

第 43 回緩和ケアチーム抄読会

平成 22 年 2 月 19 日

担当 水島 仁

At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients

Alberto Alonso-Babarro et al. Palliative Medicine Feb 2010

Introduction

緩和的鎮静(palliative sedation: PS)は、特定の鎮静剤を用いることにより患者の意識レベルを低下させ、難治症状によってもたらされる耐えがたい苦痛から解放する。患者の病気が進行性、非可逆性であり、死が数時間から数日の間に訪れることが想定されている場合、連続的かつ深い PS は正当化されている。PS は倫理的にも法的にもよく受容されている介入方法ではあるが、PS が使用されている頻度は終末期患者の 3%~52%に留まっているという報告がある。この幅の広さは、鎮静の定義や終末期患者の治療が行われている状況の違いなどが考えられる。

現在、コミュニティでの PS の使用はわずかしら知られておらず、特に在宅で使用されている PS の報告は僅かであり、変化がある。すなわち、在宅での PS の発生率や、それを受けている症例、投与方法などは明確でなく、Rietjens らが在宅 PS の使用は近年増加傾向であることを示唆した。

PS、特に在宅 PS の懸念のひとつとして、患者の身体症状や精神的な苦痛に対する細心の評価になるべきではない、という意見がある。在宅 PS スタンダードが確立されれば、このような懸念を表明したり、医療従事者への意思決定のガイドのひとつになりうるだろうと考えられる。この後方視的研究では、自宅で死を迎えたがん患者の PS 使用の頻度、これらの患者に PS を用いた理由、PS を選択するまでの意思決定過程、PS の際に用いた薬剤について調査した。

Patients and Methods

Palliative home care team and study location

1998 年に設立されたスペインのマドリードに於ける在宅緩和ケアチーム(PHCT)でこの研究は行われた。このチームには医師 2 名、看護師 2 名、看護助手、非常勤のソーシャルワーカー、事務員によって構成された。PHCT には進行性、非可逆性のがんで重い症状の患者が、急性期病院、がん専門医、家庭医から紹介され、定期的にフォローしている。チームがフォローしている患者は大概が終末期がん患者であり、今回の研究ではそれらの患者のみ採用した。

At-home palliative sedation checklist and protocol

PS の適切使用を確認するため、PHCT は文献や専門家の意見を元にチェックリストを製作した。このチェックリストは、緩和ケアに焦点が置かれていない治療を中断する際の意思決定の提案として、また、PS を実施、モニターする際の詳細なプロトコルとして用いられた。我々はこのチェックリストを前方視野的に全患者に用いた。

難治症状とは、標準的な治療法が効果をあげなかったときにのみ診断される。例えば、患者のせん妄は、原因が治療可能（脱水など）ではなく、神経弛緩薬によって成功しない場合にのみ難治と判断される。呼吸困難を伴う患者では、オピオイドが最初に投与され、難治症状か否か見極めた。不安や **psychoexistential** (=精神存在的) 苦痛の場合、PS が開始される前に緩和ケアに明るい臨床心理士がコンサルトされた。

治療に関係なく、我々の PS チェックリストでは PS をミダゾラム（ドルミカム）から開始し、ミダゾラムが効果不良の場合レボメプロマジン（ヒルナミン、レボトミン）を用いる。もしミダゾラムとレボメプロマジンの両方ともに効果不良であった場合、フェノバルビタール（フェノバル）が次の選択肢として考慮される。すべての薬物は経皮下で投与される。経口や経皮的オピオイドは経皮下モルヒネに等価量でスイッチされる。制御不能の疼痛を認めたときのみ、オピオイド量が変更される。PS を実施中に継続必要な薬物はすべて経皮下で、等価換算され投与された。経腸 や非経口栄養は中止される。非経口補水の必要の有無は患者の状態によって判断した。必要な場合、生理食塩水を 1000ml/day 経皮下的に投与した。

患者の鎮静の程度は医師と看護師により **Ramsay sedation scale** を用いて一日 2 回確認された。鎮静の目標は症状コントロールであり、意識レベルの維持ではない。PS の最中、21 時まで医師はオンコール体制であり、それ以降の緊急時は家族が救急車を呼ぶことになっていた。患者は、必要に応じて、また、患者の家族の希望により病院に入院することになっていた。

Study design and data collection

2002 年 1 月から 2004 年 12 月までの PHCT の緩和ケアを受けたすべての患者のカルテを後方視的にレビューを行った。18 歳以上のがん患者でチームが一度でも訪問したことのある者は研究の対象とした。我々は **study group** を狭めるために、その内、家で亡くなった者だけに絞った。我々は患者の人口動態的および臨床的特徴を集計した。その他にも PHCT の PS 導入に対しての反応も集計した。我々はミダゾラム増量の必要性について研究し、ミダゾラム増量と若年齢、ベンゾジアゼピンの事前投与、鎮静の長さとの関係について研究した。最後に、患者の自らの終末期の状況の理解およびどのように PS が開始されたかも調査した。これは **Institutional Review Board of Primary Care Program** によって承認された。

Results

2002年1月から2004年12月までのPHCTは370人のがん患者をフォローし、緩和ケアの平均期間は63.9日、中央値48日だった。合計245人(66%)が自宅で亡くなり、125人(34%)は病院での死亡となった。

自宅で亡くなった者のうち29人(12%)はPSを使用した。表2に216人の自宅で亡くなった中でPS非使用者の特徴を記す。PS使用者の平均年齢(58歳)は非使用者の平均年齢(69歳)と比較すると低く、PS使用者の方が非使用者と比較すると自らの予後について認識していた可能性がある(86% vs 62%)。2グループ間でその他の違いは認められなかった。表3はPSの兆候：薬物、投与量、PSの平均期間について記す。最も頻繁な兆候はせん妄だった(18人：62%)。PSがミダゾラムで十分だった患者は27人(93%)、レボメプロマジンが必要だった者はわずか2人(7%)にとどまった。患者の死亡直前24時間で用いた平均量はミダゾラム73.88mg、レボメプロマジン125mgであった。我々はミダゾラム増量と若年齢、ベンゾジアゼピン事前投与、鎮静期間との関係に有意な差を認めなかった。PS開始から患者死亡までの平均期間は2.6日であり、我々は最終日の平均必要量、異なったPSの兆候によるPSの平均日数などに有意差は認めなかった。全患者で、症状コントロールは数時間で達成され、意識レベルはPS開始24時間以内にRamsay scaleで5以上となった。非経口補水は2人のみに実施、PS中に緊急コールは生じなかった。最終的にはPSを行った全患者は自宅で死亡となった。

13人(45%)の患者および家族はPSを使用するときに関与した。これらのうち6人はPS開始直前の意思決定そのものに直接関与し、7人はPS希望に関する意思がカルテに記載されていた。他の13人(45%)は家族のみが意思決定に関与し、3人の患者にはPSの意思決定についての記載がなされていなかった。

Discussion

我々が知るのところでは、本研究は在宅PSを行った最初の研究のひとつであり、PHCTによって安全性と有効性について明示したものである。確かに、PSを開始した全患者は自宅で亡くなった。我々が用いたチェックリストはその他の臨床医、研究医にとってPSの意思決定に用いられる簡便なツールとして活用されるであろう。

我々の研究では、自宅で死を迎えた12%の患者がPSを用いた。自宅でのPSの研究を行ったVetafriiddaらは、PHCTの協力を得てミランで行った研究で患者120人のうち63人(53%)が在宅PSを使用したと発表している。その他にもBulliら(フロレンス、1075人中120人：13%)の報告もある。

本研究ではPSの発生率は20-50%も著明に低かった。この差は2通りによって説明される。まず、入院患者は在宅患者より苦痛な症状が強い傾向にあり、その結果PSをより必要とする。もうひとつは、在宅患者は入院患者と比較し、せん妄による興奮が起こりにくく、その結果せん妄により導入されるPSが少ない可能性が考えられる。とは言うものの、PS

に関するその他の報告にもあるように、我々の研究でも、ハロペリドールや他の抗精神病薬に抵抗性なせん妄による興奮の結果 PS 導入する例が最も頻繁であった。

我々は PS 使用群と非使用群に性、原発巣、緩和ケアの期間、において有意差を認めなかった。しかし、PS 使用者は非使用者よりも若くかった(58 歳 vs 69 歳)。仮説として、若い患者の方が症状コントロールがより複雑で、より積極的治療が必要だと考えられる。PS を使用者はなぜ若い患者が多いかという仮説を確かめる為にさらなる研究が必要である。

PS の導入に対しては議論を呼んでいる。Classens らは 27%の研究で精神存在的苦痛により PS を導入したと報告している。このような兆候はラテンアメリカやアジアの研究で見られる。世界規模の研究ではスペインでは、精神存在的苦痛によって PS を導入したという割合がその他の国々と比較すると高いことがわかる。Fainsinger らはスペインのマドリードとカナダのエドモントンという 2ヶ所の緩和ケア施設に於いて、終末期がん患者の明らかな認知、情報公開などにおいて文化的な差を検証した。

エドモントンでは、患者とその家族はクリアな思考、変薬によってもたらされる傾眠・混乱、情報全公開に価値を置いた。また患者と家族の間での意思統一の面ではほぼ 100%統一されていた。その一方、マドリードでは、患者と家族の間での意思統一はおおよそ 50%程度にとどまった。患者と家族の間での意思統一が難しい場合、PHCT との連携もとりづらく、患者の難治性の症状の管理も困難であった。その結果、精神存在的な苦痛による PS がマドリードでは多くなったとも考えられる。スペインでも自身の診断や予後について、過去の研究と比較すると詳しく情報提供されており、その結果精神存在的苦痛による PS が減ったのではないかと推測できるが、さらなる詳細な研究が必要であろう。

临床上では具体的に PS については患者とその家族に対して話がされるべきであると提案されている。しかし、意思決定過程への関与や患者・家族への情報公開は研究によって程度にバラつきがある。例えば、Morita らはホスピスでの PS 使用者のわずか 7%しか PS は死期を早めたり眠気を生じる可能性があるという情報を知らされていなかった。他にも Chater らはイギリスでの PS における意思決定過程への関与について専門家に調査を行ったところ、患者の 50%、家族の 69%が意思決定過程に大きく関与したと回答した。Rietjens らは患者の 60%、家族の 89%ががん病院の緩和ケア施設における PS についての話し合いに関与したと回答した。緩和ケアチームは患者、家族ともに PS の意思決定に対して積極的に関与するように呼び掛けるべきであり、話し合いを事前に持つことにより、患者から余分なストレスや負荷を減ずることが可能である。

ミダゾラムは鎮静導入・保持するために 93%の患者に用いられたが、Mercadante らが行った前向きコホート研究では、ミダゾラム増量は死に近い時期に十分な症状コントロールのために必要であるとされているがミダゾラム増量は薬物に対する耐性が生じてしまった可能性も示唆される。ただし、本研究ではミダゾラム増量と若年齢、ベンゾジアゼピン事前投与、鎮静期間との関係に有意な差を認めなかった。2例でレボメプロマジンを用いたが、どちらの薬物でも十分な鎮静が得られた。

在宅 PS 使用群と非使用群で生存期間に有意差は認めず、これは他の研究結果と同等だった。つまり緩和ケア専門家によって注意深く PS を用いた場合、PS によって死期を早めたりはしないことが示唆される。

Limitations としては、まず、後方視的研究なため、活用できる情報が限られ、カルテ上データが欠落していた場合など、何らかのバイアスが生じた可能性があげられる。次に、1施設で研究を行ったため、PS の使用パターンが施設間で異なる可能性が考えられる。しかし、今回標準的チェックリストを用いたことにより、データ収集のバイアス等が最小限にとどまったと考えられる。最後に、サンプル数が少なく、重要な差を発見するには不十分だった可能性があげられる。

結論として、PS は死に至るがん患者の症状や苦痛に対して自宅で安全かつ有効な対応である。PS は PHCT によって提示されるべき基本的な対応であると考えられる。PS は在宅において家族や介護者が望む安らかな死を迎えられる唯一の方法ともなりえる。