p>の有効性に関する研究</p> <p>2. 終末期がん患者における難治性のがん疼痛へのケタミンの有効性に関する研究</p>	
I-13	ホスピス・緩和ケア病棟における稀な症状の頻度	西島薫
I-14	終末期がん患者における症状を伴う血糖異常に関する研究	清水啓二
I-15	緩和ケア病棟への入院時と死亡時のオピオイド量に関する研究	沖崎歩、三浦智史、廣橋猛
<b>J</b>	<b>バイタルサイン</b>	
J-1	終末期がん患者における死亡直前のバイタルサインの変化	平本秀二、菊地綾子
J-2	終末期がん患者の予後予測における 1)「ショックインデックス $\geq$ 1.0と意識障害」および「酸素飽和度」を追加した指標の外的検証：多施設前向きコホート研究	佐藤香、馬場美華
<b>K</b>	<b>その他</b>	
K-1	終末期がん患者の希死念慮および関連要因に関する研究	羽多野裕
K-2	緩和ケア病棟における転倒による事象に関する研究	大谷弘行
<b>T</b>	<b>時系列データ</b>	
T-1	死亡直前期の難治性疼痛に関する研究	里見絵里子

表 2. 2018 年以降の行動計画

時期	実施計画
1~3 月	調査票回収（～6 月）、データ整理・管理・入力
4 月	国内で追加研究課題の募集、J-HOPE4 事務局と連携の手順検討
5 月	学会期間中に 3 か国 PI 会議
6 月	月末に転帰確認終了→調査票回収完了、学会期間中に 3 か国 PI 会議、国内会議
7 月	各国で全調査票の回収完了、データ整理・管理・入力
8 月	データ入力完了
9 月	データクリーニング、適宜参加施設に問い合わせ
10 月	参加施設・Peer・解析担当でデータ確認
11 月	データ固定、解析会議
12 月	解析（主研究の解析→付帯研究の解析）
2019 年 1 月	解析、報告書作成。国内外の学会に抄録提出。
2 月	解析
3 月	主研究の論文化→付帯研究の論文化